

**CENTRO DE NEUROCIENCIAS DE CUBA  
SUBDIRECCIÓN DE NEUROINFORMÁTICA  
DEPARTAMENTO DE DINÁMICA CEREBRAL**

**MODELO BIOFÍSICO DEL ACOPLAMIENTO DE LAS ACTIVIDADES  
ELÉCTRICA, NEURONAL, METABÓLICA Y HEMODINÁMICA EN EL  
CEREBRO**

Tesis presentada en opción al grado científico de  
Doctor en Ciencias Físicas.

Autor: Lic. ROBERTO CARLOS SOTERO DÍAZ  
Tutor: Dr C. Nelson Jesús Trujillo Barreto

**La Habana  
2008**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero hacer llegar mis más sinceros agradecimientos a todos los que de una forma u otra han contribuido al desarrollo de esta tesis. En primer lugar a mis padres, Lourdes y Roberto, por su incondicional comprensión, apoyo, y guía.

A mi tutor, Nelson Trujillo, por su guía científica y amistad desde que comenzamos a trabajar en este tema hace ya cuatro años.

A mis amigos del Instituto de Cibernética Matemática y Física, Juan Carlos y Félix.

A mis compañeros de trabajo, y en especial a: Ramón, Bornot, Bouza, Alejandro, Pedro, Yanays, Iturria, Yasser Alemán, Roney, Michel, Daniel y Maylén, por su colaboración y amistad.

## SÍNTESIS

Una mejor comprensión de la relación entre las actividades eléctrica, metabólica, neuronal y hemodinámica en el cerebro permitirá el desarrollo de nuevos métodos para la integración exitosa de la magneto/electroencefalografía (M/EEG) y las imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf). La importancia de esta integración radica en que ninguna de estas técnicas es capaz por sí sola de ofrecer simultáneamente información con alta resolución espacial y temporal, sino que son complementarias en ese sentido. El desarrollo de modelos biofísicos del acoplamiento de las diferentes actividades en el cerebro permitirá además una mejor comprensión del origen de enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson o la Epilepsia. El presente trabajo propone un modelo biofísico común de la generación del EEG y la señal BOLD (del inglés: señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre) de IRMf a partir de la actividad neuronal. En particular, se propone (i) un modelo realista de la generación del EEG donde se introduce información anatómica obtenida a partir de imágenes de difusión, (ii) un modelo biofísico de la generación de las actividades metabólicas y hemodinámicas que permite diferenciar el papel que desempeñan las actividades excitatorias e inhibitorias en la generación de la respuesta BOLD, y por último (iii) se propone un mecanismo para el acoplamiento de los modelos propuestos anteriormente. En todos los casos, se usan simulaciones para estudiar los modelos.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN GENERAL</b> .....	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	
<b>FISIOLOGÍA DEL CEREBRO</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1 Introducción</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2 Metabolismo cerebral</b> .....	<b>16</b>
1.2.1 Glucólisis.....	16
1.2.2 Glucógeno, Glucogenólisis y “Vía del Glucógeno”.....	17
1.2.3 Modelo del acoplamiento neurometabólico de Pellerin y Magistretti .....	18
<b>1.3 Relación entre el FSC y el metabolismo cerebral</b> .....	<b>19</b>
<b>1.4 Bases biofísicas de la generación del EEG</b> .....	<b>20</b>
<b>1.5 Bases biofísicas de la generación de la respuesta BOLD</b> .....	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	
<b>MODELO REALISTA DE LAS INTERACCIONES DE CORTO Y LARGO ALCANCE ENTRE MASAS NEURONALES</b> .....	<b>24</b>
<b>2.1 Introducción</b> .....	<b>24</b>
<b>2.2 Modelos para un voxel cortical y para el tálamo</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3 Interacciones de corto y largo alcance</b> .....	<b>31</b>
2.3.1 Interacciones dentro del área .....	32
2.3.2 Interacciones entre áreas .....	33

<b>2.4 Modelo tálamo-cortical</b> .....	<b>36</b>
<b>2.5 Modelo de observación del EEG</b> .....	<b>39</b>
<b>2.6 Solución numérica</b> .....	<b>41</b>
<b>2.7 Resultados</b> .....	<b>44</b>
2.7.1 Descripción de las simulaciones .....	44
2.7.2 Generación del ritmo alfa .....	47
2.7.3 Generación de los ritmos delta, theta, beta y gamma .....	52
2.7.4 Influencia de los parámetros del modelo en la generación de los ritmos de EEG .....	57
<b>2.8 Discusión</b> .....	<b>61</b>
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	.....
<b>MODELACIÓN DEL EFECTO DE LAS ACTIVIDADES EXCITATORIAS E INHIBITORIAS EN LA GENERACIÓN DE LA SEÑAL BOLD</b> .....	<b>65</b>
<b>3.1 Introducción</b> .....	<b>65</b>
<b>3.2 Modelo Metabólico</b> .....	<b>68</b>
3.2.1 El índice Oxígeno-Glucosa (IOG) como función de la actividad neuronal ...	68
3.2.2 Acoplamiento entre el consumo de glucosa y la actividad neuronal. ....	71
3.2.3 Acoplamiento entre el consumo de oxígeno y el consumo de glucosa. ....	78
<b>3.3 Flujo sanguíneo cerebral</b> .....	<b>80</b>
<b>3.3 Modelo del Balón, ecuación de observación y formulación final del MMH</b> ...	<b>82</b>
<b>3.4 Resultados</b> .....	<b>83</b>

3.4.1 Dinámica temporal de las variables del modelo.....	84
3.4.2 Efecto de las actividades excitatorias e inhibitorias.....	86
3.4.3 Sensibilidad de la respuesta BOLD al cambio de los parámetros metabólicos.....	91
3.4.4 Respuesta a diferentes patrones de estímulos .....	95
<b>3.5 Discusión .....</b>	<b>97</b>
<b>CAPÍTULO 4.....</b>	<b>.....</b>
<b>ACOPLAMIENTO DE LAS ACTIVIDADES ELÉCTRICAS, NEURONAL, METABÓLICA Y HEMODINÁMICA EN EL CEREBRO.....</b>	<b>101</b>
<b>4.1 Introducción.....</b>	<b>101</b>
<b>4.2 Acoplamiento del modelo metabólico/hemodinámico (MMH) al modelo de masas neuronales.....</b>	<b>103</b>
<b>4. 3 Resultados .....</b>	<b>107</b>
4.3.1 Simulación de potenciales evocados visuales .....	108
4.3.2 Estudio de las correlaciones entre el ritmo alfa y la señal BOLD.....	111
4.3.3 Desincronización del ritmo alfa. ....	114
4.3.4 El origen de las señales BOLD negativas .....	116
4.3.5 Modelación de las respuestas PET, EEG y BOLD en pacientes con Alzheimer.....	120
<b>4.4 Discusión .....</b>	<b>123</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>126</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>129</b>

<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>130</b>
<b>ANEXO A: Abreviaturas utilizadas en la tesis.....</b>	<b>150</b>
<b>ANEXO B: Glosario: .....</b>	<b>152</b>
<b>ANEXO C: Valores de los parámetros del modelo de masas neuronales y su interpretación fisiológica. ....</b>	<b>156</b>
<b>ANEXO D: Áreas cerebrales seleccionadas para la simulación de los diferentes ritmos.....</b>	<b>158</b>
<b>ANEXO E: Interpretación y valores de los parámetros utilizados en las simulaciones del MMH .....</b>	<b>159</b>
<b>ANEXO F: Obtención de la ecuación diferencial de segundo orden a partir de la convolución .....</b>	<b>161</b>
<b>ANEXO G: Ecuaciones diferenciales aleatorias que describen el modelo tálamo-cortical.....</b>	<b>163</b>
<b>ANEXO H: Método de Linealización Local (LL) para ecuaciones diferenciales aleatorias .....</b>	<b>164</b>
<b>ANEXO I: Modelo de limitación de oxígeno .....</b>	<b>165</b>
<b>ANEXO J: Modelo del Balón .....</b>	<b>168</b>
<b>ANEXO K: Relación entre las glucosas consumidas para las actividades excitatoria e inhibitoria en el reposo .....</b>	<b>169</b>
<b>ANEXO L: Modelo de la relación entre el FSC y la actividad neuronal (Friston y col., 2000) .....</b>	<b>170</b>

## INTRODUCCIÓN GENERAL

La actividad sináptica sincronizada de numerosas neuronas activas en la corteza cerebral produce una corriente extracelular que da lugar al potencial eléctrico registrado en el cuero cabelludo, el electroencefalograma (EEG). El EEG se ha convertido en una herramienta clínica útil para el diagnóstico de diversas patologías como la Epilepsia debido a su excelente resolución temporal (del orden de 1 ms), bajo costo y no invasividad. Adicionalmente, mediante la solución del problema inverso se pueden localizar los generadores del EEG (Ioannides y *col.*, 1989), dando lugar a la llamada Tomografía Electromagnética Cerebral (TEC). Sin embargo, como es bien conocido, esto es un problema “mal planteado”, debido a que existe un número infinito de distribuciones de corriente que originan registros idénticos en el cuero cabelludo (la solución del problema no es única). Otras complicaciones están relacionadas con la utilización de datos reales, pues debido al número limitado de sensores disponibles el problema es altamente indeterminado, además de la inestabilidad numérica de la solución debido a su alta sensibilidad al ruido. Una vía de abordar este problema es introducir información adicional o restricciones acerca de las propiedades físicas y matemáticas de las fuentes de corriente dentro del cerebro, y de esta manera limitar el número de posibles soluciones (Pascual-Marqui, 1999; Trujillo-Barreto y *col.*, 2004). Sin embargo, a pesar de los grandes avances en esta área la resolución espacial de la TEC es pobre si se compara con la resolución espacial alcanzada por otras técnicas tales como las imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf) y la tomografía por emisión de positrones (TEP).



Las técnicas de neuroimágenes funcionales como la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (señal BOLD-IRMF, del inglés, Blood Oxygenation Level Dependent signal) y la TEP, se basan en la relación entre la actividad neuronal, el flujo sanguíneo cerebral (FSC), la velocidad metabólica cerebral del consumo de oxígeno ( $VMCO_2$ ) y la velocidad metabólica cerebral del consumo de glucosa ( $VMC_{Glc}$ ). El control arterial del flujo sanguíneo cerebral está correlacionado espacialmente con las áreas de incremento de la actividad neuronal, y los cambios en la demanda de oxígeno también están correlacionados con estos cambios eléctricos; por lo tanto, el BOLD-IRMF puede proporcionar una localización precisa de la actividad neuronal (Turner y Jones, 2003). Sin embargo, debido al origen vascular de la señal su dinámica temporal es lenta si se compara con la de la actividad neuronal subyacente. Es decir, la IRMF posee una alta resolución espacial (2-5 mm) pero una relativamente baja resolución temporal (5-8 s) (Horwitz y col., 2000).

Ha sido propuesto que el análisis integrado de los datos de IRMF y EEG debiera permitir realizar inferencias sobre las funciones cerebrales con una mejor resolución espaciotemporal (Babajani y Soltanian-Zadeh, 2006). La fusión de datos de estas dos modalidades ha sido estudiada en diversos trabajos (George y col., 1995; Dale y col., 2000; Martínez-Montes y col., 2004). En ese enfoque, ambos conjuntos de datos se combinan mediante procedimientos matemáticos que se basan en la suposición de que las señales generadas por cada método corresponden al mismo conjunto de generadores. No obstante, esto está aún bajo debate y de hecho hay creciente evidencia experimental indicando que el EEG y la señal BOLD (también conocida como respuesta hemodinámica) pudieran reflejar diferentes aspectos de la actividad neuronal

subyacente. Consecuentemente, de acuerdo con Kilner y *col.* (2005) para la completa integración de datos multimodales es necesario un modelo directo común del acoplamiento de la actividad neuronal con el EEG y la respuesta hemodinámica. Nótese que estos modelos directos o generativos se corresponden con un diseño de “abajo-arriba” o “bottom-up”, donde las partes individuales se diseñan con detalle y luego se enlazan para formar componentes más grandes, que a su vez se enlazan hasta que se forma el sistema completo.

Modelos que relacionan la actividad neuronal con la señal BOLD han sido desarrollados por Tagamets y Horwitz (1998), Friston y *col.* (2000), Corchs y Deco (2002), y Buxton y *col.* (2004). Aunque estos modelos abordan diferentes aspectos de la conexión entre la respuesta BOLD y la actividad neuronal, no hay ningún trabajo de modelación acerca del papel específico que juegan las actividades excitatoria e inhibitoria en la generación de la respuesta hemodinámica. Esto ha sido motivado fundamentalmente por la falta de información experimental sobre este tema durante los últimos 20 años. Se ha demostrado por ejemplo que la liberación de glutamato (principal agente neurotransmisor excitatorio) y la interacción del glutamato con sus receptores en las neuronas son necesarios para la producción de las respuestas vasculares y hemodinámicas (Nielsen y Lauritzen, 2001; Kida y *col.* 2001), pero no hay claridad sobre el tema de si la señal BOLD también está relacionada con neurotransmisores inhibitorios como el GABA. Incluso se ha sugerido que estos neurotransmisores tienen un impacto diferente en la generación de la señal BOLD (Attwell y Iadecola. 2002; Chatton y *col.*, 2003; Bernardinelli y *col.*, 2004). Los primeros pasos para modelar estos complejos fenómenos ya han sido dados (Aubert y

Costalat, 2002; Riera y *col.*, 2006). Sin embargo en estos trabajos se asume que las actividades excitatorias e inhibitorias tienen el mismo efecto en el metabolismo y en la vasculatura.

Por otro lado, entre los modelos que relacionan la actividad neuronal con la señal de EEG podemos citar a Lopes da Silva y *col.* (1974), Zetterberg y *col.* (1978), Jansen y Rit (1995), David y Friston (2003). Estos modelos, denominados modelos de masas neuronales describen la dinámica meso/macrocópica de columnas corticales e incluso de áreas corticales mediante la interconexión de poblaciones excitatorias e inhibitorias de neuronas, y han sido útiles en el estudio de los ritmos alfa y beta del EEG (Jansen y Rit, 1995). Recientemente, David y Friston consideraron que un área cortical está compuesta por varias poblaciones neuronales no interactuantes que fueron a su vez descritas mediante un modelo de Jansen. Este modelo les permitió reproducir el espectro completo de las señales de EEG al variar la fuerza de conexión entre dos de estas áreas.

En este sentido, debido a la falta de información sobre los patrones reales de conectividad, estos modelos se han dedicado al estudio de la evolución temporal de las poblaciones neuronales más que a su dinámica espacial. Sin embargo, el desarrollo en los últimos años de técnicas tales como las Imágenes de Resonancia Magnética por Difusión (IRMD) ha hecho posible el estudio no invasivo de los circuitos anatómicos en el cerebro humano vivo. Esto ha puesto a nuestra disposición una información extremadamente valiosa y nos da una oportunidad única de formular modelos generativos del EEG que tomen en cuenta una visión más realista del cerebro humano.

Recientemente, se han propuesto modelos de la relación entre las señales de EEG y BOLD (Kilner *y col.*, 2005; Babajani y Soltanian-Zadeh, 2006; Riera *y col.*, 2006). No obstante, estos modelos no han logrado explicar las correlaciones entre las señales BOLD y el ritmo alfa obtenidas en diferentes áreas cerebrales (Goldman *y col.*, 2002; Laufs *y col.*, 2003; y Moosman *y col.*, 2003). Una característica de estos modelos es que asumen que las actividades excitatoria e inhibitoria inducen incrementos similares en el consumo de energía y en la respuesta vascular.

#### Planteamiento del problema

En resumen, nos enfrentamos al problema de formular un modelo biofísico unificado de la generación de las señales de EEG, metabólica y hemodinámica en el cerebro a partir de las actividades excitatorias e inhibitorias, teniendo en cuenta información acerca de la interconexión de múltiples áreas corticales y subcorticales, que a su vez contengan múltiples voxels interconectados.

#### Hipótesis

Nuestra hipótesis de trabajo es que la actividad neuronal (excitatoria e inhibitoria) es la fuente común de la generación de las señales de EEG y BOLD. La influencia diferente que ejercen las actividades excitatoria e inhibitoria en el metabolismo condiciona la generación de la señal BOLD, mientras que los modelos de masas neuronales, interconectados de manera realista, son capaces de reproducir el comportamiento de poblaciones de neuronas y áreas corticales, lo cual finalmente da lugar a la generación del EEG.

#### Objetivos generales

El objetivo general de la tesis es el desarrollo de un modelo biofísico común de la generación del EEG y el BOLD-fMRI a partir de la actividad neuronal.

Objetivos específicos

Para lograr lo antes expuesto, el trabajo propone una serie de objetivos específicos que se detallan a continuación:

- i. Generalizar los modelos de masas neuronales propuestos en la literatura para la descripción de un voxel cortical.
- ii. Modelar las conexiones con voxels dentro de la misma área (conexiones de corto alcance) y con otras áreas corticales y el tálamo (conexiones de largo alcance).
- iii. Introducción de restricciones anatómicas para las conexiones de largo alcance por medio de matrices de conectividad estimadas a partir de IRMD.
- iv. Exploración del modelo realista de masas neuronales propuesto mediante simulaciones y comparación con resultados experimentales. Predicciones del modelo.
- v. Modelación de la dependencia del índice oxígeno-glucosa (IOG) con la actividades neuronales excitatoria e inhibitoria.
- vi. Modelación del acoplamiento entre el consumo de glucosa y las actividades excitatoria e inhibitoria.
- vii. Modelación del acoplamiento entre el FSC y las actividades neuronales excitatorias e inhibitorias.

- viii. Exploración del modelo metabólico/hemodinámico (MMH) propuesto mediante simulaciones y comparación con resultados experimentales. Predicciones del modelo.
- ix. Acoplamiento de los modelos generativos propuestos para el EEG y el BOLD-IRMF.
- x. Exploración del modelo de fusión EEG/BOLD propuesto mediante simulaciones y comparación con resultados experimentales. Predicciones del modelo.

Los resultados que aquí se presentan son el producto de varios años de trabajo y han sido publicados en revistas de alto impacto en el campo así como en eventos internacionales. A continuación se relacionan las publicaciones base para cada capítulo. El Capítulo 2 se basa en Sotero y *col.* (2007) y describe un modelo de masas neuronales realista que permite estudiar la generación de los diferentes ritmos del EEG, y en general de la actividad eléctrica cerebral, mediante la conexión de múltiples áreas corticales constituidas por múltiples voxels. El Capítulo 3 se basa en Sotero y Trujillo-Barreto (2007) y describe un modelo biofísico que relaciona las actividades neuronales excitatorias e inhibitorias con la señal BOLD, que denominamos modelo metabólico/hemodinámico (MMH). Finalmente, en el Capítulo 4 se exponen los resultados de Sotero y Trujillo-Barreto (2008) donde se formula un modelo biofísico del acoplamiento entre las actividades neuronal, metabólica, hemodinámica y eléctrica en el cerebro, mediante el acoplamiento del MMH dentro del modelo de masas neuronales propuesto.

Adicionalmente, para una mejor lectura de la tesis se incluyen diferentes anexos.

# **CAPÍTULO 1**

## **FISIOLOGÍA DEL CEREBRO**

# CAPÍTULO 1

## FISIOLOGÍA DEL CEREBRO

### 1.1 Introducción

En este capítulo se introducen elementos de la fisiología del cerebro como el metabolismo cerebral, y las bases biofísicas de la generación de las señales de EEG y BOLD, para una mejor comprensión de los modelos que se proponen en capítulos subsiguientes.

### 1.2 Metabolismo cerebral

#### 1.2.1 Glucólisis

En la glucólisis (del griego *glykys* que significa “dulce” y *lysis* que significa “romper”) se degrada una molécula de glucosa en una serie de reacciones catalizadas enzimáticamente, produciéndose dos moléculas de piruvato. Durante la secuencia de reacciones de la glucólisis, parte de la energía libre cedida por la glucosa se convierte en ATP. La degradación de la glucosa (que tiene seis carbonos) en dos moléculas de piruvato (formado por tres carbonos), tiene lugar a lo largo de diez etapas, constituyendo las primeras cinco, la fase preparatoria de la glucólisis. Para esto, se han de invertir dos moléculas de ATP antes de la ruptura de la glucosa en dos moléculas de tres carbonos. En resumen, en la fase preparatoria de la glucólisis se invierte la energía del ATP, elevando el contenido de energía libre de los intermediarios y las cadenas de carbono de todas las hexosas metabolizadas se convierten en un producto común, el



gliceraldehído- 3-fosfato. El retorno energético tiene lugar en la fase de beneficios de la glucólisis. Cada molécula de gliceraldehído- 3-fosfato es oxidada y fosforilada por fosfato inorgánico (no por ATP formando 1,3-bifosfatoglicerato (paso 6). En la conversión de dos moléculas de 1,3-bifosfatoglicerato en dos moléculas de piruvato (pasos 7-10) se libera energía. Gran parte de esta energía se obtiene mediante la fosforilación acoplada de dos moléculas de ADP a ATP. El piruvato formado puede seguir varios destinos. En los astrocitos este es reducido a lactato. El rendimiento neto de todo el proceso es de dos moléculas de ATP por molécula de glucosa utilizada, ya que se han invertido dos moléculas de ATP en la fase preparatoria de la glucólisis.

### **1.2.2 Glucógeno, Glucogenólisis y “Vía del Glucógeno”**

El glucógeno es el polisacárido de reserva energética en los animales que se almacena en el hígado (10% de la masa hepática) y en los músculos (1% de la masa muscular) de los vertebrados. En el cerebro, pueden encontrarse pequeñas cantidades de glucógeno en los astrocitos. La molécula de glucógeno está formada por múltiples cadenas que contienen de 12 a 18 unidades de glucosas. Una sola molécula de glucógeno puede contener más de 120000 moléculas de glucosa. La síntesis de glucógeno a partir de glucosa se llama glucogénesis y se produce gracias a la enzima glucógeno-sintetasa.

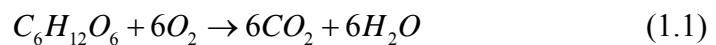
La degradación del glucógeno (pérdida de una unidad de glucosa) o “Glucogenólisis”, produce dos piruvatos y una ganancia neta de 3 ATP. De acuerdo con esto, la glucogenólisis tiene una ganancia energética mayor que la glucólisis y tiene la ventaja de ser más rápida y no necesitar de un consumo inicial de ATP.

Comparado con la degradación neta del glucógeno de reserva y con la glucólisis, el mecanismo por el cual la glucosa que llega de la sangre es rápidamente metabolizada a piruvato/lactato, denominado “Vía del Glucógeno” (en inglés, “glycogen shunt”), es menos eficiente energéticamente, pues la síntesis y la degradación casi simultánea del glucógeno consume 2 ATP y produce 3 ATP, para una ganancia neta de 1 ATP.

Los resultados de Swanson y *col.* (1992) son consistentes con la existencia de la “Vía del Glucógeno”. Su reporte de que el glucógeno es consumido en el cerebro durante la estimulación visual, cambió el concepto histórico del papel del glucógeno en el cerebro, pasando de ser una reserva energética utilizada en situaciones de emergencia a una reserva energética que es consumida en respuesta a incrementos de la actividad neuronal.

### **1.2.3 Modelo del acoplamiento neurometabólico de Pellerin y Magistretti**

En la neuroenergética clásica, se considera que la glucosa es el substrato energético exclusivo de las neuronas, obteniéndose la energía a partir de la reacción:



Sin embargo, a partir de 1950 se ha ido acumulando evidencia experimental de que es el lactato y no la glucosa el substrato energético preferencial en las neuronas. La hipótesis actual del acoplamiento neurometabólico propuesta por Pellerin y Magistretti (1994) es la siguiente: Los potenciales de acción llegan a la terminal presináptica y provocan la liberación de neurotransmisores (glutamato) en la hendidura sináptica. Esto activa los receptores de neurotransmisores en la neurona postsináptica, lo cual es un paso necesario para la propagación de la actividad eléctrica. Los neurotransmisores

son recogidos rápidamente por los astrocitos mediante un transporte acoplado al  $N_a^+$  y convertidos a glutamina. La glutamina difunde pasivamente a la neurona donde es reconvertida en glutamato y empaquetada en vesículas.

Una consecuencia directa de este modelo metabólico es que la actividad neuronal (los potenciales de acción resultantes) está acoplada directamente a la recogida del glutamato extracelular por los astrocitos, lo cual requiere dos moles de ATP por mol de glutamato reciclado entre la neurona y el astrocito. La restauración de los gradientes iónicos en el astrocito requiere de 1 ATP. El otro ATP es empleado en la conversión del glutamato en glutamina. Esta energía el astrocito la obtiene de la glucólisis. Como resultado de la glucólisis en los astrocitos, por cada mol de glucosa se producen 2 moles de lactato y 2 moles ATP. El lactato producido en el astrocito es entonces liberado al espacio extracelular donde es recogido por la neurona, convertido a piruvato y oxidado completamente, obteniéndose 34 ATP.

### **1.3 Relación entre el FSC y el metabolismo cerebral.**

Evidencias experimentales recientes sugieren que aunque los cambios en el FSC están correlacionados con el consumo de oxígeno durante la activación funcional del cerebro (Hoge y *col.*, 1999a), esto no implica que el consumo de oxígeno o el de glucosa regulen directamente el flujo sanguíneo cerebral. De hecho, la evidencia experimental disponible sugiere que los suministros de oxígeno y glucosa al tejido cerebral no dependen de que la carencia de oxígeno o glucosa incremente el flujo (Mintun y *col.*, 2001; Powers y *col.*, 1996). Tampoco las señales relacionadas con la producción de energía tales como el  $CO_2$  y el  $H^+$  son responsables de los cambios en el FSC evocados

por la actividad neuronal (Astrub y *col.*, 1978; Pinard y *col.*, 1984). Es interesante notar que aunque el consumo de oxígeno asociado con la actividad neuronal debe coincidir espacialmente con la actividad, el incremento posterior del FSC tiene lugar en un área mayor (Malonek y Grinvald, 1996) lo cual sugiere que el FSC es controlado por otros factores y no por el déficit de energía. Se ha sugerido que el factor principal pudieran ser los neurotransmisores (fundamentalmente el glutamato). No obstante, además del control local del FSC por los neurotransmisores, también pudiera existir una regulación más global que pudiera incrementar el flujo en una amplia área cortical cuando un tipo particular de tarea es realizada (Attwell y Iadecola, 2002). Attwell y Iadecola (2002) también notaron que la activación de ciertas vías neurales produce un incremento general de la respuesta del FSC sin que hayan cambios en el metabolismo (Reis y Golanov, 1997) lo cual abre la posibilidad de un cambio local del FSC independientemente de las demandas energéticas locales.

#### **1.4 Bases biofísicas de la generación del EEG**

En la electrofisiología clásica, las células piramidales son consideradas como las principales contribuyentes al EEG registrado en el cuero cabelludo. Esto se debe a dos razones: (i) la ubicación específica de las entradas sinápticas excitatorias e inhibitorias, y (ii) la organización espacial de estas células en forma de una empalizada orientada perpendicularmente a la corteza (Niedermeyer y Lopes da Silva, 1987).

Es conocido que las conexiones excitatorias aferentes hacen contacto predominantemente en las dendritas apicales creando un potencial extracelular negativo (sumidero de corriente debido a los iones de  $Na^+$  que entran a la célula)

mientras que las sinapsis inhibitorias se realizan fundamentalmente en el soma de la neurona, creando un potencial extracelular positivo (fuente de corriente debido al  $Cl^-$  que entra a la célula). O sea, a un nivel macroscópico, el potencial eléctrico generado por la empalizada de células piramidales activadas sincronizadamente se comporta como si fuera producido por una capa dipolar, y puede considerarse como la base de la generación del EEG (Niedermeyer y Lopes da Silva, 1987).

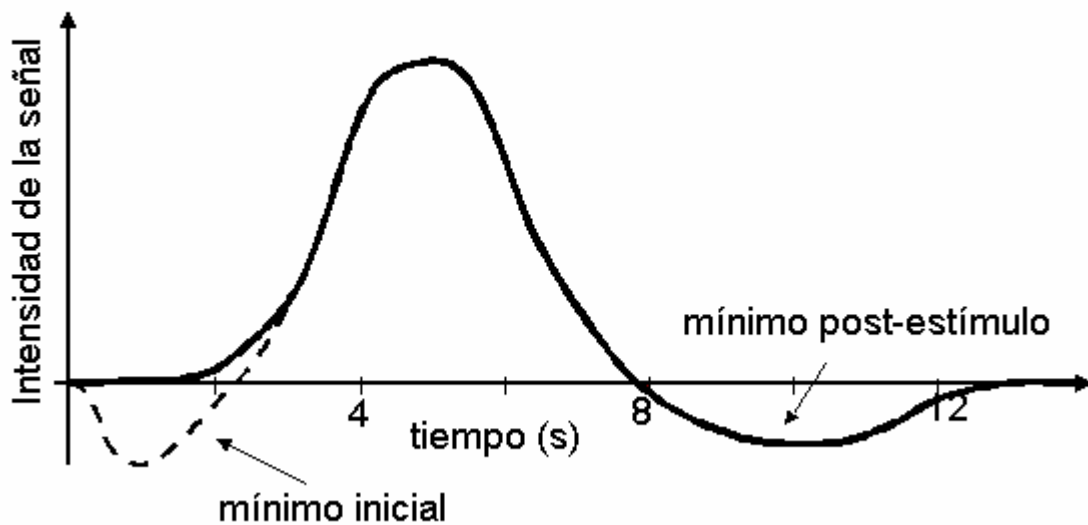
### **1.5 Bases biofísicas de la generación de la respuesta BOLD**

Uno de los desarrollos más remarcables en el campo de las imágenes de resonancia magnética es el reconocimiento de que los cambios en el metabolismo cerebral afectan la señal local de resonancia magnética, lo cual proporciona un mecanismo para la detección de la actividad cerebral. El origen de este efecto radica en que la hemoglobina es diamagnética cuando transporta oxígeno, y paramagnética sin el oxígeno (deoxi-hemoglobina). Por lo tanto, la presencia de deoxi-hemoglobina altera la susceptibilidad magnética local, creando distorsiones en el campo magnético alrededor de los vasos sanguíneos, y este campo inhomogéneo microscópico produce una pequeña alteración de la señal de resonancia magnética local.

Si la concentración de deoxi-hemoglobina en la sangre permaneciera constante, este efecto biofísico sería solo una curiosidad. Sin embargo, existe un fenómeno fisiológico inesperado que consiste en que producto del incremento de la actividad neuronal (debido a un estímulo), los incrementos en el FSC son mayores que los incrementos en la  $VMCO_2$ . Producto de esto, la sangre está menos oxigenada, disminuye la concentración de deoxi-hemoglobina, las distorsiones del campo magnético se reducen,

y la señal local de resonancia magnética se incrementa levemente. Esta pequeña señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre es la que se utiliza en la mayoría de las aplicaciones de IRMf.

## Respuesta BOLD



*Figura 1.1 Características temporales de la señal BOLD.*

Algunos investigadores han reportado un mínimo inicial o “dip” (Figura 1.1) antes del incremento de la señal. El efecto es pequeño y no siempre está presente. Se ha propuesto que este efecto está relacionado con incrementos rápidos de la  $VMCO_2$  antes de que el FSC se incremente (Buxton y *col.*, 2004).

Otra característica importante de la señal BOLD es el mínimo post-estímulo o “undershoot”. Una posible explicación de este fenómeno radica en el efecto observado en estudios en animales de que el volumen sanguíneo cerebral (VSC) regresa a su valor en el reposo más lentamente que el FSC (Mandeville y *col.*, 1998), lo cual provoca un incremento en la concentración de deoxi-hemoglobina.

# **CAPÍTULO 2**

## **MODELO REALISTA DE LAS INTERACCIONES DE CORTO Y LARGO ALCANCE ENTRE MASAS NEURONALES**

## **CAPÍTULO 2**

# **MODELO REALISTA DE LAS INTERACCIONES DE CORTO Y LARGO ALCANCE ENTRE MASAS NEURONALES**

### **2.1 Introducción**

En el estudio de la dinámica de las poblaciones neuronales se han empleado dos tipos de modelación. En el primer caso se modelan grandes redes neuronales en las cuales cada célula es representada por múltiples compartimentos para el soma, el axón y las dendritas; además, cada conexión sináptica es modelada explícitamente (Traub y Miles, 1991). Este tipo de modelación realista microscópica tiene la desventaja de que requiere de un gran poder de cómputo y dificulta el estudio de la influencia de cada parámetro del modelo en las características globales de la red neuronal.

En contraposición a las redes neuronales, los modelos de masas neuronales describen la dinámica meso/macrosfópica de columnas corticales e incluso de áreas corticales mediante pocos parámetros, pero al costo de perder en realismo. En este enfoque, magnitudes promediadas espacialmente se utilizan para caracterizar la conducta colectiva de poblaciones de neuronas de un mismo tipo. A pesar de su simplicidad los modelos de masas neuronales han sido útiles en el estudio de los ritmos del EEG (Lopes da Silva y *col.*, 1974; Zetterberg y *col.*, 1978; Jansen y Rit, 1995; Nunez 2000; David y Friston 2003). Por ejemplo, con el objetivo de estudiar el origen del ritmo alfa, Lopes da Silva y *col.* (1974) desarrollaron un modelo de masas neuronales compuesto por dos poblaciones de neuronas interactuantes: las células talamocorticales



de relevo y las interneuronas inhibitorias, las cuales fueron interconectadas mediante un lazo de retroalimentación negativo. Más tarde este modelo fue extendido para incluir lazos de retroalimentación positivos y negativos (Zetterberg y *col.*, 1978; Jansen y *col.*, 1993). En Jansen y Rit (1995) las actividades alfa y beta fueron replicadas al conectar dos modelos de masas representando áreas corticales con retardo en las conexiones entre ellos. Por otra parte, Wendling y *col.* (2000) investigaron la generación de actividad epiléptica mediante la extensión del modelo de Jansen a múltiples áreas acopladas, pero exploraron la dinámica de solo tres áreas.

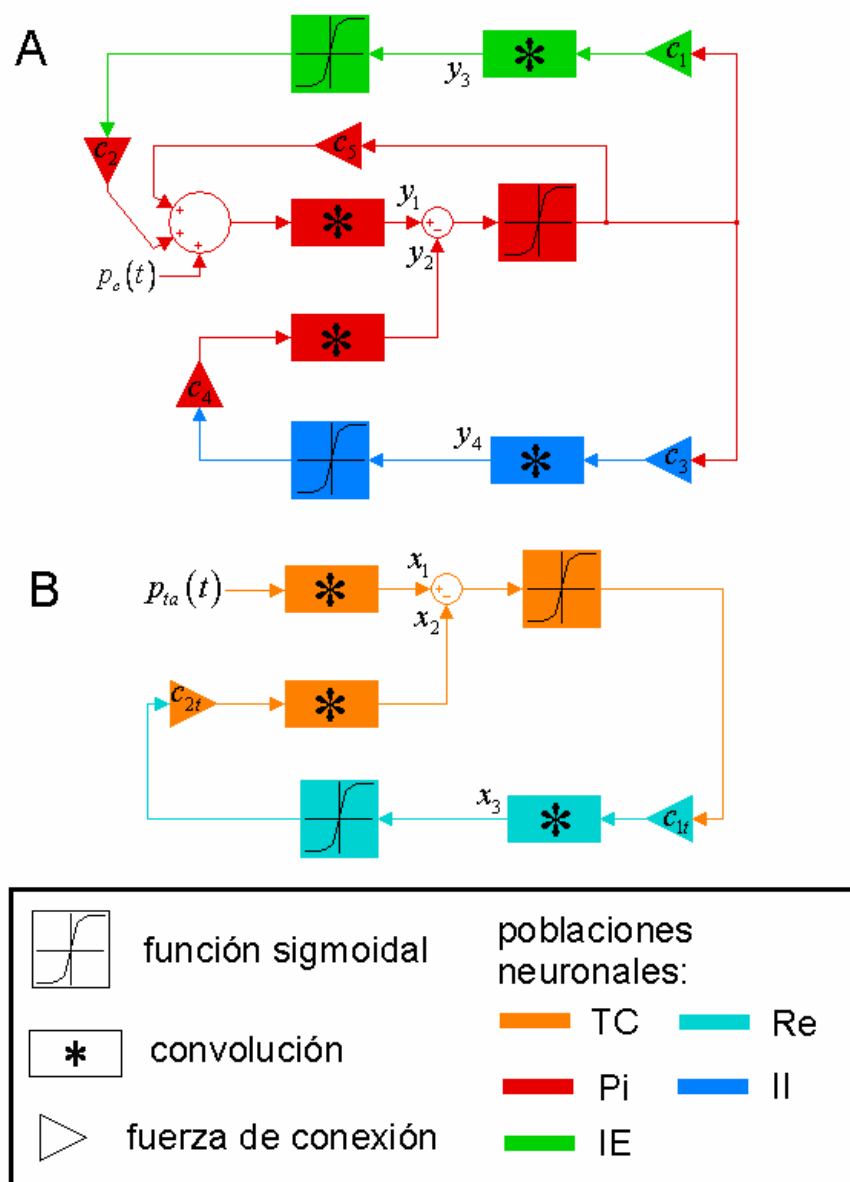
En este capítulo se generalizan los modelos de masas neuronales existentes (Zetterberg y *col.*, 1978; Jansen y Rit, 1995) para describir la dinámica de la actividad neuronal en un voxel cortical. A partir de esto, se procede a acoplar varias áreas cerebrales que a su vez contienen un gran número de voxels interconectados entre sí y con el tálamo. En este modelo, los voxels de la misma área se asumen que están acoplados mediante conexiones de corto alcance (CCA) que pueden ser excitatorias e inhibitorias. Estas conexiones se conoce que disminuyen con la distancia. En el caso de las conexiones entre áreas, o sea las conexiones de largo alcance (CLA), estas son sólo excitatorias y no se conoce una ley matemática que las describa. Para modelarlas, en esta tesis se introducen restricciones anatómicas por medio de la matriz de conectividad obtenida a partir de datos de IRMD. De esta forma, se obtiene un modelo tálamo-cortical de la generación del EEG.

## 2.2 Modelos para un voxel cortical y para el tálamo.

Jansen y Rit (1995) estudiaron la dinámica temporal de una columna cortical mediante la interconexión de poblaciones de células piramidales, interneuronas excitatorias e interneuronas inhibitorias. Este modelo (Figura 2.1A, con excepción de la retroalimentación a través de  $c_5$ ) se basa en el circuito para una columna cortical descrito por Mountcastle (1978,1997). De acuerdo con esto, las células piramidales reciben retroalimentación de las interneuronas excitatorias e inhibitorias, las cuales reciben conexiones excitatorias de las células piramidales.

Sin embargo, a la escala espacial de un voxel este circuito simplificado no es completamente válido, por lo cual interacciones más complejas deben ser tenidas en cuenta. Mientras que una columna cortical tiene un diámetro de 150-300  $\mu m$ , la longitud de la arista de un voxel varía usualmente entre 1 y 3 mm, constando un voxel de muchas columnas interconectadas. A esta escala espacial, las conexiones piramidal-piramidal se hacen cada vez mas importantes, llegando a constituir la mayoría de las fibras intracorticales (Braitenberg y Schüz, 1998).

En esta tesis, el modelo de Jansen es generalizado para incluir este tipo de conexiones mediante la adición de un lazo auto-excitatorio para la población piramidal con fuerza de conexión  $c_5$  (ver Figura 2.1A). Un modelo de este tipo había sido propuesto por Zetterberg y *col.* (1978) para describir la dinámica temporal de un modelo consistente en dos poblaciones excitatorias y una población inhibitoria. Aunque ese modelo fue capaz de reproducir señales similares a la actividad del EEG, el modelo no tenía un sustrato neuronal específico.



**Figura 2.1** Diagrama de los modelos de masas neuronales. A) Modelo para un voxel cortical. La dinámica se obtiene gracias a la interacción de tres poblaciones neuronales: células piramidales (Pi), interneuronas excitatorias (IE) e interneuronas inhibitorias (II). Como se muestra, las Pi interactúan con las IE e II por medio de las fuerzas de conexión  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$  y  $c_4$ , mientras que las interacciones piramidal-piramidal se realizan por medio de  $c_5$ . La entrada al sistema es modelada mediante la densidad de potenciales de acción  $p_c(t)$ . Este modelo se reduce al de Jansen si se elimina la

retroalimentación a través de  $c_5$ . B) Modelo para el tálamo: se modela la interacción entre dos poblaciones, las células tálamo-corticales (TC) que son excitatorias y las reticulares (Re) que son inhibitorias. Las constantes  $c_{1t}$  y  $c_{2t}$  son las fuerzas de conexión entre las dos poblaciones. La entrada al tálamo es a través de las TC y se modela mediante  $p_{ta}(t)$ .

Usualmente en este tipo de modelación la dinámica de cada población neuronal es representada mediante dos transformaciones (Jansen y Rit, 1995; Zetterberg y col., 1978). Primero, la densidad promedio de pulsos de potenciales de acción que entra a una población se convierte en potenciales postsinápticos de membrana promedio mediante una convolución lineal con una respuesta de impulso,  $h_e(t)$  y  $h_i(t)$  para los casos excitatorio e inhibitorio respectivamente:

$$h_e(t) = Aate^{-at} \quad (2.1)$$

$$h_i(t) = Bbte^{-bt} \quad (2.2)$$

Los parámetros  $A$  y  $B$  representan la máxima amplitud de los potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) e inhibitorios (PPSI), respectivamente; mientras que los parámetros  $a$  y  $b$  dependen de constantes de tiempo de las membranas de las neuronas y otros retardos en el árbol dendrítico.

La segunda transformación (no lineal) corresponde a la conversión de potenciales de membrana promedio a densidad promedio de pulsos de potenciales de acción. Esto es llevado a cabo por medio de la función sigmoideal:

$$S(v) = \frac{2e_0}{1 + e^{r(v_0 - v)}} \quad (2.3)$$

donde  $2e_0$  es la velocidad máxima de disparo,  $v_0$  es el PPS correspondiente a la velocidad de disparo  $e_0$ , y el parámetro  $r$  controla la pendiente de la función sigmoideal.

La interacción entre las diferentes poblaciones neuronales es caracterizada por cinco constantes de conectividad  $c_1, c_2, c_3, c_4, c_5$  (véase la Figura 2.1A), las cuales representan el número promedio de contactos sinápticos entre las poblaciones. Las constantes,  $c_1$  y  $c_3$  representan el número promedio de sinapsis realizadas por las células piramidales en las interneuronas excitatorias e inhibitorias, respectivamente, mientras que  $c_2$  y  $c_4$  son el número promedio de contactos sinápticos hechos por estas interneuronas en las células piramidales. Estas cuatro constantes fueron relacionadas en Jansen y Rit (1995) en base a resultados experimentales reportados en la literatura:

$$c_2 = 0.8c_1, c_3 = c_4 = 0.25c_1 \quad (2.4)$$

Similarmente,  $c_5$  es introducida en esta tesis y tiene en cuenta las interacciones entre las células piramidales. Aunque los modelos con convoluciones lineales son computacionalmente muy eficientes, sus implicaciones fisiológicas son difíciles de interpretar. En física estamos más familiarizados con la interpretación de la dinámica de los sistemas cuando los modelos están expresados en términos de ecuaciones diferenciales. Utilizando la transformada de Laplace, el modelo de convoluciones descrito se transforma en el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales (ver Anexo F):

$$\begin{aligned}
\dot{y}_1(t) &= y_5(t) \\
\dot{y}_2(t) &= y_6(t) \\
\dot{y}_3(t) &= y_7(t) \\
\dot{y}_4(t) &= y_8(t) \\
\dot{y}_5(t) &= Aa \left\{ p_c(t) + c_5 S(y_1(t) - y_2(t)) + c_2 S(y_3(t)) \right\} - \quad (2.5) \\
&\quad - 2ay_5(t) - a^2 y_1(t) \\
\dot{y}_6(t) &= Bbc_4 S(y_4(t)) - 2by_6(t) - b^2 y_2(t) \\
\dot{y}_7(t) &= Aac_1 S(y_1(t) - y_2(t)) - 2ay_7(t) - a^2 y_3(t) \\
\dot{y}_8(t) &= Aac_3 S(y_1(t) - y_2(t)) - 2ay_8(t) - a^2 y_4(t)
\end{aligned}$$

donde  $y_1(t)$ ,  $y_3(t)$ ,  $y_4(t)$  son los PPSE promedio en las células piramidales, en las interneuronas excitatorias y en las interneuronas inhibitorias, respectivamente, mientras que  $y_2(t)$  es el PPSI promedio en las células piramidales (Figura 2.1A). En la literatura se toma a la diferencia entre los PPSE y los PPSI en las células piramidales, o sea  $y_1(t) - y_2(t)$ , como la contribución de la masa neuronal a la señal de EEG (Jansen y Rit, 1995).

La entrada al modelo en la Figura 2.1A es el proceso  $p_c(t)$ , el cual representa la actividad estocástica de base dentro del voxel más la entrada intrínseca. Esta entrada intrínseca no incluye aferencias desde otros voxels sino que modela específicamente las entradas que dependen del estímulo y que modulan la actividad de las poblaciones neuronales.

El tálamo es la principal estación de relevo de la entrada sensorial en su camino hacia la corteza cerebral y consta principalmente de dos poblaciones: las células talamocorticales (TC) y las neuronas reticulares (RE). Es conocido que únicamente los axones de las TC proyectan hacia la corteza, mientras que las RE forman una red

inhibitoria que rodea al tálamo y proyectan conexiones inhibitorias a las TC (Destexhe y Sejnowski, 2001). Esta circuitería nos permite formular el modelo de masas mostrado en la Figura 2.1B, el cual fue utilizado por Lopes da Silva y *col.* (1974) para simular ritmo alfa (oscilaciones a 10 Hz).

Nótese que el modelo es usado para describir la dinámica del tálamo como un todo, sin tener en cuenta ninguna subdivisión en voxels. La motivación para esto es la separación física de los dos tipos de poblaciones neuronales que forman el tálamo.

### **2.3 Interacciones de corto y largo alcance**

Para modelar la dinámica de áreas corticales macroscópicas, es necesario generalizar el modelo descrito arriba para que incluya las interacciones neuronales específicas en el cerebro.

En la organización citoarquitectónica de la corteza cerebral, dos tipos de conexiones se distinguen: las conexiones de corto y largo alcance. Las CCA están hechas por neuronas corticales con ramas locales que pueden llegar a alcanzar un máximo de 10 mm (Braitenberg, 1978; Abeles, 1991; Jirsa y Haken, 1997), correspondiente a la longitud del axón horizontal más largo más la longitud de las dendritas más largas. Las CLA por su parte están formadas principalmente por axones de células piramidales que cruzan la materia blanca y conectan regiones corticales que pueden estar separadas hasta 100 mm (Abeles, 1991; Jirsa y Haken, 1997).

Varias diferencias han sido establecidas entre estos dos sistemas de conexiones, no solo por sus longitudes características sino también por su especificidad y función (Abeles, 1991; Braitenberg y Schüz, 1998). Mientras que las CCA pueden ser descritas en

términos estadísticos con una fuerza de conexión efectiva que disminuya exponencialmente con la distancia entre las poblaciones neuronales, las CLA no muestran un patrón tan regular sino que tienen un alto grado de especificidad. Adicionalmente, las CLA terminan fundamentalmente en las dendritas apicales de las células piramidales mientras que los axones colaterales locales terminan fundamentalmente en dendritas basales.

En las siguientes subsecciones se describirá como esta diferenciación en las interacciones corticales es incorporada en nuestro modelo.

### 2.3.1 Interacciones dentro del área.

En esta subsección se describen las CCA que median las interacciones neuronales dentro de un área cortical. En esta tesis se asume que los voxels de una misma área están acoplados mediante ambos tipos de conexiones, excitatorias e inhibitorias. La entrada excitatoria proviene de las células piramidales y las interneuronas excitatorias con fuerzas de conexión descritas por funciones de conectividad que dependen de la distancia entre voxels  $|x_m - x_j|$  (Jirsa y Haken 1996, 1997):

$$k_{e1}^{mj} = \frac{1}{2\sigma_{e1}} e^{-\frac{|x_m - x_j|}{\sigma_{e1}}} \quad (2.6)$$

$$k_{e2}^{mj} = \frac{1}{2\sigma_{e2}} e^{-\frac{|x_m - x_j|}{\sigma_{e2}}} \quad (2.7)$$

En (2.6) y (2.7)  $k_{e1}^{mj}$  y  $k_{e2}^{mj}$  son las fuerzas de las conexiones que las células piramidales y la interneuronas excitatorias del voxel  $m$  hacen en las células piramidales del voxel  $j$ . Los retardos en estas conexiones pueden ser modelados mediante transformaciones



lineales semejantes a (2.1), como en Jansen y Rit (1995). Usamos  $h_{d2}(t)$  and  $h_{d3}(t)$  respectivamente:

$$h_{d2}(t) = Aa_{d2}te^{-a_{d2}t} \quad (2.8)$$

$$h_{d3}(t) = Aa_{d3}te^{-a_{d3}t} \quad (2.9)$$

Para el caso de las conexiones inhibitorias se formulan ecuaciones similares por medio de la fuerza de conexión  $k_i^{mj}$  que las interneuronas inhibitorias del voxel  $m$  ejercen en las células piramidales del voxel  $j$ :

$$k_i^{mj} = \frac{1}{2\sigma_i} e^{-\frac{|x_m - x_j|}{\sigma_i}} \quad (2.10)$$

$$h_{d4}(t) = Bb_{d4}te^{-b_{d4}t} \quad (2.11)$$

### 2.3.2 Interacciones entre áreas

Como se mencionó anteriormente, las interacciones entre áreas corticales y con el tálamo están determinadas por las CLA. Sin embargo no existe claridad sobre las reglas que gobiernan este sistema (Braitenberg y Schüz, 1998). No obstante, el surgimiento de nuevas técnicas de imágenes como la IRMD en los últimos años ha abierto nuevas oportunidades para el estudio de estas conexiones en el cerebro humano vivo. La IRMD se basa en el hecho de que las trayectorias seguidas por las moléculas de agua durante los procesos de difusión reflejan el ambiente microscópico del tejido cerebral. Esto permite caracterizar las fibras nerviosas mediante el trazado de caminos probabilísticos que representan la dirección preferida de las moléculas de agua a lo largo de las fibras nerviosas en cada voxel. Finalmente, medidas de conectividad anatómica que reflejen la interrelación entre voxels y áreas pueden ser definidas y

calculadas basándose en estos caminos. En esta tesis, las fuerzas de las CLA (matriz de conectividad  $K$ ) son estimadas a partir de datos de IRMD.

La mayoría de los trabajos en el campo de IRMD han definido medidas de conectividad entre voxels en lugar de entre áreas. Por ejemplo, para caracterizar la probabilidad de la conexión de un punto R con un punto P se puede usar el número de caminos probabilísticos que abandonan P y entran R, dividido por el número de caminos probabilísticos generados en P (Behrens *y col.*, 2003; Hagmann *y col.*, 2003; Parker *y col.*, 2002; Koch *y col.*, 2002). En Tuch (2002) la probabilidad de conexión entre dos puntos es estimada como la probabilidad de los caminos más probables uniendo ambos puntos, mientras que en Parker *y col.* (2002) y en Tournier *y col.* (2003) se toma como la probabilidad del camino que minimiza una función de costo dependiente de los datos de difusión.

Sin embargo, los datos de difusión dentro de la materia gris generalmente poseen una alta isotropía, por lo que proporcionan poca información sobre la distribución de las fibras nerviosas. Por lo tanto, en la mayoría de los casos no es adecuado trazar caminos probabilísticos dentro de áreas de materia gris. Entonces, un enfoque alternativo para estudiar la conectividad en el cerebro es usar solamente los puntos en la frontera de las regiones de materia gris para caracterizar la fuerza de conexión entre regiones y no entre los voxels individuales que forman estas regiones. En esta línea de trabajo, Iturria *y col.* (2007) propusieron un modelo para obtener las fuerzas de conectividad anatómica (FCA) entre zonas cerebrales. En el método propuesto por ellos, la FCA entre dos regiones A y B ( $C_{A \leftrightarrow B}$ ) fue definida como proporcional al área de la sección transversal del volumen cilíndrico formado por las fibras nerviosas compartidas por

esas áreas. La FCA fue entonces calculada como el área ocupada por el volumen conector sobre las superficies de las zonas conectadas:

$$C_{A \leftrightarrow B} = A_{T(A,B)} + B_{T(A,B)} \quad (2.12)$$

donde  $A_{T(A,B)}$  y  $B_{T(A,B)}$  representan el área definida por las fibras (ambas aferentes y eferentes) uniendo A con B sobre la superficie de A y B respectivamente. Estas áreas fueron evaluadas a partir de datos de IRMD mediante la medición del número de voxels en cada superficie de los caminos probabilísticos generados que simulan trayectorias de fibras bajo la restricción de que esos caminos están contenidos dentro del volumen conector.

Nótese que los métodos para reconstruir caminos de fibras usando IRMD no pueden distinguir entre conexiones excitatorias e inhibitorias. Sin embargo, en el modelo propuesto en esta tesis las CLA son consideradas como excitatorias solamente. Esta suposición es consistente con estudios fisiológicos y anatómicos que demuestran que las células piramidales de la capa III son la principal fuente de las proyecciones de retroalimentación hacia las áreas corticales (Gilbert y Wiesel, 1979, 1983; Martin y Whitteridge, 1984; McGuire y *col.*, 1991; Douglas y Martin, 2004). Por lo tanto, la información obtenida de los datos de IRMD puede ser utilizada como medida de las fuerzas de conexión  $K^{i,n}$  entre dos áreas  $i$  y  $n$ .

Para modelar los retardos en las CLA, en este trabajo se utiliza:

$$h_{d1}(t) = Aa_{d1}te^{-a_{d1}t} \quad (2.13)$$

Al igual que las constantes  $a$  y  $b$  del modelo de Jansen, las constantes  $a_{d1}, a_{d2}, a_{d3}$  y  $b_{d4}$  tienen en cuenta constantes de tiempo de la membrana y otros retardos en el árbol dendrítico.

## 2.4 Modelo tálamo-cortical

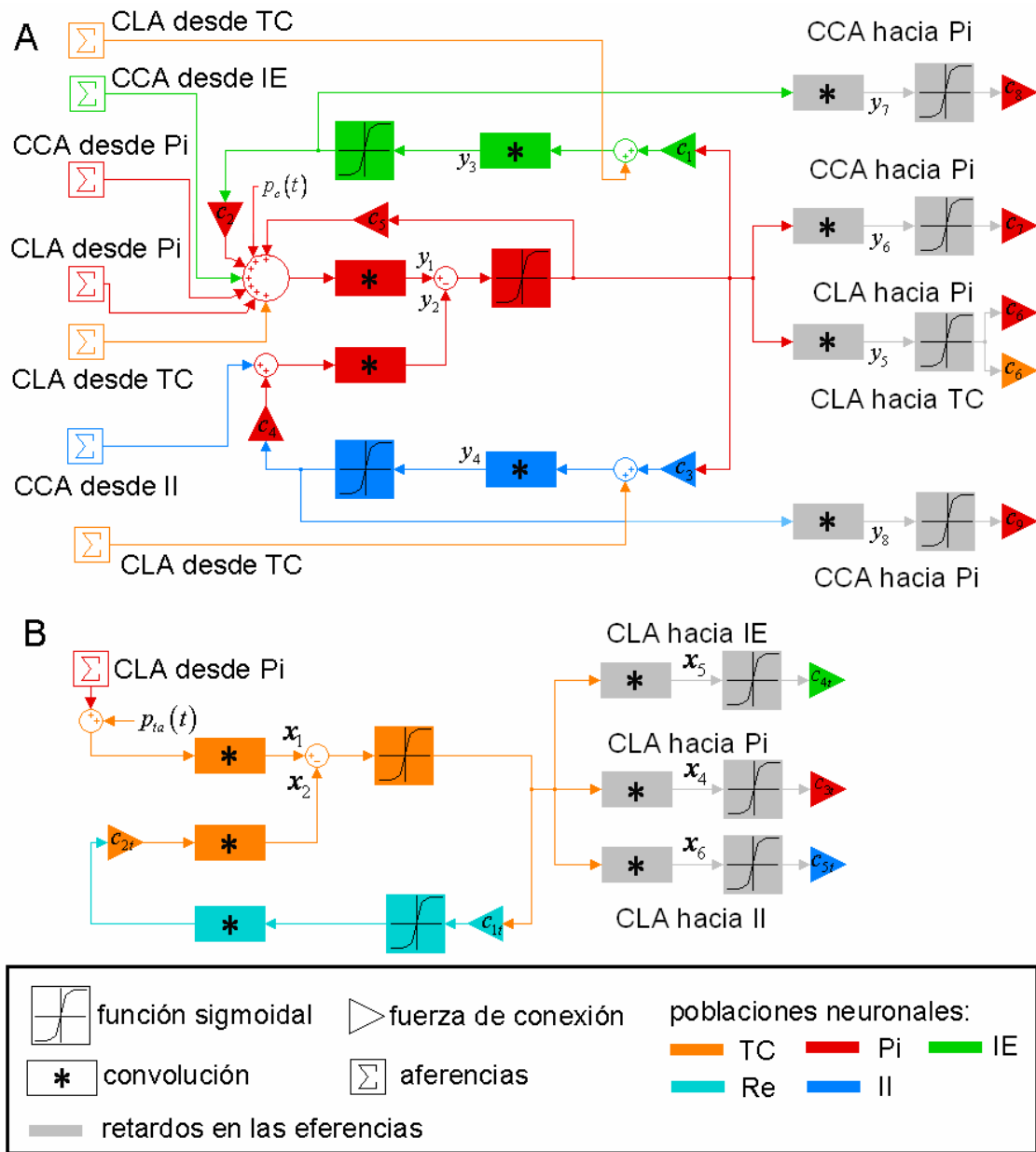
En esta sección se presenta la formulación matemática final del modelo tálamo-cortical que propone esta tesis, con las CCA y CLA incluidas.

Como se muestra en la Figura 2.2A las interacciones intra- e inter-voxel son descritas mediante nueve constantes de conectividad o fuerzas de conexión  $c_1, \dots, c_9$ . Las primeras constantes,  $c_1, \dots, c_5$  fueron definidas en la sección 2.2. La constante  $c_6$  representa el número de sinapsis hechas por la población de células piramidales de un voxel en voxels de otras áreas,  $c_7$  es el número de sinapsis hechas por las piramidales en voxels de la misma área, y las constantes  $c_8$  y  $c_9$  son el número de sinapsis hechas por las interneuronas excitatorias e inhibitorias en las células piramidales de voxels de la misma área.

Producto de esto, la dinámica de la actividad neuronal en un voxel cortical es descrita por un sistema de 16 ecuaciones diferenciales, que puede escribirse de forma vectorial como:

$$d\mathbf{y}^{nj}(t) = \mathbf{f}_c^{nj}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) dt + \mathbf{g}_c^{nj} p_c^{nj}(t) dt \quad (2.14)$$

donde  $\mathbf{y}^{nj} = [y_1^{nj}(t), y_2^{nj}(t), \dots, y_{16}^{nj}(t)]^T$ . El supra-índice  $nj$  se refiere al voxel  $j$  en el área  $n$ .



**Figura 2.2** Diagrama del modelo tálamo-cortical. A) circuito para un voxel cortical: el voxel cortical recibe aferencias excitatorias de las Pi e IE de voxels de la misma área, de las Pi de otras áreas y de las TC. Las aferencias inhibitorias se reciben desde las II pertenecientes a voxels de la misma área. Las constantes  $c_6$ ,  $c_7$ ,  $c_8$  y  $c_9$  median las fuerzas de conexión entre voxels de la misma y de otras áreas. B) Circuito para el tálamo. Las constantes  $c_{3t}$ ,  $c_{4t}$ ,  $c_{5t}$  son las fuerzas de conexión de las TC con las poblaciones de Pi, IE e II en áreas corticales.

El sistema tiene entradas extrínsecas dadas por las conexiones desde otras áreas corticales y el tálamo, al igual que una entrada intrínseca  $p_c^{nj}(t)$ , que representa la actividad estocástica de base dentro de un voxel. La salida de cada voxel es  $y_1^{nj}(t) - y_2^{nj}(t)$ . La expresión detallada de los vectores  $\mathbf{f}_c(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta})$  y  $\mathbf{g}_c$  puede encontrarse en el Anexo G. Debido al acoplamiento de los voxels dentro de un área cortical y con otras áreas, la solución en un voxel depende de la solución en todos los voxels ( $\mathbf{y}$ ) y de la solución en el tálamo ( $\mathbf{x}$ ).

Nótese que los voxels separados por la frontera de dos regiones vecinas son considerados que están acoplados a través de CLA únicamente, incluso si están lo suficientemente cercanos para que las CCA sean importantes. Esta simplificación puede ser evitada fácilmente mediante la adición de los términos relevantes en las ecuaciones para  $\dot{y}_9^{nj}$  y  $\dot{y}_{10}^{nj}$  en (2.14) (ver Anexo G). Sin embargo, en los cálculos realizados en esta tesis, todas las áreas anatómicas se escogieron lo suficientemente grandes y las regiones de activación dentro de cada área fueron localizadas lo suficientemente distantes, de manera que los efectos de la frontera pudieran ser despreciados. Esto permite mantener las ecuaciones en una forma más simple en aras de un mejor entendimiento del modelo.

En el caso del tálamo, la salida principal del sistema está mediada por las células TC, las cuales se asume que envían proyecciones a las tres poblaciones de neuronas en la corteza: piramidales, interneuronas excitatorias e interneuronas inhibitorias (ver Figura 2.2). Por el contrario, solo las células piramidales proyectan hacia el tálamo y hacen

sinapsis en las TC. Este modelo del tálamo es descrito por un sistema de 12 ecuaciones diferenciales:

$$d\mathbf{x}(t) = \mathbf{f}_{ta}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}) dt + \mathbf{g}_{ta} p_{ta}(t) dt \quad (2.15)$$

donde  $\mathbf{x} = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_{12}(t)]^T$ . La densidad de pulsos  $p_{ta}(t)$  en este caso puede ser modelada como la suma de un estímulo (visual o auditivo por ejemplo) y una actividad aleatoria basal. La expresión detallada de los vectores  $\mathbf{f}_{ta}(\mathbf{y}, \boldsymbol{\theta})$  y  $\mathbf{g}_{ta}$  puede encontrarse en el Anexo G.

En el caso de  $N$  voxels corticales, el sistema tálamo-cortical estará formado por  $16N + 12$  ecuaciones diferenciales aleatorias. Este sistema se puede escribir de forma compacta como:

$$dz(t) = \mathbf{M}(z, \boldsymbol{\theta}) dt + \mathbf{g}\mathbf{p}(t) dt \quad (2.16)$$

Donde:

$$\begin{aligned} \mathbf{z} &= [\mathbf{x}, \mathbf{y}]^T \\ \mathbf{M}(z, \boldsymbol{\theta}) &= [\mathbf{f}_{ta}(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}), \mathbf{f}_c^1(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}), \mathbf{f}_c^2(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}), \dots, \mathbf{f}_c^N(\mathbf{x}, \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta})]^T \\ \mathbf{p} &= [\mathbf{p}_{ta}, \mathbf{p}_c^1, \mathbf{p}_c^2, \dots, \mathbf{p}_c^N]^T \end{aligned} \quad (2.17)$$

y  $\mathbf{g} = \text{diag}([\mathbf{g}_{ta}, \mathbf{g}_c^1, \mathbf{g}_c^2, \dots, \mathbf{g}_c^N])$  es una matriz diagonal.

## 2.5 Modelo de observación del EEG

En esta sección relacionamos el potencial de membrana de las células piramidales de cada voxel con el EEG observado en la superficie del cuero cabelludo.

El módulo del dipolo de corriente debido a un PPS es aproximadamente (Hämäläinen y *col.*, 1993):

$$j = \frac{\pi}{4} d^2 \sigma_{in} \Delta V = \varepsilon \Delta V \quad (2.18)$$

$$\varepsilon = \frac{\pi}{4} d^2 \sigma_{in} \quad (2.19)$$

donde  $d$  es el diámetro de la dendrita,  $\sigma_{in}$  es la conductividad intracelular y  $\Delta V$  es el cambio de voltaje durante un PPS (para un único PSP  $j \approx 20 \text{ fAm}$  (Hämäläinen y col., 1993)).

La densidad de corriente primaria (DCP) producida por  $N$  PPS es entonces:

$$J = \sum_{i=1}^N \alpha_i j_i \approx \varepsilon \sum_{i=1}^N \alpha_i \Delta V_i \quad (2.20)$$

donde  $\alpha_i$  es +1 para PPSE y -1 para PPSI. Como se discutió en la sección 2.2 se puede asumir que para un voxel:

$$y_1(t) - y_2(t) = \sum_{i=1}^N \alpha_i \Delta V_i \quad (2.21)$$

y

$$J(t) = \varepsilon (y_1(t) - y_2(t)) \quad (2.22)$$

Por otra parte, del problema directo del EEG, conocemos que el voltaje medido en la superficie del cuero cabelludo debido a la distribución de la densidad de corriente viene dado por:

$$\phi(\vec{r}_s, t) = \int LF(\vec{r}_s, \vec{r}_g) \vec{J}(\vec{r}_g, t) d^3 \vec{r}_g \quad (2.23)$$

donde el núcleo  $LF(\vec{r}_s, \vec{r}_g)$  se conoce como “Campo Guía” (del inglés, “Lead Field”) eléctrico, y resume las propiedades eléctricas y geométricas de los medios conductores (cerebro, cráneo, cuero cabelludo),  $\vec{r}_s$  es la posición de los sensores



(electrodos),  $\vec{r}_g$  la posición de los generadores (voxels) y  $\vec{J}(\vec{r}_g, t)$  es la DCP en la posición  $\vec{r}_g$ . La matriz  $LF(\vec{r}_s, \vec{r}_g)$  es conocida y puede ser calculada mediante el Teorema de Reciprocidad (Plonsey, 1963; Rush y Driscoll, 1969). Teniendo en cuenta la organización espacial de las células piramidales (Niedermeyer y Lopes da Silva, 1987) se asume que  $\vec{J}(\vec{r}_g, t)$  está orientado de forma perpendicular a la corteza.

Por lo tanto, el EEG generado debido a la activación de un voxel en un arreglo dado de electrodos distribuidos en la superficie del cuero cabelludo es fácilmente calculado multiplicando el “Campo Guía” por la expresión (2.22), ambos evaluados para un voxel dado.

## 2.6 Solución numérica

En este punto, es necesario hacer algunos comentarios acerca de la formulación matemática del sistema (2.16). Este sistema corresponde al objeto matemático denominado Ecuación Diferencial Aleatoria (EDA) (Hasminskii, 1980), (ecuaciones de la forma  $dz(t) = f(z(t), p(t))dt$ , donde  $p(t)$  es un proceso estocástico externo). De hecho, en la ecuación (2.16), la entrada no autónoma  $\mathbf{p}(t)$  es un proceso estocástico externo. Nótese que para cada realización fija de  $\mathbf{p}(t)$  el sistema (2.16) es de hecho una ecuación diferencial ordinaria no autónoma. Este enfoque difiere de los modelos de masa propuestos en Jansen y Rit (1995), Wendling y *col.* (2000), y David y Friston (2003) que usan Ecuaciones Diferenciales Estocásticas (EDE) (ecuaciones de la forma

$dz(t) = f(z(t))dt + g(z(t))dW(t)$ , donde el diferencial  $dW(t)$  del proceso de Wiener  $W(t)$  es un ruido blanco Gaussiano).

Nótese que las formulaciones matemáticas de EDA y EDE son diferentes (Gard, 1988). Sin embargo, ambos tipos de ecuaciones están relacionados en el caso particular  $p(t) = W(t)$ . Esto implica que la EDA  $dz(t) = f(z(t), p(t))dt$  puede ser transformada en una EDE mediante la adición de la ecuación  $dp(t) = dW(t)$ . Por lo tanto, modelar el sistema (2.16) como EDA permite considerar no sólo procesos de Wiener, sino otros tipos de modelación para el ruido  $\mathbf{p}(t)$ . Adicionalmente, los cálculos numéricos pueden ser simplificados significativamente al evitar elementos de la teoría de la integración estocástica usualmente requerida en EDE y donde la verificación matemática de las condiciones requeridas para poder aplicar los métodos numéricos para este tipo de ecuaciones pudiera resultar una labor muy complicada.

Finalmente, la existencia y unicidad de la solución del sistema (2.16) se demuestra a partir de argumentos clásicos: dada una realización del proceso estocástico  $\mathbf{p}(t)$  se ve claramente que el miembro derecho del sistema (2.16) está dado por funciones diferenciales continuas de sus respectivos argumentos (para cualquier elección de sus parámetros). Además, la función  $S(v(t))$  definida en (2.3), la cual es la única fuente de no linealidad presente en el sistema, satisface la condición de Lipschitz (su primera derivada está acotada). De acuerdo al Teorema 3.1 en Hasminskii, (1980), estas últimas dos condiciones (continuidad y Lipschitz) son suficientes para garantizar la buena condicionalidad de nuestro modelo (la existencia y unicidad de la solución).

Dado que las EDA pueden ser interpretadas como ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) para cada realización del proceso aleatorio de entrada, en principio pueden ser integradas mediante la aplicación de métodos numéricos convencionales para EDO. Por ejemplo, los esquemas clásicos de Euler y Heun han sido aplicados a la integración de EDA y se han introducido versiones promediadas de estos esquemas que mantienen su orden de convergencia estándar. Sin embargo, la aplicación de estos métodos promediados no solo está restringida al caso particular de EDA separables, sino que requiere de una partición más fina del término del ruido, lo cual incrementa el costo computacional de estos algoritmos numéricos (Carbonell y *col.*, 2005). Por otra parte, los sistemas que consideramos en nuestro caso son no lineales y de alta dimensionalidad, por lo que precisamos del empleo de métodos numéricos estables para el tratamiento adecuado de estas ecuaciones.

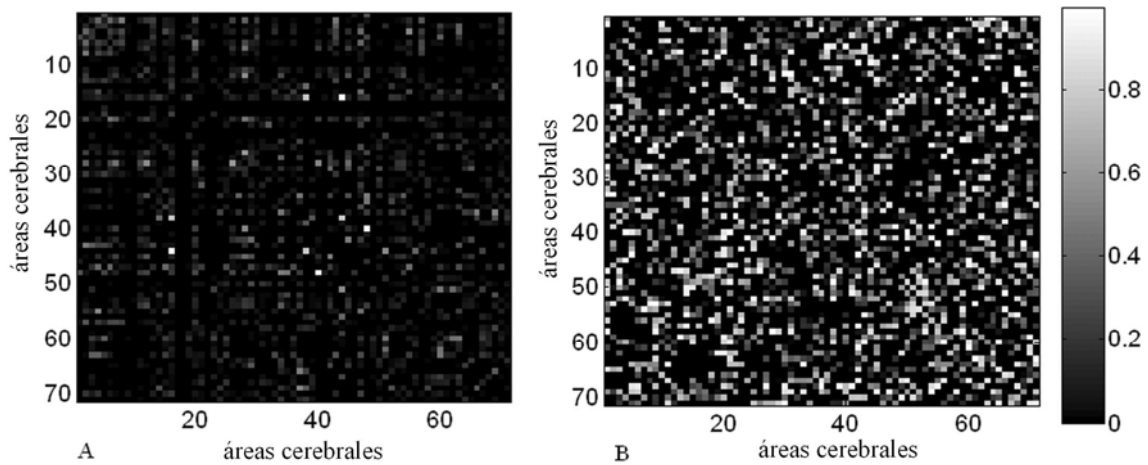
En muy pocos trabajos en la literatura se ha estudiado sistemáticamente la construcción y propiedades de métodos de discretización para la integración numérica de EDA (Grune y Kloeden, 2001; Carbonell y *col.*, 2005). En esta tesis, se escogió el método de Linealización Local (LL) para EDA (Carbonell y *col.*, 2005) para resolver el sistema (2.16) (para una descripción de este método véase el Anexo H). La razón para esta elección es el hecho de que el LL mejora el orden de convergencia y las propiedades de estabilidad de los integradores numéricos convencionales (Carbonell y *col.*, 2005) para EDA. Adicionalmente, el LL ha sido clave en la construcción de esquemas numéricos estables y eficientes para la integración y estimación de varias clases de sistemas dinámicos aleatorios (Shoji y Ozaki, 1998; Prakasa-Rao, 1999; Schurz, 2002).

## 2.7 Resultados

La señal de EEG puede ser descompuesta en distintas bandas de frecuencia (delta: 1-4 Hz, theta: 4-8 Hz, alfa: 8-12 Hz, beta: 12-30 Hz, gamma: 30-70 Hz). En esta sección se realizan simulaciones computacionales para demostrar la capacidad del modelo de reproducir la dinámica temporal y las características espectrales de esta señal. Adicionalmente, se muestran algunas predicciones del modelo las cuales pueden ser investigadas experimentalmente. La sensibilidad de los resultados a los cambios de los parámetros del modelo es también estudiada.

### 2.7.1 Descripción de las simulaciones

En las presentes simulaciones, 71 áreas cerebrales diferentes fueron definidas mediante un atlas probabilístico obtenido a partir de imágenes de resonancia magnética producido por el Instituto Neurológico de Montreal (Evans y *col.*, 1993; Evans y *col.*, 1994; Collins y *col.*, 1994; Mazziotta y *col.*, 1995). Las matrices de conectividad anatómica entre esas áreas correspondientes a dos sujetos humanos fueron calculadas y promediadas. Los elementos de la matriz promediada resultante fueron utilizados como fuerzas de conexión ( $K^{i,n}$ ) para las interacciones entre las áreas. Como se muestra en la Figura 2.3A, esta matriz anatómica es esparcida (del inglés, “sparse”, ver Anexo B) lo cual permite una reducción significativa en el número de parámetros y por lo tanto reduce el costo computacional de la solución de grandes sistemas de EDA como el presentado aquí.



**Figura 2.3** Matrices de conectividad utilizadas para acoplar las áreas cerebrales. A) Matriz de conectividad anatómica promedio estimada a partir de datos de IRMD de dos sujetos. La matriz contiene las fuerzas de conexión entre 71 áreas cerebrales. Estas áreas fueron segmentadas usando el Atlas Probabilístico desarrollado por el Instituto Neurológico de Montreal. Los valores están normalizados entre 0 y 1. B) Matriz aleatoria calculada con la misma densidad de conexiones que la de la matriz de conectividad en A).

Las condiciones iniciales fueron fijadas a cero en todas las simulaciones y se utilizó un paso de integración de 5 ms. Los primeros 100 puntos de las señales simuladas fueron eliminados para evitar transientes. La entrada  $p(t)$  fue un proceso Gaussiano con media 10000 y desviación estándar de 1000 pulsos por segundo. Esta elección de un proceso Gaussiano está motivada por mediciones a nivel mesoscópico del ruido en el sistema olfatorio (Freeman, 2000). Los valores del resto de los parámetros del modelo fueron escogidos de forma que variaran en el espacio, con valores tomados de una distribución uniforme en el intervalo entre un 5% por debajo y por encima de los valores estándares reportados en el Anexo C. Esta elección fue motivada por el deseo de reproducir las inhomogeneidades del tejido cortical. Por ejemplo, la corteza motora

tiene una menor densidad de neuronas que las cortezas sensoriales. Incluso, dentro de una región cerebral el grosor cortical y las densidades neuronales varían considerablemente (Abeles, 1991). Sin embargo, a pesar de estas diferencias se cree que todas las regiones corticales procesan localmente la información de acuerdo a los mismos principios.

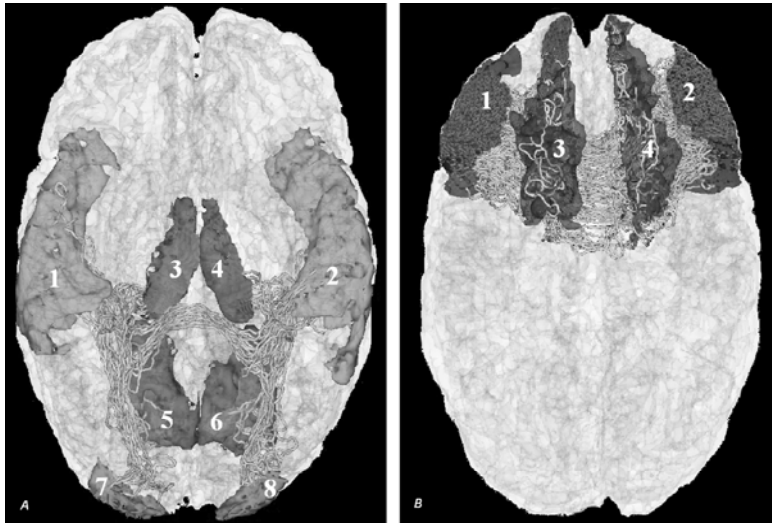
Los valores de los parámetros también dependen del tamaño del voxel. Sin embargo, debido a que es difícil establecer la naturaleza exacta de esta dependencia, en esta tesis se seleccionó un rango plausible de variación de los valores de los parámetros (Anexo C) basándose en estudios previos de modelación (Lopes da Silva y *col.*, 1974; Zetterberg y *col.*, 1978; Jansen y Rit, 1995; David y Friston, 2003). Los valores de los parámetros utilizados en trabajos anteriores y los introducidos por primera vez en esta tesis fueron entonces ajustados de forma que el modelo pudiera reproducir los diferentes ritmos observados en el EEG humano.

En todas las simulaciones, el espacio de los generadores consistió en una rejilla regular tridimensional representando los posibles generadores del EEG dentro del cerebro, mientras que el espacio de las mediciones fue definido por el arreglo de los sensores que registran el EEG. En el presente trabajo, 41850 puntos (definiendo voxels de tamaño  $4.25mm \times 4.25mm \times 4.25mm$ ) y un arreglo de 120 electrodos es ubicado en el atlas de probabilidad. Adicionalmente, la rejilla tridimensional es recortada por la material gris, la cual contiene las 71 áreas cerebrales segmentadas (quedando 18905 puntos). La posición de los electrodos fue determinada mediante la extensión y el refinamiento del sistema estándar 10/20 (FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz and Pz). El modelo de la cabeza construido de este modo

nos permite calcular fácilmente la matriz del “Campo Guía” eléctrico (Riera, 1999) que relaciona la densidad de corriente dentro del cerebro con el voltaje medido en los sensores.

### **2.7.2 Generación del ritmo alfa.**

Datos experimentales de IRMf así como soluciones del problema inverso del EEG muestran que los generadores de los diferentes ritmos cerebrales no están localizados en las mismas áreas corticales (Goldman y *col.*, 2002; Martínez-Montes y *col.*, 2004). En el caso del ritmo alfa, se ha demostrado que los incrementos en la potencia del espectro están correlacionados con decrecimientos de la señal de IRMf en múltiples regiones de las cortezas occipital, temporal superior, frontal inferior, y cingulada y con incrementos en el tálamo y la ínsula (Goldman y *col.*, 2002). En esta tesis, estas regiones fueron segmentadas y subdivididas en 12 áreas anatómicas seleccionadas (Anexo D) del atlas probabilístico y adicionalmente subdivididas basándose en su ubicación en los hemisferios (izquierdo o derecho). Una visualización ilustrativa de algunas de estas regiones con los correspondientes tractos estimados a partir de IRMD se muestra en la Figura 2.4A.



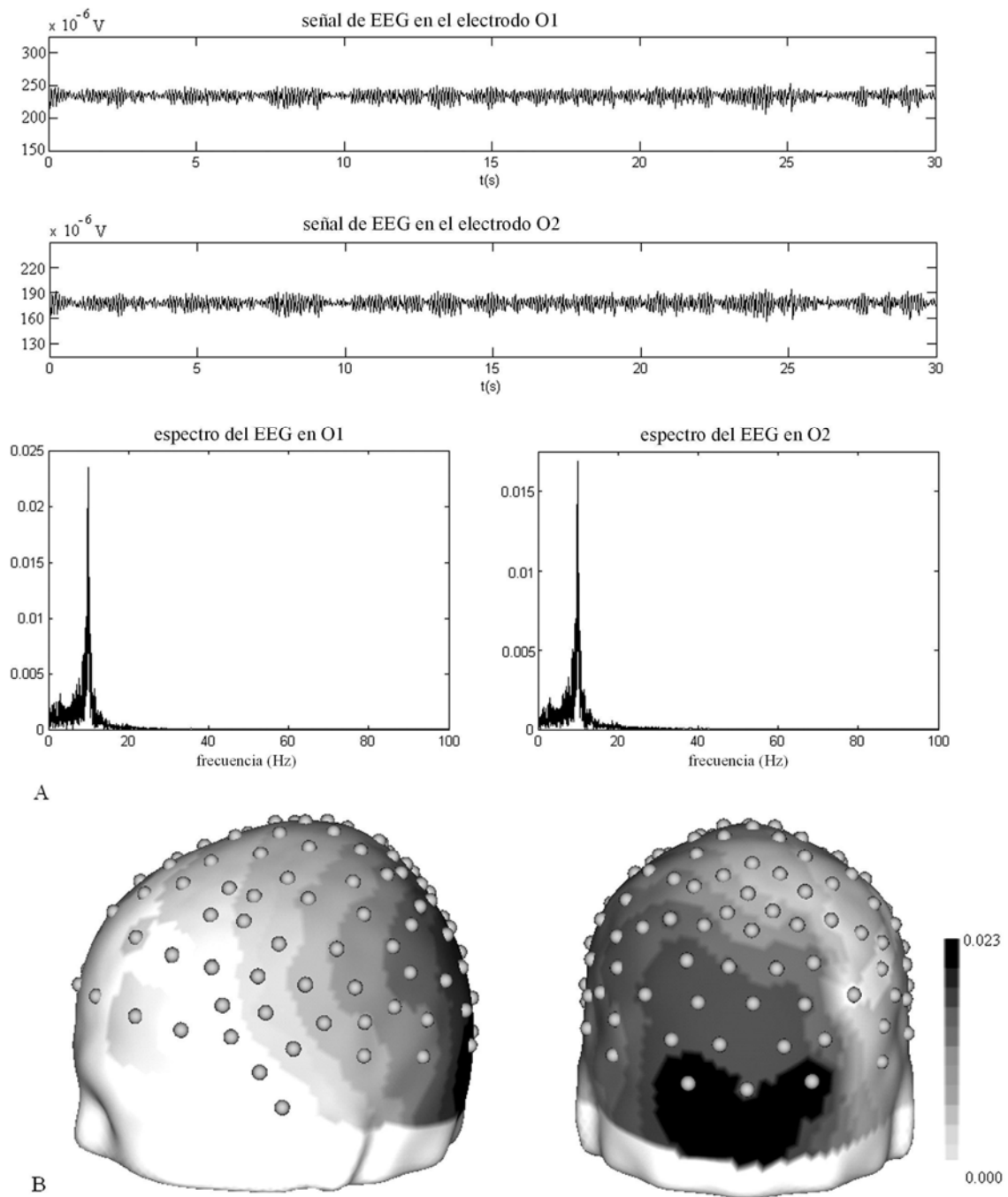
**Figura 2.4** Visualización de los tractos de fibras nerviosas conectando algunas de las regiones cerebrales usadas en las simulaciones. Los tractos fueron estimados a partir de datos de IRMD utilizando el método propuesto por Iturria y col. (2007). A) ritmo alfa: giro temporal superior izquierdo y derecho (1 y 2), tálamo izquierdo y derecho (3 y 4); giro occipitotemporal medial izquierdo y derecho (5 y 6); polos occipitales izquierdo y derecho (7 y 8). B) Ritmos beta, gamma, delta y theta: giro superior frontal izquierdo y derecho (1 y 2); giro inferior frontal izquierdo y derecho (3 y 4).

Las 24 regiones cerebrales definidas de esta manera, junto con sus correspondientes valores de conectividad anatómica fueron utilizadas en nuestro modelo para generar actividad alfa. Los resultados se muestran en la Figura 2.5. La dinámica temporal y la potencia del espectro de la señal en los electrodos donde se registra la máxima amplitud (O1 y O2) muestran una concordancia razonable con señales de EEG observadas experimentalmente (Figura 2.5A). La amplitud de la señal varía entre 30 y 50  $\mu V$  para ambos electrodos, y el máximo del espectro fue ubicado en 9.98 Hz para el electrodo O1 y en 9.90 Hz para el electrodo O2. Estos valores están en el rango de los observados en registros reales. Otras propiedades cualitativas como la modulación

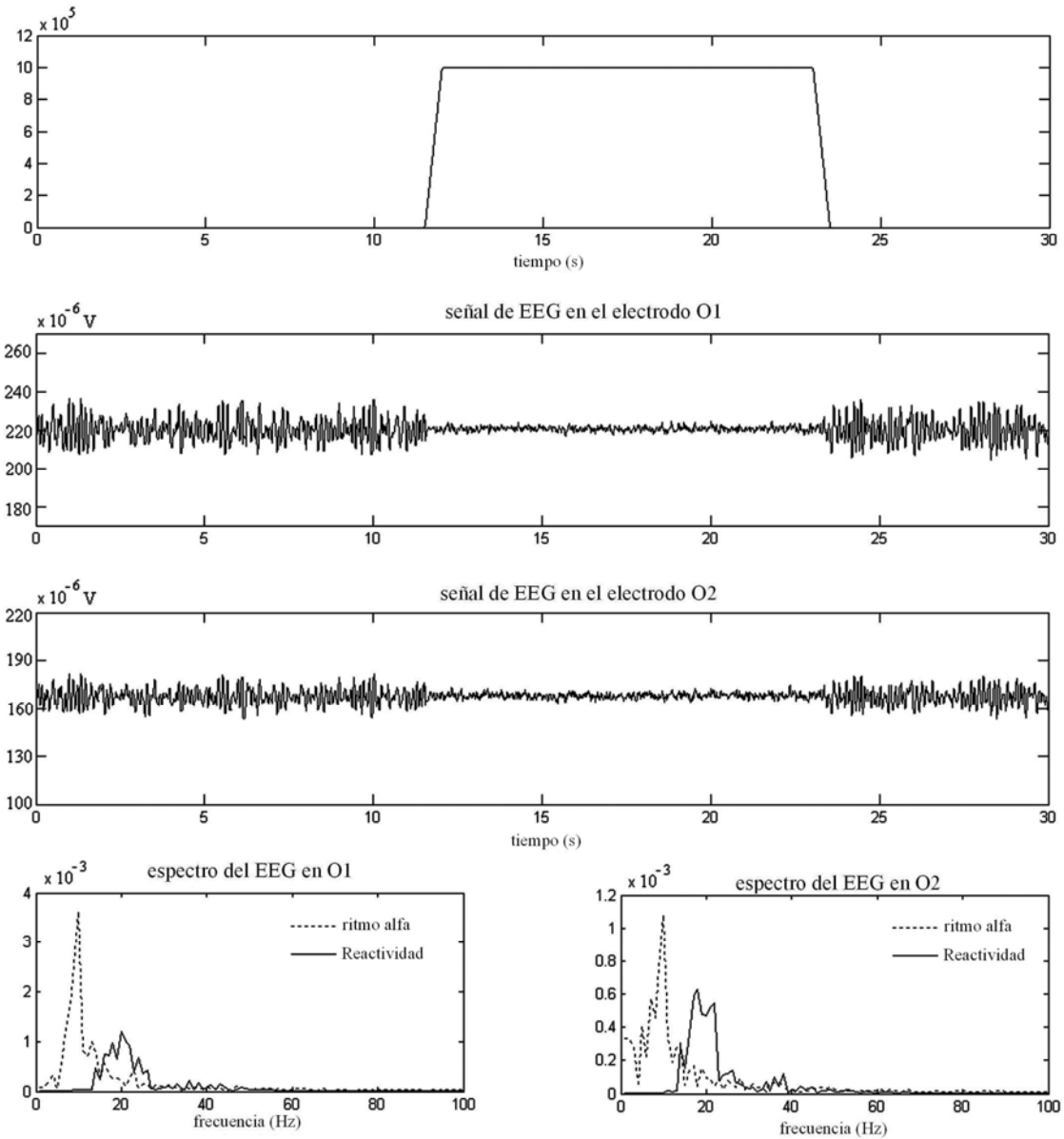


característica del ritmo alfa (conocida en inglés como “waxing and waning”), así como la simetría inter-hemisférica son también observadas. En relación con la distribución topográfica de la actividad, la Figura 2.5B muestra que el EEG simulado es máximo en las regiones occipitales y disminuye en amplitud hacia las regiones frontales, lo cual también ha sido descrito para el ritmo alfa.

La influencia de una entrada externa (estímulo) en la actividad alfa fue estudiada también mediante simulaciones. Los resultados se muestran en la Figura 2.6. Se conoce que el ritmo alfa es bloqueado temporalmente por un influjo de luz (ojos abiertos) y es denominado reactividad. El grado de reactividad varía, es decir el ritmo alfa puede ser bloqueado o atenuado con reducción de voltaje (Niedermeyer y Lopes da Silva, 1987). En las simulaciones mostradas en la Figura 2.6, una entrada trapezoidal representando estimulación visual por 12 segundos y amplitud de  $10^6$  pulsos por segundo fue aplicada en el tálamo. Como se muestra en la Figura, el efecto de esta entrada, fue atenuar la señal de EEG y desplazar el espectro hacia las altas frecuencias, con una reducción en la amplitud lo cual también se observa en tests de reactividad reales.



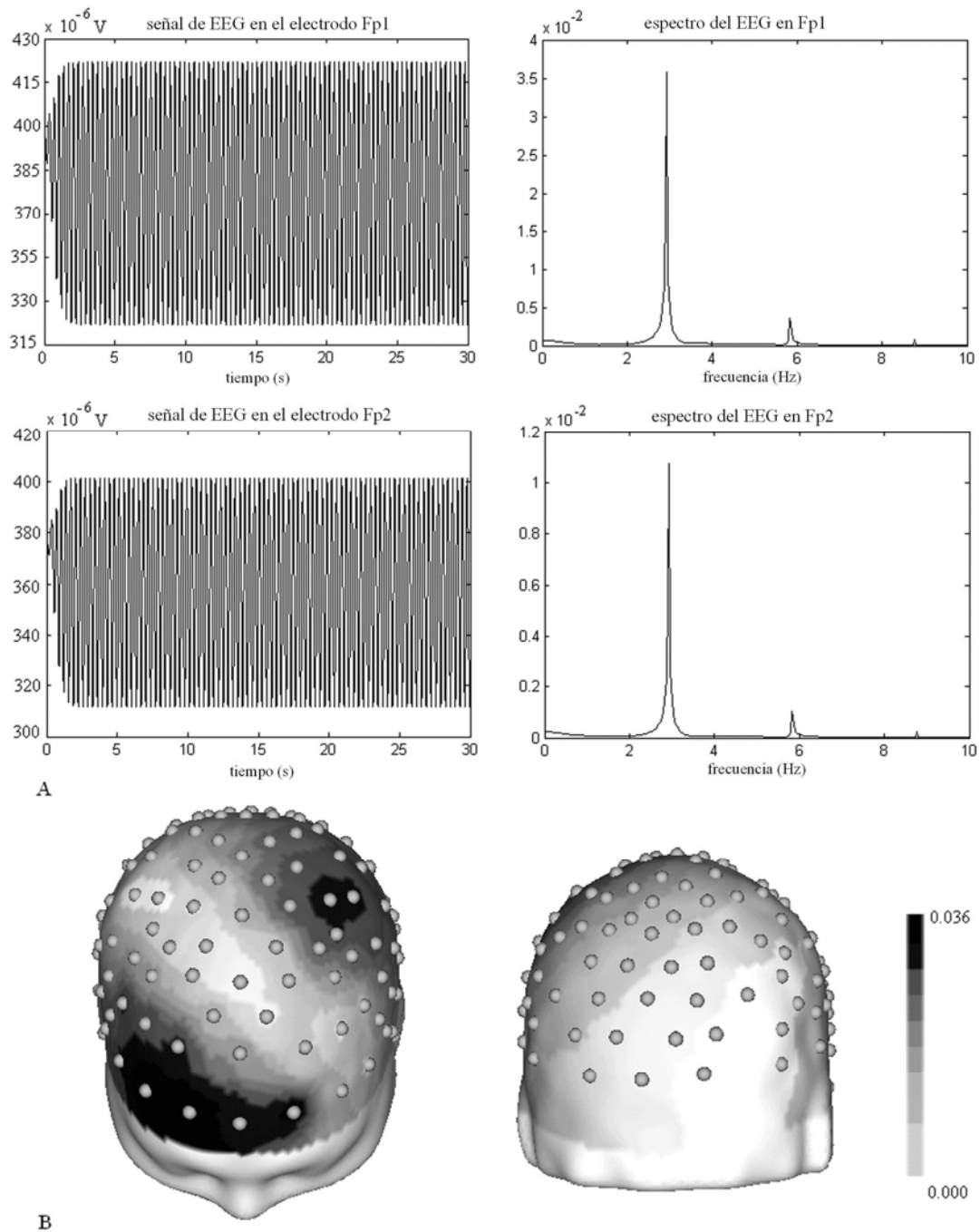
**Figura 2.5** Simulación del ritmo alfa (8-12 Hz). A) Dinámica temporal y espectro de la señal en los electrodos O1 y O2. B) Distribución topográfica de la potencia del ritmo alfa en la superficie del cuero cabelludo. La distribución espacial del sistema de 120 electrodos usados en la simulación se muestra también.



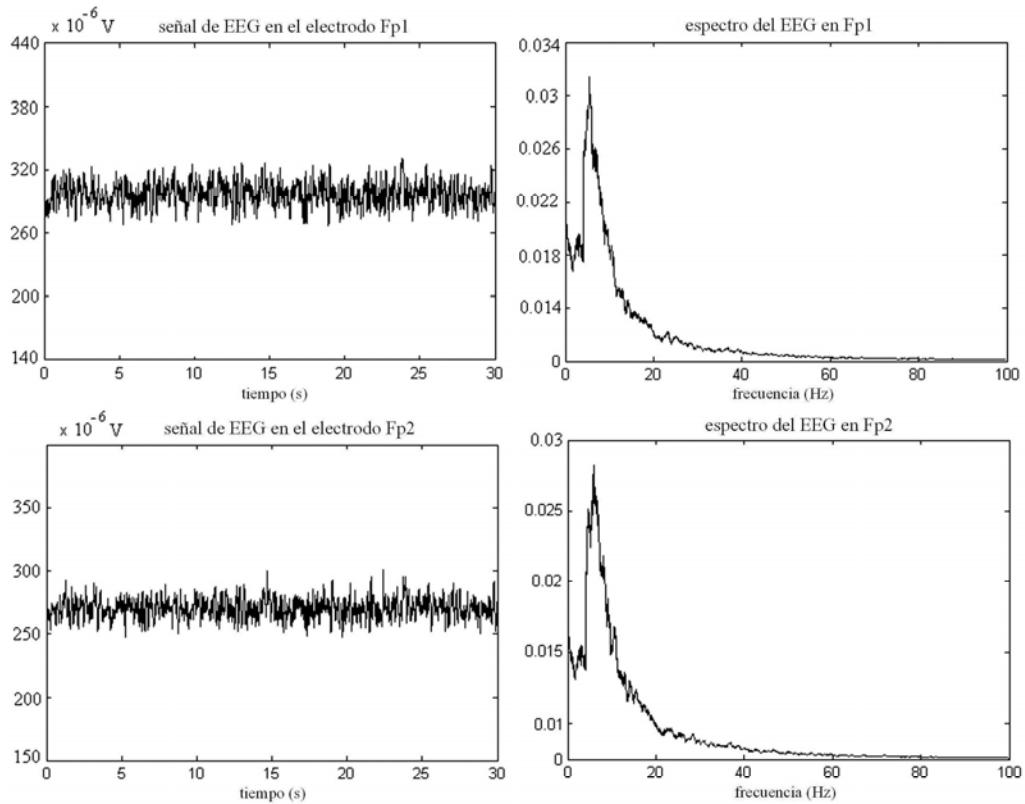
**Figura 2.6** Simulación de un test de reactividad. Una entrada trapezoidal de 12 s de duración y amplitud de  $10^6$  pulsos por segundo se utiliza para simular un estímulo visual al nivel del tálamo. El sistema responde con una reducción significativa en las amplitudes de la señal y del pico del espectro para el ritmo alfa, así como en un corrimiento del espectro hacia frecuencias más altas.

### **2.7.3 Generación de los ritmos delta, theta, beta y gamma**

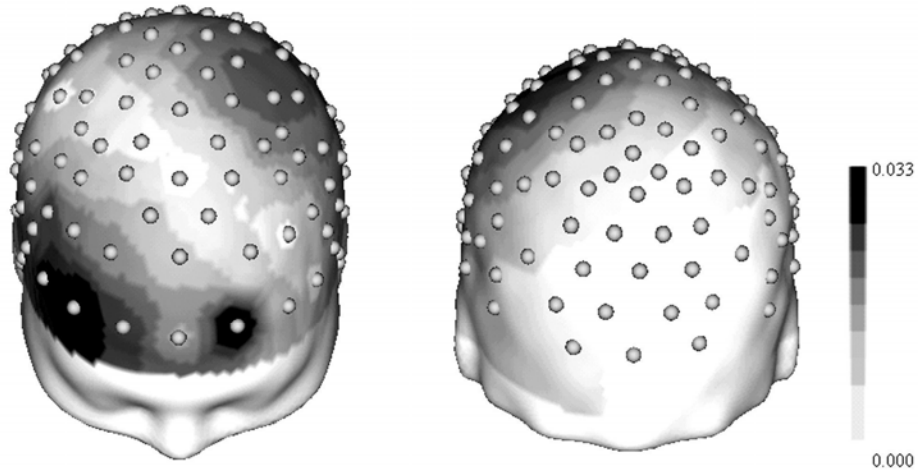
Para la simulación de los ritmos delta, theta, beta y gamma, 7 regiones cerebrales (ver Anexo D) fueron seleccionadas y subdivididas basándose en su ubicación hemisférica (izquierda o derecha) para un total de 14 áreas cerebrales. Algunas de estas áreas, con sus correspondientes tractos conectándolas, se muestran en la Figura 2.4B. En estos estudios, 30 segundos de EEG fueron simulados para cada ritmo. Las Figuras 2.7, 2.8, 2.9 y 2.10 muestran la dinámica temporal y el espectro de la señal obtenida en los electrodos Fp1 y Fp2 para las simulaciones de los ritmos delta, theta, beta y gamma respectivamente. Las amplitudes y las bandas de frecuencia obtenidas se encuentran dentro del rango observado en los experimentos. Note la asimetría inter-hemisférica en la frecuencia del pico del ritmo beta, lo cual se obtiene también en datos reales (el máximo del espectro está ubicado en los 18.46 Hz para el electrodo Fp1 y en 16.76 Hz) para el electrodo Fp2. El resto de los ritmos simulados no muestran una asimetría significativa. Finalmente, nótese que la potencia del espectro es máxima en las áreas frontales y alcanza amplitudes mínimas en los electrodos occipitales.



**Figura 2.7** Simulación del ritmo delta (1-4 Hz). A) Dinámica temporal y espectro de la señal en los electrodos Fp1 y Fp2. B) Distribución topográfica de la potencia del ritmo delta en la superficie del cuero cabelludo. La distribución espacial del sistema de 120 electrodos usados en la simulación se muestra también.

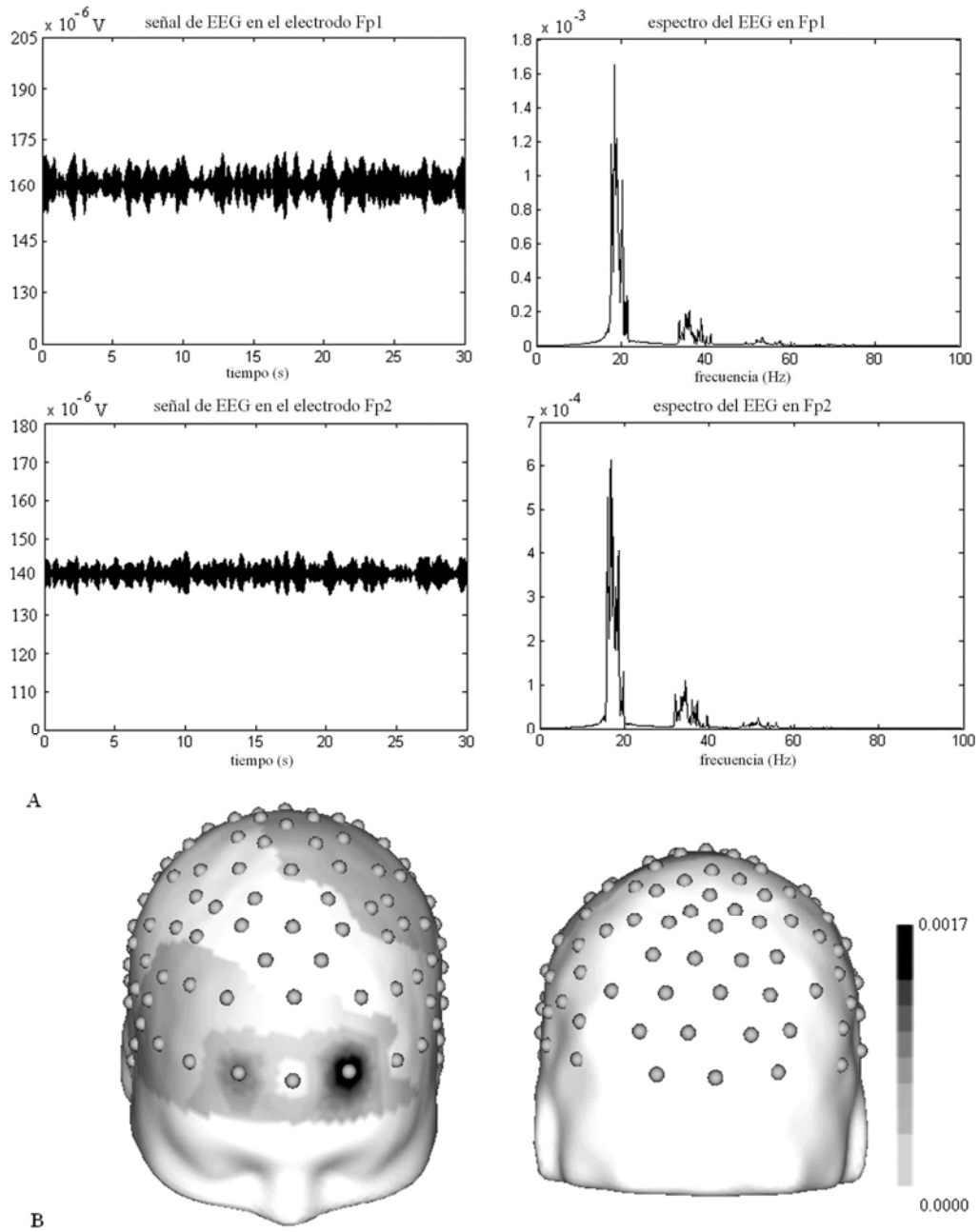


A

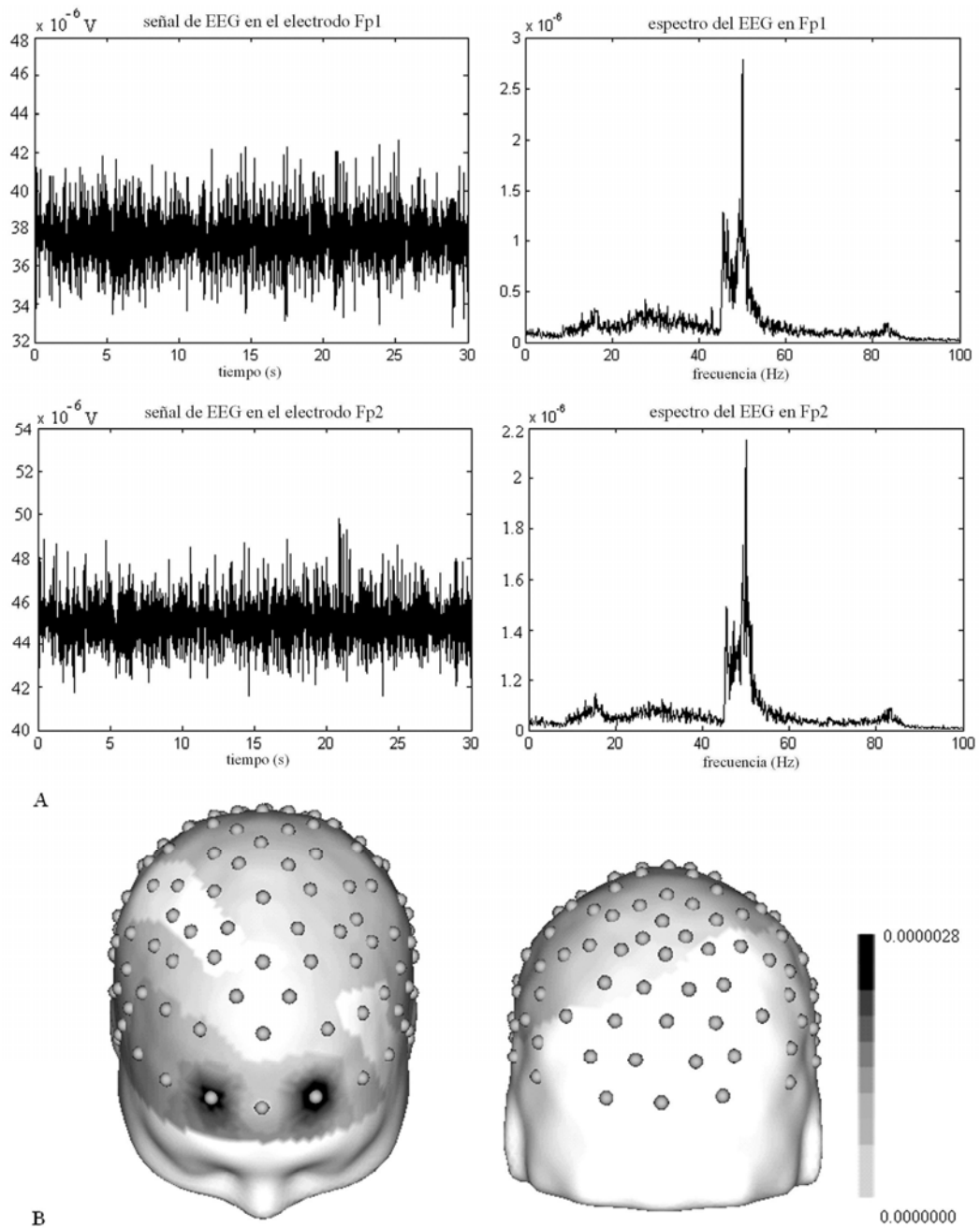


B

**Figura 2.8** Simulación del ritmo theta (4-8 Hz). A) Dinámica temporal y espectro de la señal en los electrodos Fp1 y Fp2. B) Distribución topográfica de la potencia del ritmo theta en la superficie del cuero cabelludo. La distribución espacial del sistema de 120 electrodos usados en la simulación se muestra también.



**Figura 2.9** Simulación del ritmo beta (12-30 Hz). A) Dinámica temporal y espectro de la señal en los electrodos Fp1 y Fp2. B) Distribución topográfica de la potencia del ritmo beta en la superficie del cuero cabelludo. La distribución espacial del sistema de 120 electrodos usados en la simulación se muestra también.



**Figura 2.10** Simulación del ritmo gamma (30-70 Hz). A) Dinámica temporal y espectro de la señal en los electrodos Fp1 y Fp2. B) Distribución topográfica de la potencia del ritmo gamma en la superficie del cuero cabelludo. La distribución espacial del sistema de 120 electrodos usados en la simulación se muestra también.

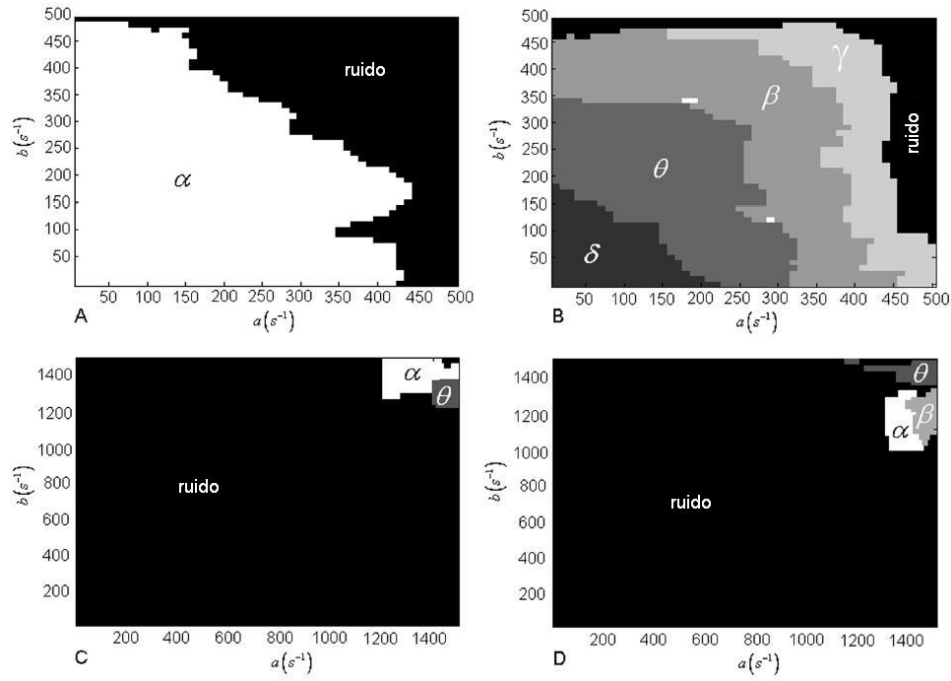


#### **2.7.4 Influencia de los parámetros del modelo en la generación de los ritmos de EEG**

Los valores de los parámetros mostrados en el Anexo C indican que mediante el incremento de  $c_1$  (y por tanto de  $c_2$ ,  $c_3$  y  $c_4$ ), manteniendo constantes los otros parámetros, el espectro del EEG se desplaza desde las bandas beta hacia las gamma. Por otra parte, manteniendo  $c_1$  constante, se puede ir del ritmo delta al theta incrementando los parámetros asociados con las constantes de tiempo. Sin embargo, debido a que hay 32 parámetros en el modelo (excluyendo los valores de la matriz de conectividad) es difícil estudiar la influencia de cada uno de ellos en la salida del modelo. Los parámetros mostrados en el Anexo C no son los únicos capaces de reproducir los ritmos cerebrales. Los modelos de masas neuronales son capaces de generar el mismo ritmo cerebral con diferentes conjuntos de valores de los parámetros como fue mostrado por David y Friston (2003), los cuales variaron las constantes de tiempo excitatoria e inhibitoria y obtuvieron regiones del espacio de los parámetros para las cuales se obtiene el mismo ritmo.

En esta subsección, desarrollamos análisis similares para los parámetros  $a$  y  $b$ . En el primer conjunto de simulaciones, las áreas involucradas en la simulación del ritmo alfa, fueron seleccionadas y los parámetros  $a$  y  $b$  fueron variados desde  $10 s^{-1}$  hasta  $500 s^{-1}$ , con un paso de  $10 s^{-1}$ , y se miró el ritmo resultante. El resto de los parámetros se mantuvieron constantes con los valores dados en el Anexo C para el ritmo alfa. Los resultados se muestran en la Figura 2.11A. Dos regiones se obtienen dependiendo de

los valores de los parámetros, una correspondiendo al ritmo alfa y la otra correspondiendo a una actividad no rítmica o ruido que se define por su espectro plano.



**Figura 2.11** Ritmos obtenidos al variar los parámetros  $a$  y  $b$ . A) Las áreas cerebrales escogidas fueron las usadas previamente en la simulación del ritmo alfa. Se obtienen dos regiones, una para el ritmo alfa y otra para el ruido. B) Las áreas seleccionadas fueron las escogidas previamente para las simulaciones de los ritmos delta, theta, beta y gamma. Se obtuvieron varias regiones, una para cada ritmo y una para el ruido. Sin embargo para tres pares de valores  $(b,a)$  se obtuvo ritmo alfa (en color blanco). C) Se seleccionaron las mismas áreas que en A) pero con valores extraídos de la matriz aleatoria de la Figura 3B. D) Las mismas áreas que en B) pero con valores extraídos de la matriz aleatoria. Para valores fisiológicos muy grandes que no son realistas de  $(b,a)$  aparecen diversos ritmos.

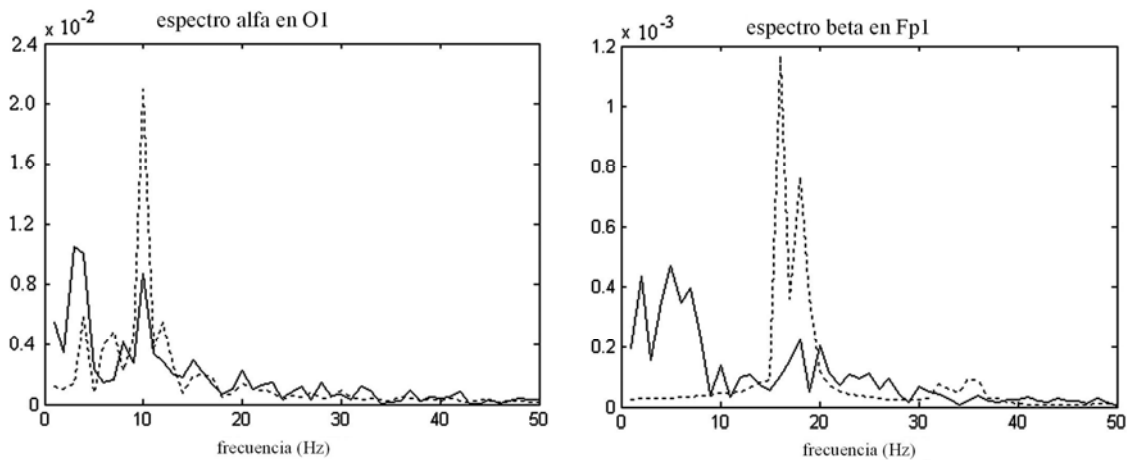
En el segundo estudio, los parámetros  $a$  y  $b$  variaron entre  $10 s^{-1}$  y  $500 s^{-1}$ , con un paso de  $10 s^{-1}$  pero las áreas seleccionadas fueron las involucradas en la generación de los

ritmos delta, theta, beta y gamma. Al igual que en el caso previo, el resto de los parámetros se mantuvieron constantes con los valores mostrados en el Anexo C para el ritmo beta. El diagrama de fase correspondiente se muestra en la Figura 2.11B. Como se puede observar, cinco fases diferentes se obtienen correspondientes a los ritmos delta, theta, beta y gamma, y al ruido. Sin embargo, el ritmo alfa (puntos blancos en la Figura 2.11B) también se obtuvo para tres pares de valores  $(b, a)$ :  $(340, 180)$ ,  $(340, 190)$ ,  $(120, 280)$ . Variando los valores de  $a$  y/o  $b$  el sistema atraviesa transiciones de fase que permiten que el mismo modelo genere los diferentes ritmos del EEG. Nótese además, que en ambas simulaciones para altos valores de  $a$  y/o  $b$  se obtiene ruido, lo cual corresponde a procesos que decaen muy rápido y que ocurren por tanto a frecuencias muy altas (no fisiológicas).

Como se mencionó anteriormente, uno de los principales objetivos de este capítulo es la validación del uso de la información de la matriz de conectividad anatómica, obtenida a partir de datos de IRMD, para modelar las fuerzas de las CLA empleadas para acoplar modelos de masas que representan áreas corticales, y la capacidad de este modelo de generar los diferentes ritmos cerebrales. Hasta ahora, ha sido demostrado que el modelo es capaz de generar los ritmos delta, theta, alpha, beta y gamma en un amplio rango de valores de los parámetros. Sin embargo, aún queda una pregunta importante: ¿Cuán necesario es el uso de los valores reales de la matriz de conectividad? En otras palabras, ¿no sería posible generar los ritmos cerebrales con una matriz de conectividad diferente?. Para responder esta pregunta los dos conjuntos de simulaciones descritos previamente fueron replicados pero en este caso, la matriz de conectividad aleatoria mostrada en la Figura 2.3B fue utilizada para acoplar las áreas

cerebrales involucradas en las simulaciones. Esta matriz aleatoria fue generada con la misma densidad de conexiones que la matriz de conectividad real. Los resultados se muestran en las Figuras 2.11C y 2.11D. Como se puede observar ningún ritmo surge para el rango de valores  $(b, a)$  desde  $10 s^{-1}$  hasta  $500 s^{-1}$  en estos casos. Solo para valores extremadamente altos y no fisiológicos (correspondientes a constantes de tiempo menores de 1ms) se obtienen algunos ritmos.

Otro caso interesante es analizar el impacto que tiene disminuir las fuerzas de conexión. Con este propósito, se disminuyeron los valores de la matriz de conectividad anatómica en un 50% y el parámetro  $c_1$  fue reducido a  $c_1 = 50$  para los casos de los modelos de generación de los ritmos alfa y beta. Los resultados se muestran en la Figura 2.12. Para ambos ritmos, alfa y beta, el pico de máxima amplitud en el espectro se reduce mientras que las bandas delta y theta se acentuaron.



**Figura 2.12** Efecto de la reducción de los parámetros de conectividad en la simulación de los ritmos alfa y beta. En líneas discontinuas están ploteadas las señales obtenidas cuando se utilizan los valores estándares, y en líneas continuas cuando los parámetros se reducen.

## 2.8 Discusión

En este capítulo se generalizaron modelos de masas neuronales anteriores (Lopes da Silva y *col.*, 1974; Zetterberg y *col.*, 1978; Jansen y Rit, 1995) para describir tanto las interacciones intra-voxel como las interacciones entre voxels de una misma área (conexiones de corto alcance) y de áreas diferentes (conexiones de largo alcance). El tálamo fue también modelado y acoplado a las áreas corticales, obteniéndose de esta forma un modelo tálamo-cortical. La información anatómica obtenida a partir de datos de IRMD fue introducida para restringir las conexiones entre áreas. Esto nos permitió acoplar múltiples áreas cerebrales con valores reales de conectividad anatómica y estudiar los ritmos cerebrales resultantes de esta interacción. Calculando la despolarización promedio de las células piramidales en cada voxel, y conociendo la matriz del “Campo Guía”, que caracteriza la distribución espacial del campo electromagnético en el cerebro, se obtuvieron las señales de voltajes que se registran en los electrodos ubicados en el cuero cabelludo.

Se llevaron a cabo diversas simulaciones con el objetivo de validar el modelo. Los parámetros ajustados en cada simulación fueron las constantes de conectividad entre las poblaciones de un voxel y los retardos en las conexiones eferentes. La dinámica temporal y el espectro del EEG humano fueron reproducidos por el modelo. Adicionalmente, los ritmos del EEG se obtuvieron en las ubicaciones espaciales correctas. En el caso del ritmo alfa la actividad fue máxima en los electrodos occipitales, disminuyendo hacia los electrodos frontales. Los ritmos delta, theta, beta y gamma fueron máximos en los electrodos frontales.

Por otro lado, en la práctica clínica ningún registro de EEG está completo sin un test de reactividad. Por esa razón se realizó una simulación de este test, encontrando que el efecto de la estimulación fue desplazar el espectro hacia las altas frecuencias junto a una reducción en amplitud, lo cual está de acuerdo con los resultados que se obtienen en registros de sujetos sanos.

Otro resultado importante que se obtuvo fue que para valores fisiológicos plausibles de los parámetros  $a$  y  $b$  no se obtienen ritmos si se utiliza una matriz de conectividad no realista.

Finalmente, el modelo se utilizó para estudiar el efecto que produce la reducción de todos los parámetros de conectividad, obteniéndose un incremento de la energía en las bandas delta y theta del espectro junto con un decrecimiento de los picos alfa y beta. Es interesante notar que esta disminución de la actividad oscilatoria es una anormalidad funcional prominente que ha sido reportada en estudios de EEG en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Coben y *col.*, 1983; Pentilla y *col.*, 1993; Berendse y *col.*, 2000). Por otra parte se ha encontrado que los pacientes con Alzheimer muestran lo que se ha denominado síndrome de desconexión cortical progresivo, debido a la pérdida de células piramidales de las capas III y V (Pearson y *col.*, 1985; Morrison y *col.*, 1986). Relacionado con esto, se ha encontrado que el área total del cuerpo calloso se reduce significativamente en pacientes que sufren esta enfermedad. De acuerdo con nuestro modelo, el corrimiento en el espectro del EEG hacia las bajas frecuencias encontrado en los pacientes con Alzheimer puede ser asociado con el síndrome de desconexión cortical reflejado en nuestro modelo mediante el decrecimiento en los parámetros de conectividad.

Como es conocido, los modelos de masas neuronales son simplificaciones de las estructuras cerebrales reales, de forma que para la descripción de un rango más amplio de fenómenos pudiera ser necesaria la utilización de modelos más realistas. Otra limitación de nuestro modelo es que las IRMD no pueden distinguir entre las conexiones aferentes y eferentes, lo cual se refleja en la simetría de la matriz de conectividad obtenida (no obstante, Young (1993) reportó que solo el 15% de todas las conexiones posibles entre 73 áreas del cerebro de los primates son no recíprocas). Finalmente, la validez de los valores de la matriz de conectividad depende de la suposición de que los caminos probabilísticos calculados basándose en la información obtenida de la IRMD reflejan las conexiones reales entre las áreas cerebrales.

# **CAPÍTULO 3**

**MODELACIÓN DEL EFECTO DE LAS  
ACTIVIDADES EXCITATORIAS E INHIBITORIAS  
EN LA GENERACIÓN DE LA SEÑAL BOLD**

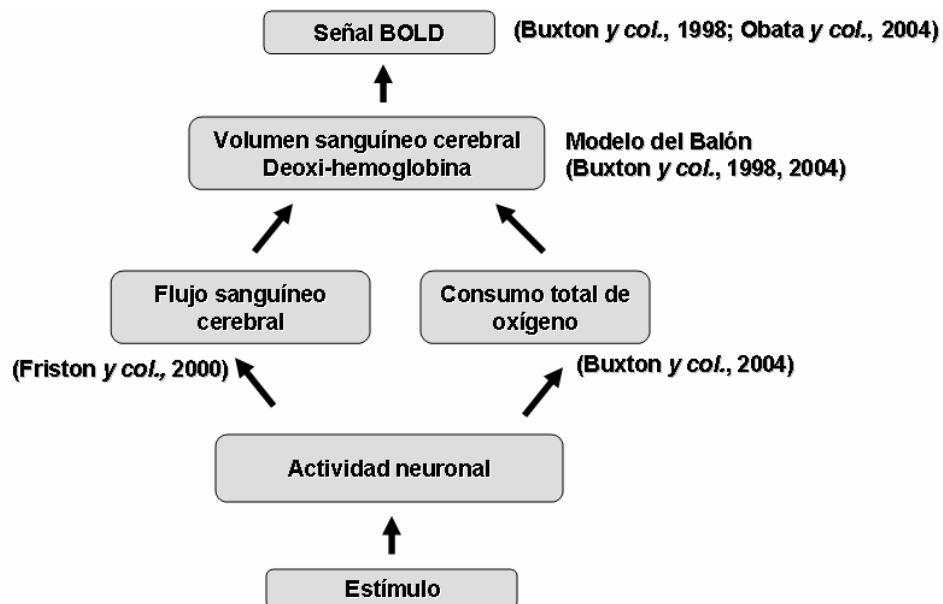


# CAPÍTULO 3

## MODELACIÓN DEL EFECTO DE LAS ACTIVIDADES EXCITATORIAS E INHIBITORIAS EN LA GENERACIÓN DE LA SEÑAL BOLD.

### 3.1 Introducción

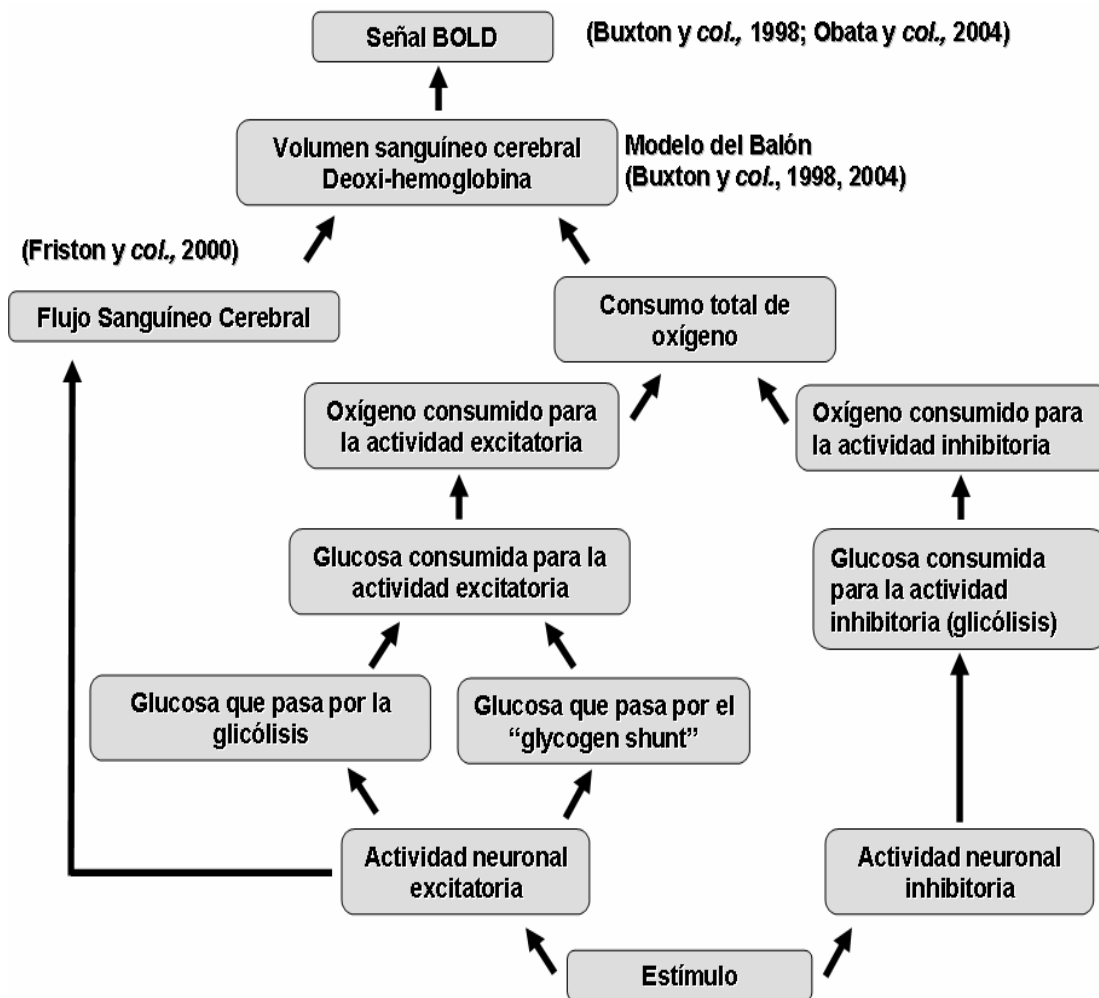
En los últimos años, se han propuestos diversos modelos biofísicos de la generación de la respuesta BOLD. En la Figura 3.1 se muestra un esquema de cómo estos modelos relacionan el estímulo con la señal BOLD producida. Nótese que no se hace diferenciación entre actividad excitatoria e inhibitoria.



*Figura 3.1* Representación gráfica del acoplamiento entre la respuesta BOLD y el estímulo basada en los modelos propuestos anteriormente en la literatura.

Este capítulo se dedica a estudiar el papel que juegan las actividades excitatorias e inhibitorias en la generación de la señal BOLD. Para esto se enfoca en las diferencias entre los mecanismos fisiológicos involucrados en los procesos sinápticos excitatorios e inhibitorios y en cómo estas diferencias se reflejan en la respuesta BOLD. En las próximas secciones se discuten algunos de los hallazgos experimentales más recientes en esta dirección, los cuales inspiran las hipótesis fisiológicas básicas del presente modelo y se utilizan para derivar relaciones cuantitativas entre las variables del modelo.

Un diagrama del modelo metabólico/hemodinámico (MMH) que se propone en esta tesis se muestra en la Figura 3.2. Como se puede observar el modelo propuesto extiende los trabajos anteriores de varias maneras. Primeramente, la actividad neuronal se divide en las contribuciones excitatorias e inhibitorias con el objetivo de estudiar su papel en la generación de la señal BOLD. Segundo, se introduce un modelo neuroenergético que acopla la actividad neuronal, el  $VMC_{Glc}$  y el  $VMCO_2$ . Tercero, se propone un modelo de la relación entre el FSC y la actividad neuronal. Finalmente, estas magnitudes se utilizan para calcular la respuesta BOLD mediante el modelo del Balón (Buxton y *col.*, 1998). En las secciones subsiguientes se exponen los detalles de estas extensiones.



**Figura 3.2** Representación gráfica del modelo que proponemos en este capítulo. El presente modelo combina y extiende modelos previos. Las contribuciones principales están relacionadas con la adición de un modelo metabólico que acople los cambios en la excitación/inhibición con las variaciones en los consumos de glucosa y oxígeno. Esta separación en los dos tipos de actividad neuronal permite la modelación de su contribución relativa a los cambios en FSC y en la respuesta BOLD. En este modelo se asume que el FSC depende solo de la actividad excitatoria y no está acoplado a los consumos de glucosa y oxígeno.

## 3.2 Modelo Metabólico

### 3.2.1 El índice Oxígeno-Glucosa (IOG) como función de la actividad neuronal

Aunque la recogida de la glucosa y su oxidación ocurren en diferentes compartimentos (astrocito y neurona), el balance neuroenergético descrito por la ecuación (1.1) produce un índice oxígeno-glucosa (IOG) dado por la ecuación:

$$IOG = \frac{VMCO_2}{VMC_{Glc}} = 6 \quad (3.1)$$

Sin embargo, los resultados experimentales han mostrado desviaciones de este valor teórico dependiendo del nivel de actividad cerebral. Por ejemplo, en condiciones de reposo, Sokoloff (1991) reportó  $IOG \approx 5.5$ , mientras que Fox y col. (1988) reportaron  $IOG \approx 4.1$ . Sin embargo, este segundo valor está más cercano a los valores encontrados durante ataques epilépticos. Adicionalmente, numerosos estudios con TEP e IRMf en condiciones de estimulación, han confirmado el alto grado de variabilidad del cambio en  $VMC_{Glc}$  en relación a  $VMCO_2$ , conllevando a una reducción en el IOG. Por ejemplo, Fox y Raichle (1986) y Fox y col. (1988) encontraron incrementos en  $VMC_{Glc}$  y FSC de 30-50% durante estimulación visual prolongada, mientras que  $VMCO_2$  se incrementó en solo un 5%. Otro estudio por Ribeiro y col. (1993) concuerda esencialmente con estos resultados y valores similares de IOG pueden ser derivados de Madsen y col. (1995).

Sin embargo, aunque la idea de que un mayor cambio en  $VMC_{Glc}$  con relación a  $VMCO_2$  ha sido confirmada, el grado de diferencia entre estas dos magnitudes fue sobrestimada en los mencionados estudios si se compara con trabajos anteriores y

posteriores. Resultados más recientes han proporcionado evidencia de cambios mayores en  $VMCO_2$  (aunque menores que los cambios en  $VMC_{Glc}$ ) de un 28% (Seitz y Roland, 1992), 25% (Hoge y col., 1999b), 15-25% (Marret y col., 1993), 16% (Davis y col., 1998). En este sentido, Chen y col. (2001) estimaron un límite superior plausible de un 30% para los cambios en  $CMRO_2$  inducidos por estimulación visual, mientras que Chhinna y col. (2001) sugirieron un límite superior de un 60%. Adicionalmente, Newberg y col. (2005) estudiaron los cambio en FSC y  $VMC_{Glc}$  combinando TEP y IRMf, encontrando incrementos moderados en FSC y  $VMC_{Glc}$  de  $28.3 \pm 16\%$  y  $24.4 \pm 18\%$  con considerable variabilidad entre sujetos. Esta idea de la reducción en el IOG está también respaldada por la observación de la acumulación del lactato durante estimulación sensorial (Prichard y col., 1991) sin que se haya reducido el suministro de oxígeno (Ogawa y col., 1992).

Con el objetivo de explicar estas discrepancias Shulman y col. (2001) propusieron un modelo en el cual el flujo de glucosa en el astrocito se divide entre dos procesos, la glucólisis y la “Vía del Glucógeno” (ver Capítulo 1). El modelo de cooperación neurona-astrocito o modelo neurometabólico (Pellerin y Magistretti, 1994) (ver Capítulo 1) requiere que se utilicen 2 ATP (producidos por la glucólisis a partir de 1 glucosa) para remover el glutamato neuronal liberado, produciendo una razón ATP-oxígeno de 2:6 (1:3). Sin embargo la “Vía del Glucógeno” produce solo 1 ATP por glucosa procesada. Por tanto, si una fracción  $x$  de  $VMC_{Glc}$  pasa a través de la “Vía del Glucógeno”, entonces la razón ATP-glucosa disminuye a  $2 - x$ , el  $VMCO_2$  disminuye a  $3(2 - x)VMC_{Glc}$  y se produce un exceso de lactato. Por lo tanto, por cada mol de

glucosa procesada por la “Vía del Glucógeno”,  $2 - x$  moles de lactato son oxidados y  $x$  moles de lactato son transportados a la sangre. Como resultado, el IOG excitatorio disminuye a:

$$IOG|_e = 6 - 3x \quad (3.2)$$

Convenientemente, la “Vía del Glucógeno”, aunque energéticamente menos eficiente que la glucólisis es más rápida en suministrar energía para remover los neurotransmisores durante la actividad neuronal intensa. La fracción de glucosa que sigue este mecanismo se asume que se incrementa con la actividad neuronal. En esta tesis, el modelo (3.2) es adoptado para describir la actividad metabólica asociada con el ciclo del glutamato durante la actividad excitatoria, lo cual se indica mediante el sub-índice  $e$ .

Este mismo mecanismo fue propuesto por Shulman y *col.* (2001) para el ciclo del GABA, el cual es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro humano. Esto se basa en reportes previos que muestran que 10-20% del flujo de glutamato en la corteza cerebral humana era realmente flujo entre GABA y glutamina (Shen y *col.*, 1999). Adicionalmente, Patel y *col.* (2005) estudiaron las contribuciones de los flujos GABAérgicos y glutamatérgicos a la oxidación de la glucosa, y encontraron que las neuronas GABAérgicas son responsables de aproximadamente 20% del flujo total (véase la revisión de Hyder y *col.*, 2006). Sin embargo, otros resultados experimentales no son tan concluyentes acerca de la importancia de la inhibición para el metabolismo cerebral. En el caso de la actividad excitatoria, el mecanismo que acopla la recogida del glutamato por los astrocitos y el subsiguiente consumo de glucosa involucra el incremento del  $Na^+$  intracelular. Chatton y *col.* (2003) estudiaron la respuesta  $Na^+$  al

GABA en los astrocitos del ratón y concluyeron que el GABA no causó ninguna respuesta metabólica consistente con las mediciones de  $Na^+$  y sugirieron que la transmisión sináptica mediada por GABA no contribuye directamente a las imágenes cerebrales basadas en deoxiglucosa. A una conclusión similar llegaron Waldvogel y *col.* (2000), los cuales reportaron que la inhibición de la corteza motora no produjo ninguna respuesta BOLD medible.

En adición a esto, las sinapsis inhibitorias son mucho menos abundantes que las sinapsis excitatorias (sólo 1 de cada diez sinapsis) y están mejor ubicadas (Koos y Tepper, 1999). Finalmente, se requiere menos energía para restaurar los gradientes de  $Cl^-$  en las sinapsis inhibitorias que para restaurar los gradientes de  $Na^+$  en las excitatorias (Attwell y Iadecola, 2002). Esto pudiera sugerir que la inhibición es más eficiente y por tanto consume menos energía que la excitación (Waldvogel y *col.*, 2000). En esta tesis se asume que al contrario del glutamato, no se requiere una vía alternativa para proporcionar rápidamente la energía necesaria para remover el GABA de la hendidura sináptica, de forma tal que el ATP glicolítico es suficiente. Por tanto, para la actividad inhibitoria, el IOG se asume constante e igual al valor teórico:

$$IOG|_i = 6 \quad (3.3)$$

### **3.2.2 Acoplamiento entre el consumo de glucosa y la actividad neuronal.**

Los resultados experimentales de Logothetis (2001) mostraron que la señal BOLD refleja la actividad neuronal relacionada con la entrada y el procesamiento local y no con la salida de un área cerebral. Por tanto, en esta tesis se interpretan las actividades excitatorias ( $u_e$ ) e inhibitorias ( $u_i$ ) como los niveles instantáneos respectivos de

actividad sináptica ( $\eta_e$  y  $\eta_i$ ) dentro del voxel normalizado respecto a los valores en reposo:

$$\begin{aligned} u_e(t) &= \frac{\eta_e(t)}{\eta_e^0} \\ u_i(t) &= \frac{\eta_i(t)}{\eta_i^0} \end{aligned} \quad (3.4)$$

Donde el supra-índice 0 denota los valores en el reposo. Como se dijo anteriormente, la actividad sináptica está asociada con la producción del ATP necesario para el reciclaje de los neurotransmisores. De acuerdo con el modelo de la “Vía del Glucógeno” (Shulman y *col.*, 2001), el ATP resulta de la degradación rápida de las reservas de glucosa/glucógeno en el astrocito, las cuales son restauradas con la glucosa que cruza la barrera hematoencefálica. Este reabastecimiento ocurre a una escala temporal mucho más lenta comparada con la actividad neuronal. Por ejemplo Loiza y *col.* (2004) determinaron que la estimulación del transporte de glucosa causado por la recogida de glutamato se desarrolla completamente dentro de un intervalo de tiempo de 10 segundos. La manera más simple de modelar esta respuesta lenta a eventos más rápidos es mediante un modelo de convolución. Por tanto, en esta tesis se proponen convoluciones lineales con respuestas de impulso  $h_{e,i}(t)$  como modelos para acoplar los cambios en las actividades excitatorias e inhibitorias y los cambios correspondientes en  $VMC_{Glc}|_{e,i}$ :

$$g_{e,i}(t) = g_{e,i}^0 + h_{e,i}(t - \delta_{e,i}) * (u_{e,i}(t) - u_{e,i}^0) \quad (3.5)$$

donde:



$$g_{e,i} = \frac{VMC_{Glc}|_{e,i}}{VMC_{Glc}|_{e,i}^0} \quad (3.6)$$

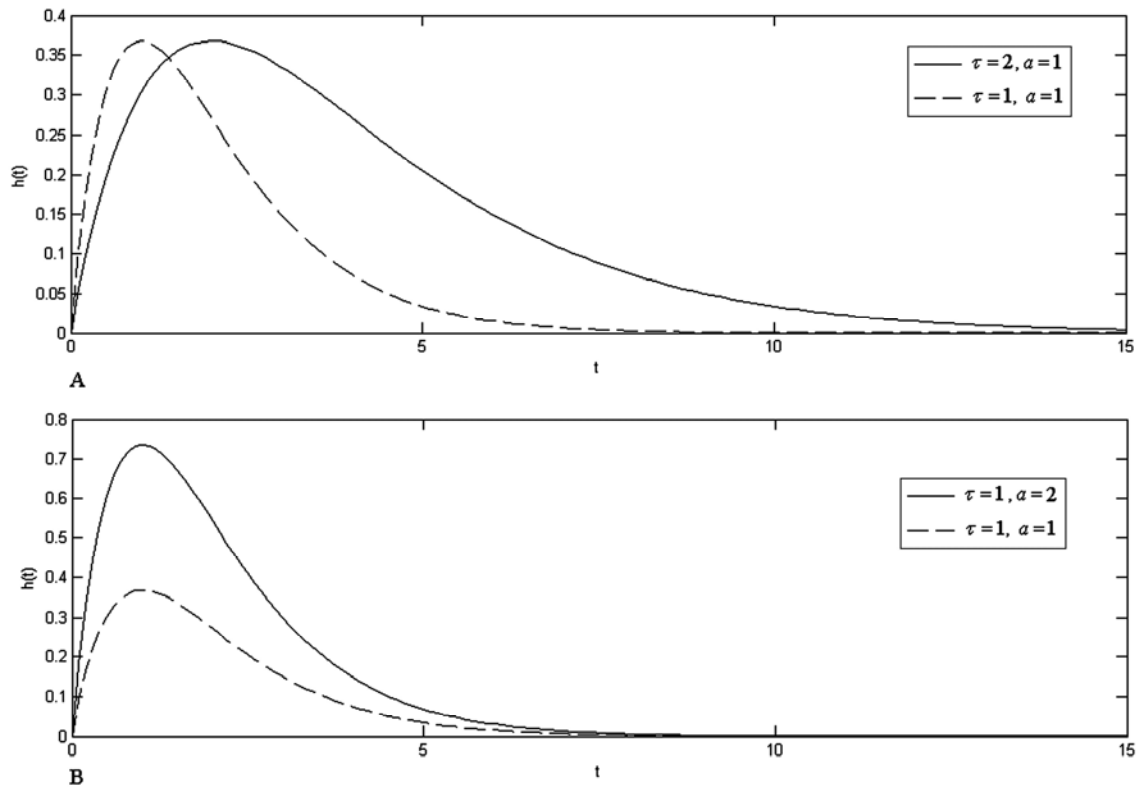
son las velocidades metabólicas cerebrales de glucosa consumida para las actividades excitatorias e inhibitorias, normalizadas con respecto a los valores en el reposo, y el símbolo \* denota la operación de convolución. Los parámetros  $\delta_{e,i}$  modelan el retardo después del estímulo antes de que la respuesta  $VMC_{Glc}|_{e,i}$  comience. Nótese que los incrementos de la actividad neuronal y el consumo de glucosa cerebral están normalizados respecto a los valores en el reposo  $u_{e,i}^0$  y  $g_{e,i}^0$  respectivamente. De las condiciones de reposo  $g_{e,i}^0 = 1$  y  $u_{e,i}^0 = 1$  obtenemos:

$$g_{e,i}(t) = 1 + h_{e,i}(t - \delta_{e,i}) * (u_{e,i}(t) - 1) \quad (3.7)$$

Diferentes formas funcionales pueden ser utilizadas para  $h_{e,i}$  (Buxton y col., 2004). En el presente trabajo se asume la función gamma (Buxton y col., 2004):

$$h_{e,i}(t) = \frac{a_{e,i}}{\tau_{e,i}} t e^{-\frac{t}{\tau_{e,i}}} \quad (3.8)$$

Los parámetros  $a_{e,i}$  y  $\tau_{e,i}$  influyen sobre la amplitud y el ancho de la respuesta impulso, respectivamente. Los cambios en la forma de una  $h(t)$  genérica con respecto a diferentes valores de amplitud y ancho se muestran en la Figura 3.3.



**Figura 3.3** Función de respuesta impulso  $h(t) = \frac{a}{\tau} t e^{-\frac{t}{\tau}}$  para varios valores de los parámetros  $a$  y

$\tau$ . A) La constante de tiempo  $\tau$  controla la subida y la caída de la función de convolución. B) Los cambios en  $a$  provocan variaciones en la amplitud de la función de convolución.

Al igual que en el modelo descrito en el capítulo anterior, expresamos el modelo de convoluciones propuesto en este capítulo en términos de ecuaciones diferenciales. Utilizando la Transformada de Laplace, la ecuación (3.7) puede ser reformulada como:

$$\ddot{g}_{e,i}(t) = \frac{a_{e,i}}{\tau_{e,i}} (u_{e,i}(t - \delta_{e,i}) - 1) - \frac{2}{\tau_{e,i}} \dot{g}_{e,i}(t) - \frac{1}{\tau_{e,i}^2} (g_{e,i}(t) - 1) \quad (3.9)$$

Introduciendo las variables  $s_{e,i}(t)$ , esta expresión es transformada a:

$$\begin{aligned}\dot{g}_{e,i}(t) &= s_{e,i}(t) \\ \dot{s}_{e,i}(t) &= \frac{a_{e,i}}{\tau_{e,i}}(u_{e,i}(t - \delta_{e,i}) - 1) - \frac{2}{\tau_{e,i}}s_{e,i}(t) - \frac{1}{\tau_{e,i}^2}(g_{e,i}(t) - 1)\end{aligned}\quad (3.10)$$

Friston *y col.* (2000) propusieron un modelo similar para el acoplamiento entre el FSC y la actividad neuronal (ver Anexo L) pero usaron diferentes constantes de tiempo. Haciendo una analogía con aquel modelo, las variables  $s_{e,i}(t)$  en (3.10) pueden ser interpretadas como señales que inducen el consumo de glucosa. Experimentos realizados proporcionan justificación fisiológica a esta señal. Sibson *y col.* (1997) y Patel *y col.* (2004) mostraron que en las neuronas glutamatérgicas aproximadamente el 85% de la energía consumida está asociada con ciclo del glutamato entre neuronas y astrocitos. De esta forma,  $s_e(t)$  y  $s_i(t)$  pueden ser en gran medida proporcionales al glutamato y al GABA liberados. De hecho, el incremento en  $N_a^+$  en los astrocitos provocado por el glutamato ha sido identificado como la señal que acopla la actividad sináptica excitatoria con el consumo de glucosa (Bernardinelli *y col.*, 2004). Continuando la analogía, ambos parámetros  $a_{e,i}$  y  $\tau_{e,i}$  determinan la eficacia con la cual la actividad neuronal produce incrementos en la señal de consumo de glucosa, mientras que las constantes de tiempo para el decaimiento (término disipativo) de la señal y para la retroalimentación autoregulatoria (término elástico) del consumo de glucosa depende solo de los parámetros  $\tau_{e,i}$ . El término de retroalimentación pudiera surgir como consecuencia de varios mecanismos regulatorios que controlan el consumo de glucosa como función de la liberación de neurotransmisores en las neuronas. Por ejemplo, es conocido que las condiciones de incremento de la demanda metabólica en

el cerebro están asociadas con incrementos en la adenosina extracelular y existe evidencia experimental que la adenosina modula la neurotransmisión excitatoria y viceversa (Brambilla y *col.*, 2005). Adicionalmente, resultados experimentales han revelado la existencia de una señalización bidireccional entre astrocitos y neuronas (Perea y Araque, 2005). Un ejemplo de esto es la modulación de la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica por los astrocitos, lo cual es mediado por la liberación de glutamato, que tiene receptores en ambos tipos de neuronas, excitatorias e inhibitorias (Volterra y Meldolesi, 2005).

Nótese que en el modelo de Friston y *col.* (2000), existe una mínimo post-estímulo similar a la que se obtiene para la señal BOLD. Aunque en la literatura no se encuentran referencias a ese fenómeno en el caso del consumo de glucosa, el modelo presentado aquí puede ser fácilmente extendido para incluir ese caso mediante el uso de constantes de tiempo diferentes para los términos de decaimiento y retroalimentación.

El consumo total de glucosa normalizado respecto al reposo se calcula como:

$$g(t) = \frac{VMC_{Glc|e} + VMC_{Glc|i}}{VMC_{Glc|e}^0 + VMC_{Glc|i}^0} = \frac{\frac{VMC_{Glc|e}^0}{VMC_{Glc|i}^0} g_e(t) + g_i(t)}{\frac{VMC_{Glc|e}^0}{VMC_{Glc|i}^0} + 1} \quad (3.11)$$

Donde la relación entre las glucosas consumidas para las actividades excitatoria e inhibitoria en el reposo tiene que ser calculada. Esta razón se puede expresar para un voxel como (Anexo K):

$$\frac{CMR_{Glu|e}^0}{CMR_{Glu|i}^0} = \frac{2\gamma}{2 - x_0} \quad (3.12)$$

donde  $x_0$  es la fracción de glucosa que sigue la “Vía del Glucógeno” en el reposo y  $\gamma = \eta_e^0 / \eta_i^0$  es la razón en el reposo de las actividades excitatoria e inhibitoria en el voxel.

Es posible estimar un valor aproximado de  $\gamma$  basándose en ciertas suposiciones fisiológicas. Dado que no hay razón para pensar en una “preferencia” del cerebro para la excitación o la inhibición en ausencia de estímulo, en principio sería razonable asumir que  $\gamma$  sería aproximadamente igual a la razón entre las abundancias de sinapsis excitatorias e inhibitorias, la cual es aproximadamente 9:1 en la corteza cerebral humana (Abeles, 1991). Sin embargo, es conocido que la velocidad de disparos de las neuronas inhibitorias es mayor que la de las neuronas excitatorias. Por ejemplo, Tamura *y col.* (2004) reportaron que las razones de disparos espontáneos de las neuronas excitatorias e inhibitorias en la corteza temporal inferior del macaco es  $4.5 PA/s$  y  $7.4 PA/s$  respectivamente. A partir de estas consideraciones en esta tesis se asume que como promedio la razón entre las actividades sinápticas excitatoria e inhibitoria en el reposo es igual a la abundancia relativa de ambos tipos de sinapsis, multiplicada por la razón de las correspondientes velocidades de disparo. Tomando en cuenta los valores reportados arriba como una primera aproximación se obtiene  $\gamma \approx 5.47$ .

Utilizando las ecuaciones (3.12) y (3.11) se obtiene:

$$g(t) = \frac{\frac{2\gamma}{2-x_0} g_e(t) + g_i(t)}{\frac{2\gamma}{2-x_0} + 1} \quad (3.13)$$

Nótese que el consumo de glucosa total se expresa como el promedio pesado de las contribuciones excitatorias e inhibitorias, donde los pesos son funciones de la razón entre las actividades excitatoria e inhibitoria en el reposo.

### 3.2.3 Acoplamiento entre el consumo de oxígeno y el consumo de glucosa.

En el modelo que se propone en esta tesis se asume que la glucólisis es el único proceso metabólico no oxidativo durante el consumo de glucosa producto de la actividad inhibitoria (ecuación (3.3)). Bajo esta suposición, el consumo de oxígeno normalizado producto de la actividad inhibitoria ( $m_i(t)$ ) se acopla directamente al consumo de glucosa:

$$m_i(t) = g_i(t) \quad (3.14)$$

Por el contrario, para el caso de la actividad excitatoria, el flujo de glucosa en el astrocito se particiona entre la glucólisis y la “Vía del Glucógeno”. En este caso el IOG viene dado por la ecuación (3.2) y consecuentemente el consumo de oxígeno normalizado para la actividad excitatoria ( $m_e(t)$ ) se calcula como:

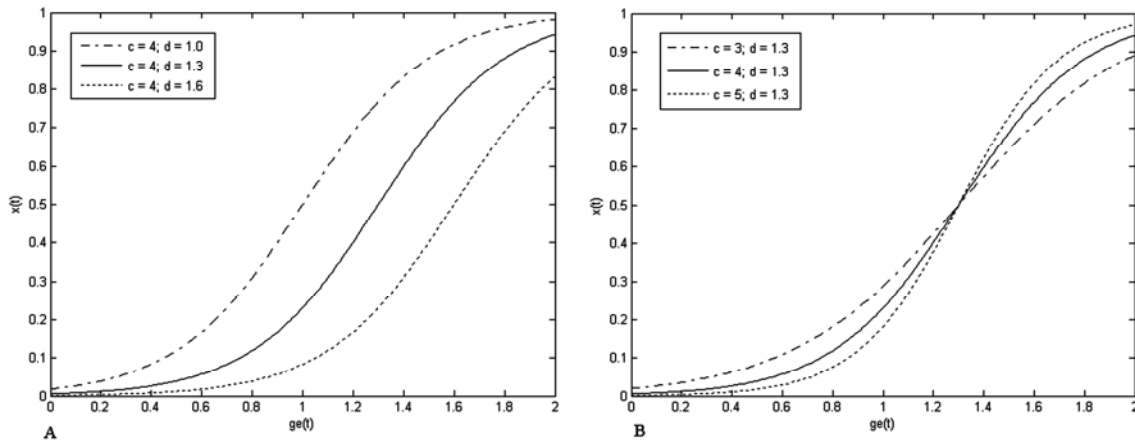
$$m_e(t) = \frac{2-x}{2-x_0} g_e(t) \quad (3.15)$$

Aquí,  $x$  se asume que varía con la actividad neuronal de forma tal que para bajos niveles de  $g_e(t)$  el proceso predominante sea la glucólisis, mientras que la glucogenólisis proporciona ATP para altos niveles de actividad, con el consecuente

incremento del consumo de glucosa para reabastecer las reservas de glucógeno. Actualmente, se cuenta con muy pocos datos experimentales sobre la dependencia entre  $x$  y  $g_e(t)$ . No obstante, una vía simple de modelar esta dependencia tipo umbral entre los dos procesos que compiten es por medio de una función sigmoidal:

$$x = \frac{1}{1 + e^{-c(g_e(t)-d)}} \quad (3.16)$$

Donde los parámetros  $c$  y  $d$  controlan la pendiente y la posición del umbral respectivamente. Ejemplos de esta función para diferentes valores de  $c$  y  $d$  se muestran en la Figura 3.4.



**Figura 3.4** Curva que modela la fracción  $x$  de glucosa que es desviada hacia la “Vía del Glucógeno” como función de la glucosa consumida para la actividad excitatoria  $g_e$ . A) Efecto de cambiar la posición del umbral (parámetro  $d$ ). B) Efecto de cambiar la pendiente (parámetro  $c$ ).

En la Figura 3.4 se puede observar que al variar los valores de  $c$  y  $d$ , un amplio rango de funciones monótonas crecientes pueden ser modeladas (cóncavas, lineales o convexas) dependiendo del rango de variación del consumo de glucosa. Si se evalúa la ecuación (3.16) en las condiciones de reposo se obtiene la relación:

$$c(d-1) = \ln\left(\frac{1}{x_0} - 1\right) \quad (3.17)$$

El consumo de oxígeno total normalizado con respecto al reposo se define como:

$$m(t) = \frac{VMCO_2}{VMCO_2|_0} = \frac{VMCO_2|_e + VMCO_2|_i}{VMCO_2|_e + VMCO_2|_i} \quad (3.18)$$

Sustituyendo, (3.2), (3.3) y (3.12) en (3.18) se obtiene que el consumo total de oxígeno se expresa como un promedio pesado de las contribuciones excitatorias e inhibitorias con pesos que dependen de  $\gamma$ :

$$m(t) = \frac{\gamma m_e(t) + m_i(t)}{\gamma + 1} \quad (3.19)$$

Finalmente, la expresión para el IOG es:

$$IOG = \frac{VMCO_2}{VMC_{Glc}} = \frac{2\gamma(6-3x)g_e + 6(2-x_0)g_i}{2\gamma g_e + (2-x_0)g_i} \quad (3.20)$$

### 3.3 Flujo sanguíneo cerebral

Aunque en la actualidad se carece de un conocimiento completo de los procesos que acoplan la actividad neuronal con los cambios en el FSC, resultados experimentales recientes han arrojado luz en este sentido. Particularmente ha sido sugerido que la inhibición pudiera no estar acoplada a incrementos en el FSC durante la activación cerebral. De acuerdo con Iadecola (2004), los incrementos en el FSC dependen en parte de los incrementos en la activación de enzimas, las cuales dependen de los incrementos de la concentración de calcio intracelular en neuronas y astrocitos. Sin embargo, la probabilidad de apertura de los canales de  $Ca^{2+}$  sensibles al voltaje en las células



piramidales y en las de Purkinje se reduce o incluso desaparece durante la inhibición sináptica por el GABA (Heinemann y Pumain, 1980; Tsay y Yuste, 2004). Como resultado, la concentración del  $Ca^{2+}$  intracelular en las dendritas permanece constante, de forma que no se activan las enzimas que producen vasodilatadores y por tanto no se producen cambios en la vasculatura (Lauritzen, 2005).

Es conocido también que los botones dendríticos reciben la mayoría de las entradas excitatorias en el cerebro y tienen una densidad de canales de  $Ca^{2+}$  varias veces mayor que los tallos dendríticos (Tsay y Yuste, 2004). Al contrario de las células piramidales, las interneuronas tienen pocos botones y el influjo de  $Ca^{2+}$  en las interneuronas pudiera ocurrir a través de receptores permeables a este ión como el AMPA (“ $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid”) o el NMDA (“N-methyl-D-aspartate”) los cuales son insensibles a la inhibición sináptica (Tsay y Yuste, 2004). Esto pudiera explicar por qué los incrementos en el FSC que dependen de la excitación de las interneuronas no son afectados por la inhibición sináptica (Caesar y *col.*, 2003).

Por otro lado, las células piramidales responden bien a entradas de bajas frecuencias, mientras que las interneuronas pueden seguir frecuencias más altas (Tsay y Yuste, 2004; McCormick y *col.*, 1985). Por ejemplo, se ha encontrado (Nielsen y Lauritzen, 2001; Ureshi y *col.*, 2004) que la estimulación de aferencias somatosensoriales evoca respuestas FSC con máximos a frecuencias de estimulación de 3-5 Hz, lo cual es consistente con la idea de que los cambios hemodinámicos se deben a la actividad de las células piramidales (Lauritzen, 2005). Los experimentos han demostrado que en el cerebelo, el GABA no está involucrado en los incrementos del FSC inducidos por la activación (Li y Iadecola, 1994; Mathiesen y *col.*, 1998).

Basados en estos resultados, en esta tesis se utiliza el modelo introducido en Friston y *col.* (2000) (Anexo L) para describir la dinámica del FSC como función de la actividad neuronal, pero con la modificación de que el FSC no está acoplado a la actividad inhibitoria. Esta última suposición pudiera ser relajada mediante la introducción de un acoplamiento entre el FSC y la actividad inhibitoria más débil que el acoplamiento con la excitación. Sin embargo, dado que esto no cambia significativamente los resultados presentados aquí este pequeño efecto fue despreciado. La dinámica del FSC es entonces:

$$\begin{aligned} \dot{f}(t) &= s_f(t) \\ \dot{s}_f(t) &= \varepsilon \left( u_e(t - \delta_f) - 1 \right) - \frac{s_f(t)}{\tau_s} - \frac{f(t) - 1}{\tau_f} \end{aligned} \quad (3.21)$$

donde  $f$  es el flujo sanguíneo normalizado respecto al reposo y  $s_f$ ,  $\varepsilon$ ,  $\tau_s$ ,  $\tau_f$  tienen el mismo significado que en Friston y *col.* (2000). El retardo  $\delta_f$  entre la actividad neuronal y la respuesta de FSC introducido por Buxton y *col.* (2004) también se tiene en cuenta. Nótese que en el modelo está implícita la suposición de que el consumo de energía no incrementa directamente el flujo sanguíneo cerebral (ver Capítulo 1).

### 3.3 Modelo del Balón, ecuación de observación y formulación final del MMH

En la presente tesis, la  $VMCO_2$  y el FSC son acoplados al volumen sanguíneo cerebral  $v$  y al contenido de deoxyhemoglobina  $q$  por medio del modelo del Balón (Buxton y *col.*, 1998, 2004). Véase el Anexo J para una descripción de este modelo.

Resumiendo, el sistema de ecuaciones diferenciales determinista que describe el MMH propuesto en esta tesis es:

$$\begin{aligned}
\dot{g}_e(t) &= s_e(t) \\
\dot{s}_e(t) &= \frac{a_e}{\tau_e} (u_e(t - \delta_e) - 1) - \frac{2}{\tau_e} s_e(t) - \frac{1}{\tau_e^2} (g_e(t) - 1) \\
\dot{g}_i(t) &= s_i(t) \\
\dot{s}_i(t) &= \frac{a_i}{\tau_i} (u_i(t - \delta_i) - 1) - \frac{2}{\tau_i} s_i(t) - \frac{1}{\tau_i^2} (g_i(t) - 1) \\
\dot{f}(t) &= s_f(t) \\
\dot{s}_f(t) &= \varepsilon (u_e(t - \delta_f) - 1) - \frac{s_f(t)}{\tau_s} - \frac{f(t) - 1}{\tau_f} \\
\dot{q}(t) &= \frac{1}{\tau_0(\gamma + 1)} \left( \frac{\gamma}{2 - x_0} \left( 2 - \frac{1}{1 + e^{-c(g_e(t) - d)}} \right) g_e(t) + g_i(t) \right) \\
&\quad - \frac{1}{\tau_0 + \tau} q(t) v^{1/\alpha}(t) - \frac{\tau}{\tau_0(\tau_0 + \tau)} \frac{q(t) f(t)}{v(t)} \\
\dot{v}(t) &= \frac{1}{\tau_0 + \tau} (f(t) - v^{1/\alpha}(t))
\end{aligned} \tag{3.22}$$

Después de resolver este sistema, la señal BOLD es calculada como en Buxton y *col.* (2004):

$$y(t) = V_0 (a_1(1 - q) - a_2(1 - v)) \tag{3.23}$$

Donde  $y(t)$  es la señal BOLD observada,  $V_0$  es la fracción de volumen sanguíneo en el reposo, y los parámetros  $a_1$  y  $a_2$  dependen de parámetros experimentales (Obata y *col.*, 2004).

### 3.4 Resultados

En esta sección se realizan diversas simulaciones con el objetivo de investigar la dinámica temporal de las variables del modelo, así como su sensibilidad a los cambios en los valores de algunos de los parámetros. Como resultado de las simulaciones se

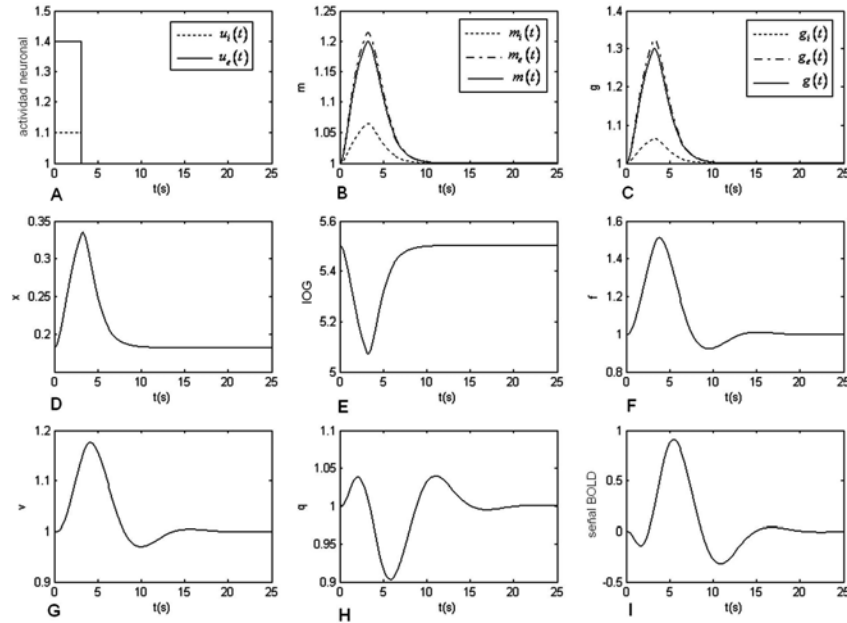
obtuvieron predicciones que o ya han sido reportadas previamente o pueden ser probadas experimentalmente.

Para resolver el sistema (3.22) se emplea el método de Runge-Kuta de 4-5 orden (Dorman y Prince, 1980). En todas las simulaciones, a no ser que se especifique lo contrario, para modelar las actividades neuronales excitatoria e inhibitoria normalizadas, se utilizarán pulsos de 3 segundos de duración e incrementos de 40% y 10% respecto al reposo respectivamente. Estos valores fueron escogidos a partir de los experimentos de Shmuel y *col.* (2006) quienes reportaron estos porcentajes de cambio durante condiciones de estimulación visual. Los valores de los parámetros del modelo utilizados en las simulaciones se muestran en el Anexo E. Los valores de las constantes de tiempo del modelo vascular fueron tomados de Friston y *col.* (2000). El resto de los parámetros fueron ajustados manualmente dentro de valores plausibles fisiológicamente.

#### **3.4.1 Dinámica temporal de las variables del modelo.**

La Figura 3.5 muestra la evolución temporal de todas las variables hemodinámicas y metabólicas así como los cambios en el IOG en respuesta a los estímulos mostrados en el panel A. Como se puede observar de la comparación de los paneles B y C, mientras que el consumo total de glucosa se incrementa en un 30%, un incremento más pequeño de un 12% se obtiene para el consumo total de oxígeno. Nótese que los consumos totales de glucosa y oxígeno muestran una dinámica temporal muy similar a las correspondientes contribuciones excitatorias. Esto se debe a que en las simulaciones

utilizamos  $\gamma = 5$ , lo cual favorece significativamente la excitación (véase las ecuaciones (3.13) y (3.19)).



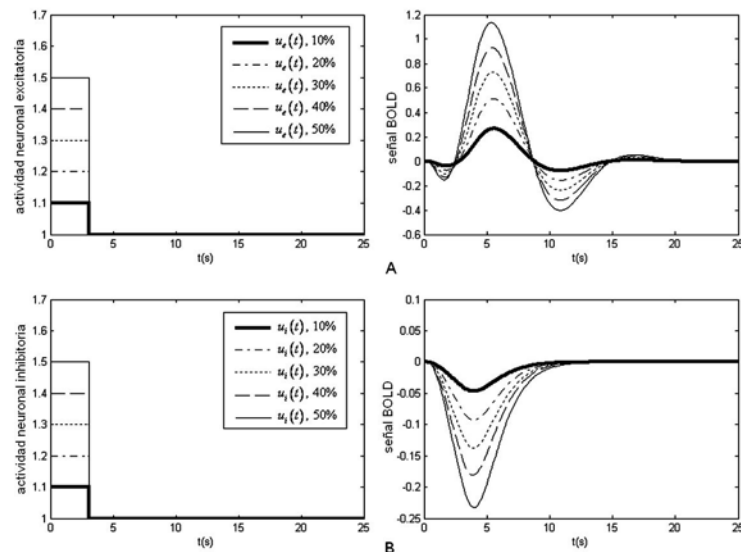
**Figura 3.5** Respuestas de las variables del modelo. A) Pulsos excitatorios e inhibitorios de 3 s de duración e incrementos de amplitud de 40% y 10% con respecto a los valores bases, respectivamente. B) Consumos de oxígeno normalizados respecto al reposo para las actividades excitatorias ( $m_e$ ) inhibitorias ( $m_i$ ) y total ( $m$ ). C) Consumos de glucosa normalizados respecto al reposo para las actividades excitatorias ( $g_e$ ) inhibitorias ( $g_i$ ) y total ( $g$ ). D) Fracción  $x$  de la glucosa excitatoria desviada hacia la “Vía del Glucógeno”. E) Reducción del IOG en respuesta a la activación. F) respuesta del FSC. G) respuesta del VSC. H) contenido de deoxihemoglobina. I) Respuesta BOLD.

El panel F muestra un incremento del 50% en el FSC, el cual ha sido observado experimentalmente por Fox y Raichle (1986) y Fox y col. (1988) durante experimentos de estimulación visual. La fracción  $x$  de glucosa glucogenolítica y el IOG se muestran en los paneles D y E respectivamente. Nótese que  $x$  se incrementa en un 90% durante

la estimulación mientras que el IOG total se reduce en solo un 8.5%. Las curvas que representan el volumen sanguíneo, el contenido de deoxi-hemoglobina y la respuesta BOLD se muestran en los paneles G, H e I respectivamente, y son consistentes con estudios previos.

### 3.4.2 Efecto de las actividades excitatorias e inhibitorias

En esta sección se estudia el impacto que tienen la excitación y la inhibición en la forma de la respuesta hemodinámica. La Figura 3.6 muestra la respuesta BOLD a estímulos que consisten solo en excitación o inhibición. En el caso de excitación pura (Figura 3.6) hay una proporcionalidad directa entre la intensidad de la actividad y la respuesta BOLD: para incrementos de la actividad excitatoria hay un incremento proporcional del tamaño del mínimo inicial, del mínimo post-estímulo y de la amplitud del pico de la respuesta.



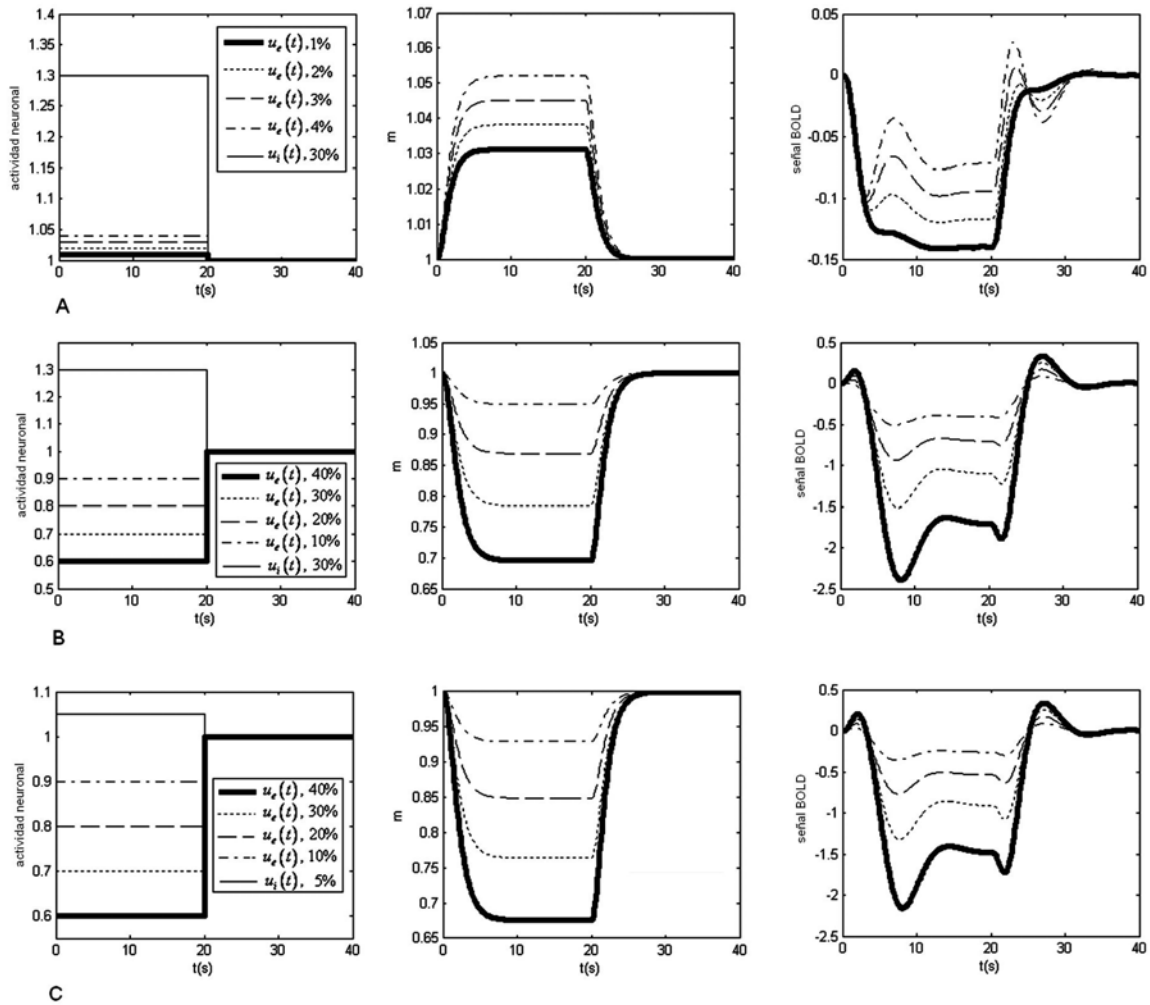
**Figura 3.6** A) Respuestas BOLD a los incrementos en la actividad excitatoria (desde el 10% hasta el 50%) en ausencia de inhibición. El pico de la señal BOLD aumenta con el incremento de la actividad excitatoria. B) Respuestas BOLD a los incrementos en la actividad inhibitoria (desde 10% hasta el

50%) en ausencia de excitación. La amplitud de la señal BOLD negativa aumenta con el incremento de la inhibición.

Un efecto completamente diferente es visible en respuesta a estímulos inhibitorios puros (Figura 3.6B). En este caso, se obtiene una señal BOLD negativa cuya amplitud se incrementa con el aumento de la intensidad de la inhibición. Este tipo de respuesta se ha observado previamente en diversas situaciones experimentales. En una revisión reciente, Lauritzen (2005) sugirió que las condiciones que involucran predominantemente a la inhibición deben producir señales BOLD negativas. Por ejemplo, la señal BOLD negativa obtenida en la corteza ipsilateral producto del movimiento de los dedos o en la corteza visual durante el movimiento involuntario de los ojos puede ser explicado por la inhibición sináptica, que se conoce que tiene lugar en esos casos.

Sin embargo, aunque esta simulación sugiere que la inhibición pura puede causar señales BOLD negativas, esto no significa que las respuestas BOLD negativas observadas sean el resultado de inhibición pura. De hecho, no puede haber cambios puros de inhibición en la corteza. La inhibición es aplicada principalmente sobre las células piramidales, las cuales hacen sinapsis excitatorias sobre las células inhibitorias. Debido a esto, si hay un incremento de la inhibición, debe haber un decrecimiento correspondiente en la actividad excitatoria (desactivación). Nótese, en este contexto, que las señales BOLD negativas han sido asociadas con decrecimientos del FSC y los consumos de oxígeno (Shmuel y col., 2002; Stefanovic y col., 2004). En contraste, de acuerdo con el presente modelo, si una señal BOLD negativa fuera el resultado de una

inhibición pura, entonces el consumo de oxígeno debiera aumentar sin que el flujo se incrementara. Esto se muestra explícitamente en la Figura 3.7A. De la Figura se puede apreciar que para altos niveles de inhibición la señal BOLD negativa está asociada con incrementos en el consumo de oxígeno incluso para bajos niveles de excitación.



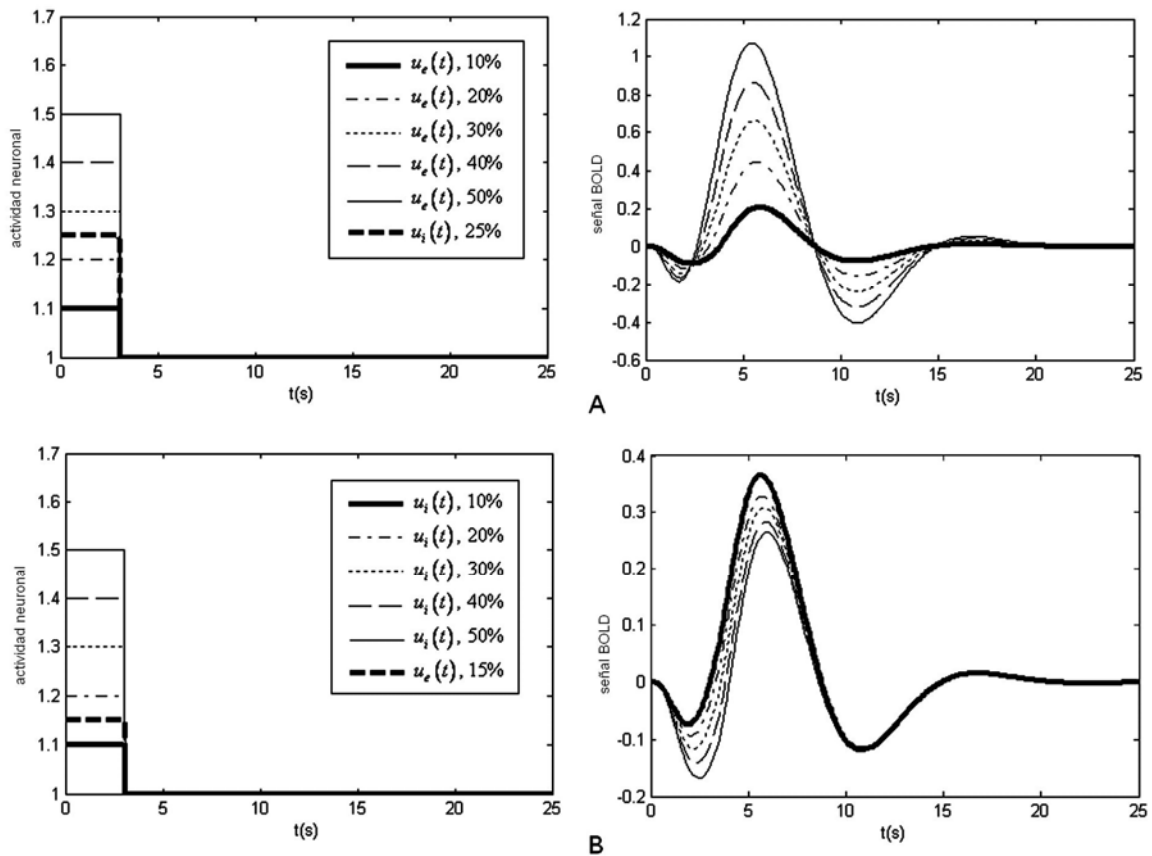
**Figura 3.7** Las señales BOLD negativas también pueden ser obtenidas cuando hay presencia de los dos tipos de actividades. A) Consumo de oxígeno ( $m$ ) y respuestas BOLD ante incrementos pequeños en los niveles de excitación (desde 1% hasta 4%) combinado con un incremento fijo de la actividad inhibitoria del 30%. En este caso las respuestas BOLD negativas están asociadas con incrementos en el consumo de oxígeno. B) Consumos de oxígeno y glucosa para niveles de excitación (del 10% al 40%) por debajo de los valores en el reposo (desactivaciones) en presencia de un incremento simultaneo de la actividad



*inhibitoria (30% para todos los casos). C) Consumos de oxígeno y glucosa ante diferentes niveles de desactivación (del 10% al 40%) en presencia de inhibición débil (5% en todos los casos). Nótese que en B) y C) las respuestas BOLD negativas están asociadas con reducciones en el consumo de oxígeno.*

Para seguir investigando este fenómeno, el consumo de oxígeno y la respuesta BOLD a la desactivación fueron investigados para niveles bajos y altos de actividad inhibitoria. Los resultados de la simulación se muestran en la Figura 3.7, paneles B y C. Nótese que independientemente de los niveles de inhibición, se producen decrecimientos en el consumo de oxígeno y la señal BOLD con formas y amplitudes muy similares en ambas figuras, lo cual sugiere que más que la inhibición por sí misma, un factor importante es el decrecimiento de la actividad excitatoria a niveles menores que el reposo. Esto está de acuerdo con resultados experimentales que indican que una componente sustancial de la señal BOLD negativa se origina en el decrecimiento de la actividad neuronal, lo cual provoca una reducción local en el flujo cerebral (Shmuel y col., 2006).

Los resultados para el mismo conjunto de simulaciones que el mostrado en la Figura 3.6 se muestran en la Figura 3.8 pero en este caso con la presencia de incrementos fijos de la actividad opuesta correspondiente. Se puede observar que no hay diferencias entre las señales BOLD para niveles de excitación variables en 3.6A y 3.8A, excepto por una pequeña reducción en la amplitud de las oscilaciones de la señal BOLD mostrada en 2.7A. Esto es causado por la presencia de la inhibición la cual produce un incremento en el consumo de oxígeno sin que haya cambios en el FSC.



**Figura 3.8** A) Respuestas BOLD evocadas por diferentes incrementos de la actividad excitatoria (desde 10% hasta 50%), en la presencia de un incremento simultáneo de la inhibición (25% en todos los casos). B) Respuestas BOLD a incrementos diferentes de la actividad inhibitoria (desde el 10% hasta el 50%), en presencia de un incremento simultaneo de la excitación (15% en todos los casos).

Por otra parte, niveles diferentes de actividad inhibitoria producen una reducción subsiguiente de la señal BOLD a lo largo de la ventana de tiempo, aunque sin que haya cambios en la forma de la señal (Figura 3.8B).

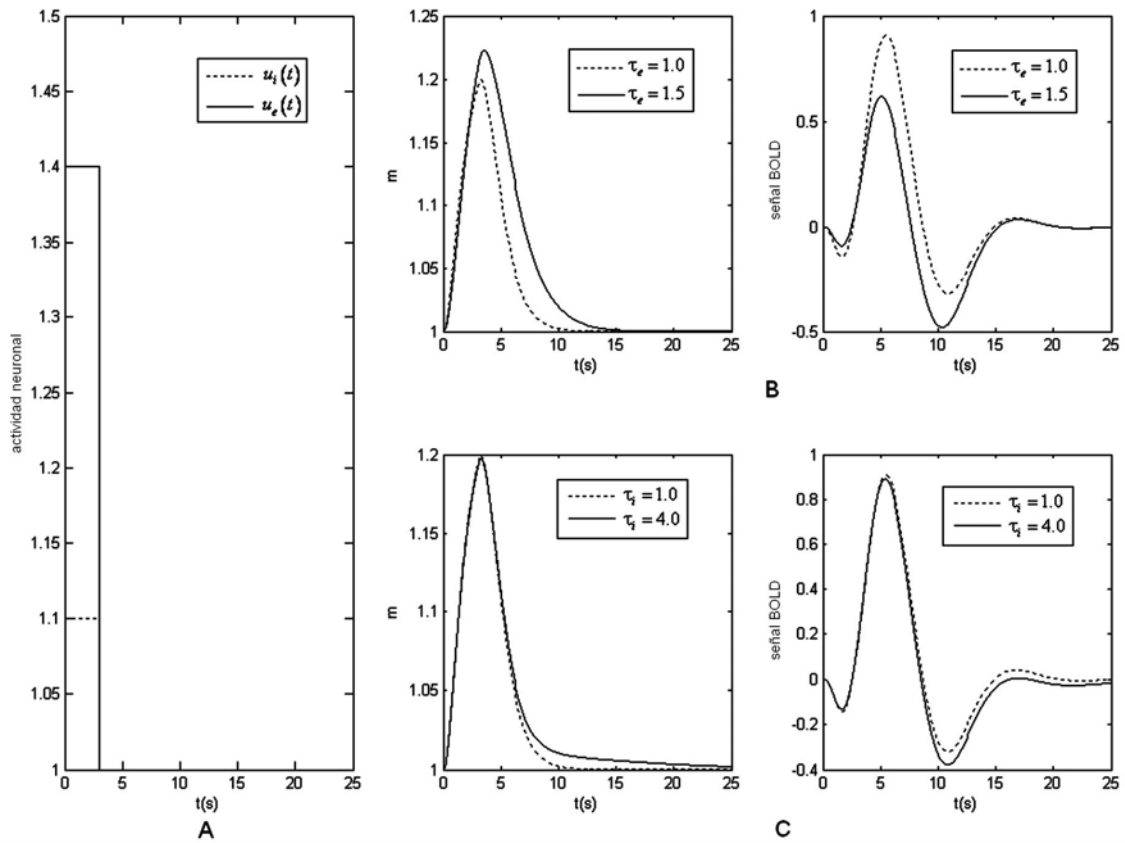
Sumarizando, mientras ambos tipos de actividades, excitatoria e inhibitoria, contribuyen a acentuar el mínimo inicial y el mínimo post-estímulo, los respectivos efectos en el pico de la amplitud de la respuesta BOLD tienden a contrarrestarse.

### 3.4.3 Sensibilidad de la respuesta BOLD al cambio de los parámetros metabólicos

Friston *y col.* (2002) y Buxton *y col.* (2004) estudiaron previamente el impacto de los parámetros del acoplamiento neurovascular y del modelo del Balón en la generación de la señal BOLD. Por tanto, en esta sección solo se analizará la influencia de los parámetros que controlan el metabolismo (el consumo de glucosa y oxígeno) en la respuesta BOLD.

Podemos identificar dos grupos de parámetros relacionados con la dinámica de la glucosa: aquellos que controlan las respuestas de impulso excitatorias e inhibitorias de la glucosa ( $a_{e,i}$  y  $\tau_{e,i}$ ) y aquellos que controlan el acoplamiento entre las dinámicas glicolíticas y glucogenolíticas de la glucosa excitatoria ( $c$  y  $d$ ).

Las Figuras 3.7 y 3.8 muestran el impacto del primer grupo de parámetros en el consumo de oxígeno y la señal BOLD. No se investigó la sensibilidad del FSC a estos parámetros pues este no está acoplado a los consumos de glucosa. Como se esperaba, el incremento de las constantes de tiempo para la glucosa excitatoria causa que la respuesta del consumo de oxígeno esté retrasada y tenga mayor duración, provocando una reducción en el mínimo inicial y en el máximo de la respuesta BOLD, lo cual incrementa el mínimo post-estímulo (Figura 3.9B). Una conducta similar se obtiene cuando se incrementa la constante de tiempo para la glucosa inhibitoria, pero en este caso el efecto es menos pronunciado (Figura 3.9C).

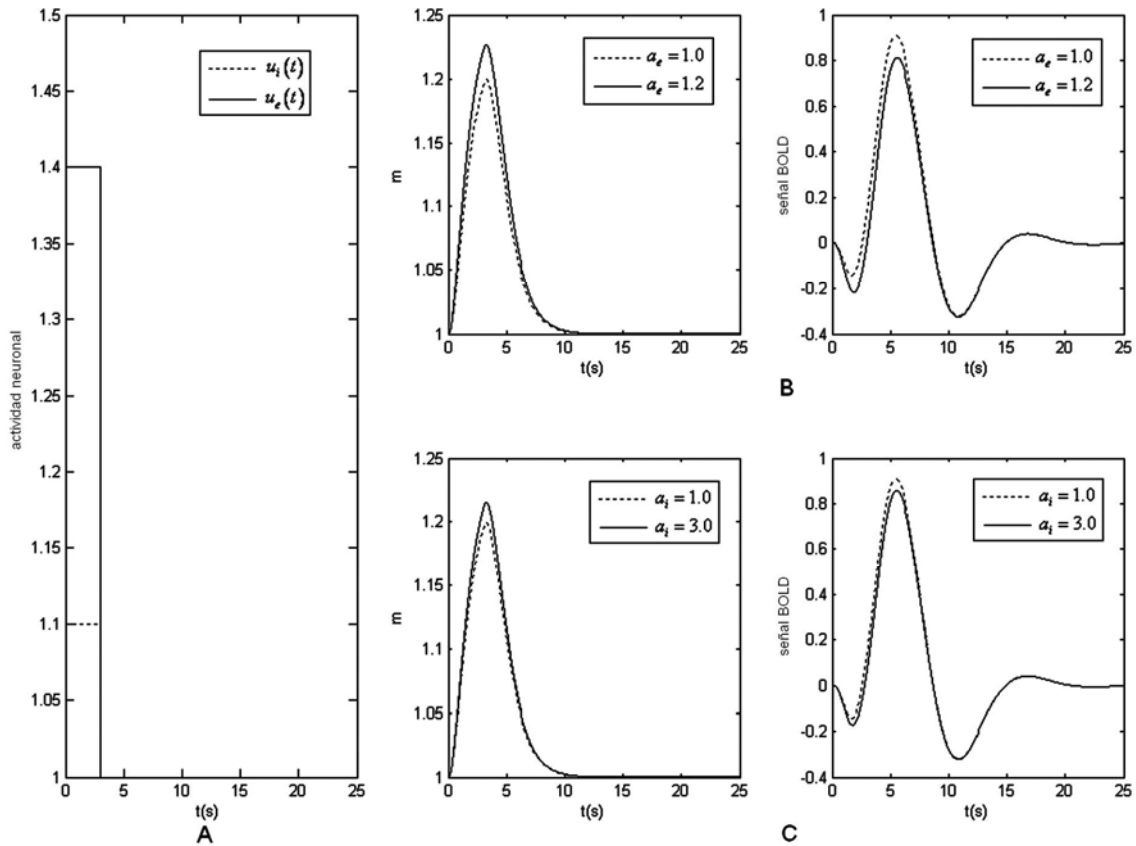


**Figura 3.9** Análisis de la sensibilidad del consumo de oxígeno y la señal BOLD ante los cambios de las constantes de tiempo del consumo de glucosa para la excitación (B) y la inhibición (C). EL panel A muestra los pulsos excitatorios (4%) e inhibitorios (10%).

Por otra parte el efecto de incrementar las eficacias es el de aumentar la amplitud del pico de la respuesta del oxígeno para la excitación y la inhibición, lo cual también provoca una disminución de la señal BOLD (Figura 3.10). En este caso el principal efecto se aprecia en el mínimo inicial y en el tamaño del máximo de la respuesta BOLD.

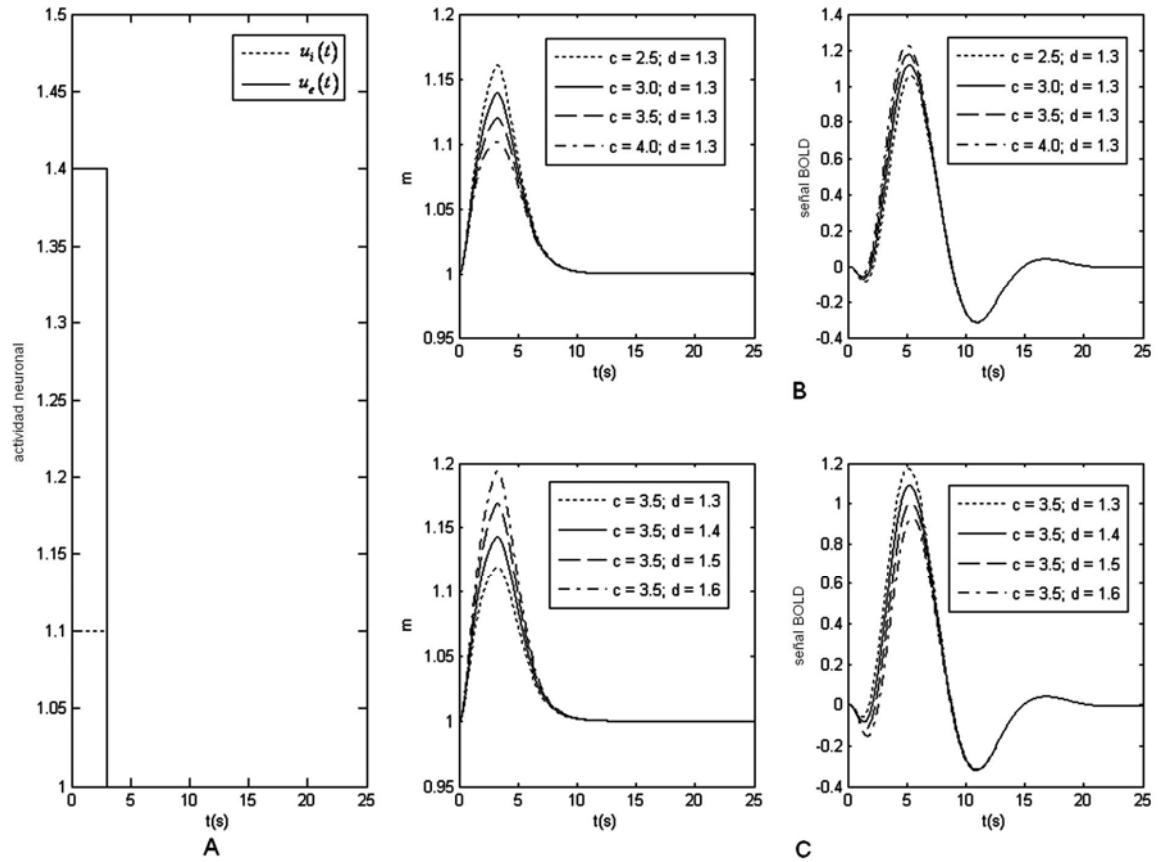
Los efectos del cambio de la pendiente ( $c$ ) y de la posición del umbral ( $d$ ) en la función  $x$  se muestran en la Figura 3.11. Como se puede apreciar de 3.11B y 3.11C,

estos parámetros producen efectos diferentes en el consumo de oxígeno y la respuesta BOLD. Al incrementar  $c$ , el consumo de oxígeno disminuye mientras que la respuesta BOLD se incrementa (Figura 3.11). Efectos similares se obtienen si se disminuye el valor de  $d$ . Esta conducta puede interpretarse de la siguiente manera: un incremento en la pendiente, o un menor umbral significa que para un nivel dado de glucosa consumida para la actividad excitatoria, una fracción mayor de ella pasa por la “Vía del Glucógeno”, de forma tal que se acumula más lactato y menos oxígeno es requerido para producir la fracción reducida del lactato que pasa a la neurona.

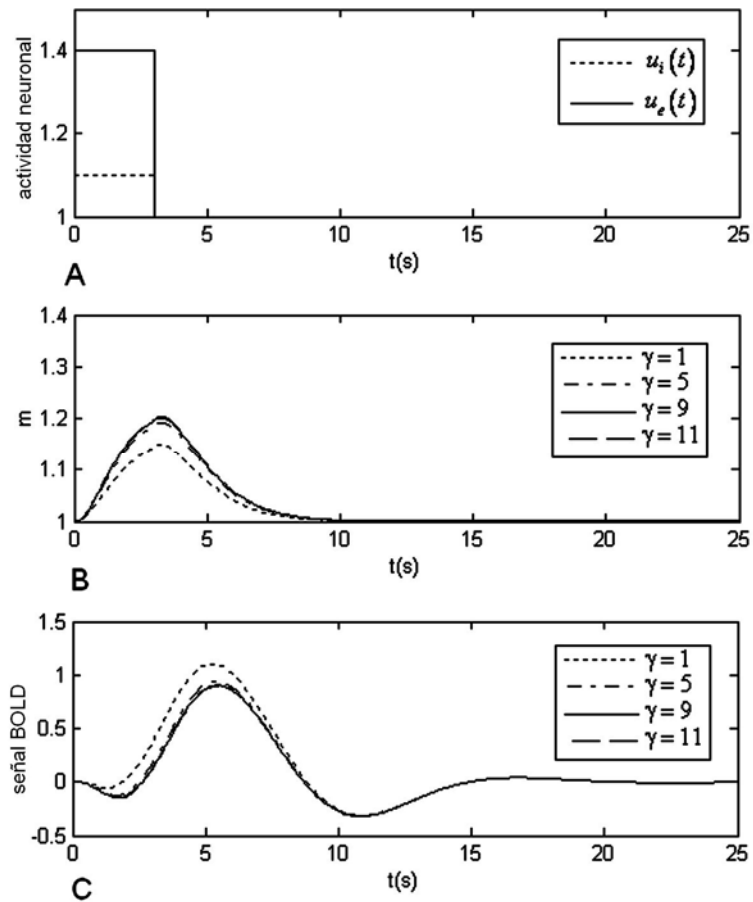


**Figura 3.10** Análisis de la sensibilidad del consumo de oxígeno y la señal BOLD ante los cambios de las eficacias del consumo de glucosa para la excitación (B) y la inhibición (C). EL panel A muestra los pulsos excitatorios (4%) e inhibitorios (10%).

La sensibilidad a los cambios en la relación de abundancia excitatoria-inhibitoria (parámetro  $\gamma$ ) fue también estudiada. Como se puede apreciar en la Figura 3.12, el consumo de oxígeno y la respuesta BOLD muestran poca variación para un amplio rango de valores del parámetro  $\gamma$ .



**Figura 3.11** Sensibilidad del consumo de oxígeno y la respuesta BOLD a los cambios en la posición del umbral ( $d$ ) y la pendiente ( $c$ ) de la función  $x$  que controla la fracción de la glucosa consumida para la actividad excitatoria, que se desvía por la “Vía del Glucógeno”.



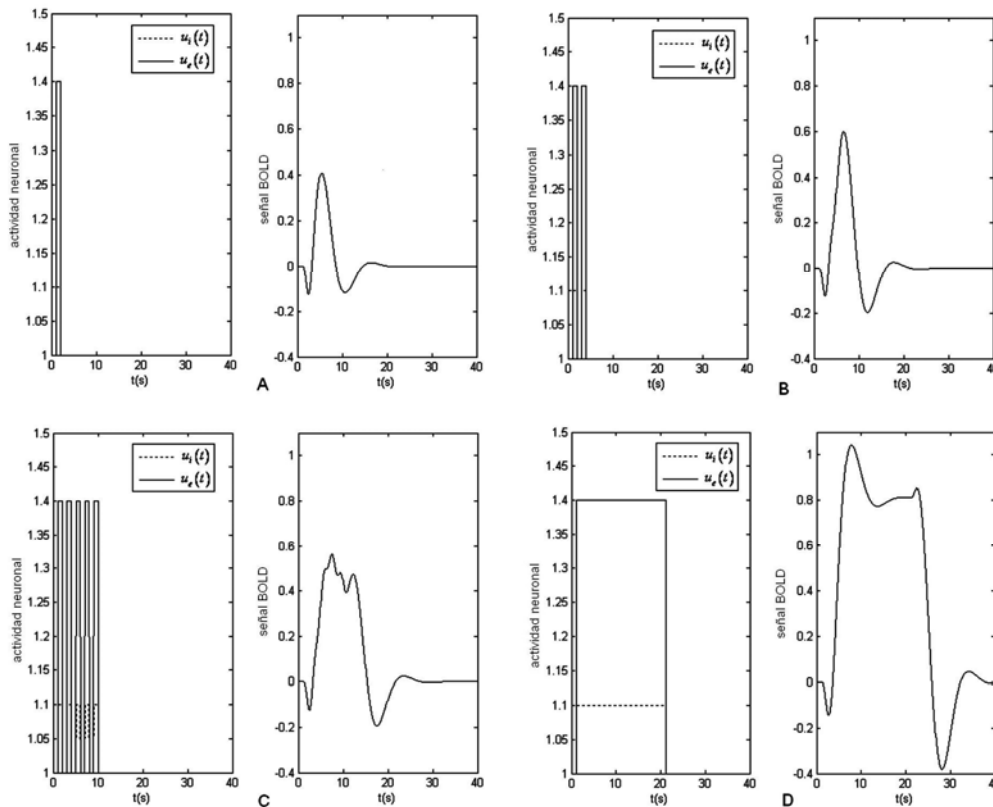
**Figura 3.12** Sensibilidad del consumo de oxígeno y la señal BOLD a los cambios en la razón de las actividades excitatorias e inhibitorias en el reposo ( $\gamma$ ).

#### 3.4.4 Respuesta a diferentes patrones de estímulos

En la Figura 3.13 se muestra la respuesta a diferentes tipos de estímulos. Los paneles A y B muestran la no linealidad temporal de la señal BOLD relacionada con la existencia de un período de refracción. O sea, dos estímulos idénticos presentados con muy poca diferencia de tiempo entre ellos, producen una respuesta neta menor del doble de la respuesta a un solo estímulo (Buxton y *col.*, 2004).

Por otra parte, cuando un tren de pulsos es presentado, la respuesta producida inicialmente permanece aproximadamente constante con solo pequeñas variaciones acopladas temporalmente a las respuestas individuales (Figura 3.13C).

Finalmente, la respuesta a una activación sostenida se muestra en la Figura 3.13D. En este caso, después de un pico cuando se alcanza la máxima amplitud, la señal BOLD se estabiliza y permanece constante a lo largo del intervalo de tiempo, mostrando el característico mínimo post-estímulo al final de la respuesta.



**Figura 3.13** Respuestas BOLD a diferentes tipos de estímulos. A) Respuesta a un pulso de 1 s de duración. B) Efecto del periodo refractario de la señal BOLD. Nótese que la respuesta a un par de estímulos (1segundo de duración) presentados cercanos en el tiempo (1 segundo de separación) es menor que el doble de la respuesta a un único estímulo. C) Respuestas a un tren de 5 estímulos breves



con las mismas características que en B. D) Respuestas BOLD a una estimulación sostenida de 20 s de duración.

### 3.5 Discusión

En este capítulo se introdujo un modelo biofísico que relaciona las actividades neuronales excitatorias e inhibitorias con la respuesta BOLD resultante y que denominamos “modelo metabólico/hemodinámico” ((3.22)-(3.23)). El modelo se basa en hallazgos experimentales recientes que muestran evidencias de un impacto diferente de la excitación con respecto a la inhibición en los procesos metabólicos y hemodinámicos. Estos hallazgos fueron usados para extender modelos previos propuestos por Friston y *col.* (2000) y Buxton y *col.* (2004).

Friston y *col.* (2000) introdujeron un modelo neurovascular sencillo en el cual los cambios en el FSC son proporcionales a la concentración de un agente vasoactivo que es liberado producto de la actividad neuronal (Anexo L). Al igual que en ese modelo, en la presente tesis se adoptó la idea de que la respuesta del FSC es una transformación lineal de la actividad neuronal, con la suposición adicional de que depende solo de la excitación. Otra diferencia está relacionada con el acoplamiento entre el FSC y la  $VMCO_2$ . Mientras que Friston y *col.* (2000) utilizan el modelo de limitación de oxígeno (la  $VMCO_2$  está acoplada directamente al FSC) de Buxton y Frank (1997) en el modelo presentado aquí la  $VMCO_2$  está acoplada directamente a la actividad neuronal. Un desacoplamiento similar entre el FSC y la  $VMCO_2$  fue asumido por Buxton y *col.* (2004) que consideraron que ambas variables están directamente acopladas mediante un transformación lineal con la actividad neuronal. Sin embargo, el presente modelo

difiere del de Buxton *y col.* (2004) en que el acoplamiento entre  $VMCO_2$  y la actividad neuronal está mediada por el metabolismo de la glucosa de forma tal que la estequiometría del IOG observada experimentalmente se garantice. Además, se asumieron diferentes modelos para el acoplamiento entre los consumos de glucosa y oxígeno dependiendo del tipo de actividad. Durante la inhibición se asume que la glucólisis es el único proceso responsable de la degradación de la glucosa en el astrocito ( $IOG = 6$ ), mientras que un camino glucógeno adicional se tiene en cuenta durante la excitación. Este mecanismo alternativo es más rápido que la glucólisis pero menos eficiente energéticamente por lo que implica una reducción en el  $IOG$  en una fracción que es modelada como una función no lineal de la actividad excitatoria. Finalmente, los consumos de oxígeno y glucosa se consideran transformaciones lineales (convoluciones) de las actividades excitatoria e inhibitoria, respectivamente.

Los resultados de las simulaciones muestran que los incrementos simultáneos de ambos tipos de actividad tienen el efecto de aumentar el mínimo inicial y el mínimo post-estímulo, mientras que los efectos respectivos en el máximo de la señal BOLD tienden a contrarrestarse. Es interesante notar que en experimentos reales, donde comúnmente tenemos una mezcla de actividades excitatorias e inhibitorias, se ha reportado que el mínimo inicial parece reflejar mejor la localización de la actividad neuronal en el tejido activado, que el pico de la señal BOLD que es usado en la mayoría de los experimentos (Malonek y Grinvald, 1996; Buxton, 2001).

El modelo propuesto en este capítulo predice que la generación de señales BOLD negativas pudiera estar relacionada con la actividad neuronal inhibitoria, como

consecuencia del desacoplamiento del FSC y la inhibición. Las simulaciones demuestran que este tipo de respuesta pudiera ser provocada por inhibición pura, inhibición acompañada por bajos niveles de excitación, o por la desactivación neuronal. Las señales BOLD negativas han sido encontradas experimentalmente en la corteza visual durante movimientos involuntarios (Wenzel y *col.*, 1996) y en la corteza ipsilateral durante el movimiento de los dedos (Allison y *col.*, 2000). Es interesante que este último paradigma se halla utilizado para producir inhibición en el cerebro (Stefanovic y *col.*, 2004).

El modelo propuesto en este capítulo puede ser refinado y extendido para relajar algunas de las suposiciones del modelo, así como incluir efectos adicionales de interés. En este sentido, sería interesante incorporar características espaciales de la respuesta BOLD tales como que el área de incremento del FSC es mayor que la de la actividad neuronal. Debido a que el presente modelo solo trata con las características temporales locales de la señal BOLD al nivel del voxel, solo se ha tenido en cuenta la regulación local del FSC por los neurotransmisores rápidos (liberación del glutamato asociada a la actividad excitatoria) y no otros mecanismos para la modulación de la propagación espacial de esta variable. Este sería el caso de un control más global del FSC mediante redes neuronales intrínsecas (Attwell y Iadecola, 2002).

# **CAPÍTULO 4**

**ACOPLAMIENTO DE LAS ACTIVIDADES  
ELÉCTRICAS, NEURONAL, METABÓLICA Y  
HEMODINÁMICA EN EL CEREBRO**

# CAPÍTULO 4

## ACOPLAMIENTO DE LAS ACTIVIDADES ELÉCTRICAS, NEURONAL, METABÓLICA Y HEMODINÁMICA EN EL CEREBRO

### 4.1 Introducción

En los últimos años, se han propuesto modelos de la relación entre las señales de EEG y BOLD. Por ejemplo, Kilner *y col.* (2005) propusieron un modelo heurístico que relaciona los cambios hemodinámicos con el espectro de la actividad de EEG, de forma que los incrementos en la señal BOLD están asociados con una pérdida de energía en las bajas frecuencias del EEG relativa a las altas frecuencias. Esto está de acuerdo con los resultados experimentales de Goldman *y col.* (2002), Laufs *y col.* (2003) y Moosman *y col.* (2003) los cuales encontraron correlaciones negativas entre las señales BOLD y la modulación del pico alfa (10 Hz) en múltiples regiones de las cortezas occipital y frontal. Sin embargo, el modelo no puede explicar las correlaciones positivas encontradas en el tálamo por Goldman *y col.* (2002), Moosman *y col.* (2003) y Martínez-Montes *y col.* (2004). Aunque estos últimos resultados pudieran ser atribuidos a la especial dinámica temporal del tálamo (Kilner *y col.*, 2005) evidencias experimentales recientes (Gonçalves *y col.*, 2006) han mostrado que las correlaciones positivas no son exclusivas de esta estructura cerebral.

Por otra parte, un modelo biofísico realista de cómo se generan las dinámicas eléctricas y vascular dentro una unidad cortical fue propuesto por Riera *y col.* (2006). En ese trabajo consideraron que la unidad cortical está compuesta por una célula

piramidal de la capa V y dos interneuronas GABAérgicas. Se consideró que la contribución de cada tipo de célula a la concentración de óxido nítrico (ON) está pesada por factores energéticos introducidos con el objetivo de distinguir entre las demandas metabólicas relativas. En este modelo se asume que la entrada al modelo vascular del tipo propuesto en Friston y *col.* (2000) es la concentración de ON. Finalmente, el modelo de limitación de oxígeno (Buxton y Frank, 1997) y el modelo del Balón (Buxton y *col.*, 1998, 2004) se utilizan para obtener la señal BOLD.

En esta misma línea, Babajani y Soltanian-Zadeh (2006) presentaron un modelo para la integración de las señales de EEG y BOLD basadas en un modelo de masas neuronales para un área cortical. Ellos extendieron modelos anteriores (Jansen y Rit, 1995; David y Friston, 2003) al considerar las interacciones entre las minicolumnas dentro de un área cerebral. Para obtener la señal BOLD también emplearon el modelo vascular desarrollado por Friston y *col.* (2000), el modelo de limitación de oxígeno y el modelo del Balón. Ellos usaron la energía consumida por los potenciales postsinápticos como la entrada al modelo vascular y consideraron que ambos potenciales postsinápticos, excitatorios e inhibitorios, inducen incrementos similares en el consumo de energía y en la respuesta vascular. Sin embargo, aunque los cambios en el FSC están correlacionados con el consumo de oxígeno durante la activación funcional del cerebro (Hoge y *col.*, 1999), esto no implica que el consumo de oxígeno o de energía regule directamente el FSC. De hecho, la evidencia experimental disponible sugiere que el FSC y la utilización de energía pueden estar disociados y deben ser considerados como los resultados de procesos que operan en paralelo (Attwell y Iadecola, 2002).

En el presente capítulo se propone un modelo biofísico de la relación entre las actividades eléctricas, neuronal, metabólica y hemodinámica en el cerebro. Para esto, se acoplan los modelos propuestos en los Capítulos 2 y 3. El primer modelo relaciona el EEG con la actividad neuronal (Capítulo 2), mientras que el segundo modelo describe la relación entre la actividad neuronal, el metabolismo y la respuesta BOLD, el cual fue denominado modelo metabólico/hemodinámico (Capítulo 3).

#### **4.2 Acoplamiento del modelo metabólico/hemodinámico (MMH) al modelo de masas neuronales**

El modelo de masas neuronales descrito en el Capítulo 2 proporciona un marco dentro del cual pueden ser acopladas las actividades neuronales, eléctricas, metabólicas y hemodinámicas. Esto se realiza de la siguiente manera. Como medida de las actividades neuronales excitatoria e inhibitoria,  $u_e(t)$  y  $u_i(t)$ , tomaremos el número de sinapsis activas (excitatorias e inhibitorias, respectivamente) dentro del voxel, conocido también como acción sináptica (Nunez, 2000), y que es el número promedio de sinapsis que reciben un potencial de acción en la unidad de tiempo. Para obtener estas magnitudes, se consideran los potenciales de acción que llegan a las poblaciones neuronales desde otras poblaciones neuronales dentro del voxel y desde voxels dentro de la misma área y otras áreas corticales. Los potenciales de acción que salen hacia otros voxels no se tienen en cuenta. Esto es consistente con los resultados de Logothetis y *col.* (2001) que muestran que la señal BOLD está relacionada fundamentalmente con la entrada neuronal al área relevante del cerebro y su

procesamiento local y no con la señal de salida transmitida por los potenciales de acción a otras zonas cerebrales.

La Figura 4.1 muestra como se acopla el MMH dentro de los modelos de masas neuronales para un voxel cortical y para el tálamo. Este modelo integrado se resuelve en dos etapas. Primero, debido al acoplamiento entre los voxels y las áreas cerebrales, es necesario resolver simultáneamente un sistema de miles de EDA (sistema (2.16)). Después de resolver este sistema, las acciones sinápticas excitatorias e inhibitorias en el voxel  $j$  perteneciente al área cortical  $n$  se calculan como:

$$\begin{aligned} \eta_e^{nj}(t) = & (c_1 + c_3 + c_5)S(y_1^{nj}(t) - y_2^{nj}(t)) + c_2S(y_3^{nj}(t)) + K^{ta,n}(c_{3t}S(x_4(t)) + K^{ta,n}c_{4t}S(x_5(t))) \\ & + \sum_{\substack{m=1 \\ m \neq j}}^{M_n} (k_{e1}^{mj}c_7S(y_6^{mn}(t)) + k_{e2}^{mj}c_8S(y_7^{mn}(t))) + \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq n}}^N K^{in} \sum_{m=1}^{M_i} c_6S(y_5^{im}(t)) + p^{nj}(t) \quad (4.1) \end{aligned}$$

$$\eta_i^{nj}(t) = c_4S(y_4^{nj}(t)) + \sum_{\substack{m=1 \\ m \neq j}}^{M_n} k_i^{mj}c_9S(y_8^{mn}(t)) + K^{ta,n}c_{5t}S(x_6(t)) \quad (4.2)$$

Mientras que para el tálamo:

$$\eta_e^{ta}(t) = p_{ta}(t) + \sum_{i=1}^N K^{ta,i} \sum_{m=1}^{M_i} c_6S(y_5^{im}(t)) \quad (4.3)$$

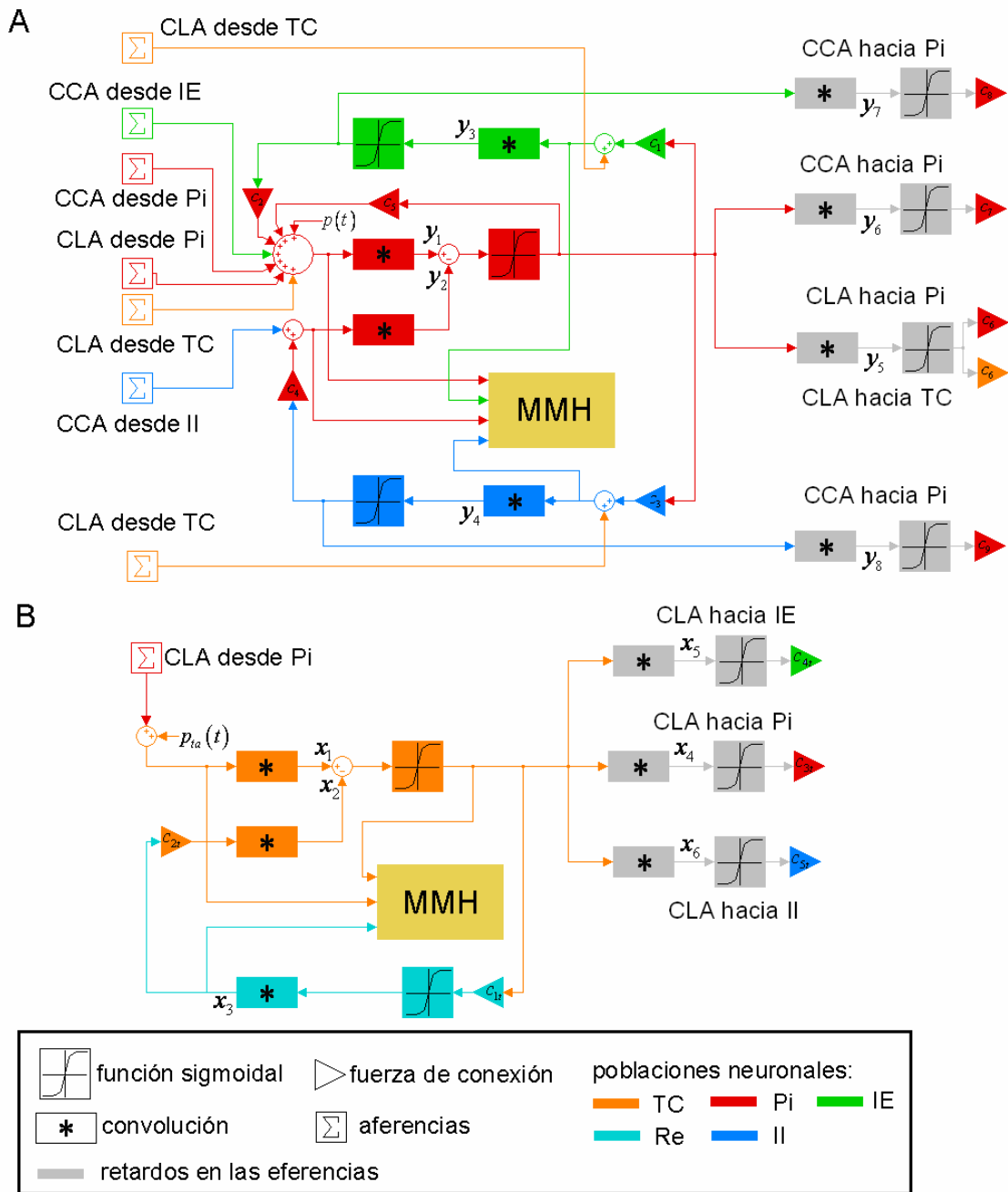
$$\eta_i^{ta}(t) = c_{2t}S(c_{1t}x_3(t)) \quad (4.4)$$

Las entradas  $u_e, u_i, u_e^{ta}, u_i^{ta}$  al MMH se obtienen al normalizar  $\eta_e, \eta_i, \eta_e^{ta}, \eta_i^{ta}$  respectivamente, respecto a sus valores base:

$$\begin{aligned} u_e(t) &= \frac{\eta_e(t)}{\eta_e^0}, & u_i(t) &= \frac{\eta_i(t)}{\eta_i^0} \\ u_e^{ta}(t) &= \frac{\eta_e^{ta}(t)}{\eta_e^{ta0}}, & u_i^{ta}(t) &= \frac{\eta_i^{ta}(t)}{\eta_i^{ta0}} \end{aligned} \quad (4.5)$$



donde el supraíndice 0 denota los valores en el reposo.



**Figura 4.1** Modelo de integración EEG/IRMf. A) Circuito de un voxel cortical. Las entradas al MMH son las aferencias excitatorias e inhibitorias desde otros voxels y los potenciales de acción que llegan a cada una de las poblaciones neuronales desde las otras poblaciones dentro del voxel. B) Circuito para

*el tálamo. Las entradas al MMH son las aferencias desde las áreas corticales así como los potenciales de acción generados dentro del voxel y que llegan a las TC y Re.*

En un segundo paso se resuelven las ecuaciones diferenciales deterministas (3.22) que describen el MMH para cada voxel. El MMH propuesto en el Capítulo 3 describe únicamente las características temporales de las variables metabólicas y hemodinámicas; o sea, las características espaciales de la respuesta vascular no se modelan. Debido a esto, las ecuaciones del MMH pueden ser resueltas independientemente para cada voxel.

Una consecuencia del acoplamiento propuesto entre el MMH y el modelo de masas es que los parámetros del MMH pueden ser variados sin que se afecte la dinámica temporal de las señales de voltaje registradas en el cuero cabelludo. Lo contrario no es cierto, las variaciones de los valores de los parámetros del modelo de masa afectan la actividad neuronal dentro del voxel, y por tanto afectan los consumos de glucosa, oxígeno, y el FSC, lo cual da lugar a una señal BOLD diferente.

Otra consecuencia del modelo propuesto es que la relación entre los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios promedios en la población de células piramidales  $y_1(t)$  y  $y_2(t)$ , respectivamente, y el FSC y el consumo de glucosa es no lineal. Esto se debe a la función sigmoideal que modela la transformación de los potenciales de membrana promedio en potenciales de acción disparados por la población neuronal.

Como se mencionó en el Capítulo 2, las células piramidales tienen sus dendritas apicales paralelas a las demás y perpendiculares a la superficie pial (Niedermeyer and

Lopes da Silva, 1987) por lo que son las máximas contribuyentes a los potenciales de campo locales (PCL). Sin embargo, los PCL no son indicadores perfectos de la actividad neuronal pues pueden medir otros tipos de actividad lenta no relacionada a eventos sinápticos (Lauritzen, 2005). No obstante, en una primera aproximación los PCL pueden considerarse proporcionales a  $y_1(t) - y_2(t)$ . Diversos estudios experimentales han encontrado relaciones no lineales entre la actividad neuronal (medida por los PCL) y el FSC (Devor y *col.*, 2003; Sheth y *col.*, 2004; Jones y *col.*, 2004; Hewson-Stoate, 2005). Sin embargo, esta relación no lineal es bien aproximada por una función lineal para estímulos débiles. Entonces, en este caso, los PCL se relacionan de una manera lineal con el FSC y el consumo de glucosa.

### 4.3 Resultados

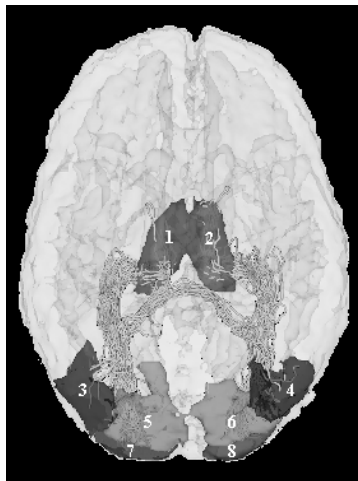
En esta sección se explora la capacidad del modelo de reproducir las señales BOLD, de EEG y metabólicas, mediante simulaciones. En estas, se empleó un paso de integración de 5 ms y los primeros 100 puntos de las señales simuladas fueron eliminados con el objetivo de evitar comportamientos transientes. Los promedios de los siguientes 100 puntos de  $\eta_e, \eta_i, \eta_e^{ia}, \eta_i^{ia}$  fueron tomados como valores bases  $\eta_e^0, \eta_i^0, \eta_e^{ia0}, \eta_i^{ia0}$ , respectivamente.

Como se mencionó en la sección anterior, las respuestas BOLD pueden ser calculadas separadamente para cada voxel, y debido a que no hay ruido incluido en el modelo del MMH para resolver estas ecuaciones se emplea el método de Runge-Kuta de 4-5 orden (Dorman y Prince, 1980). Este método es de paso adaptativo, mientras que el esquema

utilizado para solucionar el sistema de masas neuronales tálamo-cortical (2.16) (el LL) es de paso constante. Debido a esto, dentro del esquema de Runge-Kutta, es necesario interpolar los valores de las actividades neuronales (4.5), calculadas a partir de (2.16) y (4.1)-(4.4). Para esto se utilizó una interpolación por spline cúbico (de Boor, 1978).

### 4.3.1 Simulación de potenciales evocados visuales

En esta primera simulación se estudia la generación de potenciales evocados visuales (PEV) y las señales BOLD correspondientes. Para esta simulación se seleccionaron 10 áreas cerebrales asociadas en la literatura con los generadores de los PEV (Ikeda y *col.*, 1998; Sommer y *col.*, 2003): tálamo derecho e izquierdo, giro occipital superior derecho e izquierdo, giro occipital medio derecho e izquierdo, giro occipital inferior derecho e izquierdo, polo occipital derecho e izquierdo. En la Figura 4.2 se muestran algunas de estas áreas.



**Figura 4.2** Algunas de las áreas cerebrales seleccionadas para la simulación de los potenciales evocados visuales y las fibras que las conectan: tálamo derecho e izquierdo (1 y 2); giro occipital superior derecho e izquierdo (3 y 4), giro occipital inferior derecho e izquierdo (5 y 6); polo occipital derecho e izquierdo (7 y 8).

Una entrada aleatoria fue suministrada a todos los voxels corticales de las áreas seleccionadas por medio del proceso Gaussiano  $p^{nj}(t)$ . Adicionalmente, una componente transiente  $p_{tr}(t)$ , como en Jansen y Rit (1995), representando un pulso debido a un estímulo visual breve fue sumada al proceso Gaussiano  $p_{ta}(t)$  que describe la actividad aleatoria en la población de células tálamo-corticales:

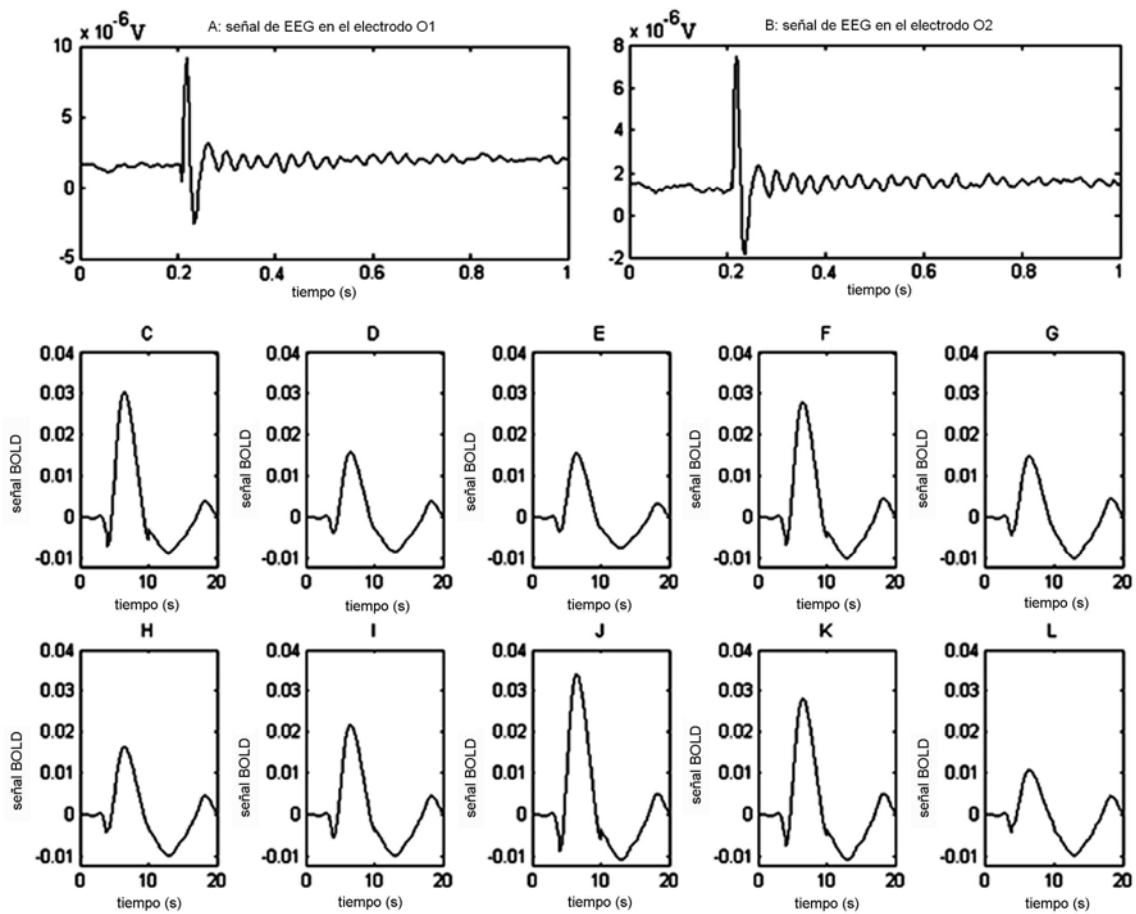
$$p_{tr}(t) = q \left( \frac{t}{w} \right)^n e^{-\frac{t}{w}} \quad (4.6)$$

donde  $n = 7$ ,  $w = 0.005$ , y  $q = 10^4$ .

La Figura 4.3 muestra los PEV como se registran en los electrodos O1 y O2 en el cuero cabelludo, así como las señales BOLD en un voxel seleccionado para cada una de las diez áreas cerebrales escogidas. Como se observa en la figura, las diferencias en los niveles de excitación e inhibición entre los voxels así como la variación en los valores de los parámetros de voxel a voxel, causan variaciones en el mínimo inicial, el pico de la señal BOLD y en su mínimo post-estímulo.

En un estudio reciente se examinó el efecto de la insulina en las respuestas BOLD y en los PEV (Seaquist y *col.*, 2007). Ellos establecieron que la señal BOLD medida en presencia de insulina fue significativamente menor que la medida en su ausencia. Sin embargo, la insulina no tuvo ningún efecto en los PEV. Aunque se reconoce que el consumo de glucosa y el FSC pueden ser influenciados por la insulina, los mecanismos no se conocen (Seaquist y *col.*, 2007). En el Capítulo 3 y en Friston y *col.* (2000) se investigó el impacto de los parámetros relacionados con la glucosa ( $a_{e,i}$ ,  $\tau_{e,i}$ ,  $c$  y  $d$ ), y con el FSC ( $\varepsilon$ ,  $\tau_s$ ,  $\tau_f$ ), respectivamente, en la generación de la

señal BOLD. Como se mencionó previamente, de acuerdo con nuestro modelo, los valores de los parámetros del MMH pueden ser variados sin afectar la señal de EEG resultante. Por lo tanto, el modelo presentado en esta tesis puede explicar los decrecimientos en la amplitud de la respuesta BOLD sin afectar los PEV, ya sea incrementando  $a_{e,i}$ ,  $\tau_{e,i}$  o  $d$ , o disminuyendo los valores de  $c$ ,  $\varepsilon$  o  $\tau_s$ .



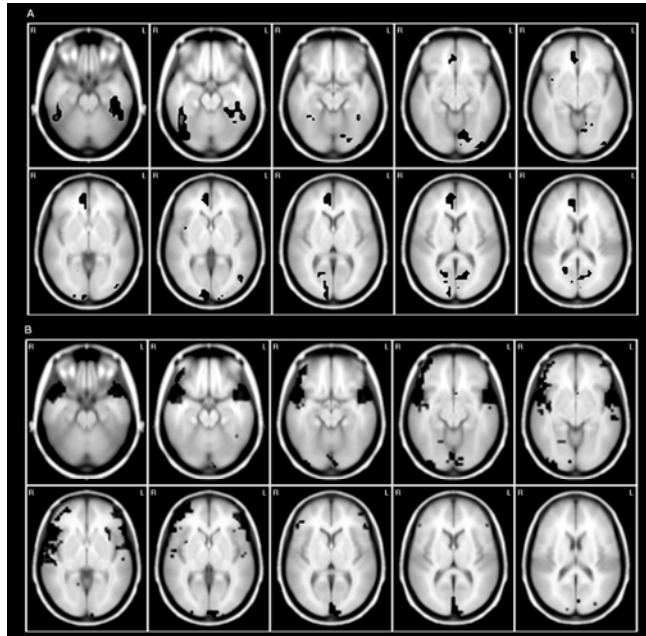
**Figura 4.3** Simulación de los potenciales evocados visuales. A las diez áreas cerebrales se les proporcionó una entrada aleatoria. Adicionalmente, en la entrada del tálamo se proporcionó un impulso visual breve. Los paneles A y B muestran el EEG que se registraría en el cuero cabelludo en las posiciones correspondientes a los electrodos O1 y O2. Los paneles inferiores muestran las señal BOLD de un voxel perteneciente a las áreas: C- tálamo (izquierdo), D- tálamo (derecho), E- giro occipital

*inferior (izquierdo), F- giro occipital inferior (derecho), G- giro occipital superior (izquierdo), H- giro occipital superior (derecho), I- giro occipital medio (izquierdo), J- giro occipital medio (derecho), K- polo occipital (izquierdo), L-polo occipital (derecho).*

#### **4.3.2 Estudio de las correlaciones entre el ritmo alfa y la señal BOLD.**

En esta subsección se investiga si el modelo puede reproducir las correlaciones experimentales reportadas entre las variaciones de la potencia del ritmo alfa y la respuesta BOLD en varias áreas cerebrales (Goldman y *col.*, 2002; Moosman y *col.*, 2003; Laufs y *col.*, 2003). Goldman y *col.* (2002) aplicaron por primera vez el registro conjunto de EEG/IRMf al estudio de las variaciones espontáneas del ritmo alfa. Ellos encontraron que el ritmo alfa estaba correlacionado con disminuciones de la señal BOLD en múltiples regiones de las cortezas occipital, temporal inferior, temporal superior y cingulada, y con incrementos de la señal en el tálamo y la ínsula. En las simulaciones presentadas aquí se utilizan las mismas 24 áreas que en el Capítulo 2 (ver Figura 2.4A).

Para el análisis, fue simulado 50 segundos de señal de EEG y dividido en 20 segmentos de 2.5 segundos. Utilizando la transformada rápida de Fourier, fue calculado para todos los electrodos el espectro de la banda alfa de cada segmento de 2.5 segundos. A continuación se calculó el promedio para cada segmento en los electrodos occipitales y se convolucionó con la función de respuesta hemodinámica (Goldman y *col.*, 2002). Después, la correlación entre la señal de potencia alfa convolucionada y la respuesta BOLD fue calculada para cada voxel. Para probar la hipótesis de no-correlación, los valores  $p$  fueron calculados y la correlación se tomó como significativa si su valor  $p$  fue menor que 0.05.

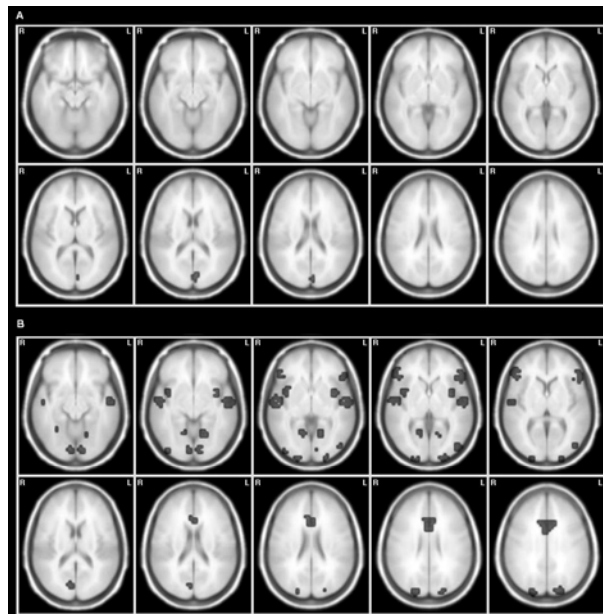


**Figura 4.4** Correlaciones significativas entre las respuestas BOLD y la curva de la potencia del ritmo alfa. A) correlaciones positivas. B) correlaciones negativas. La correlación positiva encontrada en el tálamo no se muestra debido a que esta estructura se modeló mediante solo un modelo de masas neuronales.

En la Figura 4.4 se muestran las correlaciones significativas entre la respuesta BOLD y la potencia del ritmo alfa convolucionada, donde las correlaciones positivas se plotean en el panel A y las correlaciones negativas en el panel B. El giro occipitotemporal lateral y el giro occipitotemporal medial muestran solo correlaciones positivas, mientras que el giro lingual, el giro occipital superior, la corteza cingulada y el giro temporal superior, mostraron sólo correlaciones negativas. En otras áreas cerebrales hubo ambos tipos de correlaciones. Este fue el caso del cuneus, la ínsula, el giro occipital inferior, el polo occipital y el giro frontal inferior. Para el caso del tálamo la correlación fue positiva.



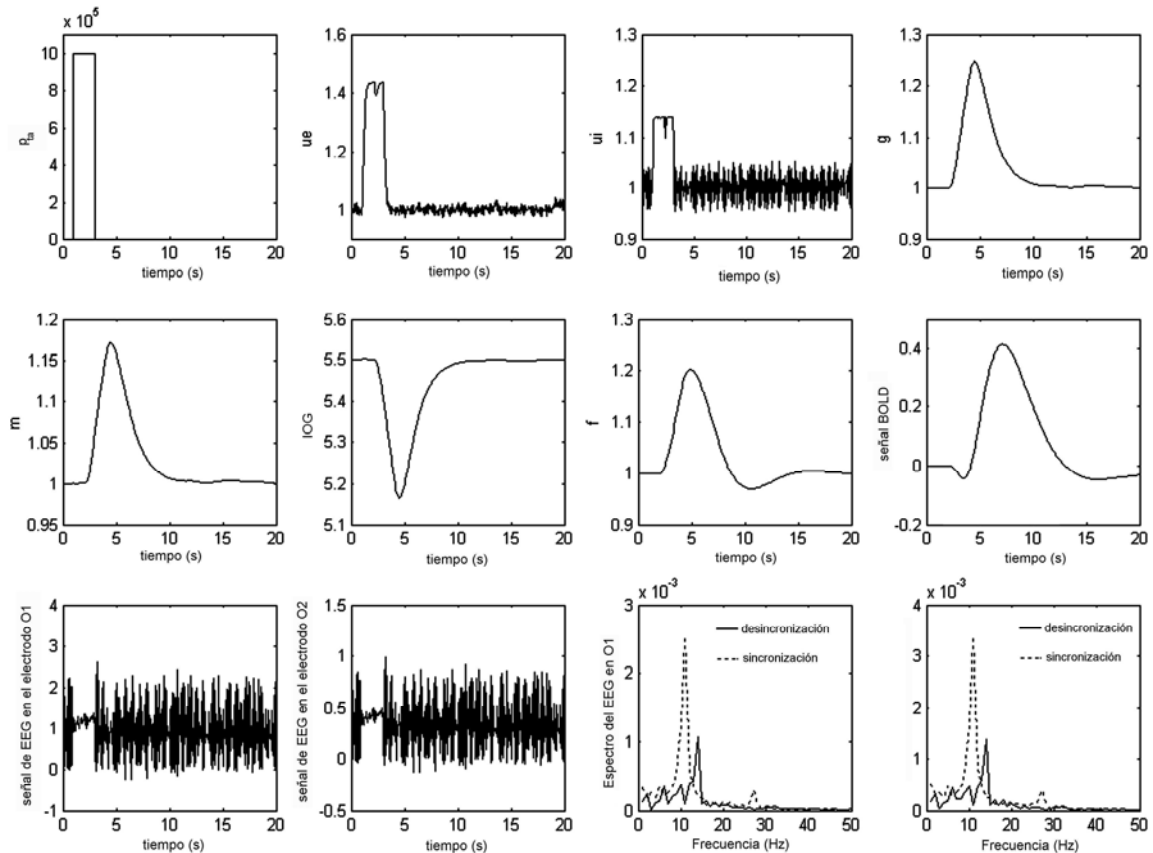
La próxima simulación involucra una modulación del ritmo alfa, o sea, una señal de EEG con periodos de gran actividad alfa y periodos de baja actividad alfa fue simulada. Para obtener esto, se le suministró al tálamo una entrada consistente en trenes de pulsos con amplitudes de  $10^4$  PA/s y duración del pulso de 2 s. Luego de esto, se siguió un procedimiento similar al anterior para calcular las correlaciones entre la curva de la potencia del alfa y la señal BOLD. Los resultados se muestran en la Figura 4.5. En este caso se encontraron correlaciones positivas en el tálamo y el cuneus, y correlaciones negativas en el resto de las áreas.



**Figura 4.5** Modulación del ritmo alfa: Correlaciones significativas entre las respuestas BOLD y la curva de la potencia del ritmo alfa. A) correlaciones positivas. B) correlaciones negativas. La correlación positiva encontrada en el tálamo no se muestra debido a que esta estructura se modeló mediante solo un modelo de masas neuronales.

### 4.3.3 Desincronización del ritmo alfa.

En esta subsección se continúa con el estudio del ritmo alfa mediante la comparación de las respuestas metabólicas y hemodinámicas entre dos estados: sincronización (ritmo alfa) y desincronización (estimulación visual).

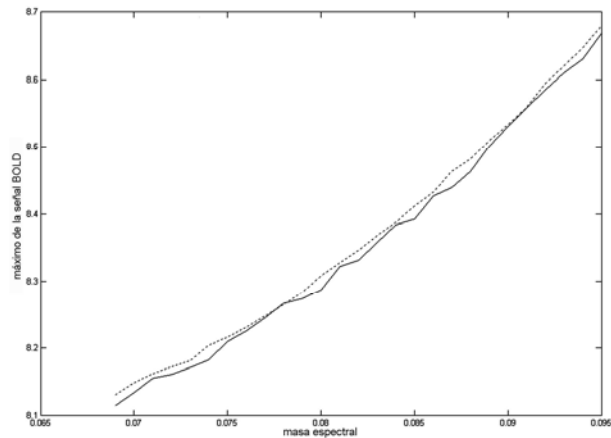


**Figura 4.6** Simulación de la desincronización del ritmo alfa. La entrada al tálamo es un pulso de 2s de duración.. En los paneles se muestran las respuestas metabólicas, vascular y BOLD para un voxel ubicado en el polo occipital izquierdo.

La Figura 4.6 muestra la simulación de la desincronización del ritmo alfa. Se seleccionaron las mismas áreas cerebrales y los mismos valores de los parámetros que para la simulación del ritmo alfa. Para simular la desincronización, un pulso excitatorio

representando estimulación visual se añadió al proceso Gaussiano  $p_{ta}(t)$  en la entrada a la población TC. Como se muestra en la figura, el efecto de esta entrada es atenuar la amplitud de la señal de EEG mientras que el consumo de glucosa, el consumo de oxígeno, el FSC y la señal BOLD se incrementan con respecto al estado base (ritmo alfa). Esto es consistente con el hallazgo de Raichle y *col.* (2001) de que la apertura de los ojos incrementa el FSC en la corteza visual.

Nótese que mientras que en la simulación previa la entrada causaba un corrimiento en el espectro dentro de la banda del alfa, el efecto de una entrada mayor es el de destruir el ritmo alfa. Relacionado con eso, una hipótesis particular que podemos investigar con nuestro modelo es la propuesta en Kilner y *col.* (2005). La hipótesis es que al incrementarse la actividad neuronal, hay un incremento en la amplitud de la señal BOLD y un corrimiento del espectro del EEG hacia las altas frecuencias. Para probar o rechazar esta hipótesis, la simulación de desincronización se llevó a cabo para valores en aumento gradual de la entrada  $p_{ta}(t)$  desde  $10^5$  hasta  $10^6$  PA/s con un paso de  $10^4$  PA/s. La Figura 4.7 muestra el valor en el pico de la señal BOLD plotado contra la masa espectral del EEG (suma por las frecuencias, pesadas por la potencia normalizada). Este resultado muestra que las respuestas BOLD y la masa espectral están correlacionadas mientras el espectro del EEG se corre desde la banda alfa hacia las altas frecuencias.



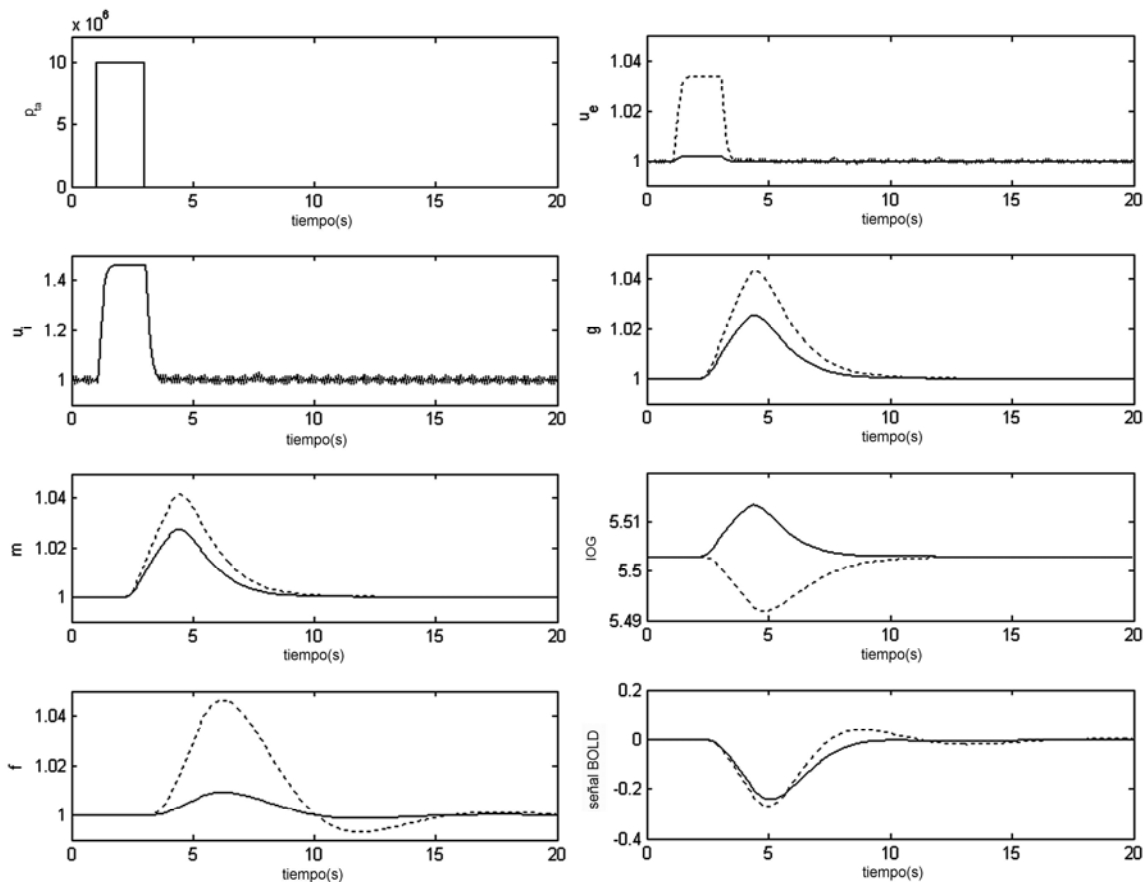
**Figura 4.7** Valor en el pico de la señal BOLD planteado contra la masa espectral (suma por las frecuencias pesadas por la potencia normalizada) para un voxel en el polo occipital izquierdo. La entrada  $p_{ia}(t)$  se incremento desde  $10^5$  PA/s hasta  $10^6$  PA/s con un paso de  $10^4$  PA/s. La línea discontinua corresponde al electrodo O1 y la continua al electrodo O2.

#### 4.3.4 El origen de las señales BOLD negativas

En el Capítulo 3 se estudió la generación de las señales BOLD negativas por medio de dos mecanismos: (i) cuando la inhibición se presentaba sola, o junto con bajos niveles de activación, y (ii) cuando la desactivación ocurre independientemente de los niveles acompañantes de inhibición. Sin embargo, en esas simulaciones los niveles de excitación e inhibición fueron variados independientemente, mientras que en el cerebro las poblaciones de neuronas excitatorias e inhibitorias están interconectadas, y por tanto cada tipo de actividad es influenciada por la otra. En esta subsección, se explora con el modelo de integración propuesto, posibles mecanismos para la generación de la señal BOLD negativa.

La Figura 4.8 muestra un posible escenario para la generación de las señales BOLD negativas. Un pulso excitatorio de dos segundos de duración fue dado en la entrada de

la población TC. Se utilizó el mismo conjunto de valores de los parámetros que en la simulación para el ritmo alfa, con la excepción del parámetro  $c_{5t}$ , que representa el número de sinapsis hechas por la población TC en las interneuronas inhibitorias corticales, el cual se incrementó en un 100%. Este cambio en conectividad puede ser interpretado como un fenómeno de plasticidad (Friston y *col.*, 2003).



**Figura 4.8** Generación de las señales BOLD negativas I: Un pulso excitatorio de 2s de duración es dado en la entrada del tálamo. La fuerza de conexión entre las TC y la interneuronas inhibitorias corticales  $c_{5t}$  fue incrementada en un 100%. Los restantes parámetros tienen los mismos valores que en el Anexo C. Los paneles muestran las actividades neuronales excitatoria e inhibitoria, los consumos de glucosa y oxígeno, el IOG, FSC y la señal BOLD para dos voxels ubicados en los polos occipital derecho (línea continua) e izquierdo (línea discontinua). Como se puede apreciar, los altos niveles de

*actividad inhibitoria, unido a los bajos niveles de actividad excitatoria resultan en pequeños incrementos en el FSC, el consumo de oxígeno y la respuesta BOLD.*

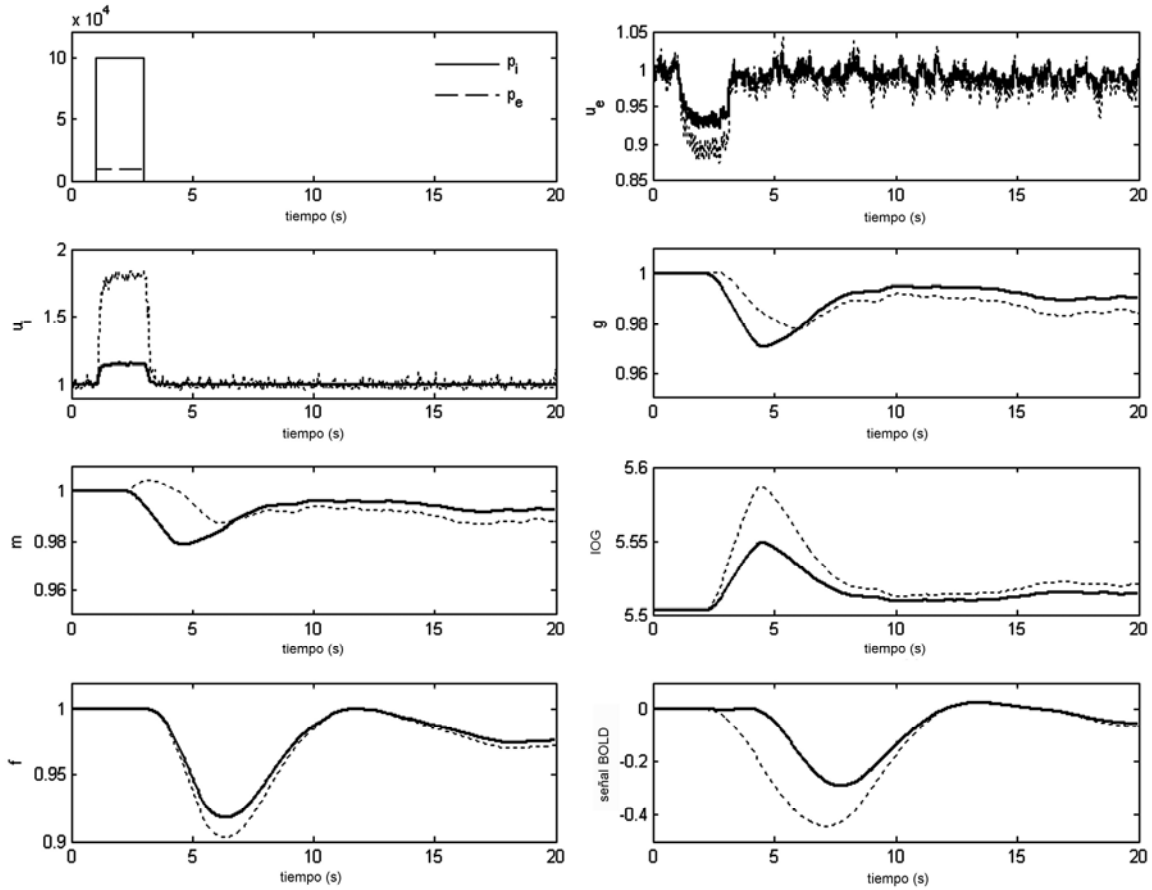
La Figura 4.8 muestra las actividades neuronales excitatorias e inhibitorias, los consumos de oxígeno y glucosa, el IOG, FSC y las señales BOLD, para dos voxels ubicados en el polo occipital derecho e izquierdo. Como se puede apreciar, la actividad inhibitoria se incrementó en 45% para ambos voxels, mientras que la actividad excitatoria se incrementó en 0.1% y 3% respectivamente. Los consumos de glucosa, oxígeno y FSC tuvieron también pequeños incrementos.

Otro posible escenario para la generación de las respuestas BOLD se muestra en la Figura 4.9. En este caso, dos estímulos  $p_i(t)$  y  $p_e(t)$  son dadas en el tálamo y en la corteza respectivamente. Para incluir estos términos, las ecuaciones para  $x_8(t)$  y  $y_{10}^{nj}(t)$  se cambian por:

$$\begin{aligned} \dot{x}_8(t) &= B_i b_i \left\{ p_i(t) + c_{2i} S(c_{1i} x_3(t)) \right\} - 2b_i x_8(t) - b_i^2 x_2(t) \\ \dot{y}_{10}^{nj}(t) &= B b \left\{ p_e(t) + c_4 S(y_4^{nj}(t)) + \sum_{\substack{m=1 \\ m \neq j}}^{M_n} k_i^{mj} c_9 S(y_8^{nm}(t)) \right\} - \\ &\quad - 2b y_{10}^{nj}(t) - b^2 y_2^{nj}(t) \end{aligned} \quad (4.7)$$

O sea, la entrada  $p_i(t)$  inhibe la actividad de las células TC mientras que  $p_e(t)$  excita las interneuronas inhibitorias corticales. De acuerdo con los resultados mostrados en la Figura 4.9, se obtienen incrementos en la actividad inhibitoria, acompañados de una reducción en la actividad excitatoria por debajo de los niveles base. Esto causa una disminución en los consumos de glucosa y oxígeno, en el flujo, así como un incremento en el IOG lo cual se debe a que el consumo de glucosa disminuye más que

el de oxígeno. Este último escenario parece estar de acuerdo con los resultados experimentales que indican que una componente sustancial de la actividad negativa se origina en el decremento de la actividad neuronal, el cual provoca una reducción del FSC (Shmuel y col., 2002; Shmuel y col., 2006).



**Figura 4.9** Generación de respuestas BOLD negativas II: Dos entradas  $p_i(t)$  y  $p_e(t)$ , se añaden a niveles talámico y cortical respectivamente. La entrada  $p_i(t)$  inhibe la población de TC mientras que  $p_e(t)$  excita las interneuronas inhibitorias en la corteza. En líneas continuas se muestran las respuestas para un voxel en el polo occipital derecho, y en líneas discontinuas las respuestas para un voxel en el polo occipital izquierdo. Como se observa, los incrementos en la actividad inhibitoria están

*acompañados de reducciones en la actividad excitatoria por debajo de los valores en el reposo. Los consumos de glucosa, oxígeno así como el FSC y la señal BOLD disminuyen.*

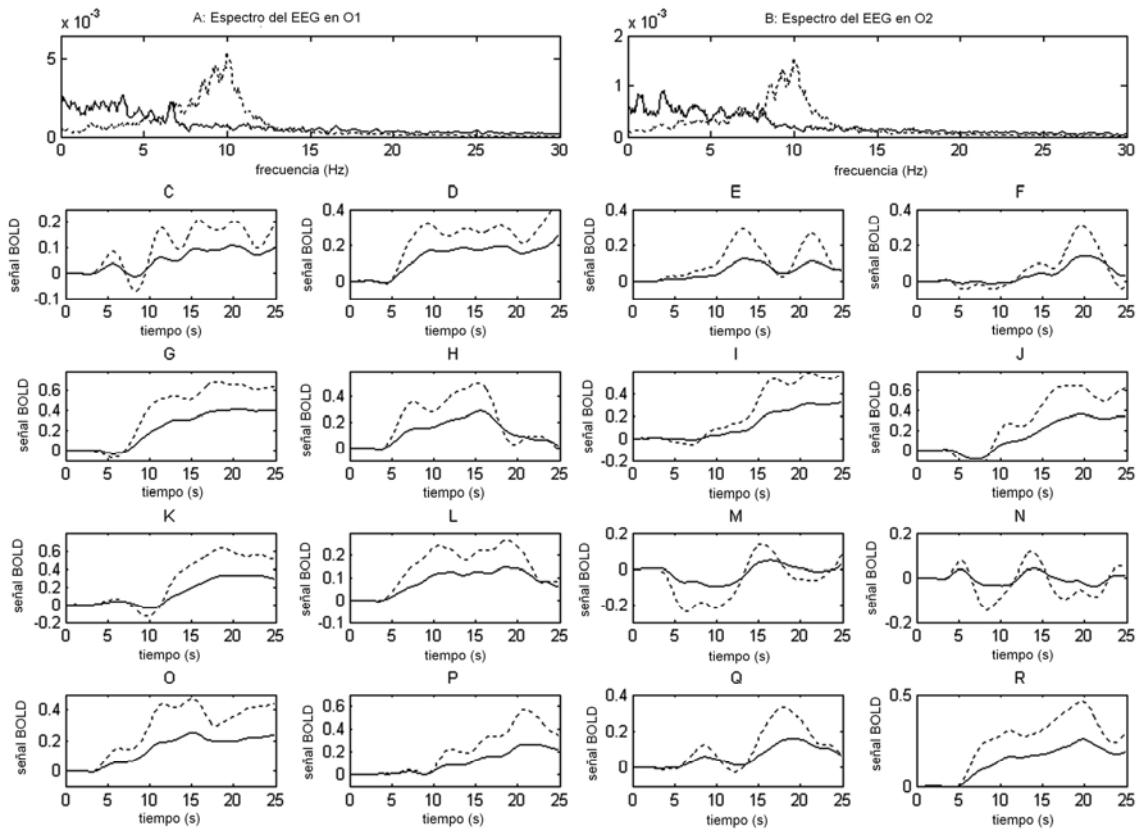
#### **4.3.5 Modelación de las respuestas PET, EEG y BOLD en pacientes con Alzheimer.**

El objetivo de esta última subsección es mostrar algunas predicciones del modelo de integración para el caso de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que es la causa más común de demencia en los ancianos. Se reconoce que los pacientes con esta enfermedad muestran un síndrome de desconexión cortical progresivo debido a la pérdida de neuronas piramidales en las capas corticales III y IV (Morrison y *col.*, 1986).

Para modelar el impacto del Alzheimer en las respuestas de EEG y BOLD, las constantes de conectividad fueron disminuidas (los valores de la matriz de conectividad anatómica se redujeron en un 50% y el parámetro  $c_1$  se redujo a  $c_1 = 50$  para el caso del ritmo alfa).

En la Figura 4.10 se muestran los resultados para varios voxels. En líneas discontinuas se muestran las señales calculadas usando los valores estándares y en líneas sólidas cuando se redujeron los valores de los parámetros. De la Figura 4.10 se puede apreciar (paneles A y B) que la amplitud del pico del espectro de potencia se reduce para las bandas alfa, mientras que las bandas delta y theta se acentúan. El efecto en las respuestas BOLD (paneles del C al R) fue una disminución de amplitud.

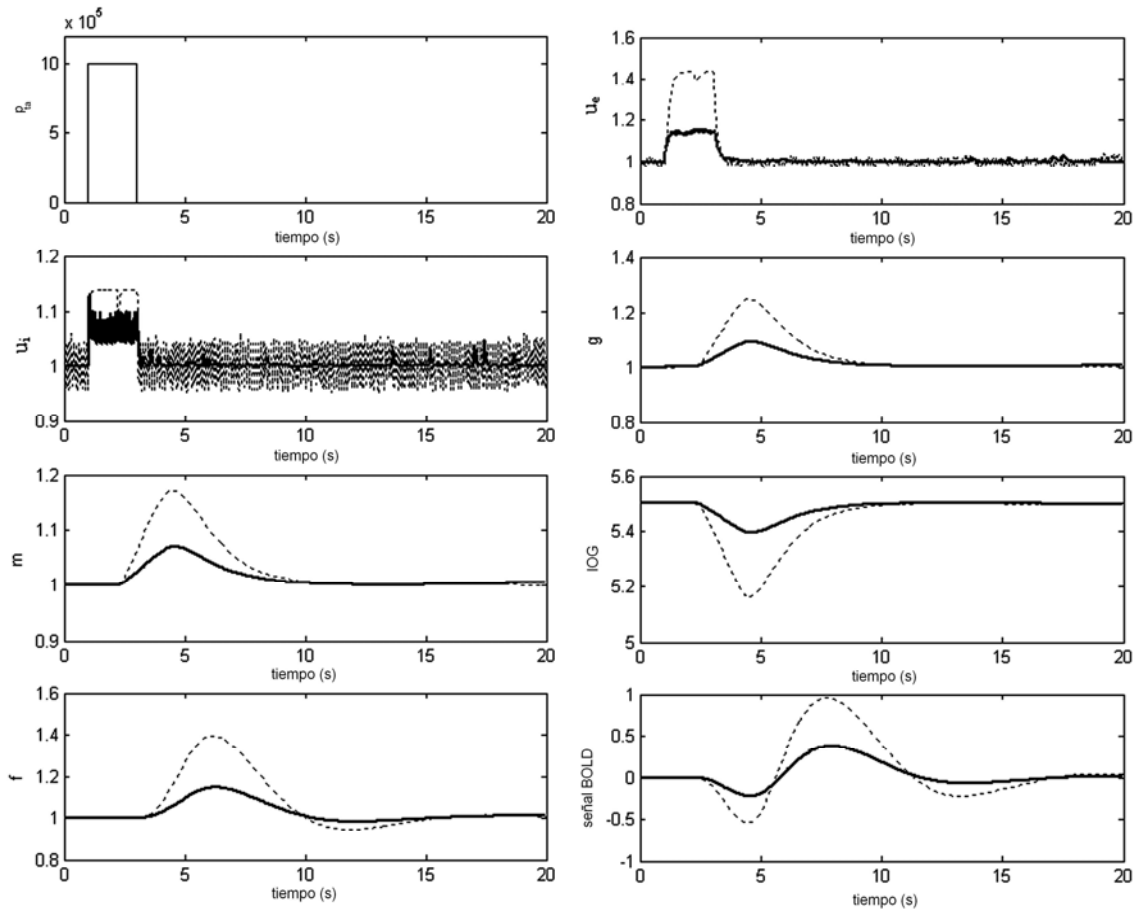




**Figura 4.10** Efecto de la reducción de los parámetros de conectividad en el ritmo alfa. En líneas discontinuas se muestran las señales cuando se utilizan los valores estándares y en líneas continuas cuando los parámetros se reducen. En los paneles A y B se muestra el espectro en los electrodos O1 y O2, respectivamente. El efecto de la reducción de los parámetros en la señal BOLD para diferentes voxels se muestra en los paneles del C al R.

El efecto de la disminución de los parámetros de conectividad cuando el cerebro está bajo estimulación también fue investigado. Con este objetivo, un pulso fue dado a la entrada de las poblaciones TC como en la simulación de la desincronización del ritmo alfa. Los resultados para un voxel en el polo occipital derecho se muestran en la Figura 4.11. Al igual que en la simulación anterior, las líneas discontinuas muestran las señales calculadas usando los valores estándar y las líneas continuas cuando los valores

son disminuidos. Los consumos de oxígeno y glucosa y el FSC también disminuyen si se comparan con la simulación con valores estándares de los parámetros mostrados en la Figura 4.6. Este resultado está de acuerdo con los estudios de imágenes que reportan reducciones en la utilización de glucosa y en el FSC en pacientes con Alzheimer (Iadecola, 2004).



**Figura 4.11** Efecto de la reducción de los parámetros de conectividad durante la estimulación. En líneas discontinuas se plotean las señales cuando se utilizan los valores estándares y en líneas continuas cuando los parámetros se reducen. Los consumos de glucosa, oxígeno, así como el FSC y la señal BOLD disminuyen si se comparan con las simulaciones para valores estándares.

#### 4.4 Discusión

En este capítulo se propuso un modelo biofísico de cómo las actividades neuronales excitatorias e inhibitorias en el cerebro dan lugar a la generación de las señales metabólicas, de EEG y BOLD (ecuaciones (2.16), (3.22)-(3.23), (4.1)-(4.5)).

En contraste con modelos de integración EEG/IRMF previos (Babajani y Soltanian-Zadeh, 2006) que hacen uso del modelo de limitación de oxígeno, en el modelo propuesto en esta tesis se relaciona el consumo de oxígeno con los consumos de glucosa debido a las actividades excitatoria e inhibitoria, los cuales se obtienen por medio de convoluciones lineales con las actividades excitatoria e inhibitoria respectivamente. Otra diferencia con los modelos anteriores es que se asume que el consumo de energía no incrementa directamente el FSC.

El modelo predice que las variaciones en los valores de los parámetros del MMH afectan las respuestas metabólicas, vasculares y BOLD, pero no tienen ningún efecto en la señal de EEG. Esto pudiera explicar por qué la insulina reduce la respuesta BOLD pero no tiene efecto en los PEV (Seaquist y *col.*, 2007).

Para comprobar el modelo, se realizaron diversas simulaciones. En la primera simulación, los PEV y las correspondientes respuestas BOLD para cada voxel fueron reproducidas. En una segunda simulación, las señales BOLD asociadas con el ritmo alfa fueron generadas. Las correlaciones entre la señal BOLD y el ritmo alfa fueron calculadas siguiendo el procedimiento descrito en Goldman y *col.* (2002). Las correlaciones negativas encontradas en voxels del giro lingual, del giro occipital superior, del giro temporal superior y de la corteza cingulada así como la correlación

positiva encontrada en el tálamo están de acuerdo con diversos resultados experimentales (Goldman y *col.*, 2002; Moosmann y *col.*, 2003; Laufs y *col.*, 2003). Las correlaciones positivas obtenidas en diversas áreas corticales no están de acuerdo con esos resultados, sin embargo un estudio más reciente (Gonçalves y *col.*, 2006) encontró este tipo de correlaciones.

En otra simulación relacionada con la anterior, se obtuvo una señal de EEG con períodos de alta y baja actividad alfa. Siguiendo el mismo procedimiento que en la simulación anterior se calcularon las correlaciones entre este ritmo alfa modulado y las señales BOLD. En este caso se encontraron correlaciones positivas en el tálamo y el cuneus y correlaciones negativas en las otras áreas. Esta simulación muestra que la modulación de la actividad alfa afecta los valores de correlación. Los factores que pueden contribuir a esta modulación de la actividad alfa durante los experimentos son la atención así procesos cognitivos espontáneos que cambian en el tiempo, lo cual pudiera explicar la variabilidad inter-sujeto reportada por Gonçalves y *col.* (2006).

El efecto de la desincronización del ritmo alfa en las respuestas metabólicas, vascular y BOLD también fue investigado por medio de simulaciones. Encontramos que los consumos de oxígeno, glucosa, el FSC y la señal BOLD se incrementaban con respecto al estado de reposo (ritmo alfa), mientras que el espectro del EEG se desplazaba hacia las altas frecuencias.

Adicionalmente, los resultados de las simulaciones muestran concordancia con la hipótesis presentada en Kilner y *col.* (2005) de acuerdo con la cual al incrementarse la actividad neuronal hay un incremento concomitante en la señal BOLD y un corrimiento del espectro desde la banda alfa hacia la beta.

El modelo de integración propuesto en este capítulo predice un papel importante de la inhibición en la generación de las señales BOLD negativas. De acuerdo con las simulaciones, al incrementar el número de contactos sinápticos hechos por las neuronas TC en las interneuronas inhibitorias corticales, se pueden obtener señales BOLD negativas (Figura 4.8). Esto es el resultado de grandes incrementos en la actividad inhibitoria frente a pequeños incrementos en la actividad excitatoria. Las respuestas BOLD negativas también se obtuvieron cuando la actividad de las células TC se inhibió, junto con una excitación de las interneuronas inhibitorias corticales. Esto causa incrementos en la actividad inhibitoria acompañados de una reducción en la actividad excitatoria, lo cual provoca decrecimientos en los consumos de glucosa, oxígeno y el FSC (Figura 4.9). Es interesante que este último escenario parece estar de acuerdo con resultados experimentales que muestran una fuerte relación entre las señales BOLD negativas y los decrecimientos en la actividad neuronal (Shmuel y *col.*, 2006).

En la última simulación se estudió el efecto del decrecimiento de las conexiones neuronales, obteniéndose un incremento en las bandas delta y theta del EEG, una disminución del pico alfa, y reducción en las amplitudes de las señales BOLD. Como se mencionó en el Capítulo 2, la disminución de la actividad oscilatoria y el síndrome de desconexión cortical son anomalías funcionales prominentes que se han reportado en pacientes con Alzheimer. De acuerdo con nuestro modelo el síndrome de desconexión cortical contribuye al corrimiento del espectro del EEG hacia las bajas frecuencias y provoca decrecimientos en la señal BOLD así como en los consumos de oxígeno, glucosa y el FSC.

## CONCLUSIONES

Los modelos desarrollados nos permitieron cumplir los objetivos propuestos inicialmente. En particular:

- i. El modelo propuesto para un voxel cortical generaliza los modelos de masas neuronales anteriores (Lopes da Silva *y col.*, 1974; Zetterberg *y col.*, 1978; Jansen y Rit, 1995) y permite la inclusión de las interacciones piramidal-piramidal que a esta escala son importantes.
- ii. El modelo tálamo-cortical propuesto permite el estudio de la actividad eléctrica en el cerebro mediante la interconexión de múltiples áreas cerebrales (por medio de las conexiones de corto alcance) que a su vez constan de múltiples voxels interconectados (mediante conexiones de corto alcance).
- iii. Se validó el uso de matrices de conectividad estimadas a partir de IRMD como restricciones anatómicas en las conexiones de largo alcance.
- iv. El modelo tálamo-cortical propuesto es capaz de reproducir la dinámica temporal y el espectro del EEG humano. El modelo también reproduce el efecto de un test de reactividad (ante un estímulo el espectro se desplaza hacia las altas frecuencias). Finalmente, el modelo predice que el corrimiento en el espectro del EEG hacia las bajas frecuencias encontrado en los pacientes con Alzheimer puede ser asociado con el síndrome de desconexión cortical.
- v. De acuerdo con el modelo propuesto, en el caso de la actividad excitatoria el IOG varía con la actividad neuronal, de forma tal que para bajos niveles

de actividad el proceso predominante es la glucólisis, mientras que para altos niveles de actividad predomina la “Vía del Glucógeno”. En el caso de la actividad inhibitoria el IOG es constante e igual al valor teórico 6.

- vi. Basado en consideraciones experimentales, se propuso que el acoplamiento entre el consumo de glucosa y las actividades excitatoria e inhibitoria puede ser descrito por medio de convoluciones lineales, que a su vez pueden ser expresadas en términos de ecuaciones diferenciales.
- vii. Basado en consideraciones experimentales, el modelo propone que la actividad inhibitoria no influye directamente en las variaciones del FSC. Adicionalmente, se considera que la relación entre el FSC y la actividad neuronal excitatoria puede ser modelada mediante un sistema de ecuaciones diferenciales similar al propuesto por Friston y *col.* (2000).
- viii. El modelo metabólico/hemodinámico propuesto (MMH) fue validado mediante simulaciones. El modelo reproduce el hecho experimental de que los incrementos en el FSC y el consumo de glucosa están asociados a incrementos menores en el consumo de oxígeno. De acuerdo con las simulaciones, mientras ambos tipos de actividades contribuyen a acentuar el mínimo inicial y el mínimo post-estímulo, los respectivos efectos en el pico de la señal BOLD tienden a contrarrestarse. Adicionalmente, se propusieron mecanismos para la generación de señales BOLD negativas.
- ix. El modelo de integración de las señales de EEG, BOLD y metabólicas obtenido al acoplar el MMH propuesto en el Capítulo 3 dentro del modelo de masas neuronales realista propuesto en el Capítulo 2, predice que las

variaciones en los valores de los parámetros del MMH aunque afectan las respuestas metabólicas, vasculares y BOLD, no tienen ningún efecto en la señal de EEG.

- x. El modelo de integración EEG/BOLD fue validado mediante simulaciones de PEV y de la correlación entre el ritmo alfa y la señal BOLD, obteniéndose resultados fisiológicamente plausibles. Adicionalmente, las simulaciones muestran que durante la desincronización del ritmo alfa los consumos de oxígeno, glucosa, el FSC y la señal BOLD se incrementan (respecto al ritmo alfa), mientras que el espectro del EEG se desplaza hacia las altas frecuencias. La generación de señales BOLD negativas y las respuestas BOLD, metabólicas y de EEG en pacientes con Alzheimer también fueron investigadas con el modelo.



## RECOMENDACIONES

A partir de los resultados obtenidos es posible hacer varias recomendaciones:

- i. En el caso del modelo presentado en el Capítulo 2, solo se modelan las interacciones entre poblaciones neuronales. Incluir la influencia de las glías (astrocitos) en el modelo.
- ii. El modelo metabólico/hemodinámico propuesto en el Capítulo 3 es determinista. Incluir ruido fisiológico en el modelo y en la ecuación de observación.
- iii. Modelar la dinámica espacial de los cambios en el FSC (los cambios en el FSC a través de los voxels).
- iv. Los modelos propuestos en los Capítulos 2, 3 y 4 son modelos directos, pues a partir de las actividades neuronales se calculan las señales de EEG, BOLD y los consumos de glucosa y oxígeno. El próximo paso es la inversión de estos modelos, o sea la estimación de los parámetros del modelo y de las variables no observadas (como los consumos de glucosa y oxígeno, los potenciales post-sinápticos, las actividades excitatoria e inhibitoria) a partir de las señales de EEG y BOLD.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abeles, M., 1991. *Corticonics: Neural circuits of the cerebral cortex*. Cambridge University Press. Cambridge
- Allison, J. D., Meador, K. J., Loring, D. W., Figueroa, R. E., and Wright, J. C., 2000. Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology* 54, 135-142.
- Astrup J., Heuser D., Lassen N. A., Nilsson B., Norberg K. and Siesjo B. K., 1978. Evidence against  $H^+$  and  $K^+$  as main factors for the control of cerebral blood flow: a microelectrode study. In *Cerebral vascular smooth muscle and its control* (K. Elliott and M. O'Connor, eds), pp 313–337, Elsevier.
- Attwell, D., and Iadecola, C., 2002. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends in Neurosciences* 25, 621-625.
- Aubert, A., Costalat, R., 2002. A model of the coupling between brain electrical activity, metabolism, and hemodynamics: Application to the interpretation of functional neuroimaging. *NeuroImage* 17, 1162-1181.
- Babajani, A., Soltanian-Zadeh, H., 2006. Integrated MEG/EEG and fMRI model based on neural masses. *IEEE Trans Biomed Eng* 53, 1794-1801.
- Behrens, T., Johansen-Berg, H., Woolrich, M. W., Smith, S. M., Wheeler-Kingshott, C., Boulby, P. A., Barker, G. J., Sillery, E. L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A. J., Brady, J. M., & Matthews, P. M., 2003. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature Neuroscience*, Vol. 6: 7, 750-757.

- Berendse, H. W., Verbunt, J. P., Scheltens, P., van Dijk, B. W., Jonkman, E. J., 2000. Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: a pilot study. *Clin. Neurophysiol.* 111, 604–612.
- Bernardinelli, Y., Magistretti, P.J., and Chatton, J.Y., 2004. Astrocytes generate Na<sup>+</sup>-mediated metabolic waves. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101, 14937-14942.
- Braitenberg V., 1978. Cortical architectonics: General and areal. In Brazier M. A. B. and Petche M. (eds), *Architectonics of the Cerebral Cortex*, pp. 443-465. Raven Press, New York.
- Braitenberg, V., & Schüz, A., 1998. *Cortex: statistics and geometry of neuronal connectivity*. Springer-Verlag.
- Brambilla, D., Chapman, D., Greene, R., 2005. Adenosine Mediation of Presynaptic Feedback Inhibition of Glutamate Release. *Neuron* 46, 275–283.
- Buxton, R.B., and Frank, L. R., 1997. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 17, 64-72.
- Buxton, R. B., Wong, E. C., and Frank, L. R., 1998. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The Balloon model. *Magn. Reson. Med* 39, 855– 864.
- Buxton, R. B., 2001. The elusive initial dip. *NeuroImage* 13, 953-958.
- Buxton, R. B., Uludag, K., Dubowitz, D.J, Liu, T. T., 2004. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage* 23, S220-S223.
- Caesar, K., Gold, L. & Lauritzen, M., 2003. Context sensitivity of activity-dependent increases in cerebral blood flow. *Proc.Natl Acad. Sci. USA* 100, 4239.

- Carbonell, F., Jimenez, J. C., Biscay, R. J., de la Cruz, H., 2005. The local linearization method for numerical integration of random differential equations. *BIT Numerical Mathematics* 45, 1-14.
- Chatton, J. Y., Pellerin, L., and Magistretti, P., 2003. GABA uptake into astrocytes is not associated with significant metabolic cost: Implications for brain imaging of inhibitory transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 12456-12461.
- Chen, W., Zhu, X. H., Gruetter, R., Seaquist, E. R., Adriany, G., Ugurbil, K., 2001. Study of tricarboxylic acid cycle flux changes in human visual cortex during hemifield visual stimulation using  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  MRS and fMRI. *Magn Reson Med* 45, 34–55.
- Chhina, N., Kuestermann, E., Halliday, J., Simpson, L. J., Macdonald, I. A., Bachelard, H. S., Morris, P. G., 2001. Measurement of human tricarboxylic acid cycle rates during visual activation by  $^{13}\text{C}$  magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci Res* 66, 737–746.
- Churchill, J. D., Tharp, J. A., Wellman, C. L., Sengelaub, D. R., Garraghty, P. E., 2004. Morphological correlates of injury-induced reorganization in primate somatosensory cortex. *BMC Neuroscience*, 5-43.
- Coben, L.A., Danziger, W.L., Berg, L., 1983. Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 55, 372– 380.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, R. M., Evans, A. C., 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric in standardized Talairach space. *J. Comp. Assist. Tomog* 18, 192-205.

- Corchs, S., Deco, G., 2002. Large-scale neural model for visual attention: integration of experimental single cell and fMRI data. *Cerebral Cortex* 12, 339-348.
- Dale, A. M., Liu, A. K., Fischl, B. R., Buckner, R. L., Belliveau, J. W., Lewine, J. D., Halgren, E., 2000. Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron* 26, 55– 67.
- David, O., and Friston, K. J., 2003. A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics. *NeuroImage* 20, 1743-1755.
- Davis, T., Kwong, K., Weisskoff, R., Rosen, B., 1998. Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 1834–1839.
- Destexhe, A and Sejnowski, T. J., 2001. *Thalamocortical Assemblies: How ion channels, single neurons and large-scale networks organize sleep oscillations.* Oxford University Press.
- de Boor, C., *A Practical Guide to Splines*, Springer-Verlag, 1978.
- Douglas, R. J., Martin, K. A.C., 2004. Neuronal circuits of the neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 27: 419–51.
- Devor, A., Dunn, A.K., Andermann, M.L., Ulbert, I., Boas, D.A., Dale, A.M., 2003. Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex. *Neuron* 39, 353– 359.
- Dormand, J. R., Prince, P. J., A family of embedded Runge-Kutta formulae. *J. Comp. Appl. Math* 6, 19-26.
- Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L & Peters, T. M., 1993. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc.*

- IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, London: M.T.P Press; 95, 1813-1817.
- Evans, A. C., Collins, D. L., Neelin, P., MacDonald, D., Kamber, M., & Marrett, T. S., 1994. Three-dimensional correlative imaging: applications in human brain mapping. In: Functional Neuroimaging: Technical Foundations. Thatcher, R., Hallet, M., Zeffiro, T., John, E. R. Huerta, M. (Eds.), pp. 145-161.
- Fergus, A. and Lee, K.S., 1997. GABAergic regulation of cerebral microvascular tone in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 17, 992–1003.
- Fox, P.T., Raichle, M. E., 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 1140-1144.
- Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintun, M. A., Dence, C., 1988. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241, 462-464.
- Freeman, W. J., 2000. Mesoscopic neurodynamics: From neuron to brain. *J. Physiol. (Paris)* 94, 303–322.
- Friston, K.J., Mechelli, A., Turner, R., Price, C.J., 2000. Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics. *NeuroImage* 12, 466-477.
- Friston, K. J., Harrison, L., Penny, W., 2003. Dynamic causal modeling. *Neuroimage* 19, 1273-1302.
- Gard, T. C., 1988. Introduction to stochastic differential equations. Marcel Dekker, New York and Basel.

- George, J. S., Aine, C. J., Mosher, J. C., Schmidt, D. M., Rnaken, D. M., Schlitt, H. A., Wood, C. C., Lewine, J. D., Sanders, J. A., Belliveau, J. W., 1995. Mapping function in the human brain with magnetoencephalography, anatomical magnetic resonance imaging, and functional magnetic resonance imaging. *J Clin Neurophysiol* 12, 406–431.
- Gilbert, C. D., and Wiesel, T. N., 1979. Morphology and intracortical projections of functionally characterised neurones in the cat visual cortex. *Nature* 280, 120-125.
- Gilbert, C. D., Wiesel, T. N., 1983. Functional organization of the visual cortex. *Prog. Brain Res.* 58, 209–218.
- Goldman, R. I., Stern, J. M., Engel, J., and Cohen, M. S., 2002. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *NeuroReport.* 13, 2487-2492.
- Gonçalves, S. I., de Munck, J.C., Pouwels, P. J.W., Schoonhoven, R., Kuijter, J.P.A., Maurits, N.M., Hoogduin, J.M., Van Someren, E.J.W., Heethaar, R.M., and Lopes da Silva, F.H., 2006. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: Inter-subject variability. *NeuroImage* 30, 203-213.
- Grubb R.L, Raichle M.E, Eichling J.O, Ter-Pogossian M.M., 1974. The effects of changes in PaCO<sub>2</sub> on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke* 5, 630-639.
- Grune, L., & Kloeden, P. E., 2001. Pathwise approximation of random ordinary differential equation. *BIT*, 41:711–721.
- Hagmann, P., Thiran, J. P., Jonasson, L., Vandergheynst, P., Clarke, S., Maeder, P., & Meuli, R., 2003. DTI Mapping of Human Brain Connectivity: Statistical Fibre Tracking and Virtual Dissection. *NeuroImage*, 19, 545–554.

- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V., 1993. Magnetoencephalography- theory, instrumentation and applications to non-invasive studies of the working human brain. *Rev of Modern Phys* 65: 413-497.
- Hasminskii, R. Z., 1980. *Stochastic Stability of Differential Equations*. Sijthoff Noordhoff, Alphen aan den Rijn, The Netherlands.
- Heinemann, U., and Pumain, R., 1980. Extracellular calcium activity changes in cat sensorimotor cortex induced by iontophoretic application of aminoacids. *Exp. Brain Res* 40, 247–250.
- Hewson-Stoate, N., Jones, M., Martindale, J., Berwick, J., Mayhew, J., 2005. Further nonlinearities in neurovascular coupling in rodent barrel cortex. *NeuroImage* 24, 565– 574.
- Hoge, R. D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G. R., Marrett, S. and Pike, G. B., 1999a. Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 9403–9408.
- Hoge, R.D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G.R., Marrett, S., Pike, G.B., 1999b. Stimulus-dependent BOLD and perfusion dynamics in human V1. *NeuroImage* 9, 573– 585.
- Horwitz, B., Friston, K. J., Taylor, J. G., 2000. Neural modelling and functional brain imaging: An overview. *Neural Networks* 13, 829-846.
- Hyder, F., Patel, A., Gjedde, A., Rothman, D., Behar, L., Shulman, R., 2006. Neuronal–glial glucose oxidation and glutamatergic–GABAergic function. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 26, 865–877.



- Iadecola, C., 2004. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Rev. Neurosci* 5, 347-360.
- Ikeda, H., Nishijo, H., Miyamoto, K., Tamura, R., Endo, S., Ono, T., 1998. Generators of visual evoked potentials investigated by dipole tracing in the human occipital cortex. *Neuroscience* 84, 723-739.
- Ioannides, A. A., Bolton, J. P. R., Hasson, R., and Clarke, C. J. S., 1989. Localized and distributed source solutions for the biomagnetic inverse problem II. In: *Advances in Biomagnetism*. Williamson, S. J. et al. (Eds.), New York: Plenum, pp. 591-605.
- Iturria-Medina, Y., Canales-Rodriguez, E. J., Melie-Garcia, L., Valdes-Hernandez, P. A., Martinez-Montes, E., Sanchez-Bornot, J. M., 2007. Characterizing brain anatomical connections using diffusion weighted MRI and graph theory, *NeuroImage* 36, 45-660.
- Jansen, B. H., & Rit, V. G., 1995. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biol. Cybern.* 73, 357-366.
- Jirsa, V. K., & Haken, H., 1996. Field theory of electromagnetic brain activity. *Phys Rev Let.* 77(5), 960-963.
- Jirsa, V. K., & Haken, H., 1997. A derivation of a macroscopic field theory of the brain from the cuasi-microscopic neural dynamics. *Physica D.* 99, 503-526.
- Jones, M., Hewson-Stoate, N., Martindale, J., Redgrave, P., Mayhew, J., 2004. Nonlinear coupling of neural activity and CBF in rodent barrel cortex. *NeuroImage* 22, 956– 965.

- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., 2000. *Principios de neurociencia*. Madrid: McGraw-Hill, 4ta ed.
- Kida, I., Hyder, F., and Behar, K. L., 2001. Inhibition of voltage-dependent sodium channels suppresses the functional magnetic resonance imaging response to forepaw somatosensory activation in the rodent. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21, 585-591.
- Kilner, J.M., Mattout, J., Henson, R., and Friston, K. J., 2005. Hemodynamic correlates of EEG: A heuristic. *NeuroImage* 28, 280 – 286.
- Koch, M. A., Norris, D. G., & Hund-Georgiadis, M., 2002. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 16, 241-250.
- Koos, T. and Tepper, J. M., 1999. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nature Neurosci.* 2, 467-472.
- Laufs, H., Kleinschmidt, A., Beyerle, A., Eger, E., Salek-Haddadi, A., Preibisch, C., Krakow, K., 2003. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage* 19, 1463–1476.
- Lauritzen, M., 2005. Reading vascular changes in brain imaging: Is dendritic calcium the key? *Nat Rev Neurosci* 6, 77-85.
- Li, J. and Iadecola, C., 1994. Nitric oxide and adenosine mediate vasodilation during functional activation in cerebellar cortex. *Neuropharmacology* 33, 1453–1461
- Loaiza, A., Porras, O. H. and Barros, L. F., 2003. Glutamate triggers rapid glucosa transport stimulation in astrocytes as evidenced by real-time confocal microscopy. *The Journal of Neuroscience* 23, 7337-7342.

- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150–157.
- Lopes da Silva, F. H., Hoeks, A., Smits, H., Zetterberg, L. H. 1974. Model of brain rhythmic activity. The alpha-rhythm of the thalamus. *Kybernetik* 15, 27-37.
- Lu, H., Golay, X., Pekar, J.J. & van Zijl, P.C.M., 2004. Sustained poststimulus elevation in cerebral oxygen utilization after vascular recovery. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 24, 764–770.
- Martin, K. A. C., and Whitteridge, D., 1984. Form, function and intracortical projections of spiny neurones in the striate visual cortex of the cat. *J. Physiol* 353, 463–504.
- Martínez-Montes, E., Valdés-Sosa, P. A., Miwakeichi, F., Goldman, R. I, Cohen, M. S., 2004. Concurrent EEG/fMRI analysis by multiway Partial Least Squares. *NeuroImage* 22, 1023-1034.
- Mazziotta, J. C., Toga, A., Evans, A. C., Fox, P., & Lancaster, J., 1995. A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. *Neuroimage* 2, 89-101.
- McCormick, D. A., Connors, B. W., Lighthall, J. W., Prince, D. A., 1985. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J. Neurophysiol.* 54, 782–806.
- McGuire, B. A., Gilbert, C., Rivlin, P. K., and Wiesel, T. N., 1991. Targets of horizontal connections in macaque primary visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 305, 370-392.

- Madsen, P. L., Hasselbalch, S. G., Hagemann, L. P., Olsen, K. S., Bulow, J., Holm, S., Wildschiodtz, G., Paulson, O. B., Lassen, N. A., 1995. Persistent resetting of the cerebral oxygen/glucose uptake ratio by brain activation: evidence obtained with the Kety–Schmidt technique. *J Cereb Blood Flow Metab* 15, 485–91.
- Malonek, D., and Grinvald, A., 1996. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: Implications for functional brain mapping. *Science* 272, 551-554.
- Marrett, S., Fujita, H., Meyer, E., Ribeiro, L., Evans, A., Kuwabara, H., Gjedde, A., 1993. Stimulus Specific Increase of Oxidative Metabolism in Human Visual Cortex. Elsevier, Amsterdam, pp. 217–224.
- Mathiesen, C., Caesar, K., Akgoren, N. and Lauritzen, M., 1998. Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex. *J. Physiol* 512, 555–566.
- Mintun, M. A., Lundstrom, B. N., Snyder, A. Z., Vlassenko, A. G., Shulman, G. L. and Raichle, M. E., 2001. Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: theoretical modeling and experimental data. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 6859–6864.
- Morrison, J. H., Scherr, S., Lewis, D. A., Campbell, M. J., Bloom, F. E., 1986. The laminar and regional distribution of neocortical somatostatin and neuritic plaques: implications for Alzheimer's disease as a global neocortical disconnection syndrome. In: Scheibel AB, Weschler AF, eds. *The Biological Substrates of Alzheimer's Disease*. New York, NY: Academic Press. 115-131.

- Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I., Brink, A., Thees, S., Blankenburg, F., Taskin, B., Obrig, H., and Villringer, A., 2003. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *NeuroImage* 20, 145–158.
- Mountcastle, V. B., 1997. The columnar organization of the neocortex. *Brain*, 120: 701–722.
- Mountcastle V. B., 1978. An organizing principle for cerebral function. In: Edelman G. M, Mountcastle V. B, editors. *The mindful brain*. Cambridge (MA): MIT Press, 7–50.
- Newberg, A. B., Wang, J., Rao, H., Swanson, R. L., Wintering, N., Karp, J. S., Alavi, A., Greenberg, J. H., Detre, J. A., 2005. Concurrent CBF and CMRGlc changes during human brain activation by combined fMRI–PET scanning. *NeuroImage* 28, 500-506.
- Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F., 1987. *Electroencephalography: Basic principles, Clinical applications, and Related fields*. Urban&Schwarzenberg. Baltimore-Munich.
- Nielsen, A., and Lauritzen, M., 2001. Coupling and uncoupling of activity-dependent increases of neuronal activity and blood flow in rat somatosensory cortex. *J. Physiol. (Lond)* 533, 773-785.
- Nunez, P. L., 2000. Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG. *Behav. Brain Sci* 23, 371-437.
- Obata, T., Liu, T. T., Miller, K. L., Luh, W. M., Wong, E. C., Frank, L. R., Buxton, R. B., 2004. Discrepancies between BOLD and flow dynamics in primary and

- supplementary motor areas: Application of the balloon model to the interpretation of BOLD transients. *NeuroImage* 21, 144-153.
- Ogawa, S., Tank, D., Menon, R., Ellerman, J., Kim, S., Merkle, H., Ugurbil, K., 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 5951-5955.
- Parker, G. J., Wheeler-Kingshott, C. A., & Barker, G. J., 2002. Estimating Distributed Anatomical Connectivity Using Fast Marching Methods and Diffusion Tensor Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21:5,505-512.
- Pascual-Marqui, R. D., 1999. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International Journal of Bioelectromagnetism* 1, 75-86.
- Patel, A. B., de Graaf, R. A., Mason, G. F., Kanamatsu, T., Rothman, D. L., Shulman, R. G., Behar, K. L. 2004. Glutamatergic neurotransmission and neuronal glucose oxidation are coupled during intense neuronal activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 24, 972-985.
- Patel, A. B., de Graaf, R. A., Mason, G. F., Rothman, D. L., Shulman, R. G., Behar, K. L., 2005. The contribution of GABA to glutamate/glutamine cycling and energy metabolism in the rat cortex in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 5588–5593.
- Pearson, R. C. A., Esiri, M. M., Hiorns, R. W., Wilcock, G. K., Powell, T. P. S., 1985. Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 82:4531-4534.

- Pellerin, L., and Magistretti, P. J., 1994. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: A mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 10625-10629.
- Penttilä, M., Partanen, J.V., Soininen, H., Riekkinen, P.J., 1985. Quantitative analysis of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 60, 1 – 6.
- Perea, G and Araque, A., 2005 Glial calcium signaling and neuron–glia communication. *Cell Calcium* 38, 375–382.
- Pinard, E., Tremblay, E., Ben-Ari, Y. and Seylaz, J., 1984. Blood flow compensates oxygen demand in the vulnerable CA3 region of the hippocampus during kainate-induced seizures. *Neuroscience* 13, 1039–1049.
- Plonsey, R., 1963. Reciprocity applied to volume conductors and the ECG. *IEEE Trans. Bio-Medical Electronics* 10, 9-12.
- Powers, W. J., Hirsch, I. B. and Cryer, P. E., 1996. Effect of stepped hypoglycemia on regional cerebral blood flow response to physiological brain activation. *Am. J. Physiol* 270, H554–H559.
- Prakasa-Rao B.L.S., 1999. Statistical inference for diffusion type processes. Oxford University Press.
- Prichard, J., Rothman, D., Novotny, E., Petroff, O., Kuwabara, T., Avison, M., Howseman, A., Hanstock, C., Shulman, R., 1991. Lactate Rise Detected by  $^1\text{H}$  NMR in Human Visual Cortex During Physiologic Stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 5829-5831.

- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., Shulman, G. L., 2001. A default mode of brain function. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 676–682.
- Reis, D. J. and Golanov, E. V., 1997. Autonomic and vasomotor regulation. *Int. Rev. Neurobiol.* 41, 121–149.
- Ribeiro, L., Kuwabara, H., Meyer, E., Fujita, H., Marrett, S., Evans, A., Gjedde, A., 1993. In: Uemura, K., Lassen, N., Jones, T., Kanno, I. (Eds.), *Quantification of Brain Function*. Elsevier, Amsterdam, pp. 229–236.
- Riera, J., 1999. La tomografía eléctrica cerebral: nuevo enfoque para la solución de los problemas directo e inverso del EEG/MEG. Tesis de Doctorado. Universidad de la Habana.
- Riera, J., Wan, X., Jimenez, J. C., Kawashima, R., 2006. Nonlinear local electro-vascular coupling. Part I: A theoretical model. *Human Brain Mapping.* 27, 896-914.
- Rush, S., and Driscoll, D. A., 1969. EEG electrode sensitivity-an application of reciprocity, *IEEE Trans on Biomed. Eng.*, 16 (1), 15-22.
- Seaquist, E.R., Chen, W., Benedict, L.E., Ugurbil, K., Kwag J-H., Zhu, X-H., Nelson, C.A., 2006. Insulin reduces the BOLD response but is without effect on the VEP during presentation of a visual task in humans. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1–7.
- Seitz, R. J., and Roland, P. E., 1992. Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: A positron emission tomography (PET) study. *Acta Neural Scand* 86, 60-67.



- Schurz, H., 2002. Numerical Analysis de Stochastic Differential Equations without tears. In Handbook of Stochastic Analysis & Applications, D. Kannan, V. Lakahmikamtham (Eds.) Marcell Dekker, 237-358.
- Shen, J., Petersen, K. F., Behar, K. L., Brown, P., Nixon, T. W., Mason, G. F., Petroff, A. C., Shulman, G. I., Shulman, R. G. and Rothman, D. L., 1999. Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in the human brain by in vivo  $^{13}\text{C}$  NMR. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 8235-8240.
- Sheth, S.A., Nemoto, M., Guiou, M., Walker, M., Pouratian, N., Toga, A.W., 2004. Linear and Nonlinear Relationships between Neuronal Activity, Oxygen Metabolism, and Hemodynamic Responses. Neuron 42, 347–355.
- Shmuel, A., Yacoub, E., Pfeuffer, J., Van de Moortele, P., Adriany, G., Hu, X., Ugurbil, K., 2002. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. Neuron 36, 1195–1210.
- Shmuel, A., Augath, M., Oeltermann, A., Logothetis, N. K., 2006. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. Nat Neurosci 9, 569-577.
- Shoji, I. and Ozaki, T., 1998 “Estimation for nonlinear stochastic differential equations by a local linearization method”, Stochast. Anal. Appl., 16, 733-752.
- Shulman, R. G., Hyder, F., Rothman, D.L., 2001. Cerebral energetics and the glycogen shunt: Neurochemical basis of functional imaging. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, 6417-6422.

- Sibson, N. R., Dhankhar, A., Mason, G. F., Behar, K. L., Rothman, D. L., Shulman, R. G., 1997. In vivo  $^{13}\text{C}$  NMR measurements of cerebral glutamine synthesis as evidence for glutamate-glutamine cycling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 2699–2704.
- Sidje, R. B (1998): EXPOKIT: software package for computing matrix exponentials, *AMC Trans. Math. Software*, 24, 130-156.
- Sokoloff L., 1991. Relationship between functional activity and energy metabolism in the nervous system: Whether, where and why? In *Brain Work and Mental Activity: Quantitative studies with radioactive tracers*. Eds. Lassen, N. A., Ingvar, D. H., Raichle, M. E. & Friberg, L. (Munksgaard, Copenhagen). 52–64.
- Sommer, M., Meinhardt, J., Volz, H., 2003. Combined measurement of event-related potentials (ERPs) and fMRI. *Acta Neurobiol. Exp* 63, 49-53.
- Sotero, R. C., Trujillo-Barreto, N. J., Iturria-Medina, Y., Carbonell, F., Jiménez, J.C. (2007). Realistically coupled neural mass models can generate EEG rhythms. *Neural Computation* 19, 478-512.
- Sotero, R. C., Trujillo-Barreto, N. J. (2007). Modelling the role of excitatory and inhibitory neuronal activity in the generation of the BOLD signal. *NeuroImage* 35, 149-165.
- Sotero, R. C., Trujillo-Barreto, N. J. (2008). Biophysical model for integrating neuronal activity, EEG, fMRI and metabolism. *NeuroImage* 39, 290-309.
- Stefanovic, B., Warnking, J. M. and Pike, G. B., 2004. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *NeuroImage* 22, 771-778.

- Tagamets, M. A., Horwitz, B., 1998. Integrating electrophysiological and anatomical experimental data to create a large-scale model that simulates a delayed match-to-sample human brain imaging study. *Cerebral Cortex* 8, 310-320.
- Tamura, H., Kaneko, H., Kawasaki, K. and Fujita, I., 2004. Presumed inhibitory neurons in the macaque inferior temporal cortex: visual response properties and functional interactions with adjacent neurons. *J Neurophysiol* 91, 2782–2796.
- Tournier, J. D., Calamante, F., Gadian, D. G., & Connelly, A., 2003. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging fibre tracking using a front evolution algorithm. *NeuroImage*, 20:276-288.
- Traub, R. D., & Miles, R., 1991. *Neuronal Networks of the Hippocampus*. Cambridge University Press, New York.
- Trujillo-Barreto, N. J., Aubert-Vásquez E., Valdés-Sosa, P. A., 2004 Bayesian model averaging in EEG/fMRI imaging. *NeuroImage* 21, 1300-1319.
- Tuch , D. 2002. *Diffusion MRI of Complex Neural Architecture*. PhD thesis, Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology.
- Turner, R., and Jones, T., 2003. Techniques for imaging neuroscience. *British Medical Bulletin* 65, 3-20.
- Tsay, E. T., and Yuste, R., 2004. On the electrical function of dendritic spines. *Trends Neurosci* 27, 77-83.
- Uludağ, K., Dubowitz, E., Yoder, E. J., Restom, K., Liu, T. T., Buxton, R. B., 2004. Coupling of cerebral blood flow and oxygen consumption during physiological activation and deactivation measured with fMRI. *NeuroImage* 23, 148– 155.

- Ureshi, M., Matsuura, T., Kanno, I. 2004. Stimulus frequency dependence of the linear relationship between local cerebral blood flow and field potential evoked by activation of rat somatosensory cortex. *Neurosci. Res* 48, 147–153.
- Volterra, A. and Meldolesi, J., 2005. Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues. *Nat. Rev. Neurosci* 6, 626-640.
- Waldvogel, D., Gelderen, P., Muellbacher, W., Ziemann, U., Immisch, I., Hallet, M., 2000. The relative metabolic demand of inhibition and excitation. *Nature* 406, 995-998.
- Wendling, F., Bellanger, J. J., Bartolomei, F., & Chauvel, P., 2000. Relevance of nonlinear lumped-parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals. *Biol. Cybern.* 83, 367-378.
- Wenzel, R., Bartenstein, P., Dieterich, M., Danek, A., Weindl, A., Minoshima, S., Ziegler, S., Schwaiger, M., and Brandt, T., 1996. Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study. *Brain* 119, 101-110.
- Wenzel, R., Wobst, P., Heekeren, H. H., Kwong, K. K., Brandt, S. A., Kohl, M., Obrig, H., Dirnagl, U., Villringer, A., 2000. Saccadic suppression induces focal hypooxygenation in the occipital cortex. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 20, 1103-1110.
- Young, M. P., 1993. The organization of neural systems in the primate cerebral cortex. *Proc.Biol.Sci* 252, 13-18.
- Zetterberg, L. H., Kristiansson, L., Mossberg, K, 1978. Performance of a model for a local neuron population. *Biol. Cybern* 31, 15-26.

# **ANEXOS**

## ANEXO A

### Abreviaturas utilizadas en la tesis

Abreviatura	Significado
ADP	Adenosín-di-fosfato
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
ATP	Adenosín-tri-fosfato
BOLD	Sigla en inglés de Señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre
CCA	Conexiones de corto alcance
CLA	Conexiones de largo alcance
DCP	Densidad de corriente primaria
DEC	Dipolo equivalente de corriente
EDA	Ecuación diferencial aleatoria
EDE	Ecuación diferencial estocástica
EDO	Ecuación diferencial ordinaria
EEG	Electroencefalograma
FCA	Fuerza de conectividad anatómica
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
GABA	$\gamma$ – aminobutiric acid
IE	Interneuronas excitatorias
II	Interneuronas inhibitorias
IOG	Índice oxígeno-glucosa

IRMD	Imágenes de resonancia magnética por difusión
IRMf	Imágenes de resonancia magnética funcional
LL	Linealización local
MMH	Modelo metabólico/hemodinámico
NMDA	N-methyl-D-aspartato
ON	Óxido nítrico
PA	Potenciales de acción
PCL	Potenciales de campo locales
PEV	Potenciales evocados visuales
Pi	Células piramidales
PPS	Potenciales post-sinápticos
PPSE	Potenciales post-sinápticos excitatorios
PPSI	Potenciales post-sinápticos inhibitorios
RE	Neuronas reticulares
TC	Células tálamo-corticales
TEC	Tomografía electromagnética cerebral
TEP	Tomografía por emisión de positrones
$VMC_{Glc}$	Velocidad metabólica cerebral del consumo de glucosa
$VMCO_2$	Velocidad metabólica cerebral del consumo de oxígeno
VSC	Volumen sanguíneo cerebral

---

## ANEXO B

### Glosario:

**Astroцитos:** Constituyen el subtipo glial más abundante en el sistema nervioso central. Su morfología (como indica su nombre) recuerda a una estrella por la gran cantidad de prolongaciones llamadas *pies* que irradian del soma hacia células vecinas. En la actualidad, se sabe que desempeñan una importante función en varios aspectos del desarrollo, metabolismo y patología del sistema nervioso: son esenciales en el soporte trófico y metabólico de las neuronas, la supervivencia, la diferenciación y guía neuronal, la génesis de las sinapsis y la homeostasis cerebral.

**Axón:** Es una prolongación filiforme de la neurona, a través de la cual viaja el impulso nervioso de forma unidireccional, y que establece contacto con otra célula mediante ramificaciones terminales.

**Célula piramidal:** Constituyen el 80% de las neuronas de la corteza cerebral, y liberan glutamato (neurotransmisor excitatorio), por lo que constituyen la principal componente excitatoria en la corteza. Se agrupan de acuerdo con una simetría espacial que permite la superposición de todos los potenciales post-sinápticos, por lo que se considera que su actividad sincronizada es la responsable de la generación de las diferencias de potencial registradas en el cuero cabelludo (EEG).



**Corteza cerebral:** Capa exterior del cerebro, pallium o manto, compuesta principalmente de sustancia gris.

**Dendritas:** Son prolongaciones protoplásmicas ramificadas, bastante cortas, de la neurona. Son terminales de las neuronas y están implicadas en la recepción de los estímulos, pues sirven como receptores de impulsos nerviosos provenientes desde un axón perteneciente a otra neurona.

**Densidad de corriente primaria (DCP):** Es el promedio macroscópico local de la densidad de corriente producida por los potenciales postsinápticos.

**Glias:** Son junto a las neuronas, uno de los dos tipos celulares básicos que constituyen el sistema nervioso central. Además de desempeñar la función de soporte de las neuronas, intervienen activamente en el procesamiento cerebral de la información. Por su morfología o función, entre las células gliales se distinguen varios tipos: oligodendrocitos, células de Schwann, microglía y astrocitos.

**Interneurona:** Es una neurona del sistema nervioso central, habitualmente pequeña y de axón corto, que interconecta con otras neuronas, pero nunca con receptores sensoriales o fibras musculares, permitiendo realizar funciones más complejas.

**Lead Field:** Campo guía. Magnitud que relaciona la DCP con los voltajes medidos en el cuero cabelludo.

**Neurona:** Constituye la unidad funcional básica del sistema nervioso. El cerebro contiene aproximadamente  $10^{11}$  neuronas y cada una está compuesta por cuatro regiones definidas morfológicamente: el cuerpo celular, las dendritas, el axón y las terminales sinápticas.

**Neurotransmisor:** Es una biomolécula, sintetizada generalmente por las neuronas, que se vierte, a partir de vesículas existentes en la neurona presináptica, hacia la hendidura sináptica y produce un cambio en el potencial de membrana de la neurona postsináptica.

**Potencial de acción:** También llamado impulso eléctrico, es una onda de descarga eléctrica que viaja a lo largo de la membrana de la célula. Siempre hay una diferencia de potencial o potencial de membrana entre la parte interna y externa de la célula (por lo general de -70 mV). Muy básicamente, un potencial de acción es un cambio muy rápido en la polaridad de la membrana de negativo a positivo y nuevamente a negativo, en un ciclo que dura unos milisegundos. Cada ciclo comprende una *fase ascendente*, una *fase descendente* y por último una *fase hiperpolarizada*.

**Potencial postsináptico:** Al llegar un potencial de acción a la terminal de la neurona presináptica se liberan neurotransmisores que difunden hacia la neurona postsináptica para acoplarse con receptores y provocar aperturas de canales iónicos, que son químicamente excitables. Este cambio no estacionario en la conductividad de la membrana celular permite el flujo de iones desde el interior de la neurona postsináptica

a la solución salina y viceversa, provocando la aparición de un potencial eléctrico transitorio en dicha membrana. La superposición espacio-temporal de éstos en una neurona postsináptica, debido a todas las transmisiones de sus neuronas vecinas, se conoce como potencial postsináptico. Estos potenciales postsinápticos pueden ser clasificados en excitatorios o inhibitorios. Esto se debe a que, de acuerdo con la dirección del flujo iónico, la neurona se despolariza o se hiperpolariza.

**Sinapsis:** Son uniones especializadas mediante las cuales las células del sistema nervioso envían señales de unas a otras y a células no neuronales como las musculares o glandulares. La actividad sináptica se desarrolla entre dos neuronas, una presináptica y otra postsináptica, y se produce mediante la liberación de neurotransmisores químicos que provocan la activación de receptores específicos que, a su vez, generan respuestas eléctricas.

**Sparse:** Esparcidas. Se dice que una función es esparcida si toma valor cero en la mayor parte de su dominio. Un vector o matriz es esparcido si la mayor parte de sus elementos son nulos.

**Sustancia blanca:** Es una parte del Sistema Nervioso Central compuesta de axones mielinizados (recubiertos de mielina, sustancia que permite transmitir más rápidamente el impulso nervioso).

**Sustancia gris:** Está formada por la reunión de somas y dendritas de las neuronas. Corresponde a aquellas zonas del sistema nervioso central en las que existe un predominio de las neuronas.

**Voxel:** Elemento cúbico de volumen en que es dividido el cerebro para asignar magnitudes cuantificadas como imágenes de resonancia magnética funcional y densidad de corriente primaria.

## ANEXO C

### Valores de los parámetros del modelo de masas neuronales y su interpretación fisiológica.

Parámetros con el mismo valor en todas las simulaciones		
Parámetro	Interpretación Fisiológica	Valor
$A, B$	Ganancia sináptica promedio para los voxels corticales.	$A = 3.25 mV$ , $B = 22 mV$
$e_0, v_0, r$	Parámetros de la función sigmoïdal no lineal.	$e_0 = 5 s^{-1}$ , $v_0 = 6 mV$ $r = 0.56 mV^{-1}$
$\sigma_{e1}, \sigma_{e2}, \sigma_i$	Parámetros de las funciones de conectividad	$\sigma_{e1} = 10$ , $\sigma_{e2} = 10$ , $\sigma_i = 2$
$c_6, c_7, c_8, c_9$	Número promedio de sinapsis entre voxels corticales para las diferentes	$c_6 = 200$ , $c_7 = 100$

poblaciones.

$$c_8 = 100, c_9 = 100$$

Parámetros con valor diferente para cada simulación	
Parámetro	Interpretación fisiológica
$a, b$	Constante de tiempo promedio para la membrana y retardo promedio en el árbol dendrítico.
$a_{d1}, a_{d2}, a_{d3}, b_{d4}$	Retardo en las eferencias de las poblaciones corticales
$c_1, c_2 = 0.8c_1$ $c_3 = c_4 = 0.25c_1$	Número promedio de contactos sinápticos entre las poblaciones neuronales de un voxel cortical.
$c_5$	
$A_t, B_t$	Ganancias sinápticas para las poblaciones neuronales del tálamo.
$c_{1t}, c_{2t}, c_{3t}$ $c_{4t}, c_{5t}$	Número de contactos sinápticos hechos por las poblaciones neuronales del tálamo.
$a_t, b_t$	Constante de tiempo para las poblaciones del tálamo.
Ritmo	Valores usados en cada caso
ritmo Delta	$a = 20 s^{-1}, b = 20 s^{-1}, a_{d1} = 15 s^{-1}, a_{d2} = 20 s^{-1}, a_{d3} = 20 s^{-1},$ $b_{d4} = 20 s^{-1}, c_1 = 50$
ritmo Theta	$a = 50 s^{-1}, b = 40 s^{-1}, a_{d1} = 15 s^{-1}, a_{d2} = 50 s^{-1}, a_{d3} = 50 s^{-1},$ $b_{d4} = 40 s^{-1}, c_1 = 50$
ritmo Alfa	$a = 100 s^{-1}, b = 50 s^{-1}, a_{d1} = 33 s^{-1}, a_{d2} = 100 s^{-1}, a_{d3} = 100 s^{-1},$ $b_{d4} = 50 s^{-1}, c_1 = 150, A_t = 3.25 mV, B_t = 22 mV, c_{1t} = 50,$

$$c_{2t} = 50, c_{3t} = 80, c_{4t} = 100,$$

$$c_{5t} = 80, a_t = 100, b_t = 40$$

ritmo Beta  $a = 100 s^{-1}, b = 100 s^{-1}, a_{d1} = 33 s^{-1}, a_{d2} = 100 s^{-1}, a_{d3} = 100 s^{-1},$

$$b_{d4} = 100 s^{-1}, c_1 = 180$$

ritmo Gamma  $a = 100 s^{-1}, b = 100 s^{-1}, a_{d1} = 33 s^{-1}, a_{d2} = 100 s^{-1}, a_{d3} = 100 s^{-1},$

$$b_{d4} = 100 s^{-1}, c_1 = 250$$

## ANEXO D

### Áreas cerebrales seleccionadas para la simulación de los diferentes ritmos.

$\alpha$	$\delta, \beta, \theta, \gamma$
- cuneus (izquierdo y derecho)	- giro fronto-orbital medial (izquierdo y derecho)
- giro lingual (izquierdo y derecho)	- giro frontal medio (izquierdo y derecho)
- giro occipitotemporal lateral (izquierdo y derecho)	- giro precentral (izquierdo y derecho)
- ínsula (izquierdo y derecho)	- giro fronto-orbital lateral (izquierdo y derecho)
- giro occipital inferior (izquierdo y derecho)	- giro medial- frontal (izquierdo y derecho)
- giro occipital superior (izquierdo y derecho)	

- 
- giro occipitotemporal medial (izquierdo y derecho)
  - polo occipital (izquierdo y derecho)
  - región cingulada (izquierdo y derecho)
  - giro frontal inferior (izquierdo y derecho)
  - giro temporal superior (izquierdo y derecho)
  - tálamo (izquierdo y derecho)
- giro frontal superior (izquierdo y derecho)
  - giro frontal inferior (izquierdo y derecho)
- 

## ANEXO E

### Interpretación y valores de los parámetros utilizados en las simulaciones del MMH

Parámetro	Interpretación	Valor
$a_e$	Eficacia de la respuesta del consumo de glucosa a la excitación.	1
$a_i$	Eficacia de la respuesta del consumo de glucosa a la inhibición.	1
$\tau_e$	Constante de tiempo de la respuesta de impulso del consumo de glucosa excitatorio.	1
$\tau_i$	Constante de tiempo de la respuesta de	0.8

	impulso del consumo de glucosa inhibitorio	
$c$	Parámetro que controla la pendiente de la función sigmoideal $x$	2.5
$d$	Posición del umbral de la función sigmoideal $x$	1.6
$\delta_e$	Retardo entre la actividad excitatoria y el correspondiente consumo de glucosa.	0.1 s
$\delta_i$	Retardo entre la actividad inhibitoria y el correspondiente consumo de glucosa.	0.1 s
$\delta_f$	Retardo entre la actividad excitatoria y el FSC	0.2 s
$\gamma$	Razón entre las actividades sinápticas excitatorias e inhibitorias en el reposo en el voxel.	5
$\varepsilon$	Eficacia de la respuesta del flujo sanguíneo a la excitación.	0.6
$\tau_s$	Constante para el decaimiento de la respuesta del FSC	1.5 (Friston et al., 2000)
$\tau_f$	Constante para la retroalimentación autoregulatoria del FSC	2.4 (Friston et al., 2000)
$\tau_0$	Tiempo de tránsito por el balón	1 s (Buxton et al., 2004)
$\tau$	Constante de tiempo que controla la rapidez con que el VSC se ajusta a los cambios en el FSC	5 s (Buxton et al., 2004)



$\alpha$	Coefficiente de la relación estacionaria entre el flujo y el volumen.	0.4 (Buxton et al.,2004)
$a_1$	Peso para los cambios en la deoxihemoglobina	3.4 (Buxton et al., 2004)
$a_2$	Peso para los cambios en el volumen sanguíneo	1 (Buxton et al., 2004)
$V_0$	Volumen sanguíneo en el reposo.	0.02 (Friston et al., 2000)

---

## ANEXO F

### Obtención de la ecuación diferencial de segundo orden a partir de la convolución

Si la función  $g(s)$  es la transformada de Laplace del original  $g(t)$ , lo denotamos como  $g(t) = g(s)$ .

Dada la convolución:

$$g(t) = h(t - \delta) * u(t) \quad (\text{F.1})$$

Donde:

$$h(t - \delta) = \frac{a}{\tau} (t - \delta) e^{-\frac{t - \delta}{\tau}} \quad (\text{F.2})$$

Aplicando el Teorema de la convolución:  $h(t) * u(t) = h(s)u(s)$ , y el Teorema del retardamiento:  $h(t - \delta) = e^{-s\delta} h(s)$ , obtenemos:

$$g(s) = \frac{1}{(s + 1/\tau)^2} \frac{a}{\tau} e^{-s\delta} u(s), \quad t > \delta \quad (\text{F.3})$$

Multiplicando por  $(s+1/\tau)^2$  y separando los términos:

$$s^2 g(s) + \frac{2}{\tau} s g(s) + \frac{1}{\tau^2} g(s) = \frac{a}{\tau} e^{-s\delta} u(s) \quad (\text{F.4})$$

Utilizando la propiedad de la transformada de las derivadas:

$$g^{(n)}(t) = s^n g(s) - \left\{ g(0) s^{n-1} + \dot{g}(0) s^{n-2} + \dots + g^{(n-1)}(0) \right\} \quad (\text{F.5})$$

La ecuación (F.4) se transforma en:

$$\ddot{g}(t) + s g(0) + \dot{g}(0) + \frac{2}{\tau} (\dot{g}(t) + g(0)) + \frac{1}{\tau^2} g(t) = \frac{a}{\tau} u(t-\delta) \quad (\text{F.6})$$

Bajo las condiciones iniciales  $g(0) = 0$  y  $\dot{g}(0) = 0$ , obtenemos:

$$\ddot{g}(t) = \frac{a}{\tau} u(t-\delta) - \frac{2}{\tau} \dot{g}(t) - \frac{1}{\tau^2} g(t) \quad (\text{F.7})$$

## ANEXO G

### Ecuaciones diferenciales aleatorias que describen el modelo tálamo-cortical.

Los vectores  $\mathbf{f}_c^{nj}$  y  $\mathbf{g}_c^{nj}$  para el sistema (2.14) de EDA describiendo un voxel cortical son:

$$\begin{aligned}
 f_{c1}^{nj}(t) &= y_9^{nj}(t) \\
 f_{c2}^{nj}(t) &= y_{10}^{nj}(t) \\
 f_{c3}^{nj}(t) &= y_{11}^{nj}(t) \\
 f_{c4}^{nj}(t) &= y_{12}^{nj}(t) \\
 f_{c5}^{nj}(t) &= y_{13}^{nj}(t) \\
 f_{c6}^{nj}(t) &= y_{14}^{nj}(t) \\
 f_{c7}^{nj}(t) &= y_{15}^{nj}(t) \\
 f_{c8}^{nj}(t) &= y_{16}^{nj}(t) \\
 f_{c9}^{nj}(t) &= Aa \left\{ c_5 S(y_1^{nj}(t) - y_2^{nj}(t)) + c_2 S(y_3^{nj}(t)) + K^{th,n} c_3^t S(x_4(t)) \right\} + \\
 &\quad + Aa \left\{ \left( k_{e1}^{mj} c_7 S(y_6^{mj}(t)) + k_{e2}^{mj} c_8 S(y_7^{mj}(t)) \right) + \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq n}}^N K^{i,n} \sum_{m=1}^{M_i} c_6 S(y_5^{im}(t)) \right\} - \\
 &\quad - 2ay_9^{nj}(t) - a^2 y_1^{nj}(t) \\
 f_{c10}^{nj}(t) &= Bb \left\{ c_4 S(y_4^{nj}(t)) + \sum_{\substack{m=1 \\ m \neq j}}^{M_n} k_i^{mj} c_9 S(y_8^{nm}(t)) \right\} - 2by_{10}^{nj}(t) - b^2 y_2^{nj}(t) \\
 f_{c11}^{nj}(t) &= Aa \left\{ c_1 S(y_1^{nj}(t) - y_2^{nj}(t)) + K^{th,n} c_4^t S(x_5(t)) \right\} - 2ay_{11}^{nj}(t) - a^2 y_3^{nj}(t) \\
 f_{c12}^{nj}(t) &= Aa \left\{ c_3 S(y_1^{nj}(t) - y_2^{nj}(t)) + K^{th,n} c_5^t S(x_6(t)) \right\} - 2ay_{12}^{nj}(t) - a^2 y_4^{nj}(t) \tag{G.1} \\
 f_{c13}^{nj}(t) &= Aa_{d1} S(y_1^{nj}(t) - y_2^{nj}(t)) - 2a_{d1} y_{13}^{nj}(t) - a_{d1}^2 y_5^{nj}(t) \\
 f_{c14}^{nj}(t) &= Aa_{21} S(y_1^{nj}(t) - y_2^{nj}(t)) - 2a_{d2} y_{14}^{nj}(t) - a_{d2}^2 y_6^{nj}(t) \\
 f_{c15}^{nj}(t) &= Aa_{d3} S(y_3^{nj}(t)) - 2a_{d3} y_{15}^{nj}(t) - a_{d3}^2 y_7^{nj}(t) \\
 f_{c16}^{nj}(t) &= Bb_{d4} S(y_4^{nj}(t)) - 2b_{d4} y_{16}^{nj}(t) - b_{d4}^2 y_8^{nj}(t)
 \end{aligned}$$

$$\mathbf{g}_c^{nj} = [0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, Aa, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0]^T \tag{G.2}$$

Los vectores  $\mathbf{f}_{ta}$  y  $\mathbf{g}_{ta}$  para el sistema (2.15) de EDA que describe el tálamo son:

$$\begin{aligned}
f_{ta1}(t) &= x_7(t) \\
f_{ta2}(t) &= x_8(t) \\
f_{ta3}(t) &= x_9(t) \\
f_{ta4}(t) &= x_{10}(t) \\
f_{ta5}(t) &= x_{11}(t) \\
f_{ta6}(t) &= x_{12}(t) \\
f_{ta7}(t) &= A_t a_t \sum_{i=1}^N K^{th,i} \sum_{m=1}^{M_i} c_6 S(y_5^{im}(t)) - 2a_t x_7(t) - a_t^2 x_1(t) \\
f_{ta8}(t) &= B_t b_t c_{2t} S(c_{1t} x_3(t)) - 2b_t x_8(t) - b_t^2 x_2(t) \\
f_{ta9}(t) &= A_t a_t S(x_1(t) - x_2(t)) - 2a_t x_9(t) - a_t^2 x_3(t) \\
f_{ta10}(t) &= A_t a_{d1t} S(x_1(t) - x_2(t)) - 2a_{d1t} x_{10}(t) - a_{d1t}^2 x_4(t) \\
f_{ta11}(t) &= A_t a_{d2t} S(x_1(t) - x_2(t)) - 2a_{d2t} x_{11}(t) - a_{d2t}^2 x_5(t) \\
f_{ta12}(t) &= A_t a_{d3t} S(x_1(t) - x_2(t)) - 2a_{d3t} x_{12}(t) - a_{d3t}^2 x_6(t) \tag{G.3}
\end{aligned}$$

$$\mathbf{g}_{ta} = [0, 0, 0, 0, 0, 0, A_t a_t, 0, 0, 0, 0, 0]^T \tag{G.4}$$

## ANEXO H

### Método de Linealización Local (LL) para ecuaciones diferenciales aleatorias

Supongamos que tenemos un proceso  $k$ -dimensional  $\xi(t)$ ,  $t \in [t_0, T]$  y una función no

lineal  $f$ . Definamos la EDA  $d$ -dimensional:

$$\begin{aligned}
\dot{y}(t) &= f(y(t), \xi(t)) \\
y(t_0) &= y_0
\end{aligned} \tag{H.1}$$

Entonces, para un tamaño de paso  $h$ , el esquema de linealización local que soluciona numéricamente la ecuación (H.1) en el instante de tiempo  $t_n = t_0 + nh$ ,  $n = 0, 1, \dots$ ,

viene dado por:

$$y_{n+1} = y_n + Le^{C_n h} R \quad (\text{H.2})$$

donde  $L = [I_d, 0_{d \times 2}]$ ,  $R = [0_{1 \times (d+1)}, 1]^T$  y la matriz  $C_n$ ,  $(d+2) \times (d+2)$  es definida por bloques como:

$$C_n = \begin{pmatrix} \dot{f}_y(t)(y_n, \xi(t_n)) & \dot{f}_\xi(t)(y_n, \xi(t_n)) \frac{\xi(t_{n+1}) - \xi(t_n)}{h} & f(y_n, \xi(t_n)) \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (\text{H.3})$$

donde  $\dot{f}_y(t)$  y  $\dot{f}_\xi(t)$  denotan las derivadas de  $f$  con respecto a las variables  $y$  y  $\xi$ , respectivamente.

Debido a la alta dimensionalidad de nuestro problema, la principal tarea involucrada en la implementación del esquema LL es el cálculo de la matriz exponencial  $e^{C_n h}$ . El empleo del método de los subespacios de Krylov (Sidje, 1998) se recomienda para estos propósitos. De hecho, este método puede ser empleado de manera eficiente para calcular el vector  $v = e^{C_n h} R$ , por lo que la operación  $Lv$  se reduce a tomar los primeros  $d$  elementos de  $v$ .

## ANEXO I

### Modelo de limitación de oxígeno

Buxton y Franck (1997) desarrollaron un modelo matemático general de la entrega del oxígeno a la sangre. Pare ello propusieron las siguientes hipótesis:

1. En el reposo, todos o casi todos los capilares cerebrales están perfundidos, de forma que pequeños incrementos en el flujo sanguíneo cerebral  $f$  se deben fundamentalmente al incremento en la velocidad del flujo y no al reclutamiento capilar. En este modelo

los cambios observados en el VSC se atribuyen a cambios en el volumen de las venas en respuesta a los cambios en  $f$ .

2. El metabolismo del oxígeno en el cerebro es altamente eficiente de forma que todas las moléculas de  $O_2$  que abandonan los capilares, y por tanto se hacen disponibles para el metabolismo, son metabolizadas.

3. El intercambio de  $O_2$  entre la piscina de  $O_2$  disuelto en el plasma y el  $O_2$  ligado a la hemoglobina en los eritrocitos es muy rápido.

4. Cada molécula de  $O_2$  en el plasma tiene la probabilidad  $k$  por unidad de tiempo de ser extraída.

El tránsito medio por los capilares se relaciona con el flujo y el volumen en los capilares  $V_c$  como:

$$\tau = \frac{V_c}{f} \quad (\text{I.1})$$

Un elemento de sangre moviéndose por los capilares pierde  $O_2$  por extracción, a una velocidad proporcional a la concentración de  $O_2$  en el plasma  $C_p$ . La concentración total de  $O_2$  en los capilares  $C_T(t)$  está dada por la solución de la ecuación:

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = -kC_p(t) \quad (\text{I.2})$$

con  $C_T(0) = C_a$ .

La fracción de extracción (razón entre el  $O_2$  consumido y el  $O_2$  entregado) para un tiempo de tránsito  $t$  es  $E_t(f) = \frac{[C_T(0, f) - C_T(t, f)]}{C_T(0, f)}$  y la fracción de extracción se

promedia entonces por la distribución de los tiempos de tránsitos  $h(t)$ :

$$E(f) = \int_0^{\infty} E_t(f) h(t) dt \quad (I.3)$$

Las ecuaciones (I.1)-(I.3) llevan a una expresión analítica para  $E(f)$  en el caso simple en que se cumplen las siguientes condiciones:

a) la razón  $r = \frac{C_p}{C_T}$  es constante, de forma que (I.2) implica un decaimiento

exponencial.

b) Todos los capilares tienen el mismo tiempo de tránsito.

Para este caso simple se obtiene  $E = 1 - e^{-kt}$ . Sustituyendo  $k$  en función de los valores en reposo  $E_0$  y  $f_0$ , se obtiene:

$$E(f) = 1 - (1 - E_0)^{f_0/f} \quad (I.4)$$

Finalmente el consumo de oxígeno se puede escribir como:

$$m = \frac{E(f)}{E_0} f \quad (I.5)$$

Nótese que este modelo propone un fuerte acoplamiento entre el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral.

## ANEXO J

### Modelo del Balón

El modelo del Balón (Buxton *y cols.*, 1998) fue motivado por la observación experimental de que al finalizar el estímulo, el VSC regresa a su valor en el reposo más lentamente que el FSC, y la idea de que este efecto pudiera explicar el mínimo post-estímulo observado en la respuesta BOLD.

La idea central del modelo es que el compartimiento venoso es tratado como un balón distensible. El influjo al balón es el FSC,  $f$ , mientras que la salida del balón,  $f_{out}$  es una función del volumen del balón. Las dos variables dinámicas son la deoxi-hemoglobina total  $q(t)$  y el volumen  $v(t)$ . Las ecuaciones del modelo del balón representan la conservación de la masa para la sangre y la deoxi-hemoglobina, mientras estas pasan por el balón venoso:

$$\dot{v}(t) = \frac{1}{\tau_0} (f(t) - f_{out}(v, t)) \quad (\text{J.1})$$

$$\dot{q}(t) = \frac{1}{\tau_0} \left( m(t) - f_{out}(v, t) \frac{q(t)}{v(t)} \right) \quad (\text{J.2})$$

Donde  $\tau_0$  es el tiempo medio de tránsito en el balón.

Adicionalmente, Buxton *y cols.*, (1998) propusieron un modelo simple en el cual  $f_{out}$  es tratado como función del volumen del balón y de su variación en el tiempo:

$$f_{out}(v, t) = v^{\frac{1}{\alpha}} + \tau \dot{v} \quad (\text{J.3})$$



Donde  $\tau$  es la constante de tiempo que controla la rapidez con que el VSC se ajusta a los cambios en el FSC y  $\alpha$  es un coeficiente obtenido a partir de estudios experimentales (Grubb *y col.*, 1974).

## ANEXO K

### Relación entre las glucosas consumidas para las actividades excitatoria e inhibitoria en el reposo

De acuerdo con el modelo de Shulman *y col.*, (2002), por cada glucosa se consumen  $(2-x)ATP$ . Por tanto, para las sinapsis excitatorias en el reposo:

$$\frac{ATP}{CMR_{Glc|e}^0} = 2 - x_0 \quad (K.1)$$

Mientras que para las sinapsis inhibitorias:

$$\frac{ATP}{CMR_{Glc|i}^0} = 2 \quad (K.2)$$

Dividiendo (K.2) entre (K.1) obtenemos:

$$\frac{CMR_{Glc|e}^0}{CMR_{Glc|i}^0} = \frac{2}{2 - x_0} \quad (K.3)$$

## ANEXO L

### **Modelo de la relación entre el FSC y la actividad neuronal (Friston y *col.*, 2000)**

Es generalmente aceptado que para rangos normales, el FSC y la actividad neuronal están relacionados linealmente (Friston y *col.*, 2000). Bajo la condición de que el sistema dinámico que acopla la actividad sináptica con el FSC es lineal, Friston y *col.* (2000) escogieron el modelo más simple:

$$\dot{f}(t) = s_f(t) \quad (\text{L.1})$$

Donde  $f$  es el FSC normalizado y  $s_f(t)$  es cierta señal que induce los cambios en el FSC. La señal se calcula a partir de la actividad neuronal como:

$$\dot{s}_f(t) = \varepsilon u(t) - \frac{s_f(t)}{\tau_s} - \frac{f(t) - 1}{\tau_f} \quad (\text{L.2})$$

donde  $s_f$  es una señal que induce los incrementos de flujo,  $\varepsilon$  es la eficacia con que la actividad neuronal incrementa la señal,  $\tau_s$  es la constante de tiempo para el decaimiento de la señal y  $\tau_f$  es la constante de tiempo para la retroalimentación autoregulatoria del flujo sanguíneo.