

Sergio Faci Lázaro

Sincronización y dinámica no lineal en redes de neuronas modulares multicapa

Director/es

Gómez Gardeñas, Jesús
Mazo Torres, Juan José

<http://zaguán.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

SINCRONIZACIÓN Y DINÁMICA NO LINEAL EN REDES DE NEURONAS MODULARES MULTICAPA

Autor

Sergio Faci Lázaro

Director/es

Gómez Gardeñes, Jesús
Mazo Torres, Juan José

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Física

2023



Sincronización y dinámica no lineal en redes de neuronas modulares multicapa

Sergio Faci Lázaro

31 de agosto de 2023

A mi familia y amigos.

Agradecimientos

Antes de empezar con la tesis, quiero agradecer a mis directores Jesús y Juanjo. Jesús, gracias por todo el esfuerzo que has puesto en enseñarme, guiarme y formarme desde el TFG (a pesar de que empezase con la presentación más fea que hubieses visto nunca). No puedo imaginar ningún mejor director para tener como ejemplo esfuerzo y dedicación por la ciencia y que me aportase tanto durante el doctorado. Juanjo, gracias por todo el apoyo y tu crítica constructiva a lo largo de la tesis y por toda tu paciencia y guía en los arduos caminos burocráticos. Sin duda, de no ser por vosotros esta tesis no sería posible.

Gracias a los miembros de GOTHAM, Mario, Alessio, Adriana, Francho, Violeta, David, Hugo y Pablo, por todas las conversaciones científicas y por las cervezas. Y en especial a los que habéis estado conmigo desde que empecé el doctorado, Adriana, Francho y David. Adriana, las tardes de tarta y te nos permitieron quedar tranquilamente a hablar de la vida y de vez en cuando también de ciencia. Francho, las tardes de escalada siempre fueron un plan maravilloso para depejarnos cuando parecía que estábamos perdidos entre artículos y códigos. David, mil gracias por ayudarme con todas las burocracias (sobretodo al principio), de no ser por ti mi doctorado habría acabado con el primer papel importante que se me olvidase mandar.

También quiero agradecer a mis colaboradores más cercanos. Sobretodo, Jordi, gracias por haber sido prácticamente mi tercer director, por todo el apoyo y el consejo que me has dado a lo largo de estos años; y también por todas las comidas y cenas de juegos de mesa. Clara, por enseñarme a no ir tan perdido por el laboratorio y por los cafés de las 11:11. Lluís, gracias por todos los ánimos y por haber sido un ejemplo de cómo afrontar problemas más experimentales de neurociencia desde una perspectiva más física. Gracias a todos por hacer que me sintiese como uno más cuando estaba por el lab.

Gracias también a Álex y a Lluís por ser ejemplos de pasión y dedicación por la investigación, ha sido un placer tener la oportunidad de trabajar con vosotros.

A mi familia, por haberme apoyado siempre en todo lo que me he propuesto. A mis amigos, Carlos, Laura, Pablo, Nacho y Paula, gracias por haber compartido conmigo las alegrías, las penas y las pizzas durante estos años y por haber hecho que este rincón en el mundo pueda ser *mi* rincón.

David, por todos los días de quedar a dejar cosas cocinándose al fuego durante horas mientras trabajamos y por convencerme de fundar una asociación porque si no puedes vencer a la burocracia, "únete a ella!"

Gem, por todo el cariño y apoyo y por ayudarme a ver las cosas con más perspectiva cuando me ofuscaba y las cosas se me atragantaban.

A todos, gracias por ayudarme a convertirme en alguien en quien mi yo de hace unos años estaría orgulloso de llegar a ser.

Resumen

La imposibilidad de describir, desde un marco reduccionista, la inmensa mayoría de fenómenos colectivos en sistemas compuestos por multitud de elementos en interacción propició, a finales del siglo XX, el desarrollo de la Física de Sistemas Complejos. Esta rama de la física aborda el reto de tratar de explicar la emergencia de comportamientos colectivos de un sistema a partir de la interacción de los elementos que lo componen (yendo más allá de la descripción detallada de cada uno de los elementos). Un reto que se encuentra presente en una gran variedad de campos como la Biología, la Neurociencia, la Ecología o la Sociología.

Uno de los fenómenos colectivos de mayor relevancia es el estudio de la emergencia de sincronización en sistemas dinámicas acoplados. El fenómeno de la sincronización es uno de los comportamientos colectivos más ubícuos, tanto en sistemas construidos por el hombre como en aquellos naturales en los que, además, se presenta a diferentes escalas (desde células a individuos). Así, sistemas tan dispares como la red eléctrica, el cerebro o el mercado de valores muestran transiciones a la sincronización. En dichas transiciones emergen comportamientos colectivos para grandes conjuntos de elementos. Mientras que inicialmente cada elemento muestra ritmos propios diferentes, se termina alcanzando un ritmo de consenso, producto de la interacción.

En esta tesis pretendemos profundizar en la comprensión de la naturaleza de diferentes transiciones a la sincronización y ahondar en la relación de sus propiedades con la estructura de la red de conexiones entre los elementos que componen un sistema. En este estudio cubriremos tanto sistemas ideales de osciladores de fase y caóticos (en los que podemos aplicar técnicas analíticas y obtener intuiciones sobre las propiedades de estados síncronos) como sistemas más realistas inspirados en redes de neuronas (en los que intentaremos acercarnos a las dinámica observada en cultivos neuronales en 2 y 3 dimensiones).

Lista de publicaciones

- I S. Faci-Lázaro, J. Soriano, J. Gómez-Gardeñes. Impact of targeted attack on the spontaneous activity in spatial and biologically-inspired neuronal networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 29(8): 083126, 2019.
- II L. Hernández-Navarro, S. Faci-Lázaro, J. G. Orlandi, U. Feudel, J. Gómez-Gardeñes, J. Soriano. Noise-driven amplification mechanisms governing the emergence of coherent extreme events in excitable systems. *Physical Review Research*, 3(2): 023133, 2021.
- III S. Faci-Lázaro, T. Lor, G. Ródenas, J. J. Mazo, J. Soriano, J. Gómez-Gardeñes. Dynamical robustness of collective neuronal activity upon targeted damage in interdependent networks. *The European Physical Journal Special Topics*, 231(3): 195-201, 2022.
- IV C. I. del Genio, S. Faci-Lázaro, J. Gómez-Gardeñes, S. Boccaletti. Mean-field nature of synchronization stability in networks with multiple interaction layers. *Communications Physics*, 5(1): 121, 2022.
- V L. Arola-Fernández, S. Faci-Lázaro, P. S. Skardal, E. C. Boghiu, J. Gómez-Gardeñes, A. Arenas. Emergence of explosive synchronization bombs in networks of oscillators. *Communications Physics*, 5(1): 264, 2022.
- VI S. Faci-Lázaro, J. Soriano, J. J. Mazo, J. Gómez-Gardeñes. Dynamical and topological conditions triggering the spontaneous activation of Izhikevich neuronal networks. *Chaos, Solitons & Fractals*, 172: 113547, 2023.

Índice general

1. Introducción	1
2. Metodos	9
2.1. Grafos, redes complejas y propiedades	9
2.1.1. Erdős-Rényi	12
2.1.2. Barabàsi-Albert	12
2.1.3. Modelo espacial realista de cultivos neuronales 2D . .	13
2.2. Procesos y sistemas	16
2.2.1. Percolación	16
2.2.2. Modelo de Rössler	18
2.2.3. Modelo de Izhikevich	19
2.2.4. Modelo de Kuramoto y transición de sincronización .	26
2.3. Función Maestra de Estabilidad	33
2.3.1. Función Maestra de Estabilidad en sistemas sincronizados	36
3. Transiciones explosivas	38
3.1. Modelo	39
3.2. Huellas explosivas estructurales	44
3.2.1. Correlaciones entre topología y dinámica	45
3.3. Bombas de sincronización	47
3.3.1. Bombas de sincronización caótica	52
3.3.2. Aplicación a marcapasos	55
3.4. Discusión	56
4. Función Maestra de Estabilidad: Campo Medio	59
4.1. Modelo	60
4.1.1. Teoría de Campo Medio	61
4.2. Validación numérica	65

4.3. Discusión	68
5. Umbral de activación en el modelo de Izhikevich	70
5.1. Estabilidad en el modelo de Izhikevich	71
5.1.1. Derivación de la Función Maestra de Estabilidad . . .	72
5.2. Estabilidad en redes aleatorias	75
5.3. Estabilidad en redes biológicamente realistas	78
5.4. Discusión	80
6. Iniciación de pulsos	82
6.1. Marco teórico	83
6.2. Desarrollo teórico	85
6.2.1. Probabilidad de disparo	85
6.2.2. Entradas activas de una sola neurona dentro del núcleo	87
6.2.3. Probabilidad de activación	88
6.2.4. Ecuación diferencial dinámica para el núcleo	89
6.2.5. Umbral para las avalanchas de ignición	90
6.2.6. Actividad global: Conjunto de N/N_c núcleos	93
6.3. Resultados numéricos	94
6.3.1. Amplificación dinámica de las avalanchas	95
6.3.2. Ocurrencia de ráfagas y resistencia en grandes redes .	98
6.4. Discusión	101
7. Respuesta frente al daño	105
7.1. Emergencia de actividad coherente	106
7.2. Identificación de nodos centrales	109
7.3. Ataques y fallos	110
7.4. Efecto del espacio	115
7.5. Discusión	117
8. Cultivos 3D	121
8.1. Modelo estructural tridimensional	122
8.2. Descripción de la dinámica colectiva	123
8.3. Discusión	128
9. Conclusiones	130
Bibliografía	134

Capítulo 1

Introducción

La mayor aventura es la que nos espera. Hoy y mañana aún no se han dicho. Las posibilidades, los cambios son todos vuestros por hacer.

“El Hobbit”, J. R. R. Tolkien.

La Física, como disciplina científica, tiene sus orígenes en la antigüedad, cuando los filósofos griegos comenzaron a buscar explicaciones racionales para los fenómenos naturales. Así, esta disciplina comenzó a dar sus primeros pasos gracias a las investigaciones en matemáticas de filósofos como Tales de Mileto o Pitágoras; así como las descripciones filosóficas del mundo natural, el movimiento y la física elemental, de Aristóteles, entre otros.

Sin embargo, no fue hasta la Revolución Científica del siglo XVII cuando la Física empezó a desarrollarse en el sentido en el que la podemos conocer hoy en día. Uno de los principales motivos que incitaron este desarrollo es la publicación en 1687 de *Philosophiaæ naturalis principia mathematica* por Isaac Newton [1], donde formuló las tres leyes del movimiento y la ley de la gravitación universal. Esta obra estableció así los fundamentos de la mecánica clásica y proporcionó un marco teórico para describir y predecir el movimiento de los objetos en el universo en términos de partículas individuales y fuerzas fundamentales.

Este enfoque mecanicista y determinista de la física clásica sentó las bases para la búsqueda de una descripción minimal (basada en unas pocas leyes y principios) del mundo natural, dando lugar al desarrollo de uno de los enfoques más relevantes que ha habido para estudiar la naturaleza: el “Reducccionismo”. Este método postula que los fenómenos naturales pueden entenderse en términos de sus componentes más fundamentales. Así, el Re-

ducciónismo sostiene que si comprendemos las leyes que rigen las partículas individuales, podemos comprender y predecir el comportamiento de los sistemas mayores [2]. El Reduccionismo ha sido, por tanto, una idea increíblemente potente a lo largo de la historia de la Física. Gracias a ella, ha sido posible buscar explicaciones detalladas de los fenómenos físicos al descomponerlos en partes más simples y analizar sus interacciones. Sin embargo, a medida que avanzaba la ciencia, se hicieron evidentes sus limitaciones, al menos como el único enfoque posible para abordar la descripción de los fenómenos naturales.

A inicios del siglo XIX, en la Revolución Industrial, gracias a las investigaciones sobre el calor en motores de vapor, nace una de estas nuevas formas de estudiar la naturaleza: la Termodinámica. A medida que se investigaba la eficiencia de estos motores, se observó que las propiedades macroscópicas, como la temperatura, la presión y el volumen, podían describirse en términos de leyes generales. Así, gracias trabajos como los de Sadi Carnot [3], Rudolf Clausius [4] o William Thomson (lord Kelvin) [5], se dio pie al desarrollo de las leyes de la termodinámica, que establecen los principios fundamentales que rigen la energía y las transformaciones en los sistemas macroscópicos.

De esta forma, a medida que se profundizaba en el estudio de los sistemas más pequeños, como los gases, aparecieron nuevos retos para describir las leyes que rigen su comportamiento a nivel microscópico. Esto llevó al nacimiento de la Física Estadística, que, inspirada en la hipótesis reduccionista, buscaba explicar las propiedades macroscópicas de los sistemas en términos de las propiedades microscópicas de cada uno de sus constituyentes.

La Física Estadística se desarrolló a lo largo del siglo XIX y XX, gracias a los avances teóricos y matemáticos realizados por científicos como James C. Maxwell [6], Ludwig Boltzmann [7, 8] o Josiah W. Gibbs [9]. Gracias a ellos, fueron introducidos conceptos clave como la distribución de probabilidad, la entropía y la función de partición, que permitieron relacionar las propiedades microscópicas de las partículas con las propiedades macroscópicas del sistema en equilibrio. Uno de los principales avances que se lograron fue el desarrollo de la teoría cinética de los gases, que permitió explicar el comportamiento de los gases en términos de las propiedades y el movimiento de las moléculas individuales; además de proporcionar una base microscópica sólida para la comprensión de la termodinámica. Este desarrollo de la Física Estadística propicio numerosos avances, siendo quizás el más reseñable los trabajos de Albert Einstein sobre el movimiento browniano [10].

El auge de la Física Estadística a inicios del siglo XX, sobre todo tras el gran aporte de Gibbs y su posterior aplicación bajo el nombre de “Física de muchos cuerpos” al dominio cuántico, permitió que, a medida que avanzaba

el siglo, se aplicase a un amplio espectro de fenómenos físicos. Esta expansión fisico-estadística hacia diferentes dominios y fenómenos fue propiciada, en gran medida, a la disponibilidad de ordenadores y técnicas numéricas, siendo los más relevantes los métodos Monte Carlo [11, 12] y aquellos basados en procesos de ramificación [13, 14]. Estos métodos abrieron la puerta a la exploración de sistemas no lineales y altamente interconectados, que hasta entonces habían presentado grandes dificultades. A su vez, la exploración de estos sistemas dio pie al descubrimiento de nuevos paradigmas cuyas respuestas parecían estar más allá del marco reduccionista. Así, la teoría del caos y los sistemas complejos se convirtieron en áreas de investigación activa, donde se desafiaron los métodos tradicionales de la física estadística y se descubrieron los fenómenos emergentes y comportamientos que hasta entonces habían sido impredecibles.

Las limitaciones del Reducccionismo se afianzaron con la publicación del artículo *More is different* de Phillip W. Anderson [15]. En este artículo, Anderson plantea la idea de que hay sistemas que no pueden explicarse únicamente en términos de las leyes fundamentales de la física; sino que existen propiedades y comportamientos emergentes en los sistemas que no pueden ser deducidos de las propiedades de las partículas individuales que los componen. Por este motivo, este artículo supuso un cambio de paradigma hacia un enfoque más holístico y multidisciplinar. Por otro lado, una de las ideas que propone es que en sistemas macroscópicos, formados por muchos elementos, es esencial darse cuenta de que la materia sufrirá transiciones de fase en las que se romperán las simetrías microscópicas de los elementos. Así, será esta ruptura de simetría la que dará lugar a diferentes comportamientos emergentes dependiendo de la simetría que se haya roto. De esta forma, resalta la importancia de las propiedades emergentes en los sistemas compuestos por elementos interactuando entre sí. Estas son características que surgen a nivel colectivo y, por tanto, no pueden explicarse a través de las propiedades de los componentes individuales y su reconocimiento ha llevado a un mayor énfasis en el estudio de la autoorganización, la emergencia y los fenómenos colectivos.

Además, Anderson plantea en el artículo mencionado que un rasgo característico de estos fenómenos es su ubicuidad, estando presentes en campos de la ciencia aparentemente no relacionadas entre sí, como Física de la Materia Condensada, Biología, Economía o Sociología. Es por esta ubicuidad que resulta de gran importancia el delimitar qué propiedades o características debe tener un sistema para manifestar los fenómenos emergentes de los que hablaba Anderson. A este tipo de sistemas se les conoce como sistemas complejos y algunas de sus propiedades más relevantes son:

- No Linealidad. La mayoría de los sistemas complejos exhiben comportamientos no lineales, lo que significa que las relaciones entre los componentes del sistema no son suma de comportamientos individuales. Esto puede dar lugar a efectos no intuitivos y comportamientos impredecibles.
- Propiedades Emergentes. A diferencia de los sistemas ideales, los sistemas complejos exhiben propiedades emergentes. Esto significa que el comportamiento del sistema en su conjunto es diferente y no se puede entender simplemente analizando las partes individuales por separado. Estas propiedades emergentes surgen de la interacción y cooperación entre los componentes del sistema.
- Estructura de interacciones no trivial. Los sistemas complejos suelen estar compuestos por un gran número de partes que se interrelacionan, formando una red de conexiones que influye en su comportamiento y dinámica global. Esta estructura de interacciones es fundamental para comprender la complejidad y las propiedades emergentes que surgen en estos sistemas.
- Cambios de Escala. Los sistemas complejos a menudo muestran propiedades y comportamientos que son relevantes en diferentes escalas de tiempo y espacio, por lo que no se encuentren limitados en una sola escala de energía.

El nuevo paradigma de la complejidad llevó a que a finales del siglo XX se produjese un enorme interés de la comunidad de físicos estadísticos hacia el estudio de fenómenos complejos y emergentes, así como las transiciones que los caracterizan. Es por esto que, a lo largo de este siglo se avanzó significativamente en el estudio de las transiciones de fase y fenómenos críticos gracias a los avances en el estudio de los exponentes críticos. Estos exponentes son cantidades matemáticas que describen las propiedades de los sistemas en un entorno del punto crítico de la transición. Debido a que estos exponentes permiten describir el comportamiento macroscópico de un sistema en torno a su punto crítico, gracias a ellos somos capaces de obtener información sobre la naturaleza de la transición de fase y las propiedades críticas del sistema, como la escala y el comportamiento de las fluctuaciones. Esto queda reflejado en la teoría de la renormalización, desarrollada por Kenneth Wilson en la década de 1970 [16, 17], que proporcionó un marco matemático para comprender las transiciones de fase y los fenómenos críticos asociados. Esta investigación sobre los exponentes críticos siguió siendo

de gran interés en muy diversos ámbitos. Durante este siglo y principios del siglo XXI, se realizaron estudios para caracterizar los exponentes críticos en diferentes sistemas, como en la percolación [18, 19], la propagación de incendios forestales [20, 21] o la dinámica de terremotos [22]. Gracias a ellos, fue posible establecer relaciones cuantitativas entre las propiedades de sistemas pertenecientes a escalas muy diferentes.

Otros de los avances más relevantes fueron los relacionados con la teoría del caos. Ya en el siglo XIX, Henri Poincaré hizo contribuciones significativas a esta teoría. Una de las más relevantes fue el desarrollo de los mapas de Poincaré, con los que sentó las bases para la noción moderna de caos determinista [23]. Aparte de esto, también estudió la sensibilidad de las trayectorias a las condiciones iniciales, observando que pequeñas perturbaciones en ellas podían conducir a trayectorias significativamente diferentes con el tiempo; lo que actualmente es una idea fundamental para la teoría del caos. Y también desarrolló el teorema de Poincaré-Bendixon [24], que establece condiciones bajo las cuales las trayectorias de ciertos sistemas no lineales tienen comportamientos como la convergencia hacia puntos fijos o trayectorias periódicas o caos.

Estos avances sentaron las bases para la avalancha de descubrimientos sobre la teoría del caos que tuvo lugar en el siglo XX. En la década de 1960 Edward Lorenz desarrolló un modelo simplificado para describir el comportamiento de la atmósfera, que actualmente se conoce como las ecuaciones de Lorenz [25]. Estas ecuaciones y demostraron la sensibilidad a las condiciones iniciales y la existencia de atractores extraños. Este tipo de atractores fue estudiado por David Ruelle y Floris Takens al tratar de estudiar la naturaleza compleja de los atractores encontrados en sistemas caóticos [26]. Esto llevó a que se acuñase el término de caos determinista; siendo sus principales características la sensibilidad a las condiciones iniciales, la presencia de atractores extraños en su espacio de fases y la no aleatoriedad de sus trayectorias. Estas propiedades implican que las trayectorias de un sistema que presente caos determinista son impredecibles, a pesar de estar totalmente determinadas a partir de las ecuaciones que ríjan el movimiento del sistema y las condiciones iniciales.

A finales del siglo XX y principios del siglo XXI, se produjo un gran avance en la comprensión de la estructura y la dinámica de redes complejas. En lo referente a estructura de un sistema complejo, pasaron a considerarse patrones de conexiones más heterogéneos que hasta el momento. Así primero se desarrollaron modelos aleatorios como el de Erdős-Rényi [27, 28], para posteriormente llegar a modelos como el “mundo pequeño” de Watts-Strogatz [29] o modelos libres de escala como el Barabási-Albert [30]. Por

otro lado, respecto al comportamiento de estos sistemas, uno de los paradigmas centrales que se estudian es cómo la estructura de las redes, ya sean redes sociales, neuronales o tecnológicas como Internet, puede afectar la dinámica y los patrones emergentes en los sistemas de los cuales forman el esqueleto de interacciones[31, 32, 33].

Este avance en la comprensión de las redes permitió que se comenzaran a abordar problemas que hasta entonces no habían sido posibles. Un buen ejemplo de ello es la aplicación de los métodos de las redes complejas y la Física de Sistemas Complejos al campo de la neurociencia. En particular, a la comprensión de la relación entre la estructura y la función de las redes neuronales [34, 35]. Este es el marco que contextualiza esta tesis doctoral. Para abordar este problema tan complejo, ha sido necesario combinar conocimientos de diversas disciplinas, desde la fisiología y las técnicas de imagen hasta herramientas de física no lineal y estadística [36, 37].

Una de los motivos por los que esta relación ha despertado tanto interés es por el impacto que tiene la centralidad de los nodos y la topología de la red en la integridad estructural del circuito, el flujo de actividad y, en general, en la comprensión del daño cerebral [38, 39, 40]. En concreto, se ha observado que el Alzheimer y el Parkinson provocan una pérdida significativa de nodos y deterioran la organización en pequeños mundos de los circuitos neuronales, alterando los patrones de sincronización o el equilibrio entre integración y segregación [41, 42, 43].

Sin embargo, dada la complejidad de los circuitos cerebrales y la dificultad inherente para explorar los daños de forma controlada, una forma de abordar este problema ha sido combinar estudios experimentales con modelos numéricos *in silico*. Este enfoque consiste en estudiar las redes neuronales combinando datos experimentales de cultivos biológicos con modelado teórico y simulaciones numéricas. Los cultivos proporcionan un sistema simplificado pero vivo en el que toda la población de la red neuronal puede ser monitorizada [44, 45, 46, 47]. Mientras tanto, los enfoques teóricos y numéricos utilizan datos experimentales para crear réplicas *in silico* de redes biológicas. Esto permite identificar los componentes más importantes que rigen el comportamiento de las redes y formular predicciones.

Gracias a este enfoque multidisciplinar, se han ido esclareciendo los mecanismos subyacentes al comportamiento colectivo en las redes neuronales, como la actividad espontánea o la sincronización [48, 49]. Los mecanismos centrales incluyen correlaciones métricas heredadas de la incrustación espacial de estas redes [50, 51, 52, 53, 54, 55], ruido, y rasgos organizativos de alto orden como la modularidad [56]. En conjunto, estos mecanismos son suficientes para impulsar episodios robustos y casi periódicos de actividad

espontánea colectiva cuya riqueza espaciotemporal está muy ligada a la conectividad estructural subyacente que dicta la interacción entre neuronas.

Los modelos numéricos de redes neuronales vivas son importantes no sólo para dar forma a redes biológicamente realistas e imitar sus limitaciones espaciales [57], sino también para comparar las posibles ventajas e inconvenientes de configuraciones sintéticas, por ejemplo, grafos geométricos aleatorios o topologías bien conocidas como los modelos de red Erdős-Rényi, Barabási-Albert o Watts-Strogatz. Comparando el comportamiento de redes biológicamente realistas con estos modelos, se puede explorar la importancia de las restricciones espaciales en la conformación de características topológicas clave y en el moldeado del comportamiento colectivo.

Existen muchos modelos capaces de capturar la naturaleza no lineal intrínseca de las neuronas, desde el altamente preciso Hodgkin-Huxley [58] y su versión simplificada Fitzhugh-Nagumo [59, 60] hasta los modelos cuadráticos de integración y disparo altamente eficientes, como el modelo de Izhikevich [61, 62, 63]. Sin embargo, a pesar del éxito de varios estudios en la construcción de modelos adecuados de redes neuronales, un aspecto aún poco explorado es la interrelación entre el modelo dinámico que describe las neuronas y la conectividad que se establece entre ellas. A ello se dedica esta tesis doctoral.

De esta forma uno de los principales objetivos de esta tesis va a ser el tratar de estudiar la relación entre la topología de un sistema y su comportamiento dinámico colectivo; abarcando sistemas desde más académicos, como un conjunto de osciladores de Kuramoto acoplados, hasta más experimentalmente realistas, como un cultivo de neuronas tridimensional. Así, comenzando por los más académicos, en los Caps. 3 y 4 estudiamos las transiciones de percolación y sincronización en sistemas de osciladores acoplados. Estudiamos la naturaleza explosiva de ambas transiciones bajo un mismo marco, para osciladores de Kuramoto, en el Cap. 3; mientras que en el Cap. 4 tomamos osciladores Rössler caóticos y analizamos la estabilidad del estado sincronizado. Tras esto, en los Caps. 5 y 6, estudiaremos y derivaremos las condiciones umbral que han de darse en una red de neuronas acopladas para que el cultivo al que representa pase de estar en silencio a activo y para que esta actividad se propague al resto, dando lugar a una dinámica global coherente. Para acabar pasamos a estudiar los modelos más biológicamente realistas de la memoria. En el Cap. 7 implementamos un modelo realista para cultivos de neuronas bidimensionales y caracterizamos la transición a la sincronización conforme aumenta la conectividad del cultivo, así como su robustez frente a daños, para profundizar en el efecto de la topología sobre la dinámica. Por último, en el Cap. 8 aumentamos la com-

plejidad de la topología de los cultivos, extrapolando el modelo del capítulo anterior a tres dimensiones. En este capítulo nos centraremos principalmente en observar los cambios en la dinámica que nacen de este aumento de complejidad, comparando estos cultivos tridimensionales con cultivos bidimensionales equivalentes.

Capítulo 2

Métodos

Antes de empezar con los temas que se van a tratar en esta tesis, en este capítulo, vamos a centrarnos en definir y describir modelos, conceptos y herramientas básicas necesarias que serán usados a lo largo de los siguientes capítulos. Primero vamos a describir diferentes modelos de generación de redes complejas, desde modelos más canónicos y teóricos, hasta modelos experimentales que replican los patrones de conexiones observados en cultivos neuronales. Asimismo, también describiremos aquellos modelos dinámicos que se emplearán en los capítulos siguientes; de nuevo, tanto modelos teóricos como aquellos más realistas. Tras esto, daremos una breve explicación de las transiciones de percolación y sincronización. Y, finalmente, introduciremos el formalismo de la Función Maestra de Estabilidad (*Master Stability Function, MSF*), que relaciona propiedades estructurales y dinámicas para determinar la estabilidad de soluciones en sistemas dinámicos acoplados en forma de red.

2.1. Grafos, redes complejas y propiedades

Las redes complejas son una rama de estudio en el campo de la teoría de grafos que permite analizar y comprender la estructura y las propiedades de diversos sistemas interconectados. Estos sistemas pueden ser tan simples como una red social en línea o tan complejos como la interconexión de neuronas en el cerebro humano.

En el contexto de las redes complejas, un grafo es una representación abstracta de un sistema compuesto por un conjunto de nodos (también llamados vértices) y un conjunto de aristas (también llamadas enlaces o *links*) que conectan estos nodos. Usualmente, la información sobre qué nodo están

conectados entre sí viene codificada en la matriz de adyacencia, \mathbf{A} . Así, si en una red existe la conexión entre los nodos i y j , en el sentido $i \rightarrow j$, esto se verá reflejado en la matriz como $A_{ij} \neq 0$. Gracias a esto, la matriz de adyacencia nos permite clasificar a las redes en:

- Binarias o pesadas. Se dice que la red es binaria cuando los elementos de la matriz de adyacencia únicamente toman los valores 0 o 1. En este caso, la matriz de adyacencia da información acerca de la existencia o no de conexiones entre nodos; siendo $A_{ij} = 1$ si el nodo i está conectado con el j y $A_{ij} = 0$, si esta conexión no existe. Por otro lado, si los elementos de la matriz de adyacencia pueden tomar más valores a parte de 0 y 1, la red se dice pesada y el valor del elemento A_{ij} no da información únicamente sobre la existencia de la conexión $i \rightarrow j$, sino también sobre la fuerza de esta conexión.
- Dirigida o no dirigida. Una red se dice no dirigida si su matriz de adyacencia es simétrica. Cuanto esto ocurre, tenemos que $A_{ij} = A_{ji}$ estamos ante un sistema en el que la existencia de una conexión $i \rightarrow j$ implica necesariamente la existencia de la conexión inversa $j \rightarrow i$. En caso contrario, la red es dirigida.

Además de esto, la matriz de adyacencia también nos permite obtener información sobre la red según sus propiedades topoógicas. Algunas de las más relevantes son:

- Crado de un nodo. El grado del nodo i es el número de conexiones que tiene con el resto de la red. Se calcula a partir de la matriz de adyacencia como $k_i = \sum_{j=1}^N A_{ij}$ en redes no dirigidas; o diferenciando entre grado de entrada, $k_i^{in} = \sum_{j=1}^N A_{ij}$, y de salida, $k_i^{out} = \sum_{j=1}^N A_{ji}$, en redes dirigidas. Una vez que tenemos calculados los grados de cada uno de los nodos podemos caracterizar nuestra red a través de la distribución de grado, $P(k)$. Esta distribución nos dice cuál es la probabilidad de encontrar un nodo de grado k en la red y su primer momento nos permite calcular el grado medio o conectividad media, $\langle k \rangle$.
- Coeficiente de *clustering*. Este coeficiente cuantifica el número de conexiones que existen entre los vecinos más cercanos de un nodo. En particular, esta medida da cuenta de la proporción de los k_i vecinos de un nodo i que están conectados entre sí normalizando por el máximo número de conexiones entre vecinos $\binom{k_i}{2}$.

- Distancia más corta. La distancia o el camino más corto entre dos nodos en una red se define como el número mínimo de enlaces o conexiones que deben recorrerse para ir desde el nodo de origen al nodo de destino. Esta medida da cuenta de la accesibilidad entre los nodos de la red.
- Componente gigante. Dada una red con N nodos podemos preguntarnos si los $\binom{N}{2}$ pares de nodos están conectados entre sí a través de un camino de longitud finita. Si es así se dice que la red es conexa. En caso contrario, podemos contar el número de componentes conexas que componen la red, siendo cada componente conexa cada uno de los subconjuntos de nodos que sí pueden conectarse a través de caminos de longitud finita. Al mayor de estos subconjuntos se le llama Componente Gigante y, en el caso de redes conexas, su tamaño es N .
- Comunicabilidad, C_i . Esta medida se basa en el concepto de caminos o rutas entre nodos en una red. Cuanto más cortos y directos sean los caminos entre los nodos, mayor será la comunicabilidad entre ellos. En concreto, la comunicabilidad tiene en cuenta todos los paseos entre el nodo i y todos los nodos de la red (incluido el nodo i), ponderando los paseos de longitud h por un factor de penalización de $1/h!$.
- Modularidad, M (o Q). La modularidad es una medida de la estructura de la red que da cuenta de lo dividida que ésta se encuentra en agrupaciones o comunidades altamente interconectados. Un valor bajo de esta medida indica una estructura de red más homogénea, con nodos conectados de forma uniforme con toda la red. Por otro lado, valores altos refleja la existencia de módulos de nodos significativamente más conectados entre sí que con otros nodos de otros módulos.

A parte de esto, la matriz de adyacencia de una red nos permite derivar su matriz laplaciana, \mathbf{L} , como: $L_{ij} = k_i \delta_{ij} - A_{ij}$. Es una herramienta útil para analizar las propiedades estructurales y dinámicas de la red. Esta matriz proporciona información sobre la conectividad global de la red o la existencia de componentes conexas. Además, también se utiliza en la definición de varias medidas de centralidad y nos permite obtener información sobre procesos de difusión en redes complejas.

Así pasamos ahora a explicar brevemente los principales modelos topológicos que emparearemos a lo largo de la memoria.

2.1.1. Erdös-Rényi

El modelo Erdös-Rényi (ER) [28] es un modelo de generación de grafos aleatorios y homogéneos en equilibrio en el que todos los grafos de N nodos y con un número fijo de *links*, L , son igualmente probables.

El proceso de construcción de la red aleatoria de Erdös-Rényi se puede describir de la siguiente manera:

- (i) Seleccionamos una probabilidad de conexión uniforme, p , de forma que $L = p\binom{N}{2}$. De esta forma, tendremos que la probabilidad de que dado un valor de p , el grafo tenga L *links* es:

$$P(L|p) = \binom{\binom{N}{2}}{L} p^L (1-p)^{\binom{N}{2}-L}. \quad (2.1)$$

- (ii) Generamos un grafo vacío con N nodos.
- (iii) Recorremos todas las parejas de nodos (i, j) estableciendo una conexión entre ellos de acuerdo a la probabilidad uniforme p .

El resultado final es una red donde las conexiones entre los nodos se han formado de manera aleatoria según la probabilidad establecida. En esta red, la presencia de un *link* entre dos nodos es independiente de los otros, y cada posible *link* tiene la misma probabilidad de formarse. Es por esto que el grado medio de estos grafos viene dado por $\langle k \rangle = p(N - 1)$ y su distribución de grado sigue una distribución de Poisson: $P(k) = e^{-\langle k \rangle} \frac{\langle k \rangle^k}{k!}$.

2.1.2. Barabàsi-Albert

El modelo Barabàsi-Albert (BA) [30] es un modelo de generación de grafos con estructuras libres de escala de no equilibrio, en el que el número de nodos crece con el tiempo. Esto se consigue gracias a la regla de *preferential attachment*, con la cual, la probabilidad de que un nodo reciba un *link* es proporcional a su grado, *i.e.*, $\pi_i(t) \propto k_i(t)$.

Este modelo construye redes siguiendo el siguiente proceso:

- (i) Se comienza con un pequeño número de nodos, N_{seed} , que se conectan entre sí para formar un grafo inicial al que se le irán agregando nodos en cada paso adicional, hasta alcanzar el tamaño final N .
- (ii) En cada paso de tiempo t , el nodo añadido formará $m < N_{seed}$ *links* con los $N_{seed} + t - 1$ nodos que haya en la red en ese instante.

- (iii) Los nodos que reciben estos enlaces serán elegidos según la probabilidad π_i , de forma que aquellos nodos con mayores grados tendrán más probabilidades establecer una conexión con el nuevo nodo.
- (iv) Se repiten los pasos (ii) y (iii) hasta alcanzar el tamaño deseado.

Como resultado de este proceso, la red generada por el modelo de Barabási-Albert muestra una distribución de grado que sigue una ley de potencia $P(k) \sim k^{-\gamma}$, con $\gamma = 3$ para el modelo desarrollado en la Ref. [30]. Esto significa que hay algunos pocos nodos altamente conectados, denominados “hubs”, que tienen muchos más enlaces que la mayoría de los otros nodos en la red. A medida que la red crece, estos hubs atraen cada vez más conexiones, lo que refuerza su centralidad y dominancia en la red.

2.1.3. Modelo espacial realista de cultivos neuronales 2D

El objetivo principal de este modelo es tratar de reproducir los patrones de conexiones que forman las neuronas en cultivos biológicos 2D. Para esto se identifican los nodos con los elementos del sistema que queremos modelar: las neuronas; y los *links* con las conexiones sinápticas que forman entre ellas. Así, la estructura de la red se representa mediante una matriz de adyacencia binaria \mathbf{A} , con $A_{ij} = 1$ para la existencia de una conexión entre las neuronas i y j , y $A_{ij} = 0$ en caso contrario.

La construcción de la red sigue principios biológicos derivados del análisis de la conectividad y la dinámica en cultivos neuronales bidimensionales.

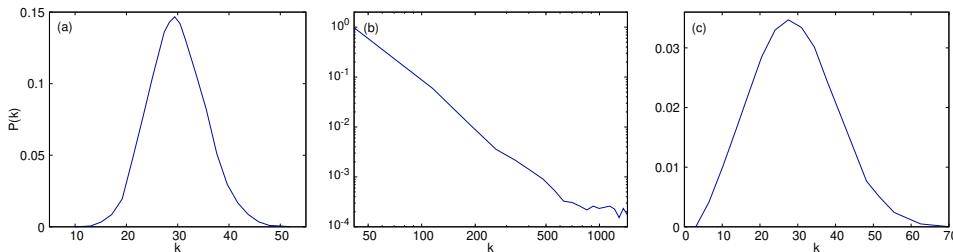


Figura 2.1: Ejemplos de distribuciones de grado para distintos modelos. En la figura se puede ver las distribuciones de grado de grafos generados con (a) el modelo Erdős-Rényi, (b) un modelo Barabási-Albert y (c) el modelo espacial para cultivos de neuronas bidimensionales propuesto en la Ref. [57]. Todos los grafos empleados para calcular las distribuciones de grado de los tres modelos tenían un tamaño de $N = 2000$ y una conectividad media de $\langle k \rangle = 30$.

Nuestra construcción sigue los mismos pasos que Orlandi *et al.* [57] de la siguiente forma:

- (i) N núcleos neuronales se disponen en un área circular con condiciones de límites abiertos según una distribución de probabilidad espacial y sin solapamiento entre neuronas. Para imitar las observaciones experimentales [57, 64], esta distribución de probabilidad espacial se elige por suma lineal de n_G funciones gaussianas con centros aleatorios y varianza σ_G^2 . Esto permite un control del grado de agregación en la red, medido a través del coeficiente de Gini [64], y denominado Λ . De este modo, la agregación de la red Λ aumenta a medida que n_G disminuye y *viceversa*, como se muestra en la Fig. 2.2(b).
- (ii) Cada núcleo neuronal (*soma*) se describe como un círculo de diámetro fijo ϕ_S , rodeado por un árbol dendrítico concéntrico de diámetro $\phi_D > \phi_S$ [Fig. 2.2(a)]. Los valores de ϕ_S vienen dados por una distribución Gaussiana de media μ_D y desviación estándar σ_D .
- (iii) Los axones se describen como segmentos concatenados de longitud Δl y longitud total l . La distribución de longitudes de axones viene dada por una distribución de Rayleigh con desviación estándar σ_l (y, por tanto, media $\langle l \rangle = \sigma_l \sqrt{\frac{\pi}{2}}$). Como se muestra en la Fig. 2.2(a), el primer segmento se sitúa en el extremo del soma, y con una orientación que sigue una distribución angular uniforme. El segmento i -ésimo se coloca al final del anterior y se orienta siguiendo una distribución Gaussiana, centrada en la dirección del segmento anterior y con una desviación estándar σ_θ tal que los axones sean filamentos casi rectos.
- (iv) La conexión entre dos neuronas es analizada tras la colocación de un nuevo segmento. Dos neuronas podrán formar una conexión sináptica cuando se cumplan las condiciones geométrica y estadística [Fig. 2.2(a)]:
 - Condición geométrica: el axón de una neurona intersecta el árbol dendrítico de otra neurona.
 - Condición estadística: si se cumple la condición anterior, la conexión se establece con una probabilidad α . Esta probabilidad es independiente del solapamiento entre el axón y el árbol dendrítico; lo que provoca que la conectividad media del cultivo sea proporcional a α .

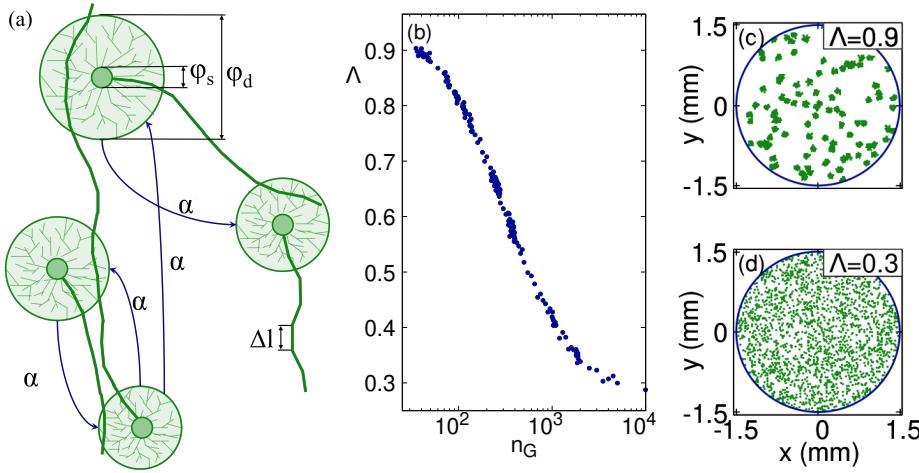


Figura 2.2: Esquema de las características de los cultivos *in silico*. (a) Representación esquemática de una neurona, así como del proceso de construcción de las conexiones en una red neuronal según un modelo espacial. En la figura se muestran algunas neuronas conectadas entre sí. Cada neurona se compone de un *soma* con diámetro ϕ_s , un árbol dendrítico modelado como un círculo de diámetro ϕ_d y un axón de longitud ℓ construido como una concatenación de segmentos, cada uno con una longitud de $\Delta\ell$. Las flechas azules representan la conexión sináptica potencial entre estas neuronas. Estas conexiones potenciales corresponden a todas las intersecciones entre árboles dendríticos y axones de neuronas diferentes, y tendrán lugar con una probabilidad de conexión α . (b) Evolución del coeficiente de agregación, Λ , en función del número de centros gaussianos n_G utilizados para construir la probabilidad espacial. Como era de esperar, el grado de agregación de las redes disminuye con el número de centros gaussianos utilizados para construir la distribución de probabilidad espacial de las neuronas. Es importante notar que, a pesar de nuestros mejores esfuerzos, una red perfectamente homogénea ($\Lambda = 0$) o perfectamente agregada ($\Lambda = 1$) no son computacionalmente factibles (si no imposibles) con este modelo. (c) y (d) muestran ejemplos de la distribución espacial de los somas para redes agregadas ($n_G = 50$ o $\Lambda = 0,9$) y quasi-homogéneas ($n_G = 5.000$ o $\Lambda = 0,3$). Los puntos verdes representan los *somas*, mientras que la línea azul sería el borde del cultivo circular con diámetro ϕ . Los valores de los parámetros implementados para crear las redes pueden verse en la Tabla 2.1.

- (v) Las conexiones válidas se fijan en la matriz de adyacencia y el proceso se repite a partir del paso (iii) en adelante hasta que se hayan establecido todos los axones y explorado todas las conexiones interneuronales.

Observemos que, en este esquema de construcción, la disposición de neuronas potencialmente conectables se coloca en primer lugar, dando forma a las condiciones geométricas. Este método es biológicamente más realista que los modelos puramente estadísticos en los que la conectividad depende sólo de la distancia, como los modelos de grafos geométricos aleatorios [65].

Las redes construidas pueden caracterizarse por su conectividad media $\langle k \rangle$ y el tamaño de la componente gigante G . Como se muestra en la Fig. 2.3, estas cantidades dependen de la probabilidad de conexión. La conectividad media $\langle k \rangle$ aumenta linealmente con α : $\langle k \rangle \propto \alpha$. Además, numéricamente puede comprobarse que $\sigma_k^2 \approx \frac{1}{3}\langle k \rangle$, lo que implica que el segundo momento puede aproximarse como:

$$\langle k^2 \rangle \approx \langle k \rangle \left(\langle k \rangle + \frac{1}{3} \right). \quad (2.2)$$

En contraste, la componente gigante G , crece más abruptamente, aunque sin dejar de ser continua. Este comportamiento indica que las redes construidas se conectan globalmente con $\langle k \rangle \approx 0,5$, i.e., con sólo una pequeña fracción de enlaces disponibles. La adición de más enlaces no sólo refuerza el esqueleto de la red, sino que también facilita la comunicación entre neuronas, que es fundamental para la actividad global de la red (GNA), como se verá en capítulos posteriores.

2.2. Procesos y sistemas

2.2.1. Percolación

La Teoría de Percolación de nodos construye un marco teórico bajo el que estudiar los efectos topológicos de eliminar nodos de una red (inicialmente conexa). En otras palabras, el problema de la percolación considera una red con una topología arbitraria en la que cada nodo está ocupado con una cierta probabilidad p y solo existen *links* entre los nodos ocupados. Así, conforme aumenta el valor de p , más *clusters* o componentes conectados aparecerán y sus tamaños serán mayores. Cualitativamente, es razonable pensar que para valores de p suficientemente bajos, solo habrá pocos *clusters* pequeños; mientras que al ir aumentando la probabilidad de ocupación, debería llegar un momento en el que emergan *clusters* grandes, hasta recuperar la red por

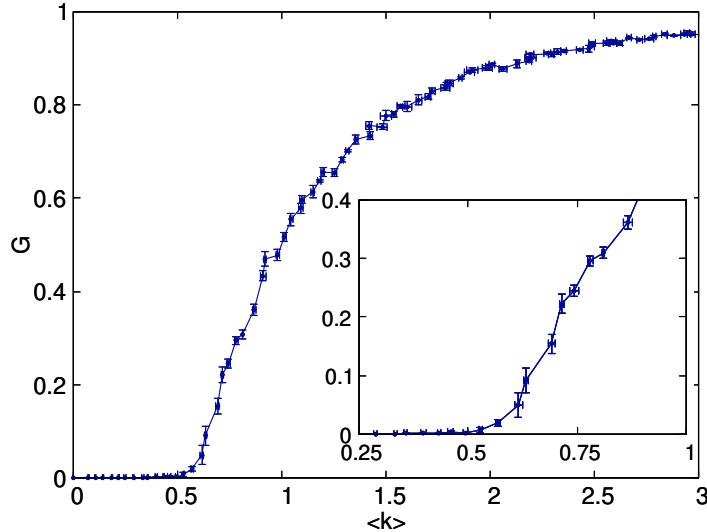


Figura 2.3: **Evolución del tamaño de la componente gigante con la conectividad.** En la figura se puede ver como el tamaño de la componente gigante crece y satura mucho antes de que la conectividad promedio alcance el valor máximo; que para este cultivo en concreto es $\langle k \rangle (\alpha = 1) \approx 70$. Las características del cultivo empleado para esta gráfica son las mismas que las del cultivo de la Fig. 2.2(d), con $N = 2000$ neuronas y $\phi = 3$ mm. Además, cada punto representado en la gráfica se ha calculado con el promedio de $n = 20$ realizaciones de la red.

completo para $p = 1$. A este fenómeno se le conoce como percolación de nodos; y a la transición de una red formada por nodos casi aislados a la reconstrucción de la red, como transición de percolación.

De forma análoga, este mismo problema puede enfocarse desde el punto de vista de los *links* entre los nodos; donde en vez de considerar que los nodos pueden estar ocupados o no, ahora se estudia la existencia de componentes conectadas en función del número de enlaces presentes en la red. En cualquiera de estos casos, el problema que se trata en la percolación se centra en tratar de determinar las leyes que rigen la existencia y el tamaño de *clusters* en la red para una cierta fracción de nodos o *links* presentes.

Cuantitativamente, la transición de percolación fue primero estudiada en grafos aleatorios, estudiando con particular atención el tamaño de la componente conectada más grande, G , tomando como parámetro de control el grado medio $\langle k \rangle$. Este parámetro de control muestra una transición de

segundo orden en el punto crítico, $\langle k \rangle_C$, que gracias al criterio de Molloy y Reed [66], puede estimarse en $\langle k \rangle_C = 1/2$. Para $\langle k \rangle < \langle k \rangle_C$ el tamaño de la mayor componente tiene una dependencia logarítmica con el tamaño de la red, $C \sim \log N$; mientras que para $\langle k \rangle > \langle k \rangle_C$ la dependencia es lineal, $C \sim N$ y de hecho para $\langle k \rangle \approx \langle k \rangle_C$ la dependencia es $C \sim (4\langle k \rangle - 2)N$ [67, 68].

2.2.2. Modelo de Rössler

Los sistemas de Rössler fueron introducidos en la década de 1970 como ejemplo del modelo de osciladores con los ingredientes mínimos que muestran comportamiento caótico simplificando aún más las ecaciones del sistema de Lorentz [69]. Dado que la mínima dimensión necesaria de un sistema para que pueda haber caos es 3, Rössler estudió la geometría de los flujos de sistemas tridimensionales con relajación y reinyección. Estos sistemas que estudió están caracterizados por tener en su sistema de fases una variedad lenta y una rápida. En la primera variedad el movimiento es lento, hasta que se alcanza la frontera con la variedad rápida; donde la trayectoria salta,

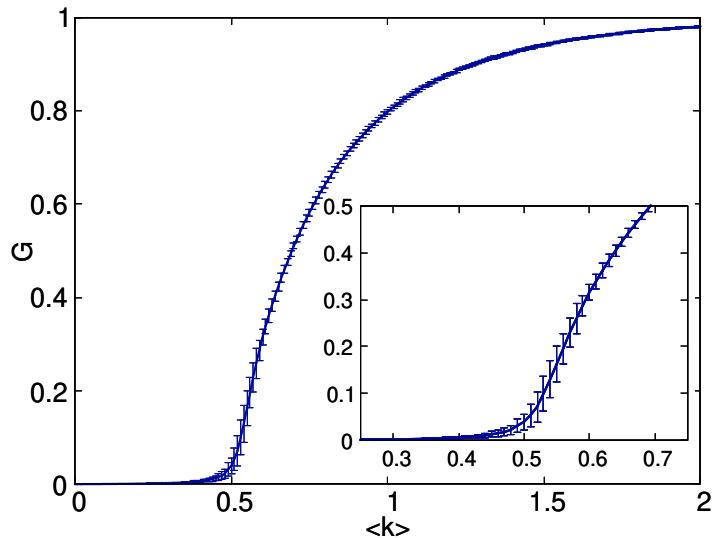


Figura 2.4: **Transición de percolación en el modelo ER.** Es importante ver como en el modelo ER la transición de percolación es una transición de segundo orden, suave y continua; en la que además, el punto crítico $\langle k \rangle_C = 1/2$ corresponde con el predicho por el criterio de Molloy y Reed.

a través de esta variedad, de una zona de la variedad lenta a otra. En dos dimensiones, este comportamiento daría lugar a oscilaciones relajadas; pero al tener un espacio de fases tridimensional, la reinyección de trayectorias de una zona de la variedad lenta a otra puede dar lugar a comportamientos caóticos. Así, propuso una serie de sistemas con espacios tridimensionales [70, 71, 72] e incluso uno en 4 dimensiones, para sistemas que muestren hipercaos [72] (caos con más de un coeficiente de Lyapunov positivo); de los cuales el más conocido es:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -y - z \\ \frac{dy}{dt} &= x + ay \\ \frac{dz}{dt} &= bx - cz + xz,\end{aligned}\tag{2.3}$$

donde (x, y, z) son las variables que evolucionan a lo largo del tiempo t y a, b y c son los parámetros que determinan la dinámica concreta del sistema.

Analizando los términos lineales de las dos primeras ecuaciones del sistema de Ec. (2.3), se puede ver que estas ecuaciones generan oscilaciones en las variables x e y que se amplifican para $a > 0$, dando lugar a una espiral inestables en el origen. Este comportamiento se acopla a través de la tercera ecuación a la coordenada z , que es la que tiene el papel de reinyectar las trayectorias al origen del movimiento de divergencia en espiral. Además, este sistema es uno de los ejemplos más conocidos por mostrar la ruta del doble periodo hacia el caos al aumentar el valor del parámetro c , manteniendo a y b constantes (generalmente, $a = b = 0.2$) como se puede observar en la Fig. 2.5.

2.2.3. Modelo de Izhikevich

A lo largo de la memoria, la dinámica neuronal se incorpora mediante el modelo de Izhikevich [61, 62], un modelo eficiente y biológicamente plausible para una neurona [73]. Este modelo se construye como un sistema de integración y disparo con adaptación [63] que considera la incorporación de estímulos en los somas neuronales y la transmisión de la señal eléctrica entre neuronas a través de sus conexiones sinápticas. Para esto, el modelo describe las neuronas mediante dos variables: el potencial de membrana, v , que describe la generación de pulsos sinápticos; y la corriente inhibidora, u , relacionada con la activación e inactivación de las corrientes internas de K^+ y Na^+ , que se originan en los somas de neuronas excitativas.

Una forma conveniente de escribir las ecuaciones que gobiernan su com-

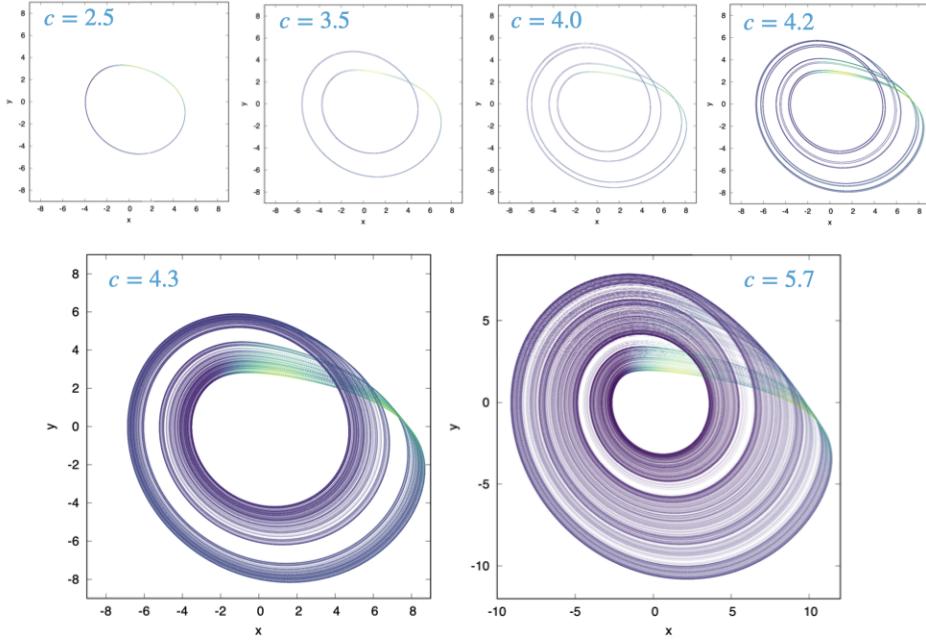


Figura 2.5: Ruta del doble periodo hacia el caos en un oscilador Rössler. En la figura se muestran las proyecciones en el plano xy de las trayectorias de un oscilador Rössler (Ec. (2.3)) con $a = b = 0.2$ y diferentes valores del parámetro c . Así, se observa como el periodo de las trayectorias aumenta conforme el valor de c crece; duplicándose en cada uno de los incrementos de c mostrados hasta alcanzar el régimen caótico para $c = 5.7$.

portamiento es [62]:

$$\tau_c \frac{dv_j}{dt} = a(v_j - v_r)(v_j - v_t) - u_j + I_j + \xi \quad (2.4)$$

$$\tau_a \frac{du_j}{dt} = b(v_j - v_r) - u_j \quad (2.5)$$

$$\text{si } v_j \geq p \rightarrow \begin{cases} v_j \leftarrow c \\ u_j \leftarrow u_j + d. \end{cases} \quad (2.6)$$

La Ec. (2.4) describe la evolución del potencial de membrana del j -ésimo soma $v_j(t)$, donde τ_c es la capacidad de fuga, a es la sensibilidad ante el crecimiento cuadrático del potencial, v_r es el potencial de reposo, v_t es el potencial umbral, I_j es la corriente del resto de la red que estimula la neurona j , y ξ un término de ruido.

La Ec. (2.5) describe la evolución de las corrientes inhibitorias del j -ésimo soma $u_j(t)$, donde τ_a es la escala de tiempo principal de la corriente inhibitoria, b es su sensibilidad a las fluctuaciones bajo el umbral del potencial de membrana. Además, el valor que tenga b permite controlar el tipo de comportamiento de la neurona: si $b < 0$, la neurona se comporta como un resonador; mientras que para $b > 0$, como un integrador.

La Ec. (2.6) indica el criterio bajo el cual se considera que una neurona lanza un pulso sináptico a sus vecinas; así como las nuevas condiciones de reinicio para el potencial y la corriente inhibitoria de la neurona tras el pulso. El parámetro p es el valor del pico de potencial a partir del cual se considera que la neurona está activa, c es el valor al cual se reinicia el potencial de una neurona tras haber lanzado un pulso, y d corresponde con el total de corrientes netas activadas durante el pulso que afecta al comportamiento tras éste y tiene en cuenta la adaptación y recuperación de las neuronas.

A continuación se va a discutir en detalle la dinámica del soma y la sinapsis. En concreto, vamos a estudiar el comportamiento de un núcleo neuronal ante un estímulo externo, la generación de pulsos sinápticos y las leyes que rigen la transmisión de estos pulsos entre neuronas; así como las fuentes de ruido.

Dinámica del soma

La dinámica del soma se rige por los potenciales de reposo v_r y umbral v_t de la Ec. (2.4), ya que de ellos dependen los puntos fijos estables e inestables del sistema. Cualitativamente, mientras la neurona no reciba suficientes estímulos su potencial de membrana se mantendrá por debajo de la condición de umbral, relajándose hacia el punto fijo estable. Por otro lado, si la estimulación repetida es suficiente como para que el potencial de membrana alcance el punto fijo inestable, entonces, crecerá rápidamente divergiendo hasta su valor pico p . Tras este momento se desencadenará la generación de una pulso sináptico. Y el potencial se restablece al valor de reinicio c . Cuantitativamente, se puede calcular el valor de los puntos fijos, así como su dependencia y comportamiento con los parámetros del modelo. Adimensionalizando el sistema de las Ecs. (2.4) y (2.5), imponiendo $\tau_c = \tau_a$ por simplificar y reescalando el potencial de membrana de forma que $v_r = 0$ y $v_t = 1$, se obtiene:

$$\frac{dv_j}{dt} = av_j(v_j - 1) - u_j + I_j + \xi, \quad (2.7)$$

$$\frac{du_j}{dt} = bv_j - u. \quad (2.8)$$

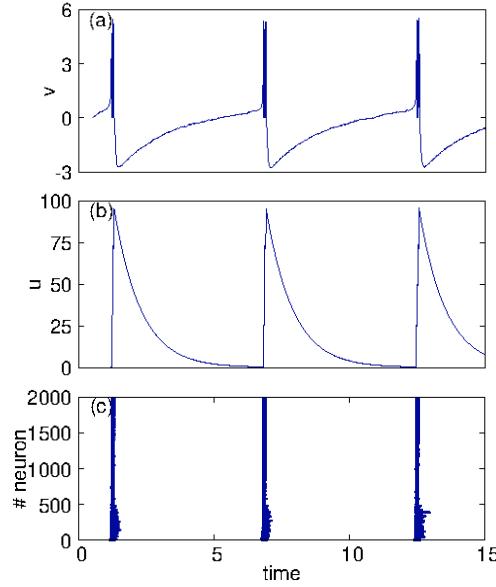


Figura 2.6: Comportamiento del modelo de Izhikevich. (a) y (b) Evolución en el tiempo del potencial de membrana $v^i(t)$ y la corriente inhibidora $u^i(t)$, respectivamente. (c) Actividad colectiva de la red visualizada como un *raster plot*. Para esta simulación, se usó una red Erdős-Rényi de $N = 2000$ y $\langle k \rangle = 25$. Además, los valores de los parámetros del modelo de Izhikevich son $a = 7, 5$, $b = 0, 5$, $c = 0$, $d = 3, 5$, $p = 6$ así como $x_r = 0$ y $x_t = 1$ para los valores de reposo y umbral y $g = 2$, $g_W = 2$, $g_S = 0, 2$, $\lambda = 0, 5$ para los de la corriente.

Bajo estas simplificaciones, el comportamiento típico de una neurona, así como el de un cultivo de neuronas puede verse en la Fig. 2.5. Siguiendo con el análisis, imponiendo que $\frac{dv}{dt} = 0$ y $\frac{du}{dt} = 0$ podemos obtener los puntos fijos del sistema como:

$$\begin{aligned} v_{\pm}^* &= \frac{1}{2} \left(1 + \frac{b}{a} \right) \left[1 \pm \sqrt{1 - \frac{\eta}{\eta_C}} \right], \forall \eta \leq \eta_C := \frac{(a+b)^2}{4a}, \\ u_{\pm}^* &= bv_{\pm}^* \end{aligned} \quad (2.9)$$

siendo $\eta := I + \xi$, (v_{-}^*, u_{-}^*) el punto fijo estable y (v_{+}^*, u_{+}^*) el punto fijo inestable.

Analíticamente, el valor η_C corresponde con el valor máximo de excitación externa que puede haber para que sigan existiendo soluciones reales a los puntos fijos del sistema. Como puede verse en la Fig. 2.2.3, por encima de este valor el sistema no tiene puntos fijos. Sin embargo, cuando el valor de η disminuye hasta $\eta = \eta_C$ tiene lugar una bifurcación de tipo punto-silla en la que emerge un único punto fijo estable e inestable. A partir de aquí, el punto fijo se divide en las dos ramas estable e inestable. Un análisis más detallado de la estabilidad dinámica de este modelo será realizado más adelante, en el Cap. 5.

Dinámica de la sinapsis

La dinámica sináptica describe la interacción entre neuronas y se centra en estudiar la forma del término I_j de la Ec. (2.4). En el caso más sencillo, se puede considerar que I_j tiene la forma de la función escalón:

$$I_j = g \sum_{i=1}^N A_{ji} \Theta(x_j - x_t), \quad (2.10)$$

donde g es la fuerza de cada pulso sináptico. Conceptualmente, g describe el acoplamiento entre las neuronas de la red, capturado analíticamente por la matriz de adyacencia \mathbf{A} .

Una versión más realista y cercana a los cultivos experimentales puede construirse incluyendo una dependencia temporal de la intensidad del pulso sináptico. Así, asumiendo que la corriente postsináptica en la j -ésima neurona I_j está causada por la generación y transmisión de pulsos por sus neuronas vecinas en los instantes de tiempo t_m , y llamando $E_i(t, t_{m,i})$ a la intensidad en el tiempo t del pulso generado en la neurona i en el instante $t_{m,i}$, la corriente sináptica total I_j será:

$$I_j(t) = \sum_{i=1}^N \sum_{t_{m,i} < t} A_{ij} E_i(t, t_{m,i}), \quad (2.11)$$

$$E_i(t, t_{m,i}) = g_A D_i(t_{m,i}) \exp\left(-\frac{t - t_{m,i}}{\tau_A}\right) \Theta(t - t_{m,i}). \quad (2.12)$$

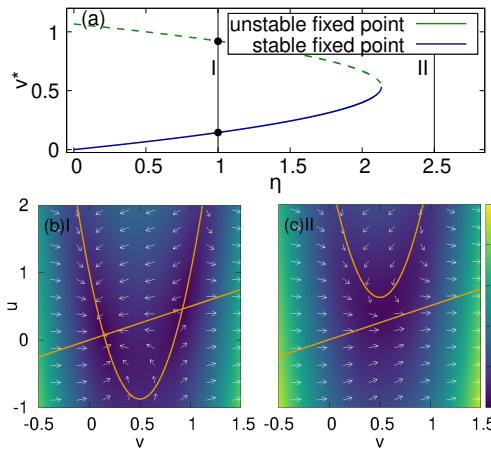


Figura 2.7: **Análisis de la estabilidad.** (a) Evolución de v_\pm^* y $u_\pm^* = bv_\pm^*$, de la Ec. (2.9), en función de los estímulos externos η . No hay puntos fijos por encima de la bifurcación de tipo punto silla, para $\eta \geq \eta_C \approx 2.13$. (b) y (c) Mapas de flujo del sistema para $\eta = 1.0$ y 2.5 . Las líneas naranjas son las *nullclinas* y la escala de colores y las flechas representan el módulo y la dirección de las velocidades.

Donde, g_A es la fuerza de la sinapsis; y τ_A es el tiempo de decaimiento característico de la corriente postsináptica. $D_i(t)$ es la depleción a corto tiempo, que considera la pérdida de eficiencia de los terminales presinápticos y su evolución viene dada por [63, 74, 75]:

$$\frac{dD_i}{dt} = \frac{1 - D_i}{\tau_D} - (1 - \beta)D_i\delta(t - t_{m,i}), \quad (2.13)$$

donde τ_D es el tiempo de recuperación característico asociado al reciclaje de vesículas; y β ($\beta < 1$) es un coeficiente adimensional relacionado con la perdida progresiva de eficiencia de los terminales presinápticos [76]. Consecuentemente, implementando las condiciones iniciales $D_i(t = 0) = 1, \forall i = 1, \dots, N$ y asumiendo que dos pulsos sinápticos son generados por la neurona i -ésima en los instantes $t_{m,i}^{(1)}$ y $t_{m,i}^{(2)}$, con $t_{m,i}^{(1)} < t_{m,i}^{(2)}$, la evolución de $D_i(t)$ queda:

$$D_i(t) = \begin{cases} 1 - \left[1 - D(t_{m,i}^{(1)})\right] \exp\left(-\frac{t - t_{m,i}^{(1)}}{\tau_A}\right) & t_{m,i}^{(1)} < t < t_{m,i}^{(2)} \\ \beta D_i(t \rightarrow t_{m,i}^{(2)-}) & t = t_{m,i}^{(2)} \end{cases} \quad (2.14)$$

Fuentes de ruido

El término ξ de la Ec. 2.4 tiene en cuenta el ruido en la red del cultivo. En general, a lo largo de la memoria, se consideran dos fuentes de ruido. La primera es un ruido blanco gaussiano asociado a las fluctuaciones del potencial de membrana. La segunda es un ruido de disparo que explica la liberación espontánea de neurotransmisores en los terminales presinápticos. Estas liberaciones espontáneas dan lugar a pequeñas corrientes (denominadas “minis”) en los terminales postsinápticos que se integran en el soma. Las minis son, por tanto, análogas a las corrientes sinápticas descritas las Ecs. (2.11) y (2.12), sólo que difieren en su intensidad (en general, $g_{mini} < g_A$).

Ambos términos de ruido son importantes, dado que facilitan la activación espontánea de neuronas, la amplificación de señales pequeñas por la red y, en última instancia, ayudan a orquestar activaciones globales coherentes de todo el cultivo.

De esta forma, como se puede ver en la Fig. 2.8, un cultivo sufre una transición a la sincronización conforme aumentamos la probabilidad de conexión. Así para valores de α suficientemente bajos el cultivo apenas muestra

Parámetros de los cultivos	
Densidad	$\rho = 125 \text{ neuronas} \cdot \text{mm}^{-2}$
Parámetros morfológicos	
Diámetro del soma	$\phi_s = 15 \mu\text{m}$
Radio del árbol dendrítico	$\mu_d = 300 \mu\text{m}$, $\sigma_d = 40 \mu\text{m}$
Longitud del axón	$\sigma_l = 800 \mu\text{m}$
Longitud máxima del axón	$l_{cut-off} = 1500 \mu\text{m}$
Longitud de segmento	$\Delta l = 10 \mu\text{m}$
Ángulo entre segmentos	$\sigma_\theta = 0.1 \text{ rad}$
Parámetros del soma	
Potencial de reposo	$v_r = -60 \text{ mV}$
Potencial umbral	$v_t = -45 \text{ mV}$
Potencial pico	$v_p = 35 \text{ mV}$
Potencial de reinicio	$v_c = -50 \text{ mV}$
Escala de tiempo de la corriente inhibidora	$\tau_a = 50 \text{ ms}$
Capacidad de fuga	$\tau_c = 50 \text{ ms}$
Sensibilidad a fluctuaciones bajo el umbral	$k = 0.5 \text{ mV}^{-1}$
Parámetro de adaptación y recuperación	$b = 0.5$ $d = 50 \text{ mV}$
Parámetros de sinapsis	
Tiempo característico de depresión	$\tau_D = 1000 \text{ ms}$
Decaimiento por depresión	$\beta = 0.8$
Fuerza de las correintes AMPA	$g_A = 50 \text{ mV}$
Tiempo de decaimiento de corrientes AMPA	$\tau_A = 5 \text{ ms}$
Parámetros del ruido	
Fuerza del ruido blanco	$g_s = 300 \text{ mV}^2 \cdot \text{ms}$
autocorrelación del ruido blanco	$\langle \eta(t)\eta(t') \rangle = 2g_s\delta(t-t')$
Frecuencia del ruido de disparo	$\lambda = 0.01 - 0.05 \text{ ms}^{-1}$
Fuerza del ruido de disparo (minis)	$g_m = 10 \text{ mV}$
Tiempo de decaimiento del ruido de disparo	$\tau_m = \tau_A$
Parámetros de la simulación	
Algoritmo	Runge-Kutta 2º orden
paso temporal	$\delta t = 0.01 \text{ ms}$
Tiempo de termalización	$t_{term} = 10 \text{ s}$
Tiempo de integración	$t_{int} = 1 \text{ h}$
Tiempo de simulación	$t_{sim} = t_{term} + t_{int}$
Tiempo típico de ejecución	$T_{ex} \lesssim 3 \text{ días}$

Cuadro 2.1: **Valores de los parámetros estructurales y dinámicos para los cultivos *in silico* realistas.** Estos valores son los mismos que los empleados en la Ref. [57]. En adelante, en los capítulos en los que se implemente el modelo realista, estos serán los valores de sus parámetros, salvo que (ocasionalmente) se indique lo contrario.

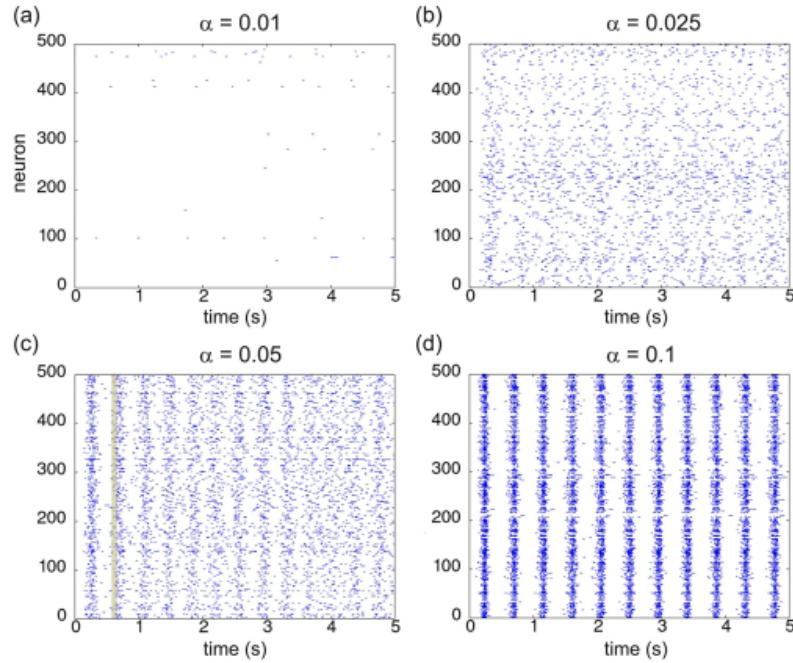


Figura 2.8: **Ejemplos representativos de *raster plots*.** En la figura se muestra la actividad de cultivos con probabilidades de conexión α progresivamente más grandes. (a) Actividad esporádica. (b) Actividad aleatoria abundante. (c) Inicio de actividad coherente. (d) Fuerte actividad coherente. La banda amarilla en (c) indica la ventana de 50 ms para la detección de avalanchas. Los valores de los parámetros empleados para la realización de estas simulaciones pueden encontrarse en la Tabla 2.1.

actividad. Sin embargo, conforme vamos aumentando la probabilidad de conexión, el cultivo pasa a mostrar primero actividad no síncrona y finalmente actividad coherente global.

2.2.4. Modelo de Kuramoto y transición de sincronización

En su versión más sencilla, el modelo de Kuramoto [77] describe el comportamiento de un conjunto de osciladores de fase acoplados todos entre sí, caracterizados únicamente por sus frecuencias naturales ω_i . Estas frecuencias siguen una determinada distribución de probabilidad $g(\omega)$, y junto con la influencia de las fases del resto del sistema, rigen la dinámica del oscilador.

Así, explícitamente, la dinámica está gobernada por la siguiente ecuación:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \sum_{j=1}^N \lambda_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i), \quad (2.15)$$

donde θ_i representa la fase del oscilador i -ésimo y λ_{ij} representa la fuerza de acople entre los osciladores i y j ; aunque en el caso más sencillo se suele imponer que $\lambda_{ij} = \lambda \forall i, j \in \{1, \dots, N\}$ con $i \neq j$. Además, llamando Ω a la media de las frecuencias naturales, es conveniente hacer el cambio de coordenadas $\theta_n \rightarrow \theta_n - \Omega t$, para que la nueva media de frecuencias naturales sea nula.

De esta forma, cada oscilador tenderá a moverse con su frecuencia natural, pero el acople tratará de forzarlo a que se sincronice con el resto. Cualitativamente, cuando el acople sea suficientemente bajo, la dinámica se acercará a la de un sistema de N osciladores aislados, moviéndose de forma independiente. Pero, conforme la fuerza del acople vaya aumentando, la influencia de la fase de cada oscilador sobre la de sus vecinos será mayor, hasta que pasado cierto umbral emerge el fenómeno de sincronización colectiva.

Para describir esta transición de fase de forma cualitativa es necesario primero definir la medida con la cual se medirá el grado de sincronización del sistema. Esta medida es el parámetro de orden de Kuramoto, $r(t)$, así como su promedio temporal, y viene dada por:

$$r(t)e^{i\psi(t)} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N e^{i\theta_n(t)}, \quad \langle r \rangle_T = \frac{1}{T} \int_{\tau}^{\tau+T} r(t) dt. \quad (2.16)$$

Este parámetro mide el nivel de coherencia en las fases del sistema de osciladores, de forma que $r \sim 1$ cuando están sincronizados y $r \sim N^{-1/2}$ cuando los osciladores se mueven de forma prácticamente independiente del resto. Por otro lado, $\psi(t)$ es la fase promedio del sistema en cada instante de tiempo. Así, haciendo uso de este parámetro la Ec. (2.15) puede reescribirse como:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \lambda N r \sin(\psi - \theta_i). \quad (2.17)$$

Con esta ecuación, se pueden explorar las soluciones estables del sistema realizando un análisis de campo medio, donde $r(t) = r^*$ permanece constante y $\phi(t) = \Omega t$ rota uniformemente con frecuencia $\Omega \neq 0$ en nuestro sistema de referencia rotado. De esta forma, los osciladores podrán dividirse en dos grupos según cuál sea el factor dominante en la Ec. (2.17):

- Si se cumple que $|\omega_i| \leq \lambda Nr^*$, los osciladores están en *phase-lock* a frecuencia Ω y se aproximan al punto fijo $\omega_i = \lambda Nr^* \sin(\theta_i^*)$, con $|\theta_i| < \pi/2$.
- Por otro lado, si esta condición no se cumple y $|\omega_i| > \lambda Nr^*$, los osciladores oscilan libremente, independientemente de lo que haga el grupo sincronizado.

A pesar de la sencillez de este análisis, permite ilustrar de forma clara como un sistema de osciladores, inicialmente girando independientemente los unos de los otros, puede presentar una transición al estado sincronizado conforme se aumenta la fuerza del acople. Partiendo desde un valor del acople casi nulo, $\lambda \approx 0$, los osciladores se mueven de forma independiente tanto por estar prácticamente desacoplados como por el hecho de que casi ninguno cumpliría la condición de *phase-locking* $|\omega_n| < \lambda Nr^* \approx 0$. Esta situación se mantendrá mientras el valor del acople sea suficientemente bajo, ya que para valores de λ ligeramente mayores que 0, aunque exista un fracción de osciladores que se encuentren en *phase-lock*, su influencia en la dinámica global será despreciable frente a la del resto. Sin embargo, conforme el valor de λ siga aumentando, en algún momento alcanzará un valor crítico λ_c donde la fracción de osciladores en *phase-lock* dejará de ser despreciable y la influencia de cada oscilador con el resto hará que el sistema comience a sincronizarse. A partir de este punto, el aumento del acople hará que la fracción de osciladores en *phase-locking*, así como el grado de sincronía del sistema, vayan aumentando progresivamente hasta alcanzar la sincronización global completa.

Finalmente, el valor crítico del acople puede determinarse al tener en cuenta que el grado de sincronía del sistema vendrá dado por las apartaciones a r^* de la fracción de osciladores que se encuentren en *phase-lock*. Así,

$$\begin{aligned} r^* &= \langle e^{i\theta_n^*} \rangle_{\text{phase-lock}} = \int_{-\lambda Nr^*}^{+\lambda Nr^*} g(\omega) e^{i\theta^*(\omega)} d\omega = \\ &= \int_{-\lambda Nr^*}^{+\lambda Nr^*} g(\omega) \cos(\theta^*(\omega)) d\omega + i \underbrace{\int_{-\lambda Nr^*}^{+\lambda Nr^*} g(\omega) \sin(\theta^*(\omega)) d\omega}, \end{aligned} \quad (2.18)$$

de forma que implementando el cambio de variable $\omega = \lambda Nr^* \sin(\theta^*)$ se convierte en

$$r^* = \lambda Nr^* \int_{-\pi/2}^{+\pi/2} g(\lambda Nr^* \sin(\theta^*)) \cos^2(\theta^*) d\theta. \quad (2.19)$$

De esta forma, descartando la solución trivial de $r^* = 0$ y considerando que

$r^* \rightarrow 0^+$ cuando $\lambda \rightarrow \lambda_c$ se llega a

$$\lambda_c = \frac{2}{\pi N g(0)}. \quad (2.20)$$

Sincronización en redes complejas

En caso de tener una topología distinta de una red completamente conectada, el análisis del sistema, así como de la transición a la sincronización son completamente análogos [78, 79]. Las diferencias principales son que la ecuación de partida y el valor de acople umbral ahora serían:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \lambda \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i), \quad \lambda_c = \frac{2}{\pi N g(0)} \frac{\langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle}, \quad (2.21)$$

donde \mathbf{A} es la matriz de adyacencia de la red compleja que captura la topología del sistema y $\langle k \rangle$ y $\langle k^2 \rangle$ corresponden respectivamente la primer y segundo momento de su distribución de grado.

A pesar de la utilidad del análisis de campo medio todos con todos y con topologías más complejas, al ser una aproximación, no deja de haber casos en los que carece del poder predictivo necesario. Por este motivo se han desarrollado otros métodos para obtener las fases estacionarias del estado sincronizado, así como el umbral de la transición [80, 81].

Una forma conveniente de estudiar el estado sincronizado de un conjunto de osciladores de fases acoplados así como su relación con la topología de los acoplos es a través del modelo:

$$\dot{\theta}_i = \omega + \lambda \sum_{j=1}^N A_{ij} H(\theta_j - \theta_i), \quad (2.22)$$

donde $H(\theta_j - \theta_i)$ es una función con periodo 2π cualquiera que rige el acople entre los osciladores conectados; siendo el modelo de Kuramoto el caso concreto de $H(\theta) = \sin(\theta)$. Así, asumiendo que $|H(0)| \ll 1$ podemos aproximar $H(\theta_j - \theta_i) \approx H(0) + \frac{d}{d\theta} H(\theta) \Big|_{\theta=0} (\theta_j - \theta_i)$. Tras esta linearización, imponiendo $\dot{\theta} = 0$ se puede obtener el estado sincronizado de Ec. (2.22) como aquel que cumpla la condición

$$\omega + \lambda H(0) \mathbf{k} = \lambda \left. \frac{d}{d\theta} H(\theta) \right|_{\theta=0} \mathbf{L}\boldsymbol{\theta}. \quad (2.23)$$

Dado que \mathbf{L} no es una matrix invertible y por lo tanto la Ec. (2.23) no tiene una solución única. A pesar de esto, sí que es posible encontrar la solución

que minimice $\|\boldsymbol{\theta}\|$. Esta solución viene dada por

$$\boldsymbol{\theta}^* = \frac{1}{\lambda \frac{d}{d\theta} H(\theta)|_{\theta=0}} \mathbf{L}^\dagger (\boldsymbol{\omega} + \lambda H(0) \mathbf{k}), \quad (2.24)$$

donde \mathbf{L}^\dagger es la pseudoinversa de Moore-Penrose del Laplaciano y construirla requiere conocer la descomposición espectral completa del Laplaciano. En concreto, siendo λ_n los autovalores de \mathbf{L} , con $0 = \lambda_1 < \lambda_2 \leq \dots \leq \lambda_N$, y $\{\mathbf{v}_n\}$ y $\{\mathbf{u}_n\}$ sus autovectores por la izquierda y derecha, la pseudo-inversa viene dada por:

$$\mathbf{L}^\dagger = \sum_{n=2}^N \frac{\mathbf{v}_n \mathbf{u}_n^T}{\lambda_n}. \quad (2.25)$$

Así, podría obtenerse una solución para las fases de los osciladores en el estado sincronizado al sustituir la Ec. (2.25) en Ec. (2.24). Sin embargo, este procedimiento requiere realizar el análisis espectral del Laplaciano de la red de acoplos, lo que suele ser muy costoso computacionalmente. Asimismo, el análisis de las relaciones entre estructura y dinámica suele estudiarse con métodos numéricos tratados como cajas negras. Estos motivos hacen que el resultado de Ec. (2.24) solo se aplique a sistemas relativamente pequeños.

Debido a estas limitaciones, Arola-Fernandez *et al.* desarrollaron en la Ref. [82] una expansión geométrica de Ec. (2.24) en términos de vecinos de los nodos progresivamente más lejanos. Así demuestran que la serie:

$$\phi = \sum_{m=0}^{\infty} (\mathbf{D}^{-1} \mathbf{A})^m \mathbf{D}^{-1} \hat{\boldsymbol{\omega}}, \quad \hat{\boldsymbol{\omega}} = \boldsymbol{\omega} + \lambda H(0) \mathbf{k} \quad (2.26)$$

converge y que, de hecho, lo hace a la solución de la Ec. (2.23), haciendo que la Ec. (2.24) pueda expresarse como:

$$\boldsymbol{\theta}^* = \frac{1}{\lambda \frac{d}{d\theta} H(\theta)|_{\theta=0}} \sum_{m=0}^{\infty} (\mathbf{D}^{-1} \mathbf{A})^m \mathbf{D}^{-1} (\boldsymbol{\omega} + \lambda H(0) \mathbf{k}). \quad (2.27)$$

Ansatz coordenadas colectivas

En esta sección se va a explicar el método de coordenadas colectivas desarrollado por Georg A. Gottwald para el modelo de Kuramoto en sus trabajos [80, 83]. En estos trabajos, inicialmente, se introduce este formalismo para redes todos con todos en las que aparece un solo *cluster* sincronizado; para luego ampliarlo a topologías genéricas en las que pueda haber más de un *cluster*. Este formalismo se basa en la premisa de que la solución

del sistema toma una forma funcional concreta, cuyos parámetros serían las coordenadas colectivas. De esta forma, la evolución temporal de las fases de los osciladores vendrá dada por la de estos parámetros, reduciendo significativamente la dimensión del problema. Este método estudia directamente el comportamiento de todo el sistema; en lugar de centrarse solo en la dinámica macroscópica.

En general, bajo el marco de las coordenadas colectivas, las fases de los osciladores se pueden expresar a través de la función *ansatz*:

$$\theta_i(t) = \Phi_i(t) (\alpha_1(t), \dots, \alpha_n(t); \omega, A), \quad i = 1, \dots, N, \quad n \ll N. \quad (2.28)$$

Así, el problema de estudiar la evolución temporal de N fases, pasa a reducirse a la evolución de $n \ll N$ coordenadas generales.

Para el caso en el que existe un solo *cluster* sincronizado con topología compleja, la solución del estado fuertemente sincronizado con $\lambda \rightarrow \infty$ puede aproximarse a:

$$\boldsymbol{\theta} = \frac{1}{\lambda} \mathbf{L}^\dagger \boldsymbol{\omega}. \quad (2.29)$$

Así, asumiendo que el modo de esta solución sea el que domine la dinámica, el *ansatz* que se propone es:

$$\Phi = \alpha(t) \boldsymbol{\theta}, \quad (2.30)$$

siendo $\alpha(t)$ la coordenada colectiva. El error que se comete al usar el *ansatz* viene dado por:

$$\varepsilon_i = \dot{\alpha} \theta_i - \omega_i - \lambda \sum_{j=1}^N \sin(\alpha(\theta_j - \theta_i)). \quad (2.31)$$

Finalmente, la evolución de la coordenada colectiva $\alpha(t)$ puede determinarse imponiendo que el error cometido sea mínimo. Esto ocurre si el espacio de soluciones es limitado al subespacio generado por $\boldsymbol{\theta}$; lo que se consigue si el error y las soluciones son ortogonales, es decir: $\boldsymbol{\varepsilon} \boldsymbol{\theta}^T = 0$. Así, la evolución que se obtiene es:

$$\dot{\alpha} = \frac{\lambda}{\boldsymbol{\theta}^T \boldsymbol{\theta}} \left[\boldsymbol{\theta}^T \mathbf{L} \boldsymbol{\theta} + \sum_{i,j=1}^N \theta_i A_{ij} \sin(\alpha(\theta_j - \theta_i)) \right] \quad (2.32)$$

y las soluciones en equilibrio con $\dot{\alpha} = 0$ serán las que correspondan al estado sincronizado; siendo $\lambda = \lambda_c$ el valor mínimo para el cual existen estas soluciones, así como el momento en el cual tiene lugar la transición a la sincronización.

Ansatz Ott-Antonsen

En la Ref. [81] Edward Ott y Thomas M. Antonsen proponen un *ansatz* para calcular el grado de sincronización de un conjunto de osciladores de Kuramoto acoplados; y con esto poder predecir el momento en el que tiene lugar la transición al estado sincronizado. En sus trabajos Ott y Antonsen obtienen sus resultados de forma genérica para el modelos de Kuramoto original, así como para modificaciones como los casos de que haya una fuerza externa o una estructura por comunidades. Vamos ahora a ver el caso del sistema de osciladores de Kuramoto acoplados todos con todos.

Considerando el límite $N \rightarrow \infty$, el estado del sistema de osciladores en el instante t puede ser descrito por una función de densidad continua $f(\omega, \theta, t)$ que indique la probabilidad de encontrar en el instante t un oscilador que tenga una fase comprendida entre θ y $\theta + \delta\theta$ y una velocidad angular entre ω y $\omega + \delta\omega$, de forma que $g(\omega) = \int_0^{2\pi} d\theta f(\omega, \theta, t)$.

Así, sea el sistema (2.15), con el parámetro de orden definido como en la Ec. (2.16) y haciendo que $N \rightarrow \infty$, entonces se deberá cumplir la ecuación de continuidad para los osciladores

$$\frac{\partial f}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \theta} \left[\left(\omega + \frac{\lambda N}{2i} (re^{i\psi} e^{-i\theta} - re^{-i\psi} e^{i\theta}) \right) f \right] = 0 \quad (2.33)$$

y el parámetro de orden se podrá escribir como

$$r^{i\psi} = \int_0^{2\pi} d\theta \int_{-\infty}^{+\infty} d\omega f e^{i\theta}. \quad (2.34)$$

Además, expandiendo $f(\omega, \theta, t)$ en serie de Fourier se tiene:

$$\begin{aligned} f(\omega, \theta, t) &= \frac{g(\omega)}{2\pi} \sum_{n=-\infty}^{+\infty} f_n(\omega, t) e^{in\theta} = \\ &= \frac{g(\omega)}{2\pi} \left[1 + \sum_{n=1}^{+\infty} f_n(\omega, t) e^{in\theta} + \sum_{n=-\infty}^{-1} f_n(\omega, t) e^{in\theta} \right] = \\ &= \frac{g(\omega)}{2\pi} \left[1 + \sum_{n=1}^{+\infty} f_n(\omega, t) e^{in\theta} + c.c. \right], \end{aligned} \quad (2.35)$$

donde *c.c.* es complejo conjugado.

Así, el *ansatz* que proponen Ott y Antonsen consiste en restringirse a la clase de funciones f_n que cumplan que $f_n(\omega, t) = [\alpha(\omega, t)]^n$, con $|\alpha(\omega, t)| \ll 1$ para evitar divergencias. De esta forma, sustituyendo la expansión y el *ansatz* en la ecuación de continuidad de Ec.(2.33) y la expresión del parámetro de orden de Ec.(2.34) se obtiene:

$$\frac{\partial \alpha}{\partial t} + \frac{\lambda N}{2} (re^{i\psi} \alpha^2 - re^{-i\psi}) + i\omega \alpha = 0, \quad r^{-i\psi} = \int_{-\infty}^{+\infty} d\omega \alpha(\omega, t) g(\omega). \quad (2.36)$$

Este es un problema independiente de las fases θ , pero sigue teniendo dimensión infinita, ya que cualquier condición inicial es una función de las frecuencias naturales ω . Así, haciendo la suma de la serie de Fourier, se obtiene que las funciones $f(\theta, \omega, t)$ serán aquellas que pertenezcan espacio formado por las funciones de la forma:

$$f(\omega, \theta, t) = \frac{g(\omega)}{2\pi} \frac{(1 + |\alpha|)(1 - |\alpha|)}{(1 - |\alpha|)^2 + 4|\alpha| \sin^2(\frac{1}{2}(\theta - \varphi))}, \quad \alpha = |\alpha|e^{-i\varphi}, \quad |\alpha| \leq 1. \quad (2.37)$$

Ahora, teniendo en cuenta que $|\alpha| < 1$, se puede verificar que $f > 0$, $\int f d\theta = \frac{g(\omega)}{2\pi}$ y que $f \rightarrow \delta(\theta - \varphi)$ conforme $|\alpha| \rightarrow 1$. Además, para que las Ecs. (2.36) sean una solución de Ec. (2.34) se debe cumplir que $|\alpha(\omega, t)| < 1$ conforme $\alpha(\omega, t)$ evoluciona valor las Ecs. (2.36). Pero esto se puede ver a partir de la expresión obtenida de introducir $\alpha = |\alpha|e^{-i\psi}$ y tomar la parte real:

$$\frac{\partial |\alpha|}{\partial t} + \frac{K}{2} (|\alpha|^2 - 1) \operatorname{Re}(re^{-i\psi}) = 0. \quad (2.38)$$

De aquí podemos ver que $\frac{\partial |\alpha|}{\partial t} = 0$ para $|\alpha| = 1$ y, por tanto, cualquier trayectoria que evolucione bajo las Ecs. (2.36) con condición inicial $|\alpha(\omega, 0)| < 1$ no cruzará el círculo unidad en el plano complejo de α . Demostrando así que $|\alpha(\omega, t)| < 1 \forall t$ y que las Ecs. (2.36) constituyen una solución para la Ec. (2.34).

2.3. Función Maestra de Estabilidad

La Función Maestra de Estabilidad (*Master Stability Function*, MSF) es una herramienta matemática utilizada para analizar la estabilidad de soluciones homogéneas en sistemas dinámicos complejos. En concreto, se suele usar para evaluar la estabilidad de patrones de sincronización en sistemas de elementos interconectados; siendo su finalidad principal relacionar el comportamiento cualitativo del sistema con las propiedades topológicas de las conexiones entre los elementos, a través de los autovectores de la matriz de adyacencia o del laplaciano [84, 85, 33]. Siguiendo la presentación propuesta en [85, 33], a continuación se va a proceder a obtener la MSF de un sistema general en el que todos los elementos del sistema tienen la misma solución homogénea.

Sea un sistema con N elementos, descritos cada uno por la variable x_n ,

con $n = 1, \dots, N$ y cuya evolución viene dada por:

$$\dot{x}_i = f_i(x_i) + \sum_{j=1}^N A_{ij}g_{ij}(x_i, x_j), \quad (2.39)$$

donde \mathbf{A} es la matriz de adyacencia, f_i es la función que describe la dinámica interna del elemento i -ésimo y g_{ij} la que describe la interacción entre los nodos i y j . A priori, estas funciones podrían ser todas distintas, pero por simplicidad y dado que suele ser un caso bastante común en los sistemas con muchos elementos interconectados, se va a tomar que $f_i = f \forall i$ y $g_{ij} = g \forall i, j$. Además, sea el estado de equilibrio del elemento n , x_i^* , dado que todos los elementos tienen el mismo equilibrio, también se cumplirá que $x_i^* = x^* \forall n$.

Así, el primer paso para obtener la MSF del sistema consiste en realizar el análisis de estabilidad lineal en torno al equilibrio. Tomando $x_i = x^* + \varepsilon_i$, con $|\varepsilon_i/x_i| \ll 1$ y expandiendo Ec. (2.39) en serie de Taylor se obtiene:

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= \dot{\varepsilon}_i = f(x^* + \varepsilon_i) + \sum_{j=1}^N A_{ij}g(x^* + \varepsilon_i, x^* + \varepsilon_j) = \\ &= \underbrace{f(x^*)}_{+ \sum_{j=1}^N A_{ij}\widehat{g(x^*, x^*)}} + \varepsilon_i \left. \frac{df}{dx_i} \right|_{x_i=x^*} + \\ &\quad + \varepsilon_i k_i \left. \frac{\partial g}{\partial x_i} \right|_{x_i=x_j=x^*} + \sum_{j=1}^N \varepsilon_j A_{ij} \left. \frac{\partial g}{\partial x_j} \right|_{x_i=x_j=x^*} + \dots \end{aligned} \quad (2.40)$$

De esta forma, definiendo:

$$\alpha := \left. \frac{df}{dx_i} \right|_{x_i=x^*}, \quad \beta := \left. \frac{\partial g}{\partial x_i} \right|_{x_i=x_j=x^*}, \quad \gamma := \left. \frac{\partial g}{\partial x_j} \right|_{x_i=x_j=x^*} \quad (2.41)$$

la Ec. (2.40) puede reescribirse como:

$$\dot{\varepsilon} = \mathbf{M}\varepsilon + \dots, \quad (2.42)$$

con:

$$\mathbf{M} = \alpha \mathbf{I} + \beta \mathbf{D} + \gamma \mathbf{A}, \quad (2.43)$$

donde \mathbf{I} es la matriz identidad y \mathbf{D} es la matriz que contiene los grados de cada elemento en su diagonal. Así, la evolución de Ec. (2.42) será asintóticamente estable si todos los autovalores de \mathbf{M} son negativos.

Asumiendo, por simplicidad (de nuevo) que \mathbf{A} es simétrica, entonces también lo será \mathbf{M} ; y, por tanto, los autovalores de ambas serán reales. Así, sean $\{\lambda_k\}$ los autovalores de \mathbf{A} con autovectores $\{\mathbf{v}_k\}$, los autovalores

de \mathbf{M} serán $\{\alpha + \beta k_n + \gamma \lambda_n\}$, con los mismos autovectores. Esto permite determinar que el sistema será estable si

$$\alpha + \beta k_k + \gamma \lambda_k < 0 \quad \forall k = 1, \dots, N. \quad (2.44)$$

Usando esta desigualdad, según la forma que tenga la función de acople, se puede obtener la condición maestra de estabilidad del sistema (*Master Stability Condition*, MSC). Un par de ejemplos particularmente sencillos (y comunes) son el caso de que $g(x_n, x_m) \equiv g(x_m)$ y $g(x_n, x_m) \equiv g(x_n - x_m)$. El primer caso implica que $\beta = 0$, y por tanto la MSC queda:

$$\frac{1}{\lambda_N} < -\frac{\gamma}{\alpha} < \frac{1}{\lambda_1}; \quad (2.45)$$

mientras que en el segundo se tiene que $\beta = -\gamma$, por lo que la MSC es

$$\frac{1}{\zeta_N} < -\frac{\beta}{\alpha}, \quad (2.46)$$

siendo en este caso ζ_N el maximo autovalor del laplaciano de red.

Este mismo análisis es generalizable al caso en que cada elemento del sistema venga descrito por un conjunto de \hat{N} variables y el sistema se ahora

$$\dot{x}_n = \mathbf{f}(\mathbf{x}_n) + \sum_{m=1}^N A_{nm} \mathbf{g}(\mathbf{x}_n, \mathbf{x}_m). \quad (2.47)$$

Con este sistema, la Ec. (2.42) ahora queda

$$\dot{\boldsymbol{\varepsilon}} = \mathbb{M}\boldsymbol{\varepsilon}, \quad (2.48)$$

donde $\boldsymbol{\varepsilon}$ es una matriz $N \times \hat{N}$ y \mathbb{M} es un tensor cuya forma explícita es

$$\mathbb{M}_{nm}^{pq} = \delta_{nm} (\alpha^{pq} + k_n \beta^{pq}) + A_{nm} \gamma^{pq}, \quad (2.49)$$

con $n, m = 1, \dots, N$ y $p, q = 1, \dots, \hat{N}$ y siendo

$$\alpha^{pq} := \left. \frac{\partial f^p}{\partial x^q} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}^*}, \beta^{pq} := \left. \frac{\partial g^p}{\partial x_n^q} \right|_{\mathbf{x}_n=\mathbf{x}_m=\mathbf{x}^*}, \gamma^{pq} := \left. \frac{\partial g^p}{\partial x_m^q} \right|_{\mathbf{x}_n=\mathbf{x}_m=\mathbf{x}^*}. \quad (2.50)$$

De esta forma, análogamente al caso unidimensional, sean $\{\lambda_k\}$ y $\{\mathbf{v}_k\}$ los autovalores y autovectores de A , respectivamente, y descomponiendo $\boldsymbol{\varepsilon}$ en la base de los autovectores de A como

$$\varepsilon_n^p(t) = \sum_{k=1}^N \xi_k^p(t) v_{kn}, \quad (2.51)$$

se puede obtener la evolución de los coeficientes:

$$\dot{\xi}_k = [\alpha + k_n \beta + \lambda_k \gamma] \xi_k. \quad (2.52)$$

Así, definiendo $\sigma(k, \lambda)$ como la máxima parte real del autovalor de la matriz $\mathbf{M} = \boldsymbol{\alpha} + k\boldsymbol{\beta} + \lambda\boldsymbol{\gamma}$ (cuyas dimensiones son $\hat{N} \times \hat{N}$), el sistema será asintóticamente estable cerca del equilibrio \mathbf{x}^* si $\sigma(k, \lambda) < 0$; y $\sigma(k, \lambda)$ será la Función Maestra de Estabilidad del sistema.

Naturalmente, todo el desarrollo que hemos hecho hasta ahora con la matriz de adyacencia \mathbf{A} , puede realizarse de forma completamente análoga con la matriz laplaciana \mathbf{L} , en el caso de que la función de interacción entre nodos en la Ec. (2.47) pueda expresarse como $\mathbf{g}(\mathbf{x}_n, \mathbf{x}_m) = \mathbf{g}(\mathbf{x}_n) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_m)$. De esta forma el sistema quedaría:

$$\dot{\mathbf{x}}_n = \mathbf{f}(\mathbf{x}_n) + \sum_{m=1}^N L_{nm} \mathbf{g}(\mathbf{x}_m); \quad (2.53)$$

y la Función Maestra de Estabilidad seguirá siendo $\sigma(\lambda)$, definida como la máxima parte real del autovalor de la matriz $\mathbf{M} = \boldsymbol{\alpha} + \lambda\boldsymbol{\beta}$, salvo que ahora λ hace referencia a los autovalores de \mathbf{L} .

2.3.1. Función Maestra de Estabilidad en sistemas sincronizados

Un uso particularmente útil de la Función Maestra de Estabilidad es su aplicación a sistemas de osciladores acoplados. En estos casos, en caso de existir una solución en la que los osciladores estén sincronizados, ésta solución no es un punto fijo, sino un ciclo límite. Esto es, la solución estable del sistema será aquella en la que se cumpla que $\mathbf{x}_i = \mathbf{s}(t) \forall i, t$; siendo $\mathbf{s}(t)$ tal que $\mathbf{g}(\mathbf{s}(t), \mathbf{s}(t)) = 0$.

Tomando el caso más sencillo que cumple esta condición: $\mathbf{g}(\mathbf{x}_n, \mathbf{x}_m) = \mathbf{g}(\mathbf{x}_n) - \mathbf{g}(\mathbf{x}_m)$, podemos estudiar la estabilidad del ciclo límite de forma análoga a como lo hicimos para los puntos fijos estables. Sean los estados de los osciladores del sistema $\mathbf{x}_i(t) = \mathbf{s}(t) + \boldsymbol{\varepsilon}_i(t) \forall i$, con $\boldsymbol{\varepsilon}_i(t)$ una perturbación lo suficientemente pequeña respecto de la trayectoria del ciclo límite y definiendo:

$$\alpha^{pq}(t) := \left. \frac{\partial f^p}{\partial x^q} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{s}(t)}, \quad \beta^{pq}(t) := \left. \frac{\partial g^p}{\partial x_n^q} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{s}(t)}, \quad (2.54)$$

podemos llegar a una ecuación análoga a la Ec. (2.48):

$$\dot{\boldsymbol{\varepsilon}}(t) = \mathbb{M}(t)\boldsymbol{\varepsilon}(t), \quad (2.55)$$

pero ahora con:

$$\mathbb{M}_{nm}^{pq}(t) = \delta_{nm}\alpha^{pq}(t) + L_{nm}\beta^{pq}(t). \quad (2.56)$$

Así, si como en el caso de los puntos fijos, descomponemos $\boldsymbol{\varepsilon}$ en la base de autovectores de \mathbf{L} , $\{\mathbf{v}_k\}$, con sus correspondientes autovalores, $\{\lambda_k\}$:

$$\varepsilon_n^p(t) = \sum_{k=1}^N \xi_k^p(t) v_{kn}, \quad (2.57)$$

la evolución de los coeficientes queda:

$$\dot{\xi}_k = [\alpha + \lambda_k \beta] \xi_k \quad (2.58)$$

y podemos volver a definir la Función Maestra de Estabilidad, $\sigma(\lambda; t)$, como la máxima parte real de la matriz $\mathbf{M}(t) = \boldsymbol{\alpha}(t) + \lambda \boldsymbol{\beta}(t)$, que ahora depende del tiempo. Esta dependencia del tiempo implica que ahora, para que el sistema sea asintóticamente estable, necesitaremos que $\sigma(\lambda; t) < 0 \forall \lambda, t$. Sin embargo, dado que tanto $\boldsymbol{\alpha}(t)$ como $\boldsymbol{\beta}(t)$ son periódicas, con la misma periodicidad que $s(t)$, T , únicamente necesitamos fijarnos en los instantes de tiempo comprendidos en el intervalo entre $t = 0$ y $t = T$. Esto nos permite definir una nueva Función Maestra de Estabilidad como:

$$\sigma(\lambda) = \max_{t \in [0, T]} \sigma(\lambda; t), \quad (2.59)$$

donde, de nuevo, recuperamos que el sistema será asintóticamente estable si $\sigma(\lambda) < 0 \forall \lambda$.

Capítulo 3

Transiciones explosivas

Los fenómenos de percolación y sincronización introducidos en el capítulo anterior pueden considerarse como ejemplos de emergencia estructural y dinámica, respectivamente. En el caso de la percolación, puede verse como un proceso en el que la conectividad del sistema se va activando por la red, hasta que está construida por completo, o *viceversa* si se parte de una red completamente conexa. Por otro lado, en el caso de la sincronización, lo que se propaga por la red es un patrón dinámico común. Así, gracias al acople entre los nodos este patrón dinámico va emergiendo conforme diferentes parejas de nodos conectados adquieren un ritmo común (síncrono). Ambas transiciones han sido ampliamente estudiadas en la literatura, habiendo demostrado que en su formulación tradicional tanto el problema de la percolación y la sincronización presentan transiciones continuas de segundo orden.

Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado que imponiendo una serie de reglas microscópicas adicionales sobre estos sistemas, estas transiciones continuas pueden pasar a ser discontinuas. Estas nuevas transiciones se conocen como transiciones explosivas y se han observado en diferentes tipos de campos y sistemas como la aparición de la inconsciencia inducida por la anestesia [86, 87, 88], los ataques epilépticos [89, 90] y la fibromialgia [91], los interruptores biológicos que muestran respuestas abruptas a las perturbaciones externas [92] o vulnerabilidades en redes de infraestructuras y energía [92, 93, 33]. En concreto, para los casos más académicos de percolación y sincronización, generalmente pueden obtenerse transiciones explosivas siempre que las reglas adicionales retrasen el punto crítico de la transición. De una forma más intuitiva, al retrasar el punto crítico, una vez que las barreras impuestas a la emergencia del estado colectivo dejan de poder rea-

lizar este retraso, el sistema transita de forma abrupta al estado en el que se encontraría de no haber introducido ninguna regla de supresión. De esta forma se consigue mantener el sistema en su estado pretransición a pesar de haber superado el umbral, hasta que llega un punto en el que finalmente la transición tiene lugar y, además, ocurre de forma brusca, discontinua y “explosiva”.

En los años recientes se han encontrado muchas reglas distintas que dan lugar a transiciones abruptas y explosivas de percolación [94, 68] y sincronización [95, 96]. Sin embargo, dado que la naturaleza de cómo una transición de segundo orden puede transformarse en explosiva parece ser la misma tanto para ambas transiciones, en este capítulo nos vamos a centrar en tratar de recogerlas bajo un mismo marco. Para ello construiremos un modelo de red en crecimiento que tenga en cuenta las propiedades dinámicas y estructurales del sistema, para así tratar de conseguir explosividad en las dos transiciones; o al menos hacer que sean tan abruptas como sea posible.

3.1. Modelo

Este modelo en cuestión será un sistema de osciladores heterogéneos acoplados sobre una red de interacciones que evoluciona bajo un proceso de percolación de enlaces competitivos [94, 68]. Para la dinámica, comenzamos con el modelo clásico de Kuramoto [77, 96, 95], descrito en el Cap. 2, cuya ecuación de movimiento es

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \lambda \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i), \quad \forall i \in 1 \dots N, \quad (3.1)$$

donde θ_i es la fase y ω_i es la frecuencia intrínseca del oscilador i , A_{ij} son las entradas de la matriz de adyacencia \mathbf{A} , que capturan las interacciones entre las unidades y λ es una fuerza de acoplamiento constante. Como es habitual, el comportamiento macroscópico del sistema es capturado por el módulo del parámetro de orden de Kuramoto

$$r(t) = \frac{1}{N} \left| \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j(t)} \right|, \quad (3.2)$$

que mide el grado de sincronización de fase y está acotado entre cero y uno. En lo que sigue, haremos uso de los promedios temporales del parámetro de orden, es decir, $r = \langle r(t) \rangle_T$. Aunque los resultados de este capítulo pueden

extenderse a entornos más generales, en lo que sigue restringimos nuestro estudio al caso de redes no pesadas ($A_{ij} = 0, 1$) y no dirigidas ($A_{ij} = A_{ji}$), y consideramos, por comodidad analítica, una distribución de frecuencias uniforme $g(\omega) \in [-\gamma, \gamma]$ con media cero.

El crecimiento de la bomba de sincronización se realiza manteniendo la fuerza de acoplamiento λ constante y variando la densidad en el número de conexiones entre las unidades, p , que actúa como parámetro de control y oscila entre 0 (red desconectada) y 1 (red totalmente conectada). En el proceso de avance inicializamos nuestro sistema desde cero, con una red completamente desconectada ($p = 0$) de osciladores con fases iniciales asignadas de forma aleatoria en el intervalo $(-\pi, \pi)$. A continuación, ejecutamos los procesos de percolación en los que en cada paso se añade un nuevo enlace. De esta manera el parámetro de control p cambia lo suficientemente lento como para que el sistema en la Ec. (3.1) alcance el estado estacionario en cada paso del proceso de agregación de conexiones.

Una vez descrita la inicialización del sistema y el proceso de adición de *links*, vamos a deducir la regla que determina qué conexión se activa en cada paso. La elección de esta regla es clave para que las transiciones tanto de sincronización como de percolación sean explosivas. Para ello vamos a partir de dos supuestos clave: el sistema intenta maximizar el grado de sincronización global en un proceso de percolación, añadiendo o quitando conexiones; y además, solo dispone de información limitada, en concreto, la información de cada nodo está limitada a sus primeros vecinos, por lo que la percolación es descentralizada.

Así, vamos a proceder ahora a deducir la expresión analítica de la regla de adición (o substracción) de enlaces. Partiendo de la Ec. (3.1), que gobierna la dinámica de los osciladores de Kuramoto acoplados y asumiendo que el sistema se encuentra cerca del régimen sincronizado, podemos escribir:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \lambda \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i) \approx \omega_i + \lambda \sum_{j=1}^N A_{ij} (\theta_j - \theta_i); \quad (3.3)$$

De forma que introduciendo la matriz laplaciana obtenemos la forma linealizada de un sistema de osciladores de Kuramoto:

$$\dot{\boldsymbol{\theta}} = \boldsymbol{\omega} + \lambda \mathbf{L} \boldsymbol{\theta}. \quad (3.4)$$

Concretamente, si asumimos que el sistema se encuentra cerca del estado estacionario, llegamos a:

$$0 = \dot{\boldsymbol{\theta}}^* = \boldsymbol{\omega} + \lambda \mathbf{L} \boldsymbol{\theta}^*. \quad (3.5)$$

Así podríamos obtener la solución del sistema sin más que despejar $\boldsymbol{\theta}^*$. Sin embargo, como se ha explicado en el Cap. 2, dado que la matriz laplaciana no es invertible, en lugar de su inversa, hemos de utilizar la pseudo-inversa \mathbf{L}^\dagger para poder obtener una expresión de $\boldsymbol{\theta}^*$:

$$\boldsymbol{\theta}^* = \frac{1}{\lambda} \mathbf{L}^\dagger \boldsymbol{\omega} = \frac{1}{\lambda} \sum_{m=0}^{\infty} (\mathbf{D}^{-1} \mathbf{A})^m \mathbf{D}^{-1} \boldsymbol{\omega}. \quad (3.6)$$

Además, dado que estamos considerando que estamos cerca del atractor de sincronización, el parámetro de orden puede expresarse como:

$$r \approx 1 - \frac{\|\boldsymbol{\theta}\|^2}{2N}. \quad (3.7)$$

Por lo tanto, truncando la Ec. (3.6) en primer orden y combinándola con la Ec. (3.7) se puede obtener la variación en el parámetro de orden al añadir o quitar un enlace de la red:

$$\Delta r_{ij} = \frac{1}{\lambda^2 N} \left(\frac{\omega_i}{k_i} - \frac{\omega_j}{k_j} \right) \left(\frac{\omega_i}{k_i^2} - \frac{\omega_j}{k_j^2} \right). \quad (3.8)$$

Así, la adición de un nuevo enlace en cada paso p se hace como sigue: Muestreamos uniformemente M pares de osciladores desconectados y seleccionamos la conexión (i, j) que maximiza la ganancia de sincronía dada por Ec. (3.8) [97].

En la práctica, cuando se conectan nodos aislados para construir la red, en los pasos iniciales del proceso añadimos un valor infinitesimal a los grados de los nodos con $k_i = 0$ para evaluar la Ec. (3.8) en términos sólo de las frecuencias naturales. En el proceso inverso de destrucción de la red, sólo eliminamos los enlaces en el orden inverso al proceso de construcción. El modelo propuesto es estocástico por naturaleza, pero se convierte en completamente determinista en el límite $M \rightarrow \infty$, y se reduce al caso de percolación aleatoria para $M = 1$.

La Ec. (3.8) captura el cambio real en el parámetro de orden r en el régimen de bloqueo de fase fuerte (es decir, después de la transición), pero se puede utilizar para estimar el impacto de cada enlace en todo el proceso de sincronización. Es importante observar que esta ecuación sólo explota la información local de los nodos considerados y es máxima cuando los ratios frecuencia-grado de los nodos son grandes y lo más diferente posibles entre parejas de nodos; señalando una existencia de correlaciones y anticorrelaciones entre topología y dinámica. Estas correlaciones se impusieron *ad hoc* en

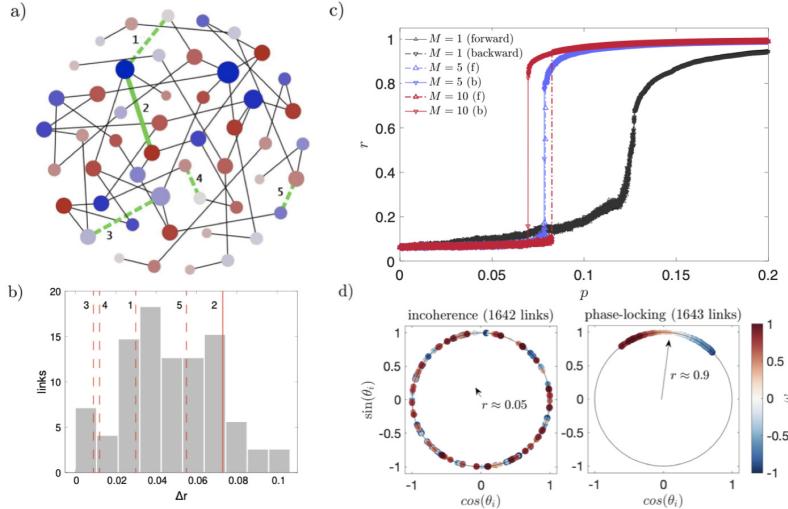


Figura 3.1: Ilustración del proceso de construcción de red y su reflejo en la dinámica del sistema. (a) Red ilustrativa de $N = 50$ osciladores donde el tamaño del nodo es proporcional a su grado, el color está relacionando con su frecuencia natural (azul para $\omega = -1$, gris para $\omega = 0$ y rojo para $\omega = 1$) y las líneas negras representan los enlaces entre los osciladores. Las líneas verdes marcan los enlaces potenciales $M = 5$ muestreados en ese paso p . La línea continua representa el enlace elegido y las discontinuas son las descartadas. (b) Histograma de los valores de Δr para los enlaces existentes de la red, donde las líneas rojas corresponden a los valores de los cinco enlaces muestreados. (c) Ejemplo de la transición de sincronización típica en nuestro modelo tipo bomba, con el parámetro de orden r en función de la fracción de enlaces, p en un sistema de $N = 200$ osciladores Kuramoto para una fuerza de acoplamiento fija $\lambda = 0,05$ y tres valores de muestreo M . La Ec.(3.1) se integra numéricamente utilizando el método de Heun, con $dt = 0,05, 10^4$ pasos de tiempo y tomando las medias temporales de r en cada cambio de enlace. En (d), se representan las fases de los osciladores para el caso $M = 10$ antes (izquierda) y después (derecha) de la transición hacia adelante. Es importante señalar que este salto en el parámetro de orden de Kuramoto desde la incoherencia hasta el bloqueo de fase completo tiene lugar sólo con la adición de un enlace.

modelos anteriores que inducen la sincronización explosiva [68], y de hecho podrían surgir de la aplicación de una clase más amplia de reglas de perco-

lación local en la forma $p(\omega_i, k_i, \omega_j, k_j)$, pero vamos a centrarnos en la Ec. (3.8) ya que es la regla que se deriva de una optimización descentralizada del estado de bloqueo de fase, sin necesidad de otras suposiciones o conjjeturas.

En los paneles de la izquierda de la Fig. 3.1, se ilustra la mecánica básica para asignar un enlace de entre $M = 5$ posibles candidatos. Tomamos como ejemplo el proceso de avance (construcción de la red añadiendo enlaces). Como se muestra en la Fig. 3.1(a) la forma funcional de la regla básica, Ec. (3.8), induce algunas características relevantes en la interacción entre los patrones estructurales y dinámicos durante el crecimiento de la red. Observamos que los nodos con frecuencias absolutas grandes (pequeñas) acumulan más (menos) vecinos, mientras que los enlaces tienden a estar más presentes entre los nodos con frecuencias alternas, produciendo estructuras de tipo bipartito, como exploraremos en las siguientes líneas.

Los paneles Fig. 3.1(c) y Fig. 3.1(d) hacen referencia a la transición de sincronización que experimenta el sistema cuando los enlaces son añadidos (o sustraídos) según la regla de la Ec. (3.8). Para ello, tomamos un sistema de $N = 200$ osciladores, que, en el proceso de construcción de la red, inicialmente se encuentran completamente aislados entre sí y fijamos la fuerza de acople a $\lambda = 0.05$, así como el valor de M . Tras esto, comenzamos a añadir enlaces de acuerdo a la regla, midiendo el grado de sincronización global del sistema tras la adición de cada enlace. Este proceso continua hasta que la red se encuentra totalmente conexa. En este punto comienza el proceso de destrucción de la red, donde los enlaces son sustraídos en el orden inverso en que han sido añadidos, de nuevo midiendo el grado de sincronización tras cada *link* sustraído, hasta recuperar la red de osciladores aislados. En el panel Fig. 3.1(c) mostramos las transiciones de sincronización explosiva hacia delante y hacia atrás graficando las curvas $r(p)$ cuando se utilizan diferentes valores de M . Observamos que a medida que M aumenta también lo hace la discontinuidad de la transición así como la región de histéresis. Para ilustrar mejor la naturaleza explosiva de estas transiciones, mostramos en la Fig. 3.1(d) la transición desde la incoherencia ($r \approx 0,05$) hasta el bloqueo de fase completo ($r \approx 0,9$) cuando se añade un único enlace al sistema. Este fenómeno motiva nuestra elección para referirnos a estas redes crecientes como bombas de sincronización.

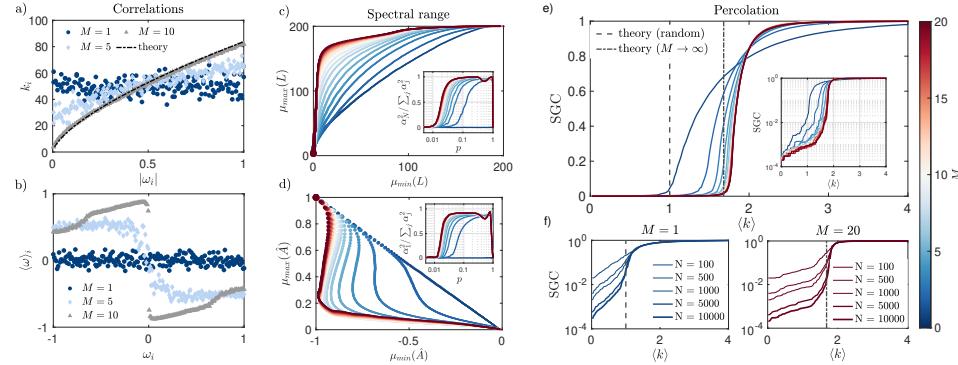


Figura 3.2: Colección de análisis estructurales de la red y transición de percolación abrupta. Columna de la izquierda: (a) Gráfico de dispersión de las parejas $(|\omega_i|, k_i)$ y (b) $(|\omega_i|, \langle \omega_i \rangle)$, donde $\langle \omega_i \rangle$ es la frecuencia media de los vecinos del nodo i para cada oscilador en $p = 0.1$, en una sola realización del proceso de construcción, para tres valores de ruido y $N = 200$, incluyendo en (a) la predicción determinista de la Ec. (3.9). Columna central: Gráfico de dispersión de (c) los valores propios máximos y mínimos de la matriz laplaciana, $\mu_{min}(L)$ y $\mu_{max}(L)$ y (d) de la matriz de adyacencia normalizada, $\mu_{min}(\hat{A})$ y $\mu_{max}(\hat{A})$ en diferentes pasos p del proceso de avance (el tamaño de los puntos disminuye para p más grande) para diferentes valores de M . En el recuadro, trazamos la correlación relativa $\alpha_i = \langle \omega, v_i \rangle$ entre el vector de frecuencia y el vector propio de L (o \hat{A}) asociado al valor propio máximo (o mínimo). Columna de la derecha: (e) Evolución del tamaño medio del componente gigante (*Size of the Giant Component*, SGC), para un ruido que va desde el escenario aleatorio de ($M = 1$) hasta uno más determinista con ($M = 20$) en una red de tamaño $N = 5000$. Los resultados se promedian en 20 realizaciones del proceso. El recuadro de (e) muestra una sola realización en escala logarítmica. En (f) mostramos el efecto del tamaño de la red en la transición de percolación para los escenarios $M = 1$ (izquierdo) y $M = 20$ (derecho). Se observa que las redes más grandes y deterministas bajo la regla de la Ec. (3.8) experimentan transiciones más agudas.

3.2. Huellas explosivas estructurales

Antes de caracterizar con mayor profundidad la transición de sincronización de las bombas explosivas, nos centramos ahora en los cambios estructurales.

turales que experimenta la red durante el proceso de percolación gobernado por la Ec. (3.8). A continuación analizamos la aparición de varios patrones estructurales y dinámicos que suelen asociarse a las transiciones explosivas [68, 98].

3.2.1. Correlaciones entre topología y dinámica

Durante el proceso de crecimiento de la red, el sistema tiende a una distribución de grados estacionaria que es más marcada a medida que se reduce el ruido en el proceso, es decir, para un mayor valor de M . Para entender este efecto, recordamos que la regla de la Ec. (3.8) tiende a conectar pares de osciladores con grandes diferencias de frecuencia y grados bajos. Cuando se elige un enlace, los grados de los nodos adyacentes aumentan, reduciendo el valor de Δr_{ij} para otros enlaces potenciales de estos nodos. Esta competencia constante entre las frecuencias fijas y los grados en evolución actúa como una retroalimentación autoorganizada que tiende a homogeneizar la distribución de Δr_{ij} entre los enlaces potenciales. Al mismo tiempo, esto provoca que las frecuencias y los grados se equilibren para hacer que Δr_{ij} sea más similar entre estos enlaces aún ausentes. Dado que la regla predice que $\Delta r \sim \omega^2/k^3$, encontramos que, en el régimen determinista ($M \rightarrow \infty$) la relación entre el grado de un nodo y su frecuencia viene dada por:

$$k_i \approx \frac{5}{3}pN\gamma^{-2/3}|\omega_i|^{2/3}, \quad (3.9)$$

donde la dependencia está controlada por el grado medio, expresado en términos de la densidad de enlaces p y el tamaño N ($\langle k \rangle \approx pN$). Como era de esperar, la Ec. (3.9) se vuelve más precisa a medida que se reduce el ruido en el sistema, como se observa en la Fig. 3.2(a). En la Fig. 3.2(b), vemos que las anticorrelaciones de frecuencia entre pares de nodos conectados también están presentes en el sistema y se hacen más fuertes para la disminución del ruido. Observemos que este tipo de correlaciones se imponen explícitamente en la mayoría de los mecanismos estudiados que inducen la sincronización explosiva [68, 99] mientras que aquí surgen de una optimización descentralizada del estado sincronizado. A continuación, explicamos cómo estas anticorrelaciones dinámicas se traducen en estructurales.

Huellas espectrales: hacia redes óptimas y bipartitas

En esta sección vamos a estudiar la evolución de los valores propios extremos μ_{max} y μ_{min} de la matriz laplaciana $\mathbf{L} = \mathbf{D} - \mathbf{A}$ (\mathbf{D} es la matriz diagonal de grados) y de la matriz de adyacencia normalizada $\hat{\mathbf{A}} = \mathbf{D}^{-\frac{1}{2}}\mathbf{AD}^{-\frac{1}{2}}$

durante el proceso de percolación, para diferentes valores de muestreo M . En los paneles centrales de la Fig. 3.2, observamos que la red evoluciona en una trayectoria que maximiza tanto el mayor valor propio positivo de \mathbf{L} , $\mu_{max}(\mathbf{L})$, que va de cero a N , como el mayor valor propio negativo de $\hat{\mathbf{A}}$, $\mu_{min}(\hat{\mathbf{A}})$, que va de menos uno a cero, cuando se reduce el ruido en el proceso (mayor muestreo M). Además, la frecuencia de los osciladores tiende a correlacionarse con las entradas de los vectores propios extremos asociados (véanse los recuadros de ambos paneles). Estas firmas espectrales señalan que nuestro modelo evoluciona hacia configuraciones óptimas y bipartitas.

En primer lugar, se puede entender que la sincronización óptima se logra mediante la alineación de las frecuencias con el mayor vector propio de la matriz de Laplaciano y mediante el aumento de la magnitud del valor propio asociado $\mu_{max}(\mathbf{L})$ [100]. En segundo lugar, hay que tener en cuenta que el espectro de la matriz de adyacencia normalizada, $\hat{\mathbf{A}}$, está acotado en $\mu(\hat{\mathbf{A}}) \in [-1, 1]$, con el mayor valor propio $\mu_{max}(\hat{\mathbf{A}}) = 1$ si la red está conectada. El resto sigue la ley del semicírculo de Wigner para redes aleatorias, haciéndose más estrecho a medida que aumenta la densidad de enlaces, y se desvía del caso aleatorio en presencia de módulos (desplazándose hacia valores propios positivos) o de estructuras bipartitas (desplazándose hacia valores propios negativos) [98]. Así, a partir de la Fig. 3.2(d) observamos que los patrones bipartitos surgen a medida que se incrementa el determinismo y la trayectoria de la pareja de valores propios extremos sigue una clara trayectoria asimétrica hacia el límite de la red totalmente conectada ($p = 1$). Este efecto muestra que la regla derivada en la Ec. (3.8) induce correlaciones estructurales negativas (bipartitividad) como consecuencia de las correlaciones dinámicas negativas que surgen en términos de frecuencias naturales, y *viceversa*.

Retraso del umbral de percolación

De los resultados anteriores se desprende que, a medida que evoluciona el proceso de percolación, la red organiza su arquitectura de acuerdo a patrones explosivos ya conocidos. Dos cuestiones importantes a las que vamos a prestar especial atención son: la relación entre esta percolación impulsada por la sincronía con la natural, es decir, aquella que se observa cuando los enlaces se eligen al azar; y, la relación entre la aparición de un componente gigante con el inicio de la sincronización.

Para abordar estas cuestiones estudiamos la aparición de la componente gigante en función del parámetro de control p cuando se aplica la regla de la Ec. (3.8) para diferentes valores del parámetro de muestreo M . En la

Fig.3.2(e), observamos que la regla propuesta retrasa el umbral de percolación con respecto al caso aleatorio y produce transiciones más bruscas. La naturaleza de la transición parece ser continua (de segundo orden) incluso para sistemas de gran tamaño, aunque la regla propuesta retrasa significativamente la transición estructural. Observando más de cerca el efecto de los parámetros del sistema sobre el umbral de percolación, en la Fig. 3.2(f) observamos que, al aumentar tanto el tamaño del sistema, N , como el grado de determinismo en la regla, M , las transiciones de percolación se vuelven más agudas y ocurren a mayor p . No obstante, la naturaleza de la transición sigue siendo continua incluso para tamaños de sistema grandes, como era de esperar, pues ya se demostró que en el límite termodinámico cualquier tipo de transición de percolación, explosiva o no, no puede ser discontinua [101].

Si implementamos el criterio de Mollot y Reed [66], podemos obtener una aproximación para el valor medio del umbral de percolación en el límite determinista (despreciando las correlaciones estructurales negativas que induce la regla). Utilizando este criterio y aprovechando la correlación emergente grado-frecuencia obtenemos, para una $g(\omega)$ uniforme, que el umbral se puede estimar como:

$$p_c = \frac{42}{25N} \approx 1.68p_c^{rand}, \text{ con } p_c^{rand} = \frac{1}{N}. \quad (3.10)$$

En la Fig. 3.2(e) observamos que la Ec. (3.10) funciona bastante bien para M suficientemente grandes. Herramientas analíticas más sofisticadas, como el recientemente desarrollado marco de percolación enriquecido con características [102], podrían mejorar las predicciones bajo reglas locales, como la Ec. (3.8), que explotan la información tanto de los grados como de las frecuencias de los nodos.

3.3. Bombas de sincronización

En esta sección vamos a explorar, por medios analíticos y numéricos, los regímenes dinámicos de nuestro sistema en función de los valores de aco-
plo, λ , y de ruido, M . Es importante destacar que, a pesar de la aparente simplicidad de la Ec. (3.1), tal y como se introdujo en el Cap. 2, el Mode-
lo de Kuramoto en redes complejas no tiene una solución analítica exacta y se requieren aproximaciones para predecir el comportamiento dinámico utilizando la información contenida en A y ω [95, 68].

Actualmente, uno de los métodos que mejor capta los efectos de tamaño finito y la interacción precisa entre la estructura y la dinámica del oscilador

en la Ec. (3.1) es la técnica de reducción del modelo basada en Coordenadas Colectivas (CC), introducida en la Ref. [80], extendida a redes complejas en la Ref. [83] y brevemente explicada en el Cap. 2. Con este método, partimos del *ansatz* de que las fases de los osciladores pueden expresarse como

$$\boldsymbol{\theta} = q(t)\boldsymbol{\psi}, \text{ con } \boldsymbol{\psi} = \frac{1}{\lambda} \mathbf{L}^\dagger \boldsymbol{\omega}. \quad (3.11)$$

Así, imponiendo que el error cometido por la Ec. (3.11) sea mínimo y tras algo de álgebra se obtiene la ecuación que rige la dinámica de $q(t)$ bajo estas condiciones:

$$\dot{q} = 1 + \frac{1}{\boldsymbol{\psi}^T \mathbf{L}^\dagger \boldsymbol{\psi}} \sum_{i,j=1}^N \psi_i \sin[q(\psi_j - \psi_i)]. \quad (3.12)$$

De esta forma, las fases del sistema en el estado estacionario, $\boldsymbol{\theta}^*$, se pueden obtener resolviendo esta ecuación implícita para $\dot{q} = 0$; y con ellas el valor del parámetro de orden, r . Además, para predecir la aparición de un umbral crítico en el proceso de destrucción de la red, p_c^b , dentro de esta teoría empleamos un *truco explosivo*: asumir de antemano que en el régimen explosivo el sistema transita instantáneamente del estado sincrónico al incoherente. Con esta idea, se puede predecir el valor del umbral como la última pareja de valores (p, λ) para los que Ec. (3.12) tiene solución. Adicionalmente, la veracidad de este truco, así como la de la predicción del umbral, se puede verificar comprobando que los valores propios del Jacobiano del sistema completo son negativos alrededor de la solución de equilibrio \hat{q} , donde el Jacobiano es:

$$J_{ij} = \begin{cases} -\sum_k A_{ik} \cos[\hat{q}(\psi_k - \psi_i)] & i = j \\ A_{ij} \cos[\hat{q}(\psi_j - \psi_i)] & i \neq j. \end{cases} \quad (3.13)$$

La concordancia entre la teoría de CC y las simulaciones numéricas se hace evidente en los diagramas de sincronización hacia atrás mostrados en la Fig. 3.3(a) para $\lambda = 0, 02$ y $0, 04$ ($M = 10$).

El truco explosivo es particularmente útil para simplificar el cálculo porque, al considerar las transiciones de la sincronización de fase completa a la incoherencia, no necesitamos calcular la solución sincronizada parcial que involucra clusters de tamaño más pequeño que toda la red [83]. En otras palabras, predecimos la pérdida de estabilidad del estado de bloqueo de fase completo, que en el régimen explosivo de nuestro sistema corresponde al umbral de sincronización hacia atrás deseado.

El argumento anterior nos impide usar el enfoque de coordenadas colectivas para el proceso de construcción de la red. Sin embargo, sí que se

puede emplear el *ansatz* de Ott-Antonsen [81], que se ha utilizado con éxito para caracterizar sistemas en presencia de correlaciones de frecuencia y grado [103, 104, 105]. En concreto, nos beneficiamos de un reciente y elegante desarrollo utilizado para describir la dinámica de campo medio de los osciladores tipo Janus [105] y consideramos el límite de grandes N y M , aunque, en la práctica los resultados obtenidos son aplicables hasta para valores de $N = 200$ y $M = 5$.

Así, empezamos reescribiendo el sistema de la Ec. (3.1) como:

$$\dot{\theta}_n = \omega_n + \text{Im} \left(e^{i\theta_n R_n} \right), \quad R_n = \sum_{m=0}^N A_{nm} e^{i\theta_m}, \quad \forall n = 1, \dots, N. \quad (3.14)$$

Con esta ecuación, siguiendo las Refs. [81] y [105] (ver Cap. 2.2.4 para una explicación más detallada) podemos definir la densidad de probabilidad $\rho(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\omega}, t)$, con $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_N)$ y $\boldsymbol{\omega} = (\omega_1, \dots, \omega_N)$. Dado que la evolución de esta probabilidad conjunta debe satisfacer la ecuación de continuidad, podemos integrarla para obtener la densidad marginal del oscilador n -ésimo, $\rho_n(\theta_n, \omega_n, t)$ que cumple:

$$\frac{\partial}{\partial t} \rho_n + \frac{\partial}{\partial \theta_n} (\rho \dot{\theta}_n) = 0. \quad (3.15)$$

De esta forma, el *ansatz* de Ott-Antonsen puede aplicarse expandiendo ρ_n en una serie de Fourier e imponiendo que los coeficientes de la serie sean $b_{n,m} = \alpha_n^m$, obteniendo:

$$0 = \dot{\alpha}_n + i\alpha_n \omega_n + \frac{\lambda}{2} (\alpha_n^2 R_n - R_n^*) \quad (3.16)$$

$$R_n = \sum_{m=1}^N A_{nm} \int_{-\infty}^{+\infty} \alpha_n^*(\omega_n, t) g(\omega) d\omega_n,$$

donde x^* representa el complejo conjugado de x . Además, en el caso determinista, $M \rightarrow \infty$, la red de conexiones es bipartita, dividida entre nodos con frecuencias positivas y negativas (ver Figs. 3.2(c)-(d)); y las frecuencias de los osciladores están completamente determinadas por sus grados. Esto permite buscar soluciones del tipo $\alpha_n = \alpha_{k,\pm}$, reduciendo el problema a la búsqueda de soluciones para los coeficientes de cada una de las clases de grado en los dos grupos. En esta configuración, el parámetro de orden local y las frecuencias de cada clase se pueden escribir como:

$$R_{k,\pm} = \frac{k}{\langle k \rangle} \sum_{k'} k' P(k') \alpha_{k',\pm}^* \quad (3.17)$$

$$\omega_{k,\pm} = \pm \gamma \left(\frac{3}{5} \frac{k}{\langle k \rangle} \right)^{\frac{3}{2}},$$

para una distribución de frecuencias naturales uniforme entre $[-\gamma, \gamma]$. Por lo que el sistema resultante queda:

$$\dot{\alpha}_{k,\pm} = \mp i \left(\frac{3}{5} \frac{k}{\langle k \rangle} \right)^{\frac{3}{2}} \alpha_{k,\pm} + \frac{\lambda}{2} \frac{k}{\langle k \rangle} \left[\sum_{k'} k' p_{k'} \alpha_{k',\mp} - \alpha_{k,\pm}^2 \sum_{k'} k' p_{k'} \alpha_{k',\mp}^* \right]. \quad (3.18)$$

Así, para evaluar la estabilidad del estad incoherente $\alpha_{k,\pm} = 0$. Prime-ro, linealizamos este sistema. Segundo, lo evaluamos en torno a $\alpha_{k,\pm} = \delta\alpha_{k,\pm} \ll 1$. A continuación, introducimos la aproximación $\sum_k k^{5/2} p_k \delta\alpha_{k,\pm} \approx \langle k^{3/2} \rangle \sum_k k p_k \delta\alpha_{k,\pm}$ para llegar a demostrar que la condición crítica para la estabilidad del estado incoherente viene dada por

$$\frac{1}{2} \left(\frac{5}{3} \right)^{\frac{3}{2}} \frac{\lambda}{\gamma} = \frac{\langle k^{3/2} \rangle \langle k \rangle^{2/3}}{\langle k^2 \rangle}. \quad (3.19)$$

Considerando ahora que para una distribución de frecuencias naturales uniforme en el intervalo $[-\gamma, \gamma]$ viene dada por la Ec. (3.9), podemos obtener los valores de $\langle k \rangle$, $\langle k^{3/2} \rangle$ y $\langle k^2 \rangle$:

$$\langle k \rangle = pN \quad (3.20)$$

$$\langle k^{3/2} \rangle = \frac{1}{2} \left(\frac{5}{3} \right)^{\frac{3}{2}} (pN)^{\frac{3}{2}} \quad (3.21)$$

$$\langle k^2 \rangle = \frac{25}{21} (pN)^2. \quad (3.22)$$

De esta forma, sustituyendo estos valores en la Ec. (3.19) y despejando el valor de p se obtiene la forma cerrada para el umbral crítico (p_c^f, λ_c^f) en el proceso de construcción:

$$p_c^f = \frac{1}{N} \frac{2 \langle |\omega| \rangle \langle |\omega|^{2/3} \rangle^2}{\lambda_c^f \langle |\omega|^{4/3} \rangle} = \frac{1}{N} \frac{21}{25 \lambda_c^f}. \quad (3.23)$$

Este valor crítico es el momento en que los autovalores de la matriz jacobiana pasan de ser imaginarios a reales conforme aumenta la densidad de enlaces del sistema. De hecho, el espectro totalmente imaginario predice la existencia de un atractor central, lo que indica una estabilidad marginal del estado incoherente. Por tanto, cabría esperar oscilaciones estacionarias del parámetro de orden [105], que aquí no se observan. Afortunadamente, la transición abrupta hacia adelante al bloqueo de fase está bien predicha por la condición crítica dada por la Ec. (3.23) (ver Fig. 3.3(a)), cuando los

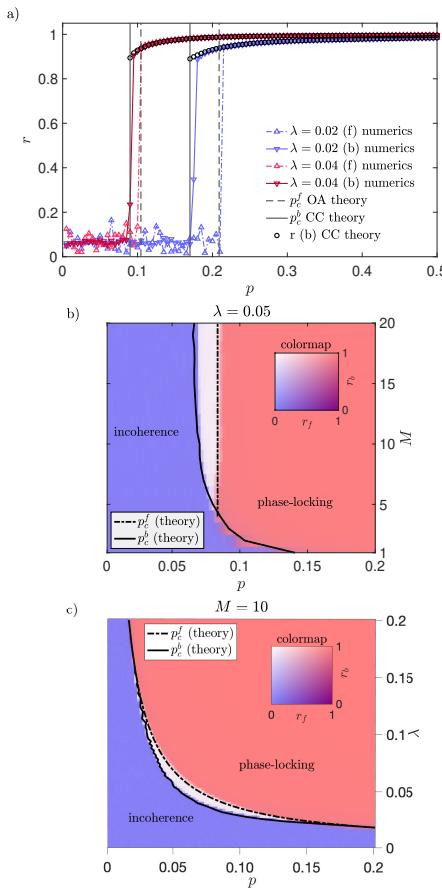


Figura 3.3: Transición de sincronización explosiva en osciladores de fase. (a) Ejemplos de curvas de sincronización, $r(p)$ en los procesos de construcción y destrucción en una red de tamaño $N = 200$, para ($M = 10$) y $\lambda = 0,02$ y $\lambda = 0,04$. Las mediciones aquí se realizan cada 40 enlaces y los resultados se obtienen en una única realización del proceso. (b) Espacio de fase de sincronización ($p, M, \lambda = 0,05$). En los tres paneles, las líneas discontinuas (sólidas) corresponden a las predicciones teóricas de los umbrales de sincronización en la construcción (destrucción), y los marcadores de círculo en a) dan la predicción analítica de toda la curva de destrucción. (c) Espacio de fase de sincronización en función de λ y p para un determinado nivel de ruido $M = 10$, donde el mapa de colores indica si el sistema está en el régimen incoherente, biestable o de bloqueo de fase. Los resultados se promedian sobre 20 realizaciones.

valores propios se vuelven reales (uno positivo y uno negativo) indicando la aparición de un punto de silla inestable. En consecuencia, cuando la condición se alcanza en el proceso de crecimiento hacia adelante, la estabilidad marginal del estado incoherente se pierde y el sistema transita al bloqueo de fase.

Esta estimación analítica permite abordar la cuestión mencionada anteriormente sobre la relación entre la sincronización y la percolación haciendo uso de la Ec. (3.10) y la Ec. (3.23). Combinando ambas expresiones podemos escribir una relación simple para los umbrales de percolación p_c y de

sincronización hacia adelante p_c^f como:

$$p_c \approx 2\lambda p_c^f, \quad (3.24)$$

que ilustra la conexión natural entre los aspectos estructurales y dinámicos de nuestro modelo.

Finalmente, ampliamos nuestra caracterización numérica y analítica del diagrama de sincronización en el plano (p, M) , Fig. 3.3(b), y en el plano (p, λ) , Fig. 3.3(c). En la Fig. 3.3(b), observamos que, fijando $\lambda = 0.05$, la colisión de la curva teórica hacia atrás y el umbral aproximado hacia adelante predice con éxito el punto de codimensión dos, donde una bifurcación de punto silla colisiona con una bifurcación *pitchfork* y surge la biestabilidad [106]. Este punto crítico para el que aparece el comportamiento explosivo tiene lugar en torno a $M \approx 5$. En la Fig. 3.3(c), nos centramos en la fuerza de acoplamiento λ , un parámetro que no juega un papel en el proceso de percolación pero que es crucial para la dinámica de sincronización. La ubicación precisa de los umbrales de sincronización puede controlarse para que: (i) ocurran simultáneamente con el de percolación para valores grandes de λ , (ii) ocurran mucho más tarde para valores más pequeños de λ y (iii) finalmente desaparezcan para valores suficientemente pequeños de λ . Curiosamente, el sistema transita de forma más abrupta para λ grandes (p bajo), pero tiene una región más amplia de histéresis para λ pequeño (p grande).

3.3.1. Bombas de sincronización caótica

Una de las aplicaciones más relevantes de la teoría de la sincronización es su puesta en práctica al acoplar sistemas caóticos [107]. La sincronización de sistemas caóticos es un fenómeno no lineal contraintuitivo, ya que consigue una perfecta coherencia dinámica entre sistemas que, cuando están aislados, muestran una divergencia exponencial de trayectorias cercanas. Así, para mostrar la generalidad de los resultados mostrados en este capítulo, los completamos extendiéndolos más allá del marco de Kuramoto y considerando el sistema de Rössler, un modelo paradigmático para la aparición de dinámicas caóticas [108].

Con esta finalidad, tomamos ahora como sistema de estudio un conjunto de osciladores Rössler heterogéneos acoplados siguiendo las Refs. [109, 110, 111]. El modelo empleado es similar al introducido en el Cap. 2, pero modificado para introducir el acople entre los osciladores a trozos [108]. Así, las ecuaciones que gobiernan el sistema son:

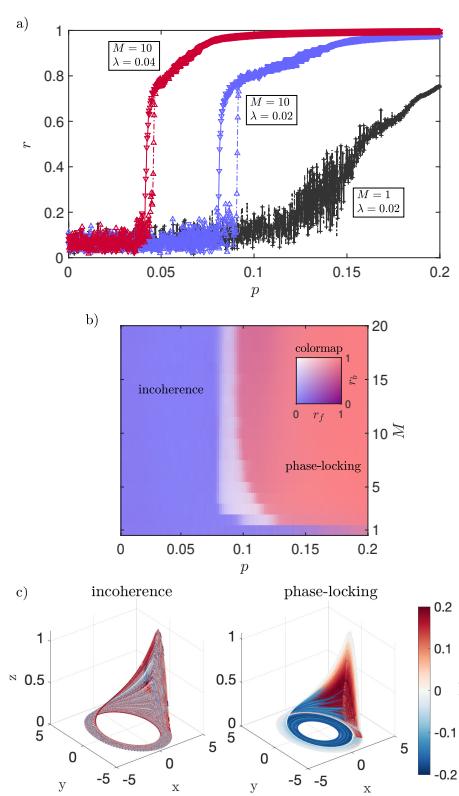


Figura 3.4: Transición de sincronización explosiva para osciladores caóticos. (a) Ejemplo de curvas de sincronización para varios valores de M y λ . Se ve que aparece un ciclo de histéresis cuando $M > 1$ y que valores más bajos (altos) de λ se traducen en ciclos más amplios (estrechos) y transiciones menos (más) bruscas. (b) Espacio de fase de sincronización ($p, M, \lambda = 0, 02$). Los resultados son cualitativamente similares a los encontrados en la Fig. 3.3(b), aunque aquí las transiciones son menos abruptas y más estrechas, y la histéresis aparece para M mayores. (c) Evolución de las trayectorias de los osciladores en el atractor de Rössler para $M = 10$ y $\lambda = 0, 02$ en dos pasos p diferentes, antes (izquierda) y después (derecha) de la transición de sincronización hacia adelante. La barra de color corresponde a la frecuencia del oscilador respecto a la media.

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= -f_i \left[\tau \left(x_i - \lambda \sum_{j=1}^N A_{ij}(x_j - x_i) \right) + \beta y_i + \delta z_i \right], \\ \dot{y}_i &= -f_i (-x_i + \nu y_i), \\ \dot{z}_i &= -f_i (-g(x_i) + z_i), \end{aligned} \quad (3.25)$$

donde la función no lineal que induce el comportamiento caótico se define como $g(x) = 0$ si $x \leq 3$ y $g(x) = \mu(x - 3)$ si $x > 3$. Los demás parámetros se fijan siguiendo [110, 111], con $\tau = 0, 05$, $\beta = 0, 5$, $\delta = 1$, $\nu = 0, 02 - 100/R$. El valor escogido de $R = 100$ garantiza que el sistema se encuentra en un régimen de coherencia de fase [109, 110, 111], en el que puede definirse una fase después de proyectarla en el plano (x, y) , es decir, $\theta_i = \arctan(y_i/x_i)$, de modo que el parámetro de orden de sincronización r puede medirse mediante la Ec. (3.2) estándar.

La figura 3.4(a) ilustra tres ejemplos de transiciones de sincronización $r(p)$ para un sistema de $N = 200$ y diferentes elecciones de λ y M . De forma similar al caso Kuramoto, se observa cómo, en el proceso de construcción, para valores de ruido de $M > 1$ el parámetro de orden experimenta saltos bruscos desde la incoherencia dinámica de $r \sim 0,1$ a un estado más coherente con $r \simeq 0,7$, que sigue creciendo continuamente hasta una sincronización más fuerte ($r \gtrsim 0,9$) a medida que aumenta la fracción de enlaces, p . Para la transición de destrucción tiene lugar el proceso inverso, pero el salto a la incoherencia se produce para valores más bajos de p , lo que da lugar a un pequeño ciclo de histéresis. En el panel 3.4(b) mostramos el diagrama de sincronización en el plano (p, M) , donde queda claro que la región biestable aparece incluso para valores muy pequeños de M . Este panel muestra que aunque a nivel cualitativo el ciclo de histéresis parece mostrar una tendencia similar al observado en el panel 3.3(b), los osciladores Rössler comienzan a mostrar histéresis para vlores M mas grandes y, además, las transiciones son más suaves y estrechas.

La Fig. 3.4(c) muestra una representación en el espacio de fases de las trayectorias de los osciladores caóticos, coherentes en fase, en dos pasos p diferentes del proceso de avance. Al igual que en la Ec. (3.1), λ es la fuerza de acoplamiento fija y las entradas A_{ij} de la matriz de adyacencia A capturan la presencia de interacciones no dirigidas y simétricas entre los osciladores y evolucionan bajo la regla de la Ec. (3.8). La velocidad instantánea de cada unidad viene determinada por f_i , que asignamos proporcional a la frecuencia, $f_i = 10 + 0,2\omega_i$, extraída de nuevo de una distribución uniforme $g(\omega)$ en $[-1, 1]$.

El éxito de la bomba de sincronización caótica se basa en investigaciones anteriores que explotan las propiedades de sincronización óptima [111] y explosiva [110] del Modelo de Kuramoto en sistemas de Rössler acoplados. Sin embargo, como manifiestan los resultados numéricos de las Figs. 3.4(a)-(b), la fenomenología es ligeramente más ruidosa que en el caso de osciladores de Kuramoto y la sintonización de más parámetros junto con el comportamiento caótico de las unidades puede dificultar su diseño y control. Desde un punto de vista práctico, estos resultados muestran que las bombas de sincronización podrían ser potencialmente implementadas en el laboratorio, al menos mediante circuitos electrónicos [110].

3.3.2. Aplicación a marcapasos

Por último, demostramos la existencia de una sincronización explosiva autoorganizada a través de bombas de sincronización en una aplicación biológicamente plausible: las células marcapasos cardíacas. Estas células cardíacas son las responsables de generar un pulso fuerte y coherente que se propaga por todo el corazón e inicia cada contracción. Para simplificar, consideramos un sistema de células marcapasos acopladas en forma de red utilizando, para cada marcapasos, un sistema de dos variables que describe el voltaje transmembrana adimensional v y la variable de activación h que resume las concentraciones iónicas [112]. Para un sistema con N de estos marcapasos, las ecuaciones de movimiento vienen dadas por:

$$\begin{aligned}\dot{v}_i &= \tau_i^{-1} f(v_i, h_i) + K_v \sum_{j=1}^N A_{ij}(v_j - v_i), \\ \dot{h}_i &= \tau_i^{-1} g(v_i, h_i) + K_h \sum_{j=1}^N A_{ij}(h_j - h_i),\end{aligned}\quad (3.26)$$

donde la dinámica local de las variables v_i y h_i se describe por

$$\begin{aligned}f(v, h) &= \frac{h(v+0.2)^2(1-v)}{0.3} - \frac{v}{6}, \\ g(v, h) &= \frac{1}{150} + (8.333 \times 10^{-4})[1 - \text{sgn}(v - 0.13)] \\ &\quad \times \{0.5[1 - \text{sgn}(v - 0.13)] - h\}.\end{aligned}$$

Las escalas de tiempo τ_i representan la heterogeneidad local entre los diferentes marcapasos, escalando el periodo de cada célula aislada, resultando finalmente en una frecuencia natural efectiva para cada marcapasos proporcional a τ_i^{-1} . Tomando un sistema de $N = 200$ marcapasos con τ_i^{-1} distribuidos uniformemente en $[0, 4, 1, 6]$ y utilizando fuerzas de acoplamiento $K_v = 0,009$ y $K_h = 0,0044$ (para indicar un acoplamiento más fuerte a través de la difusión de voltaje en comparación con la difusión iónica) implementamos la dinámica de percolación y sincronización acoplada como se ha presentado previamente en este capítulo.

Para medir la sincronización del sistema completo consideramos el error en la dinámica del voltaje, cuantificado por la desviación estándar global. Tomando las medias temporales del error a medida que la dinámica de percolación se ejecuta en sentido constructivo y destructivo, mostramos el error de voltaje en la Fig. 3.5(a). Obsérvese que a aproximadamente $p \approx 0,02$ el sistema experimenta una transición explosiva de errores (relativamente) grandes a pequeños, indicando un salto de una sincronización débil a una fuerte. En las Figs. 3.5(b)-(c) presentamos la dinámica de voltaje real justo antes y después de la transición explosiva, trazando cada serie temporal de voltaje individual $v_i(t)$ en un trazo azul claro, e indicando la media general utilizando un trazo azul oscuro grueso. Nótese aquí las implicaciones

fisiológicas de la capacidad o incapacidad de los marcapasos para producir un pulso fuerte y coherente para un comportamiento fuertemente y débilmente sincronizado, respectivamente. Por último, observamos que, al igual que en las dinámicas de Kuramoto y Rössler, obtenemos una región de bistabilidad en la que la percolación constructiva y destructiva da lugar a una dinámica de sincronización débil y fuerte, respectivamente.

3.4. Discusión

Los fenómenos bruscos y explosivos en las estructuras y las dinámicas de las redes complejas han sido uno de los más estudiados en la física estadística de no equilibrio y la dinámica no lineal en los últimos años. Estos estudios no sólo nos permiten avanzar en nuestra comprensión teórica de las transiciones de fase, sino también desarrollar modelos capaces de explicar y reproducir los cambios en la topología y el comportamiento observados en sistemas naturales y de ingeniería, como los interruptores biológicos, la actividad ce-

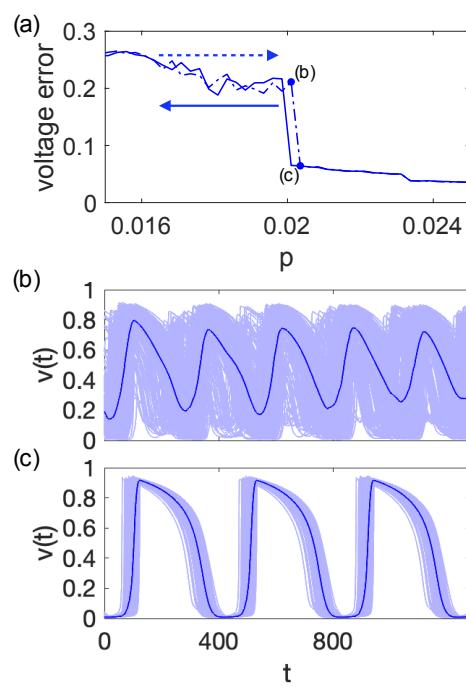


Figura 3.5: Transición de sincronización explosiva en células de marcapasos. (a) Error de voltaje (cuantificado por la desviación estándar) en función del parámetro de percolación p , bajo la dinámica de percolación hacia adelante y hacia atrás trazada en líneas punteadas y sólidas, respectivamente. (b), (c) Series temporales individuales de voltaje $v_i(t)$ y la media, trazadas en azul claro y oscuro, respectivamente, desde justo antes y después de la transición explosiva, como se indica en el panel (a).

rebral y los apagones en las redes eléctricas. Motivados por su amplia gama de aplicaciones, la percolación de redes y la sincronización colectiva se han convertido en marcos paradigmáticos para entender los cambios explosivos en las propiedades estructurales y dinámicas macroscópicas de los grandes sistemas complejos. Una característica crucial de la percolación explosiva es que se induce aplicando pequeñas perturbaciones estructurales localizadas al sistema (adición o eliminación de unos pocos enlaces) mediante reglas competitivas que retrasan la formación de un componente conectado. Este aspecto no se exploró en la contraparte de la sincronización, donde las transiciones explosivas se estudiaron normalmente mediante el ajuste fino de los parámetros de acoplamiento en estructuras fijas. Además, aunque los requisitos teóricos específicos para el comportamiento explosivo se entienden mejor, se conocen menos las rutas reales que pueden seguir los sistemas reales para autoorganizarse hacia estas configuraciones particulares. Por otro lado, el hecho de que ambas transiciones, percolación y sincronización, puedan convertirse en abruptas y explosivas bajo el mismo marco pone de manifiesto la íntima relación entre la estructura y el comportamiento de los sistemas complejos; cuestión que ha sido uno de los paradigmas de la Física de Sistemas Complejos durante las últimas décadas.

En este capítulo, hemos intentado colmar estas lagunas derivando una regla de percolación local para sistemas de osciladores de fase bajo el supuesto mínimo de maximizar la sincronización global con información y ruido descentralizados. Hemos demostrado que bajo esta regla de percolación el sistema se comporta como una bomba de sincronización. De este modo, la red experimenta una transición de sincronización explosiva en algún momento del proceso de cableado, pasando abruptamente de la incoherencia a la sincronización global, y mostrando un ciclo de histéresis. También hemos demostrado que, a medida que la red crece, se autoorganiza de forma que aparecen varias propiedades explosivas bien conocidas en la estructura de red. Es importante destacar que este crecimiento retrasa el umbral de percolación en comparación con el caso aleatorio habitual. Hemos proporcionado una caracterización analítica del sistema utilizando técnicas de última generación para la reducción dimensional de modelos, obteniendo un buen acuerdo entre las predicciones analíticas y los resultados numéricos; además de poder reproducir la región biestable en los diagramas de fase de sincronización. Curiosamente, encontramos que un muestreo ruidoso y bajo es beneficioso en nuestro modelo porque mejora la optimización descentralizada de la sincronía impulsada por la regla local propuesta. Por último, hemos demostrado que las bombas de sincronización también pueden obtenerse para sistemas de unidades caóticas acopladas, lo que allana el camino para su

implementación en el laboratorio, y en un modelo de células de marcapasos cardíaco, demostrando posibles aplicaciones en sistemas biológicos.

En pocas palabras, nuestros hallazgos muestran que las redes en formación de unidades dinámicas heterogéneas pueden desarrollarse para operar en un régimen biestable, formando interruptores en red que muestran las correlaciones dinámico-estructurales. Además, estas redes pueden diseñarse para estar en el inicio de la sincronía total, en la que no muestran ninguna coherencia dinámica pero, tras un cableado mínimo (sólo uno o unos pocos enlaces), experimentan explosiones de sincronización. Este hallazgo justifica la denominación de estos sistemas como bombas de sincronización. Aunque los resultados actuales proporcionan una ruta autoorganizada y estocástica para la aparición de estas bombas, los enfoques alternativos y deterministas podrían conducir a una mejor optimización del comportamiento explosivo y al control de la ubicación de las transiciones en sistemas reales. Desde una perspectiva teórica, el desencadenamiento de la bomba mediante una única regla local y la imposición de perturbaciones localizadas, en lugar de globales, en el sistema, profundiza en la conexión explosiva entre la sincronización y la percolación competitiva [113, 68], y proporciona una explicación que faltaba para el nacimiento de la sincronización abrupta en redes mediante una ruta universal [114]. Al activar un único parámetro adicional (la cantidad de muestreo en el proceso de percolación), una red oscilante puede autoorganizarse hacia un estado correlacionado de alta dimensión en el que surge espontáneamente un comportamiento explosivo.

Capítulo 4

Función Maestra de Estabilidad: Campo Medio

En el capítulo anterior hemos tratado de profundizar en la caracterización de las transiciones de fase en redes complejas, prestando particular atención a cómo influyen ciertas reglas microscópicas en la naturaleza de la transición. En concreto nos hemos centrado en las transiciones de percolación y sincronización y en la predicción de sus puntos críticos. Para las transiciones dinámicas como la de sincronización, esto se hace a través del estudio de la estabilidad del estado del sistema antes y después de la transición; entendiendo que el sistema sufre una transición al estado sincronizado cuando el estado incoherente pierde la estabilidad.

Un método para estimar la estabilidad del estado completamente sincronizado es la llamada Función Maestra de Estabilidad (*Master Stability Function*, MSF) [84], que permite calcular el valor del mayor exponente de Lyapunov Λ_{\max} del sistema ante una perturbación del estado de sincronía. A continuación, se puede determinar si la sincronización es estable a partir de su signo: el sistema perturbado volverá asintóticamente al estado sincronizado si y sólo si Λ_{\max} es negativo, tal y como ya se ha explicado en el Cap. 2.

Además, otra de las ventajas de este método es la posibilidad de ser aplicado a sistemas más complejos en los que los elementos interaccionan entre sí a varios niveles. Estos sistemas suelen representarse con redes multicapa. Las redes multicapa son un tipo de redes que contemplan la posibilidad de que los elementos del sistema tengan interacciones de diferentes naturalezas. Así cada una de las capas del sistema se emplea para reflejar cada uno de los diferentes tipos de interacciones. Este tipo de representación es de gran

utilidad sobretodo a la hora de trabajar con sistemas más ricos y realistas como el sistema nervioso [115] o infraestructuras de transporte [116]. Este aumento de la complejidad se traduce en que, en sistemas multicapa, el formalismo de la MSF no da como resultado una sola ecuación; sino un conjunto de ecuaciones diferenciales acopladas [117]. Estas ecuaciones permiten identificar estados cuyas condiciones de estabilidad se deben intrínsecamente a la estructura de acoplos; pero suelen tener el inconveniente de tener una gran complejidad computacional y, por tanto, difíciles de manejar y resolver incluso con topologías relativamente sencillas.

En este capítulo, vamos a implementar el formalismo de la MSF para un sistema de osciladores de Rössler caóticos acoplados de forma multicapa. Tras esto, dada la complejidad computacional de las ecuaciones que se derivan en Ref. [117] y de la imposibilidad de implementarlas en sistemas grandes de forma práctica, nos centraremos en realizar una aproximación de campo medio para abordar la estabilidad del estado sincronizado, estudiando el rango de aplicabilidad de esta aproximación.

4.1. Modelo

Vamos a considerar un sistema dispuesto en una red multicapa con N nodos y M capas de interacción, donde los pesos de conexión de cada capa α son los elementos de la matriz de adyacencia pesada $\mathbf{W}^{(\alpha)}$. El estado del nodo i estará descrito por un vector m -dimensional \mathbf{x}_i , mientras que la dinámica local y las interacciones en la capa α vendrán dados por los campos vectoriales continuos y diferenciables $\mathbf{F} : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$ y $\mathbf{H}_\alpha : \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$, respectivamente. Suponiendo un acoplamiento difusivo entre los nodos, la dinámica global viene determinada por el sistema

$$\dot{\mathbf{x}}_i = \mathbf{F}(\mathbf{x}_i) - \sum_{\alpha=1}^M \sigma_\alpha \sum_{j=1}^N L_{i,j}^{(\alpha)} \mathbf{H}_\alpha(\mathbf{x}_j), \quad (4.1)$$

donde σ_α es la fuerza de interacción dentro de la capa α , y $\mathbf{L}^{(\alpha)}$ es la matriz laplaciana de la capa α , cuyos elementos diagonales son $L_{i,i}^{(\alpha)} = \sum_{j=1}^N W_{i,j}^{(\alpha)}$, y cuyos elementos fuera de diagonal son $L_{i,j}^{(\alpha)} = -W_{i,j}^{(\alpha)} \forall i \neq j$.

Siguiendo el planteamiento presentado en del Genio *et al.* [117], se pueden linealizar la Ec. (4.1), obteniendo expresiones para la evolución del vector de error de sincronización global, que puede ser expresado en la base formada por los vectores propios del Laplaciano de una de las capas. Eligiendo (sin pérdida de generalidad) la capa $\alpha = 1$ se obtiene el sistema

$$\dot{\boldsymbol{\eta}}_j = (J\mathbf{F}(\mathbf{s}) - \sigma_1 \lambda_j^{(1)} J\mathbf{H}_1(\mathbf{s}))\boldsymbol{\eta}_j - \sum_{\alpha=2}^M \sigma_\alpha \sum_{k=2}^N \sum_{r=2}^N \lambda_r^{(\alpha)} \Gamma_{r,k}^{(\alpha)} \Gamma_{r,j}^{(\alpha)} J\mathbf{H}_\alpha(\mathbf{s}) \boldsymbol{\eta}_k. \quad (4.2)$$

En estas ecuaciones, $\boldsymbol{\eta}_j$ es la proyección del vector de error de sincronización global en el espacio del j -ésimo vector propio del Laplaciano de la capa 1, mientras que $\lambda_j^{(\alpha)}$ es el j -ésimo valor propio del Laplaciano de la capa α . El vector \mathbf{s} es el correspondiente al estado sincronizado. Y finalmente, J representa al operador Jacobiano y la matriz $\boldsymbol{\Gamma}^{(\alpha)}$ es la matriz de superposición espectral entre la capa 1 y la capa α . Esta matriz se define como $\boldsymbol{\Gamma}^{(\alpha)} = \mathbf{V}^{(\alpha)T} \mathbf{V}^{(1)}$, donde $\mathbf{V}^{(\alpha)}$ es la matriz de vectores propios del Laplaciano de la capa α y T indica transposición.

4.1.1. Teoría de Campo Medio

Para desarrollar nuestra teoría, partimos del supuesto de que las capas de interacción son casi idénticas. En este caso, debido a que sus matrices de adyacencia y sus Laplacianos son muy similares, es razonable esperar que los autovectores de sus Laplacianos sean suficientemente parecidos como para considerarlos iguales salvo por una pequeña perturbación. Nuestro objetivo es repartir el efecto de esta perturbación por igual en todas las direcciones transversales a la variedad de sincronización, que se identifica por el autovector laplaciano correspondiente al autovalor nulo. Sin embargo, para esto necesitamos implementar una medida que nos informe de cuán diferentes son dos capas de nuestra red; o, visto de otra forma, que nos indique cuán grande ha de ser el efecto de la perturbación necesaria para poder considerar una capa como una perturbación de la otra. Con esto en mente, decidimos implementar la medida de distancia dinámica introducida por del Genio *et al.* en la Ref. [117], ya que necesitamos que esta medida sea no negativa, siendo nula únicamente en el caso de que las capas sean iguales; y simétrica, ya que *a priori* cualquier capa podría ser usada como referencia. Así, la distancia dinámica entre la capa α y la capa 1 es:

$$\ell_{\alpha,1} = \sum_{i=2}^N \left\{ \left[\sum_{j=2}^N \left(\Gamma_{i,j}^{(\alpha)} \right)^2 \right] - \left(\Gamma_{i,i}^{(\alpha)} \right)^2 \right\}. \quad (4.3)$$

Así podemos observar que, si bien aquí consideramos distancias dinámicas entre cualquier capa y la capa de referencia (la capa 1), en principio, esta puede implementarse entre dos capas cualesquiera. Dado que la definición

62 CAPÍTULO 4. FUNCIÓN MAESTRA DE ESTABILIDAD: CAMPO MEDIO

general es la suma de los cuadrados de los términos de la matriz de superposición espectral entre las dos capas consideradas, una distancia dinámica nula significa necesariamente que los autovectores de las matrices laplacianas de esas capas son idénticos y que, además, comutan. Esto implica la dinámica de esas dos capas debería ser la misma. Por el contrario, cuanto mayor sea el valor de la distancia dinámica entre dos capas, más diferentes serán sus Laplacianos; y, por tanto, sus dinámicas.

Además, las sumas en la Ec. (4.3) comienzan a partir del índice 2 porque el primer autovector del Laplaciano es siempre $N^{-1/2}(1, \dots, 1)^T$ y por lo tanto, $\Gamma_{1,1}^{(\alpha)} = 1$ y $\Gamma_{1,k}^{(\alpha)} = \Gamma_{k,1}^{(\alpha)} = 0 \forall k > 1$. Ahora teniendo en cuenta que cada $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha)}$ es ortogonal, ya que es el producto de dos matrices ortogonales, y que, de la definición, se deduce que $\mathbf{V}^{(\alpha)} = \mathbf{V}^{(1)}\mathbf{\Gamma}^{(\alpha)T}$; se puede considerar que $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha)}$ es la matriz de transformación de los vectores propios laplacianos de la primera capa a los de capa α . De esta forma, nuestro objetivo es reemplazar $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha)}$ con un $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha),MF}$ cuya acción es cambiar cada autovector de la primera capa de la misma manera.

Como $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha)}$ es una rotación, una opción natural es hacer que $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha),MF}$ gire los autovectores de la primera capa el mismo ángulo en todas las direcciones. Más concretamente consideramos todos los posibles subespacios bidimensionales de \mathbb{R}^{N-1} determinados mediante la elección de dos autovectores laplacianos de la capa 1 excepto el primero, y, a continuación, construimos una matriz que gira todos los autovectores laplacianos de la capa 1 excepto el primero en la misma cantidad en cada uno de estos subespacios. Nótese que, en principio, este problema está indeterminado, ya que las matrices de rotación no comutan en tres o más dimensiones, y la forma específica de $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha),MF}$ depende del orden en que se realicen las rotaciones en los subespacios individuales. Sin embargo, dado que las capas son casi idénticas, el ángulo de rotación necesario es muy pequeño, como justificaremos cuantitativamente más adelante, y, por tanto, las rotaciones que componen $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha),MF}$ son infinitesimales. Esto significa que cada uno de ellos puede escribirse como la suma de la matriz identidad y un elemento del álgebra de Lie de $O(N-1)$, o, más exactamente, de $SO(N-1)$, ya que las rotaciones son propias. Así, para todo $1 < r < s$, los elementos de la matriz $\mathbf{R}^{(r,s)}$ que opera la rotación en el subespacio abarcado por los vectores propios r -ésimo y s -ésimo son

$$R_{i,j}^{(r,s)} = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ -\varepsilon^{(\alpha)} & \text{si } i = r \text{ y } j = s \\ \varepsilon^{(\alpha)} & \text{si } i = s \text{ y } j = r \\ 0 & \text{en cualquier otro caso ,} \end{cases} \quad (4.4)$$

donde $\varepsilon^{(\alpha)}$ es el ángulo de rotación, que depende de la capa α . Es importante destacar que todos los $\mathbf{R}^{(r,s)}$ conmutan, lo que elimina el problema de considerar el orden de las rotaciones constitutivas de $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha),MF}$. Teniendo en cuenta todos los subespacios, y despreciando los términos de orden superior a $\varepsilon^{(\alpha)}$, se obtiene la siguiente forma para la matriz:

$$\mathbf{\Gamma}^{(\alpha),MF} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & 1 & -\varepsilon^{(\alpha)} & -\varepsilon^{(\alpha)} & \dots \\ 0 & \varepsilon^{(\alpha)} & 1 & -\varepsilon^{(\alpha)} & \dots \\ 0 & \varepsilon^{(\alpha)} & \varepsilon^{(\alpha)} & 1 & \ddots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots \end{pmatrix}. \quad (4.5)$$

Es importante ver que $\mathbf{\Gamma}^{(\alpha),MF}$ es una matriz ortogonal, pero sólo de primer orden, como era de esperar por las aproximaciones utilizadas. También es importante resaltar que los resultados obtenidos en Ec. (4.5) son independientes de la estructura de las capas. Estas estructuras de campo medio equivalente pueden encontrarse calculando primero los autovectores del Laplaciano de campo medio equivalente utilizando la misma ecuación anterior, a saber:

$$V^{(1)} \left(\mathbf{\Gamma}^{(\alpha),MF} \right) = \mathbf{V}^{(1)} \left(\mathbf{\Gamma}^{(\alpha),MF} \right)^T, \quad (4.6)$$

y luego usarlos para recuperar el Laplaciano de campo medio equivalente. Para encontrar el valor de $\varepsilon^{(\alpha)}$ a utilizar en la Ec. (4.5), se puede considerar que

$$\begin{aligned} \sqrt{\sum_{i=2}^N \left\{ \left[\sum_{j=2}^N \left(\mathbf{\Gamma}_{i,j}^{(\alpha),MF} \right)^2 \right] - \left(\mathbf{\Gamma}_{i,i}^{(\alpha),MF} \right)^2 \right\}} &= \sqrt{(N-1)(N-2)\varepsilon^{(\alpha)2}} \\ &= \varepsilon^{(\alpha)} \sqrt{(N-1)(N-2)}. \end{aligned} \quad (4.7)$$

Pero a partir de la Ec. (4.3) se deduce que esta cantidad tiene que ser igual a $\sqrt{\ell_{\alpha,1}}$. Por lo tanto,

64 CAPÍTULO 4. FUNCIÓN MAESTRA DE ESTABILIDAD: CAMPO MEDIO

$$\varepsilon^{(\alpha)} = \sqrt{\frac{\ell_{\alpha,1}}{(N-1)(N-2)}}. \quad (4.8)$$

Obsérvese que la Ec. (4.8) proporciona de forma efectiva una media de la distancia dinámica sobre todas las direcciones transversales a la variedad sincronizada, justificando así nuestra definición del método como teoría de campo medio.

Finalmente, para encontrar la forma de campo medio de la MSF, podemos observar que la Ec. (4.2) contiene el producto $\Gamma_{r,k}^{(\alpha)} \Gamma_{r,j}^{(\alpha)}$ dentro de su suma más interna. Entonces, sustituyendo las matrices $\Gamma^{(\alpha)}$ por su versión de campo medio se obtiene

$$\Gamma_{i,j}^{(\alpha),\text{MF}} = \begin{cases} 1 & \text{si} \\ -\varepsilon^{(\alpha)} & \text{si } j > i \text{ y } i > 1 \\ \varepsilon^{(\alpha)} & \text{si } j < i \text{ y } j > 1 \\ 0 & \text{en cualquier otro caso.} \end{cases} \quad (4.9)$$

Puesto que, en la Ec. (4.2), j, r y k siempre son mayores que 1, se puede escribir

$$\Gamma_{r,k}^{(\alpha),\text{MF}} \Gamma_{r,j}^{(\alpha),\text{MF}} = \begin{cases} 1 & \text{si } r = k = j \\ -\varepsilon^{(\alpha)} & \text{si } r = k \text{ y } j > r \text{ o } k > r \text{ y } r = j \\ \varepsilon^{(\alpha)} & \text{si } r = k \text{ y } j < r \text{ o } k < r \text{ y } r = j \\ \varepsilon^{(\alpha)}^2 \approx 0 & \text{si } k > r \text{ y } j > r \text{ o } k < r \text{ y } j < r \\ -\varepsilon^{(\alpha)}^2 \approx 0 & \text{si } k > r \text{ y } j < r \text{ o } k < r \text{ y } j > r. \end{cases} \quad (4.10)$$

Utilizando la expresión anterior, el segundo término del lado derecho de la Ec. (4.2) se convierte en

$$\sum_{\alpha=2}^M \sigma_\alpha \left[\lambda_j J \mathbf{H}_\alpha(\mathbf{s}) \boldsymbol{\eta}_j + \sum_{k=2}^{j-1} \varepsilon^{(\alpha)} \left(\lambda_j^{(\alpha)} - \lambda_k^{(\alpha)} \right) J \mathbf{H}_\alpha(\mathbf{s}) \boldsymbol{\eta}_k + \sum_{k=j+1}^N \varepsilon^{(\alpha)} \left(\lambda_k^{(\alpha)} - \lambda_j^{(\alpha)} \right) J \mathbf{H}_\alpha(\mathbf{s}) \boldsymbol{\eta}_k \right], \quad (4.11)$$

donde hemos dividido la suma sobre k en $k = j$, $k < j$ y $k > j$.

La expresión (4.11) simplifica enormemente los cálculos con respecto a la formulación original. De hecho, la complejidad del cálculo de cada componente de $\boldsymbol{\eta}$ según la Ec. (4.2) es $O(N^2M)$, mientras que usando la Ec. (4.11) se reduce a $O(NM)$. Además, en la Ec. (4.11) el primer término dentro de la suma sobre α corresponde al caso de Laplacianos commutativos. Así, mientras que los modos transversales no están completamente desacoplados, lo que sólo sería posible en el caso de commutación, nuestra teoría consiste efectivamente en una corrección de primer orden, obtenida mediante una aproximación perturbativa de campo medio de la dinámica. Esto se hace aún más evidente al reescribir toda la Ec. (4.2) como

$$\dot{\boldsymbol{\eta}}_j = \left(J\mathbf{F}(\mathbf{s}) - \sum_{\alpha=1}^M \sigma_\alpha \lambda_j^{(\alpha)} J\mathbf{H}_\alpha(\mathbf{s}) \right) \boldsymbol{\eta}_j - \sum_{\alpha=2}^M \varepsilon^{(\alpha)} \sigma_\alpha \left[\sum_{k=2}^N \left| \lambda_j^{(\alpha)} - \lambda_k^{(\alpha)} \right| J\mathbf{H}_\alpha(\mathbf{s}) \boldsymbol{\eta}_k \right], \quad (4.12)$$

para lo que hemos supuesto que los valores propios del Laplaciano están ordenados de forma no decreciente.

La derivación de la Ec. (4.12), que constituye la aproximación de campo medio de la Ec. (4.2), no sólo ofrece una disminución en la complejidad de evaluar la estabilidad lineal de este tipo de sistemas multicapa, sino que además, allana el camino para calcular el diagrama de estabilidad de sistemas cuyo tamaño es demasiado grande como para permitir el uso de la Ec. (4.2). Por ejemplo, una prueba de escala revela que la simulación de una red aleatoria de dos capas (dúplex) con 10000 nodos llevaría aproximadamente 103 años en una estación de trabajo con una CPU de 16 núcleos Intel Xeon Gold 6130; sin embargo, si se utiliza la Ec. (4.11) este tiempo se reduce a poco más de 5 días.

4.2. Validación numérica

Para demostrar la validez y aplicabilidad de esta teoría, vamos a realizar simulaciones numéricas en sistemas de osciladores caóticos de Rössler acoplados a través de redes aleatorias de dos capas. Con este fin, tomamos el sistema descrito en la Ec. (4.1) y consideramos que $M = 2$, $\mathbf{x} = (x, y, z)^T$ y \mathbf{F} , \mathbf{H}_1 y \mathbf{H}_2 vienen dados por:

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} -y - z \\ x + ay \\ b + (x - c)z \end{pmatrix}, \quad \mathbf{H}_1(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} 0 \\ y \\ 0 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{H}_2(\mathbf{x}) = \begin{pmatrix} x \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (4.13)$$

con $a = b = 0.2$ y $c = 9$ para asegurar una dinámica caótica. Así, explícitamente, las ecuaciones que gobiernan nuestro sistema son:

$$\dot{x}_i = -y_i - z_i - \sigma_2 \sum_{j=1}^N L_{ij}^2 x_j \quad (4.14)$$

$$\dot{y}_i = x_i + a y_i - \sigma_1 \sum_{j=1}^N L_{ij}^1 y_j \quad (4.15)$$

$$\dot{z}_i = b + (x_i - c) z_i . \quad (4.16)$$

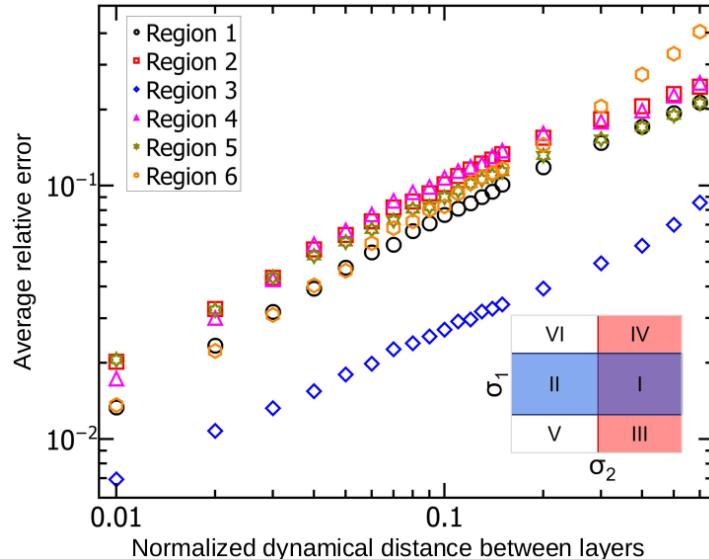


Figura 4.1: Error relativo de Λ_{\max} en diferentes regiones del espacio de fases $\sigma_1 - \sigma_2$. La precisión de nuestra teoría aumenta con el ratio de las fuerzas de interacción de la primera capa σ_1 a segunda σ_2 . El error relativo en la estimación del mayor exponente de Lyapunov Λ_{\max} del sistema perturbado disminuye desde un máximo de aproximadamente 40 % en la región 6 ($\frac{\sigma_1}{\sigma_2} \approx 0,0917$) a un mínimo de aproximadamente 0,7 % en la región 3 ($\frac{\sigma_1}{\sigma_2} \approx 3,5$). Dentro de cada región, el error aumenta de forma sublineal con la distancia dinámica normalizada. Cada punto es el promedio de 1000 realizaciones, donde las barras de error son más pequeñas que el tamaño del símbolo. Inset: ilustración esquemática de las seis regiones (adaptado de del Genio *et al.* [117]). La capa 1 es individualmente estable sólo cuando σ_1 es mayor que un valor crítico (regiones rayadas en rojo); La capa 2 es individualmente estable sólo cuando σ_2 se encuentra entre dos valores críticos (regiones con rayas azules); la región 1 es la única zona del diagrama de fases en la que ambas capas ya son individualmente estables.

Obsérvese que la distancia dinámica entre las capas 2 y 1, $\ell_{2,1}$, está acotada entre 0 y $N - 1$. Así, para permitir una comparación directa entre sistemas de distinto tamaño, en el resto del capítulo, mostraremos nuestros resultados en función de la distancia dinámica normalizada $\ell_{2,1} = \frac{\ell_{2,1}}{(N-1)}$. En la Fig. 4.1 mostramos el error medio en la determinación del mayor exponente de Lyapunov, Λ_{\max} , en función de $\tilde{\ell}$. Nuestros resultados indican que la precisión de la teoría es generalmente alta, pero con una marcada dependencia de la región del diagrama de fases de estabilidad de capas. Más concretamen-

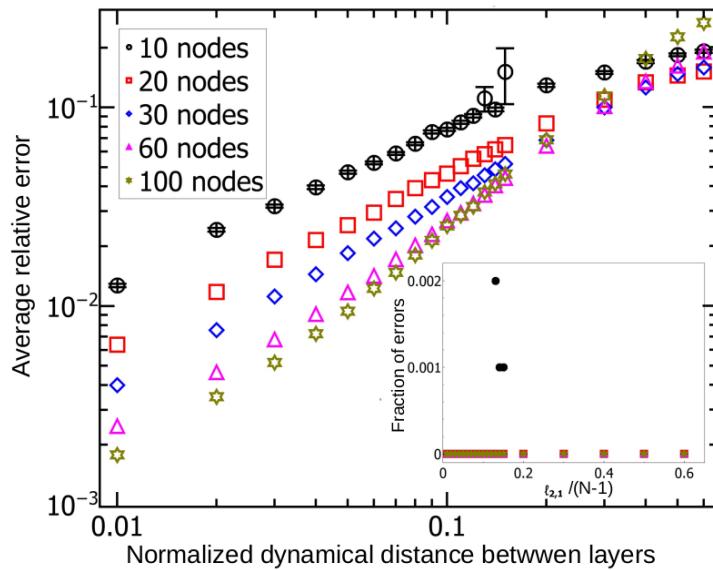


Figura 4.2: Error relativo de Λ_{\max} para sistemas de diferentes tamaños. La estabilidad de sincronización de redes con múltiples capas de interacción es prácticamente siempre de campo medio. En redes con N nodos por capa, para distancias dinámicas normalizadas ($\ell_{2,1}/(N - 1)$) inferiores a 0, 1, la exactitud de la estimación del exponente máximo de Lyapunov Λ_{\max} mejora con el tamaño del sistema. Además, el error en la estimación nunca supera 0, 3, incluso para distancias dinámicas muy grandes. Cada punto se promedia sobre 1000 realizaciones. Cuando no están dibujadas, las barras de error son más pequeñas que el tamaño del símbolo. Inset: nuestra teoría de campo medio evalúa la estabilidad de sincronización sincronización siempre correctamente, con posibles errores ocasionales que sólo se dan en sistemas muy pequeños.

te la precisión aumenta con la relación $\frac{\sigma_1}{\sigma_2}$, que es, en promedio, diferente entre las regiones del diagrama de fases (ilustrado esquemáticamente en el recuadro de la Fig. 4.1). Esto es consistente con que nuestra teoría sea una corrección perturbativa al caso conmutativo, ya que la contribución relativa de dicha corrección es inversamente proporcional a la relación de las fuerzas de interacción dentro de las capas. Al mismo tiempo, y como ya hemos mencionado anteriormente, la elección de la capa de referencia es totalmente arbitraria. Como tal, siempre se puede elegir como referencia a la capa con la mayor fuerza de interacción, lo que implica que el peor escenario real es aquel en el que todas las capas tienen la misma fuerza de interacción.

A la luz de estas consideraciones, realizamos otras simulaciones adicionales, ahora imponiendo $\sigma_1 = \sigma_2$, para evaluar el rendimiento de nuestra teoría conforme el tamaño del sistema aumenta. Los resultados, ilustrados en la Fig. 4.2, muestran que la teoría proporciona resultados precisos para un amplio rango de distancias dinámicas normalizadas entre capas.

4.3. Discusión

Los resultados de simulación obtenidos muestran que el error en la estimación de Λ_{\max} nunca es superior a 30 %, incluso para distancias dinámicas normalizadas de hasta $\tilde{l} = 0,6$. Es importante destacar que cuando $\tilde{l} < 0,1$, la precisión de la estimación aumenta con el tamaño del sistema. Esto es probablemente una consecuencia directa de la Ec (4.8), que muestra que, para el mismo valor de la distancia dinámica normalizada, $\varepsilon^{(\alpha)}$ disminuye proporcionalmente a N .

La aplicabilidad de nuestra teoría aumenta aún más si se considera que el uso del formalismo de la MSF no es la predicción del valor exacto del maximo exponente de Lyapunov; sino la evaluación de la estabilidad de la sincronización. En este caso, nuestro método prácticamente nunca falla en identificar correctamente los estados sincronizados estables e inestables. En nuestras simulaciones sólo encontramos errores ocasionales en un máximo del 0,2 % de los casos, y exclusivamente en redes de 10 nodos. Dado el reducido tamaño de estos sistemas, creemos que estos errores se deben a efectos de tamaño finito, lo que indica que nuestra teoría siempre permite determinar de la estabilidad de sincronización, y, por tanto, es válida mucho más allá de las distancias dinámicas infinitesimales.

A pesar de estos resultados, dado que este método es una aproximación, esperamos que en última instancia presente limitaciones. En la fase actual sólo podemos especular que, de manera similar a otras teorías de campo

medio puede dejar de proporcionar resultados correctos en las proximidades de transiciones críticas, o para redes con estructuras patológicas.

En conclusión, en este capítulo, hemos desarrollado una teoría de campo medio de la estabilidad de sincronización para redes con múltiples capas de interacción. En principio, el mismo planteamiento podría aplicarse a distintos tipos de redes, lo que probablemente daría lugar a resultados similares. Aunque la teoría se ha derivado bajo el supuesto de capas quasi-idénticas, hemos demostrado que su ámbito de validez y aplicabilidad incluye el caso de capas muy diferentes. De hecho, nuestra teoría proporciona una evaluación bastante precisa de la estabilidad de la sincronización en redes cuyas capas son muy diferentes entre sí. Además, la precisión de las predicciones aumenta con el tamaño del sistema, lo que plantea la cuestión de si, en el límite termodinámico, la estabilidad lineal del estado sincronizado globalmente se convierte en un puro efecto de campo medio. Además, la complejidad de nuestro enfoque es menor que la de la solución exacta del problema. Estas consideraciones hacen que la aplicación de nuestra teoría sea especialmente atractiva en el caso de grandes sistemas naturales, cuyos estudios se han visto hasta ahora frustrados, si no completamente imposibilitados; y que con nuestra aproximación pueden llegar a ser abordables tanto analítica como computacionalmente.

Capítulo 5

Umbral de activación en el modelo de Izhikevich

Comprender la relación entre la estructura y la función de las redes es uno los paradigmas de la Física de Sistemas complejos. Para abordar este problema una gran variedad de técnicas y métodos se han implementado a lo largo de la literatura. En concreto, en los capítulos anteriores hemos tratado de esclarecer la relación entre la estructura de la red y la dinámica que presenta. En el Cap. 3 hemos desarrollado un marco que engloba las transiciones de percolación y sincronización. Aquí la íntima relación entre estructura y dinámica se evidencia por el hecho de que los dos tipos de transiciones, percolación (estructural) y sincronización (dinámica), responden de la misma forma, volviéndose abruptas y explosivas, cuando son sometidas a la misma regla microscópica. A continuación, en el Cap. 4 se ha estudiado la estabilidad del estado sincronizado a través de la Función de Estabilidad Maestra (MSF); llegando a desarrollar un formalismo en el que la predicción del exponente de Lyapunov del sistema viene determinada por el espectro y la fuerza de los acoplos de la red de conexiones.

En estos capítulos, así como en la literatura, los sistemas estudiados acostumbran a ser relativamente sencillos y académicos. Esto se debe principalmente a que este tipo de sistemas son los que mejor nos pueden ayudar a entender los fenómenos que manifiestan de forma más profunda. Sin embargo, como es natural, este tipo de sistemas están lejos de ser los únicos en los que este análisis puede aportar una perspectiva novedosa; siendo neurociencia uno de los campos en los que este problema es de particular importancia [36].

En este capítulo vamos a tomar como sistema un cultivo de neuronas bidimensional e investigar la relación entre la dinámica de las neuronas simuladas y la conectividad de la red en la que están inmersas. Dicha relación se concibe derivando las Funciones y Condiciones Maestras de Estabilidad de dicho sistema dinámico [84, 33, 85], proporcionando así una visión general sobre el comportamiento dinámico de las redes neuronales objeto de estudio [118, 119, 120], de forma similar a cómo se ha realizado en el capítulo anterior. Este formalismo vamos a implementarlo sobre el célebre modelo de Izhikevich [61, 62] (explicado en el Cap. 2), que es capaz de capturar varios tipos neuronales y comportamientos manteniendo la simplicidad matemática y la eficiencia computacional [121]. Así, aquí desvelamos las relaciones fundamentales que rigen la interacción entre la disposición de la conectividad entre neuronas, su fuerza de acoplamiento y el ruido, para posteriormente predecir el espectro de regímenes de actividad que puede exhibir la red.

5.1. Estabilidad en el modelo de Izhikevich

Comenzamos recordando brevemente el modelo de red dinámica que se empleará en este capítulo (ver el Cap. 2). Consideramos una red de N neuronas cuya dinámica está descrita por el modelo de Izhikevich [61, 62]. En particular, la evolución dinámica del nodo i -ésimo de la red viene dada por:

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= a(x_i - x^r)(x_i - x^t) - y_i + \xi_i + I_i, \\ \dot{y}_i &= b(x_i - x^r) - y_i, \\ x_i \geq p &\rightarrow \begin{cases} x_i \leftarrow c, \\ y_i \leftarrow y_i + d, \end{cases} \end{aligned} \tag{5.1}$$

donde x_i y y_i son el potencial de membrana y la corriente inhibitoria, respectivamente, de una neurona i de la red, y x^r y x^t son los potenciales de reposo y umbral (siendo $x^r < x^t$). Los parámetros a y b dan cuenta de la sensibilidad a las fluctuaciones subumbrales, c y d regulan las condiciones de restablecimiento después de que la neurona haya disparado un pulso de acción (o puso sináptico), y ξ_i y I_i dan cuenta, respectivamente, de las entradas que la neurona i recibe como ruido del entorno y de las corrientes de entrada que le llegan a través de sus sinapsis.

El término I_i es especialmente importante, ya que considera la influencia de cada neurona sobre sus vecinas. Inicialmente, por simplicidad, vamos a modelarlo como una función escalón:

$$I_i = g \sum_{j=1}^N A_{ji} \Theta(x_j - x^t), \tag{5.2}$$

donde el acoplamiento entre las neuronas de la red viene capturado analíticamente por la matriz de adyacencia \mathbf{A} , que supondremos que es simétrica ($A_{ij} = A_{ji}$) y no pesada, es decir, $A_{ij} = 1$ si existe una conexión entre las neuronas i y j , y 0 en caso contrario.

Cabe señalar que el modelo puede escalarse sin pérdida de generalidad, estableciendo así los potenciales de reposo y umbral como $x^r = 0$ y $x^t = 1$. Además, el tiempo t , así como todas las demás variables y parámetros, pueden fijarse sin dimensiones.

5.1.1. Derivación de la Función Maestra de Estabilidad

Para derivar una Función Maestra de Estabilidad, nos centramos primero en el comportamiento de una sola neurona en función de los estímulos externos $\eta = \xi + I$, para estudiar la existencia y estabilidad de las soluciones estables del modelo. Para ello, primero recordamos que los dos puntos fijos del sistema de la Ec. (5.1) son:

$$x_{\pm}^* = \left(\frac{a+b}{2a} \right) \left(1 \pm \sqrt{1 - \frac{\eta}{\eta_C}} \right) \quad (5.3)$$

$$y_{\pm}^* = bx_{\pm}^*, \quad (5.4)$$

siendo (x_-^*, y_-^*) el punto fijo estable, (x_+^*, y_+^*) el punto fijo inestable. Estas dos soluciones existen solo cuando $\eta \leq \eta_C = (a+b)^2/4a$, siendo por tanto η_C el valor de los estímulos externos para el cual tiene lugar una bifurcación de tipo punto silla en la que los puntos fijos colisionan y se destruyen. De esta forma, está claro que, para poder estudiar la estabilidad del estado estacionario de un conjunto de neuronas acopladas, necesitamos una excitación externa media η menor que el umbral η_C . Por tanto, suponiendo que se cumple esta condición, podemos avanzar y derivar la MSF de un sistema en red de neuronas cuya columna vertebral de interacción viene dada por una matriz de adyacencia, \mathbf{A} .

Como es habitual en la derivación de la MSF de un sistema compuesto por unidades dinámicas acopladas [33, 85], comenzamos realizando un análisis de estabilidad lineal de la solución de interés que, en nuestro caso, es el punto fijo (x_-^*, y_-^*) . Teniendo en cuenta que todas las neuronas del sistema tienen estados idénticos, *i.e.* $(x_i^*, y_i^*) = (x_-^*, y_-^*) \forall i = 1, \dots, N$, exploraremos el comportamiento del sistema bajo perturbaciones suficientemente pequeñas. Así, vamos a suponer que el sistema está en el estado perturbado $(x_i, y_i) = (x_-^*, y_-^*) + (\epsilon_i^x, \epsilon_i^y)$, con $|\epsilon_i^x/x_-^*| \ll 1$ y $|\epsilon_i^y/y_-^*| \ll 1 \forall i = 1, \dots, N$.

Para obtener la evolución de las perturbaciones $(\epsilon_i^x, \epsilon_i^y)$ hacemos uso de una expansión de Taylor del sistema descrito en las Ecs. (5.1) y (5.2)

alrededor de la solución de punto fijo. Identificando las funciones que describen la dinámica local en la Ec. (5.1) como $f^x(x, y) = ax(x - 1) - y + \eta$ y $f^y(x, y) = bx - y$; y las que describen la dinámica de interacción como $g^x(x) = g\Theta(x - 1)$ y $g^y = 0$, llegamos a:

$$\begin{aligned}\dot{\epsilon}^x &= (a^{xx}\mathbf{I} + c^{xx}\mathbf{A}^T)\epsilon^x + a^{xy}\epsilon^y, \\ \dot{\epsilon}^y &= a^{yx}\epsilon^x + a^{yy}\epsilon^y,\end{aligned}\quad (5.5)$$

donde $a^{\alpha\beta}$ y $c^{\alpha\beta}$ para $\alpha, \beta = x, y$ se definen como:

$$a^{\alpha\beta} := \left. \frac{\partial f^\alpha}{\partial \beta} \right|_{(x_-^*, y_-^*)}, \quad c^{\alpha\beta} := \left. \frac{\partial g^\alpha}{\partial \beta} \right|_{(x_-^*, y_-^*)}. \quad (5.6)$$

Con las definiciones anteriores, la Ec. (5.5) puede escribirse de forma compacta como:

$$\dot{\epsilon}^\alpha = \sum_{\beta=x,y} (a^{\alpha\beta}\mathbf{I} + c^{\alpha\beta}\mathbf{A}^T)\epsilon^\beta. \quad (5.7)$$

Una vez obtenida de forma compacta la ecuación diferencial que rige la evolución de las perturbaciones, vamos a proceder a su solución. Suponiendo que la transpuesta de la matriz de adyacencia tiene N autovectores distintos, w_n , con valores propios, λ_n , $\forall n = 1, \dots, N$, podemos expandir el vector $\epsilon^\alpha(t)$ como una combinación lineal de los elementos de esta base con componentes $\chi^\alpha(t)$:

$$\epsilon^\alpha(t) = \mathbf{W}^T \chi^\alpha(t). \quad (5.8)$$

Así, en la nueva base, la Ec. (5.7) se lee:

$$\dot{\chi}^\alpha = \sum_{\beta=x,y} (a^{\alpha\beta}\mathbf{I} + c^{\alpha\beta}\mathbf{\Lambda})\chi^\beta. \quad (5.9)$$

Esta ecuación muestra que la dinámica de la red neuronal es (localmente) asintóticamente estable cerca del equilibrio (x_-^*, y_-^*) si y sólo si todas las partes reales de los valores propios de la matriz $\mathbf{M}(\lambda) = [a^{\alpha\beta} + \lambda c^{\alpha\beta}]$ son negativas, denotadas como $\text{Re}(\lambda_\pm) < 0 \ \forall n = 1, \dots, N$, y particularmente, la mayor. Así, sustituyendo las expresiones de $a^{\alpha\beta}$ y $c^{\alpha\beta}$ en \mathbf{M} , obtenemos la siguiente ecuación:

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} a(2x_-^* - 1) & -1 \\ b & -1 \end{pmatrix} + \lambda g \begin{pmatrix} \Gamma(x_-^*) & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (5.10)$$

donde:

$$\Gamma(x_-^*) = \left. \frac{d}{dx} \Theta(x - 1) \right|_{x_-^*}. \quad (5.11)$$

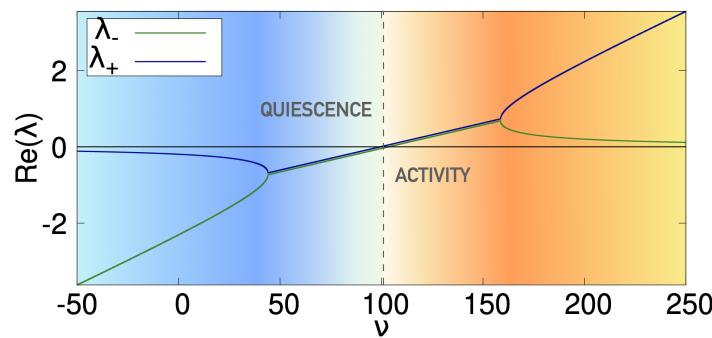


Figura 5.1: Evolución de los valores propios λ_{\pm} en función del acoplamiento efectivo ν para un ruido de entrada medio de $\eta = 2,0$. Las soluciones estables de la función maestra de estabilidad son $\text{Re}(\lambda_+) \geq \text{Re}(\lambda_-)$, y por tanto $\text{Re}(\lambda_+)$. El valor de ν_{MAX} corresponde a la intersección de $\text{Re}(\lambda) = 0$, que se muestra con la línea naranja. Cualquier otro valor de ν por encima de él hará que el sistema salga del estado de reposo estable y pase al estado activo.

Finalmente, introduciendo el acoplamiento efectivo, dado por $\nu := \lambda g$, y calculando los valores propios de \mathbf{M} obtenemos:

$$\begin{aligned}\lambda_{\pm} &= \frac{1}{2} \left[(Q - 1) \pm \sqrt{(Q + 1)^2 - 4b} \right], \\ Q &:= a(2x_-^* - 1) + \nu \Gamma(x_-^*).\end{aligned}\quad (5.12)$$

Observamos que el valor propio interesante es λ_+ , ya que $\text{Re}(\lambda_+) \geq \text{Re}(\lambda_-) \forall \nu$, y por tanto la función $\text{Re}(\lambda_+)(\nu)$ es nuestra MSF.

A partir de la Ec. (5.12) podemos analizar la forma de λ_{\pm} en función del acoplamiento efectivo ν . Como se muestra en la Fig. 5.1, existe un valor máximo del acoplamiento efectivo, ν_{MAX} , por encima del cual $\lambda_+ > 0$, de forma que el sistema pierde estabilidad y se vuelve activo. Teniendo en cuenta que $\lambda_+(\nu_{MAX}) = 0$, podemos obtener el umbral de acoplamiento efectivo como:

$$\nu_{MAX} = \lambda_{MAX} \cdot g_C = \frac{b - a(2x_-^* - 1)}{\Gamma(x_-^*)}. \quad (5.13)$$

Esta ecuación nos permite proporcionar la condición de estabilidad para una red de neuronas acopladas. En particular, dada una matriz de adyacencia

con valor propio máximo λ_{MAX} y considerando la estimación $\lambda_{MAX} \approx \frac{\langle k^2 \rangle}{\langle k \rangle}$ [122, 123], podemos derivar el valor crítico de la fuerza de acoplamiento g_C por encima del cual el sistema se vuelve activo como:

$$g_C = \frac{\langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle} \frac{b - a(2x_-^* - 1)}{\Gamma(x_-^*)}. \quad (5.14)$$

Es importante señalar que el valor de g_C sólo depende de los parámetros intrínsecos del modelo, a y b , del nivel medio de entradas que recibe cada nodo, η (que determina el punto fijo) y de la estructura de conectividad del sistema.

Por último, cabe mencionar que, a efectos analíticos, la función de acoplamiento $g(x)$ de la Ec. (5.2) debe ser continua y diferenciable. Por esta razón, aproximamos la función escalón Θ a $\Theta(x - 1) \approx \frac{1}{2} \{1 + \tanh[\gamma(x - 1)]\}$. Al hacerlo, se añade un nuevo parámetro, γ , al modelo. Este parámetro está relacionado con la inclinación de la función de acoplamiento, proporcionando una medida de cuánta influencia tiene una neurona sobre sus vecinas cuando su potencial de membrana está alrededor del umbral de activación. De esta forma, ajustando este parámetro, nuestro modelo puede ajustarse para que la corriente sináptica efectiva que reciben las neuronas sea la misma que cuando se implementan funciones de acoplamiento más complejas [63, 62]. Es importante señalar, sin embargo, que aunque haya que ajustar el valor de γ , éste es independiente de cualquier otro parámetro, estructural o dinámico, del modelo.

5.2. Estabilidad en redes aleatorias

Una vez que disponemos de una expresión compacta para el valor crítico de la fuerza de acoplamiento g_C en la Ec. (5.14), y antes de comprobar su validez en redes dinámicas realistas, podemos inspeccionar su comportamiento teórico en redes aleatorias. Para ello, consideramos el modelo ER [27, 28], introducido en el Cap. 2. Este modelo nos permite obtener expresiones analíticas tanto para $\langle k \rangle$ como para $\langle k^2 \rangle$, las dos métricas estructurales relevantes en la Ec. (5.14). En concreto, para una probabilidad de conexión fija p entre pares de nodos tenemos:

$$\begin{aligned} \langle k \rangle &= p(N - 1), \\ \langle k^2 \rangle &= p(N - 1)(p(N - 2) + 1). \end{aligned} \quad (5.15)$$

Así, insertando estas expresiones en la Ec. (5.14), tenemos que $g_C \sim \langle k \rangle^{-1}$.

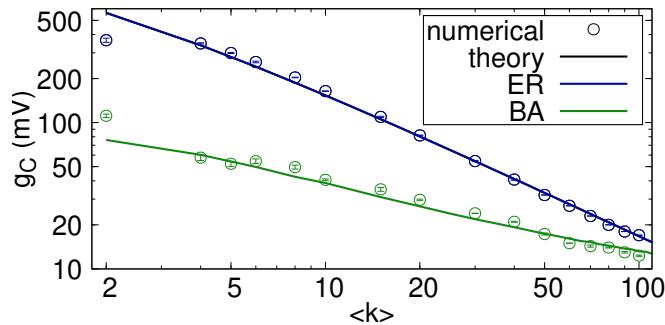


Figura 5.2: **Dependencia del acoplamiento crítico g_C de la conectividad media para redes ER y BA.** Los puntos corresponden a simulaciones numéricas de redes ER y BA de tamaño $N = 2000$ con un modelo de Izhikevich que incorpora la depresión mientras que las líneas continuas corresponden a las predicciones teóricas de g_C dadas por la Ec. (5.14). Las predicciones teóricas para ER y BA se han obtenido con $\gamma_{ER} = 4, 7$ y $\gamma_{BA} = 5, 1$ respectivamente. Las simulaciones numéricas se promediaron sobre $n = 25$ realizaciones de red. Las barras de error indican la desviación estándar.

Esta dependencia indica que las redes altamente conectadas requieren menores intensidades sinápticas para activarse; lo que es de esperar, ya que cuantos más vecinos tiene cada neurona, menos intensas deben ser las sinapsis para que la cantidad efectiva de estímulos induzca una actividad global coherente.

Para verificar esta dependencia, pasamos a determinar numéricamente el valor de g_C en cultivos *in silico*, cuyas redes de acoplos están construidas con el modelo ER. Con este fin, consideramos ahora un refinamiento del modelo de Izhikevich, logrando así que sea más preciso desde el punto de vista biológico. En particular, pretendemos incorporar la depresión sináptica, es decir, la disminución gradual de la eficiencia sináptica a medida que las neuronas generan y disparan pulsos; así como un decaimiento exponencial de la intensidad del pulso sináptico. Tal como se ha explicado en el Cap. 2, este refinamiento se introdujo con éxito en Refs. [57, 124] para imitar a las neuronas biológicas *in silico*. Mientras que las ecuaciones que describen la dinámica del *soma* son las mismas que las introducidas en Ec. (5.1), las que

capturan la dinámica de las sinapsis adoptan ahora la siguiente forma:

$$\begin{aligned} I_j(t) &= \sum_{i=1}^N \sum_{t_m < t} A_{ij} E_i(t, t_m), \\ E_i(t, t_m) &= g_A D_i(t_m) \exp\left(-\frac{t-t_m}{\tau_A}\right) \Theta(t - t_m), \\ \dot{D}_i &= \frac{1-D_i}{\tau_D} - (1-\beta) D_i \delta(t - t_m), \end{aligned} \quad (5.16)$$

donde recordamos que $E_i(t, t_m)$ es la corriente inducida por la i -ésima neurona en un tiempo t como resultado del pico generado en el tiempo t_m . Los parámetros g y τ_A corresponden a la fuerza y al tiempo de decaimiento de la corriente sináptica, respectivamente. $D_i(t)$ es el término de depresión que describe la eficacia de los terminales presinápticos de la neurona. Tiene un valor en reposo de 1 y se relaja exponencialmente con un tiempo de decaimiento de τ_D . Por último, β es un coeficiente relacionado con la pérdida de eficacia que se produce cada vez que se genera un impulso sináptico.

Este modelo detallado de Izhikevich puede explorarse numéricamente realizando simulaciones en redes sintéticas. En particular, podemos comprobar la validez del valor crítico de la fuerza de acoplamiento g_C derivado por el MSF, Ec. (5.14), comparándolo con los resultados numéricos obtenidos para g_C en el modelo avanzado de Izhikevich descrito anteriormente. Para ello consideramos dos de los modelos más paradigmáticos de redes de acoplamiento, los grafos Erdős-Rényi (ER) [27, 28] y las redes sin escala Barabási-Albert (BA) [30], y calculamos los valores teóricos y numéricos de g_C al cambiar la conectividad media $\langle k \rangle$ en ambos modelos.

Como se muestra en la Fig. 5.2, a pesar de las aproximaciones realizadas al modelo de Izhikevich para derivar la MSF (y g_C), la integración numérica (círculos abiertos) del modelo refinado sigue la misma tendencia teórica predicha por la MSF, señalando así que la depresión no juega un papel importante en la activación de una red neuronal. Además, la tendencia $g_C \sim \langle k \rangle^{-1}$ observada en la Fig. 5.2 para redes homogéneas puede recuperarse fácilmente a partir de la Ec. (5.14) considerando que para gráficos ER $\langle k^2 \rangle = \langle k \rangle(1 + \langle k \rangle)$.

Cabe destacar que el parámetro γ utilizado para obtener las predicciones teóricas no depende de $\langle k \rangle$, es decir, es el mismo para todo el conjunto de grafos generados por cada modelo. Además, los valores resultantes tras la calibración con los resultados numéricos son bastante similares para ambos modelos, siendo $\gamma_{ER} = 4,7$ y $\gamma_{BA} = 5,1$.

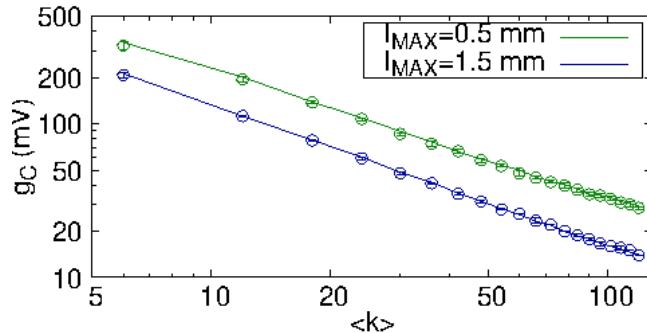


Figura 5.3: **Dependencia de g_C en $\langle k \rangle$ en redes espaciales.** Los gráficos muestran una comparación entre las soluciones numéricas de las redes espaciales (puntos) y la predicción teórica $g_C \sim \langle k \rangle$ (líneas) para dos longitudes axonales máximas diferentes, $l_{MAX} = 0,5 \text{ mm}$ y $1,5 \text{ mm}$. Los valores de g_C se promedian sobre $n = 25$ realizaciones de red para el mismo $\langle k \rangle$. Las predicciones teóricas se han evaluado calculando el valor propio máximo medio de las redes e introduciéndolo en la Ec. (5.14) con $\gamma = 5,5$.

5.3. Estabilidad en redes biológicamente realistas

Hasta ahora, hemos explorado la dependencia del acoplamiento crítico g_C de la conectividad en topologías sintéticas simples, donde el primer y segundo momentos de la distribución de grados están esencialmente vinculados a la probabilidad de que dos neuronas cualesquiera de la red se conecten. Sin embargo, puesto que el modelo de Izhikevich se aplica principalmente para describir el comportamiento dinámico de neuronas biológicamente realistas, también es importante estudiar la exactitud de nuestras predicciones teóricas cuando la distribución de la conectividad incorpora rasgos biológicos, en particular su carácter espacial, las anisotropías y la conectividad dependiente de la distancia.

Para lograr esta conectividad biológicamente realista, implementamos el modelo estructural desarrollado en [57, 124] y explicado en el Cap. 2. Las propiedades topológicas de las redes creadas siguiendo este modelo vienen determinadas por los valores de la probabilidad de conexión α , (y, por tanto, $\langle k \rangle$), la longitud máxima permitida para los axones, l_{MAX} , y el grado de agregación del cultivo, Λ . Además, sustituyendo las expresiones de $\langle k \rangle$ y $\langle k^2 \rangle$ en la Ec. (5.14), podemos obtener la misma dependencia $g_C \sim \langle k \rangle^{-1}$

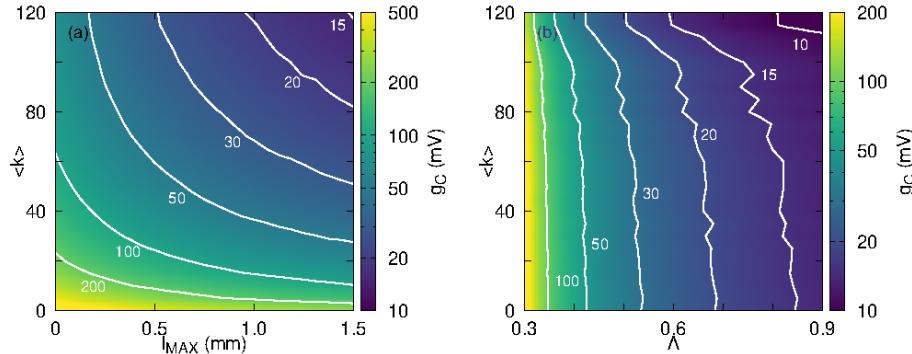


Figura 5.4: **Mapa de colores del acoplamiento crítico g_C en función del grado medio de la red neuronal, $\langle k \rangle$, las longitudes axonales máximas ℓ_{MAX} , y el coeficiente de agregación, Λ .** En el panel (a) fijamos $\Lambda \approx 0,6$ y mostramos $g_C(\ell_{MAX}, \langle k \rangle)$; mientras que en el panel (b) fijamos $\ell_{MAX} = 1,5$ mm y mostramos $g_C(\Lambda, \langle k \rangle)$. En ambos paneles las curvas blancas corresponden a curvas de nivel para un valor fijo de g_C . En general, g_C aumenta a medida que $\langle k \rangle$, Λ y ℓ_{MAX} disminuyen. Para estos dos paneles se utilizó un valor de $\gamma = 5,5$.

observada para las redes ER. Esta similitud puede entenderse teniendo en cuenta que la distribución de grados de nuestras redes biológicamente realistas es similar a la de una red construida mediante el modelo ER, aunque más ancha y con colas más largas [124].

Al igual que en el apartado anterior, comparamos ahora los valores numéricos obtenidos para g_C con sus predicciones teóricas. Para ello, fijamos el grado de agregación en $\Lambda \approx 0,6$, que es un valor típico de las redes neuronales *in vitro* [64], y consideramos dos longitudes axonales, $\ell_{MAX} = 0,5$ y $1,5$ mm. A continuación, generamos redes neuronales para una amplia gama de valores de $\langle k \rangle$. La comparación se muestra en la Fig. 5.3. Los valores obtenidos numéricamente mantienen la dependencia $g_C \sim \langle k \rangle^{-1}$ y concuerdan bastante bien con las predicciones de la Ec. (5.14) para el modelo ER. Como se ha dicho antes, argumentamos que esta similitud se debe a las distribuciones de grado similares de los modelos espacial y ER.

Por último, dados los valores similares de g_C proporcionados por las simulaciones numéricas y la Ec. (5.14), a continuación exploramos con más

detalle la dependencia de g_C con diferentes parámetros de la red mediante la Ec. (5.14). Así, estudiamos la dependencia de g_C con $\langle k \rangle$, Λ y ℓ_{MAX} , cuando Λ se fijó en 0,6 (Fig. 5.4(a)) o cuando ℓ_{MAX} se fijó en 1,5 mm (Fig. 5.4(b)). En general, observamos que g_C disminuye a medida que $\langle k \rangle$, Λ y ℓ_{MAX} crecen. Esto se debe al hecho de que un aumento en $\langle k \rangle$ o ℓ_{MAX} conduce a un mayor número de conexiones de una neurona dada a sus vecinos. Así, la cantidad efectiva de entradas externas hacia una pequeña región de la red podría ser suficiente para activarla, incluso si la fuerza individual de cada pulso sináptico es relativamente baja. Para el caso de Λ creciente sigue siendo válido el mismo argumento, ya que las neuronas fuertemente agrupadas forman por sí mismas agrupaciones de alta conectividad.

5.4. Discusión

En este capítulo, nos hemos propuesto desvelar las leyes que rigen la activación de las redes neuronales, estudiando el papel de la conectividad, las conexiones de largo alcance y el grado de agregación. Nuestro enfoque ha consistido en describir la dinámica de la red utilizando el modelo de Izhikevich y derivar la Función Maestra de Estabilidad (MSF) del sistema en torno al punto fijo estable correspondiente a una neurona inactiva. De esta forma, es posible derivar el valor máximo del acoplamiento entre neuronas, g_C , que permite la estabilidad del estado de reposo o, en otras palabras, el acoplamiento mínimo necesario para que la red se active, dependiendo únicamente de los parámetros del modelo dinámico y de las propiedades topológicas de la disposición de las conexiones entre neuronas.

Nuestros resultados muestran que la MSF para una versión simple del modelo de Izhikevich puede predecir con exactitud el acoplamiento crítico. Esto demuestra la capacidad de este formalismo propuesto para capturar la interacción entre topología y dinámica tanto en construcciones simples (tipo ER) como biológicamente realistas, siempre que la conectividad sea lo suficientemente grande como para que la componente gigante de la red esté completamente formada. Basándonos en estos resultados, hemos utilizado la Ec. (5.14) para explorar el comportamiento de las redes neuronales para diferentes parámetros estructurales. En concreto, hemos estudiado la dinámica de un modelo biológicamente realista para un rango de valores en conectividad, longitud de axones y grado de agregación. Nuestros resultados muestran que se necesitan valores más bajos de acople sináptico para tener una red activa a medida que aumentan la conectividad, la distancia de conexión y el grado de agregación.

En conclusión, el trabajo de este capítulo proporciona una visión de los principios que rigen la activación de las redes neuronales y destaca la importancia de considerar tanto los parámetros intrínsecos del modelo como las propiedades topológicas de la disposición de las conexiones en la red. El formalismo propuesto, basado en la MSF para el modelo de Izhikevich, permite realizar predicciones precisas del acoplamiento crítico tanto en estructuras sintéticas como realistas, lo que lo convierte en una herramienta útil para explorar el comportamiento de cultivos neuronales experimentales bajo diferentes condiciones estructurales. Además, nuestros resultados allanan el camino para la comprensión de estructuras de interacción más complejas [56, 125] así como para el diseño de arquitecturas con comportamientos dinámicos potencialmente nuevos.

Capítulo 6

Iniciación de pulsos

En el capítulo anterior hemos estudiado cómo la interacción entre la estructura de acoplos de un cultivo de neuronas y su dinámica individual pueden dar lugar a la emergencia de actividad coherente global. En particular, nos hemos centrado en la predicción del valor de la fuerza de acople crítica, basándonos en el formalismo de la Función Maestra de Estabilidad; así como en estudiar su dependencia con parámetros estructurales como la longitud de las conexiones, la conectividad y el grado de agregación del cultivo.

Continuando con esta línea de pensamiento, en este capítulo vamos a tratar de profundizar en la iniciación de actividad colectiva en cultivos de neuronas. Así, proponemos un modelo que describe la generación de coherencia explorando teórica y numéricamente la capacidad del ruido y las correlaciones de la red de acoplos para amplificar un núcleo crítico del sistema y desencadenar una avalancha; centrandonos principalmente en el modelado de fenómenos de estallido en circuitos neuronales

De esta forma, el capitulo está organizado en dos partes. Primero, vamos a desarrollar el modelo teórico con intención de capturar los mecanismos por los que se generan los pulsos (sin entrar en las leyes que rigen su propagación). Tras esto, pasaremos a verificar el modelo comparando los resultados obtenidos con simulaciones de cultivos *in silico* donde se implementen modelos, tanto estructurales como dinámicos, de cultivos de neuronas biológicas más realistas.

6.1. Marco teórico

El marco de “focalización del ruido” se basa en el concepto de que las activaciones neuronales aleatorias se ven amplificadas tanto por las correlaciones métricas como por el ruido [57]. Las correlaciones métricas son características topológicas que surgen de la disposición espacial de las neuronas y la longitud finita de los axones y las dendritas. Estas características influyen en la conectividad local y altos coeficientes de agrupamiento, ya que las neuronas físicamente cercanas tienen más probabilidades de conectarse, y promueven la existencia de bucles de alimentación hacia delante y hacia atrás [57, 126, 127]. El ruido, por otra parte, se origina tanto en las fluctuaciones del potencial de membrana como en la liberación espontánea de neurotransmisores en las terminaciones sinápticas de las neuronas presinápticas [57].

La amplificación de la actividad se basa en la naturaleza no lineal e integradora de las neuronas. En el marco de la “focalización en el ruido”, esta característica central se formula como la necesidad de quórum, es decir, la llegada de un número suficiente de entradas a la membrana para que supere el umbral y se active. Como se esboza en la Fig. 6.1(a), una neurona se activa siempre que recibe al menos m_0 entradas de sus vecinas en una ventana de tiempo de $\Delta t = 20$ ms [128, 45, 46, 47]. Típicamente, $m_0 \simeq 13$ en cultivos neuronales [45, 46]. La existencia de bucles y actividad recurrente, promovida por correlaciones métricas [Fig. 6.1(b)], eleva la actividad global vecina y conduce a una mayor cascada de activaciones neuronales. Del mismo modo, el ruido añade nuevas activaciones al tren de espigas que convergen en una neurona [Fig. 6.1(c)], aumentando sustancialmente su probabilidad de disparo [Fig. 6.1(d)].

Ambos mecanismos de amplificación, como los delineados por Orlandi *et al.* [57], bastan para activar un “núcleo” pequeño pero crítico de la red de típicamente $r_c \simeq 300$ μm de radio y que contiene alrededor de $N_c \sim 85$ neuronas [57]. [Fig. 6.1(e)]. Un núcleo debe entenderse como cualquier conjunto de neuronas lo suficientemente grande como para generar de forma independiente una avalancha de actividad (una cascada de activaciones neuronales concatenadas) y encender toda la red, dando forma a un estallido de actividad o evento extremo. Por lo tanto, pueden existir múltiples núcleos en grandes redes que contienen miles de neuronas [Fig. 6.1(f)], aumentando así la probabilidad de que se produzca un estallido. Una vez que se inicia un estallido, su propagación espaciotemporal depende de los detalles de conectividad del circuito neuronal, desde rápidos frentes circulares en redes homogéneas hasta intrincadas ondas en circuitos heterogéneos o diseñados [129].

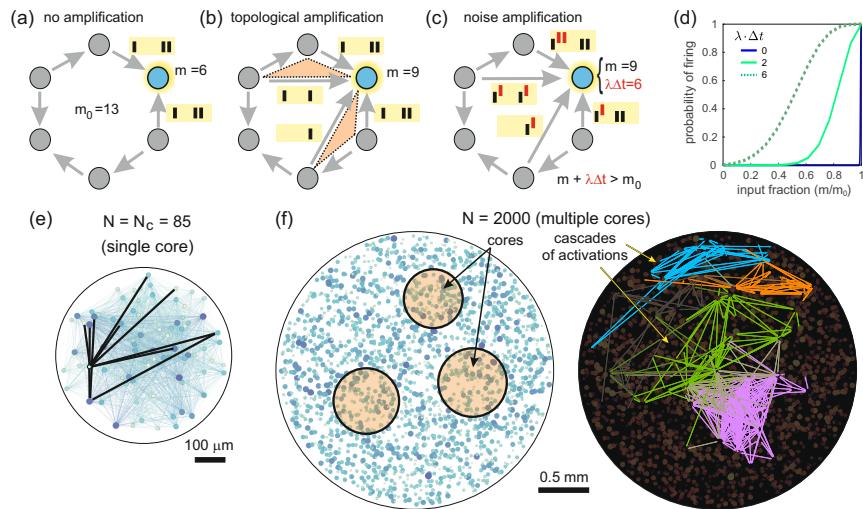


Figura 6.1: Mecanismos de amplificación dinámica y concepto de “núcleo”. (a) En ausencia de amplificación, una neurona diana (azul) necesita $m_0 \simeq 13$ entradas (barras negras) en $\Delta t \simeq 20$ ms (recuadro amarillo) para activarse. (b) La amplificación topológica derivada de los bucles de la red (naranja) aumenta el número de entradas en la neurona, facilitando el quórum. (c) La presencia de ruido (barras rojas) aumenta aún más el número efectivo de entradas en la neurona objetivo, que ahora satisface la condición de quórum. (d) Probabilidad de disparo neuronal en función de m/m_0 para diferentes intensidades de ruido $\lambda \cdot \Delta t$, mostrando el aumento sustancial de la probabilidad de disparo incluso para una amplificación débil del ruido. Aquí λ es la frecuencia media de las entradas generadas por el ruido sináptico. (e) Realización numérica de una red neuronal para ilustrar el concepto de “núcleo”, que es el conjunto mínimo de neuronas (normalmente $N = N_C \simeq 85$) en una red capaz de generar una ráfaga. Los puntos y las líneas de color son neuronas y conexiones, respectivamente. El diámetro de las neuronas y la intensidad del color son proporcionales a su conectividad. Las líneas negras muestran una cascada de activaciones (avalancha), aunque no lo suficientemente fuerte como para generar un estallido. (f) Izquierda, Realización numérica de una red con $N = 2000$ neuronas, mostrando tres núcleos representativos de radio $r_c = 300$ μm . Las conexiones se omiten para mayor claridad. Derecha: Ejemplos de avalanchas en la red. Los colores representan acontecimientos espaciotemporales independientes..

6.2. Desarrollo teórico

Para nuestro desarrollo teórico consideraremos una red neuronal constituida únicamente por neuronas excitadoras, lo que nos permite obtener soluciones analíticas. El impacto de la inhibición en el modelo se discute más adelante. También consideraremos que, una vez que una neurona dada ha satisfecho la condición de quórum de m_0 entradas totales en $\Delta t = 20$ ms, se activará y pasará la señal a sus vecinas en la siguiente ventana temporal de $\delta t \sim 2 - 3$ ms. Este retardo captura los procesos biofísicos asociados con los potenciales de acción y la generación de corrientes postsinápticas, y es importante para derivar escalas de tiempo realistas para la iniciación del estallido. La tabla 6.1 resume los parámetros utilizados en el modelo y sus predicciones.

6.2.1. Probabilidad de disparo

La probabilidad de disparo de una neurona cuando el número de entradas está por debajo de las necesarias para activarse (probabilidad sub-quórum de disparo) se modela como un proceso de disparo de Poisson en el potencial de membrana, con una frecuencia media espontánea de ruido de disparo λ , en una ventana de tiempo Δt , y donde m entradas positivas de las neuronas activas vecinas contribuirían como disparos únicos no ruidosos [57, 130]. Biológicamente, el ruido de disparo anterior corresponde a corrientes post-sinápticas excitatorias espontáneas (mEPSC), también llamadas *minis*.

La probabilidad $q \equiv p(\uparrow | m, m_0, \lambda\Delta t)$ de que una neurona se active (\uparrow), con m entradas de vecinos en una ventana temporal Δt y un quórum m_0 , es por tanto la probabilidad de recibir espontáneamente $m_0 - m$ (o más) entradas de disparos de ruido total, con una media de $\lambda\Delta t$. Esto puede expresarse como

$$q = e^{-\lambda\Delta t} \sum_{i=m_0-m}^{\infty} \frac{(\lambda\Delta t)^i}{i!} = 1 - \mathcal{P}(m_0 - m, \lambda\Delta t), \quad (6.1)$$

donde \mathcal{P} es la función Γ regularizada, m_0 es la demanda total de entradas para el quórum, y m es el número efectivo de entradas de vecinos activos en la ventana de tiempo Δt .

El proceso de disparo de Poisson puede aproximarse mediante un proceso de disparo de distribución normal con media $\lambda\Delta t + 1/2$ y desviación típica $\sqrt{\lambda\Delta t}$. La Ec. (6.1) puede entonces escribirse de forma compacta como:

Notation	Numerical value	Description
BA/IA	—	Avalancha de fondo/Ignición (Background/Ignition avalanche)
N	$\sim 5 \cdot 10^4$ neuronas	Número total de neuronas
N_c	≈ 85 neuronas	Número total de neuronas en un subconjunto crítico
r_c	$\sim 300 \mu\text{m}$	Radio de un subconjunto crítico
$k \equiv k_{N_c}^{in}$	$\sim 30\text{--}40$ neuronas	Conectividad media intra- N_c
Δt	20 ms	ventana de tiempo de los <i>inputs</i>
δt	2–3 ms	Escala de tiempo de las avalanchas
τ_{refrac}	~ 10 s	Tiempo de recuperación del cultivo
ω_0	~ 0.1 Hz/neurona	Ratio de activación espontánea
λ	≈ 300 Hz/neuron	Ratio de ruido de disparo
m_0	13	Demanda inicial de <i>inputs</i>
n	—	Neuronas activas en N_c y Δt
m	—	<i>Inputs</i> procedentes de vecinas activas
μ_{shot}	≈ 7.5	$\langle \min(m) \rangle$ para disparar
σ_{shot}	≈ 2.2	Std de $\min(m)$ para disparar
μ_{hyp}	(depends on n)	$\langle m \rangle$ en N_c y Δt
σ_{hyp}	(depends on n)	Std de m en N_c y Δt
Δn	(depends on n)	Promedio del incremento de n en el siguiente paso
$\sigma_{\Delta n}$	(depends on n)	Std del incremento de n en el siguiente paso
n_{th}	4.7 ± 1.0	Umbral en n para BA/IA
$p_{sub-burst}^{\Delta t}$	$\approx 3 \cdot 10^{-6}$	Prob. de activación de N_c en Δt
$p_{burst}^{\Delta t}$	$\approx 1.7 \cdot 10^{-3}$	Prob. de que haya un <i>burst</i> en Δt
$\langle IBI \rangle$	~ 21 s	Intervalo medio entre estallidos (<i>Inter burst interval</i> , IBI)
ν_{burst}	$\sim 4.7 \cdot 10^{-2}$	Frecuencia de <i>bursting</i> en el cultivo

Cuadro 6.1: Valores de los parámetros usados en el modelo. Los últimos cinco corresponden a promedios predichos por el modelo.

$$q \simeq 1 - \Phi \left(\frac{(m_0 - m) - (\lambda \Delta t + 1/2)}{\sqrt{\lambda \Delta t}} \right), \quad (6.2)$$

donde Φ es la función de distribución acumulativa normal estándar. Introduciendo $\mu_{shot} \equiv m_0 - (\lambda \Delta t + 1/2)$ y $\sigma_{shot} \equiv \sqrt{\lambda \Delta t}$, obtenemos:

$$q = \Phi\left(\frac{m - \mu_{shot}}{\sigma_{shot}}\right), \quad (6.3)$$

que describe la probabilidad de que una neurona se dispare en el siguiente paso temporal δt al recibir entradas de m vecinos activos dentro de la ventana temporal anterior Δt .

6.2.2. Entradas activas de una sola neurona dentro del núcleo

Las ráfagas se inician como resultado de la amplificación topológica del ruido y la actividad neuronal, que enciende un subconjunto crítico de neuronas de tamaño N_c . Topológicamente, N_c puede aproximarse como un grafo aleatorio, ya que su diámetro característico $2r_c = 600 \mu\text{m}$ es más corto que la longitud axonal media $\langle \ell \rangle \simeq 1 \text{ mm}$ [127].

Denominamos *avalancha* a cualquier cascada de actividad que involucre neuronas conectadas, y con menos de 50 ms de diferencia de tiempo entre activaciones. Tiempos mayores indican el comienzo de una nueva avalancha. Esta definición suele denominarse *avalancha causal*, en el sentido de que no basta con que dos neuronas cualesquiera se activen dentro del mismo intervalo de tiempo, sino que una tiene que impulsar a la otra a través de una conexión existente. Ejemplos ilustrativos de avalanchas causales se muestran en las Figs. 6.1(e)-(f).

Denotamos por n el conjunto de neuronas espontáneamente activas en N_c en una ventana temporal inicial $\Delta t = 20 \text{ ms}$. Se producirá un estallido siempre que el mecanismo de amplificación de la actividad lleve a $n \simeq N_c$ en la red central. Así, inicialmente hay una población de $N_c - n$ neuronas que están inactivas en la primera ventana de tiempo Δt .

Para una neurona dada, su probabilidad de activarse vendrá determinada por la probabilidad $r \equiv p(m | n, k, N_c)$ de recibir m entradas de n vecinos activos entre todos los $N_c - 1$ vecinos posibles del núcleo con conectividad media k . Si la conectividad de entrada se fija para todas las neuronas de la red central como $k \equiv k_{N_c}^{in}$, el número total de combinaciones posibles de m entradas activas viene dado entonces por:

$$\binom{N_c - 1 - n}{k - m}. \quad (6.4)$$

Puesto que las neuronas son distinguibles, hay que tener en cuenta todas las combinaciones posibles de m elementos sobre n , es decir, $\binom{n}{m}$, para cada combinación en Ec. (6.4). La función de distribución de probabilidad normalizada final r es la siguiente:

$$r = \frac{\binom{n}{m} \binom{N_c-1-n}{k-m}}{\binom{N_c-1}{k}}. \quad (6.5)$$

Esta ecuación puede identificarse con la distribución hipergeométrica, donde el número de aciertos corresponde a m , en k extracciones sin reemplazo, de una población de $N_c - 1$ que contiene n objetos con la característica deseada. Esto facilita una exploración analítica de la Ec. (6.5) aproximando la función hipergeométrica a una normal con media μ_{hyp} y desviación típica σ_{hyp} dadas por:

$$\mu_{hyp} = n \frac{k}{N_c - 1}, \quad \sigma_{hyp} = \sqrt{\frac{nk}{N_c - 2} \left(1 - \frac{n}{N_c - 1}\right) \left(1 - \frac{k}{N_c - 1}\right)}. \quad (6.6)$$

La distribución r es entonces:

$$r = \frac{1}{\sigma_{hyp}} \varphi \left(\frac{m - \mu_{hyp}}{\sigma_{hyp}} \right), \quad (6.7)$$

donde $\varphi(x)$ es la función de densidad normal estándar con media 0 y desviación estándar 1.

6.2.3. Probabilidad de activación

Hasta este punto hemos, se han introducido dos ingredientes centrales. Por un lado, la Ec. (6.3) caracteriza la probabilidad de activación de una neurona arbitraria e inactiva cuando m de sus vecinas de entrada están activas en una ventana temporal de $\Delta t = 20$ ms. Por otro lado, la Ec. (6.7) describe la probabilidad de que una neurona esté conectada a m vecinas de entrada activas cuando existen n neuronas activas en un núcleo N_c con conectividad media k . Combinar ambas probabilidades permite determinar la probabilidad de activación de una neurona arbitraria e inactiva, $p \equiv p(\uparrow | m_0, \lambda \Delta t, n, k, N_c)$, que depende directamente del número inicial de neuronas activas n en el subconjunto N_c . Esto puede expresarse como las correlaciones dinámicas medias marginales sobre m , es decir:

$$p = \sum_{m=0}^n q \cdot r, \quad (6.8)$$

lo que, a partir de las Ecs. (6.3) y (6.7), puede aproximarse a:

$$p \simeq \int_{1/2}^{n+1/2} \Phi \left(\frac{m - \mu_{shot}}{\sigma_{shot}} \right) \cdot \varphi \left(\frac{m - \mu_{hyp}}{\sigma_{hyp}} \right) / \sigma_{hyp} \cdot dm. \quad (6.9)$$

Redefiniendo $x := \frac{m - \mu_{hyp}}{\sigma_{hyp}}$, y $dx := \frac{dm}{\sigma_{hyp}}$, obtenemos:

$$p \simeq \int_{\frac{1/2 - \mu_{hyp}}{\sigma_{hyp}}}^{\frac{1/2 + n - \mu_{hyp}}{\sigma_{hyp}}} \Phi(a + b \cdot x) \cdot \varphi(x) \cdot dx, \quad (6.10)$$

donde $a := \frac{\mu_{hyp} - \mu_{shot}}{\sigma_{shot}}$ y $b := \frac{\sigma_{hyp}}{\sigma_{shot}}$.

El argumento de la última integral es similar a una gaussiana cuya área principal cae dentro de los límites de integración, en particular para $n \geq 2$. Por lo tanto, podemos aproximar los límites integral superior e inferior de la Ec. (6.10) por $+\infty$ y $-\infty$ respectivamente. Así, resolviendo la integral, obtenemos:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \Phi(a + b \cdot x) \cdot \varphi(x) \cdot dx = \Phi\left(\frac{a}{\sqrt{1+b^2}}\right), \quad (6.11)$$

por lo que la probabilidad de activación de una neurona queda como:

$$p \simeq \Phi\left(\frac{\mu_{hyp}(n) - \mu_{shot}}{\sqrt{\sigma_{hyp}(n)^2 + \sigma_{shot}^2}}\right) = \Phi\left(\frac{n \cdot \frac{k}{N_c-1} - [m_0 - (\lambda\Delta t + 1/2)]}{\sqrt{\frac{n(1 - \frac{n}{N_c-1}) \cdot k(1 - \frac{k}{N_c-1})}{N_c-2} + \lambda\Delta t}}\right). \quad (6.12)$$

Esta ecuación establece la probabilidad de que el número de entradas de una neurona arbitraria sea mayor o igual al que necesita para alcanzar el umbral m_0 , teniendo ya en cuenta el ruido de disparo y la actividad de la red. Por lo tanto, la Ec. (6.12) captura la probabilidad de activación de una neurona dentro de N_c en una ventana de tiempo de $\delta t = 2 - 3$ ms siempre que n neuronas se hayan activado en la ventana anterior de $\Delta t = 20$ ms.

6.2.4. Ecuación diferencial dinámica para el núcleo

Para completar la descripción de la dinámica del núcleo N_c se requiere una evaluación de la tasa de inactivación de las neuronas. Observamos que una ventana temporal móvil Δt perdería gradualmente (o atenuaría) la contribución de las activaciones más antiguas a una tasa inicial media de $n/\Delta t$. Así, como nuestro paso temporal se fija en $\delta t = 2 - 3$ ms debido a la duración temporal de los potenciales de acción, el número de activaciones cuyo efecto se pierde en el siguiente paso temporal es, en promedio, $\Delta n^- = \delta t \cdot n/\Delta t$.

Utilizando la Ec. (6.12), y observando que el número disponible de neuronas para activar es $N_c - n$, el número de neuronas inactivas que en promedio se activarían en el siguiente paso temporal es $\Delta n^+ = p(n) \cdot (N_c - n)$. Tanto

la tasa de activación como la de inactivación siguen distribuciones de Poisson. La evolución de n se rige entonces por la diferencia de dos variables con distribución de Poisson, cuya distribución resultante es la distribución de Skellam, con media $\Delta n^+ - \Delta n^-$ y desviación estándar $\sqrt{\Delta n^+ + \Delta n^-}$. Por lo tanto, la ecuación para la evolución a tiempo discreto ($t, t+\delta t, t+2\delta t, \dots$) del número de neuronas activas n en un núcleo de tamaño N_c se puede escribir como:

$$n_{t+\delta t} = n_t + p(n_t) \cdot (N_c - n_t) - \frac{\delta t}{\Delta t} \cdot n_t, \quad (6.13)$$

que, escribiendo de forma explícita $p(n_t)$, queda:

$$\Delta n = \Phi \left(\frac{n \cdot \frac{k}{N_c-1} - [m_0 - (\lambda \Delta t + 1/2)]}{\sqrt{\frac{n(1-\frac{n}{N_c-1}) \cdot k(1-\frac{k}{N_c-1})}{N_c-2} + \lambda \Delta t}} \right) \cdot (N_c - n) - \frac{\delta t}{\Delta t} \cdot n, \quad (6.14)$$

donde $\Delta n \equiv n_{t+\delta t} - n_t$ es la diferencia finita hacia adelante de n en el tiempo t , y donde eliminamos el subíndice t por claridad.

6.2.5. Umbral para las avalanchas de ignición

La ecuación (6.14) describe la capacidad de n neuronas inicialmente activas para amplificar la actividad y encender el núcleo N_c . Un conjunto inicial n demasiado pequeño daría lugar a avalanchas que se extinguirían (“avalanchas de fondo”, BA) salvo por la actividad espontánea, mientras que un valor de n suficientemente grande garantizaría la amplificación suficiente para que todo el núcleo se encendiera e iniciara un estallido (“avalanchas de ignición”, IA). El valor umbral n_{th} que separa la BA de la IA puede considerarse un punto de equilibrio inestable, en el sentido de que cualquier perturbación en n arrastraría al sistema hacia la BA o la IA.

La Fig. 6.2(a) muestra una realización numérica representativa de la Ec. (6.14) con valores de parámetros biológicamente plausibles que proporcionan $n_{th} \simeq 5$, como se describe más adelante. Los valores positivos para el incremento de n en el siguiente paso, Δn , indican un crecimiento en la actividad de la red, mientras que los valores negativos representan una disminución en las activaciones neuronales. Un incremento cero indica un estado de equilibrio del sistema. Un ejemplo del proceso dinámico se muestra como un gráfico de telaraña en la Fig. 6.2(b). Una avalancha de fondo (rojo) desaparece rápidamente a $n \simeq 4$, mientras que una avalancha de ignición (verde) sigue creciendo hasta que abarca todo el núcleo. El perfil escalonado de las

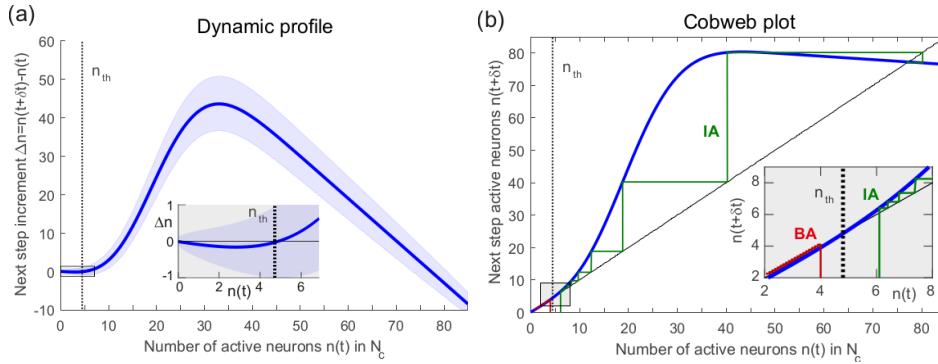


Figura 6.2: **Proceso de amplificación dinámica de avalanchas.** (a) La línea azul gruesa representa el incremento del número de neuronas activas Δn en el siguiente paso temporal $t + \delta t$ en función del número de neuronas activas n en el paso temporal actual t . El sombreado azul proporciona los límites superior e inferior de la distribución de Skellam. Recuadro: detalle del vecindario alrededor del valor umbral n_{th} (línea negra discontinua) que separa BA de IA. (b) Diagrama de Cobweb que ilustra la cascada de actividad neuronal dentro del núcleo N_c , con trayectorias de ejemplo para un BA (rojo) y un IA (verde). *Inset:* Detalle de la evolución dinámica en las proximidades de la región umbral.

AI indica que el número de neuronas nuevas que participan en el proceso de avalancha crece rápidamente a medida que avanza la amplificación.

El proceso de amplificación puede considerarse como un potencial en el contexto de la mecánica clásica. Lo denominamos ‘potencial de incremento’ y se calcula numéricamente como $-\int_0^n \Delta n \cdot dn$. Como se muestra en la Fig. 6.3, y de forma similar a la mecánica clásica, un mínimo en el potencial representa un estado estable, mientras que un valor máximo indica un equilibrio inestable. Cuando no hay actividad de estallido, los subconjuntos críticos N_c habitan en la región estable más a la izquierda de BA. En algún momento, la amplificación dinámica y topológica del ruido aumenta la actividad de la red más allá del equilibrio inestable, forzando un IA y arrastrando el sistema a un régimen de ráfagas “estable”.

La evaluación del valor umbral n_{th} introducido anteriormente se llevó a cabo determinando aquellos estados que compensaban las activaciones medias y las atenuaciones medias, es decir, estados de tasa media cero o de derivada cero. Así, a partir de la Ec. (6.14), los estados de equilibrio de n son soluciones de la ecuación

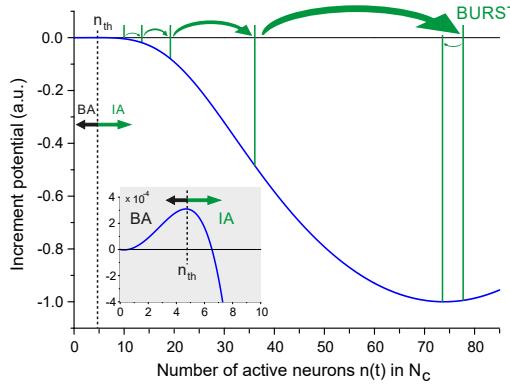


Figura 6.3: **Potencial incremental.** La línea azul muestra $-\int_0^n \Delta n \cdot dn$ derivada numéricamente de los datos de la Fig. 6.2. La línea negra discontinua vertical muestra el valor umbral n_{th} que separa BA e IA. Las líneas y flechas verdes son la evolución dinámica del sistema para el IA de la Fig. 6.2. *Inset:* punto de equilibrio inestable en torno a n_{th} .

$$p(n) \cdot (N_c - n) - \frac{n}{\Delta t} \delta t = 0, \quad (6.15)$$

y utilizando $N_c \sim 85$ neuronas, $k \sim 30$ neuronas de entrada sobre N_c , $m_0 \simeq 13$ y $\delta t = 3$ ms, se puede determinar una familia de soluciones de equilibrio, n_{eq} , obteniendo $n_{eq} = 0.28, 4.69, 73.9$ neuronas activas. La primera solución es estable y corresponde a la actividad de fondo. La tercera solución también es estable y está relacionada con los picos de actividad, es decir, con la presencia de una fuerte actividad en la red. La segunda solución es inestable y corresponde a nuestra solución de interés, es decir, el umbral n_{th} que separa BA de IA.

Es importante señalar que la tercera solución es cinéticamente estable, lo que significa que existe en la medida en que la red es capaz de mantener altos niveles de actividad. Desde una perspectiva biofísica, este escenario sólo es válido en escalas de tiempo cortas, ya que la actividad sostenida conduce finalmente al agotamiento de los neurotransmisores y a un periodo refractario de inactividad. Para simplificar, y dado que este capítulo se centra en el inicio y no en la propagación de la actividad de ráfagas, el modelo teórico no tiene en cuenta este mecanismo de depresión a corto plazo. También observamos que el pico de actividad de estallido no abarca el núcleo N_c aislado, sino también las regiones vecinas, y que los altos niveles de actividad pueden desencadenar un estallido en los núcleos circundantes. Estas interacciones dinámicas multi-núcleo van más allá del alcance de este trabajo y ya fueron tratadas por Orlandi *et al.* [57].

Una estimación de la incertidumbre asociada a la solución de nuestro interés, $n_{th} \equiv n_{eq} \simeq 4.7$, puede llevarse a cabo utilizando la desviación típica de Skellam, que proporciona $\sigma = \sqrt{\Delta n_{eq}^+ + \Delta n_{eq}^-} = \sqrt{2 \cdot \Delta n_{eq}^-} =$

$\sqrt{2 \cdot \delta t \cdot n_{\text{eq}} / \Delta t}$. Por tanto, concluimos que el umbral para la generación de avalanchas de ignición viene dado por: $n_{th} \simeq 4.7 \pm 1.0$.

6.2.6. Actividad global: Conjunto de N/N_c núcleos

Las redes neuronales reales contienen un número de neuronas N mucho mayor que N_c . Así, en el contexto de nuestro modelo, cabría esperar $\sim N/N_c$ núcleos no superpuestos capaces de generar episodios de estallido que se propagarían por toda la red. Observamos que, desde una perspectiva analítica, el concepto de “núcleo” facilita una partición de la red en escalas de conectividad local y global. Dado que la escala de un núcleo es del orden del diámetro del árbol dendrítico típico, como ya hemos mencionado anteriormente, cualquier núcleo podrá modelarse eficazmente como un grafo aleatorio. Este enfoque simplifica enormemente las derivaciones analíticas.

Así, si todos los núcleos presentan características similares, la probabilidad de activación de un núcleo arbitrario en Δt puede calcularse como la probabilidad de ocurrencia espontánea de $n \geq n_{th}$, con n siguiendo una distribución de Poisson, es decir:

$$p_{\text{sub-burst}}^{\Delta t} = 1 - \mathcal{P}(n_{th}, \omega_0 \Delta t N_c), \quad (6.16)$$

donde \mathcal{P} es de nuevo la función gamma regularizada, y $\omega_0 \Delta t N_c$ la media del proceso poissoniano. Tomamos $\omega_0 = 0,1$ Hz como la frecuencia de activación espontánea neuronal característica [131, 57].

Dado que al menos un núcleo tiene que activarse durante una ventana Δt para observar un estallido en toda la red, la probabilidad de estallido en Δt viene dada entonces por:

$$p_{\text{burst}}^{\Delta t} = 1 - (1 - p_{\text{sub-burst}}^{\Delta t})^{\frac{N}{N_c}} = 1 - [\mathcal{P}(n_{th}, \omega_0 \Delta t N_c)]^{\frac{N}{N_c}}. \quad (6.17)$$

Esta probabilidad de estallido está íntimamente relacionada con una de las medidas macroscópicas más usadas para caracterizar la actividad de un cultivo: el intervalo medio entre estallidos (IBI). Intuitivamente probabilidades de estallido más altas están relacionadas con valores de IBI más bajos. Concretamente, el IBI se define como el lapso de tiempo entre dos episodios consecutivos de estallido y puede evaluarse teniendo en cuenta el tiempo de recuperación que debe transcurrir para que los cultivos vuelvan a estallar. Este tiempo de recuperación está asociado a la terminación del estallido y depende de varios factores, como la depresión sináptica a corto plazo (es decir, el agotamiento gradual de neurotransmisores), la hiperpolarización del

potencial de acción y la cantidad de inhibición en la red. Por simplicidad, y dado que los mecanismos de terminación de ráfagas no se incluyen en el modelo, utilizamos $\tau_{\text{rec}} = 10$ s, que es la escala de tiempo característica mínima para la recuperación de ráfagas observada en cultivos neuronales similares a los modelados [132]. El IBI medio es entonces:

$$\langle \text{IBI} \rangle = \tau_{\text{rec}} + \frac{\Delta t}{p_{\text{burst}}} = \tau_{\text{rec}} + \frac{\Delta t}{1 - [\mathcal{P}(n_{\text{th}}, \omega_0 \Delta t N_c)]^{\frac{N}{N_c}}} \sim 21 \text{ s}, \quad (6.18)$$

donde hemos tomado $N = 5 \times 10^4$ neuronas como en las preparaciones experimentales típicas con neuronas homogéneamente distribuidas sobre una superficie plana [132]. La frecuencia de estallido es entonces $\nu_{\text{bursts}} = 1/\langle \text{IBI} \rangle \simeq 3$ ráfagas/min.

Observamos que la incertidumbre en el valor de $n_{\text{th}} = 4.7 \pm 1.0$ proporciona un orden de magnitud impredecible en los IBIs, entre ~ 11 y ~ 350 s. Este amplio rango es consistente con las observaciones experimentales, que reportaron IBIs en el rango 10 – 200 s [132, 133, 134] y que dependían fuertemente de la etapa de desarrollo de las redes neuronales y su entorno bioquímico. Así pues, el modelo puede captar bien los mecanismos que rigen el inicio de los estallidos y las escalas temporales implicadas, pero no puede inferir con precisión los intervalos entre estallidos, ya que estos son muy sensibles a los rasgos dinámicos de las neuronas y a las características topológicas de la red.

6.3. Resultados numéricos

Realizamos simulaciones numéricas de redes neuronales para profundizar en los mecanismos que rigen el inicio de las ráfagas. Siguiendo las Refs. [57, 124], consideramos redes espaciales *in silico*, con neuronas distribuidas homogéneamente sobre una superficie bidimensional y conectadas entre sí siguiendo reglas de crecimiento axonal biológicamente realistas. Para ello empleamos el modelo biológicamente realista empleado en el capítulo anterior y descrito en detalle en el Cap. 2. Ejemplos de las redes generadas pueden verse en las Figs. 6.1(e)-(f). Esta construcción biológicamente realista de la red *in silico* genera correlaciones métricas en forma de coeficientes de *clustering* altos y bucles, que facilita la amplificación de la actividad. Sin embargo, como ya se ha mencionado, a escalas espaciales suficientemente bajas una neurona podría conectarse efectivamente con cualquier otra dentro de la vecindad [127, 135]. Por este motivo, a estas escalas, la conectividad

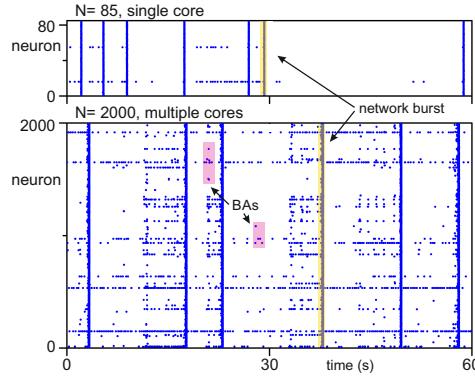


Figura 6.4: Actividad espontánea en las redes simuladas. Los gráficos muestran la actividad de una red pequeña ($N=85$) y una grande ($N=2000$). Los puntos azules son activaciones neuronales. Los eventos coherentes en todo el sistema (amarillo) son las IAs y dan forma a las ráfagas de la red. Las activaciones correlacionadas no coherentes con todo el cultivo (rosa) son las BAs.

será similar a la de un grafo aleatorio con pequeñas fluctuaciones heredadas de correlaciones métricas.

Como se ha adelantado tanto en el capítulo anterior como, en más detalle, en el Cap. 2, vamos a emplear el modelo de Izhikevich [61] para simular el comportamiento del potencial de membrana de la neurona y las sinapsis. Concretamente, implementamos el modelo desarrollado por Orlandi *et al.* en la Ref. [57]. Estos cultivos *in silico* se simularon a lo largo de 1 hora y los datos se analizaron para cuantificar la estructura espaciotemporal de las avalanchas de actividad en las redes (ver Fig. 6.4 para un ejemplo de la serie temporal de las ráfagas obtenidas en las simulaciones).

6.3.1. Amplificación dinámica de las avalanchas

Como primera exploración consideramos redes con el mismo número de neuronas que en un núcleo, es decir, con $N = N_c = 85$. Como se muestra en Fig. 6.5(a) para una red representativa, el perfil dinámico (puntos de color y su media estadística) es cualitativamente similar al predicho por el modelo [Fig. 6.2(a)]. Sin embargo, el perfil simulado tiene una forma mucho más simétrica que el teórico. Esta diferencia se explica por dos factores: la presencia de actividad recurrente y la existencia de mecanismos de terminación de ráfagas. La primera está asociada a correlaciones métricas y se traduce en los altos niveles de actividad observados por $n \simeq 30 - 50$. El segundo se asocia con la hiperpolarización neuronal y la depresión sináptica, y conduce a un descenso abrupto de la actividad hacia $n \simeq 70 - 80$.

Tras las simulaciones se obtuvo un umbral $n_{\text{th}} \simeq 2$ y un incremento máximo del siguiente paso $\Delta n^{\max} \simeq 15$, ambos menores que las predicciones del modelo ($n_{\text{th}} \simeq 4,7$ y $\Delta n^{\max} \simeq 43$, respectivamente). Atribuimos

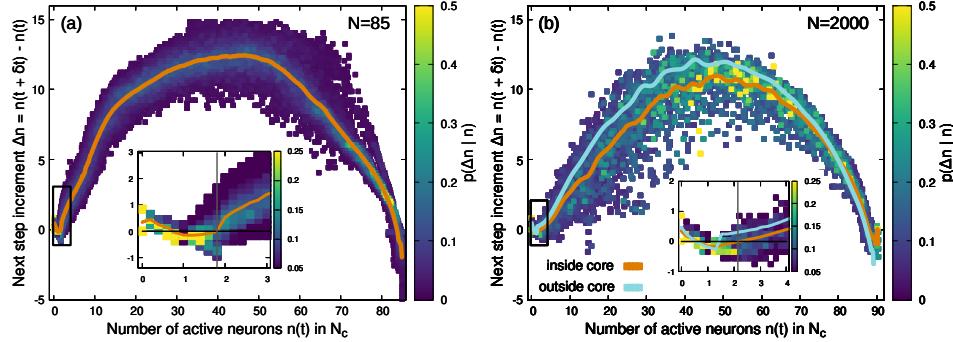


Figura 6.5: **Perfil dinámico de redes neuronales representativas.** (a) Un núcleo de red aislado con $N = N_c = 85$ neuronas situadas en un área de $\phi = 600 \mu\text{m}$ de diámetro. Cada punto coloreado representa un paso en un proceso de avalancha, con la escala de colores indicando su ocurrencia observada p . La curva naranja representa la media estadística de los puntos de datos $\langle \Delta n \rangle(n) = \sum_{\Delta n} \Delta n \cdot p(\Delta n | n)$. El recuadro muestra un detalle del proceso de avalancha para n bajo y la determinación del umbral $n_{\text{th}} \simeq 2$ que separa BA de IA (línea gris vertical), obtenido como la intercepción de la curva naranja creciente y el eje de abscisas. (b) Análisis equivalente para núcleos integrados en una gran red de $N = 2000$ neuronas. Se consideran dos poblaciones, una primera con $N_c = 91$ que conduce a la formación de burst (“núcleo de iniciación”, puntos de color y curva naranja) y una segunda con el mismo número de neuronas que no inicia actividad (“área de no iniciación”, curva cian). Ambas curvas son cualitativamente similares, ya que cualquier ráfaga generada se propaga por toda la red. En todos los paneles, las estadísticas se basan en unas 5.000 avalanchas en simulaciones de 10 h de duración.

estas diferencias a las características del modelo de Izhikevich empleado y a la topología del núcleo N_c , que puede estar más estructurado que el grafo aleatorio supuesto en nuestra teoría. Estos aspectos se discuten más adelante, pero la buena concordancia cualitativa entre la teoría y las simulaciones indica que la primera, a pesar de sus aproximaciones, capta bien el mecanismo de amplificación y la presencia tanto de avalanchas de fondo como de ignición.

Como segunda exploración, simulamos redes neuronales más realistas de $N = 2000$ neuronas colocadas en un área circular de $\phi = 3 \text{ mm}$ de diámetro. A continuación, inspeccionamos la dinámica de la red y buscamos el “núcleo iniciador” más fuerte, es decir, la zona en la que los estallidos se

inician con mayor frecuencia. Para ello, se estableció un área circular de radio $r_c = 300 \mu\text{m}$, centrada en este núcleo, y se controlaron detalladamente las neuronas que lo forman. Como se muestra en la Fig. 6.5(b) (curva naranja), el perfil dinámico para este núcleo “integrado” es cualitativamente similar al aislado, lo que indica que un área de iniciación de ráfagas en una red grande puede ser vista efectivamente como un vecindario de neuronas altamente interactivas.

Para comparar las simulaciones con las predicciones teóricas empleamos el mismo radio de núcleo de $r_c = 300 \mu\text{m}$, ya que la conectividad a corta escala (dentro del núcleo N_c) se puede aproximar a un grafo aleatorio. Sin embargo, dado que las redes numéricas son generadas como grafos espaciales biológicamente realistas, los núcleos resultantes pueden presentar variabilidad en su conectividad interna, extensión espacial, así como en la forma de interconectarse entre sí. Esta variabilidad favorece la amplificación topológica dentro del núcleo y, por tanto, mejora la capacidad del núcleo para generar una explosión. Además, también proporciona correlaciones de conectividad a gran escala que, en última instancia, llevan a unos pocos núcleos de iniciación a dominar la dinámica. De hecho, de todos los $N/N_c = 2000/85 \simeq 23$ núcleos potenciales, sólo 3–5 concentraron todos los estallidos, dando forma a zonas de iniciación verdaderamente especiales o “puntos de ignición” como ya se observó en Orlandi *et al.* [57].

En la Fig. 6.5, una diferencia digna de mención entre los núcleos aislados ($N \simeq N_c$) e integrados ($N \gg N_c$) es la fuerte variabilidad en la ocurrencia de avalanchas para estos últimos, reflejada por el abundante patrón de colores en la Fig. 6.5(b). Atribuimos esta diferencia a las fuertes interacciones dinámicas entre el núcleo integrado y el resto de la red, estando las avalanchas originadas en otros núcleos que se cruzan con el monitorizado.

Para arrojar luz sobre este aspecto, comparamos los perfiles dinámicos de este núcleo integrado y un área de la red que no iniciaba actividad pero que contenía el mismo número de neuronas (91) monitorizadas. La curva resultante se muestra en cian en la Fig. 6.5(b). La curva muestra un aumento más pronunciado que la del núcleo (naranja), ya que cualquier ráfaga generada en la red, junto con las BA locales, contribuiría a la actividad en la región monitorizada. Además, el umbral que separa las BAs de las IAs aparece para un valor de n más bajo y cambia bruscamente, ya que un gran número de neuronas se activan de repente cuando una ráfaga cruza el área monitorizada. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, los perfiles dinámicos centrales y no centrales muestran una tendencia similar, e indican que todas las neuronas tienen una capacidad similar de inicio y propagación de la actividad. Así, aunque la conectividad puede ser heterogénea a escala lo-

cal, es bastante uniforme a escalas mayores. Esto es de esperar, puesto que las neuronas están distribuidas homogéneamente y todas forman conexiones con reglas idénticas.

6.3.2. Ocurrencia de ráfagas y resistencia en grandes redes

Tras explorar la dinámica de los núcleos aislados e integrados, procedemos a estudiar la ocurrencia temporal de la dinámica de ráfagas. Para esto, consideramos un escenario con redes más realistas de $N = 2000$ neuronas y determinamos el intervalo entre estallidos característico en simulaciones de 1 h de duración, promediando sobre 50 realizaciones de red. De esta forma, obtenemos $\langle \text{IBI} \rangle = 14 \pm 8$ s, valor que concuerda con la predicción teórica de la Ec. (6.18).

Para completar los resultados, así como para caracterizar mejor los parámetros que gobiernan la formación de pulsos, estudiamos la dependencia de los IBI del número de neuronas de la red y la sensibilidad del fenómeno de emergencia de pulsos a la pérdida de neuronas.

Dependencia de la emergencia de pulsos con el tamaño de la red

La dependencia de la incidencia de pulsos con el número de neuronas N puede ser predicha a través de la Ec. (6.18). De hecho, evaluando $\mathcal{P}(n_{th}, \omega_0 \Delta t N_c)$ para los valores $n_{th} = 4.7$ neuronas, $\omega_0 = 0.1$ Hz, $\Delta t = 20$ ms y $N_c = 85$ neuronas, observamos que $\mathcal{P}(n_{th}, \omega_0 \Delta t N_c) = 1 - \delta$ con $\delta \ll 1$, y por tanto

$$[\mathcal{P}(n_{th}, \omega_0 \Delta t N_c)]^{\frac{N}{N_c}} = (1 - \delta)^{\frac{N}{N_c}} \approx 1 - \frac{N}{N_c} \delta, \quad (6.19)$$

lo que nos lleva a

$$\langle \text{IBI} \rangle \simeq \tau_{\text{rec}} + \frac{\Delta t}{\mathcal{P}(n_{th}, \omega_0 \Delta t N_c)} \frac{N_c}{N}, \quad (6.20)$$

mostrando que $\langle \text{IBI} \rangle \sim N^{-1}$.

Para verificar este escalado, simulamos redes con un número gradualmente mayor de neuronas N que abarcaban unos dos órdenes de magnitud, de $N = 100$ a 2000 , y un total de 6 tamaños de población (no se pudieron explorar redes más grandes debido a la duración prohibitiva de las simulaciones).

Las distribuciones representativas de IBI para las redes más pequeñas y más grandes se muestran en la Fig. 6.6(a). La red más pequeña muestra

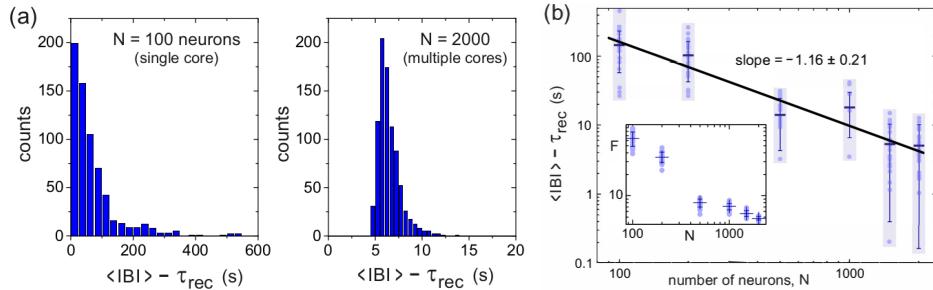


Figura 6.6: **Estadística de pulsos y su dependencia con el tamaño de la red.** (a) Distribuciones del intervalo entre ráfagas (IBI) para una única realización numérica de una red pequeña (izquierda) y una red grande (derecha). La primera tiene una forma exponencial e IBI grandes. La segunda es poissoniana con IBI pequeños. (b) Gráfico principal: Dependencia de ley de potencia de $\langle IBI \rangle - \tau_{rec}$ en N . Las estadísticas para cada N se basan en 25 realizaciones de red (puntos azul claro). Los recuadros de color muestran la extensión de la distribución. Las líneas horizontales gruesas y finas dentro de cada recuadro muestran, respectivamente, la media y la desviación estándar. La línea negra es un ajuste lineal en escala logarítmica. La incertidumbre en el ajuste indica un nivel de confianza estadística del 95 %. *Inset:* Factor de Fano F en función de N , que muestra la tendencia hacia un estallido más regular a medida que aumenta el tamaño del sistema.

un IBI medio grande, de aproximadamente $\langle IBI \rangle - \tau_{rec} \simeq 90$ s, y cuya distribución es marcadamente exponencial. Atribuimos este comportamiento a la existencia de un único núcleo de iniciación en la red. Esto conduce a una fuerte correlación entre dos ráfagas consecutivas, ya que la capacidad de aparición de una nueva ráfaga depende fuertemente de la terminación completa de la anterior. Por el contrario, la red más grande exhibe un IBI medio sustancialmente menor, de aproximadamente $\langle IBI \rangle - \tau_{rec} \simeq 6$ s, y una distribución poissoniana característica, lo que es indicativa de una generación aleatoria de ráfagas en toda la red. De hecho, la presencia de múltiples núcleos borra la correlación entre los tiempos de inicio de las ráfagas, excepto por la restricción global de que una ráfaga no puede ocurrir en escalas de tiempo más cortas que τ_{rec} .

El escalado del IBI como N^{-1} predicha por la Ec. (6.20) se muestra en la Fig. 6.6(b). A pesar de la fuerte variabilidad entre realizaciones, los datos siguen bien una ley de potencia con exponente -1.16 ± 0.21 , compatible con la predicción teórica. Es importante señalar que las redes más pequeñas

(con $N = 100$ o 200 neuronas) muestran fuertes variaciones en el IBI. Esto se debe, en primer lugar, al hecho de que estas redes contienen uno o dos núcleos y a menudo están en el límite de mostrar actividad coherente. Esto queda claro, por ejemplo, en el gráfico superior de la Fig. 6.4, en el que hay un largo periodo de silencio en la red. En segundo lugar, la capacidad de estas pequeñas redes para activarse es muy sensible a su conectividad en una realización dada, combinada con una dinámica que se veía fuertemente afectada por efectos de tamaño finito. La variabilidad en los IBI se capta mediante el factor fano F , calculado como $F = \sigma_{\text{IBI}}^2/\mu_{\text{IBI}}$, siendo σ_{IBI}^2 la varianza de $\langle \text{IBI} \rangle$ y μ_{IBI} su desviación estándar. La dependencia de F de N se muestra en el recuadro de la Fig. 6.6(b), con F disminuyendo en un factor 10 desde las redes más pequeñas a las más grandes. Este análisis adicional subraya el fuerte aumento de la regularidad de las ráfagas a medida que crece el tamaño de la red.

Resiliencia de la iniciación de ráfagas a la pérdida de neuronas

Finalmente, en este apartado consideramos redes con $N = 2000$ neuronas y aplicamos rondas consecutivas de ataques dirigidos, definidos como la eliminación de todas las neuronas de la red que inician más del 10% de las avalanchas de ignición y, por tanto, desempeñan un papel central en la iniciación de los estallidos. Después de cada ronda de ataques, medimos el IBI del cultivo dañado y repetimos el procedimiento. Los resultados para 8 realizaciones diferentes de cultivo y su promedio se muestra en la Fig. 6.7(a). Para mayor claridad, el IBI en cada ronda de ataque se escala en relación con el valor inicial de la red sin perturbar (IBI_0). Como tendencia general, el IBI de las redes crece gradualmente con el número de ataques, y aumenta en unos dos órdenes de magnitud con respecto a la condición inicial.

Observamos que el fenómeno de estallido se mantiene a pesar del ataque a las neuronas. Esto indica que siempre hay una amplificación suficiente de la actividad, ya sea por topología o por ruido, para que nuevas neuronas tomen el liderazgo en la generación de avalanchas. De hecho, a pesar de que se hayan eliminado alrededor del 30% de las neuronas de la red tras la tercera ronda de ataque, las restantes siguen siendo capaces de generar actividad. Como se ilustra en la Fig. 6.7(b), los focos de iniciación cambian tras cada ataque, reflejando la compleja interacción entre conectividad, actividad neuronal y ruido que determina las zonas de iniciación de las ráfagas. Además, podemos ver que es necesario eliminar alrededor del 50% de las neuronas para silenciar por completo la red. Esto refleja una fuerte resistencia de las ráfagas a los daños, e ilustra la dificultad de controlarlas o suprimirlas de esta forma.

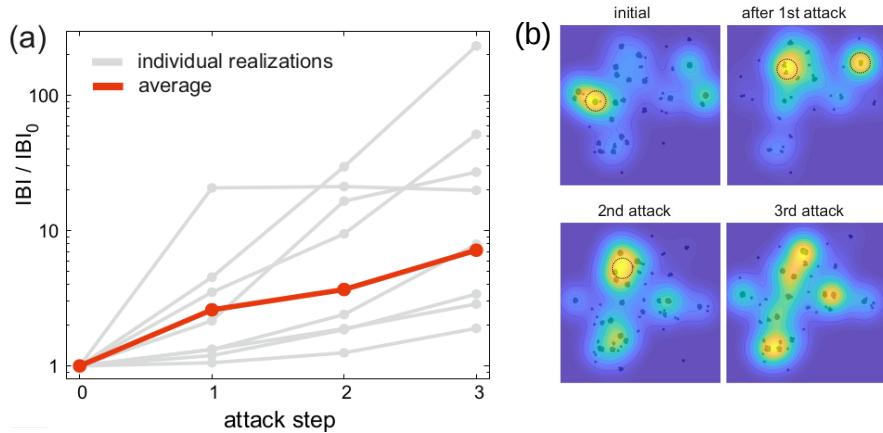


Figura 6.7: **Robustez de la iniciación de pulsos.** (a) Evolución del intervalo medio entre ráfagas para 8 cultivos (gris) con $N = 2000$ neuronas para tres ataques progresivos dirigidos a las neuronas más activas. El ataque consistió en la supresión de todas las neuronas que iniciaron más del 10 % de las avalanchas en una simulación de 1 hora de duración. Para cada realización, el IBI se escala en relación con la condición inicial no perturbada. En promedio (rojo), el IBI aumenta con el grado de daño. (b) Puntos observados de inicio de ráfagas (puntos negros) y correspondiente función de densidad de probabilidad de inicio espacial de ráfagas (patrón de color azul-amarillo). Cuanto más brillante es el color, mayor es la probabilidad de que se produzca un estallido en una región concreta de la red. Los contornos negros circulares muestran las áreas que experimentaron la mayor eliminación de neuronas tras el ataque. La posición de las neuronas no se muestra para mayor claridad.

6.4. Discusión

La aparición de fenómenos extremos aparece de forma recurrente en la dinámica de los sistemas sociales y naturales a diferentes escalas. Esta ubicuidad se fundamenta en la existencia de mecanismos microscópicos de amplificación basados en elementos no lineales acoplados y mediados por patrones complejos de conectividad y ruido. En este capítulo, centrándonos en la amplificación de la actividad en redes neuronales, hemos presentado un marco general cuyos ingredientes principales pueden utilizarse como esqueleto para modelar una variedad de eventos extremos que aparecen en sistemas complejos.

Este marco se describe en el contexto de las redes de neuronas, ya que representan un paradigma destacado de la importancia de la conectividad y el ruido en el gobierno de los fenómenos de amplificación. Con él, no solo demostramos que la ignición de un núcleo de neuronas tan pequeño como $N_c \simeq 85$ neuronas basta para iniciar una avalancha de actividad a gran escala que se extienda por toda la red; sino que además utilizamos simulaciones numéricas biológicamente realistas de redes neuronales para validar las predicciones de la teoría. Gracias a esto, podemos ver que las simulaciones concuerdan bien con el comportamiento teórico, imitando perfectamente el perfil dinámico y mostrando un claro umbral entre las avalanchas de fondo y las de ignición, siendo estas últimas las que, en última instancia, dan forma al estallido de la red. Las simulaciones, sin embargo, muestran valores más bajos del incremento del siguiente paso Δn en el perfil dinámico, típicamente por un factor 3, y un umbral más bajo que separa BA de IA, de $n_{th}^{sim} \simeq 2$ (teoría, $n_{th}^{teo} \simeq 4, 7$). Asociamos estas diferencias a dos aspectos centrales de las simulaciones, a saber, una descripción dinámica realista de las neuronas y las sinapsis, y una construcción no aleatoria de la conectividad de la red.

Para el primer aspecto, las simulaciones utilizan el modelo Izhikevich de “integración y disparo” con depresión sináptica a corto plazo para describir el comportamiento de las neuronas que disparan, lo que añade un mayor grado de precisión biofísica en comparación con la descripción teórica. Entre otras características, el modelo tiene en cuenta el decaimiento exponencial de la eficiencia sináptica debido al agotamiento de los neurotransmisores, una característica que reduce el grado de bombardeo de picos entre las neuronas y, por tanto, disminuye Δn . Para el segundo aspecto, las simulaciones consideran una formación biológicamente realista de circuitos neuronales, con neuronas situadas en un sustrato bidimensional y con una probabilidad de conectividad dependiente de la distancia. Estas características conforman una red con correlaciones espaciales que dan forma a bucles y heterogeneidad en la conectividad. Sólo a las escalas del árbol dendrítico, la conectividad se aproxima a un grafo aleatorio [127, 135], como supone el resultado obtenido teóricamente: $n_{th}^{teo} \simeq 4, 7$.

Por esto, en las simulaciones, la presencia de correlaciones espaciales facilita aún más la amplificación de la actividad, particularmente a distancias más allá del propio núcleo, aumentando la probabilidad de observar avalanchas de ignición y reduciendo así n_{th} .

La teoría y las simulaciones numéricas muestran que una conectividad de red dada por un grafo aleatorio es suficiente para encender una ráfaga. Esto se debe a que la amplificación del ruido proporciona el impulso necesario para que la actividad crezca más allá de las BA y active toda la red.

La amplificación topológica sólo participa en menor medida, como ya se ha comentado. Sin embargo, la capacidad de la topología para amplificar la actividad y gobernar la formación de estallidos es interesante por dos razones. En primer lugar, porque mediante la configuración de esquemas de conectividad específicos, como los bucles de avance y retroceso, la amplificación puede aumentar sustancialmente y llegar a ser tan importante como el ruido. Y, en segundo lugar, porque ajustando adecuadamente la conectividad de la red es posible dar forma a ráfagas de diferentes tamaños o con una rica estructura espaciotemporal, y no sólo la activación extrema de toda la red observada en nuestro estudio. El ajuste de la conectividad de la red es un problema fascinante que exploramos tanto en experimentos como en simulaciones. En los experimentos, los cultivos con dinámicas ricas se conformaron como módulos interconectados [56] o conjuntos neuronales altamente densos [64, 136, 137]. Para las simulaciones, investigamos el impacto de una fuerte heterogeneidad espacial en la distribución de las neuronas [64] o la incorporación de geometrías específicas para el guiado de la conectividad [129].

En cuanto a la distribución del tamaño de las avalanchas, las ráfagas observadas en nuestro modelo reclutan a todo el sistema, es decir, todas las neuronas se activan cuando se produce una IA (Fig. 6.4). Esto se debe a la falta de inhibición y a la combinación de una distribución homogénea de neuronas con fuertes correlaciones de conectividad métrica. Este efecto puede entenderse como una Transición de Percolación Híbrida (HPT) similar a los modelos de percolación quórum [47, 138, 139]. Sin embargo, la inclusión de ruido en nuestro estudio suaviza la transición brusca de primer orden de la HPT y da lugar en su lugar a un tiempo de primer paso característico, que en el contexto de nuestra red neuronal correspondería al tiempo de estallido [130]. Además, a diferencia de las IA, que se extienden por todo el cultivo, las BA se mantienen localizadas. Cabría esperar una amplia distribución de los tamaños de las BA, por ejemplo en forma de ley de potencias, lo que podría indicar un comportamiento crítico. Sin embargo, en nuestro sistema no se observan BAs distribuidas en forma de ley de potencias debido a la presencia de activaciones espontáneas, que causan una superposición temporal de cascadas de actividad y una eventual fusión de avalanchas. Esta superposición conduce en última instancia a una mezcla de comportamientos de percolación clásica y dirigida con exponentes mixtos [140], y cuyo análisis queda fuera del alcance de esta tesis.

Un aspecto destacable del estudio realizado en este capítulo es la robustez de la iniciación de ráfagas, en la que la eliminación de nodos centrales altera, pero no suprime, los mecanismos de amplificación y formación de ráfagas. La exploración del comportamiento de la red mediante un ataque

dirigido indica que la red debe sufrir daños graves para que desaparezca la observación de ráfagas. Desde una perspectiva neurocientífica, esto puede considerarse tanto positivo como negativo. Positivo, porque tal resiliencia garantiza que los circuitos neuronales mantendrán siempre una actividad colectiva estructurada a pesar de daños o perturbaciones físicas moderadas. Incluso si el intervalo entre ráfagas aumenta tras la agresión, la capacidad de la red para mostrar actividad espontánea puede ser suficiente para activar los mecanismos de respuesta homeostática al daño y devolver gradualmente la red a un punto de ajuste óptimo, como se ha observado en experimentos con cultivos neuronales [141, 142]. Por otra parte, puede considerarse negativo porque un estallido patológicamente excesivo puede ser difícil de controlar o suprimir por completo. Además, desde una perspectiva más general de sistemas complejos, la resistencia de los estallidos puede indicar que es muy probable que los fenómenos extremos sean imposibles de eliminar, y que hay que esforzarse por comprender no sólo a los principales actores en juego y su interrelación, sino también por predecir lo mejor posible las escalas temporales características de los fenómenos extremos.

Además, en la literatura se ha visto que utilizando unidades FitzHugh–Nagumo o Morris–Lecar en redes con diferentes topologías, pueden darse varios patrones espacio-temporales comparables a los hallazgos aquí descritos [143, 144, 145]. Así, para una baja conectividad, se pueden encontrar oscilaciones de pequeña amplitud que conducen a parches localizados de nodos que exhiben una excitación sincronizada, que se extingue sin propagación a través de la red. Comparado con el modelo estudiado aquí, este comportamiento puede interpretarse como el equivalente a una *avalancha de fondo*. Cuando un cierto número crítico de nodos forma una excitación simultánea, este grupo de nodos puede iniciar una excitación sincronizada de una gran parte de toda la red, denominada evento extremo en [143], y que podría interpretarse como una avalancha de ignición en el sentido del presente estudio.

Capítulo 7

Respuesta frente al daño

En los capítulos anteriores hemos visto lo cuán estrechamente relacionadas se encuentran la topología y la actividad de cultivos neuronales. Concretamente, en el Cap. 5 hemos estudiado la dependencia del umbral de activación con la conectividad del cultivo, siendo capaces de conseguir que un cultivo pase de activo a inactivo sin más que reduciendo su conectividad. Tras esto, en el Cap. 6 nos hemos centrado en estudiar bajo qué condiciones la actividad de un cultivo pasa a propagarse a todo el cultivo. Aquí, hemos encontrado de nuevo que la existencia de circuitos en la topología que amplifiquen el efecto del ruido es necesaria para que haya actividad global coherente; además de una cantidad mínima de actividad esporádica que pueda ser amplificada por estos circuitos. Sin embargo, en estos capítulos, dada la complejidad de la topología y dinámica neuronales, se emplearon versiones ligeramente simplificadas de los modelos topológicos y dinámicos para la obtención de estos resultados recién mencionados. Es por esto que en este capítulo, para seguir profundizando en nuestro estudio en la relación entre estructura y comportamiento, nos centraremos en el estudio de la respuesta al daño de circuitos neuronales, pero sin implementar estas versiones simplificadas, optando en su lugar por versiones más realistas tanto para la topología como para la dinámica.

Un aspecto fundamental en la comprensión de los daños cerebrales es el impacto de la centralidad de los nodos y la topología de la red en la integridad estructural del circuito y el flujo de actividad [40, 39, 38]. Se ha observado que Alzheimer y el Parkinson causan una pérdida significativa de nodos y deterioran la organización de los circuitos neuronales, alterando los patrones de sincronización o el equilibrio integración-segregación [41, 42, 43].

Dada la complejidad de los circuitos cerebrales y la dificultad de explorar los daños de forma controlada, en los últimos años se han combinado estudios experimentales con modelos *in silico* [38, 146, 147]. Como se ha visto en el capítulo anterior, los cultivos estudiados presentaban una robustez destacable en el proceso de iniciación de pulsos sinápticos y actividad global coherente; así como la relevancia de la centralidad de los nodos involucrados en este proceso. Es por esto que este tipo de modelos ha resaltado la importancia de distinguir entre la eliminación de nodos de acuerdo a criterios de centralidad (“ataque dirigido”) o de forma aleatoria (“fallo”) [148].

Así en este capítulo, consideramos una red bidimensional con $N = 500$ nodos (neuronas) repartidos uniformemente por una superficie de $2 \times 2 \text{ mm}^2$. La estructura de la red se basa en una construcción biológica regida por la longitud axonal, el tamaño del árbol dendrítico y la probabilidad de conexión entre neuronas. A su vez, la dinámica de la red se representa según un modelo de Izhikevich que incorpora términos de ruido biológico para facilitar la actividad espontánea. Ambos modelos realistas están explicados en detalle tanto en el Cap. 2, así como, de forma más concisa, en capítulos anteriores.

De esta forma, con estos objetivos e implementando estos modelos, los principales resultados que se van a discutir en este capítulo son:

- I La aparición de una dinámica coherente espontánea al aumentar la conectividad de los cultivo(Sec. 7.1)
- II El análisis de diferentes estrategias de ataque (Sec. 7.2).
- III Los efectos estructurales y dinámicos de los daños intencionados y aleatorios (Sec. 7.3).

Así, pasamos a continuación a desarrollar cada uno de ellos.

7.1. Emergencia de actividad coherente

Comenzamos el análisis de nuestras redes *in silico* explorando su capacidad de exhibir comportamiento colectivo, un rasgo fundamental de todos los circuitos neuronales vivos. Como ya hemos visto en los Caps. 5 y 6, la conectividad del cultivo está estrechamente relacionada con la capacidad de un cultivo de mostrar actividad global coherente. Esta propiedad se utilizará más adelante para cuantificar el impacto de los daños.

La transición de la actividad errática a la plena coherencia a medida que aumenta la probabilidad de conexión sináptica en el modelo (presentado en el Cap. 2), α , se asemeja a una transición de fase (suave) de segundo

orden. Para arrojar luz sobre esta transición, cuantificamos el tamaño y el núcleo de las actividades coordinadas neuronales en función de α . Para este análisis, estudiamos las avalanchas de actividad definidas por Beggs y Plenz [149, 150], en las que una avalancha ocurre cuando al menos dos neuronas se activan juntas en una ventana de tiempo corta. Mediante el análisis de los *raster plots*, somos capaces de detectar el inicio de la actividad de cualquier neurona, y luego atribuir esto y los disparos posteriores como una avalancha cuando el tiempo de retardo entre las coactivaciones neuronales es inferior a 50 ms.

Consideramos dos descriptores principales para las avalanchas, a saber, el “núcleo de activación” y el “tamaño de la avalancha”. El núcleo de activación corresponde al número medio de neuronas que se han disparado en cada intervalo de tiempo dentro de una avalancha, y representa un tamaño característico de las neuronas coactivas. El núcleo de activación (*activation core*) de una avalancha representa, intuitivamente, un subconjunto de neuronas fuertemente conectadas. De hecho, hemos comprobado numéricamente que el coeficiente de *clustering* de los núcleos de activación es (en promedio) tres veces mayor que el de la red subyacente. El tamaño de la avalancha corresponde a la fracción de las neuronas de la red que participaron en una avalancha determinada.

La Fig. 7.1 muestra el tamaño del tamaño y del núcleo de la avalancha en función de α . En general, el tamaño del núcleo de la avalancha comprende alrededor del 2%-3% de la red para $\alpha \leq 0,01$, punto a partir del cual comienza a aumentar gradualmente. De hecho, $\alpha \approx 0.02$ señala el inicio de una conectividad suficiente para la coordinación neuronal a gran escala, en la que el núcleo de neuronas activas es igual o superior al 5% de la red. El tamaño de la avalancha muestra una tendencia diferente. Aunque se observan avalanchas para $\alpha \approx 0,01$, corresponden a una gran cantidad de pequeñas avalanchas que se solapan en el tiempo. Las avalanchas verdaderamente duraderas, *i.e.*, activaciones encadenadas de neuronas, se observan para $\alpha \approx 0,1$. A partir de este valor la intercomunicación neuronal es lo suficientemente fuerte como para facilitar el comportamiento sincrónico y, por tanto, el núcleo de la avalancha puede alcanzar fácilmente el 25% de la red. Esta fuerte conectividad e intercomunicación facilita la formación de activaciones de red. Así lo revela el tamaño de la avalancha, como muestra la Fig. 7.1, que alcanza 1 para $\alpha \geq 0,1$, *i.e.*, la cascada de activaciones encadenadas abarca toda la red.

Observamos que el tamaño y el núcleo de las avalanchas mostrados en la Fig. 7.1 muestran una gran variabilidad para $\alpha \in (0.01, 0.1)$. Entendemos este comportamiento en el contexto de la compleja interacción entre la es-

tructura de la red y la dinámica neuronal en redes espaciales, tal y como se ha visto en el Cap. 5. Además, en el Cap. 6, una avalancha puede comenzar en varias regiones de la red, pero su capacidad para reclutar más neuronas y crecer depende de las características de la red, así como de mecanismos de facilitación de la actividad como la amplificación del ruido. De esta forma, una red al borde de la conectividad total con $\alpha \approx 0,02$ puede presentar una gran variedad de tamaños y duraciones de avalancha en función de del punto de inicio de la avalancha y del patrón de propagación.

A partir de estos análisis, concluimos que $\alpha = 0,1$ es una elección adecuada adecuada para la probabilidad de conectividad, ya que proporciona un régimen dinámico con abundante actividad coordinada que abarca toda la red. Este régimen también refleja bien la actividad característica de los cultivos *in vitro* de neuronas vivas, sobre superficies planas [57, 132] en los que toda la red se dispara coherentemente de forma periódica. Por esto, para el resto del capítulo, las redes serán generadas con $\alpha = 0.1$.

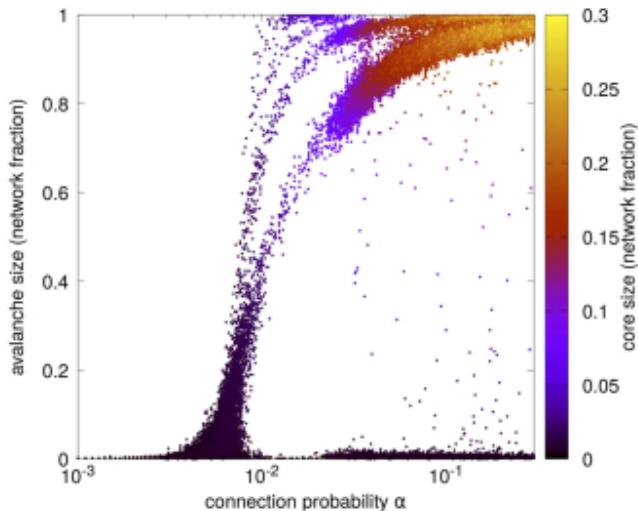


Figura 7.1: Dependencia del tamaño y núcleo de las avalanchas con la probabilidad de conexión α . Cada punto corresponde a una avalancha y en total se han analizado 10^4 eventos.

7.2. Identificación de nodos centrales

A continuación, nos centraremos en distintos tipos de medidas de centralidad para analizar la sensibilidad de la dinámica neuronal y la topología de la red a la eliminación de determinados nodos. Nuestro objetivo final es identificar la estrategia de ataque más dañina. Para ello, generamos redes con $\alpha = 0, 1$ y exploramos qué medida topológica local facilita más el inicio de la actividad de la red. Para cuantificar esta facilitación, introducimos la “probabilidad de iniciación”, p , definida como la probabilidad de que una neurona pertenezca al primer grupo de neuronas neuronas fuertemente correlacionadas que desencadenan un evento de avalancha.

En el Cap. 6 que el inicio de la actividad en las redes neuronales se basa en dos mecanismos, concretamente: la amplificación del ruido por el circuito y la convergencia de la actividad hacia cuencas de atracción donde finalmente se inicia una avalancha. En este contexto, aquellas medidas topológicas de la red local que promueven la propagación de la señal y la comunicabilidad de toda la red son los candidatos más atractivos para exponer los nodos centrales. Así pues, de todas las medidas topológicas posibles, concentraremos

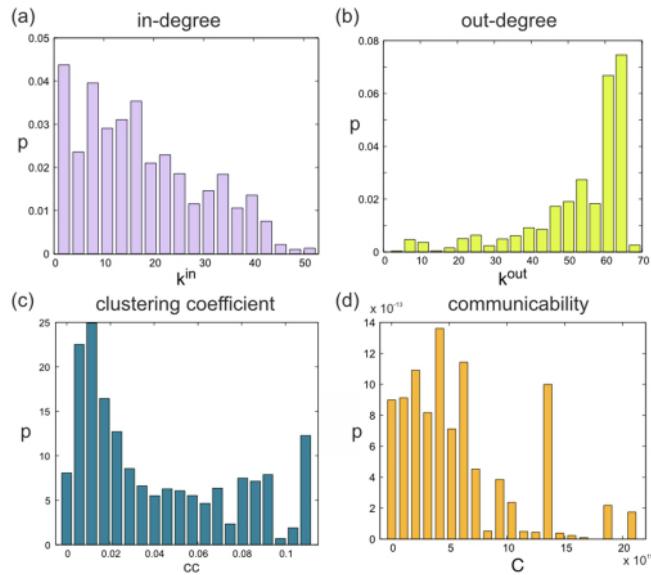


Figura 7.2: **Dependencia de la probabilidad de iniciación de avalanchas, p , con algunas medidas topológicas.** El grado de salida, k^{out} , es la medida que mejor refleja la sensibilidad de la propiedad del nodo con la dinámica.

nuestros análisis en las cuatro siguientes: grado de entrada, k_i^{in} , grado de salida, k_i^{out} , coeficiente de *clustering*, cc_i , y comunicabilidad, C_i (ver Cap. 2 para encontrar las definiciones detalladas de estas medidas).

El análisis de estas medidas está mostrado en la Fig. 7.2. La probabilidad de iniciación disminuye con el grado de entrada, k^{in} , de los nodos, su coeficiente de *clustering*, cc , y su comunicabilidad, C , mientras que el grado de salida, k^{out} , muestra la tendencia opuesta.

Una explicación plausible de la tendencia creciente de p con k^{out} es que los nodos de alto grado de salida amplifican la actividad con su vecindad, aumentando así la probabilidad de que se produzca una avalancha. A su vez, los nodos de k^{in} alto reciben varios pulsos de vecinos potencialmente activados pero que no son necesariamente transmitidos a un gran número de vecinos, frenando así la actividad de la red. Esta explicación se ve reforzada por la observación de que, a nivel de red, un grupo de neuronas forma la semilla de un evento de avalancha cuando pueden transmitir impulsos al mayor número posible de neuronas vecinas.

Basándonos en estos resultados, tomamos el grado de salida k^{out} como la propiedad de red más relevante relacionada con el inicio de la actividad neuronal. A continuación, investigamos las implicaciones que la eliminación gradual de neuronas con mayor k^{out} tiene sobre la dinámica colectiva de los cultivos.

7.3. Ataques y fallos

Para evaluar el daño causado por la eliminación secuencial de neuronas en orden decreciente de k^{out} , comparamos con los resultados obtenidos bajo fallos aleatorios, es decir, cuando las neuronas se eliminan al azar. Para esto, vamos a despreciar los mecanismos de depresión, ya que estamos primordialmente interesados en el impacto directo de la eliminación de las neuronas centrales en la actividad. La inclusión de la depresión haría que los efectos de memoria, en la que la eliminación de una neurona y las alteraciones dinámicas subsiguientes estarían influenciadas por el estado dinámico anterior de la red.

En la Fig. 7.3a, evaluamos las consecuencias estructurales y dinámicas de un ataque dirigido y un fallo aleatorio en nuestras redes espaciales. Para ello, consideramos el “grado de actividad” (*degree of activity*), A , definiendo como el número de avalanchas detectadas en 10 s y que comprenden al menos el 10 % de la red. El umbral del 10 % se utiliza para evitar que las avalanchas pequeñas dominen las estadísticas de actividad. Tras esto,

seguimos la evolución de A a medida que se eliminan neuronas de la red, tomando como parámetro de control la fracción de neuronas perdidas en la red, q . A continuación se traza la evolución de la red junto con el tamaño de la componente gigante G en función de q para comparar la desintegración dinámica y estructural. Cabe mencionar que, aunque estos diagramas de degradación corresponden a $\alpha = 0,1$, valores ligeramente mayores (menores) de la probabilidad de conexión α desplazarían los diagramas hacia valores mayores (menores) de q .

Como primer resultado, observamos que las alteraciones dinámicas aparecen mucho antes que las estructurales. De hecho, la capacidad de la red para disparar y reclutar actividad ya ha disminuido en $q \approx 0,3 - 0,5$ en ambos escenarios de daño, aunque la componente gigante sigue siendo $G = 1$.

Como segundo resultado, el ataque dirigido afecta claramente más a la actividad de la red que el fallo. El ataque dirigido sólo requiere alrededor de un 30 % de eliminación de la red para comenzar a comprometer la actividad, mientras que el fallo requiere realizar el doble de daño, un 60 %, para lograrlo. El resultado de la eliminación de neuronas con alto grado de salida en los ataques selectivos subraya su papel fundamental en el inicio de la actividad. De hecho, como ya se ha visto en el Cap. 6 y como expusieron Orlandi *et al.* [57], un mecanismo central que rige el inicio de la actividad espontánea es la amplificación y propagación de la actividad por toda la red, un mecanismo que se ve facilitado por los nodos con alto grado de salida, ya que las neuronas pueden enviar sus impulsos hacia su vecindario.

Como tercer resultado, la caída de la actividad de la red no es gradual, sino que muestra fuertes oscilaciones. El cambio más destacado se produce en $q \approx 0,4$ para el ataque y $q \approx 0,6$ para el fallo (Fig. 7.3, puntas de flecha rodeadas). A partir de esos puntos, las redes (casi silentes hasta esos valores de q) aumentan repentinamente su actividad durante un corto intervalo de valores de q hasta que se manifiesta el colapso total. Nuestra hipótesis es que la transición de casi-silencio a aumento de la actividad se basa en el cambio de un escenario dinámico, pasando de una actividad que abarca la red a una fragmentada. Denotamos por \hat{q} la fracción crítica de neuronas eliminadas que separa los dos escenarios. De esta forma, siguiendo nuestra hipótesis, las avalanchas a gran escala forman la actividad de los cultivos cuando $q < \hat{q}$ y desaparecen para $q \approx \hat{q}$; por otro lado, las avalanchas pequeñas emergen en regiones locales (pero abundantes) cuando $q > \hat{q}$.

Para verificar esta hipótesis, realizamos análisis adicionales. En un primer análisis (Fig. 7.3b), consideramos una realización representativa de la red y estudiamos la distribución de los puntos de iniciación, *i.e.*, la ubicación en el espacio $x - y$ de una avalancha concreta. En los paneles, cada punto ne-

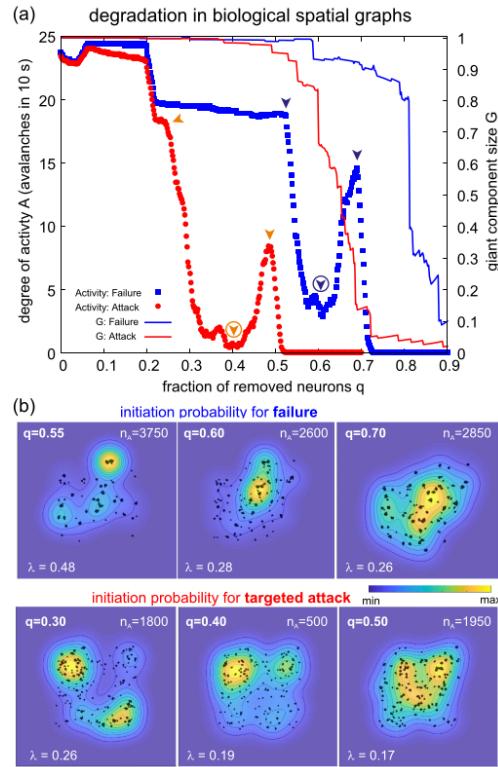


Figura 7.3: **Ataques selectivos y fallos en redes espaciales.** (a) Dependencia de actividad de la red, A , y el tamaño de la componente gigante, G , en la fracción de neuronas eliminadas q . El ataque dirigido (rojo) elimina progresivamente las neuronas con el mayor k^{out} . El fallo (azul) elimina neuronas arbitrarias. Las puntas de flecha resaltan los puntos de interés a lo largo de la desintegración. (b) Función de distribución de probabilidad de los puntos de inicio de la avalancha para valores clave de q en una realización representativa de la red. Los datos de avalancha comprenden todas las avalanchas observadas en 10 min de simulación. Cuanto más brillante es el color, mayor es la probabilidad de que la actividad se inicie en un lugar determinado. El número de avalanchas utilizadas para las estadísticas en cada contorno se indica como n_A . Los puntos negros muestran la ubicación de cada alud concreto. La Λ indica el grado de agregación de los puntos de inicio y se calcula como el coeficiente de gini de su distribución espacial. Cuanto mayor sea la Λ , mayor es la agregación.

gro corresponde al foco de iniciación de la avalancha. Para los daños débiles (paneles de la izquierda de la figura), la función de distribución de probabilidad de las avalanchas muestra picos en zonas específicas, que aparecen en amarillo brillante en los paneles. Esta compactación en la probabilidad de iniciación es un rasgo de las avalanchas que se extienden por la red en redes espacialmente incrustadas [57]. La fuerte concentración de puntos de iniciación en un único punto se cuantifica mediante el coeficiente de Gini Λ . Un valor de $\Lambda = 0$ correspondería a un conjunto de puntos de iniciación distribuidos homogéneamente, mientras que $\Lambda = 1$ correspondería a la concentración de todos los puntos en un único punto. El valor relativamente grande de Λ indica que la concentración es efectivamente fuerte. Sin embargo, Λ desciende un 35 % cuando $q \approx \hat{q}$ (paneles centrales) y sigue disminuyendo a medida que se acentúa el daño (paneles derechos). Así pues, la distribución de los puntos de iniciación es marcadamente dispersa para $q \sim \hat{q}$, sin zonas de iniciación distintivas, y revela una dinámica espacialmente fragmentada.

En un segundo análisis (Fig. 7.4), calculamos la distribución de tamaños de avalancha en las proximidades de \hat{q} . Comparamos la distribución de las avalanchas con dos valores de q , denominados q_A y q_B (Fig. 7.4, recuadros). El primero corresponde al pico de actividad “potenciada”, y el segundo corresponde al primer valor $q < \hat{q}$ que produce la misma actividad. Tanto para el ataque dirigido como para el fallo, mostrado en las Figs. 7.4(a) y 7.4(b), los tamaños de las avalanchas con un daño moderado q_B abarcan eventos muy pequeños de tamaño $s \leq 0,05$ (medidos como fracción de la red) o activaciones casi totales de la red de $s \simeq 0,85$. No se observan avalanchas entre estos extremos, lo que refleja la existencia de una cohesión de red suficiente para garantizar la comunicación en toda la red. Por el contrario, los tamaños de las avalanchas con un daño fuerte q_A se desplazan sustancialmente hacia valores más bajos. Las mayores avalanchas abarcan $s \simeq 0,6$, pero existe un amplio espectro de tamaños de avalancha para $s \leq 0,6$. Así pues, estos resultados muestran que los daños fuertes rompen la red en dos o más regiones dinámicamente aisladas. Una mayor supresión de nodos reduce gradualmente estas regiones aún más hasta que no es posible ninguna actividad.

Para ilustrar los contrastes en la dinámica entre q_A y q_B , las Figs. 7.4(c) y 7.4(d) muestran la evolución de la actividad para una red representativa, comparando ambos escenarios de daño y valores de q . En los gráficos, la actividad global de la red (GNA) es la fracción de neuronas de la red que se disparan juntas en un intervalo de tiempo de 50 ms y proporciona una visión rápida de las avalanchas típicas a lo largo de la simulación. Cualitativamente, la transición de un daño moderado en q_B a un daño fuerte en q_A hace caer

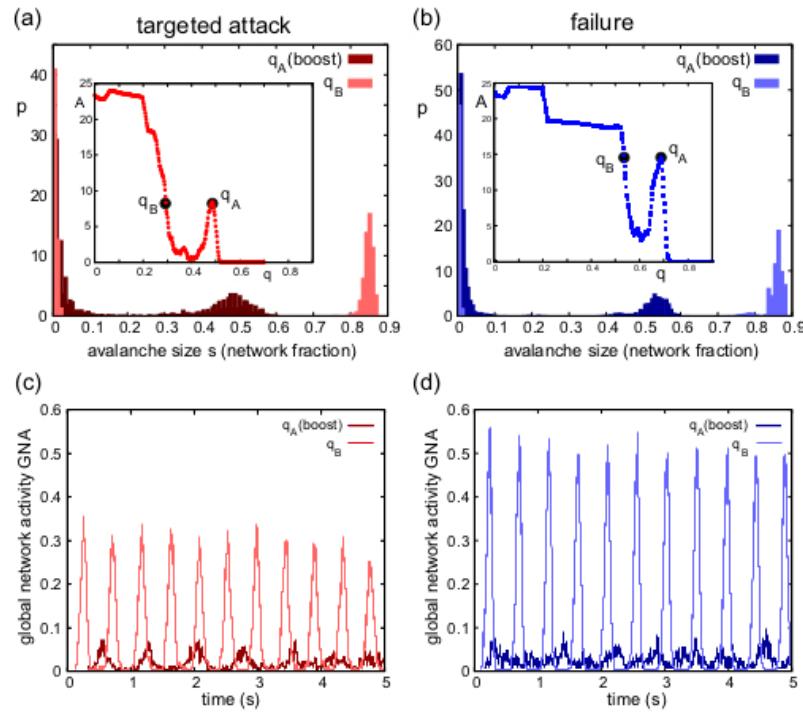


Figura 7.4: Fragmentación de la actividad en redes espaciales tras un daño. (a) Distribuciones de avalancha para un ataque dirigido a dos valores q , uno correspondiente al pico de actividad potenciada y que produce actividad segregada y otro correspondiente a un daño más débil equivalente que produce activaciones en toda la red. Obsérvese que el tamaño de la avalancha se mide como la fracción de neuronas implicadas en relación con el tamaño de la red restante en el valor de q correspondiente. (b) Análisis equivalente para el caso de recibir daño a través de fallos. Tanto en (a) como en (b), los recuadros representan las curvas $A(q)$ para mayor claridad. (c) Comparación del grado de actividad espontánea global para los dos valores q bajo ataque dirigido, ilustrando el cambio de una actividad que abarca toda la red a una fragmentada. (d) Análisis equivalente para el caso de recibir daño a través de fallos.

las coactivaciones de la red tanto en el ataque dirigido como en el fallo, mostrando prácticamente ninguna coactivación superior al 10 % de la red.

7.4. Efecto del espacio

Por último, investigamos la evolución de la actividad de la red, A , en función de q en redes aleatorias Erdős-Rényi (ER) equivalentes para comprender mejor la importancia de la estructura espacial de las redes neuronales en su reacción ante el daño (Fig. 7.5). Para realizar una comparativa adecuada, las redes ER se construyen preservando el mismo número de nodos N y grado medio $\langle k \rangle$ que nuestros cultivos neuronales sintéticos. Como era de esperar, no aparecen diferencias significativas entre los ataques dirigidos y los fallos aleatorios, ya que la heterogeneidad de grados de ER es pequeña. Además, la topología ER genera de forma efectiva conexiones de largo alcance entre neuronas que refuerzan la componente gigante, por lo que ésta empieza a decaer a valores mucho más altos de q que en la construcción espacial. Esta cohesión indica que siempre se mantiene la comunicación entre neuronas a lo largo de toda la red. Comparando la red espacial sometida a fallos aleatorios con el comportamiento del grafo ER, observamos que para $q \simeq 0,5$, la actividad de este último es inferior a la de las redes espaciales. Sin embargo, la pérdida de actividad a $q > 0,5$ se produce de forma más gradual. De hecho, no se observan fluctuaciones ni repunte de actividad en valores altos de q , ya que la actividad en las redes ER siempre abarca todo el sistema hasta el colapso total, es decir, la fragmentación característica de la actividad observada en la construcción espacial no está presente en grafos aleatorios.

Para comprender mejor el origen del repentino aumento de actividad en las redes espaciales, investigamos ahora la “conectividad efectiva” de las redes antes del aumento y en el punto álgido del mismo. La conectividad efectiva ayuda a identificar patrones característicos de actividad coordinada entre neuronas y, por tanto, permite precisar alteraciones espaciotemporales en la dinámica de las redes. Para analizarla, primero se consideraron los *raster plots* de la actividad espontánea correspondientes a unos 10 minutos de actividad, y se remuestrearon los datos en intervalos de 50 ms para considerar series temporales de tamaño manejable.

La conectividad efectiva se analizó de la siguiente manera. En primer lugar, se consideraron los *raster plots* de la actividad espontánea correspondientes a unos 10 minutos de actividad, y se remuestrearon los *raster plots* de la actividad espontánea. 10 minutos de actividad, y remuestreamos los datos en intervalos de 50 ms para considerar series temporales de tamaño manejable. Tras esto, usamos la Entropía de Transfeencia (TE) como en las Refs. [151, 152] con el objetivo de determinar relaciones causales entre los pulsos disparados por las neuronas. Una conexión efectiva entre las neuro-

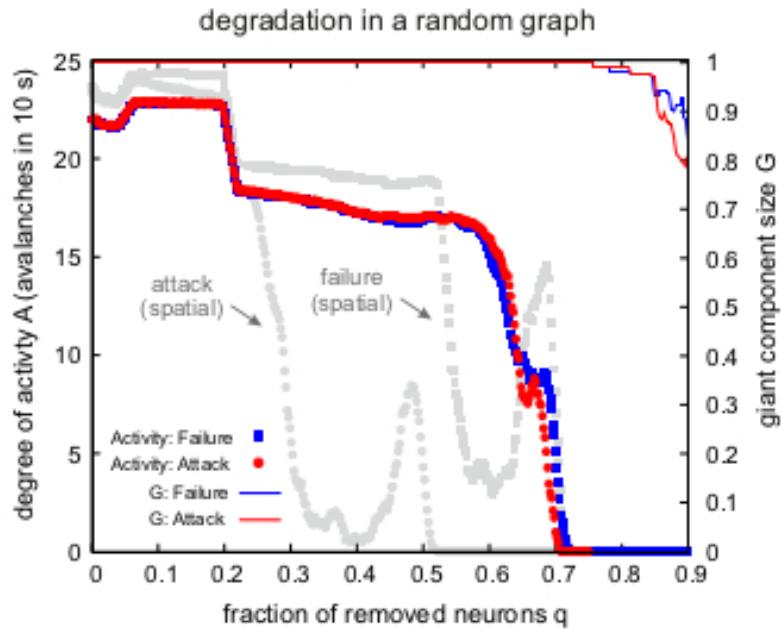


Figura 7.5: **Ataques dirigidos y fallos en grafos aleatorios construidos con el modelo Erdős-Rényi (ER).** Los dos escenarios siguen una tendencia similar con escasas diferencias cuantitativas. Las desintegraciones equivalentes para redes espaciales están mostradas en gris para poder comparar el efecto del daño en los dos tipos de redes.

nas i y j se considera significativa siempre que su puntuación TE_{ij} superara la media +2 desviaciones estándar de la distribución conjunta. Cada red efectiva inferida era dirigida y ponderada.

Tras este análisis, observamos que normalmente un subconjunto de 100 neuronas contenía los vínculos más fuertes. Por lo tanto, utilizamos este subconjunto como representación de la red, limitamos los valores de la matriz de adyacencia a 0, 1 y analizamos sus propiedades estadísticas. En concreto, investigamos la existencia de comunidades utilizando una implementación rápida del algoritmo de Louvain sobre la componente conectada más grande [153]. En nuestro caso, las comunidades señalan grupos de neuronas que tienden a dispararse independientemente dentro de los microcircuitos. Cuantificamos el grado de fragmentación mediante la modularidad M . Como ya se ha explicado en el Cap. 2, la modularidad, M , representa intuitivamente el grado de fragmentación de la red en comunidades. Un valor $M = 0$ in-

dica que no hay comunidades; mientras que valores gradualmente mayores indican una mayor segregación.

Los resultados se muestran en la Fig. 7.6(a). Tanto para el fallo como para el ataque, los valores q antes del impulso muestran una red fuertemente conectada desde una perspectiva dinámica ($M = 0,07$), lo que indica que todas las neuronas participan en las mismas avalanchas. Sin embargo, en los valores para los que ocurre el repunte de q , ambas acciones conducen a una red dinámicamente segregada. Para el fallo, se observan dos comunidades ($M = 0,41$), lo que indica que se disparan dos grupos de neuronas con estructuras dinámicas diferentes. Para el ataque, se obtiene un $M = 0,60$ mayor, lo que indica una fragmentación más fuerte que da forma a cuatro comunidades. El elevado número de comunidades durante el ataque refuerza el mensaje de que esta acción es mucho más agresiva para destruir la cohesión dinámica de la red que el fallo. Notablemente, los grafos ER (Fig. 7.6(a), paneles derechos) no muestran esta fragmentación de la dinámica en comunidades, favoreciendo que se preserve una actividad coherente hasta que ésta cesa definitivamente.

Para demostrar que la fragmentación dinámica en redes espaciales también es física, es decir, que implica la concentración de actividad en zonas específicas de la red, analizamos la ubicación espacial de las comunidades inferidas. Como se muestra en la Fig. 7.6(b), las comunidades inferidas anteriormente corresponden a regiones compactas y distintas de actividad en la red con un débil solapamiento entre ellas, conformando así claras subredes espaciales con una rica dinámica.

El análisis de la conectividad efectiva, junto con la comparación entre el gráfico espacial y el grafo ER, apoya el mensaje de que la estructura espacial facilita la conectividad local entre neuronas, lo que se traduce en:

- I Un equilibrio entre la amplificación dinámica local y la comunicación a gran escala que fomenta la actividad de toda la red
- II La preservación de circuitos locales suficientemente conectados que, incluso para daños fuertes, son capaces de mantener altos niveles de actividad.

7.5. Discusión

El análisis de los daños en los circuitos neuronales es importante para comprender su resistencia a la pérdida de neuronas o conexiones. En este

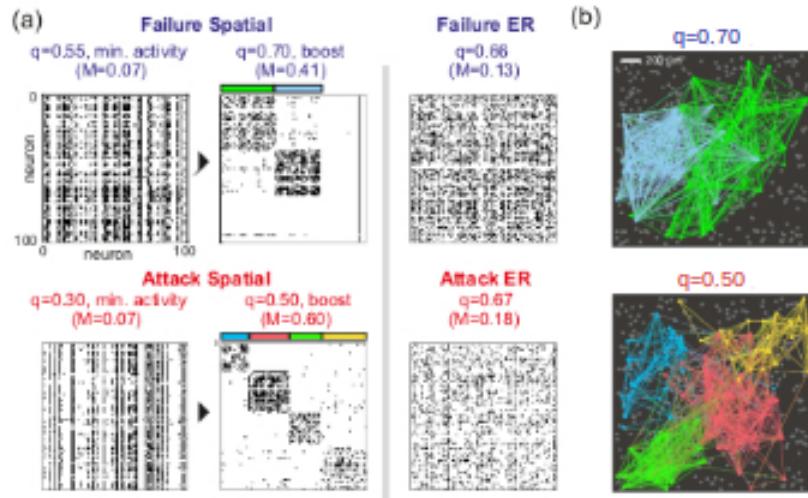


Figura 7.6: Conectividad efectiva en grafos espaciales y ER. (a) Matrices de adyacencia con umbral de las neuronas de 100 con los enlaces efectivos mejor clasificados (puntos negros). Los datos corresponden a los puntos *preboost* y *boost* q de la Fig 7.3. La estadística de comunidad M indica la tendencia de la red efectiva a segregarse en comunidades. Cuanto mayor sea M , mayor será la segregación. Las redes espaciales muestran segregación durante los episodios de actividad potenciada. Tanto el número de comunidades como el grado de segregación son mayores en el escenario de ataque. Los grafos ER no se segregan en caso de daño y siguen activándose como un sistema global. Las barras de color sobre las matrices de adyacencia etiquetan cada comunidad para facilitar su identificación en los mapas espaciales de abajo. (b) Distribución espacial de las comunidades inferidas, retratando aquellos grupos de neuronas que se coactivan juntas, formando microcircuitos dinámicos que son prácticamente independientes. Los círculos son neuronas y las flechas son enlaces efectivos.

capítulo hemos modelizado el impacto de la estructura espacial en la degradación de la actividad neuronal a medida que se eliminan neuronas. Las importantes diferencias en el proceso de degradación entre redes aleatorias (ER) y espaciales ya abogan por prestar más atención a las características heredadas espacialmente y a su relevancia en la relación estructura-dinámica.

Este capítulo ilustra la compleja interacción entre los circuitos estructurales y la dinámica neuronal intrínseca. Los circuitos neuronales conforman

la columna vertebral para la transferencia de información entre neuronas y delinean los flujos de comunicación. Sin embargo, la dinámica puede ser aún más importante, como muestran los altos valores de la componente gigante cuando la red ya estaba al borde del silencio. De hecho, la combinación de estructura y dinámica, junto con el ruido, orquesta la actividad espontánea, que es una característica fundamental de todos los circuitos neuronales vivos y cuya alteración puede causar déficits sustanciales, particularmente en el cerebro [154].

La exploración de las características espaciales y su impacto en la estructura y la dinámica puede ir más allá del análisis mostrado en este capítulo. Como primera consideración, utilizamos en las simulaciones una distribución homogénea de neuronas, pero las redes neuronales vivas a menudo exhiben una fuerte agregación neuronal que da forma a la formación de comunidades fuertemente acopladas [155, 136]. Como segunda consideración, utilizamos una longitud axonal relativamente corta en todas las neuronas basándonos en observaciones biológicas en cultivos neuronales. Las longitudes axonales, sin embargo, pueden ser potencialmente muy diferentes en el mismo sistema, afectando así al equilibrio entre conexiones de corto y largo alcance.

En esta dirección, Hernández-Navarro *et al.* [127] investigaron la importancia de estas dos características espaciales -agregación y longitud axonal- en la respuesta de la red y observaron que las correlaciones métricas heredadas podían configurar regímenes dinámicos muy diferentes e incluso descartar detalles como la distribución de las conexiones. Por ejemplo, demostraron que la estructura espacial se volvía irrelevante cuando la longitud axonal media era del orden del tamaño del sistema. Trasladados a nuestras simulaciones, estos resultados indican que la respuesta al daño podría variar en función de las posiciones neuronales y las longitudes axonales. Observamos que longitudes axonales mucho mayores configurarían escenarios de daño más próximos a la topología ER. Las perspectivas que abre nuestro análisis son, por tanto, muy esclarecedoras. Podríamos, por ejemplo, investigar el daño en diferentes etapas de los axones en crecimiento y precisar el impacto del daño durante el desarrollo.

Un punto fuerte importante de nuestro trabajo es que sienta las bases para imitar la estructura de circuitos vivos, en particular, cultivos neuronales, y estudiar su comportamiento ante el daño. Estudios recientes [56] han demostrado el potencial de la neuroingeniería para preparar configuraciones específicas, como circuitos modulares. Además, a parte de profundizar en la comprensión de estos cultivos, estos resultados pueden emplearse como un punto de partida para explorar cultivos tridiemnsionales, con patrones dinámicos y estructurales más ricos. Así, podemos utilizar nuestro enfoque

para predecir la vulnerabilidad de determinados diseños y estudiar posibles mecanismos de recuperación de las redes vivas.

En resumen, el trabajo de este capítulo arroja luz sobre dos resultados centrales. En primer lugar, los patrones dinámicos son tan importantes como los estructurales para comprender los efectos de los daños y la resiliencia de las redes complejas. Esto puede verse como una consecuencia de la importancia de estos patrones en la generación de pulsos, como se ha visto en el capítulo anterior; además de la estrecha relación entre topología y dinámica que hemos estudiado en el Cap. 5. En segundo lugar, aunque las redes espaciales parezcan menos resistentes, tienen la importante ventaja de que facilitan la actividad en circuitos localizados. Esta propiedad da lugar un mecanismo intrínseco de resiliencia que puede ser fundamental para la supervivencia de las redes biológicas.

Capítulo 8

Cultivos 3D

En capítulos anteriores, hemos tratado de expandir, aplicar y relacionar nuestra comprensión sobre transiciones de fase estructurales y dinámicas; así como la estabilidad de estados coherentes, la emergencia de sincronización y robustez del estado sincronizado en sistemas de neuronas acopladas.

Todos estos temas y fenómenos han ido presentándose de forma que la complejidad y realismo de la estructura de interacción y los modelos dinámicos se ha ido incrementando. Así, centrándonos en la caracterización microscópica de neuronas, en los Caps. 5 y 6 tratamos de estudiar los mecanismos que rigen la generación y propagación de pulsos de actividad coherente. En concreto, en el Cap. 5 aplicamos el formalismo de la Función de Estabilidad Maestra al modelo de Izhikevich [61, 62] para estudiar el umbral de activación en cultivos de neuronas; y en el Cap. 6 nos centramos en el umbral de propagación de esta actividad. Aumentando de escala, en el Cap. 7 adoptamos un enfoque mesoscópico para estudiar la robustez de cultivos bidimensionales, así como la respuesta global de los cultivos al daño local y las alteraciones en la conectividad funcional.

Sin embargo, para poder explorar toda la riqueza de fenómenos que ofrecen los sistemas de neuronas acopladas a una escala mesoscópica, es necesario aumentar la complejidad del sistema. De esta forma, en este capítulo pasamos a trabajar con cultivos tridimensionales. Para ello primero vamos a centrarnos en extrapolar el modelo estructural realista introducido en el Cap. 2 y empleado en capítulos anteriores. A continuación, analizaremos y caracterizaremos los nuevos regímenes dinámicos y estructurales que emergen en estas topologías, comparando con los ya conocidos en dos dimensiones.

8.1. Modelo estructural tridimensional

El primer paso para caracterizar la topología de estos cultivos tridimensionales consiste en generalizar el modelo ya utilizado para cultivos 2D al caso 3D (ver Fig. 8.1). Dado que ahora hay una dimensión más, los cambios principales que se hacen al modelo son:

- El cultivo pasa de ocupar una superficie plana a tener un volumen. En concreto, a lo largo de este capítulo se usará un volumen de forma cilíndrica.
- Las neuronas (centros celulares y árboles dendríticos) pasan de ser círculos a esferas.
- Los axones siguen siendo modelados como una concatenación de segmentos. Sin embargo, en 3D la dirección de cada segmento (respecto

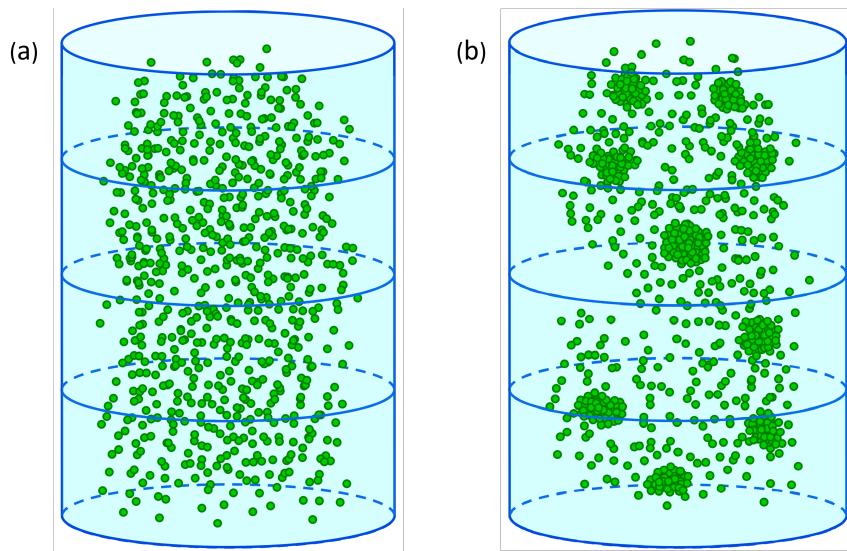


Figura 8.1: Esquemas de cultivos tridimensionales. Ambos paneles representan un dibujo esquemático de la geometría de los cultivos empleados en este capítulo. El panel (a) muestra el caso de un cultivo homogéneo, con las neuronas uniformemente distribuidas a lo largo del volumen; mientras que el (b), el de un cultivo heterogéneo, en donde las neuronas tienden a agruparse formando *clusters*. Los cultivos utilizados en este capítulo tienen todos un diámetro de $\phi = 6$ mm y una altura de $h = 1$ mm y $N = 10000$ neuronas.

al anterior) vendrá dada por dos distribuciones uniformes en lugar de solo una. Así se permite que los axones puedan explorar el volumen del cultivo. Por otro lado, al igual que en el modelo original, la dirección del primer segmento del axón seguirá siendo aleatoria en el espacio.

De esta forma, el esquema del modelo estructural sería:

- N centros celulares (somas) se disponen en un volumen cilíndrico con condiciones de contorno abiertas según una distribución de probabilidad espacial, que controla el grado de agregación del cultivo, y sin solaparse.
- Cada soma se modela como una esfera (en vez de un círculo) de diámetro fijo ϕ_S , rodeado por un árbol dendrítico esférico concéntrico de diámetro $\phi_D > \phi_S$, generado con una distribución Gaussiana con media μ_D y desviación σ_D .
- Los axones, al igual que en 2D, se construyen como una concatenación de segmentos de longitud fija Δl , hasta alcanzar una longitud total l . Esta longitud viene dada por una distribución de Rayleigh con desviación estándar σ_l y la dirección de cada segmento se orienta de acuerdo a una distribución Gaussiana bidimensional, centrada en la dirección del segmento anterior y con desviaciones σ_θ y σ_ϕ (en nuestras simulaciones implementamos $\sigma_\theta = \sigma_\phi$).
- Finalmente, las conexiones entre las neuronas se realizan según las mismas condiciones explicadas en el modelo bidimensional (Cap. 2). Es decir, se establecerá una conexión dirigida entre las neuronas i y j , en sentido $i \rightarrow j$, con una cierta probabilidad de conexión uniforme α , si el axón de la neurona i interseca con el árbol dendrítico de la neurona j .

8.2. Descripción de la dinámica colectiva

Habiendo expandido el modelo de construcción de cultivos a tres dimensiones, pasamos ahora a explorar su comportamiento para diferentes valores de agregación y maduración. Por una parte, el grado de agregación, lo cuantificamos a través del coeficiente de Gini introducido en capítulos anteriores, mientras que la maduración del cultivo la medimos a través de la longitud media de los axones.

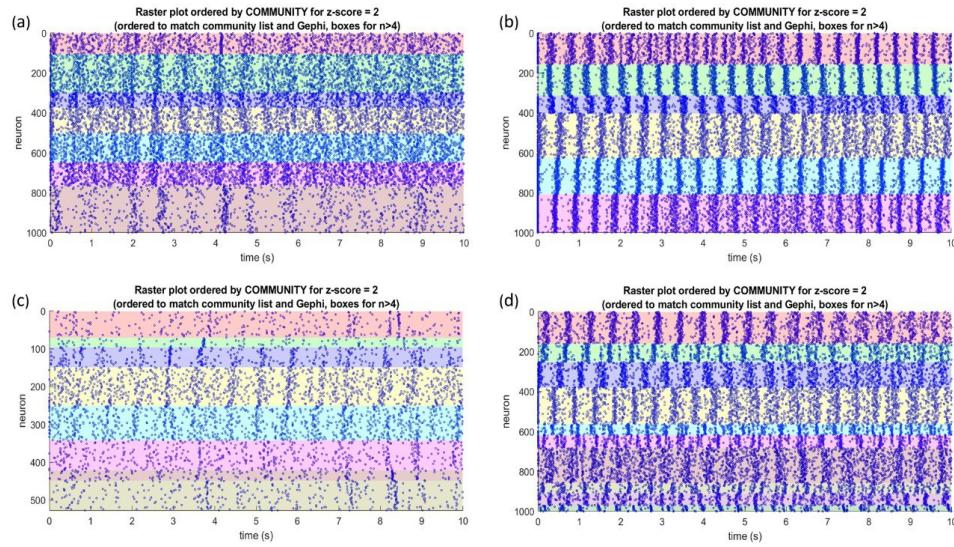


Figura 8.2: Ejemplos de *raster plots* para diferentes valores de agregación y longitud de las conexiones. En esta figura mostramos ejemplos el comportamiento de cultivos con diferentes niveles de agregación y conexiones a largo alcance. En concreto, se muestra un subset de las 1000 neuronas de cada uno de los cultivos, separados por colores según sus comunidades funcionales. Las características de cada panel son: (a) $\Lambda = 0.9$ y $\langle \ell \rangle = 0.2$ mm; (b) $\Lambda = 0.9$ y $\langle \ell \rangle = 2$ mm; (c) $\Lambda = 0.3$ y $\langle \ell \rangle = 0.2$ mm; (d) $\Lambda = 0.3$ y $\langle \ell \rangle = 2$ mm. De esta forma, aunque sea solo a nivel cualitativo, podemos ver cómo mayores niveles de agregación se corresponden con una mejor definición de las comunidades funcionales del cultivo, teniendo en el caso contrario dinámicas más ruidosas. Respecto al alcance de las conexiones, es importante observar que los cultivos con conexiones más largas presentan dinámicas más marcadas y activas que aquellos con conexiones más locales.

En la Fig. 8.2 podemos ver los *raster plots* de ejemplos con agregación y conexiones a largo alcance altas y bajas; así como sus matrices de conectividad funcional (obtenidas de la misma forma que en el Cap. 7). Así se puede ver que, aunque las cuatro zonas muestran una división en comunidades funcionales bastante marcada (en especial en comparación con los cultivos bidimensionales), el aumento en el grado de agregación favorece la existencia de estas comunidades y el aumento en la longitud de los enlaces favorece la existencia de actividad global. Además, otra gran diferencia con los cultivos bidimensionales es la riqueza de la dinámica. Mientras que los

cultivos 2D de capítulos anteriores muestran bandas de actividad y silencio bien diferenciadas, en los cultivos 3D hay actividad considerable entre bandas de actividad dentro de cada comunidad e incluso períodos de tiempo en los que la actividad de una comunidad no muestra bandas diferenciadas.

Para poder comparar de forma más objetiva pasamos a estudiar la modularidad funcional de los cultivos. Para ello, recordamos que la modularidad, Q , con $0 \leq Q \leq 1$, de una red mide hasta qué punto sus nodos están organizados en clases o comunidades. Se calcula por la diferencia entre la fracción de enlaces que atraviesan nodos de la misma comunidad y el valor estadísticamente esperado de esta fracción [33]. Así, cuanto mayor sea la fracción de enlaces intracomunitarios, mayor modularidad tendrá la red. Entonces, el número total y esperado de enlaces entre nodos de la misma clase puede calcularse respectivamente como:

$$\text{número total de enlaces} = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N A_{ij} \delta(c_i, c_j) \quad (8.1)$$

$$\text{número esperado de enlaces} = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^N \frac{k_i k_j}{2L} \delta(c_i, c_j), \quad (8.2)$$

donde, $\delta(n, m)$ es la delta de Kronecker y c_n es la comunidad a la que pertenece el nodo n . Con estas dos cantidades, la modularidad de la red es:

$$Q = \frac{1}{2L} \sum_{i,j=1}^N \left(A_{ij} - \frac{k_i k_j}{2L} \right) \delta(c_i, c_j). \quad (8.3)$$

Así, implementando esta medida en las redes de conectividad funcional de cultivos 2D y 3D, para un rango de niveles de agregación y de longitudes máximas de conexión, obtenemos los cuadros de la Fig. 8.3. En esta figura se puede ver que, como es de esperar, la modularidad aumenta con el grado de agregación del cultivo y disminuye con la longitud de las conexiones tanto para cultivos 2D como 3D. Sin embargo, pese a mostrar una tendencia similar, la modularidad presenta diferencias significativas entre los dos tipos de cultivos. La primera diferencia que salta a la vista es que los valores de modularidad son más altos para cultivos bidimensionales. Además de esto, en general, el rango de parámetros para los que los cultivos 3D mantienen valores moderados de la modularidad es mucho más amplio que en los 2D. Esto es de gran importancia, ya que experimentalmente se ha visto que para mantener el equilibrio integración-segregación el cerebro opera en torno a una modularidad de $Q \sim 0.3$. Así se evidencia que los cultivos 3D son más

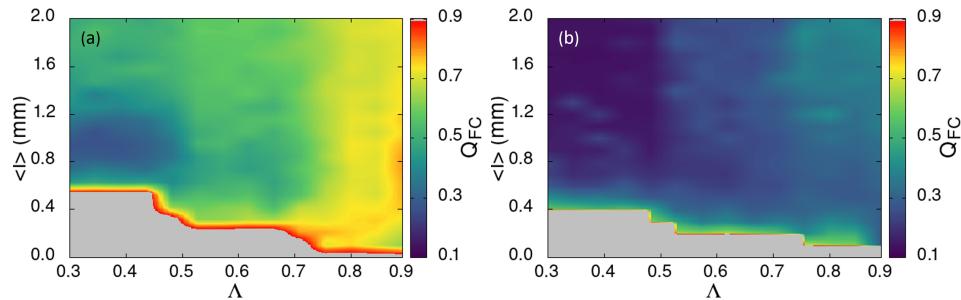


Figura 8.3: Mapa comparativo de la modularidad funcional en cultivos bidimensionales y tridimensionales. (a) Cultivo bidimensional circular con diámetro $\phi = 1$ mm y $N = 1000$ neuronas. (b) Cultivo tridimensional con diámetro $\phi = 6$ mm, altura $h = 1$ mm y $N = 10000$ neuronas. La línea en rojo corresponde a la línea de nivel de $Q_{FC} = 0.3$. Comparando los mapas de los dos tipos de cultivos se puede ver que mientras que los tridimensionales ofrecen un mayor rango y una mayor variedad de agregaciones y longitudes de conexiones que resultan en una modularidad moderada de $Q \sim 0.3$, en los bidimensionales esto solo ocurre para una zona muy concreta y delimitada de agregaciones bajas y conexiones muy cortas. El área en gris corresponde a cultivos en los que las neuronas se encontraban completamente desconexas y la medida de la modularidad no estaba bien definida.

adecuados para observar dinámicas más ricas, al presentar una conectividad funcional más compleja.

Para cuantificar la riqueza de los patrones dinámicos implementamos la entropía de los *raster plots*. Para poder calcular la entropía de la actividad de los cultivos, primero tenemos que realizar la transformada de Fourier de la señal de los *raster plots*, para así obtener el espectro de las frecuencias de disparo. De este modo, un cultivo con actividad global homogénea sólo tendrá unas pocas frecuencias características significativas (y sus múltiplos) en su espectro y por tanto una entropía baja; por otro lado, a medida que la dinámica del cultivo se hace más rica (y ruidosa), aparecerán más frecuencias menos significativas en el espectro y la entropía crecerá. Esto nos proporciona una medida cualitativa de la organización funcional del cultivo. Cuantitativamente, la entropía de la señal se obtiene a partir del espectro

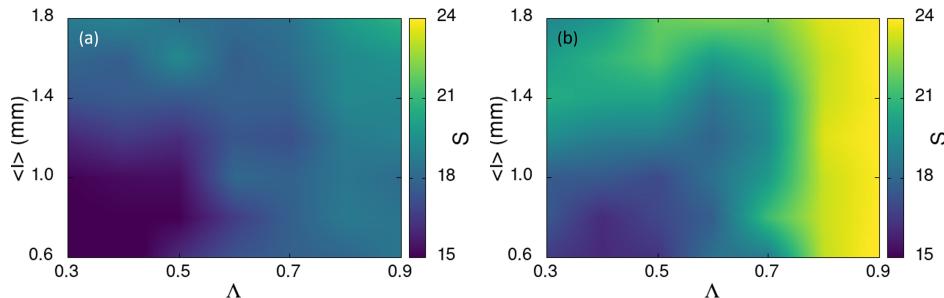


Figura 8.4: Mapa comparativo de la modularidad funcional en cultivos bidimensionales y tridimensionales. (a) Cultivo bidimensional circular con diámetro $\phi = 1$ mm y $N = 1000$ neuronas. (b) Cultivo tridimensional con diámetro $\phi = 6$ mm, altura $h = 1$ mm y $N = 10000$ neuronas. A la vista de los mapas de entropía es fácil ver que los cultivos tridimensionales tienen valores de entropía más altos, lo que indica una dinámica más rica y ruidosa, con patrones de activación menos regulares.

de frecuencias normalizado, $p(\nu)$, como [156]:

$$S(\nu) = - \sum_{\nu} p(\nu) \log(p(\nu)). \quad (8.4)$$

En este punto, es importante notar que, como era de esperar, esta medida de entropía garantiza que los valores más bajos de entropía se asignen a cultivos con comportamientos más regulares y homogéneos. Así en la Fig. 8.4 podemos ver cuadros para la entropía equivalentes a los de la Fig. 8.3. Gracias a esta figura podemos ver, tanto para cultivos 2D como 3D, como la entropía aumenta para cultivos con mayores grados de agregación y disminuye para longitudes de conexión más largas. Esto es razonable, ya que una mayor agregación permite el crecimiento de patrones de conexiones más complejos que un cultivo en el que la distribución de las neuronas sea completamente homogénea. Sin embargo, la influencia de esta condición espacial impuesta por la agregación se pierde conforme a las neuronas se les permite hacer conexiones a mayores distancias. Así, una vez que los axones puedan alcanzar una longitud de un orden similar al tamaño característico del cultivo, la contribución en complejidad aportada por la distribución espacial será despreciable, pues cualquier neurona será capaz de alcanzar a cualquier otra ya sea el cultivo agregado o completamente homogéneo. Esto queda reflejado en el hecho de que la variedad y complejidad dinámica disminuya

con la longitud de las conexiones. Además es de gran importancia recalcar que para cualquier pareja de valores de agregación–distancia máxima de conexión, los cultivos tridimensionales, muestran mayores valores de entropía de forma consistente, evidenciando el hecho de que las nuevas topologías que emergen en estos cultivos permiten la existencia de regímenes de actividad más ricos que en cultivos bidimensionales.

8.3. Discusión

Conseguir reproducir patrones de conexiones que den lugar a dinámicas más ricas es uno de los objetivos principales en neurociencia. Es por eso que en estos capítulos, se ha hecho gran hincapié en desarrollar e implementar modelos de crecimiento biológicamente plausibles. Es gracias a estos modelos que podemos trabajar con sistemas que muestren comportamientos lo suficientemente realistas como para que su estudio nos ayude a comprender sistemas más complejos, como el cerebro.

Sin embargo, para poder entender los mecanismos que rigen su comportamiento es necesario además que estos sistemas sean relativamente sencillos. Es por esto que, con el objetivo de llegar a comprender los sistemas neuronales, el sistema que más se ha estudiado son los cultivos bidimensionales, en los que se asume que las neuronas crecen sobre una superficie plana. En ellos, se han podido llegar a entender fenómenos como: la relación entre la conectividad de un cultivo y su umbral de activación, en el Cap. 5; la relación entre el ruido y la topología con la emergencia de actividad global, en el Cap. 6; o la robustez frente a daños, en el Cap. 7. A pesar de esto, para seguir profundizando con este enfoque en la comprensión de sistemas neuronales y con este enfoque resulta necesario aumentar la complejidad del sistema para así reflejar patrones dinámicos más ricos. Este ha sido el objetivo principal de este capítulo. Para ello, nos hemos centrado en aumentar la complejidad de los cultivos pasando de dos dimensiones a tres y en caracterizar la dinámica de estos nuevos cultivos. Así, tras expandir a tres dimensiones el modelo bidimensional implementado en capítulos anteriores y observar el comportamiento de estos cultivos.

Explorando de forma cualitativa los patrones de activación de cultivos con diferentes propiedades estructurales, como nivel de agregación y longitud de conexiones, se observa que además de una dinámica mucho más rica que en cultivos bidimensionales, la emergencia de comunidades funcionales viene favorecida por niveles de agregación altos y longitudes de conexiones relativamente bajas. Pero la exploración del impacto de estas características

puede hacerse de forma mucho más detallada. Para ello hemos tomado como observadores la modularidad funcional y la entropía de la actividad de los cultivos. El objetivo de tomar estas medidas es conseguir capturar el grado en el que la actividad del cultivo muestra una división en grupos funcionales a través de la modularidad, así como la variabilidad en la naturaleza de esta actividad con la entropía. Así, hemos observado que, efectivamente, la modularidad y la entropía aumentan con en nivel de agregación y que, mientras que las conexiones a largo alcance favorecen la variabilidad de la dinámica, la modularidad se beneficia de conexiones relativamente cortas. A pesar de esto, es de gran importancia resaltar que el rango de modularidades moderadas ($Q \sim 0.3$), necesarias para mantener el equilibrio integración–segregación, es mucho más amplio en cultivos tridimensionales que en los bidimensionales, donde se encuentra limitado a una pequeña región con una agregación baja y conexiones muy cortas. Esto evidencia que de cara a avanzar en la comprensión de sistemas neuronales en una escala mesoscópica, el estudio de cultivos y sistemas tridimensionales es necesario, no solo por la riqueza topológica y dinámica que emerge de forma natural cuando las neuronas tienen la libertad de crecer en tres dimensiones, sino además también por la oportunidad que ofrecen de crear estructuras más grandes, cuyo comportamiento sea más fácilmente extrapolable a sistemas más complejos como el cerebro.

Capítulo 9

Conclusiones

El paso más importante que puede dar alguien. No es el primero, ¿verdad? Es el próximo. Siempre el próximo paso...

“Juramentada”, Brandon Sanderson

A lo largo de la historia, la Física ha avanzado gracias a los resultados que los científicos han ido observando y demostrando. Es por estos avances que poco a poco, paso a paso, se ha ido alcanzando una comprensión más profunda de la naturaleza y del mundo que nos rodea. A continuación, resumimos los resultados principales del pequeño paso que representa esta tesis.

Iniciamos este proyecto de tesis estudiando la naturaleza de las transiciones explosivas en sistemas en crecimiento. Generalmente, una de las formas más empleadas para conseguir que una transición de segundo orden pase a ser explosiva consiste en introducir reglas microscópicas que retrasen su punto crítico. Las dos transiciones, estructural y dinámica, en las que más se ha estudiado este fenómeno son la transición de percolación y sincronización, respectivamente. Es por esto que, dada la similitud en la que los dos fenómenos adquieren la explosividad, empezamos abordando estas transiciones, tratando de englobarlas bajo un mismo marco teórico. Así, en el Cap. 3, nos centramos en derivar una regla de crecimiento (o destrucción) de enlaces en un sistema de osciladores de Kuramoto acoplados con el intención de que tanto la transición de percolación como la de sincronización pasen a ser explosivas. Gracias a esto hemos visto que bajo la suposición principal de que el sistema trata de maximizar la sincronización global teniendo disponible solo información local, se puede obtener una regla de crecimiento (o decreci-

miento) del sistema que retrasa el umbral de las transiciones y convierte en explosiva a la transición de sincronización y en abrupta a la de percolación.

Tras haber estudiado en el Cap. 3 las transiciones de percolación y sincronización de un sistema en crecimiento, en el Cap. 4 pasamos a centrarnos en la estabilidad del estado sincronizado de un conjunto de osciladores Rössler caóticos acoplados a través de una topología multicapa. Para ello, desarrollamos una generalización del formalismo de la Función Maestra de Estabilidad, introducido en el Cap. 2, centrado en el estudio del primer exponente de Lyapunov. En este análisis, partimos de la asunción de que las capas del sistema son quasi-idénticas, para obtener una estimación del valor del primer exponente de Lyapunov en función, únicamente, de la estructura del sistema. En concreto, como se ve a lo largo del capítulo, la suposición de capas quasi-idénticas se refleja en que el estudio del efecto de la topología multicapa se reduzca al efecto de una capa que tomamos como referencia más una perturbación. Así, de esta forma, somos capaces de predecir con bastante precisión la estabilidad del estado sincronizado incluso en sistemas cuyas capas son sorprendentemente diferentes, especialmente cuando consideramos que el indicador de la estabilidad no es tanto el valor del exponente, sino su signo.

Habiendo estudiado las transiciones de percolación y sincronización, así como la estabilidad del estado sincronizado de forma teórica, iniciamos el Cap. 5 pasando del estudio de osciladores a trabajar con un conjunto de neuronas acopladas. Describimos la dinámica de las neuronas con una versión simplificada del modelo de Izhikevich y nos centramos en tratar de predecir el valor crítico de la fuerza de acople entre neuronas a partir del cual el cultivo se vuelve activo. Para ello implementamos el formalismo de la Función Maestra de Estabilidad y lo aplicamos a un cultivo de neuronas acopladas para acabar obteniendo una expresión de este acople crítico en función de parámetros dinámicos del modelo y de la estructura de conexiones entre las neuronas.

Tras esto, siguiendo con un punto de vista microscópico, aunque con una visión del sistema algo más global, en el Cap. 6 pasamos a estudiar los mecanismos que determinan si un pulso sináptico lanzado por una neurona puede llegar a propagarse por todo el cultivo, dando lugar a una *ignition avalanche*; o por el contrario, solo se propaga a unas pocas neuronas vecinas, produciendo una *background avalanche*. Así, llegamos a obtener un valor para el número mínimo de neuronas que debe activar un pulso para generar actividad global. Este valor umbral n_{th} representa el límite entre *background avalanche* y *ignition avalanche*: si un pulso activa un número de neuronas $n < n_{th}$, dará lugar a una *background avalanche*; mientras que si $n > n_{th}$,

entonces, desencadenará una *ignition avalanche*.

Habiendo estudiado las condiciones para que un cultivo pase de un estado de quiescencia a actividad y para que esta actividad genere coherencia dinámica, en el Cap. 7 cambiamos de escala, adoptamos ahora un enfoque mesoscópico y nos centramos en describir la transición a la sincronización global de cultivos bidimensionales realistas y la respuesta de cultivos síncronos ante el daño estructural. Aquí vemos primero que la emergencia de actividad colectiva ocurre mucho después de que el cultivo ya haya generado el esqueleto de conexiones. Lo que significa que no es suficiente con que la red de acoplos entre neuronas sea conexa, sino que ha de tener una conectividad suficientemente alta como para que el ruido y los disparos aleatorios se conviertan en actividad global coherente. Además, la respuesta de los cultivos ante el daño ha evidenciado que las estructuras de conexiones que se forman son muy robustas, siendo capaces, en el peor de los casos, de soportar una pérdida de hasta un 30 % de las neuronas antes de que la actividad global del cultivo disminuya. El resultado más sorprendente es que, aún después de este daño, la actividad del cultivo no desparece, sino que emergen subcomunidades funcionales que mantienen la actividad localmente hasta que un 50 % de las neuronas se ha perdido.

Finalmente, en nuestro esfuerzo para llegar a estudiar sistemas tan ricos y complejos como sea posible, pero manteniendo una escala mesoscópica en la que estos sistemas sean relativamente fácilmente controlables, pasamos en el Cap. 8 a estudiar cultivos tridimensionales. En este capítulo nos centramos en extrapolar a 3D el modelo espacial realista implementado en capítulos anteriores y caracterizar la dinámica que estas estructuras ofrecen, comparándolas con aquellas de los cultivos bidimensionales. De esta forma, hemos podido ver que los cultivos tridimensionales ofrecen un mayor rango de propiedades estructurales, como agregación y longitud de conexiones, que permiten valores de modularidad compatibles con la existencia de un equilibrio entre dinámica integrada y segregada. Además, estos cultivos tridimensionales también muestran dinámicas más ricas y patrones de actividad más complejos que los bidimensionales para cualquier valor del nivel de agregación y de la longitud de las conexiones.

En resumen, los resultados presentados en esta tesis giran en torno a uno de los paradigmas centrales de la Física de Sistemas Complejos: la relación entre la estructura de interacciones de un sistema y la naturaleza de su comportamiento dinámico (o función). Los sistemas que hemos escogido como objeto de estudio van desde más académicos, como un conjunto de osciladores acoplados, hasta más realistas, como los cultivos de neuronas. Sin embargo, en cualquiera de estos casos, todos ellos cumplen que, dadas las

condiciones adecuadas, experimentan una transición a la sincronización; ya sea porque las fases de los osciladores se sincronicen o porque las neuronas manifiesten actividad coherente. Esta tesis que aquí concluye ha pretendido, por tanto, realizar una aportación necesaria (aunque nunca suficiente) al problema estructura-función de forma constructiva. Aunque evidentemente quedan muchos aspectos y cuestiones pendientes, esperamos que el trabajo realizado represente un paso más en el camino de la física de sistemas complejos y la dinámica no lineal hacia la comprensión de la organización dinámica y funcional de sistemas neuronales.

Bibliografía

- [1] Isaac Newton. *Philosophiae naturalis principia mathematica*, volume 1. G. Brookman, 1833.
- [2] Steven Weinberg. Dreams of a final theory: The scientist's search for the ultimate laws of nature vintage. *Reprint edition*, 1994.
- [3] Sadi Carnot. Reflections on the motive power of fire, and on machines fitted to develop that power. *Paris: Bachelier*, 108, 1824.
- [4] Rudolf Clausius. *The Mechanical Theory of Heat with its Applications to the Steam Engine and to the Physical Properties of Bodies*. Taylor & Francis, 1867.
- [5] William Thomson. On a universal tendency in nature to the dissipation of mechanical energy. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 4(25):304–306, 1852.
- [6] James Clerk Maxwell. *Theory of Heat*. Longmans, Green, and Co., London, 1871.
- [7] Ludwig Boltzmann. *The Second Law of Thermodynamics*. Gustav Fischer, Leipzig, 1877.
- [8] Ludwig Boltzmann. *Lectures on Gas Theory*. Dover Publications, New York, 1896.
- [9] Josiah Willard Gibbs. *Elementary Principles in Statistical Mechanics*. Charles Scribner's Sons, New York, 1902.
- [10] Albert Einstein. Über die von der molekularkinetischen theorie der wärme geforderte bewegung von in ruhenden flüssigkeiten suspendierten teilchen. *Annalen der physik*, 4, 1905.

- [11] Nicholas Metropolis, Arianna W. Rosenbluth, Marshall N. Rosenbluth, Augusta H. Teller, and Edward Teller. Equation of state calculations by fast computing machines. *The Journal of Chemical Physics*, 21(6):1087–1092, 1953.
- [12] W. K. Hastings. Monte carlo sampling methods using markov chains and their applications. *Biometrika*, 57(1):97–109, 1970.
- [13] Thomas E. Harris. *The Theory of Branching Processes*. Springer-Verlag, 1963.
- [14] Krishna B. Athreya and Peter E. Ney. *Branching Processes*. Springer-Verlag, 1972.
- [15] Philip W. Anderson. More is different. *Science*, 177(4047):393–396, 1972.
- [16] Kenneth G. Wilson. The renormalization group and critical phenomena. *Physical Review Letters*, 4(9):395–398, 1970.
- [17] Kenneth G. Wilson. Renormalization group and critical phenomena. i. renormalization group and the kadanoff scaling picture. *Physical Review B*, 4(9):3174–3183, 1971.
- [18] S. R. Broadbent and J. M. Hammersley. Percolation processes: I. crystals and mazes. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 53(3):629–641, 1957.
- [19] J. W. Essam. Percolation theory. *Reports on Progress in Physics*, 43(7):833–912, 1980.
- [20] J. Harte and A. Kinzig. Self-similarity in the distribution and abundance of species. *Science*, 276(5311):2131–2134, 1997.
- [21] R. Menezes, R. M. Santos, and M. F. Tomé. Scaling properties of forest fires. *Physical Review Letters*, 103(12):128001, 2009.
- [22] A. Corral. Long-term clustering, scaling, and universality in the temporal occurrence of earthquakes. *Physical Review Letters*, 92(10):108501, 2004.
- [23] Henri Poincaré. Sur le problème des trois corps et les équations de la dynamique. *Acta Mathematica*, 13:1–270, 1890.

- [24] Henri Poincaré. *Méthodes nouvelles de la mécanique céleste*. Gauthier-Villars, 1899.
- [25] Edward N. Lorenz. Deterministic nonperiodic flow. *Journal of the Atmospheric Sciences*, 20(2):130–141, 1963.
- [26] David Ruelle and Floris Takens. On the nature of turbulence. *Communications in Mathematical Physics*, 20(3):167–192, 1971.
- [27] Paul Erdős and Alfréd Rényi. On random graphs i. *Publicationes Mathematicae*, 6:290–297, 1959.
- [28] Paul Erdős, Alfréd Rényi, et al. On the evolution of random graphs. *Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci*, 5(1):17–60, 1960.
- [29] D. J. Watts and S. H. Strogatz. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684):440–442, Jun 1998.
- [30] Albert-László Barabási and Réka Albert. Emergence of scaling in random networks. *science*, 286(5439):509–512, 1999.
- [31] Mark EJ Newman. The structure and function of complex networks. *SIAM review*, 45(2):167–256, 2003.
- [32] Stefano Boccaletti, Vito Latora, Yamir Moreno, Martin Chavez, and D-U Hwang. Complex networks: Structure and dynamics. *Physics reports*, 424(4-5):175–308, 2006.
- [33] M. Newman. *Networks: An Introduction*. Oxford University Press, Inc., New York, NY, USA, 2010.
- [34] Christopher J Honey, Rolf Kötter, Michael Breakspear, and Olaf Sporns. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(24):10240–10245, 2007.
- [35] Olaf Sporns. *Networks of the Brain*. MIT Press, 2011.
- [36] Ed Bullmore and Olaf Sporns. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews neuroscience*, 10(3):186–198, 2009.
- [37] Dante R Chialvo. Emergent complex neural dynamics. *Nature physics*, 6(10):744–750, 2010.

- [38] Jeffrey Alstott, Michael Breakspear, Patric Hagmann, Leila Cammoun, and Olaf Sporns. Modeling the impact of lesions in the human brain. *PLoS computational biology*, 5(6):e1000408, 2009.
- [39] Caterina Gratton, Emi M Nomura, Fernando Pérez, and Mark D’Esposito. Focal brain lesions to critical locations cause widespread disruption of the modular organization of the brain. *Journal of cognitive neuroscience*, 24(6):1275–1285, 2012.
- [40] A Zalesky and M Breakspear. The connectomics of brain disorders. *Nat Rev Neurosci*, 16:159–172, 2015.
- [41] Randy L Buckner, Jorge Sepulcre, Tanveer Talukdar, Fenna M Krienen, Hesheng Liu, Trey Hedden, Jessica R Andrews-Hanna, Reisa A Sperling, and Keith A Johnson. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to alzheimer’s disease. *Journal of neuroscience*, 29(6):1860–1873, 2009.
- [42] Ernesto J Sanz-Arigita, Menno M Schoonheim, Jessica S Damoiseaux, Serge ARB Rombouts, Erik Maris, Frederik Barkhof, Philip Scheltens, and Cornelis J Stam. Loss of ‘small-world’networks in alzheimer’s disease: graph analysis of fmri resting-state functional connectivity. *PloS one*, 5(11):e13788, 2010.
- [43] Louis-David Lord, Angus B Stevner, Gustavo Deco, and Morten L Kringelbach. Understanding principles of integration and segregation using whole-brain computational connectomics: implications for neuropsychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 375(2096):20160283, 2017.
- [44] Anna Levina, J Michael Herrmann, and Theo Geisel. Dynamical synapses causing self-organized criticality in neural networks. *Nature physics*, 3(12):857–860, 2007.
- [45] Jordi Soriano, María Rodríguez Martínez, Tsvi Tlusty, and Elisha Moses. Development of input connections in neural cultures. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(37):13758–13763, 2008.
- [46] Ofer Feinerman, Assaf Rotem, and Elisha Moses. Reliable neuronal logic devices from patterned hippocampal cultures. *Nature physics*, 4(12):967, 2008.

- [47] Or Cohen, Anna Keselman, Elisha Moses, M Rodríguez Martínez, Jordi Soriano, and Tsvi Tlusty. Quorum percolation in living neural networks. *EPL (Europhysics Letters)*, 89(1):18008, 2010.
- [48] Wolf Singer. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annual Review of Physiology*, 55:349–374, 1993.
- [49] Francisco Varela, Jean-Philippe Lachaux, Eugenio Rodriguez, and Jacques Martinerie. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature reviews neuroscience*, 2(4):229–239, 2001.
- [50] Eisaku Maeda, HP Robinson, and Akio Kawana. The mechanisms of generation and propagation of synchronized bursting in developing networks of cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 15(10):6834–6845, 1995.
- [51] Thoralf Opitz, Ana D De Lima, and Thomas Voigt. Spontaneous development of synchronous oscillatory activity during maturation of cortical networks in vitro. *Journal of neurophysiology*, 88(5):2196–2206, 2002.
- [52] Shimon Marom and Goded Shahaf. Development, learning and memory in large random networks of cortical neurons: lessons beyond anatomy. *Quarterly reviews of biophysics*, 35(1):63–87, 2002.
- [53] Daniel A Wagenaar, Jerome Pine, and Steve M Potter. An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures. *BMC neuroscience*, 7(1):11, 2006.
- [54] Eyal Cohen, Miriam Ivenshitz, Veronique Amor-Baroukh, Varda Greenberger, and Menahem Segal. Determinants of spontaneous activity in networks of cultured hippocampus. *Brain research*, 1235:21–30, 2008.
- [55] Michael I Ham, Luis M Bettencourt, Floyd D McDaniel, and Guenter W Gross. Spontaneous coordinated activity in cultured networks: analysis of multiple ignition sites, primary circuits, and burst phase delay distributions. *Journal of computational neuroscience*, 24(3):346–357, 2008.
- [56] Hideaki Yamamoto, Satoshi Moriya, Katsuya Ide, Takeshi Hayakawa, Hisanao Akima, Shigeo Sato, Shigeru Kubota, Takashi Tanii, Michio

- Niwano, Sara Teller, et al. Impact of modular organization on dynamical richness in cortical networks. *Science advances*, 4(11):eaau4914, 2018.
- [57] Javier G Orlandi, Jordi Soriano, Enrique Alvarez-Lacalle, Sara Teller, and Jaume Casademunt. Noise focusing and the emergence of coherent activity in neuronal cultures. *Nature Physics*, 9(9):582, 2013.
 - [58] Alan L Hodgkin and Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500, 1952.
 - [59] Richard FitzHugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical journal*, 1(6):445–466, 1961.
 - [60] Jinichi Nagumo, Suguru Arimoto, and Shuji Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of the IRE*, 50(10):2061–2070, 1962.
 - [61] Eugene M Izhikevich. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*, 14(6):1569–1572, 2003.
 - [62] Eugene M Izhikevich. *Dynamical systems in neuroscience*. MIT press, 2007.
 - [63] Enrique Alvarez-Lacalle and Elisha Moses. Slow and fast pulses in 1-d cultures of excitatory neurons. *Journal of computational neuroscience*, 26(3):475–493, 2009.
 - [64] E. Tibau, A. Ludl, S. Rüdiger, J. G. Orlandi, and J. Soriano. Neuronal spatial arrangement shapes effective connectivity traits of in vitro cortical networks. *IEEE Transactions on Network Science and Engineering*, 7(1):435–448, 2020.
 - [65] Christian Schmeltzer, Jordi Soriano, Igor M Sokolov, and Sten Rüdiger. Percolation of spatially constrained erdos-rényi networks with degree correlations. *Physical Review E*, 89(1):012116, 2014.
 - [66] Michael Molloy and Bruce Reed. A critical point for random graphs with a given degree sequence. *Random Structures & Algorithms*, 6(2-3):161–180, 1995.
 - [67] B Bollobás. *Random Graphs*. Cambridge Univ Press. 2001.

- [68] Raissa M. D’Souza, Jesus Gómez-Gardeñes, Jan Nagler, and Alex Arenas. Explosive phenomena in complex networks. *Advances in Physics*, 68(3):123–223, 2019.
- [69] Steven H Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. CRC press, 2018.
- [70] Otto E Rössler. Different types of chaos in two simple differential equations. *Zeitschrift für Naturforschung A*, 31(12):1664–1670, 1976.
- [71] Otto E Rössler. An equation for continuous chaos. *Physics Letters A*, 57(5):397–398, 1976.
- [72] Otto E Rössler. Continuous chaos-four prototype equations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 316(1):376–392, 1979.
- [73] Eugene M Izhikevich. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE transactions on neural networks*, 15(5):1063–1070, 2004.
- [74] Misha V Tsodyks and Henry Markram. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. *Proceedings of the national academy of sciences*, 94(2):719–723, 1997.
- [75] Misha Tsodyks, Asher Uziel, and Henry Markram. Synchrony generation in recurrent networks with frequency-dependent synapses. *The Journal of neuroscience*, 20(1):RC50, 2000.
- [76] David Golomb and Yael Amitai. Propagating neuronal discharges in neocortical slices: computational and experimental study. *Journal of neurophysiology*, 78(3):1199–1211, 1997.
- [77] Y. Kuramoto. *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence*. Dover Publications, 2003.
- [78] Juan G Restrepo, Edward Ott, and Brian R Hunt. Emergence of coherence in complex networks of heterogeneous dynamical systems. *Physical review letters*, 96(25):254103, 2006.
- [79] Takashi Ichinomiya. Bifurcation study of the kuramoto transition in random oscillator networks. *Progress of theoretical physics*, 113(1):1–14, 2005.
- [80] Georg Gottwald. Model reduction for networks of coupled oscillators. *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, 25, 05 2015.

- [81] Edward Ott and Thomas Antonsen. Low dimensional behavior of large systems of globally coupled oscillators. *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, 18:037113, 10 2008.
- [82] Lluís Arola-Fernández, Per Sebastian Skardal, and Alex Arenas. Geometric unfolding of synchronization dynamics on networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 31(6):061105, 2021.
- [83] Edward Hancock and Georg Gottwald. Model reduction for kuramoto models with complex topologies. *Physical Review E*, 98, 04 2018.
- [84] Louis M Pecora and Thomas L Carroll. Master stability functions for synchronized coupled systems. *Physical review letters*, 80(10):2109, 1998.
- [85] Mason A Porter and James P Gleeson. Dynamical systems on networks. *Frontiers in Applied Dynamical Systems: Reviews and Tutorials*, 4, 2016.
- [86] William J Joiner, Eliot B Friedman, Hsiao-Tung Hung, Kyunghee Koh, Mallory Sowcik, Amita Sehgal, and Max B Kelz. Genetic and anatomical basis of the barrier separating wakefulness and anesthetic-induced unresponsiveness. *PLoS genetics*, 9(9):e1003605, 2013.
- [87] Minkyung Kim, George A Mashour, Stefanie-Blain Moraes, Giancarlo Vanini, Vijay Tarnal, Ellen Janke, Anthony G Hudetz, and Uncheol Lee. Functional and topological conditions for explosive synchronization develop in human brain networks with the onset of anesthetic-induced unconsciousness. *Frontiers in computational neuroscience*, 10:1, 2016.
- [88] Minkyung Kim, Seunghwan Kim, George A Mashour, and UnCheol Lee. Relationship of topology, multiscale phase synchronization, and state transitions in human brain networks. *Frontiers in computational neuroscience*, 11:55, 2017.
- [89] Chao-Qing Wang, Alain Pumir, Nicolas B Garnier, and Zong-Hua Liu. Explosive synchronization enhances selectivity: Example of the cochlea. *Frontiers of Physics*, 12(5):1–9, 2017.
- [90] Zhenhua Wang, Changhai Tian, Mukesh Dhamala, and Zonghua Liu. A small change in neuronal network topology can induce explosive synchronization transition and activity propagation in the entire network. *Scientific reports*, 7(1):1–10, 2017.

- [91] UnCheol Lee, Minkyung Kim, KyoungEun Lee, Chelsea M Kaplan, Daniel J Clauw, Seunghwan Kim, George A Mashour, and Richard E Harris. Functional brain network mechanism of hypersensitivity in chronic pain. *Scientific reports*, 8(1):1–11, 2018.
- [92] Anushree Chatterjee, Yiannis N. Kaznessis, and Wei-Shou Hu. Tweaking biological switches through a better understanding of bistability behavior. *Current Opinion in Biotechnology*, 19(5):475–481, 2008. Tissue, cell and pathway engineering.
- [93] Ian Dobson, Benjamin Carreras, V. Lynch, and D.E. Newman. Complex systems analysis of series of blackouts: Cascading failure, critical points, and self-organization. *Chaos (Woodbury, N.Y.)*, 17:026103, 07 2007.
- [94] Dimitris Achlioptas, Raissa M. D’Souza, and Joel Spencer. Explosive percolation in random networks. *Science*, 323(5920):1453–1455, 2009.
- [95] A Arenas, A. Díaz-Guilera, J. Kurths, Y Moreno, and C. Zhou. Synchronization in complex networks. *Phys. Rep.*, 469(3):93–153, Dec 2008.
- [96] A. Pikovsky, M. G. Rosenblum, and J. Kurths. *Synchronization, A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge University Press, 2001.
- [97] Lluís Arola-Fernández, Sergio Faci-Lázaro, Per Sebastian Skardal, Emanuel-Cristian Boghiu, Jesús Gómez-Gardeñes, and Alex Arenas. Self-organized explosive synchronization in complex networks: Emergence of synchronization bombs. *arXiv preprint arXiv:2203.03728*, 2022.
- [98] Lluís Arola-Fernández, Per Sebastian Skardal, and Alex Arenas. Geometric unfolding of synchronization dynamics on networks. *Chaos*, 31:061105, 2021.
- [99] S. Boccaletti, J.A. Almendral, S. Guan, I. Leyva, Z. Liu, I. Sendiña-Nadal, Z. Wang, and Y. Zou. Explosive transitions in complex networks’ structure and dynamics: Percolation and synchronization. *Physics Reports*, 660:1–94, 2016. Explosive transitions in complex networks’ structure and dynamics: Percolation and synchronization.
- [100] P. S. Skardal, D. Taylor, and J. Sun. Optimal Synchronization of Complex Networks. *Phys. Rev. Lett.*, 113:144101, Sep 2014.

- [101] Raissa M D’Souza and Jan Nagler. Anomalous critical and supercritical phenomena in explosive percolation. *Nature Physics*, 11(7):531–538, 2015.
- [102] Oriol Artime and Manlio De Domenico. Percolation on feature-enriched interconnected systems. *Nature Communications*, 12, 04 2021.
- [103] Juan Restrepo and Edward Ott. Mean field theory of assortative networks of phase oscillators. *EPL (Europhysics Letters)*, 107, 07 2014.
- [104] Per Sebastian Skardal, Juan G. Restrepo, and Edward Ott. Frequency assortativity can induce chaos in oscillator networks. *Phys. Rev. E*, 91:060902, Jun 2015.
- [105] Thomas Peron, Deniz Eroglu, Francisco Rodrigues, and Yamir Moreno. Collective dynamics of random janus oscillator networks. *Physical Review Research*, 2, 03 2020.
- [106] Per Sebastian Skardal and Alex Arenas. Abrupt desynchronization and extensive multistability in globally coupled oscillator simplexes. *Phys. Rev. Lett.*, 122:248301, Jun 2019.
- [107] S. Boccaletti, J. Kurths, G. Osipov, D.L. Valladares, and C.S. Zhou. The synchronization of chaotic systems. *Physics Reports*, 366(1):1–101, 2002.
- [108] O.E. Rössler. An equation for continuos chaos. *Phys. Lett. A*, 57:397, 1976.
- [109] M.G. Rosenblum, Arkady Pikovsky, and Juergen Kurths. Phase synchronization of chaotic oscillators. *Physical review letters*, 76:1804–1807, 04 1996.
- [110] I. Leyva, Ricardo Sevilla-Escoboza, Javier Buldu, Irene Sendiña-Nadal, Jesus Gómez-Gardeñes, Alex Arenas, Yamir Moreno, Sergio Gomez, Rider Jaimes-Reategui, and Stefano Boccaletti. Explosive first-order transition to synchrony in networked chaotic oscillators. *Physical review letters*, 108:168702, 04 2012.
- [111] P.S. Skardal, V.P. Sevilla-Escoboza, V.P. Vera-Ávila, and J.M. Buldú. Optimal phase synchronization in networks of phase-coherent chaotic oscillators. *Chaos*, 27:013111, 2017.

- [112] Karima Djabolla, Mayer Landau, and Michel Sorine. A two-variable model of cardiac action potential with controlled pacemaker activity and ionic current interpretation. In *2007 46th IEEE Conference on Decision and Control*, pages 5186–5191, 2007.
- [113] Xiyun Zhang, Yong Zou, Stefano Boccaletti, and Zonghua Liu. Explosive synchronization as a process of explosive percolation in dynamical phase space. *Scientific reports*, 4:5200, 06 2014.
- [114] Christian Kuehn and Christian Bick. A universal route to explosive phenomena. *Science Advances*, 7(16):eabe3824, 2021.
- [115] Dale Purves, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel LaMantia, Richard D. Mooney, Michael L. Platt, and Leonard E. White. *Neurosciences*. Oxford University Press, 2018.
- [116] Albert Solé-Ribalta, Sergio Gómez, and Alex Arenas. Congestion induced by the structure of multiplex networks. *Physical review letters*, 116(10):108701, 2016.
- [117] Charo I Del Genio, Jesús Gómez-Gardeñes, Ivan Bonamassa, and Stefano Boccaletti. Synchronization in networks with multiple interaction layers. *Science Advances*, 2(11):e1601679, 2016.
- [118] Prashant M Gade, Hilda A Cerdeira, and Ramakrishna Ramaswamy. Coupled maps on trees. *Physical Review E*, 52(3):2478, 1995.
- [119] Prashant M. Gade. Synchronization of oscillators with random non-local connectivity. *Phys. Rev. E*, 54:64–70, Jul 1996.
- [120] Alex Arenas, Albert Díaz-Guilera, Jurgen Kurths, Yamir Moreno, and Changsong Zhou. Synchronization in complex networks. *Physics reports*, 469(3):93–153, 2008.
- [121] Eugene M Izhikevich. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE transactions on neural networks*, 15(5):1063–1070, 2004.
- [122] Fan Chung, Linyuan Lu, and Van Vu. The spectra of random graphs with given expected degrees. *Internet Mathematics*, 1(3):257–275, 2004.
- [123] Juan G Restrepo, Edward Ott, and Brian R Hunt. Approximating the largest eigenvalue of network adjacency matrices. *Physical Review E*, 76(5):056119, 2007.

- [124] Sergio Faci-Lázaro, Jordi Soriano, and Jesús Gómez-Gardeñes. Impact of targeted attack on the spontaneous activity in spatial and biologically-inspired neuronal networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 29(8):083126, 2019.
- [125] Marc Montalà-Flaquer, Clara F López-León, Daniel Tornero, Akke Mats Houben, Tanguy Fardet, Pascal Monceau, Samuel Bottani, and Jordi Soriano. Rich dynamics and functional organization on topographically designed neuronal networks in vitro. *Iscience*, 25(12):105680, 2022.
- [126] Davide Lonardoni, Hayder Amin, Stefano Di Marco, Alessandro Maccione, Luca Berdondini, and Thierry Nieuw. Recurrently connected and localized neuronal communities initiate coordinated spontaneous activity in neuronal networks. *PLoS computational biology*, 13(7):e1005672, 2017.
- [127] Lluís Hernández-Navarro, Javier G Orlandi, Benedetta Cerruti, Eduard Vives, and Jordi Soriano. Dominance of metric correlations in two-dimensional neuronal cultures described through a random field Ising model. *Physical review letters*, 118(20):208101, 2017.
- [128] Ilan Breskin, Jordi Soriano, Elisha Moses, and Tsvi Tlusty. Percolation in living neural networks. *Physical review letters*, 97(18):188102, 2006.
- [129] Adriaan-Alexander Ludl and Jordi Soriano. Impact of physical obstacles on the structural and effective connectivity of *in silico* neuronal circuits. *Front. Comput. Neurosci.*, 14, 2020.
- [130] Javier G Orlandi and Jaume Casademunt. Stochastic quorum percolation and noise focusing in neuronal networks. *EPL (Europhysics Letters)*, 133(4):48002, 2021.
- [131] Gina G Turrigiano, Kenneth R Leslie, Niraj S Desai, Lana C Rutherford, and Sacha B Nelson. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*, 391(6670):892, 1998.
- [132] Elisenda Tibau, Miguel Valencia, and Jordi Soriano. Identification of neuronal network properties from the spectral analysis of calcium imaging signals in neuronal cultures. *Frontiers in neural circuits*, 7:199, 2013.

- [133] Taras A Gritsun, Joost le Feber, and Wim LC Rutten. Growth dynamics explain the development of spatiotemporal burst activity of young cultured neuronal networks in detail. *PLoS one*, 7(9):e43352, 2012.
- [134] Marta Bisio, Alessandro Bosca, Valentina Pasquale, Luca Berdondini, and Michela Chiappalone. Emergence of bursting activity in connected neuronal sub-populations. *PLoS one*, 9(9):e107400, 2014.
- [135] Quan Wen, Armen Stepanyants, Guy N Elston, Alexander Y Grosberg, and Dmitri B Chklovskii. Maximization of the connectivity repertoire as a statistical principle governing the shapes of dendritic arbors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(30):12536–12541, 2009.
- [136] S Teller, C Granell, M De Domenico, J Soriano, S Gómez, and A Arenas. Emergence of assortative mixing between clusters of cultured neurons. *PLoS computational biology*, 10(9):e1003796–e1003796, 2014.
- [137] Sara Teller, Islam Bogachan Tahirbegi, Mònica Mir, Josep Samitier, and Jordi Soriano. Magnetite-amyloid- β deteriorates activity and functional organization in an in vitro model for alzheimer’s disease. *Scientific reports*, 5, 2015.
- [138] Tsvi Tlusty and Jean-Pierre Eckmann. Remarks on bootstrap percolation in metric networks. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 42(20):205004, 2009.
- [139] Deokjae Lee, Wonjun Choi, Janos Kértesz, and Byungnam Kahng. Universal mechanism for hybrid percolation transitions. *Scientific reports*, 7(1):1–7, 2017.
- [140] Daniel J Korchinski, Javier G Orlandi, Seung-Woo Son, and Jörn Davidsen. Criticality in spreading processes without time-scale separation and the critical brain hypothesis. *arXiv e-prints*, pages arXiv–1908, 2019.
- [141] Sara Teller, Estefanía Estévez-Priego, Clara Granell, Daniel Tornero, Jordi Andilla, Omar E. Olarte, Pablo Loza-Alvarez, Alex Arenas, and Jordi Soriano. Spontaneous functional recovery after focal damage in neuronal cultures. *eNeuro*, 7:ENEURO.0254–19.2019, 2020.

- [142] Estefanía Estévez-Priego, Sara Teller, Clara Granell, Alex Arenas, and Jordi Soriano. Functional strengthening through synaptic scaling upon connectivity disruption in neuronal cultures. *Network Neuroscience*, 4:1–21, 2020.
- [143] Gerrit Ansmann, Rajat Karnatak, Klaus Lehnertz, and Ulrike Feudel. Extreme events in excitable systems and mechanisms of their generation. *Phys. Rev. E*, 88:052911, 2013.
- [144] Jacopo Lafranceschina and Renate Wackerbauer. Impact of weak excitatory synapses on chaotic transients in a diffusively coupled morris-lecar neuronal network. *CHAOS*, 25(1), JAN 2015.
- [145] Gerrit Ansmann, Klaus Lehnertz, and Ulrike Feudel. Self-induced switchings between multiple space-time patterns on complex networks of excitable units. *Physical Review X*, 6(1), 2016.
- [146] Marcus Kaiser, Robert Martin, Peter Andras, and Malcolm P Young. Simulation of robustness against lesions of cortical networks. *European Journal of Neuroscience*, 25(10):3185–3192, 2007.
- [147] Karen E Joyce, Satoru Hayasaka, and Paul J Laurienti. The human functional brain network demonstrates structural and dynamical resilience to targeted attack. *PLoS computational biology*, 9(1):e1002885, 2013.
- [148] Jesús Gómez-Gardenes, Pablo Echenique, and Yamir Moreno. Immunization of real complex communication networks. *The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems*, 49(2):259–264, 2006.
- [149] John M Beggs and Dietmar Plenz. Neuronal avalanches in neocortical circuits. *Journal of neuroscience*, 23(35):11167–11177, 2003.
- [150] John M Beggs and Dietmar Plenz. Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for many hours in cortical slice cultures. *Journal of neuroscience*, 24(22):5216–5229, 2004.
- [151] Elisenda Tibau, Adriaan-Alexander Ludl, Sten Rüdiger, Javier G Orlandi, and Jordi Soriano. Neuronal spatial arrangement shapes effective connectivity traits of in vitro cortical networks. *IEEE Transactions on Network Science and Engineering*, 7(1):435–448, 2018.

- [152] Olav Stetter, Demian Battaglia, Jordi Soriano, and Theo Geisel. Model-free reconstruction of excitatory neuronal connectivity from calcium imaging signals. 2012.
- [153] Yudong Sun, Bogdan Danila, K Josić, and Kevin E Bassler. Improved community structure detection using a modified fine-tuning strategy. *EPL (Europhysics Letters)*, 86(2):28004, 2009.
- [154] Aaron G Blankenship and Marla B Feller. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(1):18–29, 2010.
- [155] Daniel de Santos-Sierra, Irene Sendina-Nadal, Inmaculada Leyva, Juan A Almendral, Sarit Anava, Amir Ayali, David Papo, and Stefano Boccaletti. Emergence of small-world anatomical networks in self-organizing clustered neuronal cultures. *PloS one*, 9(1):e85828, 2014.
- [156] GE Powell and IC Percival. A spectral entropy method for distinguishing regular and irregular motion of hamiltonian systems. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 12(11):2053, 1979.