



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE FÍSICA

Trabajo de Tesis Doctoral:

***Modelos No Lineales de la Dinámica
de Sistemas Neuronales***

Tesista: Lic. Román Baravalle

Director/a: Prof. Dr. Fernando Fabián Montani

Codirector/a:

Año: 2019

Resumen

La actividad eléctrica del cerebro puede considerarse gobernada por una dinámica no lineal y caótica. Por ello la física de los sistemas dinámicos ha hecho y hace aportes muy significativos al entendimiento del cerebro [160, 66]. En particular, la Teoría de la Información mostró, a partir de los trabajos de Kolmogorov y Sinai [140, 253], conexiones muy profundas con la de Sistemas Dinámicos, tanto a nivel matemático como conceptual. Es por ello que la presente tesis tiene como teoría matemática fundamental detrás la Teoría de la Información, más allá de otros aportes importantes por parte de la Geometría de la Información, la teoría de Sistemas Dinámicos, y la teoría matemática de Análisis de Señales.

La presente tesis fluctúa siempre entre el desarrollo de modelos teóricos, tanto a nivel analítico como computacional, y el análisis de datos obtenidos de experimentos, provenientes de diferentes fuentes y con diversas aplicaciones. La presente tesis se trata de realizar aportes al estudio de los problemas actuales en neurociencia, con un énfasis en el estudio de la actividad del cerebro a escala de poblaciones de neuronas.

En el capítulo 2 comenzaremos describiendo los resultados obtenidos para el análisis de modelos dinámicos de una única neurona. Se estudiará el inicio del potencial de acción en el modelo de Hodgkin-Huxley [116], tomando en cuenta la estocasticidad de las corrientes sinápticas que afectan a la neurona. Para resolver la ecuación del modelo estocástico, se utilizará la metodología de Integrales de Camino, una herramienta muy conocida en la física cuántica y en la teoría de procesos estocásticos [142, 82, 135].

En el capítulo 3 se estudiará el modelo de neurona de Izhikevich, caracterizando las series temporales producidas por el mismo, utilizando un método simbólico de análisis de señales desarrollado por Bandt y Pompe [22].

En los capítulos 4 y 5 se estudiarán señales de electroencefalografía en humanos, relacionadas con un experimento visuomotor e imaginativo, utilizando el mismo método simbólico y los mismos cuantificadores del capítulo 3. Esto nos permitirá determinar cuáles son las bandas de frecuencia relacionadas con las tareas realizadas por los participantes del experimento.

En el capítulo 6, estudiaremos la misma base de datos del capítulo anterior, primero generando unos grafos a partir de la simbolización de Bandt y Pompe y la divergencia de Jensen-Shannon. Luego, en el capítulo 7, utilizaremos la transformada Wavelet para estudiar la distribución de energía en el espectro de frecuencias en la realización de estas tareas. Ambas técnicas nos permitirán diferenciar entre tareas realizadas e imaginadas.

En el capítulo 8 se estudiará un modelo de poblaciones de neuronas que permite generar correlaciones de alto orden a partir de inputs Gaussianos comunes a todas las neuronas. Dicho modelo es el modelo Gaussiano dicotomizado, creado por Amari *et al.* [11] y estudiado por Macke *et al.* [163]. Dicho modelo presenta una transición de fase, que caracterizamos en este capítulo usando los cumulantes de orden superior, skewness y kurtosis, para develar el mecanismo estadístico que genera dicha transición de fase.

En el capítulo 9, se extenderá el modelo Gaussiano dicotomizado del capítulo anterior, a uno donde los inputs estén representados por una distribución asimétrica, es decir, con skewness distinta de cero. Dicha asimetría en los inputs induce otra transición en el sistema, que estudiamos a través de simulaciones y analíticamente en el límite termodinámico.

En el capítulo 10 estudiaremos señales eléctricas provenientes de otras técnicas de medición. Se estudiarán los efectos de dos tipos de anestesia sobre ratones, midiendo potenciales visuales evocados usando electrocorticografía, y describiendo los mismos a través de las correlaciones de pares, y de alto orden, entre los sitios de medición.

Agradecimientos

A Fernando por ser un excelente Director, y por haberme enseñado un montón de cosas, a nivel académico y personal. Voy a estar agradecido por siempre con vos, y espero que podamos seguir laburando juntos por mucho tiempo más.

A la familia de Fernando, por recibirme siempre bien, y haberme permitido compartir muchos momentos juntos.

Al Dr. Osvaldo Rosso, por toda la ayuda que siempre me dio. Por enseñarme que se puede ser un excelente investigador, sin necesidad de perder la alegría y la humildad.

A la Dra Mariela Portesi, por recibirnos en el IFLP y haber aceptado ser jurado de la presente tesis.

A la Dra. Inés Samengo y al Dr. Roberto Deza por aceptar ser parte del jurado de la tesis.

A los del grupo. En especial a Mauro y a Natalí.

A todos los de la oficina del Ifly. Por tener la suerte de estar en la oficina más copada del instituto.

A los compañeros de la oficina del IFLP. Por tratarme tan bien en la última parte del doctorado.

A la gente de la Secretaría y de la Biblioteca de Física. Sin su ayuda no hubiera podido hacer ni la mitad de las cosas que hice estos años.

A la gente del Museo de Física.

A todos mis amigos, por bancarme en todas.

A mis viejos y a mis hermanos. Por ser una familia y estar siempre. Los quiero muchísimo.

A la educación pública, por haberme formado e inculcado valores desde mi educación inicial hasta esta etapa.

A Leti, Odette y Odile, por todo el amor y la compañía que me dieron, y que hizo posible la realización de esta tesis.

Índice

Resumen	II
Agradecimientos	IV
Índice	V
Glosario	VIII
Capítulo 1. Introducción	1
1.1. Descripción del comportamiento neuronal	4
1.1.1. <i>Modelo de Hodgkin-Huxley</i>	8
1.2. La corteza cerebral: un sistema de ritmos neuronales	9
1.3. El origen de los campos extracelulares: LFP y EEG	10
1.3.1. <i>Contribuciones a los campos extracelulares</i>	11
1.4. Teoría de la Información	13
1.4.1. <i>Cuantificadores de Teoría de la Información</i>	14
1.5. Estado del arte	17
1.5.1. <i>Dinámica neuronal y sus efectos</i>	17
1.5.2. <i>Interfaz cerebro-computadora</i>	19
1.5.3. <i>Dinámica de poblaciones y sus correlaciones</i>	20
Capítulo 2. Estudio de la dinámica de una neurona: Modelo de Hodgkin-Huxley estocástico	21
2.1. Teoría de Procesos Estocásticos	21
2.1.1. <i>Introducción y definiciones</i>	21
2.1.2. <i>Integrales de Caminos</i>	27
2.2. Modelo de Hodgkin-Huxley estocástico	29
2.2.1. <i>Iniciación del potencial de acción</i>	31
2.2.2. <i>Modelo</i>	31
2.2.3. <i>Enfoque de integral de caminos</i>	33
2.2.4. <i>Resultados y Conclusiones</i>	35
Capítulo 3. Estudio de la dinámica de una neurona: Modelo de Izhikevich	45
3.1. Introducción	45
3.2. Descripción del modelo	46
3.3. Análisis simbólico de series temporales	48
3.3.1. <i>Patrones ordinales</i>	49
3.3.2. <i>Construcción del Patrón Ordinal de una Serie Temporal</i>	49
3.4. Resultados	52
3.5. Relación entre el modelo de Izhikevich y el de Hodgkin-Huxley estocástico	56

3.6. Conclusiones	57
Capítulo 4. Actividad neuronal para bajas frecuencias al realizar o imaginar tareas visumotoras	59
4.1. Plano Entropía de Shannon - Complejidad	59
4.1.1. <i>Introducción</i>	59
4.1.2. <i>Métodos</i>	61
4.1.3. <i>Resultados</i>	69
4.1.4. <i>Discusión y Conclusiones</i>	81
Capítulo 5. Actividad neuronal para bajas frecuencias al realizar o imaginar tareas visumotoras (II)	82
5.1. Plano Entropía de Shannon - Información de Fisher discreta	82
5.1.1. <i>Introducción</i>	82
5.1.2. <i>Resultados</i>	83
5.1.3. <i>Discusión y Conclusiones</i>	89
Capítulo 6. Actividad neuronal para bajas frecuencias al realizar o imaginar tareas visumotoras (III)	91
6.1. Análisis de conectividad usando la Divergencia de Jensen-Shannon	91
6.1.1. <i>Introducción</i>	91
6.1.2. <i>Centralidad: Closeness centrality</i>	93
6.1.3. <i>Resultados</i>	93
6.1.4. <i>Discusión y Conclusiones</i>	101
Capítulo 7. Actividad neuronal para bajas frecuencias al realizar o imaginar tareas visumotoras (IV)	103
7.1. Discriminación de tareas imaginadas y no imaginadas en el área de la corteza motora: Plano de entropía-complejidad con una descomposición wavelet	103
7.1.1. <i>Introducción</i>	103
7.1.2. <i>Transformada Wavelet y Medidas de Información basadas en Wavelets</i>	104
7.1.3. <i>Resultados</i>	105
7.1.4. <i>Discusión y Conclusiones</i>	113
Capítulo 8. Modelos estadísticos de poblaciones neuronales: Modelo Gaussiano Dicotomizado	114
8.1. <i>Introducción</i>	114
8.2. <i>Caracterización de las correlaciones de alto orden del modelo DG</i>	116
8.3. <i>Transformaciones de coordenadas para el pool de neuronas</i>	118
8.3.1. <i>Actividad sincronizada de las salidas considerando un pool de neuronas</i>	119
8.4. <i>Correlaciones de alto orden y transición de fase</i>	124
8.4.1. <i>Densidad de probabilidad asintótica de los disparos</i>	125
8.5. <i>Discusión y Conclusiones</i>	130
Capítulo 9. Modelos estadísticos de poblaciones neuronales: Extensiones a modelos asimétricos	133
9.1. <i>Modelo de Gaussiana Dicotomizada con skewness</i>	133
9.1.1. <i>Introducción</i>	133

9.1.2. <i>Distribución Skew-Gaussiana Cerrada</i>	133
9.1.3. <i>Modelo de Skew-Gaussiana Cerrada Dicotomizada</i>	135
9.1.4. <i>Dependencia del modelo con la temperatura</i>	137
9.1.5. <i>Discusión y Conclusiones</i>	142
Capítulo 10. Estudio de poblaciones neuronales: Correlaciones de alto orden en oscilaciones gamma evocadas visualmente	144
10.1. Introducción	144
10.2. Metodología	145
10.3. Resultados	149
10.4. Discusión y Conclusiones	153
Capítulo 11. Conclusiones y perspectivas	161
Trabajos Publicados	166
Bibliografía	167

Glosario

- EEG** Electroencefalografía: Se refiere a la técnica de medición del potencial eléctrico del cerebro utilizando electrodos posicionados fuera del cráneo.
- ECoG** Electrocorticografía: Se refiere a la técnica de medición del potencial eléctrico del cerebro utilizando electrodos apoyados justo sobre la corteza cerebral, por debajo del cráneo.
- LFP** Potencial de campo local: Se refiere a la señal eléctrica generada por un grupo de neuronas, y que no puede atribuirse directamente al disparo de una única neurona. Representa un potencial eléctrico de la actividad de una red de neuronas.
- MaxEnt** Principio de Máxima Entropía: Se refiere a las distribuciones que fueron obtenidas a partir de la aplicación del principio de máxima entropía.
- DG** Modelo Gaussiano Dicotomizado: Se refiere al modelo desarrollado por Amari et al. [11], donde una población de neuronas recibe inputs comunes provenientes de una distribución gaussiana multivariada. Si el input de una neurona supera un umbral, dicha neurona dispara.
- PDF** Función de densidad de probabilidad.
- KL** Divergencia de Kullback-Leibler.
- JS** Divergencia de Jensen-Shannon.
- QJS** Desequilibrio: Divergencia de Jensen-Shannon entre una PDF de interés y la PDF de la equiprobabilidad. Esta cantidad esta normalizada a 1.
- C_{JS}** Complejidad estadística.
- H** Entropía de Shannon normalizada a 1.
- F** Información de Fisher discreta, normalizada a 1.
- BCI** Interfaz cerebro-computadora.
- HH** Hodgkin-Huxley: Se refiere al modelo desarrollado por los neurocientíficos Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley [116].
- FPE** Ecuación de Fokker-Planck.
- BP** Bandt-Pompe: Se refiere a la metodología de análisis simbólico desarrollado por Christoph Bandt y Bernd Pompe [22].
- D** Dimensión de inmersión: Se refiere a la longitud de la ventana de datos tomada para asignar patrones ordinales en la metodología de Bandt y Pompe.
- τ Tiempo de retardo: Se refiere a la distancia entre los puntos considerados en la señal al utilizar la metodología de Bandt y Pompe.
- NSB** Estimador Nemenman-Shafee-Bialek: Se refiere a un estimador de la entropía utilizado para corregir el efecto de la falta de datos para calcular una entropía [192].
- EOG** Electrooculograma: Se refiere a un examen que consiste en colocar pequeños electrodos cerca de los músculos de los ojos para medir el movimiento de estos.
- EMG** Electromiografía: Se refiere a la técnica de registro de la actividad eléctrica producida por los músculos esqueléticos.
- C** Closeness centrality: Se refiere a una medida de centralidad de nodos en los grafos.
- TW** Transformada Wavelet.
- CWT** Transformada Wavelet continua.
- DWT** Transformada Wavelet discreta.

- ICA** Independent Component Analysis: Se refiere a la descomposición de una señal en componentes independientes.
- wICA** Wavelet-ICA: Se refiere a la metodología para extraer artefactos (por ejemplo parpadeos o señales espúreas) utilizando la transformada wavelet y la descomposición en componentes independientes.
- ERPs** Event Related Potentials: Se refiere al potencial eléctrico medido en un experimento donde se repite muchas veces un determinado evento. Al promediar la señal de todos los eventos, se obtiene el potencial relacionado a dicho evento.
- DB** Wavelet de Daubechies: Se refiere a una determinada función wavelet madre, desarrollada por Ingrid Daubechies.
- ITPC** Inter-Trial Phase Clustering: Se refiere a una metodología para hallar fases comunes en un conjunto de series, en el espacio tiempo-fase, a partir de la utilización de la transformada wavelet.

Introducción

La neurociencia computacional es uno de los campos de más rápido crecimiento dentro de la neurociencia. Nuevos análisis y técnicas de modelados son requeridas para extraer significados de la gran cantidad de datos producidos mediante las nuevas tecnologías de medición a gran escala, tanto a nivel celular (genéticas por ejemplo), como a nivel poblacional (medición mediante electrodos del potencial eléctrico del cerebro entero de ciertos animales, imágenes de calcio, etc.) Con el constante aumento de la cantidad de datos medidos en experimentos, junto con su creciente complejidad -generalmente en múltiples escalas simultáneamente- se hacen necesarios nuevos desarrollos teóricos y metodológicos para poder manejar estos datos. Este campo se volvió importante también al acompañar y ayudar al auge de la inteligencia artificial, la robótica y las interfaces cerebro-computadora, generando una sinergia entre estos campos y la neurociencia.

Nuestra concepción actual de las neuronas, el cerebro y la conducta se ha forjado a lo largo de los últimos dos siglos debido a la convergencia de seis tradiciones experimentales: anatomía, embriología, fisiología, farmacología, psicología y biofísica [130].

Antes de la invención del microscopio compuesto en el Siglo XVIII se consideraba que el tejido nervioso funcionaba como una glándula, una idea que se remonta al médico Galeno, que propuso que los nervios transportan hacia la periferia del cuerpo un líquido segregado por el encéfalo y la médula espinal. El microscopio reveló la verdadera estructura de las células del tejido nervioso. Incluso así, el tejido nervioso no fue objeto de una ciencia específica hasta los últimos años del siglo XIX, cuando Camilo Golgi y Santiago Ramón y Cajal emprendieron las primeras descripciones detalladas de las células nerviosas.

Golgi desarrolló un método para teñir las neuronas con sales de plata que revelaba toda su estructura con el microscopio. Pudo ver con claridad que las neuronas poseían cuerpos celulares y dos tipos principales de proyecciones o prolongaciones: las dendritas ramificadas en un extremo, y un axón largo, como un cable, en el otro. Empleando la técnica de Golgi, Ramón y Cajal fue capaz de teñir células individuales, con lo que demostró que el tejido nervioso no es una red continua, sino una malla de células separadas. Nació allí la *teoría neuronal*, el principio de que las neuronas individuales son los elementos básicos de la señalización del sistema nervioso. El embriólogo norteamericano Ross Harison proporcionó apoyo experimental adicional a la teoría neuronal a principios del decenio de los años 20, demostrando que las dos principales proyecciones de las neuronas, las dendritas y el axón, crecen a partir del cuerpo neuronal y que lo hacen incluso en un cultivo de tejidos en que cada neurona está aislada de las otras.

La investigación fisiológica del sistema nervioso comenzó a finales del Siglo XVIII cuando el médico y físico italiano Luigi Galvani descubrió que las células nerviosas y musculares excitables vivas producen electricidad, dando lugar a toda una nueva rama de la biofísica de la transmisión de los impulsos a través de las células. La electrofisiología moderna nació del trabajo realizado en el Siglo XIX por tres fisiólogos alemanes - Emil

DuBois-Reymond, Johannes Müller, y Hermann von Helmholtz - que lograron demostrar que la actividad eléctrica de una neurona afecta a la actividad de una célula vecina de manera predecible.

La primera repercusión de la farmacología en la comprensión del sistema nervioso y la conducta se produjo a finales del Siglo XIX, cuando Claude Bernard en Francia, Paul Ehrlich en Alemania y John Langley en Inglaterra demostraron que los fármacos no interaccionan con las células de forma arbitraria, sino que se unen a receptores específicos, situados normalmente en la membrana de la superficie celular. Este descubrimiento se convirtió en la base del estudio del fundamento químico de la comunicación entre neuronas, de importancia capital para lograr un mejor entendimiento de los mecanismos que regulan la biofísica de los impulsos nerviosos.

La investigación psicológica de la conducta se remonta a la filosofía de la Grecia clásica, en los albores de la ciencia occidental. Muchas cuestiones centrales de la investigación moderna de la conducta, en especial en el ámbito de la percepción, fueron reformuladas posteriormente en el Siglo XVII por René Descartes y posteriormente por John Locke. A mediados del Siglo XIX Charles Darwin sentó las bases del estudio de los modelos animales de las acciones y la conducta humanas, publicando sus observaciones sobre la continuidad de las especies en evolución. Este nuevo enfoque hizo nacer la etología, el estudio de la conducta animal en el medio natural y, posteriormente, la psicología experimental, el estudio de la conducta humana y animal en condiciones controladas.

De hecho, ya a finales del Siglo XVIII se hicieron los primeros intentos en unir conceptos biológicos y psicológicos en el estudio de la conducta. Franz Joseph Gall, un médico y neuroanatomista alemán, propuso tres ideas radicalmente novedosas. Primero, defendió que toda la conducta emanaba del cerebro. Segundo, sostenía que determinadas regiones de la corteza cerebral controlaban funciones específicas. Gall afirmaba que la corteza cerebral no actuaba como un órgano único, sino que se dividía por lo menos en 35 órganos (posteriormente se añadieron otros), cada uno de los cuales correspondía a una facultad mental específica. Asignaba su zona en el cerebro incluso a las conductas humanas más abstractas, como la generosidad, la discreción y la religiosidad. En tercer lugar, Gall proponía que el centro de cada función mental crecía con el uso, de forma muy similar al aumento del volumen de un músculo con el ejercicio. A medida que cada centro crecía, supuestamente provocaba una prominencia en la parte del cráneo situada sobre él. Ese era el puntapié para el desarrollo de la frenología.

A finales de la década de 1820, las ideas de Gall fueron sometidas a un análisis experimental por el fisiólogo francés Pierre Flourens. Extirpando de forma sistemática los centros funcionales de Gall de los cerebros de animales de experimentación, Flourens trató de aislar la contribución de cada "órgano cerebral" a la conducta. A partir de estos experimentos concluyó que las regiones cerebrales específicas no eran responsables de conductas determinadas, sino que todas las regiones del encéfalo, en especial los hemisferios cerebrales del prosencéfalo, participaban en cada una de las operaciones mentales. Propuso que cualquier parte del hemisferio cerebral era capaz de realizar todas las funciones del hemisferio. La lesión de una zona específica del hemisferio cerebral afectaría, por tanto, a todas las funciones superiores de la misma manera.

En 1823 Flourens escribió: "Todas las percepciones, todas las voliciones, ocupan el mismo lugar en estos órganos (cerebrales); la facultad de percibir, o de imaginar, o el querer, solamente constituyen una facultad, que es esencialmente una." La rápida aceptación

de esta creencia (llamada más tarde la concepción del *campo global* del cerebro) sólo se basaba parcialmente en el trabajo experimental de Flourens. La teoría del campo global del cerebro fue puesta seriamente en duda por primera vez a mediados del Siglo XIX por el neurólogo británico J. Hughlings Jackson. En sus estudios sobre la epilepsia focal, una enfermedad caracterizada por convulsiones que comienzan en una parte determinada del cuerpo, Jackson demostró que se pueden localizar diferentes funciones motoras y sensitivas en distintas regiones de la corteza cerebral. Estos estudios fueron perfeccionados posteriormente por el neurólogo alemán Karl Wernicke, el fisiólogo inglés Charles Sherrington y Ramón y Cajal en una concepción de la función cerebral llamada *conexionismo celular*. Según esta visión, las neuronas individuales son las unidades de señalización del cerebro; en general están dispuestas en grupos funcionales y se conectan entre sí de forma precisa. El trabajo de Wernicke en concreto mostró que diferentes regiones cerebrales interconectadas por vías nerviosas específicas generan conductas diferentes.

Una pregunta importante para los neurocientíficos a principios del Siglo XX fue cuáles son los mecanismos biofísicos que permiten describir la fisiología de los impulsos nerviosos. En 1902 y nuevamente en 1912, Julius Bernstein propuso la hipótesis de que el potencial de acción resultaba de un cambio en la permeabilidad a los iones de la membrana axonal. En 1907, Louis Lapicque sugirió que el potencial de acción se generaba cuando se cruzaba un umbral, lo que luego se mostraría como un producto de las dinámicas de las conductancias de los canales iónicos. El fisiólogo británico Keith Lucas y Edgar Adrian realizaron una gran cantidad de estudios sobre los órganos sensoriales y la función de las células nerviosas. Los experimentos de Keith Lucas en la primera década del siglo XX demostraron que los músculos se contraen por completo o no se contraen en absoluto, esto se conoce como el principio de todo o nada. Edgar Adrian observó fibras nerviosas en acción durante sus experimentos con ranas. Esto demostró que los científicos podían estudiar la función del sistema nervioso directamente, no solo indirectamente. Esto condujo a un rápido aumento en la variedad de experimentos realizados en el campo de la neurofisiología y la innovación en la tecnología necesaria para estos experimentos. Gran parte de la investigación inicial de Adrian se inspiró en el estudio de la forma en que los tubos de vacío interceptaban y mejoraban los mensajes codificados [5, 3, 4, 6]. Al mismo tiempo, Joseph Erlanger y Herbert Gasser pudieron modificar un osciloscopio para funcionar a bajos voltajes y pudieron observar que los potenciales de acción ocurren en dos fases: un pico seguido de otro posterior [96, 75, 95]. Descubrieron que los nervios se encontraban en muchas formas, cada una con su propio potencial de excitabilidad. Con esta investigación, la pareja descubrió que la velocidad de los potenciales de acción era directamente proporcional al diámetro de la fibra nerviosa y recibió un Premio Nobel por su trabajo.

Se fue llegando así a la idea de que nuestra percepción del mundo está construida por las señales generadas en el cerebro, puede ser a través de los nervios sensoriales en respuesta a ciertos estímulos externos, o puede ser también debido a señales internas del cerebro que están relacionadas con percepciones internas, y estas señales proviene en la misma forma estándar: como secuencias de pulsos de idéntico voltaje llamados spikes. Este descubrimiento fue fundamental para empezar a entender la biofísica de cómo la información se transmite a través de la neuronas. El estudio de la codificación neuronal involucra medir y caracterizar cómo los atributos del estímulo (luminosidad, intensidad del sonido, o posiciones en el espacio por ejemplo) son representados mediante spikes [65]. Podemos decir que las secuencias de spikes son el lenguaje mediante el cual el cerebro

escucha, el que usa para su comunicación interna, y el que usa para comunicarse con el mundo exterior [217]. Esto es debido a que la manera de transmitir información a grandes distancias que tiene el cerebro es a través de los spikes.

Si los spikes son el lenguaje más utilizado del cerebro, sería interesante proporcionar un diccionario. Además, necesitaríamos entender la estructura de este diccionario, tal vez mediante un tesoro. Podríamos preguntarnos si, como en el lenguaje, existen nociones de contexto que pueden influenciar el significado de las palabras individuales. Y además, querríamos conocer hasta qué punto esta analogía resulta útil (y correcta) [217]. Estudiaríamos en esta tesis modelos de poblaciones que disparan frente a estímulos externos, y caracterizaremos la estructura estadística de la respuesta de la misma.

Pero no solo los spikes son importantes en la codificación, sino que también se transmite información a través de la actividad eléctrica local de un conjunto de neuronas, los llamados potenciales de campo local. Esta información transmitida por los potenciales de campo locales tiene dos diferencias fundamentales con la de los spikes: es información acerca de la red, pues corresponde a la suma de las actividades eléctricas de un conjunto de neuronas localizadas en alguna región pequeña del cerebro; y, desde el punto de vista de la frecuencia, es una información transmitida en bajas frecuencias, mientras que las altas frecuencias corresponden a las secuencias de spikes. Esa diferencia en el rango de frecuencias permite que se puedan estudiar de forma simultánea las secuencias de spikes y los potenciales de campo local.

1.1 Descripción del comportamiento neuronal

Las redes neuronales son extremadamente poderosas y pueden ayudarnos a extraer principios computacionales de alto nivel. Sin embargo, no hay que perder de vista el aspecto biológico de sus componentes [130, 236, 160, 272, 97]. Actualmente, a lo que tenemos acceso y control principalmente, en términos de manipulaciones genéticas o farmacológicas, es a algunas de las propiedades biofísicas de las neuronas. En el enfoque de redes neuronales, uno no se preocupa acerca de las propiedades exactas de las células individuales. Puede surgir como una pregunta válida cuáles son las implicancias de la biofísica de la neurona individual en la dinámica de las redes neuronales.

Estructuralmente, en una neurona pueden distinguirse tres partes: el soma, las dendritas y el axón, Fig. 1.1. El soma es el cuerpo central de la neurona, que contiene todas las organelas típicas de una célula, como el núcleo. Desde él, se extiende el axón, un apéndice cuya longitud puede variar desde el milímetro al metro, y que presenta varias ramificaciones. La terminación del axón es el lugar en donde se produce el contacto entre neuronas, la denominada sinapsis, necesaria para la transmisión de la información hacia otros componentes del sistema nervioso. Por último, las dendritas son pequeñas extensiones sinápticas que rodean al soma y actúan como antenas receptoras de señales.

Si bien en todas las neuronas puede reconocerse esta estructura general, también es común que su morfología varíe. Así, las neuronas suelen clasificarse según el número de prolongaciones que presentan, la variación en su árbol dendrítico o la longitud de su axón (actualmente también se distinguen mediante su perfil genético). Pueden observarse en la Fig. 1.2 dos tipos de células presentes en la corteza cerebral, distinguidas según sus extensiones dendríticas.

La estructura exterior de todas las partes de la neurona viene dada por su membrana. La membrana celular es una bicapa lipídica, esencialmente impermeable a la mayoría de

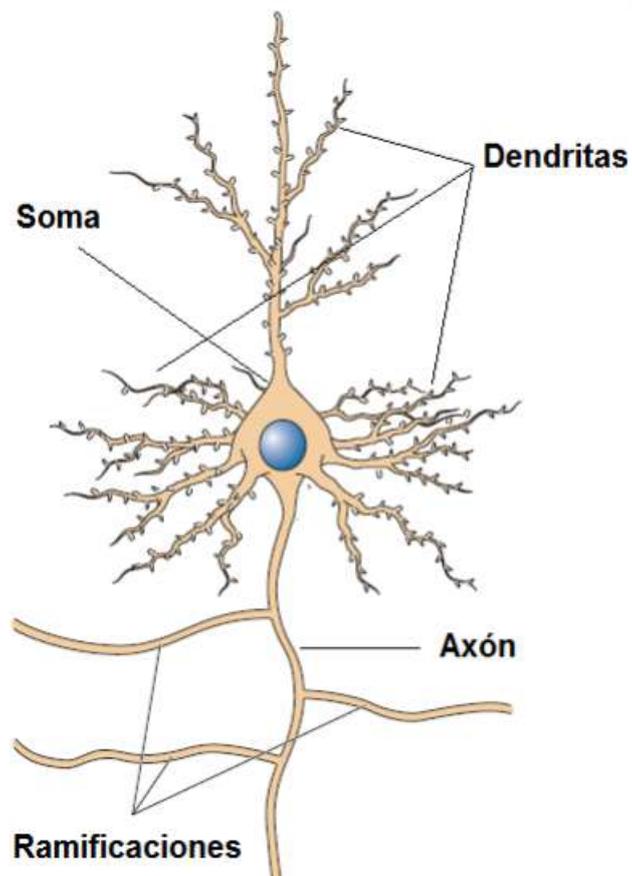


FIGURA 1.1. Esquema básico de una neurona. Está compuesto por el cuerpo celular, o soma, con el núcleo en su interior (en azul). Desde el soma salen extensiones conocidas como axones, y otras conocidas como dendritas; ambas sirven para que la neurona reciba y envíe señales a otras neuronas. Figura adaptada de [65].

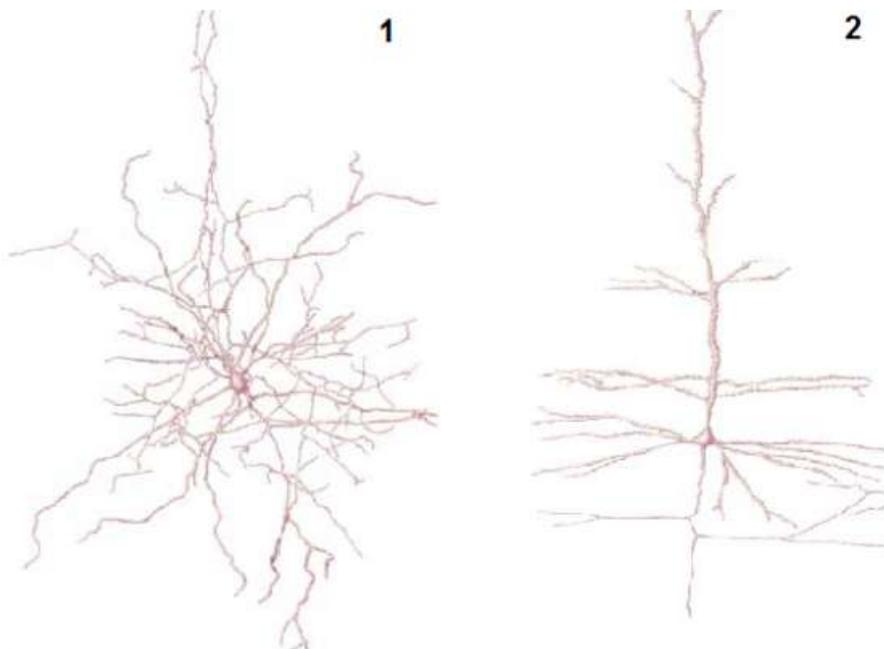


FIGURA 1.2. Dos células con árboles dendríticos diferenciados. Ambas células tienen los mismos componentes, pero su distribución geométrica es muy diferente, lo cual va a reflejarse también en diferencias en la generación de su actividad eléctrica. Figura adaptada de [65].

las moléculas cargadas, que presenta algunos poros o canales especiales que permiten el pasaje de iones en determinadas condiciones, Fig. 1.3. La propiedad de la membrana de actuar como aislante, separando las cargas a un lado y otro, hace que sea asimilable a un capacitor.

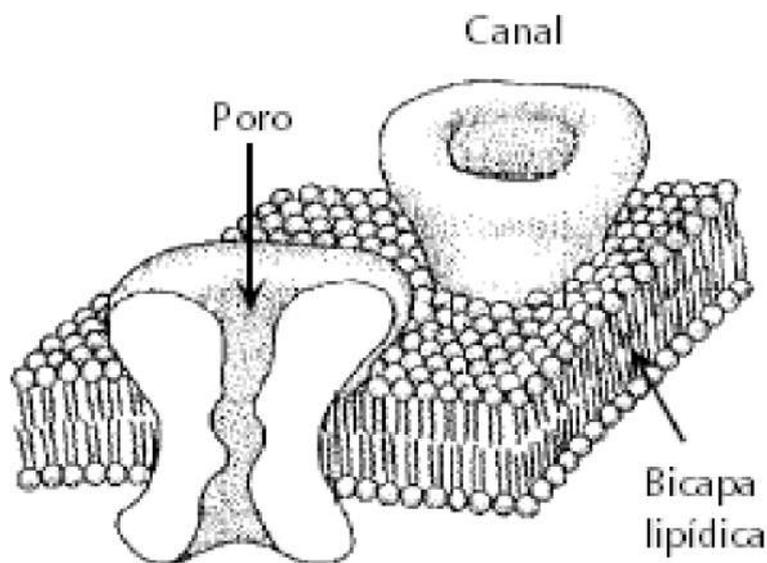


FIGURA 1.3. Esquema de la sección de una membrana celular con dos canales iónicos. La bicapa lipídica es prácticamente impermeable a los iones, y los flujos de carga se dan a través de los canales iónicos. Estas son estructuras especializadas en el transporte de determinado tipo de iones, como los de sodio, calcio, potasio, etc. Figura adaptada de [65].

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 [65]. 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 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.

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, pero pueden propagarse a grandes distancias porque son regenerados activamente a lo largo del axón [65]. 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. 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. 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. Se observa que luego del spike existe un período, conocido como refractario, durante el cual la neurona no puede volver a disparar otro spike.

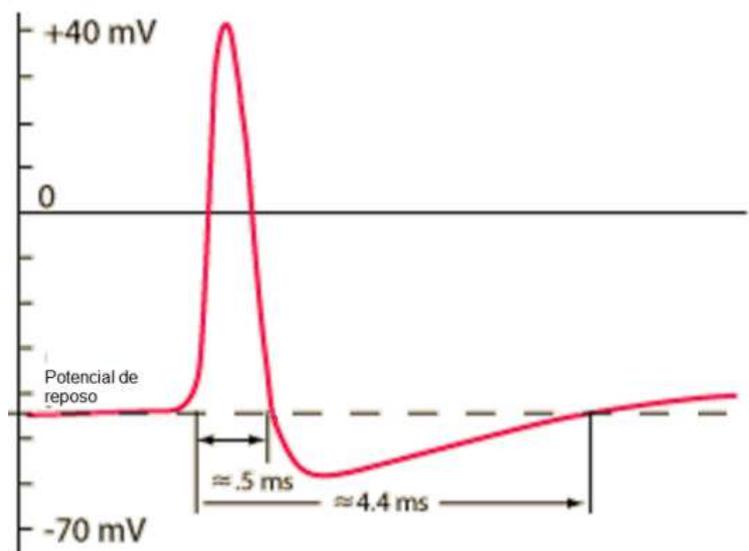


FIGURA 1.4. Esquema de un potencial de acción (o spike) disparado por una neurona una vez que algún estímulo despolarizó la membrana lo suficiente para que se supere el umbral de voltaje. Se observa que luego del spike existe un período, conocido como refractario, durante el cual la neurona no puede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

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 como:

$$I_m = \sum_i g_i (V - E_i), \quad (1.1.1)$$

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. Un modelo muy aceptado para esta descripción es el de Hodgkin-Huxley [114], 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).

Es usual representar las propiedades eléctricas de la membrana en términos de circuitos equivalentes [160]. De acuerdo a la ley de Kirchoff, 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. 1.1.1 para describir los flujos de iones a través de la membrana, la corriente total es:

$$I = C \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{Cl}, \quad (1.1.2)$$

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

$$C\dot{V} = I - I_{Na} - I_{Ca} - I_K - I_{Cl}, \quad (1.1.3)$$

o

$$C\dot{V} = I - g_{Na}(V - E_{Na}) - g_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_K(V - E_K) - g_{Cl}(V - E_{Cl}). \quad (1.1.4)$$

1.1.1 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 [114]. 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^+ , la corriente transitoria de Na^+ , 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 [117]. 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 [115]. Recién en 1949 Hodgkin y B. Katz [116] lograron explicar este sobrevoltaje por un incremento en la permeabilidad del sodio.

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 [123]. 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 2, y su dependencia con el ruido de fondo sináptico.

Si queremos entender mejor los procesos biofísicos que tienen lugar en la corteza, es natural preguntarse qué sucede con la dinámica cuando interconectamos varias neuronas. En ese caso, tendremos una red capaz de generar muchos comportamientos dinámicos, que podrán utilizarse para la comunicación de diferentes regiones del cerebro.

1.2 La corteza cerebral: un sistema de ritmos neuronales

La perpetua actividad de la corteza cerebral está sustentada en gran medida por la variedad de oscilaciones que genera el cerebro, las que abarcan un número de frecuencias, sitios anatómicos y correlatos conductuales. Existen numerosos estudios animales que muestran que varias de las formas de los ritmos cerebrales se basan en la inhibición, produciendo descargas rítmicas de estímulos inhibitorios a las principales poblaciones celulares, proporcionando por lo tanto ventanas temporales que alternan una excitabilidad relativamente reducida o aumentada en los circuitos neuronales. Estos mecanismos basados en la inhibición ofrecen marcos temporales naturales para agrupar la actividad neuronal en conjuntos de neuronas, y secuencias de conjuntos, con interacciones más complejas de multi-oscilación creando reglas sintácticas para el intercambio efectivo de información entre los circuitos corticales. Es así que se pueden encontrar alteraciones en las oscilaciones neurales en las principales enfermedades psiquiátricas [93]. Por lo tanto, un conocimiento del rol de los ritmos neuronales es crítico para un mejor entendimiento de las funciones del cerebro.

El cómputo en la corteza cerebral de los mamíferos tiene dos características esenciales: la comunicación local-global y la actividad persistente. Debido a la conectividad bidireccional y altamente ramificada de las neuronas a lo largo del cerebro del mamífero, los resultados de los cálculos locales son transmitidos a diversas áreas, con lo cual hay múltiples estructuras que son afectadas simultáneamente por la actividad local. El caso inverso también ocurre: los circuitos locales están bajo el control continuo de la actividad global del cerebro. La segunda característica fundamental de la corteza es su actividad persistente, es decir, la habilidad para mantener el efecto de un estímulo inicial un tiempo considerable después de que el mismo haya desaparecido.

Ambas características, la comunicación local-global y la actividad persistente requieren una organización estructural y dinámica adecuada. Una manera de mantener estas características es por medio de un sistema de oscilaciones cerebrales interactuando entre sí. Las redes neuronales en el cerebro de los mamíferos admiten varias bandas de oscilación, que abarcan desde aproximadamente $0,05Hz$ hasta $500Hz$. Restringidas en gran medida por la pequeña velocidad de propagación de los spikes a lo largo del axón neuronal, cuando el tiempo es corto, como en el caso de las oscilaciones de mayor frecuencia, las neuronas involucradas en ese ritmo están circunscriptas a un volumen tisular reducido. En contraste, durante las oscilaciones lentas, muchas neuronas en un gran volumen de tejido pueden ser reclutadas por ese ritmo. Principalmente debido a esta restricción, cuando coexisten múltiples ritmos, la fase del ritmo más lento modula la potencia de los más rápidos. Este acoplamiento entre frecuencias es un mecanismo general para todos los ritmos conocidos, y subyace a una organización jerárquica de los ritmos cerebrales [93].

Algunas características espectrales de los electroencefalogramas (EEG) o los potenciales de campo local (LFP) grabados en animales con cerebros de distintos tamaños son

similares. El ritmo alrededor de los $0,1Hz$ involucra grandes porciones del neocórtex y es detectable a través de imagen por resonancia magnética funcional, dado que las regiones correlacionadas y anticorrelacionadas en este rango de frecuencia dan lugar a los patrones de la red neuronal por defecto en la corteza. Las oscilaciones talamocorticales alfa (entre 8 y $12Hz$) están asociadas a sistemas motores y sensoriales, y su variación se asocia a estímulos de esa índole [93]. Las oscilaciones theta en el hipocampo tienen otra característica: son de los pocos ritmos cuya frecuencia varía inversamente con el tamaño del cerebro [93].

La mayoría de las oscilaciones de la red se basan en la inhibición, en la que las poblaciones de neuronas principales son estimuladas por trenes repetitivos de potenciales inhibitorios [93]. Este mecanismo de alternancia entre estados de mayor y menor inhibición, y su organización jerárquica con acoplamiento entre frecuencias, permite reglas sintácticas conocidas tanto por el emisor como por el receptor, haciendo que la comunicación sea más sencilla que interpretar mensajes largos ininterrumpidos o patrones estocásticos de spikes. Esta idea es muy similar a la del funcionamiento del código Morse, donde se intercalan puntos y rayas separados por intervalos temporales que van definiendo letras y/o palabras¹.

Se ha planteado la hipótesis de que el elemento fundamental de la sintaxis neuronal es un conjunto de neuronas disparando a la par [93]. El papel más importante de este ensamble celular es reunir un número suficiente de neuronas para que su actividad pueda llevar por encima del umbral de descarga a la población adecuada de neuronas postsinápticas. En consecuencia, desde el punto de vista de las células objetivo postsinápticas, la actividad colectiva de las neuronas presinápticas se clasifica como un evento único solo si sus disparos ocurren dentro de la misma ventana de integración temporal, usualmente del orden de la constante de tiempo de la membrana (aproximadamente $10 - 30ms$).

En resumen, la naturaleza jerárquica de las interacciones entre frecuencias puede reflejar un mecanismo de organización sintáctica. En ese sentido, se puede destacar que las oscilaciones gamma de los LFP pueden usarse como un proxy para la organización del ensamble neuronal y para monitorear alteraciones fisiológicas relacionadas con ciertas enfermedades [93]. Es decir, las oscilaciones desempeñan una serie de roles, todos aparentemente manteniendo un manejo eficiente de la información, incluida la coordinación de las actividades de las neuronas tanto en regiones cerebrales pequeñas como grandes, lo que permite un método de transmisión de información desde regiones emisoras a regiones receptoras y creando paquetes de información en forma de conjuntos de neuronas que disparan spikes dentro de ciertas fases de las oscilaciones, pero de una manera que mantiene un alto contenido de información. Por lo tanto, existen fuertes indicios que las oscilaciones pueden ser fundamentales para la cognición y la función cerebral en general [93].

Existen diversas maneras de medir estas oscilaciones; las dos más estudiadas a lo largo de esta tesis son los EEG y los LFP. A continuación describiremos brevemente el origen de ambas clases de señales.

1.3 El origen de los campos extracelulares: LFP y EEG

¹La duración del punto es la mínima posible. Una raya tiene una duración de aproximadamente tres veces la del punto. Entre cada par de símbolos de una misma letra existe una ausencia de señal con duración aproximada a la de un punto. Entre las letras de una misma palabra, la ausencia es de aproximadamente tres puntos. Para la separación de palabras transmitidas el tiempo es de aproximadamente tres veces el de la raya.

La actividad neuronal en el cerebro da lugar a corrientes que atraviesan la membrana de las neuronas y que pueden ser medidas en el medio extracelular. Si bien la mayor contribución a la señal está dada por las corrientes sinápticas, otras fuentes pueden modular significativamente el campo eléctrico extracelular. Estos campos pueden medirse mediante electrodos (se requieren al menos dos electrodos, uno de ellos como referencia) cuya resolución temporal puede ser menor al milisegundo, y pueden usarse para interpretar muchos aspectos de la comunicación y los cálculos neuronales. Una ventaja de estas técnicas de registro extracelular es que la biofísica relacionada con estas medidas está bien comprendida. Esto permitió el desarrollo de modelos matemáticos para poder elucidar los mecanismos de generación de estos potenciales eléctricos, como veremos más adelante [48].

Históricamente, el potencial eléctrico se denota electroencefalograma (EEG) cuando es medido desde el exterior del cráneo, como electrocorticograma (ECoG) cuando se mide mediante una grilla de electrodos subdurales (una especie de lámina apoyada sobre la corteza cerebral, por debajo del cráneo), y electroencefalografía intracraneal (iEEG) cuando se registra mediante electrodos de pequeño tamaño dentro del cerebro. Usualmente el término de potencial de campo local (o LFP) se refiere al registro del potencial eléctrico medido en un electrodo dentro del cráneo, ya sea mediante ECoG o iEEG, y que no puede atribuirse directamente a la actividad de una neurona individual (i.e., no es un spike).

1.3.1 Contribuciones a los campos extracelulares

Cualquier membrana excitable y cualquier tipo de corriente transmembrana puede contribuir al campo extracelular. El campo es la superposición de todos los procesos iónicos, desde los potenciales de acción rápidos a las fluctuaciones más lentas de otras células presentes en el cerebro (por ejemplo la glia). Las características de los LFP, como su amplitud y su frecuencia, dependen de la contribución proporcional de estas fuentes múltiples, de las propiedades del tejido nervioso, y fundamentalmente de la organización espacial de estas fuentes². Por ejemplo, en la Fig. 1.5 se ejemplifica cómo un mismo grupo de neuronas puede producir diferentes campos. Las dendritas y el soma de una neurona forman una estructura arbolada con una interior conductor de la electricidad que está rodeado por una membrana relativamente aislante, con entre cientos y decenas de miles de sinapsis localizadas a lo largo de ella. Los neurotransmisores actuando sobre los receptores sinápticos excitatorios permiten la entrada de sodio y calcio a la célula, generando en esos lugares una diferencia de potencial negativa en el medio extracelular. Dentro de la escala temporal relevante para el procesamiento neuronal, se genera en algún otro lugar del medio que rodea a la célula una región donde el potencial se vuelve positivo. Es entonces que cada neurona termina funcionando como un dipolo, o como un cuadrupolo. También en esta figura puede observarse la importancia de la disposición geométrica de las neuronas en esa región del cerebro para la amplificación o atenuación de la señal eléctrica. En el caso de que las neuronas estén alineadas actuando como dipolos, la señal será amplificada y podrá ser fácilmente detectada con un electrodo. Además, las neuronas tienen formas diferentes; por ejemplo neuronas con una simetría más esférica, como las talamocorticales, posiblemente generen campos dipolares más pequeños que neuronas más alargadas, como las piramidales.

²Otro factor experimental muy importante es el tipo de acoplamiento de los electrodos: AC (alternate coupling), donde la señal resultante tiene media cero, o DC (direct coupling), donde uno también mide la componente de corriente continua de la señal. Para una descripción más detallada de este problema, ver Ref. [113]

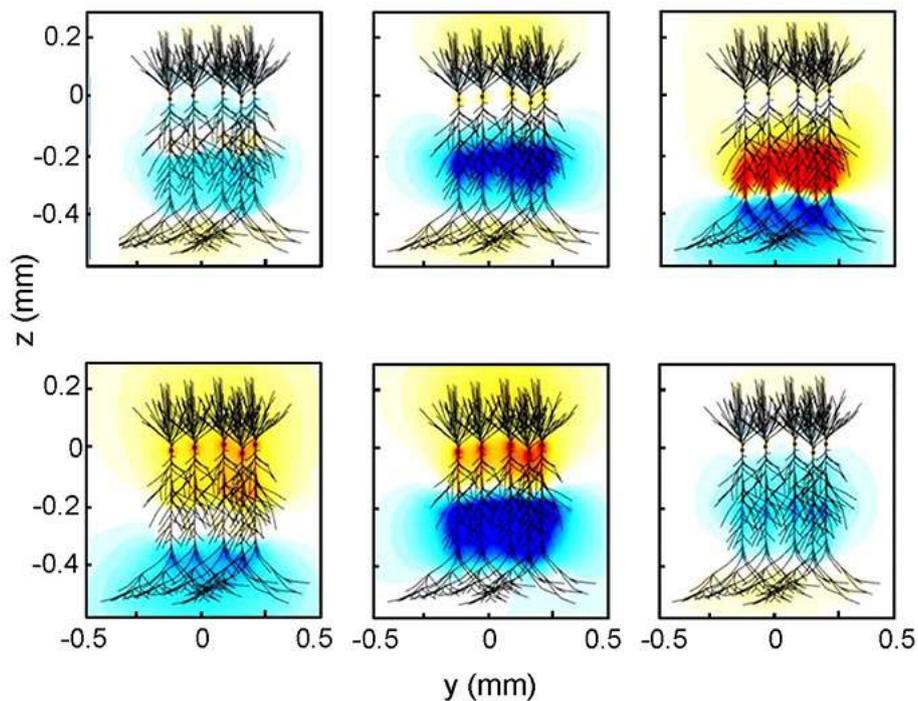


FIGURA 1.5. Diferentes maneras en que un grupo de neuronas pueden generar diferencias de potencial eléctrico. En azul se muestran las zonas de potencial negativo, y en anaranjado las zonas de potencial positivo, respecto a alguna referencia. En este caso vemos que la disposición espacial de las neuronas es alineadas, generando una “capa”. Esta geometría está presente por ejemplo en la corteza visual. Figura adaptada de [113].

En las situaciones fisiológicas existen otras fuentes del campo: los potenciales de acción de sodio (más rápidos), los de calcio (más lentos), las corrientes intrínsecas y sus resonancias, que generan oscilaciones en el potencial de membrana, y la hiperpolarización luego de un potencial de acción, que no permite que las neuronas disparen instantáneamente luego de un spike. Otros efectos, generalmente menores en magnitud, son las sinápsis eléctricas (acoplamiento eléctrico entre neuronas, sin mediación de neurotransmisores), la interacción entre las neuronas y las células gliales, y los “efectos ephápticos”, que corresponden al efecto del campo eléctrico que rodea a la neurona sobre las propiedades eléctricas y la distribución de cargas de la misma.

Un último ejemplo para mostrar el efecto de la geometría en la generación de los campos eléctricos aparece en la Fig. 1.6. Varias geometrías de las neuronas pueden generar campos eléctricos más concentrados en la región donde están las fuentes, como en los casos A)-C), o pueden generar campos que sean mayores fuera de la región de las fuentes, como en D). Es así que asociar directamente la señal medida en un electrodo con la actividad de esa misma región puede llevar a conclusiones erróneas. Más aún, los LFP actúan muchas veces como estímulo para que las neuronas disparen, con lo cual en realidad los LFP serían más un input a la población neuronal que un output de la misma [113].

En el caso de mediciones de grandes volúmenes, como puede ser el caso del EEG, además debe tenerse en cuenta el factor de conducción volumétrica. El campo puede transmitirse a través del tejido cerebral. En consecuencia, solo algunos patrones del campo eléctrico podrán medirse a distancias alejadas de la fuente. Es decir que en el EEG medimos las señales correspondientes a las actividades eléctricas de regiones del cerebro que no fueron atenuadas por el mismo tejido, ni por las capas de tejido y hueso que existen entre los electrodos que registran y las fuentes. Puede pensarse al EEG como una versión

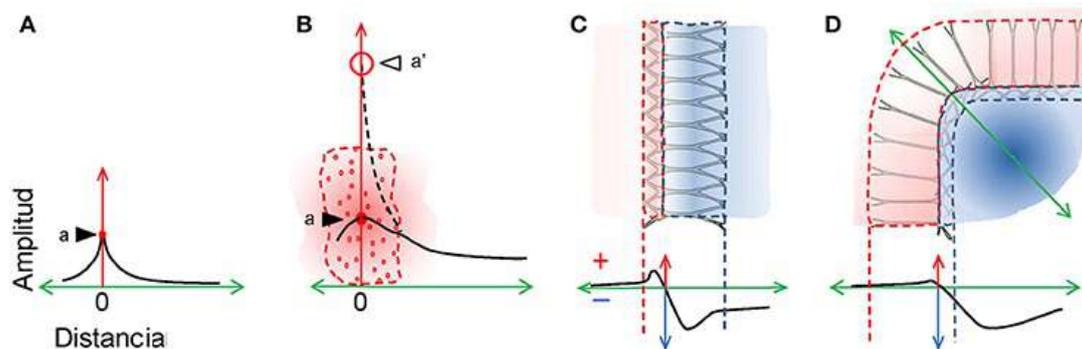


FIGURA 1.6. La configuración de la fuente en el origen determina el alcance espacial de la fuente. A) Una fuente puntual produce un campo eléctrico que decae con la distancia como se muestra en la curva negra. B) Una fuente compleja compuesta de muchas fuentes puntuales (círculos rojos) se comporta de manera diferente en la región donde están las fuentes que en la región externa a las mismas. C) Las corrientes dipolares de las neuronas producen una cancelación intensa dentro de las fuentes y la distribución espacial del campo está determinada por la distribución heterogénea de las cargas locales. Una estructura laminada de neuronas paralelas se comporta como un dipolo laminar, con valores máximos positivos y negativos típicamente dentro de la región de las fuentes (líneas discontinuas en la gráfica). Por el contrario, los campos remotos varían según la ubicación subcelular de las entradas y la geometría de la celda. (D) Las estructuras curvas producen un agrupamiento diferencial de corrientes fuera del espacio de la fuente y el campo puede volverse más grande que dentro del área ocupada por la fuente misma. Figura adaptada de [113].

“suavizada” de los LFP [93]. Más aún, el EEG proporciona una proyección bidimensional de un objeto tridimensional, con lo cual la identificación de las fuentes de los potenciales medidos no es una tarea trivial; esto se conoce como el problema inverso [113, 48, 199].

Independientemente de las precauciones mencionadas respecto a los orígenes de las señales eléctricas fisiológicas, consideraremos que la actividad eléctrica de las neuronas, o de conjuntos de ellas, es representativa de los procesos y cálculos que realiza el cerebro. Para poder hallar similitudes y recurrencias en estas señales, y para poder cuantificarlas, utilizaremos una teoría matemática específicamente creada para estudiar el problema de la comunicación: la Teoría de la Información.

1.4 Teoría de la Información

Cuando los humanos empezaron a desarrollar sistemas escritos, tuvieron que dividir el mundo en un número finito de unidades que se expresan usando símbolos. Cualquier lenguaje escrito puede entenderse de esta manera. Los mensajes se forman ordenando los símbolos en patrones específicos, y la información de un mensaje puede entenderse como una selección de entre una colección total de símbolos. Esta fue la manera en que Shannon desarrolló la teoría matemática de la comunicación [248].

La cantidad fundamental de esta teoría es la entropía de Shannon. Esta cantidad nació como una medida de información a partir del trabajo fundamental de Claude E. Shannon, desarrollado después de la Segunda Guerra Mundial, y fue fundamental para el campo de la teoría de la información [248]. Esta teoría fue creada para estudiar la transmisión, procesamiento, extracción y utilización de la información, aplicada a los canales de comunicación. Hoy en día sabemos que esta teoría también puede usarse para comprender la información que circula en el cerebro [191, 264, 192, 204, 207, 132, 186, 206, 180, 176].

La idea intuitiva de la entropía es que una mayor incertidumbre implica una mayor entropía. Por ejemplo, en la Fig. 8.4, si elegimos una bola de la caja más a la izquierda,

sabemos que siempre será roja, por lo que nuestra incertidumbre será muy baja. Por otro lado, si elegimos una bola de la caja central, tenemos la posibilidad de elegir una roja o una verde. Entonces nuestra incertidumbre en este caso es más alta.

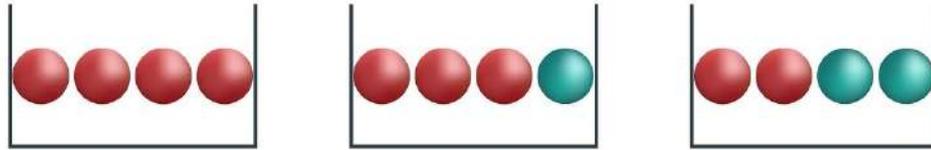


FIGURA 1.7. Tres recipientes con bolas de dos colores diferentes. En la izquierda, la incerteza es mínima acerca de qué color de bola saldrá en el caso de que uno seleccione una al azar. En la del medio hay una incerteza mayor, y en la de la derecha la incerteza es máxima.

1.4.1 Cuantificadores de Teoría de la Información

Podemos definir un cuantificador de Teoría de la Información como una medida que es capaz de caracterizar ciertas propiedades de una función de densidad de probabilidad asociada con una dada señal, por ejemplo el potencial de membrana neuronal. La entropía, vista como una medida de incerteza, es el ejemplo más paradigmático de estos cuantificadores.

1.4.1.1 Entropía de Shannon

Dada una distribución de probabilidad continua $P(x)$ (PDF), con $\int_{\Delta} P(x) dx = 1$, la *Entropía de Shannon* S [248] es:

$$S[P(x)] = - \int_{\Delta} P(x) \ln(P(x)) dx . \quad (1.4.1)$$

En la práctica consideraremos $P(x)$ discreta de longitud N , esto es $P \equiv \{p_j; j = 1, \dots, N\}$ con $\sum_{j=1}^N p_j = 1$ y N el número de estados posibles del sistema bajo estudio. En ese caso, la medida de información logarítmica de Shannon [248] está definida como [185, 177, 176]:

$$S[P] = - \sum_{j=1}^N p_j \ln(p_j) . \quad (1.4.2)$$

Este funcional es cero cuando podemos predecir con total certeza cuál de las posibles salidas j , cuyas probabilidades están dadas por p_j , va a ocurrir. Nuestro conocimiento acerca del proceso subyacente, descrita por esta PDF, es máxima en este caso. En contraste, este conocimiento es mínimo para la distribución uniforme $P_e = \{p_j = 1/N, \forall j = 1, \dots, N\}$. En este caso, la entropía es máxima.

1.4.1.2 Divergencia de Jensen-Shannon

Consideremos la divergencia de Kullback-Leibler (KL) que es una manera muy usual y útil de medir diferencias entre dos probabilidades de distribución. La divergencia KL entre dos distribuciones P y Q es:

$$KL[P||Q] = - \sum_{i=1}^N p_i \log_2 \left(\frac{q_i}{p_i} \right) . \quad (1.4.3)$$

La misma puede reescribirse como:

$$KL[P||Q] = S(P, Q) - S(P). \quad (1.4.4)$$

Entonces la divergencia KL representa el número de bits extra necesarios para codificar una fuente cuyos símbolos fueron obtenidos de una distribución P , dado que el decodificador fue designado para una fuente cuyos símbolos fueron obtenidos de una distribución Q . Si bien la KL es usualmente descripta como una medida de distancia entre distribuciones, no es una verdadera métrica pues no tiene la propiedad de simetría.

Por otro lado, la divergencia de Jensen-Shannon nos permite cuantificar la similitud entre dos distribuciones y es utilizada en estadística y teoría de probabilidades.

La divergencia de Jensen-Shannon se define como:

$$JS(P||Q) = S[(P + Q)/2] - S[P]/2 - S[Q]/2. \quad (1.4.5)$$

A diferencia de la divergencia de Kullback-Leibler, es simétrica y siempre proporciona valores finitos [106].

1.4.1.3 Complejidad Estadística

Si estamos interesados en cuantificar la complejidad y la cantidad de orden de las señales generadas en el cerebro, debemos aclarar qué entendemos por complejidad. Para aclarar un poco qué entendemos por complejidad, podemos considerar los ejemplos de la Fig. 1.8. En este caso consideramos un sistema de Ising, en tres circunstancias: por debajo de la temperatura crítica (izquierda), en la temperatura crítica (centro), y por encima de la misma (derecha). En el primer caso, el sistema está en un estado bastante ordenado, por lo cual su entropía es mínima. Además tiene clústers bastante bien definidos, con lo cual la complejidad de sus estructuras podemos considerarla mínima. En el caso de la temperatura crítica, la estructura de clústers es más variada, con lo cual su complejidad aumenta, así como también su entropía, dado que el desorden es mayor. Por último, por encima de la temperatura crítica, el sistema está en un estado completamente desordenado, con lo cual la entropía es mayor que en los otros casos. Sin embargo, la estructura de clústers prácticamente está ausente, con lo cual la complejidad nuevamente desciende en este caso. Es decir entonces que los comportamientos de la entropía y la complejidad, si bien están relacionados, son cualitativamente diferentes.

Definiremos la *complejidad estadística* [149] ya que es capaz de cuantificar detalles críticos de los procesos dinámicos subyacentes al sistema bajo estudio. Basados en el trabajo fundamental de López-Ruiz *et al.* [158], esta medida de complejidad estadística se define como el producto:

$$C_{JS}[P] = \mathcal{Q}_{JS}[P, P_e] \cdot H[P] \quad (1.4.6)$$

entre la entropía de Shannon normalizada

$$H[P] = S[P]/S_{max} \quad (1.4.7)$$

con $S_{max} = S[P_e] = \ln N$, ($0 \leq H \leq 1$) y el desequilibrio \mathcal{Q}_{JS} , que está definido en términos de la divergencia de Jensen-Shannon. Esto es,

$$\mathcal{Q}_{JS}[P, P_e] = Q_0 JS[P, P_e] \quad (1.4.8)$$

Aquí Q_0 , una constante de normalización ($0 \leq \mathcal{Q}_{JS} \leq 1$), es igual a la inversa del máximo valor posible de $JS[P, P_e]$. Este valor se obtiene cuando uno de los componentes de P , digamos p_m , es igual a uno y los restantes p_j son iguales a cero. La divergencia

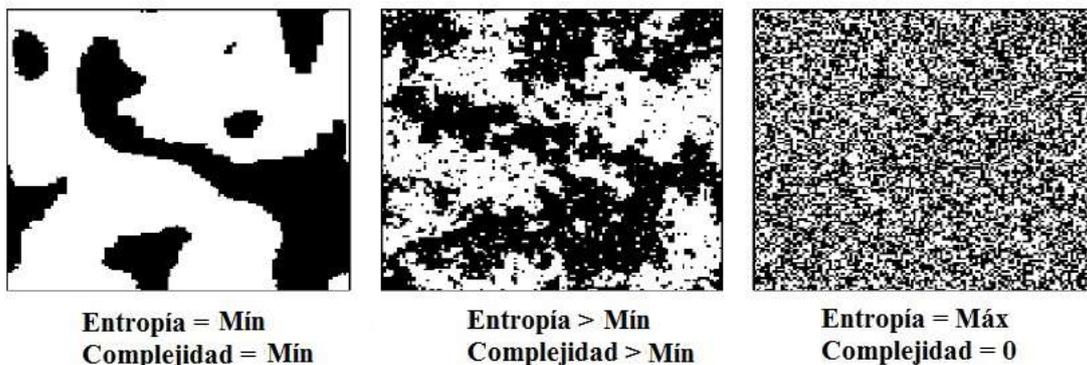


FIGURA 1.8. Esquema de tres estados diferentes de un modelo de Ising en una red cuadrada, y sus valores respectivos de entropía y complejidad. De izquierda a derecha: temperatura menor a la crítica, punto crítico, y temperatura mayor a la crítica. Para el caso de un sistema más ordenado, la entropía y la complejidad toman valores pequeños, en el caso del estado crítico, estos valores aumentan. Por encima de la temperatura crítica, el sistema está en un estado completamente desordenado, correspondiente a una entropía máxima y una complejidad nula. Figura adaptada de [134].

de Jensen-Shannon, que cuantifica la diferencia entre dos (o más) distribuciones de probabilidad, es especialmente útil para comparar la composición simbólica entre diferentes secuencias [106]. Notemos que la medida de complejidad estadística depende de dos PDF, una asociada con el sistema bajo estudio, P , y la distribución uniforme, P_e .

1.4.1.4 Información de Fisher Discreta

La entropía de Shannon S es una medida de “carácter global”, que no es muy sensible a cambios grandes ocurriendo en la PDF dentro de una pequeña región. Este no es el caso de la medida de *Información de Fisher* [85, 89]

$$F[P] = \int \frac{|\vec{\nabla}P(x)|^2}{P(x)} dx, \quad (1.4.9)$$

que constituye una medida del contenido del gradiente de la distribución $P(x)$ (PDF continua), con lo cual es muy sensible incluso a pequeñas perturbaciones localizadas en una región.

La medida de información de Fisher puede ser interpretado como una medida del estado de desorden de un sistema o fenómeno [89, 169].

Es importante remarcar que el operador gradiente aumenta significativamente las contribuciones de las variaciones mínimas locales en P al valor de la información de Fisher, con lo cual consideraremos dicho cuantificador como uno “local”. Mientras que la entropía de Shannon disminuye con distribuciones angostas, la medida de información de Fisher aumenta en este caso. La sensibilidad a cambios locales es útil en escenarios cuya descripción necesita apelar a una noción de orden [201, 227, 200]. El problema de la pérdida de información debida a la discretización ha sido ampliamente estudiado [295, 208, 165] y, en ciertas discretizaciones, involucra la pérdida de la invarianza traslacional de la medida de información de Fisher, la cual no es de importancia para esta tesis. Además, presentaremos debajo una versión discreta de la medida de información de Fisher que es válida sin importar si existe o no invarianza traslacional en el sistema bajo estudio [90].

Si el sistema bajo estudio está en un estado muy ordenado y entonces puede representarse por una PDF muy angosta, tendremos una entropía de Shannon $S \sim 0$ y una

medida de información de Fisher $F \sim F_{max}$. Por otro lado, cuando el sistema bajo estudio se encuentra en un estado muy desordenado uno obtiene una PDF casi uniforme y $S \sim S_{max}$, mientras $F \sim 0$. Aquí S_{max} y F_{max} son los valores máximos para la entropía de Shannon y la medida de información de Fisher, respectivamente. Uno podría decir que el comportamiento general de la medida de información de Fisher es opuesto al de la entropía de Shannon [209].

1.5 Estado del arte

1.5.1 Dinámica neuronal y sus efectos

La señalización eléctrica es una característica del sistema nervioso y le otorga la capacidad de reaccionar rápidamente a los cambios en el medio ambiente. Aunque se resalta que la comunicación sináptica entre las células nerviosas está mediada principalmente por medios químicos, también se producen interacciones eléctricas. Dos estrategias diferentes son responsables de la comunicación eléctrica entre las neuronas. Una de ellas es consecuencia de las vías intercelulares de baja resistencia, llamadas sinápsis eléctricas, para la propagación de las corrientes eléctricas entre el interior de dos células. La segunda ocurre en ausencia de contactos de célula a célula y es una consecuencia de los campos eléctricos extracelulares generados por la actividad eléctrica de las neuronas, conocida como acoplamiento epháptico [76].

La actividad de campo eléctrico endógeno en el cerebro vivo generalmente induce cambios de voltaje extracelular menores a $0,5mV$ y campos menores a $5mVmm^{-1}$ [13]. En otras palabras, los grupos de células cambian su entorno eléctrico local, que a su vez retroalimenta la actividad eléctrica de todos sus miembros. Estos efectos ephápticos ocurren además de cualquier acoplamiento sináptico directo entre las células. Si bien los cambios inducidos de forma epháptica en el potencial de membrana en condiciones fisiológicas no pueden dar lugar a potenciales de acción cuando la membrana está cerca del valor de reposo, los eventos ephápticos pueden afectar el momento del disparo de las neuronas individuales que reciben una entrada sináptica supra-umbral, así como el disparo de las poblaciones neurales bajo condiciones patológicas. Diversos hallazgos en la bibliografía indican que la actividad cerebral endógena puede afectar causalmente la función neuronal a través de efectos de campo en condiciones fisiológicas [13]. Anastassiou *et al.* descubrieron, midiendo simultáneamente hasta cuatro neuronas ubicadas próximas entre sí, que los cambios en el campo eléctrico, medidos durante la actividad de LFP *in vivo*, alteraron sustancialmente la respuesta eléctrica de las neuronas piramidales corticales de roedores [13]. Sus resultados apoyan la noción de que los potenciales ephápticos oscilantes presentes en toda la materia gris sirven para sincronizar la actividad neuronal, ya sea excitatoria o inhibitoria. Tal sincronización puede tener un efecto sustancial en el procesamiento de la información neuronal y la plasticidad. Goldwyn y Rinzel [100] utilizan un marco de teoría de circuitos para estudiar cómo un conjunto de neuronas modelo genera un potencial extracelular y cómo este potencial retroalimenta e influye en el potencial de membrana. Encuentran que estas interacciones ephápticas son pequeñas pero no insignificantes. El modelo de población neuronal que proponen puede generar potenciales con amplitud de escala de milivoltios, y este perturba al potencial de membrana de los cables cercanos y aumenta efectivamente la longitud de propagación de las señales. Usando un modelo biofísico

basado en neuronas de la aceituna medial superior (MSO) en el tronco encefálico auditivo, encontraron interacciones ephápticas a escala de milivoltios consistentes con los resultados de la teoría del cable pasivo. Estas perturbaciones sutiles del potencial de membrana inducen cambios en el umbral de inicio del spike, su sincronía y la sensibilidad al tiempo de llegada de estímulos. Estos resultados sugieren que el acoplamiento epháptico puede influir en la función del MSO [100]. Chiang *et al.* [55], hallaron recientemente que la actividad periódica lenta puede propagarse con velocidades de alrededor de $0,1m/s$ y ser modulada por campos eléctricos débiles. La actividad periódica lenta en un corte longitudinal del hipocampo puede propagarse sin transmisión química sináptica o sinápsis eléctricas, pero puede generar campos eléctricos que a su vez activan las células vecinas. También que la aplicación de campos eléctricos extracelulares locales, con amplitud en el rango de los campos endógenos, es suficiente para modular o bloquear la propagación de esta actividad tanto en los modelos in-silico como in-vitro. Sus resultados apoyan la hipótesis de que los campos eléctricos endógenos, previamente considerados demasiado pequeños para desencadenar la actividad neuronal, juegan un papel importante en la autopropagación de la actividad periódica lenta en el hipocampo. Los experimentos indican que una red neuronal puede dar lugar a ondas sostenidas por el acoplamiento epháptico, lo que sugiere un nuevo mecanismo de propagación para la actividad neuronal en condiciones fisiológicas normales. Han *et al.* descubrieron que las células de Purkinje cerebelares individuales generan grandes señales extracelulares durante la fase ascendente de sus potenciales de acción que excitan rápidamente a los axones cercanos generando sincronización con el disparo de las células de Purkinje vecinas [111].

En definitiva, existen múltiples evidencias de que el efecto de los campos eléctricos circundantes a las neuronas afectan las propiedades de disparo de las mismas. Es por ello que en el primer capítulo nos proponemos modelar el comienzo del potencial de acción de un modelo de neurona individual, afectada por una corriente externa que representa el campo local. Más aún, al ser una corriente muy variable, la modelamos como una corriente estocástica, con lo cual analizamos el efecto que tienen las propiedades estadísticas de esta corriente ruidosa sobre el inicio del potencial de acción de la neurona.

Los modelos detallados de neuronas basadas en conductancia, como el de Hodgkin y Huxley, pueden reproducir mediciones electrofisiológicas con un alto grado de precisión, pero debido a su complejidad intrínseca son difíciles de analizar. Por esta razón, los modelos fenomenológicos neuronales de neuronas simples son muy populares para los estudios de codificación neural, memoria y dinámica de red [97]. En cualquier estudio de la dinámica de la red, hay dos cuestiones cruciales que son: 1) ¿qué modelo describe la dinámica de disparo de cada neurona? y 2) ¿cómo se conectan las neuronas? La elección inadecuada del modelo de neurona o la conectividad puede conducir a resultados que no tienen nada que ver con el procesamiento de la información por parte del cerebro [123].

Para responder la primer pregunta, notemos que la forma del potencial de acción de cierta una neurona es bastante estereotipada, con muy pocos cambios entre un disparo y el siguiente. Por lo tanto, la forma del potencial de acción que viaja a lo largo del axón hasta una neurona postsináptica no puede usarse para transmitir información; más bien, desde el punto de vista de la neurona receptora, los potenciales de acción son eventos que se caracterizan completamente por el tiempo de llegada del disparo a la sinapsis. Por lo tanto, no hacemos ningún esfuerzo para modelar la forma exacta de un potencial de acción. Por el contrario, los picos se tratan como eventos caracterizados por su tiempo

de disparo, y la tarea consiste en encontrar un modelo para predecir de manera confiable los tiempos de los picos. Pero además, cuando un experimentador inyecta un escalón de corriente fuerte en el soma de una neurona, la respuesta consiste en una serie de picos separados por intervalos largos o cortos. La disposición estereotípica de intervalos cortos, largos o muy largos entre disparos define el patrón de activación neuronal. Fisiológicamente se encontraron patrones de disparo como tónico, de adaptación o de disparo con retardo [160]. Además de estos, también se han observado varias variantes de disparo en neuronas reales [123]. Esta diversidad de patrones de disparo puede explicarse, en gran medida, por mecanismos de adaptación que a su vez dependen de la variedad de canales iónicos disponibles y la anatomía neuronal. Para describir los patrones de disparo en un marco matemático transparente, introducimos en el capítulo 3 el modelo simplificado de disparo de Izhikevich [123], que es un modelo bidimensional que explica cualitativamente las propiedades computacionales características de las neuronas in vivo; una variante a este modelo es el AdEx (Adaptive Exponential Integrate-and-Fire) [97]. El objetivo será cuantificar las diferentes dinámicas usando los cuantificadores de Teoría de la Información: entropía, complejidad e información de Fisher.

1.5.2 Interfaz cerebro-computadora

Una interfaz cerebro-computadora utiliza señales para establecer una conexión entre el estado mental de una persona y un sistema de procesamiento basado en una computadora. La interfaz proporciona un canal de comunicación directo entre el cerebro y un dispositivo externo sin involucrar actividades musculares. Estos sistemas utilizan la actividad del electroencefalograma (EEG) registrada en el cuero cabelludo o la actividad de neuronas corticales individuales registradas en electrodos implantados dentro del cráneo. El EEG tiene constantes de tiempo relativamente cortas y requiere un equipo simple y económico; por lo tanto, en la actualidad, los sistemas BCI basados en electroencefalograma son ampliamente utilizados. Se han utilizado diversas formas de actividades cerebrales eléctricas para diseñar los sistemas BCI basados en EEG, tales como el ritmo mu, el potencial cortical lento, el potencial P300 relacionado con eventos y los potenciales visuales evocados en estado estacionario [242]. Entre los diversos tipos de actividades cerebrales eléctricas, la relacionada con las tareas motoras es el ritmo mu. La imaginación motora (MI) se define como el proceso cognitivo de imaginar el movimiento de una parte del cuerpo propio sin moverla. La interfaz cerebro-computadora basada en imaginaciones motoras (MI BCI, por sus siglas en inglés) proporciona una herramienta para los pacientes con discapacidad motriz o aquellos que están completamente imposibilitados para interactuar con el entorno mediante el control de prótesis robóticas, sillas de ruedas y otros dispositivos. La MI BCI utiliza la actividad cerebral “inducida” de la corteza, en lugar de la actividad cerebral evocada. Aunque el concepto de MI BCI es fascinante, tiene muchos obstáculos. Entre estos está el hecho de que los investigadores de BCI han tendido a centrarse en la transferencia de sujeto a sujeto (algoritmo de entrenamiento independiente del sujeto). Para lograr una transferencia efectiva de sujeto a sujeto, es importante comprender las variaciones en el rendimiento entre los mismos. La predicción del rendimiento de un sujeto utilizando el estado de reposo o el ruido de fondo del EEG son algunos ejemplos de esto [57]. La MI BCI tiene una amplia gama de aplicaciones, como controlar una silla de ruedas, realidad virtual y neurorehabilitación [8].

El procesamiento de la señal EEG para MI BCI implica la extracción y clasificación de características. En la fase de extracción, la señal adquirida para la interfaz revela características específicas de la tarea tanto en el dominio espectral como en el dominio espacial. Varios métodos de procesamiento espectral, como la transformada wavelet, la transformada de Fourier, el modelo autorregresivo y los métodos espaciales, como el patrón espacial común (CSP), se han utilizado en la literatura para extraer las características de estas señales de EEG. El algoritmo CSP es el más exitoso y se usa ampliamente en MI BCI debido a su alta tasa de reconocimiento y simplicidad computacional. El objetivo de la clasificación es traducir las características de la señal proporcionadas por el extractor de características en comandos u órdenes que llevan a cabo la intención del usuario. En esta interfaz, los clasificadores convierten características discriminatorias en diferentes tareas de imaginación motora, como movimiento de la mano izquierda, movimiento del pie, movimiento de la lengua o generación de palabras. Se han aplicado varios algoritmos de clasificación, como máquinas de vectores de soporte, análisis de discriminante lineal (LDA), redes neuronales y redes neuronales profundas [8]. En los capítulos 4, 5, 6 y 7 se estudiarán señales de EEG provenientes de una interfaz particular, la BCI2000 [243], para extraer características del dominio temporal (usando la metodología de patrones ordinales y sus grafos asociados) y espectral (mediante la transformada wavelet). En todos los casos se buscará extraer diferencias significativas entre las señales correspondientes a las diferentes tareas realizadas e imaginadas con esa interfaz.

1.5.3 Dinámica de poblaciones y sus correlaciones

Las poblaciones de neuronas reciben miles de entradas comunes, las cuales pueden ser disparos presinápticos o potenciales de campo locales. Por ejemplo, el procesamiento de estímulos visuales se hace en etapas, desde la detección de fotones en la retina hasta la identificación de los objetos en las regiones corticales más avanzadas [130]. A medida que se pasa de una etapa de procesamiento a otra, las señales de una región del cerebro funcionan como inputs para la próxima región en las vías ópticas. A medida que los métodos experimentales en neurociencia se vuelven capaces de registrar la actividad simultánea de grandes poblaciones de neuronas, la complejidad de los datos neurofisiológicos requiere desarrollar un marco teórico que explique las características estadísticas de los patrones de actividad sincrónica. En particular, los modelos de entropía máxima por pares (por ejemplo el modelo de Ising) han demostrado ser útiles para caracterizar la actividad neuronal sincrónica [246, 270, 250]. A pesar de su éxito inicial, otros estudios sobre el tema han encontrado que las interacciones entre pares no son suficientes para capturar completamente las estadísticas en diferentes conjuntos de datos [186, 233, 197, 94]. Un modelo que ha demostrado ser útil para describir estas estadísticas de disparo de las poblaciones es el modelo gaussiano dicotomizado (DG) [163, 12], donde los inputs a la población siguen una distribución gaussiana. En el capítulo 8 estudiamos este modelo, y determinamos que la aparición de la transición de fase presente en el modelo puede caracterizarse usando una combinación entre los cumulantes de tercer y cuarto orden, skewness y kurtosis respectivamente. Dado que generalmente las distribuciones en los disparos de las poblaciones no son simétricas, en el capítulo 9 introducimos un input más realista a la población, que sigue una distribución gaussiana deformada con un parámetro que determina la asimetría en la distribución de inputs.

Estudio de la dinámica de una neurona: Modelo de Hodgkin-Huxley estocástico

La actividad de las neuronas está regida por una dinámica con un componente importante de aleatoriedad. Dicha aleatoriedad proviene de las características biofísicas intrínsecas de las neuronas, pero también de las características de su entorno. Es por ello que en este capítulo estudiaremos un modelo dinámico estocástico que describe la fase ascendente (i.e. el inicio) del potencial de acción de una neurona, sometida a un ruido estocástico que simula el efecto que tiene la red circundante a la neurona en condiciones fisiológicas normales.

2.1 Teoría de Procesos Estocásticos

2.1.1 Introducción y definiciones

La teoría de procesos estocásticos originalmente creció de los esfuerzos de describir cuantitativamente el movimiento Browniano. Actualmente proporciona un inmenso arsenal de métodos adecuados para analizar la influencia del ruido en una gran variedad de sistemas. Inicialmente, los aportes a la teoría de procesos estocásticos provino de físicos y matemáticos: Einstein, Smoluchowski, Langevin, Wiener, Stratonovich, Itô [150, 74, 263]. En las últimas décadas hubo un crecimiento de resultados en áreas por fuera de la física y matemática, por ejemplo en biología. Una de las razones de este crecimiento es que se apreció que el ruido puede jugar un rol constructivo y no solo destructivo [88].

Comencemos escribiendo la ecuación de evolución para un sistema dinámico unidimensional:

$$\frac{dx}{dt} = F(x, \xi), \quad (2.1.1)$$

donde x corresponde a la variable de estado mientras que ξ es un parámetro de control. Dicho parámetro puede ser, por ejemplo, la temperatura, un campo externo, etc., indicando la forma en la cual el sistema está acoplado con su entorno. Siendo que es imposible mantener el valor de estos parámetros fijos, las fluctuaciones se vuelven relevantes. Por lo tanto, la ecuación original determinista adquiere un carácter estocástico. Sin duda la característica más relevante de las fluctuaciones en el cerebro es que pueden producir patrones espacio-temporales que pueden servir para transmitir información a través del mismo. Para incluir la presencia de fluctuaciones en la descripción del sistema, se puede escribir $\xi = \xi_0 + \eta(t)$, donde ξ_0 es un valor constante y $\eta(t)$ es una contribución aleatoria. A primer orden la ecuación (2.1.1) resulta:

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = F(x, \xi_0) + g(x, \xi_0)\eta(t). \quad (2.1.2)$$

La ecuación diferencial determinística se transformó en una ecuación diferencial estocástica, donde $\eta(t)$ es el término llamado de ruido o proceso estocástico.

Cualquier proceso estocástico $x(t)$ está completamente determinado si conocemos la jerarquía completa de densidades de probabilidad. Escribimos

$$P_n(x_1, t_1; x_2, t_2; \dots; x_n, t_n) dx_1 dx_2 \dots dx_n, \quad (2.1.3)$$

para la probabilidad conjunta de encontrar a los $x(t_i)$ dentro del intervalo $(x_i, x_i + dx_i)$, $i = 1, 2, \dots, n$. Estos P_n pueden estar definidos para $n = 1, 2, \dots$, y solo para tiempos diferentes. La jerarquía satisface algunas propiedades:

1. $P_n \geq 0$
2. P_n es invariante frente a permutaciones de los pares (x_i, t_i) y (x_j, t_j)
3. $\int P_n dx_n = P_{n-1}$, con la condición de normalización $\int P_1 dx_1 = 1$.

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

$$\begin{aligned} P_{n/m}(x_1, t_1; \dots; x_n, t_n | x_{n+1}, t_{n+1}; \dots; x_{n+m}, t_{n+m}) &= \\ = \frac{P_{n+m}(x_1, t_1; \dots; x_n, t_n; x_{n+1}, t_{n+1}; \dots; x_{n+m}, t_{n+m})}{P_m(x_{n+1}, t_{n+1}; \dots; x_{n+m}, t_{n+m})}. \end{aligned} \quad (2.1.4)$$

Si bien existen muchas clases de procesos estocásticos, hay una clase que juega un rol fundamental: los *procesos de Markov*. Para un proceso estocástico $x(t)$,

$$P(x_2, t_2 | x_1, t_1) \quad (2.1.5)$$

es la probabilidad de transición de que $x(t_2)$ sea igual a x_2 , sabiendo que $x(t_1)$ vale x_1 . Usando esta definición y la ec. (2.1.4) resulta la siguiente identidad para la probabilidad conjunta $P_2(x_1, t_1; x_2, t_2)$ (conocida como el teorema de Bayes)

$$P_2(x_1, t_1; x_2, t_2) = P(x_2, t_2 | x_1, t_1) P_1(x_1, t_1). \quad (2.1.6)$$

Un proceso $x(t)$ se dice *Markoviano* si para cada conjunto de tiempos sucesivos $t_1 < t_2 < \dots < t_n$, se cumple la siguiente condición

$$\begin{aligned} P_n(x_1, t_1, \dots, x_n, t_n) &= P_1(x_1, t_1) P_{n-1}(x_2, t_2, \dots, x_n, t_n | x_1, t_1) \\ &= P_1(x_1, t_1) P(x_n, t_n | x_{n-1}, t_{n-1}) \dots P(x_2, t_2 | x_1, t_1). \end{aligned} \quad (2.1.7)$$

A partir de esta definición se sigue que un proceso de Markov está completamente definido si conocemos la condición inicial $P(x_1, t_1)$ y la probabilidad de transición $P(x_2, t_2 | x_1, t_1)$. Podemos obtener otra condición relevante para los procesos de Markov: escribiendo la anterior ecuación para $n = 3$ e integrando sobre x_2 obtenemos

$$\begin{aligned} \int dx_2 P_3(x_1, t_1, x_2, t_2, x_3, t_3) &= P_2(x_1, t_1, x_3, t_3) \\ &= P_1(x_1, t_1) P(x_3, t_3 | x_1, t_1) \\ &= \int dx_2 P_1(x_1, t_1) P(x_3, t_3 | x_2, t_2) P(x_2, t_2 | x_1, t_1). \end{aligned} \quad (2.1.8)$$

Para $t_1 < t_2 < t_3$ encontramos la ecuación de Chapman-Kolmogorov para procesos de Markov:

$$P(x_3, t_3 | x_1, t_1) = \int dx_2 P_1(x_1, t_1) P(x_3, t_3 | x_2, t_2) P(x_2, t_2 | x_1, t_1). \quad (2.1.9)$$

Cada par de funciones no negativas $P_1(x_1, t_1)$ y $P(x_2, t_2|x_1, t_1)$, adecuadamente normalizadas que satisfagan, además de la ec. (2.1.9), la siguiente condición:

$$P_1(x_2, t_2) = \int dx_1 P_1(x_1, t_1) P(x_2, t_2|x_1, t_1), \quad (2.1.10)$$

define un proceso de Markov.

2.1.1.1 Ecuación Maestra

Podemos reescribir la ecuación de Chapman-Kolmogorov en una forma diferencial muy útil. Volviendo a la ec. (2.1.9), podemos considerar $t_3 = t_2 + \delta t$ y tomar el límite $\delta t \rightarrow 0$. Entonces tendremos que $P(x_3, t_3|x_2, t_2) = \delta(x_3 - x_2)$, y es factible suponer que si $t_3 - t_2 \approx \delta t$, la probabilidad de que ocurra una transición sea proporcional a δt . Es decir que la ecuación de Chapman-Kolmogorov se transforma, en este límite infinitesimal, en:

$$P(x_3, t_2 + \delta t|x_2, t_2) = \delta(x_3 - x_2) [1 - A(x_2)\delta t] + \delta t W(x_3|x_2) + O(\delta t^2), \quad (2.1.11)$$

donde $W(x_3|x_2)$ es la *probabilidad de transición por unidad de tiempo* de x_2 a x_3 (que en general puede ser también función de t_2). La normalización de la probabilidad nos dice que $A(x_2) = \int W(x_3|x_2) dx_3$.

Sustituyendo la forma de $P(x_3, t_2 + \delta t|x_2, t_2)$ en la ec. (2.1.9), reordenando los términos con δt de un lado de la igualdad, dividiendo por δt y tomando el límite $\delta t \rightarrow 0$ obtenemos la ecuación maestra [278, 129, 88]:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t|x_0, t_0) = \int (W(x|x') P(x', t|x_0, t_0) - W(x'|x) P(x, t|x_0, t_0)) dx' \quad (2.1.12)$$

La ecuación maestra es una forma diferencial de la ecuación de Chapman-Kolmogorov. Es una ecuación para la transición de probabilidad $P(x, t|x_0, t_0)$, más adecuada para manipulaciones matemáticas que la de Chapman-Kolmogorov, y tiene una interpretación física directa como una ecuación de balance (la variación temporal en la probabilidad es la diferencia entre el flujo de probabilidad entrante y el saliente). Al mismo tiempo $W(x|x') \delta t$ es la probabilidad de transición durante un tiempo corto δt . Esta probabilidad puede estimarse mediante métodos aproximados, por ejemplo la teoría de perturbaciones dependiente del tiempo (la llamada “regla de oro de Fermi”).

2.1.1.2 Ecuación de Langevin

El movimiento browniano es uno de los ejemplos físicos más antiguo y mejor conocido de un proceso de Markov. Daremos una descripción cuantitativa simple del mismo. Comenzaremos escribiendo la segunda ley de Newton:

$$m\dot{v} = F(t) + f(t), \quad (2.1.13)$$

donde m es la masa de la partícula browniana, v es su velocidad, $F(t)$ es la fuerza debido a algún campo externo, y $f(t)$ es la fuerza producida por la colisión de las partículas del fluido que rodean a la partícula browniana. Debido a las fluctuaciones rápidas en v , tenemos dos efectos. Por un lado uno sistemático, un tipo de fricción que tiende a ralentizar la partícula, y por el otro una contribución aleatoria debido a las colisiones aleatorias de las partículas del fluido. Si la masa de la partícula browniana es mucho mayor que la masa de las del fluido (lo cual implica que el fluido se relaja más rápidamente que la partícula

browniana, permitiéndonos suponer que el entorno está siempre en equilibrio), podemos escribir:

$$\frac{1}{m}f(t) = -\gamma v + \eta(t). \quad (2.1.14)$$

Siendo γ el coeficiente de fricción, y el signo negativo en el primer término del lado derecho indica que esta contribución siempre se opone al desplazamiento. El segundo término corresponde a la contribución estocástica, ya que separamos la contribución sistemática en el primer término. Es por ello que esta contribución estocástica se promedia a cero: $\langle \eta(t) \rangle = 0$, donde el promedio se hace sobre un ensamble de partículas brownianas no interactuantes. Para poder definir la llamada fuerza de Langevin (o ruido blanco) se requiere que el ruido sea descorrelacionado en el tiempo:

$$\langle \eta(t)\eta(t') \rangle = D\delta(t - t'), \quad (2.1.15)$$

donde $\delta(t)$ es la distribución delta de Dirac. Una sutileza es que, si bien no necesitamos los momentos de órdenes superiores para los cálculos siguientes, para caracterizar completamente la fuerza aleatoria (el ruido), necesitaríamos definir la jerarquía de momentos completa [129].

Con las consideraciones hechas anteriormente, y considerando el caso de campo externo nulo (i.e. $F(t) = 0$), la ec. (2.1.13) toma la siguiente forma:

$$\dot{v} = -\gamma v + \eta(t), \quad (2.1.16)$$

que es conocida como *ecuación de Langevin*. Este es un ejemplo simple de una ecuación diferencial estocástica, es decir una ecuación diferencial donde los coeficientes son funciones aleatorias con propiedades estadísticas conocidas). Por lo tanto $v(t)$ es un proceso estocástico, con una determinada condición inicial. En la próxima sección estudiaremos una ecuación relacionada con la ecuación de Langevin: la *ecuación de Fokker-Planck*

2.1.1.3 Ecuación de Fokker-Planck

Retomemos la ecuación maestra 2.1.12. Asumamos que x es una variable continua, y que sus cambios corresponden a pequeños saltos (o variaciones). En este caso es posible derivar una ecuación diferencial en derivadas parciales a partir de la ecuación maestra. La probabilidad de transición $W(x|x')$ va a decaer muy rápido como función de $|x - x'|$. Podemos escribir entonces $W(x|x') = W(x', \eta)$, donde $\eta = x - x'$ corresponde al tamaño del salto. La ecuación maestra toma la forma:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}P(x, t|x_0, t_0) &= \int W(x - \eta, \eta) P(x - \eta, t|x_0, t_0) d\eta \\ &\quad - P(x, t|x_0, t_0) \int W(x, -\eta) d\eta. \end{aligned} \quad (2.1.17)$$

Siguiendo las hipótesis de pequeños saltos y el argumento adicional de que P varía lentamente con x , podemos hacer una expansión de Taylor en η . Luego de un poco de álgebra obtenemos la “expansión de Kramers-Moyal” de la ecuación maestra [278]:

$$\frac{\partial}{\partial t}P(x, t|x_0, t_0) = \sum_{i=1}^{\infty} \frac{(-1)^i}{i!} \frac{\partial^i}{\partial x^i} (\alpha_i(x)P(x, t|x_0, t_0)), \quad (2.1.18)$$

con $\alpha_i(x) = \int \eta^i W(x, \eta) d\eta$. Hasta este punto no obtuvimos ningún resultado nuevo. Sin embargo, existen situaciones en las cuales, para $i > 2$, los α_i son cero o muy cercanos a cero. Si ese es el caso, obtenemos la ecuación de Fokker-Planck [278]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P(x, t|x_0, t_0) &= -\frac{\partial}{\partial x} (\alpha_1(x)P(x, t|x_0, t_0)) \\ &+ \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} (\alpha_2(x)P(x, t|x_0, t_0)). \end{aligned} \quad (2.1.19)$$

Miremos un ejemplo que nos va a ser útil después, el proceso de Ornstein-Uhlenbeck. En el mismo tenemos $\alpha_1(x) = x$ y $\alpha_2(x) = D$, con lo cual la ecuación de Fokker-Planck resulta ser:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t|x_0, t_0) = -\frac{\partial}{\partial x} (xP(x, t|x_0, t_0)) + \frac{D}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} (P(x, t|x_0, t_0)). \quad (2.1.20)$$

La ecuación 2.1.19 corresponde a una ecuación de Fokker-Planck no lineal (debido a la dependencia de $\alpha_1(x)$ y $\alpha_2(x)$ con x), que sale del hecho de truncar arbitrariamente la expansión de Kramers-Moyal a orden 2. Peor aún, no es una expansión sistemática de la ecuación maestra. Sin embargo, existe un procedimiento sistemático desarrollado por van Kampen para expandir la ecuación maestra de manera controlada, llamada “system size expansion” en inglés [279].

2.1.1.4 Relación entre las ecuaciones de Langevin y Fokker-Planck

Presentaremos en esta sección, de una manera no del todo formal, una relación entre una ecuación diferencial estocástica del tipo de Langevin, y la ecuación de Fokker-Planck. Comenzaremos escribiendo la ecuación diferencial estocástica en una dimensión:

$$\dot{x}(t) = \frac{dx(t)}{dt} = f(x(t), t) + g(x(t), t) \eta(t), \quad (2.1.21)$$

donde $\eta(t)$ es un ruido blanco que satisface

$$\langle \eta(t) \rangle = 0 \quad \text{y} \quad \langle \eta(t) \eta(t') \rangle = \delta(t - t'). \quad (2.1.22)$$

En este caso consideramos $D = 1$. Haremos la suposición usual de que el proceso es Gaussiano, con lo cual todas sus características dependerán del primer y segundo momento (media y varianza). Sin embargo, $\eta(t)$ no es un proceso estocástico bien definido. En cierta forma, puede considerarse a este como una derivada del *proceso de Wiener*, aunque esta derivada no exista. Podemos ahondar en este aspecto, y de paso formalizar un poco lo que se entiende por ruido blanco, usando las ideas de Gillespie [98].

Comencemos recalcando que x es una variable aleatoria cuya función densidad de probabilidad depende del tiempo t ; entonces si t_1 y t_2 son diferentes instantes de tiempo, entonces $x(t_1)$ y $x(t_2)$ son en general diferentes variables aleatorias. Diremos que $x(t)$ es un proceso de Markov continuo si y solo si se satisfacen las siguientes condiciones:

- (i) El incremento de x desde un tiempo cualquiera t a un tiempo posterior infinitesimalmente alejado $t + \delta t$ depende solo de t , δt y el valor de x al tiempo t . Entonces podemos definir el incremento condicional en x como:

$$\Delta(\delta t; x, t) := x(t + \delta t) - x(t), \quad (2.1.23)$$

dado que $x(t) = x$.

- (ii) La variable aleatoria $\Delta(\delta t; x, t)$ depende de manera suave de sus tres variables.
- (iii) x es continua en el sentido de que $\Delta(\delta t; x, t) \rightarrow 0$ cuando $\delta t \rightarrow 0$ para todo x y t .

A partir de estas tres condiciones existe un teorema que define bien la forma analítica que debe tener la función $\Delta(\delta t; x, t)$. Entonces para $x(t)$ un proceso de Markov continuo, debe ocurrir:

$$\Delta(\delta t; x, t) = f(x, t)\delta t + \sqrt{G(x, t)}N(t)\sqrt{\delta t}. \quad (2.1.24)$$

Aquí $f(x, t)$ y $G(x, t)$ pueden ser dos funciones arbitrarias de sus argumentos, siempre y cuando sean suaves, y $G(x, t) > 0$. Además $N(t)$ es una variable aleatoria normal no correlacionada temporalmente, es decir $N(t) = \mathbf{N}(0, 1)$, con $\mathbf{N}(0, 1)$ descrita por una función densidad de probabilidad gaussiana de media cero y desviación estándar uno, y $N(t)$ no está correlacionada con $N(t')$ si $t \neq t'$. La raíz cuadrada en δt proviene del hecho de que cuando uno suma variables aleatorias gaussianas independientes uno debe sumar las varianzas y no las desviaciones estándar.

Podemos escribir una ecuación incremental para la variable $x(t)$ si recordamos las ecuaciones 2.1.23 y 2.1.24. Dejando $x(t + \delta t)$ del lado izquierdo de la ecuación obtenemos:

$$x(t + \delta t) = x(t) + f(x(t), t)\delta t + \sqrt{G(x(t), t)}N(t)\sqrt{\delta t}. \quad (2.1.25)$$

En este contexto, $f(x, t)$ es llamada función de arrastre, y $G(x, t)$ es llamada función de difusión.

Uno podría verse tentado a despreciar el término de orden δt en la ecuación 2.1.25 respecto del de orden $\sqrt{\delta t}$, dado que para incrementos temporales muy chicos $\delta t \ll \sqrt{\delta t}$. Sin embargo estaría cometiendo un error, dado que el término de orden $\sqrt{\delta t}$ está multiplicado por la variable aleatoria $N(t)$, que tiene igual probabilidad de ser positiva o negativa, lo cual disminuye fuertemente el efecto de este término en la actualización de $x(t)$ sobre una sucesión de muchos incrementos. Los efectos de largo alcance del término más débil (pero “persistente”) de orden δt y del más fuerte (pero “errático”) de orden $\sqrt{\delta t}$ son comparables si las magnitudes de las funciones $f(x, t)$ y $G(x, t)$ son comparables.

Para poder definir una derivada temporal del proceso $x(t)$ deberíamos definir un nuevo cálculo diferencial, el de Itô [121]. Para evitar entrar en tanto formalismo matemático, vamos a dar por sentado que se puede derivar la ecuación 2.1.25 de una manera usual, haciendo el cociente incremental de la variable (aleatoria) $x(t)$. Para hacer esto restamos $x(t)$ a ambos miembros y dividimos todo por δt . Entonces el término que involucra la variable aleatoria resultará $\sqrt{G(x(t), t)}N(t)(\delta t)^{-\frac{1}{2}}$. Y dado que multiplicar una variable normal por un número positivo afecta la varianza de la misma, este término resulta $\sqrt{G(x(t), t)}\mathbf{N}\left(0, (\delta t)^{-1}\right)$. Luego podemos definir el ruido blanco gaussiano $\eta(t)$ como el límite:

$$\eta(t) := \lim_{\delta t \rightarrow 0} \mathbf{N}\left(0, (\delta t)^{-1}\right). \quad (2.1.26)$$

Entonces queda formalmente definida la ecuación de Langevin en su forma diferencial, tal cual figura en la ecuación 2.1.21. Solo hay que renombrar, para unificar notación, $g(x, t) = \sqrt{G(x, t)}$. Entonces, nos mantendremos en la prescripción de Itô¹.

En contraposición al ruido blanco, existe el ruido coloreado, cuya característica es que es un proceso estocástico con una cierta correlación temporal, i.e. $\langle \eta(t)\eta(t') \rangle \neq \delta(t - t')$.

Como $x(t)$ es un proceso de Markov, está bien definido si podemos determinar la distribución de probabilidad $P_1(x, t)$ y la probabilidad de transición $P(x, t|x', t')$, con $t > t'$. Podemos obtener una ecuación de Fokker-Planck para esta última probabilidad,

¹Existe otra prescripción para las derivadas estocásticas, la de Stratonovich, que consiste en evaluar $g(x(t), t)\eta(t)$ en un tiempo $t^* = t + \frac{\delta t}{2}$.

que resulta ser:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x, t|x', t') = -\frac{\partial}{\partial x} (f(x, t)P(x, t|x', t')) + \frac{1}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} (g(x, t)^2 P(x, t|x', t')), \quad (2.1.27)$$

siendo $f(x, t)$ y $g(x, t)$ las funciones presentes en la ecuación 2.1.21.

2.1.2 Integrales de Caminos

La técnica de integral de caminos demostró ser una herramienta muy poderosa en varias áreas de la física, tanto a nivel conceptual como computacional. Proporciona una ruta alternativa para la derivación de expansiones perturbativas así como un excelente marco para el análisis no perturbativo.

Desde un punto de vista histórico, fue en el contexto de los procesos estocásticos donde fueron discutidas las integrales de caminos por primera vez por Wiener. Introdujo un enfoque basado en suma sobre trayectorias, anticipando por dos décadas el trabajo de Feynmann sobre integrales de caminos. Luego Onsager y Machlup las aplicaron a algunos procesos Markovianos fuera del equilibrio para describir procesos difusivos [278].

Una manera de obtener la integral de caminos para un proceso de Wiener consiste en usar la ecuación de Chapman-Kolmogorov, ec. (2.1.9), de forma iterada para particionar un intervalo temporal $[t_0, t_f]$ en N pasos: $t_0 < t_1 < \dots < t_f$, con $t_j = t_0 + j \frac{t_f - t_0}{N}$. La ecuación resultante es:

$$P(x_f, t_f|x_0, t_0) = \int_{-\infty}^{\infty} \dots \int_{-\infty}^{\infty} dx_1 \dots dx_{N-1} P(x_f, t_f|x_{N-1}, t_{N-1}) \dots P(x_1, t_1|x_0, t_0). \quad (2.1.28)$$

Podemos obtener la integral de caminos usando el siguiente razonamiento. La probabilidad de que a un dado tiempo t , el proceso tome un valor entre A y B es:

$$\int_A^B dx P(x, t|x_0, t_0). \quad (2.1.29)$$

Considerando la ec. (2.1.28), y viendo la figura 2.1, la probabilidad de que a lo largo de cada tiempo t_j la trayectoria tome valores entre A_j y B_j alcanzando el extremo x_f a tiempo t_f es:

$$P(x_f, t_f|x_0, t_0) = \int_{A_1}^{B_1} \dots \int_{A_{N-1}}^{B_{N-1}} dx_1 \dots dx_{N-1} P(x_f, t_f|x_{N-1}, t_{N-1}) \dots P(x_1, t_1|x_0, t_0). \quad (2.1.30)$$

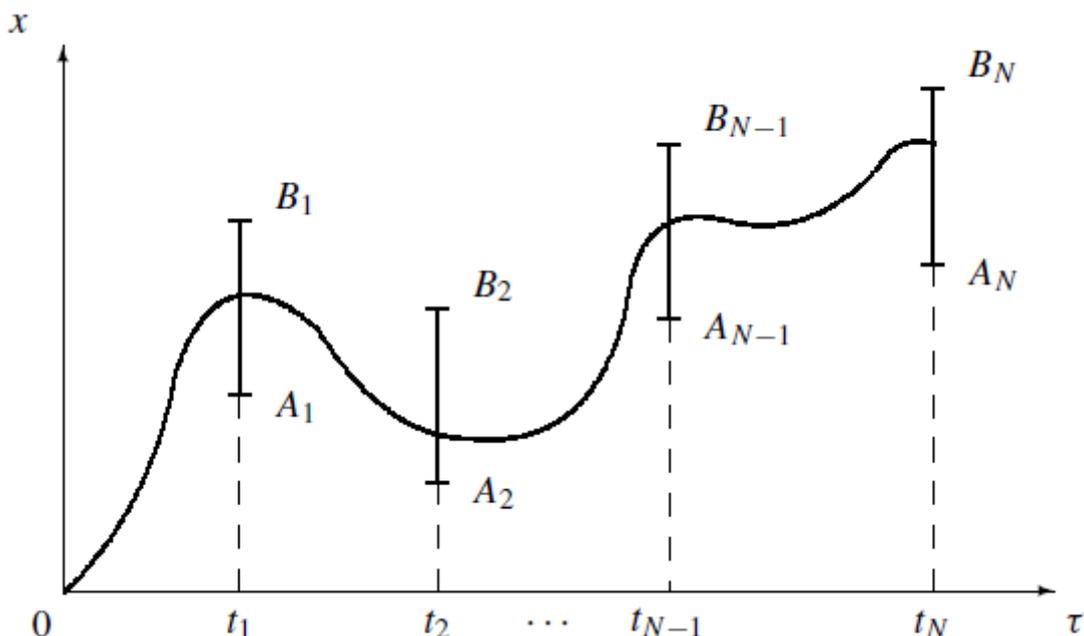


FIGURA 2.1. Trayectoria de una partícula Browniana empezando en el origen y pasando a través de las puertas A_j B_j en los tiempos t_j , $j = 1, \dots, N$.

Tomando el número de particiones temporales N en el límite infinito, a la vez que se toma el límite de ancho de ventana $B_j - A_j$ yendo a cero, uno puede definir la trayectoria cada vez con más y más precisión. En el caso del proceso de Wiener, la trayectoria resultante es continua, con lo cual la ec. (2.1.28) puede interpretarse como una integral sobre todos los posibles caminos que puede tomar la partícula entre los puntos inicial y final. Para el proceso de Wiener $W(\tau)$, la probabilidad de transición permite definir una *medida de integración*, que representa la probabilidad de una partícula de seguir una determinada trayectoria:

$$\mathcal{D}[W(\tau)] := \exp \left\{ -\frac{1}{4D} \int_{t_0}^t d\tau \left(\frac{dW}{d\tau} \right)^2 \right\} \prod_{\tau=t_0}^{\tau=t_f} \frac{dW_\tau}{\sqrt{4\pi D d\tau}}. \quad (2.1.31)$$

Habíamos visto antes que podíamos definir al ruido blanco $\eta(t)$ como la derivada, en un marco matemático particular, del proceso de Wiener, con lo cual $dW(t) = \eta(t)dt$.

Podemos entonces, con un razonamiento similar, encontrar la expresión de la integral de caminos para la ecuación de Langevin general, ec. (2.1.21). El resultado para un proceso de Markov que inicia en el punto x_0 a tiempo t_0 y finaliza en x a tiempo t es:

$$P(x, t|x_0, t_0) = \int \mathcal{D}[x(t)] \exp \left\{ -\frac{1}{D} \int_{t_0}^t ds \mathcal{L}[x(s), \dot{x}(s)] \right\}, \quad (2.1.32)$$

donde

$$\mathcal{L}[x(s), \dot{x}(s)] = \frac{1}{4g(x(s))^2} (\dot{x}(s) - f(x(s)))^2 \quad (2.1.33)$$

es el Lagrangiano estocástico, o funcional de Onsager-Machlup. Es clara la identificación de la integral del Lagrangiano en el tiempo en la ec. (2.1.32) con la acción. Entonces podemos definir la acción estocástica como:

$$S[x(t)] = \int_{t_0}^t ds \mathcal{L}[x(s), \dot{x}(s)]. \quad (2.1.34)$$

Es para resaltar entonces que la expresión (2.1.32) es la solución del problema planteado por la ecuación de Langevin (2.1.21) y la ecuación de Fokker-Planck asociada (2.1.27).

A partir de la expresión (2.1.32), podemos resolver esta integral de caminos usando todas las metodologías conocidas en física. En particular, la utilizada en esta tesis es la aproximación de punto silla. Consiste en expandir la acción estocástica hasta segundo orden alrededor de una trayectoria de referencia. Dicha trayectoria es la que maximiza la acción, con lo cual resulta la más probable (también llamada clásica, en el sentido de que es la trayectoria que resultaría de un movimiento sin fluctuaciones). Esta trayectoria se obtiene de resolver la ecuación de Euler-Lagrange para la acción correspondiente al problema bajo estudio.

La solución para la ecuación de Fokker-Planck (2.1.27), dentro de la aproximación de punto silla puede escribirse como [278]:

$$P(x_f, t_f | x_0, t_0) = \left[2\pi D \left(\frac{\partial x_r(t_f)}{\partial \dot{x}_r(t_0)} \right) \right]^{-1/2} \exp(-S[x_r(t)]/D), \quad (2.1.35)$$

donde $x_r(t)$ es el camino más probable, solución de la ecuación de Euler-Lagrange: $\delta S[x_r(t)] = 0$. Esta solución toma en cuenta la probabilidad para la trayectoria más probable y las desviaciones gaussianas alrededor del mismo. En el caso de tener un Lagrangiano cuadrático en x y \dot{x} , este resultado es la solución exacta.

Existe otra representación que va a ser importante para el presente trabajo, que es la integral de caminos en el espacio de fases (x, p) , donde p es el operador conjugado a x , $i\hat{p} = \frac{\partial}{\partial x}$, tal cual se define en mecánica cuántica. Al igual que en el caso cuántico, las autofunciones de este operador son exponenciales imaginarias $\frac{1}{\sqrt{s\pi}} \exp(ipx)$. Para el caso de la ec. de Fokker-Planck (2.1.27) con $g(x, t) = 1$, esta representación resulta ser:

$$P(x, t | x_0, t_0) = \int \mathcal{D}[x(t)] \mathcal{D}[p(t)] \exp \left\{ -\frac{S[x, p]}{D} \right\}, \quad (2.1.36)$$

con

$$S[x, p] = \int ds \{ ip(s)\dot{x}(s) - \mathcal{H}(x(s), p(s)) \}. \quad (2.1.37)$$

Definimos la función $\mathcal{H}(x(s), p(s))$ como:

$$\mathcal{H}(x(s), p(s)) = -ip(s)f(x(s)) - (ip(s))^2. \quad (2.1.38)$$

A continuación mencionaremos el modelo estocástico de neurona utilizado, y su solución utilizando la técnica de integrales de caminos.

2.2 Modelo de Hodgkin-Huxley estocástico

Un posible enfoque para entender cómo es transportada la información a través de la corteza cerebral es investigar primero las características de las entradas y salidas de las neuronas. El potencial de membrana es la diferencia de potencial eléctrico entre el interior y el exterior de la célula, donde está localizado el fluido extracelular. El potencial de reposo nos habla de la diferencia de potencial entre el exterior e interior de la neurona cuando la neurona no está disparando potenciales de acción. El voltaje en la membrana depende de las corrientes a través de una cantidad diversa de canales iónicos, muchos de los cuales tienen dinámicas dependientes del voltaje de manera no lineal [122, 123, 124, 160, 125]. La forma de las dinámicas de las familias de canales iónicos más comunes han

sido bien caracterizadas [123, 103], pero los parámetros de la cinética varían de acuerdo a la neurona donde los canales están localizados. Un potencial de acción ocurre cuando la neurona envía información hacia el axón, alejándola del soma como una explosión de actividad eléctrica que es creada por una corriente despolarizante. Al nivel de una única neurona los registros neurofisiológicos permiten medir de manera muy precisa el potencial de membrana mostrando que las neuronas poseen comportamientos dinámicos muy ricos, incluyendo descargas rítmicas y generación de secuencias con patrones definidos [125, 105, 151, 138]. Estas dinámicas surgen de propiedades intrínsecas de las neuronas individuales y de las conexiones entre ellas dentro de redes. Es decir, dentro de este marco, las neuronas se comportan como osciladores no lineales [46].

El método de integrales de caminos nos proporciona una manera de estimar estados no medidos directamente y parámetros condicionados en las mediciones de un subconjunto de las variables que describen el problema bajo estudio. Más aún, este método es exacto, siendo una expresión analítica exacta de la transferencia de información en cada medida, proveniente de identidades que abarcan probabilidades condicionales, por ejemplo la ecuación de Chapman-Kolmogorov [91, 278]. Tiene la ventaja de combinar la incertidumbre local acerca de las transiciones entre estados con la trayectoria global del sistema. Esto proporciona una representación de la ecuación de Fokker-Planck para la probabilidad de distribución condicionada al punto inicial de la trayectoria. Como tal, proporciona una perspectiva global de la solución al problema estocástico bajo estudio, y permite ir más allá del punto de vista local de otras metodologías [91, 278, 280, 126, 127]. La integral de caminos también toma en consideración las trayectorias de un sistema estocástico a través del espacio de fases a medida que son influenciadas por las observaciones. Entonces, dentro de este marco, debemos enfocarnos primero en la formulación de las preguntas que queremos responder usando estas integrales, para luego preocuparnos por resolver dichas integrales de alguna manera, exacta o aproximada. Representa entonces una ventaja en el sentido de que tenemos bien diferenciada la parte de la solución al problema, expresada en términos de integrales de caminos, de la parte de resolución de dichas integrales. Las ecuaciones diferenciales estocásticas pueden usarse para modelar el fenómeno de disparo neuronal [58]. Lo destacable es además, que cualquier sistema estocástico o determinístico puede expresarse en términos de integrales de caminos, lo que proporciona una herramienta conveniente para calcular cantidades importantes como las probabilidades de transición entre estados [91, 278, 280, 126, 127, 58].

Las ecuaciones de Hodgkin y Huxley (HH) permiten explicar cómo son generados los potenciales de acción a través de la excitación eléctrica de las membranas neuronales [181, 114, 183, 184, 175]. La metodología de integrales de caminos puede proporcionar un enfoque alternativo para determinar la solución analítica del potencial de membrana cuando consideramos las ecuaciones de HH estocásticas. En esta sección consideramos la solución de integrales de caminos de las ecuaciones de HH afectadas por un ruido no-Gaussiano coloreado. Desarrollamos una formulación de integrales de caminos para caracterizar los diferentes estados de una neurona como un sistema dinámico considerando ruido coloreado y no-Gaussiano. Esto permitirá tomar en cuenta los posibles efectos de la actividad eléctrica de fondo cercana a la célula, que puede ser correlacionada y retroalimentada con la misma actividad de la neurona bajo estudio. Este ruido también podrá tomar en cuenta el acoplamiento epháptico entre las células [14], que afectan el funcionamiento de las neuronas individuales y las asambleas de neuronas bajo diferentes condiciones fisiológicas.

Para poder hacerlo consideraremos un ruido q -Gaussiano, y usaremos el método desarrollado por Wio et al. [91] y la aproximación de punto silla, ec. (2.1.35), para resolver esta ecuación estocástica de HH. Esto nos permitirá investigar la dinámica subyacente a la neurona, en particular durante el inicio del potencial de acción de la neurona.

2.2.1 Iniciación del potencial de acción

Las acciones de los individuos a menudo son altamente idiosincrásicas. Las raíces de esta imprevisibilidad son evidentes en todos los niveles del cerebro, el órgano responsable del comportamiento. Al medir canales iónicos individuales a través de patch clamping [239], registrar el potencial eléctrico desde el interior o desde las neuronas externas o medir el potencial de campo local (LFP) a través de electrodos de EEG en el cráneo, se encuentran picos de señal que se mueven hacia arriba y hacia abajo irregularmente, montados encima de fluctuaciones más lentas. Las primeras son consecuencias de varias fuentes de ruido. Con mucho, el más grande es el ruido sináptico. Las sinapsis no son eficientes: la liberación de neurotransmisores puede ocurrir con tan poca frecuencia como una de cada diez veces que un potencial de acción invade el terminal presináptico. Esto debe contrastarse con la confiabilidad de los transistores en circuitos integrados de silicio, cuya probabilidad de conmutación es muy cercana a la unidad. Esta alta variabilidad, junto con la naturaleza del proceso post-sináptico, que causa un aumento en la conductancia de la membrana eléctrica, lleva a lo que Rudolph y Destexhe denominan “estados de alta conductancia” durante el procesamiento activo en un animal intacto, en el que la conductancia total de la neurona está dominada por la gran cantidad de entradas excitatorias e inhibitorias que inciden en la neurona [236]. Podemos concluir que la medición del ruido sináptico permite ver la actividad de la red a través de la medición intracelular de una sola célula. Las redes corticales están impulsadas principalmente por las fluctuaciones internas de inhibición en lugar de la entrada excitatoria: los picos están precedidos por una reducción momentánea de la inhibición en lugar de por un aumento en la excitación. Considerando la asombrosa complejidad de la corteza con sus cien o más tipos de células distintas, el modelado detallado de sus interacciones será clave para su comprensión. Un elemento central de este modelo son las dinámicas del potencial de membrana en las células nerviosas individuales [236].

B. Naundorf et al. describieron, en un artículo del 2006 [190], una correlación negativa entre la variabilidad del potencial de inicio en el que se produce un potencial de acción (el intervalo de inicio) y la rapidez de la iniciación del potencial de acción (la rapidez de inicio). Esta correlación se demostró en simulaciones numéricas del modelo de Hodgkin-Huxley. Debido a este antagonismo, se argumenta que los modelos de tipo Hodgkin-Huxley no pueden explicar el inicio de potencial de acción observado en neuronas corticales in vivo o in vitro. Aquí aplicamos un método de la física teórica para derivar una caracterización analítica de este problema. Calculamos analíticamente la distribución de probabilidad de los potenciales de inicio y derivamos analíticamente la relación inversa entre el intervalo de inicio y la rapidez de inicio. Encontramos que la relación entre el lapso de inicio y la rapidez de inicio depende del nivel de actividad sináptica de fondo. Por lo tanto, somos capaces de dilucidar las regiones del espacio de parámetros para las cuales el modelo de Hodgkin-Huxley estocástico puede describir con precisión el comportamiento de este sistema.

2.2.2 Modelo

Consideremos primero el modelo biofísico para el potencial de membrana celular V de una sección de una neurona espacialmente homogénea. En ese caso, el modelo de HH es [181, 114]:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_M - g_L(V - E_L) - \frac{1}{A} I_{sin} \quad (2.2.1)$$

donde

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

Aquí 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 inversión del canal de tipo X y los subíndices Na , K y M se refieren a los canales de sodio, potasio y potasio tipo M respectivamente. Se incluye una corriente de fuga con conductancia g_L y potencial de inversión E_L . A es el área de la membrana, mientras I_{sin} es la corriente resultante de la actividad sináptica de fondo. Este modelo es capaz de generar potenciales de acción. La actividad de fondo en este caso es modelada como un ruido no-Gaussiano coloreado, para tomar en cuenta el acoplamiento epháptico debido a los cambios en el campo eléctrico circundante, que pueden afectar la actividad de la célula, a través de una fuente de ruido con una cierta correlación temporal.

Estamos interesados en la iniciación del potencial de acción, entonces solo necesitamos considerar los canales de sodio. Puesto que la dinámica de los canales de potasio es mucho más lenta, podemos considerarlos constantes al comienzo. Más aún, cerca del umbral de disparo dado por $x_u \approx 10 mV$, la probabilidad de que un canal de sodio esté abierto depende solo del voltaje de membrana V . Esta probabilidad se mide tradicionalmente usando la curva de activación, donde $P_{Na}(V, t) = P_{Na}(V)$. Bajo estas suposiciones, la ec. (2.2.1) se reduce a:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dV}{dt} &= -\bar{g}_{Na} P_{Na}(V)(V - E_{Na}) - (\bar{g}_K + \bar{g}_M)(V - E_K) \\ &\quad - g_L(V - E_L) - \frac{1}{A} I_{sin}. \end{aligned} \quad (2.2.2)$$

El inicio del potencial de acción ocurre cuando V alcanza V^* , donde V^* es un equilibrio inestable de la ec. (2.2.2) en ausencia de ruido. Debajo de V^* el potencial de membrana se relaja hasta su potencial de reposo, mientras que por encima de V^* un potencial de acción puede ocurrir. Para estudiar la dinámica cerca del inicio, escribimos $V = V^* + x$, y expandimos la ec. (2.2.2) a primer orden en x , obteniendo:

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

Consideraremos que un potencial de acción es disparado cuando el potencial de membrana V alcanza el valor $V^* + x_u$. Entonces la neurona dispara cuando $x(T) = x_u$, con T el tiempo de disparo [59]. Con estas consideraciones, el modelo se convierte en uno equivalente al modelo *Integrate and Fire* con una corriente estocástica [65].

Con las suposiciones realizadas, el parámetro a (que es la rapidez de inicio) es independiente del tiempo. Entonces, si consideramos un ruido no-Gaussiano coloreado [91], el problema a resolver resulta:

$$\dot{x} = ax + \eta(t), \quad (2.2.3)$$

$$\dot{\eta} = -\frac{1}{\tau}\frac{dV_q(\eta)}{d\eta} + \frac{1}{\tau}\xi(t), \quad (2.2.4)$$

donde $\xi(t)$ es un ruido blanco Gaussiano con media cero y correlación $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = 2D\delta(t-t')$. $V_q(\eta)$ está dada por:

$$V_q(\eta) = \frac{D}{\tau(q-1)} \ln \left[1 + \frac{\tau}{D}(q-1)\frac{\eta^2}{2} \right].$$

Sin entrar en detalles acerca del ruido η , el mismo tiene, para $q \in (1, 3)$, una distribución estacionaria del tipo exponencial de Tsallis. Para una descripción detallada del proceso ver Ref. [91].

Podemos hacer una aproximación, válida para $|q-1| \ll 1$ [280]. El enfoque consiste en modificar la ec. (2.2.4) de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\frac{1}{\tau}\frac{dV_q(\eta)}{d\eta} &= \frac{\eta}{\tau} \left[1 + \frac{\tau(q-1)\eta^2}{2D} \right]^{-1} \approx \\ &\frac{\eta}{\tau} \left[1 + \frac{\tau(q-1)\langle \eta^2 \rangle}{2D} \right]^{-1} \equiv a(q, \tau)\eta,\end{aligned} \quad (2.2.5)$$

dado que $\langle \eta^2 \rangle = \frac{2D}{\tau(5-3q)}$. En esta ecuación, $a(q, \tau) = \frac{5-3q}{\tau 2(2-q)}$. Luego de realizada esta aproximación, debemos resolver:

$$\dot{x} = ax + \eta(t), \quad (2.2.6)$$

$$\dot{\eta} = -a(q, \tau)\eta + \frac{1}{\tau}\xi(t). \quad (2.2.7)$$

Este es una especie de proceso de Ornstein-Uhlenbeck (OU) “renormalizado”. Remarquemos que la representación de integral de caminos en el espacio de fases para la probabilidad de transición de un proceso de OU fue obtenida previamente en [281]. Para $q = 1$ recobramos el proceso OU común [91].

2.2.3 Enfoque de integral de caminos

En lo que sigue usaremos la “aproximación de ruido de color unificada” (UCNA) [126, 127]. Este es un procedimiento de eliminación adiabática [281], que consiste en igualar a cero todos los términos \ddot{x} y \dot{x}^n con $2 \leq n$. Este resultado puede obtenerse de dos maneras: (a) aplicando un procedimiento directo de eliminación adiabática al sistema de Langevin dado por las ecs. (2.2.6) y (2.2.7). Esto es, tomar las derivadas de la ec. (2.2.6) con respecto a t y hacer $\ddot{x} = 0$. (b) Uno formal, a través de la aplicación del formalismo de integral de caminos a las ecuaciones de Langevin no Markovianas previamente indicadas, que proporciona un esquema de aproximación Markoviano consistente. Seguiremos esta segunda alternativa, pues tiene la ventaja de que conocemos exactamente qué términos de la dinámica son ignorados [91, 278]. La ecuación de Fokker-Planck (FPE) asociada a las ecs. (2.2.6) y (2.2.7) es:

$$\frac{\partial P_q}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} ((ax + \eta)P_q) + \frac{\partial}{\partial \eta} (a(q, \tau)\eta P_q) + \frac{D}{\tau^2} \frac{\partial^2 P_q}{\partial \eta^2}. \quad (2.2.8)$$

Ya que la matriz de difusión es singular, podemos extender el número de variables (agregando las variables canónicas conjugadas a $x(t)$ $-p_x(t)$ - y $\eta(t)$ $-p_\eta(t)$ -) y escribir la representación de integral de caminos en el espacio de fases para la probabilidad de transición correspondiente a la FPE:

$$P_q = \int_{x(0)=0, \eta=\eta_0}^{x(T)=x_u, \eta=\eta_u} \mathcal{D}[x(t)] \mathcal{D}[p_x(t)] \mathcal{D}[\eta(t)] \mathcal{D}[p_\eta(t)] e^{\mathcal{S}_{q,1}}, \quad (2.2.9)$$

$\mathcal{S}_{q,1}$ es la acción estocástica dada por:

$$\begin{aligned} \mathcal{S}_{q,1} &= \int_0^T ds (ip_x(s) [\dot{x}(s) - ax(s) - \eta(s)] \\ &\quad + ip_\eta(s) [\dot{\eta}(s) + a(q, \tau)\eta \\ &\quad + \frac{D}{\tau^2} (ip_\eta(s))^2]). \end{aligned} \quad (2.2.10)$$

La integración sobre $p_\eta(s)$ es Gaussiana, resultando:

$$P_q = \int_{x(0)=0, \eta=\eta_0}^{x(T)=x_u, \eta=\eta_u} \mathcal{D}[x(t)] \mathcal{D}[\eta(t)] \mathcal{D}[p_x(t)] e^{\mathcal{S}_{q,2}} \quad (2.2.11)$$

en la cual $\mathcal{S}_{q,2}$ es:

$$\begin{aligned} \mathcal{S}_{q,2} &= \int_0^T ds (ip_x(s) [\dot{x}(s) - ax(s) - \eta(s)] + \\ &\quad \frac{\tau^2}{4D} \int_0^T ds' [\dot{\eta}(s) + a(q, \tau)\eta(s)] \delta(s - s') \\ &\quad \left[\dot{\eta}(s') + a(q, \tau)\eta(s') \right]). \end{aligned} \quad (2.2.12)$$

La integración sobre $p_x(s)$ arroja como resultado:

$$P_q = \int_{x(0)=0, \eta=\eta_0}^{x(T)=x_u, \eta=\eta_u} \mathcal{D}[x(t)] \mathcal{D}[\eta(t)] \hat{\delta}[\dot{x}(s) - ax(s) - \eta(s)] e^{\mathcal{S}_{q,3}} \quad (2.2.13)$$

con

$$\mathcal{S}_{q,3} = \int_0^T ds \frac{\tau^2}{4D} (\dot{\eta}(s) + a(q, \tau)\eta(s))^2, \quad (2.2.14)$$

y $\hat{\delta}[\dot{x}(s) - ax(s) - \eta(s)]$ significa que, en cada instante de tiempo, tenemos

$$\eta(s) = \dot{x}(s) - ax(s). \quad (2.2.15)$$

La integral sobre $\eta(s)$ solo corresponde a reemplazar $\eta(s)$ por $\dot{x}(s) - ax(s)$ y $\dot{\eta}(s)$ por $\ddot{x}(s) - a\dot{x}(s)$. La acción estocástica resultante corresponde a una descripción no Markoviana pues involucra a $\ddot{x}(s)$. Efectuando la eliminación adiabática, lo que implica despreciar el término $\ddot{x}(s)$, obtenemos:

$$\dot{\eta}(s) + a(q, \tau)\eta(s) \approx (a(q, \tau) - a)\dot{x}(s) - a(q, \tau)ax(s). \quad (2.2.16)$$

El resultado final para la probabilidad de transición es:

$$P_q = \int_{x(0)=0, \eta=\eta_0}^{x(T)=x_u, \eta=\eta_u} \mathcal{D}[x(t)] e^{\mathcal{S}} \quad (2.2.17)$$

con

$$\mathcal{S} = \frac{1}{4D} \int_0^T ds \left(\frac{\dot{x}}{g} - \frac{f}{g}x \right)^2. \quad (2.2.18)$$

Por simplicidad de notación escribiremos $f = a \frac{1}{1 - \frac{a}{a(q, \tau)}}$ y $g = \frac{1}{\tau a(q, \tau) (1 - \frac{a}{a(q, \tau)})}$.

Basados en las suposiciones previas, en la siguiente subsección presentaremos la solución de integral de caminos para la ecuación de HH como la probabilidad de transición $P_q(x_u, T|0, 0)$, cuando consideramos un ruido no Gaussiano coloreado q . Más allá de que el formalismo es desarrollado usando un enfoque puramente analítico, puede ser usado para describir las propiedades emergentes de sistemas de neuronas. Es importante resaltar que el resultado obtenido es una solución aproximada al problema original especificado en las ecs. (2.2.3) y (2.2.4). Esto se debe a las siguientes aproximaciones: una realizada en la ec. (2.2.5), válida para $|q - 1| \ll 1$, y la otra que corresponde a la eliminación adiabática realizada en la ec. (2.2.16).

2.2.4 Resultados y Conclusiones

Uno puede proporcionar una solución exacta a la integral de caminos presentada en la ec. (2.2.17) [278], y el resultado para la probabilidad de transición $P_q(x_u, T|0, 0)$ es:

$$P_q(x_u, T|0, 0) = \left[2\pi D \left(\frac{\partial x_r(T)}{\partial \dot{x}_r(0)} \right) \right]^{-1/2} \exp(S[x_r(t)]), \quad (2.2.19)$$

donde $x_r(t)$ es un camino de referencia (la trayectoria clásica, o más probable, que minimiza la acción: $\delta S[x_r(t)] = 0$). Estas soluciones toman en cuenta la probabilidad para la trayectoria más probable y las desviaciones Gaussianas alrededor de la misma.

El Lagrangiano asociado a este problema es:

$$L[x, \dot{x}, t] = \frac{1}{4Dg^2} (\dot{x} - fx)^2, \quad (2.2.20)$$

con lo cual la solución “clásica” con las condiciones de contorno $x(0) = 0$ y $x(T) = x_u$ es:

$$x_c(t) = x_u \frac{\sinh(ft)}{\sinh(fT)}. \quad (2.2.21)$$

Reemplazando en la ec. (2.2.19) obtenemos:

$$P_q(x_u, T|0, 0) = \left[\frac{2\pi D}{f} \sinh(fT) \right]^{-1/2} \exp \left[\frac{e^{-2fT} - 1}{8Df} \left(\frac{x_u f}{g \sinh(fT)} \right)^2 \right]. \quad (2.2.22)$$

Es necesario remarcar que, en el límite $q \rightarrow 1$ y $\tau \rightarrow 0$, obtenemos $f \rightarrow a$ y $g \rightarrow 1$. Recuperamos en este caso, el resultado obtenido por Colwell et al. [59] para el ruido blanco Gaussiano:

$$P_1(x_u, T|0, 0) = \left[\frac{2\pi D}{a} \sinh(aT) \right]^{-1/2} \exp \left[\frac{e^{-2aT} - 1}{8Da} \left(\frac{x_u a}{\sinh(aT)} \right)^2 \right]. \quad (2.2.23)$$

En lo que sigue consideraremos el problema de tiempo de primer pasaje para obtener algunas cantidades relevantes [278]. Consideremos trayectorias $x(t)$ sujetas a las condiciones de contorno $x(0) = 0$ y $x(T) = x_u$, donde T es el tiempo en el cual se alcanza el umbral de voltaje. Existe una distribución de tiempos T en los cuales la condición umbral puede alcanzarse. Más aún, para un dado T , hay una distribución de voltajes $x(T)$ que la trayectoria puede alcanzar en ese tiempo. Esta distribución está caracterizada por una media $x_*(T)$, así como por una varianza $\delta x(T)^2$. La varianza total del umbral de voltaje está dada por:

$$S_v^2 = \int P(T)x(T)^2 dT - \left(\int P(T)x(T) dT \right)^2 + \int P(T)E[\delta x(T)^2] dT \quad (2.2.24)$$

donde $P(T)$ es la probabilidad de que el umbral de voltaje ocurra a tiempo T , y $E[\cdot]$ denota la esperanza. Los primeros dos términos de la ec. (2.2.24) constituyen la varianza de los valores medios $x_*(T)$ que se debe al rango de tiempos T a los cuales se cumple la condición umbral. El intervalo de inicio S_v mide la variabilidad del umbral de voltaje para la iniciación del potencial de acción [59]. Para cada tiempo T , el término final suma la varianza de voltajes $x(T)$ capaces de ser alcanzados, alrededor del valor medio $x_*(T)$. La ec. (2.2.24) relaciona el intervalo de inicio S_v con el coeficiente de difusión D , el voltaje umbral x_u y la rapidez de inicio a .

Dado que en nuestro modelo el umbral está fijo en el valor x_u , los primeros dos términos son nulos, dado que los valores medios $x_*(T)$ son todos iguales al umbral x_u , y es solo el último término el que sobrevive, con lo cual el intervalo de inicio es creciente con la rapidez de inicio (parámetro a en nuestro modelo).

El cálculo del último término en la ec. (2.2.24) es similar al realizado en [59], y para nuestro modelo da como resultado:

$$E[\delta x(T)^2] = \frac{2Df^2}{T\tau a^2 a(q, \tau)^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\frac{\pi^2}{T^2} (n + \frac{1}{2})^2 + f^2}. \quad (2.2.25)$$

El gráfico del intervalo de inicio como función de la rapidez de inicio a puede observarse en la fig. 2.2, para un coeficiente de difusión $D = 25$, tiempo de correlación $\tau = 0,0015$, y considerando $q = 1; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4$. La fig. 2.2 muestra que el intervalo de inicio se incrementa cuando el nivel de ruido q se vuelve mayor.

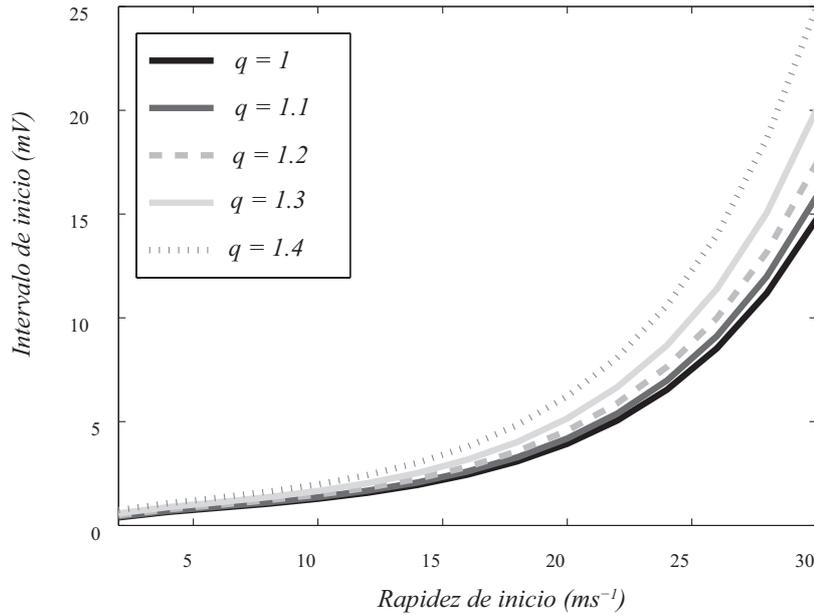


FIGURA 2.2. Intervalo de inicio, S_v , versus la rapidez de inicio, a , para $\tau = 0,0015$, un coeficiente de difusión $D = 25$ y $q = 1; 1,1; 1,2; 1,3$ y $1,4$, respectivamente.

La fig. 2.3 muestra las probabilidades de transición sin normalizar P_q dadas por la ec. (2.2.22), considerando cinco valores $q = 1; 1,1; 1,2; 1,3$ y $1,4$. Notemos que a medida que q aumenta la distribución se vuelve más angosta.

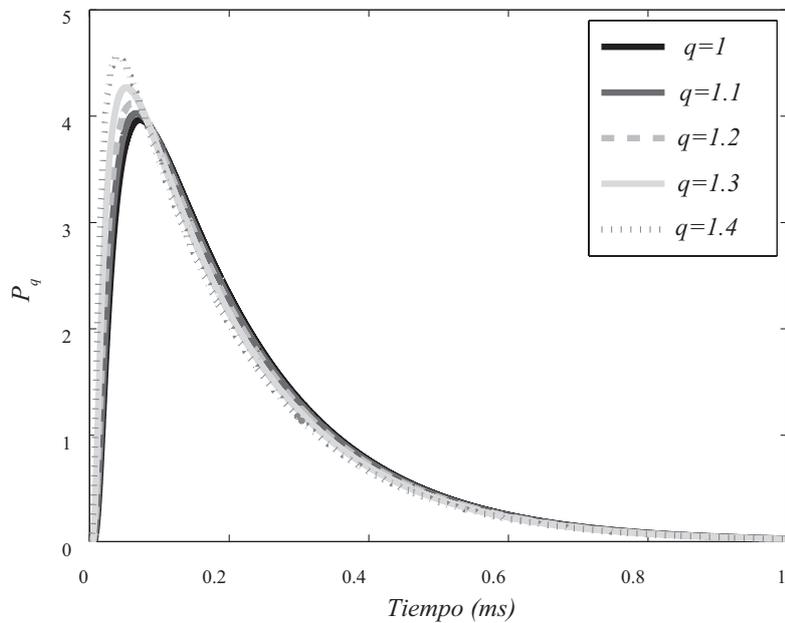


FIGURA 2.3. Probabilidad de transición no normalizada, P_q , versus tiempo, T . El coeficiente de difusión es $D = 25$. La curva negra corresponde al ruido Gaussiano $q = 1$; curva sólida gris oscuro, $q = 1,1$; curva sólida gris oscuro, $q = 1,2$; curva con líneas gris, $q = 1,3$; curva punteada gris, $q = 1,4$ (ruido no Gaussiano).

Volviendo a la probabilidad de transición $P_q(x_u, T|0, 0)$, notemos que la misma está caracterizada por un parámetro q , que modula el apartamiento del ruido Gaussiano ($q = 1$).

Como $P_q(x_u, T|0, 0)$, que es la solución de la ecuación estocástica de HH, toma en cuenta la causalidad temporal (ver ec. (2.2.22)), la entropía de Shannon será igual a cero cuando seamos capaces de predecir con total certeza cual de las posibles salidas j , cuyas probabilidades están dadas por p_j , va a ocurrir. Nuestro conocimiento del proceso subyacente es máximo en este caso. En contraste, este conocimiento es mínimo para la distribución uniforme.

Al estimar la complejidad estadística versus la entropía de Shannon [200, 220, 231, 292, 296, 182], mostramos que es posible estimar la evolución de la trayectoria del sistema hacia su trayectoria de máxima complejidad para un dado nivel de ruido q . Las figuras 2.4(a), 2.4(b), y 2.4(c) muestran la entropía de Shannon normalizada, la información de Fisher discreta y la complejidad estadística, respectivamente, en función de q . En todos los casos estos cuantificadores son crecientes respecto a q .

Para el cálculo de la medida de información de Fisher discreta (para PDF discretas) seguiremos la propuesta de Dehesa y colaboradores [254] basada en la amplitud de probabilidad $P(x) = \psi(x)^2$. Entonces

$$F[\psi] = 4 \int \left\{ \frac{d\psi}{dx} \right\}^2 dx . \quad (2.2.26)$$

La versión normalizada discreta ($0 \leq F \leq 1$) es entonces

$$F[P] = F_0 \sum_{i=1}^{N-1} (\sqrt{p_{i+1}} - \sqrt{p_i})^2 . \quad (2.2.27)$$

Aquí la constante de normalización F_0 es

$$F_0 = \begin{cases} 1 & \text{si } p_{i^*} = 1 \text{ para } i^* = 1 \text{ or } i^* = N \text{ y } p_i = 0 \forall i \neq i^* \\ 1/2 & \text{en otro caso} \end{cases} . \quad (2.2.28)$$

En consecuencia, en la definición dada por la ec. (2.2.26), la integral se convierte en una suma pesada. Esta definición también es válida también en el caso de no tener invarianza frente a traslaciones [90].

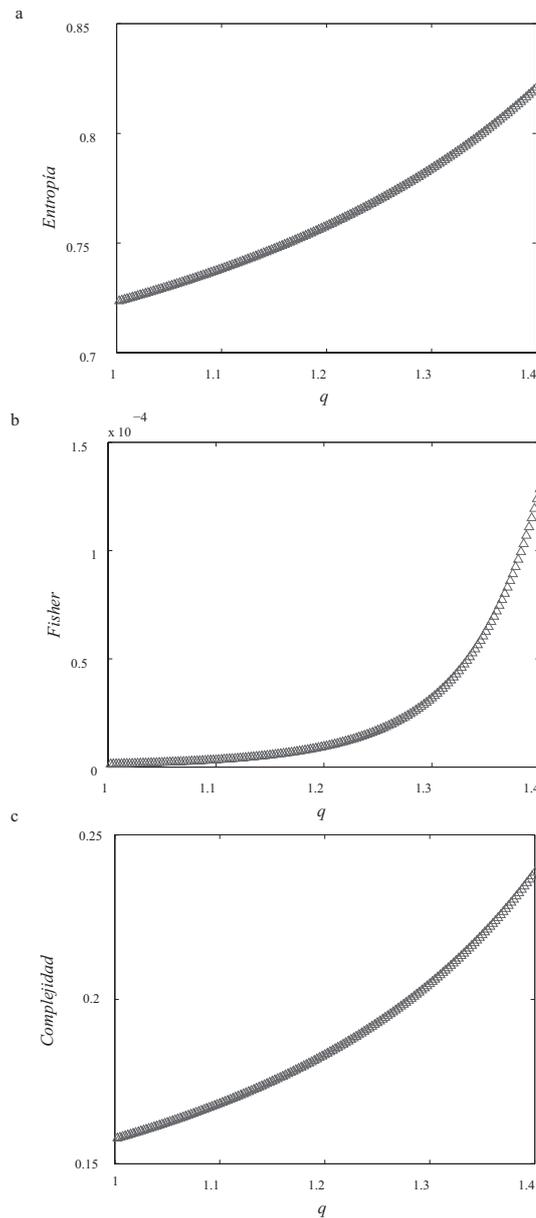


FIGURA 2.4. Cuantificadores de teoría de información versus q considerando un coeficiente de difusión $D = 4$ y una rapidez de inicio $a = 0,211ms^{-1}$. (a) Entropía de Shannon normalizada versus q . (b) Información de Fisher versus q . (c) Complejidad estadística versus q .

Recordemos que los valores mínimos y máximos de la complejidad estadística dependen de los valores de q [166, 226]. Las figuras 2.5(a) y 2.5(b) muestran que la información de Fisher discreta crece a medida que la entropía de Shannon y la complejidad estadística aumentan. La figura 2.5(c) muestra el plano entropía versus complejidad, $H \times C$. Notemos que en la curva parametrizada por el aumento de q , la complejidad estadística crece linealmente a medida que la entropía de Shannon crece. La figura 2.5(c) muestra los valores mínimos y máximos que puede tomar la complejidad estadística (líneas continuas para diferentes q). El valor mínimo de complejidad se alcanza para $q = 1$, mientras que el máximo se alcanza para $q = 1,4$.

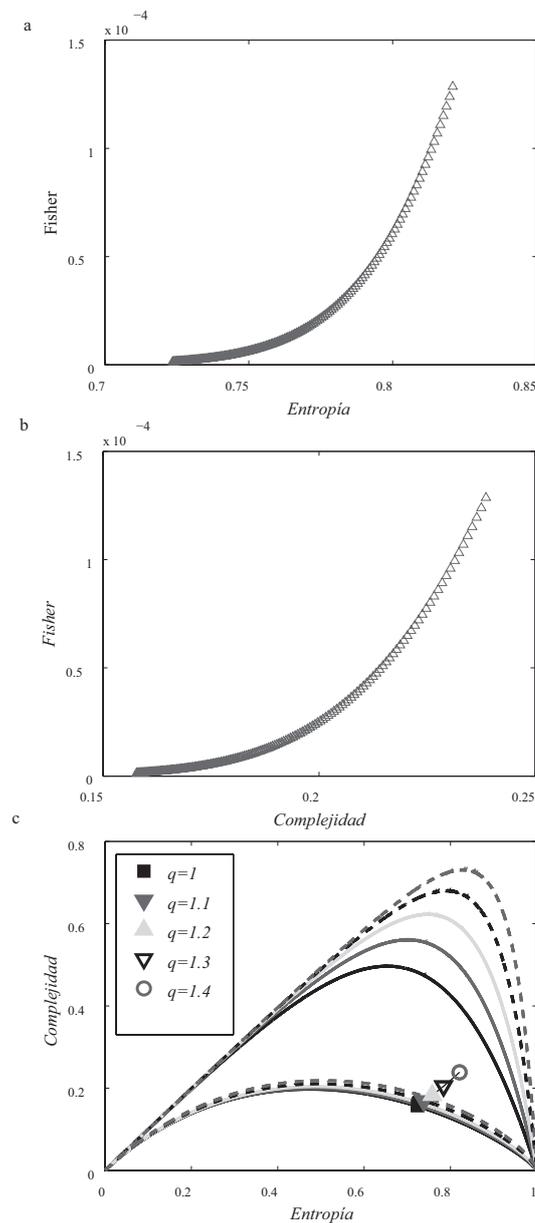


FIGURA 2.5. El plano informacional considerando un coeficiente de difusión $D = 4$, una rapidez de inicio $a = 0,211ms^{-1}$ y que q puede variar libremente. (a) Información de Fisher discreta versus Entropía de Shannon normalizada (plano $F \times H$). (b) Información de Fisher discreta versus Complejidad estadística (plano $F \times C$). (c) Complejidad estadística versus Entropía de Shannon normalizada (plano $C \times H$). Las curvas superiores e inferiores son la complejidad máxima y mínima respectivamente, para diferentes valores de q . Curva sólida negra, $q = 1$; curva sólida gris oscuro, $q = 1,1$; curva sólida gris claro, $q = 1,2$; curva negra punteada, $q = 1,3$; curva gris oscuro punteada, $q = 1,4$.

En contraste, las figuras 2.6(a), 2.6(b), y 2.6(c) muestran la entropía de Shannon, la información de Fisher y la complejidad estadística versus q respectivamente, considerando otro conjunto de coeficiente de difusión D y rapidez de inicio a . En este caso se presenta otro escenario en el cual la cantidad óptima de correlación de ruido (controlada por q) produce un máximo de la complejidad estadística. La figura 2.6(a) muestra que el máximo de la entropía se alcanza cuando $q = 1,17$. La figura 2.7(b) muestra que la información de Fisher crece a medida que q aumenta. La figura 2.6(c) muestra que la complejidad estadística es máxima cuando $q = 1,27$.

El grado de orden decrece a medida que la entropía aumenta, por lo cual un sistema con una menor entropía se caracteriza por un mayor grado de orden. La figura 2.7(a) muestra

la información de Fisher versus la entropía, es decir, el plano $F \times H$. La figura 2.7(b) muestra la información de Fisher versus la complejidad estadística, el plano $F \times C$, para el mismo coeficiente de difusión D y rapidez de inicio a usadas en las figuras 2.6(a), 2.6(b), y 2.6(c). Las figuras 2.7(a) y 2.7(b) muestra que la información de Fisher crece a medida que q aumenta. Por lo tanto, si el sistema está en un estado muy ordenado y por ende está representado por una PDF muy angosta, entonces la entropía de Shannon será cercana a cero y la información de Fisher discreta será máxima como se muestra en la fig. 2.7(a). Por otro lado, cuando el sistema se encuentra en un estado muy desordenado uno tiene una distribución de probabilidad casi plana y la entropía es máxima, mientras que la Fisher es mínima, como se muestra en la fig. 2.7(a). La localización del máximo en el plano $H \times C$ nos permite inferir información acerca de la dinámica subyacente a la solución de integral de caminos cuando consideramos la serie temporal generada con esta dinámica neuronal. La figura 2.7(c) muestra el plano $H \times C$, donde se observa que el máximo de complejidad se alcanza cuando q es óptimo e igual a 1,27.

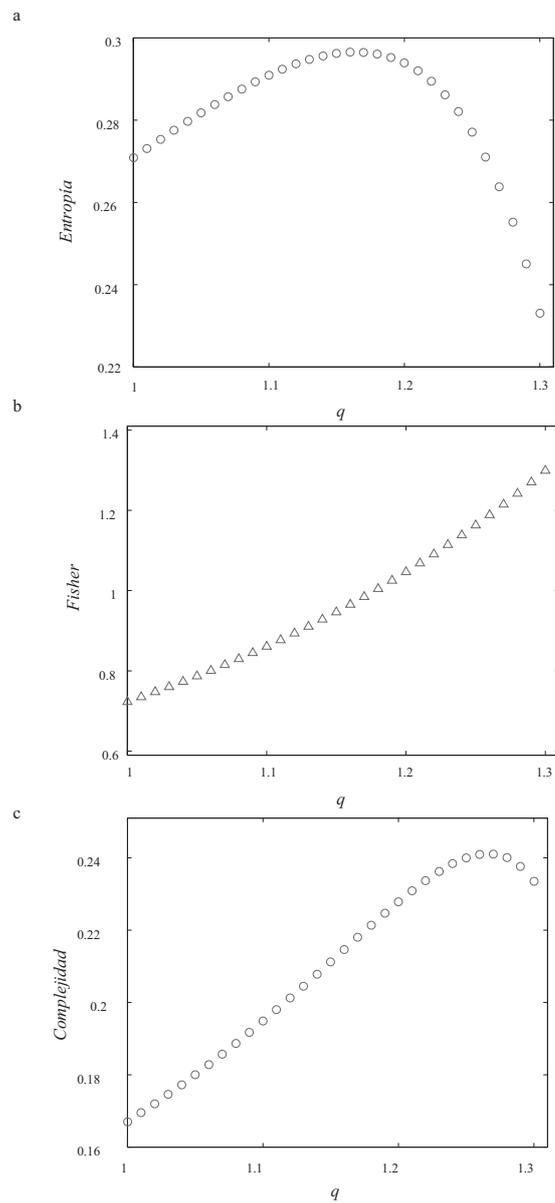


FIGURA 2.6. Cuantificadores de teoría de la información versus q considerando que la rapidez de inicio es $a = 26,33ms^{-1}$. El coeficiente de difusión D toma valores entre 1,63 y 1,71, y q puede variar libremente. (a) Entropía versus q . (b) Información de Fisher discreta versus q . (c) Complejidad estadística versus q .

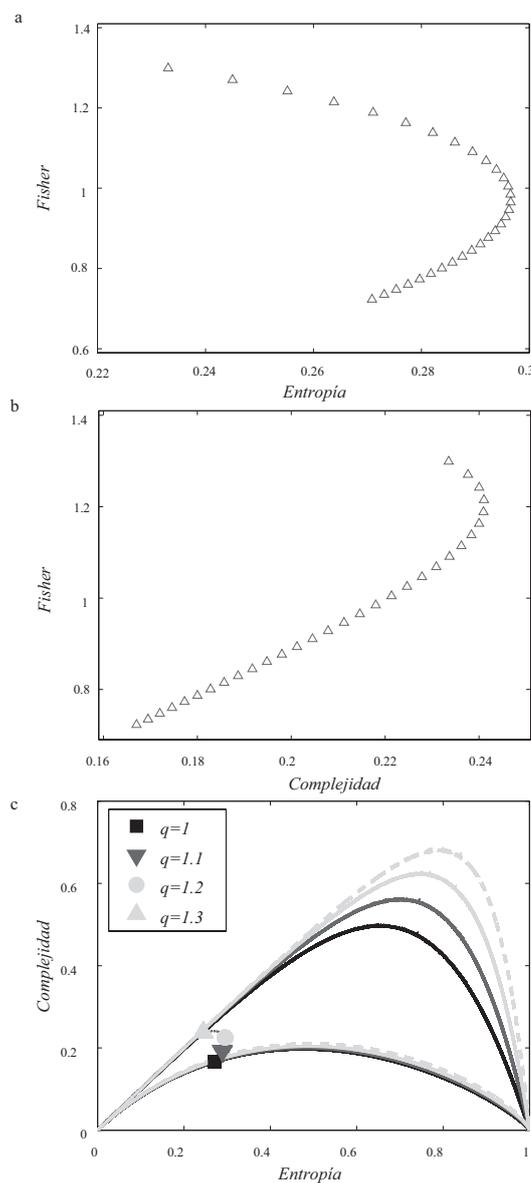


FIGURA 2.7. Cuantificadores de teoría de la información considerando una rapidez de inicio $a = 26,33m.s^{-1}$. El coeficiente de difusión D toma valores entre 1,63 y 1,71, y q puede variar libremente. (a) Entropía versus q . (b) Información de Fisher discreta versus q . (c) Complejidad estadística versus entropía de Shannon normalizada ($H \times C$). Las curvas inferior y superior son la complejidad mínima y máxima para diferentes valores de q . Curva negra, $q = 1$; curva gris oscura, $q = 1,1$; curva gris clara, $q = 1,2$; curva gris clara punteada, $q = 1,3$.

El plano informacional $H \times C$ puede ser utilizada para separar y diferenciar entre sistemas caóticos y deterministas [201, 221]; visualización y caracterización de diferentes regímenes cuando los parámetros del sistema varían [201, 227, 200]; evolución de la dinámica temporal [143]; identificar periodicidades en series temporales [21]; y estimar escalas temporales intrínsecas de sistemas con retardos temporales [297, 258]; entre otras aplicaciones [292].

De acuerdo con el teorema de Liouville en el caso de sistemas disipativos (no conservativos), el volumen ocupado por los estados en el espacio de fases se contraen a medida que el tiempo avanza. El conjunto límite de un sistema disipativo autónomo al cual las trayectorias convergen para tiempo infinito es llamado atractor. A medida que la correlación de ruido q aumenta, las dendritas de la neurona disipan grandes cantidades de su

energía metabólica. La disipación en este caso se manifiesta en la desaparición de energía y la emergencia de una estructura de red compleja. Aquí, mostramos que las trayectorias de la ecuación estocástica de HH para diferentes ruidos q pueden asociarse con una dinámica compleja que queda caracterizada en el plano entropía-complejidad, $H \times C$. Los efectos de la interconectividad de la red y el posible acoplamiento epháptico de una dada neurona quedan concentrados en los parámetros del ruido: q , τ y D , que pueden ser esenciales para la integración de las acciones de las neuronas individuales y por ende para permitir procesos cognitivos como la percepción, la atención y la memoria.

En este capítulo presentamos un enfoque teórico basado en integrales de caminos para investigar las soluciones de las ecuación de HH afectada por ruido no Gaussiano coloreado q . Este ruido se elige para tomar en cuenta procesos sutiles que pueden ser inducido por la red que rodea a la neurona modelada y por las correlaciones entre las neuronas presentes en esa región del cerebro. Este modelo permite recuperar los resultados obtenidos para el ruido Gaussiano [59], en el límite $q \rightarrow 1$ y $\tau \rightarrow 0$.

Nuestro enfoque permite caracterizar la dinámica de una neurona ruidosa descrita por la ecuación de Fokker-Planck, considerando y cuantificando la causalidad de la señal, e infiriendo las propiedades del sistema a medida que la cantidad de ruido q aumenta.

Como perspectivas a futuro sobre este modelo, podríamos considerar una dinámica más compleja, añadiendo más canales iónicos para describir el voltaje de la membrana neuronal y resolver la integral de caminos asociada a este problema realizando simulaciones Monte Carlo, de manera de no recurrir a aproximaciones analíticas. A su vez, puede utilizarse este modelo estocástico para estimar los parámetros asociados con el ruido en el caso de medidas electrofisiológicas en neuronas afectadas por ruido sináptico.

Estudio de la dinámica de una neurona: Modelo de Izhikevich

Las neuronas tienden a disparar un potencial de acción cuando están cerca de una bifurcación desde un estado de reposo a un estado de disparo. El diagrama de fases de la actividad neuronal está determinado por un delicado balance entre ruido, corrientes iónicas y condiciones iniciales. Existen diversos mecanismos iónicos responsables de la generación de un potencial de acción; más aún, la biofísica y la dinámica detrás del mismo puede describirse a través de un diagrama de fases que involucra el voltaje de membrana versus la variable de activación de canal iónico. En este capítulo, presentaremos una metodología para caracterizar la dinámica de una neurona, tomando en cuenta las estructuras temporales sutiles de las señales complejas de las neuronas. Esto nos permitirá distinguir las propiedades neurofisiológicas más fundamentales de las neuronas, descritas previamente por Izhikevich [122, 123], usando un espacio de cuantificadores de teoría de la información: Complejidad Estadística vs. Información de Fisher discreta vs. Entropía de Shannon.

3.1 Introducción

Desde un punto de vista teórico, el cerebro constituye un sistema dinámico complejo cuyas variables de estado representan información externa (por ejemplo, la percepción de un cierto estímulo) e interna (por ejemplo, la reverberación de memorias). Las neuronas son las unidades principales de procesamiento y transmisión de información en el cerebro, por lo cual son fundamentales para la cognición. Entonces, para detectar cambios sutiles en la actividad del cerebro, un enfoque posible es investigar la dinámica intrínseca de las neuronas. Esto involucra el estudio de la actividad eléctrica de la membrana celular, el potencial de membrana, y sus excitaciones, los potenciales de acción o spikes, que permiten describir de una manera bastante precisa y completa la actividad cerebral.

Los modelos de neuronas y circuitos neuronales basados en la estructura celular, la biofísica de las sinapsis y los disparos neuronales incluyen los cambios dinámicos en el potencial de membrana de la neurona [65]. Los modelos más simples basados en una mínima interpretación biofísica de una neurona excitable son los modelos basados en las conductancias de los canales iónicos. Como mencionamos en la introducción, el primer modelo de una neurona excitable fue propuesto por Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley en 1952, para el axón gigante de calamar [114]. El mismo describe los mecanismos iónicos subyacentes a la iniciación y propagación de los potenciales de acción, mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales que describen las características eléctricas de una célula excitable [114]. En su versión más simple, el modelo de Hodgkin y Huxley (HH) representa una neurona como un único compartimiento con un mismo potencial eléctrico, ignorando movimientos de iones entre compartimientos subcelulares, y representando solo los movimientos de iones entre el interior y el exterior de la célula. Aplicando

conceptos y métodos de la teoría de los sistemas dinámicos no lineales, Izhikevich propuso una clasificación de las neuronas dependiendo de la bifurcación que atravesase y su estado de equilibrio. Mientras que existe una inmensidad de mecanismos iónicos posibles de excitabilidad y generación de un potencial de acción, solo existen cuatro mecanismos de bifurcación que pueden resultar en una transición de un estado de reposo a uno de disparo neuronal. Estas bifurcaciones dividen las neuronas en cuatro categorías: integradores o resonadores, monoestables o biestables [122, 123, 160].

Izhikevich propuso un modelo en el cual el número de variables es considerablemente menor al de HH, pero sin perder las características dinámicas esenciales, en este caso las bifurcaciones del modelo. Entonces el comportamiento de una neurona puede describirse por el “modelo simple de neurona” [122, 123], que puede reproducir las veinte características neurocomputacionales más relevantes. Si bien no todos los parámetros del modelo son susceptibles de ser medidos en el laboratorio, pues no tienen interpretación biofísica directa, el modelo reproduce los comportamientos observados en las neuronas. En contraste con el modelo de HH, el modelo simple de Izhikevich es mucho más eficiente desde un punto de vista computacional, lo cual se vuelve muy útil para simulaciones de gran escala [124, 181, 186, 175, 185, 177]. En el marco de este modelo, muchos métodos analíticos fueron desarrollados para estudiar estas características relevantes [124].

En particular, muchos aspectos de la actividad del cerebro -como los ritmos- son muy importantes a nivel funcional y para entender cómo es procesada la información en el cerebro de un mamífero. Los patrones oscilatorios de actividad neuronal son actividades rítmicas en el cerebro y pueden ser generadas tanto por mecanismos dentro de las neuronas individuales o por interacciones entre ellas. Al nivel de neuronas individuales, los patrones oscilatorios de actividad pueden aparecer como oscilaciones en el potencial de membrana o como patrones rítmicos de los potenciales de acción, que luego pueden producir la activación oscilatoria de las neuronas postsinápticas.

La relación entre las neuronas y el comportamiento permite proveer un mejor entendimiento de las funciones de las oscilaciones cerebrales [273, 110, 92, 66, 269]. Usamos la metodología de permutación de Bandt y Pompe (BP) para evaluar la distribución de probabilidad (PDF) asociada con la serie temporal de la neurona modelada [22]. Basados en la cuantificación de las estructuras ordinales presentes en el potencial de membrana de la neurona y su influencia en la distribución de probabilidad asociada, incorporamos la causalidad propia de la serie a través de un algoritmo de fácil implementación. En resumen, proponemos un método versátil para cuantificar las veinte características neurocomputacionales más importantes de las neuronas biológicas considerando medidas de teoría de la información que tomen en cuenta la causalidad de la serie: entropía de permutación de Shannon [220, 231], la información de permutación de Fisher discreta [225, 182] y la complejidad estadística de permutación [220, 231]. Este enfoque permite estimar las propiedades de agrupamiento de estos veinte ritmos, tomando en cuenta la causalidad de la señal, y caracterizar las dinámicas del sistema a través de una representación bidimensional y tridimensional.

3.2 Descripción del modelo

El análisis de las bifurcaciones nos permite reproducir las propiedades biofísicas del modelo de Hodgkin y Huxley considerando solo un sistema de dos ecuaciones diferenciales

ordinarias acopladas, con solo cuatro parámetros [160]. Este modelo se conoce como *modelo simple* [123]:

$$\frac{dv}{dt} = 0,04 v^2 + 5 v + 140 u + I \quad (3.2.1)$$

$$\frac{du}{dt} = a (b v - u), \quad (3.2.2)$$

con el reseteo auxiliar post disparo neuronal:

$$\text{si } v \geq +30 \text{ mV, entonces } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d, \end{cases} \quad (3.2.3)$$

donde v es el potencial de membrana de la neurona, y u es una variable de recuperación de membrana, que toma en consideración la activación de las corrientes iónicas de K^+ y la inactivación de las de Na^+ , retroalimentando negativamente a v . Entonces solo estamos considerando un sistema de ecuaciones diferenciales de dos variables u y v , y las dinámicas fundamentales de las neuronas pueden reproducirse tomando diferentes valores de los cuatro parámetros a , b , c y d . Luego de que el potencial de acción alcanza su pico en $+30 \text{ mV}$ (no confundir este máximo con el umbral de disparo en el modelo de HH estocástico) el voltaje de la membrana y la variable de recuperación se reinician de acuerdo a la ec. (3.2.3). La variable I toma en cuenta las corrientes entrantes a la neurona, provenientes de otra neurona o de algún electrodo de estimulación [122].

En la figura 3.1 usamos el modelo simple para reproducir veinte de las características computacionales más relevantes de las neuronas biológicas, mediante la modificación de los parámetros del modelo: a , b , c , d e I [123].

La figura 3.1 muestra los diferentes comportamientos neuronales luego de determinada estimulación con una corriente I : (A) disparo tónico; (B) disparo en fase; (C) ráfaga tónica; (D) ráfaga en fase; (E) modo mixto (ráfaga y luego disparo); (F) adaptación de la frecuencia de disparo; (G) excitabilidad de clase 1; (H) excitabilidad de clase 2; (I) latencia de disparo; (J) oscilaciones subumbral; (K) preferencia de frecuencia y resonancia; (L) integración y detección de coincidencias; (M) disparo de rebote; (N) ráfaga de rebote; (O) variabilidad del umbral de disparo; (P) biestabilidad de estados de reposo y disparo; (Q) despolarización post disparo; (R) adaptación; (S) disparo inducido por inhibición; y (T) ráfaga inducida por inhibición.

Los valores de los parámetros correspondientes a los comportamientos denotados por (A) hasta (T) mostrados en la fig. 3.1 están dados en la tabla 1 [160].

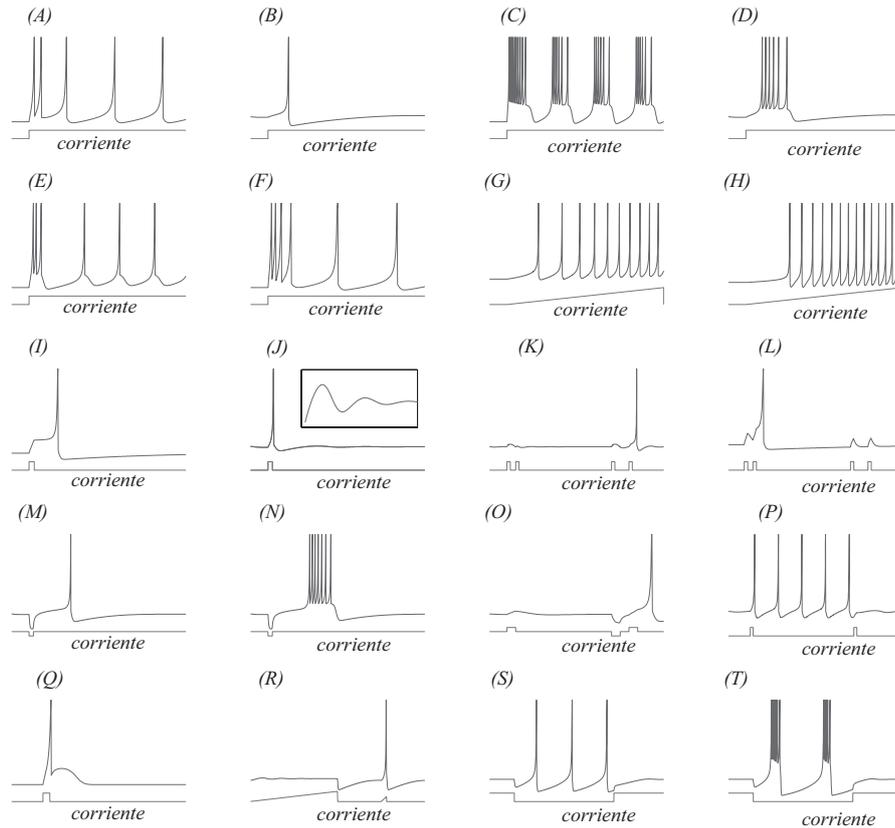


FIGURA 3.1. Características neurocomputacionales más relevantes de las neuronas biológicas como son presentadas en [123]: (A)-(T). La respuesta neuronal (el potencial de membrana, en mV) y la corriente de estimulación I están una bajo la otra. Notar que el recuadro en la subfigura (J) representa las oscilaciones subumbral.

	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. 3.1.

En la siguiente sección introduciremos un método de análisis de dinámica simbólica. Este método de análisis de patrones presentes en la señal será el utilizado para caracterizar las diferentes dinámicas del modelo presentado en esta sección.

3.3 Análisis simbólico de series temporales

El estudio y la caracterización de la serie temporal $\chi(t)$ por medio de herramientas de Teoría de la Información asume que la PDF subyacente a la serie temporal ya está dada a priori. No obstante, una parte clave en el análisis es extraer la PDF a partir de la serie temporal, para lo cual no existe un procedimiento unívoco. Hace más de quince años atrás, Bandt y Pompe (BP) introdujeron una metodología muy importante para la evaluación de la PDF asociada con una serie temporal escalar usando una técnica de simbolización [22]. Existe una infinidad de aplicaciones de esta metodología, desde la biomedicina a la econofísica [292].

3.3.1 Patrones ordinales

El patrón ordinal de una n -tupla (secuencia de $n \in \mathbb{N}$ elementos) de números reales $(x_0, x_1, \dots, x_{n-1})$ describe como los elementos de esta se relacionan entre sí en términos de sus posiciones y valores. Para establecer un patrón ordinal, cada elemento x_i de la n -tupla es designado con un “símbolo” o índice $r_i \in \{0, 1, \dots, n-1\}$, donde al mayor elemento de esta se le asignará el índice $n-1$, al segundo mayor se le asignará el índice $n-2$, y así sucesivamente hasta llegar al menor de todos, al que se le asignará el $r_i = 0$. Por ejemplo, el patrón ordinal correspondiente a la 3-tupla $(96, 90, 93)$ será $(r_0, r_1, r_2) = (2, 0, 1)$, que para simplificar denotaremos como 201.

Es evidente que sólo n -tuplas de elementos distintos pueden tener un patrón ordinal no ambiguo. Para evitar una ambigüedad ante valores repetidos, se puede considerar que ante la igualdad de dos elementos, se toma uno mayor al otro de manera arbitraria (esta elección se determinará más adelante). Esta arbitrariedad además puede ser justificada si los elementos x_i pertenecen a una distribución continua, siendo prácticamente nula la probabilidad de que dos valores puedan ser idénticos.

Dada una n -tupla, cada permutación en el arreglo de elementos $\{x_i\}$ resulta en un patrón ordinal diferente. Por consiguiente, existe un arreglo de $n!$ patrones ordinales:

$$\Omega_n = \{\Pi_1, \Pi_2, \dots, \Pi_{n!}\} \quad (3.3.1)$$

para una dada n -tupla. Es por esto que denominamos a n el orden del patrón ordinal (con $n \geq 2$).

Consideremos nuevamente como ejemplo una 3-tupla genérica (x_0, x_1, x_2) con $x_0 \neq x_1 \neq x_2$. Para el orden $n = 3$, los $n! = 3! = 6$ patrones ordinales posibles se denotan como:

$$\Omega_3 = \{123, 132, 213, 231, 312, 321\}. \quad (3.3.2)$$

3.3.2 Construcción del Patrón Ordinal de una Serie Temporal

Dada una serie temporal escalar y unidimensional $\chi(t) = \{x_t; t = 1, \dots, M\}$ y con $n = D \geq 2$ el número de dimensión de inmersión ($D \in \mathbb{N}$) y τ el tiempo de retraso ($\tau \in \mathbb{N}$), a cada tiempo s le asignamos un vector D -dimensional

$$(s) \rightarrow (x_{s-(D-1)\tau}, x_{s-(D-2)\tau}, \dots, x_{s-\tau}, x_s), \quad (3.3.3)$$

que resulta de la evaluación de χ en los tiempos $s - (D-1)\tau, s - (D-2)\tau, \dots, s - \tau$ y s . Puede apreciarse que mientras mayor sea el valor de D , mayor será la información temporal incorporada en los patrones acerca del pasado del elemento.

Entonces, al patrón ordinal de orden D relacionado al tiempo s se le asocia la permutación $\pi = (r_0, r_1, \dots, r_{D-1})$, que simplificamos como $[0; 1; \dots; D-1]$, cuyos elementos

satisfacen la relación

$$x_{s-r_{D-1}\tau} \leq x_{s-r_{D-2}\tau} \leq x_{s-r_1\tau} \dots \leq x_{s-r_0\tau}. \quad (3.3.4)$$

De esta manera, el vector definido en la ecuación 3.3.3 queda representado por el símbolo π . Entonces, la cantidad total de permutaciones posibles π_i será $D!$ cuando la dimensión de inmersión sea D .

En el caso de igualdad de valores, se propone $r_i < r_{i-1}$ si $x_{s-r_i\tau} = x_{s-r_{i-1}\tau}$ para los casos poco probables en los que existan ambigüedades.

La frecuencia relativa puede ser sencillamente computada de acuerdo al número de veces que este orden particular de secuencia sucede en la serie temporal, dividiéndolo por el número total de secuencias:

$$p(\pi_i) = \frac{\#\{s | s \leq N - (D-1)\tau; (s) \text{ es del tipo } \pi_i\}}{N - (D-1)\tau}. \quad (3.3.5)$$

En esta expresión el símbolo $\#$ significa “número”. Entonces, se obtiene de la serie temporal una distribución de probabilidad de patrones ordinales $P = \{p(\pi_i), i = 1, \dots, D!\}$. Evidentemente, la dimensión de inmersión D juega un rol importante en la evaluación de la PDF pues determina el número de estados accesibles $D!$ y también la longitud mínima aceptable que uno necesita, $M \gg D!$, para obtener una buena estimación de la PDF correspondiente al sistema [221].

El siguiente ejemplo tiene como fin aclarar la metodología usada. Sea $\chi(t) = \{6, 7, 8, 13, 29, 11, 19\}$ una serie temporal con $M = 7$. Se aplica la metodología de Bandt y Pompe con el propósito de evaluar la PDF para $D = 3$ y $\tau = 1$. Los vectores $(6,7,8)$, $(7,8,13)$ y $(8,13,29)$ quedan representados por el patrón ordinal $\{012\}$ al estar en orden estrictamente creciente. Por otra parte, $(13,29,11)$ es representado por el patrón $\{120\}$ y $(29,11,19)$ está representado por $\{201\}$. En este caso, a partir de la permutación de la dimensión de inmersión, la cantidad de estados posibles resulta ser $D! = 6$, los cuales corresponden a los patrones ordinales presentes en el vector de la ec. 3.3.2. Las probabilidades de ocurrencia asociadas a cada permutación mutuamente excluyente se encuentran dadas por: $p(\{012\}) = 3/5$, $p(\{120\}) = p(\{201\}) = 1/5$ y $p(\{210\}) = p(\{021\}) = p(\{102\}) = 0$. Estos resultados terminarán de conformar la PDF $P = \{p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6\}$ asociada a la serie temporal χ .

Una pregunta relevante es ¿cuál es el ordenamiento de los p_i que uno puede considerar el más adecuado? En esta tesis elegimos, entre muchas posibilidades, el orden lexicográfico dado por el algoritmo de Lehmer [77], debido a que proporciona la mejor distinción de las diferentes dinámicas en el plano Fisher vs Shannon [201, 200].

En resumen, el procedimiento consiste en transformar la serie temporal en un conjunto de símbolos. Estos datos simbólicos son (i) creados mediante un ranking de los valores de la serie temporal y (ii) definidos mediante un reordenamiento de los datos inmersos (*embedded data*) en un orden ascendente. Esto equivale a una reconstrucción del espacio de fases con una dimensión de inmersión D (también llamada longitud de patrón en el contexto de la metodología de BP) y un retraso temporal τ . De esta manera es posible cuantificar la diversidad de los patrones derivados de la serie temporal escalar. Es importante destacar que la secuencia de símbolos apropiada se obtiene directamente de la serie temporal, sin necesidad de realizar algún modelo de la misma; los únicos parámetros que son necesarios definir son D y τ . De hecho, las particiones son obtenidas mediante comparación de los valores relativos entre vecinos, más que por considerar las amplitudes de los valores en toda

la serie, como sucede en las técnicas basadas en histogramas. Es este hecho de comparar valores vecinos, lo que hace que tenga en cuenta la estructura temporal de la serie temporal generada por el proceso físico bajo estudio. Esta característica permite descubrir muchos detalles importantes respecto a la estructura ordinal de la serie temporal [200, 221, 226] y puede proporcionar también información acerca de las correlaciones temporales [231, 220]. Está claro que este tipo de análisis implica perder alguna información acerca de la amplitud de la serie original. No obstante, al referirnos solo a la estructura intrínseca de la serie temporal, se obtiene una reducción de la dificultad para la descripción de los sistemas complejos que generan esa serie temporal. La representación simbólica de la serie temporal por medio de la comparación de valores consecutivos ($\tau = 1$) o no consecutivos ($\tau > 1$) permite una reconstrucción precisa del espacio de fases subyacente, incluso en la presencia de ruido (observacional y/o dinámico) [22]. Más aún, los patrones ordinales asociados a la PDF son invariantes con respecto a transformaciones no lineales monótonas. Es decir, derivas no lineales o escaleos introducidos por un instrumento de medida no modificarán la estimación de la PDF, una propiedad muy deseable si uno analiza señales experimentales [238]. Estas ventajas hacen que la metodología de Bandt y Pompe sea más conveniente que otros métodos convencionales basados en particiones de rango, como por ejemplo distribuciones de probabilidad basadas en histogramas.

Otras ventajas adicionales de este método residen en su simplicidad, dado que necesitamos pocos parámetros: la longitud de patrones/dimensión de inmersión D y el retardo temporal τ ; y la naturaleza extremadamente rápida del proceso de cálculo para obtener la PDF [133]. La metodología de BP puede aplicarse a cualquier tipo de serie temporal: regular, caótica, ruidosa, incluso proveniente de algún sistema complejo. De hecho, no hace falta suponer la existencia de un atractor en el espacio de fases de dimensión D . La única condición para aplicar la metodología de BP es una suposición de estacionariedad dentro de cada ventana de longitud D : para $k \leq D$, la probabilidad para $x_t < x_{t+k}$ no debe depender de t [22].

Respecto a la selección de los parámetros, Bandt y Pompe trabajaron en su artículo original [22] con $4 \leq D \leq 6$ y específicamente consideraron un retardo temporal $\tau = 1$. Sin embargo, otros valores de τ pueden proporcionar información adicional acerca de las escalas temporales relacionadas con ciertos sistemas bajo análisis [297, 258, 296, 183].

Una vez obtenida la PDF asociada a la serie temporal, podemos utilizar los cuantificadores vistos en la Introducción para describirla: entropía de permutación de Shannon, complejidad estadística de permutación e información de permutación de Fisher discreta. Dentro de los cuantificadores utilizados, el que es sensible a cambios locales en la PDF es la información de Fisher, ec. (2.2.27), lo cual se refleja en el hecho de que el ordenamiento de los valores discretos p_i debe ser considerado al calcular el valor de dicho estimador [184, 182]. El numerador puede considerarse como una distancia entre dos probabilidades contiguas. Entonces, un ordenamiento diferente de los p_i va a generar diferentes valores de la información de Fisher. De hecho, dada una PDF $P = \{p_i, i = 1, \dots, N\}$ tendremos $N!$ posibilidades para el ordenamiento.

Para terminar de aclarar la utilidad de este método simbólico, apliquemos esta metodología a un ejemplo particular: el mapa logístico $x(i+1) = r x(i)(1 - x(i))$, cuya serie temporal se muestra (para un r en la región caótica) en la Fig. 3.2. Si elegimos una dimensión de inmersión $D = 3$, los patrones posibles son los de la Fig. 3.3. En ese caso, la distribución de patrones ordinales para la serie temporal tiene un patrón prohibido, el

número 6, donde se tienen tres valores consecutivos descendentes, Fig. 3.4. Es decir que esta metodología permite dilucidar detalles sutiles acerca de la dinámica asociada con la serie temporal, en este caso la aparición de un patrón prohibido.

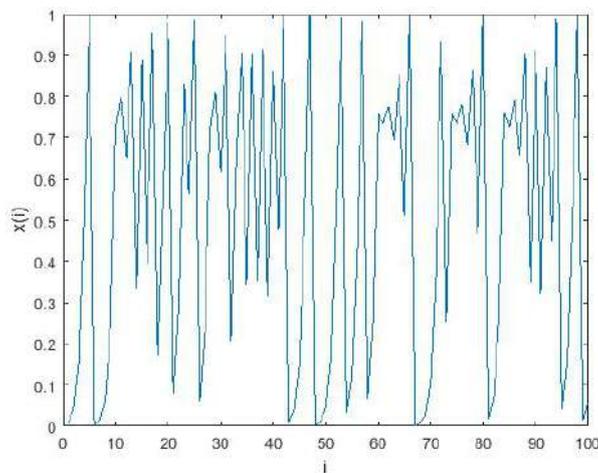


FIGURA 3.2. Serie temporal para el mapa logístico en la región caótica.

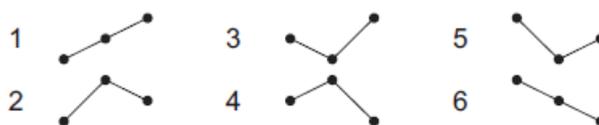


FIGURA 3.3. Patrones posibles para el caso de una dimensión de inmersión $D = 3$.

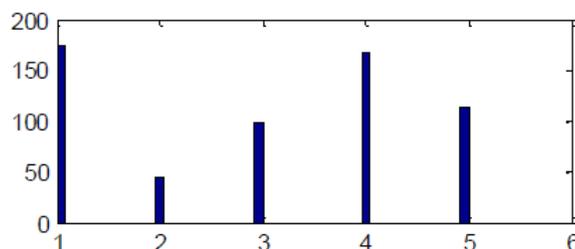


FIGURA 3.4. Distribución de patrones ordinales para la serie temporal del mapa logístico en la región caótica. Se observa que el patrón de tres valores consecutivos descendentes no está presente.

3.4 Resultados

La mayoría de las neuronas pueden disparar potenciales de acción cuando son debidamente estimuladas, y típicamente responden produciendo secuencias complejas de disparos, que acarrearán información tanto de la dinámica intrínseca de la neurona como de ciertas características del estímulo, por ejemplo las temporales. Entender las características de las respuestas neuronales que codifican las variaciones en el estímulo es un desafío muy importante en las neurociencias. Las oscilaciones en el cerebro pueden ser generadas por estimulación no invasiva, por mecanismos intrínsecos del cerebro o por interacciones entre ambos [273, 110, 92, 66, 269], y pueden tener un rol crucial en la detección de características (*feature binding*), en la transmisión de información y en la generación de respuestas

motoras incluso en ausencia de retroalimentación motora y sensorial [155]. Estas oscilaciones se manifiestan también como una variedad de ritmos que difieren en su frecuencia, origen y reacción a cambios en las entradas sensoriales y estímulos externos [273, 110, 92, 66, 269]. Una estimulación periódica puede ser usada para perturbar estos ritmos y revelar la implicación causal en el comportamiento [269]. La importancia de los patrones rítmicos para el procesamiento de la información ha sido mostrada por Kayser *et al.* [132], los cuales presentaron estímulos auditivos naturales a monos y utilizaron la información mutua para cuantificar la cantidad de información acerca de la identidad de cada estímulo codificada en la fase o la amplitud de cada banda de frecuencia de oscilación. El hallazgo principal fue que la fase de la oscilación de los potenciales de campo locales (LFP) contenían mucho mayor información que la amplitud de los mismos, con más información en las frecuencias bajas (48 Hz). Es decir, las oscilaciones pueden modular la transmisión de información, por ejemplo a través de mecanismos de inhibición rítmica que juegan un rol importante en la actividad de las neuronas, generando ráfagas de rebote que resultan en una nueva excitación de las neuronas, regulando sus disparos y sincronizando poblaciones de neuronas [255, 181].

En el cerebro es muy usual que existan circuitos entre neuronas, que generan conexiones recursivas entre diferentes poblaciones. Estas conexiones recursivas entre las neuronas contribuyen a la sincronización de la actividad cortical y a la modulación de la fase de oscilación entre poblaciones de neuronas [269]. Todo esto tiene efecto sobre las oscilaciones en el cerebro, caracterizadas por cambios rítmicos en los LFP, los cuales son producto de cambios en la actividad neuronal. En el nivel de las neuronas individuales, los patrones rítmicos son producidos por oscilaciones en el potencial de membrana, o por los disparos neuronales, que producen una activación oscilatoria de las neuronas post sinápticas. Entonces, como estos patrones rítmicos pueden transportar información relevante acerca de un estímulo externo, la detección de cambios en la dinámica de las neuronas es una tarea muy importante en la neurociencia teórica. Nuestra propuesta es cuantificar la variedad de patrones de actividad en el nivel de una neurona individual generados por el “modelo simple de neurona” de Izhikevich [123]. Usamos un método versátil para cuantificar las 20 características neurocomputacionales más relevantes de las neuronas, fig. 3.1, mediante herramientas de Teoría de la Información. Específicamente utilizamos la entropía de Shannon, la complejidad estadística y la información de Fisher discreta, con la PDF asociada a la serie temporal de cada ritmo obtenida a partir de los patrones ordinales. Cada una de las 20 series fue obtenida con el modelo simple de Izhikevich, usando un tiempo de simulación para cada serie igual a 100 ms , con un espaciado temporal de $0,25\text{ ms}$. Para poder usar de manera confiable el formalismo de permutación de BP, necesitamos tener una gran cantidad de puntos en la simulación del potencial de membrana, $M \gg D!$, con M el número de puntos y D la longitud de los patrones. Es por esto que tomamos 1800 repeticiones de cada simulación, para obtener un total de 180000 puntos para cada una de las 20 características neurocomputacionales. Como parámetros para la metodología de BP usamos una dimensión de inmersión $D = 6$ y un tiempo de retardo $\tau = 1$. Esta dimensión es suficiente para capturar eficientemente la información causal de la estructura ordinal de cada serie temporal [22].

La figura 3.5.a muestra el plano causal de entropía de Shannon normalizada versus complejidad, $H \times C$. La complejidad estadística crece linealmente a medida que la entropía de Shannon aumenta cuando consideramos los diferentes tipos de dinámica neuronal. El

hecho de que no se puedan distinguir demasiado estas dinámicas en el plano $H \times C$ proviene fundamentalmente del hecho de considerar $\tau = 1$. Las líneas continuas representan las curvas de complejidad máxima y mínima, C_{max} y C_{min} , respectivamente, como funciones de la entropía de Shannon normalizada [166]. El grado de orden decrece a medida que la entropía aumenta, con lo cual un sistema con una menor entropía está caracterizada por un alto grado de orden. La figura 3.5.b muestra la información de Fisher discreta versus la complejidad, también llamado plano $F \times C$, para las mismas 20 señales. En esta figura se observa una mejor distinción entre los 20 ritmos neuronales, puesto que la información de Fisher se comporta de manera no lineal respecto a la complejidad. Un comportamiento similar puede verse en la fig. 3.5.c, que muestra la información de Fisher versus la entropía de Shannon normalizada, también llamado plano $F \times H$. Este comportamiento es esperable dado que, en este caso, la complejidad crece linealmente a medida que aumenta la entropía de Shannon.

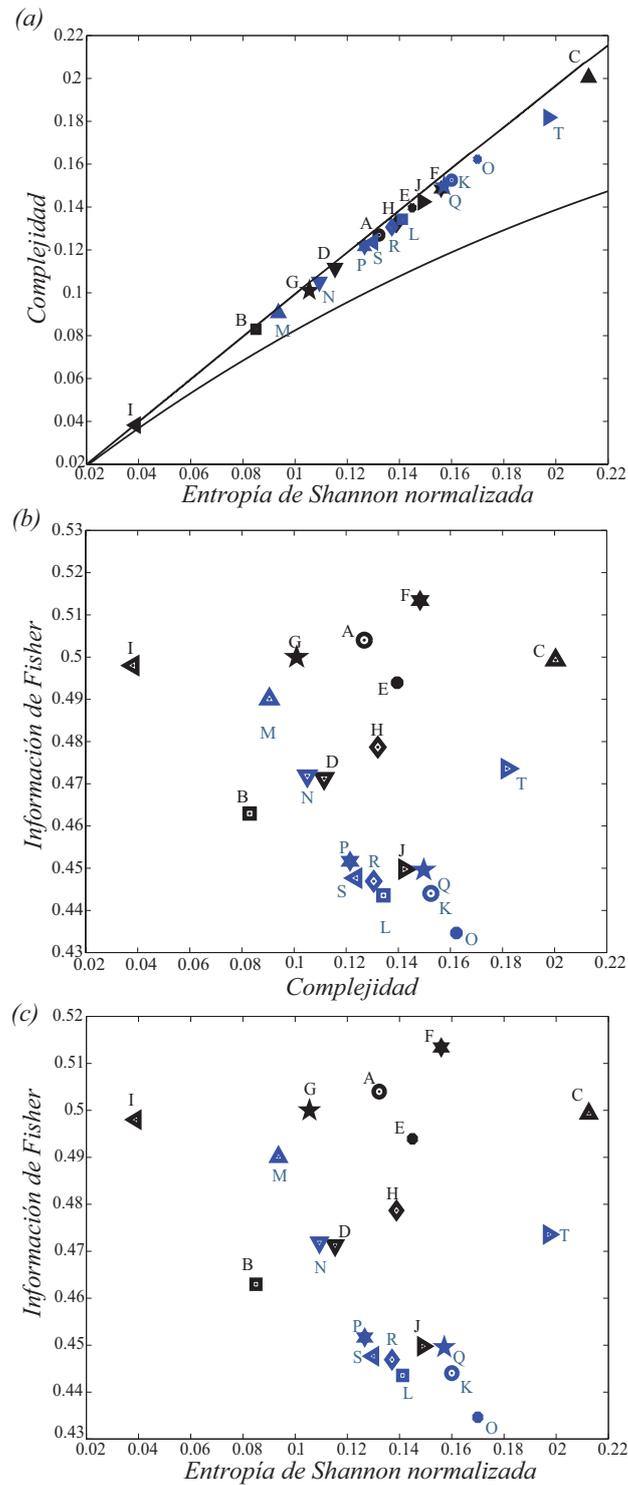


FIGURA 3.5. *a*) Complejidad versus entropía de Shannon normalizada (plano $H \times C$), *b*) Información de Fisher discreta versus complejidad (plano $F \times C$), *c*) Información de Fisher discreta versus entropía de Shannon normalizada (plano $F \times H$), para las 20 características neurocomputacionales más relevantes de las neuronas biológicas. Todos los cuantificadores fueron evaluados usando la PDF de Bandt y Pompe con una longitud de patrón $D = 6$ y retardo temporal $\tau = 1$.

Aplicando elementos de la teoría de sistemas dinámicos no lineales, Izhikevich propuso una clasificación de las neuronas dependiendo del tipo de bifurcación y del estado (o estados) de reposo [160]. Propuso un modelo simple en el cual el número de variables y parámetros es considerablemente menor a los basados en conductancias, como el modelo de

HH [114]. Entonces la dinámica de una neurona puede describirse con este modelo simple. Para poder obtener las 20 dinámicas estudiadas aquí usamos los cuatro parámetros a , b , c y d , y los diferentes comportamientos de la corriente I que toma en cuenta las estimulaciones hechas por neuronas pre sinápticas. No es posible reproducir estos 20 tipos de actividad si no se usaran diferentes corrientes I , con lo cual esta corriente es un parámetro indispensable para este análisis.

Disponemos de tres planos en la fig. 3.5: $C \times H$, $F \times C$ y $F \times H$. Para mejorar la visualización, podemos mostrar las propiedades dinámicas del sistema a través de una representación tridimensional, fig. 3.6, $C \times F \times H$. Esta representación sirve para distinguir mucho mejor las dinámicas neuronales, permitiendo por ejemplo inferir sus características a partir de asignar un clúster a cada una de estas 20 características.

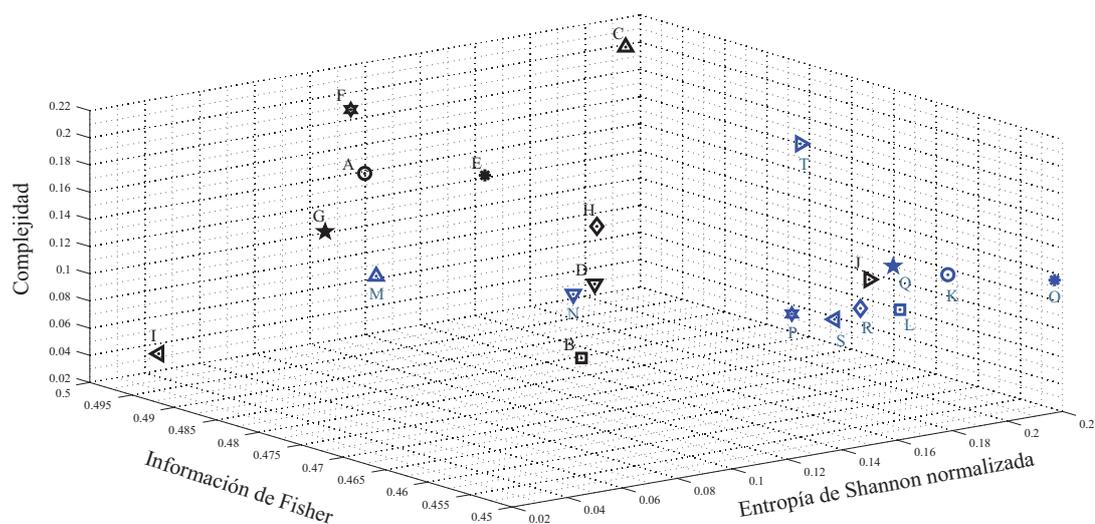


FIGURA 3.6. Representación 3D de los cuantificadores: complejidad \times información de Fisher discreta \times entropía de Shannon normalizada para las 20 características neurocomputacionales más relevantes de las neuronas biológicas. Todos los cuantificadores fueron evaluados usando la PDF de Bandt y Pompe con una longitud de patrón $D = 6$ y un retardo temporal $\tau = 1$.

Entonces los resultados mostrados en la fig. 3.6 son importantes para cuantificar de una manera precisa las propiedades neurocomputacionales descritas previamente por Izhikevich considerando la trayectoria en el espacio de fases [123], usando un método versátil basado en la representación en un espacio de cuantificadores causales.

3.5 Relación entre el modelo de Izhikevich y el de Hodgkin-Huxley estocástico

Para completar, mostraremos que tomando diferentes coeficientes de difusión D y niveles de ruido q es posible reproducir algunas de las características dinámicas más prominentes de las neuronas biológicas [184]. La figura 3.7 muestra que considerando diferentes valores de D y q podemos reproducir las características de las 20 diferentes actividades rítmicas, que incluye también considerar diferentes corrientes de estímulo [123]. Las líneas continuas representan los valores de mínima y máxima complejidad, C_{min} y C_{max} , respectivamente, como funciones de la entropía de Shannon normalizada [184, 166]. Sin embargo,

dato que estamos considerando ruido correlacionado y estudiamos el inicio del potencial de acción, las neuronas no van a disparar con un período fijo y constante como en [123, 184]. Entonces no van a aparecer muchas ráfagas de disparos neuronales con la dinámica considerada en este modelo para el inicio del potencial de acción.

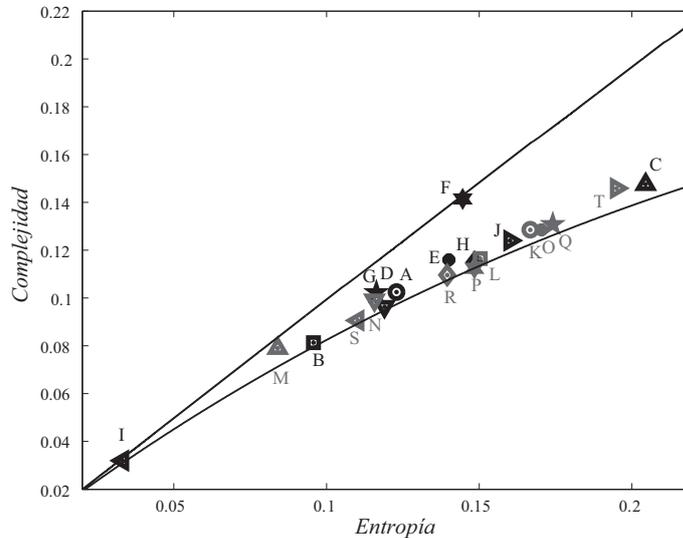


FIGURA 3.7. Complejidad versus entropía de Shannon (plano $H \times C$) para las 20 características neurocomputacionales más relevantes de las neuronas reales. Consideramos diferentes coeficientes de difusión D y niveles de ruido q . (A) $q = 1,15152$, $D = 4,22755$; (B) $q = 1,16268$, $D = 3,81318$; (C) $q = 1,12925$, $D = 6,89292$; (D) $q = 1,16062$, $D = 4,37179$; (E) $q = 1,13131$, $D = 5,16442$; (F) $q = 1,06566$, $D = 11,2422$; (G) $q = 1,10606$, $DD = 5,93473$; (H) $q = 1,17204$, $D = 3,78157$; (I) $q = 1,10929$, $D = 0,0596582$; (J) $q = 1,13333$, $D = 6,21699$; (K) $q = 1,13373$, $D = 6,0347$; (L) $q = 1,14465$, $D = 5,71361$; (M) $q = 1,15476$, $D = 2,73747$; (N) $q = 1,11594$, $D = 6,09513$; (O) $q = 1,14815$, $D = 5,45674$; (P) $q = 1,17733$, $D = 3,86789$; (Q) $q = 1,14103$, $D = 5,99206$; (R) $q = 1,14815$, $D = 5,45674$; (S) $q = 1,16667$, $D = 3,87343$; (T) $q = 1,13333$, $D = 5,77569$.

Usando esta solución de la ecuación de HH estocástica en combinación con las medidas de complejidad mostramos que variando las características del ruido sináptico podemos encontrar similitudes entre esta dinámica estocástica y las características dinámicas más relevantes de las neuronas [184]. Este modelo puede generalizarse fácilmente añadiendo otra variable que tome en cuenta otros canales iónicos, y de esa manera poder analizar no solo el inicio del potencial de acción, sino todo el desarrollo temporal del mismo. Asimismo, este formalismo puede ser extendido para ajustar los parámetros de estos modelos estocásticos a datos experimentales obtenidos de experimentos de neurofisiología a nivel celular, a través de la formulación de integrales de camino [2].

3.6 Conclusiones

En 1929, Hans Berger observó variaciones rítmicas en el electroencefalograma humano, y más de 50 años después fue hallado un comportamiento oscilatorio intrínseco en las neuronas de mamífero [155]. En este capítulo consideramos los 20 ritmos más fundamentales de las neuronas (descriptas por el modelo de Izhikevich), realizando 1800 repeticiones de estos ritmos, para obtener 180000 puntos simulados. Es decir, generamos una actividad neuronal repetida para cada una de las características neurocomputacionales fundamentales, y cuantificamos las mismas usando un método basado en los patrones ordinales presentes

en el potencial de membrana neuronal. Esta técnica puede proporcionar un método útil para clasificar *online* los patrones de actividad neuronal, al analizar las oscilaciones en los LFP, y puede ayudar a entender diferencias en la dinámica intrínseca entre tejidos sanos y enfermos.

Una característica de los patrones de oscilación es su periodicidad, la organización de la dinámica temporal en ciclos. En este capítulo consideramos diferentes oscilaciones con un ritmo bien definido. Este tipo de comportamiento es común también cuando se analizan pequeños grupos de neuronas, donde se observa una diferencia de fase estable entre las oscilaciones de sus potenciales de membrana [273, 269, 132, 1]. Cuando consideramos varias neuronas, la coincidencia de las actividades eléctricas puede llevar a cambios coordinados que pueden ser detectados como variaciones en los LFP e incluso en el electroencefalograma (EEG). Si las neuronas individuales disparan potenciales de acción periódicamente, y estos eventos están sincronizados entre muchas de ellas, uno observará también oscilaciones periódicas en los LFP. Entonces, los cambios globales en la actividad eléctrica asociados a los diferentes ritmos de los EEG van a ocurrir si existe una sincronización entre diferentes poblaciones neuronales. Todos estos modelos se basan en la hipótesis de que estos ciclos oscilatorios establecen patrones temporales recurrentes. Esto le permite al cerebro generar un código de relaciones temporales entre grupos de neuronas, y entre grupos de neuronas y el ambiente. Las oscilaciones pueden ser poderosas herramientas neurocomputacionales cuando su fase, amplitud y/o frecuencia varían debido a modificaciones en el sistema generador de las mismas o en el estímulo [273, 269, 132, 1]. Entonces un modelo neurocomputacional más realista debe tomar en cuenta el reseteo de fase. No obstante, la metodología descrita en este capítulo es potencialmente aplicable a cualquier modelo de neurona o redes de neuronas, capaz de generar series temporales realistas.

En este capítulo consideramos, para la metodología de BP, los parámetros $D = 6$ y $\tau = 1$. No obstante, otros valores de τ pueden proporcionar información adicional, pues este retardo temporal es la separación temporal entre símbolos. Podemos considerar diferentes escalas temporales cambiando este parámetro para hacer la reconstrucción simbólica de la serie. La naturaleza caótica o estocástica del sistema dependerá de la resolución temporal de la señal bajo estudio. Entonces, es más apropiado definir el comportamiento en un cierto rango de escalas, con lo cual se vuelve necesario un esquema dependiente de la escala. La idea es generalizar la estimación de los cuantificadores simbólicos, tomando en cuenta diferentes tiempos de retardo τ . En el caso de la entropía de Shannon y la complejidad, llamamos “plano multiescala entropía-complejidad” a la curva paramétrica descrita por los cuantificadores de permutación estimados a partir de una serie temporal con el tiempo de retardo τ como parámetro [296], y considerando fija la longitud de patrones D . La importancia de seleccionar un tiempo de retardo apropiado en la estimación de los cuantificadores de permutación reside en estimar las escalas de tiempo intrínsecas del sistema. La complejidad es máxima cuando el retardo, τ , coincide con la escala intrínseca del sistema, τ_0 . A partir de pruebas preliminares para los 20 comportamientos neurocomputacionales en este esquema multiescala, observamos que el comportamiento lineal entre la entropía de Shannon y la complejidad estadística, fig. 3.5.a, se vuelve no lineal. Esto nos permite caracterizar de una manera cuantitativa estas propiedades neurocomputacionales.

Actividad neuronal para bajas frecuencias al realizar o imaginar tareas visuomotoras

Las señales de electroencefalografía muestran la actividad eléctrica que toma lugar en la superficie del cerebro, y proporcionan una herramienta importante para entender la variedad de procesos cognitivos [242]. El electroencefalograma (EEG) es el producto de la actividad sincronizada del cerebro y las variaciones en los patrones de oscilaciones en el EEG reflejan los cambios subyacentes en la sincronización neuronal. En este capítulo caracterizamos la complejidad de las bandas de frecuencia de los EEG cuando las personas ejecutan una tarea cognitiva visuomotora o imaginada (movimiento imaginado), proporcionando un mapa causal de las actividades rítmicas del cerebro como una medida de la atención proporcionada durante la tarea. Estimamos la estructura intrínseca de las correlaciones de las señales usando el plano causal entropía-complejidad $H \times C$. En este plano identificamos las dinámicas de las bandas gamma 1, gamma 2 y beta 1 en la zona de comportamiento caótico disipativo, mientras la banda beta 2 muestra una cantidad mucho mayor de entropía y mucho menor de complejidad, correspondiente a un mapa cúbico no invertible. La mayor complejidad en la banda gamma representa la importancia de esta banda para estas tareas visuomotoras/imaginadas, probablemente en la atención y percepción.

4.1 Plano Entropía de Shannon - Complejidad

4.1.1 Introducción

Los sistemas complejos tienen como una de sus características estar lejos del “orden perfecto” (por ejemplo, un cristal regular) y del “completo desorden” (por ejemplo, un gas ideal). Estos sistemas son usualmente identificados por un cierto grado de organización, estructura, memoria, regularidad, simetría, y patrones intrincados. Estos sistemas no son entonces deterministas o aleatorios, y su complejidad está caracterizada por estructuras de correlación espaciales y/o temporales. Están caracterizados por un número enorme de elementos interactuantes entre ellos, con diferentes tipos de interacción, y los patrones temporales y la dinámica de este sistema que emergen de estas interacciones. Podemos identificar al cerebro como un sistema complejo multiescala en el cual la dinámica de la actividad de las poblaciones neuronales emerge de las interacciones dadas por sus conexiones anatómicas.

Las corrientes de membrana generadas por las neuronas afectan el potencial eléctrico en el espacio extracelular. Estas corrientes pueden medirse mediante electrodos ubicados en el exterior de las mismas. El potencial eléctrico medido en un sitio refleja la suma de los numerosos campos generados por las fuentes y sumideros de corriente distribuidos a

lo largo de múltiples células. Esta variable de estado macroscópico es conocida como LFP si es medida por un pequeño electrodo dentro del cerebro. La actividad del cerebro puede considerarse caótica y determinada por una dinámica no lineal [182]. La electroencefalografía es una técnica que permite grabar la actividad eléctrica en diferentes partes del cuero cabelludo [92]. El EEG es una técnica no invasiva que graba sobre el cuero cabelludo y generalmente tiene una escasa relación con la actividad de disparo de las neuronas individuales. Sin embargo, el EEG detectado por un único electrodo es una versión suavizada espacialmente de los LFP bajo la superficie del cuero cabelludo (aproximadamente de 10 cm^2). Los estados mentales pueden emerger a partir de las interacciones dinámicas entre múltiples niveles anatómicos y funcionales, reflejados, por ejemplo, en los diferentes ritmos cerebrales. Las medidas de las contribuciones relativas de las oscilaciones en el EEG son particularmente útiles para investigar las propiedades emergentes de las actividades rítmicas del cerebro. Desde un punto de vista clínico, el EEG muestra diferentes bandas de oscilaciones, incluyendo theta ($\in [4, 8)\text{ Hz}$), alfa ($\in [8, 13)\text{ Hz}$), beta ($\in [13, 31)\text{ Hz}$) y gamma ($\geq 31\text{ Hz}$).

Los diferentes ritmos de la actividad cerebral son de importancia funcional para entender cómo se procesa la información en el cerebro humano. De hecho, un número de estudios demostraron que los cambios dinámicos en los ritmos alfa/beta están asociados con funciones motoras y/o sensoriales normales. Muchos estudios mostraron, usando EEG [141, 170, 172, 212, 286, 285, 284] o electrocorticografía (ECoG) [80, 152, 153, 277] que los humanos pueden usar imaginación motora para modular la actividad en las bandas theta, beta o gamma, y por ende controlar una interfase cerebro-computadora (BCI). Las respuestas en los EEG muestran diferentes organizaciones espaciales y temporales, con diferentes respuestas a modulaciones de las tareas cognitivas [62, 145]. Existen investigaciones que muestran que la actividad en la banda gamma refleja detalles específicos del movimiento, y aumenta durante la realización de tareas motoras [147, 173]. Inclusive, existen estudios que muestran relaciones de la actividad gamma con parámetros específicos del movimiento de las manos [213, 241, 244, 242]. Estudios hechos usando EEG intracraneal mostraron que muchos procesos cognitivos, motores y perceptuales son acompañados por un aumento en la energía en la banda gamma: tareas de memoria, percepción visual y planeamiento de movimientos [146, 17, 62, 79, 54, 54, 268]. Estos estudios destacan la importancia de la banda gamma en actividades cognitivas.

Las medidas de cantidades tipo entropía e información en trenes de disparos de potenciales de acción permiten investigar cómo el código neuronal representa estímulos sensoriales y motores [180, 186, 206, 178]. Para estimar estas cantidades necesitamos conocer la distribución de respuestas, pero el número de muestras de la distribución está limitada por el número de veces que puede repetirse el experimento, introduciendo entonces un sesgo que depende del tamaño de la muestra. Nemenman, Shafee, y Bialek propusieron el método NSB para remover el sesgo dependiente del tamaño de la muestra en la estimación de formas entrópicas [192, 191], que fue aplicado exitosamente a sistemas neuronales como grabaciones de spike único y unidades múltiples [192, 191, 180, 206]. El estimador NSB mostró que proporcionaba la mejor estimación de las cantidades tipo entropía e información [192, 191, 180, 186, 206, 178]. Aquí aplicamos este método a datos de EEG, donde también existen limitaciones con el tamaño posible de las muestras durante los experimentos neurofisiológicos.

En este capítulo investigamos la hipótesis de que los procesos neuronales asociados con integración visuomotora o tareas imaginadas se relacionan con una mayor cantidad de complejidad en ciertas bandas de frecuencia. Para hacerlo, usamos la metodología de permutación de Bandt y Pompe [22] para evaluar la PDF asociada con las series temporales de EEG considerando las diferentes bandas de oscilaciones rítmicas. Cuantificamos el grado de complejidad de las diferentes bandas de frecuencia del EEG mientras los sujetos realizan tareas cognitivas visuomotoras o imaginadas mientras usando el sistema *BCI2000* para detectar las señales [243, 242]. Cuantificamos las diferentes características de los patrones de oscilación considerando la entropía de permutación de Shannon y la complejidad estadística de permutación [220, 231, 225, 182, 183, 184]. Usamos la metodología NSB para remover el sesgo dependiente del tamaño de la muestra de la estimación de la entropía y la complejidad estimadas a partir de la PDF de BP [191].

4.1.2 Métodos

4.1.2.1 Estimaciones NSB: removiendo el sesgo dependiente del tamaño de la muestra

El problema en las determinaciones de la entropía es que dependen de un número de muestras limitadas, proporcionadas por un cierto experimento. Necesitamos entonces un enfoque teórico que pueda remover el sesgo dependiente del tamaño de la muestra de las estimaciones de la entropía. Sin embargo, los enfoques utilizados comúnmente para estimar la entropía tienden a subestimarla, ya que son sesgados [206].

Hace mucho tiempo, Ma propuso la idea de calcular la entropía de los sistemas físicos mediante el conteo de coincidencias en el ensamble micro canónico [161], donde una distribución uniforme de entropía corresponde a estados de energía fija. El prior bayesiano propuesto por Nemenman *et al.* [191] extiende esta idea de contar coincidencias para una distribución arbitrariamente compleja. Específicamente, el objetivo del método NSB es construir un prior bayesiano, que genere una distribución de entropías prácticamente uniforme para corregir el sesgo dependiente del tamaño de la muestra desde su origen [264, 192, 191]. El enfoque bayesiano [192] está basado también en el formalismo desarrollado por Wolpert *et al.* [287] y Samengo [240] extendiendo las estimaciones de entropía a distribuciones arbitrarias [191].

En lo siguiente revisaremos las ideas básicas del estimador NSB para la entropía presentado por Nemenman *et al.* [191]. Consideremos el problema de estimar la entropía de Shannon para una dada distribución de probabilidad $\mathbf{p} = \{p_i\}$,

$$H = - \sum_{i=1}^K p_i \log p_i \quad (4.1.1)$$

donde el índice i varía sobre K posibilidades. Consideremos N muestras (ensayos) que fueron obtenidos a partir de un dado experimento, donde cada posibilidad i ocurre n_i veces. Si N es mucho mayor que K , podemos aproximar

$$p_i \approx f_i = n_i/N, \quad (4.1.2)$$

y entonces la entropía puede expresarse en términos de las frecuencias observadas como

$$H_{naive} = - \sum_{i=1}^K f_i \log_2 f_i. \quad (4.1.3)$$

Este enfoque “plugin” tiende a subestimar la entropía. Carlton hizo muchos avances para resolver este problema [50], haciendo correcciones asintóticas al sesgo añadiendo un término de orden $O(K/N)$. Este enfoque fue desarrollado luego por Panzeri *et al.* [205], y corresponde a

$$H = H_{naive} + Bias[H(R)] \quad (4.1.4)$$

donde

$$Bias[H(R)] \approx - \frac{1}{2N \log_2(2)} \sum_s \hat{R} \quad (4.1.5)$$

y \hat{R} denota el número de bins relevantes para la distribución de probabilidad P , es decir el número de bins con probabilidad de ocupación no nula. Panzeri *et al.* [205] hicieron uso de un prior bayesiano para el número de bins relevantes, y lo re-estimaron de forma iterativa [204, 237]. Sin embargo, la elección de los bins es un asunto muy intrincado, y depende fuertemente de las características de los datos.

Si bien existen diferentes enfoques para estimar las entropías sin usar esta expansión asintótica [191, 203], aquí usaremos el enfoque de Nemenman *et al.* [191].

Recordemos la expresión para la distribución de probabilidad \mathbf{p} de la ec. (4.1.2). El teorema de Bayes indica que se puede expresar la probabilidad posterior de \mathbf{p} ($=\{p_i\}$), dado que se observa que i ocurrió n_i veces, como:

$$P(p|n_i) = \frac{P(n_i|p)P(p)}{P(n_i)}. \quad (4.1.6)$$

Notemos que el número de veces que observemos cada respuesta i debe sumarse hasta dar el número total de ensayos experimentales N . Es decir:

$$\sum_{i=1}^K n_i = N. \quad (4.1.7)$$

En la ec. (4.1.6), la distribución “a priori” es $P(\mathbf{p})$. En un principio, podemos elegir un prior tal que nuestro estimador de la entropía de $P(\mathbf{p})$ no depende del número de medidas. Para alcanzar dicho objetivo, podemos expresar $P(\mathbf{p})$ en términos de la familia de priors de Dirichlet [191]. Esto nos permitirá construir un prior que no dependa en las potencias negativas de N (la aproximación *naive* depende implícitamente de N , pues $f_i = n_i/N$). La familia de distribuciones de Dirichlet está caracterizada por un parámetro β , y puede escribirse como

$$P_\beta(p) = \frac{1}{Z} \delta(1 - \sum_{i=1}^K p_i) \prod_{i=1}^K p_i^{\beta-1} \quad (4.1.8)$$

donde

$$Z = \frac{\Gamma^K(\beta)}{\Gamma(K\beta)}. \quad (4.1.9)$$

δ y Z son funciones que aseguran la normalización de \mathbf{p} y P_β respectivamente (δ es la función delta de Dirac). La estimación de máxima verosimilitud corresponde a la estimación bayesiana con este prior en el límite $\beta \rightarrow 0$, mientras que $\beta = 1$ corresponde a un prior uniforme. Nemenman *et al.* [192] observaron que fijar un valor particular de β (lo que implica fijar el prior) congela el valor de la entropía casi totalmente. Para un prior “incorrecto”, el estimador de la entropía está dominado por el prior, más que por el conocimiento actual, lo cual lo convierte en altamente sesgado.

Idealmente quisiéramos calcular la distribución completa de entropías a priori

$$P_\beta(H) = \int dp_1 dp_2 \dots dp_K P_\beta(\{p_i\}) \delta(H + \sum_{i=1}^K p_i \log_2 p_i), \quad (4.1.10)$$

pero esto es muy difícil de alcanzar. Para obtener un estimador de la entropía con un pequeño sesgo uno puede simplemente fijar una distribución prior de entropías $P(H)$ uniforme. Una manera de hacerlo es definiendo [191]

$$P(H) = 1 = \int \delta(H - \xi) d\xi \quad (4.1.11)$$

donde ξ es la entropía esperada. Si pudiéramos encontrar una familia de priors $P_\beta(\mathbf{p})$ que resultaran en funciones δ sobre las entropías H , y si cambiando β moviéramos el pico a través del rango total de entropías uniformemente, entonces estaríamos eligiendo el prior propio para cada entropía. Dado que la entropía de las distribuciones elegidas para P_β es muy angosta y depende monótonamente del parámetro β podemos alcanzar una distribución casi uniforme en la entropía al promediar sobre β . La idea principal del enfoque NSB es entonces construir un prior

$$P_\beta(p) = \frac{1}{Z} \delta(1 - \sum_{i=1}^K p_i) \prod_{i=1}^K p_i^{\beta-1} \frac{d\xi(\beta)}{d\beta} P(\beta) \quad (4.1.12)$$

que va a remover el sesgo aún cuando N es pequeño. En esta ecuación Z es nuevamente una constante de normalización y $\frac{d\xi(\beta)}{d\beta}$ asegura la uniformidad para la entropía esperada *a priori*, ξ .

Entonces los priors de Dirichlet nos permiten calcular analíticamente todas las integrales K -dimensionales [287, 191]. Luego, los momentos de la entropía resultan ser

$$(H^{NSB})^m = \frac{\int d\xi \rho(\xi, \mathbf{n}) \langle H^m(\mathbf{n}) \rangle_{\beta(\xi)}}{\int d\xi \rho(\xi, \mathbf{n})} \quad (4.1.13)$$

donde $\mathbf{n} = \{n_i\}$, y $m = 1, 2$ corresponde a la entropía y su segundo momento. $\langle H^m[\mathbf{n}] \rangle_{\beta(\xi)}$ es el valor de expectación del m -ésimo momento de la entropía para β fijo [287] y la densidad de probabilidad posterior es una función del prior de Dirichlet propuesto,

$$\rho(\xi|\mathbf{n}) = P_\beta(\xi) \frac{\Gamma(\kappa(\xi))}{\Gamma(\beta(\xi))} \prod_{i=1}^K \frac{\Gamma(n_i + \beta(\xi))}{\Gamma(\beta(\xi))} \quad (4.1.14)$$

Para más detalles acerca de la metodología NSB, ver [192, 191].

Recordemos que la divergencia de Jensen-Shannon (JSD) está definida como [166],

$$JS(P, Q) = \frac{1}{2} \left[D_{KL} \left(P \middle| \frac{P+Q}{2} \right) + D_{KL} \left(Q \middle| \frac{P+Q}{2} \right) \right], \quad (4.1.15)$$

donde D_{KL} es la divergencia de Kullback-Leibler entre las dos distribuciones, con lo cual la ec. (4.1.15) puede reescribirse en términos de sumas de entropías. Tomamos $P \equiv P_\beta$ como la distribución de probabilidad total y $Q \equiv P_e$ como la distribución independiente. Entonces, al escribir todo en términos de entropías, queda claro cómo aplicar la metodología NSB para remover el sesgo dependiente del tamaño de la muestra de las estimaciones de la entropía y la complejidad.

Entonces podemos combinar la metodología de BP [22, 220, 231] con el algoritmo NSB [192, 191] para estimar la complejidad y la entropía, evitando el sesgo debido al tamaño finito de los datos. Las figuras 4.1A, B, 4.1C, D, 4.2A, B y 4.2C, D muestran los histogramas de la entropía de Shannon para uno de los electrodos con y sin la metodología NSB considerando las diferentes bandas de oscilación delta, theta, alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2, gamma 1 y gamma 2, respectivamente. Las figuras 4.3A, B, 4.3C, D, 4.4A, B y 4.4C, D muestran los histogramas para la complejidad para uno de los electrodos con y sin la metodología NSB considerando las diferentes bandas de oscilación delta, theta, alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2, gamma 1 y gamma 2, respectivamente.

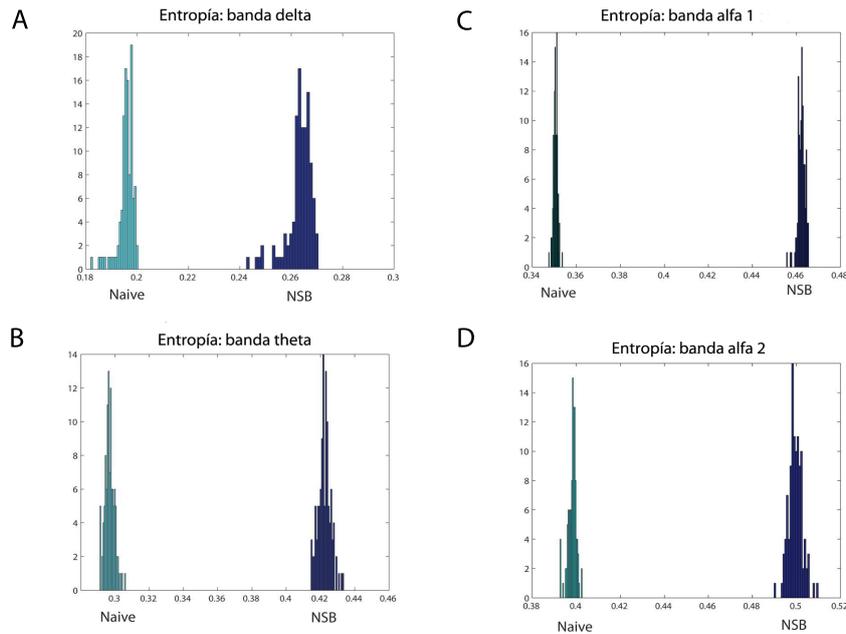


FIGURA 4.1. Histogramas de la entropía de Shannon considerando uno de los electrodos. A corresponde a la banda delta, B corresponde a la theta, C corresponde a la banda alfa 1 y D corresponde a la alfa 2. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$.

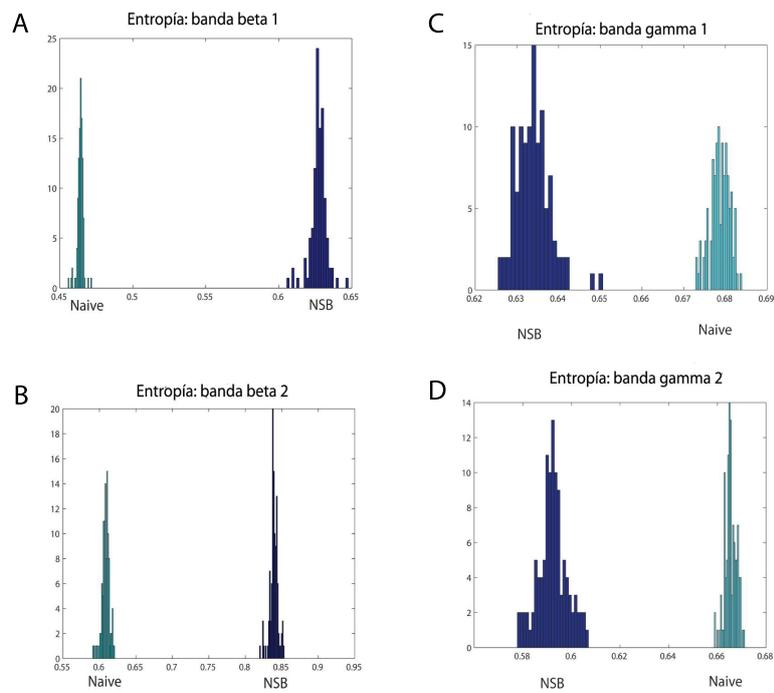


FIGURA 4.2. Histogramas de la entropía de Shannon considerando uno de los electrodos. A corresponde a la banda beta 1, B corresponde a la beta 2, C corresponde a la banda gamma 1 y D corresponde a la gamma 2. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$.

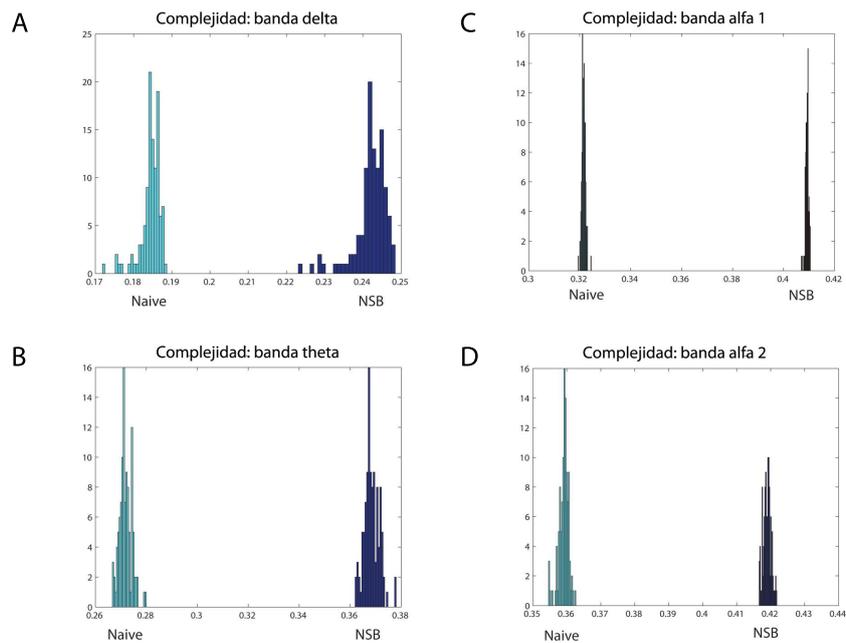


FIGURA 4.3. Histogramas de la complejidad considerando uno de los electrodos. A corresponde a la banda delta, B corresponde a la theta, C corresponde a la banda alfa 1 y D corresponde a la alfa 2. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$.

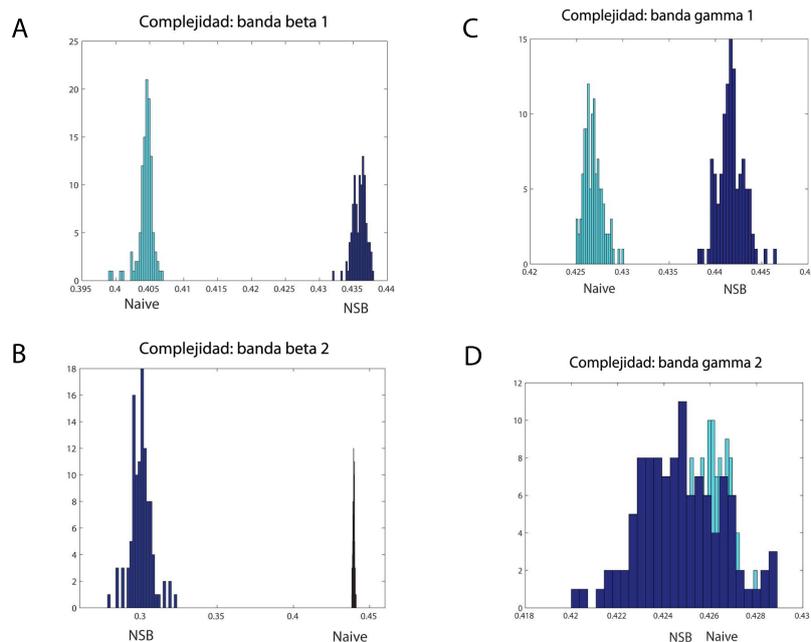


FIGURA 4.4. Histogramas de la complejidad considerando uno de los electrodos. A corresponde a la banda beta 1, B corresponde a la beta 2, C corresponde a la banda gamma 1 y D corresponde a la gamma 2. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$.

4.1.2.2 Protocolo experimental

Consideramos la base de datos “EEG Motor Movement/Imagery Dataset”, disponible en Physionet [243, 283, 99, 63], cuyos datos fueron obtenidos usando el sistema de instrumentación BCI2000 [242]. Esta base de datos consiste en más de 1500 señales de EEG, con diferentes duraciones (uno o dos minutos por registro), obtenida de 109 sujetos saludables. En cada registros los sujetos tienen que realizar alguna tarea motora o imaginada. La población de voluntarios fue obtenida del Departamento de Salud del estado de Nueva York, así que todos los sujetos terminaron estudios secundarios (*high school*) y la mayoría completaron cuatro años de estudios superiores. El sexo y la edad de los sujetos no se reportó como relevante para la realización de esas tareas. Ninguno de los sujetos fue entrenado en las tareas previamente. A medida que el aprendizaje avanza con la repetición de los experimentos, la imaginación se vuelve usualmente menos importante, y la actividad en esa tarea se vuelve más automática [243, 283, 99, 63, 120, 293].

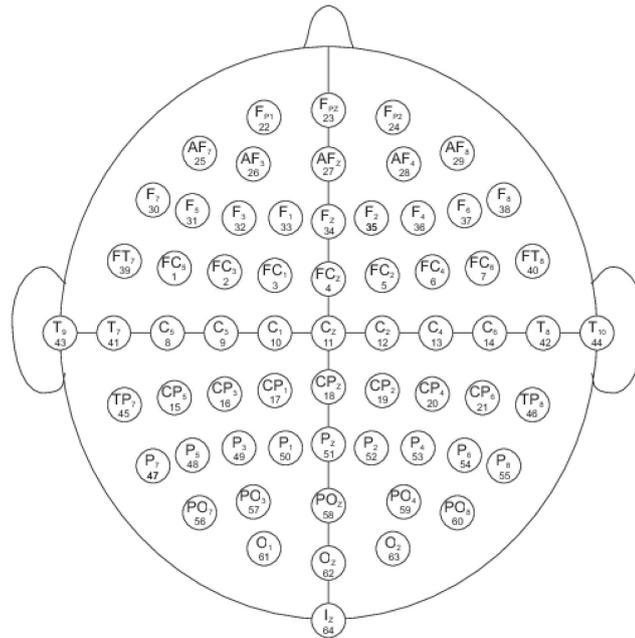
A los sujetos se les pidió realizar diferentes tareas motoras/imaginadas mientras se registraba el EEG usando 64 electrodos a lo largo de la superficie de la cabeza. Cada sujeto realizó 14 experimentos:

- Un minuto de línea de base con los ojos abiertos
- Un minuto de línea de base con los ojos cerrados
- Tres registros de dos minutos de una de las siguientes cuatro tareas:
 1. Un objetivo aparece en el lado derecho o izquierdo de la pantalla. El sujeto abre y cierra el correspondiente puño hasta que el objetivo desaparece. Luego el sujeto se relaja.
 2. Un objetivo aparece en el lado derecho o izquierdo de la pantalla. El sujeto imagina que abre y cierra el correspondiente puño hasta que el objetivo desaparece. Luego el sujeto se relaja.

3. Un objetivo aparece en la parte superior o inferior de la pantalla. El sujeto abre y cierra ambos puños (si el objetivo está en la parte superior) o ambos pies (si el objetivo está en la parte inferior) hasta que el objetivo desaparece. Luego el sujeto se relaja.
4. Un objetivo aparece en la parte superior o inferior de la pantalla. El sujeto imagina que abre y cierra ambos puños (si el objetivo está en la parte superior) o ambos pies (si el objetivo está en la parte inferior) hasta que el objetivo desaparece. Luego el sujeto se relaja.

Los 64 canales de EEG fueron ubicados de acuerdo al sistema internacional 10-20 (como puede verse en la fig. 4.5). El orden de los registros es: línea de base con ojos abiertos, línea de base con ojos cerrados, y luego la tarea 1, 2, 3 y 4 sucesivamente hasta alcanzar 14 experimentos por cada sujeto. El hueso mastoide derecho corresponde a la tierra (GND) y el lóbulo de la oreja derecha a la referencia (REF) [243, 242, 99, 63, 120, 293]. La impedancia fue mantenida debajo de $10k\Omega$. Los datos están disponibles sin ningún preprocesamiento ni re-referenciación. No hay registro de electrooculograma (EOG). Los artefactos musculares fueron cuidadosamente chequeados al comienzo de cada registro, y verificados a lo largo del mismo, usando señales de electromiografía (EMG). Durante los registros la intensidad de la luz fue disminuída, y el experimento fue realizado en un cuarto cerrado, con el objetivo de minimizar ruidos externos. El tiempo de los marcadores de eventos fue de 1 segundo y se indican en el conjunto de datos [63], el orden de las tareas fue aleatorio por bloques, en bloques de 8. Para más detalles de los datos y su adquisición ver [243, 242, 99, 63, 120, 293].

A



B

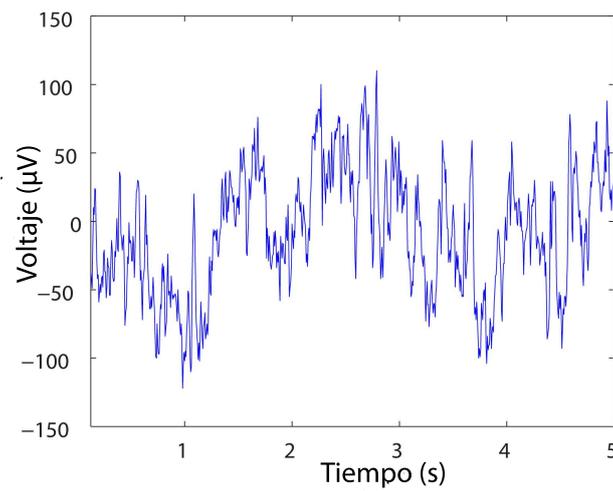


FIGURA 4.5. A: 64 electrodos usados para registrar la actividad eléctrica en el cerebro a través de EEG. B: Una señal típica (electrodo número 21 - central parietal derecho).

4.1.2.3 Registro y procesamiento de los datos

La frecuencia de sampleo del EEG es $160Hz$. Pero debido a los artefactos de alta frecuencia que perturban el EEG, y para remover fluctuaciones en la corriente directa e incrementar la resolución de la señal, los registros fueron filtrados primero entre $1 - 50Hz$ usando un filtro basado en una ventana de Kaiser desarrollado por Belitski *et al.* [32].

Luego, se hizo un filtrado por bandas. Las bandas consideradas fueron:

Banda	Intervalo de frecuencias (Hz)
Delta	[1, 4)
Theta	[4, 8)
Alfa 1	[8, 10)
Alfa 2	[10, 13)
Beta 1	[13, 18)
Beta 2	[18, 31)
Gamma 1	[31, 41)
Gamma 2	[41, 50)

TABLA 1. Bandas de frecuencia analizadas.

Cada señal tiene 20000 puntos, por lo que usamos el método BP (con $D = 6$ y $\tau = 1$) en combinación con el algoritmo NSB, lo que nos garantiza una estimación de la entropía y la complejidad con mucho menos sesgo por tamaño finito de la muestra que el estimador usual.

4.1.3 Resultados

4.1.3.1 Señales de EEG

La electroencefalografía es el método fisiológico que nos permite medir la actividad eléctrica generada por el cerebro sobre la superficie del cuero cabelludo, y se basa en la propagación de impulsos eléctricos a lo largo de las fibras nerviosas cuando la neurona dispara [243, 242].

Las señales eléctricas son grabadas por pequeños electrodos que están situados sobre la cabeza de los sujetos que participaron del experimento. Estos electrodos no graban señales eléctricas de neuronas individuales, sino que registran la actividad eléctrica de ciertas áreas del cerebro. La configuración del sistema BCI2000 se muestra en la fig. 4.5A, y consiste en un arreglo de los diferentes electrodos usados [243, 242, 99, 63, 120, 293]. Los sujetos debían realizar actividades de índole motor o imaginadas mientras se grababan las señales de EEG. Los artefactos en las señales fueron removidos siguiendo la metodología presentada en [243, 242].

Una cantidad de bandas de frecuencia han sido relacionadas con diferentes aspectos específicos de la percepción que son de importancia fundamental para entender cómo se procesa la información en el cerebro humano [243, 242]. La fig. 4.5B muestra una señal típica para uno de los electrodos presentados en la fig. 4.5A. Las figuras 4.6A, B, C y D muestran las diferentes señales filtradas de la señal cruda, considerando las bandas delta, theta, alfa 1 y alfa 2. Las figuras 4.7A, B, C y D muestran las bandas beta 1, beta 2, gamma 1 y gamma 2. Las bandas del EEG muestran la función cerebral, y permiten mirar la presencia o ausencia de determinada actividad cerebral específica en determinadas áreas

del cerebro. Sin embargo, se requieren otros análisis más, no solo mirar las señales, para poder analizar la información transportada por cada banda de oscilación.

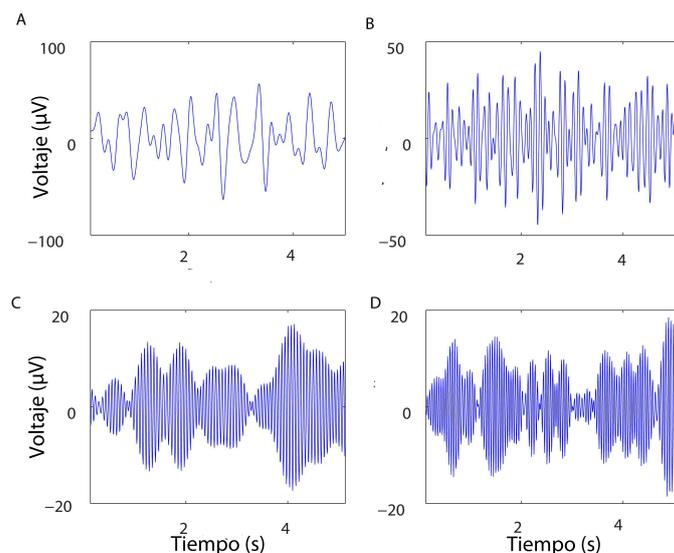


FIGURA 4.6. Señales filtradas por bandas. A: banda delta $\in [1, 4)Hz$. B: banda theta $\in [4, 8)Hz$. C: banda alfa 1 $\in [8, 10)Hz$. D: banda alfa 2 $\in [10, 13)Hz$.

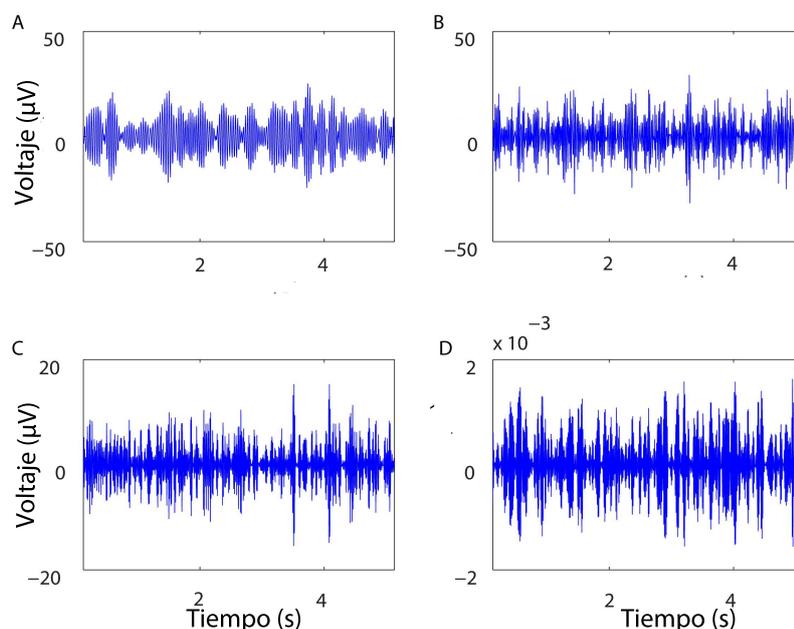


FIGURA 4.7. Señales filtradas por bandas. A: banda beta 1 $\in [13, 18)Hz$. B: banda beta 2 $\in [18, 31)Hz$. C: banda gamma 1 $\in [31, 41)Hz$. D: banda gamma 2 $\in [41, 50)Hz$.

4.1.3.2 Bandas de oscilación: integración visuomotora y complejidad

Una variedad de ritmos en el cerebro son generados por cambios en las entradas sensoriales y en las tareas demandadas [273, 110, 66, 92, 269]. Nuestra propuesta es cuantificar una variedad de actividades oscilatorias de las señales de EEG mientras se realizan diferentes tareas, motoras o imaginadas, registradas con el sistema BCI2000 [243, 242, 99, 63, 120, 293].

Una cuantificación adecuada de los ritmos cerebrales puede servir de base para una BCI. Para poder hacer esto, analizamos la localización de las diferentes bandas de oscilación en el plano causal $H \times C$. Las figuras 4.8A, B y 4.9A, B muestran los valores promedios de la entropía de Shannon normalizada considerando los 109 sujetos para los 64 canales del EEG para las bandas delta, theta, alfa 1 y alfa 2, respectivamente. La entropía de Shannon alcanza sus valores máximos para la banda beta 2 y los mínimos para la delta. Las figs. 4.10A, B y 4.11A, B muestran la entropía de Shannon para las mismas condiciones pero tomando las bandas beta 1, beta 2, gamma 1 y gamma 2, respectivamente. En forma adicional, consideramos la complejidad estadística, que puede detectar y cuantificar orden inducido por ruido [220, 231]. Las figs. 4.12A, B y 4.13A, B muestran las estimaciones de la complejidad bajo las mismas condiciones para las bandas delta, theta, alfa 1 y alfa 2, respectivamente. Las figs. 4.14A, B y 4.15A, B muestran la complejidad al considerar las bandas beta 1, beta 2, gamma 1 y gamma 2, respectivamente. Notemos que la complejidad de las bandas gamma 1 y beta 1 es dominante, mientras que la complejidad de las bandas beta 2 y delta es mucho menor. Nuestros resultados son similares para las cuatro tareas.

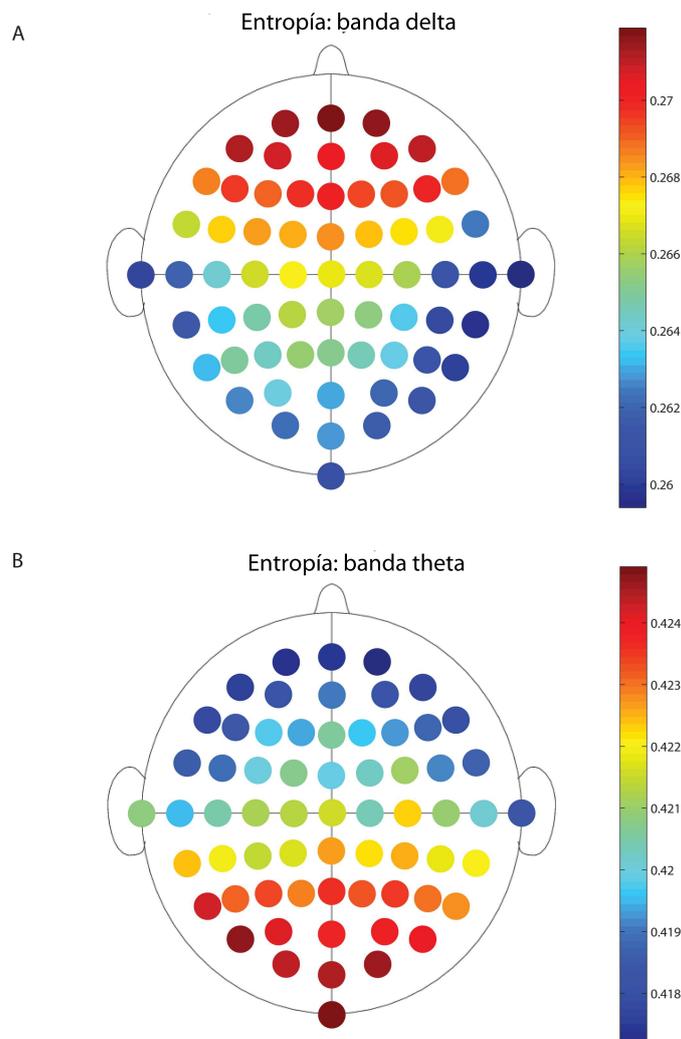


FIGURA 4.8. Valores normalizados de la entropía de Shannon normalizada considerando 109 sujetos para los 64 canales de EEG. A corresponde a la banda delta y B a la banda theta, respectivamente. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda delta corresponde a $\in [1, 4)Hz$ y la theta a $\in [4, 8)Hz$.

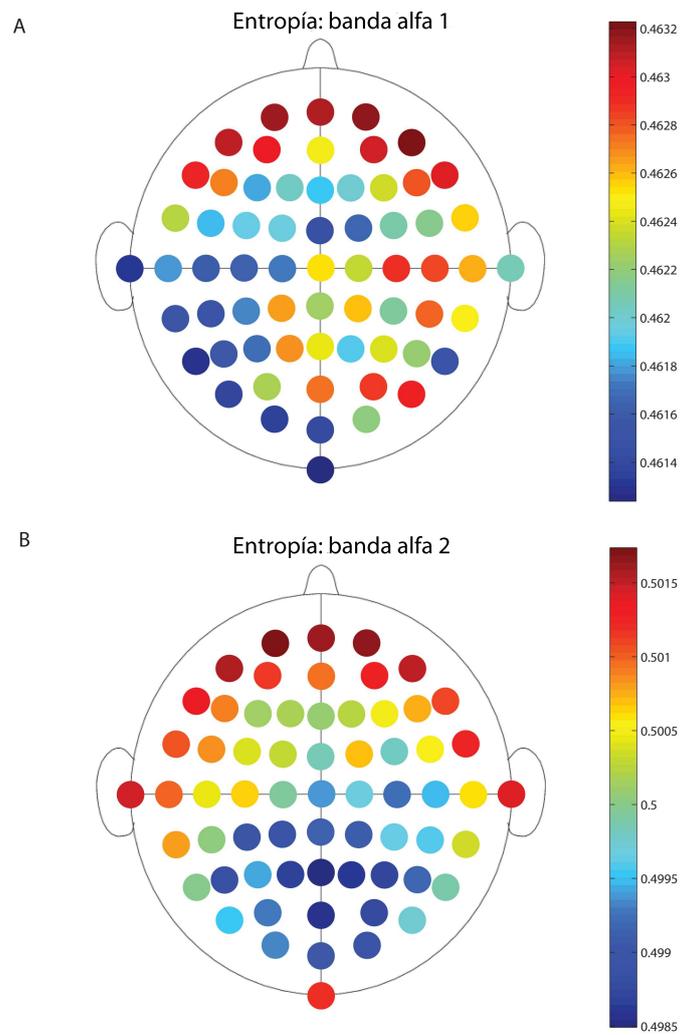


FIGURA 4.9. Valores normalizados de la entropía de Shannon normalizada considerando 109 sujetos para los 64 canales de EEG. A corresponde a la banda alfa 1 y B a la banda alfa 2, respectivamente. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda alfa 1 corresponde a $\in [8, 10)Hz$ y la alfa 2 a $\in [10, 13)Hz$.

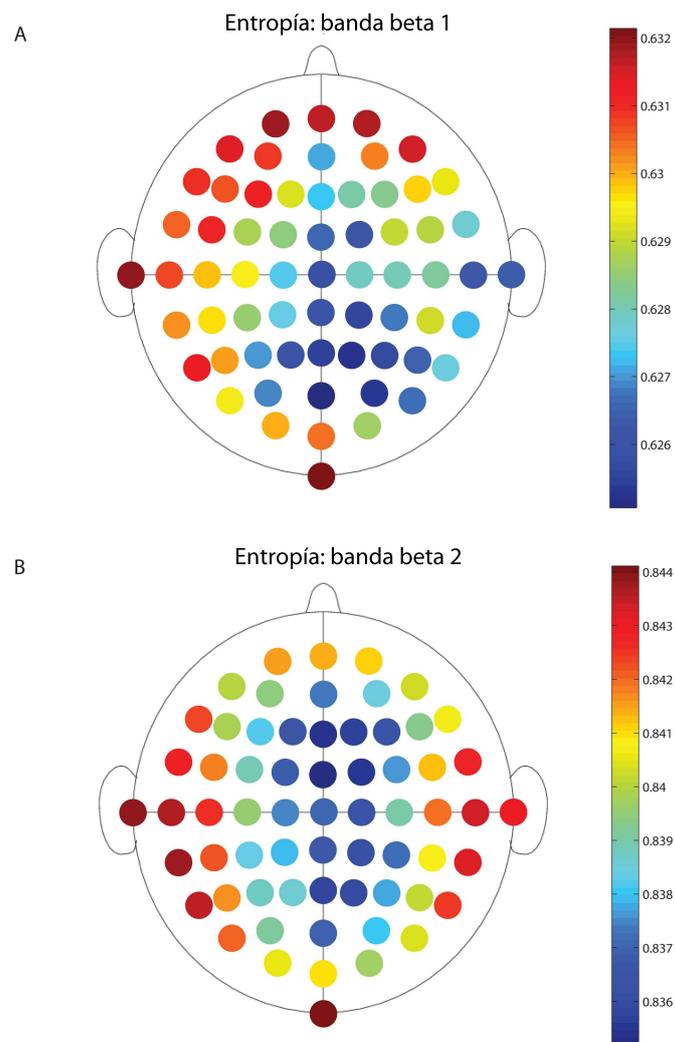


FIGURA 4.10. Valores normalizados de la entropía de Shannon normalizada considerando 109 sujetos para los 64 canales de EEG. A corresponde a la banda beta 1 y B a la banda beta 2, respectivamente. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda beta 1 corresponde a $\in [13, 18)Hz$ y la beta 2 a $\in [18, 31)Hz$.

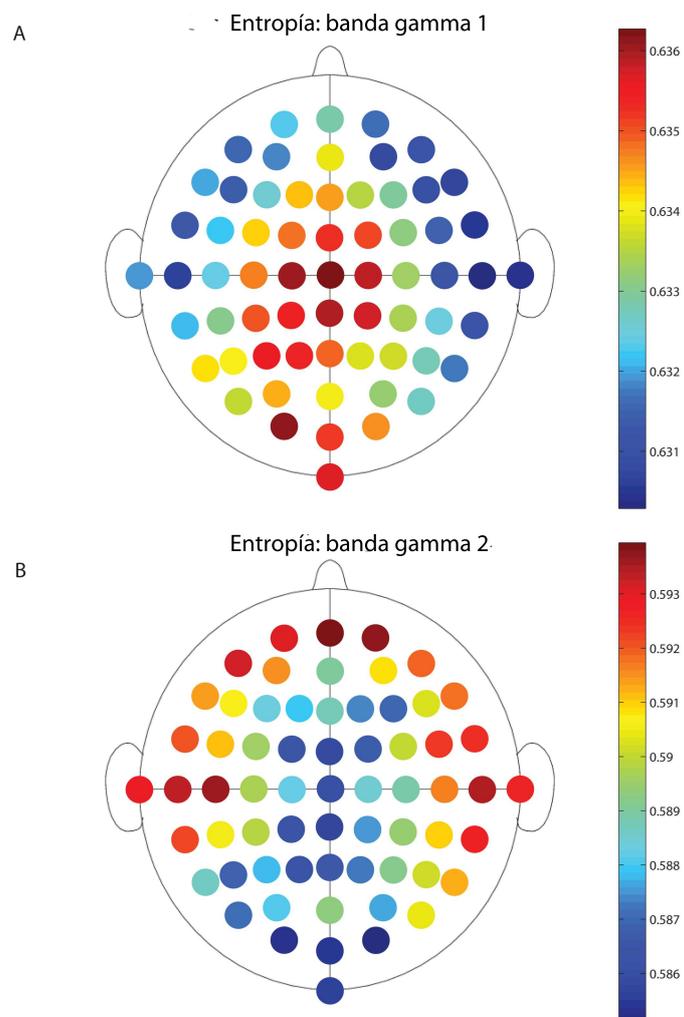


FIGURA 4.11. Valores normalizados de la entropía de Shannon normalizada considerando 109 sujetos para los 64 canales de EEG. A corresponde a la banda gamma 1 y B a la banda gamma 2, respectivamente. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda gamma 1 corresponde a $\in [31, 41)Hz$ y la gamma 2 a $\in [41, 50)Hz$.

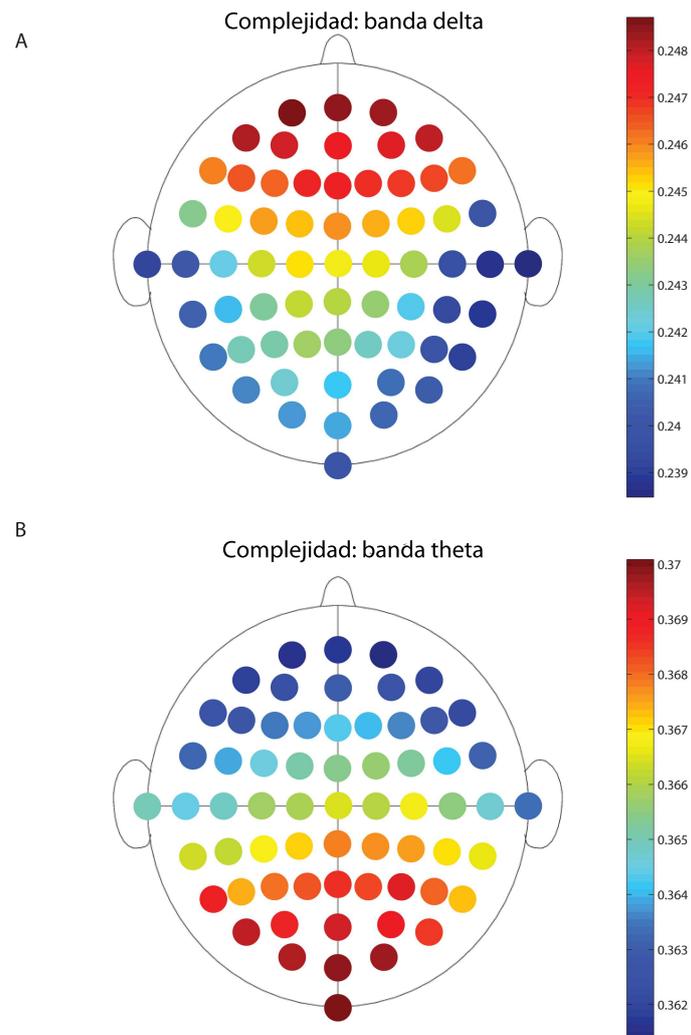


FIGURA 4.12. Valores normalizados de la complejidad considerando 109 sujetos para los 64 canales de EEG. A corresponde a la banda delta y B a la banda theta, respectivamente. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda delta corresponde a $\alpha \in [1, 4)Hz$ y la theta a $\alpha \in [4, 8)Hz$.

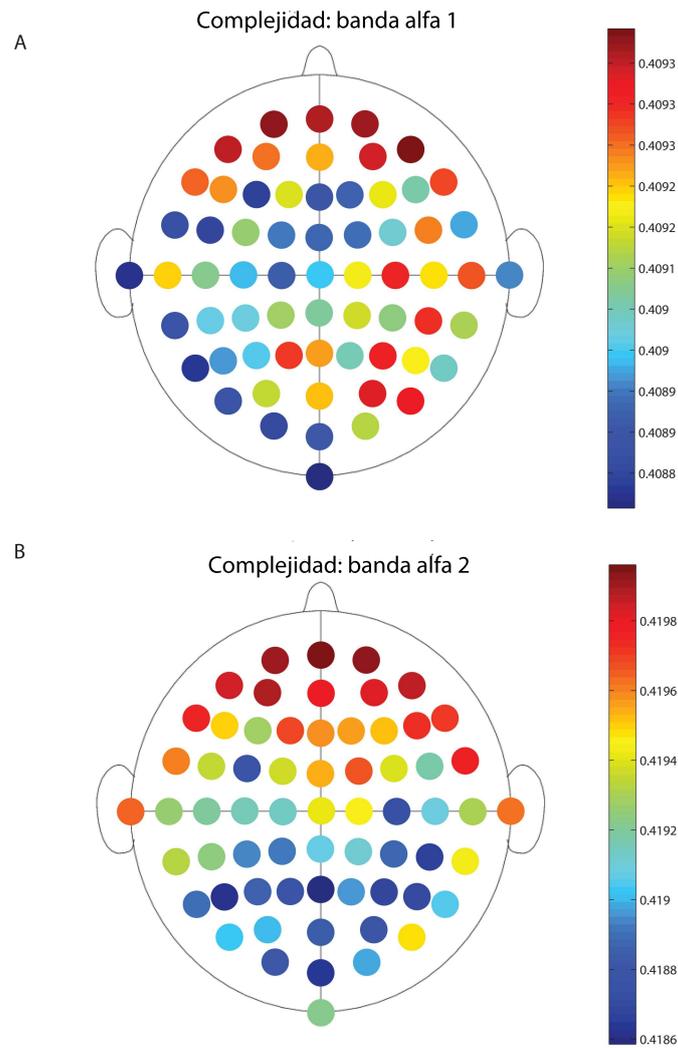


FIGURA 4.13. Valores normalizados de la complejidad considerando 109 sujetos para los 64 canales de EEG. A corresponde a la banda alfa 1 y B a la banda alfa 2, respectivamente. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda alfa 1 corresponde a $\alpha \in [8, 10)Hz$ y la alfa 2 a $\alpha \in [10, 13)Hz$.

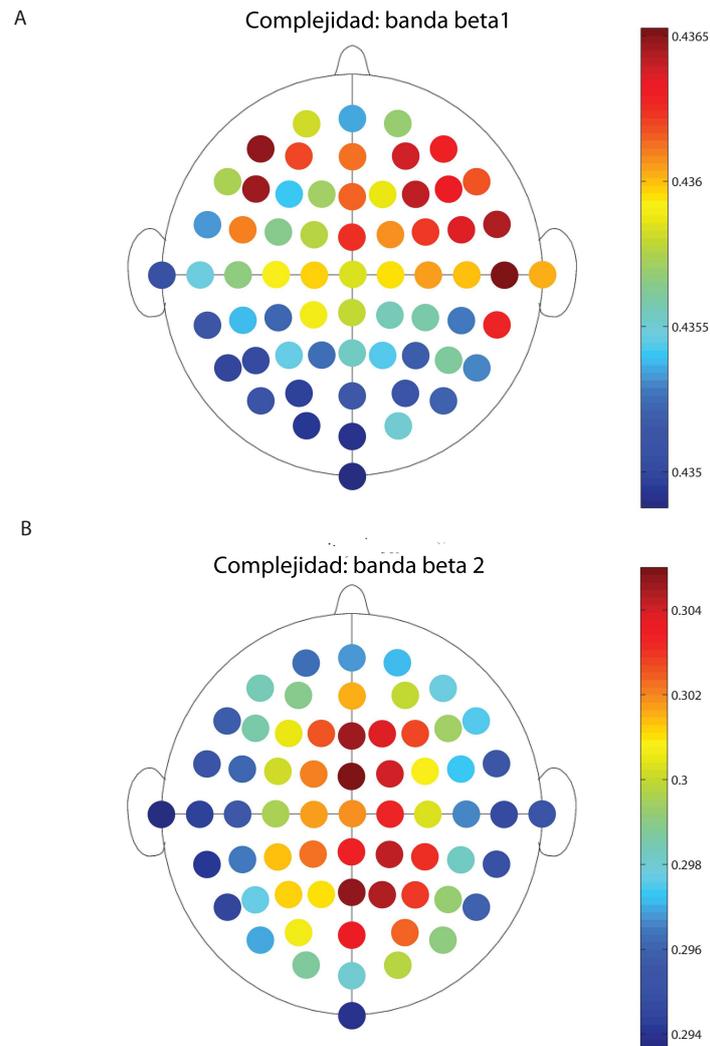


FIGURA 4.14. Valores normalizados de la complejidad considerando 109 sujetos para los 64 canales de EEG. A corresponde a la banda beta 1 y B a la banda beta 2, respectivamente. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda beta 1 corresponde a $\in [13, 18)Hz$ y la beta 2 a $\in [18, 31)Hz$.

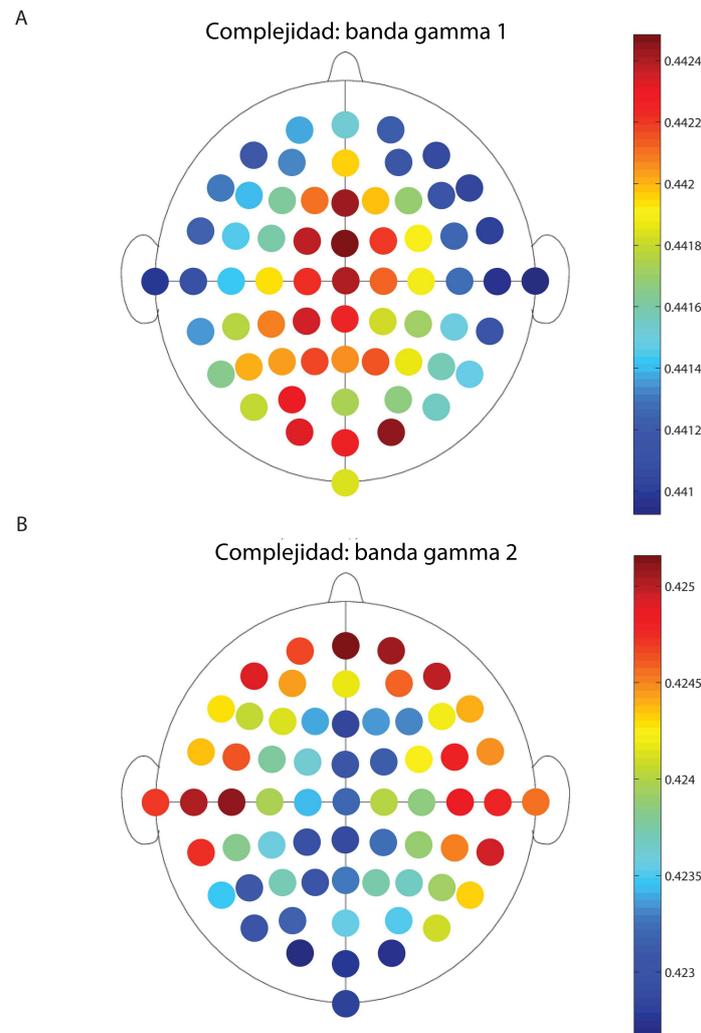


FIGURA 4.15. Valores normalizados de la complejidad considerando 109 sujetos para los 64 canales de EEG. A corresponde a la banda gamma 1 y B a la banda gamma 2, respectivamente. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda gamma 1 corresponde a $\in [31, 41)Hz$ y la gamma 2 a $\in [41, 50)Hz$.

En la fig. 4.16A, B se muestra la entropía de Shannon y la complejidad para la señal entera, respectivamente. La señal entera corresponde a los datos sin ningún filtrado. Los valores promedio de entropía son mucho mayores que para el caso de la separación en bandas, y están muy cercanos a los correspondientes a estados aleatorios. La complejidad resulta en este caso ser mucho menor que la de las diferentes bandas, en correspondencia también con un estado con poca estructura.

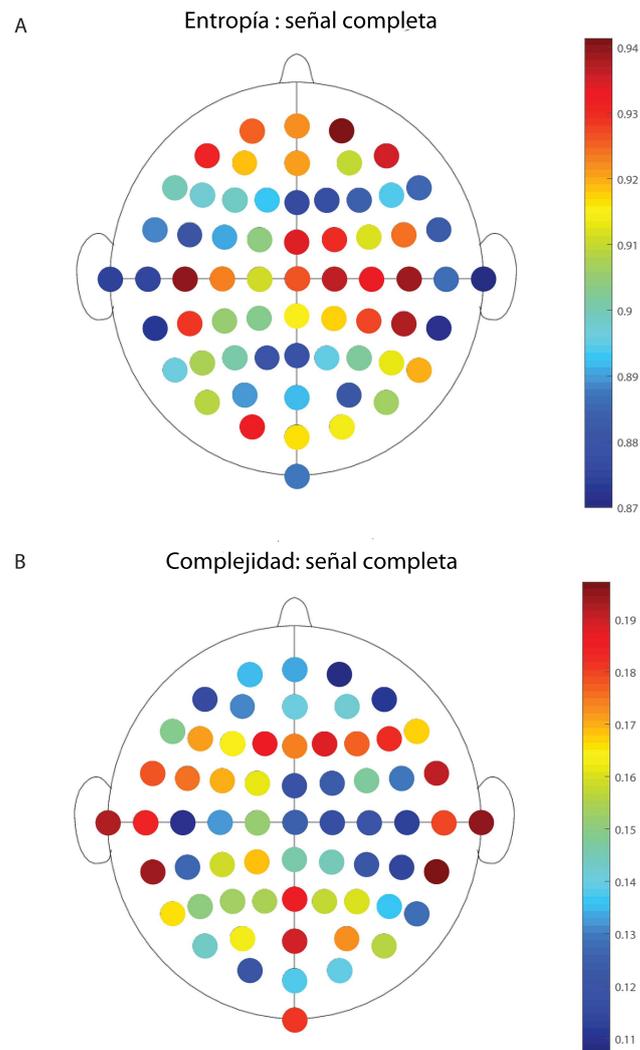


FIGURA 4.16. Señal entera sin ningún filtrado, considerando los 109 sujetos para los 64 canales del EEG. A corresponde a los valores promedio de la entropía de Shannon normalizada y B a la complejidad ($D = 6$ y $\tau = 1$).

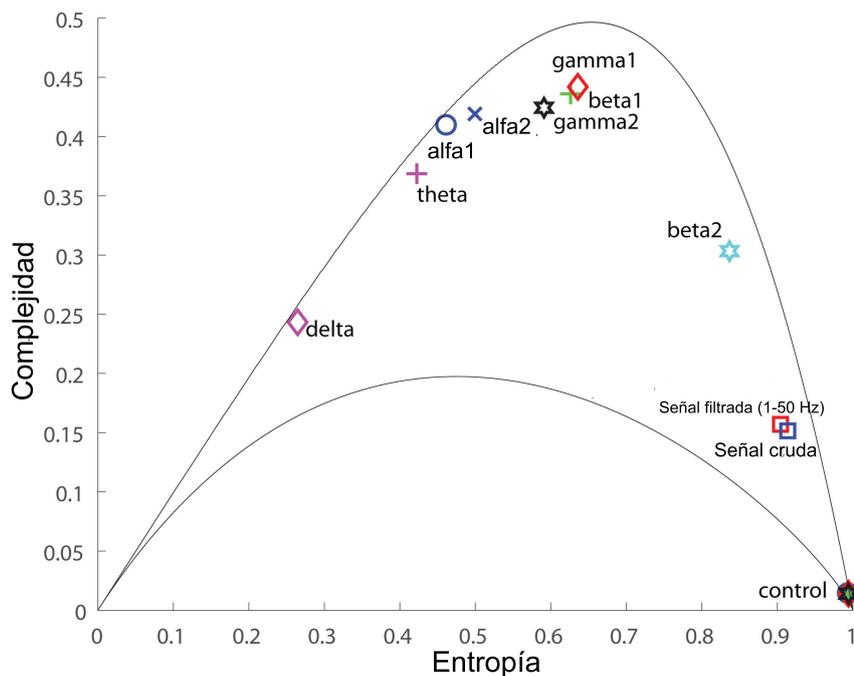


FIGURA 4.17. Complejidad versus entropía de Shannon normalizada (plano $H \times C$), promediando sobre los 64 canales y considerando todos los sujetos, tomando en cuenta las diferentes bandas de frecuencia. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$.

Por último, en la fig. 4.17 se muestra el plano causal entropía versus complejidad, $H \times C$, promediando sobre los 64 canales y considerando todos los sujetos, considerando todas las bandas de frecuencia. La complejidad depende de la estructura de la señal, y observamos algunas variaciones para el punto correspondiente a gamma 1 dependiendo de la región del cerebro en la cual el electrodo esté localizado. Sin embargo, el punto gamma 1 resulta siempre un máximo en el plano $H \times C$ para todos los electrodos, y por eso en la fig. 4.17 presentamos los valores promediados sobre los electrodos. Es decir, la fig. 4.17 muestra el comportamiento global de la entropía y la complejidad para todas las bandas de oscilación consideradas. El análisis realizado muestra que los comportamientos son coincidentes para las cuatro tareas visuomotoras o imaginadas. Remarquemos que la complejidad alcanza un máximo para la banda gamma 1, y presenta un valor ligeramente menor para la beta 1. Ambas bandas no se encuentran en un estado ordenado ni uno desordenado, pues la entropía de Shannon no es ni cero ni máxima, sino que se encuentran “en el medio”, en un estado caótico del cerebro. Es importante destacar que se usó como señal de control la línea de base desordenada (*shuffled*) que presenta un desorden máximo, es decir un valor máximo de entropía y mínimo de complejidad. La banda delta muestra un valor bajo de entropía de Shannon, por ende esa banda está en un estado muy ordenado, lo que implica que está representada por una distribución de probabilidad muy angosta. En la banda beta 2, al contrario, la entropía es muy alta, lo que significa que la distribución que la describe es casi uniforme. En cuanto a la señal entera, sin filtrar y filtrada entre $1 - 50 \text{ Hz}$, la distribución corresponde prácticamente a la de un estado completamente aleatorio, lo cual implica que no es posible extraer mucha información a partir de la serie temporal completa, sin filtrar o sin hacer otro tipo de análisis, por ejemplo en frecuencia.

Las líneas continuas representan las curvas de máxima y mínima complejidad estadística, C_{max} y C_{min} , respectivamente, como funciones de la entropía de Shannon normalizada

(los valores dependen solamente del número de grados de libertad de la PDF considerada [166]). Los valores máximos C_{max} y mínimos C_{min} de la complejidad restringen los valores posibles de la complejidad estadística en el plano $H \times C$. La localización en el plano entropía-complejidad, en algunos casos, se acerca a la curva de complejidad máxima C_{max} . Sin embargo, los valores altos de complejidad proporcionan detalles adicionales acerca de la PDF del sistema, que no son discriminados por medidas de aleatoriedad como la entropía [221, 78].

4.1.4 Discusión y Conclusiones

Muchos estudios han mostrado, usando EEG, que los humanos pueden usar la imaginación de actividades motoras para modular la actividad rítmica de las bandas, y por ende controlar un sistema BCI [242]. Utilizamos aquí un método versátil para cuantificar la complejidad de las diferentes bandas de oscilación de las señales de EEG, mediante un enfoque basado en teoría de la información. Más específicamente, consideramos medidas que tomen en cuenta la estructura causal de las señales: la entropía de permutación de Shannon (H) y la complejidad estadística de permutación (C). Dada la longitud de patrones considerada ($D = 6$) y la longitud de la señal (20000 puntos), es necesario corregir el sesgo en la estimación de estas cantidades debido al tamaño finito de la serie temporal analizada. Para ello escribimos todas las cantidades en términos de sumas, restas y productos de entropías de Shannon y luego utilizamos la metodología NSB.

La complejidad permite develar información relacionada con la estructura de las correlaciones del proceso físico bajo estudio. El plano entropía-complejidad, $H \times C$, permite detectar cambios sutiles en la dinámica neuronal de un sistema, originados por modificaciones de los estímulos externos. Este plano proporciona una distinción entre dinámicas caóticas y estocásticas [220, 231, 182, 181, 183, 184]. Particularmente los cambios en los ritmos beta están asociados con el funcionamiento motor y sensorial normal. Adicionalmente, la actividad en la banda gamma 1 muestra un rol importante en la sincronización e integración de redes neuronales en el cerebro, que pueden servir para evaluar la dinámica temporal de las redes neuronales y sus interacciones. Los roles de los ritmos gamma 1, gamma 2 y beta 1 en estas tareas visuomotoras o imaginadas se ven reflejadas en el hecho de que alcanzan un máximo en el plano $H \times C$.

En este capítulo proporcionamos una explicación de cómo combinar la metodología de BP [22, 220, 231] con el algoritmo NSB [192, 191] para estimar los cuantificadores de información removiendo el sesgo por tamaño finito. Detalles acerca del rendimiento de la metodología NSB pueden hallarse en [192, 191, 180]. Recientes avances en la estimación de divergencias e información mutua fueron desarrollados por Hernández y Samengo [112]; queda como trabajo a futuro incorporar esta mejora para la estimación de la Complejidad.

Aplicamos el método NSB [192, 191] para remover el sesgo de las medidas de entropía y complejidad cuando se usan datos de EEG en tareas visuomotoras o imaginadas, que son estimadas usando el enfoque de BP [22, 220, 231]. La complejidad estadística alcanzó sus valores máximos para las bandas involucradas en este tipo de tareas: las bandas beta 1, gamma 1 y gamma 2 [243, 283, 99, 63, 120, 293]. Por lo tanto este cuantificador podría ser utilizado para detectar las bandas de frecuencia más relevantes en una determinada tarea cognitiva, y utilizar estas bandas para el control de una BCI por ejemplo.

Actividad neuronal para bajas frecuencias al realizar o imaginar tareas visuomotoras (II)

Los patrones de oscilación neuronal son probablemente la característica más sobresaliente del EEG. Las oscilaciones de gran escala pueden medirse mediante EEG, y pueden proporcionar nuevos detalles acerca de las funciones cerebrales. Para poder entender cómo se codifica la información en estas oscilaciones durante tareas cognitivas visuomotoras o imaginadas, cuantificamos de manera precisa estos patrones de oscilación considerando el plano entropía de Shannon - Información de Fisher discreta $H \times F$. Esto nos permite distinguir que la banda beta facilita la transmisión de información durante las tareas visuomotoras e imaginadas.

5.1 Plano Entropía de Shannon - Información de Fisher discreta

5.1.1 Introducción

El problema de encontrar un tesoro para la actividad cerebral es un tema central en las ciencias cognitivas. Esto involucra la codificación y decodificación de la actividad cerebral, y, en cierta forma, la búsqueda del “lenguaje” del cerebro. Esto no solo es importante a nivel teórico, sino también a nivel tecnológico. Por ejemplo, existen sistemas llamados interfaces cerebro-computadora (BCI) que proporcionan una vía directa de comunicación entre el cerebro de una persona y un dispositivo externo [141, 286, 285, 284, 170, 172, 212, 152, 277, 159, 242, 178]. Por dos razones la manera de comunicarse de una BCI no puede ser completamente arbitraria. En primer lugar, el uso de BCI permite al usuario enviar directivas específicas a las computadoras solo a través de señales cerebrales [242]. En segundo lugar, las señales cerebrales se miden aprovechando la electroencefalografía, y posteriormente son manejadas por la BCI [242].

Destaquemos que no existe una base teórica para seleccionar qué característica de la señal será más útil para la comunicación de la BCI [178, 182, 141, 286, 285, 284, 170, 172, 212]. En este sentido, ganar mayor entendimiento de cómo la información es codificada en el cerebro es muy importante. Por ejemplo, diversos estudios han mostrado que ciertas tareas imaginadas, como pueden ser movimientos de la mano, tienen consecuencias mensurables sobre determinadas señales cerebrales. Esta cualidad puede ser usada para comunicar intenciones usando simplemente movimientos imaginados [242].

Los humanos exhiben oscilaciones considerables en las bandas Alfa 1 $\in [8, 10) Hz$ y Alfa 2 $\in [10, 13) Hz$ de los EEG sobre las áreas sensorimotoras cuando no están realizando

ninguna acción motora, durante procesamiento sensorial, o durante la imaginación de estas tareas. Durante muchos años, estos ritmos (llamados μ) permanecieron indetectados, pero análisis más precisos realizados por computadora permitieron afirmar su presencia en la mayoría de los seres humanos. El ritmo μ está también asociado con los ritmos Beta (Beta 1 $\in [13, 18) Hz$ y Beta 2 $\in [13, 31) Hz$). Mientras algunos de estos ritmos beta son armónicos de los μ , algunos otros son separables mediante análisis temporales y/o topográficos, lo que los convierte en características independientes del EEG. Otra herramienta importante para detectar señales cerebrales, también usada en las BCI, es la electrocorticografía (ECoG), que es menos ruidosa y tiene más ancho de banda que el EEG. Es a través de esta técnica que se observó que los ritmos μ /beta también decrecen con las tareas motoras o imaginadas [141, 286, 285, 284, 170, 172, 212]. Más aún, la actividad en el rango gamma (Gamma 1 $\in [31, 41) Hz$ y Gamma 2 $\in [41, 50) Hz$) se incrementa durante estas condiciones experimentales [141, 286, 285, 284, 170, 172, 212]. Salvo algunas excepciones, los cambios en estas bandas relacionados con las tareas son difíciles de detectar en las señales de EEG, principalmente porque estas frecuencias más altas son más ruidosas y están más afectadas por artefactos musculares que las bandas de menor frecuencia.

El movimiento o la preparación del mismo, y también la imaginación del movimiento, producen un decrecimiento en la amplitud de los ritmos μ y beta. Debido a que las personas pueden cambiar estos ritmos sin necesidad de realizar movimientos, son buenos candidatos como base para una BCI [152, 277, 159, 242]. Estas BCI tienen una implementación sencilla, pues están basadas en el EEG, que es una técnica de bajo costo y muy conocida por todos los profesionales de la salud. En este paradigma de BCI controladas por EEG, el estudio de los ritmos cerebrales es fundamental, pues son, en cierto sentido, el “lenguaje” que usamos para controlar la BCI. En este capítulo usaremos medidas sutiles provenientes de la Teoría de la Información para cuantificar la dinámica intrínseca de estos ritmos. Nos enfocamos en la medida de información de Fisher discreta de permutación, F . Usaremos la medida F en combinación con la entropía de permutación de Shannon, H , lo que nos permitirá definir el plano $H \times F$ [220, 231, 181, 183, 184], una herramienta que será útil para determinar los ritmos más relevantes para el protocolo experimental analizado en este capítulo.

5.1.2 Resultados

Utilizamos la metodología wICA (*wavelet based ICA*) para remover los artefactos técnicos y musculares del EEG [26, 216, 52]. Luego usamos un filtro basado en una ventana de Kaiser desarrollado por Belitski et al. [32], para dividir la señal en las bandas Delta, Theta, Alfa 1, Alfa 2, Beta 1, Beta 2, Gamma 1 y Gamma 2. Para poder realizar los análisis con el método de BP, necesitamos una cantidad de puntos en el EEG relativamente grande ($M \gg D!$). Tenemos 20000 datos para cada caso, con lo cual podemos obtener una estimación confiable de la información de Fisher. En este caso, no utilizamos la metodología NSB [27] para remover el sesgo de las estimaciones del plano $H \times F$ debido a la dificultad de implementar esta metodología para la estimación de la información de Fisher discreta. Usamos la metodología de BP considerando $D = 6$ y $\tau = 1$. Esta longitud de patrón es suficiente para caracterizar eficientemente la causalidad de la estructura ordinal de la serie temporal [22].

Las fig. 5.1A,C y 5.2A,C muestran los valores promedio de la entropía de Shannon normalizada considerando los 109 sujetos para los 64 canales del EEG, considerando las bandas Delta, Theta, Alfa 1 y Alfa 2, respectivamente. Las figs. 5.3A,C y 5.4A,C muestran la entropía de Shannon para las bandas Beta 1, Beta 2, Gamma 1 y Gamma 2, respectivamente. La entropía de Shannon alcanza su máximo para la banda Gamma 1 y el mínimo para la Delta. Para entender qué ritmo es el que codifica mayor información acerca de la tarea visuomotora e imaginada estimamos la información de Fisher discreta [220, 231]. Las figs. 5.1B,D y 5.2B,D muestran los valores promedios de la información de Fisher discreta bajo las mismas condiciones que la entropía, para las bandas Delta, Theta, Alfa 1 y Alfa 2, respectivamente. Las figs. 5.3B,D y 5.4B,D muestran la información de Fisher para las bandas Beta 1, Beta 2, Gamma 1 y Gamma 2, respectivamente. Se observa que la información de Fisher en las bandas Beta 1 y Beta 2 es máxima, mientras que para la Delta es mucho menor. Nuestros resultados son los mismos para las cuatro tareas visuomotoras/imaginadas. Las bandas Alfa 1 y Alfa 2 muestran una cantidad menor de información de Fisher que las Beta. Las líneas de base para las bandas Beta con ojos abiertos/cerrados se muestran en las figs. 5.5 y 5.6. Las figs. 5.5A, C y 5.6A, C muestran la entropía de Shannon de las líneas de base para las bandas Beta 1 y Beta 2, respectivamente. Las figs. 5.5B, D y 5.6B, D muestran la información de Fisher de las líneas de base para las bandas Beta 1 y Beta 2, respectivamente. Estas líneas de base presentan una información de Fisher menor que la correspondiente a las tareas visuomotoras/imaginadas.

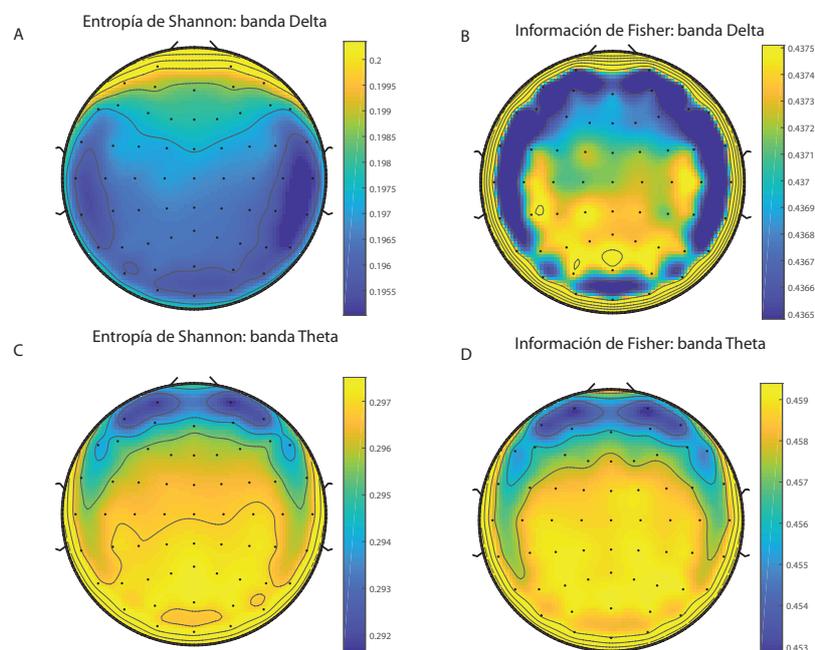


FIGURA 5.1. Valores promedio de la entropía de Shannon normalizada y la información de Fisher discreta, considerando 109 sujetos para los 64 canales del EEG. (A) corresponde a la entropía de la banda Delta y (C) a la Theta. (B) corresponde a la información de Fisher de la banda Delta y (D) a la Theta. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. Los resultados son los mismos para las cuatro tareas (los t-test no resultaron significativos al distinguir tareas).

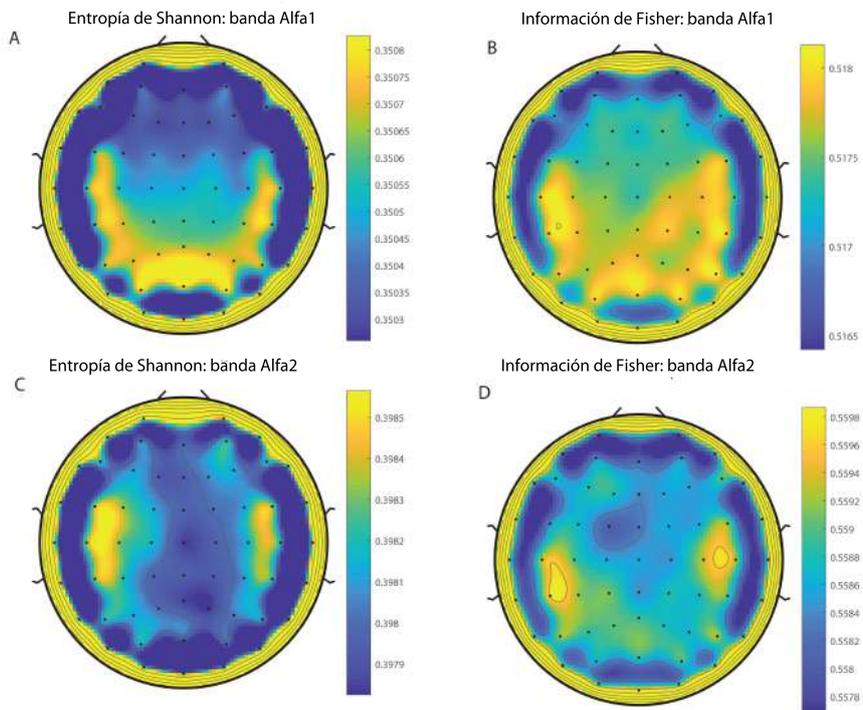


FIGURA 5.2. Valores promedio de la entropía de Shannon normalizada y la información de Fisher discreta, considerando 109 sujetos para los 64 canales del EEG. (A) corresponde a la entropía de la banda Alfa 1 y (C) a la Alfa 2. (B) corresponde a la información de Fisher de la banda Alfa 1 y (D) a la Alfa 2. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. Los resultados son los mismos para las cuatro tareas (los t-test no resultaron significativos al distinguir tareas).

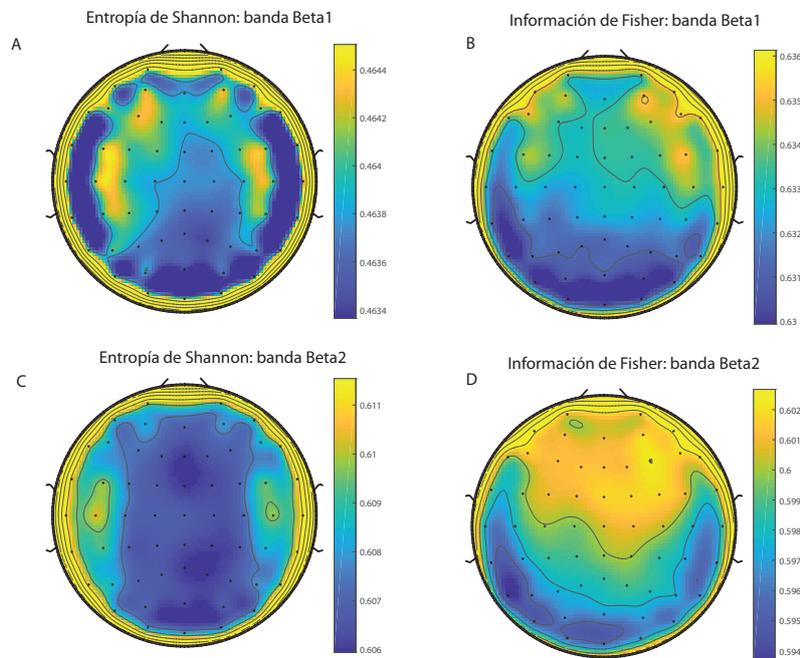


FIGURA 5.3. Valores promedio de la entropía de Shannon normalizada y la información de Fisher discreta, considerando 109 sujetos para los 64 canales del EEG. (A) corresponde a la entropía de la banda Beta 1 y (C) a la Beta 2. (B) corresponde a la información de Fisher de la banda Beta 1 y (D) a la Beta 2. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. Los resultados son los mismos para las cuatro tareas (los t-test no resultaron significativos al distinguir tareas).

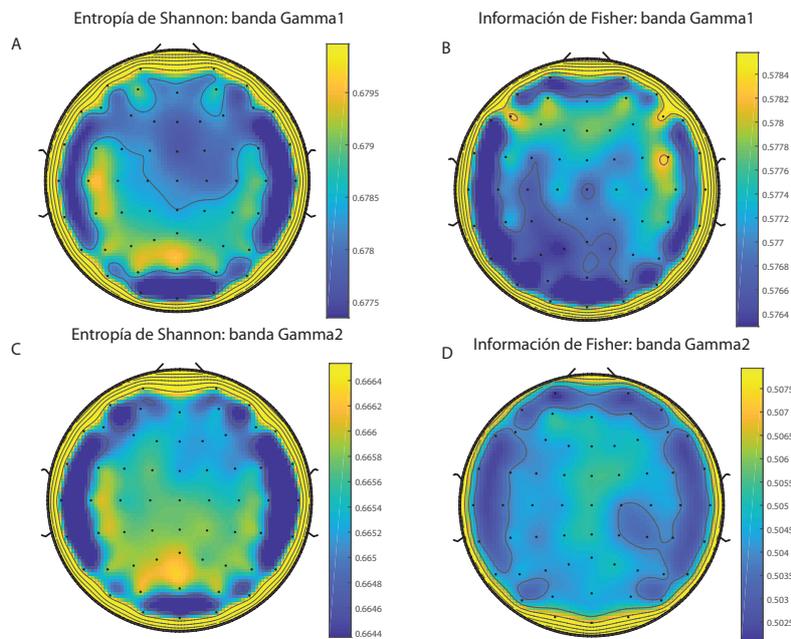


FIGURA 5.4. Valores promedio de la entropía de Shannon normalizada y la información de Fisher discreta, considerando 109 sujetos para los 64 canales del EEG. (A) corresponde a la entropía de la banda Gamma 1 y (C) a la Gamma 2. (B) corresponde a la información de Fisher de la banda Gamma 1 y (D) a la Gamma 2. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. Los resultados son los mismos para las cuatro tareas (los t-test no resultaron significativos al distinguir tareas).

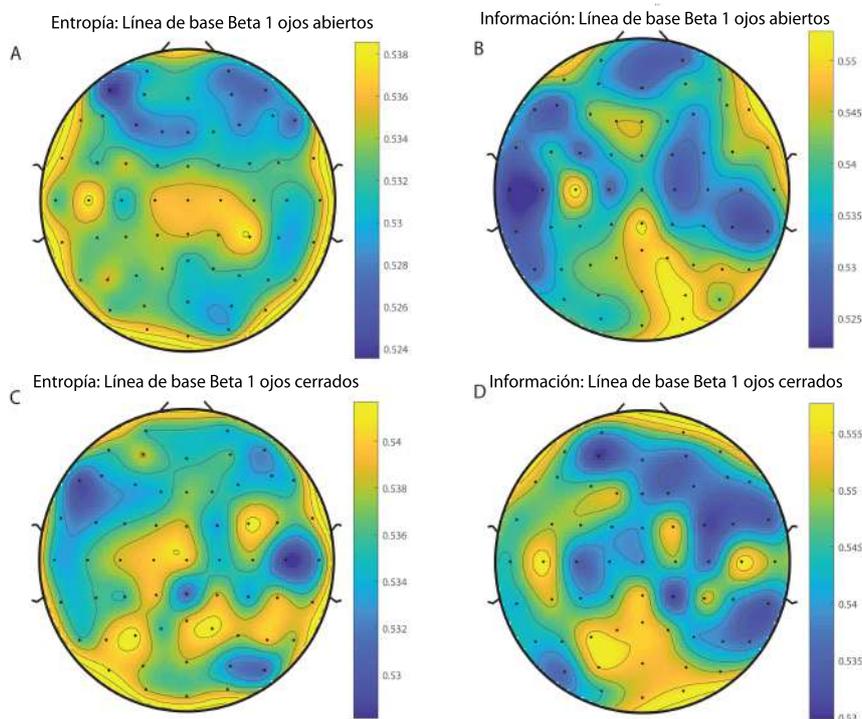


FIGURA 5.5. Valores promedio de la entropía de Shannon normalizada y la información de Fisher discreta, considerando 109 sujetos para los 64 canales del EEG de las señales de línea de base. (A) corresponde a la entropía de la banda Beta 1 (ojos abiertos) y (C) a la Beta 1 (ojos cerrados). (B) corresponde a la información de Fisher de la banda Beta 1 (ojos abiertos) y (D) a la Beta 1 (ojos cerrados). Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. Los resultados son los mismos para las cuatro tareas (los t-test no resultaron significativos al distinguir tareas).

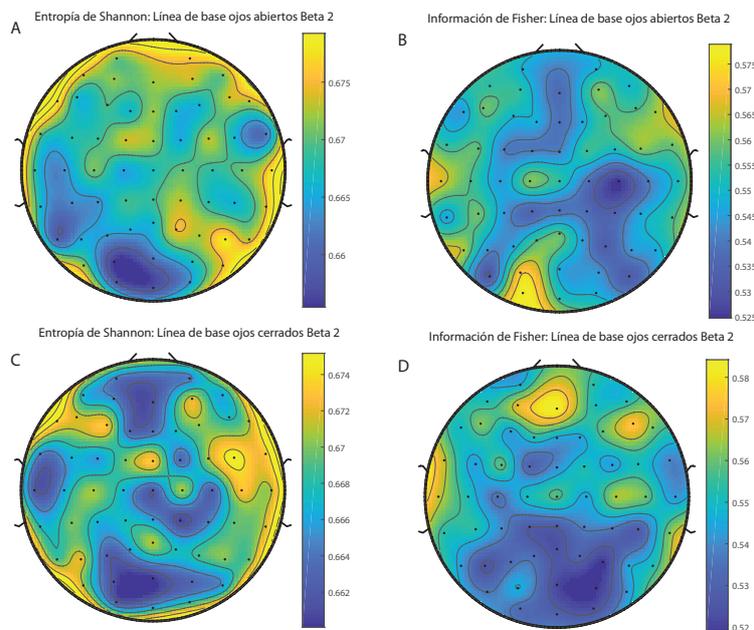


FIGURA 5.6. Valores promedio de la entropía de Shannon normalizada y la información de Fisher discreta, considerando 109 sujetos para los 64 canales del EEG de las señales de línea de base. **(A)** corresponde a la entropía de la banda Beta 2 (ojos abiertos) y **(C)** a la Beta 2 (ojos cerrados). **(B)** corresponde a la información de Fisher de la banda Beta 2 (ojos abiertos) y **(D)** a la Beta 2 (ojos cerrados). Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. Los resultados son los mismos para las cuatro tareas (los t-test no resultaron significativos al distinguir tareas).

En lo que sigue analizaremos la localización de las diferentes bandas de oscilación en el plano informativo causal $H \times F$, promediando sobre los 64 canales y tomando en cuenta todos los sujetos. Observamos algunas variaciones en el plano $H \times F$ para las bandas Beta para los diferentes electrodos, y por ello en la fig. 5.7 presentamos los valores promedio. La fig. 5.7 muestra la media sobre 109 sujetos para las tareas realizadas, y considerando los diferentes electrodos. Esto es, la fig. 5.7 muestra el comportamiento global de la entropía de Shannon y la información de Fisher discreta para las diferentes bandas de oscilación en el cerebro. El máximo de la Fisher es alcanzado para la banda Beta 1, seguido por valores menores de la Beta 2, Alfa 1 y Alfa 2. Como las bandas Betas están directamente relacionadas con la desinhibición de las poblaciones neuronales involucradas en las estimaciones de los parámetros de movimiento, hay entonces unas pocas frecuencias que son preponderantes, e inducen un valor máximo de la información de Fisher. La información de Fisher permite develar información sobre la PDF que describe el sistema, adicional a la proporcionada por la entropía. Es entonces la combinación de ambas, entropía y Fisher, la que nos permite distinguir la dinámica de las diferentes bandas de oscilación rítmicas. La fig. 5.8A, B muestra las líneas de base con ojos abiertos y cerrados, respectivamente (tomando la media sobre 109 sujetos y considerando todos los electrodos). Una comparación simple entre las tareas y las líneas de base muestra que la información de Fisher siempre toma valores mayores para las tareas que para las líneas de base (t-test significativo con $p < 0,05$). Podemos interpretar a la banda Beta 1 como facilitadora de la transmisión de información en el cerebro durante las tareas visuomotoras. Es decir, la banda Beta 1, en particular, resulta la más informativa acerca de las tareas en este protocolo experimental.

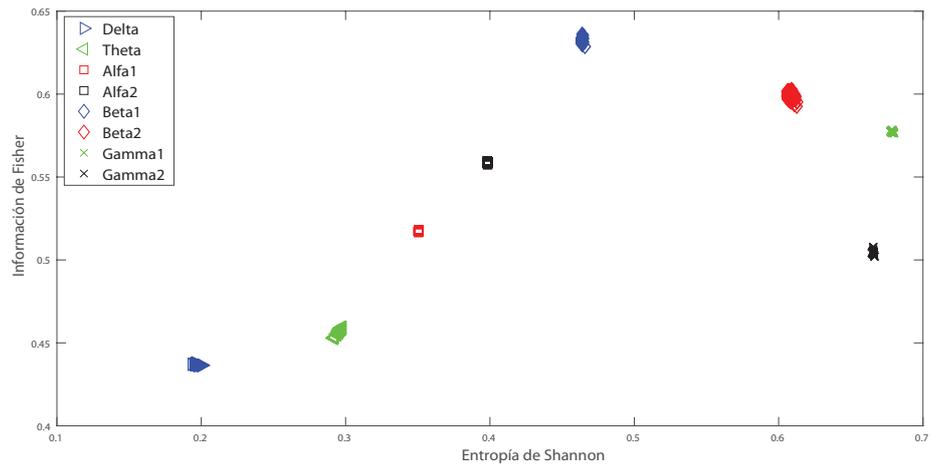


FIGURA 5.7. Información de Fisher discreta versus entropía de Shannon normalizada (plano $H \times F$), promediando sobre todos los sujetos y cada punto siendo un electrodo, tomando en cuenta todas las bandas de frecuencia. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. Los resultados son los mismos para las cuatro tareas.

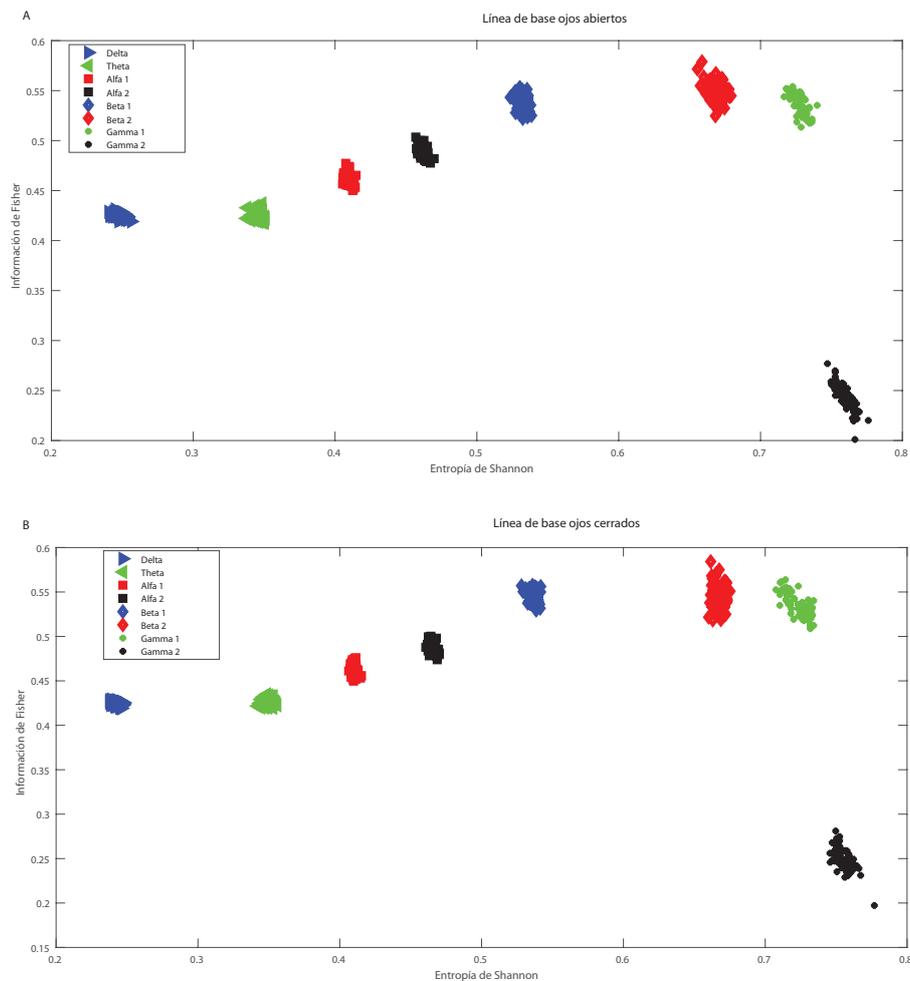


FIGURA 5.8. Información de Fisher discreta versus entropía de Shannon normalizada (plano $H \times F$), como en la fig. 5.7 pero considerando las líneas de base. (A) corresponde a los ojos abiertos. (B) corresponde a los ojos cerrados.

5.1.3 Discusión y Conclusiones

En este capítulo presentamos una aplicación de la información de Fisher discreta para cuantificar cómo se transmite la información en el cerebro a través de las diferentes bandas de oscilación. Investigamos el plano Fisher-Shannon, $H \times F$, considerando que los patrones de oscilación en el EEG reflejan los cambios en la sincronización de las neuronas cuando los sujetos efectúan tareas de índole visuomotora o imaginadas. Proporcionamos un mapa causal, $H \times F$, de la dinámica de los ritmos que puede proporcionar una medida de la carga atencional en las tareas.

Mostramos que el máximo de la Fisher se alcanza en las bandas Beta. Al mismo tiempo, las bandas Alfa presentan un valor de información mucho menor. Esto es consistente con el hecho de que durante tareas visuomotoras existe un aumento en la potencia en las bandas Alfa y una disminución en las Beta, es decir que tienen comportamientos opuestos [44]. Esta atenuación en la potencia lleva a una atenuación en la señal o al menos en ciertas frecuencias, provocando que la banda Beta alcance un máximo de información. Además, las bandas Beta y Alfa constituyen parte de lo que se llama ritmo mu, que experimenta un cambio cuando el sujeto realiza o imagina un movimiento, y es entonces una manera de expresar intención de moverse [44]. La información de Fisher puede utilizarse como un

biomarcador para determinar cuáles son las bandas que más varían durante una determinada tarea. Luego de un análisis en el plano $H \times F$, uno puede concentrarse más en las bandas que son más informativas para el experimento en particular.

Si bien anteriormente estimamos la entropía de Shannon y la complejidad usando una metodología para remover el sesgo dependiente del tamaño de la muestra [27], en el caso de la información de Fisher, esta metodología no es de aplicación directa, pues no es posible escribirla en términos de entropías. Queda como trabajo a futuro extender la metodología NSB a la estimación de la información de Fisher discreta. Además, como el número de electrodos considerados en este estudio es grande, para poder realizar una BCI más aplicable, es necesario reducir el número de electrodos bajo análisis [288, 289].

Actividad neuronal para bajas frecuencias al realizar o imaginar tareas visuomotoras (III)

Las actividades imaginadas pueden ser una base cognitiva para el pensamiento creativo. Un estudio reciente mostró la relevancia de las actividades imaginadas para el estudio de enfermedades neuronales, al comparar las variaciones en la actividad neuronal de pacientes con enfermedades cerebrales y sanos [211]. Un aspecto importante de las metodologías científicas centradas en las enfermedades neuronales es entonces proporcionar metodologías confiables que nos permitan distinguir entre actividades realizadas e imaginadas en el cerebro. El electroencefalograma es el resultado de la actividad sincronizada del cerebro, y nuestro objetivo en este capítulo es retratar la dinámica de la red del cerebro a través de las respuestas en el EEG cuando los sujetos realizan tareas visuomotoras o imaginadas específicas. Usamos una metodología basada en teoría de la información y la *closeness centrality* de los diferentes nodos. En particular, estimamos la PDF asociada con cada electrodo de la señal a través de la metodología de BP, y luego cuantificamos la conectividad calculando la divergencia de Jensen-Shannon entre cada par de electrodos. Luego usamos una característica de la red, la *closeness centrality*, para determinar cuán rápido es el flujo de información a través de un determinado nodo. El resultado obtenido muestra que, a nivel de la red formada por los electrodos del EEG, la banda alfa resulta importante para distinguir entre tareas imaginadas o visuomotoras.

6.1 Análisis de conectividad usando la Divergencia de Jensen-Shannon

6.1.1 Introducción

Una de las principales suposiciones en neurociencia es que el cerebro computa. Es decir, el cerebro toma información, la codifica en ciertas variables biofísicas -como por ejemplo el potencial de membrana de las neuronas- y luego realiza una variedad de operaciones dinámicas para extraer las características principales de los estímulos. El resultado es que algunas de estas operaciones pueden guardarse para usarse luego y, finalmente, para controlar el comportamiento en una manera más conveniente. Además, el cerebro procesa la información sensorial en múltiples etapas en los circuitos neuronales. La información es transmitida a través de trenes de potenciales de acción o menos frecuentemente mediante potenciales de campo local. En particular, para los trenes de potenciales de acción, la información también puede transmitirse a través del conteo de spikes, su precisión temporal, la estructura de la serie temporal, la sincronización entre grupos de neuronas, o alguna

combinación de todos estos [19, 207, 204, 180, 186, 185, 177, 175, 176, 174, 178]. Entonces el cerebro no tiene un único código, sino múltiples.

En particular, el EEG puede detectar la actividad eléctrica del cerebro con una resolución temporal del milisegundo [243]. Esta técnica proporciona un registro de los procesos eléctricos que nos permite relacionar cambios en la señal con una tarea cognitiva particular. Es posible extraer del EEG la red de conectividad funcional. Sin embargo, la elucidación de la interconectividad a nivel de los electrodos no es sencilla [247]. Se pueden encontrar varios esfuerzos en la literatura para resolver esto [30, 47, 31, 260]. La teoría de redes está basada en teoría de grafos, teoría de probabilidades, mecánica estadística y sistemas dinámicos [30, 47, 31, 260, 168, 167, 29, 245, 234, 71, 23, 24, 235, 156, 157].

El cerebro es una red compleja de gran escala y las interdependencias entre al menos dos electrodos del EEG pueden describirse utilizando ciertas metodologías [210]. Remarquemos que el análisis de redes de los datos de EEG puede ayudarnos a ganar un mayor entendimiento de las funciones cerebrales y encontrar la correcta conectividad funcional a través del EEG, que puede ser usada como biomarcador para diagnosticar desórdenes mentales [260, 101, 259]. Investigar la dinámica de las señales de EEG significa estimar el grado de correlación entre diferentes patrones temporales para los diferentes electrodos o nodos. Las fluctuaciones de la actividad eléctrica registradas por el EEG muestran actividad neuronal correlacionada [196]. El acoplamiento oscilatorio entre dos señales de EEG puede usarse como una medida que refleja la actividad de la red cerebral. Variaciones en la longitud del camino más corto (*shortest path*) fueron relacionadas con enfermedades mentales [260, 259].

Los métodos de análisis de EEG están basados en la investigación de los cambios dinámicos de la actividad eléctrica en tiempo, frecuencia y espacio. Una metodología directa para cuantificar las asociaciones entre series temporales es encontrar cuán comparables son las ondas para cada frecuencia cuando se utiliza un desfase temporal en una de ellas. Esto se hace evaluando la correlación cruzada (*cross-correlation*) [43, 101, 28]. Sin embargo los acoples no lineales son importantes para regular la actividad neuronal. De esta manera, las medidas de afinidad no lineal necesitan ser consideradas para determinar la red compleja del cerebro. Como vimos anteriormente, Bandt y Pompe propusieron una metodología nueva que comprende en cambiar la señal, mediante una simbolización, por una secuencia de patrones, y luego realizar inferencias sobre ellos [22, 231, 220]. En vista de la evaluación de las estructuras ordinales presentes en la serie temporal, y el impacto de las mismas en la PDF, esta metodología incluye la causalidad temporal intrínseca de la serie a través de una metodología de aplicación simple y estimación directa [22, 231, 220, 27, 25]. Entonces, el enfoque de BP permite encontrar información importante relacionada con las variables ocultas que regulan el sistema.

Los elementos no lineales del cerebro son de naturaleza disipativa, y están sujetos a condiciones de no equilibrio que determinan las propiedades de las neuronas. La divergencia de Jensen-Shannon, que evalúa el contraste entre (al menos dos) PDFs, es una herramienta valiosa para comparar la composición simbólica de diferentes secuencias. Esencialmente, en este capítulo estimamos la distancia de Jensen-Shannon normalizada entre dos PDFs, cada una correspondiente a un electrodo distinto [179]. El objetivo es realizar una discriminación entre tareas imaginadas [242] y realizadas a través de la aplicación de la divergencia de Jensen-Shannon entre las probabilidades de BP entre los diferentes electrodos, en combinación con la estimación de la *closeness centrality* de los nodos. Este

enfoque permite distinguir entre tareas imaginadas y realizadas caracterizando los nodos más relevantes dentro del grafo para las diferentes bandas de frecuencia, usando una red funcional basada en el formalismo de BP y la divergencia de Jensen-Shannon.

6.1.2 Centralidad: *Closeness centrality*

Las redes, o grafos, son construidas generalmente considerando una medida de conectividad y poniendo diferentes umbrales. Este marco permite analizar el conectoma funcional del cerebro. Describimos las diversas redes correspondientes a cada ritmo, para las situaciones de tareas imaginadas o realizadas usando herramientas de teorías de la información. La idea principal es ganar un mayor entendimiento de situaciones en las cuales una dada banda de oscilación recluta diversas regiones del cerebro, permitiendo una distinción entre la atención y el desarrollo de movimientos imaginados. Estimamos el grado de interconectividad de la red usando la distancia normalizada de Jensen-Shannon JS entre dos probabilidades: una correspondiente al estado del sistema en un electrodo y otra al estado en otro electrodo como referencia, como en la ec. (1.4.5). Normalizamos la distancia de Jensen-Shannon para cada banda tomando el valor máximo entre las tareas realizadas e imaginadas. Debido a la longitud de la serie temporal estudiada, consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$ para todas las estimaciones de BP [22, 231, 220, 27, 25]. Para realizar estos cálculos, necesitamos satisfacer la condición ($M \gg D!$); en este caso tenemos 20000 puntos para cada caso.

La teoría de grafos permite la investigación de sistemas de elementos interactuantes. Un grafo es una estructura que permite representar relaciones entre los elementos, que pueden ser de a pares o múltiples [51]. Está comprendido por nodos que están asociados entre sí por aristas. La centralidad de un nodo \mathcal{C} es una medida de importancia básica del nodo. Entre las medidas de centralidad, la *closeness centrality* de un dado nodo es evaluada como la cantidad de nodos menos uno, $N - 1$, dividido por la suma de la longitud del camino más corto entre el nodo de interés y cualquier otro nodo en el grafo.

Es decir

$$\mathcal{C}(i) = \frac{N - 1}{\sum_j d(i, j)}, \quad (6.1.1)$$

donde $d(j, i)$ es la separación entre nodos i y j . La *closeness centrality* mide cuán cortos son los caminos más cortos desde el nodo i a todos los nodos. En este caso tenemos 62 nodos en total, dado que excluimos los dos electrodos de referencia T_9 y T_{10} . Elegimos la *closeness centrality* debido a que es una medida muy útil para medir qué tan rápida sería la transmisión de datos a través de un nodo dado a todos los nodos disponibles [86, 87, 38, 42, 41, 39, 260].

6.1.3 Resultados

En lo que sigue mostraremos el análisis realizado para la tarea visuomotora 1, y la correspondiente tarea imaginada 2. Nuestros resultados son equivalentes para las tareas visuomotoras/imaginadas 3 y 4. La fig. 6.1A, B y la fig. 6.2A, B muestran el valor medio de la interconectividad para los 109 sujetos cuando realizan la tarea visuomotora para los 64 canales del EEG considerando los diversos ritmos delta, theta, alfa 1 y alfa 2. La fig. 6.1C, D y la fig. 6.2C, D son equivalentes a la fig. 6.1A, B y a la fig. 6.2A, B pero realizando la tarea imaginada. La fig. 6.3A, B y la fig. 6.4A, B muestra los valores promedios para la interconectividad al realizar la tarea visuomotora pero considerando las bandas beta

1, beta 2, gamma 1 y gamma 2, respectivamente. La fig. 6.3C, D y la fig. 6.4C, D son las mismas que las fig. 6.3A, B y 6.4A, B pero realizando la tarea imaginada. Se pueden apreciar pequeñas diferencias entre las redes de la tarea realizada y la imaginada.

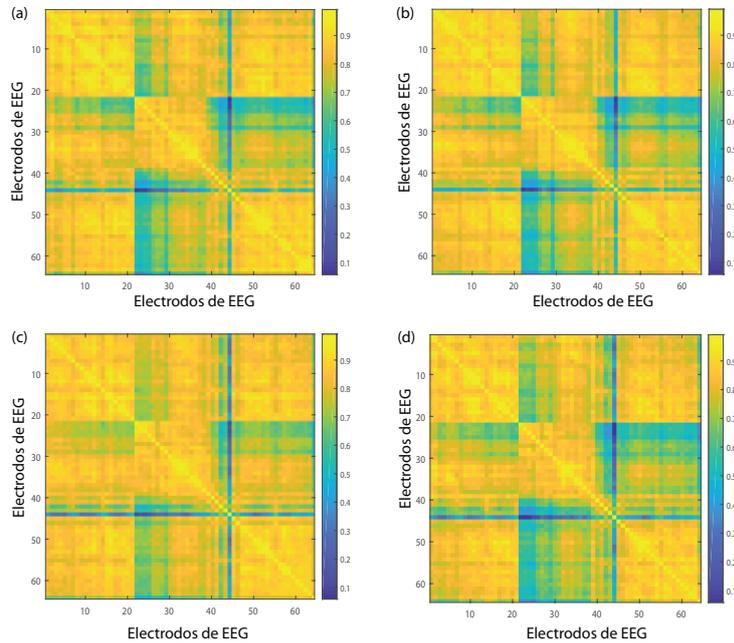


FIGURA 6.1. Interconectividad de la red. A, B muestran los valores promedios de la interconectividad considerando los 109 sujetos al realizar la tarea visuomotora, para las bandas delta y theta. C, D son lo mismo que A, B pero tomando la tarea imaginada. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda delta corresponde a $[1, 4)Hz$ y la banda theta a $[4, 8)Hz$.

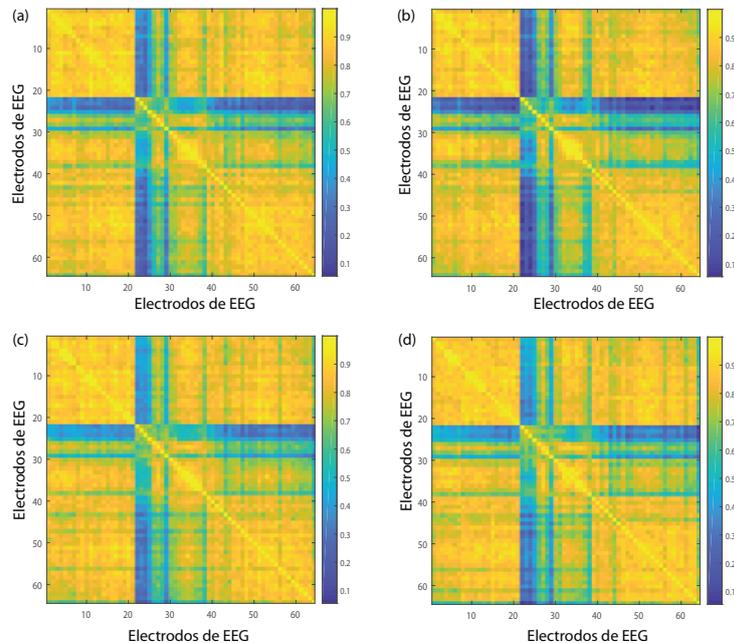


FIGURA 6.2. Interconectividad de la red. A, B muestran los valores promedios de la interconectividad considerando los 109 sujetos al realizar la tarea visuomotora, para las bandas alfa 1 y alfa 2. C, D son lo mismo que A, B pero tomando la tarea imaginada. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda alfa 1 corresponde a $[8, 10)Hz$ y la banda alfa 2 a $[10, 13)Hz$.

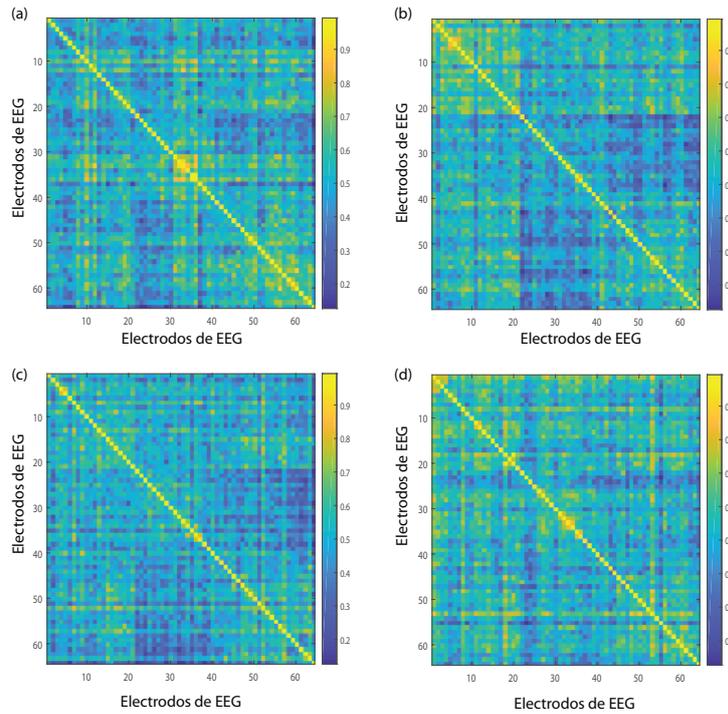


FIGURA 6.3. Interconectividad de la red. A, B muestran los valores promedios de la interconectividad considerando los 109 sujetos al realizar la tarea visuomotora, para las bandas beta 1 y beta 2. C, D son lo mismo que A, B pero tomando la tarea imaginada. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda beta 1 corresponde a $[13, 18)Hz$ y la banda beta 2 a $[18, 31)Hz$.

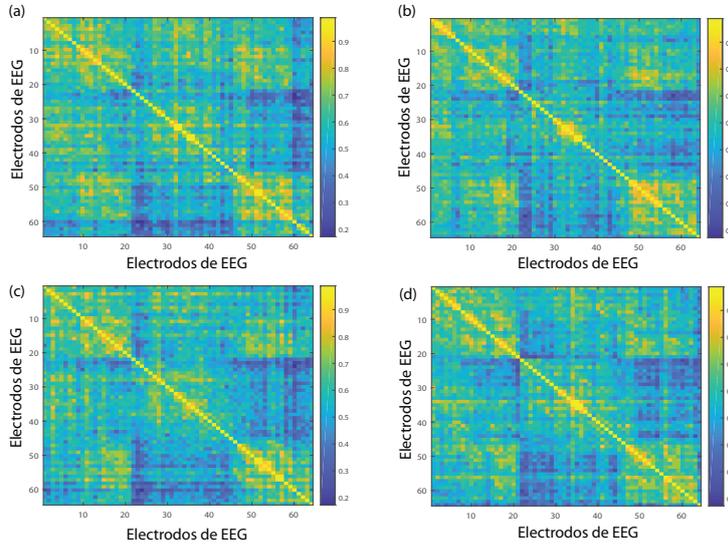


FIGURA 6.4. Interconectividad de la red. A, B muestran los valores promedios de la interconectividad considerando los 109 sujetos al realizar la tarea visuomotora, para las bandas gamma 1 y gamma 2. C, D son lo mismo que A, B pero tomando la tarea imaginada. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda gamma 1 corresponde a $[31, 41)Hz$ y la banda gamma 2 a $[41, 50)Hz$.

Las figs. 6.5A y B muestran las conexiones de un nodo para la tarea realizada para las bandas theta y alfa 1 respectivamente, para el electrodo O_z , ubicado sobre la corteza visual. Las figs. 6.5C y D muestran las conexiones para el mismo nodo y las mismas bandas, pero para la tarea imaginada. Las conexiones mostradas en estas figuras son también los promedios para los 109 sujetos. Podemos apreciar en estas figuras que existen pequeñas

diferencias en las conexiones para las diferentes tareas, pero de esta forma todavía no la estamos cuantificando. Necesitamos otra medida de grafos para distinguir de una manera más precisa las redes, y para encontrar también los nodos más importantes en cada tarea.

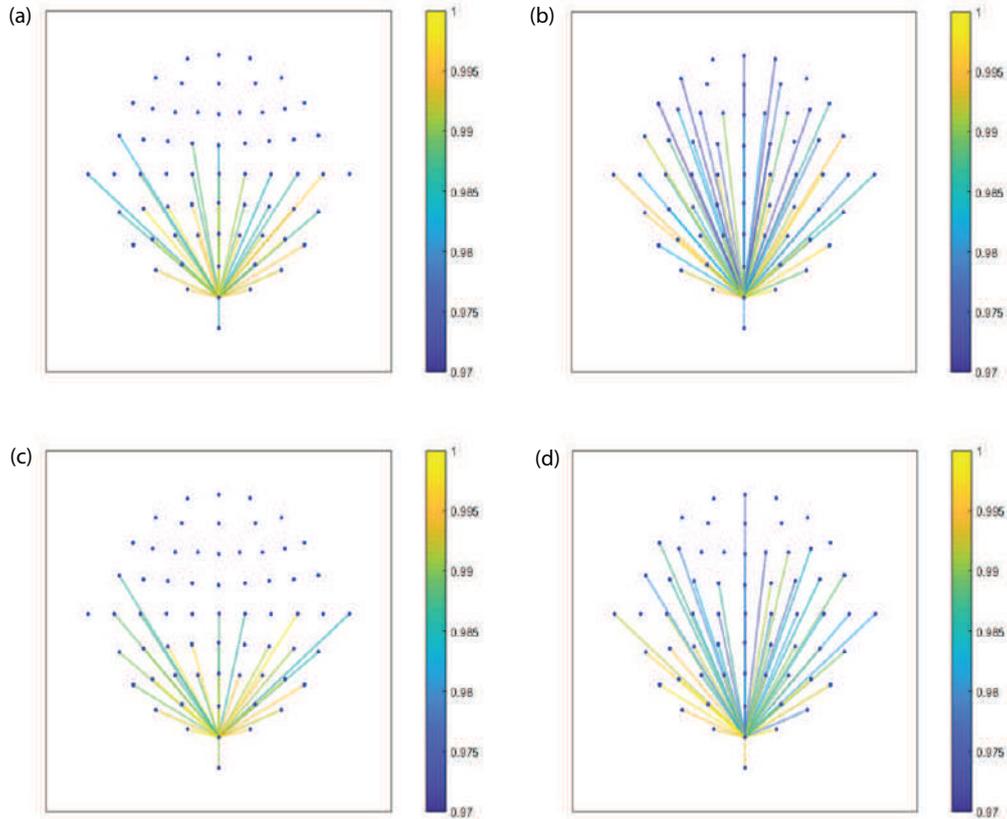


FIGURA 6.5. A, B muestran las conexiones del nodo O_z para la tarea visuomotora, tomando las bandas theta y alfa 1, respectivamente. C, D muestran las conexiones del mismo nodo para la tarea imaginada. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$.

Para cuantificar la relevancia de cada nodo para las tareas realizadas e imaginadas, investigamos la *closeness centrality* para los diferentes nodos. Las figs. 6.6A, B, 6.7A y 6.8A muestran la centralidad \mathcal{C} , como en la ec. (6.1.1), tomando en cuenta el promedio sobre 109 sujetos para los canales del EEG (excluyendo los de referencia) para las tareas realizadas y las bandas delta, theta, alfa 1 y alfa 2, respectivamente. Las figs. 6.6C, D, 6.7B, y 6.8B son las mismas que 6.6A, B, 6.7A y 6.8A pero realizando la tarea imaginada. Las figs. 6.9A, B y 6.10A, B muestran la centralidad \mathcal{C} para la tarea realizada considerando las bandas beta 1, beta 2, gamma 1 y gamma 2, respectivamente. Las figs. 6.9C, D y 6.10C, D son las mismas que 6.9A, B y 6.10A, B pero para la tarea imaginada. Los electrodos T_9 y T_{10} fueron excluidos del análisis de la centralidad pues son los de referencia [26].

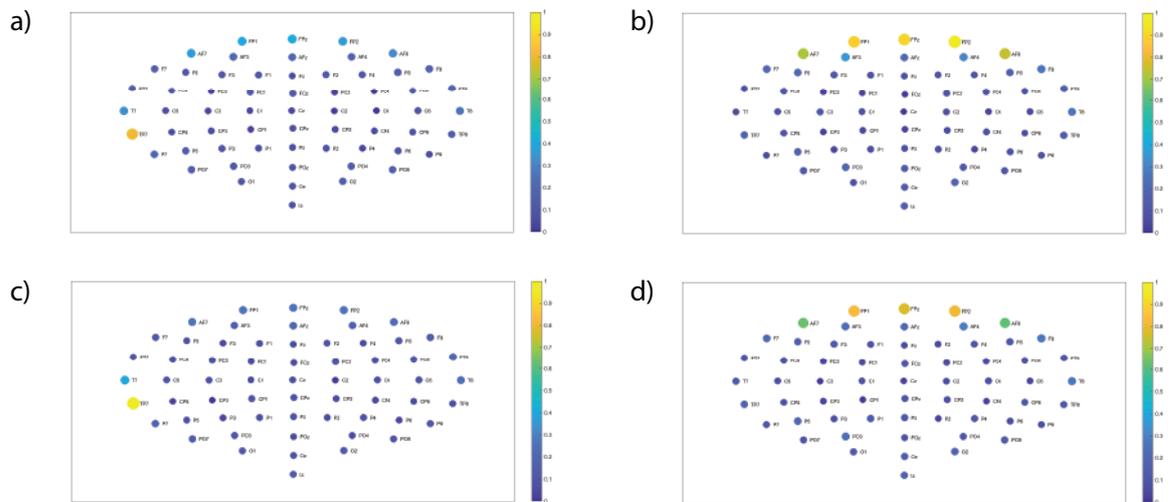


FIGURA 6.6. *Closeness Centrality*. A, B muestran la centralidad de los nodos considerando el promedio de los 109 sujetos al realizar la tarea visuomotora para los 62 electrodos y las bandas delta y theta. C, D son iguales a A, B pero para la tarea imaginada. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda delta corresponde a $[1, 4)Hz$ y la theta a $[4, 8)Hz$.

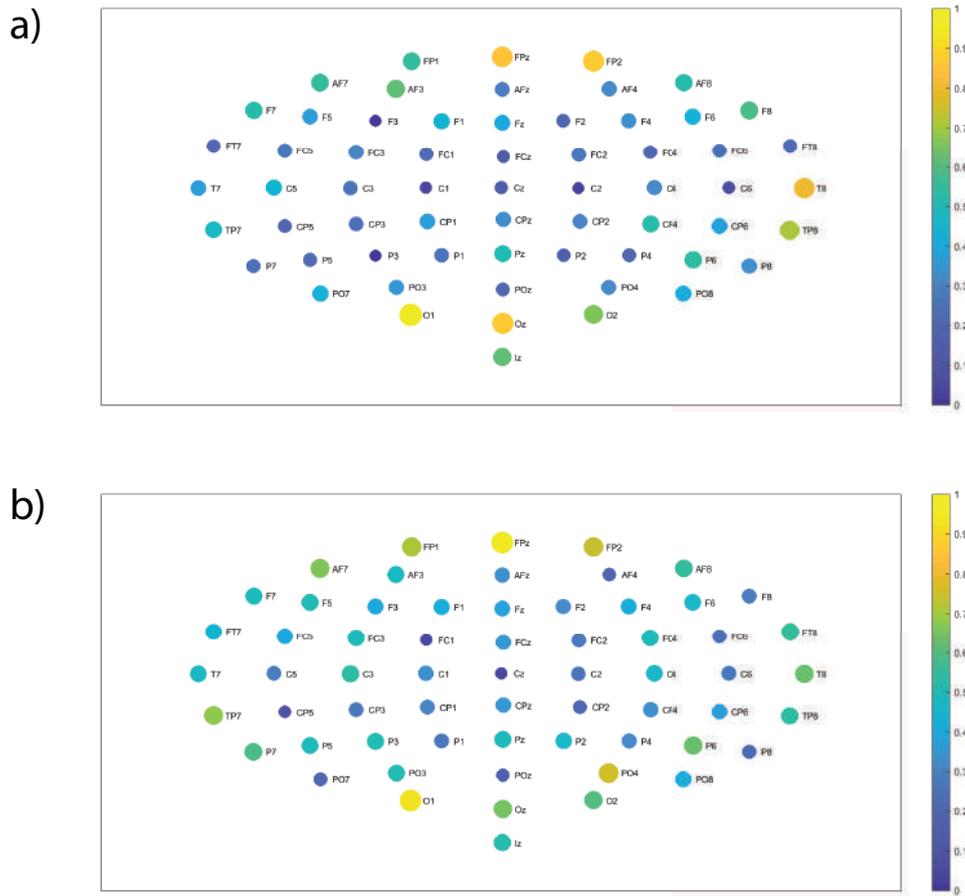


FIGURA 6.8. *Closeness Centrality*. A muestra la centralidad de los nodos considerando el promedio de los 109 sujetos al realizar la tarea visuomotora para los 62 electrodos y la banda alfa 2. B es igual a A pero para la tarea imaginada. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda alfa 2 corresponde a $[10, 13]Hz$.

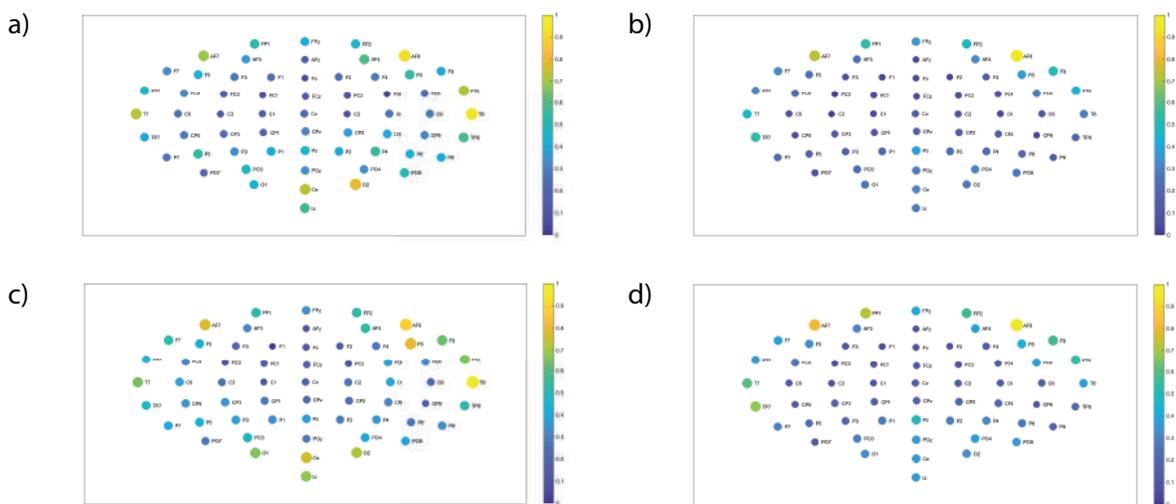


FIGURA 6.9. *Closeness Centrality*. A, B muestran la centralidad de los nodos considerando el promedio de los 109 sujetos al realizar la tarea visuomotora para los 62 electrodos y las bandas beta 1 y beta 2. C, D son iguales a A, B pero para la tarea imaginada. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda beta 1 corresponde a $[13, 18]Hz$ y la beta 2 a $[18, 31]Hz$.

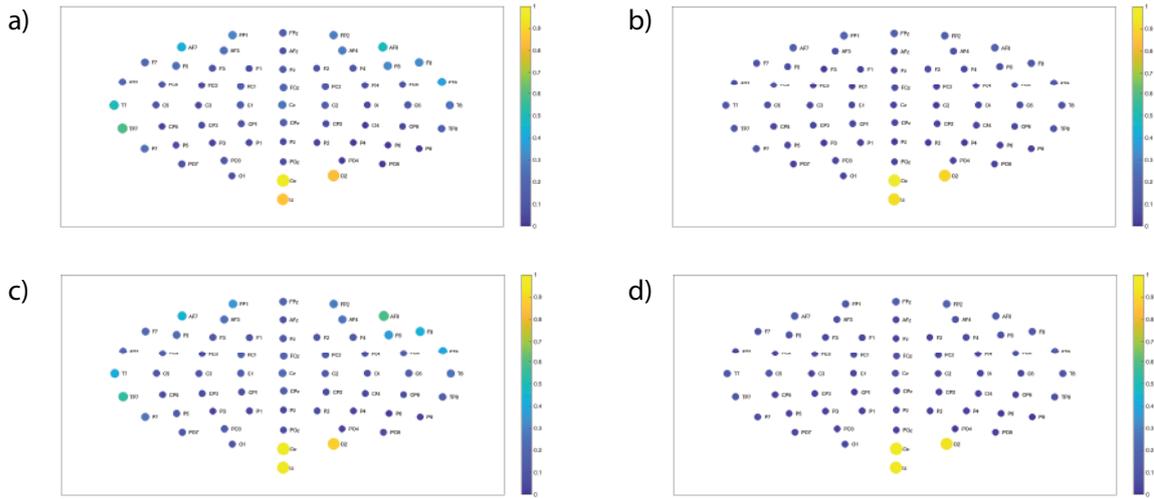


FIGURA 6.10. *Closeness Centrality*. A, B muestran la centralidad de los nodos considerando el promedio de los 109 sujetos al realizar la tarea visuomotora para los 62 electrodos y las bandas gamma 1 y gamma 2. C, D son iguales a A, B pero para la tarea imaginada. Consideramos $D = 6$ y $\tau = 1$. La banda gamma 1 corresponde a $[31, 41)Hz$ y la gamma 2 a $[41, 50)Hz$.

En el caso de la banda delta, TP_7 mostró la mayor centralidad para las tareas imaginadas y realizadas. En la banda theta, FP_1 , FP_z y FP_2 mostraron la mayor centralidad en ambas tareas. Para la banda beta 1 la mayor centralidad está dada por AF_8 , T_8 , O_2 y O_z para la tarea realizada. En el caso de la imaginada, la banda beta 1 tiene la mayor centralidad para AF_7 , AF_8 , F_6 , T_8 y O_z . Beta 2 mostró la mayor centralidad en AF_8 para la tarea realizada y AF_7 , AF_8 la mayor para la imaginada. Alfa 1 muestra los mayores valores de centralidad para FP_1 , FP_z , FP_2 , F_7 , F_6 , FC_2 , FC_4 , C_4 y P_2 para la tarea realizada. Para la tarea imaginada y la banda alfa 1, la mayor centralidad es para los nodos FP_1 , FP_2 , AF_8 , AF_3 , F_3 , F_2 , FT_7 , FC_3 , FC_4 , P_2 , P_7 , T_8 , PO_4 , O_z y O_2 . En el caso de la banda alfa 2 la mayor centralidad está dada por los nodos FP_z , FP_2 , T_8 , O_1 y O_z para la tarea realizada. La mayor centralidad de la tarea imaginada está dada por FP_z , O_1 y PO_4 para alfa 2. Gamma 1 y gamma 2 presentan la mayor centralidad en O_z , O_2 , y T_z para ambas tareas. Es importante destacar, por encima de todo, que las bandas delta, theta, beta y gamma muestran una menor *closeness centrality* y por ende muestran una menor eficiencia de la transmisión de información que puede pasar desde un determinado nodo a todos los demás.

No encontramos diferencias significativas entre las tareas realizadas e imaginadas para la mayoría de las bandas, con excepción de la alfa 1 y la alfa 2 que muestran una centralidad diferente para muchos nodos en la red cuando se comparan ambas tareas (ver fig. 6.7 y fig. 6.8). Específicamente, primero realizamos un test t entre tareas realizadas e imaginadas para cada una de las bandas, y luego aplicación una corrección por falsos positivos (FDR). Elegimos la metodología de Benjamini–Hochberg con una FDR de 5% como en las refs. [33, 194]. Luego de realizada la corrección por falsos positivos no encontramos diferencias significativas para las bandas delta, theta, beta 1, gamma 1 y gamma 2. En el caso de la banda alfa 1, al realizar el test t entre tareas realizadas e imaginadas obtenemos 26 sitios con diferencias significativas. Luego de realizar la corrección FDR encontramos 17 sitios significativos. Los electrodos que pasaron el test corregido son FP_z , AF_8 , F_7 , F_8 , F_3 , F_2 , F_6 , FT_7 , AF_z , FC_3 , C_5 , C_2 , T_8 , PO_7 , PC_8 , C_1 y O_z . En el caso de la banda alfa 2,

existen 6 sitios que mostraron diferencias significativas: FP_2 , T_8 , TP_7 , P_7 , O_z , I_z , PO_4 y P_6 . Debemos resaltar que la estimación de la *closeness centrality* jugó un rol importante en este trabajo, pues al implementar otras medidas de grafos no encontramos diferencias marcadas entre tareas realizadas e imaginadas para las diferentes bandas analizadas.

6.1.4 Discusión y Conclusiones

El rol de la imaginación puede ser importante para los pensamientos creativos. La imaginación proporciona un tipo de libertad cognitiva que es importante para el pensamiento y las acciones creativas. Cuando la imaginación se usa para la cognición, entonces está bajo la restricción de la comprensión y es importante, si no esencial, para el pensamiento creativo. A pesar de que la imaginación puede proporcionar una base cognitiva para el pensamiento y las acciones creativas, aún se desconoce cómo la imaginación y el pensamiento creativo pueden conectarse dinámicamente en la arquitectura del cerebro. Un estudio reciente mostró que la actividad del *globus pallidus* se reduce significativamente durante la locomoción imaginada en pacientes con enfermedad de parkinson en comparación con sujetos sanos [211]. Es importante destacar que los autores demostraron, utilizando las mediciones de la IRMf (imagen de resonancia magnética funcional), que la enfermedad de parkinson presentó factores beta más grandes en la zona visuomotora en medio de los giros previstos, mientras que los sujetos control no lo hicieron, y que la velocidad de marcha está asociada con los factores beta en pacientes con enfermedad de parkinson pero no en sujetos control [211]. La detección temprana y el diagnóstico basados en la extracción de características de las redes neuronales del EEG usando tareas imaginadas pueden ser de gran ayuda para comprender las funciones del cerebro y las enfermedades neuronales. Cuando se realiza un análisis de red, los marcadores de *closeness centrality* nos permiten encontrar los nodos más relevantes dentro de un grafo. Las aplicaciones implican identificar la estructura más importante de la red neuronal. Por lo tanto, la relevancia principal de la centralidad de los nodos es identificar las diferentes regiones que podrían estar relacionadas con enfermedades neuronales.

Hasta lo que sabemos, todavía no hay una manera ideal de lidiar con la construcción de una interfase cerebro-computadora (BCI) basada en tareas motoras imaginadas (MI-BCI [109]). Específicamente, las características de extracción y determinación de patrones relevantes y biomarcadores para el desarrollo de una MI-BCI exitosa aún están bajo debate. Por lo tanto, es extremadamente útil investigar nuevas metodologías que puedan ofrecer una mejor comprensión de cómo los patrones y la conectividad en tareas motoras imaginadas difieren de las de actividades no imaginadas/realizadas. Recientemente una nueva investigación ha estudiado la posibilidad de utilizar medidas de teoría de grafos para la clasificación de datos, ya que las mismas podrían proporcionar información importante sobre la conectividad [18]. En particular, un estudio reciente ha demostrado que las métricas de grafos se pueden utilizar para EEG-BCI basadas en grafos asociados a movimientos imaginados de la mano, ya que son una opción viable para la clasificación de señales de movimientos de mano imaginados [83]. En este capítulo proponemos una técnica efectiva que nos permite determinar cuantitativamente la *closeness centrality* del nodo dentro de los diversos ritmos, considerando la causalidad de las señales del EEG. Para hacerlo, evaluamos con exactitud los puntos distintivos de los patrones oscilatorios considerando estimadores que representan la estructura causal de la señal utilizando el procedimiento de BP. Más específicamente, estimamos la interconectividad de la red estimando la distancia

normalizada de Jensen-Shannon entre las probabilidades de BP a través de diferentes nodos, cuantificando la dinámica no lineal de las señales del EEG. Posteriormente, optamos por calcular la *closeness centrality* porque es una medida útil para estimar el nivel de eficiencia y que mide qué tan rápida sería la transmisión de datos a través de un nodo dado hacia todos los nodos disponibles [86, 87, 38, 42, 41, 39]. Nuestra metodología nos permite caracterizar las propiedades de centralidad de varios nodos dentro de los ritmos del EEG, considerando la causalidad de la señal y considerando las propiedades dinámicas emergentes de los diversos patrones de oscilaciones del cerebro mientras realizamos tareas de carácter visuomotor o imaginario. Es decir, en este capítulo, analizamos la organización de la red del EEG a través de una medida de centralidad para estudiar cómo discriminar las tareas imaginadas y no imaginadas para las diferentes oscilaciones rítmicas, mostrando que la banda alfa 1 nos permite discriminar entre ambas tareas. Por lo tanto, determinamos que el enfoque actual que combina la estimación de la PDF de BP con la distancia de Jensen-Shannon y la *closeness centrality* es una opción viable para la clasificación de señales de movimientos manuales realizados e imaginados.

Se ha encontrado que las oscilaciones de frecuencia alfa tienen un papel importante en las acciones de control inhibitorio, gestionando el acceso a los datos de un procedimiento cognitivo y a la memoria de trabajo [136, 137, 282]. Nuestros hallazgos muestran una mayor cantidad general de centralidad para los diferentes nodos durante las tareas imaginadas, revelando información sobre los mecanismos neuronales que subyacen en el proceso creativo. Mostramos que los niveles de centralidad en la banda alfa de los diferentes nodos se vuelven más altos con la tarea imaginada, ya que se trata de una actividad relacionada con la creatividad restringida por la comprensión y está relacionada positivamente con la creatividad de un individuo. Estas mayores cantidades de centralidad están ubicadas sobre las áreas pre-motora, motora y corteza visual. Por lo tanto, podemos concluir que los procesos cognitivos imaginados coinciden con niveles de centralidad alfa más para los diferentes nodos. Nuestros descubrimientos subrayan el significado de la banda alfa al participar en tareas cognitivas. Esto coincide con estudios de que, en EEG, la potencia alfa es especialmente sensible a diferentes requerimientos relacionados con la imaginación, y eso sucede debido a las intervenciones creativas [84]. La detección de esas diferencias entre características realizadas e imaginadas es un aspecto relevante de la topología del EEG que puede ayudar a inferir las funciones cerebrales. Sugerimos que la herramienta actual, que combina un enfoque de teoría de la información, que representa la causalidad de la señal, junto con una cuantificación de los niveles de centralidad para los diferentes nodos, puede ser muy útil para la detección temprana de enfermedades neuronales.

Actividad neuronal para bajas frecuencias al realizar o imaginar tareas visuomotoras (IV)

7.1 Discriminación de tareas imaginadas y no imaginadas en el área de la corteza motora: Plano de entropía-complejidad con una descomposición wavelet

Los electroencefalogramas reflejan la actividad eléctrica del cerebro, que puede considerarse gobernada por una dinámica caótica no lineal. Consideramos las grabaciones de electroencefalogramas humanos durante diferentes actividades de tipo motor, y cuando se imaginan que realizan esta actividad. Caracterizamos las diferentes dinámicas de la corteza según distintas tareas motoras y de movimiento imaginado utilizando un enfoque de teoría de la información y una descomposición wavelet. Más específicamente, utilizamos el plano entropía - complejidad $H \times C$ en combinación con la descomposición wavelet para cuantificar con precisión la dinámica de la actividad neuronal permitiéndonos distinguir tareas realizadas e imaginadas dentro de la corteza.

7.1.1 Introducción

Varios métodos de análisis de EEG están basados en la hipótesis de que el procesamiento de la información en el cerebro se refleja en el EEG como cambios dinámicos de la actividad eléctrica en tiempo, frecuencia y espacio. Diferentes metodologías fueron usadas para entender los mecanismos detrás de este procesamiento de la información [204, 232, 219, 202, 180, 186, 178]. Entre ellos existen los métodos de análisis de frecuencias como la Transformada Wavelet (TW), que se distingue de otras por su alta eficacia para tratar con la extracción de características de las señales. El “análisis wavelet” es la herramienta matemática apropiada para estudiar los EEG en el espacio de tiempos y frecuencias simultáneamente [232, 219, 202, 224], y nos permite capturar detalles sutiles en la señal de EEG.

La TW se desarrolló como una técnica de procesamiento de señales que permite superar algunas de las deficiencias de la transformada de Fourier y proporciona una representación suave, al contrario de la representación de la transformada de Fourier para ventanas temporales cortas [232, 219, 224, 102, 223]. La TW es usada para la extracción de características de la señal (“*feature extraction*”) y puede capturar detalles como cambios abruptos y similitudes entre señales, permitiendo el preprocesado/filtrado de la señal [232, 219, 224, 102, 223]. La TW no requiere estacionariedad de la señal, y la evolución temporal de los patrones temporales puede seguirse con una resolución tiempo-frecuencia óptima.

Las ventajas de la TW son particularmente importantes cuando se analizan EEGs ya que la definición de entropías espectrales está basada en la distribución de la actividad en el dominio de frecuencia, permitiéndonos analizar las señales de EEG en diferentes escalas. La representación tiempo-frecuencia wavelet no requiere ninguna suposición acerca de la estacionariedad de la señal, y es capaz de detectar cambios dinámicos debido a sus propiedades. Las wavelets están bien localizados en tiempo y en frecuencia, y el tiempo computacional requerido para su transformada es pequeño, ya que el algoritmo involucra el uso de la transformada wavelet rápida en un marco multi-resolución. Además, los ruidos en la señal pueden eliminarse fácilmente cuando están concentrados en cualquier banda de frecuencia.

La principal ventaja de las wavelets es que proporcionan la mejor relación entre resolución temporal y en frecuencia, alcanzando el límite inferior del principio de incerteza tiempo-frecuencia [232]. Adicionalmente, la entropía wavelet (WE por sus siglas en inglés) proporciona una cuantificación precisa del contenido de frecuencia de las señales de EEG y, además, es un candidato ideal para medir cuánto se ordenan los EEG luego de un estímulo [232]. Este método fue aplicado satisfactoriamente al estudio de EEGs durante crisis epilépticas tónico-clónicas [224, 37]. En este capítulo proponemos una descomposición wavelet de las señales de EEG para distinguir tareas de movimientos realizados o imaginados dentro de la corteza considerando la entropía de Shannon normalizada (H) [224, 223, 231, 220] y la complejidad estadística (C) [224, 223, 231, 220]. Nuestro enfoque nos permite cuantificar la dinámica de las señales a través de una representación bidimensional $H \times C$, y distinguir tareas realizadas de imaginadas.

7.1.2 Transformada Wavelet y Medidas de Información basadas en Wavelets

Al contrario del análisis de Fourier, en el cual se usan las funciones seno y coseno, la transformada wavelet se basa en funciones que son oscilantes pero se anulan fuera de cierta región. Dentro del marco de descomposición multiresolución, una familia wavelet $\psi_{a,b}$ es un conjunto de funciones elementales generadas por el escaleo y la traslación de una única wavelet madre $\psi(t)$:

$$\psi_{a,b} = |a|^{-1/2} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right), \quad (7.1.1)$$

donde $a, b \in \mathbb{R}$, $a \neq 0$, son los parámetros de escala y traslación, respectivamente, y t es el tiempo [224].

La transformada wavelet continua (CWT por sus siglas en inglés) de una señal $S(t) \in L^2(\mathbb{R})$ (el espacio de funciones reales de cuadrado integrable) se define como la correlación entre la señal $S(t)$ con la familia wavelet $\psi_{a,b}$ para cada a y b :

$$\langle S, \psi_{a,b} \rangle = |a|^{1/2} \int_{-\infty}^{\infty} S(t) \psi^*\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \quad (7.1.2)$$

donde $*$ denota la conjugación compleja. En un principio, la CWT proporciona una representación altamente redundante de la señal, dado que produce un número infinito de coeficientes [224]. Una representación no redundante y eficiente está dada por la transformada wavelet discreta (DWT por sus siglas en inglés), que también permite una reconstrucción completa de la señal. Para una elección particular de la función wavelet madre

$\psi(t)$ y el conjunto discreto de parámetros $a_j = 2^{-j}$ y $b_{j,k} = 2^{-j}k$, con $j, k \in \mathbb{Z}$, la familia $\psi_{j,k}(t) = 2^{j/2}\psi(2^j t - k)$ constituye una base ortonormal de $L^2(\mathbb{R})$. Cualquier función arbitraria de este espacio puede descomponerse de forma única y esta descomposición es invertible [224]. Los coeficientes wavelets de la DWT son $\langle S, \psi_{j,k} \rangle = C_j(k)$. La DWT produce la misma cantidad de coeficientes como muestras hay en la señal bajo análisis $S(t)$, sin ninguna pérdida de información.

Asumamos que la señal está dada por valores igualmente muestreados $S = \{s_0(n), n = 1, \dots, M\}$, con M el número total de muestras. Si la descomposición se lleva a cabo sobre todos los niveles de resolución, $N_J = \log(M)$, la expansión wavelet resulta:

$$S(t) = \sum_{j=-N_J}^{-1} \sum_k C_j(k) \psi_{j,k}(t) = \sum_{j=-N_J}^{-1} r_j(t), \quad (7.1.3)$$

donde los coeficientes wavelet $C_j(k)$ pueden interpretarse como los errores residuales locales entre las aproximaciones sucesivas de la señal entre las escalas j y $j-1$, respectivamente, y $r_j(t)$ es la señal de detalle en la escala j , que contiene información de la señal $S(t)$ correspondiente a las frecuencias $2^{j-1}\omega_s \leq |\omega| \leq 2^j\omega_s$, siendo ω_s la frecuencia de muestreo [224, 223].

Dado que la familia $\psi_{j,k}(t)$ es una base ortonormal de $L^2(\mathbb{R})$, el concepto de energía wavelet es similar al de energía en la teoría de Fourier. La energía en cada nivel de resolución $j = -1, \dots, -N_J$, será la energía de la señal de detalle:

$$E_j = \|r_j\|^2 = \sum_k |C_j(k)|^2. \quad (7.1.4)$$

La energía total puede obtenerse sumando sobre todos los niveles de resolución

$$E_{tot} = \|S\|^2 = \sum_{j=-N_J}^{-1} \sum_k |C_j(k)|^2 = \sum_{j=-N_J}^{-1} E_j. \quad (7.1.5)$$

Finalmente, definimos la energía relativa wavelet (RWE por sus siglas en inglés) a través de los valores normalizados ρ_j :

$$\rho_j = \frac{E_j}{E_{tot}} \quad (7.1.6)$$

para los niveles de resolución $j = -1, -2, \dots, -N_J$. La distribución $P^{(W)} \equiv \{\rho_j\}$ puede verse como una distribución tiempo-escala que resulta una herramienta muy adecuada para detectar y caracterizar fenómenos en los espacios de tiempo y de frecuencia [224].

Usando la definición de la entropía de Shannon, podemos definir la entropía wavelet de Shannon (SWE por sus siglas en inglés) como

$$S [P^{(W)}] = H [P^{(W)}] = - \sum_{j=-N_J}^{-1} \rho_j \log(\rho_j), \quad (7.1.7)$$

donde $P^{(W)}$ denota la distribución de probabilidad de energía wavelet.

Tomando en cuenta la definición de la complejidad estadística C , y usando la distribución de energía wavelet $P^{(W)}$ y la correspondiente distribución equiprobable $P_e^{(W)} = \{\frac{1}{N_J}, \dots, \frac{1}{N_J}\}$, podemos evaluar $H [P^{(W)}]$ y el desequilibrio $Q [P^{(W)}]$, para obtener la complejidad wavelet como:

$$C [P^{(W)}] = H [P^{(W)}] Q [P^{(W)}]. \quad (7.1.8)$$

7.1.3 Resultados

En este análisis, los artefactos de la *EEG Motor Movement/Imagery Dataset* fueron removidos usando la siguiente metodología, similar a la presentada en [242], la cual se indica debajo:

1. Se realiza un filtrado de referencia a un promedio común (Common Average Reference, CAR). Un filtrado espacial de paso alto es implementado mediante la re-referenciación del potencial $s_h(t)$ de cada electrodo h en cada tiempo t a una referencia estimada que se calcula mediante el promedio de todos los electrodos medidos H . En otras palabras, un filtro CAR calcula la amplitud de la señal que es común a todos los electrodos $\frac{1}{H} \sum_{i=1}^H s_i(t)$ y lo sustrae de la señal $s_h(t)$ de cada localización.
2. Aplicamos el filtrado de Kaiser de 60 dB de atenuación, entre 1 Hz y 50 Hz [32].
3. Se seleccionan los segmentos temporales relacionados con cada estímulo (*epochs*).
4. La corrección de línea de base se ubica desde 100 ms antes del inicio de cada presentación del estímulo para analizar los potenciales relacionados a eventos (ERP por sus siglas en inglés).
5. Se hace el rechazo de los artefactos. Se utiliza un método automático llamado WICA (Wavelet Independent Component Analysis) [216, 52].
6. Se promedian los ERPs.

Al grabar pequeños cambios de potencial en la señal de EEG inmediatamente después de la presentación de un estímulo sensorial es posible detectar respuestas cerebrales específicas a cada evento específico sensorial, cognitivo o mental. Este método se llama Potencial Relacionado a Evento y es uno de los métodos clásicos para la investigación de estados mentales y procesamiento de la información [232, 219]. En el caso del análisis de la *EEG Motor Movement/Imagery Dataset* [243, 99, 63, 120, 293] consideramos la duración de cada época de análisis como 1500 ms y un número medio de señales usadas para promediar igual a 21 (hay 7 presentaciones de estímulo para cada registro experimental, y 3 registros para cada tarea particular). La corrección de línea de base fue hecha usando 100 ms antes de la presentación de cada estímulo para analizar los ERPs. El inicio del estímulo se usa para promediar, es decir, usamos la presentación del estímulo como una guía para alinear las señales y promediar. Una vez obtenida la distribución de energía para cada ERP correspondiente a una tarea, podemos usar los cuantificadores de teoría de la información (de la sección 7.1.2) para describir esta distribución de energía.

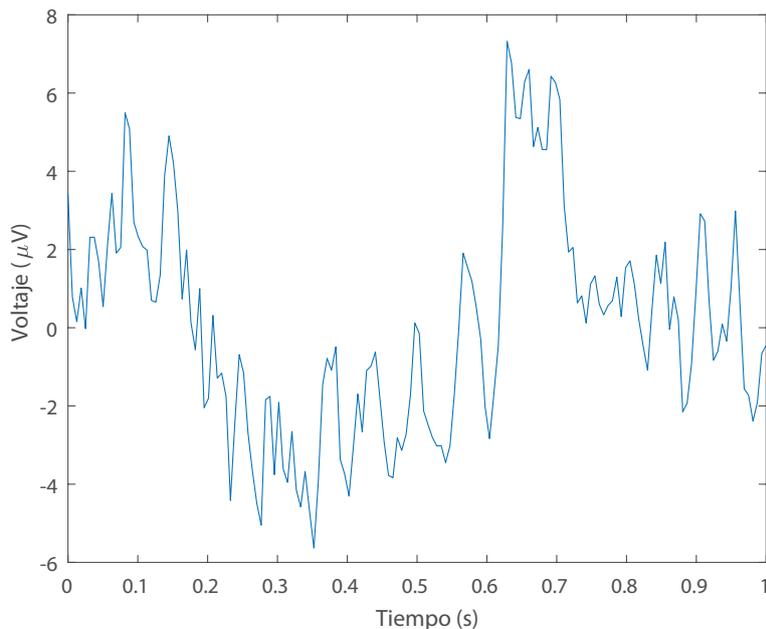


FIGURA 7.1. Señal cruda correspondiente al electrodo FC_5 localizado sobre el área motora, durante la condición de movimiento de la mano derecha.

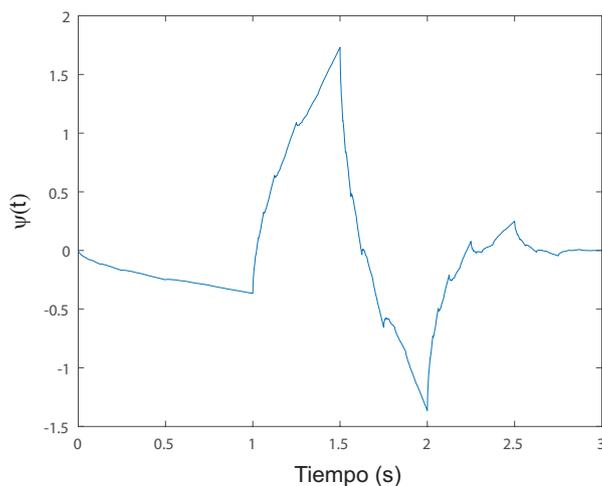


FIGURA 7.2. Wavelet madre Daubechies 2.

La figura 7.1 muestra una señal típica que corresponde al electrodo FC_5 durante la condición de movimiento de la mano derecha. Para analizar estas señales usamos como wavelet madre la Daubechies 2 [64] presentada en la fig. 7.2. Luego de una descomposición wavelet en 6 octavas, se obtuvieron los coeficientes para los siguientes niveles de resolución (bandas de frecuencia): $80 - 160Hz$ ($j = -1$; no usada para los subsiguientes análisis); $40 - 80Hz$ ($j = -2$; no se usó para los análisis tampoco); $20 - 40Hz$ ($j = -3$); $10 - 20Hz$ ($j = -4$), $5 - 10Hz$ ($j = -5$) y $2,5 - 5Hz$ ($j = -6$); el residuo estuvo en la banda $1 - 2,5Hz$ ($r = -6$). El residuo también fue removido del análisis.

El EEG es altamente no lineal, pero la transformada de Fourier (TF) no proporciona la evolución temporal de los patrones de frecuencia, y funciona mejor para señales estacionarias [224]. En contraste, la transformada wavelet ortogonal discreta no hace suposiciones acerca de la estacionariedad de la señal [232, 224, 223, 37, 290, 229, 222, 230, 228]. En

este caso, la evolución temporal de los patrones de frecuencia puede seguirse con una resolución tiempo-frecuencia óptima. La descomposición wavelet multi-resolución, se usa para descomponer las señales en niveles de escala usados en los análisis clínicos de EEG [224, 223, 290, 229, 222, 230]. En particular, Ingrid Daubechies propuso una familia wavelet discreta, ortogonal, de soporte compacto, conocida como las wavelets de Daubechies [64]. Esta familia es muy importante en las aplicaciones de procesamiento de señales [294]. Las wavelets de Daubechies (wavelet DB) son de las más utilizadas ya que proporcionan una excelente performance para localizar las características de la señal. En particular la wavelet Daubechies 2 (DB2) permite localizar cambios en la forma de la onda en ciertos puntos donde se dan cambios bruscos, destacando características específicas de la señal (la fig. 7.2 muestra la wavelet DB2 madre). Unas pruebas preliminares nos permitieron encontrar que la DB2 proporciona una mejor discriminación que DB4 entre movimientos realizados e imaginados. Por ello elegimos la DB2 para realizar el análisis sobre los 64 electrodos. Aplicamos la wavelet DB2 entre $2,5\text{ Hz}$ y 40 Hz .

La figura 7.3 muestra, para los 87 sujetos considerados, la localización del promedio para cada tarea en el plano entropía - complejidad $H \times C$, junto con sus correspondientes barras de error (a un desvío estándar). Consideramos 87 sujetos de los 109, pues estos 87 son los que tienen la misma cantidad de estímulos de cada tipo. Los sujetos desde el 88 al 109 tienen una menor cantidad de repeticiones de cada estímulo, con lo cual los ERP eran obtenidos con menos señales, haciendo más difícil la comparación. Consideramos el plano $H \times C$, para un electrodo motor central (a) FC_3 y (b) PO_7 . Esta figura muestra que este plano permite una distinción “robusta” entre tareas imaginadas y realizadas, y con respecto a las líneas de base (con ojos abiertos y cerrados). Notemos que las épocas de las líneas de base son diferentes que las usadas para promediar los ERP, ya que estas son medidas largas (de un minuto) sin ningún estímulo. En la fig. 7.3(b) el movimiento de la mano izquierda y su imaginado muestran valores de complejidad similares, sin embargo el plano $H \times C$ proporciona una distinción entre las dinámicas correspondientes a cada tarea. Es decir que es la combinación entre la entropía y la complejidad lo que nos permite distinguir entre tareas realizadas e imaginadas. Hay que resaltar que para un dado valor de entropía, el rango de valores posibles de la complejidad varía entre un mínimo C_{min} y un máximo C_{max} que se muestran en las líneas sólidas negras, restringiendo los valores posibles de la complejidad estadística en el plano entropía - complejidad [166]. La entropía y la complejidad son estimadas a través de la distribución de la energía para cada ERP.

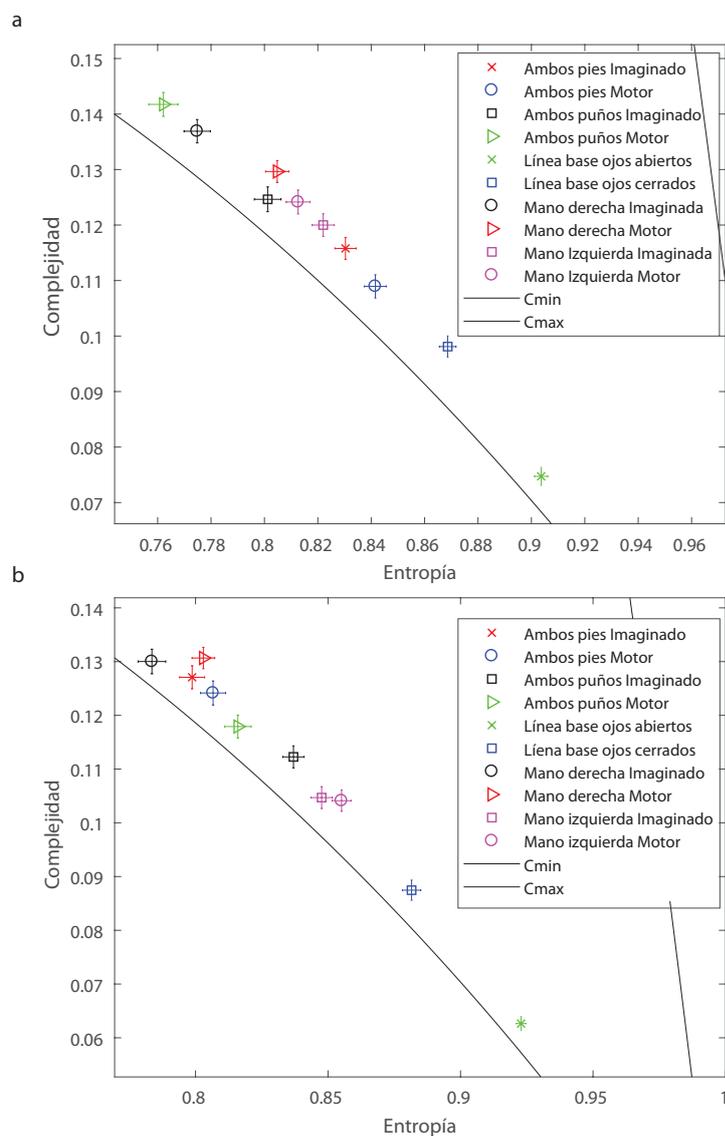


FIGURA 7.3. El plano entropía - complejidad considerando el promedio entre todos los sujetos para los electrodos: (a) FC_3 y (b) PO_7 . Consideramos tareas motoras realizadas o imaginadas, y las líneas de base con ojos abiertos y cerrados. Las líneas negras sólidas corresponden a los valores máximos C_{max} y mínimos C_{min} de la complejidad.

Los resultados previos motivaron la investigación del plano $H \times C$ en más detalle, para otros electrodos sobre la corteza. Las figuras 7.4 (a),(b),(c) y (d) muestran los planos $H \times C$ de cuatro sujetos diferentes y para los 64 electrodos a lo largo de la superficie de la cabeza, considerando la tarea motora e imaginada de la mano izquierda. Las figuras 7.5 (a),(b),(c) y (d) muestran el plano $H \times C$ para la tarea motora e imaginada de la mano derecha para los 64 electrodos que en las figs. 7.4 (a),(b),(c) y (d). Realizamos un t-test para las distribuciones mostradas en el plano entropía - complejidad, $H \times C$, de las figs. 7.4 y 7.5. El resultado para ambas variables en este plano es que 43 de los 87 sujetos considerados tienen una distribución diferente entre tareas motoras e imaginadas con la mano izquierda con al menos 95 % de confianza (el test rechaza la hipótesis nula con el 5 % de nivel de significancia). Para la mano derecha hay 77 de los 87 sujetos cuya distribución en el plano es diferente con un 95 % de confianza. La localización del sistema en el plano entropía - complejidad (cuantificadores globales) muestra características específicas asociadas con la dinámica del cerebro. Podemos apreciar que el movimiento realizado con la mano derecha

tiene una dinámica diferente al imaginado con la misma mano, como puede apreciarse en el plano $H \times C$.

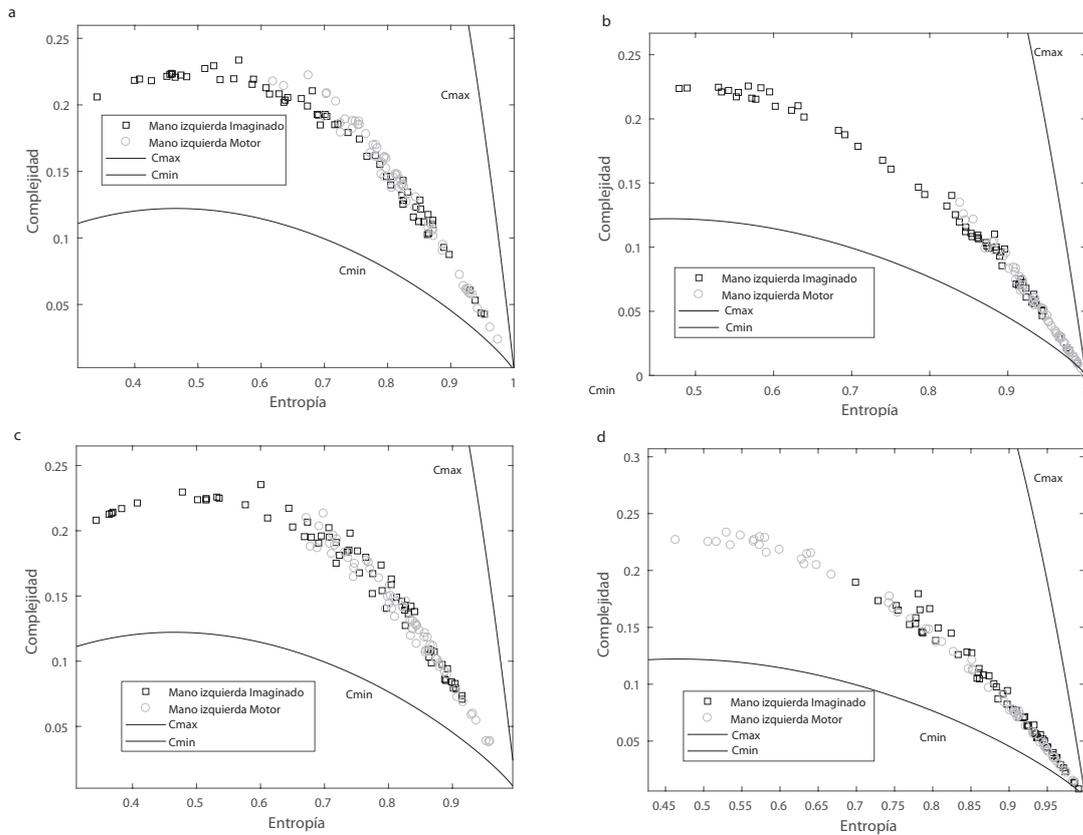


FIGURA 7.4. Plano entropía - complejidad para las tareas relacionadas con la mano izquierda, movimiento o imaginación, tomando en cuenta los 64 electrodos. Mostramos en particular cuatro sujetos diferentes que tienen diferentes distribuciones entre la tarea motora e imaginada con la mano izquierda con 95% de confianza: (a) número 11; (b) número 30; (c) número 33; y (d) número 72. Las curvas negras sólidas corresponden a los valores máximos C_{max} y mínimos C_{min} de la complejidad.

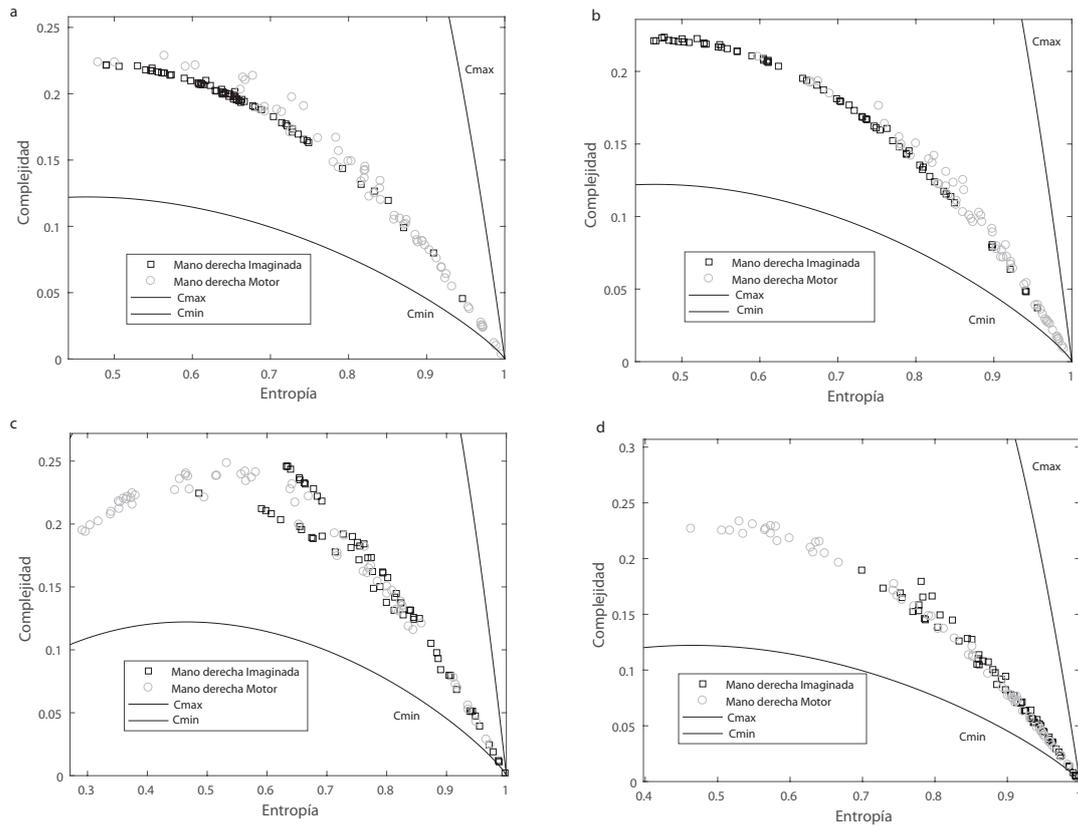


FIGURA 7.5. Plano entropía - complejidad para las tareas relacionadas con la mano derecha, movimiento o imaginación, tomando en cuenta los 64 electrodos. Consideramos cuatro sujetos diferentes: (a) número 11; (b) número 30; (c) número 33; y (d) número 72. Las curvas negras sólidas corresponden a los valores máximos C_{max} y mínimos C_{min} de la complejidad.

También investigamos el plano entropía - complejidad, $H \times C$, en los casos en que ambas tareas son realizadas, tomando en cuenta los movimientos de mano derecha e izquierda para los 64 electrodos, como se muestra en la fig. 7.6. El plano $H \times C$ permite distinguir, mediante un t-test, entre los movimientos realizados e imaginados para 42 de los 87 sujetos. Sin embargo, encontramos un número mucho mayor de distinción cuando consideramos solamente movimientos imaginados, con mano izquierda o derecha, como se muestra en la fig. 7.7. El resultado para ambas variables en el plano $H \times C$ es que 76 de los 87 sujetos tienen distribuciones diferentes, a partir de los resultados del t-test.

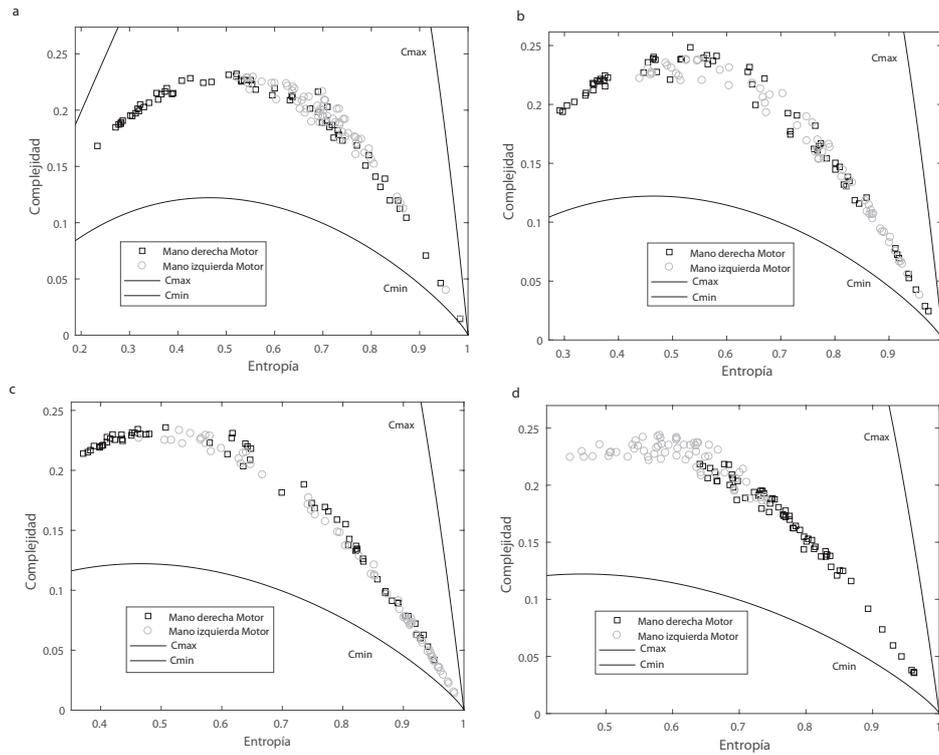


FIGURA 7.6. Plano entropía - complejidad para las tareas relacionadas con el movimiento, de mano izquierda o derecha, tomando en cuenta los 64 electrodos. Consideramos cuatro sujetos: (a) número 11; (b) número 30; (c) número 33; y (d) número 72. Las curvas negras sólidas corresponden a los valores máximos C_{max} y mínimos C_{min} de la complejidad.

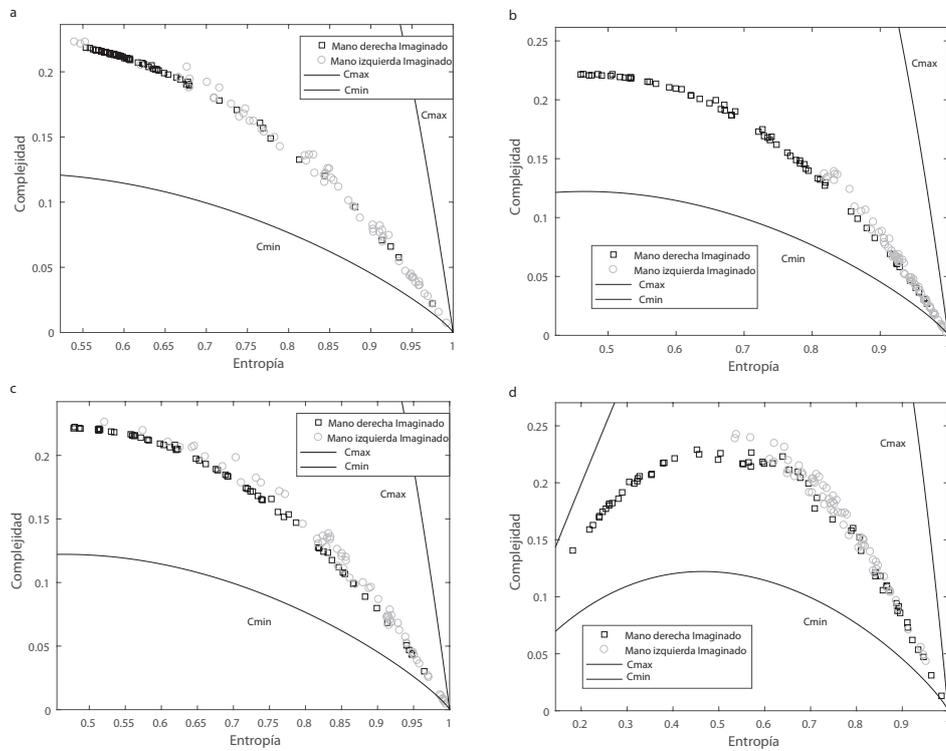


FIGURA 7.7. Plano entropía - complejidad para las tareas relacionadas con movimientos imaginados, con mano izquierda o derecha, tomando en cuenta los 64 electrodos. Consideramos cuatro sujetos: (a) número 11; (b) número 30; (c) número 33; y (d) número 72. Las curvas negras sólidas corresponden a los valores máximos C_{max} y mínimos C_{min} de la complejidad.

Notemos que los valores máximos y mínimos de la complejidad, C_{max} y C_{min} , restringen los valores posibles de la complejidad estadística en el plano $H \times C$. La localización de los puntos en el plano alcanza, en algunos casos, la cota límite inferior C_{min} . No obstante, incluso los valores mínimos de complejidad proporcionan información adicional sobre los detalles de la PDF que describe al sistema bajo estudio, que no son cuantificados mediante la entropía [221, 78]. El plano entropía - complejidad nos permite detectar cambios sutiles de la dinámica neuronal del sistema, originados por modificaciones de los estímulos externos. Este plano provee también una distinción entre dinámica caótica-determinista y dinámica estocástica [231, 220, 182, 181, 183, 184].

Mostramos aquí que es posible distinguir entre tareas realizadas e imaginadas, usando los cuantificadores de teoría de la información. La complejidad wavelet es entonces un candidato interesante para discriminar entre diferentes tareas al medir señales electroencefalográficas del cerebro.

7.1.4 Discusión y Conclusiones

En este capítulo mostramos que la combinación de la complejidad estadística y la entropía, en conjunto con la transformada wavelet, puede proporcionar información muy relevante respecto a la dinámica de los EEG durante diferentes tareas de índole motor o imaginadas.

Encontramos que el plano $H \times C$ permite distinguir particularmente bien los movimientos realizados con la mano derecha de los imaginados con la misma mano. También podemos distinguir los movimientos imaginados entre ambas manos. Este efecto es menor al distinguir los movimientos realizados de los imaginados con la mano izquierda. Elegimos la DB2 para realizar el análisis sobre los 64 electrodos. Sin embargo, algunas posiciones de la región frontal muestra más variabilidad con respecto a otras áreas, y entonces una posible mejora de este análisis es usar otra wavelet en la región frontal, por ejemplo la Morlet [266, 267] y la DB2 para el resto de los electrodos. Esto puede ayudar a mejorar las estimaciones realizadas usando el plano entropía - complejidad, $H \times C$, y estos pequeños ajustes harán la metodología más eficiente. Hay que resaltar que lo que nos permite distinguir entre tareas es la combinación entre entropía y complejidad. Es decir, ambos cuantificadores resultan complementarios y significativos fisiológicamente pues permiten distinguir, a partir de los EEG, entre tareas. Esto permite aventurar que el plano entropía - complejidad, junto con la descomposición wavelet, puede servir de base para una interfaz cerebro - computadora exitosa. Es decir, al identificar la información relevante de las señales de EEG en el plano $H \times C$ podemos generar un mapa de actividades imaginadas que pueden decodificarse en ciertos movimientos de dispositivos artificiales.

En el capítulo siguiente comenzaremos con un modelado estadístico de los disparos de las poblaciones neuronales, investigando las propiedades de respuesta de una población a determinados inputs aleatorios.

Modelos estadísticos de poblaciones neuronales: Modelo Gaussiano Dicotomizado

Un desafío en neurociencia es el entendimiento del rol de la estructura de alto orden de las poblaciones neuronales. El modelo Gaussiano Dicotomizado (DG por sus siglas en inglés) genera trenes de disparos neuronales por medio del umbral de una variable aleatoria Gaussiana multivariada. Las entradas del modelo están distribuidas de forma Gaussiana, y entonces no tienen interacciones más allá del segundo orden; sin embargo pueden inducir correlaciones de alto orden en las salidas. Proponemos en este capítulo una combinación de técnicas analíticas y numéricas para generar una extensión del modelo DG estimando los cumulantes en la distribución de probabilidad de disparos en las salidas hasta cuarto orden. Nuestros hallazgos muestran que una gran cantidad de interacciones de pares en las entradas pueden inducir correlaciones de alto orden en las salidas con cumulantes de tercer y cuarto orden que pueden conducir al sistema a dos regímenes posibles, uno con baja actividad de disparo (“estado DOWN”) y otro con alta actividad (“estado UP”). Esto nos lleva a examinar el comportamiento de las fluctuaciones críticas por medio del cumulante de Binder, mostrando que las correlaciones de alto orden en las salidas generan un sistema neuronal crítico que atraviesa una transición de fase de segundo orden.

8.1 Introducción

Aún es una pregunta abierta cómo las correlaciones de las entradas provenientes de neuronas presinápticas compartidas se traducen en el potencial de membrana neuronal y en las correlaciones de disparo de las neuronas postsinápticas. Las correlaciones de entrada fueron medidas en diferentes regiones del cerebro al nivel del potencial de membrana de varias neuronas. La actividad de salida de una población neuronal depende típicamente de la actividad de un gran número de entradas sinápticas [218, 164, 163, 261, 262, 180, 186]. Incluso, cómo la relación entre correlaciones de entrada y salida controla la probabilidad de disparo en una población de neuronas está todavía bajo estudio [218, 164, 163, 261, 262, 180, 186]. Se realizó mucho trabajo para dilucidar el rol de las correlaciones de las entradas sinápticas sobre la actividad de disparo de la población [218, 164, 163, 261, 262, 180, 186].

Sin embargo, la estructura subyacente a las correlaciones de entrada y salida a nivel de población todavía no está bien descifrada [177, 176, 174]. En particular, la actividad de generación de potenciales de acción de salida suele asociarse al mundo exterior a través de la codificación de estímulos, de la atención, la cognición, la percepción y del comportamiento [139, 195, 246, 251, 180, 233, 197, 198, 94]. Se ha abordado cómo la actividad de

disparos de salida depende de la media y la varianza de las entradas, pero aún se desconoce cómo estas cantidades pueden afectar las correlaciones de disparo mayores que las de pares en las salidas. Es decir, aún se desconoce cuál es la cantidad exacta de correlaciones llevadas por los momentos superiores a dos en la distribución conjunta de los disparos. Más específicamente, sigue siendo una cuestión abierta si una distribución de entradas sin skewness ni kurtosis también puede generar momentos de correlaciones superiores a dos que podrían estar presentes en la distribución conjunta de disparos, y cómo afectan a la dinámica de las redes neuronales. El uso de un modelo teórico apropiado de los patrones de disparo que emulan de manera realista un conjunto de población neuronal y su actividad correlacionada de disparos constituye un paso importante, ya que puede proporcionar información importante sobre las diversas estructuras de interacción del cerebro. Se han propuesto diferentes enfoques estadísticos para investigar la actividad de disparos correlacionados en el cerebro [11, 189, 197, 198, 94, 261, 262, 164, 163, 177, 176, 174]. En particular, el enfoque de la DG ofrece un formalismo que nos permite modelar con éxito la estructura correlacionada de la actividad de disparo neuronal de la corteza [164, 163]. El modelo DG simula la actividad de disparo de un conjunto neuronal al generar muestras gaussianas multivariadas que caracterizan las entradas correlacionadas de la población neuronal al superar un cierto umbral [164, 163]. El modelo genera, a través de una red con una distribución multivariable, con una media dada h y covarianza α usando un umbral fijo, ciertas correlaciones en las salidas [164, 163]. Estas correlaciones generalmente se caracterizan por la tasa de disparo de salida, μ , y la covarianza, Σ [164, 163]. El enfoque de la DG genera una estadística densa de orden superior y puede emular correlaciones de orden superior observadas en la corteza [164, 163]. Sin embargo aún se desconoce cómo los momentos superiores a dos en la distribución conjunta de disparo de la salida dan forma a la dinámica de las poblaciones.

Es decir, investigamos cómo las correlaciones de pares puras en las entradas pueden generar correlaciones más altas que el orden dos en las salidas, al cuantificarlas exactamente para diferentes escenarios de la media y la varianza de las entradas. Más específicamente, calculamos los coeficientes de correlación de disparos hasta el orden cuatro considerando una población de neuronas que reciben entradas correlacionadas dentro del modelo DG. Proponemos una combinación de técnicas analíticas y numéricas para estimar los momentos primero, segundo, tercero y cuarto de la distribución de probabilidad de disparo. En primer lugar, realizamos estimaciones numéricas de los coeficientes de correlación de Amari hasta el cuarto orden [11, 186]. En segundo lugar, llevamos a cabo una expansión analítica y numérica del modelo DG para explorar el impacto de la estimación de los cumulantes de órdenes superiores a dos para determinar si estos pueden proporcionar una mayor comprensión de la dinámica neuronal cuando se considera una población de tamaño finito y en el régimen asintótico. Investigamos la relación entre las correlaciones de orden superior y la tasa de disparo, y el comportamiento de las fluctuaciones críticas en las salidas a través del cumulante de Binder, considerando diferentes grados de correlaciones de entrada. Es importante destacar que la dependencia de este cumulante crítico como función de los momentos de correlación nos permite analizar las fluctuaciones de orden superior cercanas al punto crítico. Además, investigamos si una gran cantidad de correlaciones de pares en las entradas pueden tener algún efecto en el estado de reposo (“Estado DOWN”) y el estado activo (“Estado UP”) en las salidas [61, 276, 60, 68, 69]. Probamos la hipótesis de que una gran cantidad de correlaciones de pares en las entradas

afecta las correlaciones de tercer y cuarto orden que de hecho podrían inducir estados inactivos y activos en las salidas. A través de la estimación del cumulante de cuarto orden y el cumulante de Binder relacionado [36, 35, 10, 9], que es independiente del número de neuronas en el punto crítico, mostramos que el modelo DG muestra una transición de fase de segundo orden. La conexión entre la correlación de la actividad de disparos y el cumulante de Binder vincula dos características fundamentales del código neuronal y los estados críticos. Esto nos proporciona una metodología para evaluar pruebas detectables de correlaciones de orden superior y evaluar su papel en las propiedades dinámicas del sistema a través de la estimación de los cumulantes de orden superior.

8.2 Caracterización de las correlaciones de alto orden del modelo DG

La actividad de disparo de la red se describió mediante una variable aleatoria $X \in \{0, 1\}^n$ con media μ y matriz de covarianza Σ . Aquí n es el número de neuronas en la red.

En el modelo DG [189, 12], una variable aleatoria latente n -dimensional U , descrita por una distribución gaussiana umbralizada con media h y matriz de covarianza Λ , es la causa de la actividad principal de la red. Si llamamos Ω_i al umbral para la i -ésima componente de U , podemos definir la variable aleatoria X como sigue: X toma el valor 1 si y solo si $U_i > \Omega_i$, y 0 si no. De ahora en adelante consideraremos $\Omega_i = 0 \forall i$. Por lo tanto, la entrada de la red consiste en una distribución con interacción de pares, definida a través de los parámetros h y Λ , con un umbral en 0. Es este umbral el que causa las correlaciones de orden superior en la salida de la red, por lo que la media de salida y la covarianza, μ y Σ , no pueden describir completamente la actividad de la red. La importancia de las correlaciones de alto orden fue previamente descrita por Macke *et al.* [164, 163], pero lo que queremos agregar a ese trabajo es la cuantificación de esas correlaciones de orden superior. Más precisamente, queremos descomponer estos órdenes superiores para cuantificar las interacciones de tercer y cuarto orden, para demostrar que también son importantes para describir la dinámica de las redes neuronales [197, 198, 94].

En primer lugar, queremos modelar los dos primeros momentos de la variable X a través de los dos primeros momentos de la variable U . Sin pérdida de generalidad, ponemos $\Lambda_{ii} = 1$, $i = 1, \dots, n$. Luego, calculamos la media y la covarianza de X por definición:

$$\begin{aligned}
 \mu_i &= E[X_i] = \sum_{l=0}^1 l p(X_i = l) \\
 &= p(X_i = 1) = P(U_i > 0) \\
 &= 1 - P(U_i \leq 0) \\
 &= 1 - \Phi(0) \\
 &= \Phi(h_i),
 \end{aligned} \tag{8.2.1}$$

donde Φ es la función cumulativa de la gaussiana univariada, y h_i es el i -ésimo componente del vector de medias h . La última línea proviene del hecho de que la distribución de U_i es simétrica alrededor de la media h_i , no es un resultado general para todas las distribuciones de entrada. Para los elementos de covarianza podemos hacer el mismo razonamiento:

$$\begin{aligned}
\Sigma_{ij} &= E[X_i X_j] - \mu_i \mu_j \\
&= \sum_{l=0, m=0}^1 l m p(X_i = l, X_j = m) - \mu_i \mu_j \\
&= p(X_i = 1, X_j = 1) - \mu_i \mu_j \\
&= P(U_i > 0, U_j > 0) - \mu_i \mu_j \\
&= 1 - P(U_i \leq 0, U_j \leq 0) - \mu_i \mu_j \\
&= 1 - \Phi_2(0, 0, \Lambda_{ij}) - \mu_i \mu_j \\
&= \Phi_2(h_i, h_j, \Lambda_{ij}) - \mu_i \mu_j.
\end{aligned} \tag{8.2.2}$$

Aquí Φ_2 es la función cumulativa de la gaussiana bivariada con varianzas unitarias y coeficiente de correlación Λ_{ij} . La última línea es nuevamente válida solo para distribuciones simétricas.

Resumiendo, la conexión entre los parámetros de entrada h , Λ y los de salida μ , Σ está dada por las dos ecuaciones:

$$\mu_i = \Phi(h_i), \tag{8.2.3}$$

$$\Sigma_{ij} = \Phi_2(h_i, h_j, \Lambda_{ij}) - \Phi(h_i) \Phi(h_j), \tag{8.2.4}$$

con la condición extra $\Lambda_{ii} = 1$. Este par de ecuaciones tiene una solución única para cualquier momento admisible μ y Σ , y puede resolverse numéricamente [164, 163].

Hasta este punto, solo medimos el primer y segundo momento central de la distribución de disparos. Para cuantificar los momentos centrales tercero y cuarto, debemos tener una expresión similar para los momentos en términos de los parámetros de la distribución de entrada.

$$\begin{aligned}
\Sigma_{ijk} &= E[(X_i - \mu_i)(X_j - \mu_j)(X_k - \mu_k)] \\
&= E[X_i X_j X_k] - \mu_i E[X_j X_k] - \mu_j E[X_i X_k] \\
&\quad - \mu_k E[X_i X_j] + 2\mu_i \mu_j \mu_k.
\end{aligned} \tag{8.2.5}$$

La media y la covarianza de X puede describirse usando la ec. 8.2.3 y la ec. 8.2.4. El único término que resta calcular es $E[X_i X_j X_k]$. Siguiendo el mismo razonamiento que el hecho previamente, encontramos:

$$\begin{aligned}
E[X_i X_j X_k] &= \sum_{l, m, n=0}^1 l m n p(X_i = l, X_j = m, X_k = n) \\
&= p(X_i = 1, X_j = 1, X_k = 1) \\
&= P(U_i > 0, U_j > 0, U_k > 0) \\
&= 1 - \Phi_3(0, 0, 0, \Lambda_{ijk}) \\
&= \Phi_3(h_i, h_j, h_k, \Lambda_{ijk}),
\end{aligned} \tag{8.2.6}$$

donde Φ_3 es la función cumulativa de la gaussiana trivariada con una matriz de covarianza Λ_{ijk} de 3×3 correspondiente a las variables aleatorias X_i , X_j y X_k .

Para el cuarto momento central, se encuentra el siguiente resultado:

$$\begin{aligned}
\Sigma_{ijkl} &= E[(X_i - \mu_i)(X_j - \mu_j)(X_k - \mu_k)(X_l - \mu_l)] \\
&= E[X_i X_j X_k X_l] - \mu_i E[X_j X_k X_l] \\
&\quad - \mu_j E[X_i X_k X_l] - \mu_k E[X_i X_j X_l] \\
&\quad - \mu_l E[X_i X_j X_k] + \mu_i \mu_j E[X_k X_l] \\
&\quad + \mu_i \mu_k E[X_j X_l] + \mu_j \mu_k E[X_i X_l] \\
&\quad + \mu_i \mu_l E[X_j X_k] + \mu_j \mu_l E[X_i X_k] \\
&\quad + \mu_k \mu_l E[X_i X_j] - 3\mu_i \mu_j \mu_k \mu_l.
\end{aligned} \tag{8.2.7}$$

Nuevamente, el único término que debe ser calculado es $E[X_i X_j X_k X_l]$. Como era de esperar, este término es igual a $\Phi_4(h_i, h_j, h_k, h_l, \Lambda_{ijkl})$, con Φ_4 la función cumulativa de la gaussiana de cuatro variables, y Λ_{ijkl} la matriz de covarianza de 4×4 entre las variables X_i, X_j, X_k y X_l .

Podemos ver que los momentos centrales tercero y cuarto dependen también de los momentos anteriores, por lo que tenemos una combinación de interacciones entre cuatro, tres y menos neuronas. Para realizar una separación de las interacciones entre una, dos, tres o cuatro neuronas, recurrimos a las herramientas de Geometría de la Información y realizamos una transformación de sistema de coordenadas, a las llamadas coordenadas theta [12]. En la siguiente sección, vinculamos el enfoque de la DG con las coordenadas de Geometría de la Información para estimar el efecto de las correlaciones superiores a dos en las distribuciones de probabilidad de disparo.

8.3 Transformaciones de coordenadas para el pool de neuronas

En general podemos simbolizar la actividad de la población neuronal mediante un vector binario $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_N)$ en el espacio X de todos los vectores binarios de longitud N , donde $x_i = 0$ si la neurona i está en silencio en alguna ventana temporal y $x_i = 1$ si está disparando uno o más potenciales de acción. La probabilidad $P(\mathbf{x})$ de observar una respuesta particular puede representarse usando diferentes sistemas de coordenadas. Una forma útil de caracterizar la distribución de la actividad de la población es indicando los valores de probabilidad individuales de $2^N - 1$; estos son llamadas las coordenadas p . La probabilidad se identifica mediante los $2^N - 1$ marginales; usualmente llamadas coordenadas η [11]. Dado $P(\mathbf{x}) \neq 0$ para una dada \mathbf{x} , cualquier distribución de este tipo puede extenderse en el llamado modelo log-lineal, o sistema de coordenadas θ [11, 189]:

$$\begin{aligned}
P(\mathbf{x}) = & \exp \left(\sum x_i + \theta_i + \sum_{i < j} x_i x_j \theta_{ij} + \right. \\
& \quad \left. + \sum_{i < j < k} x_i x_j x_k \theta_{ijk} + \dots + \right. \\
& \quad \left. + \sum_{i < \dots < N} x_i \dots x_N \theta_{i\dots N} - \psi \right)
\end{aligned} \tag{8.3.1}$$

donde los $2^N - 1$ coeficientes θ determinan exclusivamente la distribución anterior. Este sistema de coordenadas fue desarrollado por Amari y sus colegas para investigar las posibilidades e interacciones entre las neuronas [11, 189].

Consideremos que la población neural es un conjunto totalmente homogéneo; todos los parámetros que representan las propiedades de las neuronas individuales no dependen del carácter exacto de cada neurona, sino de la cantidad de neuronas que se consideran. Debido a la simetría, todos los θ en un dado orden i son iguales y pueden reescribirse como θ_i . En este marco, la probabilidad de tener exactamente m neuronas activas en un determinado intervalo de tiempo sería

$$P(m) \sim \binom{N}{m} \exp \left[\sum_{i=1}^N \binom{m}{i} \theta_i - \psi \right]. \quad (8.3.2)$$

Es decir, asumimos que todos los parámetros que caracterizan las propiedades de las neuronas individuales y las interacciones entre cualquier grupo de neuronas no dependen de la identidad precisa de las neuronas consideradas, sino del número de neuronas. Consideremos entonces un pool de N neuronas donde cada unidad tiene un potencial de membrana u_i sujeto a una distribución Normal conjunta. Dado $U \sim N(h, \Lambda)$, donde $\Lambda = \mathbb{I}(1 - \alpha) + \alpha \mathbf{1}_N \mathbf{1}_N^T$, entonces

$$u_i = h + \sqrt{1 - \alpha} v_i + \sqrt{\alpha} \varepsilon. \quad (8.3.3)$$

Las variables v_i y ε son dos variables aleatorias independientes sujetas a la distribución gaussiana $N(0, 1)$ con media 0 y varianza 1. Las estadísticas de entrada se eligen de manera que las salidas X tengan una media μ y covarianza Σ . Ya que nos enfocamos en poblaciones homogéneas entonces $\mu_i = \mu$ y $\Sigma_{ij} = \sigma$, y tomamos el coeficiente de correlación de pares como

$$\rho = \frac{\sigma}{\mu(1 - \mu)}. \quad (8.3.4)$$

Además consideramos a la skewness, ec. 8.2.5, como $\zeta = \Sigma_{ijk}$ y a la kurtosis de la ec. 8.2.7 como $\chi = \Sigma_{ijkl}$.

8.3.1 Actividad sincronizada de las salidas considerando un pool de neuronas

Varias investigaciones señalaron la importancia de las correlaciones de orden superior (HOC), ya que los modelos de pares no describen la variabilidad de los conjuntos neuronales a nivel global [34, 233, 197, 198, 94, 186, 185, 177, 53, 249]. En el modelo DG, diseñado para producir patrones de disparo umbralizando una variable gaussiana multivariada, las correlaciones entre las neuronas emergen de las correlaciones en la gaussiana dicotomizada subyacente y se cuantifican a través de los cumulantes de segundo orden de la ec. 8.2.3 y ec. 8.2.4, describiendo los disparos sincronizados en las salidas de la población neuronal [12, 164, 163]. Investiguemos cómo las correlaciones de entrada pueden influir en la actividad correlacionada de las salidas. A lo largo de las siguientes líneas, describimos el modelo DG estimando los coeficientes θ de primer, segundo, tercer y cuarto orden de la población neuronal al considerar diferentes correlaciones de entrada α . La fig. 8.1 muestra cómo crece θ_2 de forma no lineal a medida que la tasa de disparo μ aumenta, para diferentes valores de las correlaciones de entrada α . La figura 8.2 muestra θ_3 versus μ , la cual presenta

el comportamiento opuesto a la fig. 8.1, ya que en este caso el tercer orden decrece de forma no lineal con la tasa de disparo μ , para valores diferentes de las correlación de entrada α . Notemos que θ_3 versus μ toma valores más negativos a medida que μ aumenta. Adicionalmente, la fig. 8.3 muestra la coordenada de correlación de cuarto orden θ_4 para diferentes valores de α , que toma valores negativos para valores de tasa de disparo muy bajos, μ , pero crece de manera positiva y no lineal a medida que μ se hace más grande. En general, estos modelos probabilísticos imponen restricciones no triviales en las estadísticas a nivel de la población, ya que parece que el término de tercer orden ayuda a inhibir la contribución de la correlación de pares a la distribución global de disparos. Mostramos, utilizando el formalismo de Amari, que el tercer término da una restricción sólida a la acción general del sistema de la DG, mientras que el término de cuarto orden representa una especie de balance excitatorio en la distribución de probabilidad.

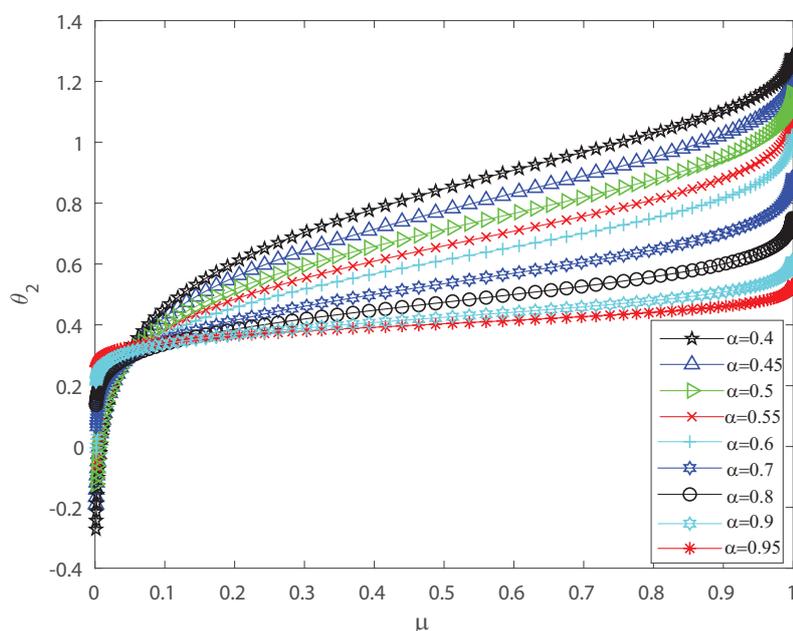


FIGURA 8.1. Coordenada θ_2 versus la tasa de disparo μ , para diferentes valores de la correlación de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$. θ_2 crece de forma no lineal a medida que la tasa de disparo μ aumenta.

Finalmente mostramos en la fig. 8.4 y en la fig. 8.5 que el efecto de las correlaciones de entrada en la entropía de Shannon y la información de Fisher no son despreciables. Tanto la entropía de Shannon como la información de Fisher representan un comportamiento opuesto a medida que aumenta la tasa de disparo, para valores diferentes de las correlaciones de entrada α . Tengamos en cuenta que la entropía aumenta en función de μ y a medida que la correlación de entrada α es más pequeña, mientras que la información de Fisher disminuye para valores más bajos de α a medida que la tasa de disparo aumenta. Los resultados anteriores muestran que el efecto de las correlaciones en las entradas no es despreciable en la transmisión de información en las salidas.

A pesar de la evidencia previa que muestra efectos no despreciables de correlaciones superiores a dos, todavía no podemos interpretar si podrían reflejar los mecanismos responsables de sincronizar la red de neuronas estocásticas hacia un límite crítico o si no tienen ningún efecto sobre la dinámica de la red estocástica. Las correlaciones de disparo

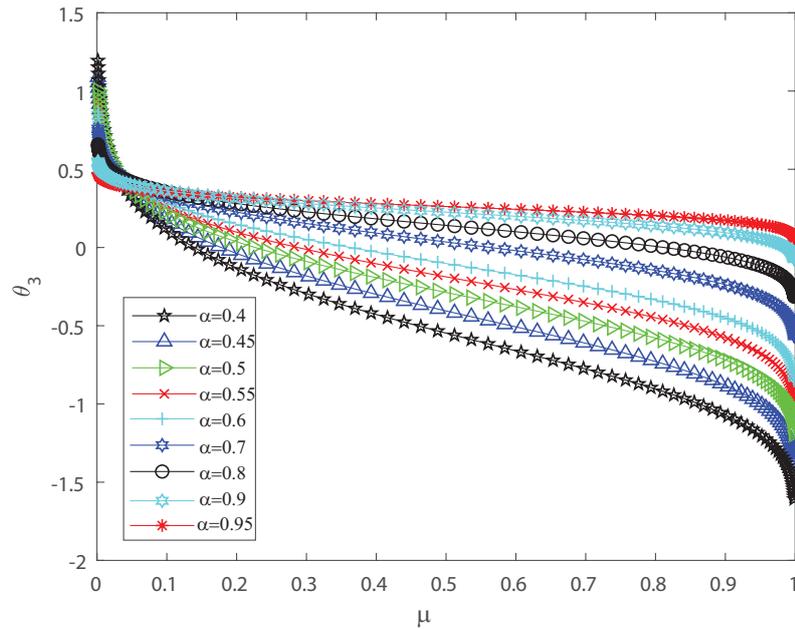


FIGURA 8.2. Coordenada θ_3 versus la tasa de disparo μ , para diferentes valores de la correlación de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$. θ_3 decrece de forma no lineal a medida que la tasa de disparo μ aumenta.

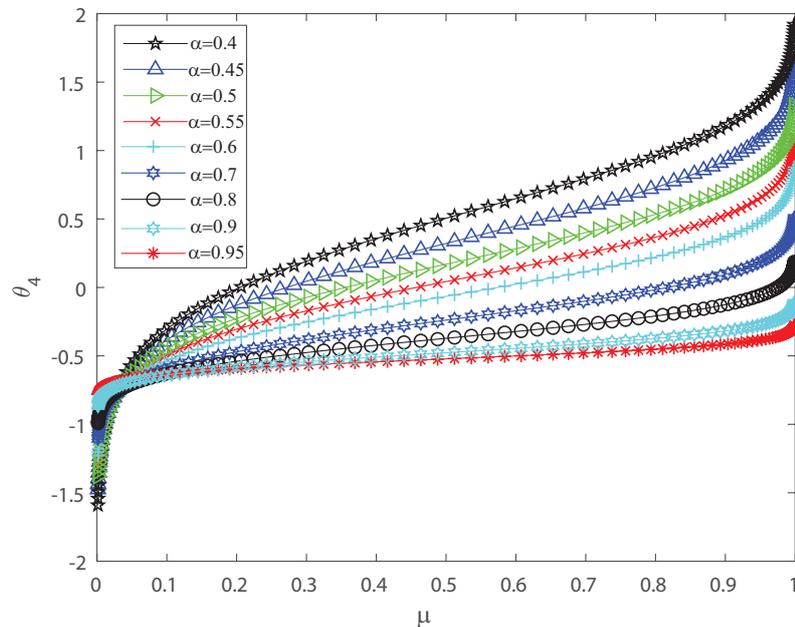


FIGURA 8.3. Coordenada θ_4 versus la tasa de disparo μ , para diferentes valores de la correlación de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$. θ_4 crece de forma no lineal a medida que la tasa de disparo μ aumenta.

han demostrado ser importantes para la caracterización del modelo DG, que se caracteriza por las estimaciones de los cumulantes mostrados en la ec. 8.2.3 y la ec. 8.2.4 [12, 164, 163]. Este modelo se ha utilizado ampliamente para generar pronósticos cuantitativos sobre cómo las desviaciones de los modelos de pares se basan en entradas neuronales de tipo gaussianas normales, y para crear un conjunto de neuronas con trenes de disparos con

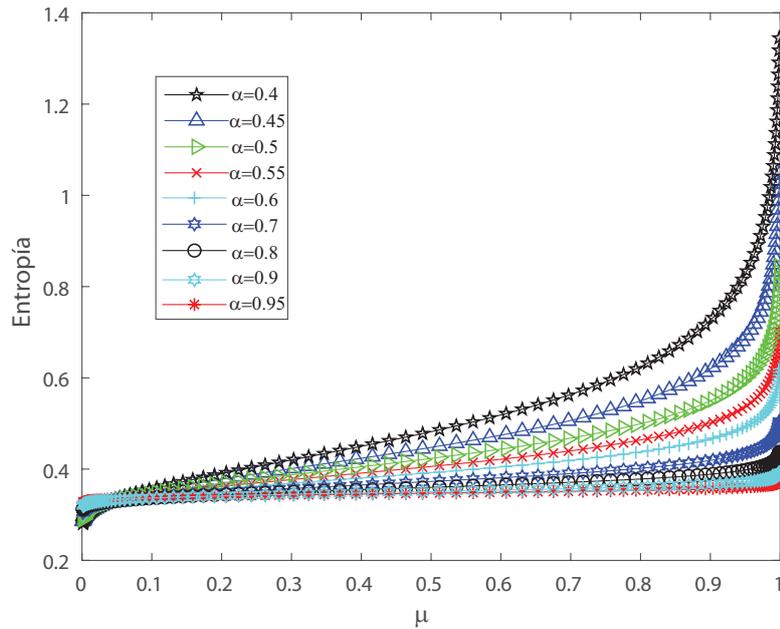


FIGURA 8.4. Entropía de Shannon versus la tasa de disparo μ , para diferentes valores de la correlación de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$.

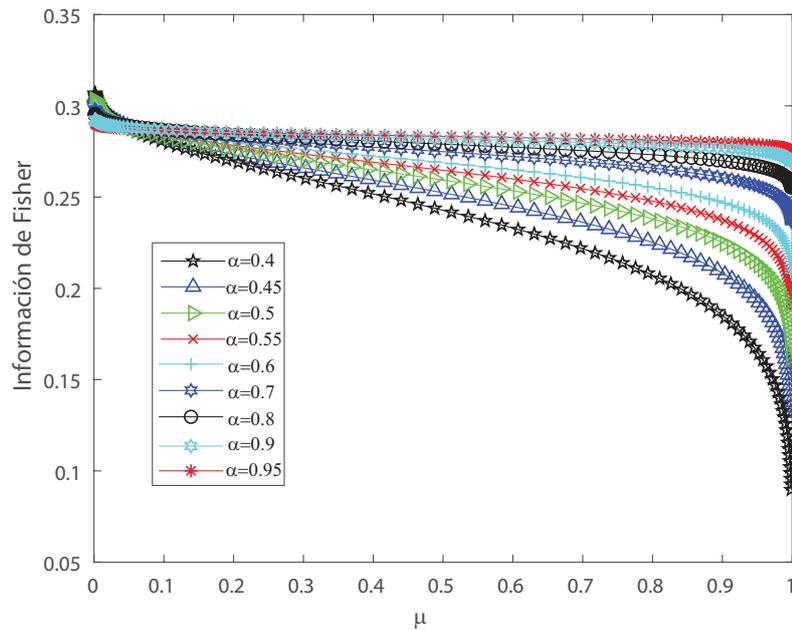


FIGURA 8.5. Información de Fisher versus la tasa de disparo μ , para diferentes valores de la correlación de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$.

estadísticas de pares y medias determinadas [12, 164, 163]. Sin embargo, el efecto de los cumulantes de orden superior también debe tenerse en cuenta [12, 164, 163], y la idea principal aquí es obtener una mayor comprensión de la dinámica neuronal al extender este enfoque a órdenes superiores. Así, en la siguiente sección, realizamos una extensión del modelo DG para obtener una imagen más clara del papel de las correlaciones de alto orden en la dinámica de la red neuronal.

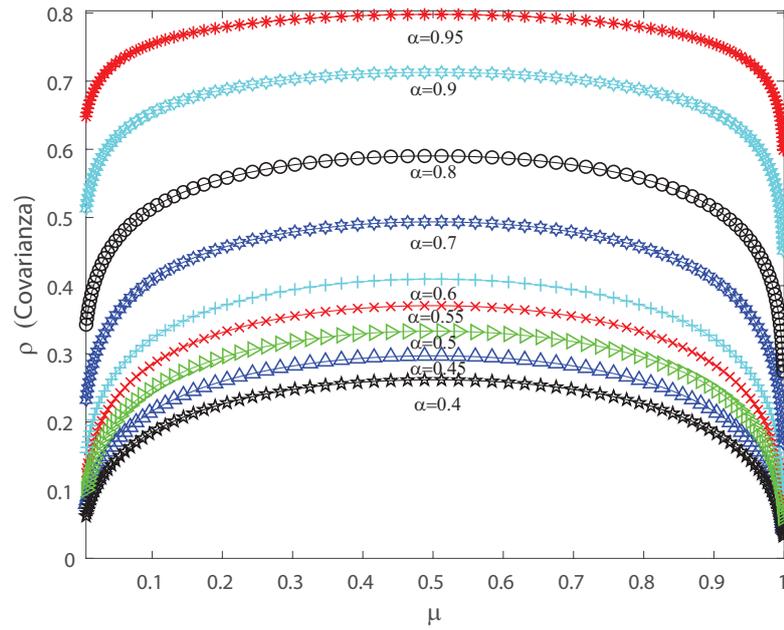


FIGURA 8.6. Covarianza ρ como función de la tasa de disparo media de la población, μ , para diferentes valores de la correlación de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$.

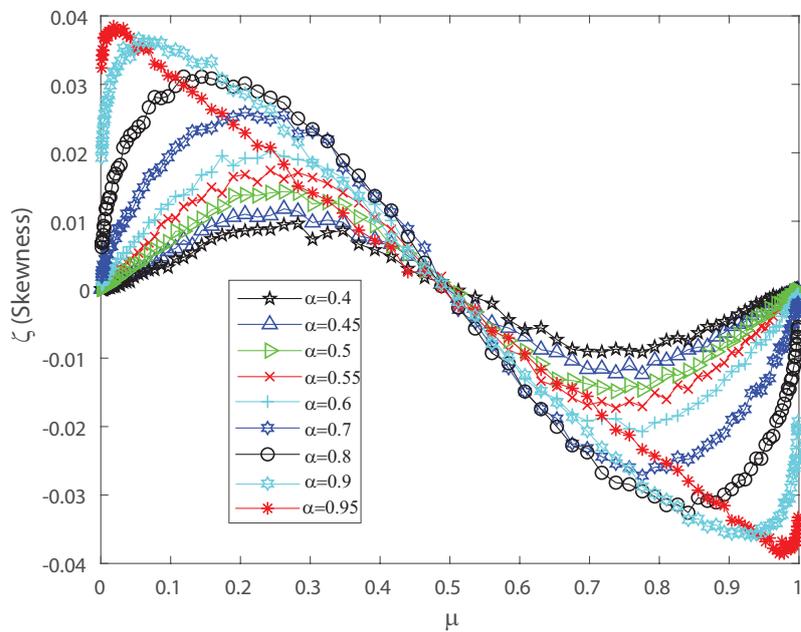


FIGURA 8.7. Skewness ζ como función de la tasa de disparo media de la población, μ , para diferentes valores de la correlación de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$.

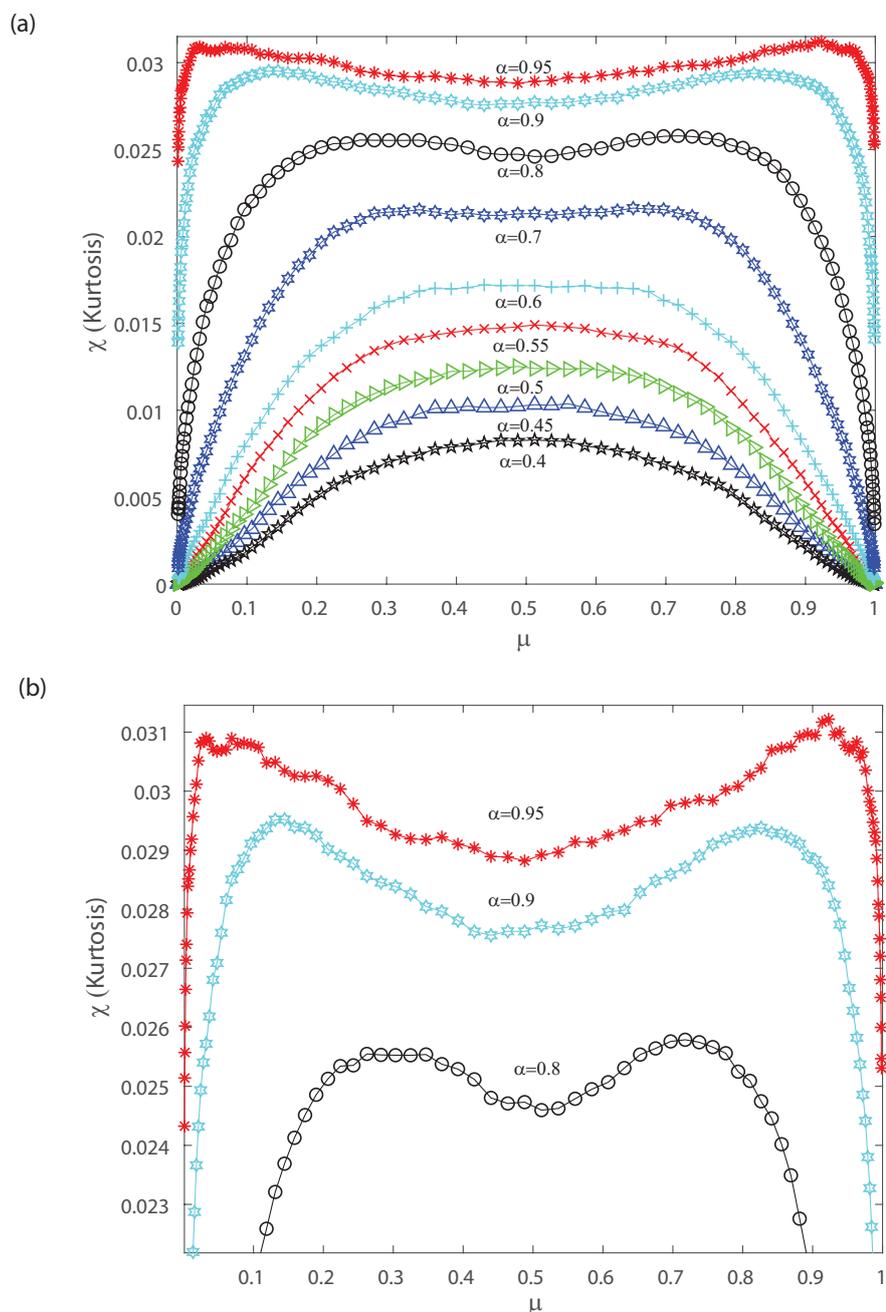


FIGURA 8.8. Kurtosis χ como función de la tasa de disparo media de la población, μ . (a) Consideramos valores de la correlación de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$. (b) Zoom de la figura superior para $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$.

8.4 Correlaciones de alto orden y transición de fase

El modelo gaussiano dicotomizado imita la acción de disparo de la población al producir ejemplos gaussianos multivariados y umbralizarlos [12, 164, 163]. A diferencia de la mayoría de los modelos de máxima entropía, podemos fijar las tasas de disparo del modelo DG para crear actividad similar a las mediciones de tipo cortical. Se ha demostrado que las correlaciones son importantes para la caracterización del modelo DG ya que genera estadísticas densas de orden superior y puede replicar correlaciones de disparos de orden superior [12, 164, 163]. Nuestro objetivo es mostrar que una cuantificación adecuada del

tercer y cuarto momento de la distribución de disparos es útil para caracterizar y, en algunos casos, anticipar un cambio en el comportamiento de los disparos de la población. Esto significa que la skewness y la kurtosis son importantes, no solo en el caso teórico, sino también en la caracterización de conjuntos neuronales en la corteza cerebral. Consideremos que la población neural es un conjunto totalmente homogéneo; todos los parámetros que representan las propiedades de las neuronas individuales y las interacciones entre cualquier conjunto de neuronas no dependen de la identidad precisa de las neuronas consideradas, solo de la cantidad de neuronas consideradas. En las simulaciones actuales consideramos una población de 50 neuronas dentro del modelo DG. Para realizar una caracterización adecuada del segundo, tercer y cuarto momento de la distribución de recuento de disparos en la salida tomamos varios valores para la covarianza en las entradas. La fig. 8.6 demuestra que este modelo tiene una conexión notable entre las correlaciones de pares ρ versus la tasa de disparo μ , que es probable que se encuentre en conjuntos neuronales, y muestra que el coeficiente de correlación de pares ρ aumenta monótonamente con la tasa de disparo hasta $\mu = 0,5$. La fig. 8.6 muestra un máximo en $\mu = 0,5$ y hemos seleccionado varios valores de las correlaciones de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$. La fig. 8.7 muestra la skewness ζ como función de la tasa media de disparo μ de la población neuronal considerando varios valores de las correlaciones de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$. Notemos de la fig. 8.7 que la skewness cambia su comportamiento para $\mu = 0,5$, y presenta un máximo para bajas tasas de disparo y un mínimo cuando se considera una tasa de disparo muy alta. La fig. 8.8(a) muestra la kurtosis χ versus la tasa media de disparo para los diferentes valores de las correlaciones de entrada $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,45$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,55$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,95$. Vemos en la fig. 8.8(a) que existe un cambio en la forma de la kurtosis para valores de la correlación de entrada α mayor que 0,7. La kurtosis muestra un mínimo local en $\mu = 0,5$ para valores de α mayores a 0,7. La fig. 8.8(b) representa un zoom de la fig. 8.8(a), y muestra que cuando α es igual a 0,8, 0,9 y 0,95 la kurtosis de la distribución muestra un comportamiento bimodal. Debajo de $\alpha = 0,7$ la kurtosis es unimodal pero para valores más altos, la kurtosis muestra un comportamiento bimodal con los dos picos que indica una simetría rota debido a una transición de fase inducida. Es decir el cumulante de cuarto orden se vuelve altamente sugerente de que aparecen fluctuaciones de largo alcance para valores críticos de α entre 0,8 y 0,95. Debajo de estos valores de α , el máximo de la kurtosis ocurre para $\mu = 0,5$ para el cual muestra un único pico. Los resultados anteriores son similares para diferentes medias h en las entradas. Notemos que las interacciones de pares en las entradas mayores a $\alpha = 0,7$ corresponden a una skewness y kurtosis positivas máximas para valores muy bajos de μ . Al contrario, tomar una tasa de disparo μ cercana al máximo, combinada con interacciones de pares en las entradas mayores que $\alpha = 0,7$ corresponde a una skewness mínima (negativa) y una kurtosis positiva (máxima) en las salidas. El comportamiento bimodal para la kurtosis parece indicar que pueden coexistir dos estados con un máximo de kurtosis que se acompañan con una skewness máxima o mínima. Esto sugiere que podría estar ocurriendo una transición de fase y que los cumulantes de tercer y cuarto orden podrían ser de ayuda para caracterizarla. A continuación, para obtener una mayor comprensión de la naturaleza de estos cumulantes, los estimamos en el límite asintótico.

8.4.1 Densidad de probabilidad asintótica de los disparos

Para calcular los cumulantes de orden superior en el límite de un número infinito de neuronas, consideremos un modelo de población homogénea con un número n de neuronas como en la Ref. [163]. Cada neurona tiene una tasa de disparo μ y covarianza de pares constante ρ . Obtenemos muestras X del modelo al dicotomizar una Gaussiana latente U con media h , varianzas unidad y covarianza de pares $\alpha > 0$ [164, 163]. Descomponemos la gaussiana U en tres partes: la constante correspondiente a la media, una gaussiana independiente multidimensional V con media cero y una distribución gaussiana univariada ε con media cero y varianza 1:

$$\begin{aligned} U &\sim N(h, \Lambda) \text{ donde } \Lambda = I_n(1 - \alpha) + \alpha 1_n 1_n^T, \\ U &= h + \sqrt{1 - \alpha}V + \sqrt{\alpha}\varepsilon 1_n, \\ \text{donde } V &\sim N(0, I_n) \\ \text{y } \varepsilon &\sim N(0, 1). \end{aligned}$$

1_n es el vector unitario, formado por todos unos. Tal grupo de neuronas se caracteriza completamente por la distribución de recuento de disparos de la población [12, 164, 163]. Sea k la cantidad de disparos en la población, y $r = k/n$ la proporción de neuronas disparando. La probabilidad de tener k disparos es $Q_{DG}(k) = P_{DG}(k)/\binom{n}{k}$ [164, 163]. Entonces, la distribución de recuento de disparos es

$$\begin{aligned} P_{DG}(X = x) &= \int_u P(X = x|u)p(u)dz \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \phi_{\alpha}(\varepsilon)P(X = x|\varepsilon)d\varepsilon \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \phi_{\alpha}(\varepsilon) \prod_{i=1}^n P(X_i = x|\varepsilon)d\varepsilon \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \phi_{\alpha}(\varepsilon) \prod_{i=1}^n (1 - L(\varepsilon))^{1-x_i} L(\varepsilon)^{x_i} d\varepsilon \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \phi_{\alpha}(\varepsilon) (1 - L(\varepsilon))^{n-k} L(\varepsilon)^k d\varepsilon \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} \phi_{\alpha}(\varepsilon) \exp(nW(\varepsilon))d\varepsilon \end{aligned}$$

$$\text{donde } W(\varepsilon) = r \log L(\varepsilon) + (1 - r) \log L(-\varepsilon)$$

$$\text{con } L(\varepsilon) = P(u_i > 0|\varepsilon)$$

$$\begin{aligned} &= P\left(V_i > -\frac{\varepsilon + h}{\sqrt{1 - \alpha}}\right) \\ &= \Phi\left(\frac{\varepsilon + h}{\sqrt{1 - \alpha}}\right). \end{aligned}$$

Aquí $\phi_{\alpha}(\varepsilon)$ es la función de densidad de probabilidad de una gaussiana unidimensional con media 0 y varianza α [164, 163]. Φ es la función cumulativa de una gaussiana unidimensional estándar.

Para grandes tamaños de población n , podemos usar la aproximación de punto silla en la última integral. Luego de algunos cálculos (para más detalles ver Refs. [164, 163]) llegamos a la distribución de disparos asintótica continua $f(r)$:

$$f(r) = \sqrt{\frac{1-\alpha}{\alpha}} \exp\left(\frac{h^2}{2-4\alpha}\right) \exp\left(-\frac{(1-2\alpha)(\Phi^{-1}(r) - \frac{h\sqrt{1-\alpha}}{1-2\alpha})^2}{2\alpha}\right).$$

Luego usamos $f(r)$ para estimar el cumulante de pares asintótico ρ , la skewness ζ y la kurtosis χ de la distribución.

Las figuras 8.9(a), (b) y (c) muestran las estimaciones asintóticas de los cumulantes. El límite asintótico tiene un comportamiento similar a las simulaciones previas del modelo DG considerando un número finito de neuronas. Esto reafirma los resultados de la sección previa. En lo que sigue investigaremos cómo las correlaciones de alto orden en las salidas pueden inducir criticalidad en el sistema neuronal. La función de partición tiene una discontinuidad en $\alpha = 1/2$. Entonces, el punto de transición está en $\alpha = 1/2$, independientemente de la media h de la gaussiana latente. Para $\alpha < 1/2$ la distribución es unimodal, mientras para $\alpha > 1/2$ la distribución es bimodal. Luego, consideramos la capacidad calorífica y el cumulante de cuarto orden en función de la temperatura. Para poder hacerlo, calculamos el calor específico y el cumulante de Binder usando ideas de la Ref. [164]. Dada la distribución del modelo $P(x)$, la extensión a cualquier temperatura $T = 1/\beta$ es $P_\beta(x) = P(x)^\beta/Z_\beta$. Entonces, la distribución de disparos está dada por $P_\beta(k) = n \exp(n(1-\beta)\eta(r)) \frac{P(k)^\beta}{Z_\beta}$, donde $\eta(r) = -r \log(r) - (1-r) \log(1-r)$.

Es útil calcular la tasa de entropía $h_{DG} = \frac{1}{n} H(x)$ de la variable X . Como se muestra en la Ref. [164, 163], el resultado para grandes poblaciones es:

$$h_{DG} \approx \int_0^1 f_\beta(r) \eta(r) dr,$$

donde el subíndice β indica la dependencia con la temperatura. Tomando en cuenta que el calor específico es $c = Var[\log(P_\beta(x))]/n$, y que estamos en el límite de grandes n , el término dominante en c es [164, 163]:

$$c \approx n \int_0^1 f_\beta(r) (\eta(r) - h_{DG})^2 dr.$$

Podemos usar la misma idea para calcular el cumulante de cuarto orden. Mostramos aquí la derivación paso a paso. Primero, definimos el cumulante de cuarto orden $\nu_4 = \sum_x P_\beta(x) (\log(P_\beta(x)) - E[\log(P_\beta(x))])^4$. Usando el hecho de que la suma sobre x puede reemplazarse por una suma sobre k (debido a que las neuronas son idénticas), $\sum_x = \sum_k \binom{n}{k}$, y que $P_\beta(x) = P_\beta(k)/\binom{n}{k} \approx \frac{f_\beta(r)}{n}/\binom{n}{k}$, el cumulante de cuarto orden es:

$$\nu_4 \approx \sum_k \frac{f_\beta(r)}{n} \left(\log\left(\frac{f_\beta(r)}{n}\right) - \log\left(\binom{n}{k}\right) + H_n \right)^4.$$

Definiendo $n \eta(r) = \binom{n}{k} = \binom{n}{nr}$, usando la aproximación de Stirling para el coeficiente binomial, y aproximando $\frac{\sum_k}{n} \approx \int_0^1 dr$, llegamos a:

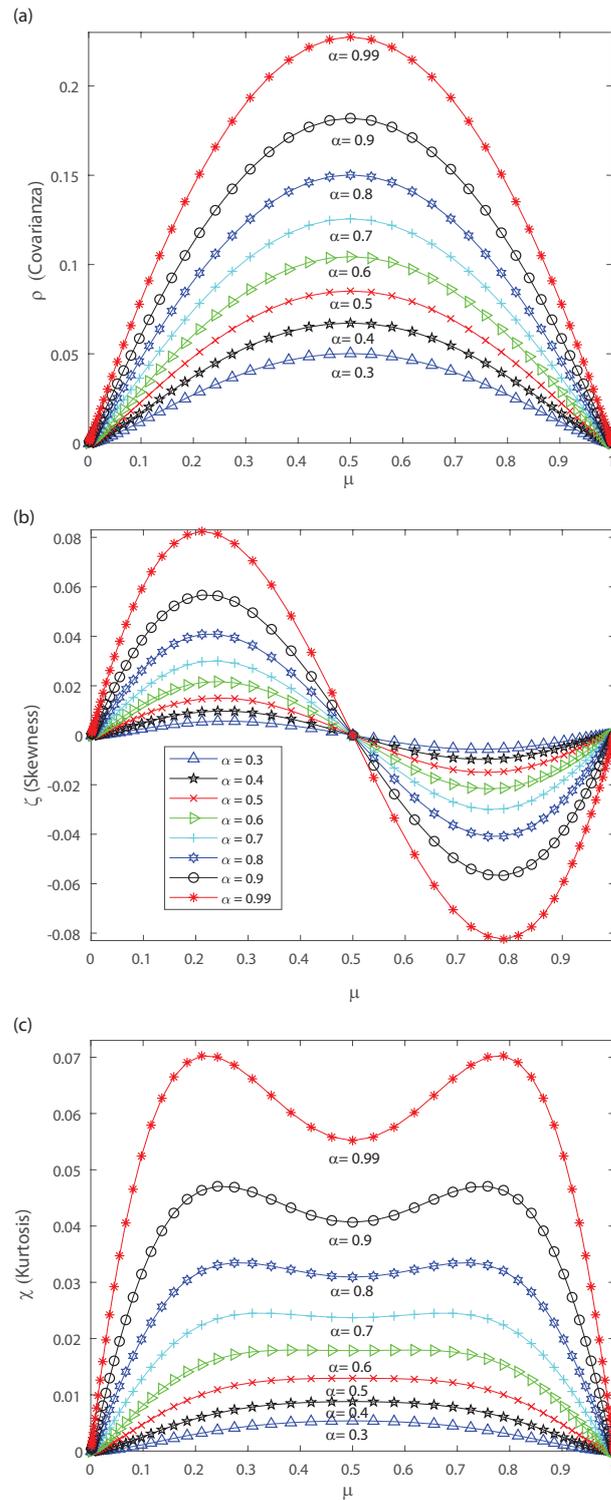


FIGURA 8.9. Estimaciones asintóticas de los cumulantes del modelo DG. Consideramos varios valores de las correlaciones de entrada $\alpha = 0,3$, $\alpha = 0,4$, $\alpha = 0,5$, $\alpha = 0,6$, $\alpha = 0,7$, $\alpha = 0,8$, $\alpha = 0,9$ y $\alpha = 0,99$. (a) Covarianza ρ versus la tasa de disparo media μ . (b) Skewness ζ versus la tasa de disparo media μ . (c) Kurtosis χ versus la tasa de disparo media μ .

$$\begin{aligned}
 \nu_4 &\approx \int_0^1 f_\beta(r) (\log f(r) - \log n - n\eta(r) + nh_{DG})^4 dr \\
 &= \int_0^1 f_\beta(r) \left(\log \frac{f(r)}{n} - n(\eta(r) - h_{DG}) \right)^4 dr
 \end{aligned}$$

En el límite de grandes poblaciones el término lineal con n es el que domina, con lo cual:

$$\nu_4 = n^4 \int_0^1 f_\beta(r) (\eta(r) - h_{DG})^4 dr$$

Recordando que el cumulante de segundo orden es $\nu_2 = Var[\log(P_\beta(x))] = nc$ y teniendo el cumulante de cuarto orden, podemos definir el cumulante de Binder como [36, 35, 10, 9]:

$$\nu = 1 - \frac{\nu_4}{3\nu_2^2}$$

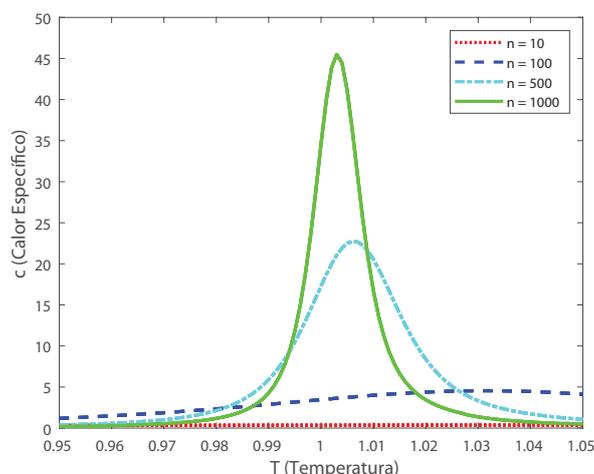


FIGURA 8.10. Calor específico como función de la temperatura para varios valores del tamaño de la población n .

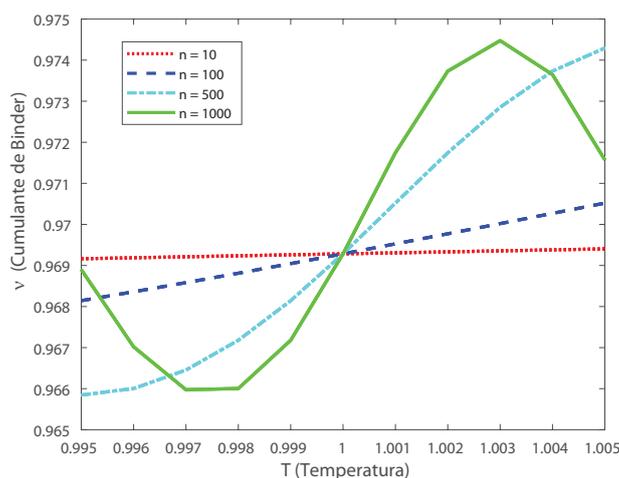


FIGURA 8.11. Cumulante de Binder como función de la temperatura para varios valores de n . Podemos ver claramente, incluso para valores bajos de la población ($n = 10$) el cruce entre las curvas en la temperatura crítica $T = 1$.

Sobre la base de estas estimaciones podemos explorar, como en la Ref. [163], las propiedades de escala de la población en función de la temperatura. En este caso, el momento de cuarto orden también es importante, ya que nos permite calcular el cumulante de Binder. [36, 35, 10, 9]. Este cumulante es una forma robusta en la que se puede obtener la

temperatura crítica de un sistema, encontrando los puntos de cruce entre esta función para varios tamaños de población [36, 35, 10, 9]. En la fig. 8.10, mostramos el cumulante de Binder en función de la temperatura, y se observa, como es de esperar, que el punto crítico se encuentra en $T = 1$. Este cumulante está menos sesgado en la temperatura que el calor específico, mostrado en la fig. 8.11, lo que hace que sea una buena cantidad para estudiar cuando uno hace un análisis de escala de tamaño finito en un sistema con una transición de fase crítica. Por lo tanto, al calcular el cumulante de Binder, que no depende de la cantidad de neuronas en el punto de transición, mostramos que el sistema presenta una transición de fase de segundo orden. Se obtienen resultados similares para el cumulante de Binder utilizando la estimación numérica del segundo y cuarto cumulante presentado anteriormente. El hallazgo actual enfatiza la relevancia de estimar los términos de orden superior, ya que los momentos de los modelos propuestos captan la dinámica de la red interconectada de neuronas a través de la estimación del cumulante de Binder. Para el modelo DG probamos, a través de la estimación del cumulante de orden superior, la existencia de una transición de fase de segundo orden.

8.5 Discusión y Conclusiones

Las principales propiedades notables de los conjuntos neuronales es que están acoplados globalmente. Si bien se sabe desde hace bastante tiempo que las neuronas no disparan de manera autónoma, las primeras estimaciones de sus contribuciones cooperativas de conectividad estructural y funcional se describieron inicialmente utilizando modelos de correlaciones de pares (tipo Ising) [246, 270, 251]. En particular, el modelo de Ising en el marco del principio de máxima entropía se ha asociado con una cierta correlación entre pares de neuronas en la retina [246, 270, 251]. A medida que experimentalmente la población registrada se aumentó a decenas o muchas neuronas, resultó ser claro que los modelos de pares son inadecuados en muchos casos [186, 233, 197, 198, 94]. Sin embargo, se ha demostrado que estas intrincadas correlaciones se ajustan progresivamente por el estímulo [198] y que pueden afectar las propiedades del código neuronal [186].

Por un lado, Staude *et al.* [261, 262] en lugar de estimar directamente un determinado parámetro de correlación, calculan la inferencia basada en el cumulante de correlaciones de orden superior (CuBIC) para inferir un límite inferior en un conjunto de datos neuronales dado en el orden de correlación. Por otro lado, se ha demostrado que al modelar el comportamiento colectivo de los sistemas biológicos, surgido de datos reales, el sistema se encuentra balanceado cerca de un punto extremadamente raro en su espacio de parámetros: un punto crítico [187]. Los cambios en las conexiones de los tripletes pueden mejorar la codificación si esas correlaciones dependen de los estímulos, y es a través de la skewness que las correlaciones de tripletes inducen en las distribuciones respuestas neuronales de toda la población [53]. Además, hallazgos recientes han demostrado la relevancia de la kurtosis en la distribución de disparos [174], y se ha demostrado recientemente que la kurtosis es un descriptor de las propiedades de escala de una población de neuronas [40]. Las correlaciones más altas son de hecho importantes para entender las avalanchas neuronales [291] e incluso el silencio sincrónico, o la coactivación de las neuronas, que es una evidencia omnipresente de correlaciones de orden superior [249]. Por lo tanto, evaluar la medida precisa de las correlaciones de pares, tripletes y cuádrupletes puede ser de gran ayuda para describir importantes propiedades funcionales de la corteza.

En este capítulo mostramos, utilizando el formalismo de Amari en el modelo de DG, que el término de tercer orden proporciona una fuerte inhibición de la actividad general de las redes de neuronas, mientras que el término de cuarto orden para las contribuciones excitatorias en la distribución de probabilidad proporciona una idea de que las correlaciones de orden superior no deben ser desatendidas. Luego de ello, extendimos el modelo DG [12, 164, 163, 291] y para implementar esto estimamos la skewness y la kurtosis de la población simulada mientras cambiamos los parámetros de entrada de la población, es decir, las correlaciones de las entradas de la distribución gaussiana. En el presente estudio, tomamos en cuenta todos los órdenes, ya que es importante tener en cuenta que los sistemas neuronales funcionan cerca de transiciones de fase para mejorar la transmisión de información en la corteza [45]. El modelo DG extendido nos permite emular la actividad de la corteza neuronal, pero es a través de los cumulantes de orden superior que la estimación del cumulante de Binder nos permite proporcionar evidencia que demuestra que esta red neuronal realista muestra una transición de fase de segundo orden. Más importante aún, demostramos usando el modelo DG extendido que las correlaciones de orden superior son los mecanismos responsables de ajustar la red neuronal hacia el estado crítico. Nuestros hallazgos muestran, por un lado, que las interacciones de pares altos en las entradas podrían ser suficientes para generar un cumulante de tercer y cuarto orden en el que una skewness y una kurtosis positivas pueden inducir al sistema a un “estado inactivo” [61, 276, 60, 68, 69]. Por otro lado, las interacciones de pares altos en las entradas pueden producir un cumulante de tercer y cuarto orden en el que una skewness negativa y una kurtosis positiva pueden inducir al sistema a un “estado activo” [61, 276, 60, 68, 69]. Por lo tanto, si la cantidad de correlaciones de pares en las entradas es lo suficientemente alta, siempre existe una probabilidad distinta de cero que el sistema pase de un estado inactivo a uno activo, al inducir un cambio en el signo de la skewness y aprovechar la forma bimodal de la kurtosis. De hecho, el cumulante de cuarto orden reducido o el cumulante de Binder nos permite mostrar que un cumulante bimodal corresponde al comportamiento crítico de una transición de fase de segundo orden.

Numerosas funciones cerebrales están optimizadas debido a que el cerebro opera entre dos fases coexistentes de orden y desorden [214]. El sistema nervioso opera cerca de una transición de fase de no equilibrio donde una gran cantidad de correlaciones de orden superior espacial y temporal son compatibles. En este capítulo, pudimos investigar la dinámica colectiva de la actividad neuronal desarrollando una extensión del modelo DG que cuantifica las contribuciones de los cumulantes de orden superior, lo que nos permite investigar las propiedades de escala del sistema. Además, al combinar diferentes técnicas que van desde la Geometría de la Información hasta un enfoque de DG extendido, investigamos las interacciones de alto orden en una red neuronal densamente conectada. Nuestro estudio actual nos permite identificar correlaciones de orden superior a dos como factores clave que determinan las transiciones de fase en el modelo DG, considerando que las correlaciones de tripletes proporcionan una restricción inhibitoria, mientras que el término de cuarto orden representa contribuciones excitatorias que representan la no-localidad de poblaciones neurales. El modelo DG emula estadísticas de orden superior y puede simular correlaciones de orden superior que se pueden registrar in vivo en áreas específicas de la corteza cerebral. En contraste con los modelos de máxima entropía, podemos elegir la tasa de disparo en el modelo DG para emular un patrón estadístico cortical y que produce el

mismo cumulante de pares, tripletes y cuádrupletes cuantificados por ρ , ζ y χ , respectivamente. Usando la simulación del modelo DG encontramos una relación no monótona entre las correlaciones de orden superior de salida y la tasa de disparo, lo que nos motiva a investigar el comportamiento de las fluctuaciones críticas por medio del cumulante de Binder. Por lo tanto, la existencia de un marco apropiado para estimar la cantidad exacta de correlaciones que los momentos de pares, tripletes y cuádrupletes llevan sobre la distribución conjunta de disparos en el modelo DG es de máxima relevancia para comprender mejor las propiedades emergentes del procesamiento cortical. Es importante destacar que nuestros descubrimientos demuestran que una gran cantidad de correlaciones por pares en las entradas pueden producir un tercer y un cuarto cumulante que conduce a un marco con dos escenarios diferentes, uno con una tasa de disparo muy baja (estado inactivo) y otro con una tasa de disparo muy alta (estado activo). Por lo tanto, las herramientas de la DG ampliadas se pueden usar para investigar más a fondo la complejidad de las diferentes respuestas dinámicas dentro de las poblaciones neuronales de la corteza cerebral.

En el capítulo siguiente consideraremos el efecto de considerar inputs similares a los gaussianos, pero con una cierta deformación que resulta en una asimetría de la distribución de inputs de la población. Llamaremos a este modelo el de Gaussiana Dicotomizada con skewness, cuya distribución de entrada será la skew-Gaussiana cerrada.

Modelos estadísticos de poblaciones neuronales: Extensiones a modelos asimétricos

Generalmente se asume que las variables cerebrales funcionales y estructurales, como las tasas de disparo de neuronas individuales o la descarga sincrónica de poblaciones neuronales, tienen una distribución de entrada en forma de campana. Sin embargo, en muchos niveles fisiológicos y anatómicos del cerebro, la distribución de numerosos parámetros de hecho está fuertemente sesgada con una cola pesada, lo que sugiere que las distribuciones sesgadas son fundamentales para la organización del cerebro [49]. En este capítulo introduciremos una modificación al modelo del capítulo 8, donde en lugar de entradas simétricas cuya distribución es gaussiana, las entradas sigan una distribución gaussiana deformada con una asimetría. Llamaremos skew-gaussiana a dicha distribución.

9.1 Modelo de Gaussiana Dicotomizada con skewness

9.1.1 Introducción

Es importante destacar que las poblaciones de neuronas muestran patrones de actividad sincrónica, ya que comparten entradas correlacionadas comunes. El modelo Gaussiano Dicotomizado se refiere al caso en el que estas entradas se consideran distribuidas de forma gaussiana. Presentamos una extensión del modelo de entrada gaussiana dicotomizada considerando una distribución de entrada sesgada. La asimetría (skewness) de la distribución induce una transición de primer orden en el modelo y mostramos analíticamente cómo los pequeños cambios en las entradas de correlación pueden llevar a grandes cambios en las interacciones de las salidas que conducen a una transición de fase. Más específicamente, presentamos una cuantificación exacta de la dinámica de las variables de salida de los parámetros cerebrales mediante la estimación de los diferentes órdenes de los cumulantes.

9.1.2 Distribución Skew-Gaussiana Cerrada

La distribución skew-gaussiana multivariada utilizada aquí es la introducida por González-Farías *et al.* [107]. Esta distribución fue concebida como una extensión multidimensional de la distribución normal sesgada de Azzalini y Dalla Valle [20], con la propiedad deseable de clausura bajo transformaciones lineales.

Se dice que un vector aleatorio continuo Z tiene una distribución skew-gaussiana cerrada si su función de densidad de probabilidad (PDF) está dada por [107]:

$$f_n(z; \mu, \Sigma, \Gamma) = \frac{\phi_n(z; \mu, \Sigma)}{\Phi_n(0; I + \Gamma \Sigma \Gamma^t)} \Phi_n(\Gamma(z - \mu)). \quad (9.1.1)$$

Aquí $\mu \in \mathbb{R}^{n \times 1}$, I es la matriz identidad, Σ es una matriz definida positiva, $\Gamma \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $\phi_n(\cdot; \mu, \Sigma)$ y $\Phi_n(\cdot; \Sigma)$ denota la PDF y la función de densidad acumulativa (CDF) de una distribución normal de n dimensiones con media μ y matriz de covarianza Σ [107]. El superíndice t denota transposición matricial. Para aliviar la notación escribimos $\phi_n(\cdot; 0, I)$ como $\phi_n(\cdot)$, y $\Phi_n(\cdot; 0, \Sigma)$ como $\Phi_n(\cdot; \Sigma)$. Por lo tanto, denotamos el vector Z que tiene la distribución normal cerrada sesgada (CSN) mediante: $Z \sim CSN_n(\vec{\mu}, \Sigma, \Gamma)$. Las distribuciones están graficadas en las figs. (9.1) y (9.2), para el caso unidimensional y bidimensional respectivamente.

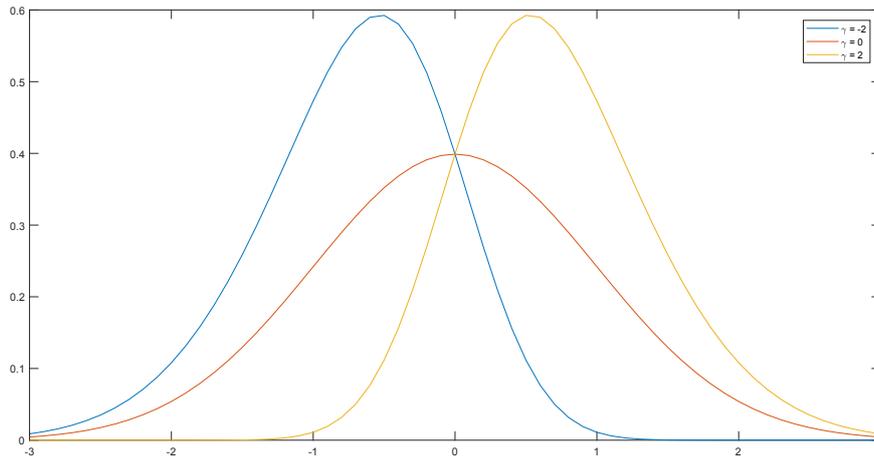


FIGURA 9.1. Distribución Gaussiana Cerrada Sesgada univariada con media $\mu = 0$, desvío estándar $\sigma = 1$ y tres valores del parámetro de skewness $\gamma = -2$ (azul, cuyo pico está más a la izquierda), 0 (roja), 2 (amarilla, cuyo pico está más a la derecha).

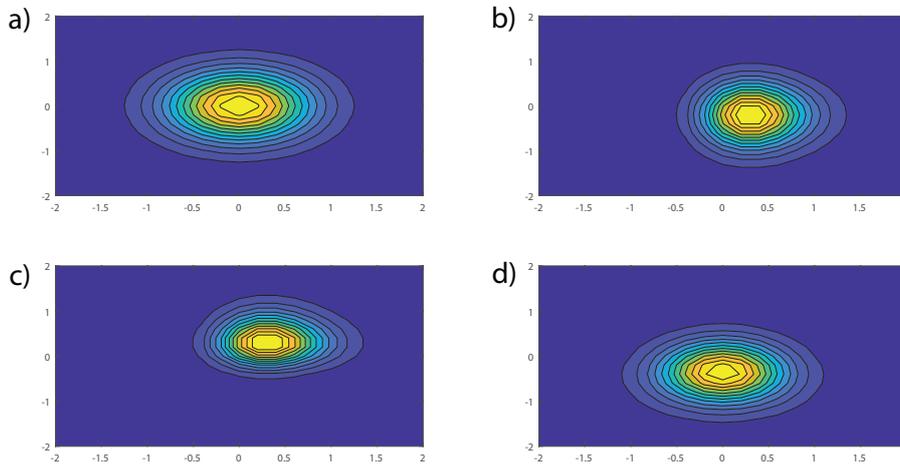


FIGURA 9.2. Distribución Gaussiana Cerrada Sesgada bivariada con media $\vec{\mu} = [0, 0]$, desvío estándar $\Sigma = [0, 3, 0; 0, 0, 3]$ y cuatro valores para la matriz de skewness: a) $\Gamma = [0, 0; 0, 0]$, b) $\Gamma = [3, 0; 0, -1]$, c) $\Gamma = [0, 3; 3, 0]$ y d) $\Gamma = [1, -1; -1, -1]$.

Hay dos propiedades importantes que usamos de esta distribución. La primera, si tenemos una colección de n variables aleatorias independientes con distribución normal sesgada, entonces la distribución conjunta de las n variables aleatorias es CSN. Entonces, el caso i.i.d. está dado por $\Sigma = \sigma^2 I$ y $\Gamma = \gamma I$. La segunda, si $Y \sim CSN_n(\vec{\mu}, \Sigma, \Gamma)$, A es una matriz constante no singular de tamaño $n \times n$ y $b \in \mathbb{R}^n$ es un vector constante,

entonces $AY + b \sim CSN_n(b + A\vec{\mu}, A\Sigma A^t, \Gamma A)$. Esta última propiedad es la clausura frente a transformaciones lineales.

9.1.3 Modelo de Skew-Gaussiana Cerrada Dicotomizada

Definamos una variable latente Z que obedece la distribución skew-gaussiana cerrada [107] y va a ser la entrada común a todas las neuronas de la población. La variable $Z \in \mathbb{R}^{n \times 1}$. Si $Z > 0$ la neurona dispara, y entonces la variable X cambia, diciéndonos cuando dispara ($X = 1$) o está en reposo ($X = 0$).

Siguiendo la definición y propiedades de la distribución skew-gaussiana cerrada [107], podemos escribir a Z como:

$$Z \sim CSN_n(\vec{\mu}, \Sigma, \Gamma), \quad (9.1.2)$$

donde el subíndice n significa que la dimensión de la variable Z es igual al número de neuronas. Aquí $\vec{\mu}$ es el vector de las medias, $\mu \in \mathbb{R}^{n \times 1}$, Σ es la matriz relacionada a la covarianza de la distribución normal, y Γ es la matriz relacionada con la asimetría de la distribución. Si tenemos una colección de n variables aleatorias independientes con distribución skew normal entonces la distribución conjunta de las n variables es skew-gaussiana cerrada. Entonces, $\Sigma = \sigma^2 I$ y $\Gamma = \gamma I$ nos da el caso i.i.d., donde I es la matriz identidad de $n \times n$. Por la propiedad de clausura bajo transformaciones lineales de la CSN, podemos escribir la variable Z como la siguiente suma:

$$Z = \vec{\mu} + \sqrt{1 - \lambda} T + \sqrt{\lambda} S e_n, \quad (9.1.3)$$

donde $T \sim CSN_n(0, \sigma_1^2 I, \gamma_1 I) \in \mathbb{R}^{n \times n}$, entonces cada $T_i \sim CSN_1(0, \sigma_1^2, \gamma_1)$, y $S \sim CSN_1(\sigma_2^2, \gamma_2) \in \mathbb{R}$. e_n es un vector en $\mathbb{R}^{n \times 1}$, y $\sigma_1, \sigma_2, \gamma_1, \gamma_2, \lambda \in \mathbb{R}$. La variable $\sqrt{\lambda} S$ sigue la distribución $CSN_1\left(0, \lambda \sigma_2^2, \frac{\gamma_2}{\sqrt{\lambda}}\right)$.

Por simplicidad, pero sin pérdida de generalidad, ponemos $\sigma_1 = \sigma_2 = 1$.

Comencemos con el cálculo de la distribución asintótica de disparo. En el caso de n finito, tenemos que:

$$P_{SDG}(X = x) = \int_z P(X = x|z) p(z) dz \quad (9.1.4)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} p_{\sqrt{\lambda} S}(s') \prod_{i=1}^n P(X_i = x_i | s') ds' \quad (9.1.5)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} p_{\sqrt{\lambda} S}(s') \prod_{i=1}^n (1 - L(s'))^{1-x_i} L(s')^{x_i} ds', \quad (9.1.6)$$

donde $L(s') = P(Z_i > |s') = P\left(T_i > -\frac{s'+\mu}{\sqrt{1-\lambda}}\right) = 1 - CDF_{T_i}\left(-\frac{s'+\mu}{\sqrt{1-\lambda}}\right)$.

En este caso, la CSN_1 se reduce a la skew-normal de Azzalini y Dalla Valle SN [20]. Ponemos $\gamma_1 = 0$ para tener todos los efectos de la asimetría condensados en un solo parámetro $\gamma = \gamma_2$. En ese caso $T_i \sim N(0, 1)$. Recordando que el comportamiento de la población está determinado por el número de neuronas disparando, $k = \|x\| = \sum_{i=1}^n x_i$, y que estamos trabajando con una población de neuronas homogénea (i.e. son todas idénticas), podemos encontrar la distribución de disparos:

$$P_{SDG}(K = k) = \quad (9.1.7)$$

$$= \binom{n}{k} P_{SDG}(X = x, \text{ donde } \|x\| = k) \quad (9.1.8)$$

$$= \binom{n}{k} \int_{-\infty}^{\infty} p_{\sqrt{\lambda}S}(s') (1 - L(s'))^{n-k} L(s')^k ds' \quad (9.1.9)$$

$$= \binom{n}{k} Q_{SDG}(k). \quad (9.1.10)$$

Definiendo la tasa de disparo normalizada $r = \frac{k}{n}$, podemos escribir $U(s') = r \log L(s') + (1 - r) \log(1 - L(s'))$, de forma de tener:

$$Q_{SDG}(k) = \int_{-\infty}^{\infty} p_{\sqrt{\lambda}S}(s') \exp(nU(s')) ds'. \quad (9.1.11)$$

Entonces, en el límite de grandes n , podemos realizar la aproximación de punto silla, y obtener:

$$Q_{SDG}(k) \approx \sqrt{\frac{2\pi}{-nU''(s'_0)}} p_{\sqrt{\lambda}S}(s'_0) \exp(nU(s'_0)). \quad (9.1.12)$$

Aquí, $L(s'_0) = r$ es el máximo de la función $L(s')$. Entonces $1 - \Phi\left(-\frac{s'_0 + \mu}{\sqrt{1-\lambda}}\right) = r$, con Φ la cumulativa de la distribución normal estándar. De esto, podemos obtener el valor $s'_0 = -\sqrt{1-\lambda} \Phi^{-1}(1-r) - \mu = \sqrt{1-\lambda} \Phi^{-1}(r) - \mu$. También, tenemos $U''(s'_0) = -\frac{L'(s'_0)^2}{r(1-r)}$, y $\exp(nU(s'_0)) = (r^r(1-r)^{1-r})^n$. Podemos determinar que $L'(s'_0) = \frac{1}{\sqrt{1-\lambda}} \phi\left(-\frac{s'_0 + \mu}{\sqrt{1-\lambda}}\right)$, con ϕ la PDF de una distribución normal estándar. Juntando todo, obtenemos:

$$Q_{SDG}(k) = \sqrt{\frac{2\pi r(r-1)(1-\lambda)}{n}} \frac{p_{\sqrt{\lambda}S}(s'_0)}{\phi\left(-\frac{s'_0 + \mu}{\sqrt{1-\lambda}}\right)} \quad (9.1.13)$$

Recordando que $\sqrt{\lambda}S \sim CSN_1\left(0, \lambda, \frac{\gamma}{\sqrt{\lambda}}\right)$, obtenemos $p_{\sqrt{\lambda}S}(s'_0) = \frac{2}{\sqrt{\lambda}} \phi\left(\frac{s'_0}{\sqrt{\lambda}}\right) \Phi\left(\frac{\gamma s'_0}{\sqrt{\lambda}}\right)$, donde ϕ y Φ son la PDF y CDF de la distribución normal estándar, respectivamente.

Ahora podemos llegar al resultado deseado: la distribución de disparos $P_{SDG}(K = k) = Q_{SDG}/\binom{n}{k}$. Haciendo la aproximación de Stirling del coeficiente binomial, $\binom{n}{k} \approx \sqrt{2\pi n} \left(\frac{n}{e}\right)^n$, llegamos a la distribución asintótica de disparo $f(r) = nP(k)$, con $r = k/n$:

$$f(r) = 2\sqrt{\frac{1-\lambda}{\lambda}} \frac{\phi\left(\frac{s'_0/\sqrt{\lambda}}{\sqrt{\lambda}}\right)}{\phi(\nu)} \Phi\left(\gamma \frac{s'_0}{\sqrt{\lambda}}\right), \quad (9.1.14)$$

con $\nu = \Phi^{-1}(r)$, y $s'_0 = \sqrt{1-\lambda}\nu - \mu$. Este resultado es exactamente igual al obtenido por Macke et al. [163, 162] y por Montani et al. [185], pero con un factor de corrección inducido por la presencia del parámetro de asimetría γ . Este factor cambia considerablemente el comportamiento del modelo con la temperatura. Los gráficos están en las figs. (9.3), (9.4). Puede observarse que el parámetro de skewness favorece los estados de reposo o disparo, dependiendo de su signo, positivo o negativo, respectivamente. En el caso de tener una distribución bimodal, como en la fig. (9.4), el parámetro de skewness puede favorecer ampliamente alguno de los dos posibles estados del sistema, modificando al modelo

original (curva gruesa roja), y generando una población más sincronizada, tanto para los disparos (curva punteada naranja) como para los silencios (curva fina azul).

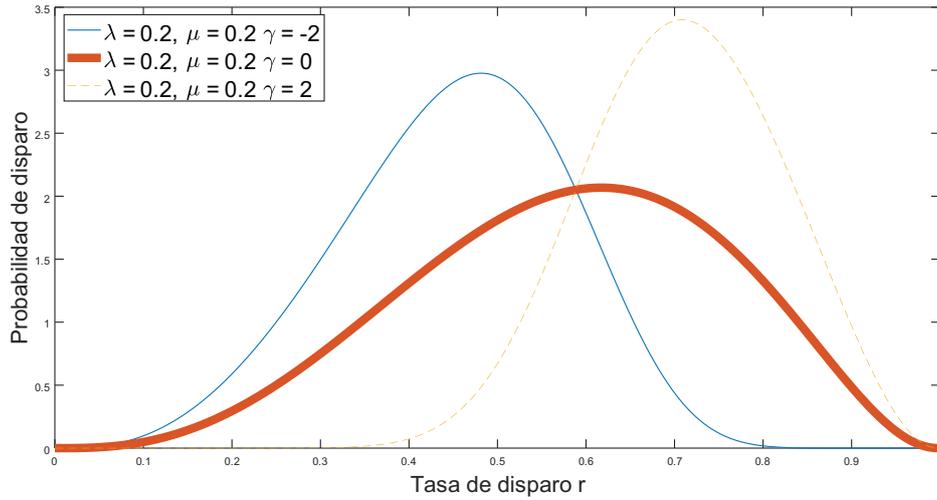


FIGURA 9.3. Distribución de disparos del modelo para $\lambda = 0,2$, $\gamma = -2$ (línea fina azul), $\gamma = 0$ (línea gruesa roja), $\gamma = 2$ (línea punteada naranja) y $\mu = 0,2$. Podemos observar que el parámetro de skewness, como es de esperar, favorece los estados de reposo o disparo, dependiendo del signo de γ . Como en el modelo DG original (i.e. con $\gamma = 0$), esta distribución es unimodal, y tiene una transición a bimodal para $\lambda = 0,5$.

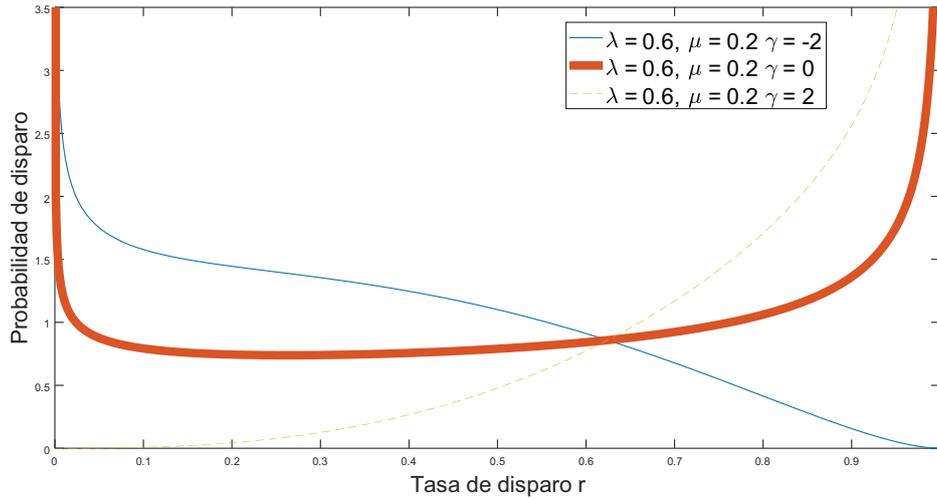


FIGURA 9.4. Distribución de disparos del modelo para $\lambda = 0,6$, $\gamma = -2$ (línea fina azul), $\gamma = 0$ (línea gruesa roja), $\gamma = 2$ (línea punteada naranja) y $\mu = 0,2$. Podemos observar que el parámetro de skewness, como es de esperar, favorece los estados de reposo o disparo, dependiendo del signo de γ . Como en el modelo DG original (i.e. con $\gamma = 0$), esta distribución es bimodal. Sin embargo, puede favorecer ampliamente alguno de los estados del sistema, de disparo o de reposo, dependiendo del signo del parámetro de skewness.

9.1.4 Dependencia del modelo con la temperatura

Primero que todo, reescribamos la distribución $f(r)$ como:

$$\frac{1}{Z_{SDG}} \exp \left(-\frac{1}{2} \frac{(1-2\lambda) \left(\nu - \frac{\mu\sqrt{1-\lambda}}{1-2\lambda} \right)^2}{\lambda} \right), \quad (9.1.15)$$

con $Z_{SDG} = \frac{1}{2\Phi\left(\frac{\gamma}{\sqrt{\lambda}}(\nu\sqrt{1-\lambda}-\mu)\right)} \exp\left(-\frac{\mu^2}{2(1-2\lambda)}\right) \sqrt{\frac{\lambda}{1-\lambda}}$. Aquí, $\nu = \Phi^{-1}(r)$.

Siguiendo las ideas de las refs. [163, 162, 164, 270], podemos escribir la distribución para cualquier modelo $P(x)$ en la temperatura $T = 1/\beta$ como $P_\beta(x) = \frac{P(x)^\beta}{Z_\beta}$. Tomando en cuenta que $P(x) = \frac{P(k)}{\binom{n}{k}} = \frac{f(r)/n}{\binom{n}{k}}$, para grandes n la distribución asintótica de disparos en la temperatura $T = 1/\beta$ es $f_\beta(r) = \frac{n}{Z_\beta} \exp(n(1-\beta)\eta(r))P(rn)^\beta$, con Z_β un factor de normalización y $\eta(r) = -r \log(r) - (1-r) \log(1-r)$. La temperatura aquí actúa como una manera de probar una dirección en el espacio de parámetros de los modelos posibles, y no es una temperatura física; el objetivo es ver cuándo existe algo especial acerca del modelo (para $T = 1$) [271]. Podemos ver el efecto del parámetro β en las figs. (9.5) y (9.6) para dos valores del parámetro de entrada λ : 0,2 y 0,6. El parámetro de la temperatura representa entonces una modificación global a las correlaciones, para explorar el comportamiento del modelo en un entorno del parámetro de correlación λ .

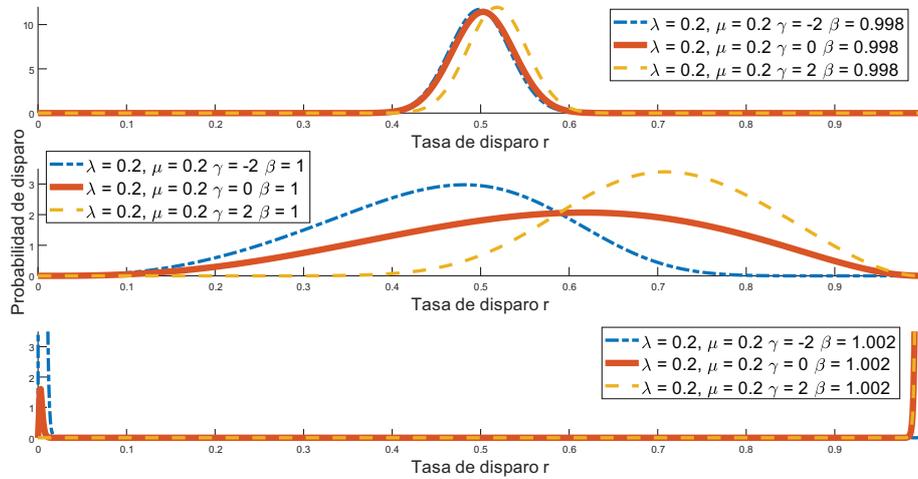


FIGURA 9.5. Tasa de disparo para el modelo con temperatura para $\lambda = 0,2$, $\gamma = -2, 0, 2$, $\mu = 0,2$ y $\beta = 0,998, 1, 1,002$. Podemos observar en la última fila que el máximo se mueve hacia cero o uno, dependiendo del signo de γ . Esto corresponde a una transición de fase de primer orden en el modelo, inducida por el parámetro de skewness.

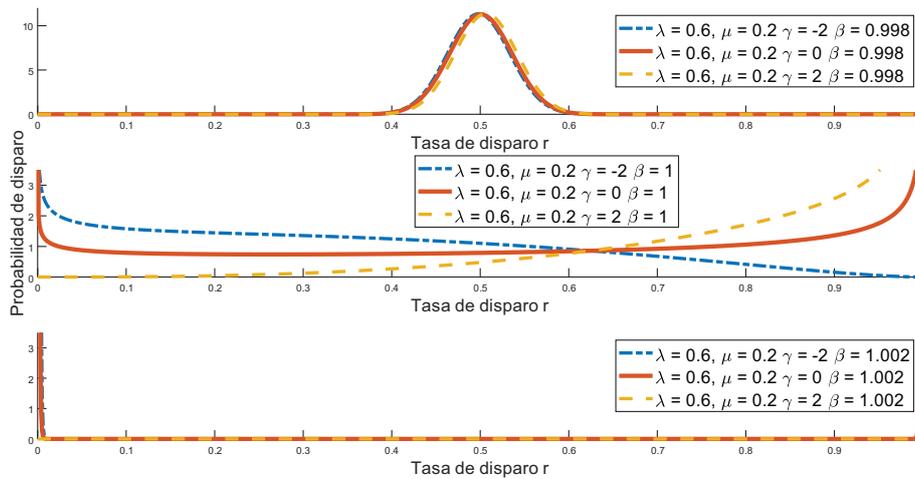


FIGURA 9.6. Tasa de disparo para el modelo con temperatura para $\lambda = 0,6$, $\gamma = -2, 0, 2$, $\mu = 0,2$ con $\beta = 0,998, 1, 1,002$.

También podemos observar el comportamiento de disparo de la población en los raster plots de la fig. (9.7). Para ello simulamos directamente el modelo: muestreamos n valores

de una distribución skew-gaussiana, y umbralizamos las muestras. Si los valores muestreados son mayores que cero, la neurona dispara, y se grafica como un punto en la fila correspondiente. Este procedimiento se repite para cada paso temporal, que corresponde a cada columna en el raster plot. Se observa que el aumento de la temperatura genera que la población pase de un estado de disparos más aleatorio, para $\beta < 1$, a un patrón donde las neuronas disparan sincrónicamente, o están en silencio, para $\beta > 1$.

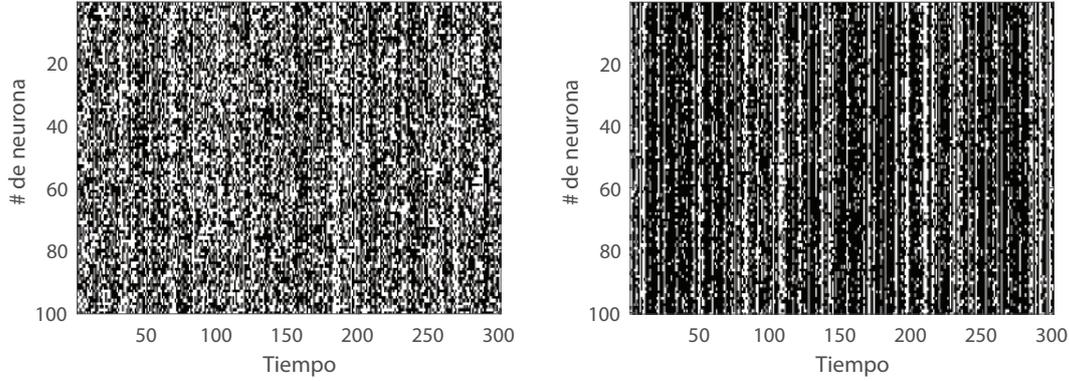


FIGURA 9.7. Raster plot para $\beta = 0,95$ (izquierda) y $\beta = 1,05$ (derecha). Cada fila representa una neurona, y cada punto representa un disparo de la misma. El efecto de la temperatura en el modelo es modificar las correlaciones, para explorar el comportamiento del modelo en un entorno del parámetro de correlación λ .

Al igual que en el capítulo anterior, podemos caracterizar mejor el comportamiento del sistema en función de la temperatura calculando la tasa de entropía y el calor específico [163]:

$$s_\beta = \int_0^1 f_\beta(r) \eta(r) dr \quad (9.1.16)$$

$$c_\beta = n \int_0^1 f_\beta(r) (\eta(r) - s_\beta)^2 dr. \quad (9.1.17)$$

En las figs. (9.8) y (9.9) se muestran las tasas de entropía para un valor de λ correspondiente a una distribución de disparos unimodal ($\lambda = 0,2$) y para otra bimodal ($\lambda = 0,6$), respectivamente. Se muestran los valores de la función para tres valores de γ distintos ($0, -2, 2$), por fila, y para dos tamaños de población ($N = 10000, 100000$). Se observa que para tamaños de población muy grande, el efecto del parámetro de skewness no es significativo.

En el caso del calor específico, figs. (9.10) y (9.11), se observa que el efecto del parámetro de skewness es correr el máximo del mismo.

Podemos calcular también el cumulante de Binder, que resulta ser:

$$B_\beta = 1 - \frac{\int_0^1 f_\beta(r) (\eta(r) - s_\beta)^4}{3 \left(\int_0^1 f_\beta(r) (\eta(r) - s_\beta)^2 \right)^2}. \quad (9.1.18)$$

Se observa en las figs. (9.12) y (9.13) el cumulante de Binder. Se puede ver que el efecto del parámetro de skewness en la determinación de la temperatura crítica, $\beta = 1$, es mucho menor que en el caso del calor específico. Es decir que el cumulante de Binder será un mejor indicador de la temperatura crítica del sistema, aún en el caso de que la distribución de entrada sea erróneamente asumida como simétrica.

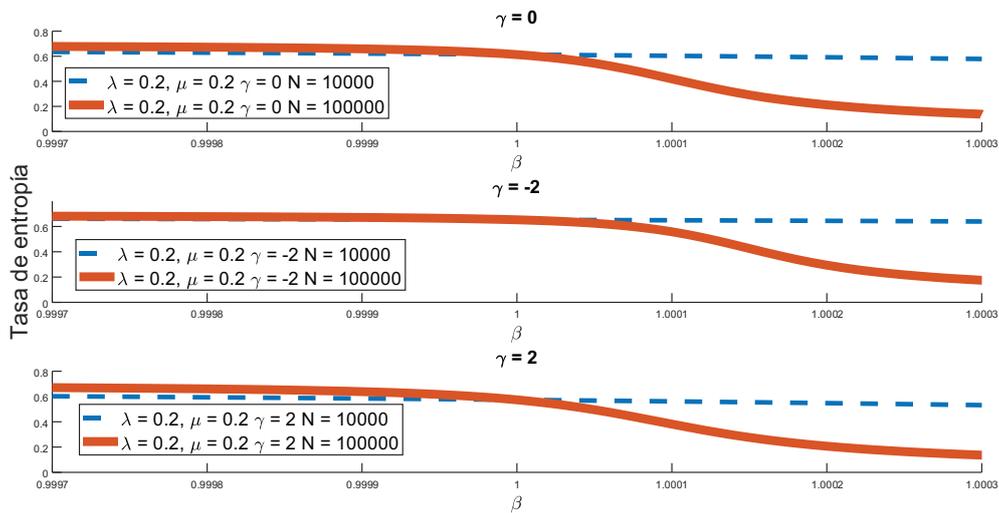


FIGURA 9.8. Tasa de entropía en función de β para $\lambda = 0,2$, para $\gamma = -2, 0, 2$, y para $N = 10000, 100000$ neuronas.

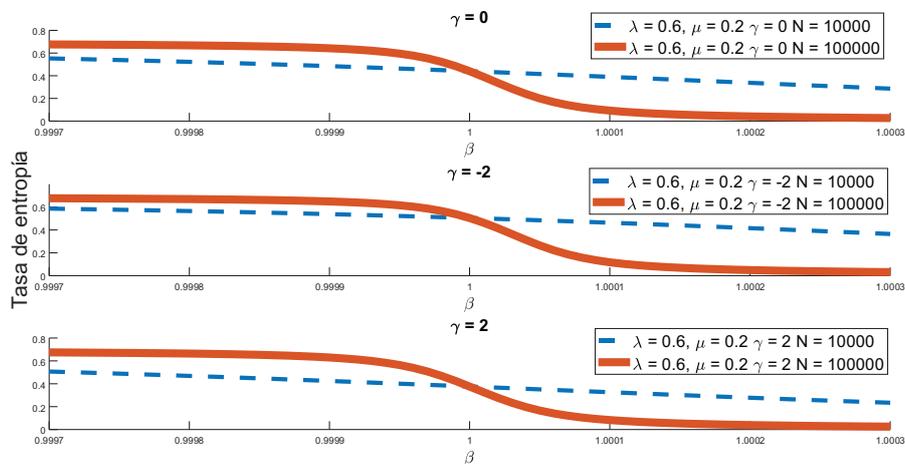


FIGURA 9.9. Tasa de entropía en función de β para $\lambda = 0,6$, para $\gamma = -2, 0, 2$, y para $N = 10000, 100000$ neuronas.

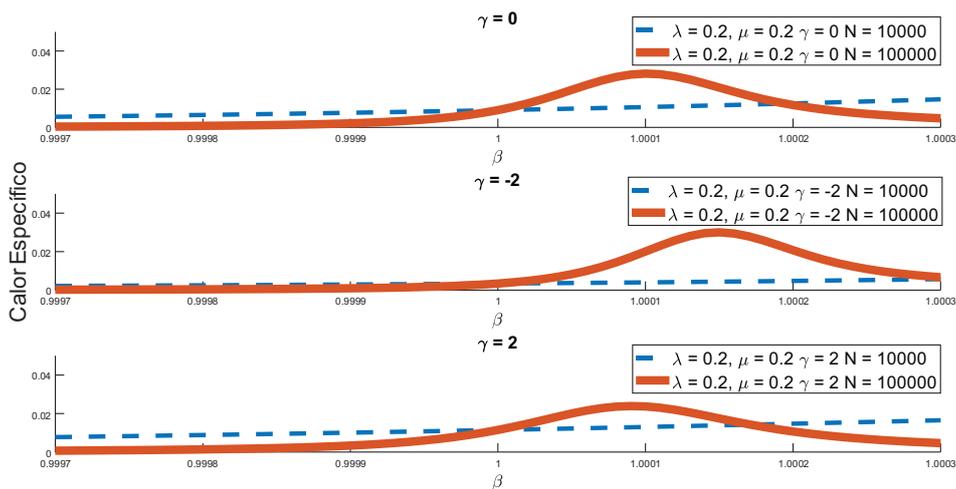


FIGURA 9.10. Calor específico en función de β para $\lambda = 0,2$, para $\gamma = -2, 0, 2$, y para $N = 10000, 100000$ neuronas.

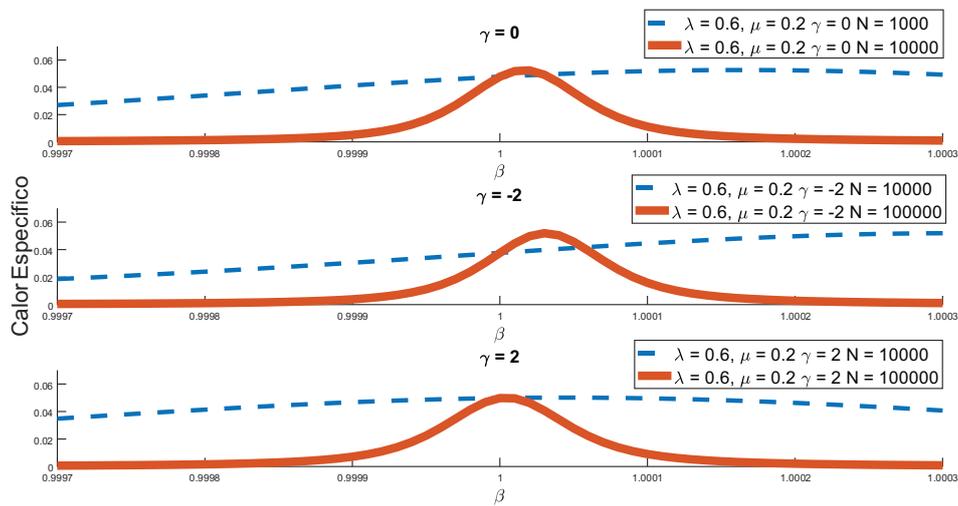


FIGURA 9.11. Calor específico en función de β para $\lambda = 0,6$, para $\gamma = -2, 0, 2$, y para $N = 10000, 100000$ neuronas.

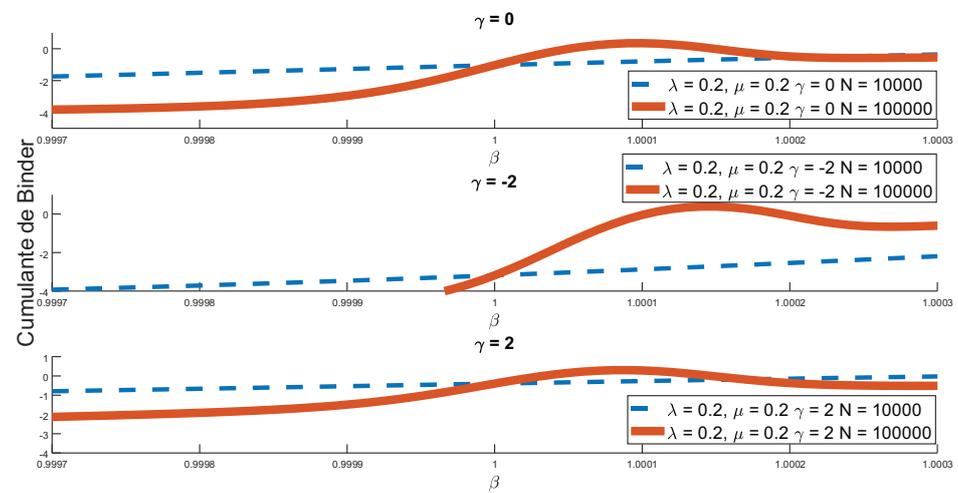


FIGURA 9.12. Cumulante de Binder en función de β para $\lambda = 0,2$, para $\gamma = -2, 0, 2$, y para $N = 10000, 100000$ neuronas.

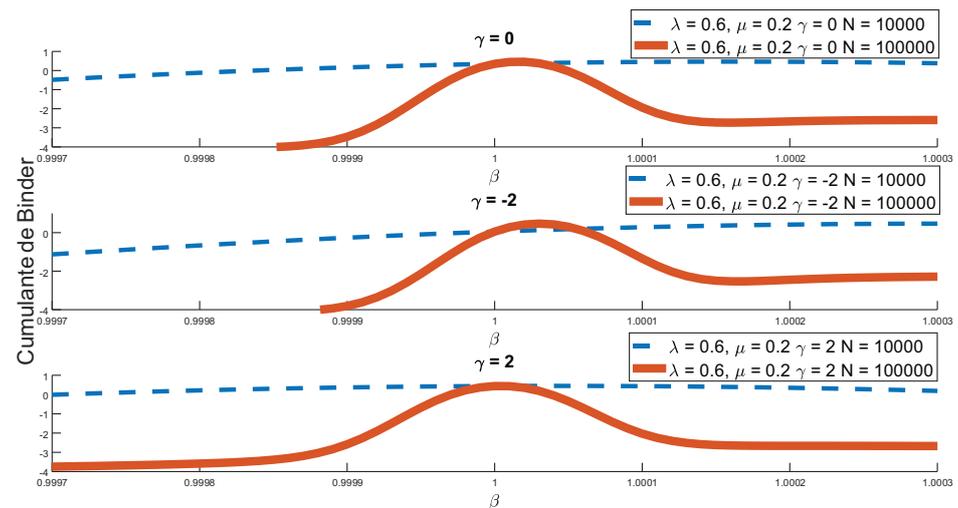


FIGURA 9.13. Cumulante de Binder en función de β para $\lambda = 0,6$, para $\gamma = -2, 0, 2$, y para $N = 10000, 100000$ neuronas.

Es interesante calcular el comportamiento con γ y β para la tasa de disparo promedio $\langle r \rangle_\beta = \int_0^1 f_\beta(r) r dr$. En las figs. (9.14) y (9.15) se observa que el efecto del parámetro de skewness es cambiar la dinámica de los estados de la población privilegiando un estado de la población en particular, uno totalmente excitado (con una tasa media de disparo cercana a 1) u otro totalmente inhibido (con una tasa media cercana a 0), a medida que se aumenta el parámetro β . En la fig. 9.16 se observa que el efecto del parámetro γ se vuelve más significativo por encima del β crítico. Pero además, en la temperatura crítica, el efecto del parámetro γ es aumentar la tasa media de disparo en forma aproximadamente lineal.

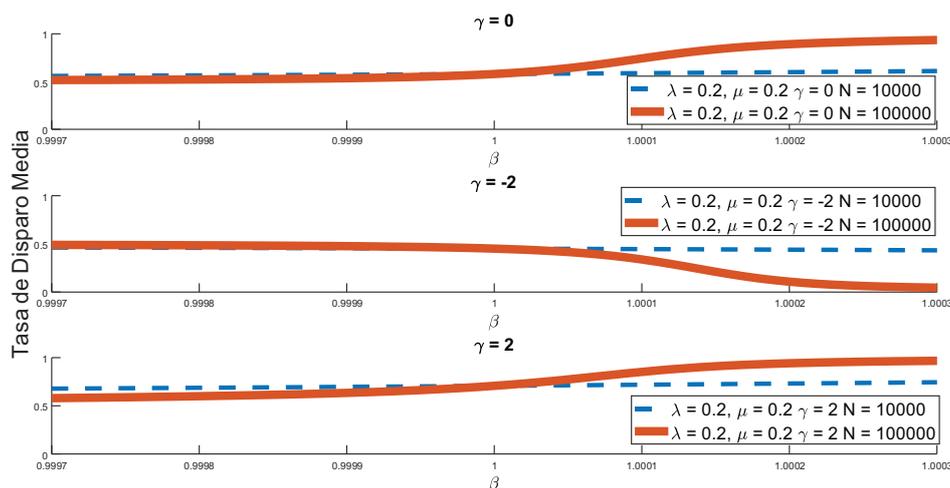


FIGURA 9.14. Tasa de disparo promedio en función de β para $\lambda = 0,2$, para $\gamma = -2, 0, 2$, y para $N = 10000, 100000$ neuronas.

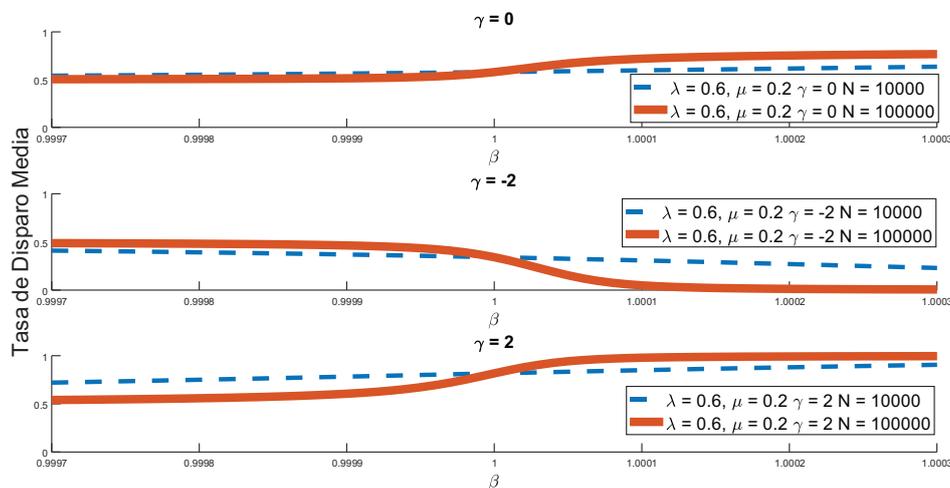


FIGURA 9.15. Tasa de disparo promedio en función de β para $\lambda = 0,6$, para $\gamma = -2, 0, 2$, y para $N = 1000, 10000, 100000$ neuronas.

9.1.5 Discusión y Conclusiones

Si bien los resultados presentados en este capítulo requieren todavía un análisis más profundo y exhaustivo, podemos concluir que el parámetro γ actúa de forma equivalente a un campo magnético externo en un sistema ferromagnético-paramagnético. Cuando $\beta = 1$ y $\gamma = 0$, el modelo DG original, el sistema está en un punto crítico, como se muestra en la ref. [163]. Cuando $\beta < 1$ observamos que la tasa de disparo promedio es independiente

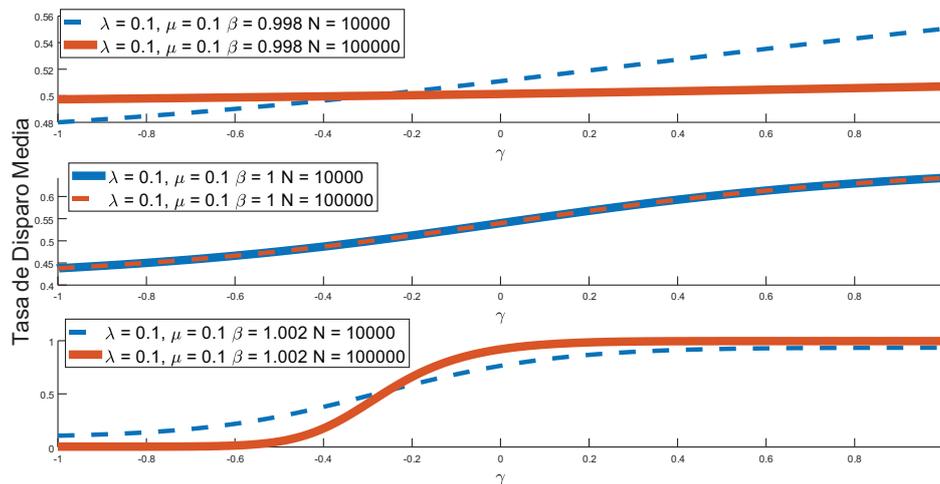


FIGURA 9.16. Tasa de disparo promedio en función de γ para $\lambda = 0,1$, para $\beta = 0,998, 1, 1,002$, $\mu = 0,1$, y para $N = 1000, 10000, 100000$ neuronas.

del parámetro de skewness. Pero cuando $\beta > 1$, encontramos que γ puede favorecer o perjudicar el disparo de las neuronas, dependiendo del signo de γ . Para $\gamma < 0$ la población está en un estado de reposo, mientras que para $\gamma > 0$ el sistema está en un estado excitado, con la mayoría de las neuronas disparando, como se observa en la fig. (9.16). Podemos ver en la fig. (9.6) que para $\beta > 1$ (y $\gamma = 0$) la distribución es bimodal con igual probabilidad para el estado de reposo o excitado, entonces existe una simetría entre estos estados. Podemos relacionar esta región a una “fase ordenada”, en la cual el sistema tiene alta probabilidad de estar en un estado con todas las neuronas en la misma condición de disparo. En el caso de $\beta < 1$, observamos una distribución unimodal ancha. En este caso es muy poco probable que el sistema esté en los casos extremos de disparo o silencio del total de las neuronas. En esta fase, podemos decir que el sistema está en una “fase desordenada”. Entonces, en la “fase ordenada”, el parámetro de skewness γ rompe la simetría entre los estados de disparo y reposo, induciendo una transición de fase de primer orden.

Si bien resta aún analizar de forma más detallada el trabajo presentado en este capítulo, el modelo presentado nos puede proveer las bases neurocomputacionales para ganar un mayor entendimiento acerca de cómo las deformaciones en los inputs (cuando se incluyen skewness en las estadísticas de las neuronas) pueden cambiar la dinámica a nivel de los outputs. Esto puede llegar a ser útil a la hora de describir más ampliamente la dinámica no lineal de las poblaciones neuronales.

Estudio de poblaciones neuronales: Correlaciones de alto orden en oscilaciones gamma evocadas visualmente

La alteración de la conciencia ocurre bajo un anestésico general y también ocurre cada vez que nos quedamos dormidos. Sin embargo los anestésicos permiten que los neurocientíficos manipulen la conciencia de manera segura, reversible y con una alta precisión [7]. En particular, el propofol y el isoflurano son dos anestésicos muy utilizados en la medicina actual. Utilizamos ambas sustancias para caracterizar la dinámica neuronal e investigar el efecto de las perturbaciones espontáneas e inducidas por estímulos visuales en la actividad cerebral. Más específicamente en este capítulo investigamos las diferentes fases y el espectro de energías bajo los efectos del isoflurano y el propofol durante la generación de las oscilaciones gamma por estímulos visuales fuertes y espontáneos.

10.1 Introducción

Comprender cómo se realizan los procesos cognitivos en las redes neuronales de los cerebros biológicos es el núcleo de la comprensión de la conciencia. Esto puede servir de base para la posible construcción de artefactos como prótesis neuronales cognitivas, lo cual puede ser un método muy versátil para asistir a pacientes con parálisis [15]. La idea entonces sería registrar el estado cognitivo del sujeto en lugar de señales estrictamente relacionadas con la ejecución o sensación motora; es decir extraer la función cognitiva que se obtiene en paralelo de varias áreas corticales. Las transiciones entre estados cognitivos muestran cambios en la actividad dinámica cerebral. Se cree que muchos anestésicos funcionan haciendo que sea más difícil que las neuronas se activen, pero esto puede tener diferentes efectos en la función cerebral, dependiendo de qué neuronas estén bloqueadas. Por lo tanto, se están utilizando técnicas de imágenes cerebrales, como la exploración por resonancia magnética funcional, que rastrea los cambios en el flujo sanguíneo en diferentes áreas del cerebro, para ver qué regiones del cerebro se ven afectadas por los anestésicos [131, 16, 193, 148, 72, 154, 275]. Tales estudios han tenido éxito en revelar varias áreas que están desactivadas por la mayoría de los anestésicos. Desafortunadamente, se han implicado tantas regiones que es difícil saber cuál/es de todas es/son la/s causa/s de la pérdida de la conciencia, si es que existe/n alguna/s. ¿Pero es incluso realista esperar encontrar un sitio o sitios discretos que actúen como el “interruptor de luz” de la mente?

Si bien no hay un acuerdo absoluto con una teoría líder de la conciencia, la idea que ha ganado terreno en la última década es la que establece que la conciencia es un fenómeno ampliamente distribuido en el cerebro. En esta teoría del “espacio de trabajo global”, la información sensorial entrante se procesa primero localmente en regiones del cerebro separadas sin que nos demos cuenta. Solo tomamos conciencia de la experiencia si estas

señales se transmiten a una red de neuronas que se propagan a través del cerebro, y que luego comienzan a disparar en sincronía. La anestesia es un elemento básico en la atención médica moderna debido a su capacidad para proporcionar un estado reversible de inconsciencia, que es esencial para la cirugía indolora y para la sedación en unidades de cuidados intensivos. Los anestésicos también han demostrado ser indispensables para la neurociencia básica. De hecho, gran parte de nuestro conocimiento sobre el procesamiento sensorial se deriva de experimentos realizados con anestésicos en animales [188, 119, 67]. A pesar de su uso generalizado, los mecanismos por los cuales los anestésicos producen una pérdida de conciencia reversible siguen siendo desconocidos. Una implicación práctica de esta increíble brecha de conocimiento se da en la monitorización clínica del estado anestesiado: hoy en día somos aun incapaces de garantizar que todos los pacientes estén completamente inconscientes durante la cirugía. El propofol es un modulador alostérico positivo en los receptores sinápticos GABAA [128] que induce señales en los EEG con gran amplitud y oscilaciones de baja frecuencia en estados de sueño inducido [56, 215]. Asimismo, el isoflurano inhalado, también produce actividad de onda lenta con estados UP y estados DOWN distintos en el EEG [81]. Mientras que el isoflurano también actúa sobre el receptor GABAA [108], sus acciones en el receptor son distintas de las del propofol [144]. Además, las acciones del isoflurano sobre el receptor GABAA parecen ser menos críticas por su capacidad para la anestesia inducida que las de propofol [257]. Finalmente, tanto el propofol como el isoflurano interactúan con un gran número de otros receptores en el sistema nervioso [73, 274]. Canónicamente, el estado del cerebro ha sido definido cuantificando las características espectrales de las fluctuaciones espontáneas en los potenciales de campo local. Al utilizar anestesia con isoflurano y propofol se altera el estado espectral del cerebro y con cualquiera de las dos drogas se producen ondas lentas. Ambos anestésicos conducen a la pérdida de la conciencia, provocando oscilaciones lentas y supresión de las ráfagas de disparos neuronales.

10.2 Metodología

Si bien la respuesta evocada sensorial es robusta en las cortezas primarias, se sabe poco sobre la dinámica espacio-temporal de estas respuestas en grandes áreas corticales o cómo se integran con la actividad espontánea generada internamente. Aquí, aprovechamos el cerebro liso y encefálico del ratón para cuantificar las propiedades espaciotemporales de largo alcance de las señales corticales que surgen de los estímulos visuales. Para modular el perfil de actividad espontánea dentro del cerebro, administramos paramétricamente dos anestésicos químicamente distintos, isoflurano y propofol. Registramos el potencial de campo local (LFP) de la superficie cortical usando electrocorticografía (ECoG). Todos registramos la respuesta laminar usando electrodos multicanal y multicapas, colocados dentro de las áreas corticales visuales, así como en áreas de asociación (fig. 10.1).

Vemos una gran variabilidad en las respuestas visuales evocadas, incluso dentro de la corteza visual primaria. Esta variabilidad también se observa en ratones individuales. Sin embargo, al analizar las características espectrales de la respuesta visual, encontramos que hay una alineación muy consistente en la fase de las oscilaciones gamma evocadas. Esta alineación de fase se ve en el segmento inicial del potencial evocado y se centra en $30-50\text{Hz}$ (fig. 10.2). Este potencial gamma evocado está presente no solo en los electrodos por encima de la corteza visual primaria, sino también en los electrodos circundantes, con

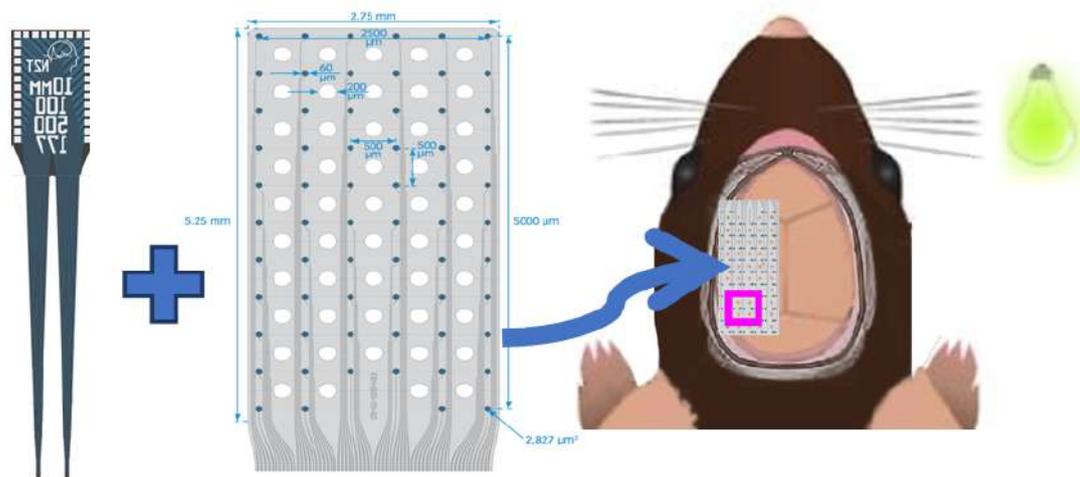


FIGURA 10.1. La electrocorticografía de alta densidad con 64 electrodos mide el potencial de campo local en la superficie cortical de 6 ratones. El cuadrado rosa denota electrodos arriba de la corteza visual primaria. Un LED verde está delante del ojo derecho. Cada animal recibe isoflurano, propofol y luego isoflurano nuevamente después de un lavado de propofol de 1 hora mientras el LED parpadea aproximadamente 100 veces durante 10 ms de duración.

una relación de fase consistente con la de la corteza visual primaria (fig. 10.3). Por lo tanto, las oscilaciones gamma evocadas que observamos se organizan en ondas con patrones complejos, que incluyen ondas estacionarias, viajeras y rotantes (fig. 10.4). Sorprendentemente, la extensión temporal y espacial de estas ondas gamma evocadas se puede modular farmacológicamente. Bajo anestesia con propofol, la onda gamma evocada parece ser menos consistente de un ensayo a otro y las ondas gamma evocadas visualmente parecen estar más contenidas dentro de la corteza visual primaria. Alternativamente, cuando el mismo animal está bajo isoflurano, estas oscilaciones viajan fuera de la corteza visual primaria hacia áreas corticales secundarias y hacia la corteza de asociación parietal posterior (fig. 10.5). Estas oscilaciones gamma evocadas generalizadas que son prominentes en múltiples regiones corticales pueden ser importantes para el procesamiento global de estímulos multisensoriales, incluso en el cerebro inconsciente.

A medida que los métodos experimentales en neurociencia se vuelven capaces de registrar la actividad simultánea de grandes poblaciones de neuronas, la complejidad de los datos neurofisiológicos resalta la necesidad de desarrollar un marco confiable que explique las características estadísticas de los patrones de actividad sincrónica. Sin embargo, cuáles son las implicaciones funcionales y la fuente de estas interacciones de orden superior siguen siendo preguntas abiertas.

Haremos un breve repaso de la descomposición en coordenadas θ de correlación vista en el capítulo 8. En general podemos simbolizar la actividad de la población neuronal mediante un vector binario $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_N)$ en el espacio X de todos los vectores binarios de longitud N , donde $x_i = 0$ si la neurona i está en silencio en alguna ventana temporal y $x_i = 1$ si está disparando uno o más potenciales de acción. La probabilidad $P(\mathbf{x})$ de observar una respuesta particular puede representarse usando diferentes sistemas de coordenadas. Una forma útil de caracterizar la distribución de la actividad de la población es indicando los valores de probabilidad individuales de $2^N - 1$; estos son llamadas las coordenadas p . La probabilidad se identifica mediante los $2^N - 1$ marginales; usualmente llamadas coordenadas η [11]. Dado $P(\mathbf{x}) \neq 0$ para una dada \mathbf{x} , cualquier distribución de este tipo puede extenderse en el llamado modelo log-lineal, o sistema de coordenadas θ [11, 189]:

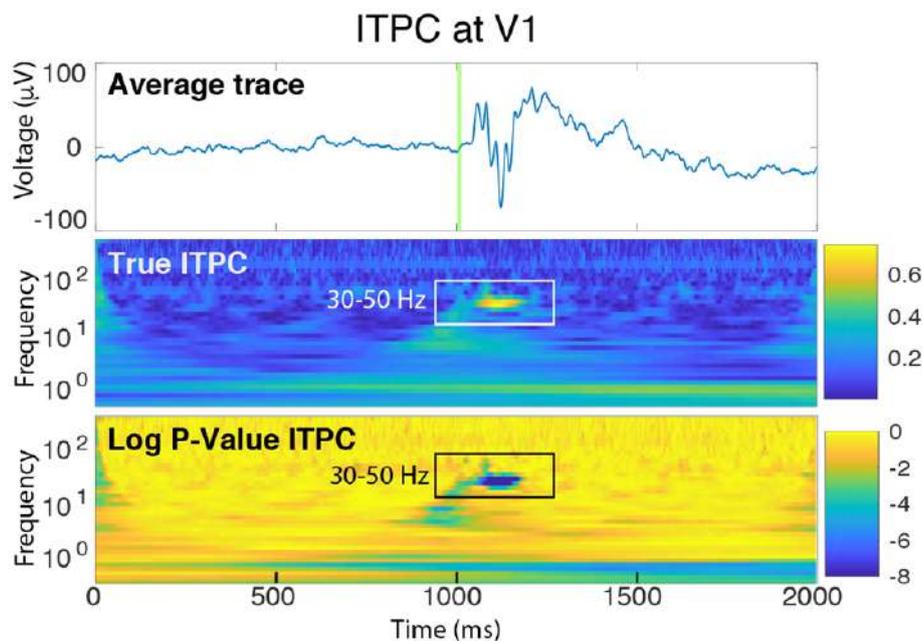


FIGURA 10.2. Arriba: potencial evocado visual promedio sobre V1. Medio: gráfico de color de coherencia de fase entre ensayos. Abajo: gráfico de color del valor p del ITPC en el electrodo dado en comparación con los datos mezclados. El eje de color es el valor p log del ITPC.

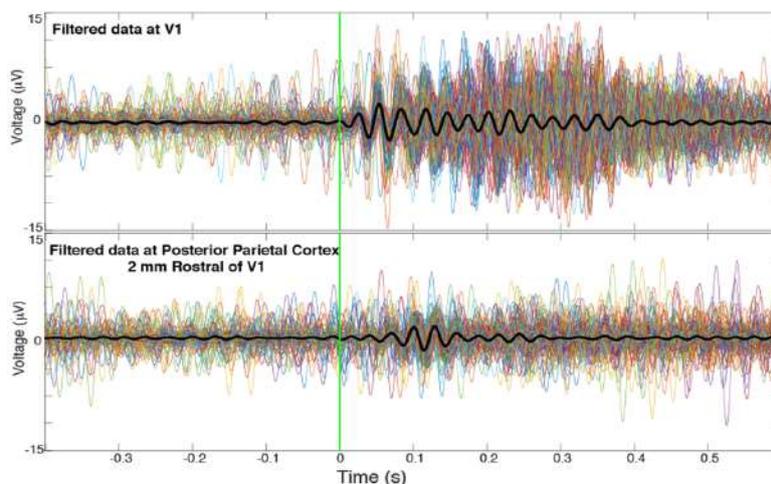


FIGURA 10.3. Arriba: ensayos individuales de datos filtrados en V1 (coloreados) y el promedio de las trazas filtradas (negro). Abajo: lo mismo para un electrodo de 2 mm rostral a V1.

$$\begin{aligned}
 P(x) = & \exp \left(\sum x_i + \theta_i + \sum_{i < j} x_i x_j \theta_{ij} + \right. \\
 & + \sum_{i < j < k} x_i x_j x_k \theta_{ijk} + \cdots + \\
 & \left. + \sum_{i < \cdots < N} x_i \cdots x_N \theta_{i \dots N} - \psi \right) \quad (10.2.1)
 \end{aligned}$$

donde los $2^N - 1$ coeficientes θ determinan exclusivamente la distribución anterior. Este sistema de coordenadas fue desarrollado por Amari y sus colegas para investigar las posibilidades e interacciones entre las neuronas [11, 189].

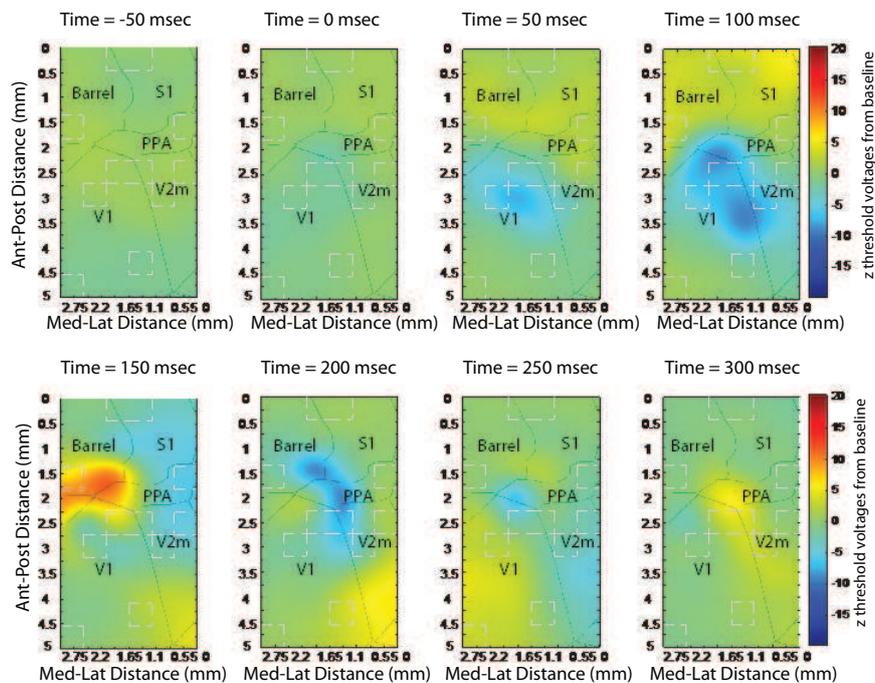


FIGURA 10.4. Señal media a 35 Hz en cada uno de los 64 electrodos en la parte superior del hemisferio izquierdo del ratón. Un LED parpadea cada 10ms . Los ejes x e y están en la distancia del área cubierta por la cuadrícula. El eje de color representa la puntuación z de potencia normalizada de referencia a 35 Hz. Cuadrados grises rodean la señal interpolada sobre electrodos con exceso de ruido. V1 = corteza visual primaria, V2m = corteza visual medial secundaria, PPA = asociación parietal posterior, Barrel = corteza barrel asociada al movimiento de los bigotes, S1 = corteza somatosensorial corporal primaria.

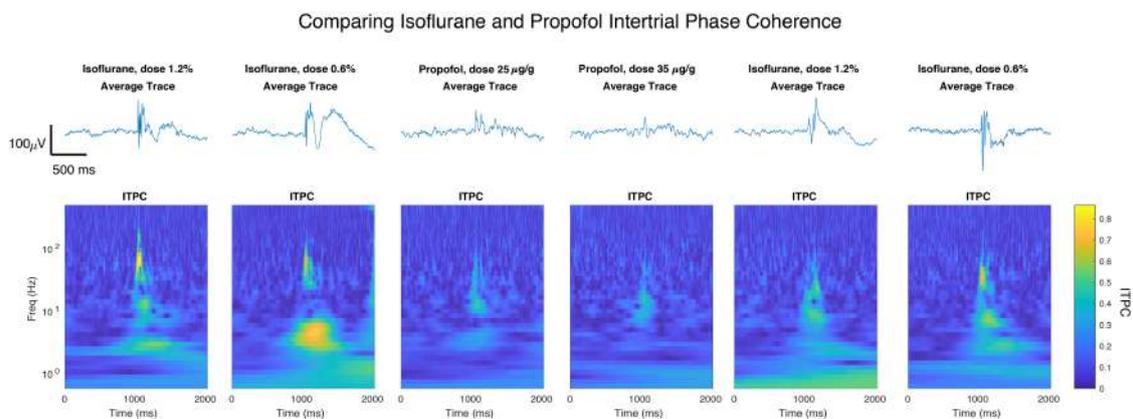


FIGURA 10.5. De izquierda a derecha, dosis altas y bajas de isoflurano, dosis bajas y altas de propofol, y reexposición a dosis altas y bajas de isoflurano. Los trazos superiores son un promedio de 100 potenciales evocados provocados por los flashes LED, que ocurre a 1000 ms. Las gráficas de color muestran la coherencia de fase entre ensayos bloqueada en color en cada frecuencia (eje y) y cada punto de tiempo (eje x).

Consideremos que la población neural es un conjunto totalmente homogéneo; todos los parámetros que representan las propiedades de las neuronas individuales no dependen del carácter exacto de cada neurona, sino de la cantidad de neuronas que se consideran. Debido a la simetría, todos los θ en un dado orden i son iguales y pueden reescribirse como θ_i . En este marco, la probabilidad de tener exactamente m neuronas activas en un determinado intervalo de tiempo sería

$$P(m) \sim \binom{N}{m} \exp \left[\sum_{i=1}^N \binom{m}{i} \theta_i - \psi \right]. \quad (10.2.2)$$

Suponemos que todos los parámetros que caracterizan las propiedades de una sola neurona y las interacciones entre cualquier grupo de neuronas no dependen de la identidad precisa de las neuronas consideradas, sino más bien del número de neuronas. Por lo tanto, la distribución de probabilidad ahora se caracteriza por solo parámetros de N : todas las coordenadas θ de un orden dado m son iguales y pueden representarse por θ_m .

En el marco de la geometría de la información, se vincula la entropía máxima con ausencia de correlación. Es decir que establecer los $\theta_i = 0$ a partir de algún orden i es encontrar la distribución $P(x)$ de máxima entropía, o MaxEnt, a orden $i - 1$. Por ejemplo, encontrar la PDF MaxEnt a orden tres es equivalente a poner $\theta_i = 0$ para todos los $i \geq 4$ en la ec. 10.2.1 [11, 189].

Usemos de ahora en adelante la ecuación (10.2.2) para extraer información de cómo estos coeficientes de correlación dependen de las estadísticas de la red. Podemos obtener los parámetros θ_m ($m = 1, \dots, N$), y este enfoque da una buena idea de cuán estructurada es la respuesta neuronal. Para hacerlo, consideramos las respuestas neuronales evocadas visualmente utilizando registros de ECoG de superficie de alta densidad que muestrean la actividad neuronal a lo largo de todo un hemisferio del cerebro del ratón. Las bandas de frecuencia se separan usando la transformada wavelet ya que estamos interesados en la banda gamma (30 – 50Hz).

10.3 Resultados

El análisis comienza con la Transformada de Hilbert de la señal filtrada alrededor de 35 Hz. Obtenemos la fase instantánea y la amplitud, que se muestra en las Figs. 10.6 (Isoflurano), 10.7 (Isoflurano), 10.8 (Propofol) y 10.9 (Propofol), para los primeros cuatro experimentos.

Se observa mucha variabilidad entre los experimentos, pero la amplitud siempre aumenta alrededor de la presentación del estímulo. La fase parece ser menos “ruidosa” alrededor de 1 s, que es cuando se presenta el estímulo. Hay que tener en cuenta que estas son señales para un solo canal.

Para analizar estas señales utilizando el formalismo de Amari, tenemos que discretizar las señales anteriores. En las figs. 10.10, 10.11, 10.12 y 10.13 se muestran ejemplos de cómo se discretizan las amplitudes promedio, utilizando 5 bins para discretizar, para todos los canales (eje vertical) en función del tiempo (eje horizontal), para los experimentos 1 a 4.

En las figs. 10.14, 10.15, 10.16 y 10.17 se muestran los mismos resultados para la fase, para los experimentos 1 a 4.

A partir de las discretizaciones de la amplitud y la fase, se tomaron ventanas de 245 ms para estudiar las correlaciones para cada ventana de tiempo. Luego, para cada ventana de tiempo, se construyó la distribución de probabilidad conjunta asociada con los posibles estados de los canales. Aquí usamos el enfoque de tomar los canales como indistinguibles, con lo cual la PDF es un vector de tamaño 100 (el número de estados posibles de cada canal, ya que tomamos 5 bins, multiplicado por el número de canales considerados, 20). Por ahora consideramos grupos de 20 canales, pero la idea en el futuro es analizar los 64 canales simultáneamente. Sin embargo, hay muchos de estos términos que son nulos,

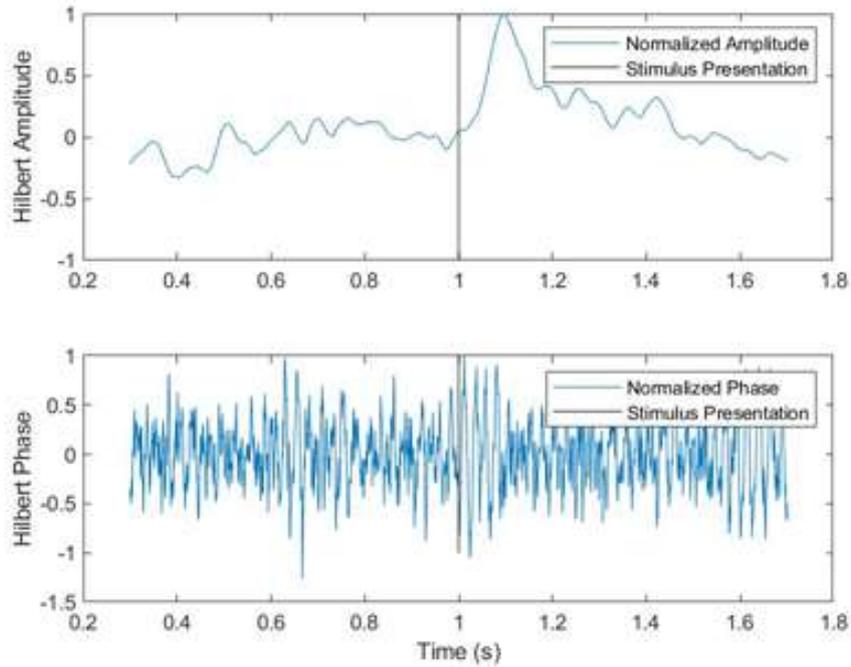


FIGURA 10.6. Amplitud de Hilbert (superior) y fase (inferior) para el canal número 3 y el experimento número 1, correspondiente a una dosis alta de isofurano. La presentación del estímulo es de 1 s.

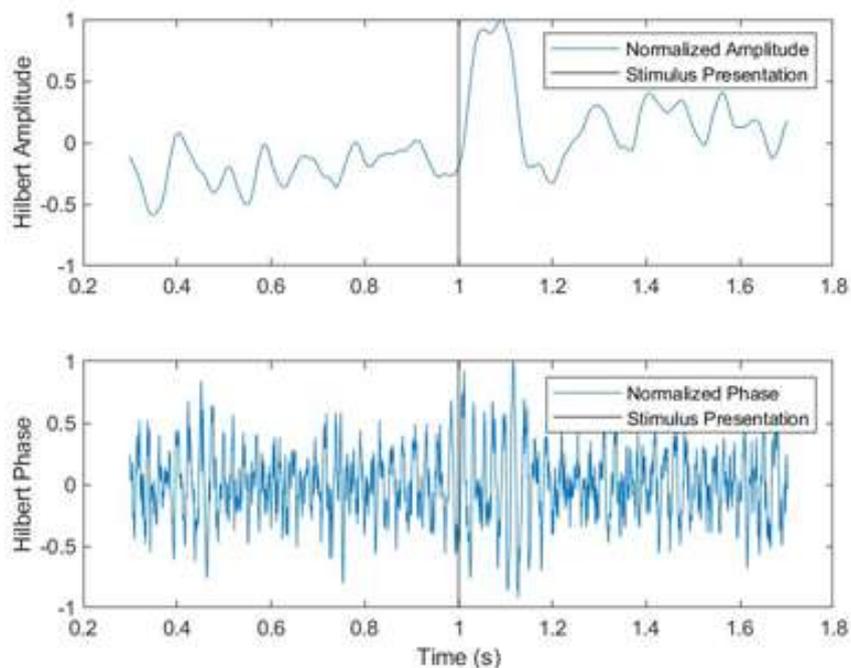


FIGURA 10.7. Amplitud de Hilbert (superior) y fase (inferior) para el canal número 3 y el experimento número 2, correspondiente a una dosis baja de isofurano. La presentación del estímulo es de 1 s.

lo que significa que las PDF se pueden describir con menos términos (dependiendo de la ventana de tiempo considerada, pueden estar entre aproximadamente 6 y 25 elementos).

Una vez que se obtienen las PDF empíricas para la fase y la amplitud, ajustamos la PDF con el formalismo de Amari para varios órdenes (es decir, usamos la entropía máxima

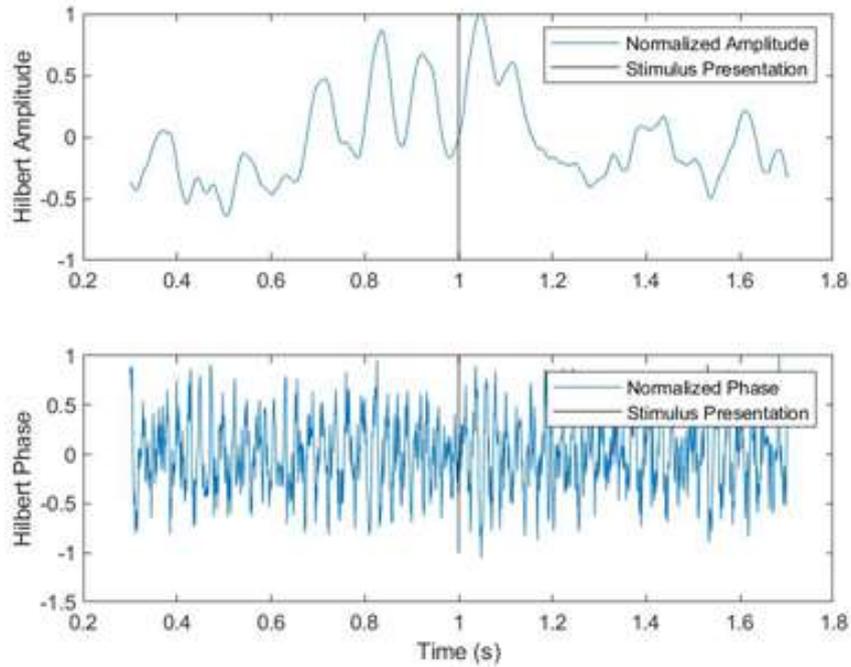


FIGURA 10.8. Amplitud de Hilbert (superior) y fase (inferior) para el canal número 3 y el experimento número 3, correspondiente a una dosis baja de propofol. La presentación del estímulo es de 1 s.

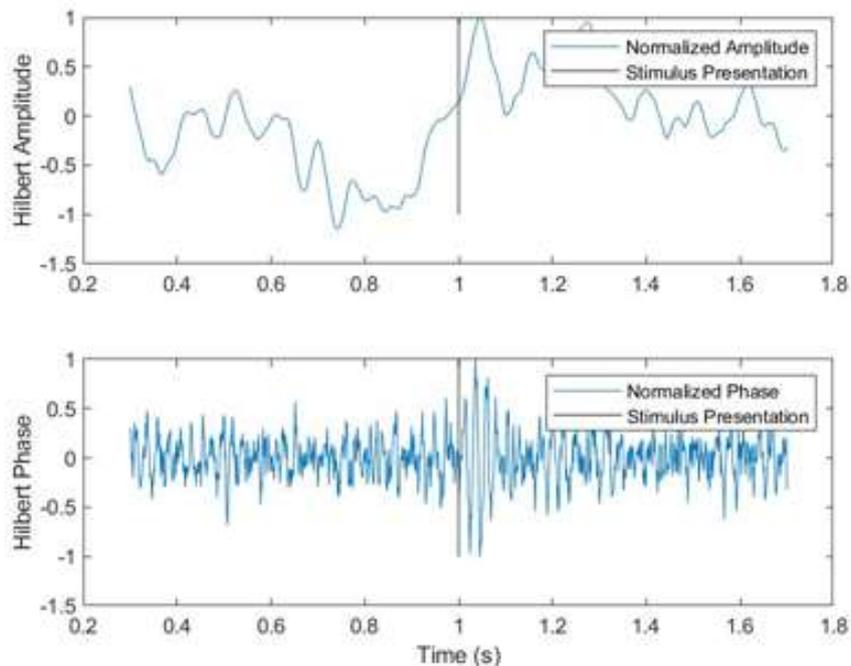


FIGURA 10.9. Amplitud de Hilbert (superior) y fase (inferior) para el canal número 3 y el experimento número 4, correspondiente a una dosis alta de propofol. La presentación del estímulo es de 1 s.

en el orden 2, 3 y 4) como se muestra en las Figuras 10.18, 10.19, 10.20, 10.21, 10.22 y 10.23.

A partir de la ec. 10.2.1, podemos ver que para cada PDF tenemos los coeficientes de correlación (pares, tripletes, etc.). La cantidad de coeficientes en la expansión depende del

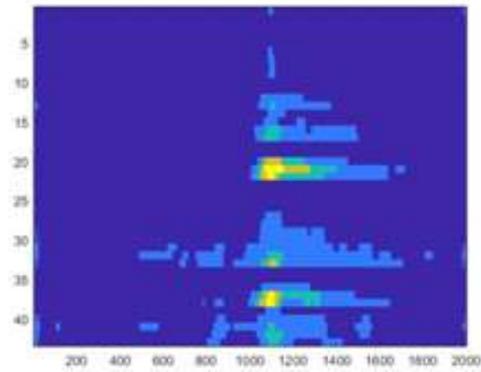


FIGURA 10.10. Amplitud media discretizada usando 5 bins para el experimento 1 (Isoflurano).

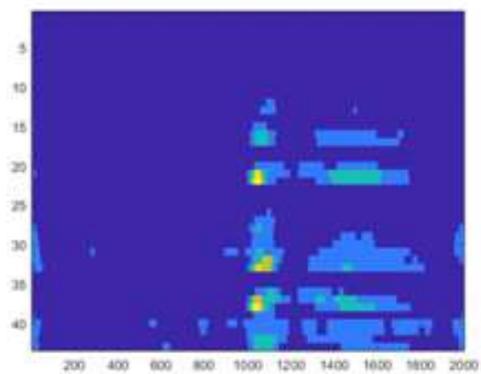


FIGURA 10.11. Amplitud media discretizada usando 5 bins para el experimento 2 (Isoflurano).

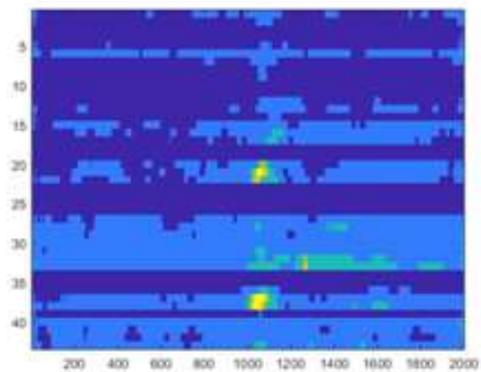


FIGURA 10.12. Amplitud media discretizada usando 5 bins para el experimento 3 (Propofol).

orden hasta donde se aplique el principio de máxima entropía. A continuación mostramos las thetas relacionadas con la amplitud.

Se observa una dispersión considerable de las coordenadas de correlación para los experimentos. Aunque existen diferencias en las PDF, queda por hacer el análisis estadístico para saber qué tan diferentes son los thetas. Los thetas para la fase son menos variables que para la amplitud, como se esperaba.

Finalmente, las entropías de las distribuciones empíricas y las de maxEnt se calcularon en todos los órdenes, para comparar las dos drogas, fig. 10.30.

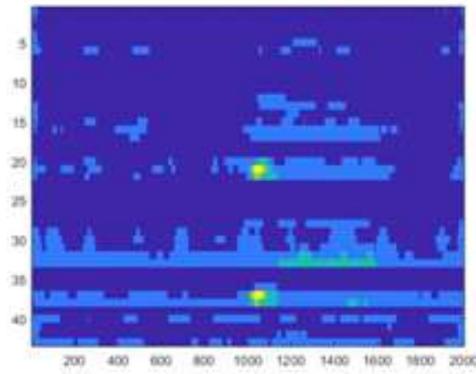


FIGURA 10.13. Amplitud media discretizada usando 5 bins para el experimento 4 (Propofol).

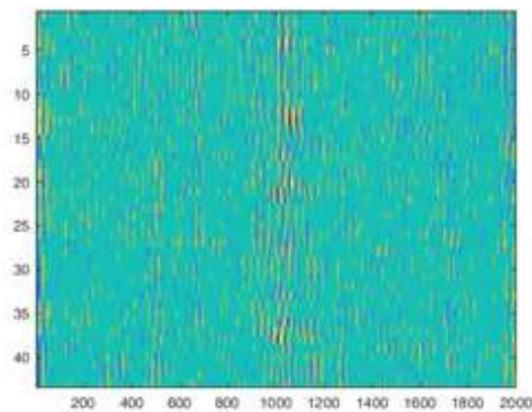


FIGURA 10.14. Fase media discretizada usando 5 bins para el experimento 1 (Isoflurano).

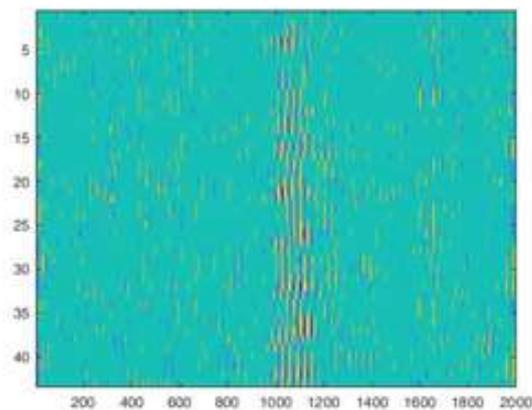


FIGURA 10.15. Fase media discretizada usando 5 bins para el experimento 2 (Isoflurano).

10.4 Discusión y Conclusiones

Los estudios del procesamiento de la información visual se centran tradicionalmente en las características de la actividad neuronal en la corteza visual. Para que la información visual influya en el comportamiento y se integre con otras corrientes sensoriales, la actividad provocada en la corteza visual debe propagarse de alguna manera a otras regiones corticales. La forma en que se lleva a cabo esta propagación es poco conocida actualmente.

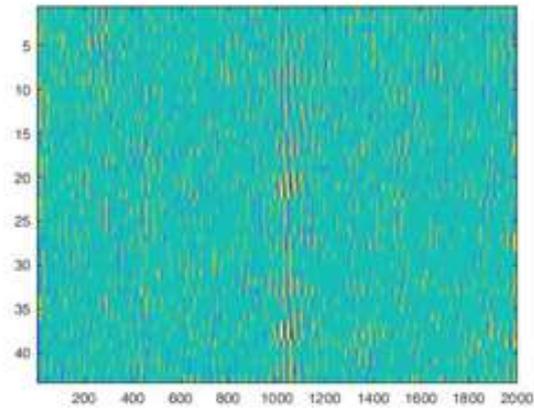


FIGURA 10.16. Fase media discretizada usando 5 bins para el experimento 3 (Propofol).

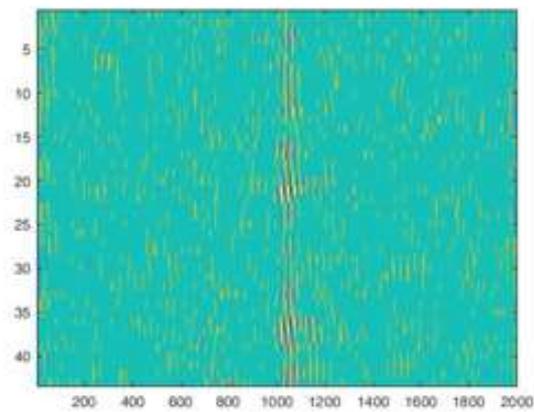


FIGURA 10.17. Fase media discretizada usando 5 bins para el experimento 4 (Propofol).

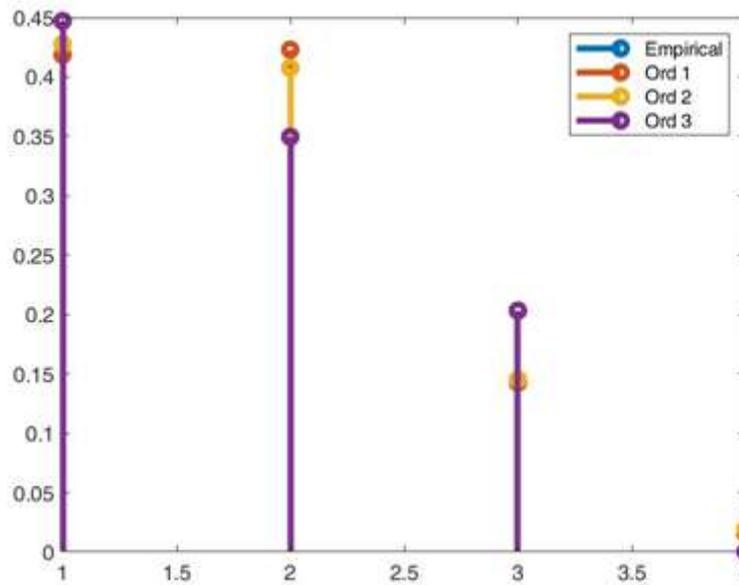


FIGURA 10.18. PDF empírica de la amplitud, y solución MaxEnt para la ventana pre-estímulo (aproximadamente $200ms$ antes) y el experimento 1 (Isoflurano). Con MaxEnt hasta orden 3 ajustamos la PDF empírica con alta precisión.

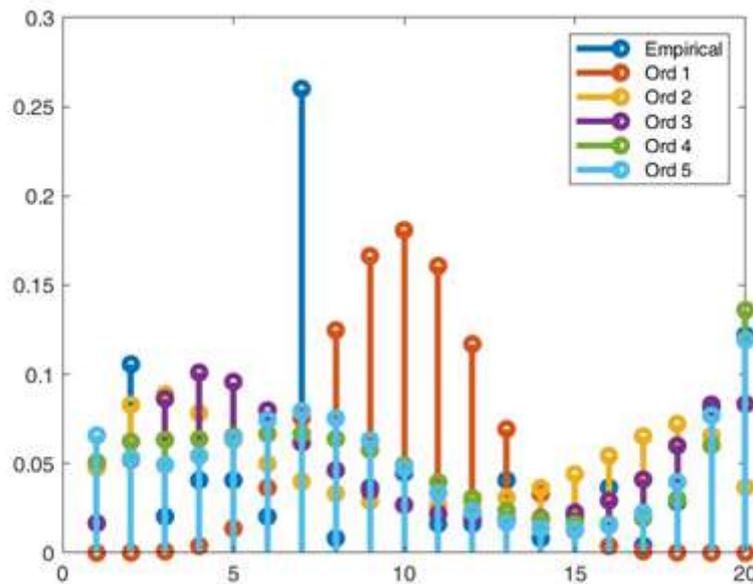


FIGURA 10.19. PDF empírica de la amplitud y ajustes de MaxEnt para la ventana del estímulo y el experimento 1 (Isoflurano). Aquí no podemos ajustar bien la PDF empírica usando orden 3 (hay que ir hasta orden 5 para que ajuste lo mejor posible).

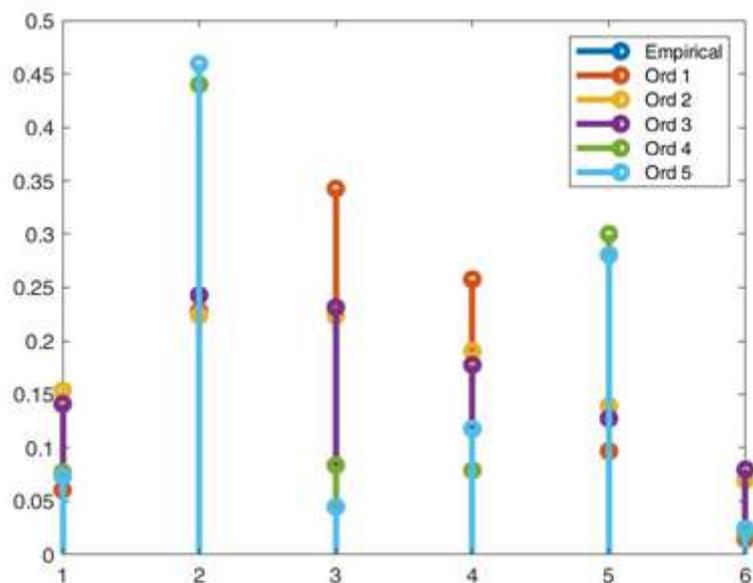


FIGURA 10.20. PDF empírica de la amplitud y ajustes de MaxEnt para la ventana post estímulo (200ms después aproximadamente) y el experimento 1 (Isoflurano).

Sin embargo, se cree que esta propagación es esencial para la percepción consciente y que los estados de disminución de la conciencia, como la anestesia, disminuyen la capacidad de los estímulos sensoriales para propagarse a través de los circuitos corticales. Aquí, abordamos esta propagación utilizando registros de electrocorticografía de superficie de alta densidad (ECoG) que muestrean la actividad neuronal a lo largo de todo un hemisferio del cerebro del ratón. Combinamos grabaciones de superficie con grabaciones laminares en diferentes áreas corticales dentro y fuera del sistema visual. Encontramos que la forma de los potenciales evocados visuales cambia entre los ensayos y entre los individuos. Esto

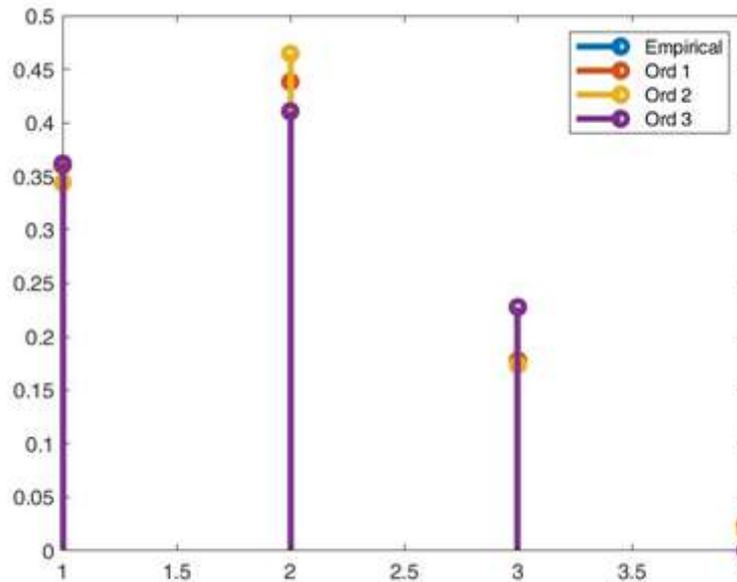


FIGURA 10.21. PDF empírica de la amplitud y ajustes de MaxEnt para la ventana pre estímulo ($200ms$ antes aproximadamente) y el experimento 3 (Propofol). Con MaxEnt a orden 3 ajustamos perfectamente la PDF empírica.

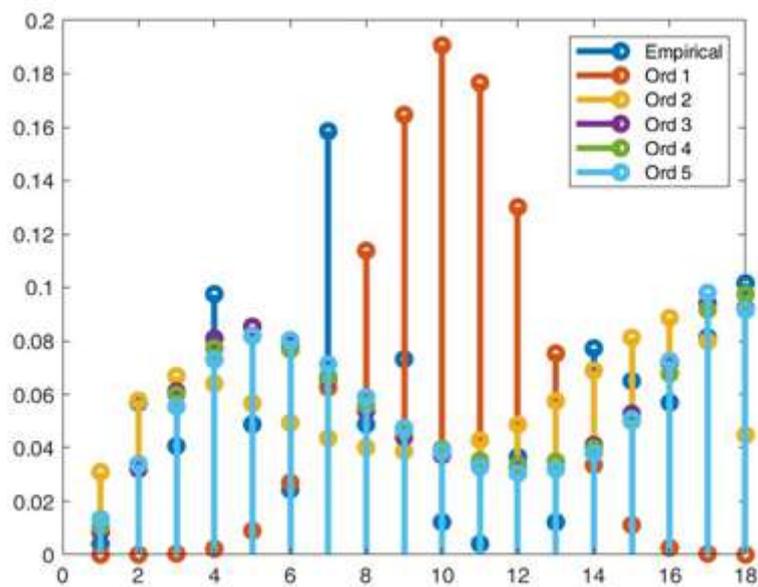


FIGURA 10.22. PDF empírica de la amplitud y ajustes de MaxEnt para la ventana del estímulo y el experimento 3 (Propofol). Aquí no podemos ajustar bien la PDF empírica usando orden 3 (hay que ir hasta orden 5 para que ajuste lo mejor posible).

limita la capacidad de la respuesta evocada para codificar estímulos visuales. Sin embargo, aquí hay una oscilación consistente de banda gamma visualmente evocada ($30 - 50Hz$) que está presente en todos los ratones y es coherente entre los ensayos en la fase temprana ($< 250ms$) del potencial visual evocado. Esta oscilación gamma coherente se organiza en ondas estacionarias, viajeras y rotacionales observadas en la superficie cortical. El patrón y el grado de propagación de estas ondas se pueden modular farmacológicamente. Bajo anestesia con isoflurano, las ondas gamma se propagan hacia la asociación parietal posterior y

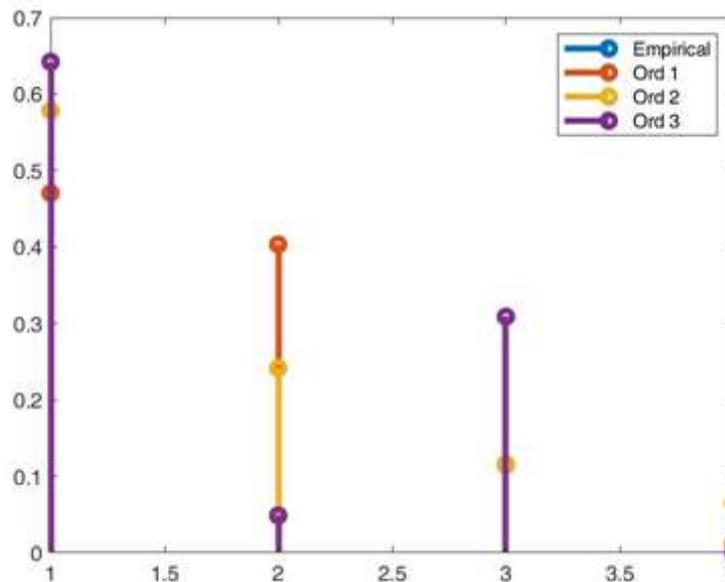


FIGURA 10.23. PDF empírica y ajustes de MaxEnt para la ventana post estímulo (200ms después aproximadamente) y el experimento 3 (Propofol).

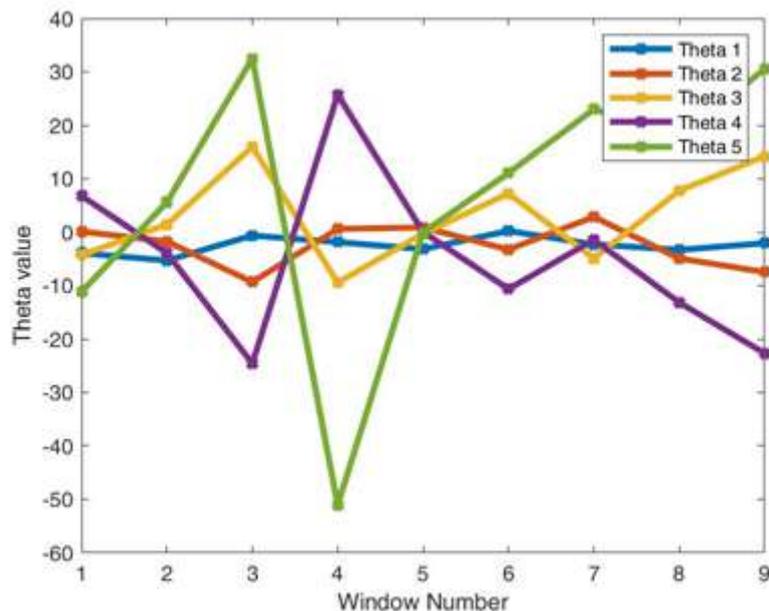


FIGURA 10.24. Coordenadas de correlación en función de la ventana (cada ventana dura 245 ms) para el experimento 1 (Isoflurano).

las cortezas somatosensoriales. Por el contrario, cuando se usa propofol para provocar un estado similar de la corteza, la coherencia gamma es más débil, se desintegra rápidamente en el tiempo y no se propaga de manera confiable fuera de la corteza visual. Por lo tanto, mientras ambos anestésicos dejan a los sujetos inconscientes, la manera por la cual crean este estado puede surgir a través de diferentes mecanismos de red. Por ejemplo el efecto de las anestésicos sobre las interneuronas podría ser muy diferente [7]. Utilizando las parametrizaciones de las señales usando las coordenadas θ podemos cuantificar la acción de ambas drogas, propofol e isoflurano, sobre la propagación de estas ondas evocadas visualmente. Más aún, podríamos detectar los mecanismos estadísticos que llevan a estas diferencias.

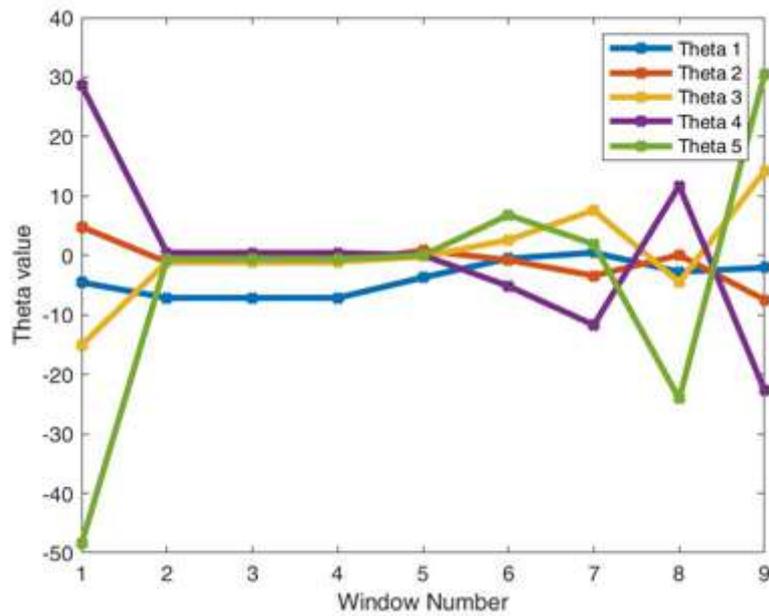


FIGURA 10.25. Coordenadas de correlación en función de la ventana (cada ventana dura $245ms$) para el experimento 2 (Isoflurano).

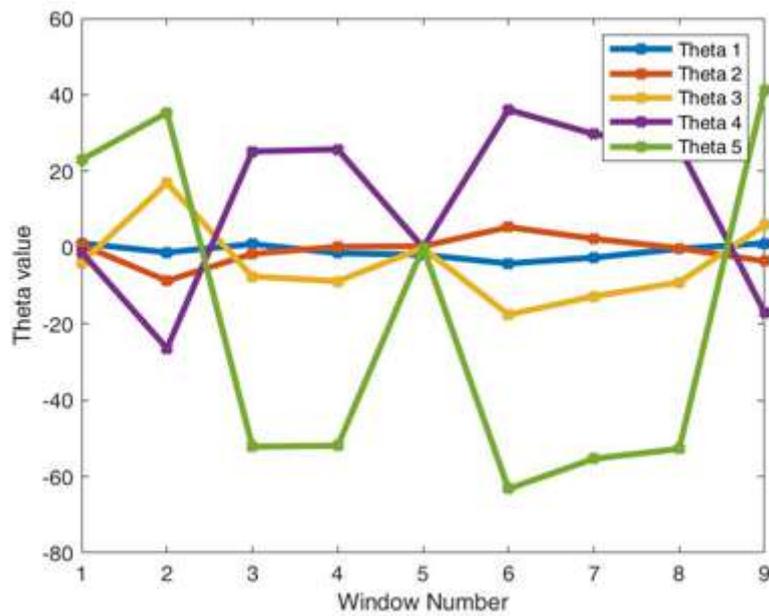


FIGURA 10.26. Coordenadas de correlación en función de la ventana (cada ventana dura $245ms$) para el experimento 3 (Propofol).

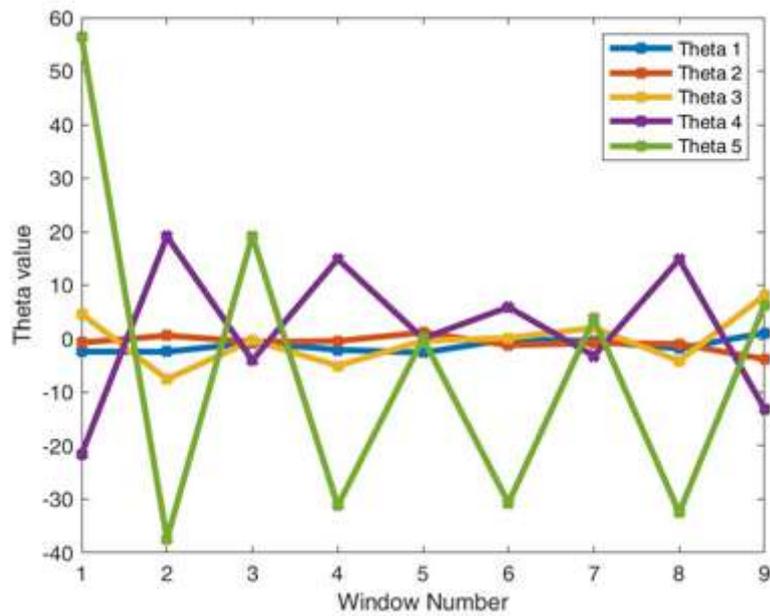


FIGURA 10.27. Coordenadas de correlación en función de la ventana (cada ventana dura $245ms$) para el experimento 4 (Propofol).

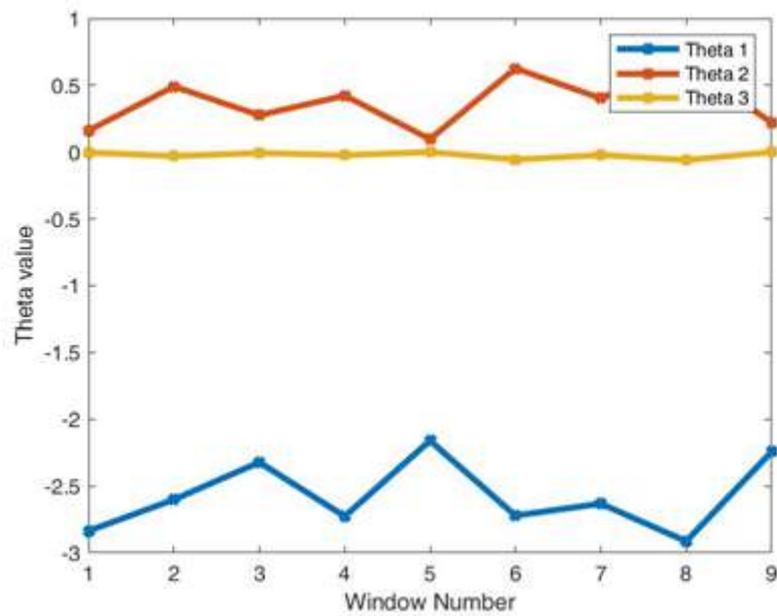


FIGURA 10.28. Coordenadas de correlación para la fase en función de la ventana (cada ventana dura $245ms$) para el experimento 1 (Isoflurano).

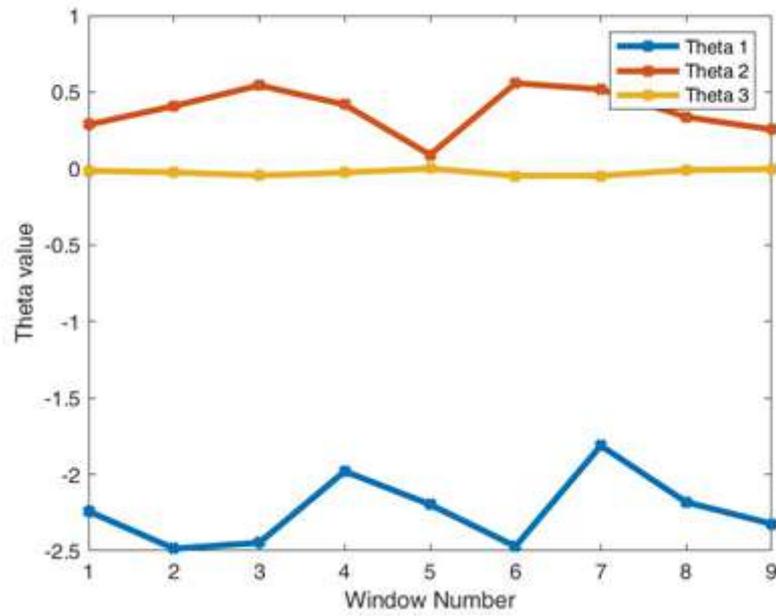


FIGURA 10.29. Coordenadas de correlación para la fase en función de la ventana (cada ventana dura $245ms$) para el experimento 3 (Propofol).

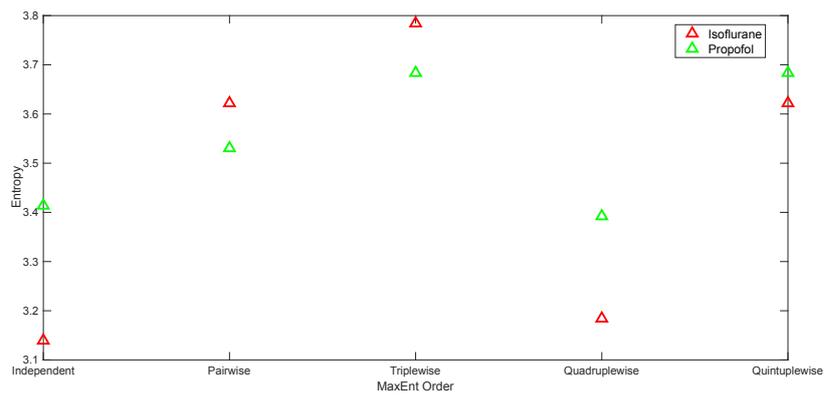


FIGURA 10.30. Entropías para el experimento 1 (Isoflurano, rojo) y el experimento 3 (Propofol, verde), para cada orden de máxima entropía (Independientes, Pares, Tripletas, etc.) y la ventana correspondiente a la presentación del estímulo.

Conclusiones y perspectivas

El cerebro es un sistema complejo, y como tal presenta muchos componentes, y múltiples escalas que interactúan entre sí. A nivel microscópico/celular, existen muchos tipos de células en el mismo, ejemplos de las cuales son los astrocitos y las neuronas. A su vez, existen muchos tipos de neuronas, y estas a su vez se encuentran interconectadas entre sí y se relacionan con las otras células presentes en el cerebro. En la comunicación entre neuronas, existen diversos efectos estocásticos, que tienen profundos efectos sobre la comunicación en el cerebro, como por ejemplo el ruido sináptico, que permite que la neurona mejore la respuesta a estímulos [68, 69]. En ese sentido, el desarrollo de modelos dinámicos que tengan en cuenta el efecto de las corrientes sinápticas estocásticas que afectan a cada neurona individual es de suma importancia para entender la electrofisiología de las neuronas dentro de una red. Por ejemplo, se ha propuesto que los potenciales de membrana no gaussianos en la corteza auditiva en sujetos despiertos puede reflejar una adaptación al rápido procesamiento de los estímulos auditivos [70, 118]. En el capítulo 2 se avanzó en ese sentido, estudiando el efecto sobre una neurona de una corriente sináptica proveniente del espacio extracelular, y cuyas características se desvían de la mera suma de corrientes independientes (lo que daría lugar, por el teorema del límite central, a una distribución gaussiana). El modelo de neurona utilizado es el de una neurona que integra las entradas y dispara (*integrate and fire*), y el ruido sináptico obedece una distribución q -gaussiana, donde el parámetro $q = 1$ define una variable gaussiana, y para otros valores mayores que 1 define una variable estocástica con una distribución de colas anchas. Estudiamos la probabilidad de disparo de ese modelo estocástico utilizando una herramienta de la física teórica y la teoría de procesos estocásticos: la integral de caminos. Para caracterizar la distribución de probabilidad de disparos, también apelamos a funcionales ampliamente utilizados en teoría de la información, y que son recurrentes a lo largo de la tesis: la Entropía de Shannon, H , la Complejidad estadística, C , y la Información de Fisher discreta, F . En particular, estudiamos el efecto del aumento de la kurtosis en el ruido sináptico sobre estos cuantificadores, para encontrar un punto óptimo de Complejidad del sistema. Este modelo teórico podría ser útil para estudiar los efectos de autoinducción eléctrica de la red, conocidos como acoplamiento epháptico. Si bien los cambios inducidos de forma epháptica en el potencial de membrana en condiciones fisiológicas no pueden dar lugar a potenciales de acción cuando la membrana está cerca del valor de reposo, los eventos ephápticos pueden afectar el momento del disparo de las neuronas individuales que reciben una entrada sináptica supra-umbral [111, 13, 55]. Recientes técnicas de medición permiten el registro de la actividad eléctrica de muchas neuronas de forma simultánea [76, 100]. Es por ello que desarrollos teóricos que estudien el efecto de este tipo de acoplamiento sobre los potenciales de acción son un paso importante en el entendimiento de otras formas de comunicación local en poblaciones neuronales.

Descifrar el código neuronal significa encontrar patrones de sincronización y significados en la actividad ruidosa de poblaciones de neuronas. Una cuantificación adecuada de la dinámica de la actividad neuronal es importante para entender los mecanismos esenciales de la codificación neuronal, y para ganar conocimiento acerca de cómo es procesada la información en el cerebro. Dado que la información mutua no causal falla en distinguir la información que es en realidad intercambiada de la información compartida debido a la historia común y señales de entrada [181], el enfoque basado en la representación tridimensional $C \times F \times H$ es una herramienta importante para investigar el procesamiento de información en el cerebro. Continuando con modelos de neurona única, en el capítulo 3 estudiamos la serie temporal asociada a un modelo de neurona no lineal: el *modelo de Izhikevich*. Dicho modelo presenta varias bifurcaciones, que permiten que el modelo responda de forma diferente a estímulos de corriente externos. Específicamente, previamente fueron identificadas 20 clases de respuesta típicas de los experimentos electrofisiológicos [123, 122]. Para describir y caracterizar estas 20 dinámicas utilizamos la serie temporal asociada con el potencial de membrana de la neurona junto con el formalismo de simbolización de Bandt y Pompe (BP), combinado con los tres cuantificadores usados en el capítulo 2: Entropía de Shannon H , Complejidad estadística C e Información de Fisher F . De esta manera podemos estudiar la ubicación de estas 20 dinámicas en el espacio tridimensional $C \times F \times H$, para poder identificar similitudes y diferencias en las series temporales. Para completar, realizamos una conexión entre este modelo dinámico (no lineal y afectado por una corriente externa determinista) y el modelo estocástico del capítulo 2 (lineal y afectado por una corriente externa aleatoria), a través de los cuantificadores de Teoría de la Información. Esto nos permite identificar similitudes estadísticas entre ambos modelos.

Lo desarrollado en los capítulos 2 y 3 fueron en el marco de modelos computacionales y teóricos. Con el objeto de testear estos métodos en un marco experimental, estudiamos la dinámica neuronal de grandes poblaciones de neuronas para bajas frecuencias. Para ello utilizamos un experimento de realización de tareas visuomotoras realizadas o imaginadas medidas con EEG. Uno de los objetivos de la neurociencia es comprender los mecanismos a través de los cuales se procesa la información sobre los estímulos sensoriales en el cerebro. La relación entre el estado que se percibe y la actividad neuronal es de suma importancia para comprender las funciones cerebrales, y la teoría de la información nos permite cuantificar la información que tiene la actividad neuronal acerca de los estímulos sensoriales externos. Es por ello que en los capítulos 4, 5, 6 y 7, nos movemos a otra escala, la escala del comportamiento humano, medido utilizando la electroencefalografía (EEG). En dichos capítulos estudiamos una base de datos relacionada a tareas motoras realizadas o imaginadas en respuesta a un estímulo visual determinado. Utilizando la metodología del capítulo 3 pudimos caracterizar la dinámica de las señales de EEG. En particular, se conoce a partir de la literatura que en el EEG existen bandas de frecuencia que transmiten la información respecto a determinadas tareas. Es por ello que en el capítulo 4 hicimos un análisis por bandas estándar para poder encontrar, utilizando la Complejidad, qué bandas presentan una dinámica con una estructura más rica (caótica) y cuáles presentan dinámicas más estocásticas (similares a ruido blanco) o más determinísticas. En el capítulo 5 determinamos a través de la Información de Fisher qué banda del EEG es la preponderante para la transmisión de la información de tareas motoras realizadas o imaginadas. En este caso, las bandas que presentaron una dinámica más rica en estas señales son las reportadas en la literatura como las relacionadas con procesamiento de estímulos visuales

y tareas motoras realizadas o imaginadas: las bandas beta y gamma [243, 242, 99, 63, 120, 293]. La banda beta está relacionada con los ritmos generados en las cortezas motoras, y se relaciona con el planeamiento de movimientos [242]. La banda gamma está presente en tareas cognitivas de lo más variadas: reconocimiento de rostros [145], atención [171, 252], percepción de estímulos visuales [104, 265], entre otros.

Se utilizó un estimador de la entropía que mejora los resultados para una baja cantidad de muestras, el estimador NSB, para calcular la entropía de Shannon y la complejidad estadística [192, 191]. Sin embargo, resultados recientes de Hernández y Samengo [112], mostraron que existe un mejor estimador para la información mutua. Es decir que para calcular el término del desequilibrio presente en la complejidad (que en el fondo es una divergencia de Jensen-Shannon), este nuevo estimador es mejor que el NSB. En un futuro el objetivo es aplicar este nuevo estimador para los cálculos de la complejidad estadística, y de esa forma mejorar la distinción entre tareas realizadas e imaginadas.

En los capítulos 6 y 7 se siguió estudiando esta misma base de datos de señales de EEG, pero utilizando otro enfoque. En el capítulo 6 se utilizó el formalismo de Bandt y Pompe junto con la divergencia de Jensen-Shannon para estudiar la conectividad funcional de las bandas de frecuencia del EEG. Utilizando una medida de centralidad, pudimos determinar que a nivel de redes funcionales, la banda alfa es la que permite distinguir mejor tareas realizadas de imaginadas. En el capítulo 7 se utilizó otra herramienta del análisis de señales para estudiar los EEG: la transformada wavelet. Dicha transformada funciona como filtro, con lo cual ahora las bandas de frecuencia quedan determinadas por la cantidad de niveles de la descomposición. Con los coeficientes de esta transformada se calcularon la Entropía Wavelet de Shannon y la Complejidad Wavelet. Con ambos cuantificadores pudimos, usando el plano $H \times C$ -wavelet, distinguir entre las diferentes tareas del experimento. Los resultados de los capítulos 4 a 7 dan cuenta de la posible utilidad de estos cuantificadores de teoría de la información en la realización de una interfaz cerebro-computadora. En resumen, en los capítulos 4, 5, 6 y 7 se estudió la macroescala del cerebro, a través de diferentes técnicas de análisis, y pudimos cuantificar la contribución de cada banda de frecuencia a las tareas realizadas. Una particularidad del capítulo 4 es que estudiamos un recaudo que hay que tener con la metodología de BP. Si bien Bandt y Pompe sugieren en su artículo fundacional usar una longitud de patrón D entre 4 y 7, hay que tener cuidado con el sesgo producido en la estimación de la entropía y la complejidad debido al tamaño finito de la serie temporal (hay que recordar que el espacio de estados de los patrones crece como $D!$).

En el capítulo 8 volvemos a estudiar modelos teóricos, pero esta vez a nivel de poblaciones. Estudiamos el modelo gaussiano dicotomizado (DG), el cual presenta una transición de fase. Dicho modelo es importante porque permite ajustar fácilmente la distribución de disparos de una población grande de neuronas, y a su vez es un modelo que presenta correlaciones de todos los órdenes. Este modelo para poblaciones grandes no pretende ser una descripción biológicamente realista de una red cortical, sino más bien un modelo minimal que refleja la estadística de disparos de la misma. Este modelo es diferente de los modelos de máxima entropía, en particular de los modelos tipo Ising, que solo presentan correlaciones de pares. Extendiendo el análisis realizado por Amari *et al.* y Macke *et al.*, estudiamos el efecto de los cumulantes de tercer y cuarto orden en la distribución de disparos. Hallamos que el mecanismo de la transición de fase es a través de la kurtosis, que pasa de ser unimodal a ser bimodal; este cambio, combinado con el signo de la skewness, permite que

el sistema pase de un estado donde hay disparos no sincronizados, a un estado donde las neuronas disparan o están silenciosas en forma sincronizada. En virtud de que existe una transición de fase en el modelo, estudiamos el calor específico, previamente estudiado en [163], y el cumulante de Binder, que nunca había sido estudiado para este modelo. Como era de esperarse, el cumulante de Binder resultó ser mejor estimador de la temperatura de transición que el calor específico para sistemas de tamaño finito [36, 35, 10, 9]. Este resultado resalta la importancia del estudio de los cumulantes de tercer y cuarto orden para la caracterización de la distribución de disparos de una población. Más aún, estos cumulantes son los responsables en este modelo, de la transición de fase crítica.

Dada la ubicuidad de las entradas comunes en los sistemas sensoriales, el modelo DG representa una buena aproximación para las propiedades estadísticas de ciertas regiones corticales. Sin embargo, la mayoría de las señales que ingresan a las áreas del cerebro no siguen distribuciones simétricas, sino asimétricas [49]. En el capítulo 9 presentamos una extensión al modelo DG, pero para distribuciones de estímulo que sean asimétricas. Se encontró que el parámetro de asimetría de la distribución de entrada induce en este modelo una transición de fase de primer orden, donde la población pasa de un estado con tasa de disparo media muy alta a otra más baja. Si bien este no es un modelo de Ising, puede pensarse a este efecto como análogo al efecto de un campo externo sobre un sistema de espines, donde los mismos tienden a alinearse con el campo. Es interesante que el efecto de la asimetría del estímulo induzca una transición en el sistema, dado que, en su gran mayoría, los estímulos a una población de neuronas no son simétricos. Puesto que la relación entre los parámetros de la distribución de entrada y salida es a través de un sistema de ecuaciones no lineales, este modelo además podría servir para ajustar datos experimentales de la distribución de inputs a partir de los registros simultáneos de los disparos de las neuronas. En esta tesis estudiamos este modelo fijando los parámetros de los inputs y estudiando el efecto sobre los outputs. Pero otra pregunta válida puede ser a partir de las medidas en los outputs, cuáles son los inputs que las generan. Para poder responder esta pregunta, es cuestión de encontrar un método numérico similar al encontrado por [163] para invertir este sistema de ecuaciones.

Por último, en el capítulo 10 se estudió el efecto de dos anestéticos diferentes en el procesamiento de estímulos visuales simples en la corteza de ratones. El objetivo de este tipo de experimentos es estudiar el efecto de los anestéticos en las alteraciones de la conciencia, y el efecto del procesamiento de ciertos estímulos visuales, no solo en la corteza visual, sino también en otras áreas del cerebro [7, 256]. Usando la descomposición de una distribución dada por el modelo log-normal [11] se calcularon los coeficientes de correlación de pares y de mayor orden para las señales de electrocorticografía. Se encontró que durante la ventana de procesamiento del estímulo, es necesario utilizar modelos de interacciones de alto orden (por encima de pares) para describir la actividad eléctrica. Aún restan hacer más análisis, por ejemplo cómo es el decaimiento espacial de las correlaciones, para cada orden de correlación. Eso permitiría cuantificar de manera precisa el efecto diferente de las anestésicas sobre la propagación del estímulo visual en la corteza.

En definitiva, a lo largo de la tesis estudiamos el problema de la transmisión y codificación de la información en el cerebro en varias escalas: celular, de poblaciones, y del comportamiento humano. Se estudiaron a nivel teórico usando modelos dinámicos y estocásticos, y a nivel experimental utilizando y desarrollando herramientas de análisis de

señales, con un énfasis en herramientas de teoría de la información y de dinámica simbólica. En todos los casos se estudiaron y caracterizaron utilizando herramientas de teoría de la información, las cuales representan un avance, tanto a nivel metodológico como teórico, del entendimiento de la comunicación en el cerebro. Actualmente estamos utilizando las herramientas desarrolladas en esta tesis para estudiar otros problemas relevantes en neurociencias. Uno de ellas es detectar la diferencia de las señales eléctricas en ratones con y sin síndrome de Down, con el objetivo de estudiar el efecto de diferentes fármacos sobre los mismos. Otra aplicación es caracterizar las señales en períodos preictales y basales de pacientes con epilepsia refractaria, para encontrar las bandas de frecuencia que sirvan de posible biomarcador para predecir con bastante antelación la crisis. En todos los casos, las herramientas descritas en esta tesis permiten descubrir diferencias sutiles entre las dinámicas asociadas con la actividad de la corteza.

Trabajos Publicados

La presente tesis dio lugar a las siguientes publicaciones:

- 1) “Characterization of Visuomotor/Imaginary Movements in EEG: An Information Theory and Complex Network Approach”, Roman Baravalle, Natali Guisande, Mauro Granado, Osvaldo A. Rosso, Fernando Montani, *Frontiers in Physics*. Disponible online, 20 de Agosto de 2019, <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphy.2019.00115>
- 2) “Discriminating imagined and non-imagined tasks in the motor cortex area: Entropy-complexity plane with a wavelet decomposition”, Roman Baravalle, Osvaldo A. Rosso, Fernando Montani, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. Disponible online, 21 de Julio de 2018, <https://doi.org/10.1016/j.physa.2018.07.038>
- 3) “Causal Shannon–Fisher Characterization of Motor/Imagery Movements in EEG” Roman Baravalle, Osvaldo A. Rosso, Fernando Montani, *Entropy*. Disponible online, 2 de Septiembre de 2018, <https://doi.org/10.3390/e20090660>.
- 4) “Rhythmic activities of the brain: quantifying the high complexity of beta and gamma oscillations during visuomotor tasks”, Roman Baravalle, Osvaldo A. Rosso, Fernando Montani, *Chaos: an interdisciplinary journal of nonlinear science*. Disponible online, 20 de Julio de 2018, <https://doi.org/10.1063/1.5025187>.
- 5) “A path integral approach to the Hodgkin–Huxley model”, Roman Baravalle, Osvaldo A. Rosso, Fernando Montani, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. Disponible online, 24 de Junio de 2017, ISSN 0378-4371. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037843711730657X>
- 6) “Causal information quantification of prominent dynamical features of biological neurons”; Montani F, Baravalle R., Montangie L., Rosso O.A. 2015. *Phil. Trans. Royal Society A*.373:20150109. <http://dx.doi.org/10.1098/rsta.2015.0109>

Además, actualmente está bajo referato el artículo

“Higher-order cumulants can induce UP-DOWN states in neural populations”, Roman Baravalle, Fernando Montani, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*.

Bibliografía

- [1] Schnitzler A y Gross J. “Normal and pathological oscillatory communication in the brain”. En: *Nat. Rev. Neurosci.* 6 (2005), págs. 285-296.
- [2] Henry Abarbanel. *Predicting the Future: Completing Models of Observed Complex Systems*. Springer Publishing Company, Incorporated, 2013.
- [3] E. D. Adrian. “The impulses produced by sensory nerve endings”. En: *The Journal of Physiology* 61.1 (1926), págs. 49-72.
- [4] E. D. Adrian. “The impulses produced by sensory nerve-endings”. En: *The Journal of Physiology* 62.1 (1926), págs. 33-51.
- [5] E. D. Adrian e Yngve Zotterman. “The impulses produced by sensory nerve endings”. En: *The Journal of Physiology* 61.4 (1926), págs. 465-483.
- [6] E. D. Adrian e Yngve Zotterman. “The impulses produced by sensory nerve-endings”. En: *The Journal of Physiology* 61.2 (1926), págs. 151-171.
- [7] Adeeti Aggarwal y col. “Coherence of Visual-Evoked Gamma Oscillations Is Disrupted by Propofol but Preserved Under Equipotent Doses of Isoflurane”. En: *Frontiers in Systems Neuroscience* 13 (2019), pág. 19.
- [8] Swati Aggarwal y Nupur Chugh. “Signal processing techniques for motor imagery brain computer interface: A review”. En: *Array* 1-2 (2019), pág. 100003.
- [9] Ezequiel V. Albano y Kurt Binder. “Finite-Size Scaling Approach for Critical Wetting: Rationalization in Terms of a Bulk Transition with an Order Parameter Exponent Equal to Zero”. En: *Phys. Rev. Lett.* 109 (3 2012), pág. 036101.
- [10] Ezequiel V. Albano y Kurt Binder. “Wetting transition in the two-dimensional Blume-Capel model: A Monte Carlo study”. En: *Phys. Rev. E* 85 (6 2012), pág. 061601.
- [11] S. Amari y H. Nagaoka. *Methods of Information Geometry*. Vol. 191. Translations of Mathematical Monographs (Oxford University Press), 2000.
- [12] S. Amari y col. “Synchronous firing and higher-order interactions in neuron pool.” En: *Neural Comp.* 15 (2003), págs. 127-42.
- [13] Costas Anastassiou y col. “Ephaptic coupling of cortical neurons”. En: *Nature neuroscience* 14 (2011), págs. 217-23.
- [14] Costas Anastassiou y col. “Ephaptic coupling of cortical neurons”. En: *Nature neuroscience* 14 (2011), págs. 217-23.
- [15] Richard A. Andersen, Eun Jung Hwang y Grant H. Mulliken. “Cognitive Neural Prosthetics”. En: *Annual Review of Psychology* 61.1 (2010), págs. 169-190.
- [16] Joseph F. Antognini y col. “Isoflurane anesthesia blunts cerebral responses to noxious and innocuous stimuli: a fMRI study”. En: *Life Sciences* 61.24 (1997), PL349-PL354.
- [17] F. Aoki y col. “Changes in power and coherence of brain activity in human sensorimotor cortex during performance of visuomotor tasks.” En: *Biosys.* 63 (2001), págs. 89-99.

- [18] J Asensio-Cubero, J Q Gan y R Palaniappan. “Multiresolution analysis over graphs for a motor imagery based online BCI game”. En: *Comput. Biol. Med.* 68 (2016), págs. 21-26.
- [19] B B Averbeck, P E Latham y A. Pouget. “Neural correlations, population coding and computation”. En: *Nat. Rev. Neurosci.* 7 (2006), págs. 358-366.
- [20] A. Azzalini y A. Dalla Valle. “The Multivariate Skew-Normal Distribution”. En: *Biometrika* 83.4 (1996), págs. 715-726.
- [21] Christoph Bandt. “Ordinal time series analysis”. En: *Ecological Modelling* 182.3 (2005). Scaling, fractals and diversity in soils and ecohydrology, págs. 229 -238.
- [22] Christoph Bandt y Bernd Pompe. “Permutation Entropy: A Natural Complexity Measure for Time Series”. En: *Phys. Rev. Lett.* 88 (17 2002), pág. 174102.
- [23] M S Baptista, J X de Carvalho y M S Hussein. “Finding quasi-optimal network topologies for information transmission in active networks”. En: *PLoS ONE* 3.10 (2008), e3479.
- [24] M S Baptista y J Kurths. “Transmission of information in active networks”. En: *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 77.2 Pt 2 (2008), pág. 026205.
- [25] R. Baravalle, O A Rosso y F. Montani. “Causal Shannon-Fisher Characterization of Motor/Imagery Movements in EEG”. En: *Entropy* 20.9 (2018), pág. 660.
- [26] Roman Baravalle, Osvaldo A. Rosso y Fernando Montani. “Discriminating imagined and non-imagined tasks in the motor cortex area: Entropy-complexity plane with a wavelet decomposition”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 511 (2018), págs. 27 -39.
- [27] Roman Baravalle, Osvaldo A. Rosso y Fernando Montani. “Rhythmic activities of the brain: Quantifying the high complexity of beta and gamma oscillations during visuomotor tasks”. En: *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 28.7 (2018), pág. 075513.
- [28] J S Barlow y M A Brazier. “A note on a correlator for electroencephalographic work”. En: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 100.6 (1954), págs. 321-5.
- [29] M Barreiro, A C Marti y C Masoller. “Inferring long memory processes in the climate network via ordinal pattern analysis”. En: *Chaos* 21.1 (2011), pág. 013101.
- [30] D S Bassett y E T Bullmore. “Human brain networks in health and disease”. En: *Current Opinion in Neurology* 22 (2009), págs. 340-347.
- [31] D S Bassett y col. “Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning”. En: *Nature Reviews Neuroscience* 108.18 (2011), págs. 7641-6.
- [32] A. Belitski y col. “Low-Frequency Local Field Potentials and Spikes in Primary Visual Cortex Convey Independent Visual Information”. En: *J. Neurosci.* 28.22 (2008), págs. 5696-5709.
- [33] Y. Benjamini e Y. Hochberg. “Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing”. En: *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* (1995), págs. 289-300.
- [34] P. Berens y M. Bethge. “Near-maximum entropy models for binary neural representations of natural images.” En: *In Proc. of the Twenty-First Annual Conf. on Neural Inf. Proc. Sys., Cambridge, MA, MIT Press* 20 (2008), págs. 97-104.
- [35] K. Binder. “Critical Properties from Monte Carlo Coarse Graining and Renormalization”. En: *Phys. Rev. Lett.* 47 (9 1981), págs. 693-696.

- [36] K. Binder. “Finite size scaling analysis of ising model block distribution functions”. En: *Zeitschrift für Physik B Condensed Matter* 43.2 (1981), págs. 119-140.
- [37] Suset Blanco y col. “Time-frequency analysis of electroencephalogram series. III. Wavelet packets and information cost function”. En: *Phys. Rev. E* 57 (1998).
- [38] J M Bolland. “Sorting out centrality: an analysis of the performance of four centrality models in real and simulated networks”. En: *Social Networks* 10 (1988), págs. 233-253.
- [39] Stephen P. Borgatti. “Centrality and network flow”. En: *Social Networks* 27.1 (2005), págs. 55 -71.
- [40] Serena Bradde y William Bialek. “PCA meets RG”. En: *Journal of Statistical Physics* 167 (2016).
- [41] Ulrik Brandes, Stephen P. Borgatti y Linton C. Freeman. “Maintaining the duality of closeness and betweenness centrality”. En: *Social Networks* 44 (2016), págs. 153 -159.
- [42] Ulrik Brandes y Daniel Fleischer. “Centrality Measures Based on Current Flow”. En: *STACS 2005*. Ed. por Volker Diekert y Bruno Durand. 2005, págs. 533-544.
- [43] M A Brazier y J U Casby. “Crosscorrelation and autocorrelation studies of electroencephalographic potentials”. En: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 4.2 (1952), págs. 201-11.
- [44] Loek Brinkman y col. “Distinct Roles for Alpha- and Beta-Band Oscillations during Mental Simulation of Goal-Directed Actions”. En: *Journal of Neuroscience* 34.44 (2014), págs. 14783-14792.
- [45] Ludmila Brochini y col. “Phase transitions and self-organized criticality in networks of stochastic spiking neurons”. En: *Scientific Reports* 6 (2016).
- [46] Nicolas Brunel y Vincent Hakim. “Sparsely synchronized neuronal oscillations”. En: *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 18.1 (2008), págs. 015113.
- [47] E T Bullmore y O Sporns. “Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems”. En: *Nature Reviews Neuroscience* 10 (2009), págs. 186-198.
- [48] Gyorgy Buzsáki, Costas Anastassiou y Christof Koch. “The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes”. En: *Nature reviews. Neuroscience* 13 (2012), págs. 407-20.
- [49] Gyorgy Buzsáki y Kenji Mizuseki. “The log-dynamic brain: How skewed distributions affect network operations”. En: *Nature reviews. Neuroscience* 15 (feb. de 2014).
- [50] A.G. Carlton. “On the bias of information estimates.” En: *Psychol. Bull.* 71 (1969), págs. 108-109.
- [51] G Castellani, N Intrator y D Remondini. “Systems biology and brain activity in neuronal pathways by smart device and advanced signal processing”. En: *Front Genet.* 5 (2014), págs. 253.
- [52] Nazareth P. Castellanos y Valeri A. Makarov. “Recovering EEG brain signals: Artifact suppression with wavelet enhanced independent component analysis”. En: *Journal of Neuroscience Methods* 158.2 (2006), págs. 300 -312.
- [53] N.A. Cayco-Gajic, J. Zylberberg y E. Shea-Brown. “Triplet correlations among similarly tuned cells impact population coding.” En: *Front. Comput. Neurosci.* 9 (2015).

- [54] G. Chen y col. “Experience-dependent emergence of beta and gamma band oscillations in the primary visual cortex during the critical period”. En: *Sci. Rep.* 5 (2015), pág. 17847.
- [55] Chia-Chu Chiang y col. “Slow periodic activity in the longitudinal hippocampal slice can self-propagate non-synaptically by a mechanism consistent with ephaptic coupling”. En: *The Journal of Physiology* 597 (2018).
- [56] ShiNung Ching y col. “Thalamocortical model for a propofol-induced α -rhythm associated with loss of consciousness”. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.52 (2010), págs. 22665-22670.
- [57] Hohyun Cho y col. “EEG datasets for motor imagery brain computer interface”. En: *GigaScience* 6 (2017).
- [58] Carson C. Chow y Michael A. Buice. “Path Integral Methods for Stochastic Differential Equations”. En: *The Journal of Mathematical Neuroscience (JMN)* 5.1 (2015), pág. 8.
- [59] Lucy J. Colwell y Michael P. Brenner. “Action Potential Initiation in the Hodgkin-Huxley Model”. En: *PLOS Computational Biology* 5.1 (2009), págs. 1-7.
- [60] D Contreras, I Timofeev y M Steriade. “Mechanisms of long-lasting hyperpolarizations underlying slow sleep oscillations in cat corticothalamic networks.” En: *The Journal of Physiology* 494.1 (1996), págs. 251-264.
- [61] R. L. Cowan y C. J. Wilson. “Spontaneous firing patterns and axonal projections of single corticostriatal neurons in the rat medial agranular cortex”. En: *Journal of Neurophysiology* 71.1 (1994), págs. 17-32.
- [62] N.E. Crone y col. “Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band.” En: *Brain* 121 (1998), págs. 2301-15.
- [63] *Data EEG-MI*. <https://www.physionet.org/pn4/eegmidb/>.
- [64] Ingrid Daubechies. “Orthonormal bases of compactly supported wavelets”. En: *Comm Pure Appl Math* 41 (1993), págs. 909-996.
- [65] Peter Dayan y L. F. Abbott. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. The MIT Press, 2005.
- [66] Gustavo Deco y Alexander Thiele. “Attention – oscillations and neuropharmacology”. En: *European Journal of Neuroscience* 30.3 (2009), págs. 347-354.
- [67] Alain Destexhe, Diego Contreras y Mircea Steriade. “Spatiotemporal Analysis of Local Field Potentials and Unit Discharges in Cat Cerebral Cortex during Natural Wake and Sleep States”. En: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19 (jun. de 1999), págs. 4595-608.
- [68] Alain Destexhe, Michelle Lilith y Denis Paré. “The high-conductance state of neocortical neurons in vivo”. En: *Nature Reviews Neuroscience* 4 (2003), págs. 739-751.
- [69] Alain Destexhe y col. “Are corticothalamic ‘up’ states fragments of wakefulness?” En: *Trends in Neurosciences* 30.7 (2007), págs. 334 -342.
- [70] M.R. DeWeese y A.M. Zador. “Non-Gaussian membrane potential dynamics imply sparse, synchronous activity in auditory cortex.” En: *J. Neurosci.* 26.47 (2006), págs. 12206-18.
- [71] J I Deza, M Barreiro y C Masoller. “Assessing the direction of climate interactions by means of complex networks and information theoretic tools”. En: *Chaos* 25.3 (2015), pág. 033105.

- [72] M. H. Dueck y col. "Propofol attenuates responses of the auditory cortex to acoustic stimulation in a dose-dependent manner: A FMRI study". En: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 49.6 (), págs. 784-791.
- [73] Maryellen Eckenhoff, Kin Chan y Roderic Eckenhoff. "Multiple Specific Binding Targets for Inhaled Anesthetics in the Mammalian Brain". En: *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 300 (feb. de 2002), págs. 172-9.
- [74] A. Einstein. "Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen". En: *Annalen der Physik* 322.8 (1905), págs. 549-560.
- [75] Joseph Erlanger, Geo. H. Bishop y H. S. Gasser. "On conduction of the action potential wave through the dorsal root ganglion." En: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 23.5 (1926), págs. 372-373.
- [76] Donald Faber y Alberto Pereda. "Two Forms of Electrical Transmission Between Neurons". En: *Frontiers in Molecular Neuroscience* 11 (2018).
- [77] *Factoradic decomposition*. <http://www.keithschwarz.com/interesting/code/factoradic-permutation/FactoradicPermutation>.
- [78] D.P. Feldman, C.S. McTague y J.P. Crutchfield. "The organization of intrinsic computation: Complexity-entropy diagrams and the diversity of natural information processing." En: *Chaos* 18 (2008), pág. 043106.
- [79] J. Fell y col. "Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling." En: *Nat. Neurosci.* 4 (2001), págs. 1259-1264.
- [80] E.A. Felton y col. "Electrocorticographically controlled brain-computer interfaces using motor and sensory imagery in patients with temporary subdural electrode implants. Report of four cases." En: *J. Neurosurg.* 106.3 (2007), págs. 495-500.
- [81] Judy-Fay Ferron y col. "Cortical Inhibition during Burst Suppression Induced with Isoflurane Anesthesia". En: *Journal of Neuroscience* 29.31 (2009), págs. 9850-9860.
- [82] R.P. Feynman, A.R. Hibbs y D.F. Styer. *Quantum Mechanics and Path Integrals*. Dover Publications, 2010.
- [83] C A S Filhoa, R Attux y G Castellano. "Can graph metrics be used for EEG-BCIs based on hand motor imagery?" En: *Biomedical Signal Processing and Control* 40 (2018), págs. 359-365.
- [84] A. Fink y M. Benedek. "EEG alpha power and creative ideation". En: *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 44 (2014), págs. 111-123.
- [85] R. A. Fisher y Edward John Russell. "On the mathematical foundations of theoretical statistics". En: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character* 222.594-604 (1922), págs. 309-368.
- [86] L C Freeman. "Centrality in social networks conceptual clarification". En: *Social networks* 1.3 (1979), págs. 215-239.
- [87] L C Freeman, D Roeder y R R Mulholland. "Centrality in Social Networks: II. Experimental Results". En: *Social Networks* 2 (1979/80), págs. 119-141.
- [88] Jan A. Freund y Thorsten Pöschel. *Stochastic Processes in Physics, Chemistry and Biology*. Springer Berlin Heidelberg, 2000.
- [89] B. Roy Frieden. "Physics from Fisher Information: A Unification". En: *American Journal of Physics* 68.11 (2000), págs. 1064-1065.

- [90] Roy Frieden y Robert A. Gatenby. *Exploratory Data Analysis Using Fisher Information*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [91] M.A. Fuentes, Horacio S. Wio y Raúl Toral. “Effective Markovian approximation for non-Gaussian noises: a path integral approach”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 303.1 (2002), págs. 91 -104.
- [92] Buzsáki G. *Rhythms of the Brain*. 2006.
- [93] Buzsáki G. y Watson B. O. “Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease”. En: *Dialogues Clin Neurosci*. 14.4 (2012), págs. 345 -367.
- [94] E. Ganmor, R. Segev y E. Schneidman. “Sparse low-order interaction network underlies a highly correlated and learnable neural population code.” En: *PNAS* 108 (2011), págs. 9679-84.
- [95] H. S. Gasser y J. Erlanger. “The Differential Action of Pressure on Fibers of Different Sizes in a Mixed Nerve.” En: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 24.4 (1927), págs. 313-314.
- [96] H. S. Gasser y Joseph Erlanger. “The Action Potential in Fibers of Slow Conduction in Spinal Roots and Somatic Nerves.” En: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 26.8 (1929), págs. 647-649.
- [97] Wulfram Gerstner y col. *Neuronal Dynamics: From Single Neurons to Networks and Models of Cognition*. New York, NY, USA: Cambridge University Press, 2014.
- [98] Daniel T. Gillespie. “The mathematics of Brownian motion and Johnson noise”. En: *American Journal of Physics* 64.3 (1996), págs. 225-240.
- [99] A.L. Goldberger y col. “PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals”. En: *Circulation* 101 (2000), e215-e220.
- [100] Joshua H. Goldwyn y John Rinzel. “Neuronal coupling by endogenous electric fields: cable theory and applications to coincidence detector neurons in the auditory brain stem”. En: *Journal of Neurophysiology* 115.4 (2016), págs. 2033-2051.
- [101] G. Fraga González y col. “Graph analysis of EEG resting state functional networks in dyslexic readers”. En: *Clin Neurophysiol*. 127.9 (2016), págs. 3165-3175.
- [102] P. Goupillaud, A. Grossmann y J. Morlet. “Cycle-octave and related transforms in seismic signal analysis”. En: *Geoexploration* 23.1 (1984). Seismic Signal Analysis and Discrimination III, págs. 85 -102.
- [103] Lyle Graham. “The Handbook for Brain Theory and Neural Networks”. En: MIT Press, 2002. Cap. Modeling neuronal biophysics.
- [104] Georgia G. Gregoriou y col. “High-Frequency, Long-Range Coupling Between Prefrontal and Visual Cortex During Attention”. En: *Science* 324.5931 (2009), págs. 1207-1210.
- [105] Sten Grillner y col. *Neurons, Networks, and Motor Behavior*. MIT Press, 1997.
- [106] Ivo Grosse y col. “Analysis of symbolic sequences using the Jensen-Shannon divergence”. En: *Phys. Rev. E* 65 (4 2002), págs. 041905.
- [107] Arjun K. Gupta, Graciela González-Farías y J. Armando Domínguez-Molina. “A multivariate skew normal distribution”. En: *Journal of Multivariate Analysis* 89.1 (2004), págs. 181 -190.
- [108] A.C. Hall, W.R. Lieb y N.P. Franks. “Stereoselective and non-stereoselective actions of isoflurane on the GABAA receptor”. En: *British Journal of Pharmacology* 112.3 (1994), págs. 906-910.

- [109] M Hamed, S H Salleh y A M Noor. “Electroencephalography motor imagery brain connectivity analysis for BCI: a review”. En: *Neural Comput.* 28 (2016), págs. 999-1041.
- [110] Constance Hammond, Hagai Bergman y Peter Brown. “Pathological synchronization in Parkinson’s disease: networks, models and treatments”. En: *Trends in Neurosciences* 30.7 (2007). July INMED/TINS special issue—Physiogenic and pathogenic oscillations: the beauty and the beast, págs. 357 -364.
- [111] Kyung-Seok Han y col. “Ephaptic Coupling Promotes Synchronous Firing of Cerebellar Purkinje Cells”. En: *Neuron* 100 (2018).
- [112] Damián Hernández e Inés Samengo. “Estimating the Mutual Information between Two Discrete, Asymmetric Variables with Limited Samples”. En: *Entropy* 21 (jun. de 2019), pág. 623.
- [113] Oscar Herreras. “Local Field Potentials: Myths and Misunderstandings”. En: *Frontiers in Neural Circuits* 10 (2016), pág. 101.
- [114] A. L. Hodgkin y A. F. Huxley. “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”. En: *The Journal of Physiology* 117.4 (1952), págs. 500-544.
- [115] A. L. Hodgkin y A. F. Huxley. “Resting and action potentials in single nerve fibres”. En: *The Journal of Physiology* 104.2 (1945), págs. 176-195.
- [116] A. L. Hodgkin y B. Katz. “The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid”. En: *The Journal of Physiology* 108.1 (1949), págs. 37-77.
- [117] Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Fielding Huxley. “Action Potentials Recorded from Inside a Nerve Fibre”. En: *Nature* 144 (1939), págs. 710-711.
- [118] Tomáš Hromádka, Anthony M. Zador y Michael R. DeWeese. “Up states are rare in awake auditory cortex”. En: *Journal of Neurophysiology* 109.8 (2013), págs. 1989-1995.
- [119] D. Hubel y T. Wiesel. “Receptive fields, binocular interaction, and functional architecture in the cat’s visual cortex”. En: *Journal of Physiology* 160 (1962), págs. 106-154.
- [120] N.T.M. Huong, H.Q. Linh y L.Q. Khai. *Classification of Left/Right Hand Movement EEG Signals Using Event Related Potentials and Advanced Features*. Vol. 63. in: 6th IFMBE Proceedings, Springer, Singapore, 2018, págs. 209-2015.
- [121] Kiyosi Ito. *On Stochastic Differential Equations*. American Mathematical Society, 1951.
- [122] E. M. Izhikevich. “Simple model of spiking neurons”. En: *IEEE Transactions on Neural Networks* 14.6 (2003), págs. 1569-1572.
- [123] E. M. Izhikevich. “Which model to use for cortical spiking neurons?” En: *IEEE Transactions on Neural Networks* 15.5 (2004), págs. 1063-1070.
- [124] Eugene M. Izhikevich. “Polychronization: Computation with Spikes”. En: *Neural Computation* 18.2 (2006), págs. 245-282.
- [125] Daniel Johnston y Samuel M.S. Wu. *Foundations of Cellular Neurophysiology*. 1995.
- [126] Peter Jung y Peter Hänggi. “Dynamical systems: A unified colored-noise approximation”. En: *Phys. Rev. A* 35 (10 1987), págs. 4464-4466.
- [127] Peter Jung y Peter Hänggi. “Optical instabilities: new theories for colored-noise-driven laser instabilities”. En: *J. Opt. Soc. Am. B* 5.5 (1988), págs. 979-986.

- [128] RACHEL JURD y col. “General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABAA receptor $\beta 3$ subunit”. En: *The FASEB Journal* 17.2 (2003), págs. 250-252.
- [129] Nicolaas G. van Kampen. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. North Holland, 2007.
- [130] E.R. Kandel. *Principios de neurociencia 4 Ed.* McGraw-Hill Interamericana, 2000.
- [131] Sridhar S. Kannurpatti y col. “Spatio-temporal characteristics of low-frequency BOLD signal fluctuations in isoflurane-anesthetized rat brain”. En: *NeuroImage* 40.4 (2008), págs. 1738 -1747.
- [132] Christoph Kayser y col. “Spike-Phase Coding Boosts and Stabilizes Information Carried by Spatial and Temporal Spike Patterns”. En: *Neuron* 61.4 (2009). Medical Research Council, United Kingdom, págs. 597-608.
- [133] K. Keller y M. Sinn. “Ordinal analysis of time series”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 356.1 (2005). Nonequilibrium Statistical Mechanics and Nonlinear Physics (MEDYFINOL’04), págs. 114 -120.
- [134] Manfred G. Kitzbichler y col. “Broadband Criticality of Human Brain Network Synchronization”. En: *PLOS Computational Biology* 5.3 (2009), págs. 1-13.
- [135] Hagen Kleinert. *Path integrals in quantum mechanics, statistics, polymer physics, and financial markets; 3rd ed.* River Edge, NJ: World Scientific, 2004.
- [136] W. Klimesch. “Evoked alpha and early access to the knowledge system: the P1 inhibition timing hypothesis”. En: *Brain Res.* 1408 (2011), págs. 52-71.
- [137] W. Klimesch, P. Sauseng y S. Hanslmayr. “The role of inhibition in task switching: A review”. En: *Brain Res.* 17 (2010), págs. 1-14.
- [138] Christof Koch. *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons (Computational Neuroscience Series)*. New York, NY, USA: Oxford University Press, Inc., 2004.
- [139] A. Kohn y M.A. Smith. “Stimulus dependence of neuronal correlation in primary visual cortex of the macaque.” En: *J. Neurosci.* 25.14 (2005), págs. 3661-73.
- [140] A. N. Kolmogorov. “A new metric invariant of transient dynamical systems and automorphisms in Lebesgue spaces”. En: *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 119.5 (1958), págs. 861-864.
- [141] A. Kostov y M. Polak. “Parallel man-machine training in development of EEG-based cursor control”. En: *IEEE Trans. Rehabil. Eng.* 8.2 (2000), págs. 203-205.
- [142] I M Kovalchik. “The Wiener Integral”. En: *Russian Mathematical Surveys* 18.1 (1963), págs. 97-134.
- [143] A.M. Kowalski y col. “Bandt–Pompe approach to the classical-quantum transition”. En: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 233.1 (2007), págs. 21 -31.
- [144] Matthew D. Krasowski y col. “Propofol and Other Intravenous Anesthetics Have Sites of Action on the γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor Distinct from That for Isoflurane”. En: *Molecular Pharmacology* 53.3 (1998), págs. 530-538.
- [145] J.P. Lachaux y col. “A quantitative study of gamma-band activity in human intracranial recordings triggered by visual stimuli.” En: *Eur. J. Neurosci.* 12 (2000), págs. 2608-22.
- [146] J.P. Lachaux y col. “Intracerebral dynamics of saccade generation in the human frontal eye field and supplementary eye field.” En: *Neuroimage* 30 (2006), págs. 1302-1312.

- [147] J.P. Lachaux y col. “Relationship between task-related gamma oscillations and bold signal: new insights from combined fMRI and intracranial EEG.” En: *Hum. Brain Mapp.* 28.12 (2007), págs. 1368-1375.
- [148] Katariina M. Lahti y col. “Comparison of evoked cortical activity in conscious and propofol-anesthetized rats using functional MRI”. En: *Magnetic Resonance in Medicine* 41.2 (), págs. 412-416.
- [149] P.W Lamberti y col. “Intensive entropic non-triviality measure”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 334.1 (2004), págs. 119 -131.
- [150] Paul Langevin. “Sur la théorie du mouvement brownien”. En: *C. R. Acad. Sci.* 146 (1908), págs. 530-533.
- [151] Gilles Laurent y col. “Odor Encoding as an Active, Dynamical Process: Experiments, Computation, and Theory”. En: *Annual Review of Neuroscience* 24.1 (2001), págs. 263-297.
- [152] E. Leuthardt y col. “A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans.” En: *J. Neural Eng.* 1.2 (2004), págs. 63-71.
- [153] E. Leuthardt y col. “Electrocorticography-based brain computer interface: the Seattle experience.” En: *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* (2006), págs. 194-198.
- [154] Junjie V. Liu y col. “fMRI in the awake marmoset: Somatosensory-evoked responses, functional connectivity, and comparison with propofol anesthesia”. En: *NeuroImage* 78 (2013), págs. 186 -195.
- [155] Rodolfo R. Llinás. “Intrinsic electrical properties of mammalian neurons and CNS function: a historical perspective”. En: *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8 (2014), pág. 320.
- [156] Kit D Longden y David J Willshaw. “An evaluation of recurrent feedforward memory networks and their relevance to the hippocampus”. En: *Neurocomputing* 44 (2002), págs. 527-531.
- [157] Kit D Longden y David J Willshaw. “Asynchronous inputs and NMDA conductances predict excitatory responses in the cortical-cA1 pathway of the hippocampus.” En: *Network (Bristol, England)* 18.4 (2007), págs. 299-325.
- [158] R. López-Ruiz, H.L. Mancini y X. Calbet. “A statistical measure of complexity”. En: *Physics Letters A* 209.5 (1995), págs. 321 -326.
- [159] Trieu Phat Luu y col. “Real-time EEG-based brain-computer interface to a virtual avatar enhances cortical involvement in human treadmill walking”. En: *Scientific Reports* 7 (2017), pág. 8895.
- [160] Eugene M. Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. Vol. 25. 2007.
- [161] S.K. Ma. “Calculation of entropy from data of motion”. En: *J. Statistical Physics* 26 (1981), págs. 221-240.
- [162] Jakob H. Macke, Manfred Opper y Matthias Bethge. “The effect of pairwise neural correlations on global population statistics”. En: (2009).
- [163] J.H. Macke, M. Opper y M. Bethge. “Common input explains higher-order correlations and entropy in a simple model of neural population activity.” En: *Phys. Rev. Lett.* 106.20 (2011).
- [164] J.H. Macke y col. “Generating spike trains with specified correlation coefficients.” En: *Neural Comp.* 21 (2009), págs. 397-423.

- [165] M. Madiman, O. Johnson e I. Kontoyiannis. “Fisher Information, Compound Poisson Approximation, and the Poisson Channel”. En: *2007 IEEE International Symposium on Information Theory*. 2007, págs. 976-980.
- [166] M.T. Martin, A. Plastino y O.A. Rosso. “Generalized statistical complexity measures: Geometrical and analytical properties”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 369.2 (2006), págs. 439 -462.
- [167] J H Martínez y col. “Functional brain networks reveal the existence of cognitive reserve and the interplay between network topology and dynamics”. En: *Scientific Reports*. 8 (2018), pág. 10525.
- [168] J H Martínez y col. “Role of inter-hemispheric connections in functional brain networks”. En: *Scientific Reports*. 8 (2018), pág. 10246.
- [169] Audrey L. Mayer, Christopher W. Pawlowski y Heriberto Cabezas. “Fisher Information and dynamic regime changes in ecological systems”. En: *Ecological Modelling* 195.1 (2006). Selected Papers from the Third Conference of the International Society for Ecological Informatics (ISEI), August 26–30, 2002, Grottaferrata, Rome, Italy, págs. 72 -82.
- [170] D.J. McFarland y col. “An EEG-based method for graded cursor control”. En: *Psychobiol.* 21.1 (1993), págs. 77-81.
- [171] Lucia Melloni y col. “Synchronization of Neural Activity across Cortical Areas Correlates with Conscious Perception”. En: *Journal of Neuroscience* 27.11 (2007), págs. 2858-2865.
- [172] J. del R. Millán y col. “Noninvasive brain-actuated control of a mobile robot by human EEG”. En: *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51.6 (2004), págs. 1026-1033.
- [173] K. Miller y col. “Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement.” En: *J. Neurosci.* 27 (2007), págs. 2424-2432.
- [174] L. Montangie y F. Montani. “Common inputs in subthreshold membrane potential: The role of quiescent states in neuronal activity.” En: *Phys. Rev. E* 97.6 (2018), 060302(R).
- [175] Lisandro Montangie y Fernando Montani. “Effect of interacting second- and third-order stimulus-dependent correlations on population-coding asymmetries”. En: *Phys. Rev. E* 94 (4 2016), pág. 042303.
- [176] Lisandro Montangie y Fernando Montani. “Higher-order correlations in common input shapes the output spiking activity of a neural population”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 471 (2017), págs. 845 -861.
- [177] Lisandro Montangie y Fernando Montani. “Quantifying higher-order correlations in a neuronal pool”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 421 (2015), págs. 388 -400.
- [178] F. Montani, A. Oliynyk y L. Fadiga. “Superlinear Summation of Information in Premotor Neuron Pairs”. En: *Int. J. Neur. Syst.* 27 (2017), pág. 1650009.
- [179] F. Montani, O A Rosso y S R Schultz. “Discrimination Measure of Correlations in a Population of Neurons by Using the Jensen-Shannon Divergence”. En: *AIP conference proceedings* 913 (2007), págs. 184-189.
- [180] F. Montani y col. “The role of correlations in direction and contrast coding in the primary visual cortex.” En: *J. Neurosci.* 27 (2007), págs. 2338-2348.

- [181] Fernando Montani, Emilia B. Deleglise y Osvaldo A. Rosso. "Efficiency characterization of a large neuronal network: A causal information approach". En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 401 (2014), págs. 58 -70.
- [182] Fernando Montani y Osvaldo A Rosso. "Entropy-Complexity Characterization of Brain Development in Chickens". En: *Entropy* 16.8 (2014), págs. 4677-4692.
- [183] Fernando Montani y col. "A symbolic information approach to determine anticipated and delayed synchronization in neuronal circuit models". En: *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 373.2056 (2015), pág. 20150110.
- [184] Fernando Montani y col. "Causal information quantification of prominent dynamical features of biological neurons". En: *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 373.2056 (2015), pág. 20150109.
- [185] Fernando Montani y col. "Statistical modelling of higher-order correlations in pools of neural activity". En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 392.14 (2013), págs. 3066 -3086.
- [186] Fernando Montani y col. "The impact of high-order interactions on the rate of synchronous discharge and information transmission in somatosensory cortex". En: *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* 367.1901 (2009), págs. 3297-3310.
- [187] Thierry Mora y William Bialek. "Are Biological Systems Poised at Criticality?" En: *Journal of Statistical Physics - J STATIST PHYS* 144 (2010).
- [188] Vernon B. Mountcastle. "MODALITY AND TOPOGRAPHIC PROPERTIES OF SINGLE NEURONS OF CAT'S SOMATIC SENSORY CORTEX". En: *Journal of Neurophysiology* 20.4 (1957), págs. 408-434.
- [189] S. Nakahara y S. Amari. "Information geometric measure for neural spikes." En: *Neural Comp.* 14 (2002), págs. 2269-316.
- [190] Bjorn Naundorf, Fred Wolf y Maxim Volgushev. "Unique features of action potential initiation in cortical neurons". En: *Nature* 440.1 (2006), págs. 1060 -1063.
- [191] I. Nemenman, W. Bialek y R. Steveninck. "Entropy and information in neuronal spike trains: Progress on the sampling problem". En: *Phys. Rev. E* 69 (2004), págs. 056111-6.
- [192] I. Nemenman, F. Shafee y W. Bialek. "Entropy and inference, revisited." En: *In T. G. Dietterich, S. Becker, and Z. Ghahramani, editors, Adv. Neural Inf. Proc. Syst. 14, Cambridge, MA, 2002. MIT Press.* ()
- [193] Róisín Ní Mhuirheartaigh y col. "Slow-Wave Activity Saturation and Thalamocortical Isolation During Propofol Anesthesia in Humans". En: *Science Translational Medicine* 5.208 (2013), 208ra148-208ra148.
- [194] J A Nielsen y col. "An evaluation of the left-brain vs. right-brain hypothesis with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging". En: *PloS one* 8.8 (2013), e71275.
- [195] Sheila Nirenberg y Peter E. Latham. "Decoding neuronal spike trains: How important are correlations?" En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100.12 (2003), págs. 7348-7353.

- [196] A. Nuñez, F. Panetsos y C. Avendaño. “Rhythmic neuronal interactions and synchronization in the rat dorsal column nuclei”. En: *Neuroscience* 100.3 (2000), págs. 599-609.
- [197] I. Ohiorhenuan y J. Victor. “Information-geometric measure of 3-neuron firing patterns characterizes scale-dependence in cortical networks.” En: *J. Comput. Neurosci.* 30 (2010), págs. 125-41.
- [198] I. Ohiorhenuan y col. “Sparse coding and high-order correlations in fine-scale cortical networks.” En: *Nature* 466 (2010), págs. 617-622.
- [199] Piotr Olejniczak. “Neurophysiologic Basis of EEG”. En: *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 23 (2006), págs. 186-9.
- [200] Felipe Olivares, Angelo Plastino y Osvaldo A. Rosso. “Ambiguities in Bandt–Pompe’s methodology for local entropic quantifiers”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 391.8 (2012), págs. 2518 -2526.
- [201] Felipe Olivares, Angelo Plastino y Osvaldo A. Rosso. “Contrasting chaos with noise via local versus global information quantifiers”. En: *Physics Letters A* 376.19 (2012), págs. 1577 -1583.
- [202] I. Osorio y M.G. Frei. “Real-time detection, quantification, warning, and control of epileptic seizures: The foundations for a scientific epileptology”. En: *Epilepsy and Behavior* 16.3 (2009), págs. 391 -396.
- [203] L. Paninski. “Estimation of entropy and mutual information.” En: *Neural Comp.* 15 (2003), págs. 1191-1254.
- [204] S. Panzeri y S.R. Schultz. “A unified approach to the study of temporal, correlational and rate coding.” En: *Neural Comp.* 13.6 (2001), págs. 1311-1349.
- [205] S. Panzeri y A. Treves. “Analytical estimates of limited sampling biases in different information measures.” En: *Netw.* 7 (1996), págs. 87-107.
- [206] S. Panzeri y col. “Correcting for the Sampling Bias Problem in Spike Train Information Measures”. En: *J. Neurophys.* 98.3 (2007), págs. 1064-1072.
- [207] S. Panzeri y col. “Correlations and the encoding of information in the nervous system”. En: *Proc Biol. Sci.* 266 (1999), págs. 1001-1012.
- [208] Leandro Pardo y col. “Discretization problems on generalized entropies and R-divergences”. En: *Kybernetika* 30 (1994).
- [209] F. Pennini y A. Plastino. “Reciprocity relations between ordinary temperature and the Frieden-Soffer Fisher temperature”. En: *Phys. Rev. E* 71 (4 2005), pág. 047102.
- [210] E. Pereda, R Q Quiroga y J. Bhattacharya. “Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals”. En: *Progress in Neurobiology* 77.3 (2005), págs. 1-37.
- [211] D S Peterson y col. “Brain activity during complex imagined gait Tasks in Parkinson disease”. En: *Clin Neurophysiol.* 5 (2014), págs. 995-1005.
- [212] G. Pfurtscheller, D. Flotzinger y J. Kalcher. “Brain-computer interface: a new communication device for handicapped persons”. En: *J. Microcomput. Appl.* 16 (1993), págs. 293-299.
- [213] T. Pistoohl y col. “Prediction of arm movement trajectories from ECoG-recordings in humans.” En: *J. Neurosci. Methods* 167.1 (2008), págs. 105-114.
- [214] Adrián Ponce-Alvarez y col. “Whole-Brain Neuronal Activity Displays Crackling Noise Dynamics”. En: *Neuron* 100.6 (2018), 1446 -1459.e6.

- [215] Patrick L. Purdon y col. “Electroencephalogram signatures of loss and recovery of consciousness from propofol”. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110.12 (2013), E1142-E1151.
- [216] Xiaomei Ren y col. “Noise reduction based on ICA decomposition and wavelet transform for the extraction of motor unit action potentials”. En: *Journal of neuroscience methods* 158 (2007), págs. 313-22.
- [217] F. Rieke. *Spikes: Exploring the Neural Code*. MIT Press, 1999.
- [218] J. de la Rocha y col. “Correlation between neural spike trains increases with firing rate.” En: *Nature* 448.7155 (2007), págs. 802-6.
- [219] O A Rosso, M T Martin y A Plastino. “Brain electrical activity analysis using wavelet-based informational tools”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 313.3 (2002), págs. 587 -608.
- [220] O. A. Rosso y C. Masoller. “Detecting and quantifying temporal correlations in stochastic resonance via information theory measures”. En: *The European Physical Journal B* 69.1 (2009), págs. 37-43.
- [221] O. A. Rosso y col. “Distinguishing Noise from Chaos”. En: *Phys. Rev. Lett.* 99 (15 2007), pág. 154102.
- [222] O.A Rosso, M.T Martin y A Plastino. “Brain electrical activity analysis using wavelet-based informational tools”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 313.3 (2002), págs. 587 -608.
- [223] O.A. Rosso, M.T. Martin y A. Plastino. “Evidence of self-organization in brain electrical activity using wavelet-based informational tools”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 347 (2005), págs. 444 -464.
- [224] O.A. Rosso y col. “EEG analysis using wavelet-based information tools”. En: *J. Neurosci. Meth.* 153 (2006), págs. 163-182.
- [225] Osvaldo Rosso, Felipe Olivares y Angelo Plastino. “Noise versus chaos in a causal Fisher-Shannon plane”. En: *Papers in Physics* 7 (2015), pág. 070006.
- [226] Osvaldo Rosso y col. “Generalized Statistical Complexity: a new tool for dynamical systems”. En: 2013, 169 – 215.
- [227] Osvaldo Rosso y col. “Info-quantifiers’ map-characterization revisited”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 389 (2010), págs. 4604-4612.
- [228] Osvaldo A. Rosso. “Entropy changes in brain function”. En: *International Journal of Psychophysiology* 64.1 (2007), págs. 75 -80.
- [229] Osvaldo A. Rosso, Susana Blanco y Adrian Rabinowicz. “Wavelet analysis of generalized tonic-clonic epileptic seizures”. En: *Signal Processing* 83.6 (2003), págs. 1275 -1289.
- [230] Osvaldo A Rosso y Mariéa Liliana Mairal. “Characterization of time dynamical evolution of electroencephalographic epileptic records”. En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 312.3 (2002), págs. 469 -504.
- [231] Osvaldo A. Rosso y Cristina Masoller. “Detecting and quantifying stochastic and coherence resonances via information-theory complexity measurements”. En: *Phys. Rev. E* 79 (4 2009), pág. 040106.
- [232] Osvaldo A. Rosso y col. “Wavelet entropy: a new tool for analysis of short duration brain electrical signals”. En: *Journal of Neuroscience Methods* 105.1 (2001), págs. 65 -75.

- [233] Y. Roudi, S. Nirenberg y P. Latham. "Pairwise maximum entropy models for studying large biological systems: when they can work and when they can't." En: *PLoS Comput. Biol.* 5 (2009).
- [234] N Rubido y C Masoller. "Impact of lag information on network inference". En: *C. Eur. Phys. J. Spec. Top.* 227 (2018), págs. 1243-1250.
- [235] Nicolás Rubido y col. "Exact detection of direct links in networks of interacting dynamical units". En: *New Journal of Physics* 16.9 (2014), pág. 093010.
- [236] Michelle Rudolph-Lilith y Alain Destexhe. *Neuronal Noise*. Springer US, 2012.
- [237] N. Rust, S.R. Schultz y J.A. Movshon. "A reciprocal relationship between reliability and responsiveness in developing cortical neurons." En: *J. Neurosci.* 22 (2002), págs. 10519-10523.
- [238] Patricia M. Saco y col. "Entropy analysis of the dynamics of El Niño/Southern Oscillation during the Holocene". En: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 389.21 (2010), págs. 5022 -5027.
- [239] B Sakmann y E Neher. "Patch Clamp Techniques for Studying Ionic Channels in Excitable Membranes". En: *Annual Review of Physiology* 46.1 (1984), págs. 455-472.
- [240] I. Samengo. "Estimating probabilities from experimental frequencies." En: *Phys. Rev. E* 65 (2002), pág. 046124.
- [241] J.C. Sanchez y col. "Extraction and localization of mesoscopic motor control signals for human ECoG neuroprosthetics." En: *J. Neurosci. Methods* 167.1 (2008), págs. 63-81.
- [242] G. Schalk y J. Mellinger. *A Practical Guide to Brain-Computer Interfacing with BCI2000*. Springer London Dordrecht Heidelberg New York, 2010.
- [243] G. Schalk y col. "BCI2000: a general-purpose brain-computer interface (BCI) system." En: *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51.6 (2004), págs. 1034-43.
- [244] G. Schalk y col. "Decoding two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans." En: *J. Neural. Eng* 4.3 (2007), págs. 264-275.
- [245] T A Schieber y col. "Quantification of network structural dissimilarities". En: *Nat Commun* 8 (2017), pág. 13928.
- [246] E. Schneidman y col. "Weak pairwise correlations imply strongly correlated network states in a neural population." En: *Nature* 440 (2006), págs. 1007-12.
- [247] J M Schoffelen y J. Gross. "Source connectivity analysis with MEG and EEG". En: *Human brain mapping* 30 (2009), págs. 1857-1865.
- [248] Claude E. Shannon y Warren Weaver. *A Mathematical Theory of Communication*. University of Illinois Press, 1963.
- [249] H. Shimazaki y col. "Simultaneous silence organizes structured higher-order interactions in neural populations." En: *Sci. Rep.* 5 (2015).
- [250] J. Shlens y col. "The structure of large-scale synchronized firing in primate retina." En: *J. Neurosci.* 29 (2009), págs. 5022-5031.
- [251] J. Shlens y col. "The structure of multi-neuron firing patterns in the primate retina." En: *J. Neurosci.* 26 (2006), págs. 8254-66.
- [252] Markus Siegel y col. "Neuronal Synchronization along the Dorsal Visual Pathway Reflects the Focus of Spatial Attention". En: *Neuron* 60 (dic. de 2008), págs. 709-19.
- [253] Ya. G. Sinai. "On the Notion of Entropy of a Dynamical System". En: 2010.

- [254] Pablo Sánchez-Moreno, Rafael Yanez y Jesus Dehesa. “Discrete densities and Fisher information”. En: *Proceedings of the 14th International Conference on Difference Equations and Applications. Difference Equations and Applications* (2009).
- [255] Vikaas S. Sohal y col. “Intrinsic and Synaptic Dynamics Interact to Generate Emergent Patterns of Rhythmic Bursting in Thalamocortical Neurons”. En: *Journal of Neuroscience* 26.16 (2006), págs. 4247-4255.
- [256] Guillermo Solovey y col. “Loss of Consciousness Is Associated with Stabilization of Cortical Activity”. En: *Journal of Neuroscience* 35.30 (2015), págs. 10866-10877.
- [257] James M. Sonner y col. “Effect of Isoflurane and Other Potent Inhaled Anesthetics on Minimum Alveolar Concentration, Learning, and the Righting Reflex in Mice Engineered to Express $\alpha 1\gamma$ -Aminobutyric Acid Type A Receptors Unresponsive to Isoflurane”. En: *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 106.1 (ene. de 2007), págs. 107-113.
- [258] M. C. Soriano y col. “Time Scales of a Chaotic Semiconductor Laser With Optical Feedback Under the Lens of a Permutation Information Analysis”. En: *IEEE Journal of Quantum Electronics* 47.2 (2011), págs. 252-261.
- [259] C J Stam. “Modern network science of neurological disorders”. En: *Nat Rev Neurosci.* 15.10 (2014), págs. 683-95.
- [260] C J Stam y J C Reijneveld. “Graph theoretical analysis of complex networks in the brain”. En: *Nonlinear Biomed Phys* 1.1 (2007), pág. 3.
- [261] Benjamin Staude, sonja Gruen y Stefan Rotter. “Higher-order correlations in non-stationary parallel spike trains: statistical modeling and inference”. En: *Frontiers in Computational Neuroscience* 4 (2010), pág. 16.
- [262] Benjamin Staude, Stefan Rotter y Sonja Grün. “CuBIC: cumulant based inference of higher-order correlations in massively parallel spike trains”. En: *Journal of Computational Neuroscience* 29.1 (2010), págs. 327-350.
- [263] R.L. Stratonovich. *Topics In the Theory of Random Noise*. Taylor & Francis, 1967.
- [264] S.P. Strong y col. “Entropy and information in neural spike trains.” En: *Phys. Rev. Lett.* 80 (1998), págs. 197-200.
- [265] J. B. Swettenham, S. D. Muthukumaraswamy y K. D. Singh. “Spectral Properties of Induced and Evoked Gamma Oscillations in Human Early Visual Cortex to Moving and Stationary Stimuli”. En: *Journal of Neurophysiology* 102.2 (2009), págs. 1241-1253.
- [266] C. Tallon-Baudry y O. Bertrand. “Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation.” En: *Trends Cogn. Sci.* 3 (1999), págs. 151-62.
- [267] C. Tallon-Baudry y col. “Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans.” En: *J. Neurosci.* 18 (1998), págs. 4244-54.
- [268] K. Tanji y col. “High-frequency gamma-band activity in the basal temporal cortex during picture-naming and lexical-decision tasks.” En: *J. Neurosci.* 25 (), págs. 3287-3293.
- [269] Gregor Thut, Carlo Miniussi y Joachim Gross. “The Functional Importance of Rhythmic Activity in the Brain”. En: *Current Biology* 22.16 (2012), R658 -R663.
- [270] G. Tkacik y col. “Ising models for networks of real neurons.” En: *qbio.NC/0611072* (2006).
- [271] Gašper Tkačik y col. “Thermodynamics and signatures of criticality in a network of neurons”. En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112.37 (2015), págs. 11508-11513.

- [272] Thomas P. Trappenberg. *Fundamentals of Computational Neuroscience*. Oxford University Press UK, 2002.
- [273] Xiao-Jing Wang. “Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition”. En: *Physiological Reviews* 90.3 (2010), págs. 1195-1268.
- [274] Brian Weiser y col. “Macroscopic and Macromolecular Specificity of Alkylphenol Anesthetics for Neuronal Substrates”. En: *Scientific reports* 5 (abr. de 2015), pág. 9695.
- [275] Kathleen A. Williams y col. “Comparison of α -chloralose, medetomidine and isoflurane anesthesia for functional connectivity mapping in the rat”. En: *Magnetic Resonance Imaging* 28.7 (2010), págs. 995 -1003.
- [276] CJ Wilson e Y Kawaguchi. “The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons”. En: *Journal of Neuroscience* 16.7 (1996), págs. 2397-2410.
- [277] J. Wilson y col. “ECoG factors underlying multimodal control of a brain-computer interface.” En: *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* (2006), págs. 246-250.
- [278] Horacio S. Wio. *Path Integrals for Stochastic Processes: An Introduction*. World Scientific, 2013.
- [279] Horacio S. Wio, Roberto R. Deza y Juan M. Lopez. *Introduction to Stochastic Processes and Nonequilibrium Statistical Physics*. World Scientific, 2012.
- [280] Horacio S. Wio y Raúl Toral. “Effect of non-Gaussian noise sources in a noise-induced transition”. En: *Physica D: Nonlinear Phenomena* 193.1 (2004), págs. 161 -168.
- [281] Horacio S. Wio y col. “Path-integral formulation for stochastic processes driven by colored noise”. En: *Phys. Rev. A* 40 (12 1989), págs. 7312-7324.
- [282] N. Wolff y col. “On the relevance of the alpha frequency oscillation’s small-world network architecture for cognitive flexibility”. En: *Scientific Reports* 7 (2017), pág. 13910.
- [283] J. R. Wolpaw y col. “The Wadsworth Center brain-computer interface (BCI) research and development program”. En: *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 11 (2003), págs. 1-4.
- [284] J.R. Wolpaw y D.J. McFarland. “Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans”. En: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101.51 (2004), págs. 17849-17854.
- [285] J.R. Wolpaw y D.J. McFarland. “Multichannel EEG-based brain-computer communication”. En: *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 90.6 (1994), págs. 444-449.
- [286] J.R. Wolpaw y col. “An EEG-based brain-computer interface for cursor control.” En: *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 78.3 (1991), págs. 252-259.
- [287] D.H. Wolpert y D.R. Wolf. “Estimating functions of probability distributions from a finite set of samples.” En: *Phys. Rev. E* 52 (1995), págs. 6841-54.
- [288] Yuan Yang y col. “Subject-Specific Channel Selection Using Time Information for Motor Imagery Brain-Computer Interfaces”. En: *Cognitive Computation* 8.3 (2016), págs. 505-518.
- [289] Yuan Yang y col. “Subject-specific time-frequency selection for multi-class motor imagery-based BCIs using few Laplacian EEG channels”. En: *Biomedical Signal Processing and Control* 38 (2017), págs. 302 -311.

- [290] Juliana Yordanova y col. “Wavelet entropy analysis of event-related potentials indicates modality-independent theta dominance”. En: *Journal of Neuroscience Methods* 117.1 (2002), págs. 99 -109.
- [291] S. Yu y col. “Higher-order interactions characterized in cortical activity.” En: *J. Neurosci.* 31.48 (2011), págs. 17514-26.
- [292] Massimiliano Zanin y col. “Permutation Entropy and Its Main Biomedical and Econophysics Applications: A Review”. En: *Entropy* 14.8 (2012), págs. 1553-1577.
- [293] G.F. Zebende, F.M. Oliveira Filho y J.A. Leyva Cruz. “Auto-correlation in the motor/imaginary human EEG signals: A vision about the FDFA fluctuations”. En: *PLoS ONE* 12.9 (2017), e0183121.
- [294] BA Zeldin y P D. Spanos. “Random Field Representation and Synthesis Using Wavelet Bases”. En: *Journal of Applied Mechanics-transactions of The Asme - J APPL MECH* 63 (1996).
- [295] K. Zografos, K. Ferentinos y T. Papaioannou. “Discrete approximations to the Csiszár, Renyi, and Fisher measures of information”. En: *Canadian Journal of Statistics* 14.4 (1986), págs. 355-366.
- [296] L. Zunino, M. C. Soriano y O. A. Rosso. “Distinguishing chaotic and stochastic dynamics from time series by using a multiscale symbolic approach”. En: *Phys. Rev. E* 86 (4 2012), pág. 046210.
- [297] L. Zunino y col. “Permutation-information-theory approach to unveil delay dynamics from time-series analysis”. En: *Phys. Rev. E* 82 (4 2010), pág. 046212.