

ESTUDIO COMPARATIVO DE METODOS PARA ANÁLISIS
DE CONECTIVIDAD NEURONAL.

M. AVALOS V., G. LEONETTI D., N. M. ALCANTARA G., I. ESPINOSA E.
LABORATORIO DE CIBERNETICA, FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM.
550-59-09, 550-52-15 ext. 3922, BITNET: ESPIN@UNAMVM1.

RESUMEN.

SE DESCRIBEN LOS METODOS GRAVITACIONAL Y CORRELACION CRUZADA QUE PERMITEN HACER ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD NEURONAL. SE HACE LA COMPARACION DE ESTOS DOS METODOS USANDO EJEMPLOS TOMADOS DE SIMULACION POR COMPUTADORA Y MOSTRANDO LA INTERPRETACION DE LA INFORMACION.

El registro extracelular y separación de trenes de impulsos de una población de neuronas, ha sido posible mediante técnicas que se han desarrollado en los últimos años, pero ¿Qué información nos dan estos registros?

De la observación directa de estos trenes podemos decir algo

sobre ¿Cómo se conectan las neuronas? ¿Quién inhibe a quién? ¿Hay alguna relación entre dos neuronas o más?

La investigación de poblaciones de neuronas, los cambios en el tiempo de su organización y extensión, dependencias de estímulos y funcionamiento circunstancial, puede sólo estar basado en la observación simultánea e individual de muchas neuronas. Tales trabajos involucran una gran cantidad de información que conduce a problemas técnicos.

Esto ha llevado al desarrollo de métodos para poder analizar la gran información que se obtiene. Los métodos a los que haremos referencia en este estudio son: GRAVITACIONAL^{5,6,8} y CORRELACION CRUZADA.^{1,2,4,6,9,10,11}

GRAVITACIONAL.

El método gravitacional está relacionado con la técnica de agrupamiento gravitacional de Wright (1977). Basicamente el método consiste en lo siguiente:

Cada neurona es vista como una partícula puntual (ficticia) localizada en el espacio (Euclideo), si tenemos N neuronas entonces tenemos un conjunto de N partículas en un espacio euclidiano N-dimensional. Cada partícula se encuentra equidistante de las otras al instante cero, formando un hipercubo de dimensión N, donde las partículas se encuentran en las aristas de este hipercubo.

Cada neurona tiene un tren de impulsos bien determinado, entonces este tren se asocia con una carga que está relacionada inversamente con la razón de disparo neuronal promedio. Es importante señalar que los trenes de las neuronas todos son distintos y por lo tanto, las cargas de cada una de las partículas también lo serán.

Cada vez que dispara una neurona, la carga inicial que tenía se ve incrementada en un valor finito, entonces existe una relación directa entre carga y tiempo; siendo la relación entre estas dos variables la siguiente:

$$q_i(t) = q_i(0) e^{-\frac{t}{\tau}}$$

donde el tiempo t es medido después del último incremento.

Puesto que estamos representando a las neuronas por partículas, hay una interacción entre ellas a la que llamaremos propulsora y es una propiedad de las partículas, por lo tanto tiene una fuerza asociada \bar{F}_i , cuya ecuación es

$$\bar{F}_i(t) = \sum_{j \neq i} q_j(t) \bar{F}_j(j)$$

donde estamos suponiendo que el origen de coordenadas se encuentra en q_i y la fuerza solamente actúa sobre las q_j .

Puesto que hay interacción 'gravitacional' lo más natural es

pensar que hay movimiento de partículas, entonces el vector de fuerza actuando sobre una partícula es proporcional al producto de sus cargas y al campo propulsor, es decir

$$\bar{F} = q_1 \bar{F}_1$$

Pero no podemos considerar que estas partículas se aceleren, por lo tanto consideramos que las partículas se mueven en un medio viscoso, siendo la ecuación de movimiento la siguiente:

$$\frac{d\bar{X}_1(t)}{dt} = \sigma q_1(t) \bar{F}_1(t)$$

Y si se integra numéricamente se encuentra que la posición de la partícula I en cualquier instante está dada por

$$\bar{X}_1(t+h) = \bar{X}_1(t) + h \sigma q_1(t) \bar{F}_1(t)$$

Hay que hacer notar que existen dos parámetros que pueden ser variados σ y τ ; donde σ se puede considerar como la movilidad de las partículas modulando el ritmo de colisión entre las partículas y τ es la constante de tiempo del decremento de la carga que permite modular el ritmo con que esta se aproxima a cero.

Sin embargo el movimiento de las partículas está de alguna

manera restringido, ya que no se puede considerar que todas las partículas atraigan porque llegarían momentos en que se agruparían todas. Lo más natural sería que, partículas correspondientes a neuronas con disparos independientes, ninguna atraiga o repela a otra en promedio.

En resumen, el método grafica la proyección dinámica de las partículas a lo largo del tiempo, es decir, una proyección animada de la posición de las partículas en el lapso de tiempo seleccionado. Se muestra también la superposición de cada neurona sobre sí misma mostrando la trayectoria, y por último, grafica la distancia entre puntos correspondientes a pares de neuronas seleccionadas como una función del tiempo.

CORRELACION CRUZADA.

El método de correlación cruzada está basado en la función de densidad del producto cruzado de primer orden (FDPC). Esta función describe la probabilidad de ocurrencia de una S_N espiga al tiempo t y una S_N espiga al tiempo s

$$C_{NN}(t, s) = E \left[\frac{dN(t) dN(s)}{d(t) d(s)} \right]$$

Suponiendo que ambos procesos son estacionarios se llega a $C_{NN}(t, s) = C_{NN}(t - s)$. Pero FDPC está relacionado con los histogramas de coincidencia cruzada (HCC), en los que in-

volucra el ancho del histograma.

La función de autocorrelación expresa la correlación de una señal con un retraso de su misma señal, esta es una función del retraso, y sus valores en cada intervalo de retraso es la suma del producto de los valores de las amplitudes de la señal y su versión retrasada. La función de autocorrelación contiene toda la información de la señal original.

En resumen, la correlación señala la relación temporal dentro del tren de impulsos, no importando que estos sean espontáneos o evocados por un estímulo. Para dos trenes de impulsos analizados simultáneamente se elige un impulso en el tren A y se miden los intervalos a todos los impulsos adelante y atrás del tren B, hasta un tiempo específico. Se repite este procedimiento para todos los impulsos en el tren A y se construye el histograma.

METODOS

Para la simulación se construyeron redes, usando los paquetes periféricos. Las redes a estudiar tienen las siguientes características: a) inhibición, b) entradas compartidas, c) excitación, d) periodicidad, e) interneuronas y f) oscilación.

Para el método GRAVITACIONAL y CORRELACION CRUZADA se uso primero REDES, que es el que construye las redes en pantalla y

genera un archivo de salida que sirve de entrada a NEURORED³, el cual, es un programa que convierte la información aportada a la entrada en un archivo de salida con la característica de contener sólo ceros y unos. Es necesario transformar estos archivos a un formato específico y para eso se uso el programa TRANS.

Para el método GRAVITACIONAL se llama al programa GBATCH10, el cual procesa la información para poder hacer la graficación de la proyección dinámica de las partículas a lo largo del tiempo (PROJTM10) y la graficación de las distancias entre puntos correspondientes a pares de neuronas seleccionadas, como una función del tiempo (TRYDIS10)⁷.

Para el método de CORRELACION CRUZADA se llama al programa SPIKE y este permite hacer la correlación cruzada o autocorrelación de los trenes de impulsos seleccionados.

Consideramos tres redes distintas que se muestran en la Figura 1. La primera red muestra la conectividad neuronal entre dos neuronas, una de las neuronas (1) excita fuertemente a la otra (2), pero a su vez ésta (2) la inhibe pero muy debilmente (1). La segunda red son cinco neuronas, una de entrada (1), una de salida (5) y tres intermedias entre estas dos, teniendo la característica, la primera, de ser oscilatoria. Y la tercera red son diez neuronas, dos son independientes de las restantes, dos sirven de entradas para formar dos grupos de cuatro y de esas cuatro dos son compartidas por ambos grupos (Fig 1).

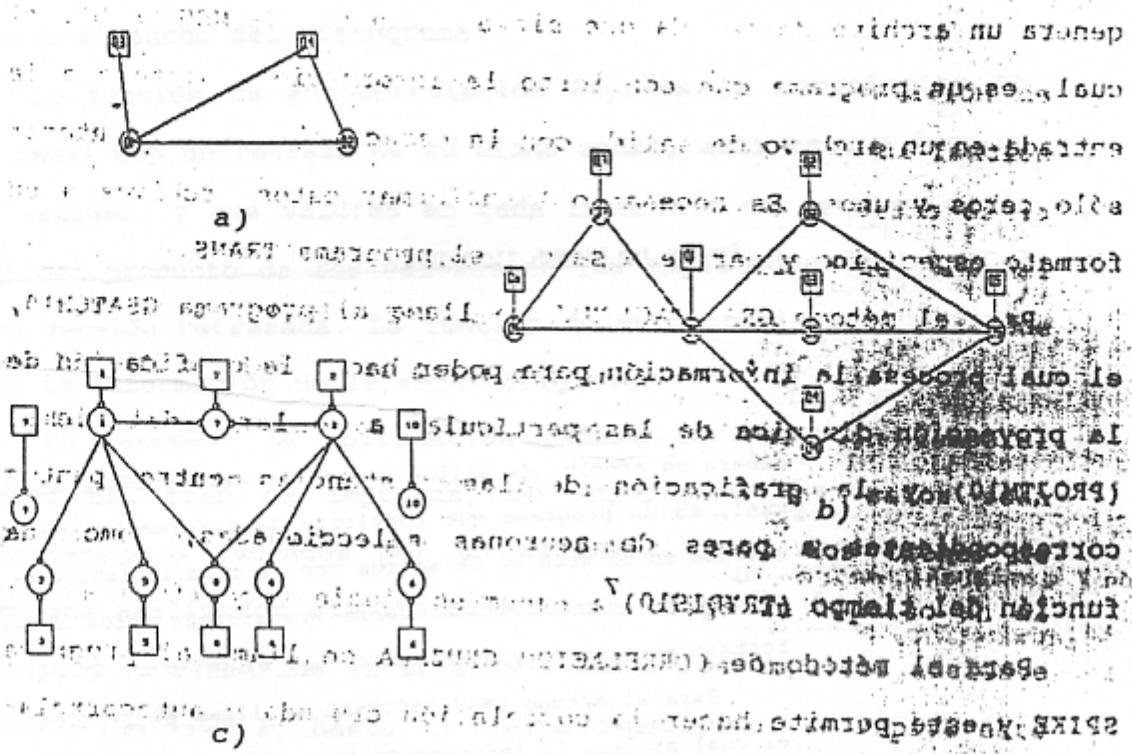


Figura 1. Diagrama de conectividad neuronal: a) Dos neuronas conectadas bidireccionalmente con excitación e inhibición. b) Cinco neuronas, tres con entrada compartida y una neurona como salida. c) Diez neuronas, dos independientes, dos conductoras y dos compartidas.

RESULTADOS

El ritmo de disparo medio para la última red fue de 465

impulsos por segundo, el tiempo de evolución para todas las redes fue de 1 segundo.

En la figura 2 se muestra la trayectoria de las partículas durante la evolución de la red. Se observa que todas tienden a colapsarse, indicando que todas las conexiones sinápticas son excitatorias, porque al probar inhibición todas las partículas comenzaron a separarse.

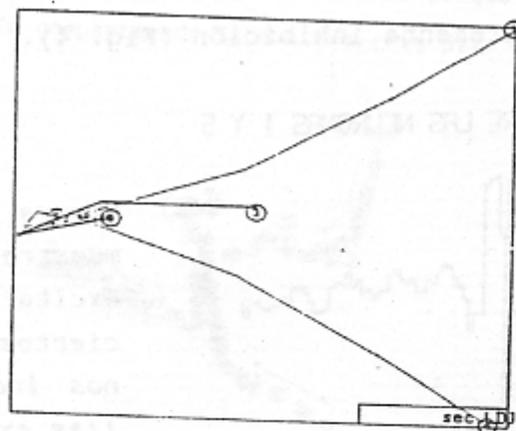


Figura 2. Trayectorias de las partículas donde se muestran el comportamiento de dos neuronas con sus respectivas fibras.

En la Figura 3 se muestra el histograma de correlación cruzada para el primer ejemplo de las neuronas 1 y 2. Se puede notar un pico muy alto a la izquierda del origen indicándonos que la neurona 2 está excitando a la neurona 1 y se puede ver un pozo a la derecha del origen que nos indica que la neurona 1 está inhibiendo a la neurona 2.

CORRELACION DE LAS NEURONAS 1 Y 2

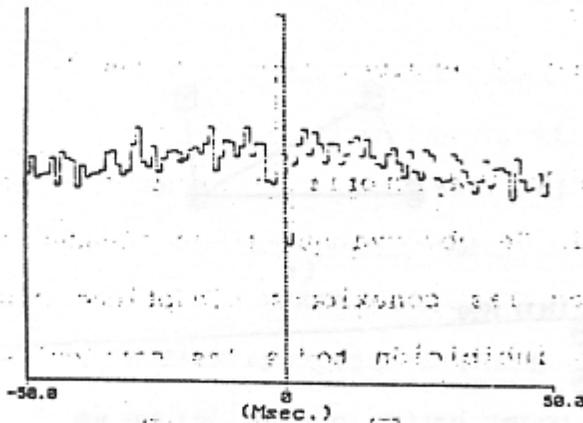


Figura 3. Histograma de correlación cruzada: se puede ver que la neurona 1 inhibe a la neurona 2 y la neurona 2 excita a la neurona 1.

Para el segundo ejemplo podemos observar que la excitación producida por la neurona 1 al pasar por las interneuronas, produce un retraso de unos cuantos milisegundos provocando que se vea un pico desplazado hacia la derecha de un ancho mayor que los producidos por neuronas conectadas directamente. Es importante señalar que el pozo que se observa en el centro es debido al comportamiento de la neurona 1 que es oscilatorio y que de ninguna manera representa inhibición (Fig. 4).

CORRELACION ENTRE LAS NEURONAS 1 Y 5

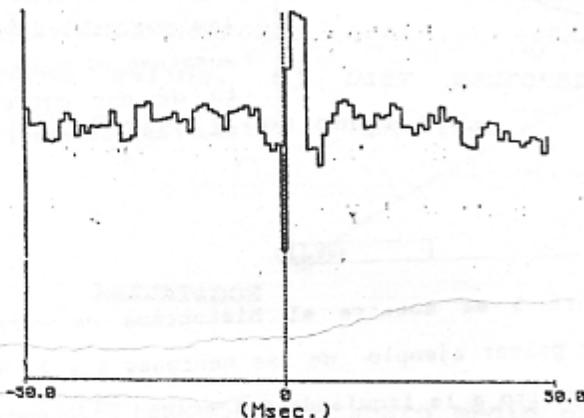


Figura 4. El histograma muestra que la neurona 1 excita a la 5, pero con ciertos retrasos, lo que nos indica que entre ellas existen otras neuronas.

Si lo observamos en la proyección de partículas vemos que todas tienden a colapsarse en un punto aunque muy lentamente. Primero las neuronas 1 y 2 se aproximan mucho pero cuando se encuentran muy próximas se vuelven a separar, esto es un reflejo de que una de las neuronas es la conductora y la otra una neurona postsináptica. Las neuronas 3, 4 y 5 se aproximan a 2 pero muy lentamente, mostrando que hay sincronía en los disparos después de algún tiempo. Esto es natural porque las partículas 2, 3 y 4 están compartiendo la entrada (Fig 5).



Figura 5. Proyección dinámica donde observamos la sincronía de las partículas y esto se ve al colapsar después de algún tiempo todas las partículas.

Para el último ejemplo podemos observar los histogramas de correlación cruzada para neuronas con entradas compartidas sin tener relación entre ellas. Podemos ver dos pozos en los extremos del pico que aparece en el origen lo cual nos indica este compartimiento de entrada (Fig 6).

CORRELACION DE 7 CON 8

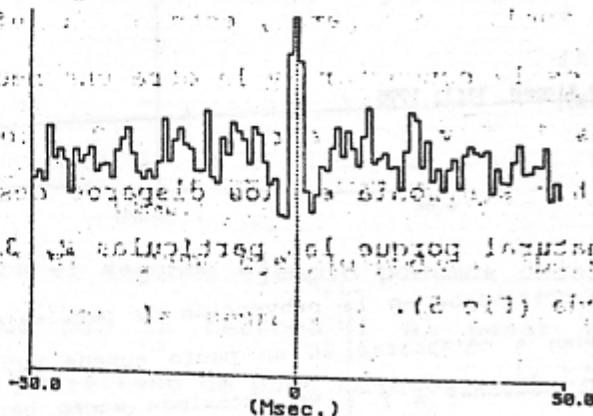


Figura 6. Se observan unos pequeños pozos a los extremos del pico central indicando que la entrada es compartida.

ref = 7 (267) targ = 8 (238) stim = 1 (0)

El la figura 7 se ilustra el efecto de la fuerza de interacción sináptica en el proceso de agregación. La figura muestra, para cada caso en el curso del tiempo, la distancia entre los puntos correspondientes a neuronas pre- y pos- sinápticas así como los pares no relacionados. Cuando las distancias decrecen inicialmente pero luego vuelven a aumentar, nos indica que una neurona es conductora y la otra neurona es postsináptica. Se puede ver un grupo de distancias para varios pares de grupos transinápticos, así como para dos conductoras y pares postsinápticos independientes.

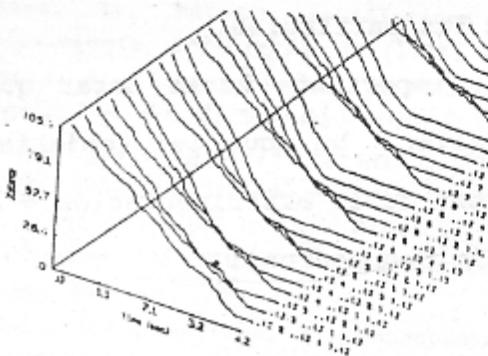


Figura 7. Se muestra la gráfica de distancia entre partículas. Se observa que todas se aproximan indicando sincronía entre las neuronas.

DISCUSION

Describimos mediante dos métodos distintos, como detectar tendencias de grupos de neuronas a disparar sincrónicamente. Se muestra mediante los ejemplos, como pueden ser analizados los mecanismos para poder detectar inhibición, excitación, con entradas compartidas y periodicidad de las neuronas.

Se observó que el análisis de agrupamiento neuronal fue estudiado usando las proyecciones de las partículas en un plano, puesto que no se puede visualizar el comportamiento de las 5 ó

10 partículas en dimensión 5 ó 10. Sin embargo nos permite hacer inferencias sobre la interacción neuronal.

Se ve que no es tan fácil detectar inhibición como la excitación para ambos métodos, puesto que para correlación cruzada se necesita un orden de magnitud en el tiempo de evolución de la red para poder detectar inhibición con respecto a la excitación; siendo para el método gravitacional también difícil de detectar, pero en menor grado, porque sólo si se cambia el valor de un parámetro y si existe inhibición se atraen las partículas.

Es importante hacer notar que este estudio es un análisis preliminar, ya que el objetivo primordial es usar datos obtenidos de la experimentación y así poder formular hipótesis de conectividad neuronal.

RECONOCIMIENTO:

Este trabajo fue apoyado en parte por:

DGAPA Proyecto IN-206189-UNAM.

Centro de Cómputo de la Facultad de Ciencias, UNAM.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aertsen, A., Gerstein, G.L., Evaluation of Neuronal Connectivity: Sensitivity of Cross-Correlation, Brain Research, 340 (1985) 341-354.

- 2.- Espinosa, I., Métodos estadísticos utilizados en la neurofisiología, *Ingeniería*, 47 (1977) 101-109.
 - 3.- Espinosa, I., Alcántara, M., NEURORED: Simulador de redes neuronales y analizador de conectividad funcional, *Mem. Acad. Nac. Ing.*, 15 (1989) 40-44.
 - 4.- Gerstein, G.L., Functional Association of Neurons: Detection and Interpretation, In Schmitt, F.O. (ed.) *The Neurosciences: II Study Program*, Rockefeller Univ. Press, 1970, pp. 648-661.
 - 5.- Gerstein, G.L., Aertsen, A., Representation of Cooperative Firing Activity Among Simultaneously Recorded Neurons, *J. Neurophysiology*, 54 (1985) 1513-1528.
 - 6.- Gerstein, G.L., Perkel, D.H., Dayhoff, J.E., Cooperative Firing Activity in Simultaneously Recorded Populations of Neurons: Detection and Measurement, *J. Neuroscience*, 5 (1985) 881-119.
 - 7.- Leonetti, G. del N., Manual para el Análisis de Señales de Redes Neuronales, Laboratorio de Cibernética, Facultad de Ciencias, UNAM, 1990.
 - 8.- Lindsey, B.G., Shannon, R., Gerstein, G.L., Gravitational representation of simultaneously recorded brainstem respiratory neuron spike trains, *Brain Research*, 483 (1989) 373-378.
 - 9.- Melssen, W.J., Epping, W.J., Detection and Estimation of Neural Connectivity Based on Crosscorrelation Analysis, *Biol. Cybern.*, 57 (1987) 403-414.
 - 10.- Moller, A.R., The Use of Correlation Analysis in Processing Neuroelectric Data, *Progress in Brain Research*, 33 (1970) 87-99.
 - 11.- Moore, G.P., Segundo, J.P., Perkel, D.H., Levitan, H., Statistical Signs of Synaptic Interaction in Neurons, *Biophysical J.*, 10 (1970) 876-900.
-

