

Una introducció a les matemàtiques de l'activitat neuronal

TONI GUILLAMON I GRABOLOSÀ

Resum

En aquest article es vol donar al lector una primera aproximació del paper de les matemàtiques en les neurociències, amb unes quantes pinzellades dels models més clàssics i mostrant algunes aplicacions recents. Es comença presentant la biofísica que acompanya els models més coneguts de l'activitat d'una sola neurona, generalment a partir d'equacions diferencials, i s'assenyalen les principals propietats fisiològiques des d'un punt de vista dinàmic. Es posa èmfasi en els models basats en conductàncies, però també s'esmenten els usos de models més simplificats com els anomenats *integrate & fire* o el de Morris-Lecar, i l'existència de models amb difusió com ara l'equació del cable. La modelització de col·lectius de neurones, d'alt requeriment computacional, es veu plasmada en aquest article en la descripció d'un parell de models de còrtex visual. Per acabar, i com a exemple d'ús d'altres eines matemàtiques diferents de les equacions diferencials, també es presenta una breu descripció de l'estimació de camps receptius visuals mitjançant la minimització de certs funcionals.

Paraules clau: neurociència computacional, equacions de l'activitat neuronal, camps receptius.

Classificació AMS: 92B05, 92C05.

1 Introducció

El funcionament del cervell és a molts nivells encara una incògnita, tot i que són notables els avenços en aquesta àrea en les darreres dècades. Nogensmenys, la dels noranta va ser declarada pel Congrés dels EUA com la *dècada de la neurociència*.

La majoria d'àrees científiques tenen un moment adequat perquè les matemàtiques hi posin la falca. Mentre en algunes disciplines la contribució de les matemàtiques és paral·lela als problemes intrínsecs, en d'altres cal esperar que els temes madurin i es conegui millor la disciplina en si. Aquest, creiem, que és el cas de les neurociències, camp en el qual l'aportació de la matemàtica és actualment indiscutible.

L'empenta de molts grups de recerca interdisciplinaris en alguns països capdavanters en recerca, ha donat lloc a un nou camp anomenat *neurociència computacional*, que aborda el tractament teòric computacional dels models matemàtics de l'activitat neurològica. Si aquesta intercomunicació s'ha pogut dur a terme, pensem que ha estat per diversos factors, dels quals destaquem:

- Els avenços en tècniques experimentals. Fins fa pocs anys, per exemple, no ha estat possible registrar intracel·lularment els potencials de les neurones de manera massiva; les tècniques d'imatge funcional com les ressonàncies magnètiques funcionals (fMRI) han donat noves descripcions no invasives de l'activitat cerebral;...Així, doncs, l'abundància actual de dades és clarament un estímul per a la construcció i estudi de models: tenim moltes dades, però ara cal explicar-les!
- La capacitat de càlcul dels ordinadors ha permès la simulació immediata dels models construïts i, sobretot, la simulació de xarxes de neurones interconnectades per posar de manifest propietats emergents de l'activitat cerebral.
- Altres disciplines on la matemàtica ha intervingut prèviament (per exemple, l'estudi de la dinàmica de partícules en física teòrica) han facilitat el transvasament no només de mètodes analítics i computacionals sinó també dels mateixos científics cap al camp de la neurociència.
- Els costos (de temps, econòmics i ètics) dels experiments de laboratori motiven la modelització sobre allò conegut per poder especular sobre allò desconegut. Cal destacar, però, la simbiosi entre els experiments de laboratori i els computacionals ja que, d'altra banda, l'existència dels primers és fonamental per a la construcció i validació dels models teòrics.

Des del convenciment, doncs, que la simulació amb bons models pot obrir dreceres en neurociència, en aquest article volem donar al lector una primera aproximació del paper de les matemàtiques en les neurociències, mitjançant models més clàssics i mostrant algunes aplicacions recents. Ens limitem, doncs, a donar bocins d'informació per a penetrar en aquest món, sense cap altra aportació personal que no sigui el disseny de l'article, la seva redacció i

el recull del material. Per a una visió molt més completa, adreçem el lector a textos de gran qualitat com ara [5] i [11], que es poden consultar en algunes biblioteques de les universitats catalanes i que ens han servit de guia.

A la secció 2, començarem presentant la biofísica dels models més clàssics de neurones, i assenyalarem les propietats intrínseques que generen les diferents dinàmiques que la neurona pot assolir. Per la naturalesa d'aquestes dinàmiques bàsiques i l'abstracció que se'n fa, la major part dels models es fonamenten en equacions diferencials, igual que els continguts de la secció 4. A la secció 5, no obstant això, es fa un breu desenvolupament de l'estimació de camps receptius visuals com a exemple d'ús d'altres eines matemàtiques. La llista d'exemples, però, podria continuar amb:

- els filtratges de senyals, que són molt habituals en el tractament de les dades experimentals i que, tal com es fa en el tractament clàssic del senyal, és fonamental l'ús de convolucions, transformades de Fourier,...;
- teoria de la informació (entropia i informació mútua), quan es vol quantificar l'estímul que ha rebut una neurona a partir de la seva resposta, s'acostuma a utilitzar;
- distribucions de probabilitats, en especial de Poisson, que intervenen en la relació resposta-estímul;
- ...

2 Neurobiologia de la neurona i models de l'activitat neuronal

La membrana d'una neurona pot ser modelada com un circuit RC ja que actua com una capacitança, impermeable a molècules carregades, però amb canals iònics que actuen de resistències. Seguint la teoria dels circuits elèctrics, doncs, es pot modelar mitjançant:

$$C_m \frac{dv}{dt} = I_{apl}, \quad (1)$$

on v és la diferència de potencial de la membrana entre l'interior i l'exterior ($v = v_{int} - v_{ext}$), I_{apl} és la intensitat del corrent aplicat i C_m és la capacitança de la membrana.

Els canals que presenta la membrana cel·lular són selectius i només deixen escoliar certs tipus d'ions (K^+ , Na^+ ,..., segons la seva naturalesa). Existeixen bàsicament tres mecanismes d'intercanvi iònic a través de la membrana:

- *Atracció elèctrica*. En repòs, hi ha més càrrega negativa a l'interior de la cèl·lula que a fora i acostuma a presentar-se una diferència de potencial de membrana d'uns 70 mV. Això facilita l'entrada dins la neurona d'ions carregats positivament. Per convenció, el voltage fora de la cèl·lula és 0 mV i el de dins -70 mV.

- *Diferències de concentració.* En repòs, les concentracions de sodi i calci acostumen a ser més altes fora de la neurona, mentre que les de potassi són més altes a l'interior i, per tant, tendeixen a sortir de la neurona per difusió.
- *Bombeig d'ions.* Per tal de mantenir l'equilibri iònic entre l'interior i l'exterior durant el període de repòs, es produeixen bombeigs d'ions per diferents mecanismes gràcies a aportacions energètiques.

Un estímul extern, doncs, pot alterar l'estat d'equilibri entre el flux a causa de les forces elèctriques i el difusiu, i pertorbar el potencial de la membrana. Si aquest estímul fa que el voltatge de la membrana sobrepassi un cert llindar, es genera un *potencial d'acció*, representat a la figura 1. La figura 1(D) és l'estereotip gràfic més estès i senzill de recordar d'un potencial d'acció.

Quan els corrents cap a l'interior de la neurona i cap a l'exterior són iguals, el voltatge que s'obté és el *voltatge d'equilibri* o de repòs. El voltatge de la neurona mesurat a punts diferents no és el mateix, a causa de les propietats morfològiques de la neurona (diferent distribució de canals a les dendrites, al cos de la neurona o a l'axó). Sovint es fa la simplificació d'assumir que el potencial és uniforme arreu de l'axó (neurones *electrotònicament compactes*) i es negligeix la difusió al llarg de l'axó. Al llarg de l'article, seguirem aquesta opció simplificadora, tot i que a la secció 3 esmentem els efectes de la difusió espacial.

Un mateix estímul pot tenir efectes inhibidors o excitadors depenent dels canals iònics on incideixi (per exemple, en funció dels neurotransmissors i els neuroreceptors en el cas de sinapsis). A cada canal se li associa un *potencial revers* E_c que es pot calcular a partir de característiques de la seva composició física (número de protons, tipus i càrrega dels ions, temperatura...). Aquest potencial revers es defineix com el potencial amb la propietat següent: si tenim un canal amb potencial revers E_c i el potencial de la membrana és $v > E_c$ ($< E_c$), aleshores els corrents positius a través d'aquest canal flueixen cap a fora (cap a dins) i es produeix una davallada (augment) del potencial de membrana v .

Els valors dels potencials reversos en els canals monoiónics més habituals oscil·len (en mV) en els intervals següents: $E_{K^+} \approx (-90, -70)$, $E_{Na^+} \geq 50$, $E_{Ca^{2+}} \approx 150$.

En una neurona, però, hi ha un gran nombre de canals actius. Per a tenir en compte, doncs, l'efecte de les variacions del potencial de membrana sobre el seu conjunt, cal ampliar l'equació (1):

$$C_m \frac{dv}{dt} = - \sum_{c \in \text{canals}} g_c (v - E_c) - g_L (v - E_L) + I_{apl}. \quad (2)$$

Fixem-nos a l'equació (2) que, a part dels corrents iònics, també es considera l'anomenat *corrent de fuga* (*leakage* en anglès), $I_L := g_L (v - E_L)$, que condueix el potencial al seu estat d'equilibri quan els canals iònics estan inactius ($E_L \approx -70$ mV), que correspon al potencial d'equilibri.

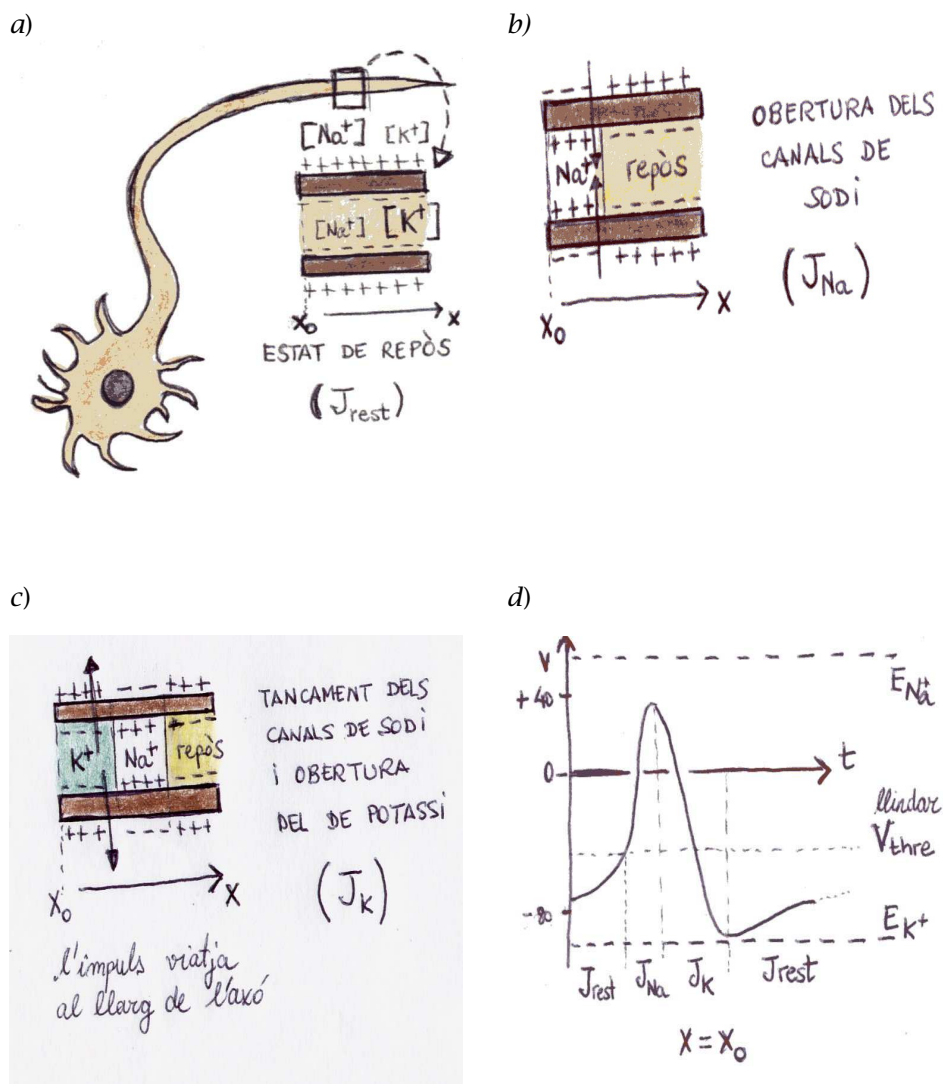


FIGURA 1: a) En repòs, el bombeig d'ions sodi-potassi a la membrana neuronal manté una major concentració d'ions de sodi a l'exterior i una major concentració d'ions de potassi a l'interior; es crea una diferència de potencial d'uns 70 mV que s'anomena *potencial en repòs*. Un impuls suficient pot provocar un potencial d'acció típic: b) un pic accentuat del potencial (obertura de canals de sodi; el sodi entra a la neurona), seguit c) d'una davallada brusca (obertura de canals de potassi; el potassi surt de la neurona) i un posterior estat refractari que reconduïx a la situació d'equilibri inicial si no hi ha cap més estimul. d) Perfil temporal del potencial v en un punt concret ($x = x_0$) de l'axó de la neurona.

Malgrat l'aparent simplicitat de l'equació (2), sovint els paràmetres g_c són funcions del temps i del voltatge de la neurona, i produeixen dinàmiques molt complexes. Les *tècniques d'emmordassament* (de vegades s'utilitza el manlleu *clamping*) desenvolupades a la dècada dels quaranta permeten estudiar la dinàmica de les conductàncies dels canals iònics. En el proper punt n'expliquem els detalls.

2.1 Models basats en conductàncies

Treballant amb un axó gegant de calamar, pels volts de 1952, A. L. Hodgkin i A. F. Huxley foren capaços de donar un model per a la dinàmica de les conductàncies, l'escull principal per conèixer l'activitat elèctrica de la membrana neuronal. Això els valgué, al cap d'uns anys (al 1963), el Premi Nobel de Fisiologia i Medicina.

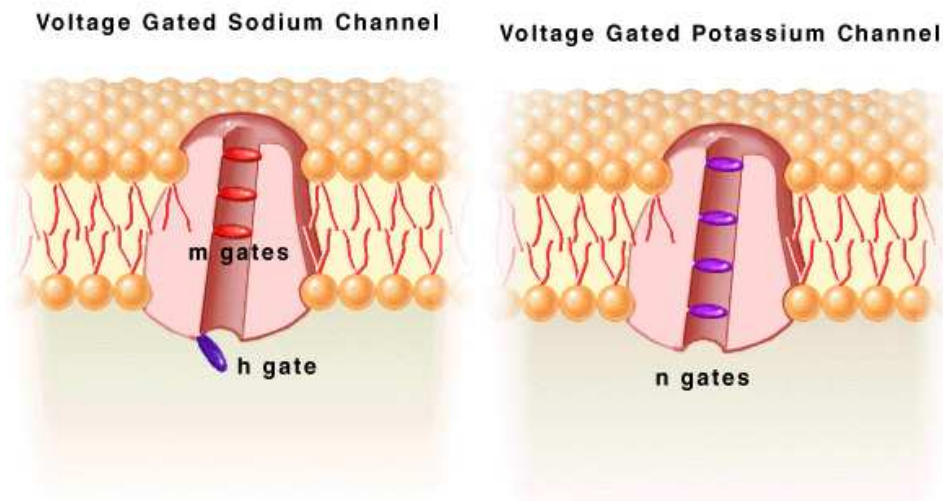


FIGURA 2: Canals de sodi (esquerra) ([18]) i potassi (dreta) ([19]) activats pel voltatge.

Tot i que la seva descripció es basà en aquest animal, es pot fer extensiva (canviant el tipus d'ions, el nombre de subunitats,...) a molts tipus de neurones i a tota mena d'animals (que en tinguin, és clar!).

Seguint el model proposat per Hodgkin i Huxley, els canals selectius al sodi, per exemple (vegeu la figura 2), de l'axó gegant del calamar estan composts de tres subunitats (podem imaginar-nos-les com comportes) d'un tipus (simbolitzades aquí per m) i una subunitat d'un altre tipus (simbolitzada per h). Els de potassi (vegeu la figura 2) acostumen a presentar quatre subunitats d'un sol tipus (simbolitzades per n). El pas d'ions en un canal no es produeix

si alguna de les subunitats està «tancada». De fet, en el model de Hodgkin i Huxley, m és la probabilitat que una subunitat de sodi del primer tipus estigui oberta, h és la probabilitat que ho estigui una del segon tipus i n és la probabilitat que una subunitat de potassi estigui oberta. Conseqüentment, les probabilitats respectives que els canals de sodi i potassi estiguin oberts seran:

$$P_{Na} = m^3 h, \quad P_K = n^4,$$

mentre que les conductàncies dels respectius canals vindran donades per $g_{Na} = \overline{g_{Na}} P_{Na}$, $g_K = \overline{g_K} P_K$, on $\overline{g_{Na}}$ i $\overline{g_K}$ són constants anomenades *conductàncies característiques*, que es poden estimar experimentalment.

La tasca de Hodgkin i Huxley per configurar el model culmina amb l'obtenció de les equacions diferencials que satisfan les probabilitats m , h i n , que s'ajuntaran amb una expressió apropiada de l'equació (2). Les funcions que hi apareixen (i que veiem a l'equació (4)) foren obtingudes a partir de regressions amb les dades experimentals. El seu model s'expressa així:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dv}{dt} &= -I_L - I_{Na} - I_K + I_{apl}, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(v)(1-h) - \beta_h(v)h, \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(v)(1-m) - \beta_m(v)m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(v)(1-n) - \beta_n(v)n, [1mm] \end{aligned} \quad (3)$$

on $I_L = g_L (v - V_L)$, $I_{Na} = \overline{g_{Na}} m^3 h (v - V_{Na})$, $I_K = \overline{g_K} n^4 (v - V_K)$,

$$\begin{aligned} \alpha_h(v) &= 0,07 \exp(-v/20), & \beta_h(v) &= \frac{1}{\exp(3 - 0,1v) + 1}, \\ \alpha_m(v) &= 0,1 \frac{25 - v}{\exp(2,5 - 0,1v) - 1}, & \beta_m(v) &= 4 \exp(-v/18), \\ \alpha_n(v) &= 0,01 \frac{10 - v}{\exp(1 - 0,1v) - 1}, & \beta_n(v) &= 0,125 \exp(-v/80). \end{aligned} \quad (4)$$

Les constants del model són les conductàncies $g_L = 0,3$, $\overline{g_{Na}} = 120$ i $\overline{g_K} = 36$ (expressades en mS/cm^2), els potencials reversos $V_L = 10,6$, $V_{Na} = 115$, $V_K = -12$ (en mV) i la capacitància $C_m = 1 \mu\text{F/cm}^2$. A la figura 3 veiem el comportament típic de les variables h , m i n durant un potencial d'acció.

3 Més enllà de Hodgkin-Huxley

El model de Hodgkin-Huxley (H-H d'ara endavant) és la base dels models basats en la biofísica de la neurona. Tanmateix, té les seves limitacions: no no-

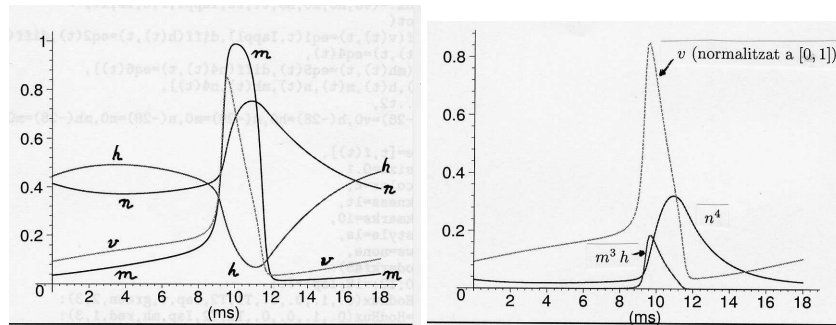


FIGURA 3: Seqüència temporal de l'obertura de canals de sodi i potassi durant un potencial d'acció. A l'esquerra, comportament de les variables de les equacions de Hodgkin-Huxley (v s'ha normalitzat a l'interval $[0, 1]$ per poder comparar-la amb les probabilitats h , m i n). A la dreta, representació del potencial v normalitzat juntament amb els factors $m^3 h$ i n^4 que apareixen, respectivament, al corrent generat pel sodi (I_{Na}) i al corrent generat pel potassi (I_K) en el model de Hodgkin-Huxley.

més no reproduïx tots els fenòmens experimentals que s'observen, sinó que analíticament és poc tractable. Per aquest motiu, existeixen altres models alternatius. A continuació, exposem uns quants exemples paradigmàtics, tant de generalitzacions del model H-H per tal d'incloure altres aspectes biofísics, com de simplificacions perquè siguin més tractables:

- El model de H-H descriu la generació i la propagació del potencial d'acció però no captura altres fenòmens biofísics com l'adaptació a estímuls llargs, les oscil·lacions sota el llindar o les *descàrregues* (*burst* en anglès) de potencials d'acció (vegeu la figura 4). Aquests fenòmens són conseqüència d'altres tipus de conductàncies iòniques. Les diferències d'aquests nous tipus de conductàncies respecte a les del model H-H són que aquestes no només depenen del voltatge, sinó sovint també d'altres agents bioquímics (com la concentració de calci, l'efecte de neurotransmissors, etc.), els ions associats a les conductàncies poden ser diferents del Na^+ i el K^+ , i possiblement, la diferència més important és que tenen constants d'activació diferents a les del model H-H. En les darreres dues dècades s'han caracteritzat més de quaranta tipus de conductàncies [12].
- El model de H-H original, amb les conductàncies d'un axó gegant de calamar, s'aplica en pocs casos actualment. Tot i haver estat el veritable catalitzador dels models biofísics de neurones, a l'hora d'elaborar models computacionals s'acostuma a tenir present quina part del cervell es vol estudiar i a cercar a la literatura (revistes d'anatomia i d'electrofisiolo-

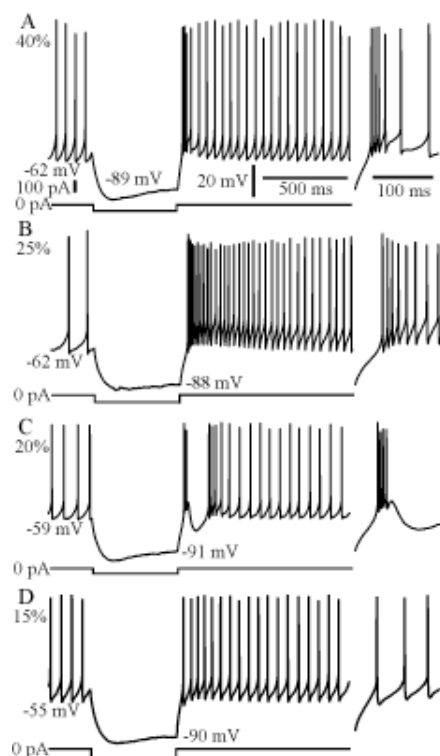


FIGURA 4: Diferents tipus de descàrregues, *bursting*, dels potencials d'acció ([20]).

gia, bàsicament) el tipus de neurona més adient (tria del tipus de canals iònics i de les seves conductàncies). Des del punt de vista matemàtic, però, encara no s'han explicat les bifurcacions que es poden produir al variar alguns dels paràmetres. En aquesta línia, cal citar alguns treballs de J. Guckenheimer i col·laboradors (vegeu [8] i [9]).

- Fixem-nos també que cada neurona ve modelada per una equació diferencial ordinària (EDO) no lineal a \mathbb{R}^4 . Aquesta alta dimensionalitat per a un ens a tan baixa escala esdevé un problema computacional quan s'intenten acoblar milers de neurones d'una manera realista. En aquests casos, s'opta per l'ús de models més *heurístics* i simplificats (models *integrate and fire*, IF a partir d'ara) que aproximen bé les seqüències temporals dels potencials d'acció, però que no reproduïxen la dinàmica dels canals iònics. El model *leaky integrate and fire* és el més simple i conegut

i es pot definir així:

$$\begin{cases} C_m \frac{dv}{dt} = -g_L(v - E_L) + I(t), \\ v \geq V_{thre} \Rightarrow v = V_{reset}, \end{cases} \quad (5)$$

on $V_{thre} \approx -50$ mV és el llindar a partir del qual es considera que la neurona emetria un potencial d'acció i V_{reset} és algun valor al voltant de -80 mV, en el qual se situa la neurona després del suposat potencial d'acció. És a dir, el model «s'empassa» el potencial d'acció i les seves solucions són discontinües. Per a donar-hi una mica de realisme, és freqüent introduir un retard $\tau \approx 2$ ms (durada típica d'un potencial d'acció), de manera que

$$v(t) = V_{thre} \Rightarrow v(t + \tau) = V_{reset}.$$

- Hi ha simplificacions menys estrictes, com la dels models de FitzHugh-Nagumo, vegeu [7, 15], o el de Morris-Lecar, vegeu [14, 16]. Les equacions (adimensionals) d'aquest darrer model són:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= -g_L(v - E_L) - g_K w(v - E_K) - g_{Ca} m_\infty(v)(v - E_{Ca}) + I_{apl}, \\ \frac{dw}{dt} &= \phi \frac{w_\infty(v) - w}{\tau_w(v)}, \end{aligned} \quad (6)$$

on

$$\begin{aligned} m_\infty(v) &= (1 + \tanh((v - V_1)/V_2)) / 2 \\ w_\infty(v) &= (1 + \tanh((v - V_3)/V_4)) / 2 \\ \tau_w(v) &= (\cosh((v - V_3)/(2V_4)))^{-1}. \end{aligned} \quad (7)$$

Segons els valors dels paràmetres, aquest model pot patir diferents tipus de bifurcacions (de Hopf, homoclínica, sella-node damunt una corba invariant) que donen lloc a òrbites periòdiques. Aquest fet fou estudiat per Rinzel i Ermentrout (vegeu [16]) i aprofitat per a classificar matemàticament els diferents tipus d'inici de potencials d'acció; experimentalment, s'havia observat aleshores que podien iniciar-se amb freqüències molt diferents. Rinzel i Ermentrout ho relacionen amb l'existència d'una bifurcació de Hopf, si a l'inici de les oscil·lacions la freqüència és estrictament positiva, o amb una connexió homoclínica o un sella-node damunt una corba invariant, si la freqüència inicial és nul·la.

Si us pica la curiositat i teniu algun simulador de solucions d'equacions diferencials, podeu visualitzar els canvis del comportament asimptòtic quan el paràmetre I va variant en l'interval J_0 en els casos següents:

$$\begin{array}{llll} V_L = -60, & V_K = -84, & V_{Ca} = 120 & \text{en mV} \\ V_1 = -1, 2, & V_2 = 18, & V_3 = 2, & V_4 = 30 \\ g_L = 2, & g_K = 8, 0, & g_{Ca} = 4, 4 & \text{en mS/cm}^2 \\ C = 20 \mu\text{F/cm}^2 & \phi = 0, 04 & J_0 = [90, 110] \mu\text{A/cm}^2. & \end{array} \quad (8)$$

$$\begin{array}{llll}
V_L = -60, & V_K = -84, & V_{Ca} = 120 & \text{en mV} \\
V_1 = -1,2, & V_2 = 18, & V_3 = 12, & V_4 = 17,4 \\
g_L = 2, & g_K = 8,0, & g_{Ca} = 4,0 & \text{en mS/cm}^2 \\
C = 20 \mu\text{F/cm}^2 & \phi = 1/15 & J_0 = [30, 50] \mu\text{A/cm}^2. &
\end{array} \quad (9)$$

$$\begin{array}{llll}
V_L = -60, & V_K = -84, & V_{Ca} = 120 & \text{en mV} \\
V_1 = -1,2, & V_2 = 18, & V_3 = 12, & V_4 = 17,4 \\
g_L = 2, & g_K = 8,0, & g_{Ca} = 4,0 & \text{en mS/cm}^2 \\
C = 20 \mu\text{F/cm}^2 & \phi = 0,23 & J_0 = [30, 40] \mu\text{A/cm}^2. &
\end{array} \quad (10)$$

- Ja hem advertit al lector que la modelització amb EDO suposava que les neurones tenien el mateix potencial arreu (com a mínim al llarg de l'axó), és a dir, que eren *electrotònicament compactes*. En el cas més general, cal considerar que el potencial de la membrana ve donat per $v(x, t)$, on x és la posició i t el temps. Sovint es considera que les variacions són només longitudinals (més plausible ja que aquesta és la direcció en què viatja el potencial d'acció) i, per tant, $x \in \mathbb{R}$.

El model clàssic que s'associa a aquest potencial té en compte, és clar, les característiques elèctriques i geomètriques de l'axó. Si es defineix la resistència longitudinal R_L com

$$R_L = \frac{r_L \Delta x}{\pi a^2},$$

on r_L és la resistivitat intracel·lular, a l'àrea de la secció de l'axó i Δx un increment de longitud, seguint la llei d'Ohm, l'increment del potencial serà

$$\Delta V = -R_L I_L,$$

d'on es treu:

$$I_L = -\frac{\pi a^2 \Delta V}{r_L \Delta x}.$$

Prenent límits quan $\Delta x \rightarrow 0$,

$$I_L = -\frac{\pi a}{r_L} \frac{\partial V}{\partial x},$$

i s'obté:

$$C_m \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{1}{2a r_L} \frac{\partial v}{\partial x} \left(a^2 \frac{\partial v}{\partial x} \right) + I_{apl} - I_m, \quad (11)$$

on I_m recull els corrents iònics estudiats a la secció 2.1.

L'equació (11) es coneix com l'*equació del cable*. De cara al seu tractament analític sovint se'n fan simplificacions, bé considerant cables infinits per

facilitar el tractament de les condicions de contorn, bé suposant que els corrents iònics I_m s'identifiquen amb un únic terme lineal en V (teoria lineal del cable), bé dividint l'axó en compartiments (d'un node de Ranvier a un altre, per exemple, o distingint l'activitat del nucli de la cèl·lula amb la de les dendrites),...

Aquí només hem volgut donar una pinzellada per no deixar oculta una qüestió tan important com la difusió espacial en la transmissió de l'impuls nerviós.

- Els models que hem presentat fins ara són determinístics, és a dir, la seqüència de moments en què els polsos neuronals s'esdevenen està determinada de manera única. En canvi, experimentalment s'observa que aquesta seqüència és aparentment estocàstica, principalment en neurones del sistema nerviós central. No només el patró de la seqüència és altament irregular, sinó que rarament es pot reproduir, sota les mateixes condicions experimentals, una seqüència determinada presentant el mateix estímul. La teoria matemàtica de *processos estocàstics* i el processament de senyals estadístics són eines apropiades per a estudiar aquestes seqüències de temps quan els impulsos neuronals s'esdevenen. És una altra de les línies de recerca que no podíem deixar d'esmentar.

4 Models poblacionals

Si bé la descripció de l'activitat d'una única neurona ajuda a entendre fenòmens locals i a inferir algunes propietats superiors, el veritable repte dels models matemàtics de l'activitat neuronal és l'acoblament de poblacions de «neurones computacionals» que ajudin a explicar tasques de nivell superior (percepció visual, memòria, adquisició de llenguatge, malalties neurològiques...).

Certament, existeix un debat obert entre la comunitat científica sobre la formació dels models que han d'explicar aquestes tasques, centrat en una qüestió fonamental: podem explicar les propietats emergents del cervell amb un simple acoblament de l'activitat individual de les neurones actores? En un pla menys filosòfic i més computacional, també es planteja la conveniència d'aquest enfocament ja que els requeriments numèrics que comporta sobrepassen les capacitats dels ordinadors actuals. Així, mentre en alguns casos s'opta per explicar de manera molt precisa l'activitat d'una àrea molt reduïda del cervell (vegeu la subsecció 4.1), en d'altres se sobresimplifiquen els models condensant l'activitat de tota una àrea en una sola o poques variables, i d'altres opten per una via intermèdia, *models mesoscalars*, on es consideren diverses àrees del cervell involucrades en una mateixa tasca i on es representa cada àrea amb un grup reduït però prou significatiu de neurones.

Ens fixarem en alguns treballs de recerca molt recents que han aportat nous suggeriments sobre tasques cerebrals (en particular, i per no haver d'aportar

► The Primary Visual Pathway

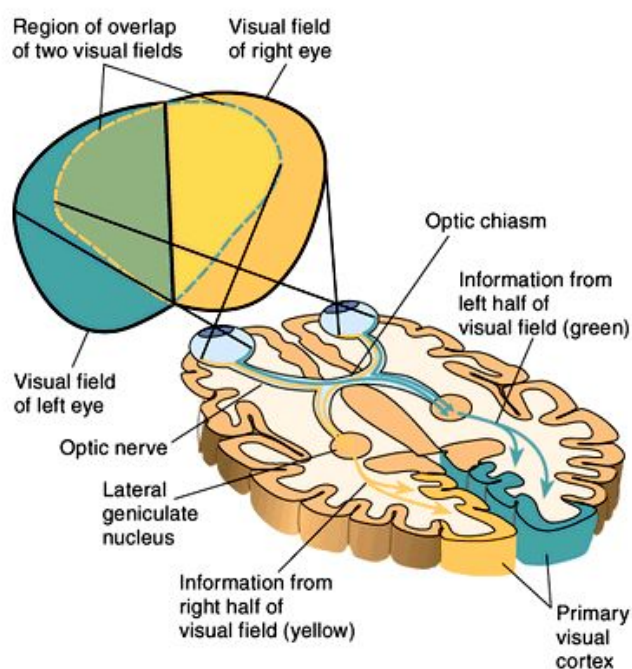


FIGURA 5: Les primeres fases del recorregut visual ([17]).

massa informació fisiològica, relacionades amb la visió). Comencem per una descripció breu dels conceptes fisiològics a què farem referència, i després explicarem la utilitat d'aquests models.

4.1 Cinc cèntims de fisiologia visual

Un estímul visual qualsevol desencadena una excitació de les cèl·lules de la retina (cons, bastons, horitzontals, bipolars...), que, a través de les fibres del nervi òptic, transmeten la seva activitat elèctrica fins al nucli geniculat lateral (NGL), situat al tàlem. D'aquí, les principals projeccions s'esdevenen cap al *còrtex visual primari* (CVP), situat a la part occipital externa del còrtex. Cada cèl·lula de l'NGL té el propi camp receptiu (vegeu la secció 5) de forma «centre-voltant», és a dir, s'excita quan un determinat disc del camp visual és il·luminat i s'inhibeix quan s'il·lumina una certa corona al seu voltant. No obstant això, aquestes cèl·lules no presenten cap més especialització rellevant, mentre que

en l'estadi següent del recorregut visual (el CVP) comencen a emergir noves propietats, en especial la *preferència a l'orientació dels estímuls*. Per ara, ens aturarem aquí en el nostre passeig pel recorregut visual i ens estendrem en això de la preferència a l'orientació dels estímuls. Òbviament, si aprofundíssim en les capes d'aquest recorregut, s'anirien posant de manifest noves propietats, però els models de què parlarem en els dos propers punts fan referència només al CVP. Per a una ampliació de coneixements en aquesta línia, és molt recomanable el llibre de Hubel ([10]).

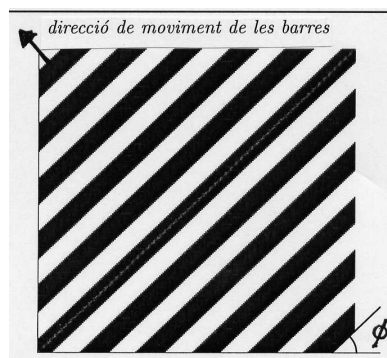


FIGURA 6: Estímul en forma de bandes inclinades en blanc i negre, que es mouen en la direcció ortogonal al perfil de les barres (*drifting grating* en anglès).

La preferència a l'orientació de les neurones del CVP és deguda a la suma dels efectes isotròpics de les cèl·lules de l'NGL que es projecten en cadascuna de les cèl·lules del CVP, i es posa de manifest quan es presenta un estímul en forma de bandes inclinades (*drifting grating* en anglès) en blanc i negre, que es mouen en la direcció ortogonal al perfil de les barres (vegeu la figura 6 per aclarir el tipus d'estímul visual). Davant d'aquesta mena d'estímuls-banda, les neurones del CVP (en especial les anomenades *simples*) presenten una preferència clara només per un determinat angle $\phi \in [0, \pi)$.

4.2 Un model exhaustiu del còrtex visual primari

A l'article [13], els seus autors construeixen un model de 16.384 equacions diferencials del tipus LIF (vegeu la secció 2.1) que modela 1 mm^2 del còrtex visual primari (hi ha, a més, una simetria important en el CVP que fa que aquest mil·límetre quadrat sigui prou significatiu per als propòsits que es marquen). Tenen en compte tots els coneixements anatòmics i fisiològics del moment, reproduïxen fenòmens ja coneguts i potencialment poden donar respostes a preguntes on l'experimentació de laboratori no pot arribar. Les dades uti-

litzades són les d'una capa del CVP (la capa $4C\alpha$ del V1), i les 2^{14} neurones computacionals que prenen s'acosten molt a les 20.000 reals.

El model està en fase de millora, intentant aconseguir que la proporció de cèl·lules simples i complexes s'adigui amb les hipòtesis que manegen els fisiòlegs, però s'ha mostrat robust en els seus resultats inicials.

L'equació diferencial que regula l'activitat d'una neurona qualsevol és:

$$dv_p^j/dt = -\lambda v_p^j - g_{PE}^j(t)(v_p^j - V_E) - g_{PI}^j(t)(v_p^j - V_I),$$

on $P = E$ o $P = I$ segons si la neurona que rep l'estímul és excitadora o inhibidora, respectivament, j és el subíndex per numerar les neurones, λv_p^j és el corrent de fuga, i els altres dos sumands representen les sinapsis que rep aquesta neurona j -èsima. Els termes V_E i V_I són els potencials reversos de les sinapsis i en el model es prenen fixats, mentre que els termes de la forma $g_{PQ}(t)$ representen les conductàncies que contenen la informació de la dinàmica de les neurones «veïnes».

Les conductàncies que reben les cèl·lules del còrtex són del tipus:

$$g_{EE}^j(t) = F_{EE} + S_{EE} \sum_k a_{j,k} \sum_l G_E(t - t_l^k),$$

$$g_{EI}^j(t) = f_{EI}^0(t) + S_{EI} \sum_k b_{j,k} \sum_l G_I(t - T_l^k).$$

Els estímuls excitadors provinents de l'NGL es recullen a les funcions $F_{PE}(t) = g_{NGL}^j(t) + f_{PE}^0(t)$. L'activitat d'altres àrees del cervell que influeixen al còrtex visual queda reflectida en els termes estocàstics $f_{PQ}^0(t)$.

Els paràmetres $a_{p,q}$ i $b_{p,q}$ són nuclis que representen l'acoblament espacial entre neurones, i tenen en compte dades anatòmiques com ara la longitud mitjana de l'axó d'una neurona excitadora o inhibidora.

D'altra banda, $G_p = c_p t^5/t_p^6 \exp(-t/t_p) H(t)$, on $H(t)$ és una funció de Heaviside, i S_{PQ} són els coeficients d'acoblament sinàptic cortico cortical, que són ajustables al model, és a dir, els veritables paràmetres.

Finalment, la resposta de l'NGL als estímuls visuals, que hem denotat per g_{NGL} , s'obté a partir de:

$$g_{NGL}^j(t) = \sum_{j=1}^{17} \left\{ g_0^j + \int_0^t ds \int G_{NGL}(t-s) A(x_i^j - x) I(x, s) d^2x \right\}^+,$$

on $\{f\}^+ = f$ si $f > 0$ i $\{f\}^+ = 0$ si $f \leq 0$, x_i^j és el centre del camp receptiu d'una neurona de l'NGL; x és la coordenada del pla visual; A és una funció que representa un nucli espacial i definida com una diferència de gaussianes, i G_{NGL} són nuclis temporals de l'NGL d'integral zero.

4.3 AHucinacions visuals i arquitectura funcional del còrtex visual

Un altre exemple paradigmàtic és el que es presenta als treballs recents de Bressloff *et al.*, [1] i [2]. Els autors utilitzen la informació coneguda sobre al·lucinacions visuals per «afinar» un model del còrtex visual. És un bon exemple de com els coneixements pràctics poden posar a prova els models teòrics.

A diferència del que hem vist a la secció 4.2, en aquest cas, es pensa el còrtex com un continu d'activitat, en lloc de distingir neurona per neurona. Per construir el model es parteix d'una altra de les equacions «clàssiques» de l'activitat neuronal: l'equació de tipus Wilson-Cowan. En el cas que ens ocupa, el model queda representat per l'equació en derivades parcials següent:

$$\frac{\partial a(r, \phi, t)}{\partial t} = -\alpha a(r, \phi, t) + \mu \int_0^\pi \int_{\mathbb{R}^2} w(r, \phi | r', \phi') \sigma(a(r', \phi', t)) \frac{dr' d\phi'}{dt} + h(r, \phi, t),$$

on $a(r, \phi, t)$ representa l'activitat neuronal en un punt de coordenades $r = (x, y)$ sobre el còrtex visual, $r \in \mathbb{R}^2$ és posició en el còrtex, $\phi \in S^1$ és l'orientació de l'estímul, μ un factor d'acoblament, α un factor de decaïment, σ és un «filtre» sigmoidal amb $\sigma(0) = 0$, $w(r, \phi | r', \phi')$ modela la connectivitat intracortical, i h representa l'estímul extern.

Les al·lucinacions visuals han estat descrites des de fa molt temps pels psiquiatres i classificades a la dècada dels setanta. Els autors d'aquest model pretenen incloure informació anatòmica i fisiològica coneguda sobre el còrtex visual, amb l'objectiu que certes solucions del model es corresponguin precisament amb les al·lucinacions visuals conegudes. Això es presenta com una constatació que el model està ben fet i respon a la realitat. A partir d'aquí, doncs, és potencialment útil per a especulacions sobre aspectes desconeguts de la visió.

Una funció interessant, que juga un paper important en tots els estudis que volen comparar la percepció d'una imatge amb l'activitat al còrtex, és l'aplicació retinotòpica:

$$X = \lambda \ln \left(1 + \frac{\epsilon}{\epsilon_0} \right), \quad Y = -\lambda \epsilon a \frac{\pi}{(\epsilon_0 + \epsilon) 180}.$$

Curiosament, per a valors d' ϵ de més d'un grau, es pot considerar que és semblant a un logaritme complex. És a dir, que la majoria de formes que percebem pateixen l'aplicació d'un logaritme complex quan es plasmen al còrtex; quan observem una espiral, o un cercle, o línies rectes, al còrtex sempre s'hi projecta una línia recta.

4.4 Models mesoscalars

Enfront dels models «locals» que hem vist als dos apartats anteriors (4.2 i 4.3), basats especialment en les dades de registres electrofisiològics a nivell

cel·lular i tècniques d'imatge aplicades localment, hi ha molts altres processos cerebrals que requereixen una visió més global, tal com hem apuntat a l'inici d'aquesta secció. Sovint, a part dels detalls sobre els mecanismes de transmissió del senyal a nivell cel·lular, cal tenir en compte la interacció jeràrquica de diferents àrees del cervell. Aquest objectiu implica una modelització a escala local menys generosa (és a dir, amb menys neurones) que en els models específics (com els del còrtex visual), a canvi d'un acoblament entre les «poblacions» de diferents àrees del cervell.

Un exemple bonic d'això són els models d'atenció visual. G. Deco i diversos col·laboradors han publicat models interessants sobre el tema (vegeu per exemple, [6], [3] o [4]).

Tal com hem vist a la secció 4.2, aquests models poblacionals acostumen a considerar termes estocàstics. Un tractament (semianalític) habitual per a simplificar els termes estocàstics i reduir la dimensió del sistema és usar la *teoria del camp mitjà* (una traducció particular de *mean-field theory*), però tot i així, moltes vegades aquestes simplificacions queden lluny de qualsevol demostració teòrica dels fets fisiològicament importants. Aquesta és una mostra de les barreres amb què els matemàtics ens hem d'enfrontar en els problemes de neurociència.

5 El camp visual d'una neurona

La relació entre el que veiem i la «realitat» (si és que sabem què vol dir) és complexa i per explicar-la hauríem de dividir el problema en moltes qüestions secundàries, però no trivials: quin filtratge fa de la imatge la nostra retina?, com es representa a les diferents àrees del recorregut visual la imatge percebuda?, en quines àrees s'emmagatzemen cadascuna de les característiques de la imatge?, què percep una cèl·lula del recorregut visual?...

Tots aquests interrogants han arrossegat molts experiments i models fins a l'actualitat. De tots, ens fixarem en el darrer: donada una cèl·lula del recorregut visual, especialment de les primeres etapes, com podem estimar a quina àrea del camp visual és sensible? És a dir, quines són les zones del camp visual en les quals un estímul produeix l'excitació o la inhibició d'aquella cèl·lula? Aquestes àrees són les que s'anomenen *campus receptius visuals*, i el seu estudi és una mostra de com es codifica l'activitat neuronal, en concret la relació estímul-resposta. S'hi utilitzen tècniques matemàtiques que relacionen certes convolucions dels senyals amb els estímuls externs rebuts. A continuació n'expliquem el fonament.

En termes més formals, l'objectiu és estimar les taxes d'impulsos $r_{est}(x, y; t)$ evocades per un estímul arbitrari $s(x, y; t)$. En altres paraules, el que volem és una funció (en un sentit ampli del mot) que ens transformi el senyal en la resposta. Donat que la resposta de la cèl·lula no està subjecta només a la posició sinó també al moment de la percepció, tant l'estímul com la resposta depenen del temps.

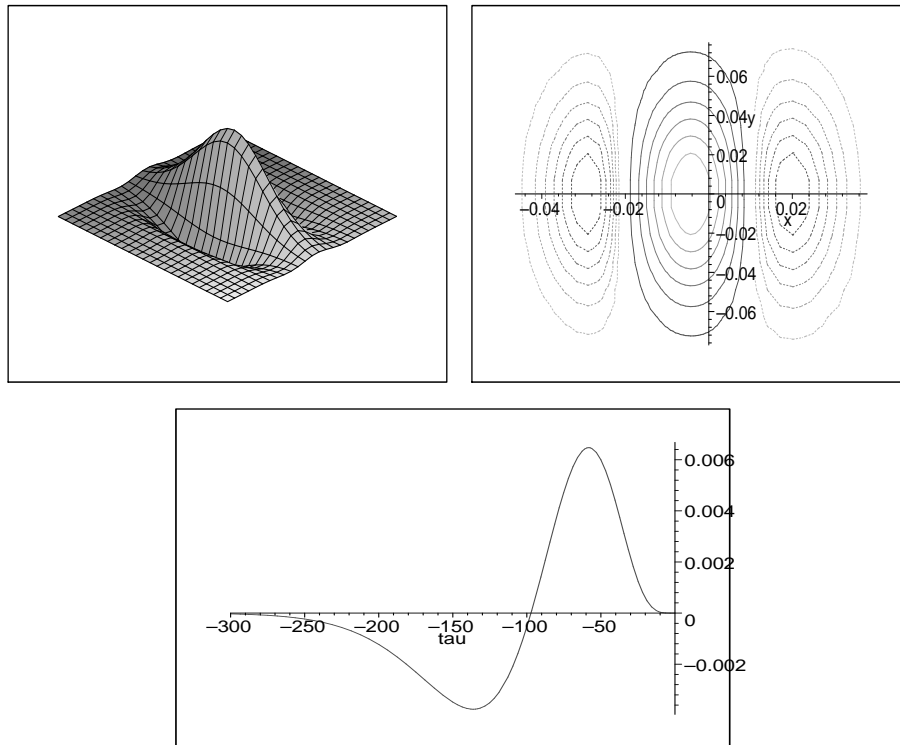


FIGURA 7: (superior esquerra) gràfica de la funció $D_s(x, y)$; (superior dreta) corbes de nivell de $D_s(x, y)$: les línies rectes representen els valors positius de la funció, mentre que les puntejades representen els negatius; (inferior) gràfica de la funció $D_s(\tau)$. Si voleu jugar amb els paràmetres, podeu baixar-vos el fitxer de Maple <http://www-ma1.upc.es/~tonig/Butlleti2004/CampsReceptius.mws>.

La idea és modelar la sortida, essencialment, com un terme de la forma $\int_0^\infty D(x, y; \tau) s(x, y; t - \tau) d\tau$, on s representa l'estímul i D és un nucli que reflecteix el profit que aquella cèl·lula treu de l'estímul en cada instant de temps o, dit d'una altra manera, la força amb què un estímul al lloc (x, y) a l'instant $t - \tau$ afecta la taxa d'impulsos de la neurona a l'instant t .

Fixeu-vos que s és la dada que acostumarem a tenir i que, per tant, per a poder donar una estimació de la sortida, essencialment ens caldrà conèixer $D(x, y; t)$. Experimentalment s'acostuma a determinar D com si féssim una aproximació de funcions. Mitjançant experiments fisiològics, desenvolupats per S. Kuffler al voltant de 1950, es té una idea prèvia del tipus de funcions que han d'aparèixer i en alguns casos es pot plantejar com una estimació de paràmetres. En general, però, cal fer el que s'anomenen correlacions reverses.

Així, doncs, donada una col·lecció d'estímuls amb les seves respostes corresponents, determinarem D i amb això tindrem una predicció de la resposta

que vindrà donada per

$$r_{est} = r_0 + \int_0^{\infty} D(\tau) s(t - \tau) d\tau =: r_0 + L(t).$$

De fet, aquesta expressió és la part lineal del que es coneix com una *sèrie de Volterra*. Si volguéssim fer estimacions més acurades (especialment útil en capes avançades del recorregut visual), prendríem

$$r_{est} = r_0 + \int_0^{\infty} D(x, y; \tau) s(x, y; t - \tau) d\tau + \\ + \int_0^{\infty} \int_0^{\infty} D(x, y; \tau_1, \tau_2) s(x, y; t - \tau_1) s(x, y; t - \tau_2) d\tau_1 d\tau_2 + \dots$$

Tornem, doncs, al fil de l'explicació i expliquem com es trobaria $D(x, y; t)$.

Donada una col·lecció d'estímuls s , normalment amb la restricció $\int_0^{\infty} d\tau s(x, y; t) = 0$ per a tota (x, y) , pretenem minimitzar la funció d'error següent:

$$E = \int_0^T (r_{est}(t) - r(t))^2 dt.$$

Derivant funcionalment E respecte de D obtenim que

$$\int_0^{\infty} D(\tau) Q_{ss}(\tau - \tau') d\tau' = Q_{rs}(-\tau),$$

on, en general, $Q_{ms}(\tau) = \int m(t) s(t + T) / T dt$ són funcions de correlació. El fet que aparegui el terme $Q_{rs}(-\tau)$ és el motiu pel qual aquesta tècnica s'anomena *de correlació reversa*.

L'equació

$$\int_0^{\infty} D(t) Q_{ss}(t - t') dt' = Q_{rs}(-t)$$

es pot resoldre per transformacions de Fourier, i s'obté:

$$D(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} Q_{rs}(-\omega) / Q_{ss}(\omega) \exp(-i\omega t) d\omega. \quad (12)$$

Un cas molt habitual és presentar l'estímul aleatòriament però restringit. En el cas que l'estímul és soroll blanc, per exemple, es pot integrar (12) explícitament. Llavors, si suposem que presentem M estímuls de durada T i definim

$$\langle f \rangle = \sum_{i=1}^M f_i / M, \text{ obtenim}$$

$$D(t) = \langle r \rangle C(t) / \sigma_s^2, \quad (13)$$

on $\langle r \rangle = \langle n \rangle / T$, n és el nombre de respostes en cada estimulació, $C(t) = \langle \sum s(t_i - \tau) / n \rangle$, i σ_s^2 és la variància del soroll blanc.

Si fem ara la simplificació que $D(x, y, t) = D_s(x, y) D_t(t)$ (fet que es dona quan l'estructura espacial del camp receptiu pateix com a molt homotècies al

variar el temps), experimentant i aproximant les dades per funcions elementals, s'obtenen les funcions típiques per a neurones del còrtex visual primari (CVP) següents:

$$D_s(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma_x\sigma_y} \exp\left(-\frac{x^2}{2\sigma_x^2} - \frac{y^2}{2\sigma_y^2}\right) \cos(kx - \phi)$$

$$D_t(\tau) = \alpha \exp(-\alpha\tau) \left(\frac{(\alpha\tau)^5}{5!} - \frac{(\alpha\tau)^7}{7!} \right).$$

A la figura 7 veiem les gràfiques dels dos nuclis D_s i D_t .

Agraïments

Voldria agrair a la Clara Bodelón, matemàtica catalana i investigadora en neurociència al Salk Institute (La Jolla, Califòrnia), la seva col·laboració en diferents fases de l'elaboració d'aquest article. El seu coneixement del tema i la seva crítica constructiva han millorat i afinat moltes parts d'aquest text.

Referències

- [1] BRESSLOFF, P. C.; COWAN, J. D.; GOLUBITSKY, M.; THOMAS, P. J.; WIENER, M. C. «Geometric visual hallucinations, euclidean symmetry and the functional architecture of striate cortex». *Phil. Trans. R. Soc. London B*, 356 (2001), 299–330.
- [2] BRESSLOFF, P. C.; COWAN, J. D.; GOLUBITSKY, M.; THOMAS, P. J.; WIENER, M. C. «What geometric visual hallucinations tell us about the visual cortex». *Neural Comp.*, 14 (2002), 473–491.
- [3] CORCHS, S.; DECO, G. «A neurodynamical model for selective visual attention using oscillators». *Neural Networks*, 14 (2001), 981–990.
- [4] CORCHS, S.; DECO, G. «Large-scale neural model for visual attention: integration of experimental single-cell and fmri data». *Cerebral Cortex*, 12 (2002), 339–348.
- [5] DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. *Theoretical neuroscience*. MIT press, 2001.
- [6] DECO, G.; ZIHL, J. «A neurodynamical model of visual attention: feedback enhancement of spatial resolution in a hierarchical system». *J. Comput Neurosci.*, 10 (2001), 231–253.
- [7] FITZHUGH, R. «Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane». *Biophysical Journal*, 1 (1961).
- [8] GUCKENHEIMER, J.; WORFOLK, P. «Dynamical systems: some computational problems». A: Rousseau, C.; Schlomiuk, D. editors. «Bifurcations and periodic orbits of vector fields». Mont-real 1992, 241–277, Dordrecht, 1993. NATO Adv. Sci. Inst. Ser. C Math. Phys. Sci., 408, Kluwer Acad. Publ.

- [9] GUCKENHEIMER, J.; OLIVA, R. A. «Chaos in the hodgkin-huxley model». *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, 1 (2002), 105-114.
- [10] HUBEL, D. H. *Eye, brain and vision*. 1988.
- [11] KOCH, C. *Biophysics of computation*. Oxford University Press, 1999.
- [12] LLINÁS, R. «The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: Insights into central nervous system function». *Science*, 242 (1988), 1654-1664.
- [13] MCLAUGHLIN, D. W.; SHAPLEY, R.; SHELLEY, M.; WIELAARD, J. «A neuron network model of macaque primary visual cortex (v1): orientation selectivity and dynamics in the input layer 4c α ». *Proceedings National Academy of Sciences*, 97 (2000), 8087-8092.
- [14] MORRIS, C.; LECAR, H. «Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber». *Biophys. J.*, 35 (1981), 193-213.
- [15] NAGUMO, J.; ARIMOTO, S.; YOSHIZAWA, S. «An active pulse transmission line simulating nerve axon». *Proc IRE*, 50 (1964), 2061-2070.
- [16] RINZEL, J.; ERMENTROUT, G. B. «Analysis of neural excitability and oscillations». A: Koch, C.; Segev, I. editors. *Methods in Neural Modeling*, Cambridge, MA: MIT Press, 135-169.
- [17] <http://www.driesen.com/primaryvisualpathway.jpg>
- [18] <http://imc.gsm.com/demos/hpdemo/program/section1/1ch4/1ch4img/page11.jpg>
- [19] <http://imc.gsm.com/demos/hpdemo/program/section1/1ch4/1ch4img/page23.jpg>
- [20] http://marlin.life.utsa.edu/Mark_2000/figure2.gif

DEPARTAMENT DE MATEMÀTICA APLICADA I
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
AVINGUDA DOCTOR MARAÑÓN, 44-50
08028 BARCELONA
antoni.guillamon@upc.es