

# Tema 3: El cerebro como paradigma de sistema y red complejos.

19 de febrero de 2024

## 1. Introducción

En los últimos años, se han iniciado diferentes proyectos en el campo de la neurociencia para estudiar en profundidad, el comportamiento, función y estructura del cerebro como un todo (ver por ejemplo “the Human Brain Project”, “US Brain Initiative”, “Human Connectome Project”). La mejora en las técnicas de adquisición y almacenamiento de datos en neurociencia, por ejemplo con el desarrollo de las placas multielectrodos, que pueden tomar datos de forma simultánea de forma más precisa de la actividad una población grande de neuronas, el desarrollo reciente de la optogenética que mide de forma precisa la actividad de las neuronas y otras células mediante la luz, que se consigue por la expresión de enzimas, canales y bombas iónicas que son sensibles a ciertos tipos de luz, o el uso de técnicas no invasivas como la imagen funcional por resonancia magnética (fMRI), la tomografía computerizada (CT), los electro y magneto electroencefalogramas (EEG y MEG), la tomografía por emisión de protones (PET), etc, hace que hoy en día tengamos a nuestra disposición de una increíble cantidad de datos a gran escala, que nos permiten abarcar el estudio de la propia topología tanto estructural como funcional del cerebro de los mamíferos, y cuales son sus implicaciones computacionales.

Los medios neuronales como el cerebro de los mamíferos, son considerados paradigmas de lo que se conoce como un *sistema complejo*. La complejidad aparece, entre otras cosas, debido a que estos sistemas están constituidos por un número muy grande de unidades  $\sim 10^{11}$  neuronas en el cerebro humano – que generan señales eléctricas complejas transmitidas a su vez a través de estructuras interneuronales complejas o sinapsis. Una neurona típica tiene también un número elevado de conexiones sinápticas (alrededor de  $10^3$ ) con otras neuronas<sup>1</sup>. Las neuronas y las sinapsis entre ellas constituyen por lo tanto una red intrincada a través de la cual fluye la información en forma de pulsos eléctricos, cuya estructura, normalmente se asume que es consecuencia de mecanismos como la evolución, el desarrollo prenatal y postnatal, la poda sináptica y el aprendizaje,

---

<sup>1</sup>E. R. Kandel, J.H. Schwartz, and T. M. Jessell. Principles of Neural Science. McGraw-Hill, 4th edition, 2000.

## Anatomy and Functional Areas of the Brain

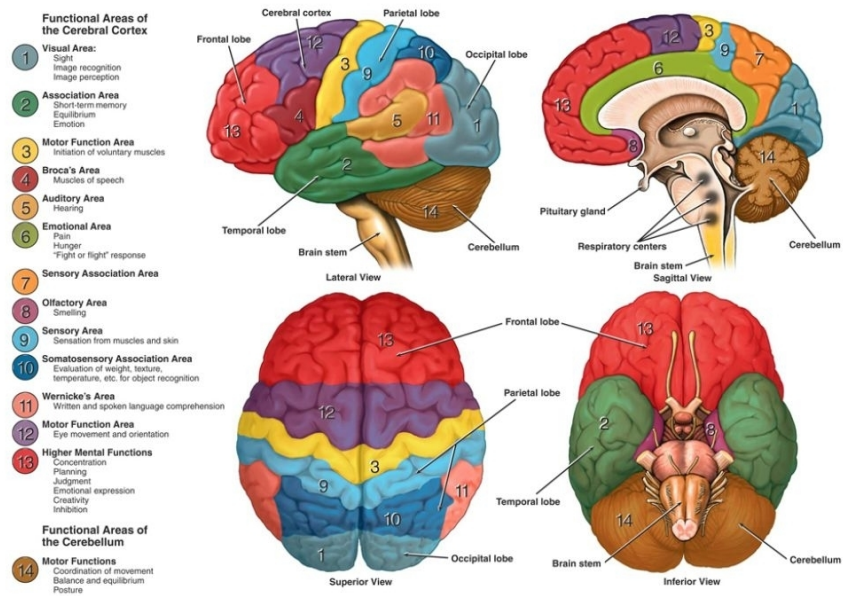


Figura 1: Áreas funcionales y anatómicas del cerebro

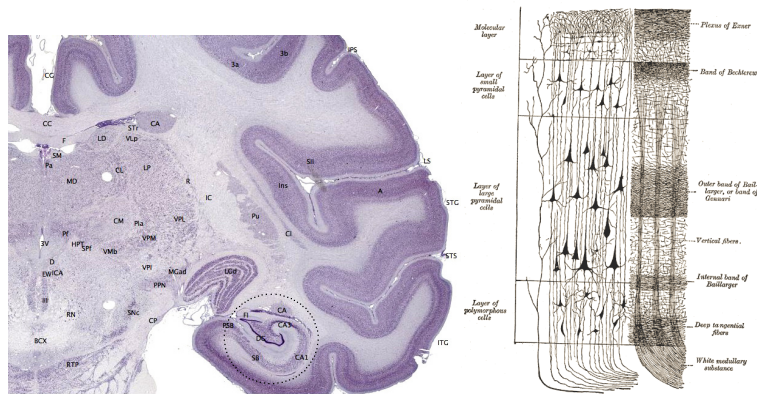


Figura 2: Izquierda, fotografía de una sección del cerebro mostrando la corteza cerebral. Derecha, esquema mostrando la estructura de la columna cortical.

y está mediada por procesos biofísicos todavía no del todo comprendidos que ocurren durante estos mecanismos. Estos factores pueden inducir tanto cambios anatómicos como funcionales en la red neuronal que determinan las funciones cognitivas del cerebro

El esfuerzo continuado en las últimas décadas de diversas ramas del saber por comprender la estructura y funcionamiento de los medios neuronales, incluyendo el cerebro ha resultado en una comprensión casi completa de los mecanismos biofísicos básicos responsables de la generación de señales eléctricas (o potenciales de acción) en las neuronas, y de cómo estas señales se transmiten entre neuronas a través de la sinapsis. De este conocimiento se han podido reproducir experimentos sencillos *in vitro* y/o *in vivo* con diferentes modelos matemáticos, pero todavía falta una comprensión completa de como los sistemas neuronales funcionan como un todo en la escala de un cerebro. Se asume que este hecho es importante para la comprensión de funciones cerebrales complejas de alto nivel como la memoria y su consolidación, el recuerdo y formación de memorias o patrones espacio-temporales, y en último término, podría dar luz sobre la propia naturaleza de la conciencia.

En gran número de estudios teóricos de medios biológicos extensos, normalmente se hace la hipótesis trivial de que la estructura de los mismos se puede entender en forma de una red totalmente conectada, lo que en muchos casos permite hacer un tratamiento analítico sencillo y obtener soluciones exactas, pero que está lejos de ser una hipótesis biológicamente realista. Como veremos la red estructural y funcional de los medios neuronales, y en particular la del cerebro – ya se a nivel de microcircuitos como en escalas más mesoscópicas – está lejos de ser tan trivial. En este tema vamos a ver el conocimiento actual que se tiene de la estructura de los medios neuronales reales, de las diferentes aproximaciones teóricas que se usan para describirla y de cómo dicha estructura interactúa con la dinámica de las neuronas y sinapsis para inducir comportamiento emergente complejo.



Figura 3: Máquina de generación de campo magnético utilizado para análisis de MRI.

## 2. Imagen por resonancia magnética nuclear (MRI)

Las técnicas de imagen por resonancia magnética nuclear son muy importantes en medicina para detección de anomalías en los tejidos asociadas a enfermedades y tumores, y últimamente están teniendo una gran importancia en investigación pues como veremos diferentes técnicas basadas en MRI no solo permiten extraer la topología estructural en 3D de órganos tan complejos como el cerebro (por ejemplo mediante técnicas de Diffusion Tensor Image (DTI)) sino también las relaciones funcionales entre diferentes partes del mismo y extraer la llamada topología o estructura funcional del mismo (técnicas fMRI). La información que dan puede ser utilizada como hemos visto para construir representaciones 3D de la estructura del cerebro, detectar anomalías en la actividad del cerebro por ejemplo durante procesos epilépticos y la detección de tumores. Vamos a continuación a describir el fundamento físico de la resonancia magnética nuclear que permite obtener imágenes muy detalladas de la estructura de los tejidos.

El fundamento físico de las imágenes MRI se basa en las propiedades magnéticas asociadas a los *momentos magnéticos* de los protones de la molécula del agua (que contiene dos átomos de hidrógeno y por lo tanto dos protones) dado que los tejidos biológicos contienen una alta concentración de agua, y de cómo interactuaran estos momentos magnéticos de los protones con un campo magnético externo.

La imagen se produce cuando se emite radiación con energía asociada a la *frecuencia de Larmor*<sup>2</sup>, previa excitación del tejido con radiación electromagnética a esa frecuencia que hace que los *momentos magnéticos nucleares*

---

<sup>2</sup>La frecuencia de Larmor es la frecuencia angular con la que el momento magnético total  $\mu$  (suma de su momento magnético angular  $\mu_L = g\mu_B \frac{\mathbf{L}}{\hbar}$  y momento magnético de espín

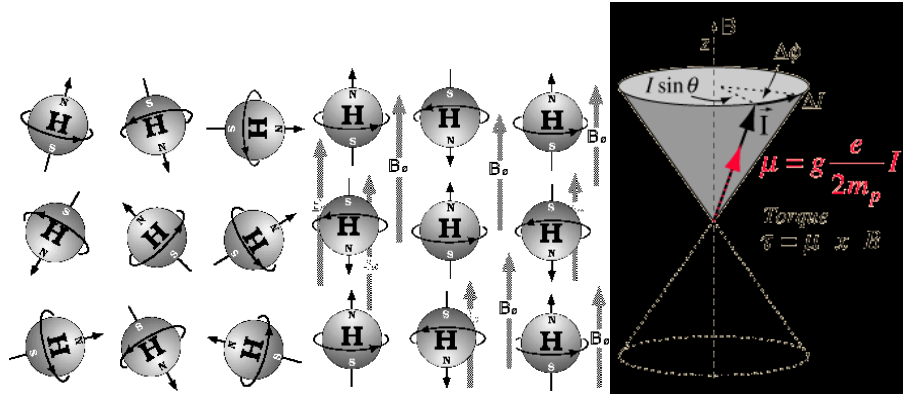


Figura 4: Mecanismo físico asociado a la precesión de Larmor en el que se fundamentan las técnicas de imagen MRI

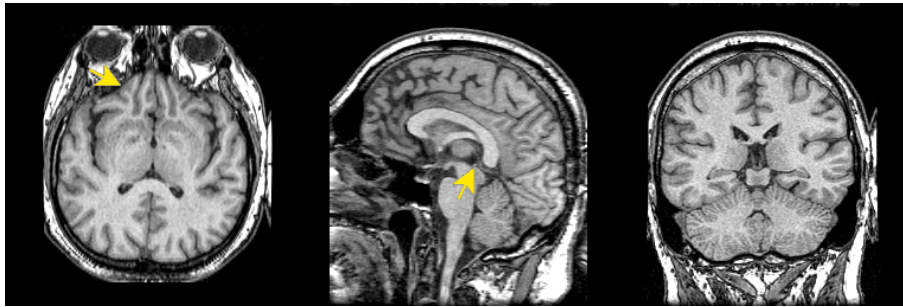


Figura 5: Imágenes MRI del cerebro

pasen mediante del estado de mínima energía (orientados con la misma dirección y sentido del campo magnético externo) al de mayor energía (orientados en el sentido contrario al campo magnético externo) separados por un gap de energía  $\Delta E$ , es decir  $\Delta E = h\nu = 2\mu_p B = \frac{h\omega_L}{2\pi}$  que es la frecuencia con la que rota el momento magnético del núcleo alrededor del campo magnético externo  $\mathbf{B} = B\hat{k}$ . Es decir  $\omega_L = \frac{4\pi\mu_p B}{h} = \frac{2\mu_p B}{h}$ .

### 3. Matrices de conectividad DTI (tractografía)

La técnica de imagen por difusión tensorial (*Diffusion Tensor Image*) es una técnica muy reciente que se utiliza para obtener la estructura del cerebro a una escala macroscópica. Está basada en el fenómeno de la difusión del agua a tra-

$\mu_S = g_S \mu_B \frac{\mathbf{S}}{h}$ ) de la partícula gira alrededor de la dirección del campo magnético consecuencia de la aparición de un torque  $\boldsymbol{\tau} = \boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B}$  entre dicho momento magnético total de la partícula y el campo magnético.

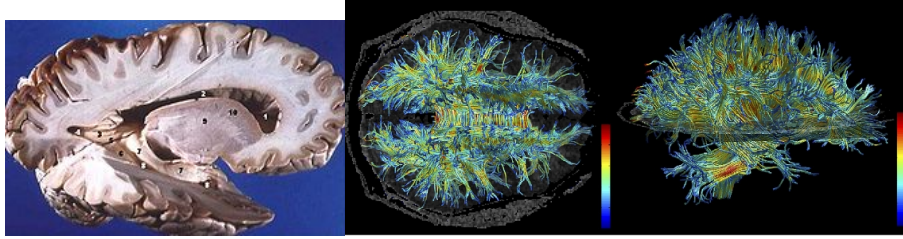


Figura 6: Materia blanca en el cerebro según se ve en un disección (donde se ve el contraste con la materia gris principalmente presente en el córtex) y mediante técnicas de imagen de resonancia magnética (MRI).

vés de las fibras nerviosas para generar contraste en *imágenes de resonancia magnética nuclear* (MRI). Mediante esta técnica se mapea la difusión anisotrópica de moléculas de agua en tejidos biológicos en vivo y de forma no invasiva. La difusión del agua en estos tejidos no es libre sino que se encuentra con muchas obstáculos en forma de macromoléculas, fibras y membranas. Esto hace que la *difusión sea anisotrópica*, comparado con la difusión libre que es isotrópica. La DTI se ha utilizado sobre todo para explorar la estructura de la llamada materia blanca (formados por axones cubiertos de mielina formando fibras nerviosas) del cerebro, mientras que la sustancia gris estaría constituida por las neuronas en si (soma y dendritas de las neuronas).

Puede detectar por tanto en la estructura fibrosa de la materia blanca ya que en estas fibras la difusión del agua en la dirección perpendicular a las mismas se ve obstaculizada y en cambio se ve favorecida en la dirección paralela a las fibras. Así la DTI se usa para detectar anomalías producidas por ejemplo por la presencia de tumores, y actualmente se utiliza para obtener *mapas de conectividad o conectomas* del cerebro a escala macroscópica.

Con este tipo de técnicas se construyen imágenes cuyos píxeles, llamados *voxels*, reflejan la mejor estimación de tasa de difusión del agua en esa posición. Como la movilidad del agua se debe a agitaciones térmicas, estas técnicas son más sensibles a cambios en dicha tasa de difusión producidos por algún tipo de patología.

*El fundamento de la técnica de DTI* es el siguiente: como hemos dicho la *difusión libre* del agua ocurre de forma isotrópica en todas las direcciones del espacio, mientras que la existencia de fibras nerviosas induce *difusión anisotrópica* que se ve favorecida en la dirección paralela a las fibras y impedida en la dirección perpendicular a las fibras debido a las barreras de las mismas. La existencia de traumas, tumores, e inflamación reduce la anisotropía puesto que se destruyen o desorganizan las barreras.

En el marco de la teoría general de la difusión de partículas Brownianas (teoría de Einstein de la difusión) cuando ésta ocurre de forma isotrópica se obtiene que

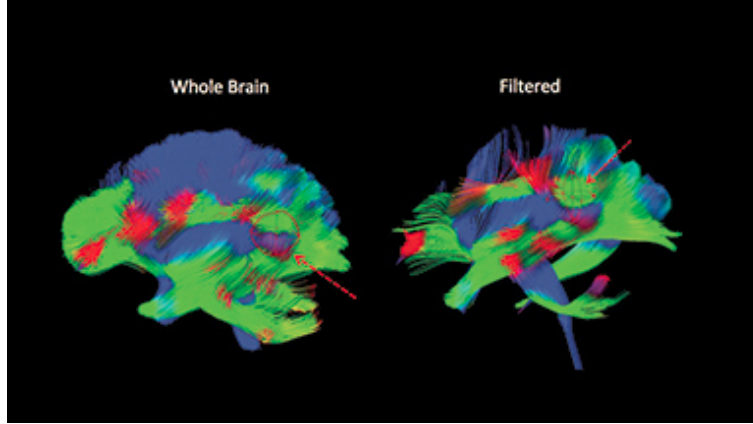


Figura 7: Muestra de la información que es puede extraer mediante la técnica de DTI. En este caso localización de un tumor señalado por la flechas rojas

$$P(\Delta r, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi\Delta t)^3}} e^{-\Delta r^2/4D\Delta t}$$

donde  $D$  es la constante de difusión del medio. Podemos generalizar esta expresión para el caso de difusión anisotrópica suponiendo que las moléculas de agua difunden de forma diferentes en diferentes direcciones del espacio obteniendo

$$P(\Delta \mathbf{r}, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\Delta t)^3 |\mathbf{D}|}} e^{-\Delta \mathbf{r}^T \mathbf{D}^{-1} \Delta \mathbf{r} / 4\Delta t}$$

Donde con los datos de la *difusividad* en cada dirección se construye el tensor  $\mathbf{D}$  que aparece en la expresión anterior y que es simétrico, de forma que en su representación matricial viene dado por la matriz simétrica <sup>3</sup>:

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

donde los elementos son las difusividades en esas direcciones o las covarianzas. En el caso de difusión isotrópica tendríamos  $\mathbf{D} = D\mathbf{I}$ , siendo  $D$  la constante de difusión. Los valores de los elementos de matriz de  $\mathbf{D}$  se obtienen mediante *imágenes de resonancia magnética nuclear* (MRI) (se necesitan 6 para determinar las 6 componentes independientes de  $\mathbf{D}$ ).

La anisotropía de la difusión en cada voxel se mide mediante un parámetro de *anisotropía fraccional (AF)* que es 0 para el caso de difusión isotrópica

<sup>3</sup>Ver por ejemplo, Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., and Field, A. S. (2007). Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 4(3), 316-329.

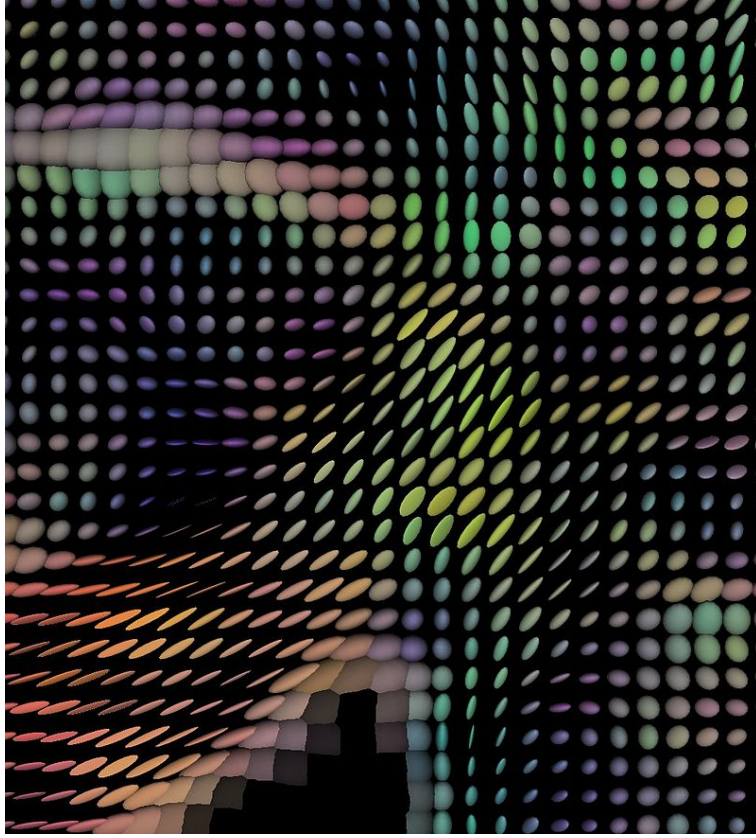


Figura 8: Visualización de datos DTI con elipsoides de anisotropía

(esférica) y 1 para el caso de difusión lineal (en una dirección). Para cualquier anisotropía entre estos dos valores se representa mediante un elipsoide que matemáticamente se representan por un tensor simétrico, que en representación matricial es una matriz simétrica  $3 \times 3$  con 6 componentes no nulas, las 3  $(a, b, c)$  que definen el elipsoide en el espacio en la forma

$$ax^2 + by^2 + cz^2 = 1$$

y que están relacionadas con los autovalores  $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$  del tensor difusión  $\mathbf{D}$  (las difusividades en las 3 direcciones principales del elipsoide) y que definen la longitud del elipsoide en cada una de sus tres direcciones principales definidas por los autovectores del tensor difusión, más 3  $(d, e, f)$  que se añaden a la anterior ecuación en la forma de un término  $dyz + exz + fxy$  que describen la rotación del elipsoide respecto a los 3 ejes de coordenadas cartesianas del espacio (ver figura 8).

El parámetro de anisotropía fraccionada se define entonces como:



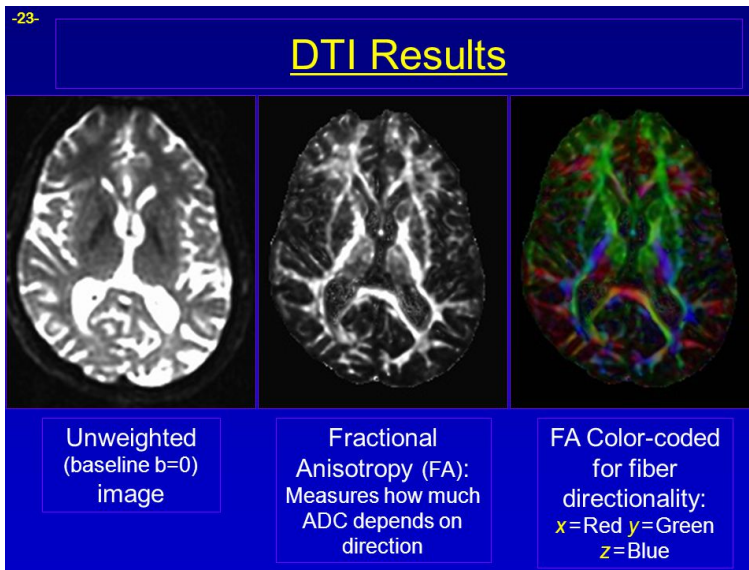


Figura 9: Extracción de información de la estructura a gran escala del cerebro mediante técnicas DTI

$$AF = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda)^2 + (\lambda_2 - \lambda)^2 + (\lambda_1 - \lambda)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

con  $\lambda = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$ , la difusividad promedio.

Cada anisotropía está unida a una dirección predominante para la difusión. Esta información no puede ser representada en un mapa 2D en escala de grises y se utiliza por tanto una representación en colores 3D en la siguiente forma:

- Color rojo indica dirección predominante a lo largo del eje X del espacio.
- Color verde indica dirección predominante a lo largo del eje Y del espacio.
- Color azul indica dirección predominante en la dirección del eje Z del espacio.

Con los datos de DTI se construyen modelos 3D de trazas neuronales constituidas por haces de fibras nerviosas.

## 4. Técnicas de medida de actividad

### 4.1. Matrices de multielectrodos

Otras técnicas que se utilizan para obtener información de la estructura del cerebro a diferentes escalas es mediante técnicas de medida de actividad.

Hay técnicas de medida directa de actividad eléctrica en el tejido cerebral mediante las matrices de multielectrodos (ver figura). Sirven para obtener medidas de potenciales locales en el córtex in vivo y para medidas de avalanchas de actividad por ejemplo en cultivos neuronales.

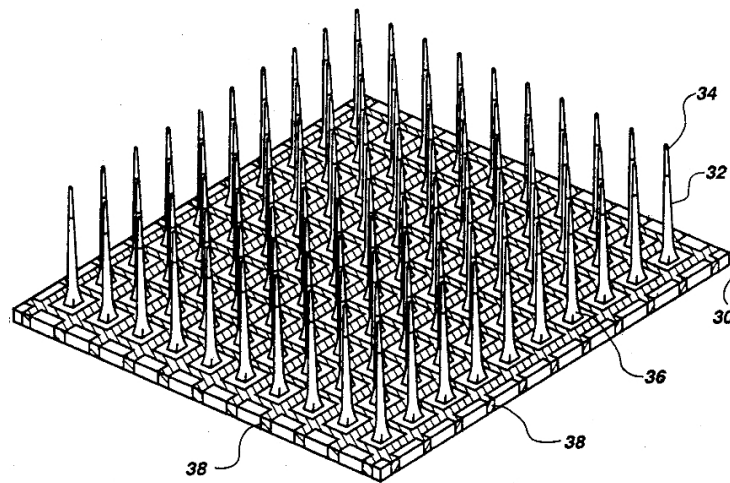


Figura 10: Esquema representado una matriz multielectrodos.

Mediante estas técnicas se pueden extraer propiedades asociadas a la estructura del medio neuronal a escala mesoscópica e inferir también topología neuronales midiendo las correlaciones de actividad entre los diferentes electrodos:

### 4.2. Matrices de conectividad funcional mediante técnicas de resonancia magnética funcional

Basados en este principio de la resonancia magnética nuclear no solo están las técnicas que hemos descrito anteriormente de DTI, para la elaboración de matrices de conexiones DTI sino también para elaboración de mapas de actividad cerebral mediante imágenes de *resonancia magnética funcional*. Esta técnica utiliza la resonancia magnética nuclear para detectar cambios asociados al flujo de sangre en los tejidos. En el caso del cerebro se puede utilizar para detectar y cuantificar actividad cerebral pues dicha actividad está asociada a un mayor consumo de oxígeno por parte de las neuronas lo que provoca los cam-

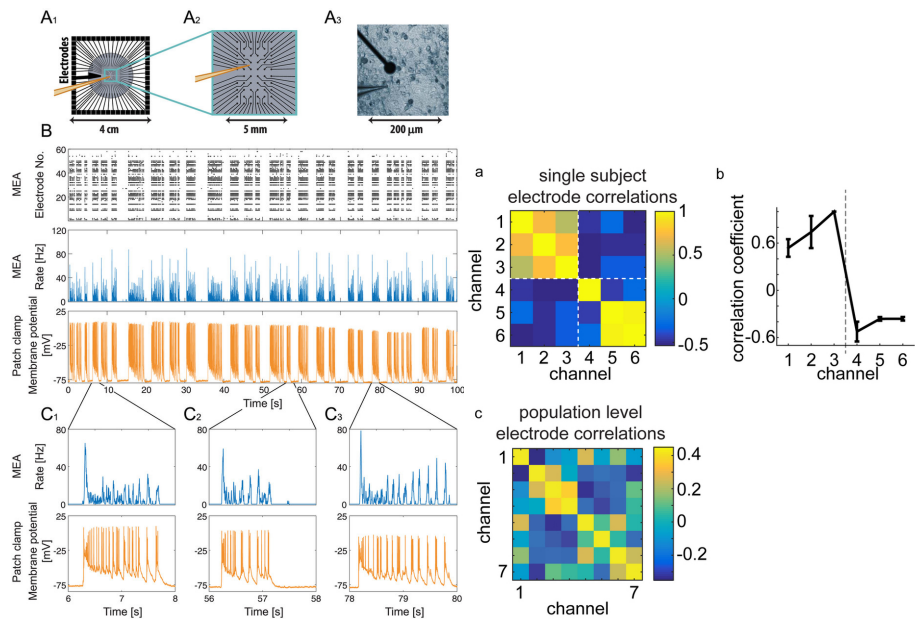


Figura 11: Derecha: Esquema del funcionamiento de las matrices de multielectrodos y la información que se puede extraer de ellos. Izquierda estudio de correlación de actividad entre los electrodos de una matriz de multielectrodos.

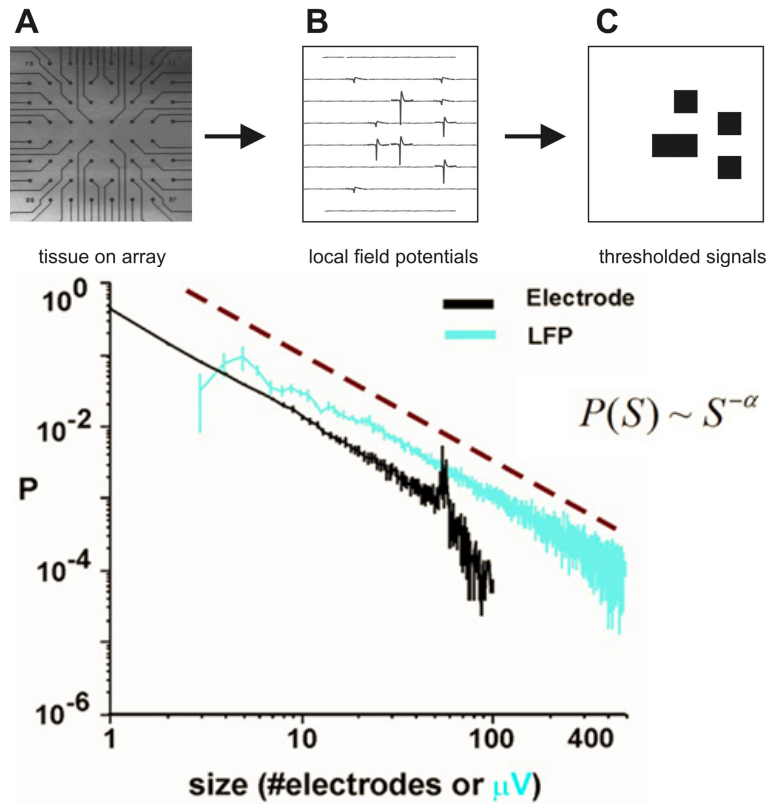


Figura 12: Matriz de electrodos usados para hacer medidas de potenciales locales y estudiar avalanchas neuronales en cultivos, cuya distribución de tamaños se observa en el panel de abajo mostrando claramente una distribución invariante de escala

bios en el flujo de los capilares (de hecho un incremento del flujo de sangre en las áreas activas) que aportan dicho oxígeno a las células, cambios que pueden ser detectados mediante MRI utilizando *contrastos* que detectan los niveles de oxígeno en la sangre<sup>4</sup>

En la figura (13) se muestra el tipo de imagen se puede obtener mediante las técnicas fMRI.

Las técnicas fMRI se han utilizado ampliamente para determinar al topología funcional del cerebro. El procedimiento viene ilustrado en la figura (14)<sup>5</sup>. De las imágenes fMRI (panel de arriba), que tienen una resolución de  $36 \times 64 \times 64$  voxels, se extraen series temporales de actividad  $V(x, t)$  para las diferentes áreas

<sup>4</sup>La técnica fue desarrollada por el investigador japonés Seiji Ogawa.

<sup>5</sup>Para más detalles ver: Victor M. Eguíluz, Dante R. Chialvo, Guillermo A. Cecchi, Marwan Baliki, and A. Vania Apkarian, Scale-Free Brain Functional Networks, Phys. Rev. Lett. 94, 018102 (2005)

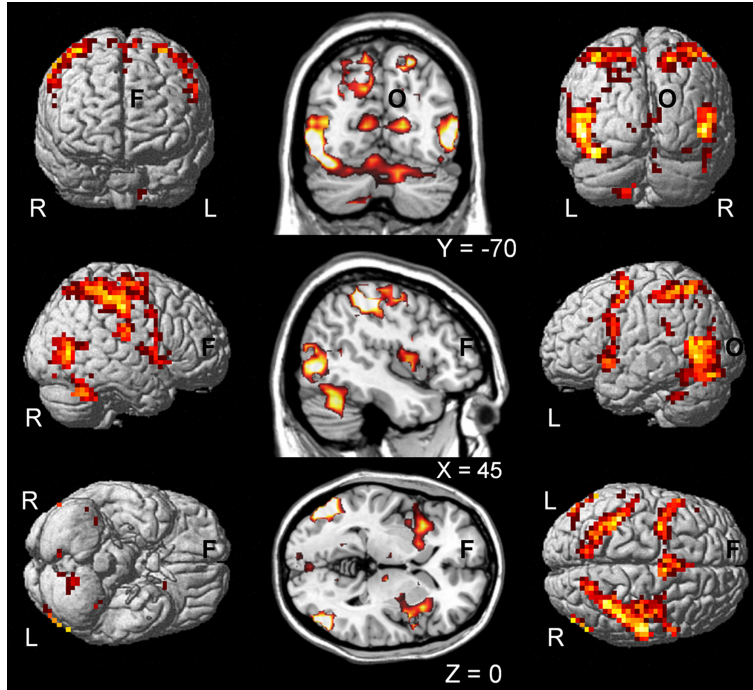


Figura 13: Imágenes de Resonancia magnética funcional mostrando las regiones de alto consumo de oxígeno en el cerebro que están asociadas a alta actividad neuronal.

cerebrales de estudio (Panel central). A continuación se construyen matrices de correlación de actividades como las que se muestran en el panel inferior. Se toma el criterio de que la actividad de dos voxels está funcionalmente correlacionadas si su correlación temporal definidas como:

$$r(x_1, x_2) = \frac{\langle V(x_1, t)V(x_2, t) \rangle - \langle V(x_1, t) \rangle \langle V(x_2, t) \rangle}{\sigma_{x_1} \sigma_{x_2}}$$

con  $\sigma_x \equiv \langle V(x, t)^2 \rangle - \langle V(x, t) \rangle^2$  y  $\langle \cdot \rangle$  representando promedio temporal, supera cierto valor umbral  $r_c$ . Las propiedades topológicas de las redes así extraídas se muestran en la figura (15) cuando los individuos están en reposo sin hacer ninguna tarea específica.

Una de las consecuencias de este estudio es que cuando los sujetos sometidos a estudio realizaban alguna tarea la topología de la red cambia como se muestra en la figura (16), aunque en todos los casos analizados se mostraba una clara invariancia de escala.

En cuanto a las propiedades estructurales de dichas redes funcionales están mostrando un coeficiente de agrupamiento que depende de alguna forma de la conectividad (lo que es un indicio de cierta jerarquía en las redes funcionales) y unas correlaciones grado grado de tipo asortativo (ver figura (17)).

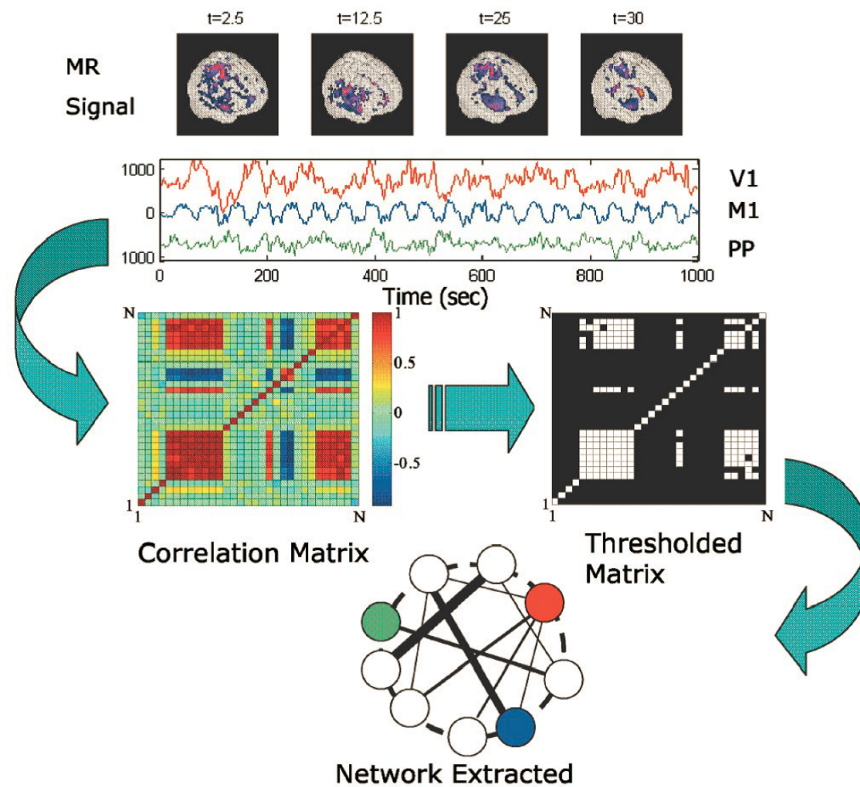


Figura 14: Extracción de un grafo asociado a la actividad cerebral del cerebro en el estado de reposo mediante técnicas de image de fMRI.

### 4.3. Medidas por electroencefalograma (EEG) y magnetoencefalograma (MEG)

La electroencefalografía es una técnica de medida de actividad cerebral que mediante electodos se mide la actividad eléctrica del cerebro. Normalmente se miden corrientes muy superficiales, por ejemplo la actividad eléctrica del córtex, y no mide muy bien la actividad cerebral más profunda. Esta última se mide con técnicas similares pero invasivas como la estéreo electroencefalografía (SEEG), que a diferencia de la EEG, necesita de la cirugía, para implantar electodos más profundos que se utilizan sobre todo para tratar la epilepsia en pacientes que no responden bien a otros tratamientos.

Tanto las imágenes EEG como MEG tienen menor resolución que las obtenidas mediante otras técnicas como MRI, fMRI o PET (tomografía por emisión de positrones).

Mediante electroencefalografía se miden fluctuaciones de voltaje producidas por las corrientes iónicas dentro de las neuronas del cerebro. Las membranas de

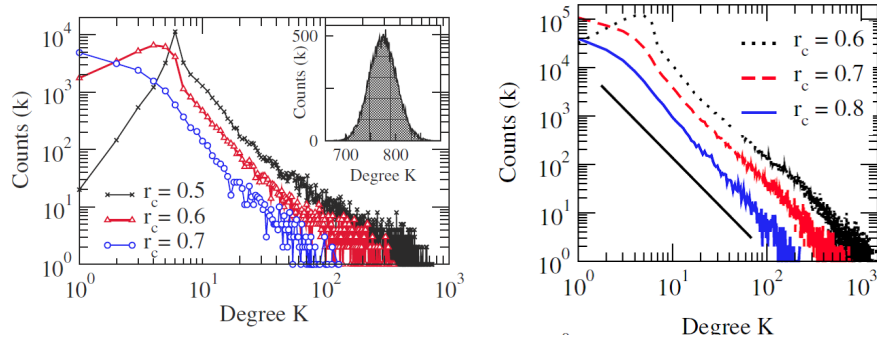


Figura 15: Aparición de topología invariantes de escala en la topología funcional del cerebro. En la derecha se muestra la distribución de conectividades para 3 diferentes umbrales usados en las matrices de correlación. La figura de la izquierda muestra la  $P(k)$  promediada sobre 20 individuos.

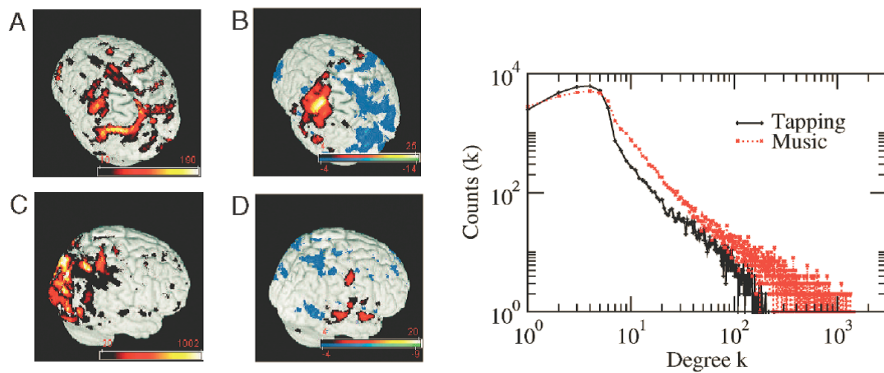


Figura 16: Comparación cuando se realizan dos tareas diferentes.

la neuronas tienen propiedades capacitivas y pueden generar corrientes eléctricas debido al paso de iones a través de ellas de forma que se cumple

$$C_m \frac{dV}{dt} = \sum_i I_i.$$

Entre las ventajas que tiene las técnicas EEG está el uso de equipos muy sencillos, la alta resolución temporal (del orden del milisegundo), es no invasiva y no implica ningún riesgo ni exposición a radiación o campos magnéticos intensos. Sin embargo da una pobre resolución espacial que en el caso que nos ocupa no es ventajoso. No da buenas medidas de actividad profunda del cerebro sino solo superficial, y la relación entre señal y ruido es muy pobre lo que requiere hacer muchas medidas y muchos sujetos para extraer información relevante.

El potencial eléctrico generado por una sola neurona es muy pequeño y no puede ser detectado por una electrodo EEG. La actividad EEG por lo tanto

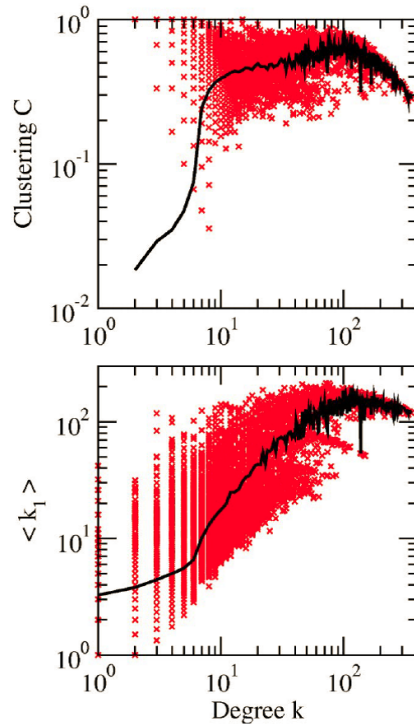


Figura 17: Propiedades estructurales de las redes funcionales obtenidas. El panel de arriba muestra la dependencia del coeficiente de agrupamiento que muestra una dependencia con  $k$  para conectividades pequeñas e independiente de  $k$  para conectividades altas. El panel de abajo muestra la distribución de conectividades de los vecinos próximos mostrando correlaciones de tipo asortativo en estas redes funcionales.

siempre refleja la suma de la actividad sincrona de millones de neuronas que tienen la misma orientación espacial, necesaria para crear una onda eléctrica de suficiente intensidad para ser detectada por el electrodo EEG. Como el potencial eléctrico disminuye con las distancia, es más difícil de detectar variaciones del potencial producidas por la actividad cerebral en capas más profundas mediante estas técnicas.

Una técnica relacionada con la electroencefalografía es la *magnetoencefalografía* (MEG) que igualmente es no invasiva y en la que en vez de potenciales eléctricos generados por las corrientes iónicas lo que se detectan son los campos magnéticos generados por dichas corrientes. Como es bien sabido cuando una corriente circula una por un cable conductor se genera una campo magnético cuyas líneas de campo son perpendiculares a la dirección de la corriente. La ley



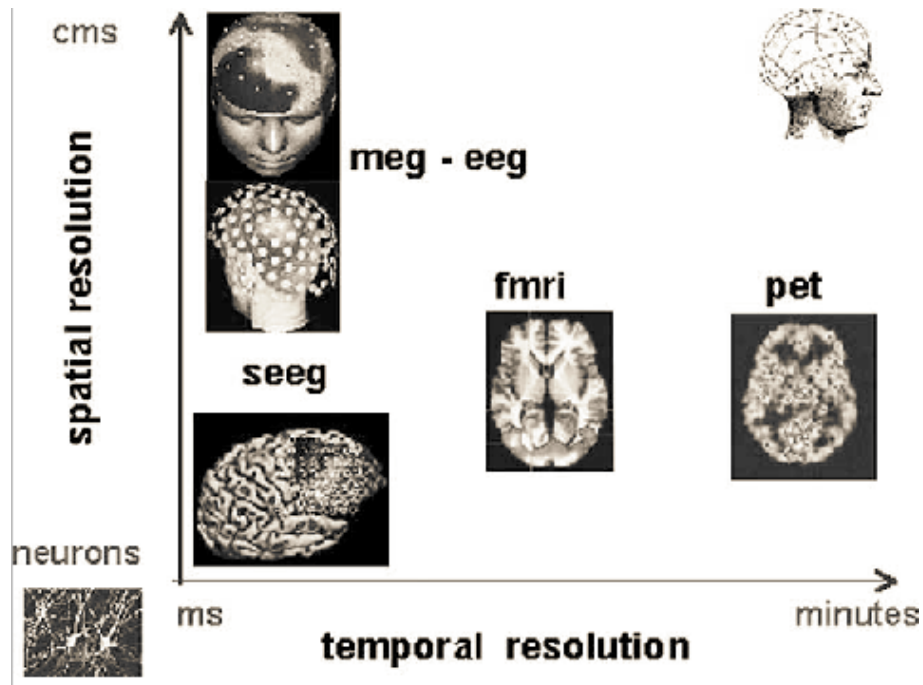


Figura 18: Comparación entre las diferentes técnicas de imagen para el estudio del cerebro, mostrando las resoluciones temporales y espaciales que dichas técnicas pueden dar.

de Biot-Savart establece que el campo magnético producido es

$$\mathbf{B} = \frac{\mu_0}{\pi} \int \frac{I d\mathbf{l} \times \mathbf{u}_r}{r^2}$$

por lo que las líneas de campo magnético son círculos concéntricos perpendiculares a la dirección de la corriente. En el cerebro las corrientes eléctricas producen

campos magnéticos que se detectan mediante sensores SQUID (*superconducting quantum interference devices*) y se analizan para ver sus propiedades. Las imágenes MEG dan información sobre la función cerebral pues detectan corrientes que se transmiten de una zona a otra en localizaciones temporales y espaciales muy precisas dada su alta resolución espacial y temporal, lo que las diferencia de las EEG que tienen poca resolución espacial.

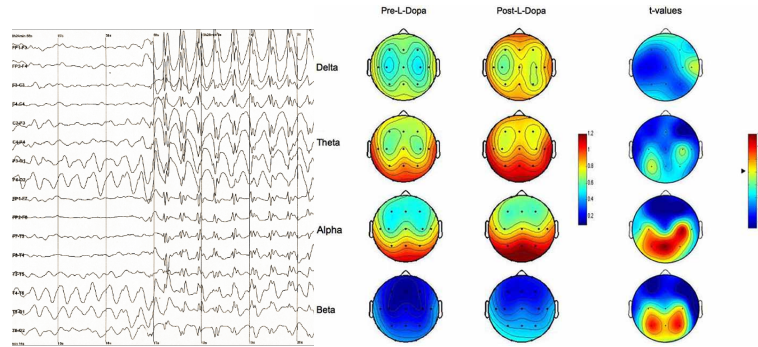


Figura 19: Ejemplos de series temporales de actividad eléctrica obtenidas mediante EEG en un paciente que sufre epilepsia. Ejemplo de información en forma de imágenes de actividad cerebral que se puede obtener mediante técnicas EEG.

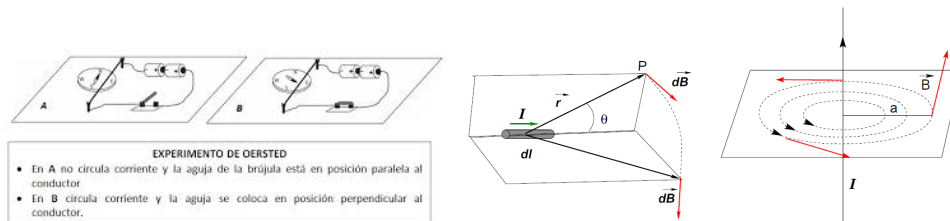


Figura 20: Izquierda, experimento de Oersted mostrando la inducción de un campo magnético por una corriente eléctrica. Centro, campo magnético  $d\mathbf{B}$  creado por la corriente  $I$  circulando por un elemento del conductor  $dl$ . Derecha, líneas de campo magnético perpendiculares a la dirección de la corriente eléctrica.

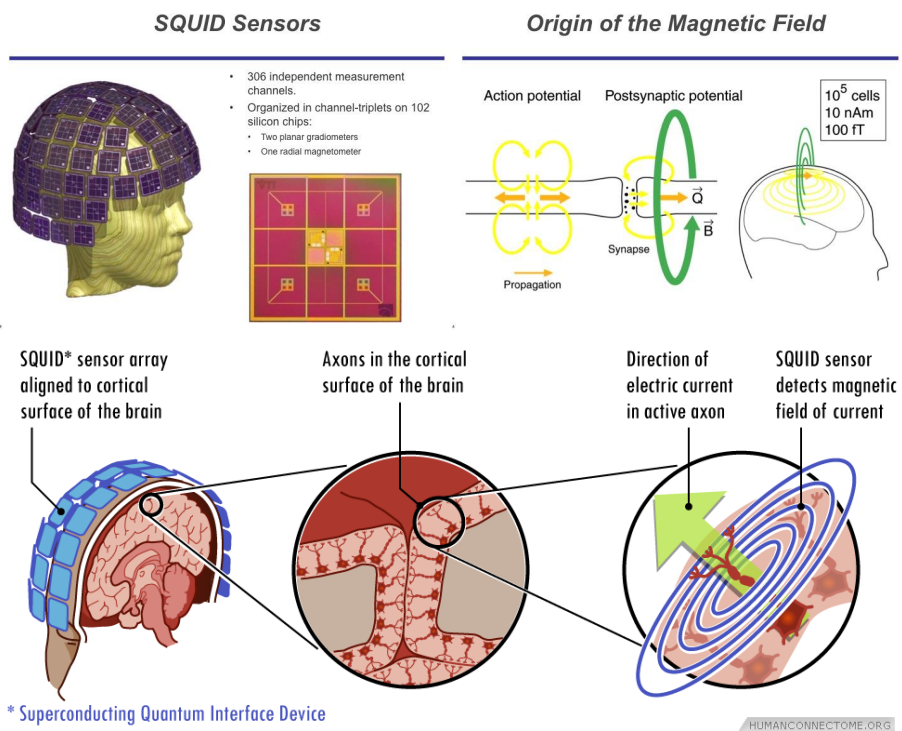


Figura 21: Funcionamiento de la técnica MEG para el estudio de la actividad cerebral