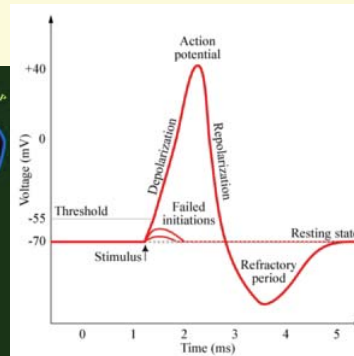
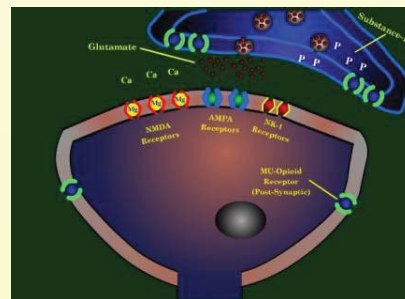


I_{syn} : excitació o inhibició? Neurotransmissió simple

$$I_{syn} = I_{syn,exc} + I_{syn,inh}$$

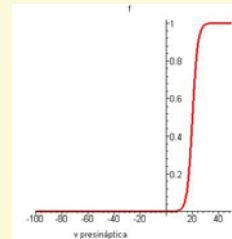
- **Excitació:** $I_{syn,exc} = g_E(t)(v - V_E)$, $V_E \approx 0 \text{ mV}$
- **Inhibició:** $I_{syn,inh} = g_I(t)(v - V_I)$, $V_I \approx -80 \text{ mV}$



$I_{syn} = g_{syn} s P_{rel} (V - V_{syn})$: Neurotransmissió específica

- Excitació ràpida: Neuroreceptors AMPA: $\tau = 2$ ms, $V_{syn} = 0$ mV
- Inhibició: Neuroreceptors GABA: $\tau = 10$ ms, $V_{syn} = -70$ mV

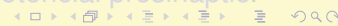
$$\frac{ds}{dt} = \alpha_s f(V_{pre}) - \frac{s}{\tau_s}$$



- Excitació lenta: Neuroreceptors NMDA (processos de memòria)

$$\frac{ds}{dt} = \alpha_s x (1 - s) - \frac{s}{\tau_s}, \quad \frac{dx}{dt} = \alpha_x f(V_{pre}) - \frac{x}{\tau_x}$$

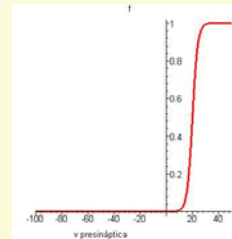
$\tau_s = 100$ ms, $\tau_x = 2$ ms, $V_{syn} = 0$. V_{pre} , potencial presinàptic.



$I_{syn} = g_{syn} s P_{rel} (V - V_{syn})$: Neurotransmissió específica

- **Excitació ràpida:** Neuroreceptors AMPA: $\tau = 2$ ms, $V_{syn} = 0$ mV
- **Inhibició:** Neuroreceptors GABA: $\tau = 10$ ms, $V_{syn} = -70$ mV

$$\frac{ds}{dt} = \alpha_s f(V_{pre}) - \frac{s}{\tau_s}$$



- **Excitació lenta:** Neuroreceptors NMDA (processos de memòria)

$$\frac{ds}{dt} = \alpha_s x (1 - s) - \frac{s}{\tau_s}, \quad \frac{dx}{dt} = \alpha_x f(V_{pre}) - \frac{x}{\tau_x}$$

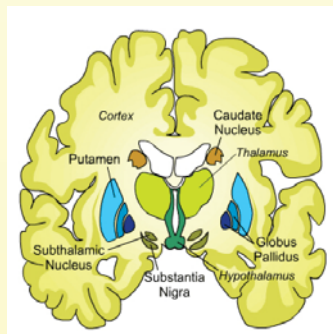
$\tau_s = 100$ ms, $\tau_x = 2$ ms, $V_{syn} = 0$. V_{pre} , potencial presinàptic.

Aplicació: Entendre l'Estimulació Cerebral Profunda
[Rubin, Terman, JCMS 2004]

Malaltia de Parkinson

- Disfunció de moviments
- Tremolor
- Rigidesa muscular
- Alentiment i pèrdua de moviments

Anatomia de la Malaltia de Parkinson: ganglis basals (nucli subtalàmic, globus pàl.lid,...), tàlem.



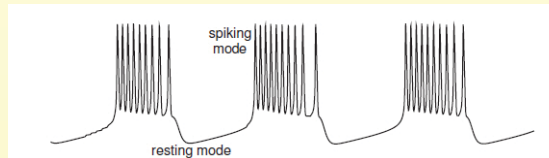
Malaltia de Parkinson

S'associa a:

- Canvis en els patrons de disparament de les neurones.
- Dèficit de dopamina (neurotransmissor).
- Patrons de sortida patològics i prou forts dels ganglis basals inhibeixen l'activitat motriu.

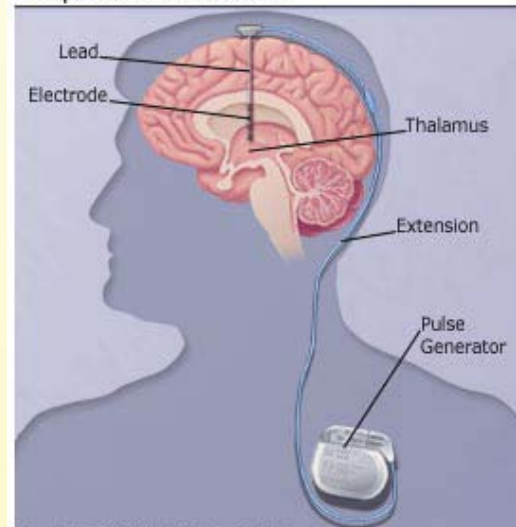
Algunes neurones dels ganglis basals mostren:

- Més sincronització.
- Més activitat de tipus *bursting* (ràfegues).



Estimulació Cerebral Profunda (DBS)

Deep Brain Stimulation



- La **DBS** aplicada al nucli subtalàmic (STN) o el segment intern del globus pà.lid (GPi) és una intervenció que **alleugereix els símptomes motors** associats a la malaltia de Parkinson.
- El **mecanisme subjacent** de la seva eficàcia segueix sent **desconegut**.

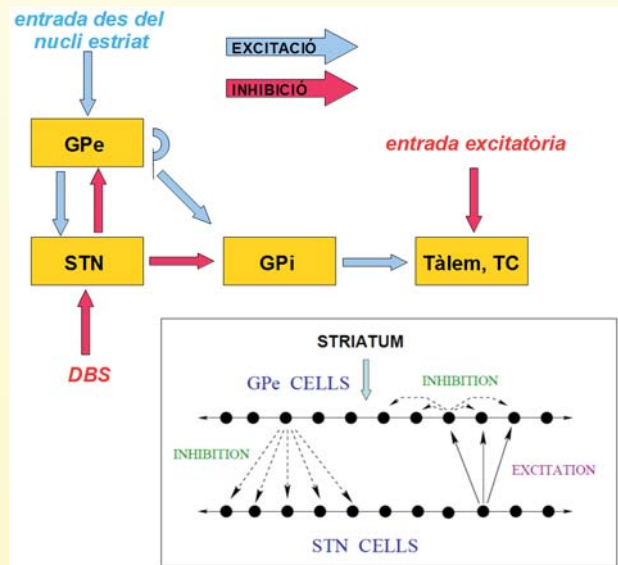
Hipòtesi del model



- Rubin i Terman consideren la hipòtesi de què DBS actui **substituint** els **ritmes patològics dels ganglis basals** per una **activitat tònica (regular) d'alta freqüència**.

- Serà capaç la xarxa de generar tant **ritmes síncrons** com **ritmes tremolosos, irregulars i incorrelats**?
- Quins **factors** són els **responsables de les transicions** entre aquests estats?

Construcció del model



Model xarxa: tàlem

Model construït en base a dades sobre connectivitat (qui es connecta amb qui, i de quina manera -exc, inh-), morfologia (quina mena de canals iònics són habituals a cada regió),...

TC, tàlem.

$$\begin{aligned} C_m v'_{Th} &= -I_L - I_{Na} - I_K - I_T - I_{Gi \rightarrow Th} + I_{SM} \\ h'_{Th} &= (h_\infty(v_{Th}) - h_{Th}) / \tau_h(v_{Th}) \\ r'_{Th} &= (r_\infty(v_{Th}) - h_{Th}) / \tau_r(v_{Th}). \end{aligned}$$

Entrada SensorioMotriu:

$$I_{SM} = i_{SM} H(\sin(2\pi t / \rho_{SM})) (1 - H(\sin(2\pi (t + \delta_{SM}) / \rho_{SM}))).$$

Model xarxa: nucli subtalàmic i globus pàl.lid

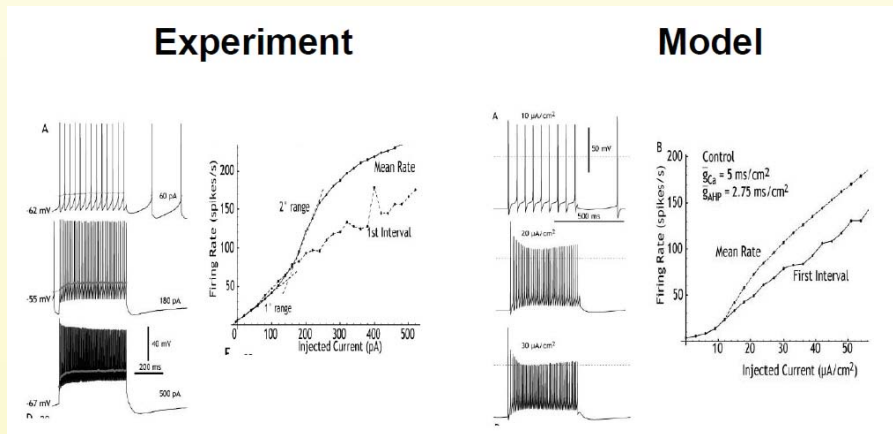
STN, nucli subtalàmic.

$$C_m v'_{Sn} = -I_L - I_{Na} - I_K - I_T - I_{Ca} - I_{Ge \rightarrow Sn} + I_{DBS}.$$

$$I_{DBS} = i_{DBS} H(\sin(2\pi t/\rho_{DBS})) (1 - H(\sin(2\pi (t + \delta_{DBS})/\rho_{DBS}))).$$

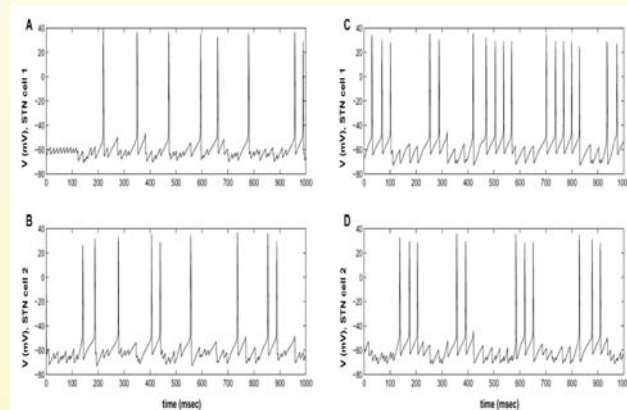
GP, globus pàl.lid: equacions similars.

Contrast amb els experiments



Terman

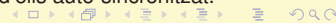
Comportaments normals i patològics (una mostra).



[Rubin-Terman, J. Comp. Neuroscience 2004, Fig. 5]

A i B: NORMAL. Les neurones STN tenen activitat irregular i poca correlació entre elles.

C i D: Estat PARKINSONIÀ. Cada neurona STN té una activitat periòdica "tremolosa". La població d'STN es parteix en dos *clusters*, cada un d'ells auto-sincronitzat.



Conclusions del model (I)



- L'estimulació d'**alta freqüència de l'STN regularitza**, en el model, **l'activitat GPi**, i això **restaura la capacitat de resposta de les TC**, tot i la creixent freqüència i amplitud de la inhibició de GPi cap al tàlem que també s'observa.

- Es discuteixen **escenaris i prediccions** associades (p. ex., ocurrència de ràfegues de rebot rítmiques en certes cèl.lules del TC en els estats de Parkinson i reducció dràstica gràcies a la DBS)
- Demostren com la DBS pot fer **augmentar les taxes de disparament** de les cèl.lules diana, **en lloc de silenciar-les**.

Conclusions del model (II)



- Les simulacions donen **suport a l'aparent paradoxa**: la DBS pot promoure l'activitat de les cèl.lules inhibidores del GPi.
- De fet, **millora la resposta de les cèl.lules TC** (reben inputs de GPi) a estímuls excitadors.

- S'observa que un **augment de l'activitat rítmica de l'STN i del GPe en condicions parkinsonianes** ⇒ **activitat rítmica en el GPi** ⇒ **inhibició fàstica (puntual) de cèl.lules TC** ⇒ **bursting** en la resposta de les TC.

Conclusions del model (III)



El **punt clau** dels resultats de Rubin i Terman i que **la DBS** pot ser efectiva a l'hora de reduir els símptomes motors de Parkinson perquè **elimina la naturalesa oscil·latòria de la inhibició de les cèl·lules TC.**

4. Xarxes de neurones a gran escala: costos computacionals, connectivitat,...

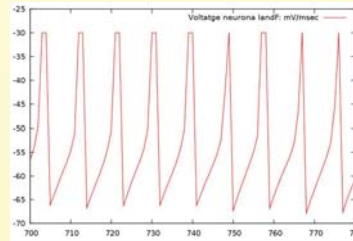
Molt bonics els models d'una neurona, però...

què hem de fer per simular grans xarxes de neurones?

Resposta 1: Xarxes de neurones d'integració i disparament

Ingredients bàsics: *Integrate & fire* + sinapsis acurades

$$\left\{ \begin{array}{l} C \frac{dv}{dt} = -g_L(v - V_L) + I_{syn}, \quad v(t + T_{ref}) = v_{reset}, \text{ si } v(t) > v_{llindar} \\ I_{syn} = \sum_{presinap} g_{syn} \mathbf{s}(V - V_{syn}) \\ \frac{d\mathbf{s}}{dt} = \alpha_s f(V_{pre}) - \frac{\mathbf{s}}{\tau_s}, \end{array} \right.$$



Xarxes de neurones d'integració i disparament: simulació a gran escala

(Carregant pel.lícula...)

Activitat espontània generada injectant petits estímuls els primers 30 min de simulació ($\approx 1/2.4$
msec), [Izhikevich-Edelman, PNAS 2008]

Xarxes de neurones d'integració i disparament (Izhikevich, 2005)

Xarxa de 10^{11} neurones i quasi 10^{15} sinapsis, semblant a les dimensions del cervell. Representa $300 \times 300 \text{ mm}^2$ de superfície talamocortical d'un mamífer.

Fronteres i reptes computacionals:

- Un sol segon de simulació va ocupar un *cluster* **Beowulf** de 27 processadors (3GHz cadascun) durant 50 dies.
- Només per emmagatzemar els pesos sinàptics, caldrien 10 000 terabytes (més del que disposa Google!). En lloc de desar les connexions sinàptiques, es regenera l'anatomia cada pas de temps (1 ms).

Xarxes de neurones d'integració i disparament (Izhikevich, 2005)

50 dies en simular 1 segon amb 27 processadors de 3GHz...

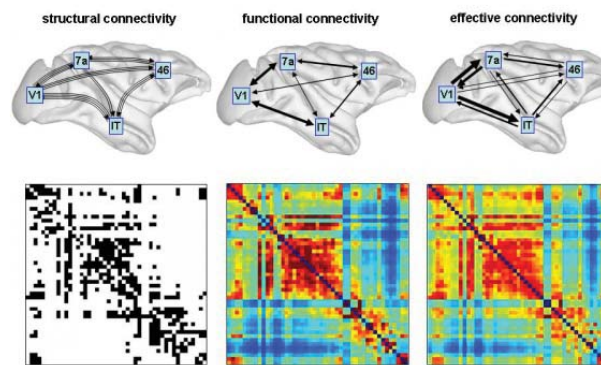
Quants processadors caldrien per simular-ho en temps real?
Com s'actualitzaria això amb la *llei de Moore*?

| Data | Nombre proc. | Velocitat proc. |
|---------------------|--------------|-----------------|
| 1 de gener de 2006 | 116640000 | 3 GHz |
| 1 de juliol de 2007 | 58320000 | 6 GHz |
| 1 de juliol de 2010 | 14580000 | 24 GHz |
| 1 de juliol de 2013 | 3645000 | 96 GHz |
| 1 de juliol de 2016 | 911250(*) | 384 GHz |
| 1 de juliol de 2022 | 56954 | 6144 GHz |
| 1 de juliol de 2028 | 3560 | 98304 GHz |
| 1 de juliol de 2046 | 1 | 402653184 GHz |

Més informació a: [TOP150](#)

Resposta 2: per què no estudiem millor la connectivitat, agrupem les neurones en *clusters*,...?

Connectivitat estructural (geometria de les fibres), connectivitat funcional (correlacions), i connectivitat efectiva (flux d'informació).



Quatre regions cerebrals del còrtex d'un macac extretes d'una simulació a gran escala. Matrius: connexions estructurals binàries (esquerre), informació mútua simètrica (mig) i entropia de transferència no simètrica (dreta). Vegeu [Scholarpedia](#) i [Honey et al., 2007].

Patrons de connectivitat

Xarxes estructurals del cervell

- Grups d'àrees corticals unides densament i recíprocament, que estan globalment interconnectades.
- Patrons de connectivitat ni completament regulars ni completament a l'atzar, xarxes a gran escala presenten atributs de les **xarxes petit-món** (alts valors dels coeficients de clustering, camins característicament curts,...)
- Identificació i classificació dels concentradors de xarxa (**hubs**), regions del cervell altament connectades i centrals.
- **Metodologies** no invasives de difusió d'imatges.

Patrons de connectivitat

Xarxes neuronals funcionals i efectives

Connectivitat funcional

- Basada en la coherència o **correlació** entre les regions corticals, mostren també atributs de **xarxes petit-món**.
- Identificació dels centres funcionals i **organització fractal** de les xarxes funcionals del cervell.

Connectivitat efectiva

- **Models de covariància** detecten diferències significatives en la connectivitat efectiva entre diferents regions i en diferents tasques cognitives.
- **Causalitat de Granger** en sèries temporals de **EEG**, així com **fMRI** detecta interaccions dirigides entre els elements neurals en tasques cognitives i conductuals.
- Combinació d'estimulació magnètica transcranial (**EMT**) amb ressonància magnètica funcional (**RNMf**) permet pertorbacions localitzades de les xarxes cerebrals durant tasques concretes.

Patrons de connectivitat

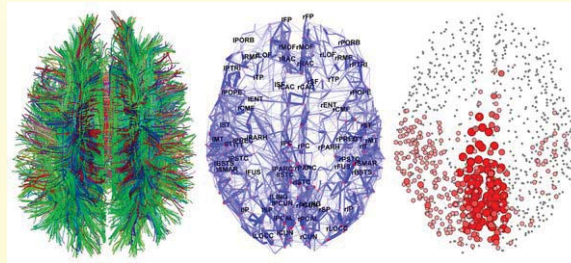
Interrelacions entre la connectivitat estructural, funcional i efectiva

La **relació entre la connectivitat anatòmica, funcional i efectiva** en l'escorça representa un repte significatiu per a l'actual neurociència teòrica. Dos principis possibles que enllacen les diferents maneres de connectivitat cerebral són la **segregació** (neurones i àrees del cervell especialitzades) i la **integració** (activació coordinada de poblacions neuronals).

El **treball futur** probablement inclourà l'anàlisi paral·lela dels mapes de connectivitat estructural del cervell humà i dels patrons de connectivitat funcional i efectiva registrats en diverses condicions de repòs o d'activació cognitiva.

Connectivitat cerebral: el *connectoma*

Tractament de dades, reconstrucció de xarxes.



El connectoma humà. Arquitectura de les fibres del cervell humà per imatge per difusió (esquerra), una xarxa estructural reconstruïda (mig) i la localització del nucli del cervell, que és el "hub" més densament connectat (dreta) [Hagmann et al. (2008)].

Per saber-ne més i entretenir-s'hi:

[Human Connectome Project](#)

[Article sobre el **Connectoma** a la *Scholarpedia*](#)

[Actuació de Sebastian Seung a TED](#)

I quan tinguem el connectoma, què?

→ Equacions de camp mitjà

5. Equacions de camp mitjà i processos cognitius

Poblacions de neurones

Les equacions de Wilson-Cowan

Provenen de la física estadística.

Adients per al tractament de grans **poblacions** de neurones que presenten algun tret d'**homogeneïtat**.

$$\begin{cases} \tau_E \frac{dr_E}{dt} = -r_E + (k - \rho_E r_E) S_E(c_1 r_E - c_2 r_I + P(t)) \\ \tau_I \frac{dr_I}{dt} = -r_I + (k' - \rho_I r_I) S_I(c_3 r_E - c_4 r_I + Q(t)) \end{cases} \quad (5)$$

- $E(t)$ proporció de cèl.lules excitadores que emeten impulsos per unitat de temps en l'instant t
- $I(t)$ proporció de cèl.lules inhibidores que emeten impulsos per unitat de temps en l'instant t
- $r_x(t)$ mitjana de $x(t)$ en un interval adequat

Hi ha altres maneres de derivar equacions de camp mitjà però aquest model és el més conegut i històricament rellevant.

Percepció biestable: introducció i modelització

Estímuls “biestables”



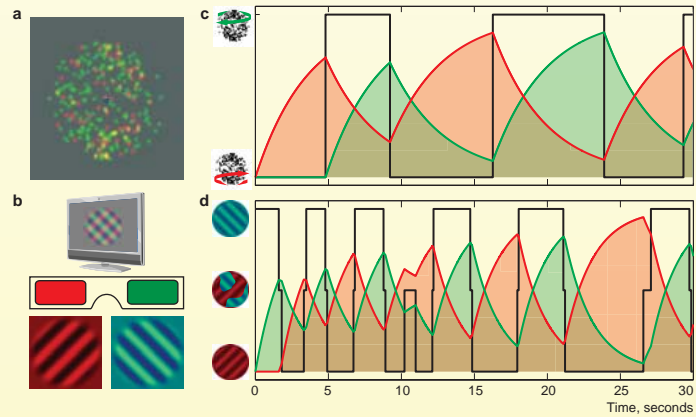
Altres experiments psicofísics de biestabilitat

KDE (efecte cinètic de profunditat, [Braun, Pastukhov, U. Madgeburg])

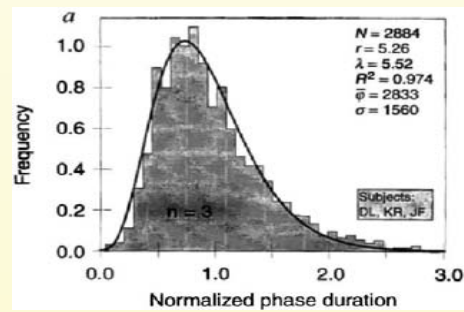
Punts “formant” esferes i rotant ambíguament.

Dades experimentals

Usem alguns estadístics sobre temps de dominància per ajustar els models



Distribució dels temps de dominància



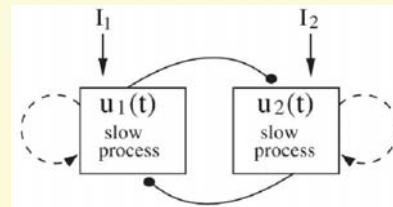
$$f(T) = \lambda^r / \Gamma(r) \exp(-\lambda T) T^{r-1}$$

Logothetis *et. al.*, *Nature*, 380: 621–624, 1996.

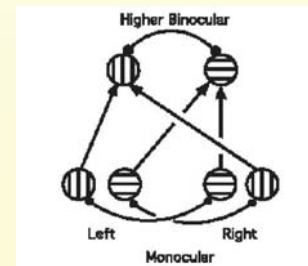
Modelització de la percepció biestable

Models representatius per a percepció biestable

Models "oscil.latoris" (cicle límit)



(a)



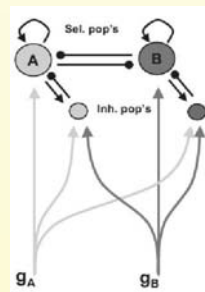
(b)

(e) Laing i Chow (2001); (f) Wilson (2003)

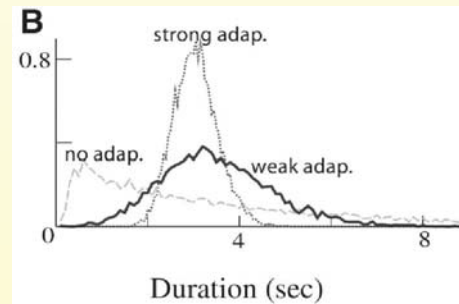
Shapiro *et. al.*, *J. Neurophysiol.*, 97: 462–473, 2007.
Wilson, *PNAS*, 100: 14499–14503, 2003.

Models representatius per a percepció biestable...

Model amb atractors biestables



(c)



(d)

(g) Arquitectura del model;

(h) Rol de l'adaptació per obtenir la distribució dels temps de dominància

Moreno-Bote *et. al.*, *J. Neurophysiol.*, 98: 1125–1139, 2007.

Equacions bàsiques

- Variables de **firing-rate** (→ Equacions de Wilson-Cowan):

$$\begin{cases} \tau \dot{E}_1 = -E_1 + f(-\beta E_2 - \phi_a a_1 + I_1 + n_1(t)), \\ \tau \dot{E}_2 = -E_2 + f(-\beta E_1 - \phi_a a_2 + I_2 + n_2(t)), \end{cases} \quad (6)$$

$\tau \sim 10$ ms;

- β = inhibició creuada;
- ϕ_a = força de l'adaptació;
- $I_{1,2}$ = estímuls externs.

- Funció de guany:

$$f(x) = \frac{1}{1 + \exp(-\frac{x-\theta}{k})} \quad (7)$$

Equacions bàsiques

- Variables de **firing-rate** (→ Equacions de Wilson-Cowan):

$$\begin{cases} \tau \dot{E}_1 = -E_1 + f(-\beta E_2 - \phi_a a_1 + I_1 + n_1(t)), \\ \tau \dot{E}_2 = -E_2 + f(-\beta E_1 - \phi_a a_2 + I_2 + n_2(t)), \end{cases} \quad (6)$$

$\tau \sim 10$ ms;

- β = inhibició creuada;
- ϕ_a = força de l'adaptació;
- $I_{1,2}$ = estímuls externs.

- Funció de guany:

$$f(x) = \frac{1}{1 + \exp(-\frac{x-\theta}{k})} \quad (7)$$

Equacions bàsiques...

- Variables d'adaptació :

$$\begin{cases} \tau_a \dot{a}_1 = -a_1 + E_1, \\ \tau_a \dot{a}_2 = -a_2 + E_2, \end{cases} \quad (8)$$

$\tau_a \sim 1$ s.

- Dinàmica del soroll:

$$\begin{cases} \dot{n}_1 = -\frac{n_1}{\tau_n} + \sigma_n \sqrt{\frac{2}{\tau_n}} \xi_1(t), \\ \dot{n}_2 = -\frac{n_2}{\tau_n} + \sigma_n \sqrt{\frac{2}{\tau_n}} \xi_2(t), \end{cases} \quad (9)$$

$$\overline{\xi_i(t)\xi_i(t')} = 0, \quad \overline{\xi_i(t)} = 0, \quad \overline{\xi_i^2(t)} = 1, \quad \tau_n = 100 \text{ ms.}$$

Ajustant els paràmetres a les dades dels individus s'observa que tot se situen prop de la corba de bifurcació.

Equacions bàsiques...

- Variables d'adaptació :

$$\begin{cases} \tau_a \dot{a}_1 = -a_1 + E_1, \\ \tau_a \dot{a}_2 = -a_2 + E_2, \end{cases} \quad (8)$$

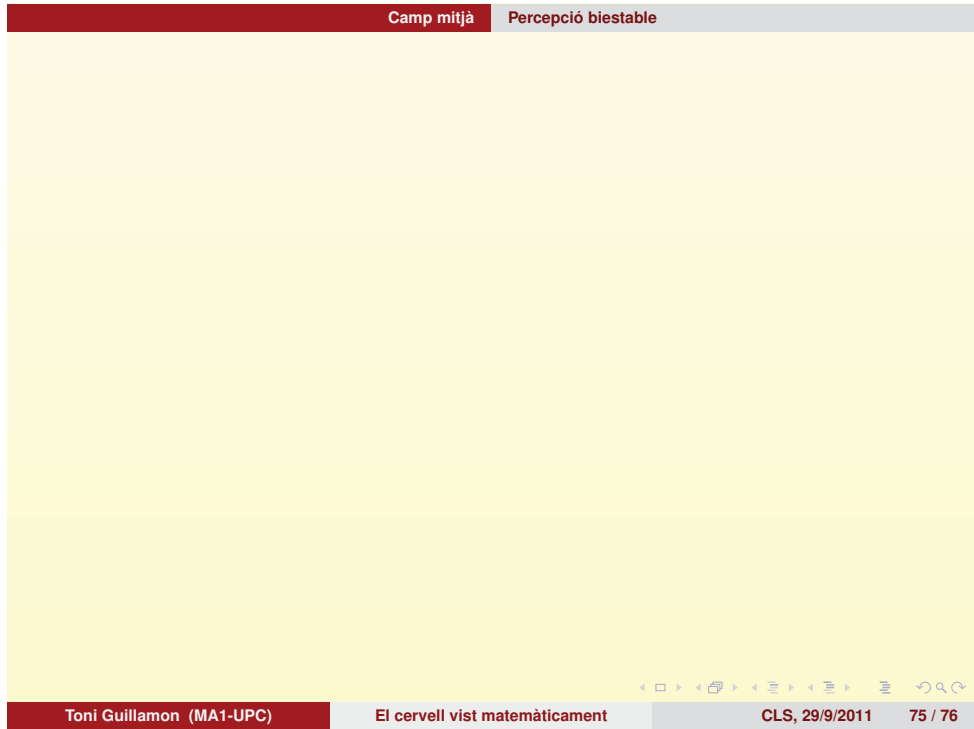
$\tau_a \sim 1$ s.

- Dinàmica del **soroll**:

$$\begin{cases} \dot{n}_1 = -\frac{n_1}{\tau_n} + \sigma_n \sqrt{\frac{2}{\tau_n}} \xi_1(t), \\ \dot{n}_2 = -\frac{n_2}{\tau_n} + \sigma_n \sqrt{\frac{2}{\tau_n}} \xi_2(t), \end{cases} \quad (9)$$

$$\overline{\xi_i(t)\xi_i(t')} = 0, \quad \overline{\xi_i(t)} = 0, \quad \overline{\xi_i^2(t)} = 1, \quad \tau_n = 100 \text{ ms.}$$

Ajustant els paràmetres a les dades dels individus s'observa que tot se situen prop de la corba de bifurcació.



Gràcies per la vostra atenció!!

antoni.guillamon@upc.edu