

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
LICENCIATURA EN FÍSICA

**Estudio de la Dinámica Neuronal
utilizando Integrales de caminos, Teoría
de la Información y Dinámica No Lineal**

Trabajo de Diploma

Román Baravalle

DIRECTOR
Dr. Fernando F. Montani

IFLYSIB, CONICET-UNLP
Marzo 2015

Resumen

Se estudia la dinámica de una neurona utilizando la teoría de sistemas dinámicos, la teoría de procesos estocásticos y la teoría de la información. Se utiliza una técnica de análisis de series temporales de disparos de las neuronas basada en la entropía de permutación, la información de Fisher de permutación y la complejidad de permutación, siguiendo la metodología de Bandt y Pompe. A partir de esta descripción se describe la dinámica de dos modelos: uno proveniente de la teoría de sistemas dinámicos (el modelo simple de neurona) y otro descrito por una ecuación estocástica (modelo de Hodgkin-Huxley con ruido de fondo sináptico blanco al cual se le aplica el formalismo de integral de caminos para estimar analíticamente las probabilidades de cruzar los umbrales de disparo). Se estudia la posible equivalencia dinámica entre estos dos modelos. Además se aplica este análisis de teoría de la información a una interneurona colinérgica.

Agradecimientos

A mi director Fernando Montani por toda la ayuda y la compañía que me brindó desde que lo conozco, y por darme la oportunidad de estudiar un tema que me interesa desde que entré en la carrera.

A Emily y a Lisandro, que me recibieron con los brazos abiertos en el ‘neuro team’.

A Osvaldo Rosso por darme la posibilidad de participar en mi primer congreso en el área. Fue una experiencia muy enriquecedora.

A toda mi familia, en especial a mis viejos, Ramón y Mabel y a mis hermanos: Kiki, Pedro, Espe, Fede y Lucho. Gracias por estar siempre y alegrarme la vida todos los días. A mis sobrinos Paula, Nacho y Alejo por sacarme sonrisas, a la distancia y en persona. A mi padrino y a mi madrina. A mi abuela Nelly, por todo el cariño que nos dio siempre. Esas cosas no se olvidan.

A Leti, por formar parte de mi vida desde hace casi tres años. Nunca fui tan feliz en mi vida como desde que te conocí.

A todos mis amigos de básquet, del secundario y de la facultad. A Sebastián, Catriel, Juan Pablo, Ezequiel y Adrián.

A la gente del Museo de Física, en especial a Cecilia, Mariana y Ana, por recibirme siempre con una sonrisa y buena onda.

A Raúl Rossignoli, Norma Canosa, Ezequiel Albano y Tomás Grigera por aceptar ser jurados de este Trabajo de Diploma.

Por último, al Consejo Interuniversitario Nacional, que financió este trabajo a través de una beca de grado.

Índice

Resumen	II
Agradecimientos	III
Índice	IV
Introducción	VI
Objetivos	VIII
Glosario	IX
Capítulo 1. Características biofísicas de las células nerviosas	1
1.1. Generalidades	1
1.2. Membrana celular y canales iónicos	2
1.3. Representación de propiedades de la membrana a través de un circuito equivalente	4
1.4. Conductancias	5
1.5. Modelo de Hodgkin-Huxley	6
Capítulo 2. Neuronas como sistemas dinámicos	10
2.1. Propiedades neurocomputacionales	10
2.2. Bifurcaciones	11
2.3. Reducción de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley a un modelo simple	15
2.4. Dinámicas particulares de las neuronas	16
Capítulo 3. Modelo estocástico para una neurona	21
3.1. Procesos estocásticos	21
3.1.1. Definiciones	21
3.1.2. Ecuación de Fokker-Planck	24
3.2. Métodos de integral de caminos para procesos estocásticos	25
3.3. Iniciación del potencial de acción en el modelo de Hodgkin-Huxley	27
3.3.1. Antecedentes	27
3.3.2. Modificación del modelo de Hodgkin-Huxley	28
Capítulo 4. Medidas estadísticas de poblaciones neuronales	31
4.1. Entropía de Shannon	32
4.2. Medida de información de Fisher	32
4.3. Complejidad estadística	34
4.4. Planos informativos	35
4.5. Determinación de la distribución de probabilidad usando el enfoque de Bandt-Pompe	36

Capítulo 5. Resultados, discusión, conclusiones y perspectivas	43
5.1. Resultados y discusión	43
5.1.1. <i>Introducción</i>	43
5.1.2. <i>Caracterización de los 20 ritmos fundamentales usando técnicas de Mecánica Estadística, Dinámica No Lineal, y Teoría de la Información</i>	43
5.1.3. <i>Aplicación: Interneurona colinérgica</i>	48
5.2. Conclusiones y perspectivas	52
5.2.1. <i>Trabajo en preparación</i>	53
Bibliografía	54
Apéndice A. Histogramas de intervalos interspike	57

Introducción

Para entender cómo vemos, oímos o pensamos, es necesario conocer de qué manera la actividad neuronal se relaciona con la percepción del mundo. La hipótesis central de la neurociencia teórica es que el cerebro computa. Es decir, en general, se acepta que el cerebro es un sistema dinámico complejo cuyas variables de estado codifican información sobre el mundo exterior. El cómputo es por lo tanto igual a la codificación más la dinámica. Para la detección de cambios sutiles en la dinámica del cerebro es de importancia investigar la dinámica de las interacciones funcionales entre las neuronas. Las neuronas utilizan la actividad espontánea producida por los potenciales de membranas celulares, conocidos como potenciales de acción, para transmitir información en la corteza cerebral. Este tipo de eventos temporales unitarios, denominados ‘spikes’, nos permiten describir en forma bastante completa las respuestas de las neuronas a estímulos sensoriales.

La detección de cambios dinámicos en sistemas complejos es una de las cuestiones más relevantes en neurociencias teóricas. Se han desarrollado muchas herramientas teóricas y experimentales que dan cuenta de esos cambios. Por el lado teórico se han desarrollado múltiples modelos biofísico-matemáticos de neuronas, que reproducen ciertas características de las mismas (principalmente las señales eléctricas que se envían entre ellas). El más famoso, que dio inicio al campo de la modelación matemática de las neuronas, es el de Hodgkin y Huxley, del año 1952 [7]. En dicho modelo explicaron los mecanismos iónicos que subyacen a la iniciación y propagación de los potenciales de acción en el axón gigante del calamar. Consiste en un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que aproxima las características eléctricas de células excitables como las neuronas o los miocitos cardíacos. En 1963 recibieron el Premio Nobel en fisiología-medicina por este trabajo. A partir de este modelo, aplicando la teoría de sistemas dinámicos no lineales, pueden obtenerse modelos minimalistas, cuyo número de variables es considerablemente menor, aunque estos parámetros dejan de ser factibles de medirse directamente en un laboratorio (puesto que carecen de una interpretación biológica directa). Uno de estos modelos minimalistas es el modelo simple de neurona disparando de Izhikevich [8]. Dicho modelo es utilizado para reproducir las características esenciales observadas en las señales (obtenidas experimentalmente) de las neuronas. Pero, a diferencia del modelo de Hodgkin-Huxley, el modelo simple de Izhikevich es mucho más eficiente desde el punto de vista computacional.

Estos modelos describen la dinámica de una neurona, pero la comprensión de las funciones del cerebro requiere enfoques interdisciplinarios que participan en distintos niveles de estudio: desde el nivel molecular hasta el nivel celular (neuronas individuales), a nivel de pequeños ensambles de neuronas (como las columnas corticales), o a escala de grandes subsistemas como el de la percepción visual, que incluye la corteza cerebral, el cerebelo y el sistema nervioso como un conjunto. Una posible manera de investigar la dinámica neuronal es a través de modelos estocásticos de la ecuación de Hodgkin-Huxley que pueden ser tratados en el marco del formalismo de integrales de caminos. Dichos modelos tienen la ventaja de que permiten obtener una estimación analítica de la probabilidad de que una neurona alcance el umbral de disparo en un tiempo determinado.

Por otra parte, la teoría de la información es una herramienta muy útil para investigar el código neuronal ya que nos permite entender cómo la información es procesada en la

corteza cerebral [9, 10]. Nuestra propuesta es utilizar herramientas de teoría de la información, en combinación con simulaciones neuronales realizadas en el marco de sistemas dinámicos y cálculos analíticos obtenidos en el marco de integrales de caminos con el fin de caracterizar la dinámica de la actividad neural para diferentes ritmos neuronales.

Objetivos

Los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Realizar una introducción al conocimiento del sistema neuronal y las leyes físicas y químicas que se utilizan para explicar sus fenómenos más relevantes: los potenciales de acción.
- 2) Estudiar dos modelos que explican la transmisión de información a través de las neuronas en función de la variación del potencial de membrana de las mismas: el modelo -biofísico- de Hodgkin-Huxley y el modelo -minimalista- de Izhikevich.
- 3) Estudiar una modificación al modelo de Hodgkin-Huxley, en la cual se agrega un ruido de fondo sináptico; este estudio se hace a través del formalismo de integrales de caminos aplicadas a ecuaciones estocásticas.
- 4) Analizar los diferentes tipos de señales que generan la variación del potencial de membrana mediante técnicas de teoría de la información para cuantificar las diferentes dinámicas neuronales.

Glosario

- PSPs: potenciales postsinápticos.
- HH: Hodgkin-Huxley.
- EDE: ecuación diferencial estocástica.
- FDP: función de densidad de probabilidad.
- BP: Bandt-Pompe.
- ISIs: intervalos interspike.

Características biofísicas de las células nerviosas

1.1 Generalidades

Existen aproximadamente 10^{11} neuronas en el cerebro humano, y alrededor de 10^8 en el resto del sistema nervioso, mucho menos que el número de células no neurales, como la glia, que son entre 10 y 50 veces más que las neuronas, y tienen características y funciones variadas. Lo que resulta único de las neuronas es que solo ellas pueden transmitir señales eléctricas a lo largo de grandes distancias.

Las neuronas son células altamente especializadas en generar señales eléctricas en respuesta a distintas señales de entrada, y de transmitirlas hacia otras células. Las especializaciones morfológicas que permiten esto son las dendritas, que reciben las señales de entrada de otras neuronas, y el axón (o, en algunos casos, varios axones), que transmite la salida neuronal hacia otras células (Fig.1.1).

Una neurona típica recibe señales de entrada de más de 10.000 neuronas a través de los contactos en el árbol dendrítico, llamados sinapsis; (Fig. 1.1). Las señales de entrada producen corrientes eléctricas transmembrana que cambian el potencial de membrana de la neurona. Las corrientes sinápticas producen cambios, llamados potenciales postsinápticos (PSPs). Pequeñas corrientes producen pequeños PSPs; corrientes mayores producen PSPs significativos que pueden ser amplificados por los canales sensibles al voltaje presentes en la membrana neuronal [11]. Este cambio abrupto y transitorio del voltaje de la membrana se conoce como potencial de acción o spike, y es transmitido a otras células nerviosas a través del axón.

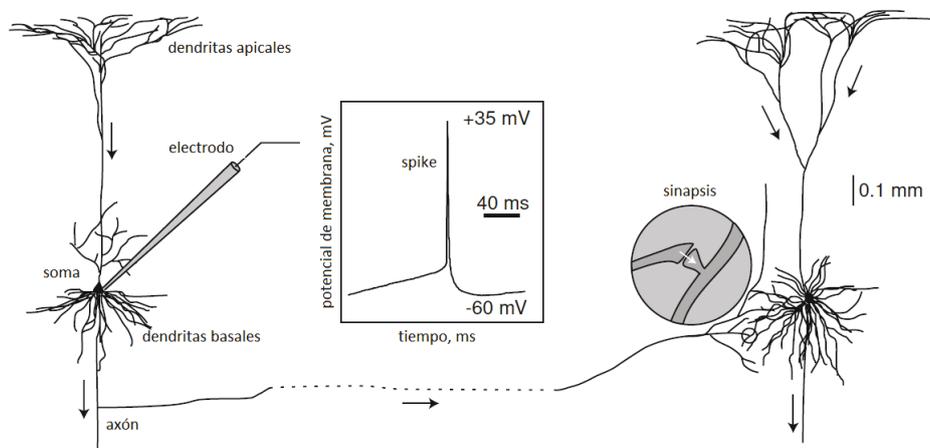


FIGURA 1.1. Dos neuronas corticales piramidales interconectadas, el axón de una conectado a las dendritas de otra, y un spike registrado in vitro. (Figura adaptada de [11])

Los spikes son los principales medios de comunicación entre las neuronas. En general, las neuronas no disparan por sí solas, ellas disparan como resultado de spikes provenientes de otras neuronas. Por ello se hace necesario entender la dinámica de los mecanismos generadores de spikes de las neuronas.

1.2 Membrana celular y canales iónicos

La membrana celular es una bicapa lipídica, esencialmente impermeable a la mayoría de las moléculas cargadas, que presenta algunos poros o canales especiales que permiten el pasaje de iones en determinadas condiciones, (Fig. 1.2).

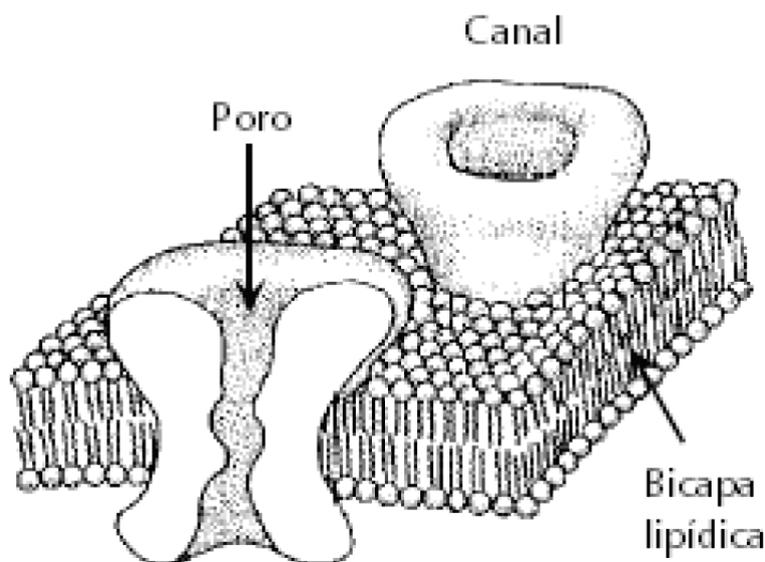


FIGURA 1.2. Esquema de la sección de una membrana celular con dos canales iónicos. (Figura adaptada de [12])

La propiedad de la membrana de actuar como aislante, separando las cargas a un lado y otro, hace que sea asimilable a un capacitor.

Existen dos magnitudes que explican el pasaje de iones a través de los canales de la membrana: el gradiente de potencial eléctrico y el gradiente de concentración.

Por convención, se fija el potencial eléctrico del fluido extracelular como 0 mV. En condiciones de reposo (cuando la neurona está inactiva), el potencial eléctrico dentro de la membrana celular de una neurona es aproximadamente -70 mV (relativo al exterior), y se dice entonces que la célula se encuentra polarizada [12]. Bajo condiciones normales, los potenciales de membrana neuronales pueden variar sobre un rango de -90 a +50 mV aproximadamente, mediante el cambio de las concentraciones intra y extracelulares.

La actividad eléctrica de las neuronas es sostenida y propagada vía corrientes iónicas a través de las membranas neuronales. La mayoría de esas corrientes involucran una de estas cuatro especies iónicas: sodio (Na^+), potasio (K^+), calcio (Ca^{2+}), o cloro (Cl^-). Las concentraciones de estos iones, expresadas en miliMoles (mM), son diferentes dentro y fuera de la célula, lo cual crea gradientes electroquímicos. El medio extracelular tiene una mayor concentración de sodio, cloro, y calcio que el medio intracelular. El medio intracelular tiene mayor concentración de potasio y de moléculas cargadas negativamente (denotadas por A^-), como se ve en la Fig. 1.3.

Los iones difunden en contra del gradiente de concentración. La acumulación de cargas positivas y negativas en lados opuestos de la superficie de membrana produce un potencial

eléctrico a través de la membrana -el potencial transmembrana o voltaje de membrana-. En equilibrio, ambos efectos (que se oponen entre sí), se compensan, dando lugar a un flujo neto nulo a través de la membrana. Este valor del *potencial de equilibrio* es diferente para cada especie iónica, y está dado por la ecuación de Nernst:

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \log \left(\frac{[Ion]_{extracelular}}{[Ion]_{intracelular}} \right), \quad (1.2.1)$$

donde $[Ion]_{extracelular}$ y $[Ion]_{intracelular}$ son las concentraciones de la especie iónica fuera y dentro de la célula respectivamente, R es la constante universal de los gases (8,315 mJ/(K Mol)), T es la temperatura en Kelvin, F es la constante de Faraday (96.480 coulombs/Mol) y z es la valencia del ion (1 para Na^+ y K^+ , -1 para Cl^- y 2 para Ca^{2+}). De esa manera se obtienen los valores de la Fig. 1.3.

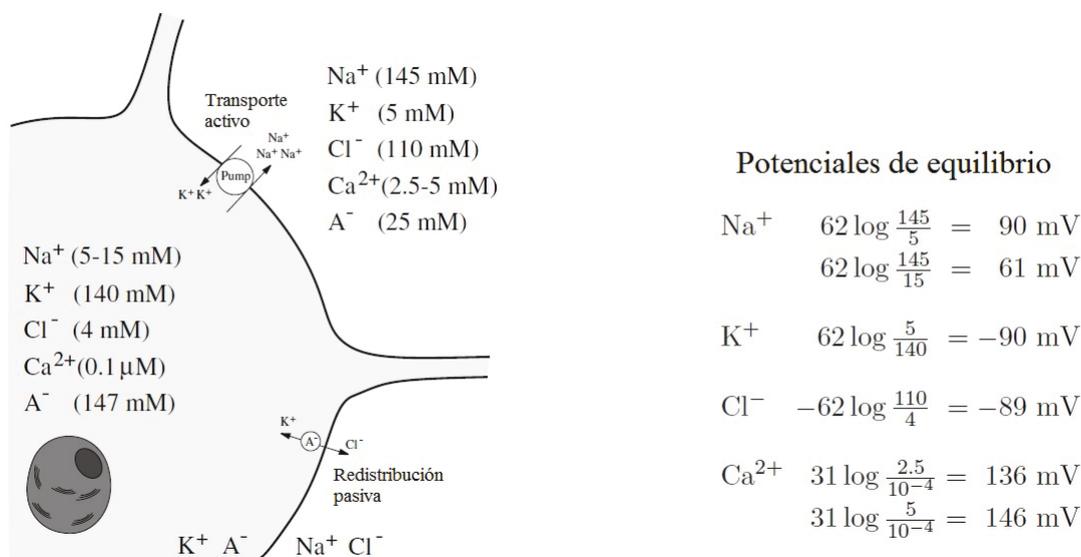


FIGURA 1.3. Concentraciones de equilibrio y potenciales de Nernst de equilibrio en una neurona típica de mamífero. (Figura adaptada de [11])

En determinadas condiciones de desequilibrio del potencial de membrana, se disparan potenciales de acción, (Fig. 1.4). Estos son eventos localizados en tiempo y espacio. Sirven para llevar información entre unos tejidos y otros [13]. Pueden propagarse a grandes distancias porque son regenerados activamente a lo largo del axón [12]. Por ejemplo los axones de las neuronas que se extienden desde la médula espinal hasta los pies pueden llegar a medir un metro de longitud. Se observa que luego del spike existe un período, conocido como refractario, durante el cual la neurona no puede volver a disparar otro spike.

El spike es transmitido entre neuronas a través de los axones. Estos terminan en sinapsis donde el voltaje transitorio del spike abre canales iónicos, permitiendo la entrada de Ca^{2+} , lo cual lleva a la liberación de neurotransmisores, (Fig. 1.5). Estos se ligan a receptores en la otra neurona (llamada postsináptica), causando la apertura de canales iónicos en la última. Dependiendo de la naturaleza del flujo iónico, la sinapsis puede tener un efecto inhibitorio o excitatorio en la neurona postsináptica.

Para facilitar la comparación de neuronas de distinto tamaño, se utiliza por conveniencia la corriente de membrana por unidad de área de membrana celular. Está definida

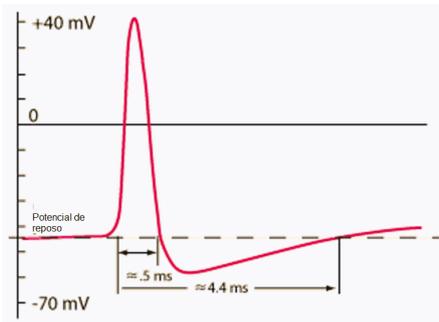


FIGURA 1.4. Esquema de un potencial de acción (o spike) disparado por una neurona una vez que algún estímulo despolarizó la membrana lo suficiente para que se supere el umbral de voltaje. Se observa que luego del spike existe un período, conocido como refractario, durante el cual la neurona no puede volver a disparar un spike.

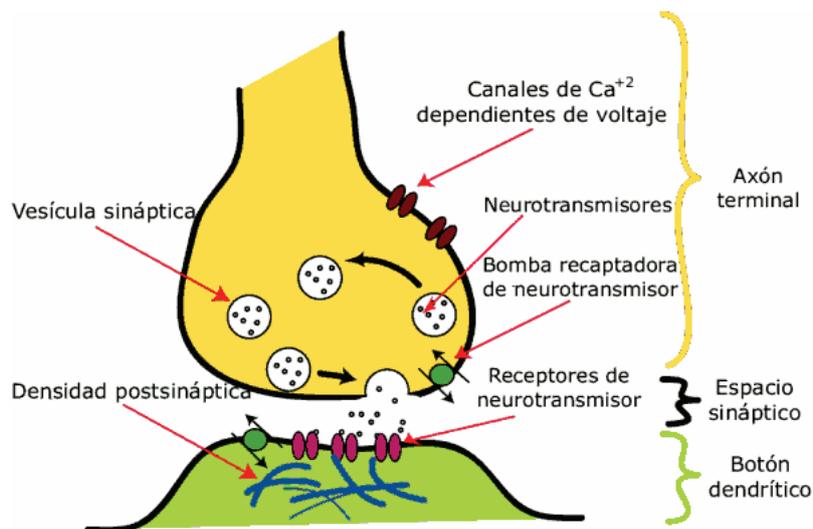


FIGURA 1.5. Esquema con los principales elementos en una sinapsis modelo. La sinapsis permite a las células nerviosas comunicarse con otras a través de los axones y dendritas, transformando una señal eléctrica en otra química.

como:

$$I_m = \sum_i g_i (V - E_i), \quad (1.2.2)$$

donde la diferencia $V - E_i$ es la fuerza electromotriz y g_i es la conductancia por unidad de área, o conductancia específica, del canal i .

Gran parte de la complejidad y riqueza de la dinámica neuronal surge debido a que las conductancias de membrana cambian con el tiempo. Este hecho responde a que los canales iónicos son sensibles a cambios en el voltaje de membrana, y esto modifica las corrientes iónicas respectivas. Por este motivo, es necesaria la utilización de modelos más complejos para poder describir completamente la corriente iónica de la membrana de una neurona. El modelo más aceptado para esta descripción es el de Hodgkin-Huxley [7], que separa dicha corriente en términos correspondientes a las dinámicas de los canales de Calcio, Potasio y las corrientes de fuga (que es el conjunto de factores que permanecen relativamente constantes con el tiempo).

1.3 Representación de propiedades de la membrana a través de un circuito equivalente

Es usual representar las propiedades eléctricas de la membrana en términos de circuitos equivalentes, como el de la Fig. 1.6 [11]. De acuerdo a la ley de Kirchhoff, la corriente total que fluye a través de un área de la membrana, es la suma de la corriente de desplazamiento de Maxwell de la membrana (si se la considera como un capacitor, de capacitancia C) y todas las corrientes iónicas. Usando la ec. 1.2.2 para describir el circuito de la Fig. 1.6, la corriente total es:

$$I = C \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{Cl}, \quad (1.3.1)$$

Se puede reescribir la ecuación despejando la derivada de V respecto del tiempo (en adelante \dot{V}) en función de las corrientes:

$$C\dot{V} = I - I_{Na} - I_{Ca} - I_K - I_{Cl}, \quad (1.3.2)$$

o

$$C\dot{V} = I - g_{Na}(V - E_{Na}) - g_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_K(V - E_K) - g_{Cl}(V - E_{Cl}). \quad (1.3.3)$$

En el caso de que no haya corrientes sinápticas (provenientes de otras neuronas), corrientes de fuga o corrientes inyectadas mediante electrodos, entonces $I = 0$. En ese caso el potencial de membrana se encuentra acotado por los potenciales de Nernst de cada especie iónica, $E_K < E_{Cl} < V_{reposito} < E_{Na} < E_{Ca}$, de modo que $I_{Na}, I_{Ca} < 0$ (corrientes entrantes, aumentan el potencial de membrana) y $I_K, I_{Cl} > 0$ (corrientes salientes, disminuyen el potencial de membrana).

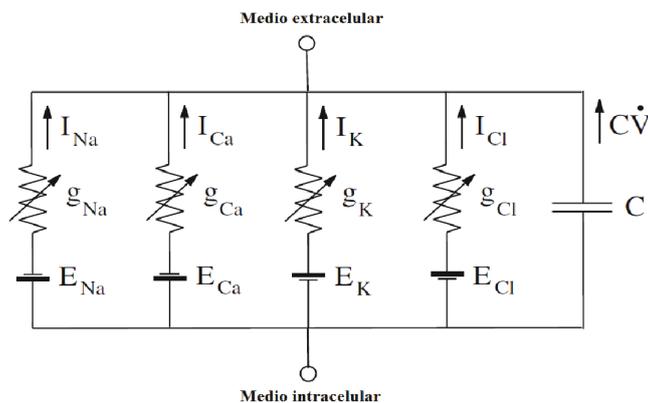


FIGURA 1.6. Circuito equivalente para una sección de la membrana celular. Donde I_x , g_x y E_x son la corriente, la conductancia y el potencial de Nernst asociados al ion x ($x = Cl, K, Ca, Na$). C es la capacitancia de la membrana. (Figura adaptada de [11])

1.4 Conductancias

Los canales iónicos son largas proteínas que atraviesan la membrana y que tienen poros acuosos a través de los cuales los iones pueden fluir. La conductancia eléctrica de los canales individuales puede controlarse mediante compuertas que pueden modificar el estado de los canales entre abierto y cerrado, (Fig. 1.7).

Más allá de la naturaleza estocástica de las transiciones entre estados abiertos y cerrados para un cierto canal individual, la corriente neta generada por una larga población de canales idénticos puede describirse por la ecuación:

$$I = \bar{g}p(V - E), \quad (1.4.1)$$

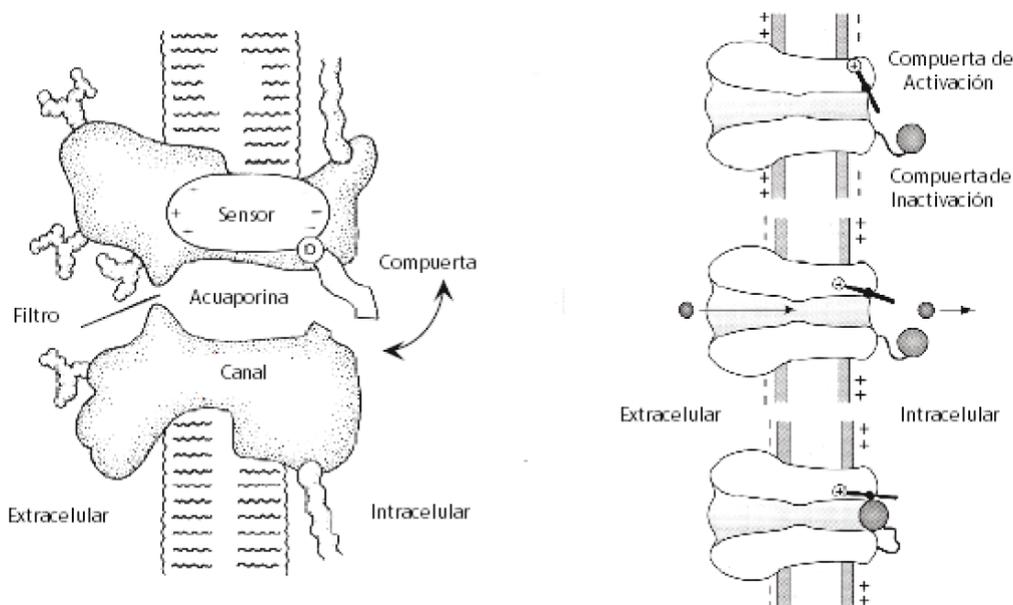


FIGURA 1.7. Ejemplos de mecanismos de apertura y clausura de canales iónicos.(Figura adaptada de [12])

donde p es la proporción promedio de canales en el estado abierto, \bar{g} es la conductancia máxima de la población, y E es el potencial de inversión de la corriente, i.e., el potencial para el cual la corriente invierte la dirección. Si los canales son selectivos a una única especie iónica, entonces este potencial es igual al potencial de Nernst correspondiente a esa especie iónica.

Podemos escribir la proporción de canales abiertos p en una población de canales iónicos (independientes) como:

$$p = m^a h^b, \quad (1.4.2)$$

donde m es la probabilidad de que una compuerta de activación esté abierta, a es el número de compuertas de activación por canal, h es la probabilidad de que una compuerta de inactivación esté abierta, y b es el número de compuertas de inactivación por canal. Los canales pueden estar parcialmente ($0 < m < 1$) o completamente activados ($m = 1$); desactivados ($m = 0$); inactivados ($h = 0$); desinactivados ($h = 1$). Algunos canales no tienen compuertas de inactivación ($b = 0$), con lo cual $p = m^a$. Estos canales no se inactivan, dando lugar a corrientes *persistentes*. Los canales que se inactivan dan lugar a corrientes *transitorias*.

1.5 Modelo de Hodgkin-Huxley

Las ecuaciones de Maxwell en el formato tal como aparecen en los libros y habitualmente se enseñan las escribió Oliver Heaviside, quien no pudo estudiar por su precaria salud y fue un autodidacta en matemática, física y tecnología. Estudió las publicaciones de Maxwell y escribió y publicó sus propios aportes al electromagnetismo. Sus conocimientos y capacidad práctica le permitieron acceder al puesto de director del primer cable submarino entre Escocia y Dinamarca, lo que le significó encontrarse con la sorpresa de que las señales telegráficas llegaban muy atenuadas y deterioradas por el ruido en ambas cabeceras. Estudió a fondo el problema planteado y lo resolvió con la denominada ‘Ecuación del cable’, la que en su homenaje pasó a designarse la ‘Ecuación del telegrafista’, aunque

raramente se indique que el telegrafista era Heaviside. Esta ecuación es la que adaptaron Hodgkin y Huxley para el axón gigante del calamar. El modelo de Hodgkin-Huxley (HH) fue propuesto por Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley en 1952 para explicar los mecanismos iónicos que subyacen a la iniciación y propagación de los potenciales de acción en el axón gigante del calamar, cuyo diámetro es del orden de 1 mm [4, 5, 6, 7]. Consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales, acopladas, no lineales y dependientes del tiempo.

Usando técnicas experimentales pioneras en su época, Hodgkin y Huxley determinaron que el axón gigante del calamar propaga potenciales de acción debidos a tres corrientes principales: la corriente persistente de K^+ con cuatro compuertas de activación (resultando en el término n^4 en la ec. 1.5.1, siendo n la probabilidad de apertura de la compuerta), la corriente transitoria de Na^+ con tres compuertas de activación y una de inactivación (el término m^3h , donde m y h son las probabilidades de apertura de las compuertas de activación e inactivación respectivamente), y una corriente de pérdida ($I_L = g_L(V - E_L)$), que se debe en su mayoría a iones Cl^- .

En 1939 Hodgkin y Huxley publican el primer registro detallado de un potencial de acción [1]. Este registro derriba una teoría en la cual se suponía que el potencial de membrana se anulaba durante el potencial de acción (es decir, se igualaban los potenciales dentro y fuera de la célula). En 1945 Hodgkin y Huxley propusieron diversas explicaciones para el sobrevoltaje del potencial de acción [2]. Recién en 1949 Hodgkin y B. Katz [3] lograron explicar este sobrevoltaje por un incremento en la permeabilidad del sodio.

El conjunto completo de ecuaciones de Hodgkin-Huxley para una sección homogénea de la membrana es:

$$\begin{aligned} C\dot{V} &= I - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L) & (1.5.1) \\ \dot{n} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \\ \dot{m} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \dot{h} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned} \alpha_n(V) &= 0,01 \frac{10 - V}{\exp\left(\frac{10 - V}{10}\right) - 1}, \\ \beta_n(V) &= 0,125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right), \\ \alpha_m(V) &= 0,1 \frac{25 - V}{\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1}, \\ \beta_m(V) &= 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right), \\ \alpha_h(V) &= 0,07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right), \\ \beta_h(V) &= \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - V}{10}\right) + 1}. \end{aligned}$$

Estos parámetros, presentados en el artículo original de Hodgkin y Huxley, corresponden al potencial de membrana corrido en aproximadamente 65 milivolts (mV), lo que corresponde a un potencial de reposo $V \approx 0$. Los potenciales de Nernst con este corrimiento son $E_K = -12 \text{ mV}$, $E_{Na} = 120 \text{ mV}$ y $E_L = 10,6 \text{ mV}$. Los valores típicos de las conductancias máximas son: $\bar{g}_K = 36 \text{ mS/cm}^2$, $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$ y $g_L = 0,3 \text{ mS/cm}^2$, donde mS

hace referencia a la unidad Siemens ($1S = \frac{1}{\Omega}$). El valor típico de la capacitancia de la membrana es $C = 1 \mu F/cm^2$. La corriente aplicada es $I = 0 \mu A/cm^2$.

Las funciones $\alpha(V)$ y $\beta(V)$ describen las tasas de transición entre los estados abiertos y cerrados de los canales.

La manera actual de presentar este modelo se muestra en las ec. 1.5.2, 1.5.3 y 1.5.4. Ya se corrió el potencial de membrana en $\approx -65 mV$ de forma que el cero de potencial esté en el medio extracelular.

$$\dot{n} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}, \quad (1.5.2)$$

$$\dot{m} = \frac{m_{\infty}(V) - m}{\tau_m(V)}, \quad (1.5.3)$$

$$\dot{h} = \frac{h_{\infty}(V) - h}{\tau_h(V)}, \quad (1.5.4)$$

donde

$$\begin{aligned} n_{\infty} &= \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n), & \tau_n &= 1 / (\alpha_n + \beta_n), \\ m_{\infty} &= \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m), & \tau_m &= 1 / (\alpha_m + \beta_m), \\ h_{\infty} &= \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h), & \tau_h &= 1 / (\alpha_h + \beta_h), \end{aligned}$$

como se muestra en la Fig. 1.8. La función de activación $m_{\infty}(V)$ nos da el valor asintótico de m cuando el potencial es fijo. La función $\tau_m(V)$ juega el rol de una constante de tiempo, menores valores de $\tau_m(V)$ resultan en una dinámica más rápida de m . La misma interpretación vale para las funciones de las otras dos compuertas, n y h .

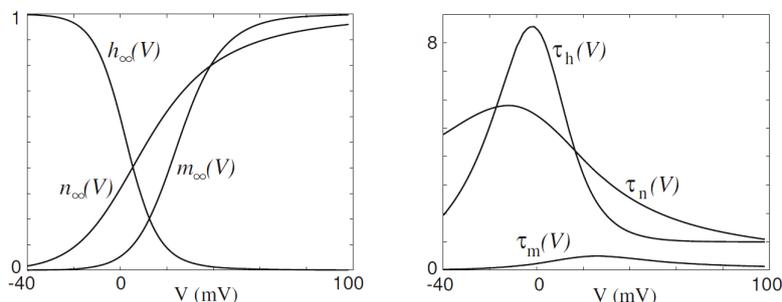


FIGURA 1.8. (Izquierda) Funciones de activación (n, m) e inactivación (h) para estados estacionarios en el modelo de HH. (Derecha) Constantes de tiempo dependientes del voltaje en el modelo de HH. (Figura adaptada de [11])

En general, se dice que todos los modelos basados en conductancias, i.e. donde el potencial de membrana es suma de los potenciales debidos a las diversas especies iónicas, son de tipo HH. Estos modelos son importantes no solo porque sus parámetros tienen significado biofísico y son determinables experimentalmente, sino también porque permiten investigar cuestiones referidas a la integración sináptica, filtros del cable dendrítico, efectos de la morfología de las dendritas, la relación entre las corrientes iónicas, y otras propiedades referidas a la dinámica de una célula individual [14].

El modelo de Hodgkin-Huxley tiene parámetros biofísicos, susceptibles de ser medidos experimentalmente. Este es el modelo usado para estudiar analíticamente el inicio del spike en el capítulo 3, y su dependencia con el ruido de fondo sináptico. No obstante, este modelo es imposible de utilizar para simular largos tiempos, ya que requiere 1200 operaciones de punto flotante (suma, resta, multiplicación, división) por cada 1 milisegundo (ms) de

simulación. Es decir que uno puede usar el modelo de HH solo para simular un pequeño número de neuronas conectadas o cuando el tiempo de simulación es muy corto.

En el siguiente capítulo se analiza la generación de los spikes y las diferentes respuestas de las neuronas usando la teoría de sistemas dinámicos. En ese marco se obtiene un modelo equivalente al de HH, pero cuyos parámetros no se relacionan directamente con las características biofísicas de las células; por ello se lo conoce como minimalista. Este modelo es mucho más eficiente para simular largos tiempos de actividad de las neuronas; requiere solo 13 operaciones de punto flotante cada 1 ms de simulación. En el capítulo 5, se utiliza este modelo minimalista y se analiza a través de herramientas de Teoría de la Información.

Neuronas como sistemas dinámicos

2.1 Propiedades neurocomputacionales

¿Por qué dos neuronas podrían responder de manera diferente a la misma señal de entrada?

La respuesta de una neurona depende de muchos factores, como del tipo de canales dependientes del voltaje y del Ca^{2+} , la morfología de su árbol dendrítico, la localización de la señal, etc. Estos factores son importantes, pero no determinan la respuesta neuronal por sí solos. Puede ocurrir que dos neuronas con corrientes y conductancias iguales respondan de diferente manera a una señal de entrada, o que dos neuronas diferentes respondan de igual manera frente a estímulos [11].

Dividimos las corrientes en dos clases principales: *amplificadoras* y *resonantes*, con la corriente persistente de Na^+ y la persistente de K^+ como ejemplos de la primera y la segunda respectivamente. Dado que hay decenas de corrientes conocidas, argumentos combinatorios implican que existen muchos mecanismos electrofisiológicos de generación de los spikes.

Típicamente, todas las variables que describen la dinámica de las neuronas pueden clasificarse en cuatro clases, de acuerdo a su función y a la escala temporal típica:

1. *Potencial de membrana*.
2. *Variables de excitación*, como la corriente de activación de Na^+ . Estas variables son las responsables del comienzo del spike.
3. *Variables de recuperación*, como la corriente de inactivación de Na^+ y la activación de la corriente rápida de K^+ . Estas variables son las responsables de la repolarización del spike.
4. *Variables de adaptación*, como la activación de las corrientes lentas dependientes del voltaje. Estas variables se vuelven importantes durante la *actividad de disparos de spikes* ('spiking') prolongada y pueden afectar la excitabilidad para tiempos largos.

Esta dependencia de las variables con el tiempo puede estudiarse con el enfoque de sistemas dinámicos. La ventaja de este enfoque es que se pueden sacar muchas conclusiones acerca del sistema bajo estudio sin conocer todos los detalles acerca de la evolución de este. La descripción cualitativa de la dinámica puede obtenerse a través del estudio del espacio de fases del sistema, en el cual aparecen dibujadas ciertas trayectorias particulares (equilibrio, separatrices, ciclos límite) que determinan el comportamiento topológico del resto de las trayectorias en ese espacio.

Una propiedad fundamental de las neuronas es la *excitabilidad*, ilustrada en la figura Fig. 2.1. La neurona está en reposo, es decir, su espacio de fases tiene un equilibrio estable. Pequeñas perturbaciones, como A, resultan en pequeños alejamientos del equilibrio,

denotados como PSPs (potenciales postsinápticos). Grandes perturbaciones, como B, son amplificadas por la dinámica intrínseca de la neurona y resultan en un spike. Para entender el mecanismo dinámico de esta amplificación se necesita considerar la geometría del espacio de fases cerca del equilibrio estable, en la región donde se define si se dispara o no el spike. Si se inyecta una corriente suficientemente grande en la neurona, se produce un modo de spiking periódico. Esto indica que el estado de esa neurona se encuentra sobre un ciclo límite estable, también conocido como órbita periódica estable. Los detalles electrofisiológicos de la neurona (i.e., el número y tipo de corrientes que tiene, sus cinéticas, etc.) determinan solo la localización, la forma, y el período del ciclo límite. Mientras este ciclo exista, la neurona será susceptible de tener una actividad de spiking periódica.

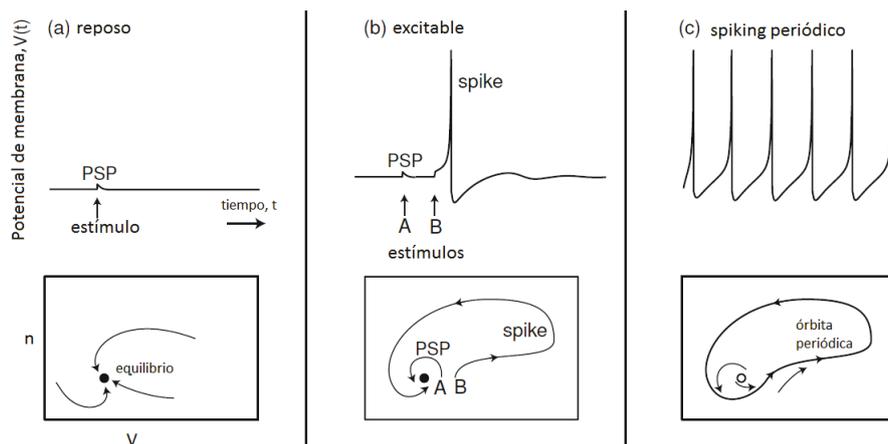


FIGURA 2.1. Actividad de reposo, excitable y de spiking periódico correspondientes a un equilibrio estable (a y b) o a un ciclo límite (c). En los diagramas de fase n representa la variable de activación de la corriente de K^+ y V el potencial de membrana. (Figura adaptada de [11])

2.2 Bifurcaciones

Se supone que la magnitud de la corriente inyectada es un parámetro que se puede controlar, y que puede aumentarse de manera lineal (lo que se conoce como ‘rampa’). Una célula puede estar en reposo al comienzo de la rampa, entonces su espacio de fases puede ser como el de la Fig. 2.1(a y b). Sigue aumentando la magnitud de la corriente y empiezan a dispararse spikes periódicamente, entonces su espacio de fases tiene un atractor de ciclo límite, como el de la Fig. 2.1(c), con un círculo blanco denotando un equilibrio inestable. Aparentemente existe algún nivel intermedio de corriente inyectada que corresponde a la transición desde el reposo al spiking sostenido.

La transición corresponde a una *bifurcación* de la dinámica, i.e. un cambio cualitativo del espacio de fases del sistema. Por ejemplo, no existe una bifurcación entre las dos primeras figuras de la Fig. 2.1; la diferencia es cuantitativa pero no cualitativa. En contraste, existe una bifurcación desde la segunda a la tercera figura, ya que el equilibrio ya no es estable, y aparece un atractor de ciclo límite. La neurona no es excitable en la Fig. 2.1(a), mientras que sí lo es en la Fig.2.1(b), porque el primer espacio de fases está alejado de la bifurcación, mientras que el segundo está cercano a esta.

En general, las neuronas son excitables porque están cerca de una bifurcación desde el reposo hasta la actividad de spiking, con lo cual el tipo de bifurcación determina las propiedades de las excitaciones neuronales. El tipo de bifurcación depende de la electrofisiología de las neuronas. Si bien puede haber muchos mecanismos electrofisiológicos

de excitabilidad y spiking diferentes, solo existen cuatro tipos de bifurcaciones desde el equilibrio que un sistema bidimensional puede atravesar. Entonces, considerando estas cuatro bifurcaciones en general, se pueden entender las propiedades de excitabilidad de varios modelos. Más aún, se pueden entender las propiedades de neuronas cuyas corrientes no hayan sido medidas y cuyos modelos son desconocidos, ya que es posible identificar experimentalmente cual de las cuatro bifurcaciones atraviesa la neurona.

Las cuatro bifurcaciones están ilustradas en la Fig. 2.2, donde se grafican el espacio de fases antes (izquierda), durante (centro) y después (derecha) de que ocurra una bifurcación particular.

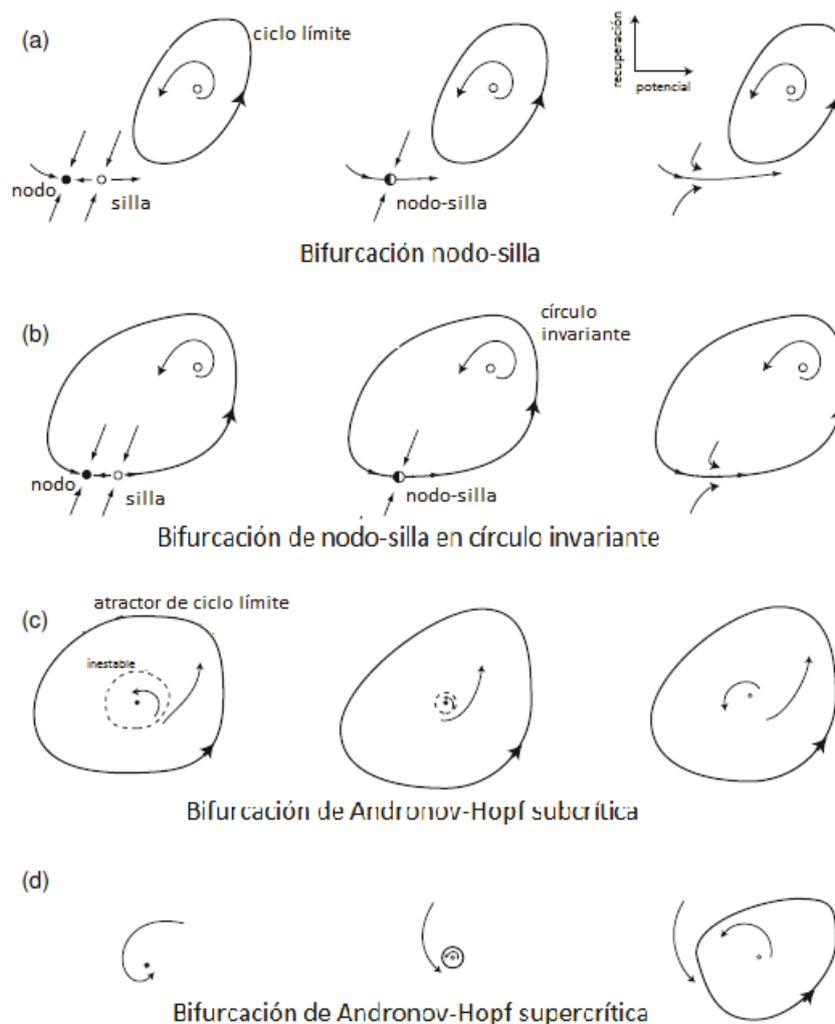


FIGURA 2.2. Cuatro bifurcaciones genéricas de un equilibrio estable que producen la transición desde el estado de reposo al de spiking en las neuronas. El eje vertical representa una variable de recuperación, mientras que el horizontal representa el potencial de membrana con una variable de activación instantánea. (Figura adaptada de [11])

Las características de las cuatro bifurcaciones son las siguientes:

- Bifurcación nodo-silla. A medida que cambia la magnitud de la corriente inyectada, o de algún otro parámetro de bifurcación, el equilibrio estable correspondiente al estado de reposo es alcanzado por un equilibrio inestable. Al encontrarse se aniquilan entre sí, con lo cual no existe más un estado de reposo, y el sistema se mueve al atractor de ciclo límite, indicando que la neurona empieza a disparar spikes periódicos.

- Bifurcación nodo-silla sobre un círculo invariante. Es similar a la anterior bifurcación, solo que ambos equilibrios están sobre un círculo invariante al momento de la bifurcación, que se transforma luego en el atractor de ciclo límite.
- Bifurcación de Andronov-Hopf subcrítica. Un pequeño ciclo límite inestable se acerca a un punto de equilibrio estable y hace que este pierda su estabilidad. Debido a esta inestabilidad, la trayectoria diverge desde el equilibrio hacia un ciclo límite o algún otro atractor.
- Bifurcación de Andronov-Hopf supercrítica. El equilibrio estable pierde estabilidad y se genera un atractor de ciclo límite pequeño, que crece a medida que el parámetro de bifurcación crece.

En las primeras dos bifurcaciones existe coexistencia de estados de reposo con estados de spiking, no así en las últimas dos bifurcaciones. Por ello se conoce a las primeras como *biestables* y a las otras como *monoestables*.

Los sistemas que atraviesan una bifurcación de Andronov-Hopf, ya sea supercrítica o subcrítica, experimentan oscilaciones subumbral amortiguadas, por eso se conoce a estos sistemas como *resonadores*. A los que no tienen esta propiedad, como los que experimentan bifurcaciones nodo-silla, con o sin círculo invariante, se les conoce como *integradores*. En la Fig. 2.3 puede observarse esta clasificación.

		Coexistencia de estados de reposo y spiking	
		Sí (biestable)	No (monoestable)
Oscilaciones subumbral	NO (integrador)	Nodo-silla	Nodo-silla en círculo invariante
	SÍ (resonador)	Andronov-Hopf subcrítica	Andronov-Hopf supercrítica

FIGURA 2.3. Clasificación de las neuronas en monoestables/biestables e integradoras/resonadoras, de acuerdo a la bifurcación desde el estado de reposo.(Figura adaptada de [11])

En la Fig. 2.4 se muestran los espacios de fase para sistemas cerca de las cuatro bifurcaciones mencionadas anteriormente. Se pueden usar estos espacios para explicar qué sucede ‘cerca del umbral’, es decir donde la neurona dispara o no. Se asume que las neuronas reciben impulsos de corriente breves y de una gran magnitud que no cambian el espacio de fases, solo modifican el potencial de membrana, de manera que permiten explorar el espacio de fases del sistema.

El eje horizontal en la Fig. 2.4 corresponde al potencial de membrana V con corriente instantánea de Na^+ , y el eje vertical a una variable de recuperación, por ejemplo una corriente de activación K^+ . Los círculos negros denotan equilibrios estables, correspondientes a estados de reposo de la neurona. Los atractores de ciclo límite corresponden a estados de spiking sostenido, que existen en los dos casos de la mitad izquierda de la figura, correspondientes a dinámica biestable. Los dominios de atracción de estos ciclos están representados por la región sombreada. Las regiones blancas son el dominio de atracción del equilibrio estable. Para iniciar los spikes, la corriente externa debe llevar el estado de

la neurona hasta la región sombreada, y para detenerlos debe regresar el estado a la región blanca.

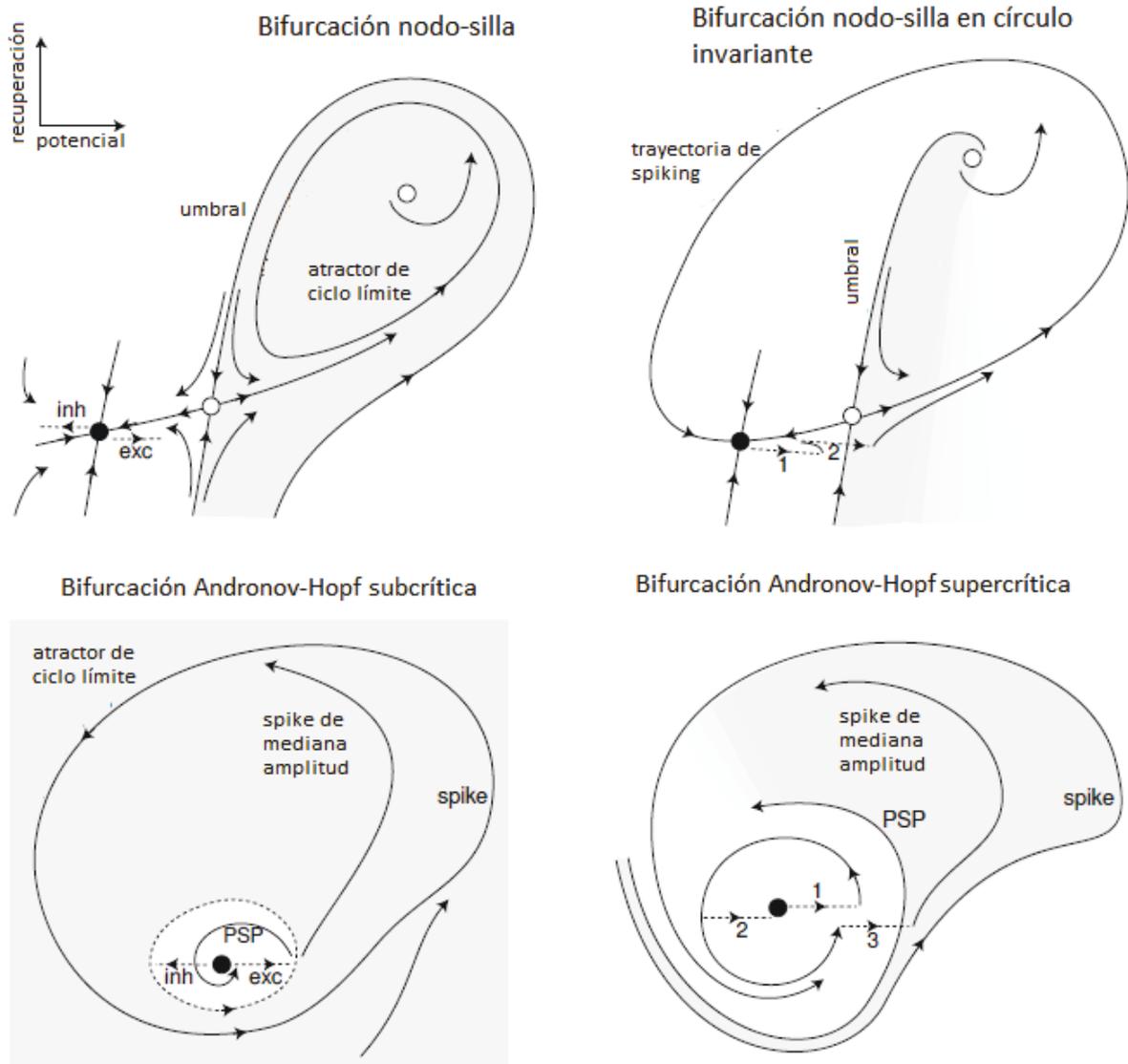


FIGURA 2.4. La geometría del espacio de fases de sistemas excitables cerca de las cuatro bifurcaciones pueden explicar muchas propiedades neurocomputacionales.(Figura adaptada de [11])

En los casos de la mitad derecha no existen ciclos límites, con lo cual todo el espacio de fases es el dominio de atracción del equilibrio estable, la dinámica es monoestable. No obstante, si la trayectoria comienza en la región sombreada, el sistema realiza una rotación de gran amplitud antes de regresar al estado de reposo; se produce un spike transitorio.

Si se compara la mitad inferior de la figura con la mitad superior, correspondientes a integradores y resonadores respectivamente (Fig. 2.3), se pueden mencionar algunas propiedades diferentes entre ambos tipos de dinámica.

- *Corrientes inhibitorias impiden el spiking en los integradores, pero pueden promoverlo en los resonadores.* En los integradores, la región sombreada se encuentra a la derecha del estado de reposo, en la región más despolarizada. Entonces un estímulo de corriente inhibitoria tiende a polarizar la membrana (lleva al sistema hacia la izquierda del reposo), alejando al sistema de la región de spiking. En

- los resonadores la región de spiking rodea al estado de reposo, con lo cual ambos estímulos pueden llevar al sistema al spiking.
- *Los integradores generan spikes de la misma amplitud; los resonadores no necesariamente.* Cualquier trayectoria que comience en la región sombreada para los integradores rota alrededor del punto silla (representado por el círculo blanco). No solo eso, sino que el estado del sistema rápidamente se acomoda sobre el atractor de ciclo límite, generando spikes idénticos en cada rotación sobre el ciclo. Los resonadores pueden responder con oscilaciones subumbral cuando el estado se mueve en trayectorias pequeñas llamadas PSPs o pueden generar spikes de mediana amplitud cuando la trayectoria del sistema está entre las trayectorias PSPs y las de spike.
 - *Los integradores tienen un umbral bien definido* Los círculos blancos se conocen como sillas. Son estables a lo largo de la dirección vertical e inestables a lo largo de la dirección horizontal. Las dos trayectorias que llevan al punto silla a lo largo de la dirección vertical se conocen como separatrices, pues separan el espacio de fases en dos regiones. Estas separatrices cumplen el rol de umbrales, ya que de un lado de las separatrices está el dominio de atracción del equilibrio estable, mientras que del otro está el dominio del ciclo límite. Los resonadores tienen un umbral bien definido solo en el caso de la bifurcación de Andronov-Hopf subcrítica: es el pequeño ciclo límite inestable que separa los dominios de atracción del equilibrio estable y del ciclo límite.
 - *Los integradores ‘suman’ señales, los resonadores responden a la frecuencia de los estímulos.* Sea un estímulo consistente de múltiples pulsos: los integradores disparan más pronto cuanto mayor sea la frecuencia del estímulo. Un pulso excitatorio despolariza el potencial de membrana, es decir, lleva al sistema a un estado a la derecha del de reposo en la Fig. 2.4. Si el primer pulso no alcanza para pasar el umbral, lentamente el sistema regresa al estado de reposo. Si rápidamente llega otro estímulo excitatorio, el sistema se acerca cada vez más al umbral, hasta que eventualmente lo atraviesa. En el caso de los resonadores, puede ocurrir que la frecuencia sea tal que el estímulo excitatorio inicial (marcado con un 1 en el cuadrante inferior derecho de la Fig. 2.4) lleva al sistema a una trayectoria de oscilación subumbral. Si el próximo estímulo es el 2, el sistema retorna al estado de reposo. En cambio, si el estímulo siguiente es el 3, este produce un alejamiento mayor del estado de reposo y el sistema se mueve más a la derecha, pudiendo producirse eventualmente un spike.

2.3 Reducción de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley a un modelo simple

Las metodologías de bifurcaciones permiten reproducir con precisión las propiedades biofísicas de los modelos neuronales de Hodgkin-Huxley solo tomando un sistema bidimensional de ecuaciones diferenciales ordinarias y cuatro parámetros diferentes. Este modelo es nombrado *modelo simple de neuronas disparadoras*, propuesto por Izhikevich [8], y el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias es:

$$\frac{dv}{dt} = 0,04v^2 + 5v + 140 - u + I \quad (2.3.1)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u) \quad (2.3.2)$$

con el reinicio auxiliar luego del spike:

$$\text{si } v \geq +30 \text{ mV, entonces } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (2.3.3)$$

donde v es el potencial de membrana de la neurona, y u es la variable de recuperación de la membrana, que tiene en cuenta la corriente iónica de activación de K^+ y la de inactivación de Na^+ , y produce una realimentación negativa a v . Entonces se considera solo un sistema bidimensional de ecuaciones diferenciales ordinarias de dos variables u y v , y todos los tipos de dinámicas de neuronas conocidas pueden reproducirse tomando diferentes valores de los cuatro parámetros a, b, c y d . Luego de que el spike alcanza su cúspide en $+30 \text{ mV}$ (no confundir con el umbral de disparo) el voltaje de membrana y la variable de recuperación se reinician de acuerdo a la ecuación 2.3.3. La variable I tiene en cuenta las señales de entrada, ya sean inyectadas desde afuera o señales sinápticas provenientes de otras neuronas.

La parte $0,04v^2 + 5v + 140$ es obtenida a partir de ajustar la dinámica de iniciación del spike de una neurona cortical (son posibles otras elecciones), con lo cual v tiene unidades de mV y el tiempo unidades de ms . El potencial de reposo en el modelo está entre -70 y -60 mV dependiendo del valor de b . El umbral no está fijo, depende de la historia del potencial de membrana antes del spike; puede variar desde -55 mV hasta -40 mV .

- El parámetro a describe la escala de tiempo de la variable de recuperación u . Valores menores resultan en una recuperación más lenta. Un valor típico es $a = 0,02$.
- El parámetro b describe la sensibilidad de la variable de recuperación u a las fluctuaciones subumbral de v . Grandes valores de b acoplan más intensamente u y v , resultando en posibles oscilaciones subumbral y disminución del umbral. Un valor típico es $b = 0,2$. El caso $b < a$ ($b > a$) corresponde a la bifurcación nodo-silla (Andronov-Hopf) desde el estado de reposo.
- El parámetro c describe el valor de reinicio de v luego del spike. Un valor típico es $c = -65 \text{ mV}$.
- El parámetro d describe el reinicio, luego del spike, de la variable de recuperación u . Un valor típico es $d = 2$.

Este modelo fue el usado para realizar las simulaciones presentadas en la Fig. 2.5.

2.4 Dinámicas particulares de las neuronas

Se observa que, frente a diversos pulsos de corriente continua, existen 20 respuestas características en las neuronas. Cada respuesta frente a estos pulsos está relacionada con las propiedades dinámicas de la neurona (por ejemplo su espacio de fases o las bifurcaciones que experimenta cada sistema).

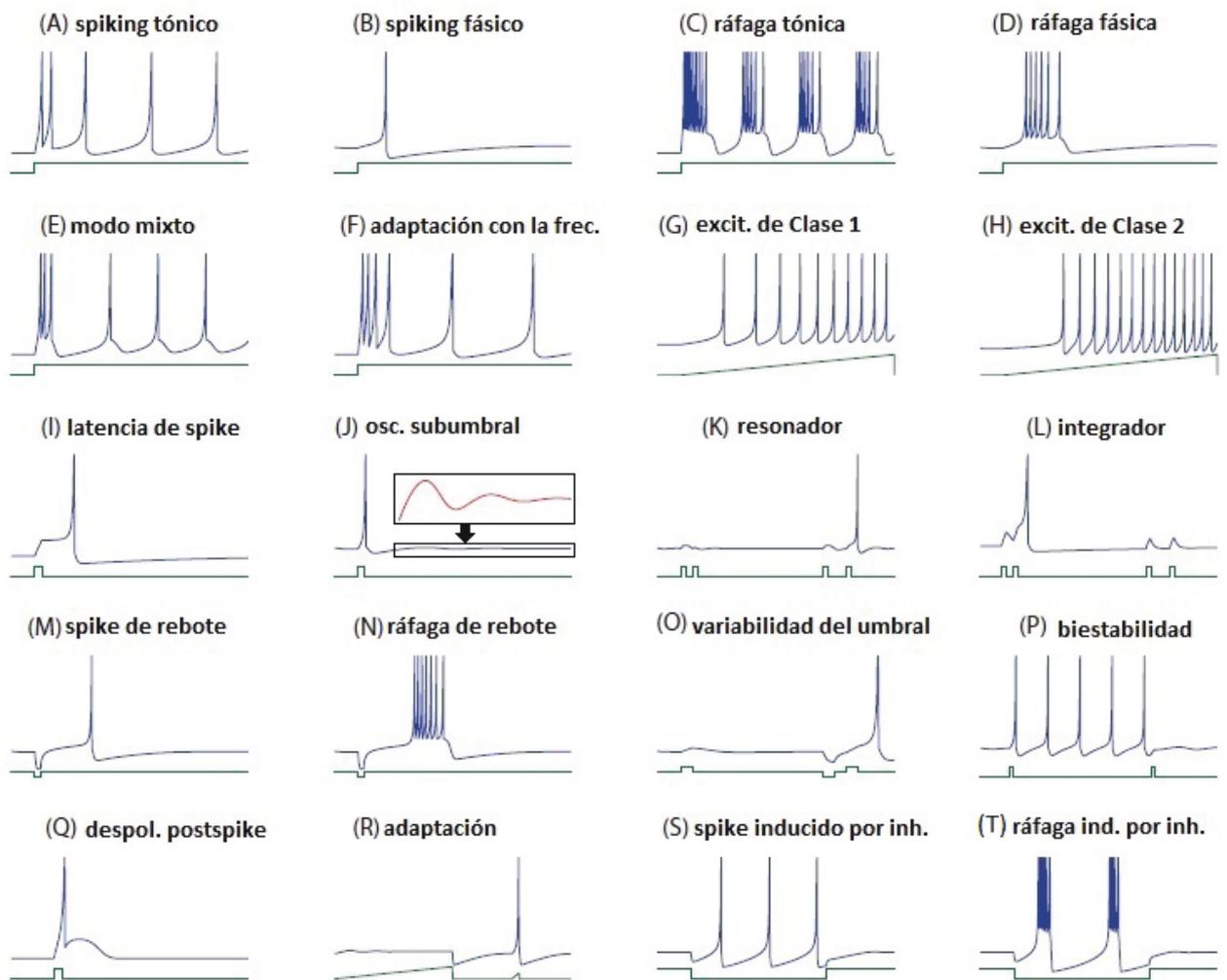


FIGURA 2.5. Resumen de las propiedades neurocomputacionales de las neuronas. (Figura adaptada de [11]).

Se explicarán estos 20 tipos de respuesta, los cuales pueden verse en la Fig. 2.5.

A. Spiking tónico

La mayoría de las neuronas son excitables, esto es, están en reposo pero pueden disparar spikes cuando son estimuladas. Para probar esta propiedad, los neurofisiólogos inyectan pulsos de corriente continua a través de un electrodo colocado en la neurona y registran su potencial de membrana. La corriente inyectada y la respuesta de la neurona son graficadas una debajo de la otra, siendo el eje vertical la magnitud (corriente o potencial de membrana) y el eje horizontal el tiempo (Fig. 2.5(A)). Mientras la corriente inyectada sea no nula (y constante), la neurona continua disparando spikes. Este tipo de comportamiento, llamado spiking tónico, se observa en tres tipos de neuronas corticales. El disparo continuo de estas neuronas implica que hay una corriente inyectada persistente.

B. Spiking fásico

Una neurona puede disparar un único spike en el momento en que comienza a inyectarse la corriente, como en la Fig. 2.5(B), y permanecer en reposo luego. Esta respuesta se conoce como spiking fásico, y es útil para detectar el inicio de la estimulación.

C. Ráfaga tónica

Algunas neuronas disparan ráfagas periódicas de spikes cuando son estimuladas, como en la Fig. 2.5(C). La distancia entre ráfagas puede ser tan grande como 50 Hz, y se cree que estas neuronas contribuyen a las oscilaciones de frecuencia gamma en el cerebro.

D. Ráfaga fásica

Similarmente a las neuronas que presentan spiking fásico, existen otras que presenta ráfagas fásicas, como en la Fig. 2.5(D). Estas neuronas disparan una ráfaga de spikes al comienzo del estímulo.

Existen tres hipótesis principales sobre la importancia de las ráfagas en el cerebro: 1) son necesarias para superar fallas en las transmisiones sinápticas y reducir el ruido; 2) pueden transmitir el rasgo sobresaliente de la señal, dado que el efecto de una ráfaga en una neurona postsináptica es mayor que el efecto de un solo spike; 3) son usadas para comunicación selectiva entre neuronas, donde la frecuencia interspike dentro de las ráfagas codifica el canal de comunicación.

E. Modo mixto (ráfaga y luego spiking)

Ciertas neuronas en la neocorteza de los mamíferos pueden exhibir un tipo de spiking mixto, descrito en la Fig. 2.5(E). Disparan una ráfaga fásica al comienzo de la estimulación y luego cambian a un modo de spiking tónico.

F. Adaptación con la frecuencia

El tipo de neurona excitatoria más común en la neocorteza de los mamíferos, la célula de spiking regular (RS), dispara spikes tónicos con frecuencia decreciente, como en la Fig. 2.5(F). La frecuencia es relativamente alta al comienzo del estímulo, y luego se adapta. La frecuencia interspike de estas células puede codificar el tiempo transcurrido desde el inicio de la estimulación.

G. Excitabilidad de Clase 1

La frecuencia del spiking tónico en las neuronas RS depende de la intensidad de la corriente inyectada, y puede variar desde 2 Hz hasta 200 Hz, o incluso mayor. La habilidad de disparar spikes de bajas frecuencias cuando el estímulo es pequeño (pero supraumbral) es llamada excitabilidad de Clase 1. Este comportamiento permite codificar la intensidad de la corriente inyectada en la tasa de disparo de spikes, como en la Fig. 2.5(G).

H. Excitabilidad Clase 2

Algunas neuronas no pueden disparar spikes de baja frecuencia. Es decir, están en reposo, y comienzan a disparar spikes con una frecuencia fija cuando el voltaje de membrana supera un cierto umbral (Fig. 2.5(H)). Estas neuronas se conocen como excitables de Clase 2. Su tasa de disparo no permite predecir la intensidad del estímulo.

I. Latencia de spike

La mayoría de las neuronas corticales disparan con una cierta latencia que depende de la intensidad de la corriente. Para un estímulo relativamente chico pero supraumbral, la latencia de spike puede ser grande, como en la Fig. 2.5(I).

J. Oscilaciones subumbral

Prácticamente toda estructura en el cerebro tiene neuronas capaces de exhibir potenciales oscilatorios (Fig. 2.5(J)).

K. Preferencia de frecuencias y resonancia

Debido al fenómeno de resonancia, las neuronas que tienen potenciales oscilatorios pueden responder selectivamente a señales de entrada que tengan frecuencias similares a las de las oscilaciones subumbral. En la Fig. 2.5(K) se estimula la neurona con dos dobletes (pares de señales) que tienen diferente frecuencia interspike. La neurona responde solo al doblete cuya frecuencia resuena con la frecuencia de las oscilaciones subumbral. Estas neuronas son las llamadas resonadoras.

L. Integración y detección de coincidencias

Las neuronas que no tienen potenciales oscilatorios actúan como integradoras. Prefieren señales de entrada de alta frecuencia; cuanto mayor sea la frecuencia, más probable es que dispare (Fig. 2.5(L)). Esta cualidad puede ser útil para detectar spikes coincidentes o aproximadamente coincidentes.

M. Spike de rebote

Cuando una neurona recibe una señal inhibitoria, puede disparar un spike (conocido como post-inhibitorio o de rebote), como se muestra en la Fig. 2.5(M).

N. Ráfaga de rebote

Algunas neuronas, incluyendo las células tálamo-corticales, pueden disparar ráfagas post-inhedoras (Fig. 2.5(N)).

O. Variabilidad del umbral

Como vimos antes, el umbral de voltaje no necesariamente es una cantidad fija. Más bien este umbral depende de la actividad anterior de las neuronas. En la Fig. 2.5(O) primero se estimula la neurona con un pulso de corriente excitatorio breve que produce una despolarización de 10 mV. La neurona no dispara pues este estímulo no permite superar el umbral de voltaje. Luego, aplicamos un pulso inhibitorio breve y luego la misma señal excitatoria que antes. La diferencia es que ahora la neurona dispara un spike, debido a que el umbral fue disminuído por el pulso inhibitorio anterior. Entonces, la misma despolarización de 10 mV puede ser supra o subumbral de acuerdo a la actividad pasada de la célula. También, un pulso excitatorio puede elevar el umbral y volver a la neurona menos excitable.

P. Biestabilidad entre reposo y spiking

Algunas neuronas pueden exhibir dos modos estables de operación: reposo y spiking tónico (o incluso ráfagas). Un pulso inhibitorio o excitatorio puede cambiar la neurona de un modo a otro (Fig. 2.5(P)). Para cambiar del modo de spiking tónico al de reposo, el pulso de corriente debe inyectarse en la fase apropiada de la oscilación. Esto indica la importancia de la sincronización de los spikes en el procesamiento de la información.

Q. Despolarización luego del spike

Luego de dispararse un spike, el potencial de membrana puede exhibir una prolongada hiperpolarización, como en las Fig. 2.5(B),(I) o (M) por ejemplo, o una despolarización, como en la Fig. 2.5(Q). Esta neurona tiene disminuído el período refractario y entonces se vuelve superexcitable.

R. Adaptación

Las neuronas son extremadamente sensibles a señales breves coincidentes, pero pueden no disparar en respuesta a una señal intensa pero de crecimiento lento, como en la Fig. 2.5(R). La corriente que aumenta lentamente no produce ningún

spike, mientras que la corriente más pequeña pero de mayor pendiente sí lo produce. Durante la corriente de crecimiento lento, las corrientes entrantes y las salientes tienen suficiente tiempo para producir los efectos de inactivación y activación respectivamente, con lo cual la neurona acomoda su potencial de membrana, se vuelve menos excitable y no puede generar un spike.

S. Spiking inducido por inhibición

Una característica existente en ciertas neuronas es que están en reposo cuando no hay corriente inyectada, pero disparan cuando se hiperpolarizan por una corriente inhibitoria, como se muestra en la Fig. 2.5(S).

T. Ráfaga inducida por inhibición

Una neurona puede disparar ráfagas de spikes frente a una hiperpolarización prolongada, como en la Fig. 2.5(T). Se supone que estas ráfagas juegan un rol importante en los ritmos de sueño.

En la tabla 1 se muestran los valores de los cuatro parámetros del modelo simple de neurona para cada una de las 20 simulaciones de la Fig 2.5.

	a	b	c	d		a	b	c	d
A	0,02	0,2	-65	6	K	0,1	0,26	-60	-1
B	0,02	0,25	-65	6	L	0,02	-0,1	-55	6
C	0,02	0,2	-50	2	M	0,03	0,25	-60	4
D	0,02	0,25	-55	0,05	N	0,03	0,25	-52	0
E	0,02	0,2	-55	4	O	0,03	0,25	-60	4
F	0,01	0,2	-65	8	P	0,1	0,26	-60	0
G	0,02	-0,1	-55	6	Q	1	0,2	-60	-21
H	0,2	0,26	-65	0	R	0,02	1	-55	4
I	0,02	0,2	-65	6	S	-0,02	-1	-60	8
J	0,05	0,26	-60	0	T	-0,026	-1	-45	-2

TABLA 1. Valores de los cuatro parámetros del modelo simple de neurona de Izhikevich para los 20 tipos de dinámica de la Fig. 2.5. [11]

Los dos modelos vistos hasta ahora (modelo simple y el modelo de HH) permiten reproducir estos 20 comportamientos. Sin embargo, ningún modelo puede predecir todas estas propiedades a la vez, ya que, por ejemplo, una neurona no puede ser resonadora e integradora a la vez.

En el capítulo 3 se estudiará analíticamente el modelo de HH, al cual se le agrega una corriente estocástica que simula el ruido de fondo sináptico. Se estudiará la distribución de probabilidad de los tiempos para los cuales se alcanza un voltaje umbral, para un ruido de fondo gaussiano. Esta distribución permitirá, en el capítulo 5, caracterizar la dinámica de una neurona para diferentes ruidos.

Modelo estocástico para una neurona

Estudios experimentales y teóricos recientes muestran que existen ciertas situaciones donde las fluctuaciones (o ruido) juegan un rol esencial en la generación de nuevos fenómenos. Algunos ejemplos de estas situaciones son: ciertos problemas relacionados con la autoorganización y estructuras disipativas, transiciones inducidas por ruido, patrones mantenidos por el ruido y motores moleculares [15].

Existen muchas aplicaciones de las ecuaciones diferenciales estocásticas (EDEs) para modelado matemático. En el campo de las neurociencias, las EDEs son usadas para modelar fenómenos estocásticos que abarcan disparos neuronales, redes de neuronas acopladas, e incluso fenómenos cognitivos como problemas de decisión. En muchas aplicaciones, es deseable obtener soluciones cerradas o aproximaciones de cantidades, como los momentos de los procesos estocásticos [16]. No obstante, las EDEs generalmente son no lineales y difíciles de resolver. Por ejemplo se encuentran ecuaciones de la forma:

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + g(x) \eta(t) \quad (3.0.1)$$

donde $\eta(t)$ representa algún proceso de ruido; en el caso más simple un proceso de ruido blanco con $\langle \eta(t) \rangle = 0$ y $\langle \eta(t)\eta(t') \rangle = \delta(t-t')$. Interesa conocer los momentos de $x(t)$ o la función de densidad de probabilidad $p(x, t)$. En este capítulo se utilizarán métodos de integral de caminos para resolver una EDE particular: el modelo de HH con ruido sináptico.

3.1 Procesos estocásticos

3.1.1 Definiciones

Una variable estocástica es un objeto X definido por un conjunto de posibles valores (llamado ‘rango’, ‘conjunto de estados’, ‘espacio de muestras’ o ‘espacio de fases’) y una distribución de probabilidad sobre este conjunto. En el caso de que la variable tenga un rango continuo y sea unidimensional, la distribución de probabilidad está dada por una función $P(x)$ que no es negativa, $P(x) \geq 0$, y normalizada, $\int P(x)dx = 1$.

Una vez que definimos una variable estocástica X , una infinidad de otras variables estocásticas pueden derivarse de ella; sólo hace falta definir una cantidad Y como función de X a través de un mapeo f . Estas cantidades Y pueden ser también funciones de una variable adicional t ,

$$Y_X(t) = f(X, t)$$

Esta cantidad $Y(t)$ es llamada *función aleatoria*, o, cuando t se refiere al tiempo, *proceso estocástico*. Por lo tanto un proceso estocástico es una función de dos variables, el tiempo t y una variable estocástica X . Al reemplazar en X alguno de los posibles valores x de la variable, se obtiene una función ordinaria de t , $Y_x(t) = f(x, t)$, llamada *función de muestra* o *realización* del proceso. Se puede observar un proceso estocástico como un ensamble de estas funciones de muestra [17].

Es fácil formar promedios una vez conocida la densidad de probabilidad de X , $P_X(x)$. Por ejemplo:

$$\langle Y(t) \rangle = \int Y_x(t) P_X(x) dx$$

De forma más general, tomando n valores para la variable tiempo, se puede calcular el momento n -ésimo:

$$\langle Y(t_1)Y(t_2)\dots Y(t_n) \rangle = \int Y_x(t_1)Y_x(t_2)\dots Y_x(t_n) P_X(x) dx$$

De particular interés es la *función de autocorrelación*:

$$\begin{aligned} \kappa(t_1, t_2) &= \langle \{Y(t_1) - \langle Y(t_1) \rangle\} \{Y(t_2) - \langle Y(t_2) \rangle\} \rangle \\ &= \langle Y(t_1)Y(t_2) \rangle - \langle Y(t_1) \rangle \langle Y(t_2) \rangle. \end{aligned}$$

Para $t_1 = t_2$ se reduce a la varianza dependiente del tiempo $\langle Y(t)^2 \rangle - \langle Y(t) \rangle \langle Y(t) \rangle \equiv \sigma^2(t)$.

Un proceso estocástico se llama *estacionario* cuando los momentos no están afectados por un cambio en el tiempo:

$$\langle Y(t_1 + t')Y(t_2 + t')\dots Y(t_n + t') \rangle = \langle Y(t_1)Y(t_2)\dots Y(t_n) \rangle,$$

para todo n , todo t' , y todo t_1, t_2, \dots, t_n . En particular, $\langle Y \rangle$ es independiente del tiempo. La función de autocorrelación $\kappa(t_1, t_2)$ de un proceso estacionario depende solo de $|t_1 - t_2|$. Generalmente existe una constante τ_c tal que $\kappa(t_1, t_2)$ es cero o despreciable para $|t_1 - t_2| > \tau_c$; por ello se le llama a τ_c el *tiempo de correlación*.

Para continuar se puede escribir la ecuación de evolución para un sistema dinámico unidimensional:

$$\frac{dx}{dt} = F(x, \zeta) \quad (3.1.1)$$

donde x corresponde a una variable de estado mientras que ζ es un parámetro de control (la temperatura por ejemplo), que indica cómo el sistema está acoplado con su entorno. Es imposible mantener el valor de este parámetro fijo, y en consecuencia, las fluctuaciones se vuelven relevantes. La ecuación original *determinística* adquiere un carácter aleatorio o *estocástico*.

Para poder incluir la presencia de fluctuaciones en esta descripción, se escribe $\zeta = \zeta_0 + \xi(t)$, donde ζ_0 es un valor constante y $\xi(t)$ es la contribución aleatoria al parámetro ζ . La forma de la ec. 3.1.1 a primer orden es:

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = F(x, \zeta_0) + g(x, \zeta_0)\xi(t)$$

Se transformó la ecuación diferencial original en una EDE, donde $\xi(t)$ es llamado término de *ruido* o proceso estocástico.

Cualquier proceso estocástico $x(t)$ está completamente especificado si se conoce la jerarquía completa de las densidades de probabilidad. Se escribe:

$$P_n(x_1, t_1; x_2, t_2; \dots; x_n, t_n) dx_1 dx_2 \dots dx_n,$$

para la probabilidad de que $x(t_1)$ esté en el intervalo $(x_1, x_1 + dx_1)$, $x(t_2)$ en $(x_2, x_2 + dx_2)$, y así sucesivamente. Estas P_n están definidas para $n = 1, 2, \dots$, y solo para diferentes tiempos. La jerarquía satisface ciertas propiedades:

- i) $P_n \geq 0$.
- ii) P_n es invariante frente a permutaciones de pares (x_i, t_i) y (x_j, t_j) .
- iii) $\int P_n dx_n = P_{n-1}$, y $\int P_1 dx_1 = 1$

Otra cantidad importante es la *densidad de probabilidad condicional* $P_{n/m}$, que corresponde a la probabilidad de tener el valor x_1 en el tiempo t_1 , x_2 en t_2, \dots, x_n en t_n , dado que tenemos los valores $x(t_{n+1}) = x_{n+1}, x(t_{n+2}) = x_{n+2}, \dots, x(t_{n+m}) = x_{n+m}$. Su definición es:

$$\begin{aligned} P_{n/m}(x_1, t_1; \dots; x_n, t_n | x_{n+1}, t_{n+1}; \dots; x_{n+m}, t_{n+m}) &= \\ = P_{n+m}(x_1, t_1; \dots; x_n, t_n; x_{n+1}, t_{n+1}; \dots; x_{n+m}, t_{n+m}) (P_m(x_{n+1}, t_{n+1}; \dots; x_{n+m}, t_{n+m}))^{-1} \end{aligned} \quad (3.1.2)$$

De entre todas las posibles casos de procesos estocásticos, hay uno que juega un rol central: el *proceso markoviano* [17]. Para un proceso estocástico $x(t)$, $P(x_2, t_2 | x_1, t_1)$ es la probabilidad condicional o de *transición* de que $x(t_2)$ tome el valor x_2 , conociendo que $x(t_1) = x_1$. De esta definición y de la ec. 3.1.3 resulta la siguiente identidad para la *probabilidad conjunta* $P_2(x_1, t_1, x_2, t_2)$ (Regla de Bayes):

$$P_2(x_1, t_1; x_2, t_2) = P(x_2, t_2 | x_1, t_1) P_1(x_1, t_1)$$

Un proceso $x(t)$ se dice *markoviano* si para todo conjunto de tiempos sucesivos $t_1 < t_2 < \dots < t_n$ vale la siguiente condición:

$$\begin{aligned} P_n(x_1, t_1, \dots, x_n, t_n) &= P_1(x_1, t_1) P_{n-1}(x_2, t_2, \dots, x_n, t_n | x_1, t_1) = \\ &= P_1(x_1, t_1) P(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}) \dots P(x_2, t_2 | x_1, t_1) \end{aligned}$$

De esta definición se deduce que un proceso markoviano está completamente determinado si se conocen $P_1(x_1, t_1)$ y $P(x_2, t_2 | x_1, t_1)$. Es decir que la probabilidad de que ocurra un evento x_n solo depende del evento inmediatamente anterior, x_{n-1} .

Podemos encontrar una propiedad que satisfacen estos procesos, llamada *ecuación de Chapman-Kolmogorov* para procesos markovianos:

$$P(x_3, t_3 | x_1, t_1) = \int P(x_3, t_3 | x_2, t_2) P(x_2, t_2 | x_1, t_1) dx_2. \quad (3.1.3)$$

Todo par de funciones $P_1(x_1, t_1)$ y $P(x_2, t_2 | x_1, t_1)$ no negativas, adecuadamente normalizadas y que satisfagan no solo la ec. 3.1.3 sino también

$$P_1(x_2, t_2) = \int P_1(x_1, t_1) P(x_2, t_2 | x_1, t_1) dx_1$$

definen un proceso markoviano.

Algunos ejemplos de procesos de Markov son: el de *Wiener-Levy*, el de *Ornstein-Uhlenbeck* y el de *Poisson*.

Se puede encontrar una forma diferencial de la ec. 3.1.3, conocida como *ecuación maestra*:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t|x_0, t_0) = \int [W(x|x')P(x', t|x_0, t_0) - W(x'|x)P(x, t|x_0, t_0)] dx'. \quad (3.1.4)$$

Es una ecuación para la probabilidad de transición $P(x, t|x_0, t_0)$, más apta para manipulaciones matemáticas que la ecuación de Chapman-Kolmogorov, y tiene una interpretación física directa como una ecuación de balance [15]. $W(x|x')\delta t$ es la probabilidad de transición durante un intervalo de tiempo corto δt . Esta cantidad puede evaluarse usando métodos aproximados, por ejemplo la teoría de perturbaciones dependientes del tiempo.

3.1.2 Ecuación de Fokker-Planck

Si se asume que x es una variable continua en la ec. 3.1.4, y que sus cambios corresponden a pequeños ‘saltos’ (o variaciones), se puede derivar de ella una ecuación diferencial. La probabilidad de transición $W(x|x')$ decaerá muy rápido como función de $|x - x'|$. Se puede escribir entonces $W(x|x') = W(x', \xi)$, donde $\xi = x - x'$ corresponde al tamaño del salto. La ecuación maestra tomará la forma:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t|x_0, t_0) = \int W(x - \xi, \xi)P(x - \xi, t|x_0, t_0)d\xi - \left(\int W(x, -\xi)d\xi \right) P(x, t|x_0, t_0).$$

Siguiendo las hipótesis de pequeñas variaciones y asumiendo además que P varía lentamente con x se puede realizar una expansión de Taylor en ξ para obtener:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P(x, t|x_0, t_0) = & \int [W(x, \xi)P(x, t|x_0, t_0) - \xi \frac{\partial}{\partial x} (W(x, \xi)P(x, t|x_0, t_0)) + \\ & + \xi^2 \frac{\partial^2}{\partial x^2} (W(x, \xi)P(x, t|x_0, t_0)) - \dots] d\xi - \left(\int W(x, -\xi)d\xi \right) P(x, t|x_0, t_0). \end{aligned}$$

Como el primer término y el último son iguales (cambiando ξ por $-\xi$ e invirtiendo los límites de integración), resulta:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t|x_0, t_0) = \sum_{\nu=1}^{\infty} \frac{(-1)^\nu}{\nu!} \frac{\partial^\nu}{\partial x^\nu} \alpha_\nu(x) P(x, t|x_0, t_0),$$

con $\alpha_\nu(x) = \int \xi^\nu W(x, \xi)d\xi$. Este resultado corresponde a la *expansión de Kramers-Moyal* de la ecuación maestra [15]. Hasta el momento solo se reescribió la ecuación maestra; sin embargo existen situaciones en las cuales, para $\nu > 2$, los α_ν son nulos o despreciables. En ese caso se obtiene la *ecuación de Fokker-Planck*:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P(x, t|x_0, t_0) = & - \frac{\partial}{\partial x} \alpha_1(x) P(x, t|x_0, t_0) + \\ & + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \alpha_2(x) P(x, t|x_0, t_0). \end{aligned} \quad (3.1.5)$$

Por último se menciona que existe una relación entre la *ecuación de Langevin* (ec. 3.0.1) y la *ecuación de Fokker-Planck*. Si la ecuación de Langevin unidimensional es:

$$\dot{x} = \frac{dx(t)}{dt} = f(x(t), t) + g(x(t), t)\xi(t), \quad (3.1.6)$$

donde $\xi(t)$ es un *ruido blanco* con media cero $\langle \xi(t) \rangle = 0$ y autocorrelación $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = \delta(t - t')$. La correspondiente ecuación de Fokker-Planck para la probabilidad de transición

$P(x, t|y, s)$ asociada con el proceso estocástico regido por la ec. 3.1.6 es:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P(x, t|y, s) = & -\frac{\partial}{\partial x} \{f(x, t)P(x, t|y, s)\} + \\ & + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} \{g(x, t)^2 P(x, t|y, s)\} \end{aligned} \quad (3.1.7)$$

3.2 Métodos de integral de caminos para procesos estocásticos

Se considera el caso de procesos markovianos que pueden describirse a través de una ecuación de Langevin o Fokker-Planck como las ec. 3.1.6 o 3.1.7. La forma general de la ecuación que se considera es:

$$\dot{q} = f(q, t) + g(q, t)\xi(t) \quad (3.2.1)$$

donde $f(q, t)$ y $g(q, t)$ son funciones (suaves) conocidas, y $\xi(t)$ es un ruido blanco gaussiano con media cero y correlación $\delta(t - t')$. La densidad de probabilidad $P(q, t|q', t')$ satisface la ecuación de Chapman-Kolmogorov ($t_1 < t_2 < t_3$)

$$P(q_3, t_3|q_1, t_1) = \int_{-\infty}^{\infty} dq_2 P(q_3, t_3|q_2, t_2) P(q_2, t_2|q_1, t_1). \quad (3.2.2)$$

Esta ecuación permite, al hacer una partición del intervalo temporal en N pasos, $t_0 < t_1 < \dots < t_f$, con $t_j = t_0 + j(t_f - t_0)/N$, obtener una representación de integral de caminos para el propagador. Con esta partición, se puede repetir la ec. 3.2.2 y escribir:

$$P(q_f, t_f|q_0, t_0) = \int_{-\infty}^{\infty} dq_1 dq_2 \dots dq_{N-1} P(q_f, t_f|q_{N-1}, t_{N-1}) \dots P(q_1, t_1|q_0, t_0). \quad (3.2.3)$$

La última expresión puede interpretarse como una integración sobre todos los posibles caminos que el proceso puede atravesar (correspondientes a los diferentes valores de la secuencia $q_0, q_1, \dots, q_N = q_f$). Para obtener la representación más convencional de la integral de caminos se necesita conocer la forma del *propagador de tiempo corto* $P(q_{j+1}, t_{j+1}|q_j, t_j)$.

Para poder encontrar una expresión que permita realizar cálculos se considera la versión discretizada de la ecuación de Langevin, para el caso particular de $g(q, t) = 1$ y $f(q, t) = f(q)$ (independiente de t).

$$q_{j+1} - q_j = \{\alpha f(q_{j+1}) + (1 - \alpha)f(q_j)\}\epsilon + |W_{j+1} - W_j| \quad (3.2.4)$$

donde $\epsilon = (t_f - t_0)/N$, y $W_j = W(t_j)$ es el proceso de Wiener (solo formalmente, $dW(t) \approx \xi(t)dt$). El parámetro α , $0 \leq \alpha \leq 1$, es arbitrario; las elecciones más usuales son $\alpha = 0$ (*esquema de Ito*) y $\alpha = \frac{1}{2}$ (*esquema de Stratonovich*). La probabilidad de que:

$$W(t_0) = 0; W_1 < W(t_1) < W_1 + dW_1; \dots; W_N < W(t_N) < W_N + dW_N$$

está dada por [15]:

$$P(W_j)\Delta W_j = \prod_{j=1}^N \frac{dW_j}{(4\pi\epsilon D)^{1/2}} \exp \left\{ -\frac{1}{4D\epsilon} \sum_j (W_j - W_{j-1})^2 \right\}. \quad (3.2.5)$$

Se quiere conocer la probabilidad en el espacio q , por lo cual se debe hacer un cambio de variables en la probabilidad de la ec. 3.2.5. Se necesita calcular entonces el jacobiano de la transformación entre dos conjuntos de variables estocásticas, $\{W_j\} \rightarrow \{q_j\}$. Para

encontrarlo se escribe la ec. 3.2.4 como:

$$W_j = q_j - q_{j-1} - \{\alpha f(q_j) + (1 - \alpha)f(q_{j-1})\}\epsilon + W_{j-1}.$$

El jacobiano está dado por:

$$J = \det \left(\frac{\partial W_j}{\partial q_k} \right) = \prod_{j=1}^N \left(1 - \epsilon \alpha \frac{df(q_j)}{dq_j} \right)$$

Para $\epsilon \rightarrow 0$, puede aproximarse por:

$$J = \exp \left\{ -\epsilon \alpha \sum \frac{df(q_j)}{dq_j} \right\}$$

Recordando que $P(\{q_j\}) = JP(\{W_j\})$, y tomando en cuenta que la probabilidad condicional $P(q, t|q_0, t_0)$ está dada por la suma sobre todas las posibles trayectorias, se obtiene:

$$P(q, t|q_0, t_0) = \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} \left(\frac{1}{4\pi\epsilon D} \right)^{N/2} dW_1 \dots dW_N \delta(q_f - q_N) \exp \left\{ -\frac{1}{4D\epsilon} \sum_j (W_j - W_{j-1})^2 \right\}. \quad (3.2.6)$$

Reemplazando la ec. 3.2.4 en la ec. 3.2.6 y tomando el límite continuo ($\epsilon \rightarrow 0, N \rightarrow \infty$), los diferentes términos en la exponencial resultan ser:

$$\begin{aligned} \lim_{N \rightarrow \infty, \epsilon \rightarrow 0} \epsilon \alpha \sum_j \frac{df(q_j)}{dq_j} &\longrightarrow \alpha \int_{t_0}^t ds \frac{df(q(s))}{dq}, \\ \lim_{N \rightarrow \infty, \epsilon \rightarrow 0} \frac{\epsilon}{2} \sum_j (\alpha f(q_{j+1}) + (1 - \alpha f(q_j)))^2 &\longrightarrow \frac{1}{2} \int_{t_0}^t ds f(q(s))^2, \\ \lim_{N \rightarrow \infty, \epsilon \rightarrow 0} \frac{\epsilon}{2} \sum_j \left(\frac{q_{j+1} - q_j}{\epsilon} \right)^2 &\longrightarrow \frac{1}{2} \int_{t_0}^t ds \dot{q}(s)^2, \\ \lim_{N \rightarrow \infty, \epsilon \rightarrow 0} \sum_j (q_{j+1} - q_j)(\alpha f(q_{j+1}) + (1 - \alpha)f(q_j)) &\longrightarrow \alpha \int_{t_0}^t dq f(q(s)). \end{aligned}$$

Entonces puede escribirse:

$$P(q, t|q_0, t_0) = \int \mathcal{D}[q(t)] \exp \left\{ -\int_{t_0}^t ds \mathcal{L}[q(s), \dot{q}(s)] \right\}, \quad (3.2.7)$$

donde

$$\mathcal{L}[q(s), \dot{q}(s)] = \frac{1}{4D} (\dot{q}(s) - f(q(s)))^2 + \alpha \frac{df(q(s))}{dq} \quad (3.2.8)$$

es el *lagrangiano estocástico*. En la ec. 3.2.7, $\mathcal{D}[q]$ corresponde al diferencial del camino, es decir, a la expresión continua de la productoria discreta de diferenciales en la ec. 3.2.6. También se puede identificar la *acción estocástica* a través de:

$$\mathcal{S}[q(t)] = \int_{t_0}^t ds \mathcal{L}[q(s), \dot{q}(s)], \quad (3.2.9)$$

lo que permite escribir a la ec. 3.2.7 como:

$$P(q, t|q_0, t_0) = \int \mathcal{D}[q(t)] \exp \{ -\mathcal{S}[q(s), \dot{q}(s)] \}. \quad (3.2.10)$$

Por último se muestran los resultados que pueden obtenerse con este formalismo para un caso particular de proceso estocástico, el *proceso de Ornstein-Uhlenbeck*. Este proceso está regido por la siguiente ecuación de Langevin:

$$\dot{x}(t) + ax(t) - \sqrt{D}\eta(t) = 0$$

con la condición inicial $x(0) = y$. El resultado para el valor medio es $\langle x(t) \rangle = ye^{-a(t-t_0)}H(t-t_0)$ ($H(t)$ es la función escalón) y para la covarianza es $\langle x(t)^2 \rangle = \frac{D}{2a}(1 - e^{-2at})$ [16].

En adelante se estudiará un problema relacionado con la iniciación del potencial de acción en el modelo de HH, y cómo el ruido de fondo sináptico afecta la distribución de tiempos de duración de esa etapa inicial.

3.3 Iniciación del potencial de acción en el modelo de Hodgkin-Huxley

3.3.1 Antecedentes

Naundorf et al. descubrieron que características claves de la dinámica de la iniciación del spike -como la rapidez de inicio y la variabilidad de los potenciales de inicio- no pueden ser explicadas a partir del modelo de HH. Para ello analizaron neuronas corticales *in vivo*, *in vitro* y modelos computacionales [18]. Lo que encontraron fue que la rapidez de inicio del spike en las neuronas estudiadas es diez veces mayor que la predicha por el modelo de HH, tanto para las células *in vivo* como para las *in vitro* (Fig. 3.1). Además observaron que la variación de los potenciales para los cuales comienza el spike es del orden de 10 mV para las células medidas, mientras que en las simulaciones del modelo de HH esta variación es menor a 2 mV . Más aún, en el modelo de HH la correlación entre rapidez de inicio y el potencial de inicio es positiva, mientras que los resultados experimentales mostraron una correlación negativa entre estas cantidades.

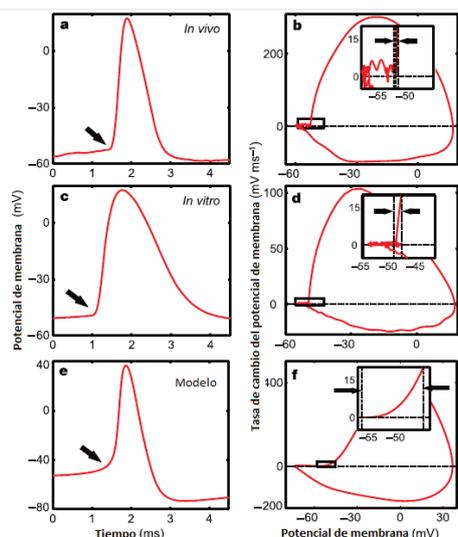


FIGURA 3.1. Dinámicas de la iniciación del potencial de acción en neuronas neocorticales y en un modelo de tipo HH para las mismas neuronas. **a.** Potencial de acción en una neurona de la corteza visual de un gato *in vivo*. Las flechas muestran el inicio del potencial de spike. **b.** Diagrama de fases (dV/dt versus V) del potencial de acción **a.** Está ampliado el comportamiento durante el inicio del spike. **c,d.** Spike de una neurona de la corteza visual de gato *in vitro*. **e,f** Spike para un modelo de tipo HH de una neurona neocortical. (Figura adaptada de [18])

Los autores proponen como explicación un modelo basado en la acción cooperativa de los canales de sodio. Esta característica de los canales de sodio sería la que explique las diferencias con el modelo de HH, en el cual los canales se abren y cierran de manera independiente unos de otros.

La rapidez de inicio de los spikes es un fenómeno robusto, presente durante la actividad espontánea y la inducida. En la Fig. 3.1, el spike está representado como una trayectoria cerrada en el diagrama de fases dV/dt versus V . Se identifica el inicio del spike con el punto en el cual $dV/dt = 10 \text{ mV ms}^{-1}$; usando este criterio se determinan el tiempo y el potencial de iniciación del spike.

3.3.2 Modificación del modelo de Hodgkin-Huxley

No obstante que el modelo de Naundorf et al. predice estas características no apreciables con un modelo de tipo HH, otros autores propusieron una explicación alternativa. En 2009, Colwell et al. [19] propusieron una explicación basada en un modelo de tipo HH con un término estocástico debido a la actividad sináptica de fondo. Para ello utilizaron el formalismo de integral de caminos para derivar una fórmula analítica que relaciona la rapidez de inicio con el potencial de inicio.

La cantidad que interesa conocer es la densidad de probabilidad de que el umbral de voltaje sea alcanzado en un tiempo T .

La dinámica del potencial de membrana V de una sección de la neurona está dada por:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_M - g_L(V - E_L) - \frac{1}{A} I_{sin} \quad (3.3.1)$$

donde

$$\begin{aligned} I_{Na} &= \bar{g}_{Na} P_{Na}(V, t)(V - E_{Na}), \\ I_K &= \bar{g}_K P_K(V, t)(V - E_K), \\ I_M &= \bar{g}_M P_M(V, t)(V - E_M), \\ I_{sin} &= g_e(t)(V - E_e) + g_I(t)(V - E_I). \end{aligned}$$

C_m es la capacitancia de la membrana, g_x es la conductancia máxima de los canales de tipo x , P_x es la probabilidad de que un canal de tipo x esté abierto, E_x es el potencial de reposo para el canal de tipo x . Los subíndices Na , K y M hacen referencia a los canales de sodio, potasio y potasio tipo M respectivamente. Una corriente de pérdida es incluida, con conductancia g_L y potencial de inversión E_L . A es el área de la membrana, mientras que I_{sin} es la corriente resultante de la actividad sináptica de fondo.

La actividad sináptica de fondo típicamente es modelada asumiendo que las conductancias sinápticas son estocásticas y consisten en una conductancia excitatoria (g_e) con potencial de inversión E_e y en una inhibitoria (g_I) con potencial de inversión E_I . Las conductancias $g_e(t)$ y $g_I(t)$ son modeladas por ruidos gaussianos blancos, con coeficientes de difusión de ruido D_e y D_I respectivamente.

Como se mencionó antes, se define el umbral de voltaje como aquel valor del potencial de membrana V para el cual $dV/dt = \sigma = 10 \text{ mV ms}^{-1}$. Debido al fondo sináptico estocástico, hay una distribución de voltajes en el cual el umbral de voltaje es alcanzado.

En la iniciación del potencial de acción, solo se necesita considerar la dinámica de los canales de sodio; esto es debido a que los canales de potasio responden más lentamente al

voltaje V . Además, cerca del umbral la probabilidad de que el canal de sodio esté abierto depende solo del voltaje de membrana V . Es decir: $P_{Na}(V, t) = P_{Na}(V)$. Bajo estas hipótesis:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_{Na} P_{Na}(V)(V - E_{Na}) - (\bar{g}_K + \bar{g}_M)(V - E_K) - g_L(V - E_L) - \frac{1}{A} I_{sin}$$

El potencial de acción ocurre cuando V alcanza V^* , donde V^* es un equilibrio inestable de la ecuación anterior en ausencia de ruido. Debajo de V^* el potencial de membrana se relaja hasta su potencial de reposo, y por encima de V^* se puede disparar un spike.

Para estudiar la dinámica cerca del umbral, se escribe $V = V^* + x$ y se expande la ecuación a primer orden en x , obteniendo

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax + \eta(t), \\ a &= -\frac{1}{C_m} (\bar{g}_{Na} \frac{dP_{Na}(V^*)}{dV} (V^* - E_{Na}) + \bar{g}_{Na} P_{Na}(V^*) + (\bar{g}_K + \bar{g}_M + g_L)), \\ \eta(t) &= -\frac{1}{AC_m} I_{sin}(V^*) = \frac{1}{AC_m} (g_e(t)(V^* - E_e) + g_I(t)(V^* - E_I)). \end{aligned}$$

Con las hipótesis hechas más arriba, el parámetro a (que es la rapidez de inicio) resulta independiente del tiempo.

Cerca del umbral el fondo sináptico es una fuente de ruido gaussiano de color (proceso de Ornstein-Uhlenbeck) con una constante de difusión caracterizada por:

$$D = \frac{1}{A^2 C_m^2} (75^2 D_I + V^{*2} (D_I + D_e)).$$

Aquí se usaron los valores $E_e = 0mV$ y $E_I = -75mV$ [20].

El umbral de voltaje es aquel para el cual $\dot{x} = \sigma$. Debido a la fuente de ruido η existe un rango de valores de x para el cual esta condición se cumple ($x = \frac{\sigma - \eta(t)}{a}$).

Se consideran trayectorias $x(t)$ sujetas a las condiciones de contorno $x(0) = 0$ (es decir $V(0) = V^*$) y $\dot{x}(T) = \sigma$ ($\dot{V}(T) = \sigma$), donde T es el tiempo en el cual el voltaje alcanza el valor umbral. Existe una distribución de tiempos T en el cual se llega a este voltaje. También, para un dado T , hay una distribución de tensiones $x(T)$ que las trayectorias pueden alcanzar en un tiempo T . Esta distribución está caracterizada por una media $x_*(T)$ y por una varianza $\delta x(T)^2$. La varianza total del voltaje umbral está dada por:

$$S^2 = \int P(T) x(T)^2 dT - \left(\int P(T) x(T) dT \right)^2 + \int P(T) E[\delta x(T)^2] dT \quad (3.3.2)$$

donde $P(T)$ es la probabilidad de que el voltaje umbral ocurra a tiempo T , y $E[]$ denota el valor de expectación. Los primeros dos términos constituyen la varianza de los valores medios $x_*(T)$ que ocurren debido al rango de tiempos T en los cuales la condición de umbral es alcanzada. El último término suma la varianza de voltajes $x(T)$ capaces de ser alcanzada alrededor del valor medio $x_*(T)$. Colwell et al. utilizan esta expresión para encontrar una relación, entre la variación de los umbrales de voltaje (S) y la rapidez de inicio (a), que permita explicar los resultados de Naundorf et al. En este trabajo solo se calculará $P(T)$, que es la cantidad de interés.

Para continuar, se usa el hecho de que la fuente de ruido $\eta(T)$ es gaussiana con varianza D , con lo cual la densidad de probabilidad $Q(\eta)$ para una dada realización del ruido entre $0 \leq t \leq T$ es:

$$Q[\eta] \propto e^{-\frac{1}{4D} \int_0^T \eta(s)^2 ds}$$

Esto lleva a una formulación de integral de caminos de la probabilidad de realizar una trayectoria particular $x(T)$ con $0 \leq t \leq T$. Se tiene $\eta = \frac{dx}{dt} - ax$. Entonces:

$$Q[x] \propto \int e^{-\frac{1}{4D} \int_0^T (\frac{dx}{dt} - ax)^2 dt} \mathcal{D}x(t)$$

La integral se realiza sobre todos los posibles caminos que puede tomar $x(t)$ entre $t = 0$ y $t = T$. Algunos caminos son más probables que otros; la aplicación de la ecuación de Euler-Lagrange muestra que la trayectoria más probable x_* es el punto silla, que minimiza $\int_0^T (\frac{dx}{dt} - ax)^2 dt$ (al ser la densidad de probabilidad proporcional a la exponencial negativa de esta integral, la trayectoria que minimice esta integral maximizará la probabilidad) sujeto a $x(0) = 0$ y $\dot{x}(T) = \sigma$, y entonces satisface $\ddot{x} - a^2x = 0$.

La solución para la trayectoria más probable es:

$$x_*(t) = \frac{\sigma \sinh(at)}{a \cosh(aT)}$$

Entonces resulta, para la densidad de probabilidad de que esta trayectoria ocurra:

$$Q[x_*] = \frac{C_0}{\sqrt{2\pi D}} \exp \left\{ \frac{\sigma^2}{8aD \cosh(aT)^2} (e^{-2aT} - 1) \right\} \quad (3.3.3)$$

Puede reescribirse la expresión definiendo los parámetros $\lambda = \frac{\sigma}{\sqrt{Da}}$ y $\tau = aT$. Como $x_*(T)$ es una función monótona de T (y por ende de τ), se puede transformar esta Q en la densidad de probabilidad de que el umbral V^* sea alcanzado en un tiempo T :

$$P[\tau] = \frac{C_1}{a \cosh(\tau)^2} \exp \left\{ \frac{\lambda^2}{8 \cosh(\tau)^2} (e^{-2\tau} - 1) \right\} \quad (3.3.4)$$

En el capítulo 5 se utilizará este modelo de HH con ruido sináptico para caracterizar las dinámicas para diferentes niveles de ruido (en este caso para diferentes valores de D y de σ) usando cuantificadores basados en la teoría de la información, que serán introducidos en el capítulo 4. Esto permitirá esbozar una conexión entre sistemas dinámicos, teoría de la información y el formalismo de integral de caminos para investigar sistemas neuronales.

Medidas estadísticas de poblaciones neuronales

La hipótesis central de la neurociencia teórica es que el cerebro computa. Es decir, es aceptado que el cerebro es un sistema dinámico cuyas variables de estado codifican información sobre el mundo exterior. La computación es entonces igual a la codificación más la dinámica. Entonces, para la detección de cambios sutiles en la dinámica del cerebro se vuelve importante investigar la dinámica de las interacciones funcionales entre las neuronas.

Es posible medir las respuestas, en forma de spikes, de neuronas individuales; estas medidas permiten entender mecanismos y funciones dentro de la corteza cerebral. El desarrollo de arreglos de microelectrodos permite registrar al mismo tiempo la actividad de varias neuronas. Esto constituye un método importante para estudiar interacciones entre poblaciones de neuronas. En el campo de la neurofisiología experimental, una de las magnitudes más usadas para estudiar la dinámica de una red de neuronas es el potencial de membrana como función del tiempo.

Como se mencionó en el capítulo 2, las neuronas disparan spikes cuando están cerca de una bifurcación del reposo a la actividad de disparo, y es el delicado equilibrio entre ruido, corrientes dinámicas y condición inicial lo que determina el diagrama de fases de la actividad neural. Por ello la detección de cambios dinámicos en los sistemas complejos es una de las tareas más relevantes en neurociencia. Debido a la aparición de ruido y ‘artefactos’ de diversas formas, no es sencillo usualmente obtener información confiable a partir de una serie de medidas. Esto es, las medidas de actividad cerebral están caracterizadas por un conjunto de variables dinámicas que son ruidosas, no estacionarias, no lineales y están plagadas de discontinuidades temporales, lo cual hace extremadamente difícil su caracterización en un simple diagrama de fases.

A. N. Kolmogorov [23] y J. G. Sinai [24] hicieron de la Teoría de la Información una herramienta muy útil para el estudio de sistemas dinámicos, los cuales son representados por secuencias temporales de mediciones comúnmente llamadas ‘series temporales’. El estudio de estas es de suma relevancia para un amplio rango de dominios de investigación, como es indicado por la variedad de series temporales estudiadas en diferentes áreas de la ciencia. Durante las últimas décadas, la caracterización estadística de sistemas determinísticos ha iluminado muchos aspectos complejos del comportamiento dinámico de los mismos sobre la base de conceptos tales como: entropía métrica, exponente de Lyapunov (muy útil para medir caos en sistemas de baja dimensionalidad), dimensión fractal, entre otros [25, 26].

Bandt y Pompe propusieron un método muy simple y robusto para analizar series temporales (basado en el conteo de patrones ordinales) al introducir el concepto de entropía de permutación para cuantificar la complejidad de un sistema detrás de una serie

temporal [27]. En este método las estructuras ordinales de la serie temporal son consideradas, en lugar de los valores de la misma. Es importante destacar que la aplicación de la metodología de Bandt y Pompe para series temporales de potenciales de membrana no ha sido exhaustivamente investigada. Nuestra propuesta es utilizar la metodología de permutación de Bandt y Pompe para la evaluación de la función de distribución de probabilidad asociada a la serie temporal con el fin de caracterizar la dinámica de la actividad neural, en combinación con técnicas de sistemas dinámicos y metodologías estocásticas.

El esquema del capítulo es el siguiente: primero se explican los tres cuantificadores utilizados en este trabajo (entropía de Shannon, información de Fisher y complejidad), y luego se desarrolla la metodología de Bandt-Pompe, para finalmente mencionar las aplicaciones de dicha metodología a mapas caóticos particulares.

4.1 Entropía de Shannon

Se puede definir un cuantificador de Teoría de la Información como una medida que permite caracterizar alguna propiedad de la función de densidad de probabilidad (FDP) asociada con estas series temporales. La entropía, como una medida de la incerteza, es el ejemplo más importante de estos cuantificadores.

Dada una serie temporal $\chi(t) \equiv \{x_t; t = 1, \dots, M\}$, un conjunto de M medidas del observable y la asociada FDP, dada por $P \equiv \{p_j; j = 1, \dots, N\}$ con $\sum_{j=1}^N p_j = 1$ y el número N de posibles estados del sistema bajo estudio, la medida logarítmica de información de Shannon está definida por:

$$S[P] = - \sum_{j=1}^N p_j \ln(p_j). \quad (4.1.1)$$

Esta funcional es igual a cero cuando es posible predecir con total certeza cuál de los posibles resultados j , cuyas probabilidades están dadas por p_j , tomará lugar. El conocimiento del proceso resultante, descrito por esta distribución de probabilidad, es máximo en esta instancia. En contraste, este conocimiento es mínimo para la distribución uniforme $P_e = p_j = 1/N, \forall j = 1, \dots, N$. Puede entonces definirse la entropía de Shannon normalizada: $\mathcal{H}[P] = S[P]/S_{max}$, donde $S_{max} = \ln(N)$. De esa forma $0 \leq \mathcal{H} \leq 1$.

La entropía de Shannon S es una medida de ‘carácter global’ ya que no es sensible a cambios leves (pequeñas perturbaciones en los valores de p_j) o reordenamiento de las componentes de la FDP.

4.2 Medida de información de Fisher

Dada una FDP $f(x)$, se define la medida de información de Fisher de la siguiente manera:

$$F[f] = \int \frac{|\vec{\nabla} f(x)|^2}{f(x)} dx \quad (4.2.1)$$

que constituye una medida del contenido del gradiente de la distribución f (FDP continua), por lo cual es sensible incluso a perturbaciones muy localizadas.

La información de Fisher está bien definida como medida de información porque cumple la cota de Cramér-Rao:

$$\text{var}(\hat{\theta}) \geq \frac{1}{F(\theta)} \quad (4.2.2)$$

Esta cota establece que la inversa multiplicativa de la información de Fisher de un parámetro θ , $F(\theta)$, es una cota inferior para la varianza de un estimador insesgado del parámetro (denotado mediante $\hat{\theta}$).

La medida de información de Fisher puede ser interpretada como una medida de la calidad del proceso de estimación de un parámetro, como la cantidad de información que puede extraerse de un conjunto de medidas, o como una medida del estado de desorden de un sistema o fenómeno. La presencia del operador gradiente implica una sensibilidad de este cuantificador a pequeñas perturbaciones de la FDP, por eso este cuantificador se dice ‘local’.

Por ejemplo, para distribuciones gaussianas, el valor medio del gradiente cuantifica cuan dispersa o sesgada es la campana. Por lo tanto la cantidad $F[f]$ disminuye a medida que nos acercamos a la equiprobabilidad, llegando a cero para esta última. Es decir, a mayor dispersión, menor gradiente.

Mientras que la entropía de Shannon decrece con distribuciones asimétricas, la información de Fisher se incrementa en ese caso. Si el sistema está en un estado muy ordenado y entonces está descrito por una FDP muy angosta, su entropía de Shannon será $S \sim 0$ y la medida de información de Fisher $F \sim F_{max}$. Por otro lado, cuando el sistema bajo estudio está en un estado muy desordenado tiene una FDP casi uniforme y $S \sim S_{max}$, mientras que $F \sim 0$. S_{max} y F_{max} son los valores máximos de la entropía de Shannon y de la información de Fisher, respectivamente. Se observa entonces que el comportamiento de la información Fisher es contrario al de la entropía de Shannon.

Para una distribución de probabilidades discreta $P = \{p_i; i = 1, \dots, N\}$, normalizada, siendo N el número total de estados del sistema, la discretización de la información de Fisher, a partir de la ec. 4.2.1, resulta ser:

$$F[P] = \sum_{i=1}^{N-1} \frac{(p_{i+1} - p_i)^2}{p_i} \quad (4.2.3)$$

a partir de la cual se aprecian claramente las características locales, ya que bajo cualquier reordenamiento de los p_i de la distribución P , la medida $F[P]$ los detecta mediante la resta en el numerador, mientras que la entropía $S[P]$ dada por la ec. 4.1.1 permanece invariante. Dicha aproximación resulta indeterminada en el caso de que $p_i = 0$, ya que se anula el denominador en la ec. 4.2.3 .

Para evitar esta indeterminación, se define una discretización alternativa, en la cual se reemplaza el denominador p_i por un promedio $(p_{i+1} + p_i)/2$ de dos probabilidades contiguas, de tal manera que disminuye la posibilidad de encontrar ceros en el denominador[30]. Esta información de Fisher discreta es:

$$F[P] = \frac{1}{4} \sum_{i=1}^{N-1} 2 \frac{(p_{i+1} - p_i)^2}{p_{i+1} + p_i}.$$

Esta información está normalizada, alcanzando su valor máximo (la unidad) cuando casi todos los p_i son cero, salvo algunos aislados. En el caso en que $p_i = p_{i+1} = 0$ (denominador nulo) se elige descartar ese término. Es decir, anular el i -ésimo término si $p_i = p_{i+1} = 0$.

Otra posible manera de obtener la información de Fisher para una FDP discreta fue propuesta por Dehesa et al.[31] y tiene la siguiente forma:

$$F[P] = 4 \sum_{i=1}^{N-1} (\sqrt{p_{i+1}} - \sqrt{p_i})^2. \quad (4.2.4)$$

4.3 Complejidad estadística

La medida de complejidad estadística caracteriza la distribución de probabilidad P asociada con la serie temporal generada por el sistema dinámico bajo estudio. Cuantifica no solo la aleatoriedad, sino también la presencia de estructuras correlacionadas.

Para entender el concepto de complejidad estadística se consideran dos casos, los cuales se dice que no tienen complejidad. El primero es un sistema completamente ordenado (un cristal por ejemplo) o que exhibe movimiento periódico. El otro ejemplo es un proceso totalmente aleatorio, descrito por una FDP uniforme (una señal de ruido blanco o un gas ideal). En el primer caso se observa una clara estructura, mientras que el segundo caso carece completamente de ella. Entonces se relaciona el concepto de complejidad a una posible estructura escondida o a patrones que caracterizan la dinámica que emerge desde un sistema. Se tomará a la complejidad estadística como indicador de un cierto ‘orden’.

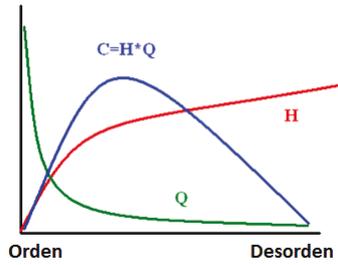


FIGURA 4.1. Esquema de la forma de la complejidad para diferentes distribuciones de probabilidad.

Existe una forma funcional que sirve como medida de complejidad, y que cumple con el requisito de anularse en los dos casos vistos anteriormente (Fig. 4.1). Se toma a esta funcional como el producto entre una distancia a la distribución uniforme y la entropía de Shannon. La complejidad LMC se define como el producto de una distancia euclidéa entre la FDP a analizar P y la FDP uniforme P_e con la entropía de Shannon normalizada $\mathcal{H}[P]$ [29]. Esta cantidad se anula cuando $P = P_e$ (sistema completamente aleatorio) y cuando $\mathcal{H}[P] = 0$ (sistema totalmente ordenado), Fig. 4.2. Entre el orden perfecto y el completo desorden, la complejidad puede caracterizarse por un cierto grado de organización, estructura, memoria, regularidad, simetría y patrones.

Existen ciertos problemas con la elección de esta distancia euclidéa (correcta asignación de valores entre dinámicas caóticas y periódicas, mayor sensibilidad y compatibilidad con los exponentes de Lyapunov), por lo cual otros autores reemplazaron esta distancia por otras medidas de distancia, tales como la de Wootters, la relativa de Kullback y la divergencia de Jensen-Shannon. La complejidad que utiliza la distancia de Jensen-Shannon se conoce como **complejidad MPR**. Fue introducida por Martin, Plastino y Rosso [21].

Esta complejidad MPR (Fig. 4.1) puede expresarse como:

$$C[P] = Q_J[P, P_e] \mathcal{H}[P], \quad (4.3.1)$$

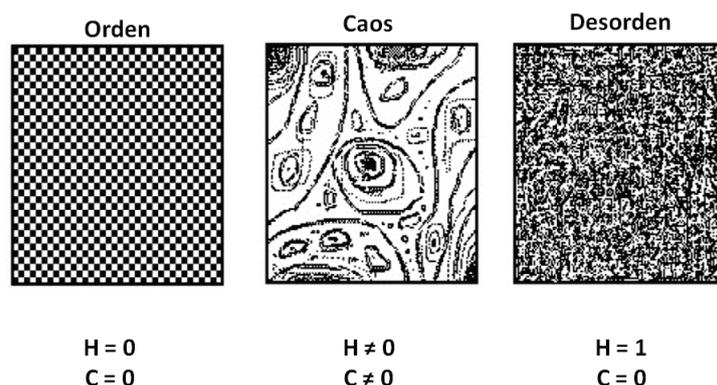


FIGURA 4.2. Ejemplos de tres situaciones de diferente complejidad: orden, caos y desorden. Se observa que para la FDP uniforme y para la formada por un solo evento, se anula C .

donde P es la FDP asociada a la serie temporal, P_e es la distribución equiprobable, $\mathcal{H}[P] = S[P]/S_{max}$ es la entropía de Shannon normalizada (S_{max} es la entropía de la distribución uniforme) y $Q_J[P, P_e]$ es el *desequilibrio*, una distancia entre P y la distribución equiprobable P_e :

$$Q_J[P, P_e] = Q_0 J[P, P_e],$$

con $J[P, P_e] = S\left[\frac{P+P_e}{2}\right] - S[P]/2 - S[P_e]/2$ la divergencia de Jensen-Shannon y Q_0 una constante de normalización ($0 \leq Q_J \leq 1$) igual a la inversa del valor máximo posible de $J[P, P_e]$ [67, 22]. Este valor es obtenido cuando uno de los componentes de P , digamos p_m , es igual a uno y los restantes son nulos.

Una manera muy útil de caracterizar a las series temporales generadas por la dinámica del sistema es a través de la utilización de planos en los cuales se grafiquen algún cuantificador en función de otro. A estos planos se los llamará *planos informativos* [67, 61].

4.4 Planos informativos

La complejidad estadística, ec. 4.3.1, es una función no trivial de la entropía puesto que depende de dos distribuciones de probabilidad diferentes, la correspondiente al sistema bajo estudio (P) y la FDP uniforme (P_e). Por ende, para un dado valor de \mathcal{H} existe un rango de posibles valores de C , lo que muestra que la complejidad estadística otorga información adicional que las medidas entrópicas no detectan.

Si pensamos en la segunda ley de la Termodinámica ($d\mathcal{H}/dt \geq 0$), podemos pensar a \mathcal{H} como un indicador de la evolución temporal, o *flecha del tiempo*. Por lo tanto la evolución temporal de la complejidad puede ser descripta por un diagrama de C versus \mathcal{H} .

La localización de sistemas dinámicos en el plano informativo entropía-complejidad, denotado por $\mathcal{H} \times C$, ha sido utilizada en el estudio y visualización de cambios en la dinámica del sistema debido a variaciones de los parámetros característicos del mismo. En ese sentido, cabe destacar que para un dado valor de la entropía, la complejidad está acotada por arriba y por debajo, restringiendo los posibles valores de C en el plano entropía-complejidad. Este plano está basado en características globales de la FDP bajo estudio, ya que muestra solo dos cuantificadores globales.

El plano $\mathcal{H} \times F$ está basado en características globales y locales de la FDP, con lo cual otorga información adicional a la del plano $\mathcal{H} \times C$. El rango de este plano es $[0, 1] \times [0, 1]$.

En particular un plano equivalente, donde se grafica una funcional de la entropía versus la información de Fisher, fue utilizado por C. Vignat y J.F. Bercher para detectar falta de estacionariedad de una señal compleja [32].

Otro plano usado es $C \times F$. Estos tres planos de información han mostrado ser útiles para diferenciar sistemas caóticos y determinísticos, para visualización y caracterización de diferentes regímenes dinámicos cuando los parámetros del sistema varían, para estudiar saturación de información en redes neuronales y para caracterizar el desarrollo del cerebro en pollos[33].

4.5 Determinación de la distribución de probabilidad usando el enfoque de Bandt-Pompe

Queda claro que para poder utilizar todos los cuantificadores vistos se necesita conocer la función de densidad de probabilidad P asociada al sistema dinámico o serie temporal bajo estudio. No existe un procedimiento unívoco para determinar la FDP más adecuada; entre los varios métodos podemos mencionar: conteo de frecuencias de aparición, estadística basada en amplitudes, secuencias simbólicas binarias, análisis de Fourier y transformada wavelet, entre otros. La aplicación de cada uno de ellos depende de las características de las series temporales, como pueden ser estacionariedad, longitud de la serie, variación de parámetros característicos, nivel de ruido en las mediciones, etc. Estas metodologías no son equivalentes en su capacidad para discernir todos los detalles relevantes, aunque sí capturan los aspectos globales de las series temporales bajo estudio.

Bandt y Pompe (BP) introdujeron una metodología para evaluar la FDP asociada con series temporales escalares usando una técnica de simbolización. Es posible asignar diferentes secuencias simbólicas a una serie temporal $S(t) = \{x_t\}$. Resulta importante considerar si se toma en cuenta o no el orden en el cual los valores x_t aparecen. En el primer caso se dice que la información temporal causal ha sido tomada en cuenta, mientras que en el otro caso se pierde esta causalidad. Entonces, si solo se asigna un símbolo de un alfabeto finito a cada x_t , la consiguiente secuencia simbólica se considera una descripción gruesa no causal de la serie. Por lo tanto la FDP resultante no posee información temporal alguna. La técnica basada en histogramas corresponde a este tipo de asignación.

La causalidad puede ser incorporada en el proceso de estimación que conduce a la obtención de la FDP si, en vez de asignar un solo símbolo a cada x_t , se le asigna ‘palabras’ a un trozo de trayectoria en el espacio de fases. Así, la FDP resultante constituye una descripción gruesa causal del sistema. La metodología de BP corresponde a este tipo de asignación y se considera una de las técnicas simbólicas más simples que incorpora causalidad temporal.

Dada una serie temporal $S(t) = \{x_t; t = 1, \dots, M\}$, con M el número de datos, una dimensión de inmersión (*embedding dimension*) $D^* > 1$ ($D^* \in \mathbb{N}$), y un tiempo de retraso τ , ($\tau \in \mathbb{N}$), a cada tiempo s le asignamos un vector D^* -dimensional (patrón)

$$s \longmapsto (x_{s-(D^*-1)\tau}, x_{s-(D^*-2)\tau}, \dots, x_{s-\tau}, x_s), \quad (4.5.1)$$

que resulta de la evaluación de la serie temporal a los tiempos $s - (D^* - 1)\tau, \dots, s - \tau, s$. Mientras mayor sea el valor de D^* , mayor será la información temporal incorporada en los patrones. Entenderemos por patrón ordinal de orden D^* , relacionado al tiempo s , a la

permutación $\pi = (r_0, r_1, \dots, r_{D^*-1})$ de $(0, 1, \dots, D^* - 1)$ definida por

$$x_{s-r_{D^*-1}\tau} \leq x_{s-r_{D^*-2}\tau} \leq \dots \leq x_{s-r_1\tau} \leq x_{s-r_0\tau}.$$

De esta manera, el vector definido en la ec. 4.5.1 queda representado por el símbolo π . Para evitar ambigüedades se considera $r_i < r_{i-1}$ si $x_{s-r_i\tau} = x_{s-r_{i-1}\tau}$. Esto se justifica si los valores x_t poseen una distribución continua, con lo cual es muy poco probable que aparezcan valores iguales en la serie temporal.

Las frecuencias relativas para cada una de las $D^!$ permutaciones posibles π_i de orden D^* , pueden ser calculadas de acuerdo al número de veces que se encuentra una secuencia reordenada correspondiente a π_i en la serie temporal, dividido por el número total de secuencias:

$$p(\pi_i) = \frac{\#\{s | s \leq M - (D^* - 1)\tau; s \text{ es de tipo } \pi_i\}}{M - (D^* - 1)\tau}.$$

En la última expresión el símbolo $\#$ representa ‘número de veces’. De esta manera se obtiene la distribución de probabilidad de los patrones ordinales $P = \{p(\pi_i), i = 1, \dots, D^*\}$.

Veamos un ejemplo para aclarar la metodología utilizada. Consideremos una serie temporal, de siete valores ($M = 7$), $x = \{1, 2, 3, 9, 18, 7, 10\}$, para la cual se evalúa la FDP de BP para $D^* = 3$ y $\tau = 1$. Los tripletes $(1, 2, 3)$, $(2, 3, 9)$ y $(3, 9, 18)$ representan al patrón $\{0, 1, 2\}$ ya que están en orden creciente. $(9, 18, 7)$ representa $\{1, 2, 0\}$ mientras que $(18, 7, 10)$ representa al patrón $\{2, 0, 1\}$. Entonces las probabilidades asociadas a los $D^! = 6$ patrones posibles son: $p(\{0, 1, 2\}) = 3/5$, $p(\{1, 2, 0\}) = 1/5$, $p(\{2, 0, 1\}) = 1/5$ y $p(\{0, 2, 1\}) = p(\{1, 0, 2\}) = p(\{2, 1, 0\}) = 0/5$.

Entonces, es posible cuantificar la diversidad de los símbolos ordenados (patrones de longitud D^*), derivados de la serie temporal, usando la FDP de BP para calcular la entropía de permutación de Shannon, la información de permutación de Fisher y la complejidad de permutación MPR. Para eso se toman las expresiones de estos cuantificadores para el caso de una FDP discreta, y se toma a las p_i como las probabilidades de tener cierta permutación, $p(\pi)$. Desde luego, la dimensión D^* juega un rol importante en la evaluación de la FDP, ya que determina el número de estados accesibles $D^!$ y también la condición $M \gg D^!$ para la longitud de la serie temporal. Esta condición es requerida para extraer una estadística fidedigna y para poder distinguir correctamente la dinámica determinista y la estocástica. BP sugieren trabajar con $3 \leq D^* \leq 6$ y con $\tau = 1$ (es decir comparar tiempos consecutivos). Sin embargo, otros valores de τ pueden brindar información adicional del sistema. Se ha mostrado recientemente que este parámetro está íntimamente relacionado, cuando es relevante, con las escalas temporales intrínsecas del sistema bajo análisis [34, 69].

El presente análisis simbólico implica una pérdida de la información de las amplitudes de los valores originales de la serie temporal. No obstante, esta metodología logra una reducción de la dificultad hallada en la descripción de un sistema complejo dado, con lo cual se vuelve utilizable para analizar series temporales muy largas con relativa facilidad. La única suposición necesaria es la de *estacionariedad débil*: para $k = D^*$, la probabilidad para $x_t < x_{t+k}$ debe ser independiente de t .

La distribución asociada a los patrones ordinales es invariante con respecto a transformaciones monótonas no lineales. Es decir que corrimientos no lineales o cambios de escala introducidos por el dispositivo de medida no modifican la estimación de los cuantificadores, siendo esta una propiedad significativa si se trabaja con datos experimentales.

Recientemente se utilizó la FDP de permutación de Bandt y Pompe para caracterizar mapas caóticos [28]. En dicho trabajo se consideran 27 mapas caóticos, algunos de ellos ampliamente usados en sistemas dinámicos (por ejemplo el mapa logístico). Estos mapas caóticos se dividen en varios grupos:

- (a) *Mapas no invertibles*: (1) mapa logístico [35]; (2) mapa seno [36]; (3) mapa de carpa [37]; (4) generador de congruencia lineal [38]; (5) mapa cúbico [39]; (6) modelo de población de Ricker [40]; (7) mapa de Gauss [41]; (8) mapa de Cusp [25]; (9) mapa de Pinchers [42]; (10) mapa de Spence [43]; (11) mapa seno-círculo [44].
- (b) *Mapas disipativos*: (12) mapa de Hénon [45]; (13) mapa de Lozi [46]; (14) mapa logístico con retraso [47]; (15) mapa de Tinkerbell [48]; (16) mapa de Burger [49]; (17) mapa cúbico de Holmes [50]; (18) mapa disipativo standard [51]; (19) mapa de Ikeda [52]; (20) mapa de Sinai [53]; (21) mapa de predador-presa discreto [54].
- (c) *Mapas conservativos*: (22) mapa standard de Chirikov [55]; (23) mapa cuadrático con área preservada de Hénon [56]; (24) mapa del gato de Arnold [57]; (25) mapa del hombre de jengibre [58]; (26) mapa de red caótica [59]; (27) mapa caótico tridimensional de Lorenz [60].

Aún cuando esta lista no es exhaustiva, puede tomarse como representativa de los sistemas caóticos comunes. Estos 27 mapas han sido caracterizados en el plano complejidad-entropía (Fig.4.3).

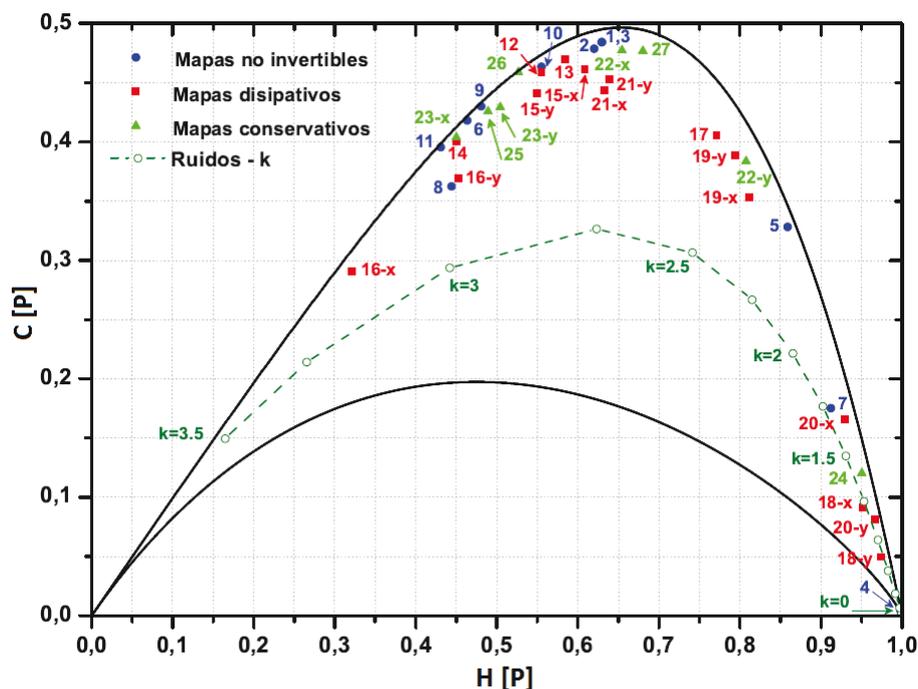


FIGURA 4.3. Localización de los 27 mapas caóticos considerados en el plano de información causal $\mathcal{H} \times C$. La FDP de BP fue evaluada con $D^* = 6$, $\tau = 1$, series temporales con $M = 10^7$ datos. Los números en la gráfica representan la numeración correspondiente a los mapas dada en esta sección. Las letras x e y representan las coordenadas de los mapas para los cuales su representación en el plano es claramente distinguible. Las circunferencias unidas por la línea punteada representan la localización de los procesos estocásticos (ruidos) con espectro de potencia f^{-k} . Las líneas continuas corresponden a las curvas de máxima y mínima complejidad. (Figura adaptada de [28]).

A continuación se describen estos mapas, junto a los valores de sus exponentes de Lyapunov, siguiendo la numeración anterior:

(1) Mapa logístico:

$$X_{n+1} = AX_n(1 - X_n). \quad (4.5.2)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda = \log 2 = 0,693147181\dots$ para $A = 4$ y condición inicial $X_0 = 0, 1$.

(2) Mapa seno:

$$X_{n+1} = A \sin(\pi X_n). \quad (4.5.3)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda \approx 0,689067$ para $A = 1$ y condición inicial $X_0 = 0, 1$.

(3) Mapa de carpa:

$$X_{n+1} = A \min\{X_n, 1 - X_n\}. \quad (4.5.4)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda = \log |A|$ para $A = 2$ y condición inicial $X_0 = 1/\sqrt{2}$.

(4) Generador de congruencia lineal:

$$X_{n+1} = AX_n + BX_n \pmod{C}. \quad (4.5.5)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda = \log |A|$ para $A = 7141, B = 54773, C = 259200$ y condición inicial $X_0 = 0$.

(5) Mapa cúbico:

$$X_{n+1} = AX_n(1 - X_n^2). \quad (4.5.6)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda \approx 1,0986122883$ para $A = 3$ y condición inicial $X_0 = 0, 1$.

(6) Modelo de población de Ricker:

$$X_{n+1} = AX_n e^{-X_n}. \quad (4.5.7)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda \approx 0,384846$ para $A = 20$ y condición inicial $X_0 = 0, 1$.

(7) Mapa de Gauss:

$$X_{n+1} = 1/X_n \pmod{1}. \quad (4.5.8)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda \approx 2,373445$ para la condición inicial $X_0 = 1$.

(8) Mapa de Cusp:

$$X_{n+1} = 1 - A\sqrt{|X_n|}. \quad (4.5.9)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda = 0,5$ para $A = 2$ y condición inicial $X_0 = 0,5$.

(9) Mapa de Pinchers:

$$X_{n+1} = |\tanh[S(X_n - C)]|. \quad (4.5.10)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda \approx 0,467944$ para $S = 2, C = 0,5$ y condición inicial $X_0 = 0$.

(10) Mapa de Spence:

$$X_{n+1} = |\ln X_n|. \quad (4.5.11)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda \rightarrow \infty$ para la condición inicial $X_0 = 0,5$.

(11) Mapa de seno-círculo:

$$X_{n+1} = X_n + \Omega - \frac{K}{2\pi} \sin(2\pi X_n) \pmod{1}. \quad (4.5.12)$$

Exponente de Lyapunov: $\lambda \approx 0,353863$ para $\Omega = 0,5, K = 2$ y condición inicial $X_0 = 0,1$.

(12) Mapa de Hénon:

$$\begin{cases} X_{n+1} = 1 - aX_n^2 + bY_n \\ Y_{n+1} = X_n \end{cases} . \quad (4.5.13)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,41922, \lambda_2 \approx -1,62319$ para $a = 1,4, b = 0,3$ y condiciones iniciales $X_0 = 0, Y_0 = 0,9$.

(13) Mapa de Lozi:

$$\begin{cases} X_{n+1} = 1 - a|X_n| + bY_n \\ Y_{n+1} = X_n \end{cases} . \quad (4.5.14)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,47023, \lambda_2 \approx -1,16338$ para $a = 1,7, b = 0,5$ y condiciones iniciales $X_0 = -0,1, Y_0 = 0,1$.

(14) Mapa logístico con retraso:

$$\begin{cases} X_{n+1} = AX_n(1 - Y_n) \\ Y_{n+1} = X_n \end{cases} . \quad (4.5.15)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,18312, \lambda_2 \approx -1,24199$ para $A = 2,27$ y condiciones iniciales $X_0 = 0,001, Y_0 = 0,001$.

(15) Mapa de Tinkerbell:

$$\begin{cases} X_{n+1} = X_n^2 - Y_n^2 + aX_n + bY_n \\ Y_{n+1} = 2X_nY_n + cX_n + dY_n \end{cases} . \quad (4.5.16)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,18997, \lambda_2 \approx -0,52091$ para $a = 0,9, b = -0,6, c = 2, d = 0,5$ y condiciones iniciales $X_0 = 0, Y_0 = 0,5$.

(16) Mapa de Burgers:

$$\begin{cases} X_{n+1} = aX_n^2 - Y_n^2 \\ Y_{n+1} = bY_n + X_nY_n \end{cases} . \quad (4.5.17)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,12076, \lambda_2 \approx -0,22136$ para $a = 0,75, b = 1,75$ y condiciones iniciales $X_0 = -0,1, Y_0 = 0,1$.

(17) Mapa cúbico de Holmes:

$$\begin{cases} X_{n+1} = Y_n \\ Y_{n+1} = -bX_n + dY_n - Y_n^3 \end{cases} . \quad (4.5.18)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,59458, \lambda_2 \approx -2,20402$ para $b = 0,2, d = 2,77$ y condiciones iniciales $X_0 = 1,6, Y_0 = 0$.

(18) Mapa disipativo standard:

$$\begin{cases} X_{n+1} = X_n + Y_n \pmod{2\pi} \\ Y_{n+1} = bY_n + k \sin(X_n) \pmod{2\pi} \end{cases} . \quad (4.5.19)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 1,46995, \lambda_2 \approx -3,77254$ para $b = 0,1, k = 8,8$ y condiciones iniciales $X_0 = 0,1, Y_0 = 0,1$.

(19) Mapa de Ikeda:

$$\begin{cases} X_{n+1} = \gamma + \mu(X_n \cos \phi - Y_n \sin \phi) \\ Y_{n+1} = \mu(X_n \sin \phi + Y_n \cos \phi) \end{cases}, \quad (4.5.20)$$

donde $\phi = \beta - \alpha/(1 + X_n^2 + Y_n^2)$.

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,50760$, $\lambda_2 \approx -0,71832$ para $\alpha = 6, \beta = 0,4, \gamma = 1, \mu = 0,9$ y condiciones iniciales $X_0 = 0, Y_0 = 0$.

(20) Mapa de Sinai:

$$\begin{cases} X_{n+1} = X_n + Y_n + \delta \cos(2\pi Y_n) \\ Y_{n+1} = X_n + 2Y_n \end{cases}. \quad (4.5.21)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,95946$, $\lambda_2 \approx -1,07714$ para $\delta = 0,1$ y condiciones iniciales $X_0 = 0,5, Y_0 = 0,5$.

(21) Mapa de predador-presa discreto:

$$\begin{cases} X_{n+1} = X_n \exp\{r(1 - X_n/K) - \alpha Y_n\} \quad (\text{Presa}) \\ Y_{n+1} = X_n [1 - \exp\{-\alpha Y_n\}] \quad (\text{Predador}) \end{cases}. \quad (4.5.22)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,19664$, $\lambda_2 \approx 0,03276$ para $r = 3, K = 1, \alpha = 5$ y condiciones iniciales $X_0 = 0,5, Y_0 = 0,5$.

(22) Mapa standard de Chirikov:

$$\begin{cases} X_{n+1} = X_n + Y_{n+1} \pmod{2\pi} \\ Y_{n+1} = Y_n + k \sin X_n \pmod{2\pi} \end{cases}. \quad (4.5.23)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,10497$, $\lambda_2 \approx -0,10497$ para $k = 1$ y condiciones iniciales $X_0 = 0, Y_0 = 6$.

(23) Mapa cuadrático con área preservada de Hénon:

$$\begin{cases} X_{n+1} = X_n \cos \alpha - (Y_n - X_n^2) \sin \alpha \\ Y_{n+1} = X_n \sin \alpha + (Y_n - X_n^2) \cos \alpha \end{cases}. \quad (4.5.24)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,00643$, $\lambda_2 \approx -0,00643$ para $\cos \alpha = 0,24$ y condiciones iniciales $X_0 = 0,6, Y_0 = 0,13$.

(24) Mapa del gato de Arnold:

$$\begin{cases} X_{n+1} = X_n + Y_n \pmod{1} \\ Y_{n+1} = X_n + k Y_n \pmod{1} \end{cases}. \quad (4.5.25)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_{1,2} = \pm \log \left[\frac{1}{2}(3 + \sqrt{5}) \right] = \pm 0,96242365 \dots$ para $k = 2$ y condiciones iniciales $X_0 = 0, Y_0 = 1/\sqrt{2}$.

(25) Mapa del hombre de jengibre:

$$\begin{cases} X_{n+1} = 1 + |X_n| - Y_n \\ Y_{n+1} = X_n \end{cases}. \quad (4.5.26)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_{1,2} \approx \pm 0,07339$ para las condiciones iniciales $X_0 = 0,5, Y_0 = 3,7$.

(26) Mapa de la red caótica:

$$\begin{cases} X_{n+1} = X_n \cos \alpha - (Y_n + k \sin X_n) \sin \alpha \\ Y_{n+1} = X_n \sin \alpha + (Y_n + k \sin X_n) \cos \alpha \end{cases} . \quad (4.5.27)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_{1,2} \approx \pm 0,04847$ para $\alpha = \pi/2, k = 1$ y condiciones iniciales $X_0 = 0, Y_0 = 3$.

(27) Mapa caótico tridimensional de Lorentz:

$$\begin{cases} X_{n+1} = X_n Y_n - Z_n \\ Y_{n+1} = X_n \\ Z_{n+1} = Y_n \end{cases} . \quad (4.5.28)$$

Exponentes de Lyapunov: $\lambda_1 \approx 0,07456, \lambda_2 = 0, \lambda_3 \approx 0,07456$ para las condiciones iniciales $X_0 = 0,5, Y_0 = 0,5, Z_0 = -1$.

En el capítulo 5 se aplicará esta misma idea a series temporales (suficientemente largas) asociadas con las 20 características dinámicas más relevantes de las neuronas. Resulta importante remarcar que en este caso los intervalos sin disparos en las series temporales fueron tenidos en cuenta en la FDP (ya que pueden corresponder a estados de reposo o a oscilaciones del sistema). Por ende también son importantes para caracterizar la dinámica (es decir se considerará toda la señal que caracteriza el potencial de membrana en función del tiempo). Teniendo la FDP, se determinarán los cuantificadores vistos en este capítulo para cada tipo de dinámica, y se estudiará su distribución en los diferentes planos informativos y en el espacio $\mathcal{H} \times C \times F$. Este último espacio tridimensional permitirá, en un futuro trabajo de doctorado, hacer un *clustering* para determinar qué componente de cada tipo de dinámica tiene una serie temporal de una neurona medida experimentalmente.

Se estudiará el caso de una neurona tónicamente activa (o colinérgica). Además, se mostrarán los resultados en este mismo espacio tridimensional ($\mathcal{H} \times C \times F$) para diferentes dinámicas inducidas por ruido sináptico, a partir de la FDP encontrada en el capítulo 3.

Resultados, discusión, conclusiones y perspectivas

5.1 Resultados y discusión

5.1.1 Introducción

En la presente sección se utilizan los conceptos y formalismos desarrollados en los capítulos previos y se aplican a los 20 tipos de ritmos más característicos de una neurona. Es decir, la neurona es simulada por un modelo computacional simple que permite reproducir las 20 características fundamentales neurocomputacionales de las neuronas biológicas (de acuerdo a lo descrito en la sección 2.3). A partir de esto y en base a la cuantificación de las estructuras ordinales presentes en la señal del potencial de membrana y su influencia local en él asociada a la distribución de probabilidad, se estima la causalidad de la serie a través de un algoritmo de fácil aplicación y computación.

Por otra parte, en el marco del formalismo de integrales de caminos desarrollado en el capítulo 3, se muestra cómo diferentes niveles de ruido blanco permitirían moverse en diferentes planos informativos $\mathcal{H} \times C$, $\mathcal{H} \times F$ y en el espacio $\mathcal{H} \times C \times F$. Nuestro enfoque permitirá cuantificar las propiedades dinámicas de los 20 tipos de ritmos más característicos de una neurona en planos informativos, e inferir las propiedades emergentes de las interneuronas colinérgicas en comparación a dichos ritmos característicos.

Se caracterizan los 20 tipos de dinámica más representativos de las neuronas usando los siguientes cuantificadores de Teoría de la Información: entropía, complejidad e información de Fisher, todos ellos calculados dentro del formalismo de Bandt-Pompe. Esta metodología, muy utilizada en el análisis de sistemas dinámicos tales como los mapas caóticos (mostrados en el capítulo 4), permite cuantificar la dinámica de los diferentes ritmos de una neurona y comparar los mapas informativos con los que se obtendrían variando el nivel de ruido blanco en el formalismo de integrales de caminos (en el marco de las ecuaciones de HH).

5.1.2 Caracterización de los 20 ritmos fundamentales usando técnicas de Mecánica Estadística, Dinámica No Lineal, y Teoría de la Información

Una de las magnitudes comúnmente utilizada para caracterizar los disparos de una neurona, en el campo de la neurofisiología experimental, es la varianza de los intervalos interspike (ISIs). Los ISIs son los tiempos entre los disparos de la neurona. Con estos tiempos se arman histogramas de frecuencia, y se calcula la varianza de esa distribución de tiempos. Este tipo de análisis no toma en cuenta toda la señal del potencial de membrana y por ende a la información inherente a las oscilaciones del sistema, que reflejan las corrientes

	$\langle ISIs \rangle (ms)$	Rp		$\langle ISIs \rangle (ms)$	Rp
A	16,3408	2,2013	K	28,1441	2,6419
B	200,25	0	L	17,4586	1,4797
C	7,8628	1,4732	M	21,0186	1,9031
D	13,3133	2,419	N	16,4288	2,1203
E	11,8986	1,2714	\tilde{N}	18,9859	1,9162
F	9,22222	1,2796	O	22,0346	1,5156
G	15,7733	1,2385	P	21,6879	1,4864
H	14,6465	1,4297	Q	34,1687	2,2606
I	17,4568	1,4795	R	28,1121	1,6604
J	21,0204	1,9033	S	17,9559	2,5347

TABLA 1. Valor medio y varianza de los ISIs para los 20 tipos de dinámica de la Fig. 2.5.

inducidas por las corrientes sinápticas de neuronas vecinas. Tener en cuenta toda la señal del potencial de membrana permite principalmente considerar las actividades sinápticas de las neuronas corticales, así como otros factores tales como las variaciones de calcio, y las oscilaciones de membrana. Es decir, el potencial de membrana en su totalidad tiene en cuenta la entrada sincronizada de señales de entrada en el área observada, y los potenciales de acción que representan las señales de salida de la neurona. Estas oscilaciones también son importantes, por ejemplo, para entender cambios en la dinámica de interneuronas, que son relevantes para entender el Parkinson.

Los 20 tipos de dinámica más usuales en las neuronas se muestran en la Fig. 2.5. Fueron obtenidos a partir del modelo simple de Izhikevich (ec. 2.3.1, 2.3.2 y 2.3.3). El tiempo de simulación mostrado en la figura va entre los 80 y los 350 ms, de manera que puedan visualizarse bien las diferentes dinámicas. Pero para realizar los análisis dentro del formalismo de BP se necesita tener un número de eventos mucho mayor a la dimensión de ‘embedding’ ($D^* = 6$); por eso se corre una simulación de 180000 puntos tomando una resolución temporal de 2,5 ms.

Una vez realizada la simulación para los 20 tipos de dinámica, se calculan los respectivos ISIs. En la tabla 1 se muestran los resultados para la media y la desviación estándar en unidades de la media $R_p = \sqrt{Var(ISIs)} / \langle ISIs \rangle$ (donde $\langle ISIs \rangle$ es el valor medio de los ISIs), de los histogramas de los ISIs obtenidos para cada dinámica. Los histogramas se muestran en el apéndice A.

Si bien el análisis de los histogramas de los ISIs permite diferenciar entre las propiedades emergentes de la neurona, presenta ciertas deficiencias. La más marcada es que los valores medios y la desviación estándar tienen una dependencia con el ancho de los bins (longitud de los intervalos), lo cual induce un grado de arbitrariedad. Además los histogramas no son obviamente medidas de información per se [61], por lo que no constituyen una medidas fiables del sistema bajo estudio.

En particular para sistemas neuronales de alta dimensionalidad la varianza de los ISIs puede aumentar a medida que el número de interconexiones aumenta, lo cual llevaría a pensar que la Información de Fisher debería aumentar y ese no es necesariamente el caso [61]. El sistema nervioso puede extraer sólo una cantidad finita de información de los estímulos sensoriales, y en etapas posteriores del procesamiento la cantidad de información debe saturar a medida que el número de neuronas interconectadas se vuelve cada vez mayor. Es decir las correlaciones deben producir que la información sature o alcance un

máximo cuando el número de neuronas interconectadas crece. Más específicamente, las caracterizaciones utilizando las varianzas de los ISIs no tienen en cuenta la estructura causal de la serie y por ende cálculos de la información no siempre muestran el comportamiento neurofisiológico esperado [61].

Es importante destacar que la medida de información Fisher puede ser interpretada como una medida de la capacidad de estimar un parámetro, como la cantidad de información que se puede extraer de un conjunto de mediciones, y también como una medida del estado de desorden de un sistema o fenómeno. Su propiedad más importante es la cota de Cramer-Rao lo cual la convierte en una auténtica medida de información [61].

El plano informativo causal de Fisher versus la complejidad estadística, $C \times F$ (o Fisher frente a la entropía de Shannon $\mathcal{H} \times F$), cuantifica las características locales frente a las características globales de la dinámica del sistema en estudio. En consecuencia, al tener en cuenta una señal lo suficientemente larga como para poder aplicar el formalismo de BP, la construcción del plano causal $C \times F$ (y el plano causal $\mathcal{H} \times F$) proporciona una herramienta útil para detectar y cuantificar los valores característicos de los ritmos neuronales básicos. Se investigará además si la complejidad MPR es capaz de cuantificar detalles críticos de procesos dinámicos subyacentes del conjunto de datos neurales [61].

Con el objeto de realizar una caracterización de la dinámica de los veinte ritmos más ‘fundamentales’ de una neurona, se estima la entropía de permutación, la complejidad y la información de Fisher, en el marco del formalismo de BP. En este análisis se toma en cuenta toda la señal del potencial de membrana, no sólo los spikes (a diferencia de lo sucedido con los ISIs). Esta metodología, además de permitir hacer una caracterización más nítida de la dinámica de las neuronas que los ISIs, abre la posibilidad de utilizar técnicas de ‘clustering’ [66], en donde uno podría tomar una señal neurofisiológica completamente cruda y determinar qué porcentaje de cada tipo de dinámica presenta dicha señal. El desarrollo de esta técnica es tema de posgrado.

En el estudio y caracterización de series de tiempo ‘ $\mathcal{X}(t)$ ’ recurriendo a herramientas de la Teoría de la Información se asume que la FDP subyacente se da a priori. Por el contrario, parte del análisis concomitante implica la extracción de la FDP a partir de los datos y no existe un procedimiento con el que se esté unívocamente de acuerdo. Por esta razón hace casi diez años Bandt y Pompe (BP) introdujeron una exitosa metodología para la evaluación de la FDP asociada a la serie en cuestión utilizando una técnica de simbolización [27].

Los datos simbólicos pertinentes son: *i*) creados por la clasificación de los valores de la serie y *ii*) definidos por la reordenación de los datos incrustados en orden ascendente, lo que equivale a una reconstrucción del espacio de fase con la incorporación de la dimensión (longitud del patrón) D^* y tiempo de retraso τ . De esta manera es posible cuantificar la diversidad de los símbolos (patrones) derivados de una serie temporal escalar. Hay que tener en cuenta que la secuencia de símbolos apropiada surge naturalmente de la serie de tiempo y no se necesitan suposiciones basadas en modelos. De hecho, las ‘particiones’ necesarias se elaboran mediante la comparación del orden de los valores relativos de vecinos en lugar de mediante el prorateo de amplitudes de acuerdo a diferentes niveles.

Esta técnica, a diferencia de la mayoría de las usadas en la actualidad, tiene en cuenta la estructura temporal de la serie de tiempo generada por el proceso físico en estudio. Esta característica nos permite descubrir los detalles importantes sobre la estructura ordinal de

la serie temporal y también puede proporcionar información sobre la correlación temporal [27, 67, 68, 61].

Está claro que este tipo de análisis de series temporales implica la pérdida de algunos detalles de la información de amplitud de la serie original. Sin embargo, la representación simbólica de series temporales, mediante el recurso a una comparación de valores consecutivos ($\tau = 1$) o no consecutivos ($\tau > 1$) permite una reconstrucción empírica precisa del espacio de fases subyacente, incluso en la presencia de ruido débil (observacional y dinámico)[27]. Por otra parte, los patrones ordinales asociados con la FDP son invariantes con respecto a transformaciones monótonas no lineales.

La propuesta de Bandt y Pompe para asociar las distribuciones de probabilidad de series temporales constituye un avance significativo en el estudio de sistemas dinámicos no lineales [27], ya que el método proporciona una prescripción unívoca para cuantificadores entrópicos y globales del tipo Shannon.

En la Fig.5.1 se muestra la ubicación en el plano entropía-complejidad de los 20 tipos de dinámica. Se observa la posibilidad de diferenciar claramente algunos tipos de dinámica de otros (I,B,M,C y T por ejemplo), aunque otros puntos están más cercanos y esto puede deberse a que tiene que elegirse un tiempo de retardo τ mayor. Es decir, en cuanto a las posibles limitaciones de la metodología, debe tenerse en cuenta que con el fin de evitar el problema de la desviación y el sesgo de tener estadística fiable se ha establecido que la condición $M \gg D^*$ debe cumplirse [27]. Se elige un tiempo de retardo $\tau = 1$, pero

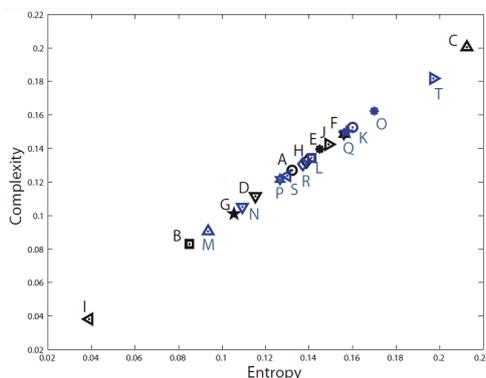


FIGURA 5.1. Plano entropía-complejidad con los 20 puntos correspondientes a las características dinámicas neuronales más representativas.

otros valores de τ también podrían proporcionar más información y esto será objeto de estudio de posgrado. El procedimiento de Bandt y Pompe no especifica qué orden para generar patrones ordinales debe ser privilegiado. Es decir, cómo especificar el índice de orden i de la serie y, en consecuencia, para una longitud de patrón D^* , tenemos $D^*!$ posibles i -secuencias. Existe, por tanto, una ambigüedad cuando se evalúan las medidas de información locales. Este problema no afecta en absoluto a la evaluación de los cuantificadores entrópicos globales (como la entropía de Shannon). En el presente trabajo, se utiliza el orden lexicográfico propuesto por el algoritmo de Lehmer (ver por ejemplo [61]), entre otras posibilidades, ya que proporciona la mejor distinción de diferentes dinámicas dentro de la causalidad Shannon-Fisher [27].

Para continuar la descripción de las dinámicas se grafica el plano información de Fisher-entropía (Fig.5.2). En este caso se observa una mejor distinción entre los 20 ritmos.

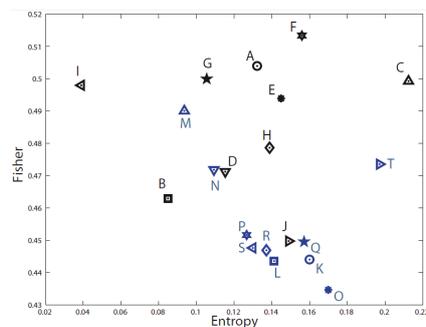


FIGURA 5.2. Plano entropía-información de Fisher. En este plano se diferencian mejor los 20 tipos de dinámicas presentes en las neuronas.

Es decir que los tres cuantificadores: entropía, complejidad e información de Fisher, permiten distinguir diferentes dinámicas de señales provenientes de neuronas (Fig. 5.3), a pesar de la posible limitación al haber tomado un tiempo de retardo $\tau = 1$.

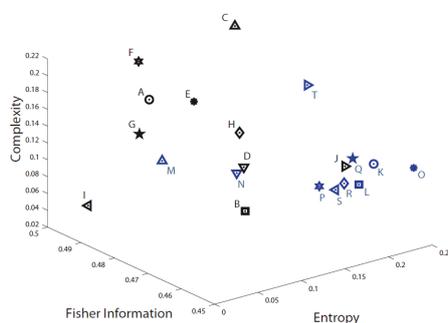


FIGURA 5.3. Espacio entropía-información de Fisher-complejidad. En este espacio se pueden distinguir los 20 tipos de dinámicas.

En lo que sigue se aplica la técnica estándar de la física teórica, la integral de caminos presentada en el capítulo 3, para estimar la complejidad, la entropía y la información de Fisher utilizando la probabilidad de que el umbral de voltaje V sea alcanzado en un tiempo t dado. El análisis se aplica al modelo de Hodgkin-Huxley, además de a las generalizaciones del mismo, incluyendo aquellos en los que la probabilidad de apertura de ciertos canales depende de la densidad de estos. Esta caracterización analítica permite obtener la distribución de probabilidad de tener potenciales de acción y mostrar la forma en que depende de los parámetros del modelo, como el coeficiente de difusión de ruido D . El formalismo se puede utilizar para comparar cómo diferentes niveles de ruido D permiten moverse en el plano causal $C \times F$ (y en el plano causal $H \times F$).

Más específicamente se caracteriza la dinámica para el modelo estocástico de HH obtenido en el capítulo 3 para diferentes valores de los parámetros del ruido sináptico de fondo. Los resultados se muestran en las Fig. 5.4, 5.5 y 5.6. Para ello se calcula la entropía, complejidad e información de Fisher utilizando la distribución de probabilidad obtenida en el capítulo 3. Si bien variando los valores es posible ‘moverse’ por parte de este espacio, el modelo está aún bajo análisis y la idea es extenderlo de forma que permita reproducir los 20 tipos de dinámica presentes en el modelo de Izhikevich.

En la próxima sección se aplica este análisis de Teoría de la Información a una neurona realista: la interneurona colinérgica.

Existe una clasificación de las neuronas de acuerdo a sus funciones: sensoriales, motoras o interneuronas. Estas últimas no tienen contacto directo con estructuras periféricas (receptores -relacionados con los sentidos- y efectores -relacionados con músculos y

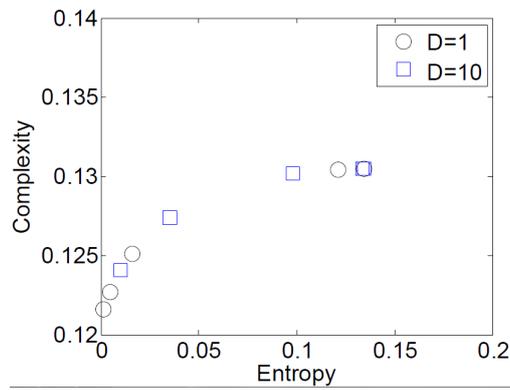


FIGURA 5.4. Plano entropía-complejidad para diferentes valores de los parámetros (D y σ) en el modelo de HH con ruido de fondo.

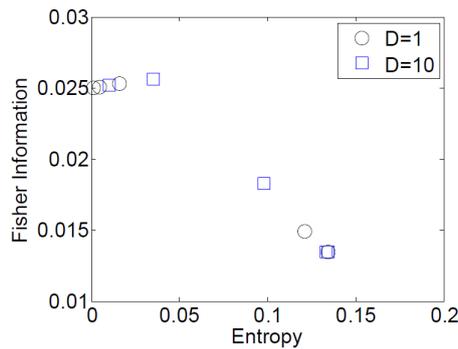


FIGURA 5.5. Plano información de Fisher-complejidad para diferentes valores de los parámetros (D y σ) en el modelo de HH con ruido de fondo.

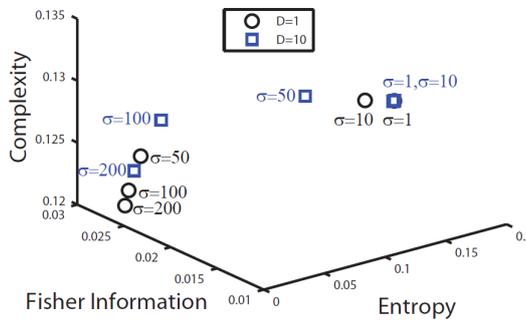


FIGURA 5.6. Espacio entropía-información de Fisher-complejidad para el modelo de HH con ruido de fondo sináptico blanco. La variación de los parámetros no genera grandes variaciones en los valores de los cuantificadores de teoría de la información.

glándulas-). Son responsables de la modificación, coordinación, integración, facilitación e inhibición que debe ocurrir entre la entrada sensorial y la entrada motora.

Otra clasificación posible es de acuerdo a los neurotransmisores presentes en las sinapsis. En ese sentido una neurona colinérgica es la que presenta una sinapsis colinérgica. Dichas sinapsis consisten en procesos químicos que usan moléculas de acetilcolina como neurotransmisor.

5.1.3 Aplicación: Interneurona colinérgica

Las interneuronas colinérgicas muestran actividad de spiking tónica tanto *in vivo* como *in vitro*. Debido a esto, también se conocen como ‘neuronas tónicamente activas’ (TAN por sus siglas en inglés). Otra característica distintiva de la electrofisiología de las TAN

es una pausa como respuesta a eventos aversivos o relacionados con el apetito, o a las señales ambientales que predicen esos eventos durante el aprendizaje [62]. Esta forma de respuesta es perdida luego de la degeneración de estas neuronas en los modelos animales de la enfermedad de Parkinson (por ejemplo al estudiar ratas con Parkinson) [64].

Se pretende caracterizar la dinámica de este tipo de neuronas en el espacio entropía-información de Fisher-complejidad, y compararla con las características dinámicas más relevantes en las neuronas, como un primer acercamiento a un ‘clustering’. Para ello se usa una versión modificada y actualizada del modelo de interneurona estriada colinérgica construido por Maurice et al. [65]. El modelo es implementado en NEURON, y consiste en tres compartimientos: un soma de $20\ \mu m$ de diámetro y $20\ \mu m$ de largo, conectado con dos dendritas de $2\ \mu m$ de diámetro y $200\ \mu m$ de largo. La conductancia de la membrana es $0,1\ mS/cm^2$, su capacitancia $1\ \mu F/cm^2$ y su resistividad axial $70\ \Omega/cm$. Los voltajes de equilibrio para las conductancias son los siguientes (en mV): -55 para la corriente de pérdida, 50 para la de Na^+ , -77 para la de K^+ y -20 para la corriente catiónica mixta HCN . El modelo incluye las siguientes conductancias: de Na^+ rápida dependiente del voltaje y persistente, de K^+ dependiente del voltaje, de K^+ dependiente de Ca^{2+} , de Ca^{2+} dependiente del voltaje (de tipo L y Q), HCN1 Y HCN2. En la Fig.5.7 se muestra el resultado de una de estas simulaciones.

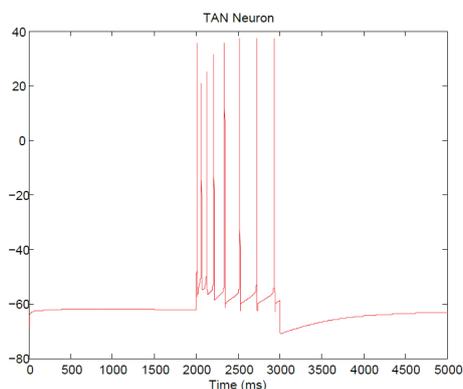


FIGURA 5.7. Resultado de la simulación para una neurona TAN, usando el modelo de [65].

Nuevamente se repite esta simulación 360 veces de forma de obtener 180000 valores lo cual permite tener una estadística suficiente ($M \gg D^*$) que permita aplicar el formalismo de BP. Primero se analizan los ISIs correspondientes a esta neurona. El valor medio de los ISIs es $27,8964ms$ y su Rp es $3,8883$. El histograma para los ISIs se muestra en la Fig. 5.8.

Se espera que el comportamiento de estas neuronas TAN sea semejante al de las neuronas que presentan ráfagas tónicas (C en la Fig. 2.5). Sin embargo, no hay manera de vislumbrar esta similitud a partir de los valores obtenidos del análisis de los ISIs. Ni el valor medio ni la desviación estándar de la neurona TAN se parecen a las de la neurona con ráfaga tónica. De hecho los valores de la neurona bajo estudio no se parecen a ninguno de los presentes en la tabla 1.

Se realiza el análisis de la señal en el formalismo de BP, con el objetivo de encontrar una mejor descripción de la dinámica. El resultado en el espacio entropía-información de Fisher-complejidad se muestra en la Fig.5.9.

La complejidad para la neurona TAN es un poco más alta que la de la ráfaga tónica (tipo C) pero con un grado mucho mayor de entropía (Fig. 5.10). Esto es coherente con el hecho de que las neuronas colinérgicas necesitan tener un mayor grado de aleatoriedad

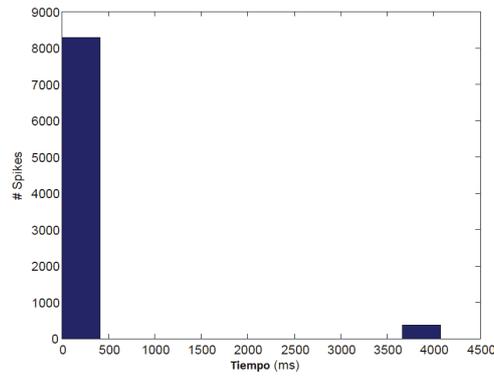


FIGURA 5.8. Histograma para los intervalos interspike correspondientes a la simulación de la neurona TAN. La barra alrededor de 4000 corresponde al espaciado entre las ráfagas de spike.

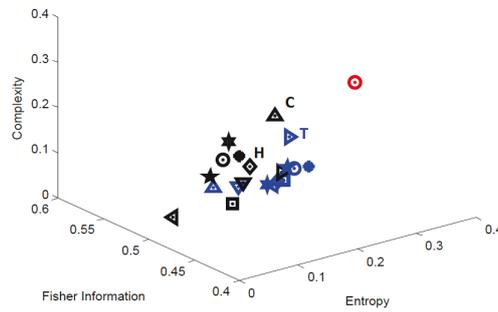


FIGURA 5.9. Espacio entropía-información de Fisher-complejidad con las 20 dinámicas más representativas de las neuronas, y con el punto correspondiente a la dinámica de la simulación de la neurona TAN (en rojo).

debido a que su adaptación a nuevas frecuencias implica mayor robustez en la transmisión de la información. Por ende se podría hablar de un comportamiento similar a la ráfaga tónica con un poder mayor de adaptación a las frecuencias (por el hecho de representar una interneurona) que se evidencia en la mayor cantidad de entropía de permutación.

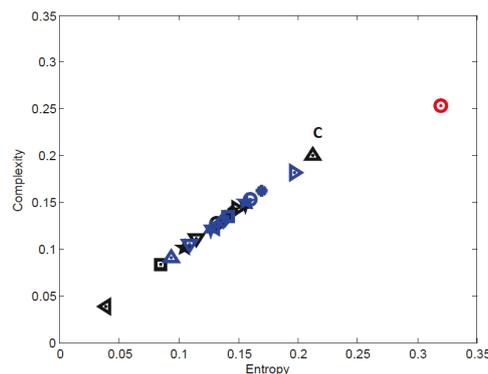


FIGURA 5.10. Plano entropía-complejidad para los 20 ritmos característicos de las neuronas biológicas y con la neurona TAN (en rojo). Se observa un grado mucho mayor de entropía y también mayor grado de complejidad.

La información de Fisher permanece bastante similar a la de la ráfaga inducida por inhibición (tipo S) y a la de la excitabilidad de clase 2 (tipo H) (Fig. 5.11). Se ha observado que las neuronas TAN disparan spikes frente a corrientes que hiperpolarizan la membrana; es más, existen casos en los cuales el período refractario luego de un spike es suficiente para generar otro spike en respuesta a esa hiperpolarización causada luego del primer

spike [62]. Si bien resta investigar acerca de las similitudes entre las neuronas TAN y las neuronas tipo S y H, se puede decir que estas tienen características parecidas en cuanto a la información.

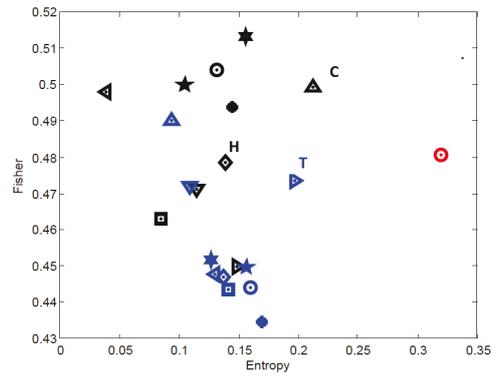


FIGURA 5.11. Plano entropía-información de Fisher para los 20 ritmos característicos de las neuronas biológicas y con la neurona TAN (en rojo). Se observa mayor entropía y una información de Fisher menor a la tipo C y similar a las tipo H y S.

5.2 Conclusiones y perspectivas

En las simulaciones se usó la señal entera de los potenciales de membrana ya que representan la integración de las corrientes más sostenidas en el tejido (como en una medida neurofisiológica podrían ser la sináptica y las corrientes somato-dendríticas, o las principales corrientes lentas que participan en generar el potencial postsináptico). Se estudió la dinámica de una neurona en el marco de tres teorías diferentes: la de sistemas dinámicos, la de ecuaciones estocásticas y la teoría de la información. Entre la teoría de sistemas dinámicos y la teoría de la información se realizó una conexión, nunca utilizada para estudiar dinámicas en neurociencias. Se esbozó una conexión entre la teoría de ecuaciones estocásticas y la de sistemas dinámicos, utilizando la teoría de la información.

El enfoque actual proporciona una nueva metodología para investigar la estructura de información causal de la señal del potencial de membrana y permite caracterizar las veinte respuestas más características de las neuronas. Se aplicó el formalismo para caracterizar la dinámica de interneuronas sanas tónicamente activas. Esto requirió de la generación de una nueva simulación que fue desarrollada en base a avances recientes en medidas experimentales de neuronas colinérgicas [63].

Queda pendiente reproducir las 20 dinámicas más representativas de las neuronas a partir de un modelo de Hodgkin-Huxley con ruido sináptico de fondo en el marco de las probabilidades analíticas de disparo estimadas dentro del formalismo de integrales de caminos. Se estudiará la posibilidad de que ruidos generalizados (por ejemplo la inclusión de ruidos no gaussianos) permitan reproducir dichas dinámicas.

También faltaría explorar otros valores de τ que puedan proporcionar información adicional; en el presente trabajo se utilizó únicamente $\tau = 1$.

Actualmente estamos trabajando para incluir diferentes estructuras de red en las entradas para dar cuenta de los estímulos externos dentro de la simulación de datos, e investigar efectos de tamaño finito teniendo en cuenta un mundo pequeño de neuronas interconectadas con diferentes tamaños de cuadrícula. También tenemos planes de ampliar el enfoque actual de casos, considerando los estímulos externos así como diferentes valores de conductividad discretos. Esto requeriría la ampliación del enfoque actual diseñado para entropías de permutación a uno del tipo de entropías de transferencia [70]. Es decir, usualmente la información mutua no es causal y no puede distinguir la información que se haya intercambiado efectivamente de información compartida debido a la historia común y señales de entrada. Por ende un enfoque extendido con información mutua causal podría ser muy útil cuando se extienden los conceptos aquí utilizados a cantidades del tipo de entropías de transferencia. Esto no es sólo importante desde el punto de vista teórico, sino que en el futuro, aplicado a datos neurofisiológicos reales, podría ayudar a determinar qué áreas de la corteza podrían tener un mayor nivel de información, y para evaluar cómo las interacciones causales en la dinámica neural podrían ser modulados por el comportamiento. Creemos que esto se convertirá en una herramienta importante para la investigación futura sobre la capacidad de codificación de las redes neuronales biológicamente realistas.

Por otra parte consideramos que este tipo de formalismo que combina métodos de dinámica no lineal, soluciones a la ecuación de HH utilizando técnicas de integral de caminos para obtener analíticamente la probabilidad de que el umbral de voltaje sea sobrepasado para disparar un spike, junto con herramientas de Teoría de la Información puede ser muy útil para investigar el comportamiento de las avalanchas neuronales ya que

su organización temporal oculta la presencia de correlaciones. Esto constituye un tema de desarrollo para el posgrado.

5.2.1 Trabajo en preparación

En este momento estamos trabajando sobre un manuscrito basado en este TD y que se submitirá a Phys. Trans. Roy. Soc. A. Este paper se está llevando adelante bajo la dirección de Fernando Montani.

Bibliografía

- [1] Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F., *Action potentials recorded from inside a nerve fibre*, Nature 144, 710-711, 1939
- [2] Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F., *Resting and action potentials in single nerve fibres*, J. Physiology, 104, 176-195, 1945.
- [3] Hodgkin, A. L. & Katz, B., *The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid*, J. Physiology, 108, 37-77., 1949
- [4] Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F., *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo*. J. Physiology 116 (4), 449-472, 1952
- [5] Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F., *The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo*. J. Physiology 116 (4), 473-496, 1952
- [6] Hodgkin, A. L. & Huxley, A. F., *The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo*. J. Physiology 116 (4), 497-506, 1952.
- [7] Hodgkin A. & Huxley A., *A quantitative description of membrane current, its application to conduction, excitation in nerve*. J. Physiol., Vol. 117, 500-544, 1952.
- [8] Izhikevich E.M., *Simple Model of Spiking Neurons*. IEEE Transactions on Neural Networks, Vol. 14, No. 6, 1569-1572, 2003.
- [9] Montani F. , Kohn A. , Smith M.A. & Schultz S.R., *The role of correlations in direction and contrast coding in the primary visual cortex*. J. Neurosci., Vol. 27, No. 9, 2338-2348, 2007.
- [10] Montani F. , Ince R.A.A. , Senatore R. , Arabzadeh E. , Diamond M.E. & Panzeri, S., *The impact of high-order interactions on the rate of synchronous discharge and information transmission in somatosensory cortex*. Phil. Trans. R. Soc. A, Vol. 367, 3297-3310, 2009.
- [11] Izhikevich E.M., *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press, 2007
- [12] Dayan P. & Abbott L.F., *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. The MIT Press, 2001.
- [13] Lamberti P.W. & Rodríguez V., *Desarrollo del modelo matemático de Hodgkin y Huxley en neurociencias*. Electroneurobiología, Vol. 15, No. 4, pp. 31-60, 2007.
- [14] Izhikevich E.M., *Which Model to Use for Cortical Spiking Neurons?*. IEEE Transactions on Neural Networks, Vol. 15, No. 5, 1063-1070, 2004.
- [15] Wio H.S., *Path Integrals for Stochastic Processes: an introduction*, World Scientific Publishing Company, 2013.
- [16] Chow C.C. & Buice M.A., *Path Integral Methods for Stochastic Differential Equations*. arXiv:1009.5966v2, 2012.
- [17] Van Kampen N.G., *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. Elsevier, 1997.
- [18] Naundorf B. , Wolf F. & Volgushev M., *Unique features of action potential initiation in cortical neurons*. Nature, Vol. 440, No. 20, 1060-1063, 2006.
- [19] Colwell L.J. & Brenner M.P., *Action Potential Initiation in the Hodgkin-Huxley Model*. PLoS Comput. Biol. 5(1): e1000265, 2011.
- [20] Destexhe A., Rudolph M., Fellous J.M. & Sejnowski T.J., *Fluctuating synaptic conductances recreate in vivo-like activity in neocortical neurons*. Neuroscience, Vol. 107, No. 1, 13-24, 2001.
- [21] Martín M. T., Plastino A. & Rosso O. A. . *Statistical complexity and disequilibrium*. Physics Letter A, 126 – 132, 2003.

- [22] Rosso O.A., Larrondo H.A., Martin M.T., Plastino A. & Fuentes M.A., *Distinguishing Noise from Chaos*. PRL 99, 154102, 2007.
- [23] Kolmogorov A.N., *A new metric invariant of transient dynamic systems and automorphisms in Lebesgue spaces*. Doklady Akademii nauk SSSR 119, 861–864, 1958.
- [24] Sinai J.G., *On the concept of entropy of a dynamical system*. Doklady Akademii nauk SSSR 124, 768 – 771, 1959.
- [25] Beck C. & Schlögl F., *Thermodynamic of chaotic systems*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1993.
- [26] Ott E., Sauer T. & Yorke J.A., *Coping with Chaos: Analysis of chaotic data and the exploitation of chaotic systems*. John Wiley & Sons Inc., New York, USA, 1994.
- [27] Bandt C. & Pompe B., *Permutation entropy: a natural complexity measure for time series*. Phys. Rev. Lett. 88, 2002, 174102.
- [28] Rosso O. A., Olivares F., Zunino L., De Micco L., Aquino A.L.L., Plastino A. & Larrondo H.A., *Characterization of chaotic maps using the permutation Bandt-Pompe probability distribution*. Eur. Phys. J. B, Vol. 86, No. 116, 2013.
- [29] López-Ruiz L., Mancini L. & Calbet X., *A statistical measure of complexity*. Physics Letter A, Vol. 209, 321–326, 1995.
- [30] Ferri G.L., Pennini F. & Plastino A., *LCM – complexity and various chaotic regimes*. Physics Letter A 373, 2210 – 2214, 2009.
- [31] Sanchez-Moreno, P., Dehesa, J.S. & Yanez, R.J., *Discrete Densities and Fisher Information*. In Proceedings of the 14th International Conference on Difference Equations and Applications. Uğur-Bahçeşehir University Publishing Company, Istanbul, Turkey Difference Equations and Applications, 2009; pp. 291–298.
- [32] Vignat C. & Bercher J.F, *Analysis of signals in the Fisher – Shannon information plane*. Physics Letter A 312, 27 – 33, 2003.
- [33] Montani F., & Rosso O.A., *Entropy-Complexity Characterization of Brain Development in Chickens*. Entropy 16, 4677-4692, 2104.
- [34] Soriano M.C., Zunino L., Larger L., Fisher I. & Mirasso C.R., *Distinguishing fingerprints of hyperchaotic and stochastic dynamics in optical chaos from a delayed opto-electronic oscillator*. Optics Letter 36, 2212 – 2214, 2010.
- [35] May R., *Simple mathematical models with very complicated dynamics*. Nature Vol. 261, 45–67, 1976.
- [36] Strogatz S.H., *Nonlinear dynamics and chaos with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Addison-Wesley-Longman, Reading, MA, USA, 1994.
- [37] Devaney R.L., *An introduction to chaotic dynamical systems*. 2nd Edition, Addison-Wesley, Redwood City, CA, USA, 1989.
- [38] Knuth D.E., *Sorting and searching*, Vol. 3 of *The art of computer programming 3rd Edition*. Addison-Wesley-Longman, Reading, MA, USA, 1997.
- [39] Zeng W., Ding M. & Li J., *Symbolic description of periodic windows in the antisymmetric cubic map*. Chinese Physics Letter 2, 293 – 296, 1985.
- [40] Ricker W., *Stock and recruitment*. Journal of the Fisheries Research Board of Canada 11, 559 – 663, 1954.
- [41] van Wyk M.A. & Steeb W., *Chaos in electronics*. Kluwer, Dordrecht, Holand, 1997.
- [42] Potapov A. & Ali M.K., *Robust chaos in neural networks*. Physics Letters A 277, 310 – 322, 2000.
- [43] Shaw R., *Strange attractors, chaotic behaviour, and information flow*. Zeitschrift für Naturforschung A 36, 80 – 112, 1981.
- [44] Arnold V.I., *Small denominators, I: mappings of the circumference into itself*. American Mathematical Society Translation Series 46, 213 – 284, 1965.
- [45] Hénon M., *A two-dimensional mapping with a strange attractor*. Communication on Mathematical Physics 50, 69–77, 1976.
- [46] Lozi R., *Un attracteur étrange? Du type attracteur de Hénon*. Journal de Physique 39, 9 – 10, 1978.

- [47] Aronson D.G., Chory M.A., Hall G.R. & Mc Gehee R.P., *Bifurcations from an invariant circle for two-parameter families of maps of the plane: a computer assisted study*. Communications in Mathematical Physics 83, 304 – 354, 1982.
- [48] Nusse H.E. & Yorke J.A., *Dynamics: numerical explorations*. Springer, New York, USA, 1994.
- [49] Whitehead R.R., Macdonald N., *A chaotic mapping that displays its own homoclinic structure*. Physica D 13, 401 – 407, 1984.
- [50] Holmes P.J., *A nonlinear oscillator with a strange attractor*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A 292, 419 – 48, 1979.
- [51] Schmidt G. & Wang B.H., *Dissipative standard map*. Physical Review A 32, 2994 – 2999, 1985.
- [52] Ikeda E., *Multiple-valued stationary state and its instability of the transmitted light by a ring cavity system*. Optics Communications 30, 257 – 61, 1979.
- [53] Sinai J.G., *Gibbs measures in ergodic theory*. Russian Mathematical Surveys 27, 21 – 69, 1972.
- [54] Beddington J.R., Free C.A. & Lawton J.H., *Dynamic complexity in predator-prey models framed in difference equations*. Nature 255, 58 – 60, 1975.
- [55] Chirikov B.V., *A universal instability of many-dimensional oscillator systems*. Physics Reports 52, 273 – 379, 1979.
- [56] Hénon M., *Numerical study of quadratic area-preserving mappings*. Quarterly of Applied Mathematics 27, 291 – 312, 1969.
- [57] Arnold V.I. & Avez A., *Ergodic problems of classical mechanics*. Benjamin, New York, USA, 1968.
- [58] Devaney R.L., *A piecewise linear model for the zones of instability of an area preserving map*. Physica D 10, 387 – 93, 1984.
- [59] Chernikov A.A., Sagdeev R.Z. & Zaslavsky G.M., *Chaos: how regular can it be?*. Physics Today 41, 27 – 35, 1988.
- [60] Lorenz E.N., *The essence of chaos*. University of Washington Press, Seattle, WA, USA, 1993.
- [61] Montani F., Deleglise E. B. & Rosso O.A., *Efficiency characterization of a large neuronal network: A causal information approach*. Physica A, Vol. 14, 58-70, 2014.
- [62] Wilson C.J., *The mechanism of intrinsic amplification of hyperpolarizations and spontaneous bursting in striatal cholinergic interneurons*. Neuron, Vol. 45, 575-585, 2004.
- [63] Goldberg J.A., Teagarden M.A., Foehring R.C. & Wilson C.J. *Nonequilibrium calcium dynamics regulate the autonomous firing pattern of rat striatal cholinergic interneurons*. The Journal of Neuroscience, Vol. 29 No. 26, 8396-8407, 2009.
- [64] Sanchez G., Rodriguez M.J., Pomata P., Rela L. & Murer M.G. *Reduction of an afterhyperpolarization current increases excitability in striatal cholinergic interneurons in rat parkinsonism*. The Journal of Neuroscience, Vol. 31 No. 17, 6553-6564, 2011.
- [65] Maurice N., Mercer J., Chan C.S., Hernandez-Lopez S., Held J., Tkatch T. & Surmeier D.J. *D₂ dopamine receptor-mediated modulation of voltage-dependent Na⁺ channels reduces autonomous activity in striatal cholinergic interneurons*. J. Neurosci., Vol. 24, 10289-10301, 2004
- [66] Oliynyk A., Bonifazzi C., Montani F. & Fadiga L., *Automatic online spike sorting with singular value decomposition and fuzzy C-mean clustering*, BMC Neuroscience, 13 (1), 96, 2012.
- [67] Rosso O.A. & Masoller C., *Detecting and quantifying stochastic and coherence resonances via information-theory complexity measurements*, Phys. Rev. E, 79, 2009, 040106(R).
- [68] Rosso O.A. & Masoller C., *Detecting and quantifying temporal correlations in stochastic resonance via information theory measures*, Eur. Phys. J. B ,69,37–43, 2009.
- [69] Zunino L., Soriano M.C. & Rosso O.A., *Distinguishing chaotic and stochastic dynamics from time series by using a multiscale symbolic approach*, Phys. Rev. E, 86, 2012, 046210.
- [70] T. Schreiber, *Measuring information transfer*, Phys. Rev. Lett., 85, 461–464, 2000.

Histogramas de intervalos interspike

Se muestran los resultados para los histogramas de los ISIs correspondientes a las simulaciones de las 20 dinámicas más representativas de las neuronas. La numeración es la misma que la del capítulo 2, yendo desde la letra A hasta la T.

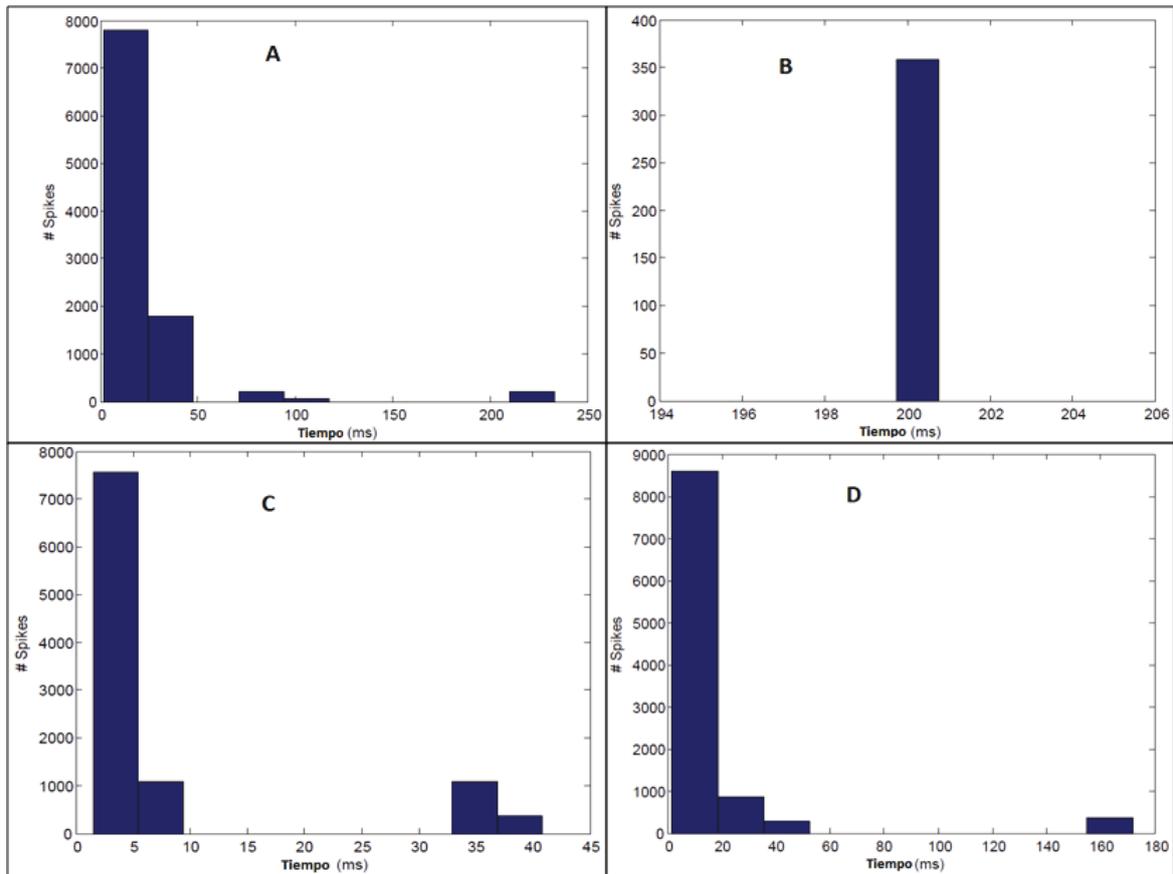


FIGURA A.1. Histogramas de ISIs correspondientes a las dinámicas A, B, C y D.

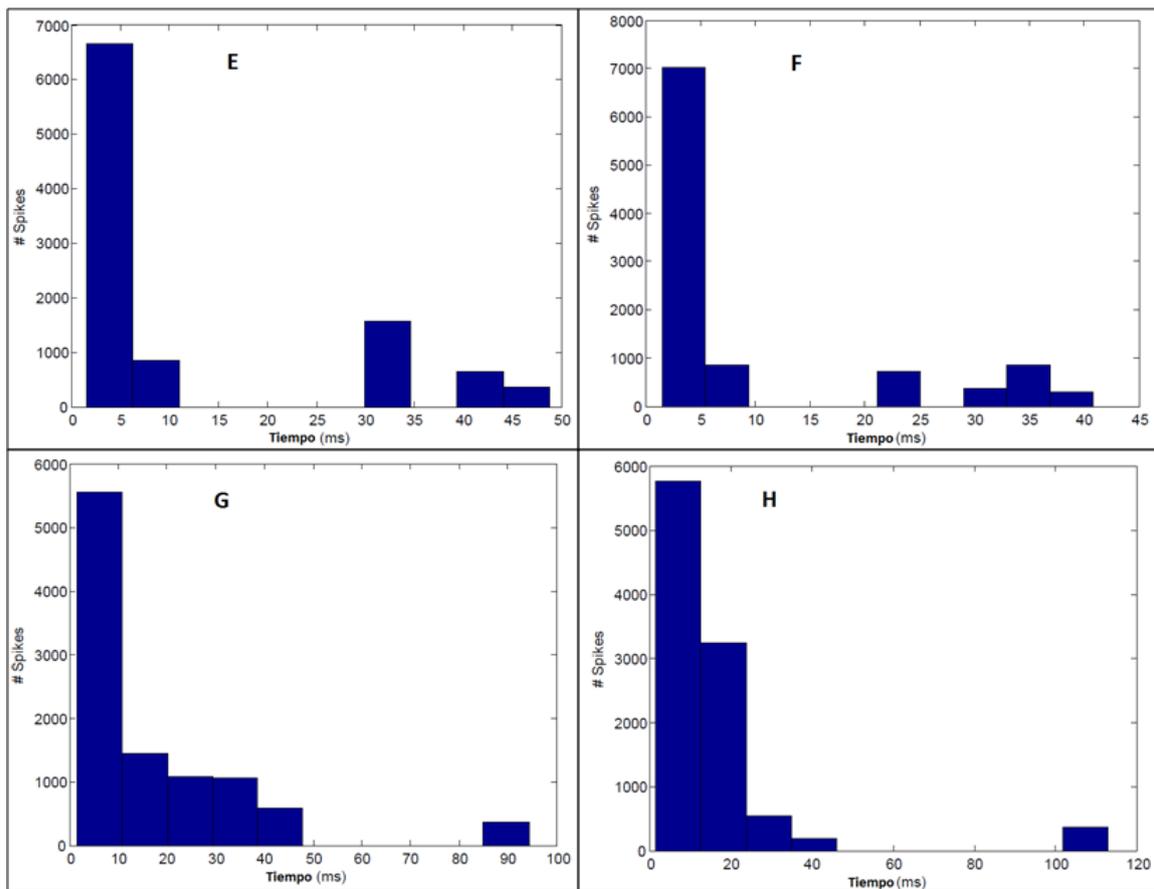


FIGURA A.2. Histogramas de ISIs correspondientes a las dinámicas E, F, G y H.

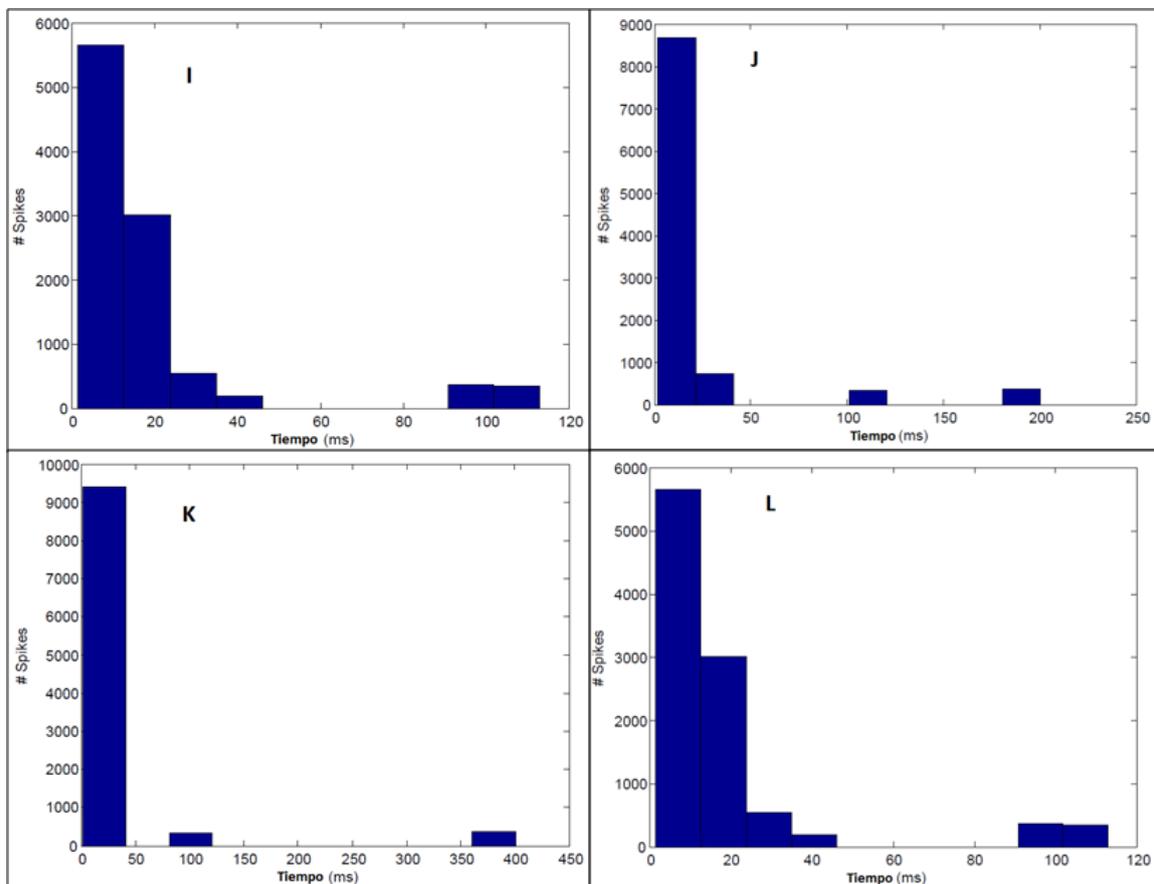


FIGURA A.3. Histogramas de ISIs correspondientes a las dinámicas I, J, K y L.

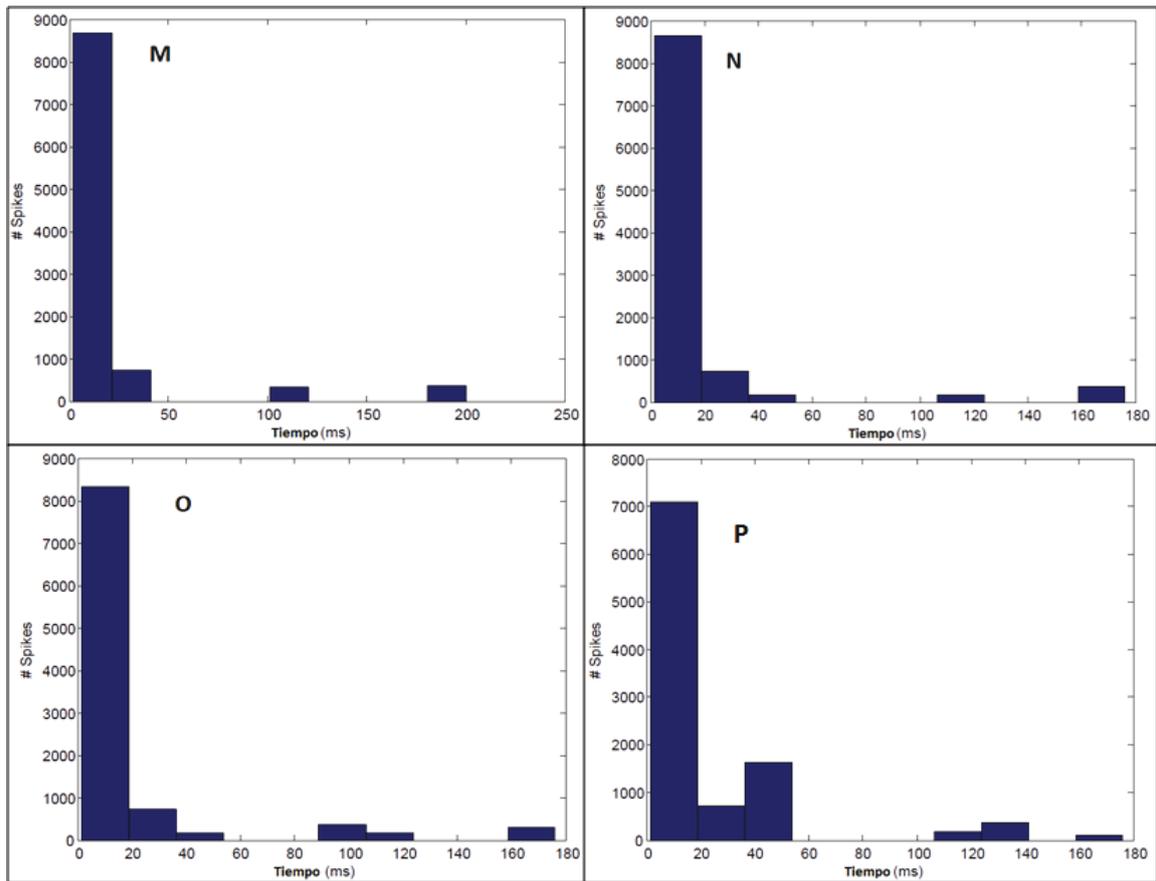


FIGURA A.4. Histogramas de ISIs correspondientes a las dinámicas M, N, O y P.

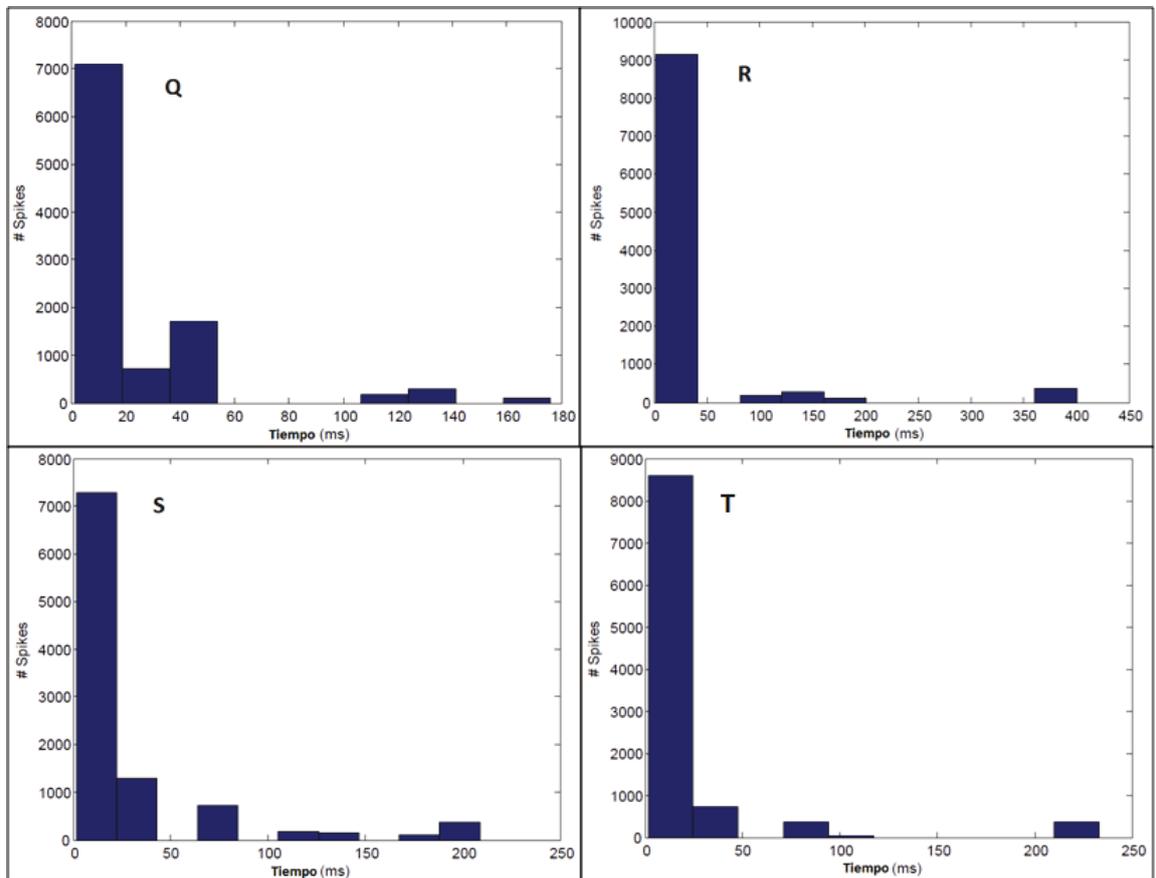


FIGURA A.5. Histogramas de ISIs correspondientes a las dinámicas Q, R, S y T.