

R. 6.130

a 391214

Tesis

I

17

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INFORMÁTICA  
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA INFORMÁTICA

Escalas, Modelos y Técnicas de  
Simulación en  
*Neurociencia Computacional*

Memoria de Tesis Doctoral  
presentada por  
Pablo Varona Martínez

Dirigida por  
Juan Alberto Sigüenza Pizarro  
Prof. Titular de Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial

Julio 1997

INF-Don-44



*Dedicada a Sole,  
que percibe la realidad  
mucho mejor que yo  
y siempre con infinita bondad.*



## Resumen

Esta memoria de tesis doctoral describe varias escalas de modelado de neuronas y redes neuronales con distinto grado de realismo:

- En la primera parte, se resume el estado del arte en neurociencia computacional, se especifican las diversas escalas de modelado de unidades y redes, se describen las técnicas de simulación y se plantean los problemas que surgen en los distintos modelos.
- La segunda parte presenta a XSim, un simulador de redes neuronales de libre distribución capaz de implementar modelos en una amplia escala de resolución. Este simulador facilita la tarea de construcción, ajuste y análisis de neuronas y redes. Esta parte expone también varias simulaciones construidas con XSim en distintos centros de investigación.
- En la tercera parte, se presentan tres nuevos modelos con un grado de realismo creciente: un modelo de red neuronal estocástica con correlaciones emergentes de largo alcance, un paradigma de integración y disparo que incorpora parámetros biológicos, y un modelo multicompartimental de neurona piramidal de la región CA1 del hipocampo.
- En la cuarta y última parte, se propone una técnica de simulación de los potenciales de campo externos y de análisis de densidad de fuentes de corriente que permite restringir el espacio de parámetros de los modelos multicompartimentales. Esta técnica contribuye también a una correcta interpretación del análisis de los potenciales de campo y las densidades de corriente experimentales.



## Abstract

This dissertation describes several scales in modeling neurons and neural networks, all of them with a different degree of realism:

- The state of the art in Computational Neuroscience is summarized in the first part. The different scales in neuron and neural network modeling are described as well as the simulation techniques. The emerging problems of the models are also discussed.
- In the second part XSim is introduced. XSim is a free-distributed neural network simulator designed to implement models in a wide scale of resolution. This simulator makes easy the task of building, tuning and analyzing neurons and networks. This part also shows different simulations built using XSim in several research institutions.
- Three new models with a increasing degree of realism are described in part three: a stochastic neural network model with emerging long range correlations, a integrate-and-fire paradigm incorporating several biological parameters, and a multicompartmental pyramidal neuron model for the CA1 region in the hippocampus.
- In the fourth and last part, a simulation technique for field potentials and current source density analysis is proposed to constrain the parameter space of multicompartmental models. This is also a most helpful tool for the correct interpretation of experimental field potentials and current source density analysis.





## Agradecimientos<sup>1</sup>

Quiero agradecer a Juan Alberto el haberme introducido en este campo, sus consejos siempre acertados y el apoyo que me ha brindado durante este tiempo.

Estaré en deuda con Alberto Cobas para siempre por todo lo que me enseñó durante mi primer año en el IIC.

Con especial cariño, agradezco a Oscar Herreras y José Manuel Ibarz el haberme mostrado la parte experimental y más realista de la neurociencia. Ha sido un placer trabajar con ellos y espero seguir haciéndolo durante mucho tiempo.

Doy las gracias a los usuarios de XSim, por poner su confianza en este simulador, por sus sugerencias y consejos para mejorarlo.

Agradezco a todos mis compañeros del IIC el afecto y la colaboración que me han ofrecido siempre. De todos ellos he aprendido cosas mucho más interesantes que las que están escritas en esta memoria.

Ana y Paco han compartido conmigo durante estos años un montón de ratos entrañables dentro y fuera de la UAM. Si tengo que estar orgulloso de algo es de su amistad.

Por supuesto, me convertiría en el mayor de los ingratos si no mencionase aquí a W. R. y Van den Budenmayer, por su constante inspiración.

---

<sup>1</sup>Este trabajo ha sido financiado por el M.E.C a través de la beca de FPI IN92-D34084002, y los proyectos de la DGICYT PB91/0045 y PB94/1257.



# Índice General

<b>I Planteamiento del Problema</b>	<b>7</b>
<b>Introducción</b>	<b>9</b>
<b>1 Escala de modelado neuronal</b>	<b>13</b>
1.1 Introducción . . . . .	13
1.2 Modelos abstractos . . . . .	15
1.3 Modelos de integración y disparo . . . . .	15
1.4 Modelos dinámicos simplificados . . . . .	17
1.5 Modelos Hodgkin-Huxley . . . . .	18
1.5.1 Modelos de neuronas equipotenciales . . . . .	19
1.5.2 Modelos multicompartimentales . . . . .	20
<b>2 Escala de modelado de redes</b>	<b>23</b>
2.1 Introducción . . . . .	23
2.2 Simulación de sinapsis . . . . .	23
2.3 Arquitectura de las conexiones . . . . .	25
<b>3 Técnicas de simulación</b>	<b>29</b>
3.1 Introducción . . . . .	29
3.2 Herramientas de simulación . . . . .	29
3.3 Métodos de integración . . . . .	31
3.4 Plataformas para la simulación . . . . .	32

<b>II</b>	<b>XSim</b>	<b>35</b>
4	El simulador de neurocomputación XSim	37
4.1	Introducción . . . . .	37
4.2	Historia de XSim . . . . .	38
4.3	Requisitos de trabajo . . . . .	38
4.4	Arquitectura del simulador . . . . .	39
4.5	Diseño compartimental de neuronas . . . . .	39
4.6	Ciclo de simulación . . . . .	42
4.7	Construcción de modelos . . . . .	43
4.7.1	Construcción de modelos realistas . . . . .	46
4.7.2	Construcción de modelos de integración y disparo . . . . .	48
4.7.3	Construcción de modelos artificiales . . . . .	48
4.8	Herramientas del simulador . . . . .	49
4.9	Ejemplos de modelos construidos con XSim . . . . .	49
4.9.1	Modelo de células beta pancreáticas . . . . .	49
4.9.2	Modelo del control motor en la médula espinal . . . . .	53
4.9.3	Modelo para el procesamiento de imágenes . . . . .	54
4.9.4	Otros modelos . . . . .	56
<b>III</b>	<b>Tres Niveles de Modelado Neuronal</b>	<b>57</b>
5	Modelo de unidades estocásticas	59
5.1	Introducción . . . . .	59
5.2	Modelo de red estocástica . . . . .	61
5.3	Estudio de la extensión de las correlaciones . . . . .	64
5.4	Análisis del modelo desde un punto de vista biológico . . . . .	66
6	Modelo de unidades de integración y disparo	69
6.1	Introducción . . . . .	69
6.2	Modelo teórico . . . . .	70
6.2.1	Simulación de los potenciales postsinápticos. . . . .	70

<b>ÍNDICE GENERAL</b>	<b>5</b>
6.2.2 Generación del potencial de acción . . . . .	76
6.3 Implementación computacional del modelo . . . . .	79
6.4 Ejemplos . . . . .	80
6.4.1 Modelo de visión binocular . . . . .	80
6.4.2 Otros modelos . . . . .	84
<b>7 Modelo multicompartimental de neurona CA1</b>	<b>85</b>
7.1 Introducción . . . . .	85
7.2 Modelos anteriores . . . . .	86
7.3 Modelo morfológico y parámetros electrotónicos . . . . .	86
7.4 Biofísica de la membrana . . . . .	89
7.4.1 Canales en el soma y las dendritas . . . . .	92
7.4.2 Canales del axón . . . . .	96
7.5 Comportamiento del modelo . . . . .	97
<b>IV Densidad de Fuentes de Corriente</b>	<b>103</b>
<b>8 Análisis de densidad de fuentes de corriente</b>	<b>105</b>
8.1 Introducción . . . . .	105
8.2 Fuentes de corriente en el tejido cerebral . . . . .	106
8.3 Aproximaciones del medio extracelular . . . . .	107
8.4 Análisis de DFCs en el modelo compartimental . . . . .	108
8.5 Validez de las aproximaciones en la región CA1 . . . . .	109
8.6 Método experimental de DFC . . . . .	110
8.7 Simulación de DFCs . . . . .	111
8.7.1 Tamaño de la población . . . . .	113
8.7.2 Distribución espacial de los somas . . . . .	114
8.7.3 Desincronización de la activación . . . . .	116
8.7.4 Distribución de las conductancias activas . . . . .	118
8.7.5 Ajuste del gradiente de conductancias . . . . .	121
8.8 Conclusión . . . . .	123

<b>Conclusiones</b>	<b>129</b>
<b>Apéndices</b>	<b>135</b>
<b>A Lista de simuladores de neurocomputación</b>	<b>135</b>
<b>B Ejemplo de fichero de construcción de red en XSim</b>	<b>137</b>
<b>C Ejemplo de fichero de definición de plantillas en XSim</b>	<b>139</b>
C.1 Fichero de prototipos . . . . .	139
C.2 Fichero de definiciones . . . . .	142
<b>Bibliografía</b>	<b>151</b>

## Parte I

# Planteamiento del Problema





# Introducción

*If the brain were simple enough to be understood,  
we would be too simple to understand it!*  
(grito anónimo en los grupos de neurociencia de Internet).

Santiago Ramón y Cajal contribuyó de una manera decisiva a establecer las bases para la comprensión del funcionamiento del sistema nervioso [Cajal, 1909]. Sus herramientas fueron las técnicas de análisis morfológico disponibles en su época (poco más que un microscopio) y su propio cerebro. Ramón y Cajal describió con un asombroso detalle la estructura de las neuronas, descubrió su independencia dentro del tejido nervioso y postuló el flujo de información a través de sus prolongaciones (dendritas y axones), reseñando la intrincada organización de su conectividad. Cien años después y con muchos más medios experimentales proporcionados por el avance de la tecnología, se ha progresado en el estudio de la función cerebral, aunque quizá no con los resultados deseados para tan largo periodo. Sin duda esto se debe a la gran complejidad del cerebro y de las unidades funcionales que lo componen.

La aparición de los ordenadores a mediados de este siglo supuso una revolución en todos los campos de la ciencia. Más concretamente, la simulación —en cualquier disciplina científica— se ha convertido en una técnica potente para implementar experimentos que por su coste en medios o porque presentan dificultades técnicas insalvables no se pueden llevar a cabo. Las simulaciones por ordenador permiten comprobar fácilmente las hipótesis de los modelos teóricos y ofrecer nuevos resultados que luego pueden ser corroborados experimentalmente.

Por otro lado, cada vez alcanzan un mayor desarrollo las redes neuronales artificiales [Hertz et al., 1991, Wasserman, 1993, Fausett, 1994], una rama presente en las ciencias de la computación desde sus orígenes. Surgieron de la investigación en inteligencia artificial en los años 40 y 50 como intento de utilizar las estrategias de computación del cerebro humano para mejorar el rendimiento de las aplicaciones informáticas en varias áreas. De forma sencilla, una red neuronal artificial puede describirse como un conjunto de unidades de procesamiento interconectadas entre sí. Las redes de neuronas artificiales se diferencian de

los algoritmos de computación tradicionales en que aprenden de un conjunto de ejemplos, en vez de ser programadas *ad hoc* para obtener una respuesta correcta. La información que contienen está codificada en los pesos de las conexiones sinápticas de la red y el aprendizaje consiste en la modificación de estas magnitudes. Así pues, las redes neuronales artificiales tienen ciertas analogías en su funcionamiento con los circuitos de neuronas presentes en los organismos vivos, sobre todo en lo que se refiere a las tareas de aprendizaje y memoria. Hay algunos paradigmas modernos que intentan mantener la inspiración biológica en sus diseños —Kohonen [Kohonen, 1995], ART [Carpenter y Grossberg, 1987], Neocognitron [Fukushima y Miyake, 1982]...—. aunque por lo general estas analogías acaban en seguida, especialmente en los paradigmas diseñados para optimizar al máximo la velocidad de aprendizaje de la red. Ha sido cuando estos algoritmos tradicionales han llegado al límite de capacidad (en cuanto a almacenamiento y generalización) cuando se ha intentado volver a los datos aportados por el estudio de los sistemas biológicos, para obtener inspiración en nuevos diseños. Propiedades como la discriminación espacial de las entradas dentro de la misma unidad, la codificación temporal de las señales, el diseño de arquitecturas de conectividad complejas, etc. . . podrían ser incorporadas en paradigmas artificiales para mejorar su rendimiento [Hoekstra y Maouli, 1995, Maass, 1996].

La investigación básica en el procesamiento de información que llevan a cabo las neuronas biológicas justifica en sí misma la existencia de modelos cada vez más realistas. Un hecho claro es que los datos morfológicos y fisiológicos experimentales obtenidos hasta el momento no son suficientes para descifrar cómo funcionan las neuronas y los circuitos en los cuales están integradas. Muchas veces los registros procedentes de distintos experimentos parecen inconexos o difíciles de conciliar. También es frecuente la coexistencia de publicaciones discrepantes relativas a la interpretación de estos experimentos. En casi todos los casos, quedan dudas del papel que pueden desempeñar los fenómenos observados en el procesamiento de información que tiene lugar en el cerebro, y se proponen hipótesis que habrán de ser comprobadas por futuros experimentos cuando la tecnología los haga posibles.

La simulación en neurociencia constituye una aproximación tanto cuantitativa como cualitativa para explorar las consecuencias funcionales que tiene la biología neuronal [Koch y Segev, 1989], y es un complemento perfecto para corroborar e interpretar los datos experimentales. Construir un modelo realista requiere reunir toda una serie de datos para lograr una simulación que sea consecuente con los fenómenos biológicos observados y desvelar la relevancia del papel que juega cada uno de ellos. El modelo, y en algunas ocasiones la propia agrupación de los datos, puede dar la interpretación coherente de los fenómenos y de sus causas. La simulación puede también sugerir la necesidad de realizar otro tipo de experimentos para aportar información inicialmente desestimada o ausente. La relación entre los experimentos y el modelado computacional es por tanto interactiva e interdependiente y va más allá de la sola intención de comprobar hipótesis teóricas.

La simulación realista tiene un grado alto de complejidad y los modelos no están exentos de un ingente trabajo teórico, de integración de datos, de implementación computacional e incluso de ejecución por parte de las máquinas. La neurocomputación es una ciencia multidisciplinar y hace uso de la biología, la bioquímica, la biofísica, las matemáticas y la informática para un objetivo común. Esto significa que a la hora de elaborar un modelo se requiera –por lo menos idealmente– la colaboración entre especialistas de estas disciplinas, y que cada uno haga un intento de entender el trabajo del otro, aunque en ocasiones sea sólo lo costoso que este trabajo puede llegar a ser. Es esta interacción pluridisciplinar uno de los aspectos que personalmente más me atraen de la neurociencia computacional.

Construir un modelo neuronal tiene varias etapas. El primer paso es escoger el nivel de resolución que se va a utilizar en la simulación. La estructura de la neurona, las variables de estado, los parámetros que controlan su comportamiento, la arquitectura de las conexiones, etc. pueden ser muy distintos en función del tipo de modelo escogido. El segundo paso es la implementación computacional del modelo, para la cual puede resultar ventajoso utilizar alguna herramienta de simulación que facilite esta tarea. El tercer paso es el ajuste del modelo y la comprobación de su estabilidad frente a variaciones dentro de las condiciones bajo las cuales está planteado. El cuarto paso es la ejecución de la simulación y el análisis de las conclusiones que se pueden sacar del modelo, ya sea para obtener información sobre un fenómeno biológico básico o el estudio de alguna característica susceptible de ser implementada en una red neuronal artificial.

El objetivo de este trabajo es el estudio de varios de estos niveles en la escala de modelado neuronal, así como de las técnicas de simulación que permiten su implementación y análisis. Concretamente, se estudiarán tres modelos cada uno con un grado de resolución distinto: un modelo abstracto que utiliza una conectividad realista para establecer correlaciones entre sus unidades ante la presencia de un estímulo coherente, un modelo de integración y disparo multicompartimental con simulación de potenciales postsinápticos en una escala intermedia de realismo, y un modelo detallado de la morfología y la fisiología en una neurona CA1 del hipocampo. Se pone un énfasis especial en lo interesante que resulta la interacción entre los distintos niveles de resolución puesto que cada uno contribuye significativamente en la investigación del procesamiento de información que tiene lugar en el cerebro.



# Capítulo 1

## Escala de modelado neuronal

### 1.1 Introducción

Cuando se pretende hacer un modelo de algún fenómeno en cualquier disciplina científica, lo primero que hay que elegir es el nivel de detalle con el que se va a trabajar. Para esto, entran en cuenta varios factores: la teoría desarrollada hasta ese momento, la disponibilidad de experimentos u observaciones, los medios para hacer la simulación...

Por supuesto, la situación ideal es aquella en la que se puede simular el fenómeno en cualquier escala de detalle, desde el nivel más fundamental hasta el más abstracto. Seguramente esto nos permitiría una comprensión completa del fenómeno y de todas sus implicaciones. Esa es la situación ideal, pero desgraciadamente también la más irreal. Normalmente se obtienen datos experimentales en un nivel determinado y se pretende hacer una interpretación del fenómeno en ese nivel y averiguar las consecuencias que tiene en uno menos fundamental.

Frecuentemente lo que ocurre es que se dispone de datos en varios niveles, pero estos datos son incompletos y a primera vista inconexos. En este caso, elegir la escala de resolución para el modelo es especialmente importante porque los niveles más fundamentales pueden introducir demasiados detalles subordinados que oscurezcan la visión correcta del fenómeno. A su vez, un modelo muy abstracto puede no aportar la información necesaria sobre la generación del fenómeno, ni de sus consecuencias frente a variaciones mínimas de las condiciones en las que se ha observado.

En el caso particular de la neurociencia computacional, se dispone actualmente de una amplia escala de resolución para plantear el modelado de neuronas y de redes neuronales. En los comienzos de la neurocomputación, había que conformarse con modelos neuronales de actividad simple y con pocos parámetros biológicos. Así eran los primeros paradigmas que utilizaron McCulloch y Pitts y que fueron la base de todo el desarrollo posterior de las redes neuronales ar-

tificiales [McCulloch y Pitts, 1943]. Se trataba de modelos con unidades básicas que recogían una serie de entradas ponderadas, las sumaban y a este resultado le aplicaban una función de transferencia simple. El valor de esta función de transferencia se comparaba con un umbral para decidir la salida de la unidad. En esta misma época surgieron los primeros algoritmos de aprendizaje –con plausibilidad biológica– como la regla de Hebb [Hebb, 1949]. Estos algoritmos proponen que la actividad correlacionada de las unidades sea el criterio para aumentar o disminuir los valores de los pesos sinápticos.

Paralelamente, en los años 30 y 40 Kenneth Cole había descrito las membranas celulares en términos de conductancias, corrientes y potenciales transmembrana [Cole, 1968]. Cole demostró que la conductancia de las membranas aumentaba drásticamente durante el curso de un potencial de acción. El desarrollo de las técnicas de fijación de voltaje permitió separar las corrientes transmembrana capacitivas e iónicas. Todo esto contribuyó a que a principios de los años 50, Alan Hodgkin y Andrew Huxley propusieran el primer modelo biofísico para la generación de los potenciales de acción en la membrana del axón gigante del calamar [Hodgkin y Huxley, 1952]. Este trabajo es la base de prácticamente todos los modelos realistas que se hacen en la actualidad.

Algo más tarde Wilfrid Rall desarrolló la teoría del cable [Rall, 1959, Segev et al., 1995] para la morfología arborizada de las neuronas, y elaboró un sinnúmero de modelos para el comportamiento pasivo de las dendritas. Esta teoría describe el comportamiento eléctrico de la morfología neuronal tratándola como si fuera un cable conductor. Con ella se consiguen encontrar soluciones analíticas a las ecuaciones de la propagación del potencial en situaciones pasivas con diferentes estímulos y condiciones de contorno. Este tipo de modelos con pocas aproximaciones son los más adecuados para estudiar las propiedades pasivas de las neuronas. Sin embargo, en muy pocas situaciones se pueden encontrar soluciones analíticas cuando se pretende implementar el comportamiento activo de los canales iónicos.

Inmediatamente después del desarrollo de la teoría del cable para las neuronas, surgieron los modelos compartimentales [Rall, 1964, Koch y Segev, 1989] que han supuesto la gran revolución dentro de la neurociencia computacional más realista. Estos modelos dividen la membrana de la neurona en varios compartimentos (tantos como requiera el nivel de resolución deseada), de forma que cada uno de ellos pueda considerarse isopotencial y represente la actividad de la membrana en ese lugar. Así el potencial en cada compartimento puede calcularse resolviendo el circuito eléctrico que contiene los componentes pasivos y activos de la membrana. Los compartimentos se conectan entre sí mediante conductancias de acoplo, lo que permite la simulación de la propagación del potencial a lo largo de toda la estructura.

Desde los modelos más abstractos de unidades de entrada-salida hasta los modelos multicompartimentales que explican la generación y propagación de la

señal en las neuronas reales, hay una escala amplísima de paradigmas neuronales. Poniendo un especial interés en los que se van a hacer referencia a lo largo de la memoria, las siguientes secciones describen brevemente los tipos de modelos más representativos en cada nivel de esta escala.

## 1.2 Modelos abstractos

En el contexto de esta memoria, se llama modelos abstractos o artificiales a aquellos que no simulan ningún parámetro real, aunque sí utilizan algunos aspectos cualitativos observados en los experimentos biológicos del cerebro ya sea en el comportamiento de las unidades o en la arquitectura de las redes: oscilaciones, sincronía de actividad, conectividad realista, auto-organización en el desarrollo, aprendizaje con plausibilidad biológica (hebbiano), etc. . .

En esta categoría se consideran los modelos de sistemas que utilizan todo tipo de funciones de entrada-salida abstractas, los modelos cognitivos [Levine y Aparicio, 1994], los modelos que simulan osciladores [Kopell y Ermentrout, 1986, Rand et al., 1988], los modelos de unidades estocásticas [Hertz et al., 1991], y algunos de los paradigmas de redes neuronales artificiales.

En general, la dinámica de estos modelos es sencilla y permite un análisis teórico para predecir su comportamiento en función de la arquitectura de la red en la que se integran las neuronas o de su función de aprendizaje para modificar los pesos sinápticos. En la figura 1.1A se muestra la dinámica temporal de un modelo de este tipo, con unidades estocásticas binarias que se presentará en el capítulo 5.

## 1.3 Modelos de integración y disparo

Con este nombre se designa a toda una familia de modelos neuronales - [Srinivasan y Bernard, 1976, Lansky y Musila, 1991, Antón, 1992, Maass, 1996]- en los que hay una variable dinámica que simula el potencial de membrana evolucionando en función de los estímulos recibidos hasta que supera un umbral (constante o dinámico), momento en el que se genera un disparo instantáneo (en forma de acción todo-o-nada). Después de este disparo binario, la variable de estado continúa su evolución subumbral.

La dinámica para la variable de estado que simula el potencial de membrana puede ser de muy diversos tipos: estocástica con empujes sinápticos, integradora con pérdidas ante la falta de estímulo (*leaky integrator*), realista con una descripción del potencial de membrana subumbral detallada desde el punto de vista biológico, etc. Esta variabilidad también está presente en la descripción

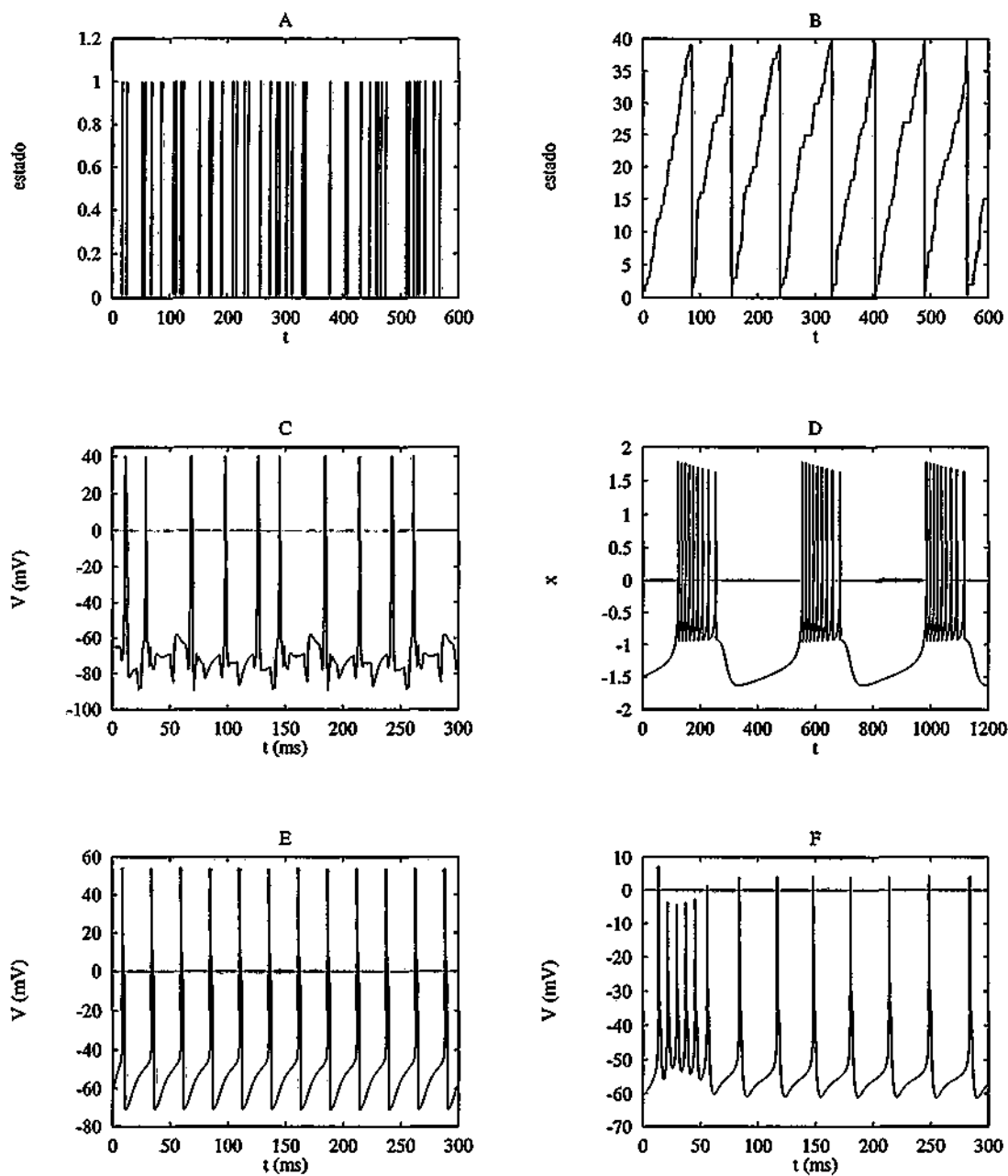


Figura 1.1: Evolución dinámica de la variable de estado en modelos con distinto nivel de resolución biológica. **A:** Evolución del estado en un modelo artificial de neurona estocástica binaria. **B:** Dinámica de un modelo de integración y disparo probabilístico. **C:** Potenciales de acción en un modelo de integración y disparo con simulación de potenciales postsinápticos. **D:** Potencial en ráfagas en el modelo dinámico simplificado de Rose-Hindmarsh. **E:** Potencial de membrana en un modelo H-H equipotencial con canales de Na y Ca. **F:** Potencial en el compartimento del soma en un modelo multi-compartmental de neurona CA1 del hipocampo.



formal del modelo: desde la utilización de autómatas finitos [Huerta, 1996] hasta el empleo de ecuaciones diferenciales ordinarias para la dinámica del potencial subumbral [MacGregor, 1993].

En la figura 1.1B se puede observar la dinámica temporal de un modelo de integración y disparo probabilístico [Hoffman et al., 1995].

Una estrategia particularmente interesante orientada a reproducir la evolución temporal del potencial de membrana de una neurona real es la utilización de las denominadas, en forma general, simulaciones fisiológicas [Antón, 1992]. Estos modelos utilizan funciones que modelan los potenciales post sinápticos ( $v_{pps}$ ). Las funciones  $v_{pps}$  son paramétricas y su forma exacta se obtiene ajustándolas a datos fisiológicos. La contribución al potencial sináptico de cada función se calcula multiplicándola por un factor de peso  $w_{ij}$ . Todas las contribuciones se suman linealmente junto con el potencial de reposo  $v_{rep}$  para obtener el potencial de membrana de la célula:  $v_{m_i} = \sum_j w_{ij} v_{pps} + v_{rep}$ . El potencial de membrana se compara con la función de umbral para determinar si la célula emite o no un potencial de acción. La función de umbral puede reflejar periodos refractarios y de hiperexcitabilidad [MacGregor, 1987]. El potencial de acción consiste en una despolarización instantánea que se impone en cuanto se sobrepasa el umbral. Este tipo de aproximación es apropiada, puesto que el efecto de los potenciales de acción en estos modelos es activar en forma de acción todo-o-nada las sinapsis de las neuronas receptoras. Además, el paso de simulación para los modelos suele establecerse aquí del mismo orden que la dinámica del potencial de acción. En el capítulo 6 se presentará un modelo de integración y disparo que utiliza esta aproximación. La dinámica típica de la variable de estado en este tipo de modelos puede observarse en la figura 1.1C.

Algunos de estos modelos de integración y disparo pueden reproducir características interesantes del disparo observado en las neuronas reales. En general, requieren muchos menos requisitos computacionales que los modelos más realistas descritos por ecuaciones diferenciales no lineales tipo Hodgkin-Huxley. Esto hace que sean particularmente adecuados para simular redes neuronales con un gran número de unidades, siempre que no se pretenda modelar con detalle el potencial de acción y que el paso de simulación sea mayor o igual que la duración de éste.

## 1.4 Modelos dinámicos simplificados

Existen otro tipo de modelos que describen la evolución dinámica del estado de las neuronas con ecuaciones diferenciales, pero con un grado de no-linealidad suavizado respecto a los modelos de Hodgkin-Huxley (H-H) [Tuckwell, 1988]. Dos de estos modelos son muy conocidos por su extenso análisis teórico en la bibliografía: los de Fitzhugh-Nagumo [Fitzhugh, 1961, Nagumo et al., 1962] y Hindmarsh-Rose [Hindmarsh y Rose, 1984]. Ambos reducen las no-linealidades

de los modelos H-H convirtiéndolas en no-linealidades polinómicas. Por ejemplo, el modelo de Hindmarsh-Rose se describe de la siguiente manera:

$$\frac{dx}{dt} = y - ax^3 + bx^2 + I - z \quad (1.1)$$

$$\frac{dy}{dt} = c - dx^2 - y \quad (1.2)$$

$$\frac{dz}{dt} = r(s(x - x_1) - z) \quad (1.3)$$

donde la variable  $x$  describe en unidades adimensionales el potencial de membrana, la variable  $y$  representa un conjunto de canales iónicos rápidos (del estilo de los de Na y K), y la variable  $z$  representa la dinámica de otro tipo de canales más lentos;  $a$ ,  $b$ ,  $c$  son constantes;  $I$  es la corriente de inyección aplicada;  $x_1$  es un voltaje de referencia;  $s$  es la escala de influencia del voltaje de la membrana en la dinámica lenta; y  $r$  es la escala de tiempo para la corriente lenta.

Estos modelos, al eliminar el alto grado de no linealidad de las ecuaciones H-H, disminuyen el tiempo de computación requerido por la simulación, y siguen reproduciendo los modos típicos de disparo de una neurona: estados de reposo, disparos repetitivos y disparos en ráfagas. Por supuesto, estos modelos no son los más adecuados si lo que se desea es reproducir la forma exacta de los potenciales de acción (como puede ser el objetivo de los modelos más realistas). Sin embargo, modelos como los de Fitzhugh-Nagumo y Rose-Hindmarsh reproducen propiedades cualitativas de los modelos de Hodgkin-Huxley que son interesantes para el comportamiento colectivo de las neuronas en una red. Por otro lado, la sencillez de las ecuaciones que los describen permite hacer un análisis del espacio de fases para encontrar los valores de los parámetros que determinan cada tipo de comportamiento.

La figura 1.1D muestra un comportamiento de disparo "en ráfagas" con el modelo de Rose-Hindmarsh.

## 1.5 Modelos Hodgkin-Huxley

Estos modelos pretenden simular de forma realista la fisiología de las membranas neuronales, sobre todo lo referente a la generación del potencial de acción. Los modelos tipo Hodgkin-Huxley describen el comportamiento de la neurona en función de la variable de estado mensurable experimentalmente —el potencial de membrana  $V$ — y de varias variables dinámicas que controlan las conductancias de los canales iónicos activos. La evolución dinámica del potencial se determina calculando las contribuciones de todas las corrientes que atraviesan la membrana de la neurona. Así, la descripción consta de un conjunto de ecuaciones diferenciales

acopladas que dan cuenta de la biofísica del transporte de iones a través de los cambios en sus conductancias. La mayor parte de estas aproximaciones derivan de un formalismo original propuesto por Hodgkin y Huxley [Hodgkin y Huxley, 1952] para el axón gigante del calamar, en el que el comportamiento eléctrico de una porción de su membrana queda regulado por las siguientes ecuaciones:

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - g_L(V - V_L) - g_{Na}hm^3(V - V_{Na}) - g_Kn^4(V - V_K) \quad (1.4)$$

$$\tau_h(V) \frac{dh}{dt} = \bar{h}(V) - h \quad (1.5)$$

$$\tau_m(V) \frac{dm}{dt} = \bar{m}(V) - m \quad (1.6)$$

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = \bar{n}(V) - n \quad (1.7)$$

donde  $V$  es el potencial de membrana;  $h, m, n$  son las variables de conductancia voltaje-dependientes;  $C_m$  es la capacidad de la membrana;  $I_{ext}$  es la corriente externa aplicada;  $g_L, g_{Na}, g_K, V_L, V_{Na}, V_K$  son las conductancias máximas y los potenciales de equilibrio, respectivamente, para las distintas contribuciones iónicas;  $\tau_{(h,m,n)} = 1/(\alpha_{(h,m,n)} + \beta_{(h,m,n)})$  son las constantes de tiempo,  $(\bar{h}, \bar{m}, \bar{n}) = \alpha_{(h,m,n)}/(\alpha_{(h,m,n)} + \beta_{(h,m,n)})$  son los valores asintóticos,  $\alpha$  y  $\beta$  son funciones de  $V$  que se ajustan de forma experimental mediante técnicas de fijación de voltaje.

En la figura 1.2 se representa el circuito equivalente de la porción de membrana que describen las ecuaciones H-H. Cada canal activo se modela con una rama que contiene una pila con el potencial de reposo del ion particular, y una conductancia variable en serie. En paralelo a estas ramas, hay otra que engloba las propiedades pasivas de la membrana mediante una conductancia constante ( $g_L$ ) y una batería ( $V_L$ ) que representa el potencial en reposo de los canales pasivos. Finalmente, las propiedades capacitivas de la membrana se modelan con un condensador en paralelo al resto de las ramas.

Existen numerosas adaptaciones de este modelo para incorporar diferentes canales activos cuyas conductancias dependen de voltaje o de la concentración intracelular de algunas especies iónicas.

### 1.5.1 Modelos de neuronas equipotenciales

Una de las estrategias de simulación que se emplea habitualmente en el modelado de neuronas es suponer toda su superficie equipotencial y descrita por ecuaciones similares a 1.4-1.7. Con esta aproximación no se tiene en cuenta la geometría de la neurona ni la propagación del potencial a lo largo de su morfología, aunque sí su área y las propiedades electrotónicas y activas de la membrana. A todos los efectos es como si se simulara el soma de la célula sin la carga capacitiva (ni las propiedades activas) del árbol dendrítico. Si para los objetivos del modelo

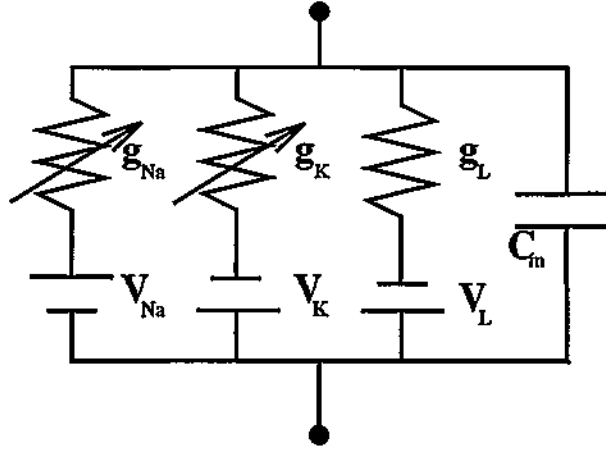


Figura 1.2: Circuito que representa la descripción de Hodgkin-Huxley de una porción de membrana activa con canales de  $Na$  y  $K$ .

no es importante la propagación de la actividad en la neurona –ni tampoco el lugar de recepción de las sinapsis–, este tipo de aproximación es adecuada puesto que reduce la complejidad y el coste computacional de una simulación detallada e incluye todos los beneficios de una descripción dinámica tipo Hodgkin-Huxley.

En la figura 1.1E se puede observar la típica dinámica de los potenciales de acción en un modelo equipotencial con formalismo de Hodgkin-Huxley.

### 1.5.2 Modelos multicompartimentales

La ecuación del cable que describe el potencial en cada punto de un cilindro uniforme se puede escribir en unidades adimensionales de la siguiente forma:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial X^2} = \frac{\partial V}{\partial t} + V + I \quad (1.8)$$

donde  $I$  representa la corriente de todos los canales activos que estén presentes. La morfología de la neurona se puede dividir en porciones cilíndricas de distinto grosor y tamaño, y en ausencia de estos canales, es posible encontrar soluciones analíticas para la propagación del potencial en cada punto de la neurona [Koch y Segev, 1989] con las condiciones de contorno adecuadas. Sin embargo, la no-linealidad que introducen las conductancias activas hace imposible la resolución analítica de estas ecuaciones.

Los modelos multicompartimentales utilizan la discretización espacial de la ecuación del cable para facilitar el tratamiento matemático de la propagación del potencial de acción. La discretización consiste en considerar porciones de pequeño tamaño que a todos los efectos puedan considerarse equipotenciales y aproximar

la derivada segunda espacial del potencial por diferencias entre los valores de las porciones adyacentes. En la figura 1.3 se representa el circuito equivalente de esta aproximación.

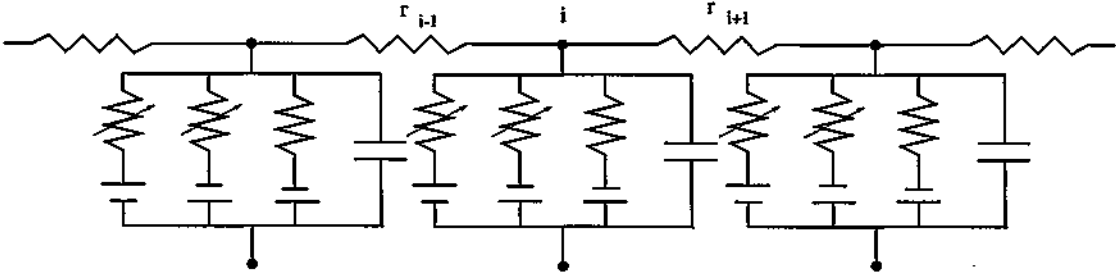


Figura 1.3: Circuito que representa la descripción multicompartmental de una porción de membrana activa. Cada compartimento es un circuito que contiene componentes activos y pasivos, y está unido a los adyacentes a través de una resistencia axial.

De esta forma, la ecuación que describe la evolución temporal del potencial en un compartimento es:

$$C_{m,i} \frac{dV_i}{dt} = g_L(V_{L_i} - V_i) + \frac{(V_{i+1} - V_i)}{r_{i,i+1}} + \frac{(V_{i-1} - V_i)}{r_{i,i-1}} - I_{acts,i} \quad (1.9)$$

donde  $C_{m,i}$  es la capacidad del compartimento  $i$ ,  $V_{L_i}$  es el potencial de equilibrio,  $g_L$  es la conductancia pasiva de la membrana,  $r_{i,i+1}$  es la resistencia axial de acoplo entre el compartimento  $i$  y el  $i + 1$ .

$I_{acts,i}$  es la suma de las corrientes que pasan a través de los canales activos presentes en el compartimento  $i$ . La contribución de cada especie iónica se puede calcular utilizando el formalismo H-H:

$$i_{act} = g_{act} \prod_j x_j^{p_j} (V_i - V_{eq}) \quad (1.10)$$

$$\frac{dx_j}{dt} = \alpha_{x_j}(V_i)(1 - x_j) - \beta_{x_j}(V_i)x_j \quad (1.11)$$

donde  $g_{act}$  es la conductancia máxima del ion,  $x_j$  son las variables de activación e inactivación de las conductancias,  $p_j$  representa el número de puertas idénticas para cada variable  $x_j$ ,  $V_{eq}$  es el potencial de equilibrio para el ion particular,  $V_i$  es el potencial transmembrana del compartimento, y  $\alpha_{x_j}(V_i)$  y  $\beta_{x_j}(V_i)$  son funciones (ajustadas a valores experimentales) que controlan las constantes de tiempo y los valores asintóticos de las variables de activación e inactivación.

En un modelo compartimental, la neurona queda descrita así por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales y acopladas que puede resolverse numéricamente.

El nivel de resolución espacial de estos modelos es variable en función del número de compartimentos que se utilice para segmentar la morfología: desde dos compartimentos para distinguir entre soma y dendrita [Pinsky, 1994], hasta cientos o miles de compartimentos que reconstruyen la geometría de toda la arborización dendrítica [Migliore et al., 1995]. Esta estrategia se puede adoptar para estudiar el inicio y la propagación del potencial en la neurona, o para representar el hecho de que los estímulos en las neuronas reales se reciben en zonas muy distintas de su morfología.

La gráfica 1.1F representa la dinámica de los potenciales de acción en un modelo multicompartimental realista. Observando en conjunto las gráficas de la figura 1.1, se puede apreciar el nivel creciente de complejidad de las características que presenta el potencial de acción conforme se avanza en la escala de realismo de los modelos.

## Capítulo 2

### Escala de modelado de redes

#### 2.1 Introducción

Al igual que existe una amplia escala de resolución para la simulación del comportamiento de las unidades que componen una red, también se pueden escoger diferentes niveles para implementar las sinapsis y construir la arquitectura de las redes en los modelos de neurocomputación biológica. Este capítulo repasa brevemente la escala de simulación en el modelado de las conexiones y se describen las distintas aproximaciones.

#### 2.2 Simulación de sinapsis

En una neurona real, un potencial de acción provoca la liberación de una cierta cantidad de moléculas químicas denominadas neurotransmisores desde los terminales presinápticos localizados en el axón. Estos neurotransmisores se difunden a través del estrecho espacio que separa al axón de la estructura postsináptica (normalmente una dendrita o un soma de otra célula) provocando un incremento de la conductancia para el conjunto de canales iónicos que son sensibles a este transmisor en la membrana receptora. El proceso electroquímico involucrado es complejo, y en la mayoría de los modelos no resulta de interés para los objetivos de la simulación, por lo que no se suelen implementar los detalles sino su efecto en la membrana postsináptica.

Los tipos de sinapsis más sencillos los incorporan los modelos de unidades abstractas que simplemente reciben las salidas binarias o continuas de unidades aferentes para pesarlas y sumarlas linealmente antes de aplicar la función de transferencia. Se trata por tanto de eventos instantáneos (ocurren o no ocurren en cada paso de simulación). En algunos de estos modelos, es interesante implementar un efecto de acción sostenida constante durante un cierto intervalo para las sinapsis

(latencia) o que, en el caso de que la señal que transmite la sinapsis sea continua, sufra un decremento con la evolución del tiempo. Este tipo de aproximación se utiliza, por ejemplo, en un modelo descrito en la sección 4.9.2 para simular el relajamiento fusimotor.

Sin embargo, la interacción entre sinapsis en las neuronas reales no es lineal (como suponen la mayoría de los modelos de redes neuronales abstractos). Por esto, las sinapsis de los modelos realistas que simulan corrientes y voltajes se implementan tradicionalmente mediante las denominadas funciones alfa para representar los cambios en la conductancia de la membrana provocados por los neurotransmisores en las sinapsis químicas. Estas funciones tienen su origen en los estudios de W. Rall [Rall, 1967] y se describen de la siguiente forma:

$$g_{sin}(t) = g_{max} \frac{t}{\tau_s} e^{1 - \frac{t}{\tau_s}} \quad (2.1)$$

Las funciones alfa modelan un aumento de la conductancia rápido hasta alcanzar un máximo,  $g_{max}$  cuando  $t = \tau_s$  instante en el que la conductancia comienza a decaer hasta un valor nulo con una dinámica más lenta. Los valores de los dos parámetros de la función,  $g_{max}$  y  $\tau_s$ , se ajustan para intentar reproducir los registros experimentales de los distintos tipos sinapsis reales.

Una función más general y que permite un mejor ajuste a las curvas de conductancia experimentales, ya que incorpora dos constantes de tiempo, es la siguiente diferencia de exponenciales:

$$g_{sin}(t) = \frac{g'_{max}}{\tau_{s1} - \tau_{s2}} (e^{\frac{t}{\tau_{s1}}} - e^{\frac{t}{\tau_{s2}}}) \quad (2.2)$$

con  $\tau_{s1} > \tau_{s2}$  (cuando  $\tau_{s1} = \tau_{s2}$  se recupera la función 2.1).

Mediante estas funciones reguladoras de la dinámica temporal de la conductancia, se calcula la corriente con la cual contribuye la sinapsis al potencial de membrana:

$$I_{sin}(t) = g_{sin}(t)(V_m - V_{sin}) \quad (2.3)$$

donde  $V_{sin}$  es el potencial de equilibrio para la sinapsis en particular y  $V_m$  es el potencial transmembrana. Dependiendo del signo de  $(V_m - V_{sin})$  la sinapsis será excitadora o inhibidora. La corriente 2.3 se añade al resto de las corrientes que representan el estímulo en el modelo particular, por ejemplo  $I_{ext}$  en la ecuación 1.4.

Los modelos de integración y disparo que simulan el potencial subumbral de forma realista también pueden incorporar este tipo de sinapsis. En el apartado 6.2.1 se presenta un modelo de generación de los potenciales postsinápticos en un paradigma de integración y disparo compartimental. En esta simulación, los



potenciales postsinápticos se generan en los compartimentos que modelan regiones dendríticas y sus efectos no-lineales son integrados en el cuerpo somático.

Otra clase de sinapsis fácilmente implementable en los modelos es la de tipo eléctrico, es decir, la transmisión de corriente directamente través de las membranas de dos células. En este caso, basta con añadir un término a la corrientes externa de las dos membranas con la expresión:

$$I_{sin_{el}} = g_{sin_{el}}(V_{m_i} - V_{m_j}) \quad (2.4)$$

donde  $V_{m_i}$  y  $V_{m_j}$  son los potenciales transmembrana de las dos células. Los subíndices  $i$  y  $j$  hacen referencia a la neurona aferente y receptora, respectivamente.  $g_{sin_{el}}$  es la conductancia de acople eléctrica.

En los modelos multicompartimentales con mayor resolución, se pueden distribuir las sinapsis a lo largo de toda la estructura del árbol dendrítico con el fin de estudiar sus interacciones y el efecto modulador que tienen en la propagación del potencial de acción previamente iniciado.

Por lo general, la simulación detallada del axón no se implementa en casi ningún tipo de modelo. En sustitución, se utilizan retrasos temporales para la llegada de la señal o los efectos del potencial de acción en la neurona receptora.

## 2.3 Arquitectura de las conexiones

En cuanto a la arquitectura de la red también existen muchos niveles de modelado. Desde patrones de conexión simples para los modelos realistas con un número pequeño de neuronas [Menéndez de la Prida, 1995] (neuronas excitadoras conectadas entre sí y con alguna interneurona que implementa la inhibición), a modelos complejos con intrincadas arquitecturas de conexión [Wilson y Bower, 1992]. Hasta hace relativamente poco tiempo, los diseños multicompartimentales más realistas estaban reservados para las simulaciones de neuronas individuales o para construir redes con unas pocas unidades de este tipo. El aumento progresivo de velocidad de cálculo que proporcionan las nuevas tecnologías de hardware está haciendo posible el modelado de redes con modelos multicompartimentales detallados y un número cada vez más elevado de neuronas [Traub et al., 1996].

Las arquitecturas de conexiones más típicas que se utilizan para construir redes neuronales con algún tipo de plausibilidad biológica son (ver figura 2.1):

- Conectividad a vecinos próximos: solamente se conectan entre sí las neuronas que están en una vecindad (con frecuencia sólo a primeros vecinos). Para evitar efectos de borde, se establecen en casi todos los casos conexiones periódicas, de forma que también se conectan las neuronas situadas en extremos opuestos en las fronteras de la red.

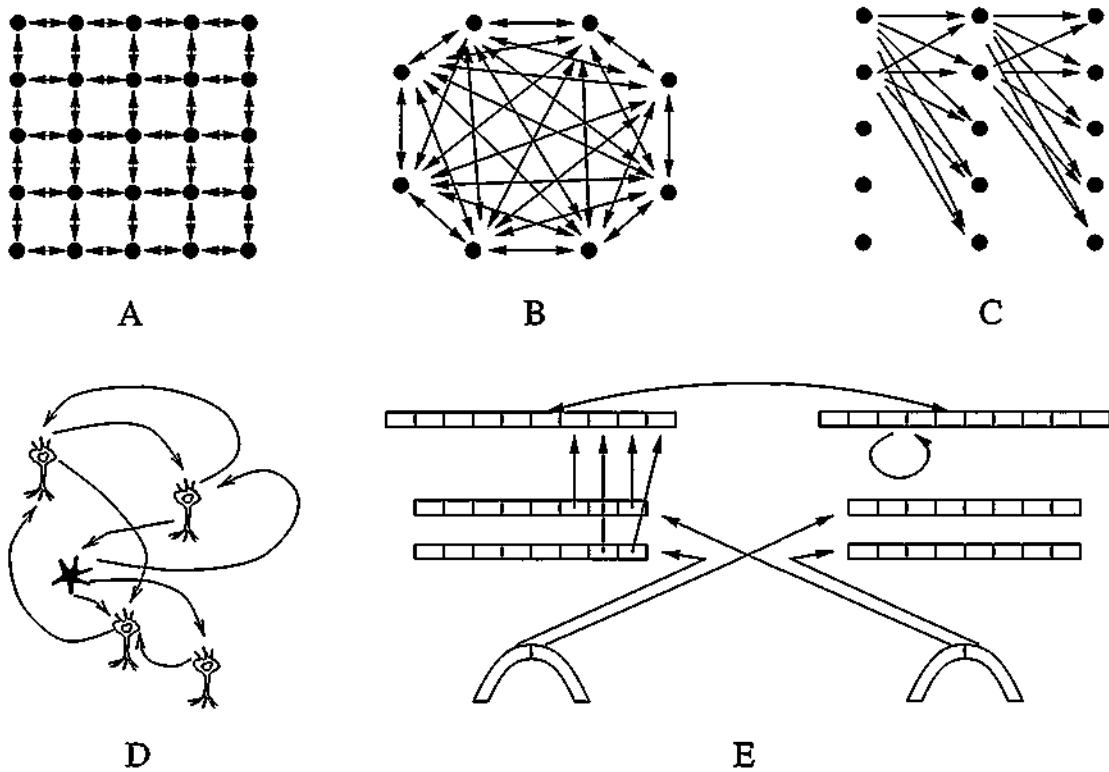


Figura 2.1: Arquitecturas de conexiones típicas en una red neuronal: **A**: Conectividad a primeros vecinos, **B**: Conectividad completa, **C**: conectividad de flujo directo, **D**: conectividad realista en un pequeño grupo de neuronas y **E**: conectividad realista en un sistema simulando retinotopía y organización columnar.

- Conectividad completa: cada unidad en la red establece conexiones con todas las demás.
- Conectividad de flujo directo: las neuronas se encuentran distribuidas en varias capas y la actividad de cada capa se propaga a la siguiente. En algunos modelos existen conexiones internas (excitadoras e inhibitoras dentro de cada capa).
- Conectividad realista compleja: modelando en detalle la disposición de las células y los patrones de conexión observados en el cerebro [Orban, 1984] (arquitecturas columnares, organización retinotópica de las conexiones, campos receptivos, conectividad interhemisférica, etc.).

En los modelos de conectividad compleja y cuando el número de unidades involucrado es grande, resulta impracticable establecer las conexiones de la red de una en una. Se requiere por tanto un mecanismo estadístico que permita describir la organización de estas conexiones observada experimentalmente. La asignación de coordenadas espaciales en una arquitectura bidimensional o tridimensional, y

---

### *2.3 Arquitectura de las conexiones*

27

el uso de distribuciones de probabilidad para establecer las conexiones en función de la posición y del solapamiento de los árboles axonal y dendrítico facilita esta tarea.



## Capítulo 3

# Técnicas de simulación

### 3.1 Introducción

Fue Andrew Huxley quien inició las técnicas numéricas aplicadas a los modelos de membrana a comienzos de los años 50. Con los medios que disponía en su época necesitaba ocho horas en simular 5ms de actividad de la membrana del axón gigante del calamar. Actualmente, este mismo experimento implementado en el simulador XSim y ejecutándose en una arquitectura Pentium de bajo coste tarda solamente 1.7 segundos. Desde la época de Huxley, se han desarrollado numerosas herramientas de simulación y nuevos métodos numéricos que permiten simular con mayor realismo y velocidad los modelos neuronales. Estas técnicas se resumen en este capítulo.

### 3.2 Herramientas de simulación

Hay varias estrategias para implementar computacionalmente un modelo neuronal una vez concluido su desarrollo teórico. Se puede escribir un código dedicado en cualquier lenguaje de programación (*C*, *C++*, FORTRAN), utilizar algún tipo de software matemático de propósito general para llevar a cabo el cálculo numérico requerido por la dinámica del modelo (*Matlab*, *Mathematica*, *Maple*,...), o hacer uso de alguno de los simuladores diseñados para construir neuronas y redes neuronales.

Cada uno de estas estrategias tiene una serie de ventajas respecto a las demás, aunque ninguna está libre de inconvenientes. El código dedicado será siempre el método más eficiente y optimizado (todo lo que uno quiera que sea) desde el punto de vista computacional<sup>1</sup>. Sin embargo, es el método que exige un mayor esfuerzo

<sup>1</sup>Joseph Strout ha creado una excelente librería de objetos para la simulación neuronal realista en C++ (<http://www-ac.s.ucsd.edu/jstrout/conical/>)

para la implementación del modelo (escritura, verificación, depuración de errores, etc.) y el menos flexible para introducir modificaciones o extensiones del modelo (a no ser que se oriente la programación para esta tarea, en cuyo caso el programa estaría ya dentro de la categoría de simulador).

En cuanto al software de cálculo numérico, *Matlab* y *Mathematica* disponen de paquetes para construir arquitecturas de redes neuronales artificiales, y contienen todo el aparato matemático necesario para resolver los sistemas de ecuaciones no lineales acopladas de los modelos de generación de potencial de acción más realistas. Sin embargo, la implementación de modelos multicompartimentales no está incluida y resulta engorrosa de programar en estos paquetes, al igual que cualquier modificación de las conexiones en la red una vez establecidas. Por otro lado, al ser estas herramientas de propósito general, consumen muchos recursos de hardware debido al soporte de un gran número de características que en su mayoría no van a ser utilizadas por el modelador de redes de neurocomputación biológica.

Esto hace que para construir un modelo de neuronas y redes que incorporen algún tipo de parámetro biológico, la mejor opción sea el empleo de un simulador diseñado para esta tarea. Los simuladores de neurocomputación permiten construir la arquitectura de neuronas y redes sin la laboriosidad requerida por un lenguaje de bajo nivel, y en su mayoría disponen de utilidades que facilitan la monitorización y el ajuste del comportamiento del modelo. En el apéndice A se encuentra una lista de las herramientas más conocidas, desde el SNNS —un simulador de redes neuronales artificiales que soporta la mayor parte de los paradigmas tradicionales en este campo—, hasta NEURON o GENESIS, que son los dos simuladores que gozan de mayor popularidad para el diseño de neuronas multicompartimentales con el grado más alto de realismo. Por lo general, cada uno de estos simuladores está orientado hacia un tipo de simulación específica (neuronas multicompartimentales aisladas o en pequeñas redes, unidades de integración y disparo, sistemas superiores, etc...). Casi todos los simuladores incorporan en sus librerías un cierto número de modelos para construir las unidades y las conexiones, al igual que herramientas para modificar los parámetros que estos utilizan y poder particularizarlos en función de los objetivos de la simulación. Por lo general, los simuladores han sido construidos para implementar el tipo de modelos que se utilizan en la institución que ha diseñado el software. Casi ninguno de ellos permite expandir la librería de modelos implementados de una forma razonablemente asistida (es decir, sin tener que estudiar ni alterar partes del código del programa que no tienen relación con el nuevo modelo).

En el siguiente capítulo de esta memoria se presenta XSim, un simulador que soporta casi todos los niveles de resolución para simular neuronas y redes, y que intenta resolver alguno de los problemas que surgen con este tipo de herramientas. En particular, XSim se caracteriza por su fácil manejo y la flexibilidad para incorporar nuevos modelos de forma asistida.

### 3.3 Métodos de integración

Los modelos más realistas de neuronas describen su comportamiento mediante variables dinámicas acopladas cuya evolución viene determinada por ecuaciones diferenciales ordinarias (con un alto grado de no-linealidad) que han de ser resueltas en cada paso de la simulación.

La base teórica para la resolución numérica de los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDOs) está bien descrita en la bibliografía (ver por ejemplo [Press et al., 1992]). Es conveniente determinar la elección del método numérico para resolver las ecuaciones que describen un modelo neuronal en función de una propiedad de las EDOs denominada rigidez. De forma cualitativa, se dice que un sistema de EDOs es rígido si contiene un amplio rango de escalas de tiempo distintas. La mayor parte de los modelos de células excitables utilizan un conjunto de variables dinámicas que cambian muy rápidamente, mientras que otras en comparación permanecen virtualmente constantes. Aun así, los modelos tipo Hodgkin-Huxley con un solo compartimento equipotencial no suelen ser particularmente rígidos [Mascagni, 1989]. En este caso, es habitual emplear métodos numéricos explícitos o implícitos con un paso de integración fijo lo suficientemente pequeño.

Los métodos de paso fijo pueden resultar demasiado lentos debido a la elección de un paso temporal muy pequeño que soporte la dinámica de las variables más rápidas, especialmente en las regiones en las que se produce un cambio brusco. Para intentar obtener un mejor rendimiento, se puede considerar el uso de un método con paso variable. Sin embargo, esto no resuelve el problema en todos los modelos neuronales, porque incluso en las regiones donde la solución evoluciona lentamente (por ejemplo en la fase silente de una oscilación), el método de paso variable no es capaz de adoptar un paso de integración grande ante la posible pérdida de estabilidad numérica.

Cuando se utilizan los modelos H-H dentro de una arquitectura multicompartimental, se convierten en sistemas altamente rígidos [Mascagni, 1989]. Los métodos más utilizados para resolver estos sistemas de ecuaciones diferenciales son los desarrollados por Gear [Gear, 1967] y, en particular, su versión optimizada para estructuras neuronales multicompartimentales desarrollada por Michael Hines [Hines, 1984]. Estos métodos son del tipo predictor-corrector y están basados en el algoritmo de multipaso lineal de Adams, que realiza una predicción explícita y una corrección implícita. Tanto el método de Gear como el de Hines utilizan pasos de tiempo variables que reducen considerablemente el tiempo de computación y garantizan la estabilidad.

Por lo general, cada modelo requiere de un método de integración particular que proporcione una correcta solución al sistema de ecuaciones y, a la vez, optimice el tiempo de cálculo. Por ejemplo, en el modelo descrito en la sección 4.9.1 se utiliza la aproximación de Heun [Golub y Ortega, 1992], debido a la dinámica

lenta de oscilación que presentan sus variable dinámicas. En los modelos tipo Hodgkin-Huxley monocompartimentales de la sección 4.9.4 se utiliza un Runge-Kutta de orden 4. En los modelos de integración y disparo que eliminan las no-linealidades de la generación del potencial de acción, es razonable utilizar el sencillo método de Euler como integrador.

En simuladores como GENESIS y XSim se pueden elegir varios métodos de la librería numérica para probar la dinámica de los modelos bajo varias condiciones de estímulo, y de esta forma escoger el integrador más adecuado. En XSim además se puede implementar el método de integración conjuntamente con el modelo en las funciones de comportamiento de las unidades (ver sección 4.5) para obtener la máxima eficiencia computacional.

### 3.4 Plataformas para la simulación

La simulación neuronal se puede llevar a cabo en distintas plataformas de hardware. Estas plataformas se clasifican en varios tipos según su arquitectura: ordenadores personales, estaciones de trabajo, redes de ordenadores (*clusters*) y ordenadores vectoriales. Cada arquitectura tiene una serie de ventajas e inconvenientes que hay que tener en cuenta para utilizar de forma óptima la potencia computacional disponible en cada caso.

Las estaciones de trabajo tradicionales contienen un solo procesador, con una memoria convencional y otra cache. La tecnología RISC [Bailey, 1993] que utilizan los procesadores de estas máquinas ha mejorado notablemente en los últimos años, al igual que ha aumentado la velocidad y la cantidad de memoria DRAM [IEEE, 1992] de la que disponen este tipo de máquinas. Sin embargo, aunque el rendimiento de cada componente mejore cada vez más, las estaciones de trabajo suelen presentar desequilibrios desde el punto de vista del rendimiento global de su arquitectura [Hennessy y Patterson, 1995]. La velocidad de los microprocesadores RISC ha aumentado sin un decremento proporcional en el tiempo de acceso de las memorias DRAM, cuyo tamaño es cada vez mayor. Para compensar esto, los diseñadores utilizan un memoria pequeña y rápida —la cache— entre el procesador y la memoria principal, para almacenar los datos que el procesador utiliza con mayor frecuencia. Con cada nueva generación de máquinas de trabajo, los diseños se apoyan más en la cache para obtener un mejor rendimiento. Por tanto, para utilizar toda la potencia de los microprocesadores RISC en la simulación neuronal, el código y sus estructuras han de organizarse para que el procesador sea capaz de emplear de forma óptima la reutilización de datos y anticipación de lectura que realiza la cache. Esto se puede conseguir asegurando una localización temporal y espacial máxima en las referencias a memoria.

Actualmente, experimentan un gran desarrollo las estaciones multiprocesador, que utilizan esencialmente la misma tecnología que las máquinas de trabajo tradi-



cionales. Estas máquinas disponen de varios procesadores, cada uno de los cuales tienen una memoria cache local y accede a un sistema central de memoria compartida con todos los demás. La presencia de procesadores adicionales se pueden utilizar de varias formas. Si se arrancan varias sesiones de un simulador a la vez, las simulaciones pueden ejecutarse independientemente en cada procesador. Los procesadores también se pueden utilizar de forma cooperativa en una sola simulación paralelizando la implementación del modelo neuronal.

El desarrollo actual de los compiladores no permite paralelizar de forma óptima un programa secuencial que realice operaciones complejas. Por el momento, la paralelización ha de realizarse de forma explícita en el código de la simulación. El proceso consiste en descomponer la red (o las estructuras neuronales) en elementos cuya dinámica tarde aproximadamente el mismo tiempo en simularse. Los distintos elementos se comunican entre sí a través de mensajes [Hammarlund, 1996]. Durante la simulación, la comunicación entre los procesadores se realiza para actualizar las variables de estado calculadas por un procesador y utilizadas por otros, y para construir el flujo de datos que constituyen la salida de la simulación. El principal problema de paralelizar una simulación neuronal realista reside en asegurarse que todos los procesadores obedezcan las dependencias de los datos que marca el modelo, mientras que al mismo tiempo puedan trabajar con el mayor grado de independencia para conseguir un procesamiento rápido.

Esta misma aproximación se puede utilizar en una red de ordenadores (*cluster*). En conjunto, todas las estaciones de trabajo de la red pueden formar un sistema de memoria distribuida. Una red local de ordenadores suele ser el sistema más disponible para implementar un modelo neuronal en paralelo. El principal factor limitador de tiempo en este caso es la velocidad de comunicación de la red.

Existen actualmente dos librerías de dominio público para implementar la comunicación de mensajes tanto en las estaciones multiprocesador como en las redes de ordenadores: PVM [Sunderam et al., 1994] y MPI [Gropp et al., 1994]. Estas librerías están disponibles en lenguaje C y se pueden incorporar de forma sencilla a los simuladores de neurocomputación.

Por último, los modelos neuronales más complejos y con mayor número de unidades se pueden implementar también en ordenadores vectoriales. Estas máquinas disponen de un diseño vectorial en sus CMOS y trabajan de forma más eficiente con secuencias de datos que las estaciones de trabajo basadas en tecnología RISC. Sin embargo, su programación ha de llevarse a cabo utilizando librerías especialmente diseñadas para este tipo de máquinas, lo que implica la necesidad de programar un código dedicado para cada simulación.



---

Parte II

XSim



## Capítulo 4

# El simulador de neurocomputación XSim

### 4.1 Introducción

La investigación en neurociencia se aborda en la actualidad en dos ramas paralelas. Por un lado, los experimentos biológicos intentan determinar los fundamentos morfológicos y fisiológicos de las neuronas y de los circuitos en los que están integradas. Por otro lado, los modelos teóricos intentan describir matemáticamente la arquitectura y funcionalidad de las células y de las redes neuronales para discernir el procesamiento de información que llevan a cabo.

Cada vez es más frecuente la utilización de modelos teóricos por parte de los fisiólogos para corroborar y ampliar los resultados que obtienen experimentalmente. Del mismo modo, los teóricos utilizan datos biológicos, a los que se atribuye un papel relevante en el procesamiento de información, con el objetivo de incorporarlos en sus modelos.

La necesidad de implementar de una forma sencilla los modelos teóricos en ordenador ha provocado la aparición de varias herramientas de simulación [Goddard et al., 1989, De Schutter, 1992, Bergdoll, 1993, Ekeberg et al., 1993, Ziv et al., 1994]. En general, cada una de estas herramientas sirve para una tarea muy específica, y frecuentemente requieren un aprendizaje exhaustivo de su manejo. El apéndice A recopila con una breve descripción los simuladores de neurocomputación más conocidos.

Este capítulo describe XSim, una herramienta para modelar redes neuronales de fácil manejo, capaz de implementar una amplia gama de estrategias de simulación biológica y prácticamente todos los niveles de resolución en simulación neuronal.

## 4.2 Historia de XSim

XSim comenzó a desarrollarse en el Instituto de Ingeniería del Conocimiento (IIC) bajo un diseño preliminar de Alberto Cobas en 1992. En un principio, se pretendió diseñar una extensión del Rochester Connectionist Simulator (RCS) [Goddard et al., 1989] capaz de implementar redes complejas con modelos biológicos de integración y disparo. En seguida, resultó obvio que era más rentable construir un nuevo simulador con características propias. En la primera versión de XSim, se mantuvo la compatibilidad con el RCS; posteriormente se suprimió esta capacidad para dar soporte a los modelos más realistas. En sucesivas versiones, se ha ido introduciendo una arquitectura modular orientada a objetos para el núcleo del programa, un pequeño lenguaje interpretado, una metodología asistida para expandir la librería de comandos, la interfaz gráfica, el uso de plantillas para incorporar los modelos neuronales en nuevas librerías, etc.

Desde sus comienzos, XSim se diseñó como software de dominio público. Su código está documentado y tiene un manual de usuario [Varona et al., 1994] y otro técnico [Varona y Sigüenza, 1997] que explica en detalle los modelos disponibles en la librería estándar del simulador. Descripciones breves del simulador y de la librería se pueden encontrar en [Varona y Sigüenza, 1995] y [Varona y Sigüenza, 1996].

## 4.3 Requisitos de trabajo

XSim se ha programado en lenguaje C, y es portátil a cualquier plataforma Unix con X-Window System. Se requiere Motif para compilar el código fuente de las librerías gráficas, aunque para evitar que esto sea un obstáculo en los sistemas que carezcan de este software, el simulador se distribuye con binarios compilados de forma estática para varias plataformas.

XSim se ha instalado con éxito en las siguientes sistemas:

- IBM RISC 6000 (AIX 3.0, 3.2 y 4.x)
- Silicon Graphics (IRIX 5.x)
- Sun Sparc (Solaris 2.x)
- i486, Pentium, Pentium Pro (Linux 1.2-2.x)

El único requisito para trabajar con XSim en estas máquinas es disponer de 5Mb de disco duro. Las librerías de modelos se pueden compilar por separado para disminuir la carga de recursos del simulador. XSim maneja la memoria de forma

dinámica, y por tanto el consumo que de esta hace depende de la complejidad del diseño de las unidades y de las redes que se implementen.

Por supuesto, aunque el diseño de XSim está optimizado para consumir pocos recursos, cuanto más potente sea la máquina, mayor rendimiento se obtendrá del simulador. Resulta sorprendente el aumento de las prestaciones de los ordenadores personales en estos últimos años, cada vez en más ocasiones superan a las estaciones de trabajo de gama media. Esto hace que XSim pueda ser utilizado para diseñar modelos complejos en equipos de bajo coste.

## 4.4 Arquitectura del simulador

La arquitectura de XSim se compone de dos núcleos:

- El núcleo principal, que contiene la librería de plantillas de modelos neuronales, así como el intérprete y la librería de comandos. XSim utiliza un lenguaje compuesto por un reducido número de instrucciones para construir las unidades y las redes. La interacción con el intérprete de comandos se lleva a cabo desde la línea de órdenes del simulador, desde un fichero, o desde las herramientas gráficas. En particular, el intérprete se encarga de “instanciar” las estructuras de los modelos neuronales a partir de las instrucciones de creación y de las plantillas disponibles en la librería.
- El entorno gráfico, que facilita la monitorización y el ajuste del comportamiento de la simulación. La interacción con el intérprete de comandos se realiza a través de una ventana de control, y es posible alterar los parámetros del modelo neuronal directamente desde las ventanas gráficas.

En la figura 4.1 aparece esquematizada la arquitectura del simulador.

## 4.5 Diseño compartimental de neuronas

XSim hace uso de una técnica de simulación, común en casi todos los simuladores de redes neuronales, que consiste en la construcción de la neurona a partir de un conjunto de módulos o compartimentos [Koch y Segev, 1989]. Cada uno de estos compartimentos realiza una tarea determinada que contribuye al comportamiento global de la neurona.

En XSim, una neurona puede constar de tres tipos de compartimentos con una estructura jerárquica –ver figura 4.2–:

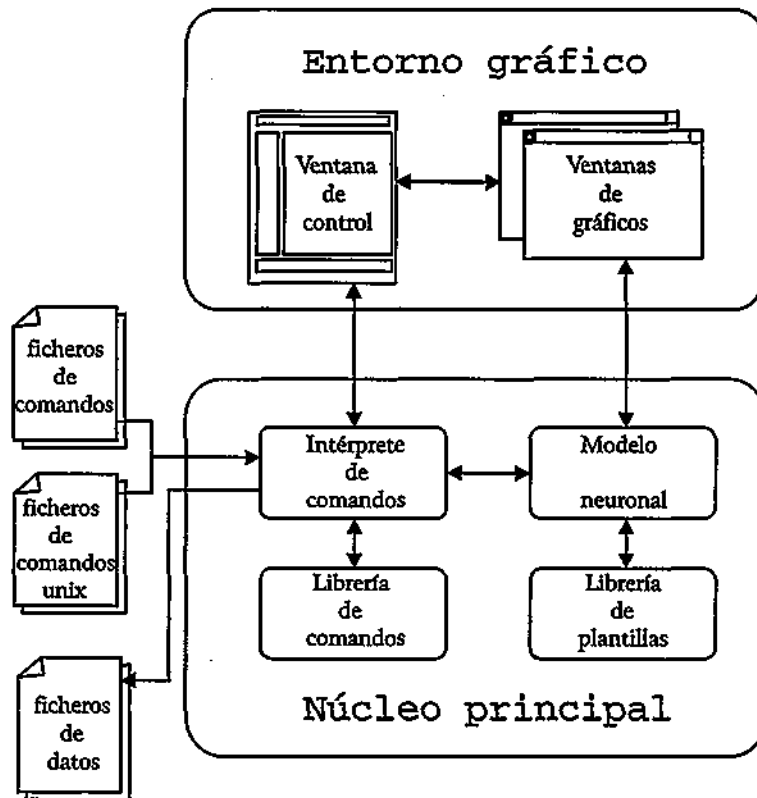


Figura 4.1: Arquitectura del simulador.

- Un conjunto de compartimentos denominados *links*, que se encargan de recopilar las salidas de otras neuronas y traducirlas en una señal procesable por la neurona que las recibe.
- Un conjunto de compartimentos denominados *sites*, que recogen las señales provenientes de todos los *links* a los que están conectados y, tras procesarlas, envían una señal al siguiente compartimento.
- Un único compartimento denominado *unit*, que recibe las señales de todos los *sites* conectados a él y, tras procesarlas, genera una salida que se envía a un compartimento *link* de otra(s) neurona(s).

Cada uno de estos compartimentos tiene asociadas tres funciones:

- Una función de inicialización, que se ejecuta cada vez que se inicializa la red (normalmente al comienzo de las simulaciones para establecer valores iniciales en los parámetros del modelo).
- Una función de comportamiento, que determina la acción del compartimento en cada paso de la simulación. Puede tratarse desde una simple función



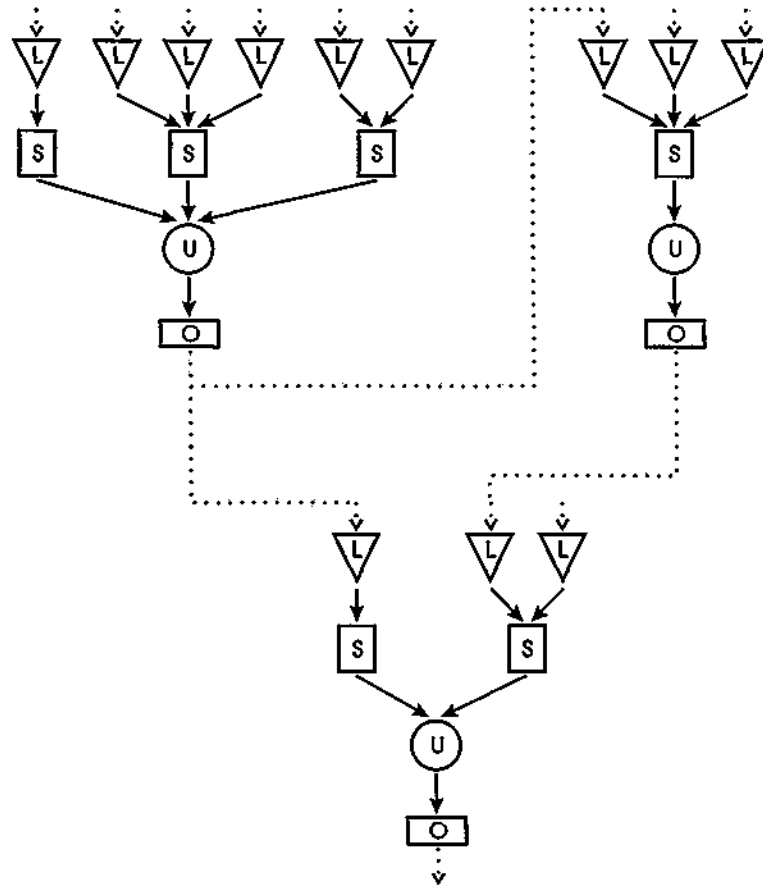


Figura 4.2: Diseño compartimental de tres neuronas en XSim. L: Link (sinapsis), S: Site (dendrita), U: Unit (soma), O: Output.

de transferencia que se aplica a la suma ponderada de las entradas del compartimento, hasta un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales que se integra en cada paso de simulación.

- Una función de aprendizaje. Esta función normalmente se activa sólo en los compartimentos de tipo *link*, aunque existe la posibilidad de incorporarla tanto en *sites* como en *unit*. Se utiliza para implementar reglas de aprendizaje que modifiquen los pesos y/o conductancias sinápticas de las conexiones entre neuronas.

En algunos de los modelos que puede implementar XSim, este diseño tiene una analogía directa con las estructuras biológicas que se simulan: los *links* corresponderían a las sinapsis, los *sites* actuarían como dendritas y *unit* sería el soma de la neurona. En los modelos que pretenden reflejar con detalle la morfología de la neurona, los módulos *unit* actúan como las unidades en las que se divide el árbol dendrítico y el axón. En estos casos, los *sites* y *links* se emplean para transmitir la señal de los compartimentos adyacentes o de otras neuronas (para

simular espinas dendríticas, por ejemplo). En los modelos menos realistas, los compartimentos representan entes abstractos sin analogía directa con estructuras biológicas. Este particular diseño modular permite que se pueda hacer un procesamiento distribuido de la información, facilita la implementación de modelos neuronales de muy distinta naturaleza, y permite construir redes con patrones de conectividad complejos y aprendizaje local de relaciones temporales.

## 4.6 Ciclo de simulación

El ciclo de simulación en XSim comprende los siguientes pasos:

1. Ciclo de inicialización:
  - (a) Para cada unidad en la red:
    - i. Inicializar los pesos, los parámetros y las variables de todos los compartimentos de tipo *link* correspondientes al *site* local.
    - ii. Inicializar los parámetros y las variables de los compartimentos de tipo *site* correspondientes al *unit* local.
    - iii. Inicializar los parámetros y las variables de los compartimentos de tipo *unit*.
2. Ciclo de actuación:
  - (a) Para cada unidad en la red:
    - i. A partir del vector de salida que recibe de la neurona a la que está conectado, evaluar la función de comportamiento de cada *link* y enviar su propia salida al compartimento *site* que corresponde.
    - ii. Evaluar las funciones de comportamiento de los compartimentos de tipo *site* y enviar su salida al compartimento de tipo *unit* al que están conectados.
    - iii. Evaluar las funciones de comportamiento de los compartimentos de tipo *unit* y actualizar sus vectores instantáneos de salida.
3. Ciclo de aprendizaje:
  - (a) Para cada unidad en la red:
    - i. Evaluar las funciones de aprendizaje de los compartimentos de tipo *link*.
    - ii. Evaluar las funciones de aprendizaje de los compartimentos de tipo *site*.
    - iii. Evaluar las funciones de aprendizaje de los compartimentos de tipo *unit*.

## 4. Ciclo de salida:

## (a) Para cada unidad en la red:

- i. Actualizar y propagar los vectores globales de salida

Según el tipo de modelo, se obvia alguno de estos pasos, o se iteran hasta que sea necesario –como requieren algunos métodos de integración en los modelos neuronales más realistas–.

## 4.7 Construcción de modelos

Cada compartimento en XSim se construye a partir de dos tipos de estructuras con una metodología orientada a objetos (figura 4.3). La primera estructura, que constituye un tipo celular, es común a todos los compartimentos del mismo tipo, y contiene las funciones y los parámetros que caracterizan al modelo. La segunda estructura es privada y contiene las variables y parámetros particulares de cada neurona–ver figura 4.3–. Estas estructuras y los compartimentos que componen se construyen fácilmente a partir de un número reducido de comandos que se explican en esta sección.

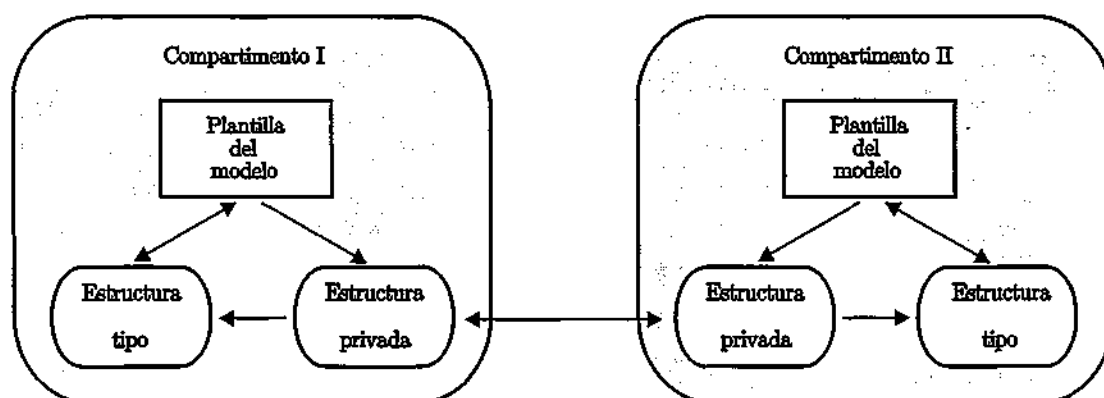


Figura 4.3: Construcción de los compartimentos en XSim a partir de las plantillas mediante dos estructuras: pública, compartida por todos los compartimentos del mismo tipo; y privada, exclusiva de cada unidad.

La construcción de un modelo neuronal en XSim requiere los siguientes pasos:

1. Definir los tipos celulares
2. Crear los compartimentos *unit*
3. Construir los *sites*
4. Construir los *links*

El primer paso para construir un compartimento en XSim es crear un tipo celular (que contenga la estructura común a todos los módulos de este tipo) a partir de una plantilla de la librería de modelos. El compartimento se construirá más tarde ligando este tipo celular a una estructura privada para cada neurona.

Existen tres clases de tipos celulares (*unit type*, *site type* y *link type*), que corresponden a las tres clases de compartimentos en XSim. Los tipos celulares se definen con los comandos: *CreateUnitType*, *CreateSiteType* y *CreateLinkType*. En sus argumentos, se especifica el nombre del tipo, la plantilla que ha de utilizarse para construirlo y los valores iniciales de sus parámetros. Por ejemplo, el siguiente comando crea un *unit type* denominado "ut\_entrada" utilizando la plantilla "up11a" y asigna los valores a las constantes del modelo:

```
CreateUnitType ut_entrada Temp=up11a VRest=-65 MemRTc=5 MemDTc=5
ISThr=-55 SThrSens=0.1 gKSens=8 gKRTc=5 gKDTc=7
KEqPot=-100 NaEqPot=40
```

De la misma manera, se crean los tipos celulares correspondientes a los compartimentos *site* y *link*. Por ejemplo:

```
CreateSiteType st_entrada Temp=sp11
```

```
CreateLinkType lt_entrada Temp=lp11
```

Una vez que se ha definido un tipo celular *unit type*, se puede construir, a partir de él, el compartimento *unit* de una neurona o de un conjunto de neuronas organizadas en una capa. XSim asigna un nombre a cada compartimento consistente en el de la capa a la que pertenece y un número identificador. Las neuronas también están ordenadas con otro número que representa el orden de su creación. Esto facilita la operación de los comandos de XSim sobre un grupo numeroso de células. Los comandos de creación de capas permiten establecer las dimensiones del espacio tridimensional y la posición donde se localizan las neuronas. El número de unidades en la capa se puede especificar estrictamente o permitir que XSim lo calcule si se aplica una restricción espacial para la disposición de las unidades.

Por ejemplo, el comando

```
MakeDLayer entrada ut_entrada 30 30 0 0 0 0 10 10 0 0 0 0
```

crea una capa llamada "entrada" de unidades del tipo "ut\_entrada" en un espacio de dimensiones 30 30 0 (x y z), con la esquina superior izquierda localizada en el origen de coordenadas 0 0 0. Las unidades están espaciadas en cada eje según 10 10 0 sin ninguna desviación aleatoria (0 0 0). Los comandos de creación de capas

construyen los compartimentos *unit* ligando la estructura de tipo celular con la estructura privada que asignan a cada neurona.

Para crear los compartimentos de tipo *site* que se unirán a los *unit* recién creados, se utiliza el comando *CreateSite*. Una neurona puede tener varios *sites* cada uno con estructuras de tipo celular distintas. Por ejemplo el siguiente comando crea un *site* llamado "sitentrada" para todas las unidades que están en la capa "entrada" utilizando el tipo celular de *site* "st\_entrada":

```
CreateSite entrada sitentrada st_entrada
```

Después de construir los compartimentos *unit* y *sites*, se establecen las conexiones mediante varias herramientas que proporciona el simulador. En modelos con pocas unidades, las conexiones pueden especificarse de forma individualizada, pero en una red grande esto resulta impracticable. Por esto, los comandos de conexión de XSim permiten utilizar las posiciones de las unidades y las dimensiones de las extensiones dendríticas y axónicas, así como distintas distribuciones de probabilidad para condicionar las conexiones. También es posible el empleo de funciones de distribución para asignar los pesos o las conductividades sinápticas -ver figura 4.4- y la especificación de retrasos temporales para la transmisión de las salidas.

Por ejemplo, el comando

```
LinkLayers entrada P,5 0,800,0 200 300 salida
100 200 sentrada lt_entrada R,50 E=40,1,2 2
```

conecta las unidades en la capa "entrada" al *site* "sentrada" de las unidades en la capa "salida". Este comando conecta solamente el 5% de las unidades de la capa "entrada" (especificado por P,5). Las conexiones se establecen de acuerdo con el solapamiento del árbol axonal (dimensiones 200x300) y los árboles dendríticos (100x200) centrados en la posición de los cuerpos celulares de cada neurona. La especificación de un desplazamiento axonal (0,800,0) permite la relocalización del árbol axónico lejos del cuerpo celular (se especifica una separación axonal de la coordenada x de 800 unidades). Dentro del conjunto de unidades que solapan con el árbol axonal se conectan solamente el 50% (R,50). El valor de los pesos de estas conexiones se determina con una distribución exponencial (E=40,1,2): 40 en el centro del árbol axonal y 1 en la periferia, con pesos intermedios siguiendo la distribución exponencial de radio 2. Se especifica también (en el último parámetro) un retraso temporal de 2 pasos de simulación para todas las conexiones.

Un fichero de ejemplo de construcción de una red en XSim con todas las etapas descritas en esta sección figura en el apéndice B.

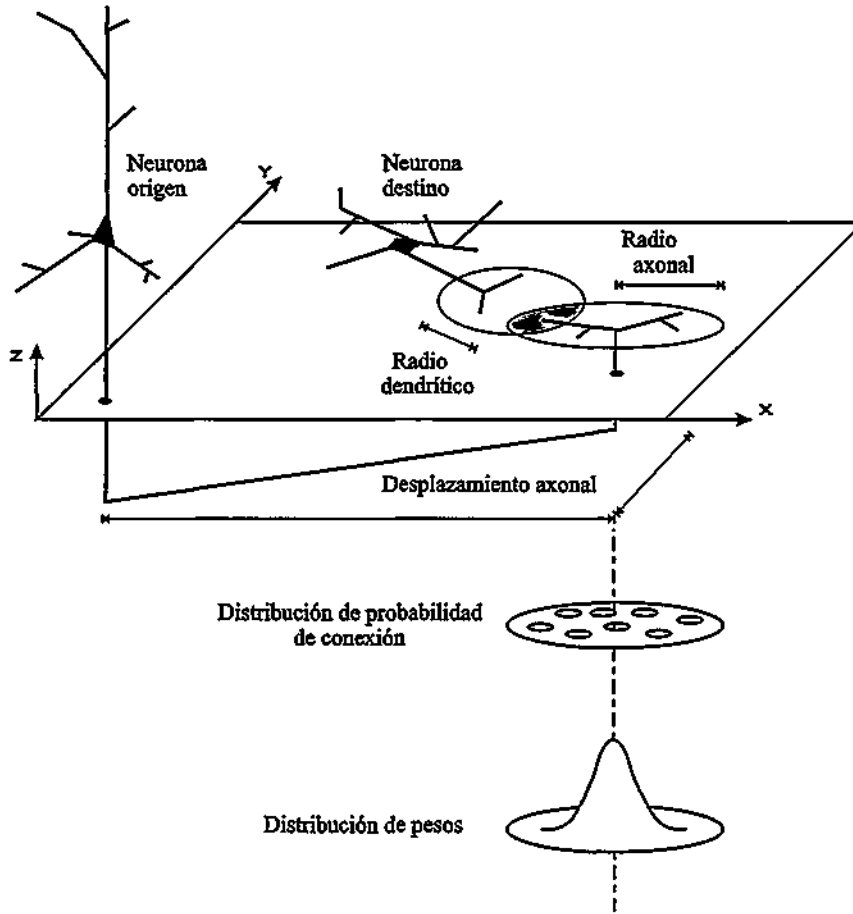


Figura 4.4: Los comandos de XSim conectan las unidades en función de la posición y extensión de los árboles dendríticos y axónicos, con la posibilidad de aplicar varias distribuciones de probabilidad para decidir el establecimiento de las conexiones y asignar el valor de los pesos.

#### 4.7.1 Construcción de modelos realistas

El primer nivel de modelado neuronal que se puede implementar con XSim es la simulación realista de la fisiología de una neurona. Ya se ha mencionado que los modelos realistas describen el comportamiento de la neurona en función de una variable de estado mensurable experimentalmente que suele ser el potencial de membrana  $V$ . La evolución dinámica de este potencial se determina calculando las contribuciones de las corrientes iónicas que atraviesan la membrana de la neurona mediante ecuaciones del tipo H-H (apartado 1.5).

La estrategia para implementar estos modelos en XSim varía dependiendo de su estructura espacial:

- Si la geometría de la neurona tiene una estructura espacial simple (como

el modelo descrito en la sección 4.9.1), se asume un potencial constante en toda la unidad.

- Si la neurona tiene una estructura espacial ramificada (como el modelo propuesto en el capítulo 7), el valor del potencial varía a lo largo de su morfología.

### Construcción de modelos de neuronas equipotenciales

Para construir un modelo de neurona equipotencial con XSim se utiliza un compartimento de tipo *unit* que implemente en su función de comportamiento las ecuaciones que describen la dinámica del potencial y los flujos iónicos. Este compartimento se encarga de integrar las ecuaciones en cada paso de simulación. Cuando se genera un potencial de acción, el compartimento manda una señal a los *links* de las neuronas a las que está conectado.

Los compartimentos de tipo *link* en las neuronas receptoras se encargan de traducir esta señal en una corriente eléctrica, que se incorpora a la ecuación del potencial de membrana en el compartimento *unit*. Normalmente estas sinapsis se implementan con funciones de alpha (ver apartado 2.2):  $I_{sin} = g_{sin} \alpha t e^{-\alpha t} (V - V_{sin})$ . Con este tipo de función, el simulador tiene que llevar la cuenta de todas las sinapsis que se han producido en momentos anteriores. En XSim, el compartimento *link* decide cuándo estas sinapsis ya no tienen una aportación significativa para desprestigiar su contribución en el cálculo del potencial de membrana. Si las sinapsis son de tipo eléctrico, se emplea  $I_{sin} = g_{sin}(V_i - V_j)$ , donde los subíndices *i* y *j* hacen referencia a la neurona aferente y receptora, respectivamente. En este caso, las funciones de comportamiento de los *links* se encargan de comunicar al compartimento *unit* el valor instantáneo del potencial de las neuronas que establecen sinapsis eléctricas con él.

En los modelos equipotenciales, los compartimentos de tipo *site* permanecen inactivos, a no ser que se pretenda discriminar las corrientes que generan distintos *links* mediante funciones de peso, que serían implementadas por estos compartimentos.

### Construcción de modelos morfológicos multicompartimentales

Si lo que se pretende modelar es la morfología y la forma detallada del potencial de acción a lo largo de la extensión de la célula, el modelo ha de describir la propagación espacial del potencial. La discretización en el espacio que proporciona la segmentación de la morfología en múltiples compartimentos permite que el tratamiento matemático de la propagación del potencial de acción sea sencillo y fácilmente implementable en lenguaje computacional (sección 1.1).

En estos modelos, XSim utiliza módulos de tipo *unit* para implementar cada

compartimento del árbol dendrítico y cada segmento en que se divide el axón. En general, el soma se construye con un único compartimento *unit*. Los *links* se encargan de acoplar los distintos compartimentos (mediante la simulación de corrientes eléctricas similares a las de los acoplos eléctricos en los modelos equipotenciales). Un tipo distinto de link se encarga de establecer las sinapsis con otras neuronas y los sites se reservan para la implementación de espinas dendríticas.

### Construcción de Modelos dinámicos simplificados

La metodología que se emplea en XSim para construir estos modelos es la misma que en los modelos equipotenciales, aunque su implementación resulta más sencilla al reducirse el número de ecuaciones y al simplificarse la dinámica de las variables. Tradicionalmente, las sinapsis que incorporan estos modelos son de acoplamiento eléctrico, implementadas en XSim a través de *links* con la forma  $-(\epsilon + \eta)(x_i - x_j)$ ; donde  $\epsilon$  es una conductancia y  $\eta$  es una función dependiente del tiempo que representa un nivel de ruido en la transmisión de la señal, aunque también se pueden utilizar distintas versiones de las funciones alfa.

#### 4.7.2 Construcción de modelos de integración y disparo

XSim permite dotar a los modelos de integración y disparo de la estructura compartimental de los modelos más realistas para que puedan incorporar también propiedades de discriminación de entradas y aprendizaje local. Las funciones que representan a los potenciales postsinápticos se pueden implementar en los compartimentos *link* o *site*, encargándose el compartimento *unit* de evaluar la comparación con la función de umbral para generar la salida. En el capítulo 6 se presenta un modelo de integración y disparo diseñado con esta estrategia.

#### 4.7.3 Construcción de modelos artificiales

Los paradigmas tradicionales de las redes neuronales artificiales también se implementan fácilmente en XSim (sus funciones de transferencia son muy sencillas comparadas con las utilizadas por las redes neuronales biológicas). Recientemente se ha señalado la importancia de dotar a los modelos artificiales una estructura multicompartmental [Hoekstra y Maouli, 1995] --como la que incorpora XSim a casi todos sus modelos--.

En XSim existe otro tipo de modelo que realiza estadísticas sobre el comportamiento de otras neuronas. Este tipo de neurona artificial se puede conectar a cualquier neurona de los modelos descritos en este trabajo, y lleva una estadística del número de potenciales de acción, frecuencia de oscilación, sincronización etc. . . de las neuronas unidas a ella. La neurona monitor tiene una estructura que consta



también de compartimentos de tipo *link*, *site* y *unit*, cada uno de los cuales realiza estadísticas sobre los datos que le pasan los compartimentos de orden superior.

## 4.8 Herramientas del simulador

Para los distintos tipos de modelos descritos, XSim dispone de una serie de herramientas que facilitan la construcción, manipulación y monitorización de neuronas y redes.

El simulador incluye un conjunto de herramientas gráficas para monitorizar y alterar el comportamiento de la red (figura 4.5). La interfaz gráfica permite un control interactivo de los compartimentos, las neuronas y las redes. Con estas herramientas se puede visualizar la distribución espacial de la red en proyecciones bidimensionales y monitorizar su comportamiento global, el de grupos de neuronas o el de unidades individuales. XSim permite también la visualización gráfica de los parámetros del modelo en tiempo real, y la representación de la conectividad de la red. El simulador dispone de una jerarquía de ventanas de parámetros para cada neurona (figura 4.6) desde la cual se puede editar, almacenar o monitorizar los valores de los parámetros. Estas ventanas se utilizan también para navegar a través de los compartimentos y dar acceso a sus estructuras internas.

La mayor parte de los modelos que incorpora el simulador tienen funciones de aprendizaje para modificar los pesos de las conexiones. El interfaz gráfico del simulador permite seguir este proceso de aprendizaje en los modelos que lo incorporan mostrando la evolución conjunta de los pesos en la red.

XSim es fácilmente extensible. Los nuevos paradigmas se incorporan al simulador con la definición de la plantilla del modelo a través de una metodología asistida y con sintaxis del lenguaje C. En el apéndice C se muestra un ejemplo de la definición de una nueva plantilla en XSim.

## 4.9 Ejemplos de modelos construidos con XSim

En los capítulos siguientes dentro de esta memoria se describen los modelos neuronales desarrollados en el IIC. XSim está siendo utilizado en otros centros de investigación para construir, estudiar y sintonizar varios modelos, algunos de los cuales se describen en esta sección.

### 4.9.1 Modelo de células beta pancreáticas

Etelvina Andreu, del Instituto de Neurociencias de Alicante, ha desarrollado mediante XSim un modelo de célula beta pancreática [Andreu, 1997] para explicar

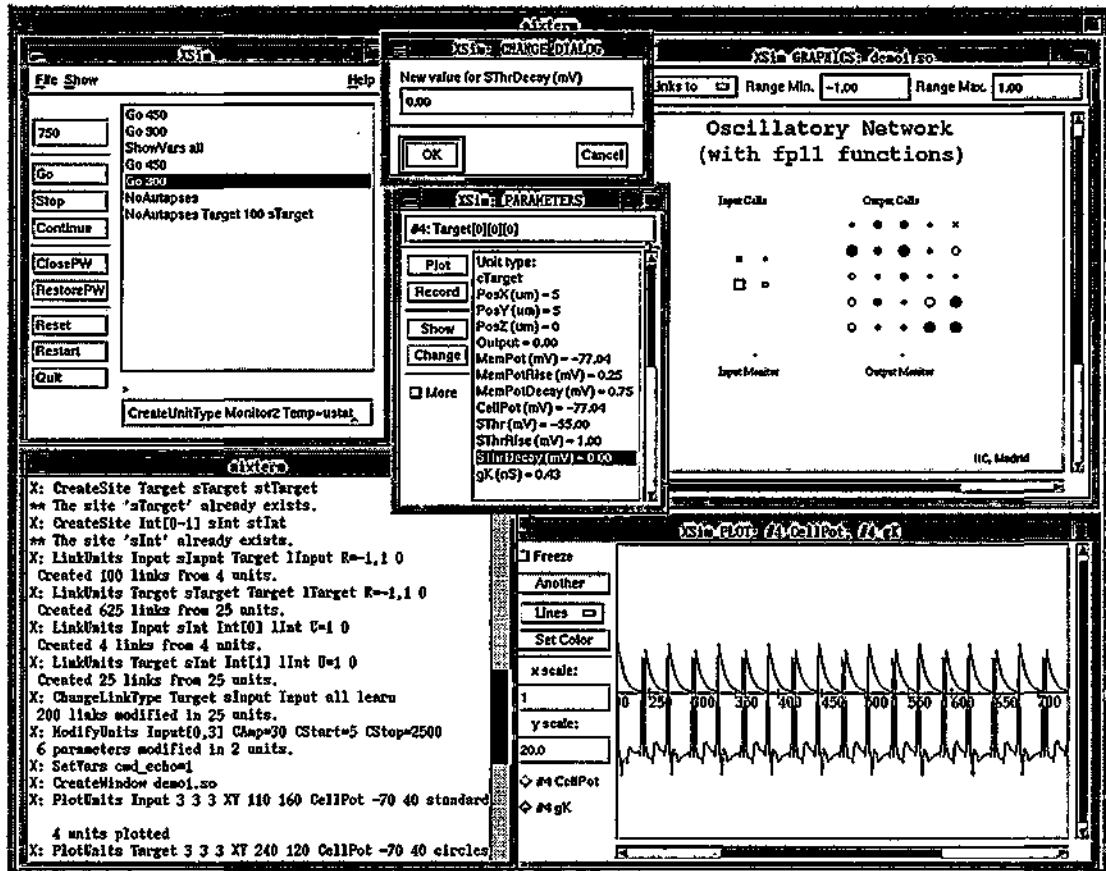


Figura 4.5: Interfaz gráfica de XSim. Primera fila, de izquierda a derecha: ventana principal, ventana de diálogo y ventana de parámetros, ventana gráfica. Segunda fila: ventana de xterm y ventana de dibujo. (Ver texto).

el comportamiento colectivo de estas células dentro de los islotes de Langerhans.

Las células  $\beta$  pancreáticas son células excitables, su actividad eléctrica es oscilatoria si se encuentran en un medio con glucosa en el rango fisiológico. Esta actividad parece ser esencial para el funcionamiento de la función secretora del páncreas. Al igual que se ha propuesto para varios tipos neuronales [Yarom, 1989, Bleasel y Pettigrew, 1992], las oscilaciones de las células  $\beta$  parecen emerger de la asociación de las conductancias iónicas y del acoplamiento eléctrico intercelular. Su simplicidad geométrica y la descripción detallada que existe de sus canales iónicos hacen de estas células candidatas excelentes para modelar su comportamiento mediante simulación computacional.

El modelo de célula individual consta de 4 canales: uno de calcio (con dos componentes para la corriente: una lenta y otra rápida), uno de potasio voltaje dependiente (rectificador tardío), uno de potasio dependiente de ATP, y otro de potasio dependiente de calcio. El modelo tiene un total de ocho variables dinámicas y más de 60 parámetros.

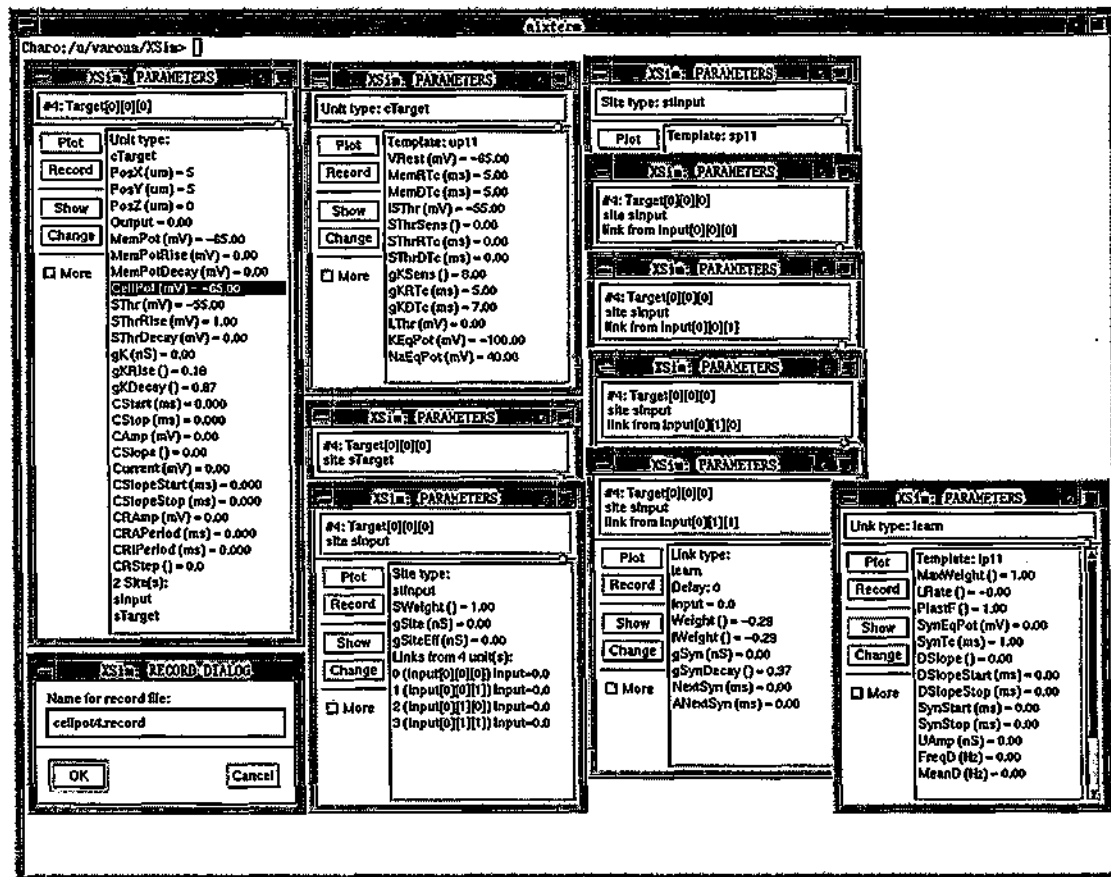


Figura 4.6: Las seis clases de ventanas de parámetros en XSim. *unit* (primera columna), *unit type* (segunda columna, primera ventana), *site* (segunda columna, segunda y tercera ventanas), *site type* (tercera columna, primera ventana), *link* (tercera columna, segunda y quinta ventana) y *link type* (cuarta columna). (Ver texto).

En la simulación de un agregado de células  $\beta$  se ha implementado el acoplamiento eléctrico existente entre las unidades. El modelo ha permitido comprobar dos hipótesis de partida: 1) cuando el acoplamiento es nulo, las células se encuentran disparando continuamente y de forma aleatoria; 2) cuando se establece una conductancia de acoplamiento distinta de cero, las células comienzan su oscilación. El modelo computacional ha servido para determinar el tamaño mínimo de la red para producir las oscilaciones: es al menos necesaria la comunicación intercelular entre 9 células para que el potencial de membrana oscile de manera similar a la fisiológica.

La simulación también permite estudiar la variación dinámica del acoplamiento. La corriente de acoplamiento oscila en fase con el potencial de membrana, es decir, fluye más corriente intercelular entre las células cuando estas se encuentran en fase activa. Sin embargo, el acoplamiento eléctrico no provoca por sí solo la oscilación. Si los parámetros iónicos se establecen a los valores obtenidos en

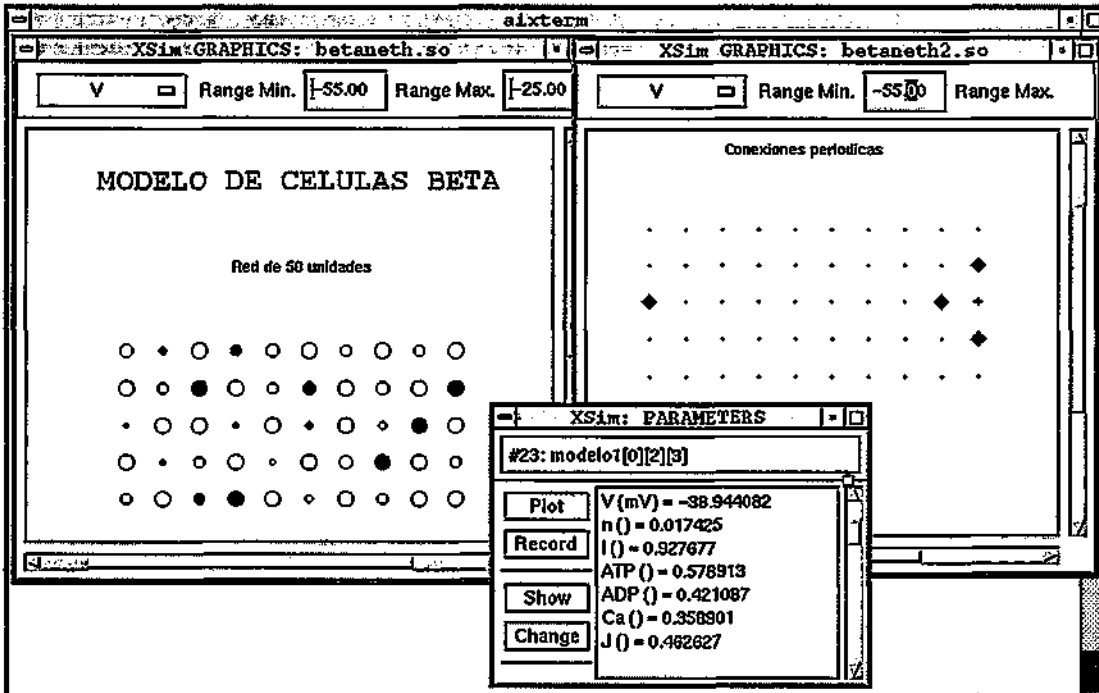


Figura 4.7: Modelo de células beta pancreáticas acopladas eléctricamente.

condiciones de glucosa máxima, la célula dispara continuamente. Es, por tanto, necesario un balance entre los parámetros que modelan las conductancias iónicas y los que simulan el acoplamiento intercelular para que las células oscilen.

El modelo se ha implementado en XSim con un compartimento de tipo *unit* para cada cuerpo celular que se encarga de resolver las ecuaciones diferenciales del modelo en cada paso de integración. La dinámica lenta de este modelo permite utilizar un método de integración sencillo como el de Heun (ver sección 3.3). Las variables dinámicas del modelo y los parámetros individuales de cada célula pertenecen a la estructura privada del compartimento. Los parámetros compartidos por todas las células están incluidos en la estructura común del compartimento *unit*. Este diseño facilita la tarea de inicialización y modificación de los valores de los parámetros (más de 600 en una red de 9 células).

El acoplamiento eléctrico se simula a través de un término de corriente proporcional a la diferencia de potenciales de membrana entre unidades adyacentes. Se ha utilizado un compartimento de tipo *link* para recoger los valores de los potenciales en las células adyacentes que tienen conexión eléctrica con la unidad receptora. El compartimento *unit* se encarga de sumar todas estas contribuciones y añadirlas al término de corriente de acoplamiento que se emplea para calcular la evolución dinámica del potencial.

### 4.9.2 Modelo del control motor en la médula espinal

Antonio de la Fuente, del Departamento de Fisiología de la Universidad de Salamanca, ha desarrollado en XSim un modelo de control motor en la médula espinal [de la Fuente et al., 1997]. El modelo pretende reproducir la generación y el control de varios componentes del reflejo miotático [Kandel y Schwartz, 1985, Guyton y Hall, 1996], investigando la funcionalidad de las estructuras involucradas.

La respuesta motora que constituye el arco miotático tiene su origen en el estiramiento de las cadenas que conforman el huso muscular. Estas cadenas están rodeadas por fibras Ia que inducen la activación de, por un lado, las motoneuronas  $\alpha$  (que activan las fibras que producen la contracción muscular refleja), y por otro lado, de las motoneuronas  $\gamma$  (que modulan el efecto contráctil). Además, se incluyen en el modelo otras interneuronas que también contribuyen a modular la contracción muscular, como son las células de Renshaw y las interneuronas inhibitorias de las Ia.

El estiramiento del huso muscular se ha simulado como una magnitud que constituye la entrada de las estructuras que representan la actividad de las fibras Ia. Estas estructuras modelan la respuesta estática (incrementando la frecuencia de descarga en relación a la longitud), y la respuesta dinámica (reaccionando a la velocidad a la que ocurren estos cambios). El resultado de esta actividad constituye la información aferente de varias unidades motoras. Las unidades que representan a las motoneuronas  $\alpha$  están conectadas a fibras musculares extrafusales y a células de Renshaw; las motoneuronas  $\gamma$  están conectadas a las fibras musculares intrafusales. Finalmente, una estructura, que representa la unidad muscular simula los cambios que se producen en la tensión y la longitud, lo que constituye el principal mecanismo de retroalimentación del sistema del huso muscular, y así se cierra el circuito.

El modelo incluye más de 200 unidades (no sólo neuronas) y 1600 conexiones. Los tipos celulares se han implementado con funciones de integración y disparo como las descritas en la sección 4.7.2 (y en más detalle en el capítulo 6). Todas las neuronas se han construido con la arquitectura jerárquica *unit-site-link* inherente a XSim. Esto facilita el establecimiento de las conexiones, el ajuste de los parámetros del modelo que implementa cada tipo celular y la discriminación de las entradas para las neuronas que reciben estímulo de estructuras diferentes. El modelo tiene un diseño abierto para poder incorporar esquemas adicionales que simulen la actividad de otras estructuras a las que se atribuye un papel relevante en el control motor que desempeña la médula espinal.

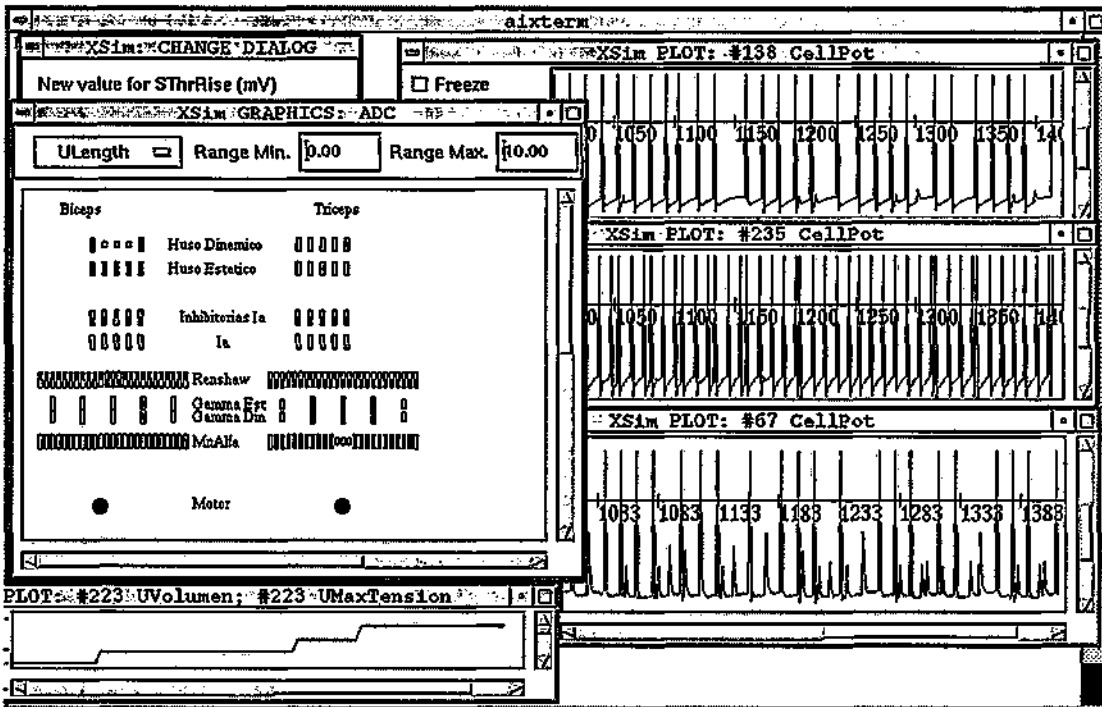


Figura 4.8: Modelo de control motor de la médula espinal

#### 4.9.3 Modelo para el procesamiento de imágenes

Angeles Manjarrés, del Departamento de Inteligencia Artificial de la UNED, ha desarrollado un modelo de red neuronal para la segmentación de imágenes basada en el análisis de bordes. El propósito de este desarrollo fue ilustrar un marco conceptual de descripción de procesos neuronales cooperativos en el nivel simbólico (entre los niveles de conocimiento e implementación). Este modelo neuronal es biológicamente plausible en el nivel cortical y soporta los modos de computación lógica, analógica e inferencial, así como los modelos de aprendizaje supervisado y correlacional. Se trata de un modelo general que, en particular, es de interés para el procesamiento de imágenes, especialmente indicado para aquellos problemas cuya formulación requiere adaptabilidad dinámica e integración de características de bajo nivel. Dado que este modelo admite una complejidad considerable en la función local, alejándose bastante de cualquier modelo clásico conexionista artificial, resultaba de particular interés utilizar un simulador muy flexible.

La aplicación ilustra las posibilidades del modelo de computación cooperativa considerando la reorganización topográfica de los patrones de conectividad y campos receptivos como base del "aprendizaje de escala". Las funciones que XSim proporciona para definir complejos patrones de conectividad también resultaron particularmente útiles en este respecto. En visión artificial, la elección de una escala de trabajo implica un nivel de descripción concreto en el que se manifiestan un

conjunto de propiedades específicas. El concepto de vecindad adaptativa ha sido usado en procesamiento de imágenes para seleccionar una escala de trabajo en cada punto de la imagen y en cada nivel de computación [Topkar et al., 1990]. Tanto el tamaño como la forma de esta vecindad dependen de las características de los datos de la imagen a través de parámetros que definen medidas de homogeneidad locales. Este concepto de "vecindad" se asocia al definido por los campos receptivos neuronales y la integración de datos en el seno de estas vecindades se lleva a cabo por medio de una actividad cooperativa. La adaptación dinámica de diferentes vecindades permite estimar propiedades en distintas escalas. Las neuronas redefinen sus vecindades como función de ciertas medidas de homogeneidad continuamente evaluadas sobre los datos recogidos en sus campos receptivos en cada instante. Otros trabajos de este grupo de la UNED, donde también se implementa el concepto de vecindad adaptativa a través del modelo neuronal cooperativo, se refieren a la umbralización local adaptativa [Mira et al., 1995]. En este caso, el objetivo fue diseñar una red neuronal cooperativa, adaptativa en escala, para la segmentación de imágenes basada en bordes.

Entre los métodos de segmentación de imágenes, la segmentación basada en la información acerca de los bordes es actualmente el más extendido. No obstante, la imagen resultante de la detección de bordes no puede usarse directamente como resultado de la segmentación; posteriores etapas de procesamiento combinan los bordes en cadenas que se correspondan mejor con los contornos de la imagen. Los bordes que resultan de los métodos estrictamente locales se ven fuertemente afectados por el ruido de la imagen, que con frecuencia ocasiona la desaparición de partes importantes de la escena. Diversos algoritmos de detección de bordes consideran las propiedades de estos en el contexto de sus vecindades mutuas para aumentar la calidad de la imagen resultante. Según su intensidad en una vecindad específica local, la fiabilidad de cada borde se aumenta o se decrementa. Un borde débil situado entre dos intensos proporciona un ejemplo de contexto: es altamente probable que este borde débil forme parte del contorno resultante. Por otra lado, una porción muy intensa que no es soportada por el contexto, probablemente no forma parte de ningún borde.

Un ejemplo clásico de evaluación de contexto de borde usa *crack edges* (bordes localizados entre pixels) para producir ciertas propiedades favorables. El contexto se considera a ambos extremos del borde, dada una vecindad de borde mínima. La continuidad de los bordes se construye a través de un proceso de relajación donde la fiabilidad de los bordes locales se reevalúa iterativamente en función del contexto según unas reglas de decisión dadas. Este algoritmo se paralelizó e implementó en el marco neuronal cooperativo, enriquecido por la posibilidad de ajuste automático de escala de detección de bordes por adaptación de los campos receptivos neuronales (asociados al rango de vecindad influyente en los valores locales -problema de vecindad adaptativa-). Finalmente cada fiabilidad local converge bien a 0 o a 1. La fiabilidad inicial coincide con la magnitud del borde normalizada según un máximo local evaluado en la vecindad del borde,

disminuyéndose así la influencia de valores de borde de la imagen muy altos.

#### 4.9.4 Otros modelos

Además de los ejemplos explicados anteriormente, las librerías de XSim incorporan las plantillas de varios modelos descritos en la bibliografía: un modelo de microcolumna cortical con 5 neuronas que implementan canales de Na, K, Ca y de K dependiente de Ca [Menéndez de la Prida, 1995], un modelo bi-compartimental que conserva muchas de las características de los modelos con mayor resolución [Pinsky, 1994], el modelo de Hindmarsh-Rose y Fitzghugh-Nagumo descritos en el capítulo 2, el modelo original de Hodgkin-Huxley, y numerosos paradigmas de integración y disparo [Hoffman et al., 1995, Huerta, 1996, Rodríguez y López, 1997].



---

**Parte III**

**Tres Niveles de Modelado  
Neuronal**



## Capítulo 5

# Modelo de unidades estocásticas

### 5.1 Introducción

En el capítulo 1 se ha expuesto que en el marco de la neurociencia computacional, los modelos más realistas simulan los mecanismos biofísicos y fisiológicos que regulan el comportamiento de las membranas de las neuronas a la hora de generar sus señales características: los potenciales de acción. En una escala más baja, las funciones de integración y disparo mantienen ciertos parámetros biológicos y un nivel de realismo alto en su dinámica, aunque significativamente menor que los modelos biofísicos, sacrificando los detalles del disparo por un control fácil del modelo y un buen rendimiento computacional en las simulaciones. Como también se mencionó en ese capítulo, hay otro tipo de aproximaciones que incorporan algo de realismo aunque en una escala mucho más abstracta. Los parámetros de estos modelos no se ajustan a valores experimentales y ni siquiera tienen sentido biológico. Lo que sí incorporan son ciertas estrategias observadas en el cerebro para tratar la información, por ejemplo las oscilaciones y la sincronía de disparos, así como una organización particular de la conectividad entre sus unidades.

Es conocido que existen grupos de neuronas corticales que disparan sincrónicamente ante la presencia de determinados estímulos [Eckhorn et al., 1988, Gray et al., 1989]. En particular, el comportamiento de las neuronas sensoriales en la corteza visual se puede describir en términos de campos receptivos: una neurona es sensitiva a ciertos estímulos específicos y no a otros. Se suele asumir que el papel de neuronas individuales es representar características visuales locales (bordes, esquinas, velocidad, color, etc.). Estas representaciones pueden coexistir en varias escalas. La representación de los campos receptivos locales se codifica en la forma particular de las conexiones sinápticas de neuronas individuales. Se trata de un mecanismo que proporciona una eficiente descripción de la estructura de la información en una imagen, y es muy atractivo para su implementación en paradigmas de redes neuronales artificiales orientados al reconocimiento de imágenes o visión artificial.

En este marco, objetos enteros se pueden representar por un grupo de características locales. Así, todas las neuronas que representan las características locales del objeto se encuentran activas y constituyen lo que se llama un grupo celular, que corresponde a la representación neuronal del objeto. Puesto que una imagen contiene varios objetos simultáneamente, necesariamente tiene que haber varios grupos celulares activos al mismo tiempo. Ha de existir, por lo tanto, algún mecanismo que etiquete qué neuronas activas pertenecen a un grupo celular o a otro. Una propuesta interesante es que este mecanismo se basa en la sincronización de disparo entre las neuronas [Milner, 1974, Reitboeck, 1983, von der Malsburg, 1994]. En esta teoría, se supone que las subpoblaciones de neuronas sincrónicas forman la base de la percepción y segmentación de objetos.

Experimentalmente se ha demostrado que las correlaciones en el disparo de las neuronas en la corteza visual dependen de la cantidad de conflicto presente en el estímulo [Engel et al., 1991, Kreiter y Singer, 1996]. De esta forma, si características locales son parte de un estímulo coherente y global, las neuronas correspondientes han de sincronizar. Si las mismas características locales no son parte de un estímulo global común, entonces esta sincronización no debe ocurrir. La sincronía que se observa experimentalmente en grupos de neuronas tiene dos componentes:

- La presencia o ausencia de un componente oscilatorio en el autocorrelograma y correlograma-cruzado. Este fenómeno se conoce como oscilación.
- La presencia o ausencia de un pico central en los correlogramas cruzados. Este segundo fenómeno se conoce como correlación.

En este capítulo se describe un modelo de red de neuronas binarias estocásticas capaz de generar dinámicamente conjuntos de unidades sincrónicas en función del estímulo [Kappen y Varona, 1996]. La red se construye con conexiones de flujo directo y conexiones laterales simétricas en una organización columnar similar a la observada en la corteza visual. Puesto que, en una red de este tipo, las neuronas que tienen conexiones sinápticas directas muestran disparos correlacionados bajo casi cualquier condición de estímulo, se utiliza una red con conexiones laterales de corto alcance (a primeros vecinos) y se deja que la evolución de la actividad forme las correlaciones de largo alcance. La actividad de las neuronas de este modelo es similar a la de los sistemas de espín cerca de la temperatura crítica [Reif, 1968]. La dinámica estocástica de la red tiende asintóticamente a distribuciones de Boltzman-Gibbs. Se puede así relacionar el disparo correlacionado con propiedades de equilibrio de sistemas de espín que son bien conocidas, lo cual proporciona un marco teórico para establecer cuándo se producen las correlaciones de largo alcance. Este tipo de redes tiene la ventaja adicional de que permiten incorporar fácilmente algoritmos de aprendizaje basados en la actividad

correlacionada directamente de los paradigmas de aprendizaje de las máquinas de Boltzman [Ackley et al., 1985, Kappen y Rodríguez, 1997], que también cuentan con una potente base teórica para establecer criterios de eficiencia.

## 5.2 Modelo de red estocástica

El modelo consiste de un conjunto de neuronas en una red con arquitectura bidimensional. En cada posición de la red hay una columna de neuronas con campos receptivos idénticos. Las neuronas miembro de una columna responden a diferentes características en el campo receptivo (ver figura 5.1).

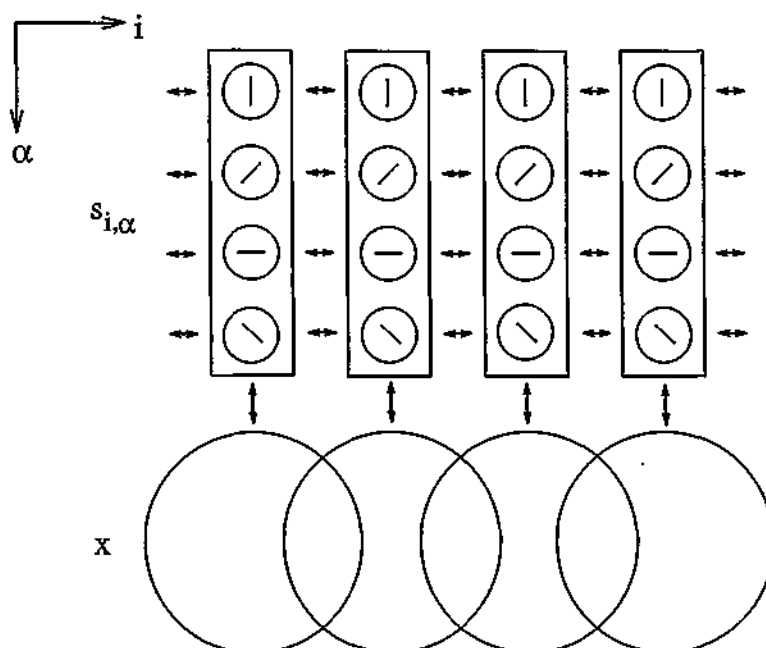


Figura 5.1: Arquitectura de la red de unidades estocásticas con conexiones de flujo directo y conexiones laterales. El estímulo está proporcionado por  $x$ , en este modelo puede ser un valor binario o continuo. La actividad de las neuronas se representa por  $s_{i,\alpha} = \pm 1$ , donde el índice  $i$  indica la posición de cada columna y el índice  $\alpha$  indica la posición intracolumnar.

La actividad binaria de la neurona con preferencia a la característica  $\alpha$  en la posición  $i$  de la red se denota  $s_{i,\alpha} = \pm 1$ ,  $i = 1, \dots, n$  y  $\alpha = 1, \dots, m$ . En este modelo,  $s_{i,\alpha}$  es una variable estocástica sometida a la dinámica de Glauber:

$$s_{i,\alpha} = \begin{cases} +1 & \text{con probabilidad } g(h_{i,\alpha}(x)) \\ -1 & \text{con probabilidad } 1 - g(h_{i,\alpha}(x)) \end{cases} \quad (5.1)$$

con

$$g(h_{i,\alpha}(x)) = \frac{1}{1 + \exp\{-2\beta h_{i,\alpha}(x)\}} \quad (5.2)$$

donde  $h_{i,\alpha}(x)$  representa el valor de la entrada total a la neurona  $i, \alpha$  (la suma de las componentes pesadas de las interacciones laterales e intracolumnares más un término que expresa la contribución del campo externo -estímulo  $x$ -), y  $\beta$  representa el nivel de ruido en el modelo (en los sistemas termodinámicos corresponde a una magnitud inversamente proporcional a la temperatura).

Para estudiar la actividad sincrónica en una red de este tipo hace falta una interpretación de los disparos de estas neuronas binarias. En el modelo, se escoge una única neurona de forma aleatoria en cada paso de simulación para la actualizar su actividad  $s_{i,\alpha}$ . Por tanto, para redes con un número grande de unidades, el periodo refractario es  $\tau \approx N\tau_0$  (siendo  $N$  el número de unidades y  $\tau_0$  el paso de simulación). Con esta construcción una neurona no puede disparar más de una vez en el intervalo  $[t, t + \tau]$ , siendo el tiempo promedio entre las actualizaciones de una neurona del orden del periodo refractario. En la figura 5.2 se representa esta interpretación.

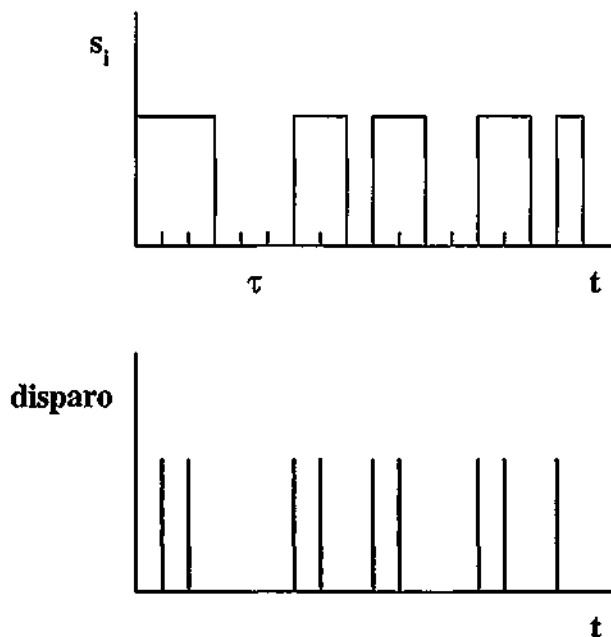


Figura 5.2: Interpretación de la actividad de las neuronas individuales (disparos) en los modelos de máquinas de Boltzman. El tiempo es discreto de forma que el intervalo entre dos actualizaciones de una neurona es del orden del periodo refractario  $\tau$  de la neurona. Si  $s_i = 1$  en un intervalo de tiempo, la neurona emite un disparo. Si  $s_i = 1$  durante un periodo largo, la neurona dispara con una frecuencia máxima  $1/\tau$ .

La distribución en equilibrio de la actividad  $s_{i,\alpha}$  dictada por la dinámica de Glauber de estas neuronas sensoriales y provocada por un estímulo  $x$ , viene dada por:

$$p(s | x) = \frac{1}{Z(x)} \exp\left\{w \sum_{(i,j)_\alpha} s_{i,\alpha} s_{j,\alpha} + v \sum_{(i,\alpha,\alpha')} s_{i,\alpha} s_{i,\alpha'} + \sum_{(i,\alpha)} h_{i,\alpha}^{ext}(x) s_{i,\alpha}\right\} \quad (5.3)$$

donde  $Z(x)$  es la función de partición que normaliza esta distribución de probabilidad.  $w$  y  $v$  representan la fuerza de la interacción lateral con el vecino más próximo y la interacción intracolumnar, respectivamente. En el modelo estos dos últimos valores se mantienen constantes en toda la extensión de la red.

$x$  representa el estímulo externo, que consiste en una cadena bidimensional de valores de la característica (píxeles):  $x_i = 1, \dots, m$ , con  $i = 1, \dots, n$ .  $h_{i,\alpha}^{ext}(x)$  es la componente del campo externo para la neurona  $s_{i,\alpha}$  en presencia de dicho estímulo  $x$ , es decir,  $h_{i,\alpha}^{ext}(x)$  describe la influencia del estímulo  $x$  en la neurona con preferencia a la característica  $\alpha$  situada en la posición  $i$  de la red.

Se asume que  $h_{i,\alpha}^{ext}(x)$  sólo depende del valor del estímulo local  $x_i$  ( $h_{i,\alpha}^{ext}(x) = h_{\alpha}^{ext}(x_i)$ ). Por definición, la neurona  $s_{i,\alpha}$  tiene un valor  $\alpha$  preferido del estímulo, pero se activa también por valores de esta característica parecidos. Aquí supondremos también que

$$h_{\alpha}^{ext}(x_i) = h^{ext} \delta_{\alpha, x_i} + h_0^{ext} \quad (5.4)$$

donde  $h^{ext}$  representa la fuerza total del estímulo y  $h_0^{ext}$  es el umbral, los dos son parámetros libres del modelo.

En el caso en el que la interacción intracolumnar sea  $v = 0$ , la ecuación 5.3 se convierte en un producto de modelos independientes, uno para cada valor *alpha* de la característica:

$$p(s | x) = \prod_{\alpha} p_{\alpha}(s | x) \quad (5.5)$$

$$p_{\alpha}(s | x) = \frac{1}{Z(x)} \exp\left\{w \sum_{i,j} s_i s_j + \sum_i (h^{ext} \delta_{\alpha, x_i} + h_0^{ext}) s_i\right\} \quad (5.6)$$

pudiéndose así estudiar el comportamiento de la red para un valor particular de  $\alpha$ .

La implementación de este modelo en XSim es muy sencilla comparada con los modelos más realistas debido a la simplicidad de la dinámica de Glauber. Se utilizan compartimentos de tipo *unit* para representar las columnas localizadas en cada posición de la red. La función de comportamiento de cada *unit* se encarga

de controlar la dinámica de las unidades miembro de cada columna. Se utilizan compartimentos *link* para transmitir las actividades en cada paso de la simulación. Para monitorizar la evolución de las correlaciones se emplean neuronas monitor (ver sección 4.7.3) que calculan las autocorrelaciones y las correlaciones cruzadas. La carga computacional en cada paso de simulación es muy baja para este modelo puesto que implica sólo operaciones sencillas y fácilmente optimizables. Esto permite visualizar en tiempo real la presencia de grupos sincrónicos durante la evolución de la red.

### 5.3 Estudio de la extensión de las correlaciones

Si consideramos un estímulo visual  $x$ , la entrada externa a la neurona  $i$  en la capa  $\alpha$  es  $h^{ext} + h_0^{ext}$  (si  $x_i = \alpha$ ), o bien  $h_0^{ext}$  (en el caso en el que  $x_i \neq \alpha$ ). La tarea de la red es representar estas entradas en varias capas de características, de forma que: 1) las neuronas representen localmente la presencia o ausencia de un valor de la característica, y 2) las actividades de las neuronas que codifican un estímulo estén correlacionadas en regiones donde el estímulo sea coherente.

La función de correlación es una cantidad útil para expresar la correlación entre dos neuronas  $j$  y  $k$ :

$$\Gamma_{jk}(t) = \langle s_j s_k \rangle - \langle s_j \rangle \langle s_k \rangle \quad (5.7)$$

En todo este tipo de modelos con dinámica de máquinas de Boltzman, la función de correlación depende del nivel de ruido  $\beta$  (inverso de la temperatura) y de la conectividad de la red. Por ejemplo, en un sistema de espines de Ising con dimensión  $d$  [Beckerman, 1997], las conexiones sólo son a primeros vecinos en la red de dimensión  $d$ . En este caso,  $\Gamma_r$  se puede calcular en la aproximación de Landau y tiene la siguiente dependencia:

$$\Gamma_r \propto r^{2-d} \exp(-r/\xi) \quad (5.8)$$

donde  $r$  denota la separación en la red.  $\xi$  es una cantidad que depende de la temperatura del sistema. Cerca de la temperatura crítica ( $T_c$ ):

$$\xi \propto |T - T_c|^{-\frac{1}{2}} \quad (5.9)$$

En ausencia de estímulo en la capa  $\alpha$ , queremos tener frecuencias de disparo bajas para las neuronas. Por tanto, exigimos que  $h_0^{ext} < 0$ . En presencia de un estímulo coherente, es deseable la presencia de correlaciones de largo alcance. Las correlaciones son máximas cuando  $h_0^{ext} + h^{ext} = 0$ , es decir cuando el campo externo total no está presente. Esto es porque cuando  $h_0^{ext} + h^{ext} \neq 0$ , el segundo



término de la ecuación 5.7 se incrementa de forma considerable, haciendo que la función de correlación sea a todos los efectos nula.

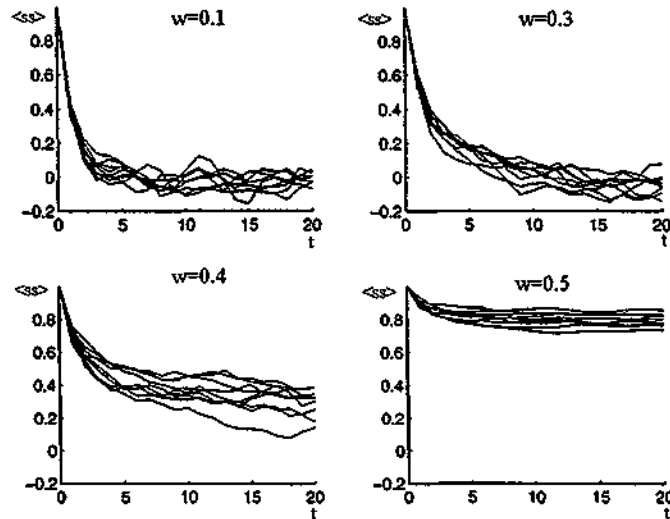


Figura 5.3: Autocorrelaciones en función del tiempo para distintas constantes de acoplo en estimulación coherente. La red tiene un tamaño de 10x10 neuronas con condiciones de contorno periódicas. El campo externo es cero.

En la figura 5.3 se muestran las autocorrelaciones  $\langle s_i s_i \rangle$  en función del tiempo  $t$  para 9 neuronas en una porción de 3x3 neuronas de la red de 10x10 para varias constantes de acoplo  $w$  y con estímulo coherente. Hay que notar que  $\langle s_i s_i \rangle$  se aproxima al cuadrado de la frecuencia media de disparo  $\langle s_i \rangle^2$  para tiempos lo suficientemente grandes.  $\langle s_i \rangle = 0$  para acoplos  $w$  pequeños. Hay un valor para el acoplamiento crítico por encima del cual hay coexistencia de dos fases, cada una con un valor distinto de cero para  $\langle s_i \rangle$ . El acoplamiento crítico ocurre aproximadamente para  $w \approx 0.4$ .

En la figura 5.4 se muestra la función de correlación cruzada en un mismo tiempo y para varios valores de la constante de acoplo  $w$  (con estímulo coherente) en función de la distancia en la red. En ella se puede apreciar la presencia de correlaciones de largo alcance, siendo estas máximas para un rango particular de valores de las constantes de acoplo.

Este mecanismo se ha aplicado introduciendo diversos estímulos a la red consistentes en zonas claras y oscuras (cuadros, franjas, etc...), comprobándose en todos los casos que células que pertenecen al mismo objeto están altamente correlacionadas, mientras que células correspondientes a distintos objetos no muestran correlación.

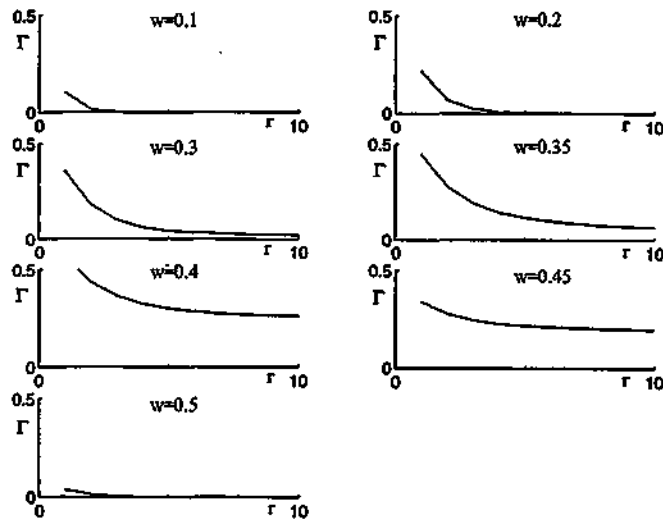


Figura 5.4: Función de autocorrelación para tiempos iguales en función de la distancia en la red para distintas constantes de acoplo. La red consiste de  $10 \times 10$  neuronas con condiciones de contorno periódicas. El campo externo es cero. La red se iteró 10000 veces para evitar artefactos transitorios. La función de correlación se calculó para tiempos superiores a  $3000\tau$ . Los resultados están promediados para todos los pares de neuronas a la misma distancia.

## 5.4 Análisis del modelo desde un punto de vista biológico

El modelo bidimensional de Ising descrito en este capítulo permite estudiar teóricamente la respuesta de una red frente a estímulos con un grado variable de coherencia. En particular, se ha demostrado que las correlaciones de largo alcance que emergen en los modelos de espín se pueden utilizar para señalar la existencia de coherencia en el estímulo. Mientras que la frecuencia de disparo promedio de las unidades muestra una presencia local de la característica en un estímulo, las correlaciones entre neuronas indican si estas características locales son parte de un estímulo coherente o no. En este sentido, se pueden utilizar redes estocásticas para resolver el problema de asociación dinámica mediante el fenómeno de sincronización, señalado frecuentemente como un mecanismo para el procesamiento de información en la corteza visual.

Este modelo contiene una capa sensorial y otra capa oculta. La entrada sensorial proporciona una evidencia local. La capa oculta representa en el modelo una interpretación de la entrada sensorial. Las conexiones laterales en la capa oculta provocan la aparición de correlaciones globales entre características representadas

por neuronas que responden al mismo estímulo. Estas correlaciones no aparecen cuando las características corresponden a diferentes estímulos.

Es obvio que no se está proponiendo el modelo de Ising como un modelo para explicar los procesos computacionales de la corteza cerebral. El modelo utiliza una arquitectura de conexiones que tiene cierta inspiración biológica, al igual que hace uso del fenómeno de sincronización observado en cientos de experimentos. En las redes de neuronas reales, las células disparan con una fuerza variable, hay retrasos en las sinapsis, fluctuaciones aleatorias de la liberación de neurotransmisores, etc. Es decir, el ruido está presente también en las estructuras biológicas, y a menudo se descarta su implementación en las simulaciones. En este modelo, es precisamente la estocasticidad de la actividad de las unidades la que proporciona un comportamiento adecuado y hace posible el análisis teórico.

Bert Kappen [Kappen, 1997] ha formalizado recientemente este estudio en términos de las teorías de campo medio y respuesta lineal. Esta aproximación puede tener una aplicación directa en tareas de segmentación de imágenes. Hace falta todavía más trabajo para determinar si el mecanismo se puede extender a otras arquitecturas de red. En el modelo descrito aquí, las conexiones laterales se establecen entre células vecinas con campos receptivos idénticos. En una situación más ideal, la conectividad lateral emergería del aprendizaje y daría lugar a patrones de conectividad más complejos. Este tipo de aprendizaje, ofreciendo como resultado un balance adecuado de conexiones excitadoras e inhibitoras, dotaría a la red de un comportamiento más flexible. Para esta tarea pueden resultar especialmente útiles varios de los mecanismos propuestos para el aprendizaje de máquinas de Boltzman [Ackley et al., 1985, Kappen y Rodríguez, 1997].



## Capítulo 6

# Modelo de unidades de integración y disparo

### 6.1 Introducción

Existen varias estrategias para modelar el comportamiento de una unidad en una red neuronal biológica. Se puede utilizar una aproximación muy realista, en la cual lo importante para lograr los objetivos del modelo sea la reproducción precisa de la evolución de las variables de estado en la unidad. O se puede emplear una aproximación en la cual se reproduzcan los fenómenos esenciales, pero en la que la dinámica se haya compendiado hasta cierto punto en beneficio de la velocidad y/o la simplicidad.

En el capítulo anterior se ha presentado un modelo artificial que no utiliza ningún parámetro biológico para describir el estado de las neuronas. En este capítulo se presenta un modelo para la generación de potenciales sinápticos y potenciales de acción mediante lo que se conoce como una función de integración y disparo. En el capítulo 1 se discutió que este tipo de aproximación representa un nivel intermedio en la escala de realismo del modelado neuronal.

Los paradigmas de integración y disparo describen los procesos que llevan a la generación de los potenciales de acción y sus efectos en las neuronas post-sinápticas, pero no detallan la dinámica de los potenciales de acción en sí mismos. La idea es que a efectos del comportamiento colectivo de una red, puede no influir decisivamente el perfil del potencial de acción una vez generado, y sí la relación temporal entre los disparos convergentes y la representación de los cambios en la conductancia sináptica en la neurona que recibe sus efectos (también con una dependencia temporal adecuada).

Este tipo de modelos utiliza por tanto un conjunto de variables de estado reducido (respecto a un modelo realista), pero en número suficiente para simular la dinámica neuronal que se pretende reproducir. Habitualmente, estas variables

tienen un claro significado físico, se controlan a través de parámetros fácilmente interpretables y hacen eficiente la simulación desde el punto de vista del coste computacional.

El número de variables necesarias para describir un modelo realista de esta clase puede obtenerse mediante el análisis teórico de una serie temporal experimental que contenga los fenómenos de interés para la simulación. El análisis de la velocidad de la dinámica para las distintas variables también permite hacer aproximaciones en la simplificación del modelo. El resultado es un número mínimo de ecuaciones que describen matemáticamente el comportamiento de la neurona en función del estímulo. El grado de no-linealidad de estas ecuaciones también está reducido al no incluirse la descripción detallada de la dinámica en el instante particular en el que se produce el potencial de acción.

La reducción del número de variables y de parámetros permite caracterizar de una forma precisa el comportamiento del modelo en las condiciones de los fenómenos que se quieren simular. Esta reducción, junto con la del grado de no-linealidad del modelo (que permite utilizar pasos de integración grandes para la resolución de las ecuaciones) disminuye la carga computacional de las simulaciones.

El modelo de integración y disparo que se describe en este capítulo aprovecha los beneficios de esta aproximación. Este modelo fue en cierta medida el que provocó la construcción de XSim, debido a las dificultades que presentaba su implementación en otros simuladores, y su desarrollo se hizo en paralelo con las primeras versiones del simulador. Se utiliza por un lado una estrategia de simulación de los potenciales postsinápticos propuesta por Philip Antón [Antón, 1991] y una función de generación de los potenciales de acción inspirada en el trabajo de R. J. Macgregor [MacGregor, 1987, MacGregor, 1993]. Se dota además a las neuronas de una estructura multicompartimental que permite discriminar los estímulos y generar una respuesta con patrones de disparo realistas.

## 6.2 Modelo teórico

### 6.2.1 Simulación de los potenciales postsinápticos.

P. S. Antón ha propuesto un interesante modelo [Antón, 1991] para incluir los cambios en las constantes de tiempo y los efectos de empuje interactivos ante la recepción de señales simultáneas en una célula post-sináptica pasiva. La derivación del modelo que se presenta en esta sección utiliza la superposición lineal de entradas en un circuito equivalente que representa la membrana de una dendrita. El resultado es una función para el cálculo de los potenciales postsinápticos en diferencia de exponenciales que es más realista y más flexible que las funciones alfa (ver sección 2.2) utilizadas de forma empírica para esta tarea.

Los modelos empleados tradicionalmente para generar los potenciales postsinápticos utilizan la suma lineal de funciones independientes que representan los potenciales transitorios. Sin embargo, experimentalmente se observa que existen no-linealidades causadas por la superposición de sinapsis, sobre todo cuando el número de entradas es grande. Cuando llegan muchas sinapsis simultáneas, se incrementa considerablemente la conductancia efectiva de la membrana, y por tanto se producen cambios apreciables en su constante de tiempo. Estos cambios provocan una variación de la amplitud y de las constantes de tiempo de los potenciales postsinápticos, que a su vez alteran los valores de reposo del empuje sináptico afectando a las corrientes sinápticas subsiguientes.

En la figura 6.1 (A), se representa una porción de dendrita mediante un circuito RC con varias ramas paralelas que implementan las sinapsis en esa dendrita. Cada una de estas sinapsis viene caracterizada por su conductancia sináptica  $g_{sin_i}(t)$  y una pila conectada en serie a esta conductancia que representa el potencial de inversión de la sinapsis ( $V_{sin_i}$ ).  $C_m$  y  $g_m$  representan la capacidad y la conductancia de fuga de la membrana, respectivamente.

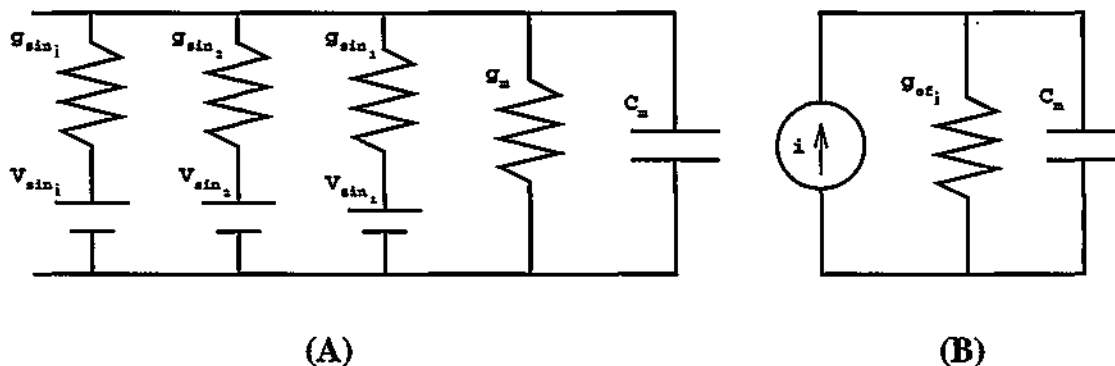


Figura 6.1: (A): Circuito que representa la membrana pasiva y varias sinapsis. (B): Circuito que representa la respuesta lineal de una sinapsis después de aplicar el principio de superposición y la aproximación de paso de integración suficientemente pequeño.

Este circuito es lineal, y por tanto se puede aplicar el principio de superposición para determinar la contribución que hace cada sinapsis individual al potencial de membrana. Para ello, se cortocircuitan todas las pilas correspondientes al resto de sinapsis. De esta forma, quedan un conjunto de conductancias en paralelo que pueden sumarse (junto con la conductancia de fuga  $g_m$ ) en una sola conductancia efectiva en paralelo con la rama que contiene la conductancia, y la pila para la sinapsis particular cuya contribución queremos calcular:

$$g_{ef_i}(t) = g_m + \sum_{j \neq i} g_{sin_j}(t) \quad (6.1)$$

El circuito resultante sólo tiene tres ramas en paralelo: la que contiene a la conductancia de la membrana, la de la resistencia efectiva  $g_{efi}(t)$ , y la que contiene la conductancia de la sinapsis  $g_{sin_i}(t)$  con su correspondiente pila  $V_{sin_i}$ . Para determinar la contribución al potencial de membrana de la sinapsis  $i$  sólo hay resolver la ecuación diferencial con coeficientes dependientes del tiempo que plantea este circuito.

Es aquí donde se hace una primera aproximación para simplificar el modelo: los coeficientes de las conductancias se pueden considerar constantes en un intervalo de tiempo pequeño respecto a la velocidad a la que varían estas conductancias. Se resuelve así la ecuación del circuito en cada intervalo con su valor particular para las conductancias. Esta ecuación es mucho más sencilla al eliminarse la dependencia temporal de los coeficientes.

Por tanto, para cada paso de tiempo y para cada potencial postsináptico, se reemplaza la conductancia sináptica y su pila correspondiente por una fuente de corriente -figura 6.1 (B)- con la siguiente aproximación:

$$i_i(t) = (V_{sin_i} - v_{m_i}(t))g_{sin_0i}e^{-b_{s_i}t} \quad (6.2)$$

donde  $v_{m_i}(t) = v_i(t) + v_{rep}$  es el potencial de membrana debido a una única sinapsis  $i$ , y  $v_{rep}$  es el potencial de reposo de la membrana. Si  $v_{m_i}(t)$  sólo varía ligeramente en un intervalo de tiempo  $\Delta t$ , se puede considerar al empuje sináptico  $(V_{sin_i} - v_{m_i})$  como constante durante el intervalo  $t \in (T + \Delta t]$ . Por tanto, el único cambio temporal efectivo durante este intervalo es debido al decaimiento exponencial de la conductancia sináptica  $i$ . La fuente de corriente del circuito de la figura 6.1 (B) es  $i_i(t) = I_i e^{-b_{s_i}t}$  (para  $t \in (T + \Delta t]$ ), donde  $I_i$  representa la corriente sináptica en el inicio de cada intervalo de tiempo.

De la misma forma, si se consideran los intervalos de tiempo lo suficientemente pequeños comparados con la escala de variación de las conductancias, también se puede considerar  $g_{efi}$  constante durante estos intervalos.

Se trata por tanto de resolver en cada intervalo de tiempo la ecuación planteada por el circuito de la figura 6.1 (B):

$$i_i(t) = I_i e^{-b_{s_i}t} = C_m \frac{dv_i}{dt} + g_{efi}v_i \quad (6.3)$$

Tomando la transformada de Laplace:

$$\frac{I_i}{s + b_{s_i}} = C_m s V_i(s) - C_m v_i(0) + g_{efi} V_i(s) \quad (6.4)$$

y despejando  $V_i(s)$ :



$$V_i(s) = \frac{(I_i/C_m)}{(s + b_{s_i})(s + g_{ef_i}/C_m)} + \frac{v_i(0)}{(s + g_{ef_i}/C_m)} \quad (6.5)$$

Si ahora se toma la transformada inversa se obtiene el valor de  $v_i(t)$ :

$$v_i(t) = \frac{I_i}{(g_{ef_i} - b_{s_i}C_m)} [e^{-b_{s_i}t} - e^{-g_{ef_i}t/C_m}] + v_i(0)e^{-g_{ef_i}t/C_m} \quad (6.6)$$

cuando  $b_{s_i} \neq g_{ef_i}/C_m$ , y

$$v_i(t) = \frac{I_i}{C_m} t e^{-g_{ef_i}t/C_m} \quad (6.7)$$

cuando  $b_{s_i} = g_{ef_i}/C_m$ . Se recupera en este caso la función alfa que se utiliza habitualmente para simular los efectos de las sinapsis en las conductancias, corrientes o potenciales postsinápticos.

Puesto que la conductancia sináptica decae al valor  $g_{sin0_i}e^{-b_{s_i}T}$  en un tiempo  $T$ , la solución para calcular el potencial  $v_i$  de forma iterativa es:

$$v_i(T+\Delta t) = \frac{(V_{sin_i} - v_{m_i}(T))g_{sin0_i}e^{-b_{s_i}T}}{(g_{ef_i}(t) - b_{s_i}C_m)} [e^{-b_{s_i}\Delta t} - e^{-g_{ef_i}(t)\Delta t/C_m}] + v_i(T)e^{-g_{ef_i}(t)\Delta t/C_m} \quad (6.8)$$

Es útil definir en esta expresión tres cantidades que tienen significado físico:

- El empuje sináptico:

$$E_{s_i}(T) = (V_{sin_i} - v_{m_i}(T)) \quad (6.9)$$

- El componente activo del voltaje sináptico:

$$A_i(t) = \frac{E_{s_i}(0)g_{sin0_i}e^{-b_{s_i}T}}{(g_{ef_i}(t) - b_{s_i}C_m)} [e^{-b_{s_i}\Delta t} - e^{-g_{ef_i}(t)\Delta t/C_m}] \quad (6.10)$$

- El componente pasivo:

$$P_i(t) = v_i(T)e^{-g_{ef_i}(t)\Delta t/C_m} \quad (6.11)$$

Con estas definiciones, el voltaje sináptico se puede expresar como:

$$v_i(t) = A_i(t) \frac{E_{s_i}(T)}{E_{s_i}(0)} + P_i(t) \quad (6.12)$$

El término activo  $A_i(t)E_{s_i}(T)/E_{s_i}(0)$  se ve afectado por el empuje sináptico presente  $E_{s_i}(T)$ , mientras que el término pasivo  $P_i(t)$  decae exponencialmente con la constante de tiempo dinámica de la membrana  $g_{ef_i}(t)/C_m$ .

Para obtener una mejor aproximación de  $v_i(t)$  se puede substituir en este momento el empuje sináptico  $E_{s_i}(T)$  por su valor instantáneo  $E_{s_i}(t)$ :

$$v_i(t) = A_i(t) \frac{E_{s_i}(t)}{E_{s_i}(0)} + P_i(t) \quad (6.13)$$

Puesto que  $E_{s_i}(t)$  es una función de  $v_i(t)$  (ecuación 6.9) se puede despejar:

$$v_i(t) = \frac{A_i(t) + P_i(t)}{1 + A_i(t)/E_{s_i}(0)} \quad (6.14)$$

Al igual que ocurre con las funciones alfa, los parámetros de esta ecuación se pueden ajustar a los registros experimentales para conseguir perfiles de potenciales postsinápticos muy realistas, y sobre todo con una dinámica temporal adecuada.

La ecuación 6.14 describe la contribución al potencial de una sola sinapsis. La contribución de una superposición de sinapsis (excitadoras o inhibitoras) da como resultado un potencial de membrana:

$$v_m(t) = v_{rep} + \sum_i \frac{A_i(t) + P_i(t)}{1 + A_i(t)/E_{s_i}(0)} \quad (6.15)$$

En la figura 6.2 (A) se puede observar el potencial postsináptico debido a una sinapsis individual proporcionado por la ecuación 6.14 que se activa repetidamente durante la evolución temporal. En la figura 6.2 (B) se representa el potencial de membrana generado por la interacción de un conjunto numeroso de estas sinapsis (ecuación 6.15) durante la misma evolución.

Este modelo presenta varias características interesantes que no aparecen en las funciones alfa tradicionales:

- Incluye los efectos de *shunt* causados por la apertura de los canales sinápticos en la constante de tiempo de la membrana (a través del cálculo de  $g_{ef_i}(t)$  para cada potencial postsináptico).
- Incluye los efectos del cambio de los empujes sinápticos (6.9) en las corrientes que se generan.
- La complejidad computacional del modelo es lineal en el número de sinapsis.
- Es posible precalcular factores en los términos de  $A_i(t)$  y  $P_i(t)$ , tales como  $b_{s_i}C_m$ ,  $e^{-b_i\Delta t}$  y  $g_{sin0_i}e^{-b_iT}$ , para reducir la carga computacional del modelo ya que muchas de las sinapsis pueden compartir los mismos valores.

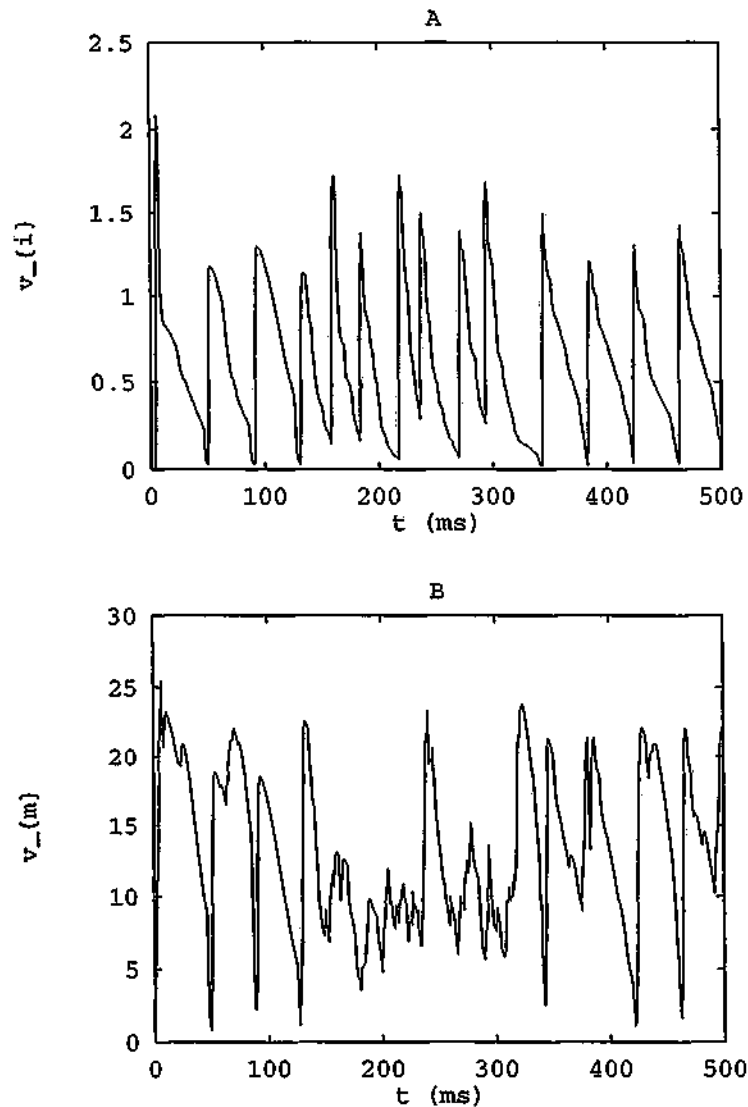


Figura 6.2: Generación de potenciales postsinápticos. **A:** Potencial postsináptico individual proporcionado por la ecuación 6.14 en la dendrita de una neurona integrada en una red con un número elevado de conexiones. **B:** Potencial postsináptico total en la dendrita proporcionado por la ecuación 6.15.

Si la llegada de las sinapsis en un modelo particular no causa un cambio apreciable en la conductancia efectiva, se puede aproximar  $g_{efi} \approx g_m$ . Si además las variaciones en el empuje sináptico son despreciables (esto ocurre cuando sólo un número pequeño de sinapsis están activas al mismo tiempo o cuando la amplitud del pico de los potenciales postsinápticos individuales es mucho más pequeña que el empuje sináptico de estos potenciales), se puede despreciar su efecto y calcular el valor del potencial postsináptico para cada paso de integración con la siguiente

aproximación:

$$v_i(t) = \frac{E_{s_i}(0)g_{s_i}n_{0i}}{(g_m - b_i C_m)} [e^{-b_i t} - e^{-g_m t/C_m}] \quad (6.16)$$

El potencial de membrana total se obtiene a partir de la suma lineal de estos potenciales individuales añadiendo el término de reposo. De nuevo, hay que notar que esta diferencia de exponenciales simula de forma más realista la evolución temporal de los potenciales postsinápticos que las funciones alfa utilizadas tradicionalmente para esta tarea.

Las ecuaciones 6.15 y 6.16 proporcionan perfiles similares para los potenciales postsinápticos cuando el número de sinapsis es pequeño, en las condiciones de validez de las aproximaciones que se han utilizado para la derivación de 6.16. Sin embargo, a medida que crece el número de sinapsis, las soluciones 6.16 se hacen cada vez menos realistas (sobrepasando en ocasiones el valor de los potenciales de inversión sinápticos), mientras que los efectos de la conductancia efectiva y los empujes sinápticos que incluye la ecuación 6.15 hacen que los potenciales postsinápticos mantengan un perfil correcto.

En resumen, esta parte del modelo utiliza el principio de superposición para derivar del circuito equivalente de la figura 6.1 la contribución lineal de una sinapsis activa al potencial de membrana, teniendo en cuenta los efectos de empuje sináptico y los cambios en la conductancia efectiva de la membrana debidos a la apertura de otras sinapsis activas. Las contribuciones de los potenciales postsinápticos se suman de forma lineal para dar como resultado la evolución temporal del potencial total.

### 6.2.2 Generación del potencial de acción

En nuestro modelo, las funciones de potenciales postsinápticos presentadas en la sección anterior se incorporan en compartimentos de la neurona que representan porciones de la dendrita en las proximidades del soma. Los potenciales postsinápticos se propagan al compartimento somático donde un paradigma de integración y disparo recoge estos estímulos y proporciona una respuesta en forma de potenciales de acción.

Para la generación de los potenciales de acción se utiliza una versión del modelo de integración y disparo de R. J. Macgregor [MacGregor, 1987, MacGregor, 1993]. Este modelo es particularmente potente ya que consigue reproducir con 4 variables de estado una dinámica subumbral muy realista. Las ecuaciones que gobiernan la dinámica son:

$$\tau \frac{dV_m}{dt} = -V_m - g_K(V_m - V_K) + I_{sinT} + I_{ext} \quad (6.17)$$

$$\frac{d\theta}{dt} = -\frac{(\theta - \theta_0)}{\eta} + \frac{cV_m}{\eta} \quad (6.18)$$

$$\frac{dg_K}{dt} = -\frac{g_K}{\tau_K} + bS \quad (6.19)$$

$$S = \begin{cases} 1 & \text{si } V_m \geq \theta \\ 0 & \text{si } V_m < \theta \end{cases} \quad (6.20)$$

donde  $V_m$  es el potencial transmembrana,  $g_K$  es la conductancia de potasio,  $\theta$  es el umbral de disparo y  $S$  es una variable binaria que indica si se produce un potencial de acción en cada instante. Estas son las cuatro variables dinámicas de estado del modelo. El resto de los parámetros son:  $\tau$ , la constante de tiempo de la membrana;  $V_K$ , el potencial de equilibrio de potasio;  $I_{sinT}$ , la corriente total resultante de todos los potenciales postsinápticos activos en ese momento (calculados según las expresiones descritas en el apartado anterior);  $I_{ext}$ , la corriente externa aplicada;  $\theta_0$ , el valor de reposo del umbral de disparo;  $\eta$  y  $c$ , los parámetros que controlan el comportamiento del modelo antes de producirse el potencial de acción;  $b$  y  $\tau_K$ , los parámetros que controlan el comportamiento después de producirse el potencial de acción.

Las ecuaciones 6.17-6.20 determinan la evolución temporal de las variables de estado  $V_m$ ,  $g_K$ ,  $\theta$  y  $S$ , en respuesta a los estímulos (sinapsis excitadoras, inhibitoras y corriente externa), con la modulación particular que proporcionan los parámetros  $c$ ,  $\eta$ ,  $b$  y  $\tau_K$ .

La ventaja principal de este modelo es que reduce la complicada dinámica de la generación del potencial de acción mediante el uso de la variable  $S$ , encargada de señalar el disparo ( $S = 1$ ) si el potencial transmembrana  $V_m$  supera el umbral  $\theta$ . El resto del tiempo el valor de  $S$  es cero. Por tanto, en este modelo el potencial de acción es un fenómeno instantáneo. Esta representación es adecuada cuando la resolución temporal de los fenómenos que intervienen en la simulación es del orden de la duración de un potencial de acción (aproximadamente un milisegundo).

En la figura 6.3 se representa la evolución típica de las tres variables dinámicas ( $V_m$ ,  $\theta$ ,  $g_K$ ) durante el disparo repetitivo provocado por una inyección de corriente.

A pesar de su sencillez, este modelo es capaz de reproducir características muy particulares del patrón de disparos de las neuronas reales, como son los fenómenos de acomodación y la adaptación del periodo refractario.

El fenómeno de acomodación consiste en un aumento del umbral de disparo provocado por una despolarización previa de la membrana. En el modelo, este fenómeno se controla a través de los parámetros  $c$  y  $\eta$  que modulan la dinámica del umbral  $\theta$ . En la ecuación 6.18 se puede observar que si  $c$  es cero, se anula el

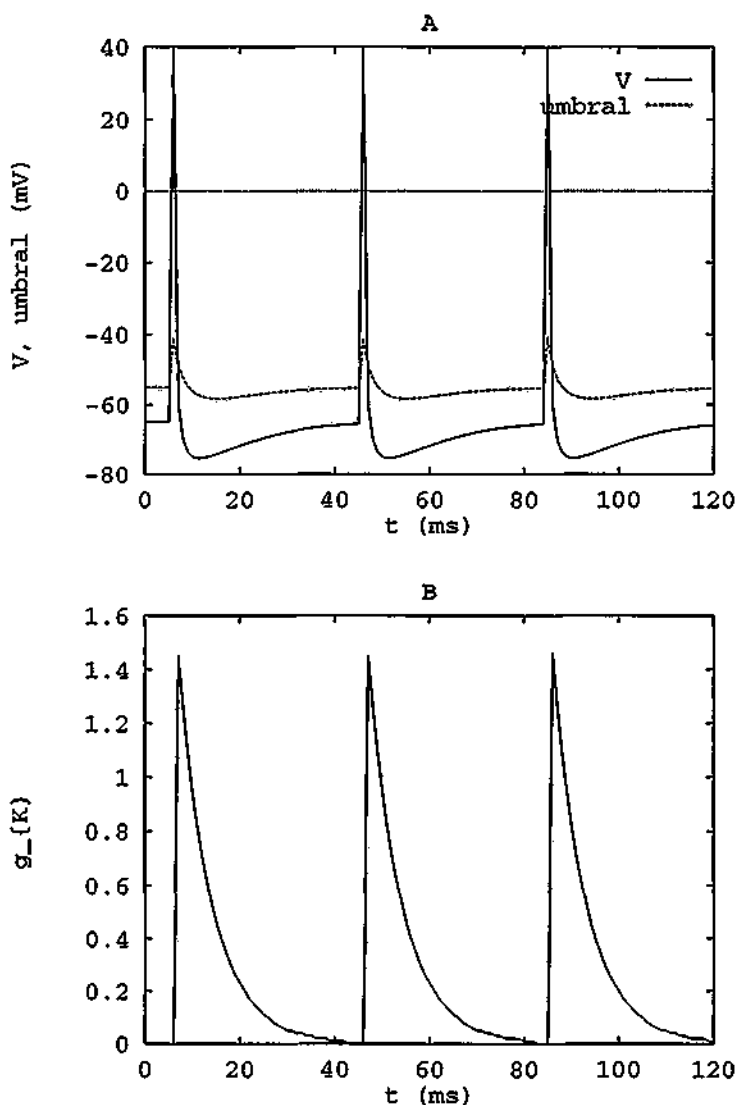


Figura 6.3: Evolución de las tres variables dinámicas en el modelo de integración y disparo. A: Potencial de acción y umbral de disparo ( $\theta$ ), B: conductancia de potasio ( $g_K$ ).

término que incrementa el umbral y por tanto la membrana no experimenta en ese caso acomodación, puesto que el desplazamiento del umbral tiende a decaer al nivel de reposo con la constante de tiempo  $\eta$ . Con valores no nulos de  $c$  y  $\eta$ , se puede ajustar la forma de variación del umbral de la neurona a las observaciones experimentales.

Cuando la neurona dispara,  $S = 1$  y el valor de  $g_K$  se incrementa en proporción al valor del parámetro  $b$ . Este incremento hace que  $V_m$  tienda al potencial de equilibrio del potasio, por debajo del potencial de reposo de la membrana. Cuando esto ocurre, la neurona es menos sensitiva al estímulo durante un corto periodo que sigue a la generación del potencial de acción (el periodo refractario). Por

otro lado, el primer término en la parte de la derecha de la ecuación 6.19 refleja la tendencia de la conductancia de potasio a caer a su valor de reposo (en este caso cero), con constante de tiempo  $\tau_K$ . Si la célula dispara repetidamente en un intervalo que sea del orden de pocas veces el valor de esta constante de tiempo, habrá varias contribuciones consecutivas que incrementen notablemente el valor de  $g_K$  dando lugar a una adaptación del periodo refractario.

### 6.3 Implementación computacional del modelo

XSim tiene implementadas en sus librerías varias versiones de este modelo que incluyen:

- Una plantilla que incorpora tanto los efectos de las variaciones en la conductancia efectiva (*shunt*), como los provocados por la variación del empuje sináptico (ecuación 6.15).
- Una plantilla como la anterior optimizada para un número grande de potenciales postsinápticos simultáneos, reemplazando  $g_{ef_i}(t)$  (ecuación 6.1) por  $g_{total}(t) = g_m + \sum_j g_{sin_j}(t)$ . Este cambio en la conductancia es despreciable, puesto que las amplitudes de los potenciales postsinápticos individuales son pequeñas y  $g_{sin_i}(t) \ll g_{ef_i}$  cuando se superponen un número elevado de sinapsis. Esta aproximación reduce en gran medida el coste computacional de las simulaciones.
- Una plantilla que sólo incluye los efectos de empuje sináptico, despreciando los cambios en la conductancia efectiva y aproximando  $g_{ef_i} \approx g_m$ , lo que permite precalcular varios factores presentes tanto en el componente activo como en el pasivo de los potenciales postsinápticos.
- Una plantilla que no incorpora ninguno de estos dos efectos y que calcula los potenciales postsinápticos según la aproximación 6.16.

En los dos primeros casos, compartimentos de tipo *site* se encargan de implementar los potenciales postsinápticos a partir de las señales binarias recibidas a través de compartimentos de tipo *link* que indican la generación de potenciales de acción en las neuronas presinápticas. En los dos últimos casos, son los propios compartimentos de tipo *link* los responsables de realizar los cálculos, siendo en este caso la única función de los *sites* la discriminación de las distintas clases de entradas.

La contribución de los potenciales postsinápticos se comunica entonces de los compartimentos *site* al compartimento *unit*. Este compartimento se encarga de calcular la corriente correspondiente e incorporarla al modelo de integración y

disparo (ecuaciones 6.17–6.20) que proporciona el valor del potencial de membrana en cada paso de tiempo.

La compartimentación del modelo permite discriminar las sinapsis para reflejar la recepción de las señales en distintos puntos de la morfología de la neurona (árbol dendrítico basal y apical, por ejemplo). Así, el efecto de la propagación electrotonica de los potenciales postsinápticos (desde el lugar particular de recepción de la sinapsis) se puede incorporar de forma indirecta en el modelo ajustando sus parámetros a los perfiles experimentales. Esta misma estrategia sirve para reducir el coste computacional de la simulación al agruparse las funciones de los potenciales postsinápticos que tienen parámetros similares en un mismo compartimento. De esta manera, se puede precalcular el mayor número de factores que intervienen en sus expresiones.

La ausencia de no-linealidades en las ecuaciones 6.17–6.20 facilita la implementación computacional del algoritmo para la resolución numérica. Puesto que la dinámica rápida de la generación del potencial de acción no se simula en este modelo (la conductancia activa de sodio responsable de esta tarea en los modelos H-H se ha sustituido por la variable que representa el umbral), es posible utilizar un método de integración simple sin necesidad de preocuparse por la estabilidad de la solución.

## 6.4 Ejemplos

### 6.4.1 Modelo de visión binocular

Con el modelo compartimental de integración y disparo descrito en esta sección se han construido varios tipos de unidades en un experimento de modelado de los mecanismos neuronales encargados de gestionar la sensibilidad al contraste en la visión binocular.

La red simula porciones de los dos hemisferios cerebrales. En cada uno de ellos se modela una sección de 10mm de la capa III de la corteza visual primaria (como una capa simple) y dos capas (aférentes de sendos ojos) del núcleo geniculado lateral del tálamo. El estímulo es una inyección de corriente (proporcional a la intensidad del contraste) en las neuronas del geniculado. –la retina no se simula en este experimento–.

El modelo utiliza tres tipos básicos de neuronas:

- Neuronas de relevo: se trata de un tipo de neuronas presentes en el geniculado. Se les asigna un radio axonal característico (300–400 $\mu$ m) y sus sinapsis (a células piramidales y doble bouquet de la corteza visual) son de tipo excitador.



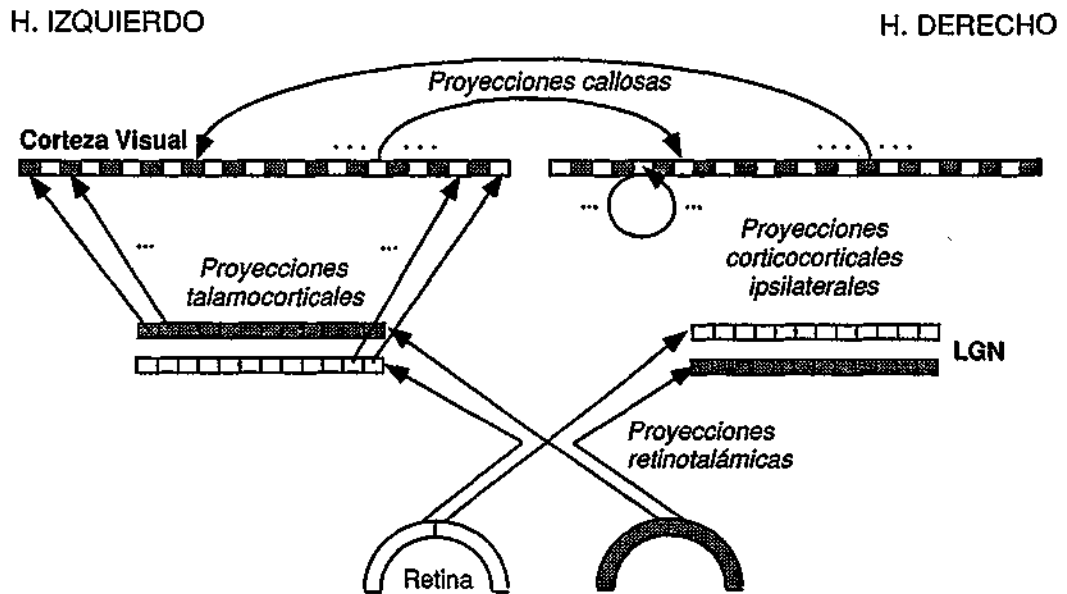


Figura 6.4: Conectividad en el modelo de visión binocular en el que se modelan porciones talámicas y corticales de los dos hemisferios cerebrales. El modelo simula la retinotopía y la organización en columnas de dominancia ocular.

- Neuronas piramidales: integran junto con las doble bouquet el modelo de la capa III de la corteza visual. Su densidad en esta capa es de 30 células por  $10^5 \mu\text{m}^2$  y su árbol dendrítico es de  $200\text{--}400 \mu\text{m}$ . El conjunto de axones se organiza en cúmulos de  $200\text{--}300 \mu\text{m}$  espaciados a  $400 \mu\text{m}$  (tanto para las proyecciones ipsilaterales como para las contralaterales). Estos cúmulos corresponden a las denominadas columnas de dominancia ocular. Sus sinapsis (a otras células piramidales y a las doble bouquet) son excitadoras.
- Neuronas doble bouquet: están presentes en la simulación de la capa III de la corteza visual. Tienen una densidad celular de 10 células por  $10^5 \mu\text{m}^2$ . Su árbol dendrítico es de  $100\text{--}200 \mu\text{m}$ . El radio axonal es de  $5\text{--}10 \mu\text{m}$ , y establecen sinapsis inhibitoras.

Cada tipo de neurona ha sido ajustada a un disparo característico frente a una misma inyección de corriente asignando los valores de los parámetros del modelo ( $\eta$ ,  $c$ ,  $b$  y  $\tau_K$ ). De igual forma se han asignado los parámetros de los potenciales postsinápticos ( $g_{\text{sin}0_i}$ ,  $b_{s_i}$ ) para caracterizar a los distintos tipos de sinapsis inhibitoras y excitadoras utilizadas.

La arquitectura de las conexiones en el modelo aparece esquematizada en la figura 6.4. Los tres tipos básicos de conexiones son:

- Conexiones talamocorticales (geniculado  $\Rightarrow$  corteza): Las neuronas de relevo del geniculado proyectan a la corteza de forma topográfica preservando la organización retinotópica. Esto quiere decir que estímulos que excitan neuronas próximas, viajan de forma próxima y "mapean" las neuronas diana de forma próxima. Cada capa del geniculado está dividida en 12 grupos, los cuales proyectan a bandas separadas de siete células piramidales, alternándose aquellas que vienen de una de las capas del geniculado con aquellas que vienen desde la otra. Se forman así 24 columnas de dominancia ocular (12 por cada ojo). La dominancia ocular no es absoluta, ya que los axones del geniculado pueden invadir columnas vecinas y por tanto hay neuronas que pueden recibir varios axones con información procedente de los dos ojos. Esto es más probable que ocurra en las neuronas que están en el borde de las columnas.
- Conexiones corticales ipsilaterales: Cada célula piramidal forma de 1 a 5 cúmulos de proyección (de 200–300 $\mu\text{m}$  de ancho) centrados en el cuerpo celular y espaciados 400 $\mu\text{m}$  cada uno. Tanto las neuronas piramidales como las doble *bouquet* cuyos campos dendríticos solapan estos cúmulos axonales tienen posibilidades de conexión. Las neuronas doble *bouquet* sólo contactan con piramidales cuyos campos dendríticos solapan con su árbol dendrítico de sólo 5–10 $\mu\text{m}$  centrado en el cuerpo neuronal.
- Conexiones callosas: Las conexiones entre los dos hemisferios se forman con las mismas características que las conexiones piramidales ipsilaterales, pero sólo para una fracción del 50% de las neuronas, seleccionadas aleatoriamente. Reciben axones callosos tanto las neuronas piramidales como las doble *bouquet*.

A cada conexión se le asigna un retraso correspondiente en función de la distancia que recorre para simular el desplazamiento de las señales a lo largo del axón.

Con este diseño una neurona piramidal cortical puede recibir más de cien conexiones. La neurona discrimina en distintos compartimentos *site* las conexiones provenientes del tálamo y las intracorticales. El modelo descrito en este capítulo es capaz de integrar los numerosos potenciales postsinápticos que le llegan a cada una de estas neuronas (simultáneos o espaciados brevemente) de forma realista y generar una respuesta (en forma de potenciales de acción) que también presenta unas características biológicamente plausibles (acomodación, adaptación del periodo refractario, frecuencia variable en función del estímulo, etc.).

En la figura 6.5 se muestra la dinámica del potencial de acción para los tres tipos de neuronas presentes en esta simulación. Cada uno de estas neuronas integra los potenciales postsinápticos de acuerdo con sus parámetros particulares y genera secuencias de potenciales de acción características en función del estímulo.

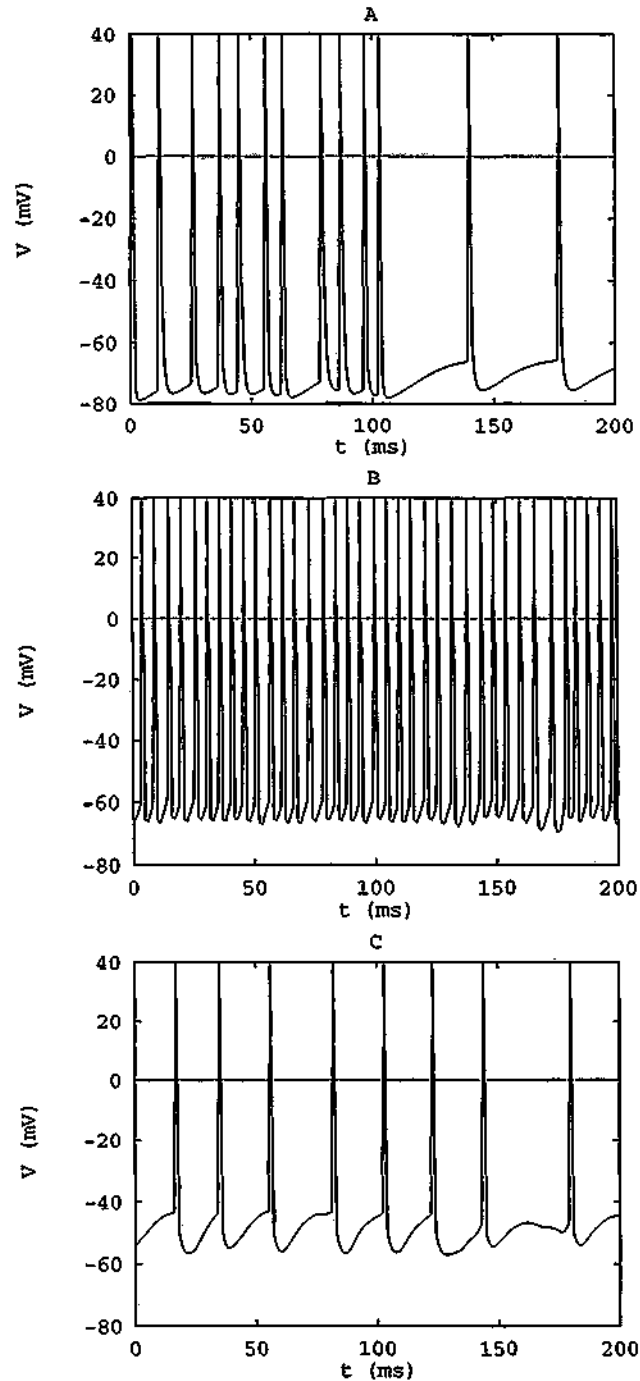


Figura 6.5: Evolución del potencial de acción en los tres tipos de neuronas modeladas en el experimento de visión binocular que utiliza el modelo de integración y disparo presentado en este capítulo. **A:** neurona de relevo que responde directamente al estímulo, **B:** neurona doble *bouquet* inhibitoria que recibe sinapsis de las neuronas de relevo del tálamo y las neuronas piramidales de la corteza, **C:** neurona piramidal que recibe sinapsis tanto de las neuronas de relevo como de las doble *bouquet*.

En la figura 6.6 se observa la actividad colectiva de todas la unidades de la red que simula este experimento en un instante fijo.

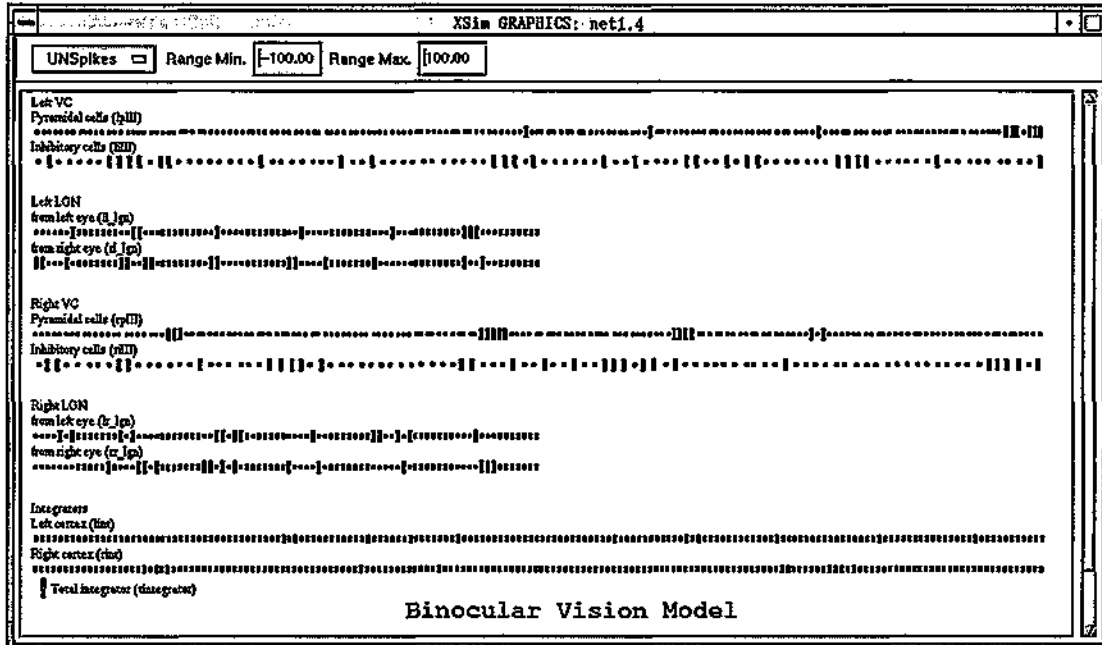


Figura 6.6: Actividad colectiva en el modelo de visión binocular que simula porciones de los dos hemisferios cerebrales. Cada neurona se representa por un rectángulo cuyo tamaño es proporcional al valor del potencial de membrana.

#### 6.4.2 Otros modelos

La simulación del control motor de la médula descrito en la sección 4.9.2 utiliza este modelo de integración y disparo para varios de sus tipos celulares, así como varios modelos de células con campos receptivos on-off y off-on construidas como ejemplos de demostración en XSim. Otro de los ejemplos es un modelo de red oscilante capaz de aprender, mediante el empleo de estas funciones para el comportamiento de las unidades y una regla de aprendizaje *hebbiana*, patrones de estímulo codificados en forma de neuronas oscilantes en una rejilla. La respuesta de la red frente a estos estímulos es una oscilación con varias de las neuronas disparando en sincronía mientras se mantiene el estímulo.

En todos los casos, el modelo de integración y disparo se muestra como un paradigma de fácil control, y con un rango amplio de comportamiento para simular distintos tipos celulares con patrones de disparo característicos y realistas.

## Capítulo 7

# Modelo multicompartimental de neurona CA1

### 7.1 Introducción

En el capítulo 5, se ha descrito un modelo neuronal abstracto de unidades estocásticas que utiliza una organización de conexiones y un mecanismo de sincronía observados en la corteza cerebral para conseguir la asociación dinámica de características de un objeto a través de correlaciones de disparo de largo alcance. En el capítulo 6, se ha presentado un modelo de integración y disparo que ya incorpora parámetros biológicos y que pretende modelar diversos aspectos presentes en el disparo de algunos tipos neuronales (adaptación y acomodación) así como un tratamiento realista de los potenciales postsinápticos. En ninguno de estos dos casos, se ha modelado en detalle la generación y la propagación del potencial de acción, ni la morfología detallada de la neurona. Mientras que el primer modelo supone un intento de buscar inspiración biológica para incorporarla en los paradigmas de redes neuronales artificiales, el segundo modelo pretende reproducir *per se* el comportamiento de neuronas en una escala de realismo intermedia.

En este capítulo se va a describir un modelo -en la escala más realista- de neurona piramidal de la región CA1 del hipocampo, integrando la información biofísica, morfológica y electrofisiológica obtenida en los experimentos de laboratorio en esta zona, una de las más estudiadas del cerebro de los mamíferos. El objetivo del modelo es reproducir con exactitud la forma que presenta el potencial de acción en las neuronas de CA1 en respuesta a varios estímulos, el estudio de su generación (lugar de iniciación, papel desempeñado por los distintos componentes activos y pasivos de la membrana, etc.) y las características de su propagación a lo largo de la morfología de la neurona. Este modelo se utilizará en el capítulo 8 para construir un agregado de neuronas con el fin de simular los experimentos de análisis de potenciales de campo y densidad de fuentes de corriente.

## 7.2 Modelos anteriores

En los últimos años, han surgido varios modelos para representar el comportamiento pasivo y activo de las neuronas piramidales del hipocampo en la región CA1 – [Major et al., 1993a], [Major et al., 1993b], [Major, 1993], [Major y Evans, 1994] (pasivos), [Traub et al., 1991], [Pongrácz et al., 1992], [Warman et al., 1994] (activos)–, y CA3 – [Major et al., 1994] (pasivo), [Traub y Llinás, 1979], [Traub et al., 1991], [Traub et al., 1994], [Migliore et al., 1995] (activos)–. Algunos son modelos basados en la teoría del cable (ver capítulo 1) que describen soluciones analíticas para la propagación de los potenciales en neuronas pasivas. El resto son modelos compartimentales con varios tipos de canales activos distribuidos a lo largo de la morfología de la neurona, que comparan los resultados del modelo con registros experimentales intracelulares en el soma *in vitro*. Ninguno de estos modelos estudia en detalle la propagación del potencial de acción, ni justifica la elección de los valores particulares de algunos de los parámetros en el modelo. Ante la falta de datos experimentales, estos parámetros forman parte de los grados de libertad de la simulación. En capítulo 8, se utilizará el análisis de fuentes de corriente para comparar los resultados de la simulación con registros experimentales en la región CA1, y poder así restringir el espacio de parámetros de nuestro modelo.

## 7.3 Modelo morfológico y parámetros electrotónicos

Con este modelo se pretende construir una neurona “tipo” para reproducir los potenciales externos y las fuentes de corriente observadas en los experimentos de análisis de densidad de corriente *in vivo*. Se intenta evitar la simulación de la morfología y la fisiología de una neurona particular (en la figura 7.1 se puede observar la gran variabilidad en la arborización dendrítica de este tipo de células). Por esto, se han utilizado los datos promediados de un amplio grupo de neuronas descritos en [Bannister y Larkman, 1995a, Bannister y Larkman, 1995b] para construir la morfología (número, distribución y propiedades de las dendritas), en lugar de utilizar la reconstrucción con *camera lucida* de una célula real concreta. Por otro lado, es necesaria una simplificación de la arborización dendrítica para que sea posible la simulación del agregado de neuronas en un tiempo de computación razonable.

El modelo de neurona consta de 90 compartimentos distribuidos para la construcción de un árbol dendrítico apical, otro basal, el soma y el axón. Puesto que el principal estímulo que se utilizará aquí y en el capítulo 8 es antidrómico, a través del axón, es necesario simular en el modelo de forma detallada esta estructura neuronal con varios compartimentos, en algunos de los cuales se ha representado

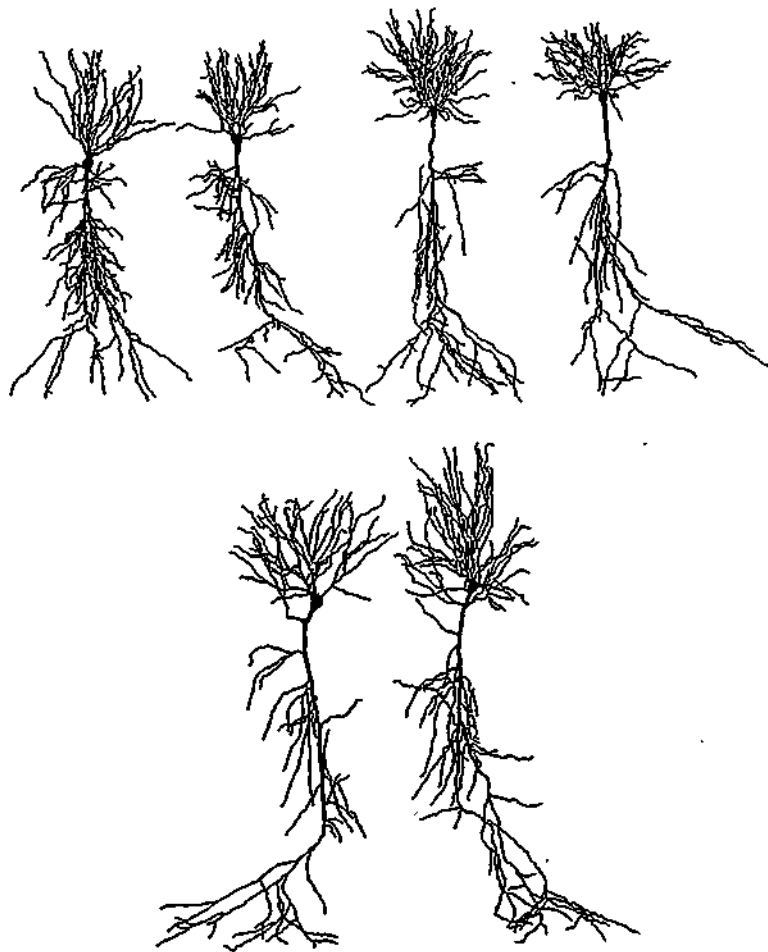


Figura 7.1: Reconstrucción con *camera lucida* de seis células CA1 adultas del hipocampo de una rata. Se observa la gran variabilidad de formas en los árboles dendríticos apical y basal. Tomada de [Bannister y Larkman, 1995a].

la mielinización. En la tabla 7.1 figuran los parámetros electrotónicos del modelo. Los índices numéricos en los nombres de los compartimentos que figuran en las tablas de este capítulo reflejan la distancia al soma, la organización y el nivel de ramificación de cada segmento. Por ejemplo, bs542 es el nombre del compartimento en la cuarta rama del árbol basal más alejado del soma (en el nivel cinco, segunda ramificación).

Los valores para la resistencia transmembrana específica ( $R_M$ ), resistencia axial citoplasmática específica ( $R_A$ ) y capacidad de la membrana específica ( $C_M$ ) utilizados en este modelo están dentro del rango señalado experimentalmente para las neuronas de la región CA1 del hipocampo [Major y Evans, 1994]. La resistencia de entrada de esta neurona (sin *shunt* somático) es de  $130\text{M}\Omega$ . Se ha incorporado el área de las espinas dendríticas a través de una compensación en

Morfología Axón-basal						Morfología Soma-Apical					
Comp.	$R_M$ $\Omega m^2$	$R_A$ $\Omega m$	$C_M$ $Fm^{-2}$	$l$ $\mu m$	$d$ $\mu m$	Comp.	$R_M$ $\Omega m^2$	$R_A$ $\Omega m$	$C_M$ $Fm^{-2}$	$l$ $\mu m$	$d$ $\mu m$
r2	0.1	1	0.0075	20	2	soma	3.00	2	0.0075	-	17.5
m3	50	1	0.0010	200	1	ap1	3.00	2	0.0075	50	3.5
r1	0.1	1	0.0075	20	2	ap2	3.00	2	0.0075	50	3.1
m2	50	1	0.0010	75	1	ap3	1.464	2	0.0154	50	2.6
m1	50	1	0.0010	75	1	ap4	1.464	2	0.0154	50	2.4
si2	0.1	1	0.0075	30	1	ap51	1.464	2	0.0154	50	2.0
si1	0.1	1	0.0075	30	1	ap52	1.464	2	0.0154	50	2.0
c2	3	2	0.0075	10	1.5	ap61	1.464	2	0.0154	50	1.5
c1	3	2	0.0075	10	2	ap62	1.464	2	0.0154	50	1.5
bs511	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap63	1.464	2	0.0154	50	1.5
bs512	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap64	1.464	2	0.0154	50	1.5
bs521	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap71	1.464	2	0.0154	50	1.0
bs522	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap72	1.464	2	0.0154	50	1.0
bs531	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap73	1.464	2	0.0154	50	1.0
bs532	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap74	1.464	2	0.0154	50	1.0
bs541	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap75	1.464	2	0.0154	50	1.0
bs542	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap76	1.464	2	0.0154	50	1.0
bs411	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap77	1.464	2	0.0154	50	1.0
bs412	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap78	1.464	2	0.0154	50	1.0
bs421	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap81	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs422	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap82	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs431	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap83	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs432	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap84	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs441	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap85	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs442	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap86	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs311	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap87	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs312	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap88	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs321	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap91	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs322	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap92	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs331	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap93	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs332	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap94	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs341	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap95	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs342	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap96	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs211	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap97	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs212	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap98	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs221	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap101	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs222	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap102	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs231	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap103	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs232	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap104	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs241	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap105	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs242	1.47	2	0.0153	50	0.75	ap106	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs11	1.47	2	0.0153	50	1.20	ap107	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs12	1.47	2	0.0153	50	1.20	ap108	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs13	1.47	2	0.0153	50	1.20	ap109	1.464	2	0.0154	50	0.75
bs14	1.47	2	0.0153	50	1.20	ap1010	1.464	2	0.0154	50	0.75

Tabla 7.1: Parámetros electrofisiológicos para el modelo de neurona multicompartimental de CA1 presentado en este capítulo. Compartimentos: bs, dendrita basal; ap, dendrita apical; c, cono; si, segmento inicial; m, porción axonal mielinizada; y r, nodo de Ranvier.  $l$  indica la longitud y  $d$  el diámetro del compartimento. El factor de corrección para incorporar el área de las espinas es  $F = 2.05$  para los compartimentos ap3-ap1010,  $F = 2.04$  para bs11-bs542 y  $F = 1$  en el resto.

los valores de  $C_M$  y  $R_M$  [Holmes, 1989]. En un modelo realista, es importante incorporar la contribución de este área puesto que representa casi la mitad del área total de la neurona [Bannister y Larkman, 1995b]. Para calcular esta compensa-



ción se define el parámetro  $F = (\text{área con espinas}) / (\text{área sin espinas})$ . El valor de  $C_M$  compensado es el valor real multiplicado por  $F$  y el valor compensado de  $R_M$  es el valor real dividido por  $F$ . La transformación conserva la resistencia de entrada, la resistencia axial y la longitud electrotónica efectiva del árbol dendrítico con espinas. Los valores de  $C_M$  y  $R_M$  que figuran en la tabla 7.1 contienen esta compensación.

En la figura 7.2 aparece representada la morfología del modelo. Los 90 compartimentos están repartidos en una dendrita apical (con un eje de  $200 \mu m$  y 2 ramas principales de  $300 \mu m$  cada una), cono, soma, una dendrita basal (compuesta por cuatro ramas principales de  $250 \mu m$  y varias bifurcaciones) y un axón (con segmento inicial, porciones mielinizadas y nodos de Ranvier). Todos los compartimentos son cilíndricos salvo el soma que es esférico (su área es  $962 \mu m^2$ ). Se ha medido la longitud electrotónica —en términos de la constante de espacio ( $\lambda = \sqrt{(d/4)R_M/R_A}$ )— de todos los compartimentos para comprobar que en ningún caso se superan los criterios establecidos para el buen funcionamiento del modelo compartimental [Segev et al., 1989]. Longitudes mayores de  $0.1\lambda$  violan las aproximaciones de la discretización espacial para considerar cada compartimento isopotencial. Longitudes menores de  $0.01\lambda$  causan rigidez y pérdida de estabilidad numérica en el método de integración [Mascagni, 1989].

En la mayoría de las simulaciones compartimentales realistas, la morfología del modelo es bidimensional, con todos los compartimentos situados en un sólo plano, ya que la distribución de los compartimentos en tres dimensiones no influye en la propagación de la actividad eléctrica interna. Sin embargo, y puesto que esta neurona se empleará en el siguiente capítulo en la simulación de potenciales de campo y fuentes de corriente volumétricas, la estructura tridimensional jugará un papel importante y ha de modelarse. En la figura 7.2 se puede observar la distribución espacial del modelo en dos proyecciones.

## 7.4 Biofísica de la membrana

Para simular la biofísica de la membrana en el transporte de iones, hemos utilizado siete corrientes activas señaladas en la bibliografía como las principales reguladoras del comportamiento activo de las neuronas CA1 [Warman et al., 1994]: una de  $Na$ , otra de  $Ca$  y cinco corrientes de  $K$  —rectificadora tardía (RT), de corta duración dependiente de  $Ca$  y voltaje (C), de larga duración y dependiente de  $Ca$  (PHP), transitoria de tipo (A), y muscarínica persistente (M)—. Todas estas corrientes se modelan con el formalismo tipo Hodgkin-Huxley descrito en la sección 1.5.

La distribución de estos canales a lo largo de la morfología se describe en las tablas 7.2 y 7.3. La justificación de esta distribución se discute en el capítulo 8. Para el axón sólo se han utilizado canales de  $Na$  y  $K_{RT}$ , de distinto tipo a los

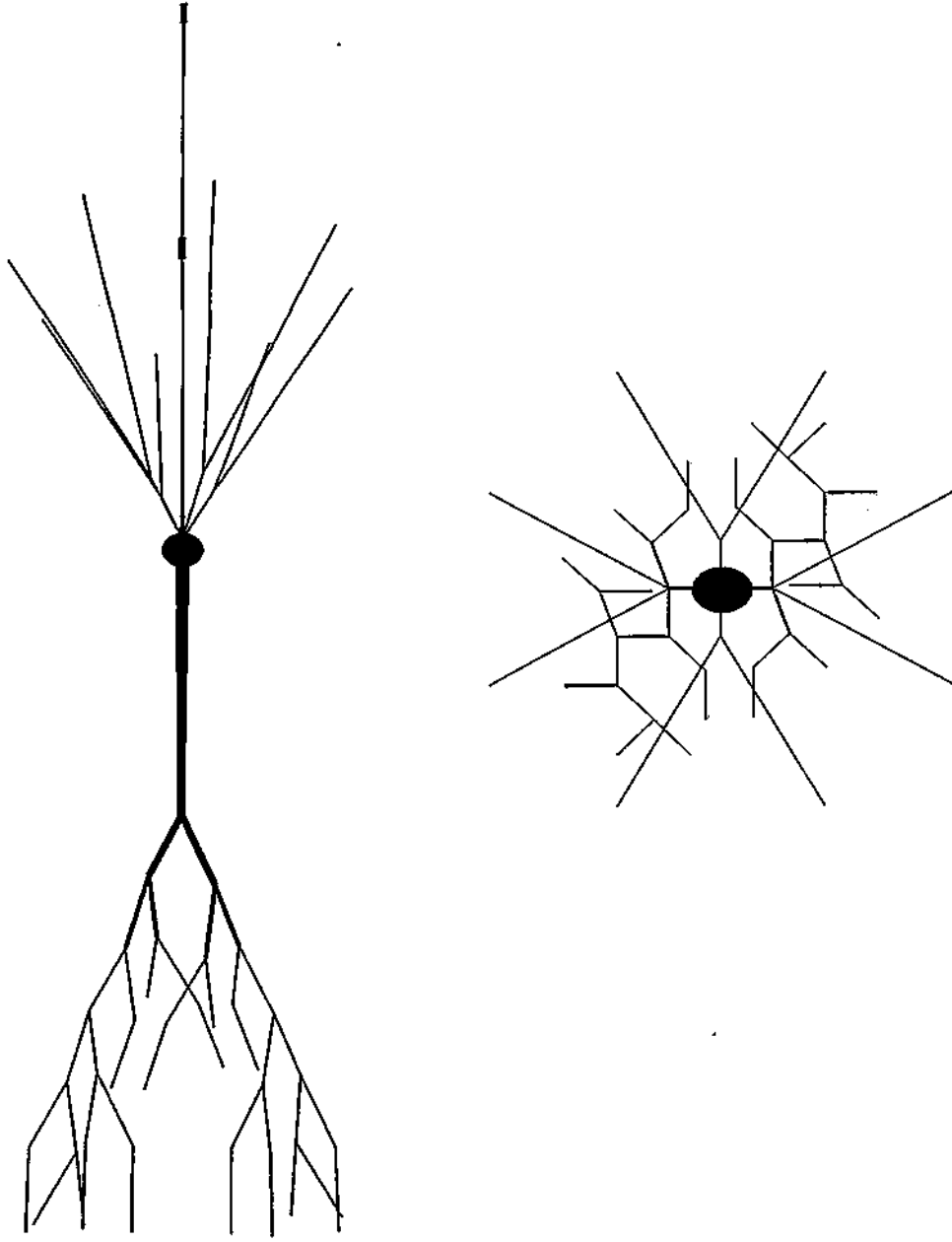


Figura 7.2: Morfología tridimensional del modelo de neurona de CA1. Izquierda: vista en perspectiva ortogonal al eje dendrosomático con el árbol basal en la parte superior. Derecha: vista desde el eje dendrosomático.

utilizados en el soma y en las dendritas puesto que presentan una cinética más rápida [Traub et al., 1994].

La dinámica de los canales utilizados para el soma y las dendritas en este modelo está justificada a partir de las observaciones experimentales en [Warman et al., 1994]. Se han introducido varios cambios que se señalan en las

Comp.	Conductancias máximas Axón-basal						
	$g_{Na}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{Ca}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{RT}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{PH}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{A2}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{M2}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{C2}}$ $S\text{m}^{-2}$
r2	1000	-	500	-	-	-	-
m3	-	-	-	-	-	-	-
r1	1000	-	500	-	-	-	-
m2	-	-	-	-	-	-	-
m1	-	-	-	-	-	-	-
si2	2500	-	1000	-	-	-	-
si1	2500	-	1000	-	-	-	-
c2	1800	100	96	18	1200	75	2100
c1	1800	100	96	18	1200	75	2100
bs511	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
bs512	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
bs521	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
bs522	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
bs531	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
bs532	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
bs541	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
bs542	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
bs411	100	5.56	5.33	1.00	66.7	4.17	116
bs412	100	5.56	5.33	1.00	66.7	4.17	116
bs421	100	5.56	5.33	1.00	66.7	4.17	116
bs422	100	5.56	5.33	1.00	66.7	4.17	116
bs431	100	5.56	5.33	1.00	66.7	4.17	116
bs432	100	5.56	5.33	1.00	66.7	4.17	116
bs441	100	5.56	5.33	1.00	66.7	4.17	116
bs442	100	5.56	5.33	1.00	66.7	4.17	116
bs311	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
bs312	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
bs321	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
bs322	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
bs331	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
bs332	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
bs341	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
bs342	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
bs211	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs212	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs221	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs222	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs231	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs232	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs241	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs242	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs11	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs12	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs13	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
bs14	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262

Tabla 7.2: Densidades de conductancia máximas para los canales activos del modelo multicompartimental de CA1 para los compartimentos del axón y dendrita basal. Distribución en forma de gradiente a lo largo del eje dendrosomático.

siguientes secciones. Los canales del axón se han adaptado de [Traub et al., 1994].

Conductancias máximas Soma-Apical

Comp.	$g_{Na}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{Ca}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{RT}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{PHP}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_A}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{M_2}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_C}$ $S\text{m}^{-2}$
soma	900	50.0	48.0	9.00	600	37.5	1050
ap1	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
ap2	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
ap3	180	10.0	9.6	1.80	120	7.50	210
ap4	180	10.0	9.6	1.80	120	7.50	210
ap51	100	5.56	5.53	1.00	66.7	4.12	116
ap52	100	5.56	5.53	1.00	66.7	4.12	116
ap61	40	2.22	2.13	0.40	26.7	1.67	47
ap62	40	2.22	2.13	0.40	26.7	1.67	47
ap63	40	2.22	2.13	0.40	26.7	1.67	47
ap64	40	2.22	2.13	0.40	26.7	1.67	47
ap71	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap72	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap73	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap74	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap75	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap76	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap77	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap78	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap81	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap82	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap83	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap84	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap85	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap86	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap87	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap88	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap91	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap92	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap93	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap94	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap95	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap96	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap97	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap98	-	10.0	-	5.40	-	10.0	500
ap101	-	-	-	-	-	-	-
ap102	-	-	-	-	-	-	-
ap103	-	-	-	-	-	-	-
ap104	-	-	-	-	-	-	-
ap105	-	-	-	-	-	-	-
ap106	-	-	-	-	-	-	-
ap107	-	-	-	-	-	-	-
ap108	-	-	-	-	-	-	-
ap109	-	-	-	-	-	-	-
ap1010	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 7.3: Densidades de conductancia máximas para los canales activos del modelo multicompartimental de CA1 para los compartimentos del soma y dendrita apical. Distribución en forma de gradiente a lo largo del eje dendrosomático.

### 7.4.1 Canales en el soma y las dendritas

#### Canal de sodio

Este canal es el que tiene una mayor contribución en la despolarización de la célula en el momento de generar el potencial de acción. Las conductancias máximas  $g_{Na}$

utilizadas a lo largo de la morfología están señaladas en las tablas 7.2 y 7.3. La dinámica es la original propuesta por Hodgkin-Huxley para el axón gigante del calamar, con dos puertas: la primera  $m$  de activación y la segunda  $h$  de inactivación:

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (V_m - E_{Na}) \quad (7.1)$$

$$E_{Na} = 45mV \quad (7.2)$$

$$\alpha_m = -1.74(V_m - 9) / \{ \exp[(V_m - 9) / -12.94] - 1 \} \quad (7.3)$$

$$\beta_m = 0.06(V_m - 3.9) / \{ \exp[(V_m - 3.9) / 4.47] - 1 \} \quad (7.4)$$

$$\alpha_h = 3 / \exp[(V_m + 82) / 10] \quad (7.5)$$

$$\beta_h = 12 / \{ \exp[(V_m - 75) / -27] + 1 \} \quad (7.6)$$

Se han desplazado las curvas de  $\alpha_m$ ,  $\beta_m$ ,  $\alpha_h$  y  $\beta_h$   $-2mV$ , respecto a los valores utilizados en [Warman et al., 1994], para obtener una respuesta más rápida de este canal con una pendiente de despolarización subumbral mayor. Este cambio también incrementa la amplitud de la despolarización lenta del potencial de membrana que se observa experimentalmente [French et al., 1990] cuando las neuronas disparan con una frecuencia alta (ver figura 7.4A y 7.4B).

#### Canal de calcio

La conductancia de este canal está controlada por dos puertas dependientes de voltaje: una de activación  $s$  y otra de inactivación  $r$ . Se ha adaptado el coeficiente de Nernst para una temperatura de  $35^\circ$  y la concentración extracelular de calcio a  $1.2mM$ , respecto a los valores utilizados en [Warman et al., 1994].

$$I_{Ca} = g_{Ca} s^2 r (V_m - E_{Ca}) \quad (7.7)$$

$$E_{Ca} = -13.3 \ln([Ca]_{in} / 1200) \quad (7.8)$$

$$\alpha_s = -0.16(V_m + 26) / \{ \exp[(V_m + 26) / -4.5] - 1 \} \quad (7.9)$$

$$\beta_s = 0.04(V_m + 12) / \{ \exp[(V_m + 12) / 10] - 1 \} \quad (7.10)$$

$$\alpha_r = 2 / \exp[(V_m + 94) / 10] \quad (7.11)$$

$$\beta_r = 8 / \{ \exp[(V_m - 68) / -27] + 1 \} \quad (7.12)$$

La corriente de calcio (despolarizante) se mantiene siempre pequeña (en un orden de magnitud) comparada con la aportación del canal de sodio (figuras 7.4B y 7.4C). Sin embargo, juega un importante papel en el modelo puesto que además de contribuir como el resto de las corrientes en el cálculo del potencial de membrana, se utiliza también para calcular la concentración de calcio intracelular instantánea  $[Ca]_{in}$  de la que depende la dinámica de los canales  $K_C$  y  $K_{PHP}$ .

### Dinámica del calcio

En este modelo, a diferencia de las aproximaciones tradicionales ([Traub et al., 1991], [Traub et al., 1994]), se simula la concentración intracelular de  $Ca$  con dos pozos de cinéticas distintas. Uno de los pozos interviene en la activación de la corriente de potasio dependiente de calcio  $I_C$  (descrita más adelante), que debe iniciarse y decaer rápidamente después del potencial de acción para dar lugar a la hiperpolarización rápida atribuida a este canal. Por otro lado, la corriente de potasio  $I_{PHP}$  tiene una dependencia mucho más lenta de la concentración de calcio [Lancaster y Adams, 1986] y debe incrementarse gradualmente después de cada potencial de acción (figura 7.4F) con una constante de decaimiento lenta. Una forma sencilla de implementar estas distintas dependencias temporales es imponer que las dos corrientes de  $K$  están afectadas por diferentes pozos de  $Ca$  internos. Hay por tanto dos ecuaciones de difusión que describen la concentración instantánea de  $Ca$  para cada uno de estos pozos en función del flujo de  $Ca$  y de su constante de tiempo particular:

$$\frac{d[Ca, i]_{in}}{dt} = -\frac{[Ca, i]_{in}}{\tau_i} - \frac{f_i I_{Ca}}{wzFA} \quad (7.13)$$

donde  $\tau_i$  es la constante de tiempo para el  $i$ -ésimo (1, 2) pozo de calcio ( $\tau_1 = 0.9ms$ ,  $\tau_2 = 1000ms$ ),  $f_i$  es la fracción de flujo de calcio ( $I_{Ca}/(wzFA)$ ) que afecta al  $i$ -ésimo pozo ( $f_1 = 0.7$ ,  $f_2 = 0.024$ ),  $w$  es la profundidad de difusión ( $1\mu m$ ),  $A$  es el área del compartimento, y  $F$  es la constante de Faraday.

En las figuras 7.4I y 7.4J, se puede observar la distinta dinámica temporal utilizada en cada uno de los pozos de  $Ca$ .

### Canal de potasio $C$

Este es un canal dependiente de voltaje y de la concentración de calcio a través del pozo de  $Ca$  número 1 (rápido). En nuestro modelo es el canal responsable de la repolarización del potencial de acción y de una hiperpolarización rápida inmediatamente después del disparo [Lancaster y Nicoll, 1987] –ver figura 7.4A y 7.4H–, funcionando con una puerta de activación  $c$  y otra de inactivación  $d$ . En la dinámica de la variable de activación  $c$  se ha incluido un término dependiente de la concentración de calcio ( $V_{des}$ ) que desplaza dinámicamente la curva a lo largo del eje de voltaje. Para simplificar la dinámica del modelo se asume que la constante de tiempo de activación  $\tau_c$  es independiente del voltaje.

$$I_C = g_C c^2 d (V_m - E_K) \quad (7.14)$$

$$E_K = -85mV \quad (7.15)$$

$$\alpha_c = -0.0077(V_m + V_{des} + 103) / \{ \exp[(V_m + V_{des} + 103) / -12] - 1 \} \quad (7.16)$$

$$\beta_c = 1.7/\exp[(V_m + V_{des} + 237)/30] \quad (7.17)$$

$$V_{des} = 40\text{Log}([Ca, 1]_{in}) - 105 \quad (7.18)$$

$$\tau_c = 1.1\text{ms} \quad (7.19)$$

$$\alpha_d = 1/\exp[(V_m + 79)/10] \quad (7.20)$$

$$\beta_d = 4/\{\exp[(V_m - 82)/-27] + 1\} \quad (7.21)$$

#### Canal de potasio *PHP*

Este canal de *K* dependiente de *Ca* es responsable de la hiperpolarización lenta durante el disparo repetitivo, y también del fenómeno de acomodación (ver figuras 7.4A y 7.4F). Tiene una sola puerta de activación *q* que es dependiente de la concentración de *Ca* interna del pozo 2 (lento). De nuevo para simplificar la dinámica se asume que la constante de tiempo  $\tau_{PHP}$  es constante.

$$I_{PHP} = g_{PHP}q(V_m - E_K) \quad (7.22)$$

$$E_K = -85\text{mV} \quad (7.23)$$

$$\alpha_q = 0.0048/\exp[(10\log[Ca, 2]_{in} - 35)/-2] \quad (7.24)$$

$$\beta_q = 0.012/\exp[(10\log[Ca, 2]_{in} + 100)/5] \quad (7.25)$$

$$\tau_{PHP} = 48\text{ms} \quad (7.26)$$

#### Canal de potasio *M*

Este canal de *K* dependiente del voltaje es responsable de la acomodación inicial durante el disparo repetitivo (ver figuras 7.4A y 7.4G). Tiene una sola constante de activación *u*.

$$I_M = g_M u^2 (V_m - E_K) \quad (7.27)$$

$$E_K = -85\text{mV} \quad (7.28)$$

$$\alpha_u = 0.016/\exp[(V_m + 52.7)/-23] \quad (7.29)$$

$$\beta_u = 0.016/\exp[(V_m + 52.7)/18.8] \quad (7.30)$$

$$(7.31)$$

#### Canal de potasio *A*

Este canal de *K* dependiente del voltaje retrasa la iniciación del potencial de acción, eleva el umbral de excitación y modula la parte inicial de la repolarización del potencial de acción (figuras 7.4A y 7.4E). Tiene dos puertas: *a* de activación y *b* de inactivación.

$$I_A = g_{Aab}(V_m - E_K) \quad (7.32)$$

$$E_K = -85mV \quad (7.33)$$

$$\alpha_a = -0.05(V_m + 20)/\{exp[(V_m + 20)/-15] - 1\} \quad (7.34)$$

$$\beta_a = 0.1(V_m + 10)/\{exp[(V_m + 10)/8] - 1\} \quad (7.35)$$

$$\alpha_b = 0.00015/exp[(V_m + 18)/15] \quad (7.36)$$

$$\beta_b = 0.06/\{exp[(V_m + 73)/-12] + 1\} \quad (7.37)$$

### Canal de potasio $RT$

Este es el canal rectificador tardío de  $K$ , pero que al contrario que en modelo del axón gigante del calamar de Hodgkin y Huxley, juega sólo un pequeño papel en la repolarización del potencial de acción en las células de CA1 [Sah et al., 1988] (ver figuras 7.4A y 7.4D). Por tanto, la conductancia máxima de este canal permanece siempre muy baja en este modelo. Tiene una única puerta de activación  $n$ .

$$I_{RT} = g_{RT}n^4(V_m - E_K) \quad (7.38)$$

$$E_K = -85mV \quad (7.39)$$

$$\alpha_n = (-0.018V_m)/[exp(V_m/-25) - 1] \quad (7.40)$$

$$\beta_n = 0.0036(V_m - 10)/exp[(V_m - 10)/12] - 1 \quad (7.41)$$

$$(7.42)$$

## 7.4.2 Canales del axón

### Canal de sodio

La misión de esta canal es la misma que la descrita para el canal de sodio en el soma y las dendritas, aunque la cinética de las variables que controlan la conductancia es distinta, al igual que las densidad de conductancia máxima tal como se sugiere en [Westenbroek et al., 1989]. La dinámica de las variables en este caso es:

$$I_{Na_{ax}} = g_{Na}m_{ax}^3h_{ax}(V_m - E_{Na}) \quad (7.43)$$

$$E_{Na} = 45mV \quad (7.44)$$

$$\alpha_{m_{ax}} = -0.8(V_m + 47.8)/\{exp[(V_m + 47.8)/-4.0] - 1\} \quad (7.45)$$

$$\beta_{m_{ax}} = 0.7(V_m + 22.8)/\{exp[(V_m + 22.8)/5.0] - 1\} \quad (7.46)$$

$$\alpha_{h_{ax}} = 0.32/exp[(V_m + 23)/-18] \quad (7.47)$$

$$\beta_{h_{ax}} = 10/\{exp[(V_m + 23)/-5] + 1\} \quad (7.48)$$



### Canal de potasio $RT$

Al igual que en el caso del canal de sodio, la densidad máxima para este canal y la dinámica de las variables de conductancia son distintas a las del canal de  $K_{RT}$  presente en el soma y en las dendritas. Su cinética está descrita por:

$$I_{RT_{ax}} = g_{RT} n_{ax}^4 (V_m - E_K) \quad (7.49)$$

$$E_K = -85mV \quad (7.50)$$

$$\alpha_{n_{ax}} = -0.03(V_m + 47.8) / \{ \exp[(V_m + 47.8) / -5.0] - 1 \} \quad (7.51)$$

$$\beta_{n_{ax}} = 0.45 \exp[(V_m + 53.0) / -40] \quad (7.52)$$

$$(7.53)$$

## 7.5 Comportamiento del modelo

Se ha comprobado la respuesta de la neurona frente a diferentes tipos de estímulo: inyección de un pulso de corriente corto en el soma, axón y dendritas para provocar un único potencial de acción, e inyección de un pulso sostenido en el soma para provocar el disparo repetitivo.

En la figura 7.3A se muestra en detalle un potencial de acción provocado por la inyección de un pulso corto en el soma. La amplitud del potencial de acción es de 96 mV y la anchura a media altura del pico es de 0.9 ms -en concordancia con las medidas intracelulares de neuronas reales [Turner et al., 1991]-. Igualmente, tanto el comienzo de la despolarización como la hiperpolarización rápida posterior al disparo tienen el perfil característico de los registros experimentales. En la figura 7.3B se representan las principales corrientes que moldean el potencial de acción con un estímulo de este tipo. La corriente de sodio es la primera en activarse y se encarga de despolarizar la membrana. La principal corriente repolarizante es la  $K_C$ , retrasada medio milisegundo con respecto a la activación de la corriente de  $Na$  y también ligeramente retrasada con respecto a las otras corrientes repolarizantes  $K_A$  y  $K_M$ , de amplitud mucho menor. La respuesta de la neurona frente a pulsos cortos que causen el disparo en el soma, inyectados en un compartimento dendrítico o en el axón, es en todos los casos similar a la mostrada en la figura 7.3.

En la figura 7.4 se representa la respuesta de la neurona frente a un pulso continuo de corriente en el soma. Se puede apreciar el papel de las distintas corrientes y de las concentraciones de calcio en varios de los fenómenos observados experimentalmente cuando se provoca un disparo repetitivo en las neuronas de CA1 [Madison y Nicoll, 1984, Lancaster y Nicoll, 1987]: la reducción en amplitud de los primeros disparos, el descenso de la frecuencia de disparo con el paso del tiempo (causado por la acomodación) y el ensanchamiento de los potenciales de

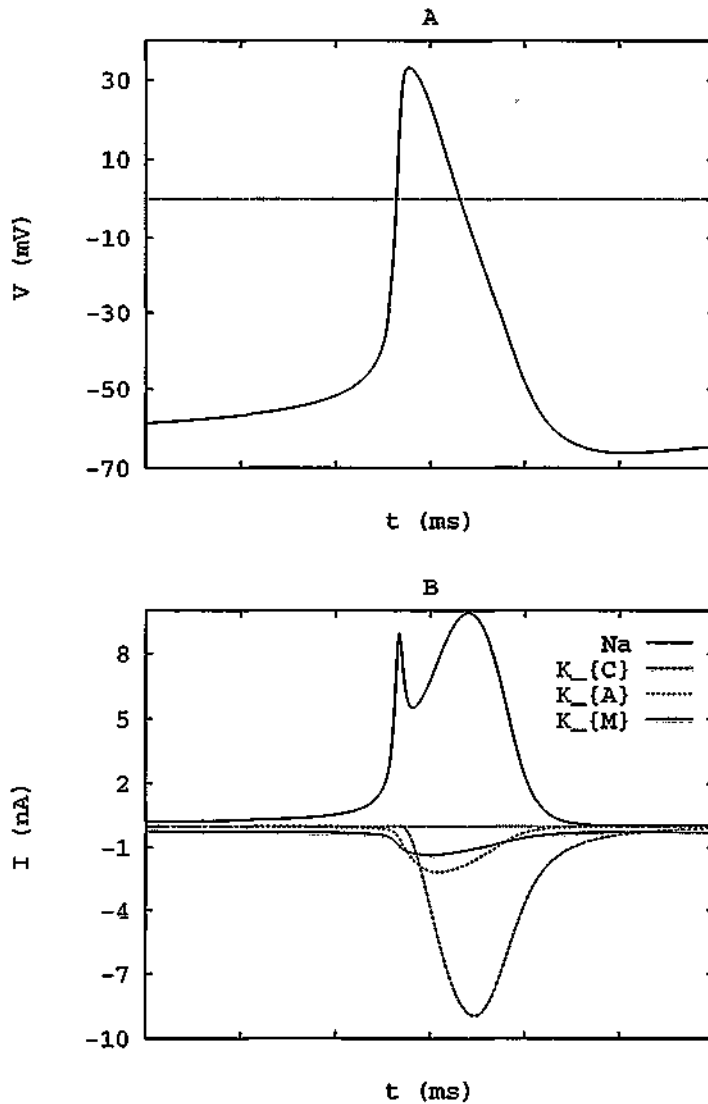


Figura 7.3: A: Forma del potencial de acción de la neurona CA1 en respuesta a una inyección corta de corriente en el soma. B: Principales corrientes iónicas responsables de la despolarización (Na) e hiperpolarización ( $K_C$ ,  $K_A$  y  $K_M$ ) del potencial de membrana. Las corrientes  $K_{RT}$  y  $K_{AHP}$  -esta última fuera de un periodo de disparo repetitivo prolongado- presentan amplitudes mucho menores.

acción durante la fase inicial del disparo repetitivo.

En las gráficas 7.4A, 7.4F y 7.4G se puede observar que las corrientes de  $K_M$  y  $K_{PHP}$  son las responsables del fenómeno de acomodación en este modelo. Estas corrientes son siempre de magnitud inferior a la corriente  $K_C$  durante el potencial de acción pero mantienen valores más altos que esta en el periodo entre disparos. Por tanto, las dos corrientes tienen una influencia significativa en la frecuencia del disparo. La corriente  $K_M$  es la responsable de la acomodación inicial ya que se incrementa progresivamente durante los primeros disparos (figura 7.4G).

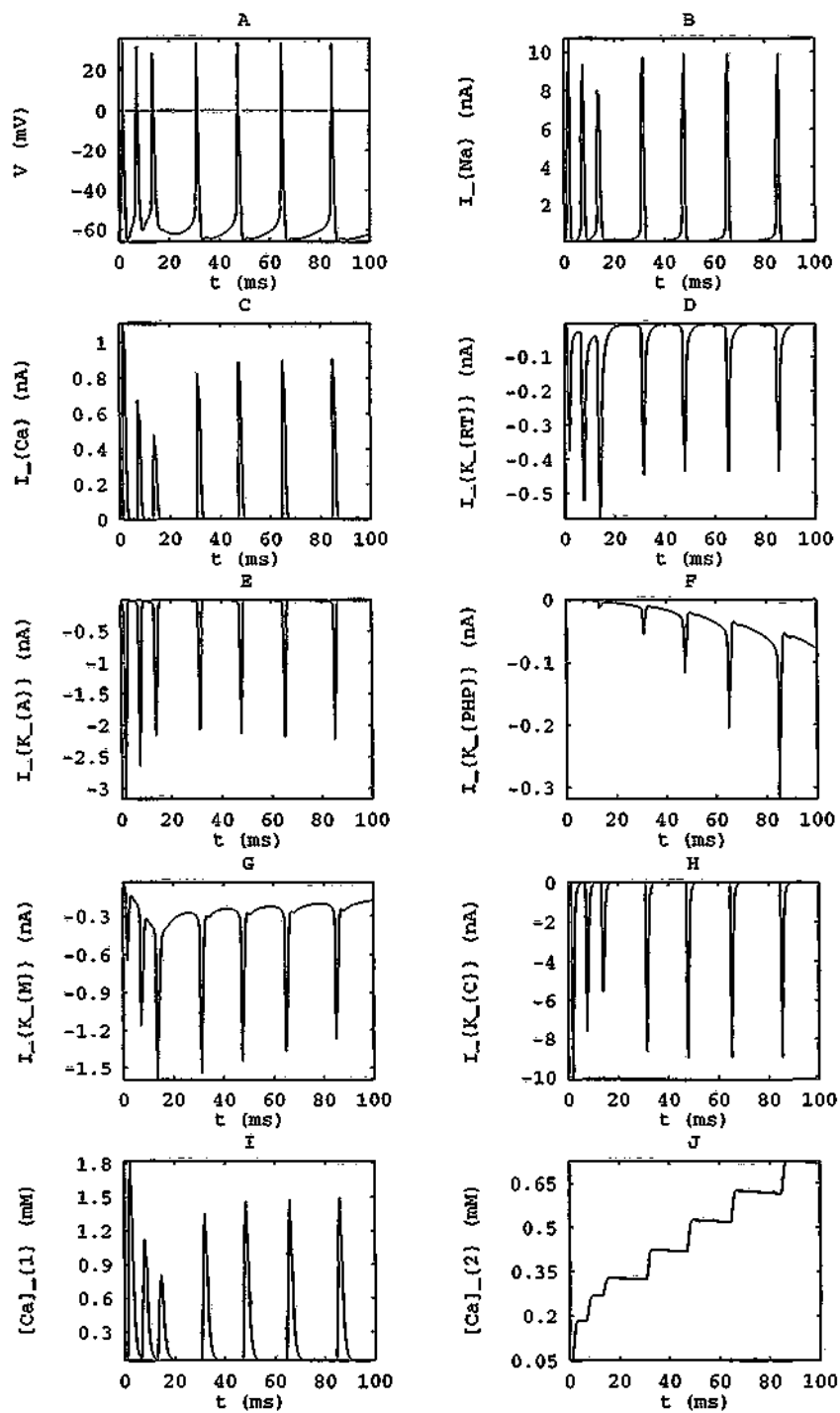


Figura 7.4: Respuesta de la neurona frente a una inyección continua de  $0.5nA$  en el soma. **A:** Potencial transmembrana, **B:** Corriente de  $Na$ , **C:** Corriente de  $Ca$ , **D:** Corriente de  $K_{RT}$ , **E:** Corriente de  $K_A$ , **F:** Corriente de  $K_{PHP}$ , **G:** Corriente de  $K_M$ , **H:** Corriente de  $K_C$ , **I:** Concentración de  $Ca$  en el pozo 1, **J:** Concentración de  $Ca$  en el pozo 2.

La corriente  $K_{PHP}$  (figura 7.4F) tiene un incremento más lento y produce una acomodación tardía.

El decremento gradual de la amplitud de la corriente  $K_C$  (figura 7.4H) durante los primeros disparos es el responsable del ensanchamiento de los potenciales de acción que se observan en la figura 7.4A.

En las figuras 7.4I y 7.4J se distinguen las dos dinámicas temporales que presentan los pozos de  $Ca$ . Por un lado, el pozo de  $[Ca_1]$  (figura 7.4I) tiene una constante de tiempo de caída rápida, como exige la dependencia de esta concentración que tienen las ecuaciones del canal  $K_C$ . Por otro, el pozo de  $[Ca_2]$  decae más lentamente después de la llegada del flujo que proporciona la corriente

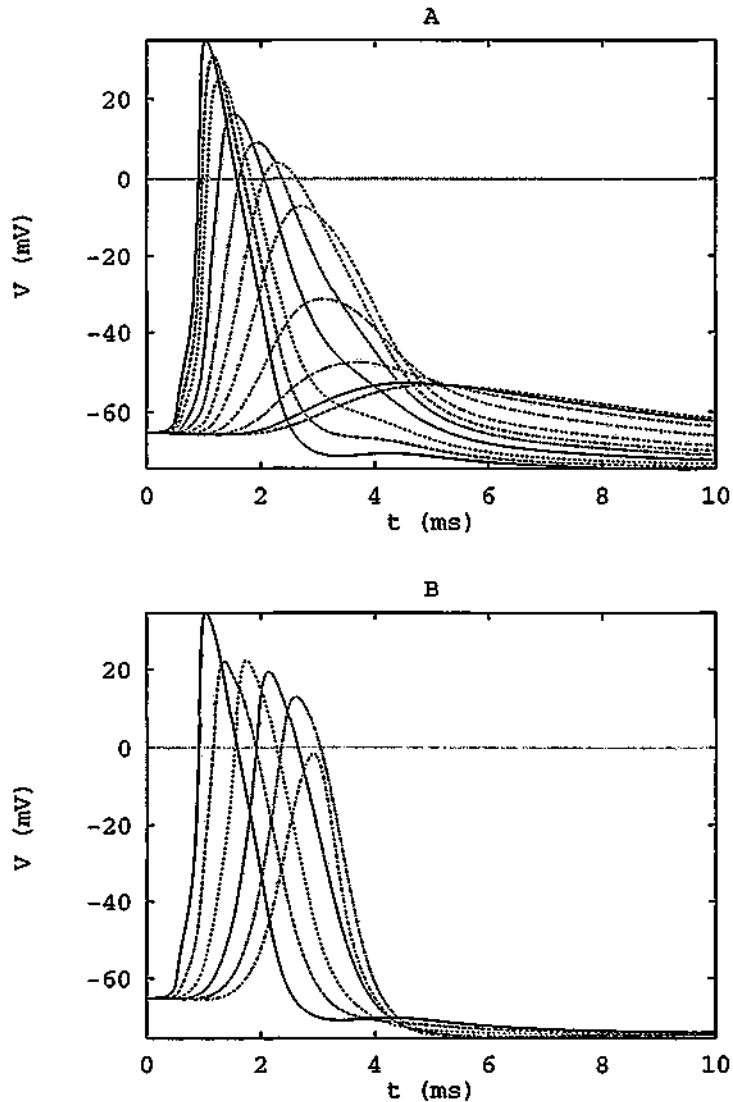


Figura 7.5: Propagación a lo largo de la morfología en los árboles dendríticos: A: Apical, B: Basal. Cada pico corresponde a una separación de unas  $50\mu m$ .

de  $Ca$  (figura 7.4C) acumulándose su concentración durante el disparo repetitivo. La influencia de esta concentración en el canal  $K_{PHP}$  puede observarse en la figura 7.4F.

Para estudiar la propagación del potencial de acción a lo largo de la morfología de la neurona frente a un estímulo antidrómico, se inyectó un pulso sostenido de  $0.5nA$  en el compartimento más distal del axón. El resultado de este estímulo es la generación de un potencial de acción en el soma que se extiende por el árbol basal y apical. En la figura 7.5 se muestra esta propagación.

Las figuras 7.5A y 7.5b muestran la propagación del potencial de acción a lo largo de la dendrita apical y basal, respectivamente. En la primera se puede observar que la distribución de conductancias activas a lo largo de la dendrita hace que el potencial decaiga de forma sostenida hasta una distancia de  $300\mu m$ , a partir de la cual la caída es pasiva. El segundo efecto que se observa en los perfiles de la propagación es el ensanchamiento progresivo de los potenciales de acción conforme aumenta la distancia al soma. Tanto la velocidad de transmisión del disparo, como la caída de la amplitud y el ensanchamiento de los potenciales a media altura que ofrece la figura 7.5 son compatibles con los datos experimentales medidos en neuronas CA1 por [Turner et al., 1991].

El comportamiento de este modelo multicompartimental de neurona de CA1 es estable frente a pequeños cambios en los parámetros electrofisiológicos que se mantengan en una escala realista, al igual que a pequeñas variaciones ( $< 10\%$ ) en las conductancias de los canales manteniendo la proporción de su distribución a lo largo de la morfología.

El estudio de los perfiles de propagación de los potenciales es un método para restringir los valores de las conductancias máximas para los diferentes canales iónicos utilizados en el modelo en cada uno de sus compartimentos. Sin embargo, existen varias combinaciones de estas distribuciones que generan perfiles parecidos. En el siguiente capítulo se utilizará el análisis de densidad de fuentes de corriente para acotar aun más el espacio paramétrico de las conductancias mediante el estudio de los potenciales de campo y las fuentes de corriente que los generan.



## Parte IV

# Densidad de Fuentes de Corriente





## Capítulo 8

# Análisis de densidad de fuentes de corriente

### 8.1 Introducción

Existen varios métodos experimentales para investigar el procesamiento de información que realizan las neuronas, y más concretamente la distribución de propiedades eléctricas a lo largo de su morfología. Los registros intracelulares proporcionan datos precisos del comportamiento eléctrico en la región donde se pincha el electrodo. Se utilizan también técnicas de pinzamiento de voltaje para colocar varios electrodos simultáneamente en distintos lugares de una neurona. Sin embargo, estas técnicas son susceptibles de numerosos artefactos y carecen todavía de la resolución espacial deseada.

El análisis de densidad de fuentes de corriente (DFC) es un método capaz de proporcionar información precisa sobre la distribución de la actividad eléctrica en neuronas reales [Nicholson y Freeman, 1975, Mitzdorf, 1985]. El análisis de DFC calcula promedios volumétricos de las fuentes y los sumideros que se generan en el medio extracelular por las corrientes transmembrana de una población de neuronas. En determinadas estructuras cerebrales (como la región laminar CA1 del hipocampo), este análisis proporciona perfiles detallados de la actividad eléctrica a lo largo de la morfología de neuronas individuales [Herreras, 1990].

Por otro lado, los modelos de células compartimentales con suficiente resolución espacial pueden utilizarse para probar hipótesis relacionadas con la generación y la propagación de los potenciales de acción en las neuronas. La implementación computacional de estos modelos facilita el estudio del papel de los diferentes canales iónicos y del efecto de su distribución a lo largo de la morfología de la neurona. Sin embargo, el principal inconveniente que tienen estas simulaciones es la falta de datos fisiológicos relacionados con la distribución de canales y las magnitudes de las densidades de conductancia máximas. En general, no

hay datos experimentales fiables para delimitar con precisión su enorme espacio de parámetros. Es muy común encontrar modelos en la bibliografía que apoyan hipótesis diferentes y diferenciándose solamente en los valores desconocidos de los parámetros [Mainen et al., 1995, Mainen y Sejnowski, 1996].

El análisis de densidad de fuentes de corriente se puede simular también con modelos computacionales. Esta es una técnica muy útil ya que los parámetros del modelo se pueden ajustar comparando directamente los resultados de la DFC experimental con el análisis de la DFC simulada. En colaboración con el departamento de investigación del Hospital Ramón y Cajal, se ha utilizado esta estrategia para delimitar el espacio de parámetros en modelos de neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo. Este capítulo describe el procedimiento empleado y los resultados que pueden esperarse de este tipo de simulaciones.

## 8.2 Fuentes de corriente en el tejido cerebral

Experimentalmente se pueden medir mediante micropipetas los potenciales de campo generados por la actividad celular en una región del cerebro *in vivo*. Un análisis teórico de DFC permite en ciertos casos determinar las características de las fuentes de corriente que originan estos potenciales externos. Las bases de este análisis se explican en esta sección.

Para estudiar los campos electromagnéticos generados en cualquier medio, y en particular en el cerebro, hay que hacer uso de las ecuaciones de Maxwell. A priori se pueden hacer varias simplificaciones que facilitan este estudio. La más importante está justificada por el hecho de que para campos de frecuencia baja (como los que se registran en el cerebro: hasta 1kHz), la componente eléctrica del campo está desacoplada de la magnética. De esta forma se puede calcular el campo eléctrico como si no existiera el campo magnético, lo cual simplifica enormemente la descripción y permite concentrarse en otro tipo de aproximaciones.

Puesto que la resistencia transmembrana de las neuronas es mucho más alta que la resistencia del medio extracelular, se puede considerar a este independiente del medio intracelular en una primera aproximación. En un nivel macroscópico y por el principio de conservación de corriente, la densidad de corrientes transmembrana (promediadas en volumen)  $I_{DFC_m}$  está relacionada con la densidad de corriente extracelular  $\vec{J}$  a través de su divergencia:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{J} = I_{DFC_m} \quad (8.1)$$

Si las corrientes hacia el medio extracelular dominan en un elemento de volumen, se produce una fuente de corriente ( $I_{DFC_m} > 0$ ), si por el contrario, las corrientes hacia el interior celular son de mayor magnitud se produce un sumidero ( $I_{DFC_m} < 0$ ).

Puesto que estamos suponiendo una descripción cuasiestática del campo eléctrico en el medio extracelular (despreciando los efectos capacitivos e inductivos), se cumple la ley de Ohm:  $\vec{J} = \sigma \vec{E}$ , donde  $\sigma$  es el tensor de conductividad para el medio extracelular.

La relación entre el campo eléctrico y el potencial de campo extracelular  $\Phi$ :

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}\Phi \quad (8.2)$$

permite establecer una dependencia lineal entre la densidad de corriente extracelular y el gradiente de potencial en el medio:

$$\vec{J} = -\sigma \vec{\nabla}\Phi \quad (8.3)$$

Sustituyendo este valor de  $\vec{J}$  en la ecuación de conservación de corriente 8.1, se obtiene la ecuación de Poisson que relaciona el potencial de campo con la densidad de corrientes de membrana promediada en volumen:

$$\vec{\nabla} \cdot \sigma \vec{\nabla}\Phi = -I_{DFC_m} \quad (8.4)$$

Esta ecuación es general y sirve para cualquier tejido cerebral inhomogéneo y anisótropo. Sus soluciones particulares dependen de las magnitudes y la distribución geométrica de las fuentes de corriente.

### 8.3 Aproximaciones del medio extracelular

Las propiedades geométricas del medio están presentes en la ecuación 8.4 a través del tensor de conductividad  $\sigma$ . Puesto que este tensor es simétrico, si se elige un sistema de coordenadas adecuado, se puede reducir a sus tres componentes principales. Por ejemplo en estructuras laminares donde se puedan despreciar las curvaturas y eligiendo un sistema cartesiano, la ecuación 8.4 adopta la forma:

$$\sum_{i=1}^3 \left( \frac{\partial \sigma_{ii}}{\partial x_i} \frac{\partial \Phi}{\partial x_i} + \sigma_{ii} \frac{\partial^2 \Phi}{\partial x_i^2} \right) = -I_{DFC_m} \quad (8.5)$$

donde  $x \equiv x_1$ ,  $y \equiv x_2$ ,  $z \equiv x_3$  y  $\sigma_x \equiv \sigma_{11}$ ,  $\sigma_y \equiv \sigma_{22}$  y  $\sigma_z \equiv \sigma_{33}$ .

Si se considera que el medio extracelular es anisótropo, las tres componentes del tensor de conductividad  $\sigma_{ii}$  son distintas. En rigor, este suele ser siempre el caso debido al alineamiento de las fibras, dendritas y somas en la mayoría de los tejidos neuronales. Si el medio es inhomogéneo, además las componentes del tensor de conductividad dependen de cada posición. Los estudios realizados en la región CA1 del hipocampo revelan que el error que se comete al asumir la homogeneidad

de la conductividad en el cálculo de las DFCs es lo suficientemente pequeño como para poder ser despreciado en una primera aproximación [Holsheimer, 1987].

En estructuras laminares que se activan de forma homogénea y sincrónica con respecto a los planos laminares, el potencial de campo es invariante frente a translaciones en las direcciones paralelas a estos planos. Los cambios de potencial significativos sólo ocurren en la dirección perpendicular a los planos laminares. El análisis de fuentes de corriente se puede hacer, en este caso, en una sola dimensión  $z$  (la del eje dendrosomático, perpendicular a los planos). La ecuación 8.5 se reduce, asumiendo la homogeneidad, del medio a:

$$\sigma_z \frac{\partial^2 \Phi}{\partial z^2} = -I_{DFC_m} \quad (8.6)$$

Esta es la expresión que se utiliza para calcular las densidades de corriente transmembrana (en  $A/cm^3$ ) experimentales a partir de los registros consecutivos de potenciales de campo medidos a lo largo del eje dendrosomático en la región CA1 del hipocampo.

## 8.4 Análisis de DFCs en el modelo compartimental

Para poder comparar los registros experimentales de potenciales de campo y sus correspondientes DFCs con las simulaciones, es necesario encontrar una expresión que relacione las corrientes transmembrana del modelo multicompartmental con el potencial generado por ellas en un punto del medio externo.

La linealidad de la ecuación de Poisson 8.4 –heredada de la linealidad de la ley de Ohm y de la conservación de la carga– garantiza que el potencial de un conjunto de fuentes de corriente en un medio homogéneo sea la superposición lineal de la contribución de cada una de las fuentes por separado:

$$\Phi_{total} = \sum_{i=1}^N \Phi_i \quad (8.7)$$

En el caso particular de un número de fuentes de corriente puntuales en un medio homogéneo conductor [Nunez, 1981]:

$$\Phi(\vec{r}, t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{i_{m(i)}(t)}{r_i} \quad (8.8)$$

donde  $i_m(t)$  es la corriente total que se origina en la fuente  $i$  y  $r_i$  es la distancia desde el punto donde se mide el campo ( $\vec{r}$ ) a la fuente  $i$ .

El modelo multicompartimental de neurona permite calcular el valor de la corriente transmembrana en cada compartimento, siendo ésta uniforme en toda esta porción. En un modelo con la suficiente resolución espacial (número de compartimentos), se puede considerar cada compartimento como una fuente puntual, y por tanto el valor del potencial de campo en un punto debido a todos los compartimentos de cada neurona del agregado es:

$$\Phi(t) = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{i=1}^{neur. comp.} \sum_{j=1} \frac{i_{m(ij)}(t)}{r_{ij}} \quad (8.9)$$

donde el índice  $i$  recorre todas las neuronas de la población y el índice  $j$  recorre todos los compartimentos de cada neurona.  $r_{ij}$  es la distancia del lugar donde se mide el potencial de campo al compartimento  $(ij)$ , e  $i_{m(ij)}$  es la corriente transmembrana total de este compartimento. Esta misma aproximación se ha utilizado anteriormente en [Wilson y Bower, 1992].

El cálculo de las densidades de fuentes de corriente transmembrana (el promedio escalar de las corrientes transmembrana por unidad de volumen) a partir de los potenciales de campo simulados se realiza mediante la ecuación 8.6, al igual que se hace a partir de los potenciales de campo experimentales. Por tanto, el modelo permite comparar los promedios volumétricos de corriente experimentales y simulados con las corrientes transmembrana calculadas en la simulación, y los potenciales de campo registrados experimentalmente con los simulados para ajustar el modelo y contribuir a una correcta interpretación de las DFC.

## 8.5 Validez de las aproximaciones en la región CA1

Las aproximaciones utilizadas para llegar a las expresiones 8.6 y 8.9 se pueden resumir en cinco puntos:

- Disposición de las neuronas en una estructura laminar.
- Medio extracelular fundamentalmente isotrópico ( $\sigma_x = \sigma_y = \sigma_z$ ).
- Conductividad homogénea en una primera aproximación.
- Alto nivel de sincronización en la activación de una población de neuronas grandes.
- Registro de los potenciales de campo paralelamente al eje dendrosomático de las neuronas.

Anatómicamente, la región CA1 del hipocampo tiene una organización laminar de la capa de somas y de los árboles dendríticos [Paxinos y Watson, 1986] que satisface el primer requisito para el análisis unidimensional de DFC. Las aproximaciones de los puntos dos y tres están justificadas para la región de CA1 en [Richardson et al., 1987, Holsheimer, 1987]. Por último, la metodología del experimento *in vivo* garantiza los puntos cuatro y cinco. [Herrerias, 1990].

## 8.6 Método experimental de DFC

El análisis de DFC experimental que se utilizó para cotejar las simulaciones fue realizado en la región CA1 del hipocampo de ratas anestesiadas. La técnica experimental provoca descargas de potenciales de acción simultáneas en las células piramidales mediante la estimulación antidrómica de las fibras eferentes en el alveus (unas 200  $\mu m$  por encima de la capa de somas). En estos experimentos, se emplea un electrodo de estimulación de tipo concéntrico que activa una amplia franja de neuronas. Frente a este estímulo, la actividad de las neuronas es considerada aproximadamente uniforme, independiente y con un grado alto de sincronía (estos son los requisitos necesarios discutidos en la sección anterior para poder hacer los promedios volumétricos de la DFC y que esta aporte información sobre la actividad eléctrica a lo largo de la morfología de la neurona).

Para registrar los potenciales externos se utiliza una micropipeta que se introduce en intervalos sucesivos de 50 pasos desde alveus hasta 450  $\mu m$  por debajo de la capa de somas en la región de CA1. La regularidad en la respuesta se garantiza monitorizando la forma de onda que se registra con otro electrodo estacionario. En [Herrerias, 1990] se explica en más detalle las técnicas de preparación y registro.

En la figura 8.1 se muestran los perfiles típicos en los registros experimentales de potenciales de campo y las fuentes de corriente correspondientes.

La estimulación antidrómica simultánea en la población provoca la propagación de un potencial de campo negativo y un sumidero de corriente en el nivel de los somas (ver flecha en la figura 8.1) que evoluciona transformándose paulatinamente en un potencial positivo y en fuentes y sumideros de corriente de menor amplitud a medida que se traslada a las regiones dendríticas.

En las siguientes secciones, se mostrará que la comparación de los perfiles y las amplitudes de los potenciales de campo y de las fuentes de corriente con los resultantes de las simulaciones permite acotar la distribución y los valores de las conductancias máximas de los canales activos a lo largo de la morfología de la neurona.

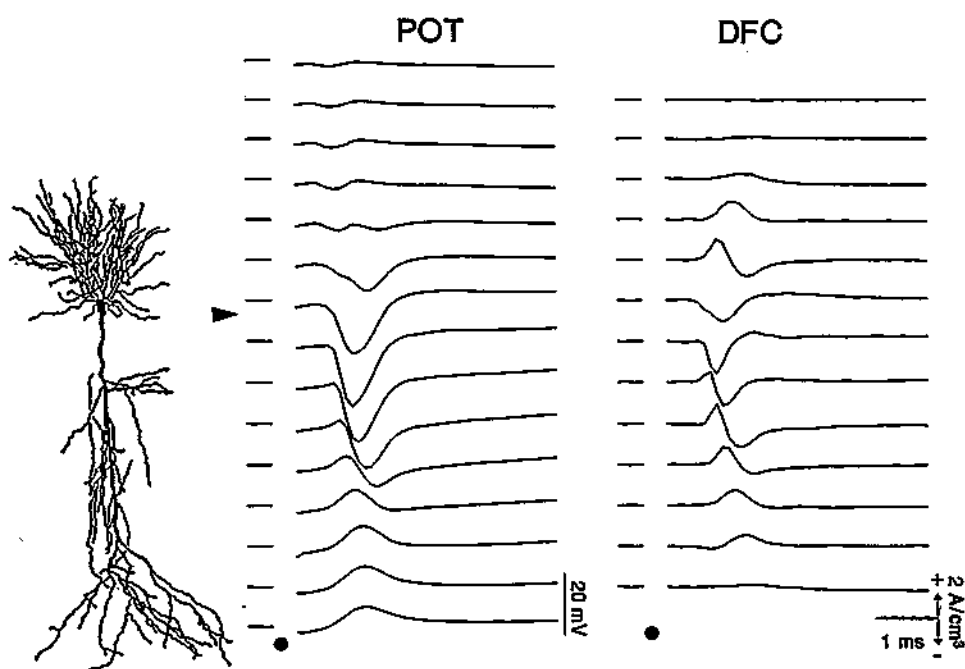


Figura 8.1: Registros experimentales de los potenciales de campo (POT o  $\Phi$ ) provocados por estimulación antidrómica desde el alveus y sus correspondientes densidades de fuentes de corriente (DFC). Los potenciales se registraron a intervalos de  $50 \mu\text{m}$  paralelamente al eje dendrosomático de las neuronas piramidales. Los registros se presentan con una línea que marca el cero para facilitar la comparación de la relación fuente-sumidero. En la izquierda se representa a escala una neurona piramidal de CA1. La flecha indica el nivel del soma.

## 8.7 Simulación de DFCs

La implementación computacional del modelo multicompartimental de neurona CA1 descrito en el capítulo 7 permite calcular la corriente total transmembrana en cada compartimento. Dentro de una población de neuronas, a partir de estas corrientes, es posible evaluar el potencial de campo en cualquier punto del espacio mediante la ecuación 8.9. Por tanto, el potencial de campo es la magnitud más directa para comparar las simulaciones con los datos experimentales. Sin embargo, son las densidades de corrientes experimentales las que aportan una información precisa sobre la forma y amplitud de las corrientes transmembrana a lo largo de la neurona [Nicholson y Freeman, 1975]. La ecuación 8.6 permite calcular estas densidades de corriente experimentales y simuladas. Las densidades de corriente simuladas pueden también compararse con las corrientes transmembrana para estudiar los efectos del promedio volumétrico e interpretar correctamente el análisis de DFC.

La simulación se construye con una población de neuronas distribuidas en tres dimensiones reflejando la organización en la región CA1 de los somas en un plano

compuesto por cuatro capas paralelas entre sí y perpendiculares a un único eje dendrosomático (ver figura 8.2). Los puntos de medición del potencial (16 en total) se sitúan en el centro de la población separados  $50\mu\text{m}$  a lo largo del eje perpendicular al plano formado por la capa de somas. 10 de estos puntos se extienden hacia la zona de las dendritas apicales y cinco se extienden en sentido contrario hacia la región donde se encuentran las dendritas basales. El punto de medición restante se encuentra en el centro de la capa de somas.

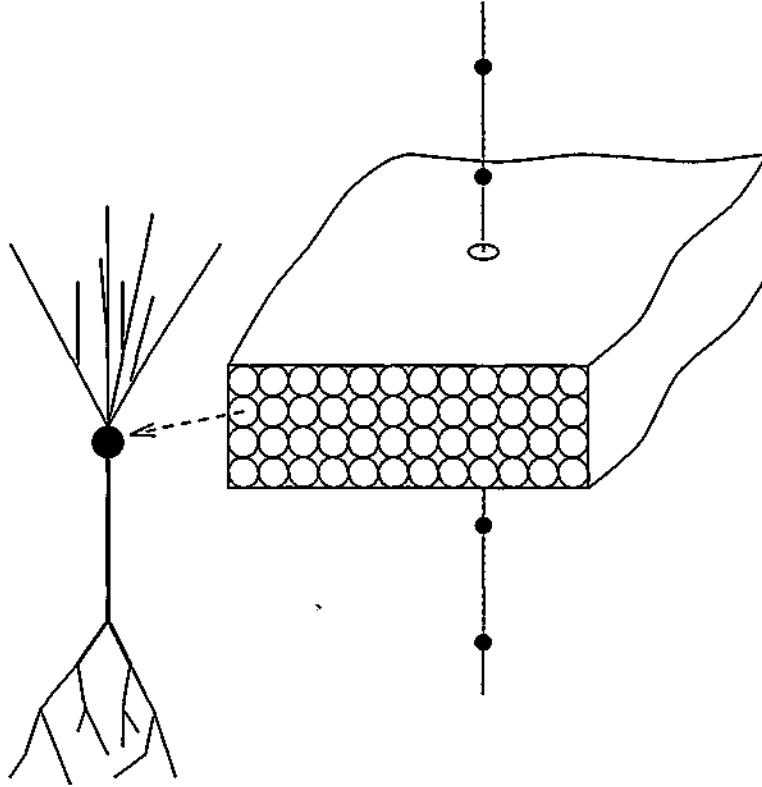


Figura 8.2: Distribución de los puntos de registro del potencial de campo en un eje perpendicular a la capa tetralaminar de somas en el agregado de neuronas.

El estímulo en la simulación es un pulso de 1 nA de amplitud y 0.05 ms de duración en el compartimento axonal más alejado del soma en cada neurona. Este pulso provoca un potencial de acción en el soma que se propaga hacia el árbol apical y basal. El cálculo de las corrientes transmembrana en cada compartimento se implementó en el simulador GENESIS [Bower y Beeman, 1995]. El cálculo de los potenciales de campo y las DFCs se programó de forma dedicada en lenguaje C para optimizar el alto coste computacional de este tipo de simulaciones.

Para ajustar los parámetros de la simulación, se han realizado varios estudios: influencia del tamaño de la población en los perfiles de los potenciales de campo, efecto de la distribución de los somas dentro de la capa somática, influencia de la desincronización en la activación del estímulo, y efecto de la distribución y magnitud de las conductancias iónicas activas a lo largo de las neuronas.



### 8.7.1 Tamaño de la población

El valor del potencial de campo en cada punto es la suma lineal de los potenciales generados a partir de las corrientes transmembrana en los compartimentos de todas las neuronas, y depende de la distancia de estos al punto de medida. Es de esperar un incremento del potencial al aumentar la población de neuronas, si bien este valor ha de saturarse puesto que a distancias grandes del punto de medida, los compartimentos próximos entre sí pueden considerarse equidistantes y se cancelan las contribuciones de las corrientes de magnitud similar pero de signo contrario. Para determinar la dimensión mínima del agregado que proporciona la distribución de potenciales de campo y densidades de corriente estables, es decir, cuyo perfil y amplitud no varía incrementando este tamaño, se construyeron poblaciones con un número creciente de unidades. En la figura 8.3 se muestran los potenciales de campo para cuatro agregados distintos. A pesar de que las poblaciones tienen un número total de neuronas muy distinto, la densidad es la misma ( $350000$  neuronas/ $mm^3$ , el valor medido experimentalmente para la región CA1 [Boss et al., 1987]).

El pico negativo de mayor tamaño y de menor latencia corresponde en todas las gráficas de la figura 8.3 al soma. El resto de los picos (retrasados con respecto a este y de menor amplitud) corresponden a puntos cada vez más alejados (de  $50$  en  $50 \mu m$ ) en el árbol apical. En la figura 8.3 se observa que la amplitud del pico negativo de potencial de campo correspondiente al soma se incrementa notablemente en los primeros tres tamaños, y apenas presenta variación en los dos últimos a pesar del factor seis en el número de neuronas que existe entre estas poblaciones. En estas figuras también se puede apreciar que los mínimos correspondientes a porciones consecutivas del árbol apical tienen una amplitud levemente decreciente en los agregados pequeños (hasta  $1000$  neuronas) mientras que en las poblaciones grandes presentan una caída más pronunciada.

El cálculo de las DFC a partir de los potenciales de campo de la figura 8.3 proporciona perfiles muy similares para todos los tamaños (en la figura 8.5E se representan las DFCs para el agregado de  $17000$  neuronas). Este es un resultado esperado, puesto que el promedio volumétrico inherente al cálculo de las DFC ha de ser el mismo en cualquier población que tenga una misma geometría y densidad de células. Con este promedio de los registros poblacionales, se recupera la información sobre las corrientes transmembrana a lo largo de la morfología de las células individuales.

A pesar de que para obtener un análisis de DFC correcto no hace falta simular un número grande de neuronas en la población, esto si es necesario para calcular los potenciales de campo. Los perfiles del potencial de campo contienen sólo una información parcial sobre las fuentes que los generan, pero son de interés para este tipo de simulaciones porque proporcionan una medida adicional (siendo además la más directa) para acotar las magnitudes de las conductancias máximas de los

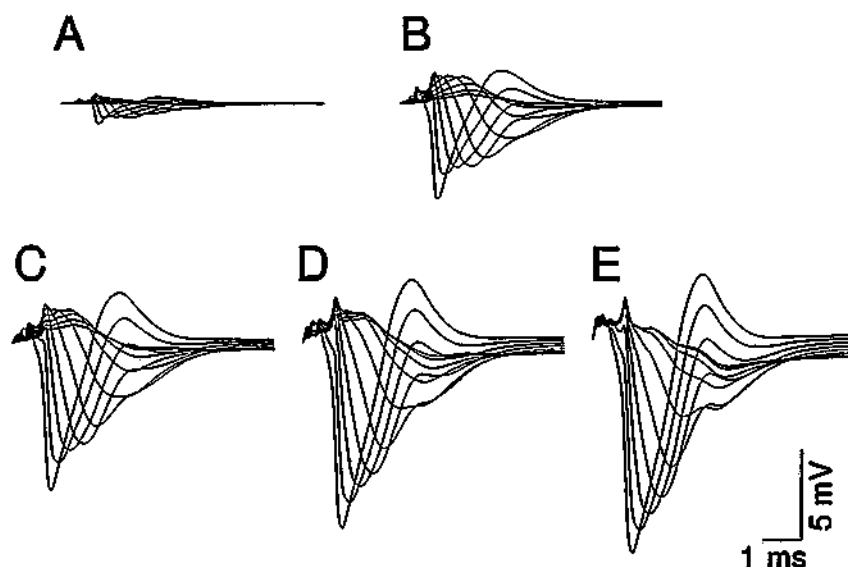


Figura 8.3: Potenciales de campo calculados con diferentes tamaños de la población de neuronas. En cada figura se representa el potencial a lo largo del eje soma-dendrita apical. El pico negativo más grande corresponde al soma y el resto a porciones sucesivas del árbol apical separadas  $50 \mu\text{m}$  en este eje. La distribución de las células en la población es homogénea (somatos dispuestos en 4 capas a lo largo del eje dendrosomático y equidistantes en todos los ejes). A: agregado de 64 neuronas ( $4 \times 4 \times 4$ ), B: agregado de 1024 neuronas ( $16 \times 16 \times 4$ ), C: agregado de 6072 neuronas ( $66 \times 23 \times 4$ ), D: agregado de 17424 neuronas ( $66 \times 66 \times 4$ ), E: agregado de 104544 neuronas ( $198 \times 132 \times 4$ ).

canales activos del modelo.

Las dimensiones del agregado para la saturación de los potenciales de campo es también un dato de interés experimental. El tamaño del electrodo concéntrico que se utiliza para la estimación *in vivo* sirve sólo para hacer una estimación grosera de las medidas de la región a la que afecta. Una vez ajustados los parámetros del modelo que proporcionan los perfiles más realistas, la simulación puede dar una estimación del tamaño de la región que estimuló el electrodo experimentalmente mediante la comparación de los perfiles reales y simulados.

### 8.7.2 Distribución espacial de los somatos

La distribución geométrica de la capa de somatos en la región CA1 es simétrica en el plano perpendicular al eje dendrosomático  $z$ , pero ligeramente asimétrica en este eje. Para comprobar los efectos que la distribución espacial de los somatos tiene en

los perfiles de los potenciales de campo, se construyeron tres tipos de agregados (ver figura 8.4): somas distribuidos en una única capa, somas distribuidos de forma homogénea en 4 capas y somas distribuidos de forma inhomogénea (con mayor densidad en la capa más cercana a la zona de dendritas basales). Para esta última distribución, se utilizó la densidad de los somas en cada una de las cuatro láminas medida experimentalmente.

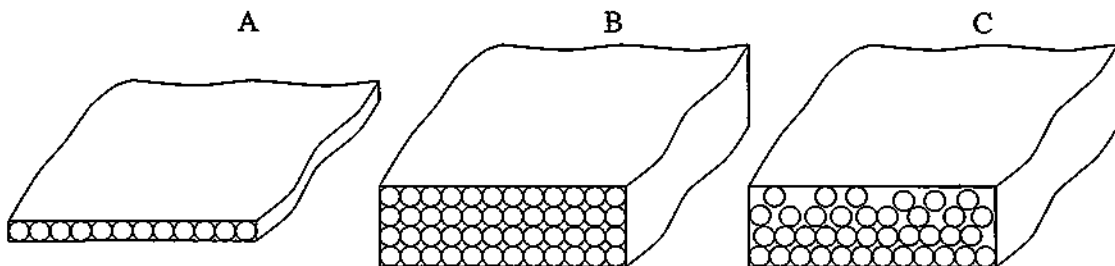


Figura 8.4: Tres tipos de distribuciones de la capa de somas distintas. A: Monocapa de somas con el mismo volumen y número de neuronas que el resto de las distribuciones, B: distribución homogénea de somas en 4 capas con todas las neuronas equidistantes entre sí, C: distribución inhomogénea de somas con una densidad de somas inferior en la capa más cercana a la zona de las dendritas basales. Las tres simulaciones se realizaron con el agregado de 17000 neuronas y una densidad total de neuronas constante.

En las tres distribuciones consideradas se conserva el número y la densidad total de neuronas. En la figura 8.5 se representan los potenciales de campo y las DFCs para estas tres distribuciones. Con la disposición de los somas en una monocapa se pretende averiguar la contribución máxima de los somas al potencial de campo. Esta distribución permite estudiar el efecto de las cancelaciones que se producen entre las regiones adyacentes al soma por la disposición en cuatro capas de la anatomía de la región CA1.

Tanto en los potenciales de campo como en las DFCs (en estas de forma mucho más apreciable), se puede observar que el efecto cancelador que tiene la colocación de los somas en cuatro capas (figuras 8.5B,E y 8.5C,F) respecto a la distribución de los somas en una sola capa (figura 8.5A,D). La inhomogeneidad en la distribución de los somas en las cuatro capas no tiene efectos destacables, con la distribución de canales utilizada, aunque para un modelo en el que haya una distribución de canales en los compartimentos próximos al soma en su zona basal (por ejemplo en el cono axónico) sí podría tener consecuencias notables.

Para descartar artefactos provocados por la asimetría tridimensional del modelo de neurona, se introdujo una rotación aleatoria sobre el eje dendrosomático en cada unidad. Se comprobó también en este caso que la variación de los perfiles era mínima.

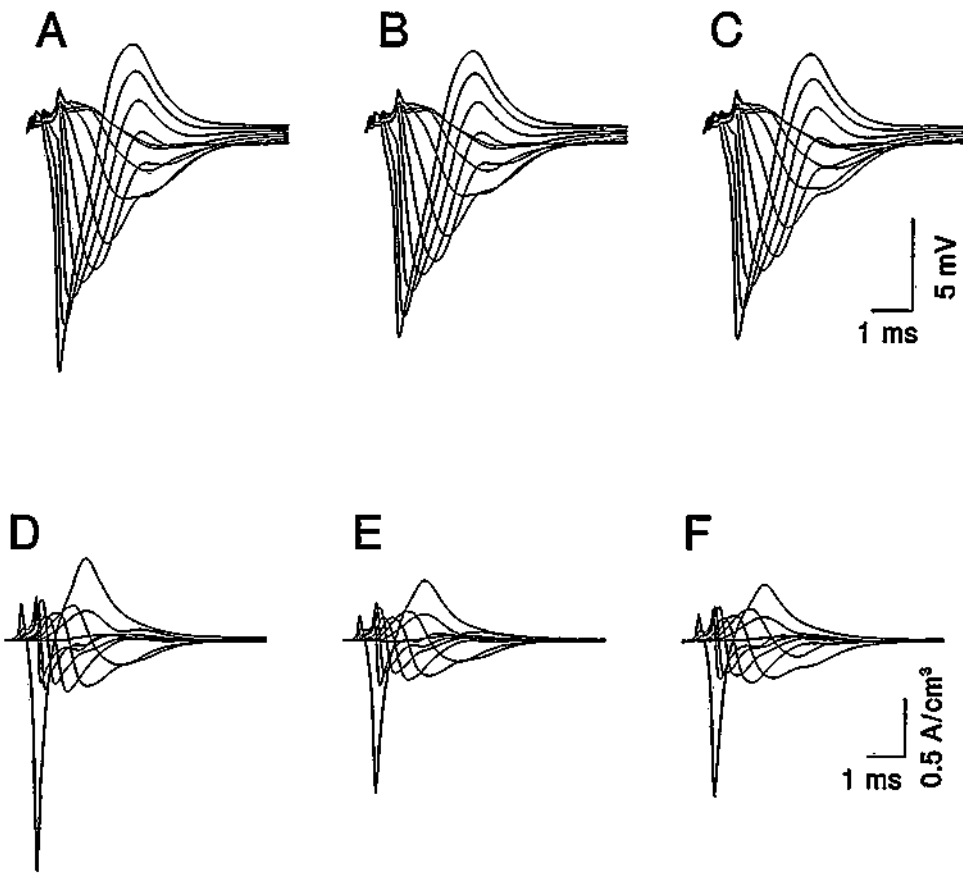


Figura 8.5: Potenciales de campo (A, B, C) y DFCs (D, E, F) para tres distribuciones de la capa de somas distintas. **A, D:** Monocapa con una extensión espacial mayor y el mismo número de neuronas que el resto de las distribuciones, **B, E:** distribución homogénea de somas en 4 capas con todas las neuronas equidistantes entre sí, **C, F:** distribución inhomogénea de somas con una densidad de somas inferior en la capa más cercana a la zona de las dendritas basales. Las tres simulaciones se realizaron con el agregado de 17000 neuronas y una densidad total de neuronas constante.

### 8.7.3 Desincronización de la activación

A pesar de que la estimulación de las fibras en el alveus se realiza experimentalmente con un único electrodo concéntrico que activa un grupo amplio de neuronas, se ha observado [Andersen et al., 1971] una ligera desincronización en la activación de las neuronas. Todavía no se dispone de registros experimentales precisos para determinar su origen y cuantificar rigurosamente esta desincronización de forma estadística. Con el objetivo de estudiar su efecto en los perfiles de los potencial de campo y DFCs, se realizaron tres simulaciones con un nivel creciente de desincronización en la activación del estímulo (figura 8.6).

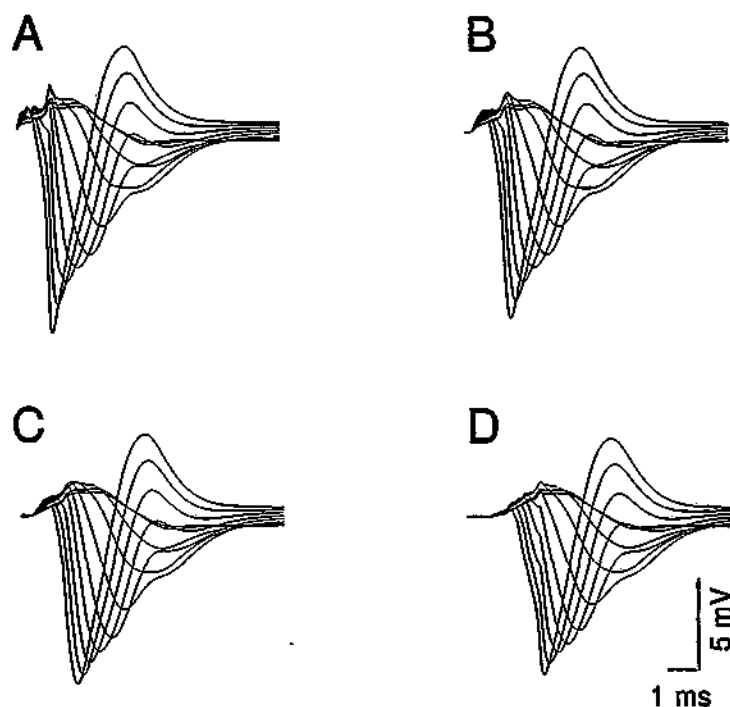


Figura 8.6: Efecto de la desincronización en la activación de las neuronas. A: Potenciales de campo sin desincronización, B: extensión de la desincronización en 0.25 ms, C: extensión de la desincronización en 0.50 ms, D: extensión de la desincronización en 1ms. Las cuatro simulaciones se realizaron con el agregado de 17000 neuronas.

En cada simulación se inyecta el estímulo en la porción más distal del axón con un retraso temporal para cada neurona generado a partir de una distribución de probabilidad binomial que se extiende en 0.25, 0.50 y 1 ms, respectivamente. En la figura 8.6 se puede apreciar que el efecto principal que tiene la desincronización del estímulo es una caída en la amplitud y un ensanchamiento de los picos del potencial. En las DFCs (figura 8.7), este efecto tiene lugar principalmente en la región somática. El fenómeno se acentúa conforme aumenta la extensión temporal de los retrasos, y tiene su explicación en que los retrasos temporales favorecen las cancelaciones de los potenciales en neuronas activadas en instantes significativamente distintos.

Comparando los perfiles experimentales con los simulados se pudo apreciar que la extensión de retrasos que proporcionaba unos perfiles más realistas estaba entre 0.25 y 0.50ms. Los potenciales de campo simulados sin desincronización en la activación presentan unos perfiles parecidos al potencial generado por una sola neurona, pero que difieren de la espiga poblacional medida experimentalmente.

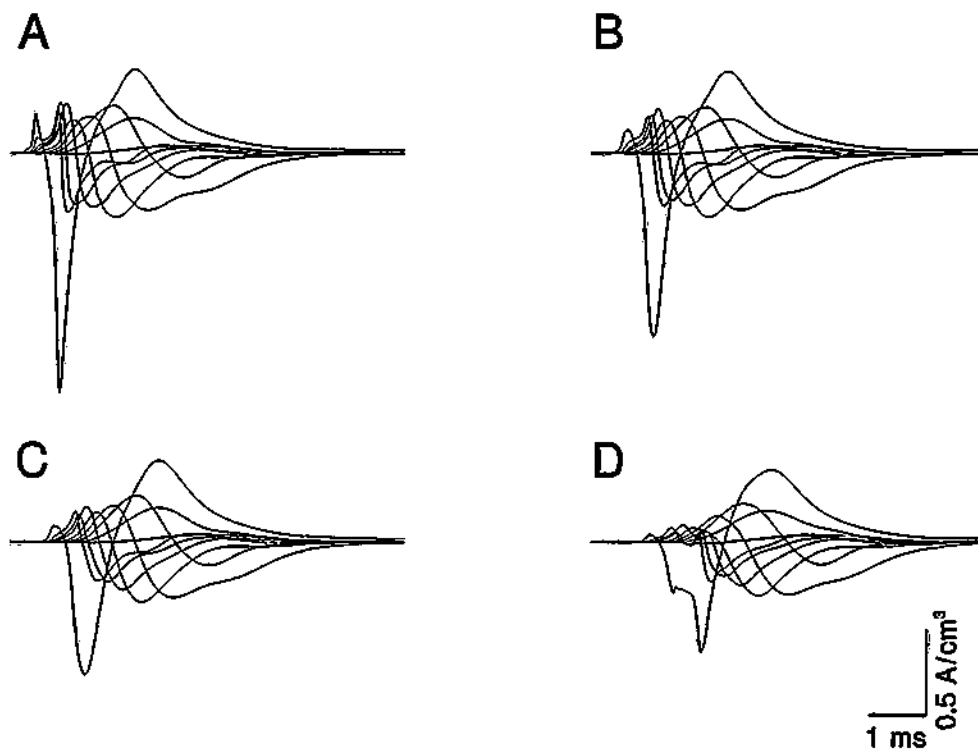


Figura 8.7: Efecto de la desincronización en la activación de las neuronas en las densidades de fuentes de corriente. **A:** DFCs sin desincronización, **B:** extensión de la desincronización en 0.25 ms, **C:** extensión de la desincronización en 0.50 ms, **D:** extensión de la desincronización en 1ms. Las cuatro simulaciones se realizaron con el agregado de 17000 neuronas.

Las simulaciones con una extensión de la desincronización superior a 0.50ms presentan formas aberrantes con pendientes no realistas, siendo este efecto aún más notable en las DFCs (figura 8.7D).

#### 8.7.4 Distribución de las conductancias activas

Para estudiar el efecto de la distribución de conductancias activas a lo largo de la morfología de la neurona se diseñaron tres simulaciones con diferentes densidades máximas para los canales iónicos. La primera distribución corresponde a un soma y a un cono activos con los dos árboles dendríticos pasivos (ver tabla 8.1). La segunda distribución corresponde a un cono con altas densidades de conductancias activas y los árboles dendríticos con niveles más bajos. La tercera distribución corresponde a un gradiente decreciente de densidades de conductancia desde el soma hacia los árboles dendríticos (ver tablas 7.2 y 7.3). Todas las simulaciones se realizaron con la población de 17000 neuronas y una extensión de la desincronización en la activación de 0.50ms.

Conductancias máximas con dendritas pasivas

Comp.	$g_{Na}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{Ca}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{RT}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{PHF}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_A}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_M}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_C}$ $S\text{m}^{-2}$
r2	1000	-	500	-	-	-	-
r1	1000	-	500	-	-	-	-
si2	2500	-	1000	-	-	-	-
si1	2500	-	1000	-	-	-	-
c2	300	16.6	16.0	3.0	200	12.5	350
c1	300	16.6	16.0	3.0	200	12.5	350
soma	1800	100	96.0	18.0	1200	75.0	2100

Tabla 8.1: Densidades de conductancia máxima en el modelo multicompartimental de CA1 con dendritas pasivas. Sólo se muestran los compartimentos que tienen conductancias activas.

Conductancias máximas en el cono y segmento inicial

Comp.	$g_{Na}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{Ca}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{RT}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{PHF}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_A}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_M}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_C}$ $S\text{m}^{-2}$
r2	1000	-	500	-	-	-	-
r1	1000	-	500	-	-	-	-
si2	2500	-	1000	-	-	-	-
si1	2500	-	1000	-	-	-	-
c2	15000	100	4000	250	7500	700	5000
c1	15000	100	4000	250	7500	700	5000
soma	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap1	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap2	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap3	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap4	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap51	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap52	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap61	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap62	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap63	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap64	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6

Tabla 8.2: Densidades de conductancia máxima en el modelo multicompartimental de CA1 con cono axónico fuertemente activo y dendritas ligeramente activas. Sólo se muestran los compartimentos que tienen conductancias activas.

En la figura 8.8 se representan los potenciales de campo (en el soma y en la dendrita apical) para las tres simulaciones con distribuciones de conductancias distintas (8.8A, 8.8B y 8.8C), junto a sus potenciales transmembrana correspondientes (8.8D, 8.8E y 8.8F). En estas gráficas se puede observar desde la propagación pasiva del potencial (A y D) a una propagación sostenida en las gráficas (C) y (F). Para la segunda distribución puede observarse que aunque la propagación de los potenciales de campo tiene una forma aceptable (B) la propagación de los potenciales transmembrana no es óptima (E).

En la figura 8.9 se representan las DFCs (en el soma y en la dendrita apical) para las tres simulaciones con distribuciones de conductancias distintas (8.9A, 8.9B y 8.9C), junto a sus corrientes transmembrana correspondientes (8.9D, 8.9E y 8.9F). En estas gráficas se puede observar que con las DFC se recuperan los

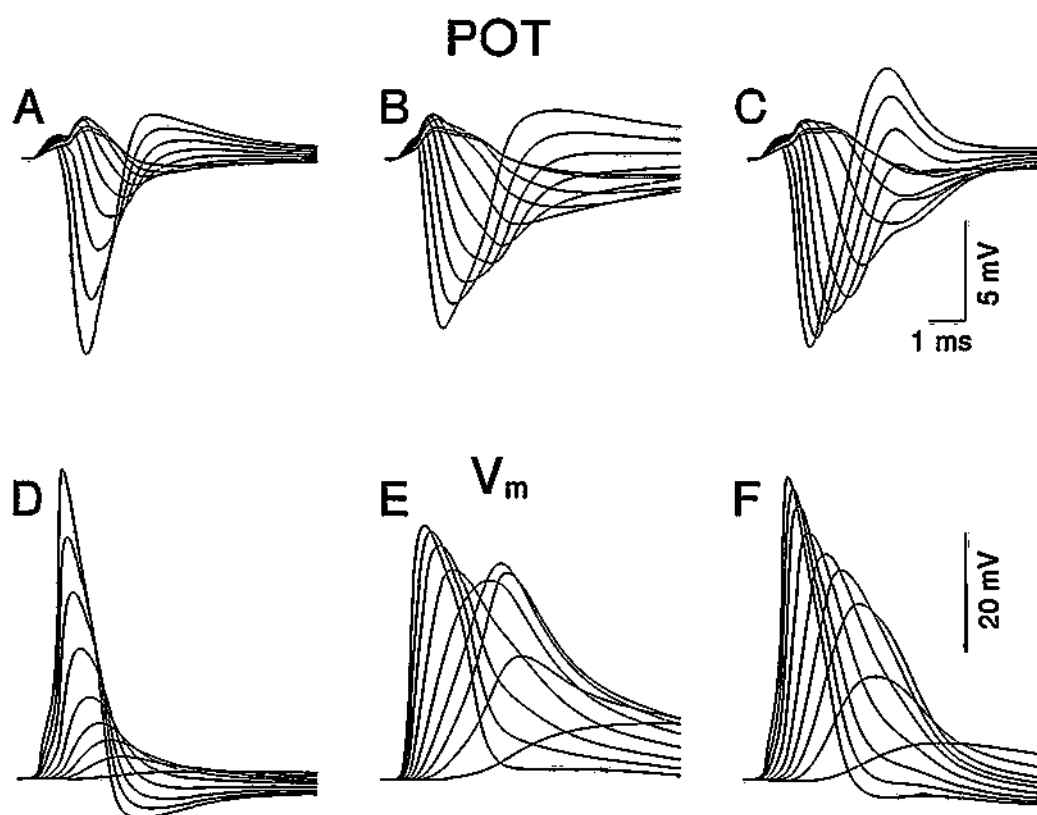


Figura 8.8: Potenciales de campo (A, B, C) y transmembrana (D, E, F) para tres conjuntos de simulaciones con diferentes densidades de conductancias máximas a lo largo de la morfología -ver tablas 7.2, 7.3, 8.1, 8.2-. A, D: conductancias activas en el soma con valores más pequeños en el cono, B, E: Valores muy altos en el cono y pequeñas conductancias en el soma y en la dendrita apical. C, F: conductancias medias en el soma con un pequeño gradiente decreciente en los valores a lo largo de la dendrita apical.

perfiles de las corrientes transmembrana, en amplitudes relativas para los distintos compartimentos. En general, las DFCs presentan un ensanchamiento debido al efecto de promediación volumétrica intrínseco en su cálculo y al de la desincronización en la activación. Para la segunda distribución de densidades, se puede observar que en el soma la DFC no refleja la evolución de las corrientes transmembrana (B y E). Esto es debido a que, para esta distribución, existe una elevada densidad de conductancias en el cono, y consecuentemente la corriente transmembrana con la que contribuye este compartimento es muy alta. El perfil de la DFC está influido en una región relativamente extensa por la gran magnitud de la corriente axónica (aunque esta región esté anatómicamente dominada por las somas celulares), mientras que la corriente transmembrana sólo refleja lo que ocurre exclusivamente en el soma.



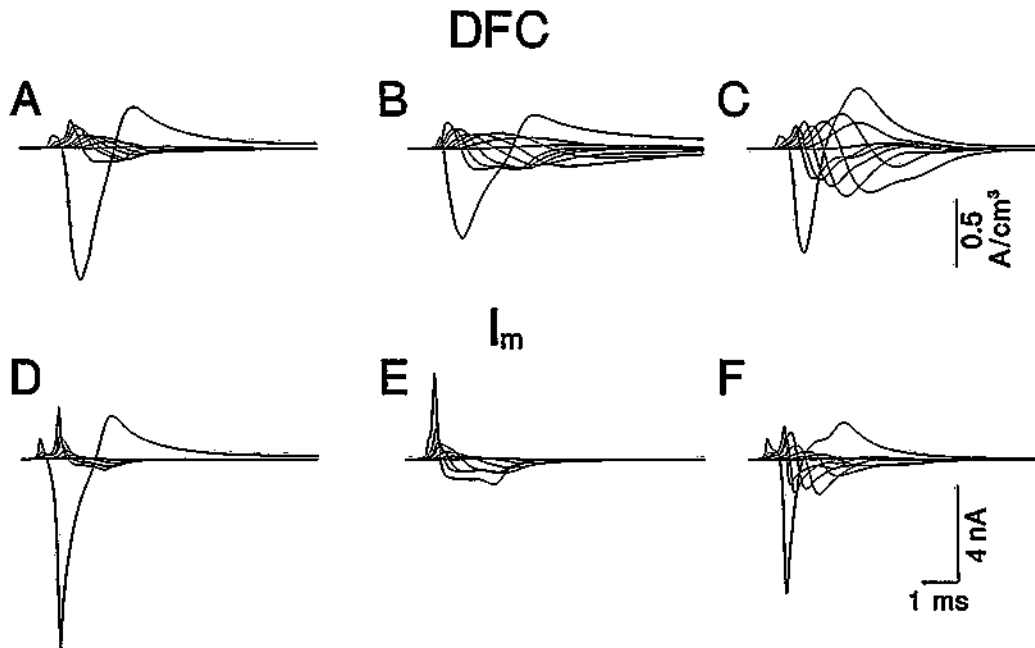


Figura 8.9: Densidades de corriente (A, B, C) calculadas a partir de los registros de potenciales de campo mostrados en la figura 8.8 y corrientes transmembrana (D, E, F) medidas en el modelo compartimental para tres conjuntos de simulaciones con diferentes densidades de conductancias máximas a lo largo de la morfología –ver tablas 7.2, 7.3, 8.1, 8.2–. A, D: conductancias activas en el soma con valores más pequeños en el cono, B, E: Valores muy altos en el cono y pequeñas conductancias en el soma y en la dendrita apical. C, F: conductancias medias en el soma con un pequeño gradiente decreciente en los valores a lo largo de la dendrita apical.

### 8.7.5 Ajuste del gradiente de conductancias

Una vez determinada la necesidad de incorporar conductancias activas en las dendritas apicales, queda por ajustar las magnitudes de estas conductancias para reproducir los potenciales de campo y las DFCs experimentales lo más fielmente posible. Para ello se han probado cuatro gradientes distintos. El ya descrito en las tablas 7.2 y 7.3 y tres nuevos gradientes descritos en las tablas 8.3, 8.4, 8.5. En la figura 8.10 se presentan los potenciales de campo correspondientes a estas tres densidades. Las simulaciones se llevaron a cabo con el agregado de 17000 neuronas y una desincronización en la activación con 0.50ms de extensión.

En la figura 8.10 se puede observar que los tres tipos de densidades dan unos

Conductancias máximas para la distribución d1

Comp.	$g_{Na}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{Ca}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{RT}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{PH}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_A}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_M}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_C}$ $S\text{m}^{-2}$
c2	1800	100	96	18	1200	75	2100
c1	1800	100	96	18	1200	75	2100
soma	900	50.0	48.0	9.0	600	37.5	1050
ap1	225	12.5	12.0	2.25	150	9.37	262
ap2	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
ap3	100	5.56	5.33	1.0	66.67	4.17	116
ap4	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap51	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap52	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap61	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap62	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap63	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap64	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6

Tabla 8.3: Distribución d1 de Densidades de conductancia máximas en el modelo multicompartimental de CA1: gradiente de valores en función de la distancia al soma menos extendido que el utilizado en la tabla 7.3. Los compartimentos que no aparecen reflejados aquí tienen los mismos valores que en la tabla 7.3.

Conductancias máximas para la distribución d2

Comp.	$g_{Na}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{Ca}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{RT}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{PH}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_A}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_M}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_C}$ $S\text{m}^{-2}$
c2	1800	100	96	18	1200	75	2100
c1	1800	100	96	18	1200	75	2100
soma	900	50.0	48.0	9.0	600	37.5	1050
ap1	180	10.0	9.60	1.80	120	7.50	210
ap2	100	5.56	5.33	1.0	66.67	4.17	116
ap3	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap4	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap51	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap52	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap61	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap62	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap63	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap64	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6

Tabla 8.4: Distribución d2 de Densidades de conductancia máximas en el modelo multicompartimental de CA1: gradiente de valores en función de la distancia al soma con una fuerte pendiente y significativos hasta el compartimento ap2. Los compartimentos que no aparecen reflejados aquí tienen las mismas magnitudes que en la tabla 7.3.

perfiles para los potenciales de campo muy parecidos. La distribución de los canales es similar en todos los casos, sin embargo, hay que notar que la diferencia en la densidad máxima de los canales es considerable. Es decir, grandes variaciones en las densidades de los canales conducen cambios pequeños –pero apreciables– en los potenciales de campo.

En la figura 8.11 se presentan los potenciales de campo y las densidades de corriente experimentales con el mismo formato en que se ha presentado las simulaciones. Se puede observar que los picos del potencial de campo correspondientes a lugares cada vez más alejados en el árbol apical se mantienen en la trayectoria del

Conductancias máximas para la distribución d3

Comp.	$g_{Na}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{Ca}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{RT}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{PHP}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{A_2}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{M_2}}$ $S\text{m}^{-2}$	$g_{K_{C_2}}$ $S\text{m}^{-2}$
c2	2500	139	133	25.00	1667	104	2917
c1	2500	139	133	25.00	1667	104	2917
soma	450	25.0	24.0	4.50	300	18.75	525
ap1	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap2	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap3	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap4	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap51	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap52	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap61	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap62	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap63	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6
ap64	40	2.22	2.13	0.40	26.67	1.67	46.6

Tabla 8.5: Distribución d3 de Densidades de conductancia máximas en el modelo multicompartimental de CA1: como axónico con conductancias superiores a las distribución d1 y d2, valores del soma reducidos y árbol apical uniforme. Los compartimentos que no aparecen reflejados aquí tienen las mismas magnitudes que en la tabla 7.3.

pico correspondiente al soma, y que la positividad que se detecta en el comienzo de la actividad de los compartimentos más alejados (señalada con una flecha) no aparece tan acentuada en las simulaciones. Esto podría explicarse por el hecho de que no se han simulado las dendritas laterales a lo largo del árbol apical, que constituyen una importante carga capacitiva. La amplitud de los potenciales de campo experimentales es aproximadamente el doble que la amplitud de la simulación. La conductividad del medio que se ha utilizado en las simulaciones es  $\sigma = 1/300\text{Scm}^{-1}$ . La amplitud de los potenciales en el modelo es directamente proporcional a este valor, cuya medida experimental está sujeta hoy en día a muchas discrepancias. Un valor experimental preciso de la conductividad del medio sería un dato muy interesante para esta técnica de simulación pues permitiría establecer las magnitudes de las conductancias iónicas de forma exacta para reproducir fielmente las amplitudes absolutas de los potenciales de campo.

## 8.8 Conclusión

En el capítulo anterior se ha presentado un modelo de neurona compartimental que se comporta de forma realista a lo largo de toda su morfología con diferentes tipos de estímulos. El modelo mantiene su robustez frente a cambios razonables en los parámetros que lo controlan, siendo la distribución y magnitud de las densidades máximas de los canales activos la mayor fuente de grados de libertad. Se puede conseguir una acotación de estos grados de libertad mediante el análisis de densidad de fuentes de corriente que se ha descrito en este capítulo.

El análisis de la densidad de fuentes de corriente establece con precisión la loca-

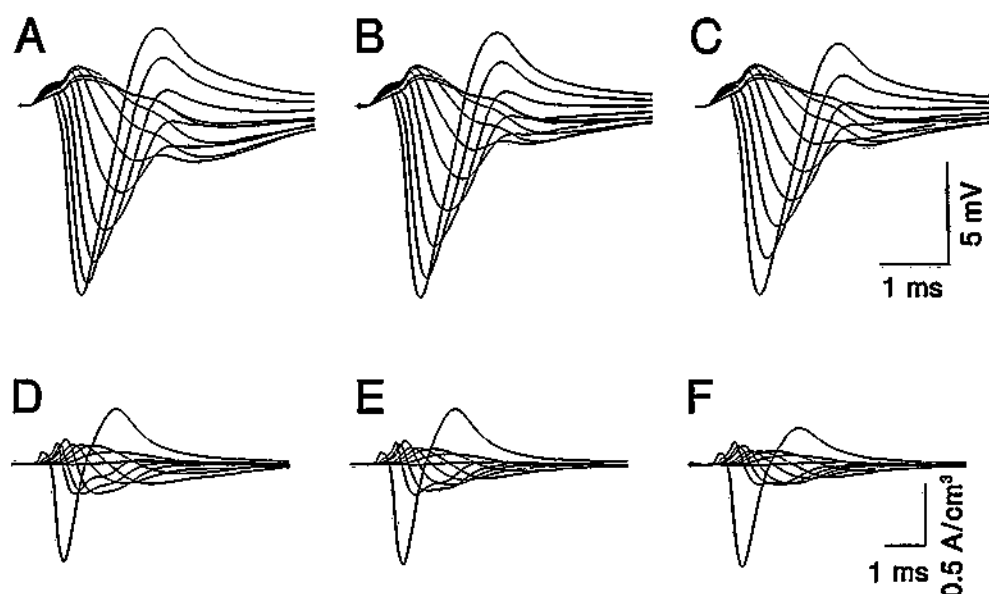


Figura 8.10: Potenciales de campo (A, B, C) y DFCs (D, E, F) para tres tipos de gradientes de conductancias a lo largo de la morfología. A, D: distribución d1 (tabla 8.3), B, E: distribución d2 (tabla 8.4), C, F: distribución d3 (tabla 8.5).

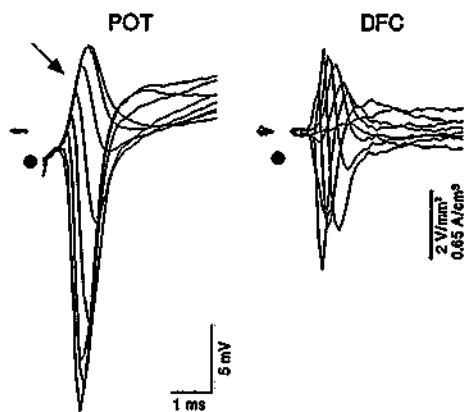


Figura 8.11: Potenciales de campo (POT) y densidad de fuentes de corriente (DFC) experimentales mostrados con el mismo formato que las simulaciones.

lización y magnitud de las corrientes transmembrana netas durante la activación de poblaciones neuronales. Mediante la simulación de una población neuronal, se han reconstruido los perfiles de potenciales de campo y fuentes de corriente obtenidos por activación antidrómica de la región CA1 *in situ*, durante la cual, el potencial de acción somático se propaga hacia ambos árboles dendríticos.

Para conseguir una correcta interpretación de esta técnica se ha estudiado la

influencia en los perfiles del tamaño de la población que genera los campos, la distribución de los somas en la capa piramidal y el efecto de la desincronización en la activación de los potenciales de acción. Los resultados más realistas se obtienen con una población superior a 17000 neuronas que conserve la densidad de unidades anatómica y una desincronización en la activación que se extienda entre 0.25 y 0.50ms. La inhomogeneidad en la distribución de somas no influye apreciablemente en la forma de los perfiles del potencial de campo.

Para acotar la distribución y magnitud de las conductancias máximas de los canales iónicos se han probado varias configuraciones. Las simulaciones descartan los árboles dendríticos pasivos así como los niveles muy altos de conductancias activas en el cono con dendritas ligeramente activas y homogéneas. Los mejores resultados se obtienen con un gradiente de conductancias máximas a lo largo de la morfología.

El modelo permite comparar las corrientes transmembrana (incluso descomponiéndolas en sus distintas componentes) con las densidades de fuentes de corriente. Se puede así observar la influencia de regiones adyacentes en las formas de los perfiles cuando estas presentan diferencias de conductancias notables.

Por supuesto, el modelo no explica todos detalles de la forma de los perfiles. La construcción de las neuronas con un número mayor de compartimentos puede mejorar los resultados de las simulaciones (en [Varona et al., 1997], se simuló las DFCs con un modelo de neurona sin arborización, obteniéndose unos resultados con menor resolución que los presentados aquí). De la misma manera, experimentos que aporten información sobre el tensor de conductancia extracelular permitirán reducir las aproximaciones utilizadas y modelar los potenciales de campo extracelulares con mayor realismo.

Esta aproximación se revela como un nuevo y valioso método para acotar los parámetros de modelos neuronales, a la vez que proporciona información útil para la correcta interpretación del análisis de densidad de fuentes de corriente experimental.



## Conclusiones





## Discusión general

El modelado de neuronas y redes neuronales biológicas tiene varios niveles de resolución, en cada uno de los cuales se puede investigar diferentes aspectos del procesamiento de información que llevan a cabo. A lo largo de esta memoria, se han presentado tres aproximaciones distintas en orden creciente de detalle realista.

En una primera aproximación, se ha utilizado una organización de las conexiones observada experimentalmente y una dinámica artificial simple para la actividad de las unidades que permite establecer correlaciones entre los disparos de las neuronas ante la presencia de un estímulo coherente. La sencillez del modelo permite predecir teóricamente el comportamiento en función de sus parámetros, que en este caso no tienen ninguna analogía biológica y su número es muy reducido. Aun así, este tipo de red es capaz de implementar una tarea de alto nivel como es la discriminación de características en un estímulo.

En una segunda aproximación, se ha presentado un modelo de integración y disparo compartimental que incorpora la simulación de efectos no lineales en la interacción de los potenciales postsinápticos y una actividad subumbral controlada por variables y parámetros que sí tienen analogías biológicas. Con esto, se consigue un comportamiento realista tanto en la dinámica de las neuronas individuales como en la del conjunto de la red. Esta clase de modelos resulta muy adecuada para investigar los mecanismos de codificación y procesamiento de información en términos de relaciones temporales entre los potenciales de acción que se suponen presentes en los sistemas biológicos. Con este tipo de aproximaciones, las neuronas pueden actuar tanto como simples promotoras de sus entradas como detectoras precisas de coincidencias temporales en eventos sinápticos [Softky, 1995, Rieke et al., 1997] (por ejemplo, codificando la información en frecuencias promedio de disparo o en los intervalos instantáneos entre disparos, respectivamente).

La tercera aproximación y la más realista se ha llevado a cabo con un modelo multicompartimental de neurona de CA1. Aquí se ha simulado la morfología, la biofísica y la fisiología básica de una neurona con un gran nivel de detalle. El modelo es capaz de reproducir fielmente varios fenómenos característicos de la actividad eléctrica de la neurona. Con él se puede estudiar cómo se generan, modulan y propagan los potenciales de acción a partir de los estímulos que recibe la célula. En particular, la presencia de conductancias activas en las dendritas hace que se realicen operaciones complejas en estas estructuras, enriqueciendo en gran medida el comportamiento de la neurona. El número de variables y parámetros que controlan este tipo de simulaciones es muy elevado (ver tablas 7.1, 7.2, 7.3, y constantes en las ecuaciones 7.1-7.49) para dar cuenta de todos los procesos involucrados.

Por tanto, a medida que el modelo se hace más realista, su espacio paramétrico aumenta de tamaño, y aunque muchos de estos parámetros son proporcionados por las medidas experimentales, hay otros que quedan inevitablemente como grados de libertad del modelo. Por esto, en ocasiones, los escépticos de las simulaciones computacionales realistas las acusan de poder reproducir el comportamiento de cualquier tipo de fenómeno mediante una elección adecuada del conjunto de parámetros cuyo valor se desconoce. Cualquiera que haya trabajado con esta clase de modelos sabe que esta afirmación es exagerada, y que la mayor parte de las veces ocurre todo lo contrario. La tarea de ajustar el modelo, para que sea estable frente a los distintos comportamientos que ha de reproducir, es compleja. Es cierto que es necesario acotar al máximo los grados de libertad que tienen los modelos ante la falta de datos experimentales precisos. Se han señalado varios métodos de búsqueda automática de los parámetros que mejor reproduzcan los datos experimentales disponibles (*simulated annealing*, algoritmos genéticos, búsqueda estocástica, descenso por gradiente conjugado, etc) [Bhalla y Bower, 1993, Vanier y Bower, 1995]. Recientemente se ha propuesto también el uso de métodos bayesianos para evaluar los modelos compartimentales en términos de probabilidad y máxima verosimilitud de los espacios paramétricos [Baldi et al., 1997]. Sin embargo, el mejor método de acotación de los parámetros será siempre la comparación con todos los resultados experimentales que estén al alcance del modelador. En esta memoria se ha presentado un método de análisis de densidad de corrientes que permite restringir los valores de las conductancias máximas de los canales iónicos. Además, el mismo método permite interpretar correctamente la técnica experimental.

Cada vez es más evidente que el papel que tienen las neuronas como unidades funcionales del sistema nervioso es más rico y complejo que el que atribuyeron los pioneros de la computación neuronal McCulloch y Pitts en sus neuronas formales<sup>1</sup>. Las observaciones experimentales y los modelos confirman que la estructura espacial de la neurona y el comportamiento activo de la membrana a lo largo de su morfología les dota de una enorme potencia computacional [Koch, 1997, Sejnowski, 1997].

A lo largo de esta memoria se ha podido comprobar que cada nivel en la escala de modelado neuronal aporta una contribución significativa en el estudio del sistema nervioso. La neurociencia computacional es todavía una disciplina emergente, pero ya se ha confirmado como una alternativa potente para descifrar el procesamiento de información que tiene lugar en el cerebro.

---

<sup>1</sup>Curiosamente, fue el propio Walter Pitts quien formuló algunos años después la técnica de análisis de densidad de fuentes de corriente [Pitts, 1952] que se ha utilizado en este trabajo para estudiar los modelos multicompartimentales más realistas. Pitts y McCulloch también trabajaron juntos en varios experimentos empleando el análisis de densidad de fuentes de corriente con la intención de modelar las neuronas de forma más realista [Howland et al., 1955, Lettvin et al., 1959].

## Conclusiones

Las conclusiones de este trabajo se pueden resumir en cinco puntos:

- Los simuladores de neurocomputación facilitan en gran medida la tarea de implementación, ajuste paramétrico y análisis de los modelos neuronales que incorporan plausibilidad biológica. XSim es una herramienta útil para la simulación neuronal capaz de soportar una amplia escala de niveles de resolución, y adecuada tanto para la investigación básica como para la labor docente en neurociencia computacional.
- En el nivel de resolución más abstracto, el modelo de red de unidades estocásticas binarias presentado en el capítulo 5 simula una organización columnar observada experimentalmente en la corteza visual y genera conjuntos de unidades sincrónicas en función del estímulo. La actividad de la red se relaciona con la de los sistemas de espín, y se puede utilizar el desarrollo teórico en este campo para estimar en qué condiciones se establecen las correlaciones. Las simulaciones del modelo demuestran que la coherencia en el estímulo provoca la aparición de correlaciones de largo alcance entre las neuronas de esta red.
- La simulación detallada de los potenciales postsinápticos y el diseño compartimental de las neuronas en un modelo de integración y disparo facilitan una respuesta óptima y altamente realista de este tipo de paradigmas en redes con un número elevado de neuronas. El diseño compartimental de las unidades permite la discriminación espacial de las señales que generan los potenciales postsinápticos, y la reducción del coste computacional del modelo.
- El modelado de los canales iónicos a lo largo de la morfología en una simulación de neurona CA1 del hipocampo permite reproducir el comportamiento característico de estas células frente a varios estímulos y facilita el estudio de la generación y la propagación de los potenciales de acción.
- El espacio paramétrico aumenta de tamaño conforme se incrementa el realismo de las simulaciones. La ausencia de datos experimentales que lo acoten introduce un gran número de grados de libertad en el modelo. La simulación de las densidades de fuentes de corriente contribuye a restringir el espacio de parámetros en modelos con conductancias activas a lo largo de la morfología de las neuronas. Esta técnica proporciona además una correcta interpretación de los perfiles de las densidades de corriente experimentales.



## Apéndices



## Apéndice A

### Lista de simuladores de neurocomputación

- **GENESIS:** de Jim Bower, Cal. Tech., simulador de modelos compartimentales con capacidad para construir redes. UNIX.  
<http://www.bbb.caltech.edu/GENESIS>
- **NEURON:** de Michael Hines, Duke Univ., simulaciones de neuronas individuales realistas. UNIX y Windows.  
<http://neuron.duke.edu/>
- **SURF-HIPPO:** de Lyle J. Borg-Graham, simulador de modelos realistas desde el punto de vista biofísico y morfométrico. UNIX (Lisp).  
<http://www.eleves.ens.fr:8080/home/monier/SH.html>
- **XSim:** de P. Varona, simulador de redes neuronales que incorporen parámetros biológicos. UNIX.  
<http://www.iic.uam.es/xsim>
- **NODUS** de Eric De Schutter, Univ. Antwerp, Bélgica, simulaciones de pequeñas redes. Macintosh.  
[http://bbf-www.uia.ac.be/SOFT/NODUS\\_info.html](http://bbf-www.uia.ac.be/SOFT/NODUS_info.html)
- **RCS** Rochester Connectionist Simulator, University of Rochester. Simulador de resolución biológica intermedia. UNIX  
<ftp://ftp.cs.rochester.edu>
- **NEMOSYS** de John Trompt, Univ. CAL., Berkeley. Simulador de neuronas individuales. UNIX.  
Contacto: [eeckman@mozart.llnl.gov](mailto:eeckman@mozart.llnl.gov) (Frank Eeckman).

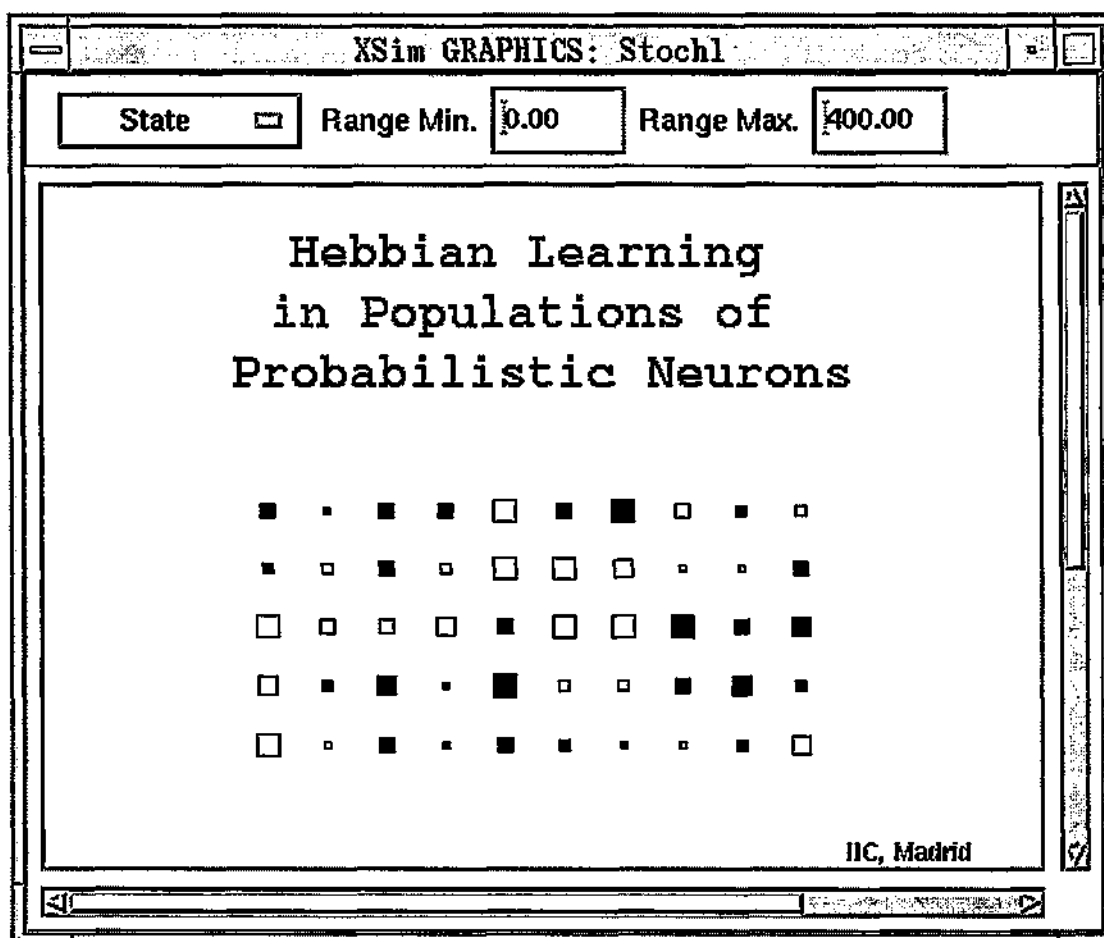
- **SWIM** de Orjan Ekeberg, Royal Inst. Tech., Stockholm, simulación de redes y sistemas complejos. UNIX.  
ftp://thalamus.sans.kth.se
- **CAJAL** de Ed Blum. Modelos compartimentales.  
Contacto: blum@pollux.usc.edu
- **NEURONC** de Rob Smith, Univ. Penn., simulaciones compartimentales y circuitos. UNIX.  
Contacto: rob@retina.anatomy.upenn.edu
- **BIOSIM** de Stefan Bergdoll. Modelos compartimentales tipo H-H. UNIX y Windows  
Contacto: bergdoll@zxa.basf-ag.de
- **DSTOOL** de John Guckenheimer, Cornell University. Simulador de sistemas dinámicos. UNIX.  
http://www.geom.umn.edu/fjw/dstool/
- **NBC** de Jean-Francois Vibert, Fac. de Med. St-Antoine, Paris. Simulador de redes. UNIX y VMS.  
Contacto: vibert@b3e.jussieu.fr
- **NSL** de Alfredo Weitzenfeld, ITAM, simulación de sistemas y redes de gran tamaño. UNIX.  
Contacto: alfredo@lampoport.rhon.itam.mx
- **SNNAP** de John Byrne, Univ. Texas, Houston, Simulador de neuronas individuales y pequeñas redes. UNIX.  
http://nba19.uth.tmc.edu/snnap/
- **SNNS**: Stuttgart Neural Network Simulator, de Andreas Zell. Entorno flexible y muy potente para crear todo tipo de redes neuronales artificiales (Perceptrones, ART, LVQ, TDNN, Jordan, Elman, Kohonen...). UNIX.  
http://www.informatik.uni-stuttgart.de/ipvr/bv/projekte/snns/snns.html



## Apéndice B

### Ejemplo de fichero de construcción de red en XSim

El siguiente conjunto de comandos de XSim crea una red de 10x5 neuronas utilizando la plantilla de un modelo de integración y disparo probabilístico [Rodríguez y López, 1997]. La conectividad es completa (todas las neuronas conectadas con todas).



```

# stochnet.so

#####
# Red de neuronas de integracion y disparo estocasticas #
#####

# Semilla para generar los numeros aleatorios
ResetRandom 4

# Variables globales
SetVars cmd_echo=1 timeStep=1 plotStep=1 Clockupdate=100

# Construccion de tipos celulares
CreateUnitType cStochl Temp=ustochl Period=400 Prob=0.75 Saturation=5\
  Pplus=0.99 Pminus=0.0000001 epplus=20 epminus=1 nuplus=0.1\
  numinus=0.001 learning=1
CreateSiteType stStochl Temp=santon0
CreateLinkType lStochl Temp=lstochl ro=1

# Construccion de la capa de neuronas 10x5
MakeDLayer Stochl cStochl 100 50 0 0 0 0 10 10 0 0 0 0

# Construccion de los sites
CreateSite Stochl sStochl stStochl

# Conexiones (todas con todas)
LinkUnits Stochl sStochl Stochl lStochl R=1,20 0

# Eliminar autosinapsis
NoAutapses Stochl 100

# Establecimiento del parametro de los LINKs
ModifyLinks Stochl sStochl Stochl peij=0.5

# Interfaz grafica
CreateWindow Stochl
SetFont -adobe-times-medium-r-normal--12-120-75-75-p-64-iso8859-1
PlotUnits Stochl 3 3 0 XY 90 140 State 0 400 standard
SetFont -adobe-helvetica-bold-r-normal--12-120-75-75-p-70-iso8859-1
PlotText 405 340 IIC, Madrid
SetFont -adobe-courier-bold-r-normal--24-240-75-75-m-150-iso8859-1
PlotText 125 40 Hebbian Learning
PlotText 115 70 in Populations of
PlotText 95 100 Probabilistic Neurons
Reset

```

## Apéndice C

### Ejemplo de fichero de definición de plantillas en XSim

Una de las principales características de XSim es la posibilidad de ampliar la librería de plantillas de modelos para incorporar nuevos paradigmas al simulador.

En el manual de referencia del simulador [Varona et al., 1994], se explica la metodología para incorporar nuevos modelos con la definición de los procedimientos que se encargarán de rellenar las estructuras de las plantillas, a partir de las funciones y los parámetros del modelo. La definición de estos procedimientos se realiza con sintaxis de lenguaje C en dos ficheros: uno que contiene la declaración de los prototipos y otro que contiene las definiciones. Existe una utilidad que genera el código de estos dos ficheros definiendo los parámetros con una sintaxis más intuitiva. En cualquier caso, las funciones de comportamiento, inicialización y aprendizaje han de incorporarse con sintaxis de C.

#### C.1 Fichero de prototipos

Este fichero contiene las declaraciones de todas las funciones que utiliza la plantilla, las declaraciones de las estructuras públicas y privadas de los distintos tipos de compartimentos que emplea el modelo y las macros para designar los parámetros en las funciones de inicialización, comportamiento y aprendizaje.

```

/*
 * fstochl.h
 * parameter structures and macros for templates in fstochl.c
 */

void fstochl();

int UIFStochl (Unit *);
int UFStochl (Unit *);
int LIFStochl (Unit *, Site *, Link *);
int LFStochl (Unit *, Site *, Link *);

int parsizcutstochl();
void *allocutstochl();
void freeutstochl(void *);
int parsizeustochl();
void *allocustochl();
void freeustochl(void *);
int parsizeltstochl();
void *allocltstochl();
void freeeltstochl(void *);
int parsizelstochl();
void *alloclstochl();
void freeelstochl(void *);

typedef struct ustochl {
    float uState;
    float uOutput;
} Ustochl;

typedef struct ustochlt {
    float utPeriod;
    float utProb;
    float utSaturation;
    float utPplus;
    float utPminus;
    float utepplus;
    float utepminus;
    float utnuplus;
    float utnuminus;
    int utlearning;
} Ustochlt;

typedef struct lstochl {
    float lIWeight;
    float lLWeight;
    float lPotential;
    float ldeltai;
    float lpeij;
} Lstochl;

typedef struct lstochlt {
    float ltro;
} Lstochlt;

#define State      ((Ustochl *) (up->par))->uState          /* Cell state */
#define Output     ((Ustochl *) (up->par))->uOutput        /* Cell Output */

#define Period     ((Ustochlt *) (up->tp->par))->utPeriod   /* Spiking threshold state */
#define Prob       ((Ustochlt *) (up->tp->par))->utProb     /* Probability of jumping to next state */
#define Saturation ((Ustochlt *) (up->tp->par))->utSaturation /* Cell Saturation */
#define Pplus      ((Ustochlt *) (up->tp->par))->utPplus    /* + probability */
#define Pminus     ((Ustochlt *) (up->tp->par))->utPminus  /* - probability */

```

```
#define eplus      ((Ustochlt *) (up->tp->par))->uteplus /* + probability ep */
#define eminus    ((Ustochlt *) (up->tp->par))->utepminus /* - probability ep */
#define nuplus    ((Ustochlt *) (up->tp->par))->utnuplus /* + probability nu */
#define numinus   ((Ustochlt *) (up->tp->par))->utnuminus /* - probability nu */
#define learning  ((Ustochlt *) (up->tp->par))->utlearning /* learning flag */

#define Weight    ((Lstochl *) (lp->par))->lLWeight /* Link weight */
#define IWeight   ((Lstochl *) (lp->par))->lLIWeight /* Initial link weight */
#define Potential ((Lstochl *) (lp->par))->lPotential /* Synapsis potential */
#define deltai    ((Lstochl *) (lp->par))->ldeltai /* deltai */
#define peij      ((Lstochl *) (lp->par))->lpeij /* probability peij */

#define ro        ((Lstochlt *) (lp->tp->par))->ltro /* ro constant */
```

## **C.2 Fichero de definiciones**

En este fichero, se definen las plantillas del modelo que contienen sus estructuras características, así como los parámetros, las funciones que gestionan la memoria y las funciones de inicialización, comportamiento y aprendizaje para los tres tipos de compartimentos.

```

/*
 * fstochl.c
 * templates for function fstochl
 * Stochastic functions
 */

#include "general.h"
#include "fstochl.h"

void fstochl()
{
    Struct_template *ut, *lt;

    /* Allocate templates */

    ut = Dtemplate("ustochl", UNIT_TYPE, (func_ptr)UFStochl,
                 (func_ptr)UIFStochl, NULL,
                 (func_ptr)allocustochl, (func_ptr)freeustochl,
                 (func_ptr)allocustochl, (func_ptr)freeustochl,
                 parsizeustochl(), parsizeustochl(),
                 "Stochastic neuron function. Function: UFStochl", REPORT);

    lt = Dtemplate("lstochl", LINK_TYPE, (func_ptr)LFStochl,
                 (func_ptr)LIFStochl, NULL,
                 (func_ptr)alloclstochl, (func_ptr)freelstochl,
                 (func_ptr)alloclstochl, (func_ptr)freelstochl,
                 parsizelstochl(), parsizelstochl(),
                 "Stochastic link function. Function: LFStochl", REPORT);

    /* Define parameters */

    /* UNIT parameters */

    DParm(ut, "State", "Cell state", TYPE_FLOAT, "%.0f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, uState));
    DParm(ut, "Output", "Cell output", TYPE_FLOAT, "%.2f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, uOutput));

    /* UNIT TYPE parameters */

    DTParm(ut, "Period", "Spiking threshold state", TYPE_FLOAT, "%.0f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utPeriod));
    DTParm(ut, "Prob", "Prob. of jumping to next state", TYPE_FLOAT, "%.2f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utProb));
    DTParm(ut, "Saturation", "Cell saturation", TYPE_FLOAT, "%.2f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utSaturation));
    DTParm(ut, "Pplus", "+ probability", TYPE_FLOAT, "%.8f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utPplus));
    DTParm(ut, "Pminus", "- probability", TYPE_FLOAT, "%.8f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utPminus));
    DTParm(ut, "epplus", "ep + probability", TYPE_FLOAT, "%.2f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utepplus));
    DTParm(ut, "epminus", "ep - probability", TYPE_FLOAT, "%.2f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utepminus));
    DTParm(ut, "nuplus", "nu +", TYPE_FLOAT, "%.4f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utnuplus));
    DTParm(ut, "numinus", "nu -", TYPE_FLOAT, "%.4f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utnuminus));
    DTParm(ut, "learning", "nu -", TYPE_FLOAT, "%.4f", NULL, XtOffsetOf(Ustochl, utlearning));

    /* LINK parameters */

    DParm(lt, "IWeight", "Initial link weight", TYPE_FLOAT, "%.2f", NULL, XtOffsetOf(Lstochl, lIWeight));
    DParm(lt, "Weight", "Link weight", TYPE_FLOAT, "%.2f", NULL, XtOffsetOf(Lstochl, lWeight));
    DParm(lt, "Potential", "Synapsis potential", TYPE_FLOAT, "%.0f", NULL, XtOffsetOf(Lstochl, lPotential));
    DParm(lt, "deltai", "deltai", TYPE_FLOAT, "%.6f", NULL, XtOffsetOf(Lstochl, ldeltai));
    DParm(lt, "peij", "pij", TYPE_FLOAT, "%.6f", NULL, XtOffsetOf(Lstochl, lpeij));

    /* LINK TYPE parameters */
    DTParm(lt, "ro", "ro constant", TYPE_FLOAT, "%.2f", NULL, XtOffsetOf(Lstochl, ltro));
}

/*
 * parsizeustochl()
 * returns size of parameter type structure

```

```
*/  
  
int parsizeutstochl()  
{  
    return sizeof(Ustochlt);  
}  
  
/*  
 * allocutstochl()  
 * allocate parameter type structure  
 */  
  
void *allocutstochl()  
{  
    return calloc(1, sizeof(Ustochlt));  
}  
  
/*  
 * freeutstochl()  
 * free parameter type structure  
 */  
  
void freeutstochl(void *p)  
{  
    free(p);  
}  
  
/*  
 * parsizeustochl()  
 * returns size of parameter structure  
 */  
  
int parsizeustochl()  
{  
    return sizeof(Ustochl);  
}  
  
/*  
 * allocustochl()  
 * allocate parameter structure  
 */  
  
void *allocustochl()  
{  
    return calloc(1, sizeof(Ustochl));  
}  
  
/*  
 * freeustochl()  
 *  
 */  
  
void freeustochl(void *p)  
{  
    free(p);  
}  
  
/*  
 * parsizeltstochl()  
 * returns size of parameter type structure  
 */
```



```
int parsizeltstochl()
{
    return sizeof(Lstochlt);
}

/*
 * allocltstochl()
 * allocate parameter type structure
 */

void *allocltstochl()
{
    return calloc(1, sizeof(Lstochlt));
}

/*
 * freeltstochl()
 * free parameter type structure
 */

void freeltstochl(void *p)
{
    free(p);
}

/*
 * parsizelstochl()
 * returns size of parameter structure
 */

int parsizelstochl()
{
    return sizeof(Lstochl);
}

/*
 * alloc1stochl()
 * allocate parameter structure
 */

void *alloc1stochl()
{
    return calloc(1, sizeof(Lstochl));
}

/*
 * freelstochl()
 *
 */

void freelstochl(void *p)
{
    free(p);
}

/*
 * UIPStochl()
 *
 * Initialize parameters for behavior function UFStochl()
 */
```

```

int UIFStochl (Unit *up)
{
  State = (int)(DRand(1, (double)Period));
  OUTPUT = 0;
  return SUCCESS;
}

/*
 *  UFStochl()
 *
 *  Perform statistics on the number of spikes arrived at the unit
 */

int UFStochl (Unit *up)
{
  Site *sp;
  Link *lp;
  double p;
  int efective=0;
  int count=0;
  float delta;
  float istate;

  OUTPUT = 0;

  if (State > 0) {
    p = DRand(0.0, 1.0);
    if (Prob > p)
      State++;

    for (sp=FIRST_SITE; sp; sp=NEXT_SITE) {
      for (lp=FIRST_LINK; lp; lp=NEXT_LINK) {
        State += Potential;
        if (Potential >0)
          count++;
      }
    }
    istate=State;
    if (State > Period) {
      OUTPUT = 1;
      State = 1;
    }
  }
  else
    istate = State = 1;
  Output = OUTPUT;

  /* aprendizaje */
  if (learning) {
    for (sp=FIRST_SITE; sp; sp=NEXT_SITE) {
      for (lp=FIRST_LINK; lp; lp=NEXT_LINK) {
        if ((Potential < eplus) && (Potential > eminus)) {
          p = DRand(0.0, 1.0);
          if ((1-peij) > p) {
            p = DRand(0.0, 1.0);
            if (0.5>p)
              Weight += 1;
            else {
              Weight -= 1;
              if (Weight < eplus)
                Weight=eplus;
            }
          }
        }
      }
    }
  }
}

```

```

    }
  }
    else if (Potential == eplus) {
p = DRand(0.0, 1.0);
if ((1-peij)>p)
  Weight -= 1;
    }
    else if (Potential == eminus) {
p = DRand(0.0, 1.0);
if ((1-peij)>p)
  Weight += 1;
    }

    /* real learning */
    if (OUTPUT==1) {
if (L_VALUE && (istate < (Period+Saturation)))
  efective=1;
else efective=0;

if (istate < (Period+Saturation)) {
  if ((peij >Pminus) && (peij < Pplus))
    if (efective==1)
      peij += nuplus;
    else
      peij -= numinus;
  else if( peij == Pminus)
    if (efective==1)
      peij = Pminus+nuplus;
    else
      peij = Pminus;
  else if( peij == Pplus)
    if (efective==1)
      peij += Pplus;
    else
      peij = Pplus-numinus;
}
else {
  delta=istate-(Period+Saturation);
  deltai=(int)(delta/count);
  Weight -= ro*deltai;
  if (Weight < eminus)
    Weight = eminus;
}
    }
  }
}

return SUCCESS;
}

/*
 * LIFStoch1()
 */

int LIFStoch1 (Unit *up, Site *sp, Link *lp)
{
  Potential = 0.0;
  peij=0.5;
  Weight=(int)Weight;
  IWeight=(int)IWeight;
  return SUCCESS;
}

```

```
}

/*
 * LFStochl()
 *
 * Stochastic link function
 */

int LFStochl (Unit *up, Site *sp, Link *lp)
{
    if (L_VALUE)                /* spike arrived */
        Potential = Weight;
    else
        Potential = 0.0;
    return SUCCESS;
}

/*
 *
 * End of the template
 *
 */
```

---

## Referencias



## Bibliografía

- [Ackley et al., 1985] Ackley, D., Hinton, G., y Sejnowski, T. (1985). A learning algorithm for boltzmann machines. *Cognitive Science*, 9:147-169.
- [Andersen et al., 1971] Andersen, P., Bliss, T. V. P., y Skrede, K. K. (1971). Unit analysis of hippocampal population spikes. *Exp. Brain Res.*, 13:208-221.
- [Andreu, 1997] Andreu, E. (1997). *El Acoplamiento Intercelular Entre las Células Beta del Islote Pancreático del Ratón: Estudio Fisiológico y Computacional*. Tesis doctoral, Instituto de Neurociencias, Dpto. de Fisiología. Facultad de Medicina. Alicante.
- [Antón, 1991] Antón, P. S. (1991). Simulations of information processing, control, and plasticity effects in the olfactory bulb. Technical Report 91-63, University of California. Irvine.
- [Antón, 1992] Antón, P. S. (1992). *Single Neuron Computation*, capítulo Temporal Information Processing in Synapses, Cells, and Circuits. Academic Press.
- [Bailey, 1993] Bailey, D. H. (1993). RISC microprocessors and scientific computing. En *Supercomputing'93*.
- [Baldi et al., 1997] Baldi, P. F., Vanier, M. C., y Bower, J. M. (1997). On the use of bayesian methods for evaluating compartmental neural models. *The Journal of Computational Neuroscience*. En revisión.
- [Bannister y Larkman, 1995a] Bannister, N. J. y Larkman, A. U. (1995a). Dendritic morphology of CA1 pyramidal neurones from the rat hippocampus: I. Branching patterns. *The Journal of Comparative Neurology*, 360:150-160.
- [Bannister y Larkman, 1995b] Bannister, N. J. y Larkman, A. U. (1995b). Dendritic morphology of CA1 pyramidal neurones from the rat hippocampus: II. Spine distributions. *The Journal of Comparative Neurology*, 360:161-171.
- [Beckerman, 1997] Beckerman, M. (1997). *Adaptive Cooperative Systems*. John Wiley & Sons.

- [Bergdoll, 1993] Bergdoll, S. (1990-1993). *Biosim. Ein biologisch orientierter Simulator für neuronale Netze*. BASF Inc., Department of Software Engineering (ZXA/US), D-67056 Ludwigshafen, Germany.
- [Bhalla y Bower, 1993] Bhalla, U. S. y Bower, J. M. (1993). Exploring parameter space in detailed single neuron models: Simulations of the mitral and granule cells of the olfactory bulb. *J. of Neurophysiol.*, 69(6).
- [Bleasel y Pettigrew, 1992] Bleasel, A. F. y Pettigrew, A. G. (1992). Development and properties of spontaneous oscillations of the membrane potential in inferior olivary neurons in the rat. *Dev. Brain Res.*, 65:43-50.
- [Boss et al., 1987] Boss, B. D., Turlejski, K., Stanfield, B. B., y Cowan, W. M. (1987). On the numbers of neurons in fields CA1 and CA3 of the hippocampus of sprague-dwaley and wistar rats. *Brain Res.*, 406:280-287.
- [Bower y Beeman, 1995] Bower, J. M. y Beeman, D. (1995). *The Book of Genesis. Exploring Realistic Neural Models with the GEneral NEural SIMulation System*. Springer-Verlag. Telos.
- [Cajal, 1909] Cajal, S. R. (1909). *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. A. Maloine, Paris.
- [Carpenter y Grossberg, 1987] Carpenter, G. y Grossberg, S. (1987). A massively parallel architecture for a self-organizing neural pattern recognition machine. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 37:54-115.
- [Cole, 1968] Cole, K. (1968). *Membranes, Ions and Impulses: A Chapter of Classical Biophysics*. University of California Press, Berkeley.
- [de la Fuente et al., 1997] de la Fuente, A., Varona, P., y Sigüenza, J. (1997). Motor control by the spinal cord: a teaching model. *J. Physiol. Biochem*, 53, 53(1):114.
- [De Schutter, 1992] De Schutter, E. (1992). A consumer guide to neuronal modeling software. *Trends in Neurosciences*, 15:462-464.
- [Eckhorn et al., 1988] Eckhorn, R., Bauer, R., Jordan, W., Brosch, M., Kruse, W., Munk, M., y Reitboeck, H. J. (1988). Coherent oscillations: A mechanism of feature linking in the visual cortex? *Biological Cybernetics*, 60:121-130.
- [Ekeberg et al., 1993] Ekeberg, O., Hammarlund, P., Levin, B., y Lansner, A. (1993). *SWIM - a simulation environment for realistic neural network modeling*. Kluwer.
- [Engel et al., 1991] Engel, A. K., König, P., y Singer, W. (1991). Direct physiological evidence for scene segmentation by temporal coding. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 88:9136-9140.



- [Fausett, 1994] Fausett, L. (1994). *Fundamentals of Neural Networks*. Prentice Hall International.
- [Fitzhugh, 1961] Fitzhugh, R. (1961). Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.*, 1:445-66.
- [French et al., 1990] French, C. R., Sah, P., Buckett, K. J., y Gage, P. W. (1990). A voltage-dependent persistent sodium current in mammalian hippocampal neurons. *J. Gen. Physiol.*, 95:1139-1157.
- [Fukushima y Miyake, 1982] Fukushima, K. y Miyake, S. (1982). Neocognitron: A new algorithm for pattern recognition tolerant of deformations and shifts in position. *Pattern Recognition*, 15(6):455-69.
- [Gear, 1967] Gear, C. W. (1967). The numerical integration of ordinary differential equations. *Math. Comp.*, 21:146-156.
- [Goddard et al., 1989] Goddard, N. H., Lynne, K. J., Mintz, T., y Bukys, L. (1989). Rochester connectionist simulator. Technical Report 233 (revised), University of Rochester, Computer Science.
- [Golub y Ortega, 1992] Golub, G. H. y Ortega, J. M. (1992). *Scientific Computing and Differential Equations*. Academic Press, Boston.
- [Gray et al., 1989] Gray, C. M., König, P., Engel, A. K., y Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338(334).
- [Gropp et al., 1994] Gropp, W., Lusk, E., y Skjellum, A. (1994). *Using MPI Portable Parallel Programming with the Message-Passing Interface*. Scientific and Engineering Computation Series. MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- [Guyton y Hall, 1996] Guyton, A. C. y Hall, J. E. (1996). *Tratado de Fisiología Médica*, págs. 747-750. McGraw-Hill, segunda edición.
- [Hammarlund, 1996] Hammarlund, P. (1996). *Techniques for Efficient Parallel Scientific Computing*. Tesis doctoral, Royal Institute of Technology, Stockholm.
- [Hebb, 1949] Hebb, D. O. (1949). *Organization of Behavior*. John Wiley & Sons, New York.
- [Hennessy y Patterson, 1995] Hennessy, J. L. y Patterson, D. A. (1995). *Computer Architecture: A Quantitative Approach*. Morgan Kaufmann Publishers, Inc., segunda edición.
- [Herreras, 1990] Herreras, O. (1990). Propagating dendritic action potential mediates synaptic transmission in CA1 pyramidal cells in situ. *J. Neurophysiol.*, 64(5):1429-1441.

- [Hertz et al., 1991] Hertz, J., Krogh, A., y Palmer, R. G. (1991). *Introduction to the Theory of Neural Computation*. Addison-Wesley Publishing Company.
- [Hindmarsh y Rose, 1984] Hindmarsh, J. y Rose, R. M. (1984). A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 221:87-102.
- [Hines, 1984] Hines, M. (1984). The numerical integration of ordinary differential equations. *Int. J. Bio-Medical Computing*, 15:69-76.
- [Hodgkin y Huxley, 1952] Hodgkin, A. y Huxley, A. (1952). Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. *J. Physiol. (London)*, 116:449-472.
- [Hoekstra y Maouli, 1995] Hoekstra, J. y Maouli, M. (1995). An analytical solution of the compartmental model for use in local learning in artificial neural networks. En Mira y Sandoval, editores, *From Natural to Artificial Neural Computation*, volumen 930 de LNCS. Springer Verlag.
- [Hoffman et al., 1995] Hoffman, P. M., Rodríguez, F. B., J. A. Sigüenza, V. L., y Carrillo-Menéndez, S. (1995). A simple probabilistic neural model producing multimodal ISHS. En Mira y Sandoval, editores, *From Natural to Artificial Neural Computation*, volumen 930 de LNCS. Springer Verlag.
- [Holmes, 1989] Holmes, R. W. (1989). The role of dendritic diameter in maximizing the effectiveness of synaptic inputs. *Brain Res.*, 478:127-137.
- [Holsheimer, 1987] Holsheimer, J. (1987). Electrical conductivity of the hippocampal CA1 layers and application to current-source-density analysis. *Exp. Brain Res.*, 67:402-410.
- [Howland et al., 1955] Howland, B., Lettvin, J. Y., McCulloch, W. S., Pitts, W., y Wall, P. D. (1955). Reflex inhibition by dorsal root interaction. *J. Neurophysiol.*
- [Huerta, 1996] Huerta, R. (1996). A finite automata model of spiking-bursting neurons. *Journal of Bifurcation and Chaos*, 6(4):705-713.
- [IEEE, 1992] IEEE (1992). Special report on memory technology. *IEEE Spectrum*, Octubre.
- [Kandel y Schwartz, 1985] Kandel, E. R. y Schwartz, J. M. (1985). *Principles of Neural Science*, págs. 457-461. Elsevier, segunda edición.
- [Kappen, 1997] Kappen, B. (1997). Stimulus dependent correlations in stochastic networks. *Physical Review E*. En prensa.
- [Kappen y Varona, 1996] Kappen, B. y Varona, P. (1996). Dynamic feature linking in stochastic networks with short range interactions. En *Artificial Neural Networks*, número 1112 en LNCS, págs. 101-106. Springer Verlag.

- [Kappen y Rodríguez, 1997] Kappen, H. J. y Rodríguez, F. B. (1997). Efficient learning in boltzmann machines using linear response theory. *Neural Computation*. En revisión.
- [Koch, 1997] Koch, C. (1997). Computation and the single neuron. *Nature*, 385:207-210.
- [Koch y Segev, 1989] Koch, C. y Segev, I., editores (1989). *Methods in Neuronal Modeling. From Synapses to Networks*. MIT Press.
- [Kohonen, 1995] Kohonen, T. (1995). *Self-Organizing Maps*. Springer-Verlag, Berlín.
- [Kopell y Ermentrout, 1986] Kopell, N. y Ermentrout, G. B. (1986). Symmetry and phaselocking in chains of weakly coupled oscillators. *Comm. Pure and Appl. Math*, 39:623-660.
- [Kreiter y Singer, 1996] Kreiter, A. K. y Singer, W. (1996). Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. *Journal of Neuroscience*, 16:2381-2396.
- [Lancaster y Adams, 1986] Lancaster, B. y Adams, P. R. (1986). Calcium-dependent current generating the afterhyperpolarization of hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.*, 55:1268-1282.
- [Lancaster y Nicoll, 1987] Lancaster, B. y Nicoll, R. A. (1987). Properties of two calcium-activated hyperpolarizations in rat hippocampal neurons. *J. Physiol. Lond.*, 389:187-203.
- [Lansky y Musila, 1991] Lansky, P. y Musila, M. (1991). Variable initial depolarization in stein's neuronal model with synaptic reversal potentials. *Biol. Cybernet.*, 64:285-291.
- [Lettvin et al., 1959] Lettvin, J. Y., Maturana, H. R., McCulloch, W. S., y Pitts, W. H. (1959). What the frog's eye tells the frog's brain. *Proc. Inst. Radio Eng.*, 47:1940-1951.
- [Levine y Aparicio, 1994] Levine, D. S. y Aparicio, M., editores (1994). *Artificial Neural Networks and Computational Brain Theory Group*.
- [Maass, 1996] Maass, W. (1996). Lower bounds for the computational power of networks of spiking neurons. *Neural Computation*, 8(1):1-40.
- [MacGregor, 1987] MacGregor, R. J. (1987). *Neural and Brain Modeling*. Academic Press.
- [MacGregor, 1993] MacGregor, R. J. (1993). *Theoretical Mechanics of Biological Neural Networks*. Academic Press.

- [Madison y Nicoll, 1984] Madison, D. V. y Nicoll, R. A. (1984). Control of the repetitive discharge of rat CA1 pyramidal neurones in vitro. *J. Physiol. Lond.*, 354:319-331.
- [Mainen et al., 1995] Mainen, Z. F., Joerges, J., Huguenard, J. R., y Sejnowski, T. J. (1995). A model of spike initiation in neocortical pyramidal neurons. *Neuron*, 15:1427-1439.
- [Mainen y Sejnowski, 1996] Mainen, Z. F. y Sejnowski, T. J. (1996). Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. *Nature*, 382:363-366.
- [Major, 1993] Major, G. (1993). Solutions for transients in arbitrarily branching cables: III. Voltage clamp problems. *Biophysical Journal*, 65:469-491.
- [Major y Evans, 1994] Major, G. y Evans, J. D. (1994). Solutions for transients in arbitrarily branching cables: IV. Nonuniform electrical parameters. *Biophysical Journal*, 66:615-634.
- [Major et al., 1993a] Major, G., Evans, J. D., y Jack, J. J. B. (1993a). Solutions for transients in arbitrarily branching cables: I. Voltage recording with a somatic shunt. *Biophysical Journal*, 65:423-449.
- [Major et al., 1993b] Major, G., Evans, J. D., y Jack, J. J. B. (1993b). Solutions for transients in arbitrarily branching cables: II. Voltage clamp theory. *Biophysical Journal*, 65:450-468.
- [Major et al., 1994] Major, G., Larkman, A. U., Jonas, P., Sakmann, B., y Jack, J. J. B. (1994). Detailed passive cable models of whole-cell recorded CA3 pyramidal neurons in rat hippocampal slices. *J. Neuroscience*, 14(8):4613-4638.
- [Mascagni, 1989] Mascagni, M. V. (1989). *Methods in Neuronal Modeling*, capítulo Numerical Methods for Neuronal Modeling, págs. 439-484. MIT Pres.
- [McCulloch y Pitts, 1943] McCulloch, W. S. y Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull. Math. Biophysics*, 5:115-133.
- [Menéndez de la Prida, 1995] Menéndez de la Prida, L. (1995). Modeling cortical networks. En Mira y Sandoval, editores, *From Natural to Artificial Neural Computation*, volumen 930 de LNCS, págs. 7-14. Springer Verlag.
- [Migliore et al., 1995] Migliore, M., Cook, E. P., Jaffe, D. B., Turner, D. A., y Johnston, D. (1995). Computer simulations of morphologically reconstructed CA3 hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.*, 73(3):1157-1168.
- [Milner, 1974] Milner, P. M. (1974). A model for visual shape recognition. *Psychological Review*, 81:521-535.

- [Mira et al., 1995] Mira, J., Delgado, A., Manjarrés, A., Ros, S., y Álvarez, J. R. (1995). Cooperative organization of connectivity patterns and receptive fields in the visual pathway: Application to adaptive thresholding. En Mira y Sandoval, editores, *From Natural to Artificial Neural Computation*, volumen 930 de *LNCS*, págs. 15–23. Springer Verlag.
- [Mitzdorf, 1985] Mitzdorf, U. (1985). Current source–density method and application in cat cerebral cortex: Investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological Reviews*, 65(1):37–100.
- [Nagumo et al., 1962] Nagumo, J. S., Arimoto, S., y Yoshizawa, S. (1962). An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. I. R. E.*, 50:2061–70.
- [Nicholson y Freeman, 1975] Nicholson, C. y Freeman, J. A. (1975). Theory of current source–density analysis and determination of conductivity tensor for anuran cerebellum. *J. Neurophysiol.*, 38:356–368.
- [Nunez, 1981] Nunez, P. L. (1981). *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. Oxford University Press, Oxford.
- [Orban, 1984] Orban, G. A. (1984). *Neuronal Operations in the Visual Cortex*. Springer-Verlag.
- [Paxinos y Watson, 1986] Paxinos, G. y Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic, San Diego, segunda edición.
- [Pinsky, 1994] Pinsky, P. F. (1994). Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced traub model for CA3 neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 1:39–60.
- [Pitts, 1952] Pitts, W. (1952). Investigations on synaptic transmission. En von Foerster, H., editor, *Cybernetics, Trans. 9th Conf. Josiah Macy Found.*, págs. 159–162, New York.
- [Pongrácz et al., 1992] Pongrácz, F., Poolos, N. P., Kocsis, J. D., y Shepherd, G. M. (1992). A model of NMDA receptor-mediated activity in dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.*, 68(6):2248–2259.
- [Press et al., 1992] Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., y Flannery, B. P. (1992). *Numerical Recipes in C, Second Edition*. Cambridge University Press.
- [Rall, 1959] Rall, W. (1959). Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity. *Exp. Neurol.*, 1:491–527.

- [Rall, 1964] Rall, W. (1964). Theoretical significance of dendritic tree for input-output relation. En Reiss, R. F., editor, *Neural Theory and Modeling*. Stanford University Press.
- [Rall, 1967] Rall, W. (1967). Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distribution of synaptic inputs. *J. Neurophysiol.*, 30:1138-1168.
- [Rand et al., 1988] Rand, R. H., Cohen, A. H., y Holmes, P. J. (1988). *Neural Control of Rhythmic Movements in Vertebrates*, capítulo Systems of coupled oscillators as models of central pattern generators, págs. 333-367. John Wiley & Sons, Nueva York.
- [Reif, 1968] Reif, F. (1968). *Fundamentos de física estadística y térmica*. McGraw-Hill.
- [Reitboeck, 1983] Reitboeck, H. J. (1983). A multi-electrode matrix for studies of temporal signal correlations within neural assemblies. En Basar, editor, *Synergetics of the brain*, págs. 174-181. Springer.
- [Richardson et al., 1987] Richardson, T. L., Turner, R. W., y Miller, J. J. (1987). Action-potential discharge in hippocampal CA1 pyramidal neurons: Current source-density analysis. *J. of Neurophysiol.*, 58(5):981-996.
- [Rieke et al., 1997] Rieke, F., Warland, D., Ruyter van Steveninck, R., y Bialek, W. (1997). *Spikes: Exploring the Neuronal Code*. MIT Press.
- [Rodríguez y López, 1997] Rodríguez, F. B. y López, V. (1997). Stability and hebbian learning in populations of probabilistic neurons. En Mira, Moreno-Díaz, y Cabestany, editores, *Biological and Artificial Computation: From Neuroscience to Technology*, volumen 1240 de LNCS, págs. 433-442. Springer Verlag.
- [Sah et al., 1988] Sah, P., Gibb, A., y Gage, P. W. (1988). Potassium current activated by depolarization of dissociated neurons from adult guinea pig hippocampus. *J. Gen. Physiol.*, 92:263-278.
- [Segev et al., 1989] Segev, I., Fleshman, J. W., Miller, J. P., y Bunow, B. (1989). *Methods in Neuronal Modeling*, capítulo Compartmental models of complex neurons, págs. 63-96. MIT Pres.
- [Segev et al., 1995] Segev, I., Rinzel, J., y Shepherd, G. H., editores (1995). *The Theoretical Foundation of Dendritic Function: Selected Papers by Wilfrid Rall with Commentaries*. MIT Press, Cambridge, MA.
- [Sejnowski, 1997] Sejnowski, T. J. (1997). The year of the dendrite. *Science*, 275:178-179.

- [Softky, 1995] Softky, W. R. (1995). Simple codes versus efficient codes. *Current Opinion in Neurobiology*, 5:239-247.
- [Srinivasan y Bernard, 1976] Srinivasan, M. V. y Bernard, G. D. (1976). A proposed mechanism for multiplication of neural signals. *Biol. Cybernet.*, 21:227-236.
- [Sunderam et al., 1994] Sunderam, V. S., Geist, G. A., Dongarra, J., y Manchek, R. (1994). The PVM concurrent computing system: Evolution, experiences and trends. *Parallel Computing*, 20(4):531-546.
- [Topkar et al., 1990] Topkar, V., Kjell, B., y Sood, A. (1990). Object detection using scale-space. En *Proceedings of the Applications of Artificial Intelligence, III Conference*, págs. 2-13, Orlando, Fl. The Int. Society for Optical Engineering.
- [Traub et al., 1994] Traub, R. D., Jefferys, J. G. R., Miles, R., Whittington, M. A., y Tóth, K. (1994). A branching dendritic model of a rodent CA3 pyramidal neurone. *J. Neurophysiol.*, 481(1):79-95.
- [Traub y Llinás, 1979] Traub, R. D. y Llinás, R. (1979). Hippocampal pyramidal cells: significance of dendritic ionic conductances for neuronal function and epileptogenesis. *J. Neurophysiol.*, 42:476-496.
- [Traub et al., 1996] Traub, R. D., Whittington, M. A., Stanford, I. M., y Jefferys, J. G. (1996). A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature*, 383(6601):621-624.
- [Traub et al., 1991] Traub, R. D., Wong, R. K. S., Miles, R., y Michelson, H. (1991). A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *J. Neurophysiol.*, 66:635-650.
- [Tuckwell, 1988] Tuckwell, H. C. (1988). *Introduction to theoretical neurobiology*, volumen 2. Cambridge University Press.
- [Turner et al., 1991] Turner, R. W., Meyers, D. E. R., Richardson, T. L., y Barker, J. L. (1991). The site for initiation of action potential discharge over the somatodendritic axis of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *The Journal of Neuroscience*, 11(7):2270-2280.
- [Vanier y Bower, 1995] Vanier, M. y Bower, J. (1995). A comparison of automated parameter-searching methods for neural models. En *Proceedings of the 1995 Computational Neuroscience Conference*, Monterey (CA). Kluwer Academic Publishers.
- [Varona et al., 1994] Varona, P., Cobas, A., y Sigüenza, J. A. (1994). XSim Neural Network Simulator. Technical Report IIC. B03/94, Instituto de Ingeniería del Conocimiento, UAM. 28049 Madrid.

- [Varona et al., 1997] Varona, P., Ibarz, J. M., Sigüenza, J. A., y Herreras, O. (1997). Current source density analysis as a tool to constrain the parameter space in hippocampal CA1 neuron models. En Mira, Moreno-Díaz, y Cabestany, editores, *Biological and Artificial Computation: From Neuroscience to Technology*, volumen 1240 de *LNCS*, págs. 82–90. Springer Verlag.
- [Varona y Sigüenza, 1995] Varona, P. y Sigüenza, J. A. (1995). Introducing XSim: A neural network simulator that incorporates biological parameters. En Mira y Sandoval, editores, *From Natural to Artificial Neural Computation*, volumen 930 de *LNCS*, págs. 650–657. Springer Verlag.
- [Varona y Sigüenza, 1996] Varona, P. y Sigüenza, J. A. (1996). Niveles de modelado neuronal en el simulador de neurocomputación XSim. *Boletín de la AEPIA*, 5. También en Actas VI Conferencia CAEPIA'95. ISBN: 84-920982-0-1.
- [Varona y Sigüenza, 1997] Varona, P. y Sigüenza, J. A. (1997). Model templates for XSim neural network simulator. Technical Report IIC, B01/97, Instituto de Ingeniería del Conocimiento, UAM. 28049 Madrid.
- [von der Malsburg, 1994] von der Malsburg, C. (1994). The correlation theory of brain function. En Domany, E., van Hemmen, J. L., y Schulten, K., editores, *Models of neural networks II*. Springer Verlag.
- [Warman et al., 1994] Warman, E.Ñ., Durand, D. M., y Yuen, G. L. F. (1994). Reconstruction of hippocampal CA1 pyramidal cell electrophysiology by computer simulation. *J. Neurophysiol.*, 71(6):2033–2045.
- [Wasserman, 1993] Wasserman, P. D. (1993). *Advanced Methods in Neural Computing*. Van Nostrand Reinhold, N.Y.
- [Westenbroek et al., 1989] Westenbroek, R. E., Merrick, D. K., y Catterall, W. A. (1989). Differential subcellular localization of the  $R_I$  and  $R_{II}$   $Na^+$  channel subtypes in central neurons. *Neuron*, 3:695–704.
- [Wilson y Bower, 1992] Wilson, M. y Bower, J. M. (1992). Cortical oscillations and temporal interactions in a computer simulation of piriform cortex. *J. Neurophysiol.*, 67(4).
- [Yarom, 1989] Yarom, Y. (1989). *The Olivocerebellar System in Motor Control*, capítulo Oscillatory Behavior of Olivary Neurons, págs. 29–220. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.
- [Ziv et al., 1994] Ziv, I., Baxter, D. A., y Byrne, J. H. (1994). Simulator for Neural Networks and Action Potentials. *J. Neurophysiol.*, 71(1):294–308.





