



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUTACIÓN

**Modelado de los efectos de pérdida
neuronal en regiones asociadas con la
Epilepsia del Lóbulo Temporal usando
autómatas celulares**

T E S I S

Que para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias de la Computación

PRESENTA:

Sarahi Andrea Sánchez Piña

Director de Tesis:

M. en C. Germán Téllez Castillo

Ciudad de México, Agosto 2016





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, siendo las 11:00 horas del día 05 del mes de julio de 2016 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación del:

Centro de Investigación en Computación

para examinar la tesis titulada:

"Modelado de los efectos de pérdida neuronal en regiones asociadas con la Epilepsia del Lóbulo Temporal usando autómatas celulares"

Presentada por la alumna:

SÁNCHEZ

Apellido paterno

PIÑA

Apellido materno

SARAHÍ ANDREA

Nombre(s)

Con registro: A | 1 | 4 | 0 | 0 | 9 | 8

aspirante de: **MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Director de Tesis

M. en C. Germán Téllez Castillo

Dr. Sergio Suárez Guerra

Dr. Grigori Sidorov

Dr. Carlos Fernando Aguilar Ibáñez

Dr. Alejandro Valdés Cruz

Dr. Moisés Salinas Rosales



PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN COMPUTACIÓN
Dr. Víctor Hugo Ponce Ponce SUBDIRECCIÓN ACADÉMICA



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 01 del mes Agosto del año 2016, el (la) que suscribe Sánchez Piña Sarahi Andrea alumno (a) del Programa de Maestría en Ciencias de la Computación con número de registro A140098, adscrito a Centro de Investigación en Computación, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de M. en C. Germán Téllez Castillo y cede los derechos del trabajo intitulado Modelado de los efectos de pérdida neuronal en regiones asociadas con la Epilepsia del Lóbulo Temporal usando autómatas celulares, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección lexy_110@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Sánchez Piña Sarahi Andrea

Nombre y firma

Resumen

El presente trabajo de tesis se centra particularmente en el diseño, desarrollo e implementación de un modelo computacional basado en autómatas celulares que simula el comportamiento y efectos que se presentan a partir de distintos grados de pérdida neuronal en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo, las cuales están asociadas a la epilepsia del lóbulo temporal. El modelo propuesto está basado en datos histológicos y biofísicos de dichas regiones. Para esto, se emplearon dos autómatas celulares que representan a cada región, permitiendo la definición de distintos patrones de pérdida neuronal en ambas regiones. Con el fin de comprobar el desempeño del modelo, se realizaron simulaciones en estado saludable y con diversos grados de pérdida neuronal. Los resultados obtenidos de las simulaciones en estado saludable fueron similares a los observados en datos reales. Por otro lado, el análisis de los resultados obtenidos de las simulaciones con diferentes grados de pérdida neuronal, mostró diversos comportamientos. Con 25 % de pérdida se presentaron comportamientos similares a los encontrados en estado saludable. En porcentajes mayores se encontraron perturbaciones en las señales obtenidas, así como patrones de sincronización neuronal semejantes a los comportamientos observados en modelos experimentales de epilepsia con existencia de pérdida neuronal. Concluyendo que el modelo propuesto es una herramienta que permite el estudio a mayor profundidad de la relación existente entre el grado de pérdida neuronal y la gravedad de las crisis epilépticas.

Palabras clave: Autómatas celulares, simulación, pérdida neuronal, epilepsia del lóbulo temporal.

Abstract

In this thesis a computational model based on cellular automata was designed and developed, this model simulates the behavior and effects reached by varying dimensions of neuronal loss in the CA3 and CA1 regions of the hippocampus which are associated with temporal lobe epilepsy. The proposed model is based on histological and biophysical data of these regions. Two cellular automata representing each region were used to implement the behavior of different patterns of neuronal loss in both regions. Simulations were performed in healthy condition and with varying dimensions of neuronal loss to compare the model's performance with real data. The simulations in healthy state were similar to those observed in real data. Furthermore, analysis of the results of the simulations with different dimensions of neuronal loss showed different behaviors: With 25 % of neuronal loss the behavior was similar to that found in healthy state; in higher percentages, disturbances in the obtained signals were found as well as neuronal synchronization patterns similar to those observed in experimental models of epilepsy existence with neuronal loss behaviors. It is concluded that the proposed model is a tool that enables deeper study of the relationship between neuronal loss and the severity of seizures.

Keywords: Cellular automata, simulation, neuronal loss, temporal lobe epilepsy.

Agradecimientos

Agradezco al M. en C. Germán Téllez Castillo, director de este trabajo de tesis, por la orientación, motivación, consejos, conocimientos y el apoyo recibido a lo largo de estos dos años.

Especial reconocimiento y agradecimiento merece el interés mostrado por mi trabajo, disposición para asesorarme, las sugerencias recibidas e información proporcionada por el Dr. Alejandro Valdés Cruz, la cual fue fundamental para la investigación y desarrollo del trabajo realizado. También me gustaría agradecer la ayuda recibida por Luis Rendón.

Expreso mi más profundo y sincero agradecimiento al profesor Hiram Calvo, por el apoyo y ánimo infundido en los últimos días para la culminación de este trabajo de tesis, pero sobre todo, por motivarme a que no me diera por vencida y que creyera en mí misma.

A los profesores Marco Antonio Moreno y Juan Carlos Chimal, quiero agradecerles por su apoyo, confianza y consejos que me brindaron en momentos difíciles durante mi estancia en este centro.

También expreso mi gratitud y cariño a mis amigos y compañeros de maestría: Abraham Ruiz, Patricio Mercado, Alejandro Escorcia, Angel Mandujano, Erandi Castillo, Iliac Huerta, Julio Rangel, Abraham Estrada, Iván González, Bernardo González, Pablo Tovar y Alfonso Balbuena. Me alegra de haberles conocido en este centro y el haber compartido con todos ustedes una gran etapa de mi vida.

Un agradecimiento muy especial a Armando Navarro por todo el apoyo recibido, por los regaños y buenos consejos. Gracias por estar ahí cuando lo necesité y darme ánimos, mostrándome que el valor de la disciplina es fundamental para lograr cualquier objetivo por más lejano que parezca. También agradecer a Adrián Chávez por su amistad y apoyo durante momentos difíciles y siempre creer en mí, diciendo que lo lograría.

Agradezco infinitamente el apoyo incondicional, cariño y comprensión que me han brindado mis padres y hermanas. Consejos, regaños, orientación, pero sobre todo por

creer en mí y estar conmigo en los momentos más difíciles de mi vida y siempre darme ánimos para seguir adelante. Sin su ayuda no hubiera sido posible haber realizado esta valiosa meta, esto es para ustedes.

Y sobre todo agradezco a Dios por permitirme vivir esta experiencia que cambio radicalmente mi camino.

Índice general

Índice de figuras	ix
Índice de tablas	xiii
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Justificación	2
1.2.1. Problemática	2
1.2.2. Planteamiento del problema y propuesta de su solución	3
1.3. Objetivos	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos específicos	3
1.4. Estructura de la tesis	4
2. Marco teórico	6
2.1. Autómatas celulares	6
2.1.1. Definición	7
2.1.2. Dinámica de los autómatas celulares	10
2.1.2.1. AC en una dimensión	10
2.1.2.2. AC en dos dimensiones	13
2.2. Aspectos generales de la actividad neuronal y la ELT	15
2.2.1. Actividad sináptica	15
2.2.1.1. Potenciales de membrana y potenciales de acción	15
2.2.1.2. Funciones básicas de la sinapsis	20
2.2.2. Epilepsia del lóbulo temporal	24
2.2.3. Esclerosis hipocampal	25
2.2.4. Fisiología y organización intrínseca del hipocampo	28
2.3. Clasificación de ondas cerebrales	32
2.4. Fundamentos de análisis de señales	33
2.4.1. Transformada de Fourier	33
2.4.2. Transformada de ondeleta	35

ÍNDICE GENERAL

3. Estado del arte	38
3.1. Un modelo de actividad rítmica cerebral	38
3.2. Un modelo de actividad cerebral sana y epileptiforme usando autómatas celulares	41
3.3. Modelos experimentales de la ELT	44
3.3.1. Modelos Químicos	46
3.3.1.1. Ácido kaínico	46
3.3.1.2. La pilocarpina	47
4. Propuesta de solución	49
4.1. Modelado de actividad neuronal	49
4.1.1. Definición del modelo	50
4.1.2. Descripción del modelo	51
4.2. Modelado de las interacciones neuronales entre las regiones CA3 y CA1	57
4.2.1. Características	57
4.2.2. Descripción del algoritmo	60
4.3. Modelado de pérdida neuronal en ambas regiones	62
4.3.1. Implementación del modelo	64
5. Pruebas y resultados	69
5.1. Simulación del modelo en estado saludable	69
5.1.1. Pruebas y resultados	73
5.1.2. Análisis de resultados	77
5.1.3. Comparación del modelo con datos reales	82
5.2. Simulación del modelo con pérdida neuronal	87
6. Conclusiones	112
6.1. Logros alcanzados	113
6.2. Aportaciones	113
6.3. Trabajo futuro	113
Glosario	115
A. Anexos	117
A.1. Cálculos de conectividad	117
A.2. Simulación de actividad cerebral del Tálamo	120

Índice de figuras

2.1.	AC en 1 y 2 dimensiones (Espericueta, 1997), con condiciones de frontera periódica.	9
2.2.	Tipos de vecindades en un AC en 2 dimensiones (Ilachinski, 2001).	9
2.3.	Vecindad de un AC (2,1).	11
2.4.	Representación gráfica de la función de evolución 90.	11
2.5.	Función de evolución 90, con una configuración inicial aleatoria de 1000 células, primeras 1000 generaciones	12
2.6.	Clases Wolfram	13
2.7.	Tipos de configuraciones en AC - “juego de la vida”	14
2.8.	Evolución del “juego de la vida”	15
2.9.	Bomba de sodio-potasio (Guyton y Hall, 2011).	17
2.10.	Fases del potencial de acción.	18
2.11.	Periodos refractarios (Cuenca, 2006).	19
2.12.	Estructura neuronal.	20
2.13.	Tipos de sinapsis.	21
2.14.	Potenciales de membrana postsinápticos (Guyton y Hall, 2011).	22
2.15.	Tipos de sumación (Guyton y Hall, 2011).	23
2.16.	Sumación de ipsp's y epsp's (Guyton y Hall, 2011).	24
2.17.	Cerebro que presenta esclerosis hipocampal de hombre de 42 años (Tatum, Kaplan y Jallon, 2000).	26
2.18.	Ubicación del lóbulo temporal en el cerebro.	28
2.19.	Estructura del hipocampo.	29
2.20.	Relaciones corticales de la formación del hipocampo (Gordon y Grillner, 2010).	30
2.21.	Principales circuitos del hipocampo (Gordon y Grillner, 2010)	31
2.22.	Ventanas para FFT.	34
2.23.	Resolución tiempo-frecuencia.	35
2.24.	Ejemplos de ondeleta madre.	35
2.25.	Análisis multiresolución (Tong y Thakor, 2009).	36
2.26.	Análisis multiresolución o algoritmo piramidal, niveles de descomposición.	37
3.1.	Lattice de neuronas TCR-IN (Silva y col., 1974).	39
3.2.	Ejemplo esquemático de un epsp generado por una TCR.	40

ÍNDICE DE FIGURAS

3.3. Ejemplo esquemático de un ipsp generado por una IN.	40
3.4. Dos lattices AC con conexiones locales y a largo alcance. Una lattice corresponde a la región sana y la otra a la región patológica (Tsoutsouras y col., 2012).	42
3.5. Interacción local y estados de las neuronas en el modelo (Tsoutsouras y col., 2012).	42
3.6. La respuesta de salida de las neuronas en el AC.	43
4.1. Asociación de estados con las fases del potencial de acción	51
4.2. Tipos de potenciales postsinápticos empleados en el modelo propuesto. .	53
4.3. Diagrama descriptivo de la generación de potenciales de acción.	55
4.4. Representación esquemática del modelo de pérdida neuronal en CA3 y CA1.	57
4.5. Tipos de conexiones en las regiones CA3 y CA1 (Traub y Miles, 2008). .	58
4.6. Conectividad de la región CA3 y CA1 (Witter, 2007).	59
4.7. División de subregiones en lattices CA3 y CA1.	60
4.8. Representación esquemática de pérdida neuronal en las lattices CA3 y CA1.	62
4.9. Diagrama de clases	64
4.10. Gráfico de simulación.	67
4.11. Gráficos de los resultados de la simulación.	68
5.1. Conectividad E → I en las regiones CA3 y CA1	69
5.2. Conectividad I → E (divergencia) en las regiones CA3 y CA1	70
5.3. Conectividad I → E (convergencia) en las regiones CA3 y CA1	70
5.4. Simulación CA3 - CA1 en estado saludable en $t = 1$	73
5.5. Simulación CA3 - CA1 en estado saludable en $t = 1500$	73
5.6. Simulación CA3 - CA1 en estado saludable en $t = 3000$	74
5.7. Resultados obtenidos de la simulación No. 5 CA3 - CA1 en estado saludable.	75
5.8. Resultados obtenidos de la simulación No. 45 CA3 - CA1 en estado saludable.	75
5.9. Resultados obtenidos de la simulación No. 80 CA3 - CA1 en estado saludable.	76
5.10. Resultados obtenidos de la simulación No. 100 CA3 - CA1 en estado saludable.	76
5.11. Ondeleta madre sym9.	78
5.12. Descomposición de la señal generada por la prueba 5 de CA3.	78
5.13. Descomposición de la señal generada por la prueba 5 de CA1.	79
5.14. Descomposición de la señal generada por la prueba 80 de CA3.	79
5.15. Descomposición de la señal generada por la prueba 80 de CA1.	80
5.16. Promedio de los porcentajes de energía de las bandas de frecuencias obtenidas de las señales generadas de CA3.	81

ÍNDICE DE FIGURAS

5.17. Promedio de los porcentajes de energía de las bandas de frecuencias obtenidas de las señales generadas de CA1.	81
5.18. Muestra No. 1 de actividad cerebral de la región CA3 del hipocampo de rata.	82
5.19. Muestra No. 50 de actividad cerebral de la región CA3 del hipocampo de rata.	83
5.20. Muestra No. 100 de actividad cerebral de la región CA3 del hipocampo de rata.	83
5.21. Descomposición de la señal de la muestra No. 1.	84
5.22. Descomposición de la señal de la muestra No. 50.	84
5.23. Descomposición de la señal de la muestra No. 100.	85
5.24. Promedio de los porcentajes de energía de las bandas de frecuencias obtenidas de las señales de las muestras de mediciones en CA3 del hipocampo de rata.	85
5.25. Comparación de resultados de las simulaciones con datos reales.	86
5.26. Modificación de vecindades por pérdida neuronal.	87
5.27. Resultados obtenidos con un 25 % de pérdida neuronal en la región CA3. .	88
5.28. Resultados obtenidos con un 50 % de pérdida neuronal en la región CA3. .	89
5.29. Resultados obtenidos con un 75 % de pérdida neuronal en la región CA3. .	90
5.30. Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con pérdida neuronal en la región CA3. .	91
5.31. Resultados obtenidos con un 25 % de pérdida neuronal en la región CA1. .	92
5.32. Resultados obtenidos con un 50 % de pérdida neuronal en la región CA1. .	93
5.33. Resultados obtenidos con un 75 % de pérdida neuronal en la región CA1. .	94
5.34. Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con pérdida neuronal en la región CA1. .	95
5.35. Resultados obtenidos con un 25 % de pérdida neuronal en ambas regiones. .	96
5.36. Resultados obtenidos con un 50 % de pérdida neuronal en ambas regiones. .	97
5.37. Resultados obtenidos con un 75 % de pérdida neuronal en ambas regiones. .	98
5.38. Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con pérdida neuronal en ambas regiones	99
5.39. Resultados obtenidos con pérdida del 25 % en neuronas piramidales y 50 % en la población de interneuronas.	100
5.40. Resultados obtenidos con pérdida del 25 % en neuronas piramidales y 75 % en la población de interneuronas.	101
5.41. Resultados obtenidos con pérdida del 50 % en neuronas piramidales y 75 % en la población de interneuronas.	102
5.42. Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con mayor pérdida neuronal en la población de interneuronas en ambas regiones.	103
5.43. Resultados obtenidos con pérdida del 50 % en neuronas piramidales y 25 % en la población de interneuronas.	104

ÍNDICE DE FIGURAS

5.44. Resultados obtenidos con pérdida del 75 % en neuronas piramidales y 25 % en la población de interneuronas.	105
5.45. Resultados obtenidos con pérdida del 75 % en neuronas piramidales y 50 % en la población de interneuronas.	106
5.46. Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con mayor pérdida neuronal en la población de neuronas piramidales en ambas regiones.	107
5.47. Comparación de resultados en estado saludable y con 75 % de pérdida neuronal en ambas regiones.	108
5.48. Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 10$. .	108
5.49. Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 13$. .	109
5.50. Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 1535$. .	109
5.51. Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 1537$. .	110
5.52. Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 2878$. .	110
5.53. Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 2881$. .	111
A.1. Divergencia neuronal.	117
A.2. Convergencia neuronal.	118
A.3. Simulación de actividad cerebral del tálamo en $t = 5$, $t = 100$ y $t = 2500$. .	121
A.4. Resultados de la simulación.	121

Índice de tablas

2.1. Clasificación de la esclerosis del hipocampo en la epilepsia en épocas recientes (Thom, 2014)	27
3.1. Comparación de los modelos con respecto a los fenómenos biológicos tomados en cuenta para su diseño.	44
3.2. Comparación de los modelos con respecto a los parámetros de entrada tomados en cuenta para su simulación.	44
3.3. Modelos experimentales de epilepsia en ratas (Zavala y López, 2011) . .	45
3.4. Características observadas en modelos basados en la administración de pilocarpina (Curia y col., 2008).	48
4.1. Probabilidad de conectividad entre los tipos de neuronas en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo (Traub y Miles, 2008).	58
4.2. Parámetros de entrada del modelo	66
5.1. Parámetros de entrada en CA3	71
5.2. Parámetros de entrada en CA1	72
5.3. Bandas de frecuencias obtenidas con un análisis multiresolución a 5 niveles	77

Capítulo 1

Introducción

1.1. Antecedentes

La epilepsia es un complejo conjunto de trastornos que pueden involucrar a muchas áreas de la corteza cerebral, presentando síntomas muy variados. La observación de manifestaciones de convulsiones, déjà vu, alucinaciones olfativas e incluso auditivas, pueden dar a los investigadores conocimientos sobre las funciones y las relaciones regionales implicadas en esta afección. La epilepsia es también compleja genéticamente y fisiopatológicamente, implicando aspectos microscópicos (canales iónicos, procesos sinápticos) y aspectos macroscópicos (trauma cerebral, malformaciones congénitas).

Para el siglo XX, la investigación se condujo a la profundidad de la compresión de los mecanismos de la enfermedad así como en el diseño y desarrollo de tratamientos farmacológicos más eficaces apoyados con los avances tecnológicos que se han desarrollado en los últimos años tales como los electroencefalogramas (EEG), resonancias magnéticas, métodos de neuroimagen así como modelos y simulaciones computacionales.

Los avances en la comprensión de la epilepsia se han realizado en todas las áreas de la neurociencia. Desde hace tiempo se ha reconocido que se requieren modelos computacionales para desentrañar la causalidad de la epilepsia, comprender mejor la propagación de las convulsiones y predicción de la eficacia de los tratamientos. En los últimos años, se ha hecho un progreso sustancial en los niveles del modelado de la epilepsia que van desde lo molecular hasta lo socioeconómico. Dentro de los modelos que se han desarrollado para el estudio y comprensión de esta enfermedad se han empleado modelos tanto continuos, discretos, probabilísticos entre otros (William, 2008).

Gracias a los estudios realizados sobre esta afección, en 1985 se propuso una clasificación de los tipos de epilepsia que dividía a las crisis de acuerdo a su naturaleza o características de los ataques así como a su etiología y aspectos sintomáticos (Espinoza, 2001), entre las cuales destaca la epilepsia de lóbulo temporal (ELT) debido a que

1. INTRODUCCIÓN

representa el tipo de epilepsia más común presentando entre el 60 y 70 % de todos los casos de epilepsias focales complejas refractarias (Engel, 1996), así como resistencia al tratamiento farmacológico.

Una de las condiciones neuropatológicas que es característica en la epilepsia del lóbulo temporal es la presencia de esclerosis hipocampal, la cual presenta pérdida selectiva de neuronas piramidales, en especial en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo, la proliferación patológica de las redes de interneuronas, gliosis, brotación de fibras mossosas y la dispersión de células granulares de la circunvolución dentada (Sendrowski y Sobaniec, 2013).

La esclerosis en el hipocampo ha llamado el interés de los investigadores para entender el complejo proceso de epileptogénesis, motivando a desarrollar distintos modelos experimentales, estudios de resonancia magnética, post mortem cuantitativos y estudios de neuroimage entre otros, con el objetivo de ofrecer mejores opciones para el tratamiento y control de esta enfermedad (Velísek, 2006; Sendrowski y Sobaniec, 2013; Thom, 2014; Johns y Thom, 2008).

1.2. Justificación

1.2.1. Problemática

En la actualidad, la epilepsia representa una de las enfermedades cerebrales más graves, la padecen aproximadamente 50 millones de personas alrededor del mundo, lo que convierte a esta enfermedad en la causa neurológica de defunción más común de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Dentro de los diferentes tipos de epilepsias, la epilepsia del lóbulo temporal abarca entre el 60 y 70 % de todos los casos de epilepsias focales complejas refractarias, convirtiéndola en la forma más común de epilepsia (Engel, 1996). Se caracteriza principalmente por presentar resistencia al tratamiento farmacológico y la presencia de esclerosis en el hipocampo (pérdida neuronal y gliosis) principalmente en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo.

La asociación entre la epilepsia del lóbulo temporal y la esclerosis del hipocampo ha sido reconocida desde hace más de un siglo, pero a pesar de muchas décadas de investigación básica y clínica todavía no es posible asignar un fundamento contundente de la causalidad. Por otro lado, estudios de resonancia magnética y modelos experimentales no han podido demostrar una relación consistente entre el grado de esclerosis del hipocampo y la gravedad de la epilepsia (Sendrowski y Sobaniec, 2013; Thom, 2014; Johns y Thom, 2008).

1.2.2. Planteamiento del problema y propuesta de su solución

Dada la problemática planteada, surge la necesidad de desarrollar modelos que permitan estudiar y analizar a mayor profundidad la influencia de los distintos grados de pérdida neuronal en los procesos de epileptogénesis de la epilepsia del lóbulo temporal. Por lo que la solución que se propone en el presente trabajo de tesis es diseñar e implementar un modelo computacional basado en autómatas celulares que permita simular los efectos y el comportamiento de pérdida neuronal en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo, las cuales están relacionadas con la epilepsia del lóbulo temporal, con el fin de brindar una herramienta que proporcione información útil para la comprensión y el análisis en cuanto a la relación de pérdida neuronal y la gravedad de las crisis epilépticas.

El modelo que se propone esta formado por dos lattices de dimensión $N \times N$ que simularán el comportamiento saludable de las regiones CA3 y CA1 situadas en el hipocampo, así como la interacción entre ambas lattices que permitirán simular las conexiones existentes entre las mismas, proporcionando la opción de simular distintos patrones de pérdida neuronal en ambas regiones.

Por otro lado, la intención de trabajar con autómatas celulares es debido a que pueden capturar las características esenciales de sistemas donde surge comportamiento global de los componentes simples que interactúan localmente, mostrando que con un conjunto pequeño de reglas da la posibilidad de lograr estructuras complejas. Esto muestra un poco la idea de cómo un órgano como el cerebro puede desarrollarse a partir de poca información genética.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Diseñar e implementar un modelo computacional basado en autómatas celulares que permita simular y visualizar los efectos y el comportamiento de pérdida neuronal en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo.

1.3.2. Objetivos específicos

- Estudiar y analizar los aspectos y conceptos fundamentales involucrados en la epilepsia del lóbulo temporal y la actividad neuronal.
- Diseñar un modelo computacional basado en autómatas celulares que permita simular actividad neuronal.
- Diseñar un modelo que permita la simulación del comportamiento de las regiones CA3 y CA1 del hipocampo en un estado saludable y que permita variar los

1. INTRODUCCIÓN

parámetros asociados a la pérdida neuronal.

- Integrar e implementar en una aplicación los dos modelos previamente descritos.
- Analizar y comparar los resultados obtenidos de la simulaciones con datos reales.
- Desarrollar una interfaz gráfica que permita observar la dinámica generada por los valores asignados a los parámetros del modelo.

1.4. Estructura de la tesis

A continuación se describe de manera general el contenido que presenta cada capítulo de este trabajo de tesis.

En el capítulo 2 tenemos al marco teórico. Esta sección contempla los fundamentos teóricos que respaldan al presente trabajo de tesis, describiendo en primer lugar a los conceptos fundamentales de los autómatas celulares así como algunas de sus implementaciones. En segundo lugar se abordan conceptos relacionados con la actividad neuronal, los aspectos y conceptos fundamentales de la epilepsia del lóbulo temporal y la relación de pérdida neuronal encontrada en esta patología. Como tercer punto se describen algunas de las herramientas que son empleadas en el análisis de señales producidas por la actividad neuronal.

En el capítulo 3 se presenta el estado del arte, en el cual se describen modelos computacionales encaminados a la simulación de actividad neuronal presentando diferentes enfoques y características. Además se describen modelos experimentales que han servido como base para el estudio y comprensión de la epilepsia del lóbulo temporal y la presencia de pérdida neuronal en regiones específicas del cerebro.

Los aspectos del desarrollo de la propuesta de solución son mostrados en el capítulo 4, en el cual se describe a detalle la construcción y diseño del modelo computacional, así como su implementación.

Posteriormente en el capítulo 5 se muestran los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas en estado saludable y con presencia de pérdida neuronal en las regiones que contempla el modelo propuesto, así como un análisis de los mismos y la comparación de estos con datos reales con el objetivo de mostrar el desempeño de la solución planteada.

Se muestra en el capítulo 6 las conclusiones, producto del análisis del trabajo desarrollado en la presente tesis, en el cual se especifican los logros alcanzados, las limitaciones, aportaciones y el trabajo a futuro.

1.4 Estructura de la tesis

Por último hemos concluido en la sección de anexos, donde se describen algunos conceptos, diagramas e información complementaria para tener un mejor entendimiento del trabajo realizado.

Capítulo 2

Marco teórico

En este capítulo se proporcionan los conceptos teóricos necesarios para el desarrollo de este trabajo de tesis. En él, se encuentran los conceptos referentes a los autómatas celulares, así como ejemplos de su aplicación. Además, se describen los aspectos biológicos que formaron parte de los fenómenos incorporados en el modelo diseñado en esta tesis, tales como actividad sináptica, conceptos de la ELT y la estructura del hipocampo. Por otra parte, se especifican algunos de los fundamentos de análisis de señales considerados para la comparación de los resultados obtenidos de la implementación de modelo propuesto con el fin de verificar su desempeño.

2.1. Autómatas celulares

Para los investigadores es necesario utilizar y desarrollar herramientas que permitan explicar fenómenos que nos rodean. Esto se logra generalmente a través de modelos matemáticos que proporcionan una aproximación al comportamiento de dichos fenómenos, permitiendo por ejemplo, un gran avance en el estudio del caos (Lorenz, 1995) y de los sistemas dinámicos (Schmitz, 2001), en este último destaca el de los autómatas celulares.

Los autómatas celulares (AC) constituyen un modelo matemático de interacción, discreto en el espacio y tiempo, que permite desarrollar simulaciones eficaces de sistemas dinámicos, debido a que pueden capturar las características esenciales de estos sistemas donde surge un comportamiento global de los componentes simples que interactúan localmente (Chau y col., 1999). Dando como ejemplo, a los sistemas biológicos naturales como el cerebro, el sistema inmunológico, o las colonias de insectos que están formados por la asociación de innumerables elementos simples que operan en paralelo, sin ningún tipo de control central y con un mecanismo de comunicación limitado (Crutchfield, Mitchell y Das, 1998), sin embargo son capaces de mostrar una conducta compleja que parece emerger de las interrelaciones entre los mismos.

Como se menciona anteriormente, los AC son modelos matemáticos discretos, por lo que las variables independientes y dependientes involucradas toman valores discretos. Básicamente su principal característica es localidad, es decir, individuos o partículas que son solo afectadas por sus vecinos más cercanos. La dinámica de un autómata celular es definida por reglas locales y el espacio es representado por células. La célula puede ser vista como la localidad donde el individuo vive o en algunos casos como el propio individuo.

El término de autómatas celulares fue puesto en práctica por John von Neumann, que estaba pensando en desarrollar una máquina con la capacidad de construir a partir de sí misma otras máquinas (auto-reproducción) y soportar comportamiento complejo. Siguiendo una sugerencia por Ulam 1952, von Neumann adoptó un enfoque discreto, en donde el espacio, tiempo e incluso las variables dinámicas fueron definidos para ser discretos. Los detalles de la construcción de von Neumann se publicaron después su muerte en 1957 y posteriormente fueron editados y publicados por A. W. Burks (Neumann, 1966).

Cabe mencionar que los AC pueden ser simulados por computadoras digitales, debido a su carácter discreto intrínseco ya que el enfoque de AC es consistente con la moderna noción de espacio-tiempo unificado, donde el espacio corresponde a la memoria y el tiempo a la unidad de procesamiento.

2.1.1. Definición

En general, los modelos con autómatas celulares presentan las siguientes características (Ilachinski, 2001):

- **Célula:** Es el elemento básico del AC, representa una localidad de memoria que almacena la información de su estado, también es caracterizada por su vecindad, un conjunto de células en las cercanías de la misma.
- **Lattice:** Red espacial de células la cual puede ser de dimensión d , donde $d \in \mathbb{N} \cup \{0\}$.
- **Estados:** Conjunto finito de valores discretos que una célula puede tomar.
- **Vecindades:** Conjuntos de células para las cuales la célula c es el punto de referencia para el área de influencia.
- **Interacciones locales:** Cada célula interactúa sólo con las células que están en su vecindad.
- **Homogeneidad:** Todas las células son equivalentes.

2. MARCO TEÓRICO

Partiendo de los siguientes conceptos un autómata celular puede ser definido como:

Definición 2.1.1.1 *Un Autómata celular es una 4-tupla $AC = (\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{V}, f)$ donde:*

\mathcal{L} : Es una lattice de células, donde $\mathcal{L} = \mathbb{Z}^d$, de espacio d-dimensional, donde $d \in \mathbb{N} \cup \{0\}$.

\mathcal{S} : Es un conjunto finito de elementos llamados estados y es denotado por:

$$\mathcal{S} = \{s_k : k \in \{0, \dots, |\mathcal{S}| - 1\}\}$$

donde $|\mathcal{S}|$ es la cardinalidad del conjunto de estados \mathcal{S} .

\mathcal{V} : Es un conjunto finito de células que definen la vecindad para una célula

f : Es una función de transición o evolución $\mathcal{S}^{|\mathcal{V}|} \rightarrow \mathcal{S}$ aplicada simultáneamente a cada una las células que conforman la lattice.

Definición 2.1.1.2 *Una lattice es un arreglo uniforme, formado de células. Este arreglo puede ser n-dimensional, por lo general se implementan dimensiones de 1, 2 ó 3 para la simulación de sistemas naturales.*

Es necesario indicar que las condiciones que nos permiten limitar el espacio de operación en la lattice del AC son denominadas como condiciones de frontera, los cuales se mencionan a continuación:

- Frontera abierta: Se considera que todas las células fuera del espacio del autómata toman un valor fijo.
- Frontera reflectora: Las células fuera del espacio del autómata toman los valores que están dentro, como si se tratara de un espejo.
- Frontera periódica o circular: las células que están en la frontera interaccionan con sus vecinos inmediatos y con las células que están en el extremo opuesto del arreglo, como si dobláramos el plano a manera de cilindro.
- Sin frontera: La representación de autómata no tiene límites, es infinito. Esto sólo es práctico cuando se cuenta con un software que simule la evolución del autómata.

La figura (2.1) ilustra una lattice de dimensión 1 y 2 con condiciones de frontera periódica.

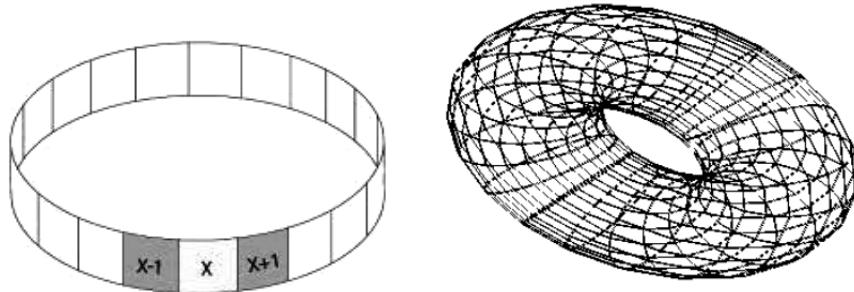


Figura 2.1: AC en 1 y 2 dimensiones (Espericueta, 1997), con condiciones de frontera periódica.

Por lo general en AC de dos dimensiones se emplea la vecindad de *von Neumann* que consiste en cuatro células que son horizontalmente y verticalmente adyacentes a la célula central. La vecindad de *Moore* consiste en todas las células más cercanas a la célula central, esto quiere decir que además de las células ortogonales también las células diagonales son consideradas en esta vecindad y por último la vecindad *Hexagonal* que consiste en todas las células más cercanas en una lattice hexagonal.

La figura (2.2) muestra algunos ejemplos de tipos de vecindades que se pueden emplear en un AC en 2 dimensiones.

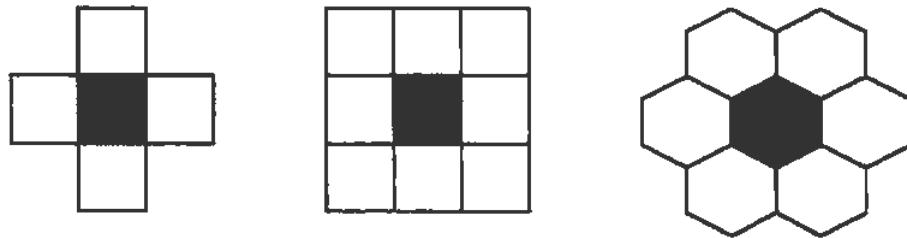


Figura 2.2: Tipos de vecindades en un AC en 2 dimensiones (Ilachinski, 2001).

Definición 2.1.1.3 Una regla $\mathbf{R} = (R_1, R_2, \dots, R_n)$ especifica la evolución temporal de los estados $\mathbf{C} = (\mathbf{r}, t)$ de la siguiente manera: $C_j(\mathbf{r}, t+1) = R_j(C(\mathbf{r}, t), C(\mathbf{r} + \delta_1, t), C(\mathbf{r} + \delta_2, t), \dots, C(\mathbf{r} + \delta_k, t))$, donde $\mathbf{r} + \delta_k$ designa a las células que pertenecen a una determinada vecindad de la célula \mathbf{c} .

Definición 2.1.1.4 Si en un AC la misma regla aplica para todas las celdas, entonces el AC es llamado uniforme o regular, de otra forma es llamado híbrido.

2. MARCO TEÓRICO

2.1.2. Dinámica de los autómatas celulares

A continuación se muestran ejemplos de AC en 1 y 2 dimensiones, con el objetivo de comprender a mayor profundidad los conceptos y componentes previamente definidos de los AC así como analizar la dinámica que se presenta en ellos.

2.1.2.1. AC en una dimensión

Los AC recibieron un impulso considerable a partir de las investigaciones del físico teórico Stephen Wolfram (Wolfram, 1983), quien a mediados de los años 80 realizó un extenso análisis experimental basado en buscar patrones de crecimiento a través de las propiedades de los AC en una dimensión, guiado por algunos conceptos del ámbito de la dinámica no lineal y la mecánica estadística, especializándose en ellos.

Wolfram define a los AC como idealizaciones matemáticas simples de sistemas naturales, los cuales están constituidos de un arreglo de sitios discretos idénticos donde cada sitio puede tomar un conjunto finito de estados discretos. De esta forma Wolfram consideraba que los AC pueden ser usados como modelos matemáticos para sistemas físicos, biológicos y computacionales debido a que son simples en la construcción, así como en el análisis matemático.

Uno de los AC más estudiado por Wolfram fue el AC elemental, lo representa con dos parámetros (k, r) , donde k representa el número de estados de \mathcal{S} y r representa el radio de vecindad. Las reglas dependen solamente de los valores de vecinos más cercanos, de forma que para calcular el valor de la i -ésima célula en el tiempo t denotado por $c_i(t)$ de acuerdo a la función f , se define de la siguiente manera:

$$f(c_{i-1}(t), c_i(t), c_{i+1}(t)) \rightarrow c_i(t+1) \forall c_i \in \mathcal{S}$$

En este AC se tiene un arreglo lineal donde cada una de las células toma un sólo elemento de los k posibles valores de \mathcal{S} .

Para la definición de un AC de orden $(2,1)$, es decir dos estados $\mathcal{S} = \{1, 0\}$ y un radio de vecindad de una célula con respecto a la célula central, el número de vecinos es de $2r$ y la vecindad es dada por $2r + 1$ células (véase figura 2.3). La función de evolución f es definida por k^{2r+1} vecindades diferentes. Como f asigna cualquiera de los k valores a cada una de las k^{2r+1} posibles configuraciones de las $(2r+1)$ -tuplas, hay un total de $k^{k^{2r+1}}$ posibles funciones de evolución.

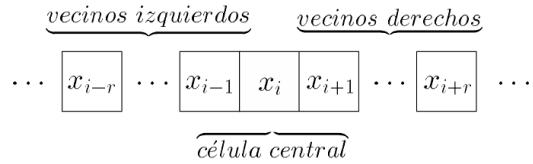


Figura 2.3: Vecindad de un AC (2,1).

Para el caso de (2,1), tenemos que $2(1) = 2$ vecinos, $2(1) + 1 = 3$ células en una vecindad, $2^{2(1)+1} = 8$ posibles vecindades y $2^{2^{2(1)+1}} = 256$ funciones de evolución diferentes. Por ejemplo para determinar la evolución de la configuración antes mencionada, debemos especificar la función local dada por: $f : \mathcal{S}^{2r+1} \rightarrow \mathcal{S}$

A continuación se analiza la función de evolución 90, la cual se muestra en la figura 2.4.

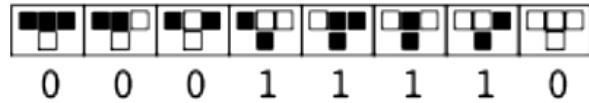


Figura 2.4: Representación gráfica de la función de evolución 90.

La función de evolución expresada en notación binaria es: $(01011010)_2$. En notación decimal representa a la función de evolución 90.

$$\begin{aligned}
 f(0, 0, 0) &\rightarrow 0 \\
 f(0, 0, 1) &\rightarrow 1 \\
 f(0, 1, 0) &\rightarrow 0 \\
 f(0, 1, 1) &\rightarrow 1 \\
 f(1, 0, 0) &\rightarrow 1 \\
 f(1, 0, 1) &\rightarrow 0 \\
 f(1, 1, 0) &\rightarrow 1 \\
 f(1, 1, 1) &\rightarrow 0
 \end{aligned}$$

Aplicando la función de evolución 90 con determinada configuración inicial aleatoria a una lattice de 1000 células obtenemos el resultado que es mostrado en la figura 2.5.

2. MARCO TEÓRICO

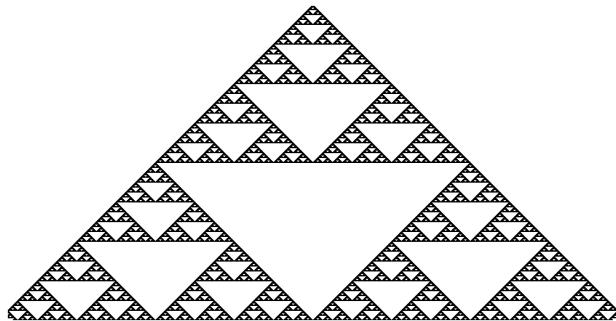
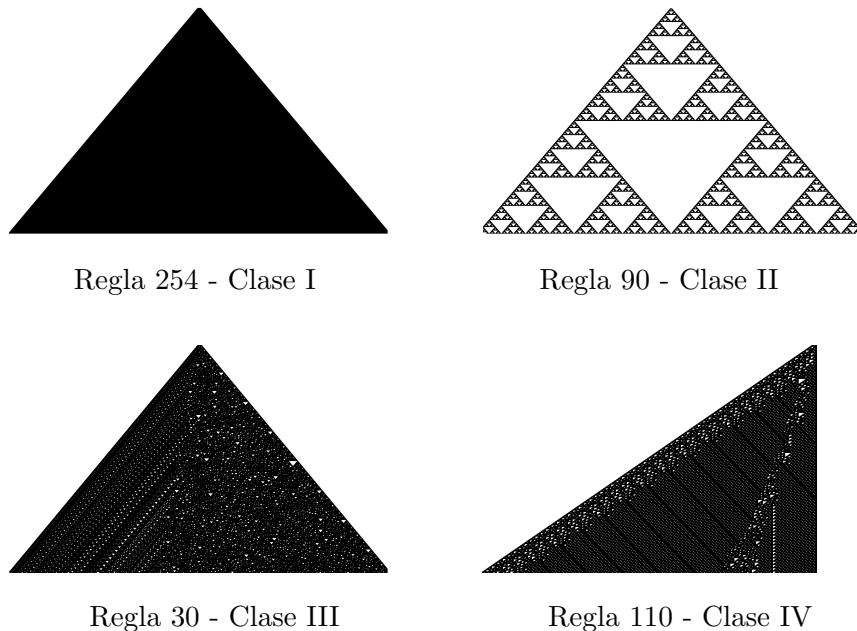


Figura 2.5: Función de evolución 90, con una configuración inicial aleatoria de 1000 células, primeras 1000 generaciones

Wolfram realizó todo un estudio en AC elemental (orden (2,1)). Una de sus principales aportaciones son las conocidas *clases de Wolfram* mostradas en la figura 2.6. Dicha clasificación sugiere que los patrones generados por todos los AC de una dimensión que evolucionan a partir de cualquier estado inicial caen en uno de 4 comportamientos (clases):

- Clase I - Atractor punto: Un AC pertenece a esta clase si existe un estado estable $c_i \in S$ tal que todas las configuraciones finitas c_i evolucionan a la configuración homogénea c_i .
- Clase II - Atractor ciclo: Un AC pertenece a esta clase si existe un estado estable $c_i \in S$ tal que cualquier configuración finita tiene una evolución que llega a ser periódica.
- Clase III - Caos: Un AC pertenece a esta clase si existe un estado estable $c_i \in S$ tal que para alguna pareja de configuraciones finitas de c_i y c_j , es decidible si c_i evoluciona a c_j .
- Clase IV - Comportamiento emergente: Un AC pertenece a esta clase si cualquier mezcla de las anteriores genera una dinámica que no es uniforme, la evolución del AC conduce a configuraciones complejas.

**Figura 2.6:** Clases Wolfram

2.1.2.2. AC en dos dimensiones

Un autómata en dos dimensiones es una matriz $N \times M$ células donde cada célula c_i adquiere un valor de un conjunto finito de estados S en cada t tiempo. Uno de los AC en 2 dimensiones que causó gran interés en su estudio fue el “juego de la vida” creado por John Conway, publicado en un artículo de la revista Scientific American en 1970. Probablemente las características que causaron gran interés fué el descubrimiento de “osciladores” (formas periódicas) y “naves espaciales” (Adamatzky, 2010).

La idea básica de este AC es iniciar con una configuración simple de células, distribuidas en una lattice de 2 dimensiones, luego observar el comportamiento de cada célula cuando se aplican las denominadas “leyes genéticas de Conway” para nacimientos, muertes, y supervivencia (Gardner, 1970).

El conjunto de estados que pueden ser tomados en este autómata es $S = \{0, 1\}$ donde el estado “0” representa una célula muerta y “1” una célula viva. Para la función de evolución f emplea la vecindad de *Moore* descrita anteriormente y determina las siguientes reglas:

- **Nacimiento.** Una célula muerta en el tiempo t puede vivir en el tiempo $t + 1$ si y sólo si tiene exactamente tres de sus células vecinas vivas en el tiempo t
- **Muerte.** Una célula viva en t puede morir en $t + 1$ si alguna de las siguientes

2. MARCO TEÓRICO

situaciones se presenta: (i) si tiene una célula vecina viva o ninguna en el tiempo t , muere por aislamiento; (ii) si tiene más de tres células vecinas vivas en el tiempo t , muere por sobre población.

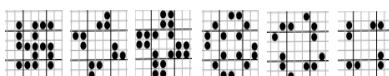
- **Sobrevivencia.** Una célula permanece viva en el tiempo $t + 1$ si y sólo si, tiene exactamente dos o tres vecinas vivas en el tiempo t .

Cabe mencionar que estas reglas son muy importantes para obtener las siguientes características:

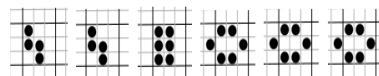
- Una configuración debe crecer ilimitadamente
- Una configuración no debe desaparecer rápidamente.

En el espacio de evoluciones existen cuatro tipos de comportamientos que se muestran en la figura 2.7, las cuales son:

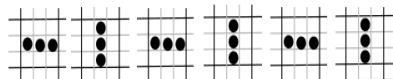
- *Configuraciones que desaparecen.* Estas configuraciones están formadas por células en estado 1 y tienden a desaparecer en el transcurso de las evoluciones del AC.
- *Configuraciones estáticas.* Estas configuraciones se forman y llegan a un estado en el cual a lo largo del tiempo no se modifica, llamadas “still life”.
- *Configuraciones periódicas.* Estas configuraciones se repiten constantemente y tiene la característica de que no existe un desplazamiento del lugar de evolución.
- *Configuraciones periódicas con desplazamiento.* Estas configuraciones han recibido mayor atención dado que pueden desplazarse a través del AC, y pueden colisionar con otras estructuras formando configuraciones complejas denominadas “glinder”.



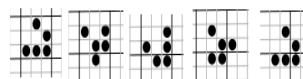
Configuraciones que desaparecen



Configuraciones estáticas



Configuraciones periódicas



Periódicas con desplazamiento

Figura 2.7: Tipos de configuraciones en AC - “juego de la vida”

Por último, se muestra en la figura 2.8 la evolución del “juego de la vida” con una configuración inicial aleatoria, con una lattice $\mathcal{L} = 100 \times 100$, donde se observan las evoluciones en $t=1$, $t=10$ y $t=15$ respectivamente.

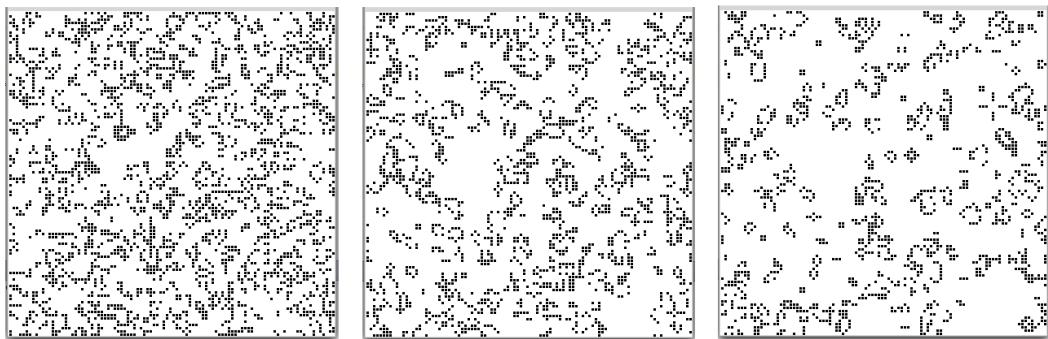


Figura 2.8: Evolución del “juego de la vida”

2.2. Aspectos generales de la actividad neuronal y la ELT

En este apartado se describen los procesos involucrados en la actividad neuronal, así como los aspectos y conceptos de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), con el fin de fundamentar en el aspecto neurofisiológico el modelo propuesto en este trabajo de tesis. Iniciando con el estudio de la actividad sináptica que presentan las neuronas en el sistema nervioso para la transmisión de impulsos que permiten el procesamiento de información en los animales y seres humanos. Por consiguiente, se describirá el concepto de epilepsia de lóbulo temporal y sus características así como las perspectivas teóricas que se tienen sobre la posible causa de este trastorno neurológico, el cual nos lleva al estudio de la fisiología del Hipocampo, donde se analizan la conexiones neuronales, así como el tipo de neuronas involucradas y otras características de dicha región.

2.2.1. Actividad sináptica

2.2.1.1. Potenciales de membrana y potenciales de acción

Antes de comenzar con el estudio del funcionamiento y procesos sinápticos efectuados por las neuronas dentro del cerebro para la realización determinadas tareas, es necesario conocer diversos conceptos fisiológicos de una célula, tales como los potenciales de membrana y potenciales de acción.

Las células, de acuerdo con la teoría celular (Mazzarello, 1999), representan la unidad principal de la organización biológica en los seres vivos. Todas las células están

2. MARCO TEÓRICO

contenidas por una membrana celular, caracterizada por ser una bicapa, formada por proteínas que mantienen el equilibrio iónico entre el interior y exterior de la célula, de tal forma que regula la entrada y salida de diferentes moléculas, esta acción se le denomina permeabilidad selectiva. Cabe señalar que otra función de la membrana celular es la de poseer receptores químicos que le permiten recibir ciertas señales y responder de manera específica.

En la membrana celular se encuentran canales iónicos que mediante su apertura conducen iones generando una actividad eléctrica que controla la diferencia de voltaje dentro y fuera de la célula llamado potencial de membrana. Dentro de estos canales se encuentran los que son permeables a iones de sodio Na^+ , potasio K^+ y cloro Cl^- , los cuales resultan de gran importancia dentro del proceso de sinapsis en la liberación de neurotransmisores.

En el estado de reposo de una célula su voltaje interior es mucho más negativo que su voltaje exterior debido al gran gradiente de concentración de potasio que va desde el interior al exterior, que a su vez, origina que cantidades adicionales de iones de potasio se difundan hacia afuera a través de la membrana. A medida que lo hacen, transportan cargas positivas hacia el exterior generando electropositividad fuera de la membrana y electronegatividad dentro de ella.

Los factores que determinan el nivel de potencial en reposo de una célula son los siguientes:

- Transporte activo de los iones de sodio y potasio a través de la membrana por la bomba de sodio-potasio, en el cual transporta tres iones de sodio Na^+ hacia el exterior por cada dos iones de potasio K^+ al interior, dejando un déficit de iones positivos netos en interior, generando un potencial negativo en el interior de la célula.
- Fuga de potasio y sodio a través de la membrana celular.

En la siguiente figura 2.9 se muestran las características funcionales de la bomba de sodio-potasio. Por otro lado podemos observar que en los canales de fuga K^+ es posible que también se pierdan algunos iones de Na^+ aunque estos canales son mucho más permeables a K^+ .

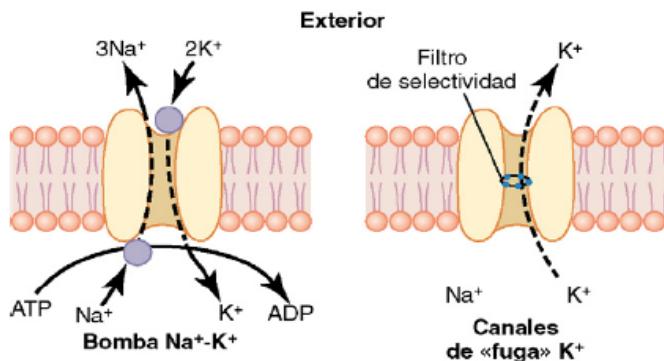


Figura 2.9: Bomba de sodio-potasio (Guyton y Hall, 2011).

Un *potencial de acción* es la forma en la que se transmiten las señales nerviosas, son cambios rápidos en el potencial de membrana. Un potencial de acción comienza con un cambio súbito desde el potencial en reposo hasta un potencial positivo y después termina con un cambio de igualmente rápido hacia un potencial negativo. Para conducir una señal nerviosa el potencial de acción generado se desplaza a lo largo de la fibra nerviosa o axón en el caso de una neurona hasta llegar a su extremo (Guyton y Hall, 2011).

El proceso de generación de un potencial de acción es comprendido por las siguientes fases:

- **Fase en estado de reposo:** En esta fase se dice que la membrana está polarizada debido al potencial de membrana que es negativo.
- **Fase de despolarización:** En esta fase la membrana se hace más permeable a los iones de Na⁺, esto significa que facilita la entrada de un gran número de iones de Na⁺ con carga positiva y el potencial aumenta de manera positiva. Esto sucede cuando se produce una elevación suficiente del potencial de membrana hacia el nivel cero, el propio aumento de voltaje activa a los canales de Na⁺ sensibles al voltaje, permitiendo la rápida entrada de estos iones, lo que produce una elevación adicional del potencial de membrana y estos a su vez abren más canales de iones de Na⁺ sensibles al voltaje permitiendo que se produzca aún una mayor entrada de iones de Na⁺ hacia el interior. Para poder iniciar este proceso de retroalimentación positiva, éste se produce cuando el número de iones de Na⁺ que entran en la fibra nerviosa superan el número de iones K⁺ que salen de la misma. Para que el proceso de despolarización desencadene un potencial de acción, es necesario que la despolarización logre un nivel crítico o umbral de despolarización. El umbral por lo tanto representa el valor mínimo de intensidad de estímulo necesario para generar un potencial de acción.
- **Fase de repolarización:** Después de cierto tiempo de que la membrana se haya hecho muy permeable al Na⁺, los canales de sodio comienzan a cerrarse y los

2. MARCO TEÓRICO

canales de K^+ empiezan a abrirse más de tal forma que la rápida difusión de los iones de K^+ hacia el exterior restablece el potencial de membrana en reposo.

- **Fase de hiperpolarización:** En esta fase continúan la salida de iones de K^+ hacia el exterior pero de forma más lenta, debido a que los canales tardan más en cerrarse y los iones de Na^+ se van recuperando lentamente de la inactivación, lo que conduce a que el potencial de membrana se vuelva más negativo, por debajo del valor de reposo. Posteriormente se va recuperando el valor de reposo y finaliza el potencial de acción.

Las dos primeras fases (despolarización y repolarización) se denominan *espiga del potencial de acción*. En la figura 2.10 podemos observar cada una de las fases que comprende un potencial de acción.

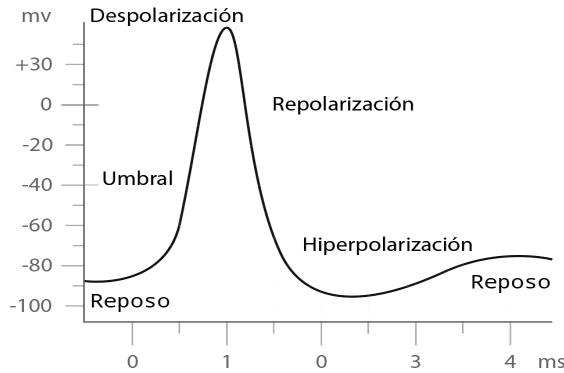


Figura 2.10: Fases del potencial de acción.

Dentro de la generación de un potencial de acción existen los conocidos períodos refractarios los cuales indican las disminuciones en la excitabilidad de la célula, es decir, una disminución en su capacidad para responder a los estímulos. Los comprenden dos tipos, periodo refractario absoluto PRA y periodo refractario relativo PRR (*véase* la figura 2.11). El axón se encuentra en PRA durante la fase de despolarización así como en la parte inicial de la repolarización del potencial de acción, la fibra se hace inexcitable a cualquier tipo de estímulo por muy fuerte que sea, lo cual implica que no se podrá generar un nuevo potencial de acción debido a que en ese momento los canales de Na^+ están inactivos por el voltaje y no son susceptibles a volverse a abrir hasta que la membrana se haya repolarizado. La duración del PRA es importante ya que determina la frecuencia máxima de los impulsos nerviosos que se puedan generar. Por otro lado tenemos los PRR con mayor duración, en este periodo para poder producir un potencial de acción, es necesario un estímulo de mayor intensidad para abrir un número suficiente de canales de Na^+ ya que la membrana no se encuentra aún en un estado de reposo y algunos canales de Na^+ están inactivos (Cuenca, 2006).

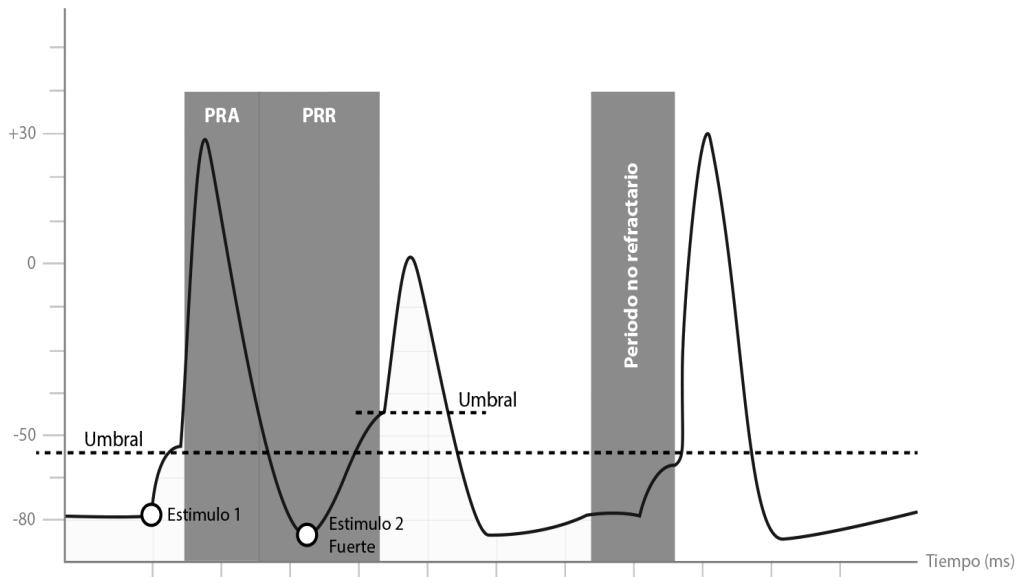


Figura 2.11: Periodos refractarios (Cuenca, 2006).

Una vez que se ha originado un potencial de acción en cualquier punto de la membrana de una fibra normal, el proceso de despolarización viaja por toda la membrana si las condiciones son las adecuadas, o no viaja en absoluto si no lo son. Esto se denomina *Principio del todo o nada* y se aplica a todos los tejidos excitables normales.

En la generación de un potencial de acción es importante conocer de qué manera es propagado ya que los potenciales de acción son generados en cualquier parte de la membrana celular y habitualmente excitan porciones adyacentes de la membrana, dando lugar a la propagación del potencial de acción a lo largo de la membrana, produciendo que las cargas eléctricas positivas dentro de la membrana, sean desplazadas por la difusión hacia dentro de iones de Na^+ a través de la membrana despolarizada. Estas cargas positivas aumentan el voltaje hasta un valor superior al umbral del voltaje para iniciar el potencial de acción. Por tanto, los canales de Na^+ de estas nuevas zonas se abren inmediatamente y se produce una propagación en cadena del potencial de acción. Estas zonas recién despolarizadas producen a su vez más circuitos locales de flujo de corriente en zonas más lejanas de la membrana, produciendo una despolarización progresivamente creciente. De esta manera el proceso de despolarización viaja a lo largo de toda la longitud del axón de una neurona para que posteriormente éste sea transmitido a otras neuronas.

2. MARCO TEÓRICO

2.2.1.2. Funciones básicas de la sinapsis

En cada acción de control y procesos de pensamiento, realizados por los animales y seres humanos, dentro del cerebro ocurren una serie de interacciones continuas y sobre todo de comunicaciones químicas entre las células llamadas neuronas. Más de 100,000 millones de estas células pertenecen a un sistema complejo denominado sistema nervioso central, el cual se encarga de percibir estímulos procedentes de los receptores sensitivos, procesar la información obtenida y transmitir impulsos a nervios y músculos para producir una acción determinada (Guyton y Hall, 2011).

Si bien es de nuestro interés contestar a la pregunta, ¿Cómo es posible el paso de información a través del sistema nervioso?, antes de contestar esta pregunta es necesario conocer la estructura general de una neurona, la cual se muestra en la figura 2.12.

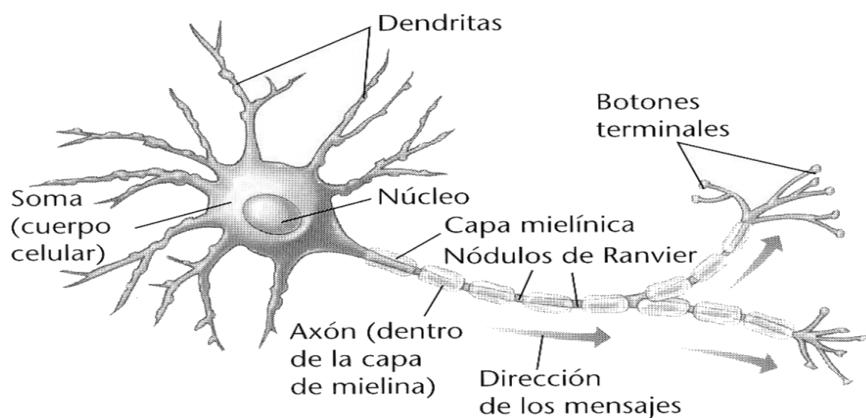


Figura 2.12: Estructura neuronal.

Las neuronas poseen las siguientes características: un cuerpo celular llamado soma, una o varias prolongaciones que permiten transmitir impulsos nerviosos al soma llamadas dendritas y una prolongación más larga llamada axón, el cual conduce los impulsos del soma hacia otras neuronas, fibras musculares o glándulas a través de numerosas ramas independientes llamadas *botones terminales*. A esta conexión entre una neurona y otra para pasar información en forma de impulsos se le denomina *sinapsis* (Paniagua y col., 2002).

Un rasgo que se presenta en la mayoría de las sinapsis consiste en que los impulsos nerviosos sólo circulan desde el axón de una neurona que denominaremos neurona presináptica hasta las dendritas en la membrana celular de las neuronas postsinápticas, obligando a que dichos impulsos nerviosos viajen en la dirección exigida para llevar a cabo las funciones nerviosas específicas.

Existen dos tipos de sinapsis:

- **Sinapsis eléctrica:** Se caracteriza por la presencia de canales que conducen electricidad directamente desde una célula a la siguiente. La mayoría de ellos consta de estructuras proteicas llamadas uniones en hendidura que permiten el movimiento libre de iones desde el interior de una célula hasta el interior de la siguiente. Se conocen muy pocos ejemplos de uniones en hendidura en el sistema nervioso central. Sin embargo, los potenciales de acción se transmiten a través de ellas.
- **Sinapsis química:** Se caracteriza por ser el tipo de sinapsis más utilizadas para la transmisión de impulsos en el sistema nervioso central, en ellas la neurona presináptica segregó un producto químico denominado *neurotransmisor* y éste a su vez actúa sobre las proteínas receptoras presentes en la membrana de la neurona postsináptica para excitarla o inhibirla.

En la figura 2.13 podemos observar la comparación entre la sinapsis eléctrica y la sinapsis química.

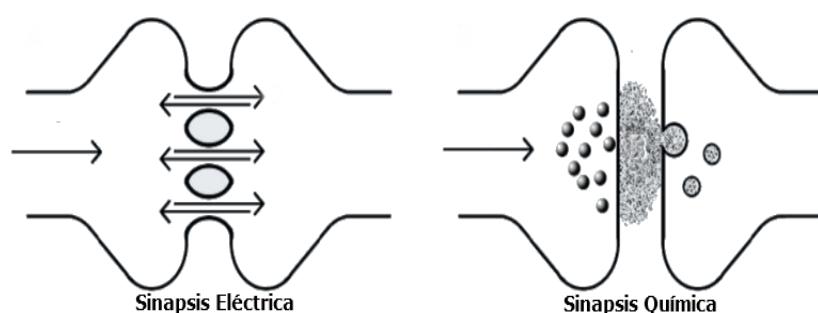


Figura 2.13: Tipos de sinapsis.

Dentro de las sinapsis químicas existe una característica de suma importancia. Las señales son conducidas en un solo sentido conocido como principio de la conducción unidireccional la cual permite el envío de señales hacia objetivos específicos. Por otro lado, cuando se propaga un potencial de acción por un terminal presináptico, la despolarización de su membrana hace que una pequeña cantidad de vesículas vierten su contenido hacia la hendidura. Por su parte, el neurotransmisor liberado provoca un cambio inmediato en las características de permeabilidad de la membrana neuronal postsináptica, originando la excitación o la inhibición de la célula, en función de las propiedades del receptor neuronal.

Hasta la fecha se han descubierto más de 40 neurotransmisores, entre los más conocidos se encuentran la cetilcolina, noradrenalina, adrenalina, histamina, ácido γ -aminobutírico (GABA), glicina, serotonina y glutamato.

2. MARCO TEÓRICO

Dependiendo del tipo de neurotransmisor liberado, existen dos tipos de sinapsis químicas:

- *Sinapsis excitatoria*: En este tipo de sinapsis en la unión del neurotransmisor al receptor de la neurona postsináptica, produce una despolarización en la membrana postsináptica el cual se le conoce como potencial excitatorio postsináptico (epsp), donde la amplitud del epsp depende del número de canales abiertos de sodio.
- *Sinapsis inhibitoria*: En este tipo de sinapsis en la unión del neurotransmisor al receptor de la neurona postsináptica, éste produce una hiperpolarización en su membrana el cual se le conoce como potencial inhibitorio postsináptico (ipsp).

En la figura 2.14 se muestra un epsp , una neurona con terminal presináptico que ha segregado un neurotransmisor excitador a la membrana de la neurona postsináptica, la cual incrementa la permeabilidad de la dicha membrana y permite la entrada rápida de iones de sodio con carga positiva, por lo que hace que el valor del potencial de membrana cambie a un valor más positivo, el cual si éste sube lo suficiente, desencadenará un potencial de acción en la neurona postsináptica. Sin embargo, la descarga de un solo terminal presináptico nunca es capaz de desencadenar un potencial de acción, por lo que se requiere del disparo simultáneo de muchas más terminales al mismo tiempo o en rápida sucesión. A este proceso de integración sináptica se le denomina *sumación*.

Por otro lado en la misma figura también se muestra un ipsp, el cual en una neurona produce un estado inhibido, con un potencial de membrana intraneuronal más negativo (-70 mV) ocasionado por la salida del ion potasio, la entrada del ion cloruro o ambas cosas.

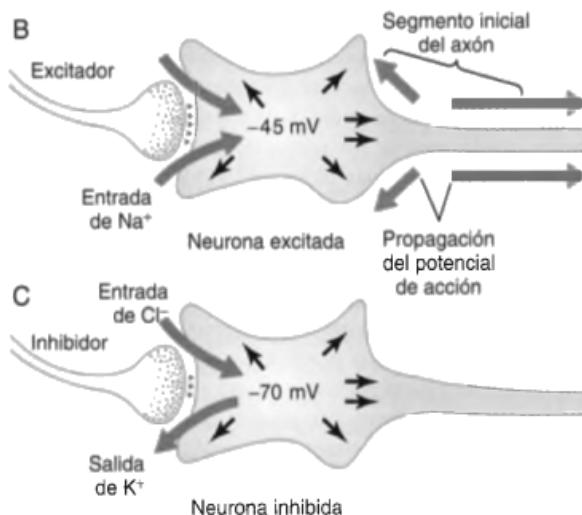


Figura 2.14: Potenciales de membrana postsinápticos (Guyton y Hall, 2011).

Existen dos tipos de sumación: *espacial* y *temporal* (véase figura 2.15). La suma-ción espacial se presenta cuando al mismo tiempo suelen estimularse muchos terminales presinápticos, aunque estas terminales se encuentran esparcidas por distintas partes de la neurona es posible que se sumen sus efectos, uno a otro hasta que el epsp llegue al nivel suficiente, alcanzando el umbral de disparo y así producir un potencial de acción en el segmento inicial del axón. Por otro lado la sumación temporal ocurre cuando los potenciales sinápticos se producen en un mismo terminal de manera sucesiva y con altas velocidades, estos se suman en el tiempo debido a que aprovechan su larga duración ya que la membrana postsináptica no ha vuelto a su valor de reposo.

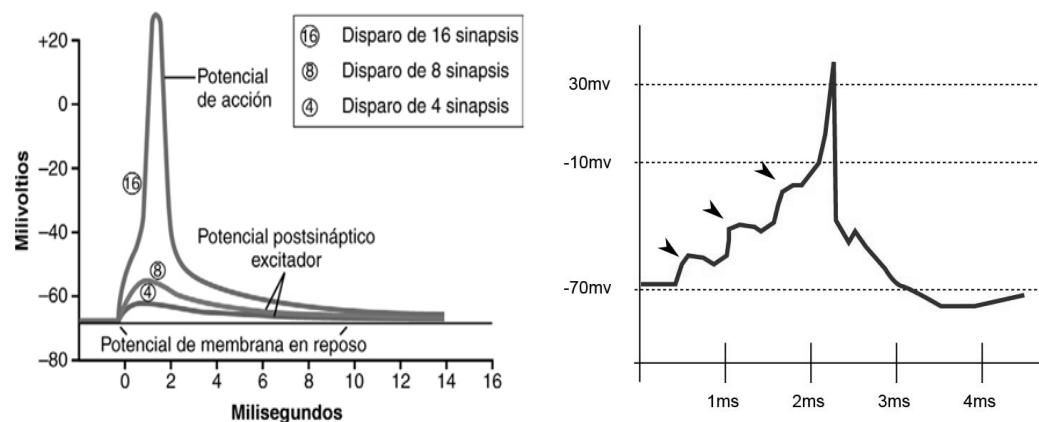


Figura 2.15: Tipos de sumación (Guyton y Hall, 2011).

Hay que tomar en cuenta que una neurona puede recibir tanto potenciales postsinápticos excitatorios como inhibitorios de tal manera que si un ipsp tiende a disminuir el potencial de membrana hasta un valor más negativo y al mismo tiempo un epsp tiende a elevarlo, estos dos efectos pueden neutralizarse entre si, parcial o totalmente. Por lo tanto, las dendritas pueden sumar los potenciales postsinápticos de cualquiera de los tipos del mismo modo que el soma neuronal. En la figura 2.17 se muestra un ejemplo de sumación de epsp y ipsp, donde se puede observar que aquellas sinapsis que están más cerca del soma ejercen un efecto mucho mayor para generar la excitación o inhibición que las que se hallan más alejadas de él.

2. MARCO TEÓRICO

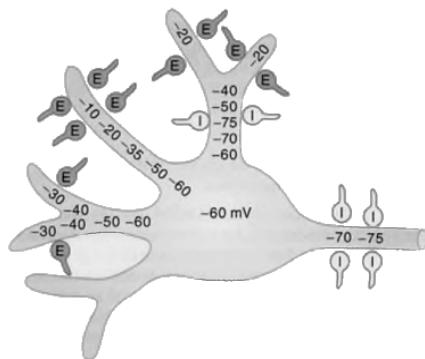


Figura 2.16: Sumación de ipsps y epsps (Guyton y Hall, 2011).

2.2.2. Epilepsia del lóbulo temporal

La epilepsia constituye el trastorno neurológico crónico más común en el mundo, superando a la conocida enfermedad del Parkinson. Se estima que la padecen 50 millones de personas, de las cuales cerca de 5 millones de personas viven en América Latina y el Caribe. La epilepsia es una condición que no respeta sexo, raza geografía ni condición social; quienes la padecen pueden tener graves consecuencias psicológicas, sociales y económicas. Todas estas características muestran claramente que esta afección es un problema de salud pública de primer orden (Salud, 2008). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la epilepsia es una afección crónica y recurrente que se caracteriza por una hiperactividad sincrónica e intermitente de las células cerebrales que presentan descargas eléctricas anormales en el cerebro (crisis epilépticas) con manifestaciones clínicas variadas y causas muy diversas. Una crisis es una alteración transitoria debido a descargas repetitivas, sincronizadas y anormales de poblaciones neuronales en el sistema nervioso central (Epilepsia, 2001).

La concepción de la epilepsia se remonta alrededor del año 2000 a.C. en textos de todas las civilizaciones (Magiorkinis, Sidiropoulou y Diamantis, 2010b) . Fue hasta los siglos XVIII y XIX cuando la medicina hizo importantes investigaciones y avances sobre la epilepsia, las cuales fueron desvaneciendo paulatinamente los mitos y supersticiones religiosas donde se pensaba que la epilepsia era un castigo divino o signo de posesión (Magiorkinis, Sidiropoulou y Diamantis, 2010a).

Hablando un poco más acerca de esta afección, algunos de los factores que pueden ser parte de su etiología se encuentran las infecciones del sistema nervioso central como las meningitis, encefalitis o la neurocisticercosis, complicaciones del embarazo provocando daño cerebral por lesiones prenatales o perinatales, malformaciones congénitas o alteraciones genéticas con malformaciones cerebrales asociadas, un accidente cerebrovascular que limita la llegada del oxígeno al cerebro, algunos síndromes genéticos

2.2 Aspectos generales de la actividad neuronal y la ELT

o tumores. En cuanto a los síntomas o signos que se han especificado en la ELT, en algunas ocasiones se inician con una aura epigástrica, déjà vu, auroras olfatorias o musicales entre otros.

Las crisis se han redefinido como generalizadas o focales dependiendo de si ocurren y afectan rápidamente a redes distribuidas bilateralmente (crisis generalizadas) o en redes limitadas a un hemisferio, bien localizadas o más ampliamente distribuidas (focales). Se tiene la idea que dichas crisis epilépticas focales se originan en redes limitadas a un hemisferio en las estructuras subcorticales. Existe una gran variedad de crisis epilepticas, de acuerdo a la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), clasifica los distintos tipos de crisis de acuerdo a su naturaleza o características de los ataques así como a su etiología, estableciéndose los términos idiopáticos, criptogénicos y sintomáticos (Berg y col., 2010).

La forma más común de las epilepsias es la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), ya que abarca el 40 % de todos los casos de epilepsia, puede ser progresiva y con frecuencia es refractaria, resistente al tratamiento farmacológico. Entre los pacientes adultos con epilepsia intratable médica, representa la etiología más grande (McNamara, 1992). Genera crisis originadas en estructuras tales como el hipocampo, amígdala, corteza entorrinal o en neocorteza (Kanner y Campos, 2004). De todas estas estructuras probablemente la más importante fisiopatológicamente es el hipocampo, ya que es la región en donde se han encontrado con más incidencia los focos epilépticos.

La compresión actual sobre las causas, la latencia posterior al desarrollo de la ELT así como la resistencia al tratamiento farmacológico sigue siendo incompleta. Un análisis crítico de los datos publicados sugieren que ELT es una condición heterogénea, donde el la edad de inicio, la presencia o ausencia de una lesión en las neuroimágenes, el evento inicial precipitante, la asociación con convulsiones febriles, estado epiléptico febril y las infecciones virales neurotrópicos influyen en el desarrollo de la ELT.

2.2.3. Esclerosis hipocampal

Una de las condiciones neuropatológicas que es característica en la ELT es la esclerosis hipocampal (EH), en la que existe presencia de atrofia, pérdida neuronal y gliosis en el hipocampo (De Lanerolle y col., 2003), es por ello que el hipocampo juega un papel importante en la epileptogénesis o el mecanismo que desencadena las crisis. Por lo general la ELT, debido a la EH, comienza durante la infancia o la adolescencia, aunque el inicio en la etapa adulta no es rara (Wieser, 2004).

2. MARCO TEÓRICO

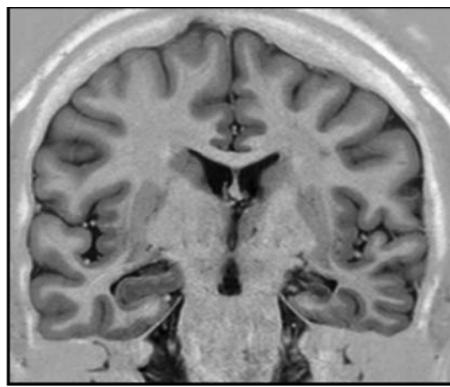


Figura 2.17: Cerebro que presenta esclerosis hipocampal de hombre de 42 años (Tatum, Kaplan y Jallon, 2000).

La pérdida neuronal (30 % o más) frecuentemente es reemplazada por células gliales que forman gliosis y disminuyen el volumen del hipocampo y de otras estructuras vecinas (amígdala, giro parahipocámpico y corteza entorrinal, principalmente), lo que ocasiona atrofia y esclerosis principalmente del hilus del giro dentado (GD) y de las áreas CA1 y CA3 del hipocampo. Además se establece cierta reorganización de las vías neuronales y la formación de un foco epileptógeno (ECampanille y Moschini, 2004)

En 1880 Sommer describió los cambios más evidentes de la EH en la región CA1 del hipocampo, una área vulnerable a la cual se le denominó sector de Sommer; su vulnerabilidad es debido a que las células piramidales grandes en el área CA1 son muy sensibles a la privación de oxígeno y mueren después de unos minutos sin el aporte de sangre arterial fresca. Más tarde en 1899 Bratz observó estos hallazgos, pero menos graves, en los campos CA3 y CA4 y a estas áreas se les identificó como sector de Bratz (Magiorkinis y col., 2014).

La causa de la EH sigue siendo en la actualidad difícil de comprender y determinar, diferentes estudios indican que puede ser multifactorial; susceptibilidad genética, factores inflamatorios, la contribución de las convulsiones febris (Thom, 2014), de esta última se tiene una hipótesis que sugiere que una convulsión febril precipitada en la infancia puede dañar el hipocampo en un período crítico del desarrollo, actuando como plantilla para la pérdida neuronal progresiva y gliosis. En más de la mitad de pacientes con EH y ELT se ha presentado una convulsión febril o estado epiléptico en la infancia seguido por un período de latencia con una duración de alrededor de 7 a 10 años antes de la aparición espontánea de convulsiones recurrentes (Johns y Thom, 2008).

En los exámenes histológicos, la EH se caracteriza por la degeneración y pérdida selectiva de neuronas piramidales, la proliferación patológica de las redes de interneuronas y células gliales. En la EH clásica, se ha observado pérdida de células piramidales de las regiones CA1, CA3, mientras que en la región CA2 presenta escasa pérdida. En otros

2.2 Aspectos generales de la actividad neuronal y la ELT

subtipos menos comunes de la EH, la pérdida de las neuronas piramidales se produce en todos los campos del hipocampo (esclerosis del hipocampo total) o sólo alrededor del extremo-folium (hilio de la circunvolución dentada) (Sendrowski y Sobaniec, 2013; Johns y Thom, 2008).

El patrón de la EH tiende a ser uniforme a lo largo del eje longitudinal, a pesar de la variabilidad o la distribución de pérdida neuronal que se ve ocasionalmente. Además de pérdida neuronal y gliosis, dos hallazgos comúnmente asociados, se han observado procesos como la plasticidad sináptica así como la rotación de fibras musgosas y la dispersión de células granulares. Estas modificaciones observadas podrían explicar la excitabilidad excesiva de las neuronas del giro dentado observadas en la epilepsia del lóbulo temporal (Sendrowski y Sobaniec, 2013).

A continuación en la tabla 2.1 se presenta una clasificación de la EH, donde incorpora aspectos de todos los esquemas descritos anteriormente, validado por la ILAE, donde la proporción se refiere a la incidencia relativa de los patrones de la EH encontrados en pacientes con epilepsia.

Tabla 2.1: Clasificación de la esclerosis del hipocampo en la epilepsia en épocas recientes (Thom, 2014).

Tipo	Descripción	Proporción
No EH	No hay pérdida neuronal y gliosis	10–30 %.
Sólo gliosis	Sólo gliosis (a menudo implica la zona subgranular)	desconocido
Tipo 3	La pérdida neuronal y gliosis en el subcampo CA4 (Placa terminal / hilio)	3–7.4 %
Tipo 2	La pérdida neuronal y gliosis predominante en subcampo CA1	5–10 %
Tipo 1 o clásica	La pérdida neuronal y gliosis en CA1 > CA4 , CA3 con preservación de CA2	60–80 %
Total	Extensa pérdida neuronal y gliosis en todos los subcampos incluyendo el giro dentado	60–80 %

Por otro lado, en los modelos experimentales basados en la administración de pilocarpina, logran inducir a un estado de mal epiléptico a roedores y se ha observado en la mayoría de los casos, pérdida neuronal moderada y severa en regiones CA1 Y CA3 del hipocampo (Curia y col., 2008). También se ha observado una organización dinámica de las vías glutamatérgicas y gabaérgicas, los cuales plantean la posibilidad de que nuevas sinapsis que se establecen entre las fibras musgosas y las dendritas hilares de las células granulares puedan contribuir a un circuito excitatorio recurrente y predispone al animal a presentar crisis (López y Solís, 2012).

2. MARCO TEÓRICO

Existen muchos estudios en relación de la EH como la causa o consecuencia de las crisis de la ELT. Sin embargo en la actualidad es un tema controversial que ha perdurado por más de 100 años (López y Solís, 2012; Scholl y col., 2013), y no se ha podido demostrar una relación consistente entre el grado de EH y la gravedad de crisis epilépticas (Sendrowski y Sobaniec, 2013).

2.2.4. Fisiología y organización intrínseca del hipocampo

Debido a la fuerte relación que presenta el hipocampo con respecto a la ELT con EH, a continuación se analiza a detalle la fisiología del hipocampo.

El lóbulo temporal cerebral (véase en la figura 2.18) está situado en la zona lateral de los hemisferios cerebrales, por debajo de la cisura de Silvio y por detrás de la sien. Está compuesto en su zona externa por tres circunvoluciones: la temporal superior, la temporal media y la temporal inferior. En la zona medial incluye estructuras como la región hipocampal (hipocampo), la corteza perirrinal, entorrinal y parahipocampal (Squire, CEL y RE, 2004).

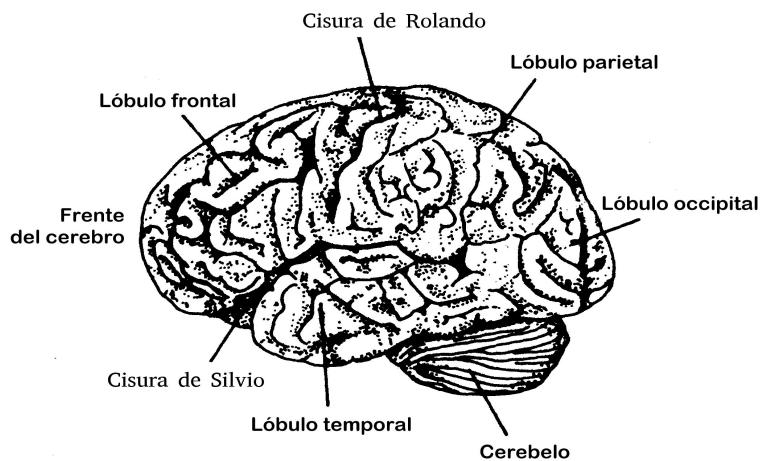


Figura 2.18: Ubicación del lóbulo temporal en el cerebro.

Como ya se mencionó, el hipocampo se encuentra en el lóbulo temporal medial del cerebro (véase en la figura 2.19), es un conjunto de neuronas organizadas en una red muy diferente a otras regiones del sistema nervioso central. El hipocampo está formado por el asta de Amón o *cornu ammonis* (CA), el cual presenta una distribución heterogénea en cuanto a sus características fisiológicas y hodológicas, por lo que se han propuesto distintas divisiones regionales (Cajal, 1911). En la actualidad la nomenclatura más comúnmente empleada es la de Lorente de Nò (Lorente, 1938), que diferencia los

campos CA4-CA1. No es evidente la diferenciación de CA2 en mamíferos no primates, por lo que en estas especies el asta de Amón queda frecuentemente simplificada a los campos CA3 y CA1 (Amaral y Witter, 1989; Freund y Buzsaki, 1996). El hipocampo (las áreas CA1, CA2, CA3) junto con el subículo representan un área asociativa de la corteza cerebral relacionada íntimamente con los procesos de la memoria. Las otras regiones de la formación hipocampal incluyen el giro dentado, el subículo, el presubículo, el parasubículo y la corteza entorrinal.

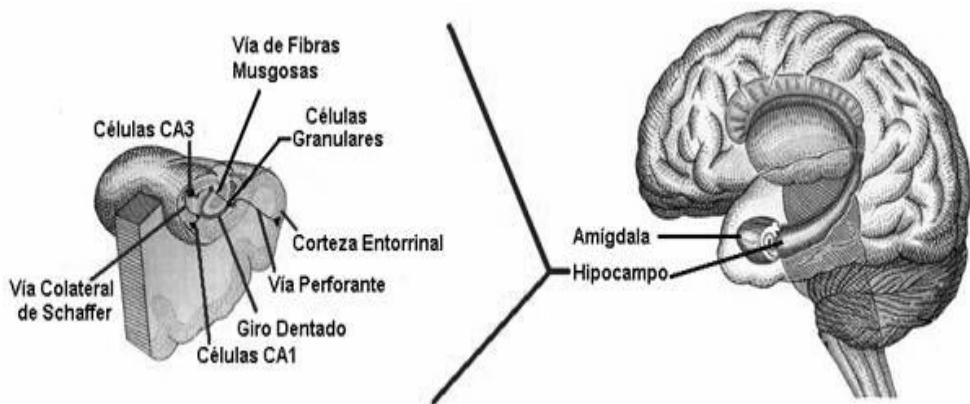


Figura 2.19: Estructura del hipocampo.

A través de sus conexiones con otras áreas del lóbulo temporal (véase en la figura 2.20), el hipocampo contribuye a la codificación, asociación, consolidación, y el recuerdo de las representaciones del exterior y el mundo interior en la combinación de las tasas de disparo y momento pico de las células piramidales y granulares.

Con el fin de analizar los factores que influyen en la integración de insumos por las células principales en varios estados de la red del hipocampo, es necesario tener claridad sobre los tipos de neuronas. Existen dos tipo de neuronas las cuales se describen a continuación:

- *Células piramidales:* son neuronas excitadoras, utilizan glutamato como neurotransmisor y dan lugar a la mayor parte de las sinapsis excitadoras corticales (Jones, 1984). Morfológicamente se caracterizan por la forma piramidal u ovoide de su soma del que surge la dendrita apical, que asciende hacia la superficie pial de la corteza, y radialmente las dendritas basales (Cajal, 1892). Toda la superficie de las dendritas está cubierta de espinas. Las espinas dendríticas de las células piramidales representan el principal elemento postsináptico de las sinapsis excitadoras, mientras que el tallo dendrítico establece conexiones principalmente con interneuronas inhibidoras.

2. MARCO TEÓRICO

- *Células interneuronas*: constituyen la mayoría de las neuronas de axón local. Utilizan mayoritariamente el neurotransmisor GABA siendo, por tanto, inhibidoras, aunque existen algunas excepciones. Las interneuronas presentan características bioquímicas muy heterogéneas, reciben insumos de las aferencias extrínsecas.

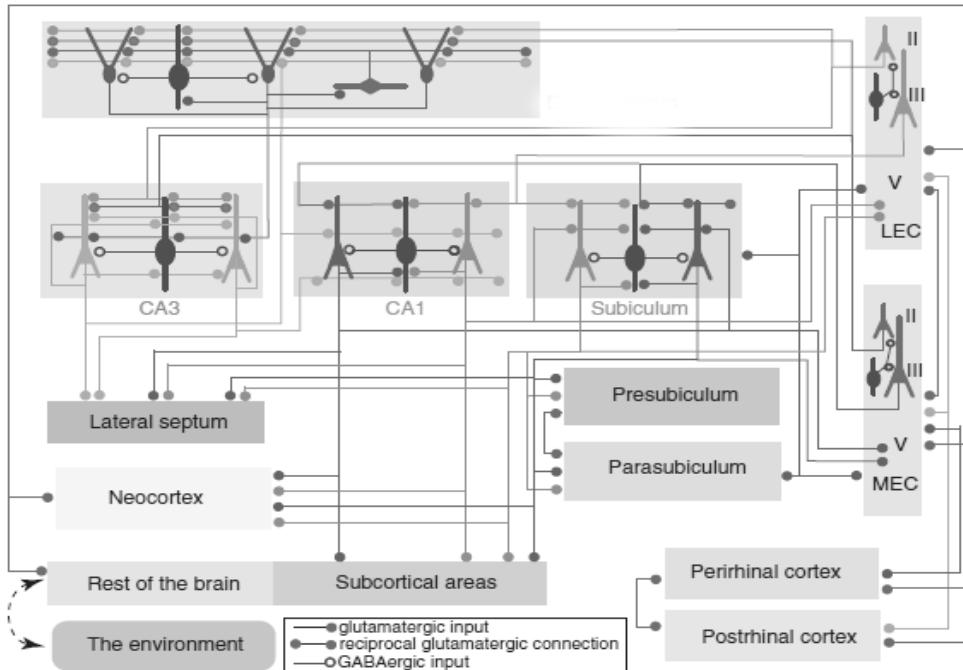


Figura 2.20: Relaciones corticales de la formación del hipocampo (Gordon y Grillner, 2010).

Una de las características principales de los circuitos que posee el hipocampo, es la existencia de redes con conexiones excitatorias complejas en las capas 2 y 5 de la corteza entorrinal así como en la CA3 (véase en la figura 2.21). La ventaja de tal organización es que en capas sucesivas las representaciones neuronales pueden ser iterativamente segregadas (en etapas paralelas) e integradas (en etapas recursivas). La velocidad de procesamiento local y la transferencia de capa a capa está determinada en gran medida por las interneuronas inhibitorias. Tal dinámica, a menudo en forma de oscilaciones de red, permite que el sistema del hipocampo pueda comunicarse eficazmente con varios dominios de la neocorteza de manera temporal discreta (Gordon y Grillner, 2010).

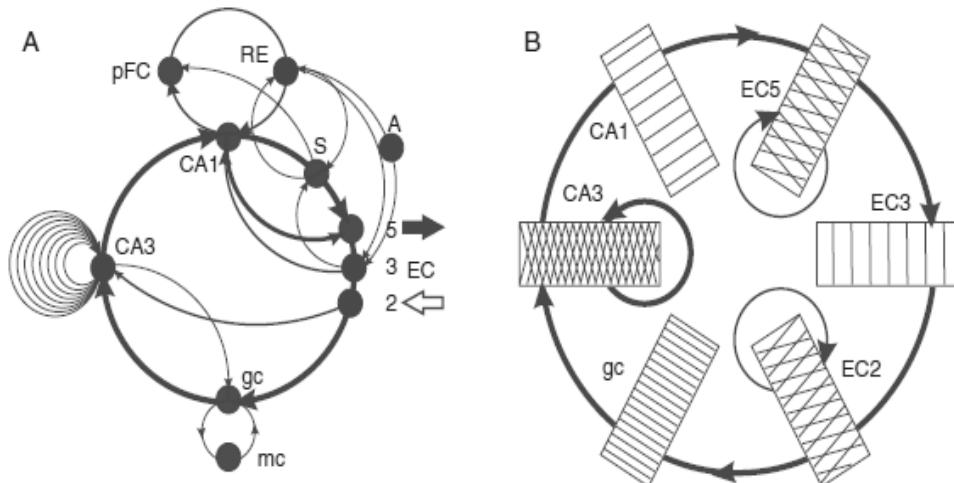


Figura 2.21: Principales circuitos del hipocampo (Gordon y Grillner, 2010)

Principalmente existen tres tipos de oscilaciones que dominan el sistema del hipocampo: theta (4-10 Hz), ondas agudas y ondulaciones asociadas (140-200 Hz) y oscilaciones gamma (30-100 Hz).

La oscilación theta registradas extracelularmente es el resultado de oscilaciones potenciales a través de las neuronas en todas las subregiones del hipocampo, por lo tanto la oscilación theta del hipocampo no es una sola entidad, sino un consorcio de múltiples osciladores (Buzsáki, 1989).

Analizando la relación entre la potencia de gamma y la fase de theta se confirmó que la potencia de la actividad gamma de baja frecuencia está asociada con la fase descendente de las oscilaciones theta en la capa piramidal de CA1 tanto en las fases REM (Rapid Eye Movement) como RUN (realización de tareas de comportamiento). Por otro lado la potencia máxima de la gamma rápida se da en el centro del ciclo theta durante el estado RUN y se da en el pico durante el esta REM, reflejando en gran parte la probabilidad máxima de activación de las neuronas piramidales. Estos hallazgos señalan que los mecanismos por los cuales las distintas bandas de gamma están moduladas por theta son dependientes del estado en el que se encuentra, de tal manera que las frecuencias de las oscilaciones theta y gamma están correlacionadas (Buzsáki y col., 2012).

2. MARCO TEÓRICO

2.3. Clasificación de ondas cerebrales

Una onda cerebral es la actividad eléctrica producida por las corrientes que fluyen durante la excitación sináptica de la dendritas de muchas neuronas. La corriente en el cerebro se generan mediante el bombeo de los iones positivos de sodio Na^+ , potasio K^+ , calcio Ca^+ y el ion negativo de cloro Cl^- a través de las membranas de las neuronas.

Existen cinco ondas cerebrales que se distinguen por su diferentes rangos de frecuencia. Estas bandas de frecuencia, de bajas a altas frecuencias conocidas como delta (δ), theta (Θ), alfa (α), beta (β) y gamma (γ). Las ondas alfa y beta fueron introducidos por Berger en 1929. Jasper y Andrews (1938) utilizó el término *gamma* para referirse a las ondas de por encima de 30 Hz. El ritmo delta fue introducido por Walter (1936) para designar a todas las frecuencias por debajo de la gama alfa. Por otro lado, la definición de una onda theta fue introducidó por Wolter y Dovey en 1944 (Sanei y Chambers, 2007).

Las ondas delta se encuentran dentro del rango de 0.5 a 4 Hz. Estas ondas se asocian principalmente con el sueño profundo y pueden estar presentes en el estado de vigilia. Es muy fácil confundir un artefacto (señales causadas por músculos del cuello y la mandíbula) con la respuesta delta genuina, sin embargo mediante la aplicación de análisis de señales como los métodos para el EEG, es muy fácil ver cuando la respuesta es causada por movimiento excesivo.

Las ondas theta se encuentran en el rango 4 a 8 Hz. Estas frecuencias pueden ser de diferentes amplitudes y morfologías. La aparición de ondas theta frontales pueden ser facilitadas por las emociones, concentración y durante las tareas mentales. La actividad theta es normalmente reforzada por la somnolencia y sueño.

El ritmo de las ondas alfa se encuentra en el ancho de banda de 8 a 12 Hz, comúnmente aparecen en forma de señal sinusoidal. Este ritmo es distribuido al máximo en las regiones occipitales, también pueden ser detectados en todas las partes de lóbulos posteriores del cerebro. Se observa mejor durante la vigilia. La onda alfa es el ritmo más destacado en la actividad cerebral. El origen y la importancia fisiológica de una onda alfa es aún desconocido, sin embargo debe llevarse más investigación para entender cómo se origina este fenómeno a partir de células corticales.

Los ritmos beta son las frecuencias que se encuentran en frecuencias mayores de 13 Hz, normalmente observada dentro de la banda de 18 a 25 Hz. Voltajes más allá de 25 mV de amplitud son anormales.

Las frecuencias por encima de 30 Hz (principalmente hasta 45 Hz) corresponden a los ritmos gamma, la detección de estos ritmos puede ser utilizado para la confirmación

de ciertas enfermedades cerebrales. Las regiones de altas frecuencias se encuentran en la zona frontocentral.

2.4. Fundamentos de análisis de señales

El comportamiento de muchos fenómenos fisiológicos puede ser descrito mediante una señal en el dominio del tiempo, es decir, cuya variable independiente es el tiempo y la variable dependiente es la amplitud. Por citar un ejemplo para nuestro caso de interés, tenemos a los EEG que son registros de la actividad eléctrica generada por un gran número de neuronas en el cerebro, los cuales representan un tema de estudio en este trabajo de tesis.

La información que se puede obtener a partir de estas señales en ocasiones no es la más apropiada, por lo que existen métodos alternativos para realizar una análisis más detallado entre los cuales se encuentran la transformada de Fourier, la transformada de ondeleta, caos, entropía entre otros (Tong y Thakor, 2009).

2.4.1. Transformada de Fourier

La transformada de Fourier es la transformación más común de una señal dependiente del tiempo para ser estudiada en el dominio de las frecuencias, debido a que la transformada de Fourier utiliza funciones sinusoidales o señales exponenciales complejas como funciones de base.

Dado que la mayoría de procesamiento de señales se lleva a cabo usando computadoras, éstas han de ser digitalizadas y convertidas a señales en tiempo discreto de valores discretos, por lo que para el análisis de este tipo de señales se implementa la transformada de Fourier en tiempo discreto (DTFT) dada por la siguiente ecuación:

$$\text{DTFT}\{x(n)\} = X(e^{j\omega}) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x(n) \exp(-j\omega n) \quad (2.1)$$

Donde $\text{DTFT}\{x(n)\}$ es una función continua y periódica de ω con periodo de 2π . Para señales discretas $x(n)$, de duración finita: $0 \leq n \leq N-1$ donde N es el número de muestras, se implementa la transformada discreta de Fourier (DFT) dada por la siguiente ecuación:

$$\text{DFT}\{x(n)\} = X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n) \exp(-j\frac{2\pi}{N}kn) \quad (2.2)$$

2. MARCO TEÓRICO

La transformada rápida de Fourier (FFT) es un algoritmo utilizado para calcular la transformada discreta de Fourier. El algoritmo FFT utiliza algunas propiedades de la Transformada discreta de Fourier para realizar cálculos más rápidos de la transformación. La FFT reduce el número de cálculos a partir de N^2 a $N\log(N)$.

La DFT entrega la información en frecuencia de la señal, pero ésta no indica el instante de tiempo en el que aparece; esta información no es necesaria cuando la señal es estacionaria, es decir, una señal cuyo contenido frecuencial no cambia a través del tiempo; sin embargo es de crucial importancia para señales no estacionarias donde su contenido frecuencial si cambián con respecto al tiempo. Para estos casos, el problema puede ser resuelto al dividir la señal en diferentes partes donde se puede suponer que la señal es estacionaria. Para este propósito, la señal es multiplicada por una función ventana. En la figura 2.22 se muestran cuatro de las funciones de ventanas más populares.

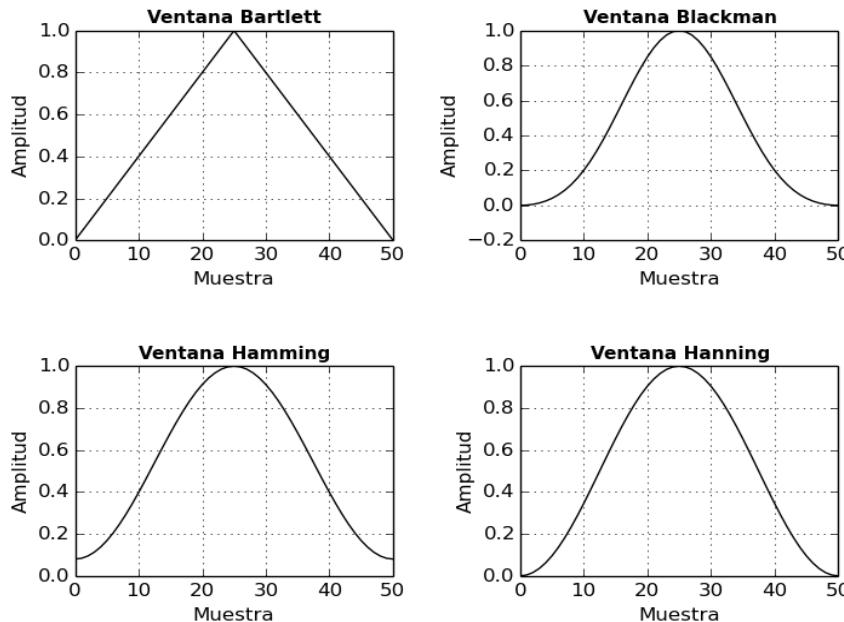


Figura 2.22: Ventanas para FFT.

Podemos notar que estas funciones de ventana son de longitud finita, es decir sólo se aplica a una parte de la señal, causando una disminución de la resolución en frecuencia, con lo cual sólo es posible conocer una banda de frecuencias y no un valor exacto de frecuencias. En consecuencia si se tiene una ventana más estrecha se obtendrá mejor resolución en el tiempo pero peor resolución en frecuencia y viceversa (véase figura 2.23), por lo que el problema radica en la selección de la ventana para realizar el análisis dependiendo de la aplicación.

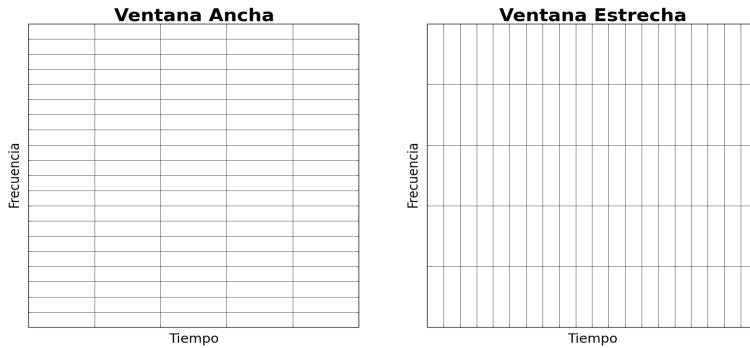


Figura 2.23: Resolución tiempo-frecuencia.

Por lo tanto, se debe encontrar una transformada que dada información tiempo-frecuencia de la señal solucione el problema de la resolución implícito en la FFT con ventana. La transformada de ondeleta es una alternativa que resuelve este problema que en seguida se describe.

2.4.2. Transformada de ondeleta

Una función de ondeleta es una onda de corta duración donde su energía es finita y se encuentra concentrada en el tiempo. Una de las características de este método es que permite analizar señales no estacionarias. Existe una amplia variedad de funciones de ondeleta denominadas ondeleta madre las cuales se muestran en la figura 2.24.

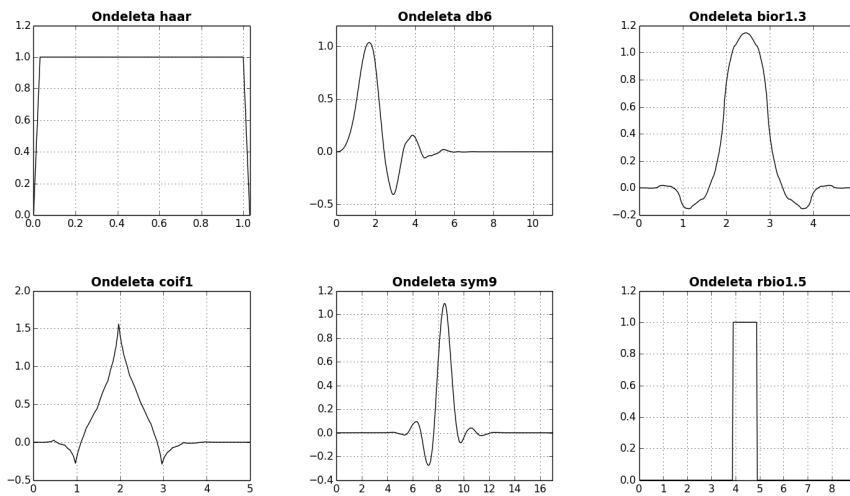


Figura 2.24: Ejemplos de ondeleta madre.

2. MARCO TEÓRICO

Al aplicar la transformada de ondeleta a una señal, ésta produce bloques de información en escala y tiempo. Estos bloques son producidos por la función de ondeleta madre $\Psi(t)$, teniendo como función dilatar o contraer la señal y trasladarla en tiempo. Grossmann y Morlet introdujeron la transformada de ondeleta con el fin de superar el problema de la localización de tiempo-frecuencia de señales de tiempo (Grossmann y Morlet, 1984).

Si estamos tratando con señales digitalizadas, se implementa la transformada de ondeleta discreta (DWT). Usa una familia de ondeleta orto-normales, la cual está dada por la ecuación 2.3, donde j tiene como función dilatar o contraer la ondeleta madre Ψ mientras que k determina la posición.

$$\Psi_{j,k} = 2^{\frac{-j}{2}} \Psi(2^{-j}t - k) \quad (2.3)$$

Por lo que la DWT esta dada por la siguiente ecuación:

$$\text{DWT}\{x(t); a, b\} = d_{j,k} \cong \int x(t) \cdot \Psi_{j,k}^*(t) dt \quad (2.4)$$

La DWT filtra una señal en el dominio del tiempo mediante filtros pasa bajas y pasa altas que eliminan ciertas componentes de alta o baja frecuencia de la señal; el procedimiento se repite para las señales resultantes del proceso de filtrado anterior, estas operaciones cambian la resolución de la señal y la escala se cambia mediante operaciones de interpolación y submuestreo. A este tipo de análisis también se le conoce como análisis de multiresolución. Existe una familia rápida de algoritmos basados en el análisis multiresolución o MRA. El análisis multiresolución, o algoritmo piramidal, se desarrolló para descomponer señales de tiempo discreto con la idea de obtener una representación tiempo-escala de una señal discreta. En la figura 2.25 y 2.26 se muestra el comportamiento y la ejecución de este algoritmo.

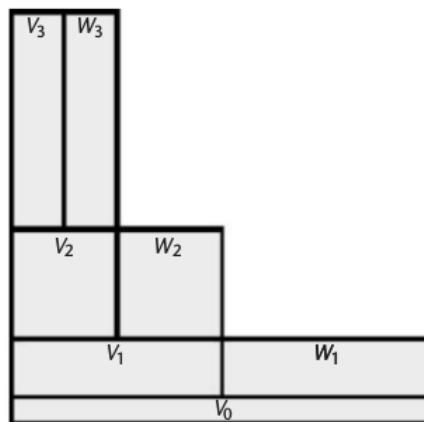


Figura 2.25: Análisis multiresolución (Tong y Thakor, 2009).

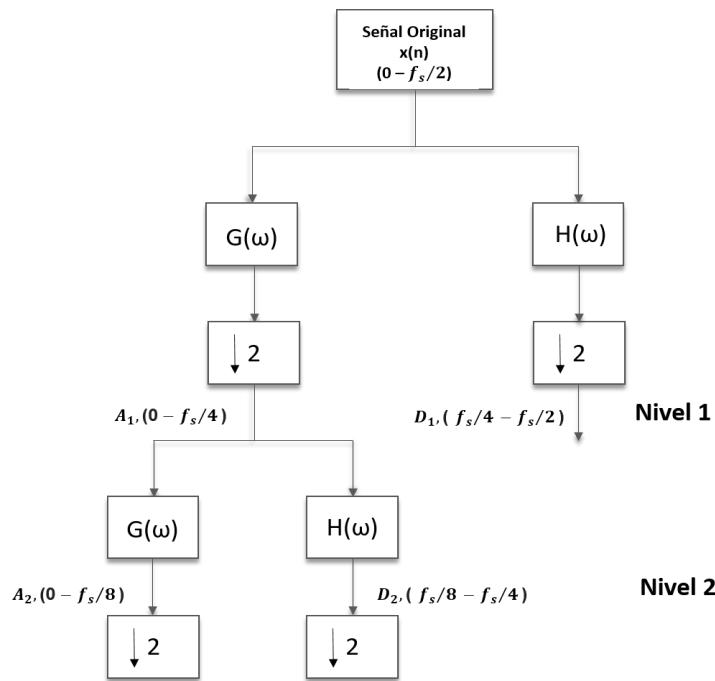


Figura 2.26: Análisis multiresolución o algoritmo piramidal, niveles de descomposición.

Donde $x(n)$ es la señal discreta de entrada, A_n aproximaciones, D_n nivel de detalle, $H(\omega)$ filtro pasa altas, $G(\omega)$ filtro pasa bajas, $\downarrow 2$ significa el proceso de decimación (reducción de la frecuencia de muestreo) y f_s la frecuencia de muestreo.

El análisis multiresolución se compone de los siguientes pasos:

1. La señal se muestrea con frecuencia de muestreo f_s , formando una secuencia $x(n)$ de longitud N.
2. La señal es entonces filtrada por un filtro pasa altas $H(\omega)$. La secuencia resultante son los coeficientes “Detalle” de onda D_1 de longitud $N/2$. El ancho de banda de la secuencia es D_1 ($f_s/4 - f_s/2$).
3. La señal también se filtra mediante un filtro pasa bajas $G(\omega)$. La secuencia resultante son los coeficientes “aproximación” A_1 de longitud $N/2$. El ancho de banda de la secuencia A_1 es $(0 - f_s/4)$.
4. La secuencia A_1 es filtrada con filtro pasa bajas $G(\omega)$ y un filtro pasa altas $H(\omega)$, para generar A_2 y D_2 de longitud $N/4$. El ancho de banda de la secuencia de A_2 es $(0 - f_s/8)$ y de la D_2 es $(f_s/8 - f_s/4)$.
5. El proceso de filtrado de pasa bajas, filtrado de pasa altas y la disminución de la resolución se repite hasta que se alcanza la resolución requerida k .

Capítulo 3

Estado del arte

En este capítulo se exponen dos modelos computacionales que fueron relevantes para la realización del presente trabajo. Cada trabajo aborda una temática de investigación diferente, pero ambos involucran conceptos de simulación de actividad neuronal. En primer lugar, se describe un modelo que simula actividad neuronal de la región del tálamo, cuyo enfoque sirvió de apoyo para el diseño del modelo propuesto, acoplando los conceptos de epsp y ipsp a un modelo de AC. En segundo lugar, se describe un modelo que propone la interacción entre dos AC, el comportamiento y generación del potencial de acción, con el fin de simular actividad cerebral en estado saludable y estado epiléptico a causa de pérdida neuronal. Este modelo presenta un enfoque de estudio similar al expuesto en este trabajo, por lo que se muestra una comparativa entre estos modelos. En tercer lugar, se describen modelos experimentales que han servido como base para el estudio y comprensión de la ELT y la EH, con el propósito de identificar las limitantes que se tienen en este tipo de estudios, así como las características observadas en este tipo de modelos.

3.1. Un modelo de actividad rítmica cerebral

Con base a datos experimentales histológicos y biofísicos obtenidos de mediciones en el tálamo, se propuso un modelo computacional de red neuronal con el objetivo de simular y probar la hipótesis de que los ritmos alfa (8-13 Hz) representan una señal de ruido filtrado (Silva y col., 1974).

El modelo incluye dos poblaciones de neuronas: neuronas *talamocorticales* (TCR) de tipo excitador e *interneuronas* (IN) de tipo inhibidor. Principalmente la interacción que existe entre las TCR y las IN es definida por radios. Por consiguiente el modelo asume que una interneurona recibe una entrada de 32 neuronas TCR y puede enviar señal a 12 neuronas TCR. Por lo tanto una neurona TCR puede recibir entrada de 3 interneuronas diferentes. Los potenciales de acción recibidas por las TCR tienen una distribución de Poisson.

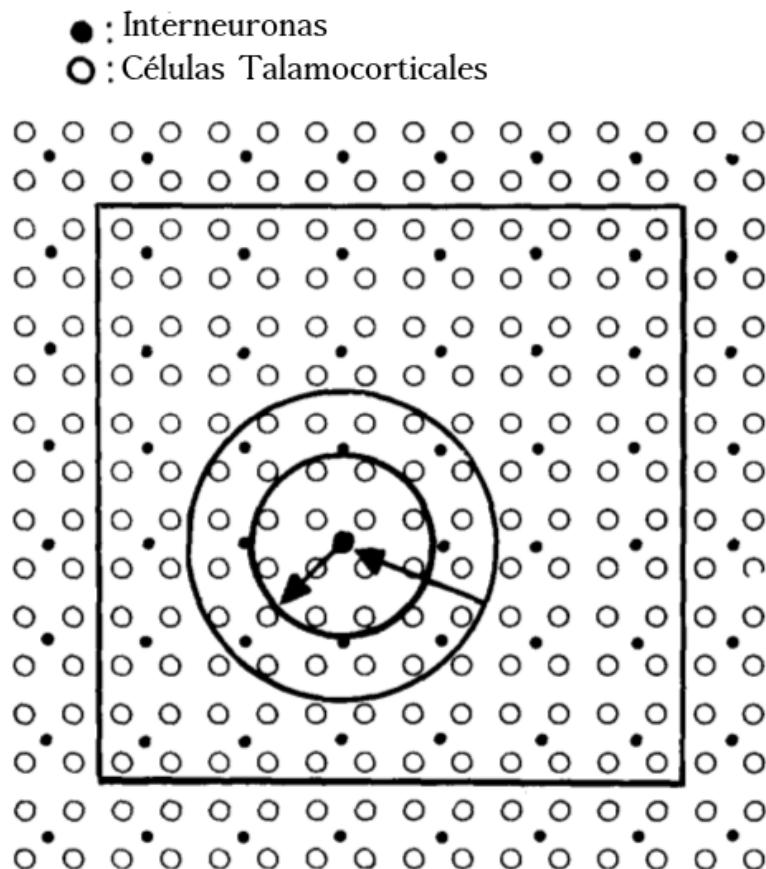


Figura 3.1: Lattice de neuronas TCR-IN (Silva y col., 1974).

Se asumió que el potencial de la membrana intracelular en el estado de reposo era -60 mV, y que este potencial no podría disminuir en el transcurso de hiperpolarización por debajo de - 80 mV (V_{min}) y no podría exceder a un voltaje de +30 mV (V_{max}).

Con el fin de calcular los cambios sufridos del potencial de membrana intercelular en cada t tiempo como una función del tiempo. Se emplearon ecuaciones simplificadas. En todos los cálculos, el tiempo fue discreto en muestras de 4 ms. En el modelo, una onda de despolarización fue dada por la siguiente ecuación:

$$V_{i+1} = aV_i + \frac{V_{max} - V_i}{V_{max}} n_i \cdot V_c \quad (3.1)$$

3. ESTADO DEL ARTE

Donde $a = 0.8$ (constante $0 < a < 1$), $V_{max} = 30$ mV y $n_i = 1$ (número de aferencias). La figura 3.2 muestra un ejemplo de un epsp de 1.2 mV generado por una neurona de tipo TCR.

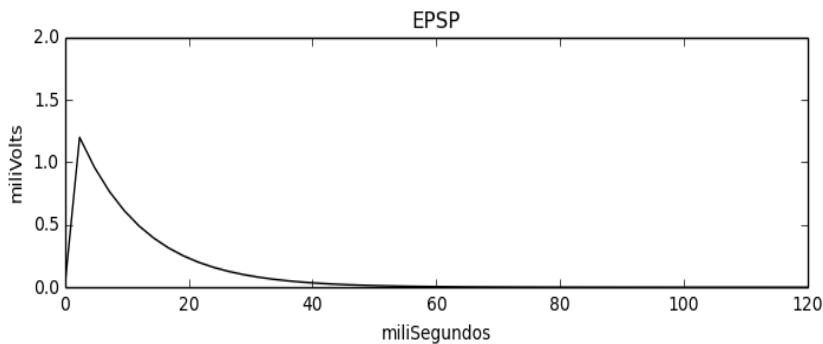


Figura 3.2: Ejemplo esquemático de un epsp generado por una TCR.

Para efectos de la simulación de ondas de hiperpolarización se propuso la siguiente ecuación:

$$V_{i+1} = bV_i + \frac{V_{min} - V_i}{V_{min}} \sum_{j=1}^6 n_{i-j} \cdot V_j \quad (3.2)$$

Donde $b = 0.9$ (constante $0 < b < 1$), $V_{max} = -80$ mV y $n_i = 1$ (número de aferencias) y Los parámetros $V = (j = 0, 1, \dots, 6)$ se eligen de modo que ecuación 3.2 dio un buen ajuste a la forma de onda deseada para la hiperpolarización (equivalente ipsp). La figura 3.3 muestra un ejemplo de un ipsp de -8 mV generado por una neurona de tipo IN.

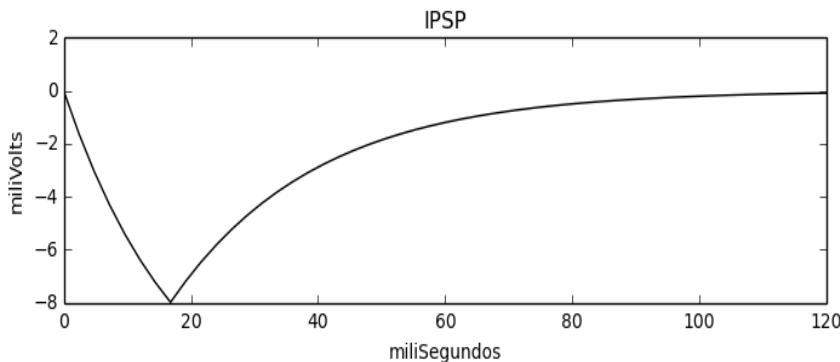


Figura 3.3: Ejemplo esquemático de un ipsp generado por una IN.

3.2 Un modelo de actividad cerebral sana y epileptiforme usando autómatas celulares

El umbral de disparo en los dos tipos de neuronas se fijó en 6 mV por encima del potencial de membrana en reposo. Después del disparo, el umbral es cambiado hasta el valor de V_{max} y disminuye exponencialmente con el fin de simular los períodos refractarios absolutos y relativos. Para efectos de la simulación el periodo absoluto dura una unidad de tiempo y el umbral se restablece en el valor original dentro de 3 unidades de tiempo.

El modelo presenta dos salidas principales: la suma lineal de todas las neuronas TRC y la densidad de todos los potenciales de acción que salen de la red a través de los axones de las células TCR . Esta señal es el EEG modelado, por lo que supone que es la réplica de los cambios de los potenciales de membrana.

El modelo produce oscilaciones rítmicas análogas a un ritmo alfa. Las propiedades estadísticas de estos resultados se caracterizaron por medio de espectros de potencia y distribuciones de amplitud con el fin de ser comparados con datos reales de ritmos alfa de perro. En ambos casos, se presenta una frecuencia de alrededor de 9 a 12 Hz en los EEG analizados.

3.2. Un modelo de actividad cerebral sana y epileptiforme usando autómatas celulares

Este modelo presenta un mecanismo de pérdida neuronal que podría causar ataques de epilepsia a las regiones cerebrales sanas, mostrando cómo la actividad cerebral en un ambiente sano y el estado epiléptico pueden simularse con interacciones de largo alcance. Los resultados del análisis de los datos de la simulación del AC, son comparados con datos reales (EEG). Para simular el estado saludable del cerebro y la transición a la epilepsia (pérdida neuronal) se implementaron 2 AC bidimensionales de N células, los cuales representan una región sana y otra con pérdida neuronal, donde cada célula representa una neurona. La Figura 3.4 muestra el diseño de las dos rejillas de cada AC. Una de ellas corresponde a la región sana del cerebro mientras que la corresponde a la región patológica. Cada lattice representa una red de neuronas. Las dos redes pueden interactuar en ambas direcciones a través de un área pequeña. En general, cada cuadrícula incluye a las neuronas que pueden interactuar a nivel local, así como la interacción de largo alcance (Tsoutsouras y col., 2012).

3. ESTADO DEL ARTE

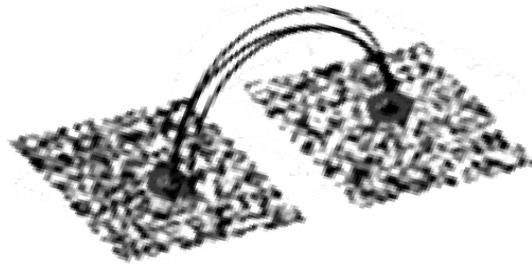


Figura 3.4: Dos lattices AC con conexiones locales y a largo alcance. Una lattice corresponde a la región sana y la otra a la región patológica (Tsoutsouras y col., 2012).

Por otro lado, cada célula del AC puede tomar el estado activo o inactivo. Cuando la célula está activa, toma el valor 1 en color blanco y cuando está inactiva toma el valor 0 en color negro (véase fig. 3.5). Cada estado cuenta con un tiempo de duración, t_{on} y t_{off} respectivamente. En un estado de *saludable*, cada neurona puede tener un número activo de sinapsis N_0 a N_a donde $N_a < N$ y en un estado epiléptico cada neurona puede tener el número activo de sinapsis N_0 a N_b donde $N_b < N_a < N$. El número de sinapsis se genera aleatoriamente, utilizando un generador de números pseudoaleatorios que implementa un autómata celular simple para la generación de dichos números.

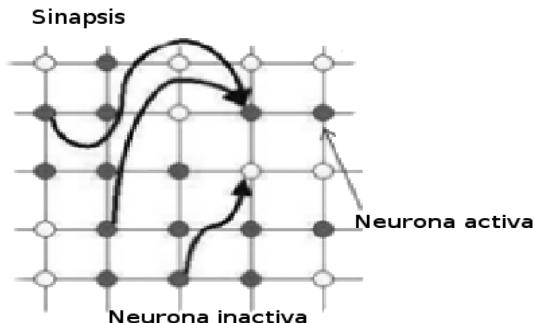


Figura 3.5: Interacción local y estados de las neuronas en el modelo (Tsoutsouras y col., 2012).

Las reglas de evolución que son propuestas en este modelo con el objetivo de simular el proceso de sinapsis para cada célula (véase fig. 3.6) son las siguientes:

- Una neurona esta activa si la suma de las entradas recibidas excede a un valor umbral V_{th} .

3.2 Un modelo de actividad cerebral sana y epileptiforme usando autómatas celulares

- Para el evento en el que la suma de las entradas recibidas por una neurona excede a un $V_{max} > V_{th}$ entonces la neurona pasará al estado activo
- Para un tiempo $t > t_{on}$, la neurona vuelve a indicar estado inactivo.

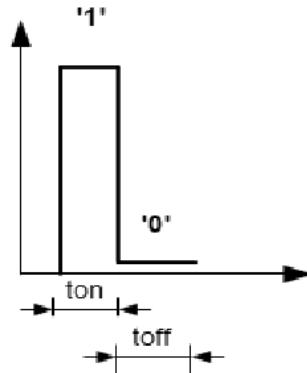


Figura 3.6: La respuesta de salida de las neuronas en el AC.

Para el análisis de los resultados obtenidos de la simulación de este modelo, se emplearon métodos de análisis caótico, teoría de la complejidad relacionada con AC y análisis en el dominio de frecuencia. Con base a los resultados obtenidos por el análisis y comparación de la simulación en estado saludable y estado epiléptico, así como de datos reales de EEG, se reporta una buena eficiencia del modelo. El objetivo de este estudio fue mostrar que la pérdida neuronal en regiones límbicas del cerebro causan un trastorno epiléptico y como éste puede ser difundido a redes neuronales saludables.

Debido a la presente similitud entre el modelo descrito anteriormente y el modelo propuesto en este trabajo, se realizó una comparativa entre éstos. El modelo propuesto presenta los siguientes aspectos: basado en datos histológicos y fisiológicos evitando la aleatoriedad en ciertos datos de entrada; en el fenómeno de potencial de acción se toma en cuenta el estado de hiperpolarización, el cual es de importancia, ya que permite la activación de una neurona bajo ciertos umbrales; se toma en cuenta la generación de potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios; la interacción entre neuronas piramidales e interneuronas. Estos puntos anteriores representan una ventaja con respecto al modelo de actividad cerebral sana y epileptiforme ya que en la mayoría de los casos emplea datos pseudoaleatorios para la definición de parámetros, por lo que el modelo propuesto tiene una mayor aproximación a la dinámica de la actividad neuronal.

A continuación en la tabla 3.1, se muestra una comparativa entre los modelos con respecto a los fenómenos tomados en cuenta para el diseño de los mismos.

3. ESTADO DEL ARTE

Tabla 3.1: Comparación de los modelos con respecto a los fenómenos biológicos tomados en cuenta para su diseño.

Fenómeno biológico	Modelo (Tsoutsouras y col., 2012)	Modelo propuesto en esta tesis
Potenciales postsinápticos excitatorios	no	si
Potenciales postsinápticos inhibitorios	no	si
Potenciales de acción	2 estados	3 estados
Conectividad local del AC	Pseudoaleatoria	Definida por una probabilidad de conectividad
Conectividad a largo alcance	Pseudoaleatoria	Definida por datos fisiológicos
Pérdida neuronal	Estática	Definición de distintos patrones

De forma similar en la tabla 3.2, se muestra una comparativa entre los modelos con respecto a los parámetros de entrada tomados en cuenta para la simulación de los mismos.

Tabla 3.2: Comparación de los modelos con respecto a los parámetros de entrada tomados en cuenta para su simulación.

Parámetro	Modelo (Tsoutsouras y col., 2012)	Modelo propuesto en esta tesis
Tipos de neuronas involucradas	No se menciona	piramidales e interneuronas
Regiones simuladas	Regiones límbicas	Regiones CA3 y CA1
Frecuencia de muestreo	No se menciona	300 Hz
Tamaño de lattice	$\mathcal{L} = 50 \times 50$	$\mathcal{L}_{ex} = 50 \times 50$ y $\mathcal{L}_{in} = 16 \times 16$
Comparación con datos reales	EEG humanos	EEG de región CA3 de rata

3.3. Modelos experimentales de la ELT

Los modelos experimentales de la epilepsia juegan un papel muy importante en el avance del entendimiento de los procesos epileptogénicos y permiten a los investigado-

3.3 Modelos experimentales de la ELT

res controlar algunas de las variables que se cree son importantes para la generación de crisis, además de obtener un acercamiento más profundo a los mecanismos que generan las crisis epilépticas, así como las consecuencias de las crisis dependiendo de la edad, la etiología y la duración de las mismas. Generalmente en este tipo de modelos experimentales se emplean ratas debido a que nacen en un estado prematuro relativo al del ser humano (Zavala y López, 2011). Existen diferentes técnicas que son empleadas en los modelos experimentales que reproducen las alteraciones fisiopatológicas presentes de la ELT, en las que destacan la sensibilización eléctrica experimental (“kindling”) en roedores, así como la administración de ácido kaínico entre otras que se describen a continuación en la tabla 3.3.

Tabla 3.3: Modelos experimentales de epilepsia en ratas (Zavala y López, 2011)

Tipo	Agente Causante	Tipo de Actividad Epiléptica Generada	Tipo Protocolo		Edad de las Ratas
				(Duración)	
Químico	Ácido kaínico	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, status epilepticus	Agudo, crónico		Adultas y en desarrollo
	Pilocarpina	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, status epilepticus	Agudo, crónico		Adultas y en desarrollo
	Pentilentetrazol	Crisis clónicas-tónicas generalizadas	Agudo		Adultas y en desarrollo
	Glutamato monosódico	Crisis tónico-clónicas generalizadas	Agudo Crónico		En desarrollo
	Fluoroetyl	Crisis clónicas-tónicas generalizadas	Agudo		En desarrollo
	Toxina tetánica	Crisis secundariamente generalizadas	Crónico		Adultas y en desarrollo
Físico	Kindling eléctrico	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas	Agudo		Adultas y en desarrollo
	Generación de postdescargas corticales	Crisis parciales complejas o crisis mioclónicas	Agudo		En desarrollo
	Electrochoques	mioclónicas Crisis tónico-clónicas	Agudo		Adultas y en desarrollo
	Hipertermia	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas	Agudo Crónico		En desarrollo
	Hipoxia	Crisis clónicas-tónicas	Agudo		En desarrollo
Genético	Ratas genéticamente propensas a crisis de ausencia GAERS y WAG/Rij	Crisis de ausencia	Descargas eléctrográficas tipo espiga onda espontáneas		Jóvenes y adultas
	Ratas Genéticamente Propensas a la Epilepsia	Crisis convulsivas primaria o secundariamente generalizadas	Sonido		Adultas

3. ESTADO DEL ARTE

3.3.1. Modelos Químicos

Este tipo de modelos consisten en la administración de dosis de sustancias químicas excitadoras o agentes que disminuyen o bloquean a los neurotransmisores de tipo inhibidor principalmente antagonistas GABAérgicos, con el propósito de inducir actividad epiléptica en roedores (Velísek, 2006).

En este apartado se describen los modelos donde se administran convulsivantes de manera local o sistémica tales como el ácido kaínico (un antagonista del receptor glutamatérgico) y pilocarpina, los cuales resultan de interés en la investigación del presente trabajo de tesis debido a que replican varias características de la epilepsia del lóbulo temporal humana . El daño cerebral inducido por el estado epiléptico en tales preparaciones puede ser considerado como un equivalente del caso inicial de lesiones, por lo general una convulsión febril prolongada, que se encuentra comúnmente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Cambios neuropatológicos tales como la pérdida de neuronas en varios subcampos del hipocampo y la reorganización de fibras musgosas en la capa molecular del giro dentado se han observado en ambos modelos y son similares a hipocampos de pacientes con esclerosis en el hipocampo (Leite, Garcia-Cairasco y E.A, 2002).

3.3.1.1. Ácido kaínico

Un estado epiléptico límbico en roedores puede ser inducido por el ácido kaínico (un antagonista de los receptores glutamatérgicos) , ya sea con la administración local (dosis de 0.1-3.0 mg por hemisferio) o inyectado sistémicamente (dosis de 15-30 mg / kg). Tales protocolos de tratamiento a menudo se han asociado con una tasa de mortalidad relativamente alta y un bajo porcentaje de roedores que presentan convulsiones epilépticas. Hellier propuso un protocolo de tratamiento modificado usando múltiples dosis bajas (5 mg / kg) de kainato. Este protocolo tuvo una tasa de mortalidad relativamente baja (alrededor del 15 %) y casi todas las ratas tratadas con kainato (97 %) tenían dos o más convulsiones espontáneas después del tratamiento (Hellier y col., 1998).

El comportamiento que produce el ácido kaínico varía de acuerdo a la edad de la rata. Existe coincidencia en la presentación de crisis parciales secundariamente generalizadas, presentando extenso daño hipocampal y cortical. Durante las primeras dos semanas de vida, el ácido kaínico genera un automatismo de “rascado” que desaparece durante la tercera semana, durante la cual aparecen convulsiones. Este modelo se ha usado en ratas con edades de 5-20 días posnatales principalmente tras la aplicación sistémica (2-10 mg/kg, i.p) del alcaloide (Zavala y López, 2011).

El ácido kaínico se emplea para inducir convulsiones originadas en el sistema límbico e incluso puede causar estado epiléptico (etapa aguda), el cual produce cambios neurales que promueven el proceso de epileptogénesis (etapa de latencia) dando lugar al

desarrollo de crisis epilépticas espontáneas (etapa crónica). Por lo tanto, este modelo puede emplearse para inducir *status epilepticus* o para estudiar sus consecuencias, incluyendo procesos de daño neuronal y epileptogénesis. Por otro lado los estudios sobre el modelo kainato intrahipocampal han demostrado que el tratamiento con fenobarbital (60 mg / kg, una vez al día) después de la administración del kainato, durante 5 días, suprime la actividad convulsiva y por lo tanto protege contra daños de excitotoxicidad en el hipocampo (Leite, Garcia-Cairasco y E.A, 2002).

3.3.1.2. La pilocarpina

Los modelos basados en la administración de pilocarpina logran inducir a un estado de mal epiléptico mediante altas dosis, normalmente más de 300 mg/kg o en combinación, la administración de pilocarpina a dosis de 30 – 60 mg/kg precedida por un periodo de 16 a 24 horas por la inyección de cloruro de litio. La pilocarpina es un alcaloide con acción colinérgica, que actúa a nivel de los receptores muscarínicos y cuyos efectos convulsivantes fueron inicialmente descritos por Turski y colaboradores (Turski y col., 1983).

Las características que son producidas en roedores por la inyección de pilocarpina son similares a las características principales de la ELT tales como focos epilépticos en el sistema límbico, una lesión inicial precipitante, periodo de latencia y la presencia de esclerosis del hipocampo, la cual conduce a la reorganización de las redes neuronales. En este tipo de modelos se pueden observar procesos como *status epilepticus* (crisis epilépticas repetidas o únicas), seguidas por un periodo de latencia y más tarde la aparición de convulsiones recurrentes espontáneas. Las variaciones de estos procesos son a causa de diversas condiciones experimentales tales como el tipo de roedor usado (véase en la tabla 3.4), el género, la edad así como las dosis y vías de administración de la pilocarpina y la combinación con otros fármacos. De acuerdo con los resultados de varios estudios realizados con la administración de pilocarpina, se ha sugerido que dichos modelos pueden ser una valiosa herramienta para investigar los mecanismos implicados en la ELT (Curia y col., 2008).

Con la administración de pilocarpina los animales experimentan *status epilepticus* durante varias horas y muestran alteraciones histopatológicas que se localizan generalmente dentro de la corteza olfativa, la amígdala, tálamo, formaciones en el hipocampo y neocórtez. Por otro lado la pérdida neuronal se ha hecho presente en el subículo, la amígdala, la capa III de la corteza entorrinal medial así como neuronas lesionadas, principalmente interneuronas de las regiones CA1 Y CA3 del hipocampo, la amígdala entre otras (Curia y col., 2008).

La reorganización de redes neuronales en los animales tratados con pilocarpina, se produce como consecuencia de la pérdida neuronal y por las manifestaciones de *status epilepticus* inducidas. También se ha observado una organización dinámica de las vías

3. ESTADO DEL ARTE

glutamatérgicas, gabaérgicas, los cuales plantean la posibilidad de que nuevas sinapsis que se establecen entre las fibras musgosas y las dendritas hilares de las células granulares puedan contribuir a un circuito excitatorio recurrente y predispone al animal a presentar crisis. Por otro lado durante el proceso de epileptogénesis se han observado modificaciones en otras regiones de los circuitos del hipocampo que no han sido analizados detalladamente (López y Solís, 2012).

Sin embargo existe el debate con respecto si tales cambios participan en la iniciación de convulsiones recurrentes espontáneas y la forma en que conducen a la epilepsia crónica debido a que los cambios que se presentan en las fibras musgosas han sido observadas sin daño neuronal en los modelos *kindling*.

A continuación en la tabla 3.4 se muestran características observadas en distintos experimentos realizados con modelos basados en la administración de pilocarpina.

Tabla 3.4: Características observadas en modelos basados en la administración de pilocarpina (Curia y col., 2008).

Tipo de roedor	Etapa de crisis tónico -clónicas 5 (%)	Mortalidad (%)	Daño neuronal (CA3 - CA1)	Brotación de fibras musgosas	Referencias
C57BL/6	100	21	moderado	moderado	(Shibley H, 2002)
	42.9	19	moderado	moderado	(Chen y col., 2005)
CD1	61.5	21	moderado	moderado	(Shibley H, 2002)
	23.5	29.4	moderado	moderado	(Chen y col., 2005)
FVB/N	55.6	60.3	leve	leve	(Chen y col., 2005)
A/J	100	75	severo	severo	(Winawer y col., 2007)
DBA	90	17	severo	moderado	(Winawer y col., 2007)

Propuesta de solución

Con base en los conceptos expuestos hasta este punto, en este capítulo se presenta una descripción detallada del modelo que se propone en este trabajo de tesis, así como los algoritmos diseñados que se aplicaron para la simulación del mismo, cuyo objetivo es el permitir observar los efectos de diferentes grados de pérdida neuronal en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo. El modelo propuesto muestra dos comportamientos fundamentales: comportamiento local, el cual se enfoca en la actividad neuronal que se presenta en las regiones CA3 y CA1 de manera individual; comportamiento a largo alcance, el cual considera las interacciones neuronales existentes entre las dos regiones. Por lo que el modelado presenta tres fases de diseño: el modelado de la actividad neuronal, el modelado de las interacciones neuronales entre las regiones CA3 y CA1 en estado saludable, y el modelado de pérdida neuronal en ambas regiones.

El modelado del comportamiento de las regiones CA3 y CA1 en condiciones saludables, es decir, sin pérdida neuronal, permite tener un punto de referencia para observar y comparar los cambios que produce la pérdida neuronal en la actividad neuronal de dichas regiones. A continuación se describe a detalle cada una de las fases de diseño del modelo propuesto.

4.1. Modelado de actividad neuronal

De acuerdo con la investigación realizada, la actividad neuronal cumple con el *principio del todo o nada*, donde participan neuronas excitadoras e inhibitorias. Por lo tanto, para modelar el comportamiento local de las regiones CA3 y CA1 del hipocampo, se optó por la opción de diseñar un modelo computacional basado en autómatas celulares, que tomando en cuenta estos aspectos, permite la simulación de actividad neuronal a través de la asignación de los valores obtenidos de datos histológicos y fisiológicos de dichas regiones a los parámetros del modelo.

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

4.1.1. Definición del modelo

Tomando como base algunas de las ideas que fueron descritas en capítulo 3 de los modelos de actividad cerebral sana y epileptiforme usando autómatas celulares (Tsoutsouras y col., 2012) y de actividad rítmica cerebral (Silva y col., 1974), así como los conceptos estudiados en el capítulo 2 del proceso de sinapsis y sus características, el modelo propuesto se define de la siguiente manera:

Una 4-tupla $AC = (\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{V}, f)$ donde:

- I $\mathcal{L} = \{ x \times x \mid x \in \mathbb{Z}^+ \}$, es decir una lattice de 2-dimensión y cada célula representa una neurona.
- II $\mathcal{S} = \{s_{off}, s_{on}, s_{ref}\}$

Donde:

- s_{off} : estado inactivo con valor 0
- s_{on} : estado activo con valor 1
- s_{ref} : estado refractario con valor 2

- III $\mathcal{V}_{(x_i, y_i)} = \{ (x, y) : (x, y) \in R\}$

Donde:

- (x_i, y_i) : es la célula de \mathcal{L} que representa a una neurona
- R : es el conjunto de vecindad definido por una probabilidad de conectividad.

- IV $f : \mathcal{S}^n \longrightarrow \mathcal{S}^{n+1}$

Sea $\mathcal{C}_t : \mathcal{L} \longrightarrow \mathcal{S}$, una configuración que asocia a cada célula de la lattice \mathcal{L} en el tiempo t un estado de \mathcal{S} ; entonces la configuración \mathcal{C}_t está relacionada con f mediante:

$$\mathcal{C}_{t+1}(x) = f(\{\mathcal{C}_t(i) \mid i \in \mathcal{V}(x)\})$$

La función de evolución f esta definida por las siguientes condiciones que se aplican en cada t tiempo a cada una de las neuronas $x_{(x_i, y_i)} \in \mathcal{L}$ que se describen a continuación.

$$f(\{\mathcal{C}|\mathcal{V}(x)\}) \begin{cases} s_{on} & \text{si } c(x) = s_{off} \text{ y } z(x) > u_{off}, \\ s_{on} & \text{si } c(x) = s_{ref}, \quad z(x) > u_{ref} \text{ y } t_{ref} > 0, \\ s_{ref} & \text{si } c(x) = s_{on} \text{ y } t_{on} = 0, \\ s_{off} & \text{si } c(x) = s_{ref}, \quad z(x) < u_{ref} \text{ y } t_{ref} = 0, \\ c(x) & \text{para cualquier otro caso.} \end{cases}$$

Donde $z(x)$ representa la suma del voltaje generado por las entradas de sus vecinas de tipo excitador e inhibidor con estado s_{on} y $t_{actual} = t_{on} - 1$.

4.1.2. Descripción del modelo

De acuerdo con la definición anterior del modelo propuesto, la lattice se conforma de dos poblaciones de neuronas: inhibitorias y excitadoras. Por otro lado, se plantearon 3 estados, los cuales representan a cada una de las fases del potencial de acción, que fueron descritos con anterioridad en el capítulo 3 y que son de suma importancia para la actividad neuronal.

Los potenciales de acción son la vía fundamental de transmisión de códigos neuronales, permitiendo la activación del proceso sináptico entre las neuronas, donde el estado s_{off} representa a la fase de reposo, s_{on} representa a las fases de despolarización y repolarización, y el estado s_{ref} representa al estado de hiperpolarización, la figura 4.1 muestra la asociación de cada estado $s \in \mathcal{S}$ con las fases del potencial de acción.

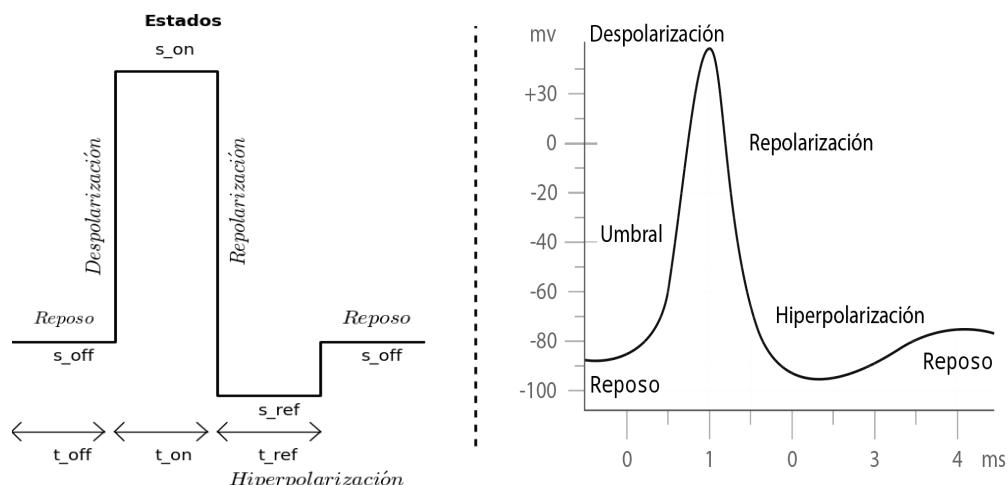


Figura 4.1: Asociación de estados con las fases del potencial de acción

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

Por otro lado, cada estado está asociado con un tiempo de duración y un umbral de voltaje, el estado s_{on} con un t_{on} (tiempo de duración del periodo PRA) y u_{on} , el estado s_{off} con un t_{off} y u_{off} , y el estado s_{ref} con un t_{ref} (tiempo de duración del periodo PRR) y u_{ref} , esto con el fin de establecer diferentes valores de duración a cada uno de los estados establecidos debido a que los tiempos de duración de cada fase del PA son diversos en los diferentes tipos de neurona, así como el umbral, el cual va cambiando en cada fase del PA.

Para calcular las variaciones de voltaje intracelular de una neurona $x_{(x_i,y_i)}$, en el momento de recibir entradas de sus neuronas vecinas $\mathcal{V}_{(x_i,y_i)}$, ya sea de tipo excitador o inhibidor, se emplean las ecuaciones que fueron propuestas en el trabajo *Model of brain rhythmic activity the alpha-rhythm of the thalamus* (Silva y col., 1974), el cual fue expuesto en el capítulo 2.

El voltaje intracelular v_{t+1} de una neurona $x_{(x_i,y_i)}$ en un tiempo t , sera igual a la suma del voltaje en reposo v_{off} más el voltaje generado de los ipsp vi y epsp ve de sus neuronas vecinas que estén en estado s_{on} con un $t_{actual} = t_{on}-1$. Dichos calculos se realizan a través de las siguientes ecuaciones:

$$ve_{t+1} = ave_t + \frac{V_{max} - ve_t}{V_{max}} n_t \cdot V_c \quad (4.1)$$

$$vi_{t+1} = bvi_t + \frac{V_{min} - vi_t}{V_{min}} \sum_{j=1}^k n_{t-j} \cdot vi_j \quad (4.2)$$

$$v_{t+1} = v_{off} + ve_{t+1} + vi_{t+1} \quad (4.3)$$

La actualización del sistema es llevado a cabo por los siguientes pasos :

- 1) Para cada $x_{(x_i,y_i)}$ en cada t tiempo, calcula el voltaje epsp ve mediante la ecuación 4.1.
- 2) Para cada $x_{(x_i,y_i)}$ en cada t tiempo, calcula el voltaje ipsp vi mediante la ecuación 4.2.
- 3) Para cada t en tiempo, se actualiza el voltaje intracelular v calculado por la ecuacion 4.3 de cada $x_{(x_i,y_i)}$.

- 4) Se analiza y actualiza el estado de cada $x_{(x_i,y_i)}$ con respecto al voltaje intracelular v calculado. El cambio de estado de cada $x_{(x_i,y_i)}$ está dado por el conjunto de reglas de evolución.
- 5) Se contabilizan las neuronas vecinas con estado s_{on} de cada $x_{(x_i,y_i)}$, las cuales enviarán una entrada a las mismas en el siguiente instante de tiempo.

En la figura 4.2 se muestran los 4 tipos de potenciales postsinápticos que son tomados en cuenta en el modelo propuesto: epsp E-externo \rightarrow E, generado por la sinapsis de una neurona excitadora de otra región a una neurona excitadora de origen local; epsp E \rightarrow E, generado por la sinapsis de una neurona excitadora de origen local a otra neurona excitadora de origen local (conexiones recurrentes); epsp E \rightarrow I, generado por la sinapsis de una neurona excitadora a una neurona inhibitoria; y los ipsp I \rightarrow E, generado por la sinapsis de una neurona inhibitoria a una neurona excitadora.

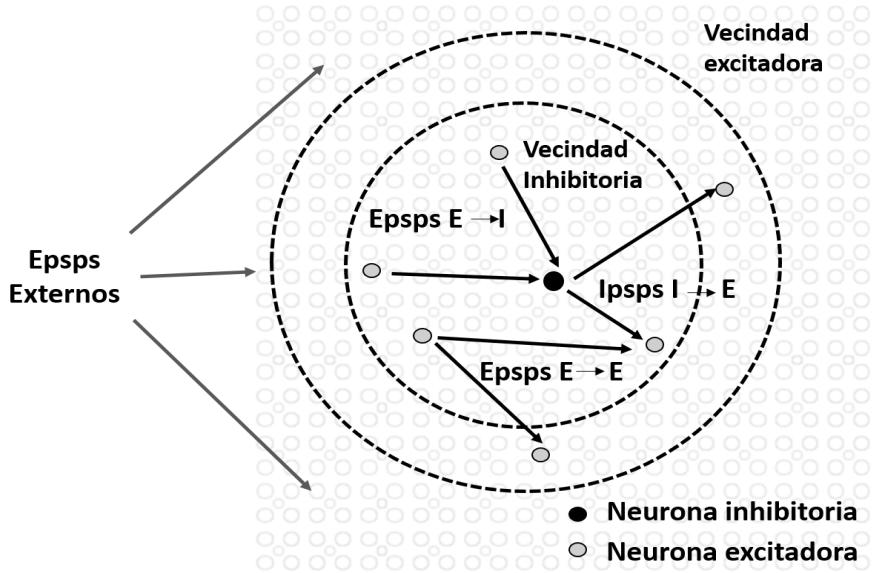


Figura 4.2: Tipos de potenciales postsinápticos empleados en el modelo propuesto.

A continuación se muestra el Algoritmo 1 que ejecuta el modelo propuesto mediante los siguientes pasos:

- 1) Inicializar la lattice \mathcal{L} de $N \times N$ células excitadoras e inhibitorias de acuerdo a parámetros especificados.
- 2) Calcular la vecindad $\mathcal{V}_{(x_i,y_i)}$ de cada $x_{(x_i,y_i)}$.
- 3) Generar las condiciones iniciales para cada $x_{(x_i,y_i)}$.

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

- 4) Aplicar la función de evolución f a cada una de las células de la lattice.
- 5) En cada iteración se calcula el voltaje promedio de las neuronas excitadoras y se realiza el conteo de las $x_{(x_i,y_i)}$ que se encuentran en estado s_{on} .

El algoritmo retorna una serie de tiempo del voltaje promedio y el número de neuronas en estado s_{on} que fueron registradas en cada t tiempo. La serie de tiempo del voltaje promedio es el EEG de la región cerebral modelada, es decir, es la replica extracelular de los cambios del potencial de membrana de las neuronas en función del tiempo.

Algoritmo 1 Actividad neuronal AC

Entrada: Parametros de región cerebral *param*

Salida: Dos series de tiempo st_{vol} y st_{pa} del volt. promedio y conteo de neuronas en estado s_{on} de cada iteración

```
1:  $\mathcal{L} \leftarrow \text{inicializaLattice}(param)$ 
2:  $\mathcal{V} \leftarrow \text{calculaVecindades}(param)$ 
3:  $\mathcal{L} \leftarrow \text{generaCondicionesIniciales}(\mathcal{L})$ 
4: for  $t = 0$  to param.tiempoSimulacion do
5:    $var_{vol} \leftarrow 0$ 
6:   for cada neurona  $x_{(x_i,y_i)} \in \mathcal{L}$  do
7:      $ve_t \leftarrow \text{calculaVoltajeEpsp}(x_{(x_i,y_i)}, \mathcal{V}_{(x_i,y_i)})$ 
8:      $vi_t \leftarrow \text{calculaVoltajeIpsp}(x_{(x_i,y_i)}, \mathcal{V}_{(x_i,y_i)})$ 
9:      $v_t \leftarrow param.v_{on} + ve + vi$ 
10:     $x_{(x_i,y_i)} \leftarrow \text{aplicaFuncionEvolucion}(x_{(x_i,y_i)}, \mathcal{V}_{(x_i,y_i)}, v_t)$ 
11:     $st_{vol} \leftarrow st_{vol} + vt$ 
12:  end for
13:   $var_{pa} \leftarrow \text{cuentaNeuronasActivas}(\mathcal{L})$ 
14:   $st_{vol} \leftarrow \text{agrega}(var_{vol})$ 
15:   $st_{pa} \leftarrow \text{agrega}(var_{pa})$ 
16: end for
17: return  $st_{vol}, st_{pa}$ 
```

De acuerdo con la definición de la función de evolución f del modelo propuesto,

se verifican las siguientes condiciones para la actualización del estado de cada neurona $x_{(x_i,y_i)}$:

- 1) Si el estado de $x_{(x_i,y_i)}$ es igual s_{off} y la suma de sus entradas v_t supera el umbral u_{off} entonces el estado de $x_{(x_i,y_i)}$ cambia a s_{on} con u_{on} y t_{on} .
- 2) Si el estado de $x_{(x_i,y_i)}$ es igual s_{on} y $t_{on} > 0$, sin importar que la suma de sus entradas v_t supera el umbral u_{on} , el estado no será actualizado. De lo contrario si $t_{on} = 0$, el estado es actualizado a s_{ref} con u_{ref} y t_{ref} .
- 3) Si el estado de $x_{(x_i,y_i)}$ es igual s_{ref} , $t_{ref} > 0$ y la suma de sus entradas v_t supera el umbral u_{ref} , el estado sera actualizado a s_{on} con u_{on} y t_{on} . Por otro lado si $t_{ref} = 0$ y la suma de sus entradas no supera el umbral u_{ref} , el estado es actualizado a s_{off} con u_{off} y t_{off} .
- 4) En caso de no haber sido actualizado el estado de $x_{(x_i,y_i)}$, si el tiempo de su estado actual $t_{actual} > 0$, entonces actualizar el tiempo del estado actual a $t_{actual} = t_{actual} - 1$.

Las condiciones anteriores describen el *principio del todo o nada* implicado en la generación de PA (véase figura 4.3). Por otro lado, el algoritmo 2 ejecuta cada una de las condiciones anteriores para actualizar el estado de una neurona de acuerdo con este principio.

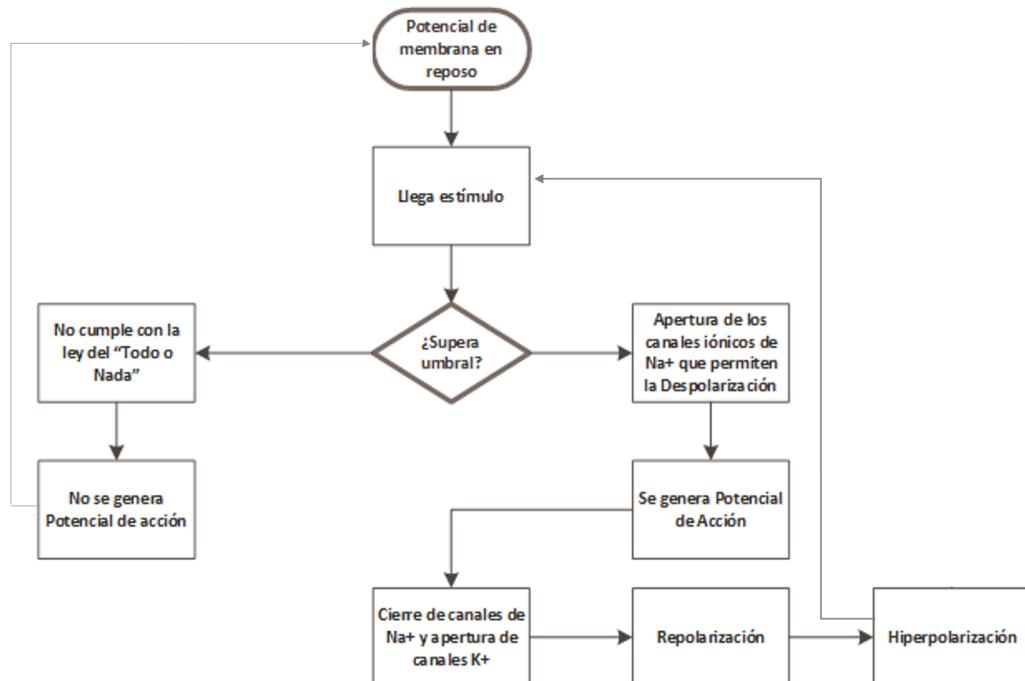


Figura 4.3: Diagrama descriptivo de la generación de potenciales de acción.

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

Algoritmo 2 Aplica Función Evolución

Entrada: Neurona n y voltaje v

Salida: Neurona actualizada n

```
1:  $n.tiempoActual \leftarrow n.tiempoActual - 1$ 
2: if  $n.estado = s_{off}$  and  $v > n.umbral$  then
3:    $n.estado \leftarrow s_{on}$ 
4:    $n.tiempoActual \leftarrow t_{on}$ 
5:    $n.umbral \leftarrow u_{on}$ 
6: else
7:   if  $n.estado = s_{on}$  and  $n.tiempoActual = 0$  then
8:      $n.estado \leftarrow s_{ref}$ 
9:      $n.tiempoActual \leftarrow t_{ref}$ 
10:     $n.umbral \leftarrow u_{ref}$ 
11: else
12:   if  $n.estado = s_{ref}$  and  $n.tiempoActual >= 0$  and  $v > n.umbral$  then
13:      $n.estado \leftarrow s_{on}$ 
14:      $n.tiempoActual \leftarrow t_{on}$ 
15:      $n.umbral \leftarrow u_{on}$ 
16:   else
17:     if  $n.estado = s_{ref}$  and  $n.tiempoActual = 0$  and  $v < n.umbral$  then
18:        $n.estado \leftarrow s_{off}$ 
19:        $n.tiempoActual \leftarrow t_{off}$ 
20:        $n.umbral \leftarrow u_{off}$ 
21:     else
22:       El estado de  $n$  no es actualizado
23:     end if
24:   end if
25: end if
26: end if
27: return  $n$ 
```

4.2. Modelado de las interacciones neuronales entre las regiones CA3 y CA1

En esta sección se describe el diseño que permite la simulación de las regiones CA3 y CA1 del hipocampo en estado saludable y las interacciones neuronales existentes entre las mismas, considerando el modelado de actividad neuronal que se describió anteriormente, con el fin de caracterizar el comportamiento local de cada región.

4.2.1. Características

Para simular distintos patrones de pérdida neuronal en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo, los cuales permitan observar los diferentes efectos de la pérdida neuronal, se propone el uso de dos lattices conectadas, las cuales representan a las regiones CA3 y CA1 (véase figura 4.4).

En la sección anterior se describió el modelado de actividad neuronal, el cual es empleado para simular el comportamiento de estas regiones, a través de distintos parámetros que configuran las características fisiológicas así como de conectividad con base a datos reales, encontrados en la literatura, tomando en cuenta la interacción de las neuronas piramidales (neuronas excitadoras) con las interneuronas (neuronas inhibitorias) que conforman a dichas regiones.

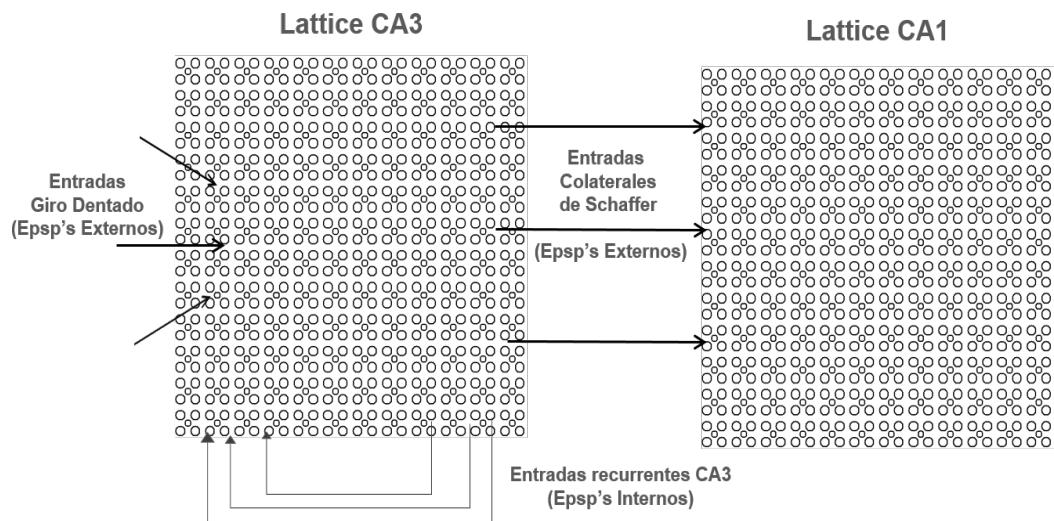


Figura 4.4: Representación esquemática del modelo de pérdida neuronal en CA3 y CA1.

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

El modelo contempla solo entradas del giro dentado y entradas recurrentes hacia la región CA3, así como entradas de la región CA3 a la región CA1 (sistema de Colaterales de Schaffer).

Para la definición de vecindades de las interneuronas y neuronas piramidales, se consideran las probabilidades de conectividad que existen entre estas células del hipocampo (Traub y Miles, 2008), las cuales se muestran en la tabla 4.1. Los tipos de conexiones encontradas en estas regiones se muestran en la figura 4.5.

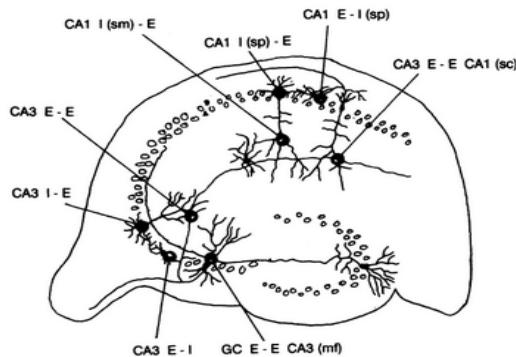


Figura 4.5: Tipos de conexiones en las regiones CA3 y CA1 (Traub y Miles, 2008).

Tabla 4.1: Probabilidad de conectividad entre los tipos de neuronas en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo (Traub y Miles, 2008).

Tipo Conexión	Región	Probabilidad	Referencia
E → E	CA3	0.02	Miles y Wong, 1986, datos no publicados.
PoliSinapsis E	CA3	0.10	Miles y Wong, 1987, datos no publicados.
PoliSinapsis E	CA3	0.55	Smith, 1988.
I → E (s.p.)	CA3	0.60	Miles y Wong, 1989, datos no publicados.
E → I (s.p.)	CA3	0.10	R. Miles, datos no publicados.
E → E	CA3 → CA1	0.06	Sayer, 1988.
E → I (s.p.)	CA1	0.28	Snowles y Schwartzkroin, 1981.
I → E (s.p.)	CA1	0.30	Snowles y Schwartzkroin, 1981.
E → I (s.o.)	CA1	0.64	Lacaille, 1987.
I → E (s.o.)	CA1	0.07	Lacaille, 1987.
I → E (s.m.)	CA1	0.24	Lacaille y Schwartzkroin, 1988.

4.2 Modelado de las interacciones neuronales entre las regiones CA3 y CA1

Para definir el número de neuronas que corresponden a la vecindad de una neurona piramidal o interneurona tanto para las neuronas de la lattice CA3 como de la lattice CA1, se realizaron los cálculos necesarios para determinar tal número, los cuales son mostrados en la sección de Anexos en el apartado de cálculos de conectividad. Por otro lado, la conectividad de la lattice CA3 a la lattice CA1 es unidireccional, es decir, las salidas de las neuronas piramidales de la lattice CA3 son las entradas para las neuronas piramidales de la lattice CA1 (epsps). La distribución de estas salidas hacia la lattice CA1 se muestran en la figura 4.6.

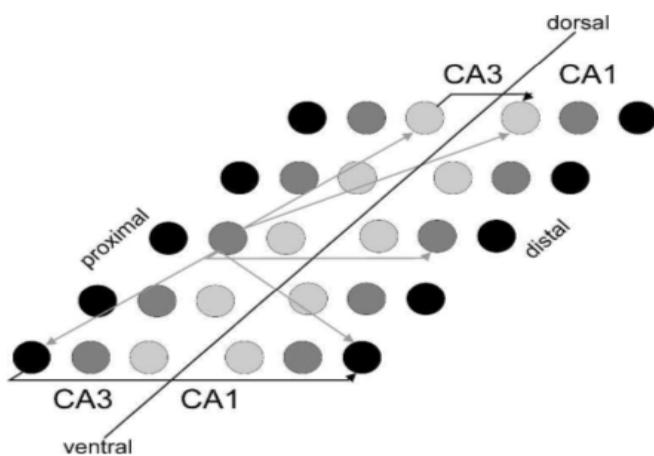


Figura 4.6: Conectividad de la región CA3 y CA1 (Witter, 2007).

En la figura 4.6, los círculos representan neuronas piramidales. Esta distribución de conectividad representa las relaciones de la asociación del sistema de Colaterales de Schaffer a lo largo de los ejes longitudinal y transversal. Una neurona en CA3 (gris oscuro) se conecta con neuronas de CA1 y CA3 (conexiones recurrentes) a lo largo del eje transversal y longitudinal. Por otro lado, una neurona en CA3 (negra) en el área proximal se dirige a neuronas del área distal de la CA1 y una neurona en CA3 (gris claro) en el área distal se dirige a neuronas del área proximal de la CA1 (Witter, 2007).

Para poder simular las conexiones que se describieron anteriormente, debido a la fisiología de las regiones CA3 y CA1, se propone que estas regiones sean modeladas por 6 subregiones: Dorsal-Proximal (DP), Dorsal-Intermedio (DI), Dorsal-Distal (DD), Ventral-Proximal (VP), Ventral-Intermedio (VI), Ventral-Distal (VD).

En la figura 4.7 podemos observar la distribución de estas subregiones en las lattices CA3 y CA1. De acuerdo a esta distribución, el modelado de las interacciones neuronales de la región CA3 a la región CA1 se define de la siguiente manera: en cada t tiempo de la simulación, se calcula en cada subregión i de la lattice CA3, el número de neuronas piramidales en estado s_{on} ($salida_i$); para calcular el número de entradas que recibe

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

cada subregión j de la lattice CA1 en $t + 1$, se emplea la siguiente ecuación:

$$\text{entrada}_j = \text{salida}_i \times p \times n_{CA1} \quad (4.4)$$

Donde p es la probabilidad de conectividad $E_{CA3} \rightarrow E_{CA1}$ y n_{CA1} es el número total de neuronas piramidales de la lattice CA1. La entrada calculada para cada subregión de la lattice CA1, es distribuida de manera pseudoaleatoria.

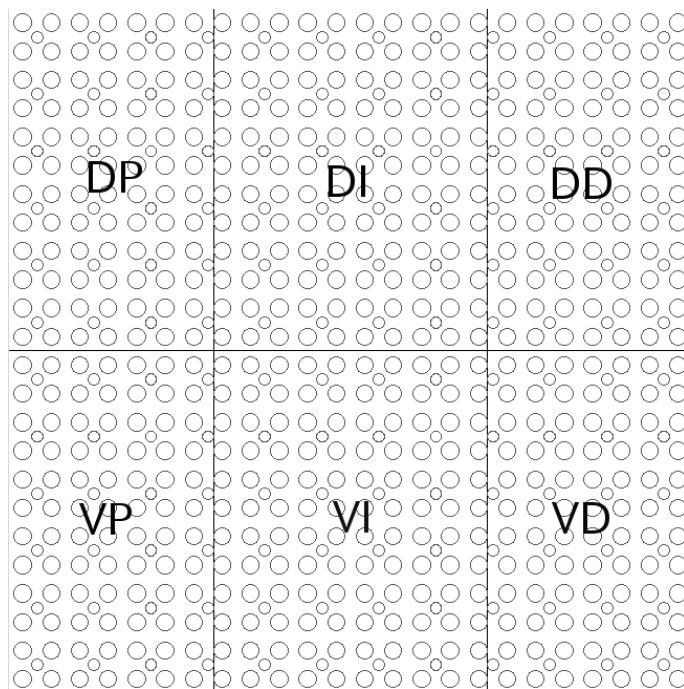


Figura 4.7: División de subregiones en lattices CA3 y CA1.

4.2.2. Descripción del algoritmo

A continuación se describe el Algoritmo 3 que define los pasos para la simulación de la interacción de la región CA3 con la región CA1 en condiciones normales, es decir, la simulación del comportamiento neuronal local y de largo alcance de ambas regiones en estado saludable, es decir, sin pérdida neuronal.

El Algoritmo 3 sigue los siguientes pasos:

- 1) Inicialización de las lattices que representan a las regiones CA3 y CA1 de acuerdo a los valores histológicos y fisiológicos asignados a los parámetros del modelo.
- 2) Calcular en ambas lattices, la vecindad de cada una de las neuronas, de acuerdo a la probabilidad de conectividad.

- 3) Generar las condiciones iniciales de las lattices.
- 4) Aplicar en cada t tiempo a cada una de las neuronas de ambas lattices la función de evolución con el Algoritmo 2, el cual permite simular el comportamiento local en cada lattice.
- 5) Calcular en cada t tiempo el voltaje promedio de las neuronas piramidales y la tasa del número de neuronas piramidales con estado s_{on} y $t_{actual} = t_{on} - 1$ de cada lattice. Al finalizar la ejecución, estos valores representan la salida del algoritmo.
- 6) Mostrar los resultados obtenidos de la ejecución de los pasos anteriores.

Algoritmo 3 Interacción de CA3 - CA1 AC

Entrada: Parametros de CA3 $param_{ca3}$, Parametros de CA3 $param_{ca1}$

Salida: Series de tiempo del volt. promedio de neuronas excitadoras y tasa de neuronas en estado s_{on} y $t_{actual} = t_{on}$ registrados en cada iteración de ambas lattices

```

1:  $\mathcal{L}_{ca3} \leftarrow \text{inicializaLattice}(param_{ca3})$ 
2:  $\mathcal{L}_{ca1} \leftarrow \text{inicializaLattice}(param_{ca1})$ 
3:  $\mathcal{V}_{ca3} \leftarrow \text{calculaVecindadesCA3}(\mathcal{L}_{ca3})$ 
4:  $\mathcal{V}_{ca1} \leftarrow \text{calculaVecindadesCA1}(\mathcal{L}_{ca3}, \mathcal{L}_{ca1})$ 
5:  $\mathcal{L}_{ca3} \leftarrow \text{generaCondicionesIniciales}(\mathcal{L}_{ca3})$ 
6:  $\mathcal{L}_{ca1} \leftarrow \text{generaCondicionesIniciales}(\mathcal{L}_{ca1})$ 
7: for  $t = 0$  to  $param.tiempoSimulacion$  do
8:    $\mathcal{L}_{ca3} \leftarrow \text{aplicaFuncionEvolucionLattice}(\mathcal{L}_{ca3}, \mathcal{V}_{ca3})$ 
9:    $\mathcal{L}_{ca1} \leftarrow \text{aplicaFuncionEvolucionLattice}(\mathcal{L}_{ca1}, \mathcal{V}_{ca3})$ 
10:   $stVolt_{ca3} \leftarrow \text{calculaVoltajePromedio}(\mathcal{L}_{ca3})$ 
11:   $stVolt_{ca1} \leftarrow \text{calculaVoltajePromedio}(\mathcal{L}_{ca1})$ 
12:   $stPa_{ca3} \leftarrow \text{cuentaNeuronasActivas}(\mathcal{L}_{ca3})$ 
13:   $stPa_{ca1} \leftarrow \text{cuentaNeuronasActivas}(\mathcal{L}_{ca1})$ 
14: end for
15: mostrarResultados( $stVolt_{ca3}, stVolt_{ca1}, stPa_{ca3}, stPa_{ca1}$ )
16: return  $stVolt_{ca3}, stVolt_{ca1}, stPa_{ca3}, stPa_{ca1}$ 

```

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

4.3. Modelado de pérdida neuronal en ambas regiones

En este apartado, se describe el modelado que permite la simulación del comportamiento de las regiones CA3 y CA1 con distintos grados de pérdida neuronal en las poblaciones de neuronas piramidales e interneuronas, partiendo del modelado en estado saludable de dichas regiones, el cual fue descrito anteriormente.

El grado de pérdida neuronal es la especificación de cuántas neuronas piramidales y/o interneuronas se deben eliminar de las vecindades que fueron calculadas previamente, es decir, si se especifica un grado de pérdida neuronal del 75 % de neuronas piramidales y un 25 % de interneuronas en ambas regiones, se genera de manera pseudoaleatoria para ambas lattices, un conjunto del 75 % de neuronas piramidales y un conjunto del 25 % de interneuronas. Se eliminan las conexiones que están asociadas a estos conjuntos de neuronas de la vecindad de cada neurona que conforma a cada lattice.

La función de evolución no es aplicada a estos conjuntos de neuronas durante toda la simulación, en consecuencia, para calcular el promedio de voltaje en cada t tiempo sólo se promedian los voltajes de las neuronas restantes. Las entradas de impulsos para cualquiera de las dos regiones, sólo son distribuidas entre el resto de neuronas vivas.

En la figura 4.8 se muestra un ejemplo de pérdida neuronal del 25 % de neuronas piramidales y un 25 % de interneuronas en ambas lattices. Donde las neuronas piramidales muertas son representadas por círculos de color azul y las interneuronas muertas por círculos rojos.

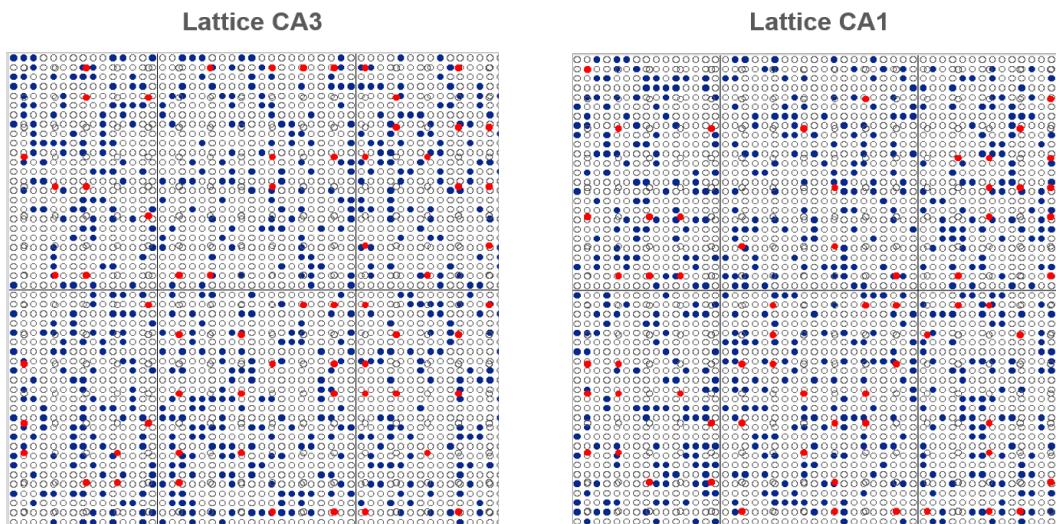


Figura 4.8: Representación esquemática de pérdida neuronal en las lattices CA3 y CA1.

Asimismo el Algoritmo 4, define los pasos para la simulación de las interacciones neuronales entre regiones CA3 y CA1, así como el comportamiento local de las mismas en condiciones de pérdida neuronal. Este algoritmo es similar al algoritmo 3, con la variación de que después de aplicar el paso del cálculo de vecindades, se aplica en el siguiente paso, la actualización de vecindades con relación al patrón de pérdida que recibe de entrada el algoritmo.

Algoritmo 4 Efectos de Pérdida Neuronal CA3 - CA1 AC

Entrada: Parametros de CA3 $param_{ca3}$, Parametros de CA3 $param_{ca1}$, Patrón pérdida neuronal ppn

Salida: Series de tiempo del voltaje promedio de neuronas excitadoras y tasa de neuronas en estado s_{on} y $t_{actual} = t_{on}$ registrados en cada iteración de ambas lattices

```

1:  $\mathcal{L}_{ca3} \leftarrow \text{inicializaLattice}(param_{ca3})$ 
2:  $\mathcal{L}_{ca1} \leftarrow \text{inicializaLattice}(param_{ca1})$ 
3:  $\mathcal{V}_{ca3} \leftarrow \text{calculaVecindadesCA3}(\mathcal{L}_{ca3})$ 
4:  $\mathcal{V}_{ca1} \leftarrow \text{calculaVecindadesCA1}(\mathcal{L}_{ca3}, \mathcal{L}_{ca1})$ 
5:  $\mathcal{V}_{ca3} \leftarrow \text{aplicaPerdida}(ppn, \mathcal{V}_{ca3})$ 
6:  $\mathcal{V}_{ca1} \leftarrow \text{aplicaPerdida}(ppn, \mathcal{V}_{ca1})$ 
7:  $\mathcal{L}_{ca3} \leftarrow \text{generaCondicionesIniciales}(\mathcal{L}_{ca3})$ 
8:  $\mathcal{L}_{ca1} \leftarrow \text{generaCondicionesIniciales}(\mathcal{L}_{ca1})$ 
9: for  $t = 0$  to  $param.tiempoSimulacion$  do
10:    $\mathcal{L}_{ca3} \leftarrow \text{aplicaFuncionEvolucionLattice}(\mathcal{L}_{ca3}, \mathcal{V}_{ca3})$ 
11:    $\mathcal{L}_{ca1} \leftarrow \text{aplicaFuncionEvolucionLattice}(\mathcal{L}_{ca1}, \mathcal{V}_{ca3})$ 
12:    $stVolt_{ca3} \leftarrow \text{calculaVoltajePromedio}(\mathcal{L}_{ca3})$ 
13:    $stVolt_{ca1} \leftarrow \text{calculaVoltajePromedio}(\mathcal{L}_{ca1})$ 
14:    $stPa_{ca3} \leftarrow \text{cuentaNeuronasActivas}(\mathcal{L}_{ca3})$ 
15:    $stPa_{ca1} \leftarrow \text{cuentaNeuronasActivas}(\mathcal{L}_{ca1})$ 
16: end for
17: mostrarResultados( $stVolt_{ca3}, stVolt_{ca1}, stPa_{ca3}, stPa_{ca1}$ )
18: return  $stVolt_{ca3}, stVolt_{ca1}, stPa_{ca3}, stPa_{ca1}$ 

```

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

4.3.1. Implementación del modelo

Para implementar el modelo propuesto, se desarrolló una aplicación en lenguaje Python 3.0, aplicando el paradigma de programación orientado a objetos, bajo el entorno integrado de desarrollo PyCharm, en un equipo con 4GB de memoria RAM y un procesador Intel Core i7, en un sistema operativo Linux Mint 17.2.

A continuación se muestra en la figura 4.9 el diagrama de clases, el cual describe la estructura de la implementación del modelo propuesto, mostrando en cada clase, la definición de los atributos y las operaciones que fueron necesarios para la implementación del mismo.

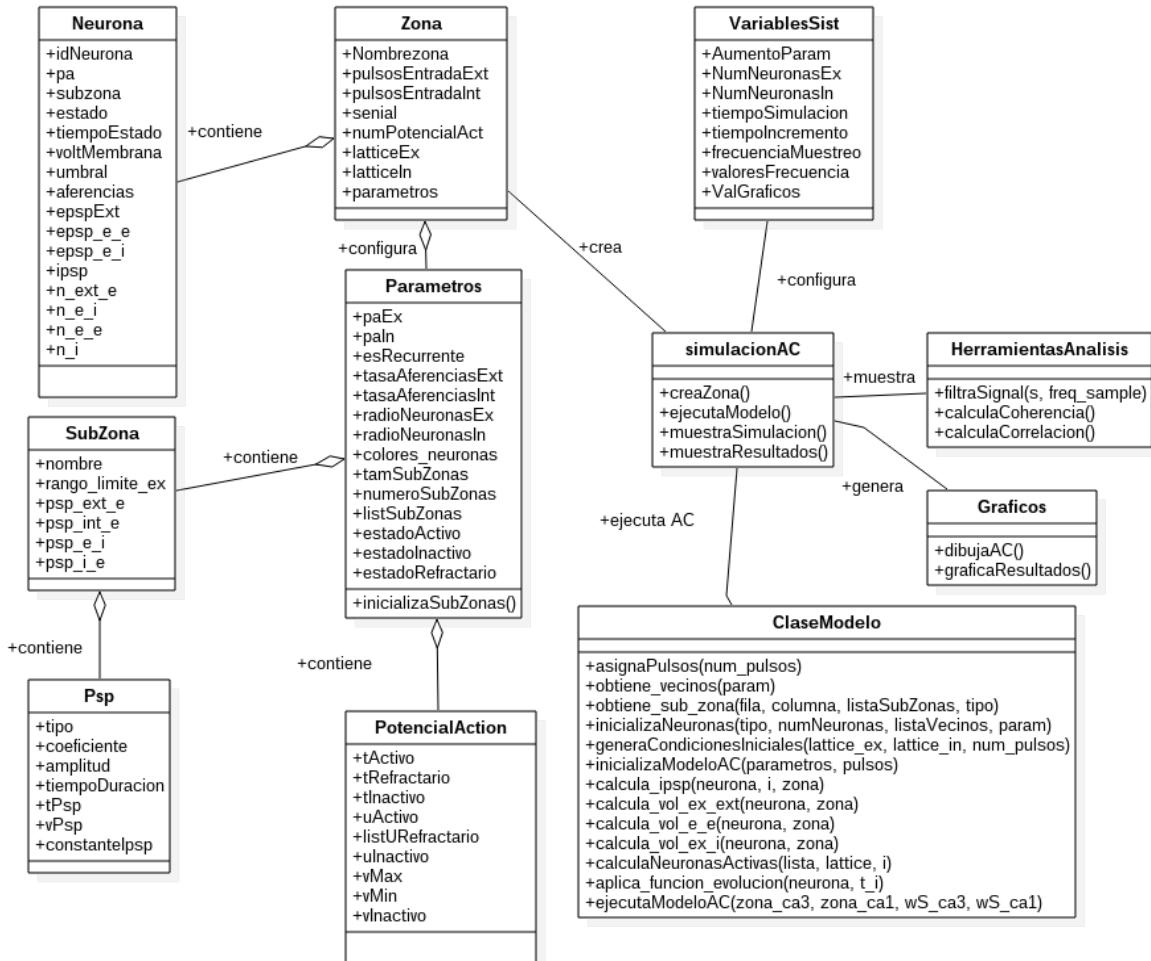


Figura 4.9: Diagrama de clases

Una de las ventajas que brinda esta aplicación es la de permitir realizar la división de una región cerebral a simular en varias subregiones, debido a que en uno de los objetivos específicos de este trabajo de tesis es simular la región cerebral CA3 del hipocampo. Esta región presenta una conectividad heterogénea, es decir, las neuronas en diferentes posiciones transversales reciben entradas de las neuronas del giro dentado que a su vez son diferentes, ya sea en su conectividad o funcionalmente. Los atributos que permiten definir dichas subregiones son *numeroSubZona* el cual es un arreglo que determina el número y distribución de subregiones, así como *tamSubZona* que permite definir en porcentajes el tamaño de cada subregión. El atributo *listSubZona* almacena la configuración de todas las subregiones que son especificadas para simular la región cerebral deseada.

Para definir una subregión se hace uso de la clase *Subzona*, donde se especifican los valores que permiten simular el comportamiento de los potenciales postsinápticos (PSP's) tanto excitatorios como inhibitorios involucrados en la actividad cerebral de la región a simular.

La clase *Zona*, contiene dos atributos los cuales definen a la lattice del modelo propuesto, *latticeEx* (conjunto de neuronas de tipo excitador) y *latticeIn* (conjunto de neuronas de tipo inhibidor), mediante el metodo *InicializaZona()* inicializa a ambas lattices de acuerdo con los datos establecidos en la clase *ClaseParametros*.

En la clase *VariableSist* permite configurar mediante sus atributos los valores necesarios para la generación de gráficos tanto de simulación así como los gráficos de los resultado obtenidos, también permite especificar el tamaño de lattice, mediante el atributo *aumentoParametro*. La aplicación permite aumentar todos los valores que estén involucrados con el tamaño de lattice.

A través de la clase *Parametros*, por medio de sus atributos nos permite configurar los valores necesarios para simular la actividad neuronal de una región cerebral en específico, es decir, el atributo *paEx* y *paIn* permite configurar los valores de tiempo de duración, amplitud de onda y umbrales (t_{off} , t_{on} , t_{ref} , u_{off} , u_{on} , u_{ref} , v_{Max} , v_{Min} , v_{off}) que son característicos de las fases del potencial de acción que puede ser producido por una neurona excitatoria o inhibitoria respectivamente. Por otro lado el atributo *esRecurrente* permite especificar si la región cerebral a simular contiene sinapsis recurrentes entre las neuronas excitatorias, los atributos *tasasAferenciasEx* y *tasasAferenciasInt* nos permiten especificar el número de pulsos eléctricos (pa) de entrada tanto extrínsecos como intrínsecos que son propagados de manera aleatoria en la lattice en cada t tiempo. Los atributos *radioNeuronasEx* y *radioNeuronasIn* permiten especificar los radios de vecindad para cada una de las neuronas excitatorias e inhibitorias. Los atributos *estadoActivo*, *estadoInactivo* y *estadoRefractario* son variables estáticas que especifican los valores de los estados $s_{off} = 0$, $s_{on} = 1$, $s_{ref} = 2$ que fueron definidos en el modelo propuesto. En la tabla 4.2 se muestran los parámetros de

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

entrada requeridos para realizar la simulación.

Tabla 4.2: Parámetros de entrada del modelo

Parámetro	Descripción
numNeuronasEx	Número de neuronas de tipo excitador en la lattice.
numNeuronasIn	Número de neuronas de tipo inhibidor en la lattice.
tiempoSim	Número total de iteraciones de la simulación.
tiempoIncremento	Valor en milisegundos de cada iteración.
paEx	Definición del comportamiento de un potencial de acción (tiempo de duración, amplitud de onda y umbrales) de una neurona de tipo excitador.
paIn	Definición del comportamiento de un potencial de acción (tiempo de duración, amplitud de onda y umbrales) de una neurona de tipo inhibidor.
esRecurrente	Especifica si la lattice toma un comportamiento recurrente, es decir, que las salidas que origina dicha lattice en un tiempo t forman parte de sus entradas en el tiempo $t + 1$.
tasasAferenciasEx	Número de impulsos eléctricos que recibe la lattice en cada iteración, estos son asignados aleatoriamente entre las neuronas de tipo excitador.
tasasAferenciasInt	Número de impulsos eléctricos que recibe la lattice en cada iteración, provenientes de la misma lattice, esta condición solo se aplica si el parámetro esRecurrente = true.
radioNeuronasEx	Especifica la vencidad de una neurona excitatoria de acuerdo a su probabilidad de conectividad, ésta es de tipo radial.
radioNeuronasIn	Especifica la vencidad de una neurona inhibitoria de acuerdo a su probabilidad de conectividad, ésta es de tipo radial.
numSubZonas	Número de subzonas que componen a la región cerebral a simular.
tamSubZonas	Lista que especifica el tamaño en porcentaje de cada una de las subzonas.
Sub Zona	Especificación de una sub zona, definición de nombre y valores de amplitud, tiempo de duración de los potenciales postsinápticos que son generados en cada una de las neuronas pertenecientes a dicha subzona.
perdidaNeuronal	Especifica si la lattice sufre pérdida neuronal, toma un valor de true o false.
zonasAfectadasEx	Porcentaje de pérdida de neuronas de tipo excitador en cada una de las subzonas especificadas.
zonasAfectadasIn	Porcentaje de pérdida de neuronas de tipo inhibidor en cada una de las subzonas especificadas.

4.3 Modelado de pérdida neuronal en ambas regiones

La clase *Modelo* contiene todas las funciones que permiten realizar las operaciones necesarias para ejecutar la simulación del modelo propuesto, es decir, funciones que ejecutan las condiciones que se definieron en la función de evolución y que permiten la actualización de estado de cada neurona, funciones que calculan los voltajes de epsps, los ipspss y el voltaje intracelular, así como la función que genera las condiciones iniciales entre otras funciones auxiliares. La clase *Graficos* contiene las funciones que permiten realizar las operaciones necesarias para la generación de los gráficos de la simulación y de la visualización de los resultados obtenidos.

La clase *HerramientasAnalisis* contiene todas las funciones que son implementadas para la realización de análisis de los resultados obtenidos de la simulación. Cabe mencionar que para la integración y ejecución de la simulación se realiza mediante la clase *simulaciónAC*.

A continuación en la figura 4.10, se muestran los gráficos de simulación, en donde las dos cuadrículas representan a las regiones CA3 y CA1, las cuales permiten observar el comportamiento local de ambas regiones. Las subregiones son representadas por diversos colores y en la parte superior de éstas, se muestra el gráfico en tiempo real de la señal de salida generada por los ACs en cada t .



Figura 4.10: Gráfico de simulación.

Las neuronas piramidales en estado activo, son representadas por círculos en color naranja para la región CA3 y en color rosa para la región CA1. De igual forma, las interneuronas en estado activo, son representadas por círculos en color azul en ambas

4. PROPUESTA DE SOLUCIÓN

regiones en cada iteración de la simulación.

La aplicación muestra los gráficos de resultados, tales como los ipsps y ipsps modelados e involucrados en la actividad neuronal de ambas regiones, las series de tiempo obtenidas por el cálculo del voltaje promedio de las neuronas piramidales y su espectro de frecuencia, así como las tasas de neuronas en estado s_{on} registradas en cada t tiempo en la simulación (véase figura 4.11).

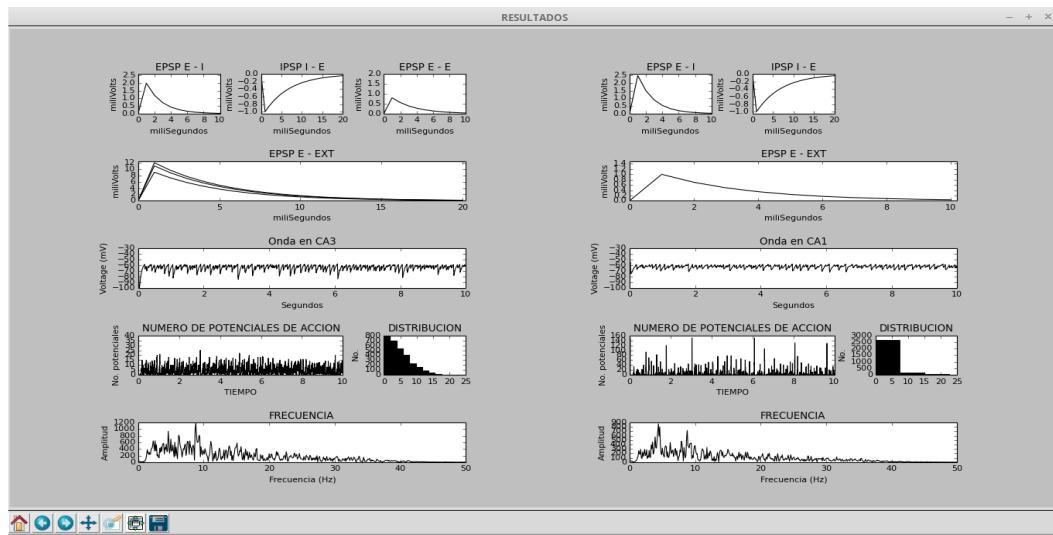


Figura 4.11: Gráficos de los resultados de la simulación.

Capítulo 5

Pruebas y resultados

En este capítulo se presentan las pruebas realizadas y los resultados obtenidos de la implementación del modelo propuesto en el capítulo anterior, así como la comparación de dichos resultados con datos reales, esto con el propósito de realizar una evaluación que verifique el desempeño de dicho modelo.

5.1. Simulación del modelo en estado saludable

Para la simulación del modelo propuesto, la vecindad para una interneurona tanto en la región CA3 como en CA1 se muestran en la figura 5.1. Cabe mencionar que el número de neuronas de la vecindad se determinó por la probabilidad de conectividad. Para la región CA3, la probabilidad de conectividad de una neurona piramidal a una interneurona (color azul) es del 0.10, dando un total de 250 neuronas piramidales (color morado) que convergen a una interneurona. En el caso de la región CA1, la probabilidad de conectividad es de 0.28, dando un total de 700 neuronas (color rosa). El cálculo para determinar el número de neuronas de la vecindad se muestra en el apartado de Anexos.

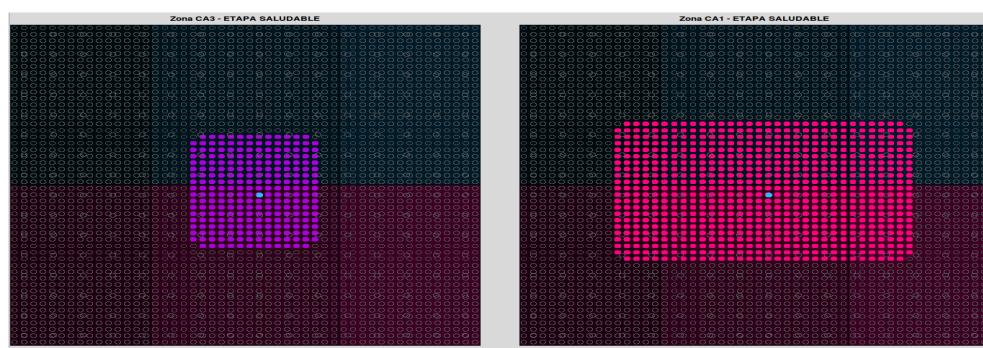


Figura 5.1: Conectividad E → I en las regiones CA3 y CA1

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

La probabilidad de conectividad de una interneurona (color azul) a una neurona piramidal en la región CA3 es del 0.6, dando un total de 1500 neuronas piramidales (color morado) a las que diverge. En la región CA1, se tiene una probabilidad de conectividad de 0.30, dando un total de 750 neuronas piramidales (color rosa) a las que diverge. Estas vecindades se muestran en la figura 5.2.

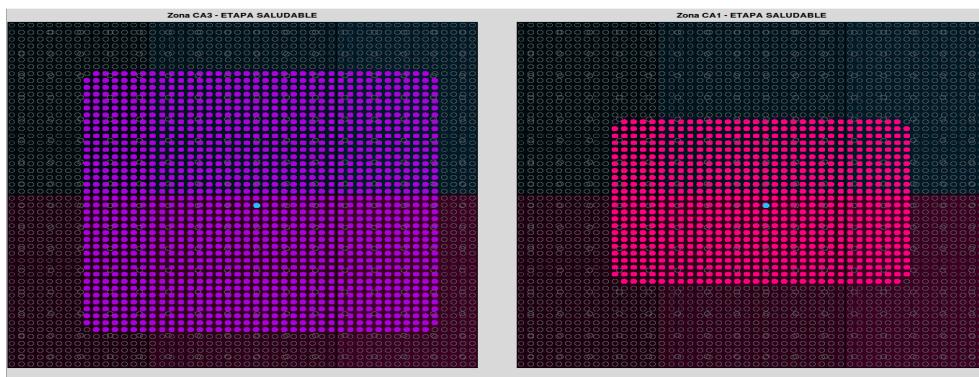


Figura 5.2: Conectividad I → E (divergencia) en las regiones CA3 y CA1

Visto de otra forma, en la siguiente figura 5.3, se puede observar el número de interneuronas (color azul) que convergen a una neurona piramidal (color naranja) en CA3 y en CA1 (color rosa).

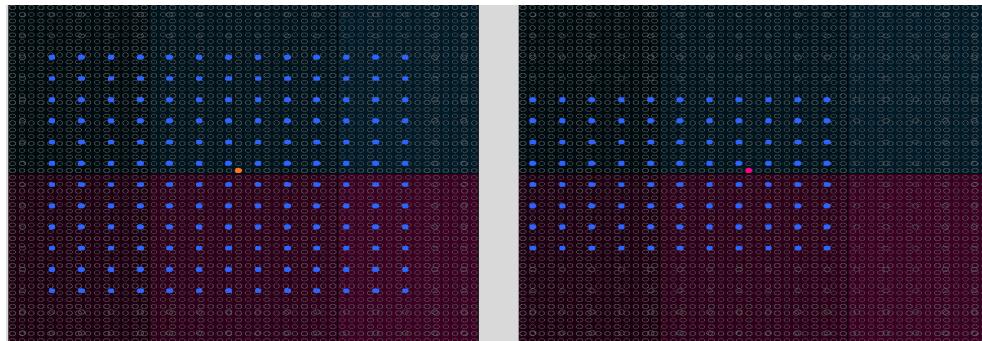


Figura 5.3: Conectividad I → E (convergencia) en las regiones CA3 y CA1

También es de suma importancia mencionar que para realizar la simulación de actividad neuronal de las regiones CA3 y CA1 con pérdida neuronal, en primera instancia se debe realizar dicha simulación en estado normal o saludable, esto con el propósito de poder observar si se presentan anomalías. Para lograr dicha simulación, se consideraron en la mayoría de los casos, parámetros reales obtenidos de la literatura tanto de la región CA3 y la CA1 del hipocampo de ratas. Los parámetros de la región CA3 son descritos en la tabla 5.1 y los parámetros de la región CA1 en la tabla 5.2.

Tabla 5.1: Parámetros de entrada en CA3

Parámetro	Valores	Origen	Referencia
numNeuronasEx	Lattice $W \times W$ donde $W = 50$	Literatura	(Traub y Miles, 2008)
numNeuronasIn	Lattice $W \times W$ donde $W = 16$	Literatura	(Traub y Miles, 2008)
tiempoIncremento	0.00333, con el objetivo de tener una frecuencia de muestreo 300 Hz	Propuesto	-
esRecurrente	True	Literatura	(Traub y Miles, 2008), (Witter, 2007)
tiempoSim	10 segundos	Propuesto	-
epspExt-E	epsp con amplitud entre 9-12 mV y una duración de 10-20 ms	Literatura	(Traub y Miles, 2008), (Urban, Henze y Barrio- nuevo, 2001)
epspE-E	epsp con amplitud entre 0.8 mV y duración de 10 ms	Literatura	(Traub y Miles, 2008), (Miles y col., 2014)
epspE-I	epsp con amplitud entre 2 mV y duración de 10 ms	Literatura	(Miles y Wong, 1986)
ipsp	ipsp con amplitud entre -1 mV y duración de 10-20 ms	Literatura	(Traub y Miles, 2008), (Miles y Wong, 1986)
tasasAferenciasEx	0.11	Literatura	(Urban, Henze y Barionuevo, 2001)
tasasAferenciasInt	0.02	Literatura	(Traub y Miles, 2008)
numSubZonas	6	Propuesto	-
tamSubZonas	El tamaño de cada subzona es igual, con una proporción de $(\frac{100}{6})$	Propuesto	-
paEx	$t_{off} = 2$ ms, $t_{on} = 3$ ms, $t_{ref} = 0$, $u_{on} = 37.1$ mV, $u_{off} = -43$ mV, $u_{ref} = [-43, -38.1, -23.0]$ mV, $V_{Max} = 37.1$ mV, $V_{Min} = -70.7$ mV, $V_{off} = -60.5$ mV	Literatura	(STORM, 1987), (Browse electrophysiology matrix, tipo @ONLINE)
paIn	$t_{off} = 2$ ms, $t_{on} = 7$ ms, $t_{ref} = 0$, $u_{on} = 12.8$ mV, $u_{ref} = [-50, -49.01, -48.03, -46.07, -42.15, -34.3, -18.6]$ mV, $u_{off} = -50$ mV, $V_{Max} = 12.8$ mV, $V_{Min} = -69.1$ mV, $V_{off} = -58.3$ mV	Literatura	(Lacaille y Philip Schwartzkroinl, 1988)

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

Tabla 5.2: Parámetros de entrada en CA1

Parámetro	Valores	Origen	Referencia
numNeuronasEx	Lattice $W \times W$ donde $W = 50$	Literatura	(Traub y Miles, 2008)
numNeuronasIn	Lattice $W \times W$ donde $W = 16$	Literatura	(Traub y Miles, 2008)
tiempoIncremento	0.00333, con el objetivo de tener una frecuencia de muestreo 300 Hz	Propuesto	-
esRecurrente	False	Propuesto	-
tiempoSim	10 segundos	Propuesto	-
epspExt-E	epsp con amplitud 1.2 mV y una duración de 10 ms	Literatura	(Traub y Miles, 2008)
epspE-E	No contienen ya que no tiene conexiones recurrentes.	Propuesto	-
epspE-I	epsp con amplitud entre 2 mV y duración de 10 ms	Literatura	(Traub y Miles, 2008),
ipsp	ipsp con amplitud entre -1 mV y duración de 10-20 ms	Literatura	(Traub y Miles, 2008), (Lacaille y Philip Schwartzkroinl, 1988)
tasasAferenciasEx	0.06	Literatura	(Traub y Miles, 2008)
tasasAferenciasInt	0	Propuesto	-
numSubZonas	6	Propuesto	-
tamSubZonas	El tamaño de cada subzona es igual, con una proporción de $(\frac{100}{6})$	Propuesto	-
paEx	$t_{off} = 2$ ms, $t_{on} = 3$ ms, $t_{ref} = 0$, $u_{on} = 22.6$ mV, $u_{off} = -49$ mV, $u_{ref} = [-49, -46.15, -34.78]$ mV, $V_{Max} = 22.6$ mV, $V_{Min} = -70.2$ mV, $V_{off} = -62.4$ mV	Literatura	(Thomson, 1998)
paIn	$t_{off} = 2$ ms, $t_{on} = 7$ ms, $t_{ref} = 0$, $u_{on} = 12.8$ mV, $u_{ref} = [-50, -49.01, -48.03, -46.07, -42.15, -34.3, -18.6]$ mV, $u_{off} = -50$ mV, $V_{Max} = 12.8$ mV, $V_{Min} = -69.1$ mV, $V_{off} = -58.3$ mV	Literatura	(Lacaille y Philip Schwartzkroinl, 1988)

5.1.1. Pruebas y resultados

En esta sección se muestran los resultados obtenidos de 100 pruebas realizadas con los parámetros descritos en las tablas 5.1 y 5.2. Cada prueba simula la actividad neuronal de las regiones CA3 y CA1 en un periodo de 10 segundos, es decir, una simulación con 3000 iteraciones, ya que el incremento de tiempo es de $t = 0.00333$. Esto con el objetivo de obtener una frecuencia de muestreo de 300 Hz. Las condiciones iniciales son generadas de manera pseudoaleatoria y la función de evolución se aplica tanto a las neuronas piramidales como a las interneuronas de cada lattice. A continuación se muestra en la figura 5.4 la simulación en el tiempo $t = 0$, en la figura 5.5 la simulación en el tiempo $t = 1500$ y en la figura 5.6 la finalización de la simulación en el tiempo $t = 3000$.



Figura 5.4: Simulación CA3 - CA1 en estado saludable en $t = 1$.

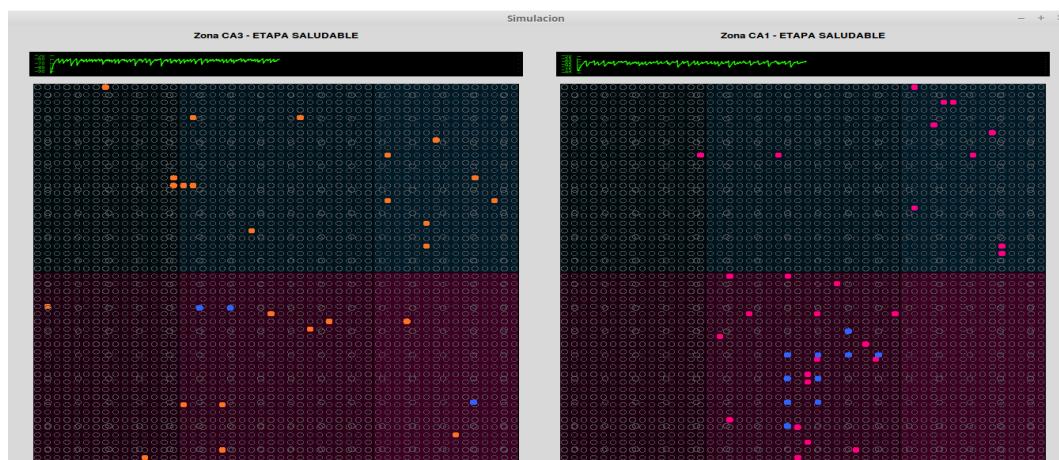


Figura 5.5: Simulación CA3 - CA1 en estado saludable en $t = 1500$.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

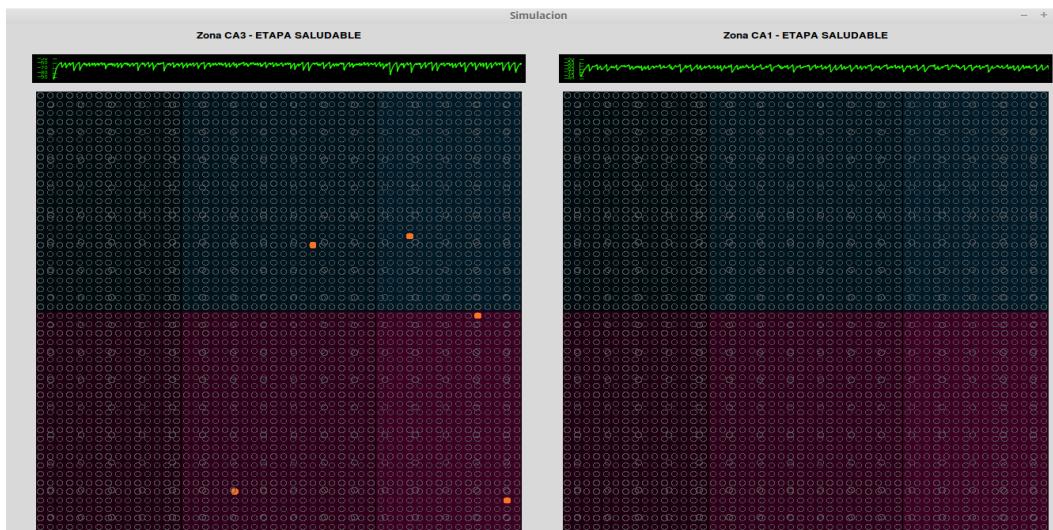


Figura 5.6: Simulación CA3 - CA1 en estado saludable en $t = 3000$.

La región CA3 es representada por la cuadrícula izquierda y la CA1 por la cuadrícula derecha. Las células piramidales en estado activo son representadas por círculos color naranja en CA3. En CA1 son representadas por círculos color rosa, en ambas lattices las interneuronas en estado activo son representadas por círculos azules. En la parte superior de cada lattice nótese que se gráfica la señal generada en tiempo real de cada región.

Al término de la simulación, la aplicación muestra una pantalla con los siguientes gráficos:

- Los potenciales postsinápticos en cada neurona de tipo epsp-Ext-E (generado por una fibra musgosa a una neurona piramidal), epsp-E-E (generado por una neurona piramidal a otra neurona piramidal), epsp-E-I (generado por una neurona piramidal a una interneurona) y ipsp (generado por una interneurona a una neurona piramidal).
- La señal generada por el AC, promedio del voltaje de piramidales en cada iteración.
- Gráfica de número de potenciales de acción generados en cada iteración, con su respectivo histograma.
- Espectro de frecuencias de la señal generada.

Cabe mencionar que para obtener el espectro de frecuencias de las señales generadas se implementaron funciones del paquete numpy y scipy de Python para la construcción de un filtro pasa bandas de 0-100 hz y la implementación de la transformada rápida

5.1 Simulación del modelo en estado saludable

de Fourier con ventana tipo Hamming, con el fin de tener una primera aproximación en cuanto al comportamiento de la señal en el espacio de frecuencias, ya que las oscilaciones que dominan en las regiones CA3 y CA1 son oscilaciones tipo theta (Gordon y Grillner, 2010; Miles y col., 2014).

A continuación se muestran 4 resultados de las 100 pruebas realizadas, en la figura 5.7 los resultados de la prueba 5, en la figura 5.8 los resultados de la prueba 45, en la figura 5.9 los resultados de la prueba 80 y 5.10 los resultados de la prueba 100.

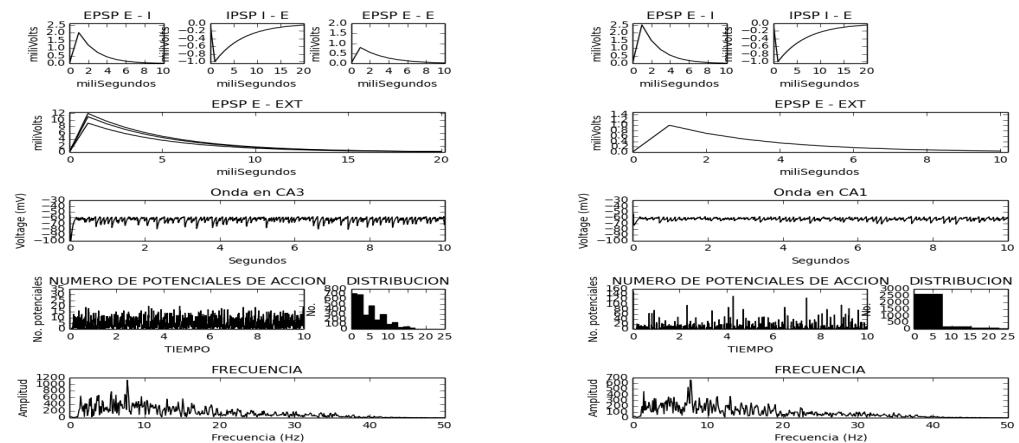


Figura 5.7: Resultados obtenidos de la simulación No. 5 CA3 - CA1 en estado saludable.

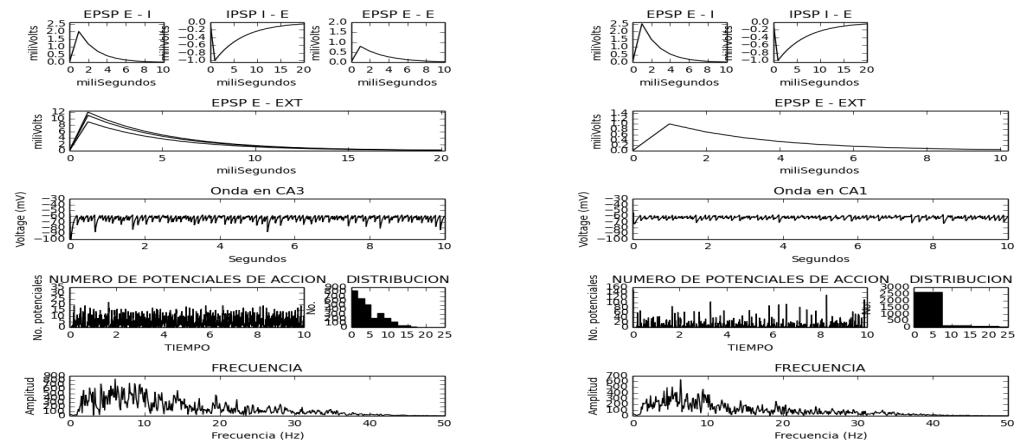


Figura 5.8: Resultados obtenidos de la simulación No. 45 CA3 - CA1 en estado saludable.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

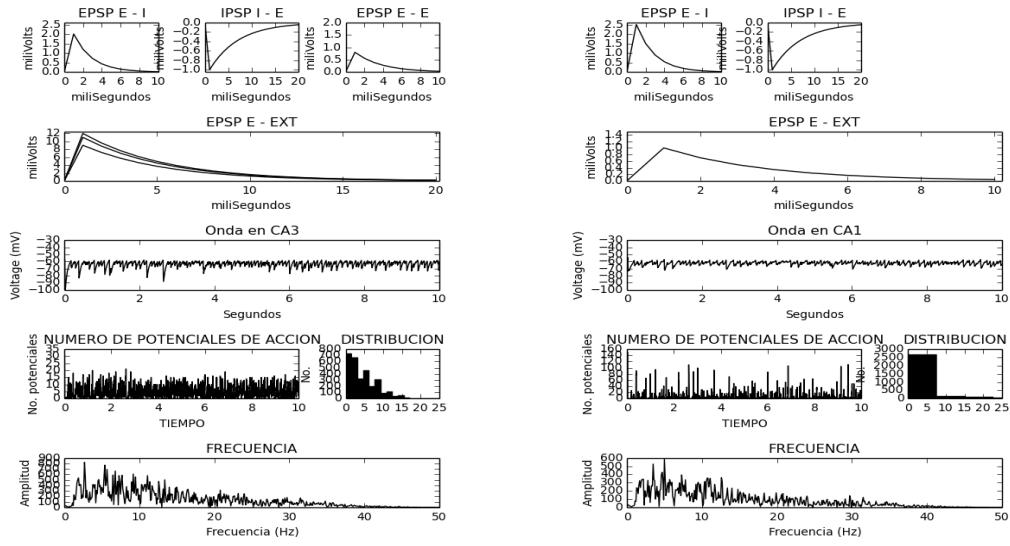


Figura 5.9: Resultados obtenidos de la simulación No. 80 CA3 - CA1 en estado saludable.

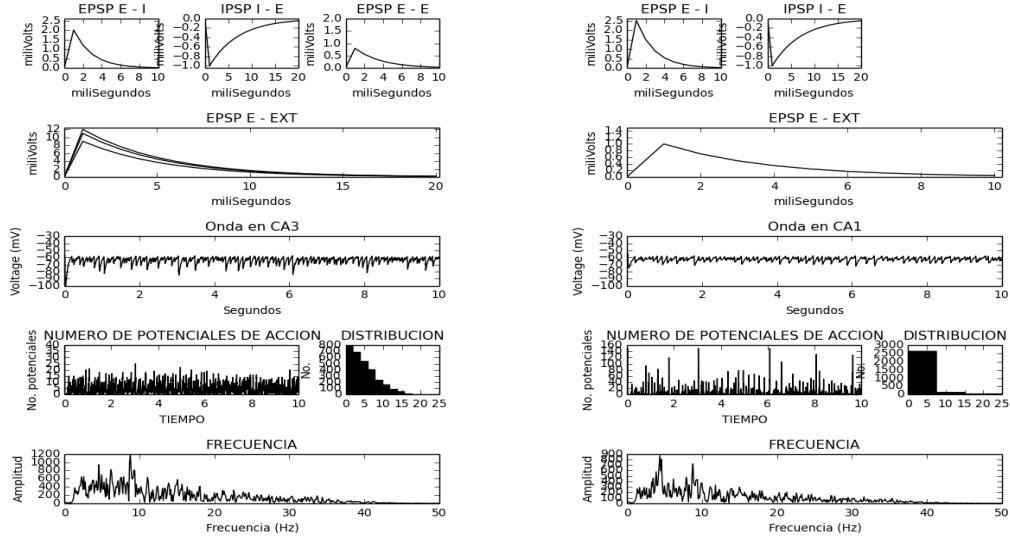


Figura 5.10: Resultados obtenidos de la simulación No. 100 CA3 - CA1 en estado saludable.

5.1.2. Análisis de resultados

En esta sección se analiza con más detalle las características de las señales obtenidas de las 100 pruebas realizadas. Debido a que las señales generadas son no estacionarias, es decir, presentan grandes cambios de frecuencia con respecto al tiempo, es necesario implementar otro tipo de análisis, por lo que se eligió aplicar el análisis multiresolución con transformada de ondeleta, ya que este método nos permite descomponer la señal en diferentes bandas de frecuencia de dichas señales y brinda una mejor aproximación del comportamiento de las frecuencias con respecto a la FFT.

Debido a que la frecuencia de muestreo $F_s = 300$ Hz de las señales obtenidas de las simulaciones, se realizó un análisis multiresolución (MA) a 5 niveles para obtener una aproximación a las bandas de frecuencias que caracterizan a la actividad neuronal. Empezando en el nivel 1 con un nivel de detalle (d_1), cuya frecuencia es a lo más 150 Hz, debido a que el teorema de Nyquist-Shannon establece que $F_s > 2F_{Max}$.

A continuación se muestran en la tabla 5.3, las bandas de frecuencias obtenidas por el análisis multiresolución a 5 niveles y su equivalente con las bandas de frecuencias de actividad cerebral, presentando una pequeña variación en los rangos a causa de la frecuencia de muestreo de las señales evaluadas.

Tabla 5.3: Bandas de frecuencias obtenidas con un análisis multiresolución a 5 niveles

Nivel de Des-composición	Descomposición de la Señal	Banda de Frecuencias MA (Hz)	Banda de Frecuencias real (Hz)	Banda EEG
1	D1	75 - 150	64 - 128	Gamma alta
2	D2	37.5 - 75	32 - 64	Gamma Baja
3	D3	18.7 - 37.5	16 - 32	Beta
4	D4	9.3 - 18.7	8 - 16	Alfa
5	D5	4.6 - 9.3	4 - 8	Theta
5	A5	0 - 4.6	0 - 4	Delta

Este análisis se aplicó a cada una de las 100 pruebas realizadas, implementando funciones *Wavelet* para la definición de la ondeleta madre, la función *dwt* para calcular la transformada de ondeleta discreta y la función *waverec* que permite la reconstrucción de varios niveles de la señal de la lista dada de coeficientes obtenidos por la *dwt*; estas funciones se encuentran en los paquetes *pywt* de Python. Haciendo uso de la función ondeleta madre *sym9* (véase figura 5.11), que de acuerdo a la literatura ha reflejado mejores resultados con respecto al análisis de EEG (Al Qazzaz y col., 2015).

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

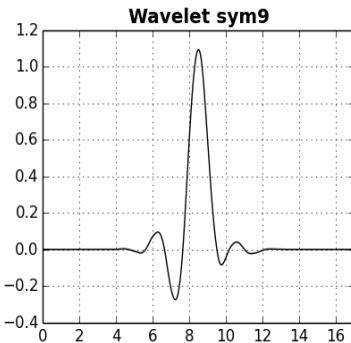


Figura 5.11: Ondeleta madre sym9.

En las figuras 5.12, 5.13, 5.14 y 5.15, se muestra la descomposición aplicando el análisis multiresolución de las señales generadas por las pruebas 5 y 80 que fueron mostradas anteriormente de las regiones CA3 y CA1.

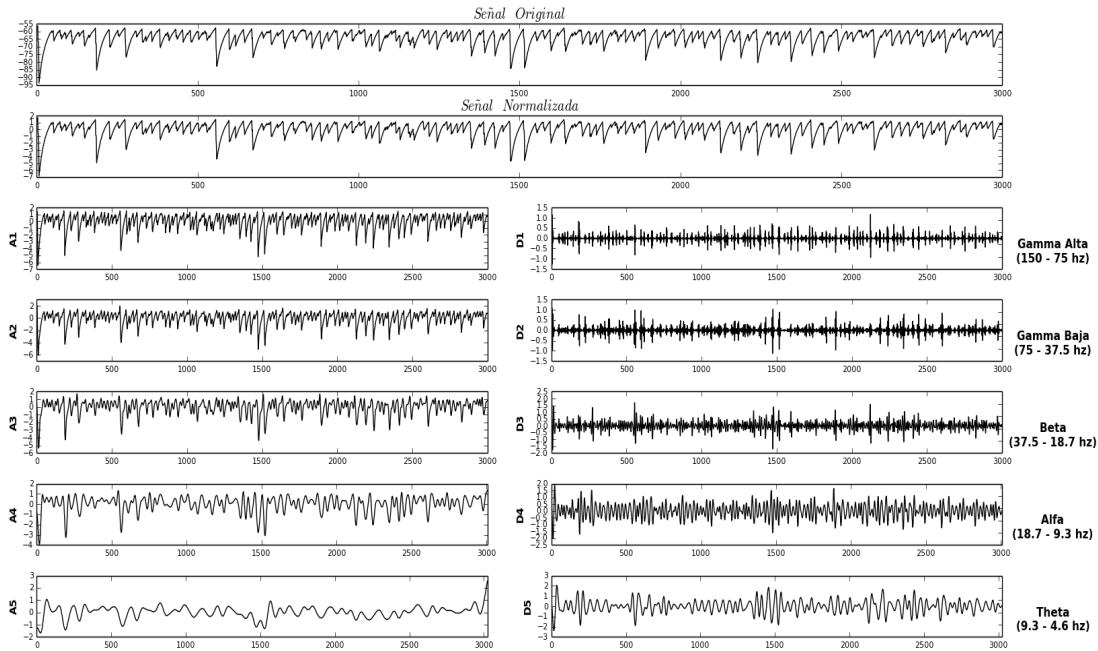


Figura 5.12: Descomposición de la señal generada por la prueba 5 de CA3.

5.1 Simulación del modelo en estado saludable

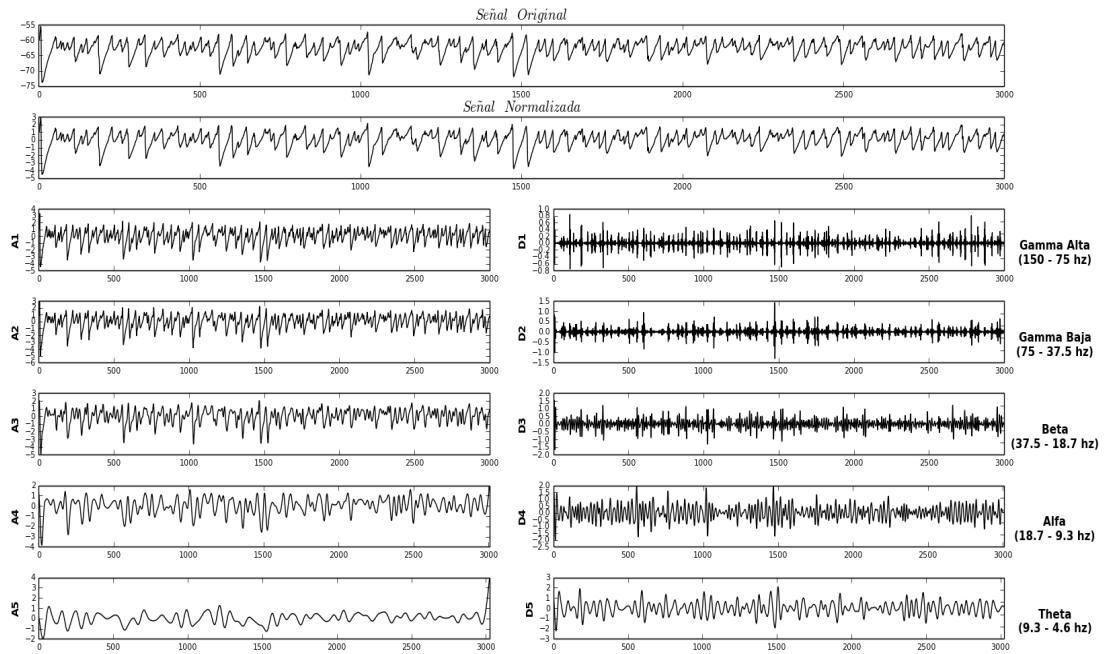


Figura 5.13: Descomposición de la señal generada por la prueba 5 de CA1.

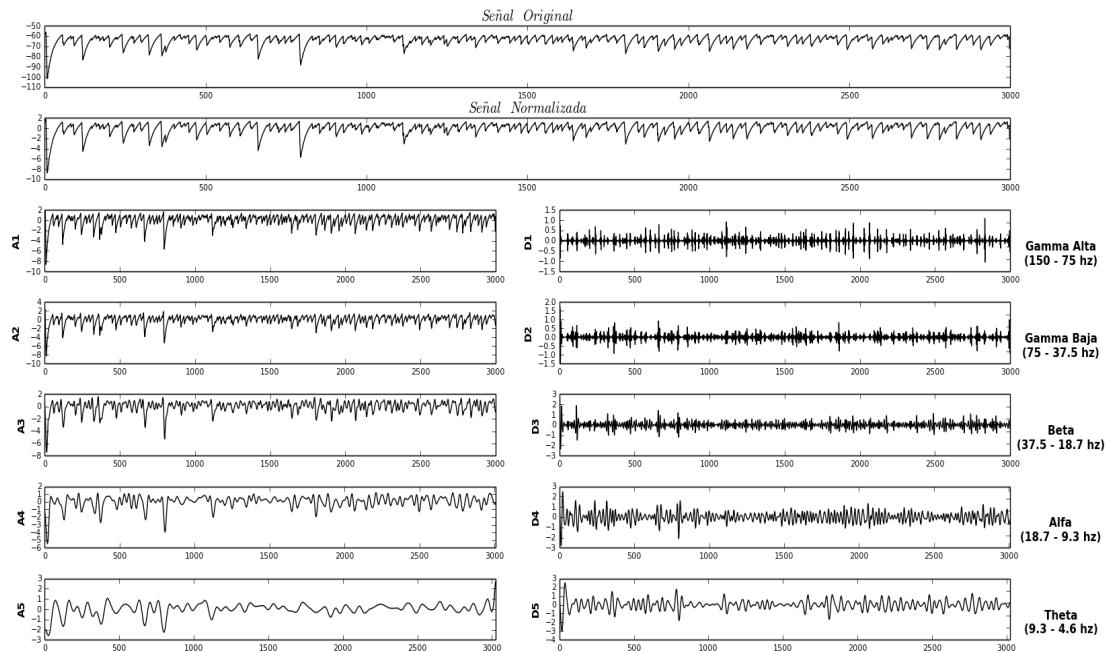


Figura 5.14: Descomposición de la señal generada por la prueba 80 de CA3.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

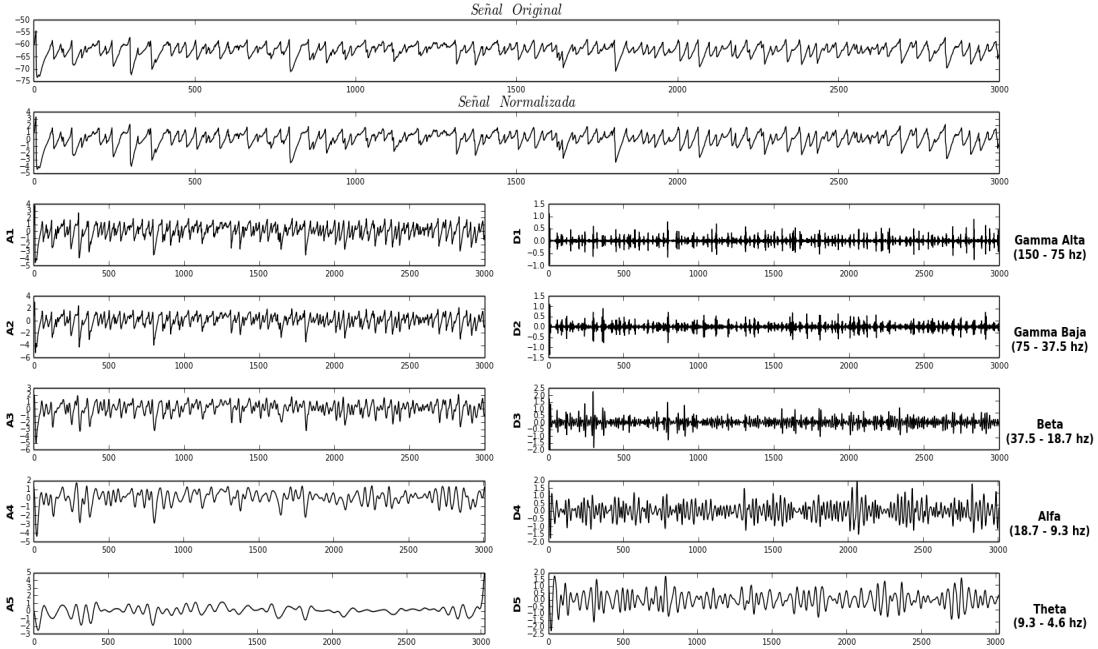


Figura 5.15: Descomposición de la señal generada por la prueba 80 de CA1.

Con el objetivo de caracterizar a las señales obtenidas de las simulaciones realizadas, se cuantificó el contenido de energía de cada banda de frecuencias que se obtuvo de la descomposición de las señales, se realizó el cálculo de energía de cada banda de frecuencias. Como primer paso se normalizó la señal obtenida de la simulación, con el fin de garantizar que los valores se encontraran dentro de rangos no muy alejados y se evitara que por picos muy marcados en la información, se incrementara el valor de la energía. Como segundo paso se calculó la energía total de la señal generada por la simulación y a continuación se calculó la energía de cada una de las bandas de frecuencias obtenidas, dividiendo a cada una de ellas por la energía total para obtener el porcentaje de cada una con respecto a la señal original. El cálculo de la energía se realizó con la siguiente ecuación:

$$E(x[n]) = \sum_{i=1}^n x(i)^2 \quad (5.1)$$

En la figura 5.16 se muestran los porcentajes de energía calculados de cada una de las bandas de frecuencia de cada una de las señales generadas de las 100 pruebas que se realizaron de la región CA3. Cabe mencionar que estos porcentajes se muestran en promedios de 5, 25, 50, 75 y 100 muestras, con el objetivo de visualizar que los resultados van convergiendo en aproximadamente un 27 % para la banda delta, un 33 % para la banda theta, 24 % para la banda alfa, un 10 % para la banda beta, un 3 % para la banda gamma baja y un 2 % para la banda gamma alta.

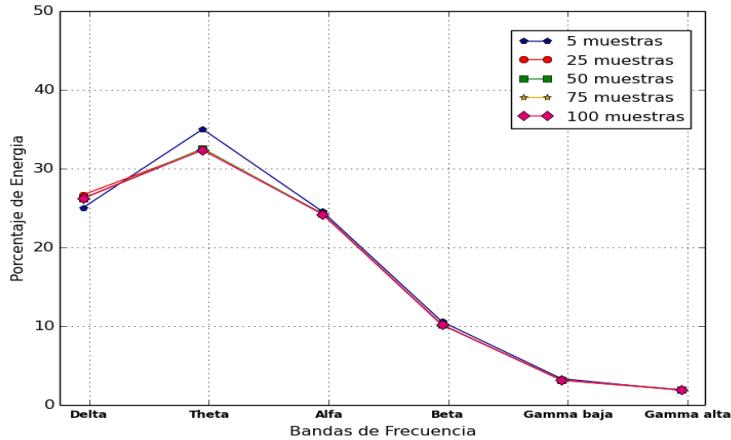


Figura 5.16: Promedio de los porcentajes de energía de las bandas de frecuencias obtenidas de las señales generadas de CA3.

Para el análisis de las señales generadas de las 100 pruebas que se realizaron para la región CA1, se realizó el mismo procedimiento de análisis que el empleado en CA3. Los resultados son mostrados en la figura 5.17. Se puede observar que dichos resultados van convergiendo en aproximadamente un 26 % para la banda delta, un 36 % para la banda theta, 25 % para la banda alfa, un 9 % para la banda beta, un 3 % para la banda gamma baja y un 1 % para la banda gamma alta, dando como banda dominante a la banda de frecuencias theta.

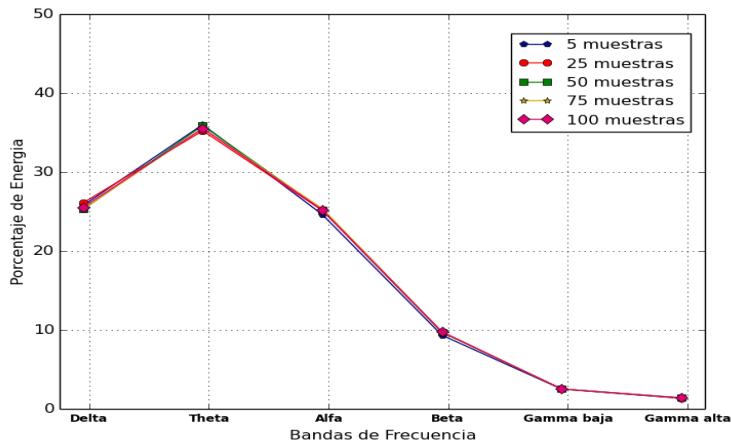


Figura 5.17: Promedio de los porcentajes de energía de las bandas de frecuencias obtenidas de las señales generadas de CA1.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

5.1.3. Comparación del modelo con datos reales

Para llevar a cabo la comparación entre los resultados obtenidos de la simulación del modelo propuesto y datos reales, es decir, mediciones de actividad cerebral en la región CA3 del hipocampo de ratas de laboratorio, se realizó el mismo análisis multi-resolución a 5 niveles a 100 muestras de estas mediciones, con un tiempo de duración de 10 segundos (3000 puntos) y con una frecuencia de muestreo de 300 Hz.

Los datos reales fueron proporcionadas por el Dr. Alejandro Valdés Cruz, investigador y responsable del laboratorio de neurofisiología del control y la regulación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

El análisis se realizó con el objetivo de observar la concentración de energía de las bandas de frecuencias de estas muestras, conocer la banda de frecuencias dominante y comparar dichos resultados con los porcentajes de energía que fueron calculados con anterioridad de las simulaciones realizadas en estado saludable.

A continuación en las figuras 5.18, 5.19, 5.20, se muestran mediciones de la actividad cerebral de la región CA3 del hipocampo de rata, así como su respectivo espectro de frecuencias.

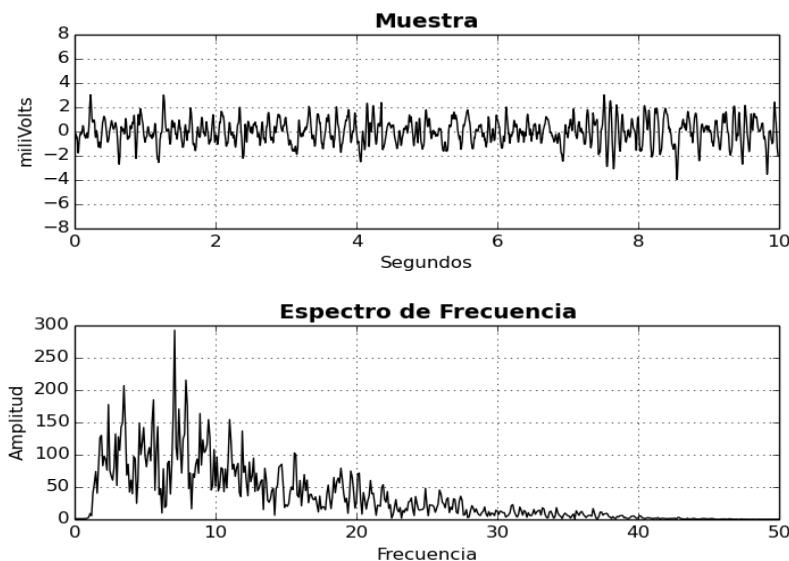


Figura 5.18: Muestra No. 1 de actividad cerebral de la región CA3 del hipocampo de rata.

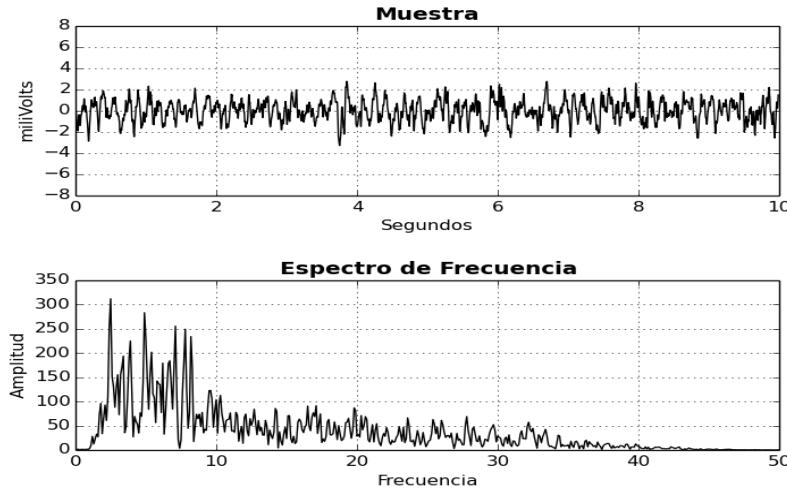


Figura 5.19: Muestra No. 50 de actividad cerebral de la región CA3 del hipocampo de rata.

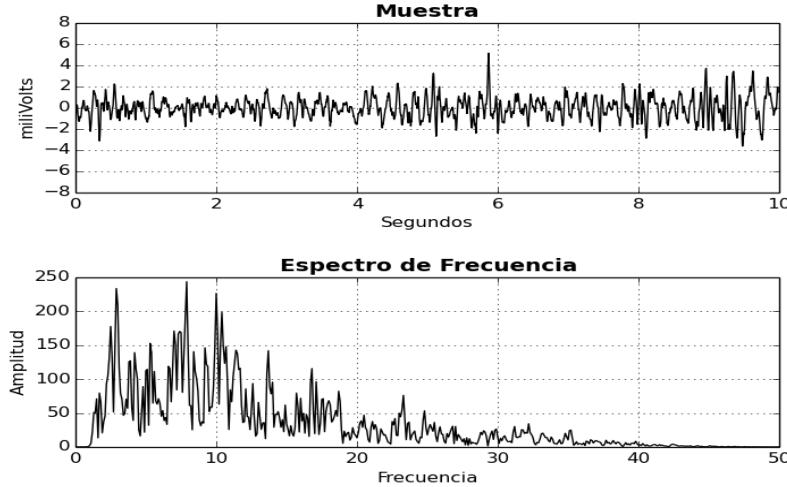


Figura 5.20: Muestra No. 100 de actividad cerebral de la región CA3 del hipocampo de rata.

El análisis multiresolución a 5 niveles que se aplicó a las muestras 1, 50 y 100, se muestran en las figuras 5.21, 5.22, 5.23, se puede apreciar que en los dos primeros niveles, las señales de detalle D1 y D2, las cuales corresponden a las bandas gamma, contienen muy poca energía ya que las amplitudes de estas señales oscilan entre -0.4 a 0.4 mV, así como el nivel 3 con la señal de detalle D3 correspondiente a banda beta,

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

donde la amplitud de la señal oscila entre los -1.5 y 1.5 mV, mientras que en las señales de detalle D4, D5 y la señal de aproximación A5 correspondientes a las bandas alfa, theta y delta respectivamente, muestran amplitudes más grandes que oscilan entre los -3 y 3 mV. Esto da una primera aproximación a que en las bandas en donde se concentra la mayor energía son las bandas alfa, theta y delta.

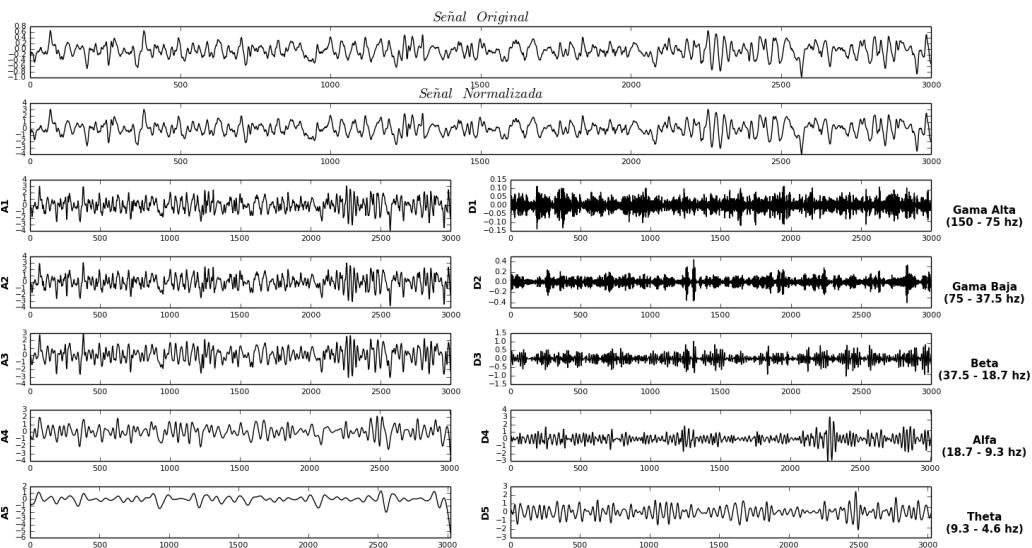


Figura 5.21: Descomposición de la señal de la muestra No. 1.

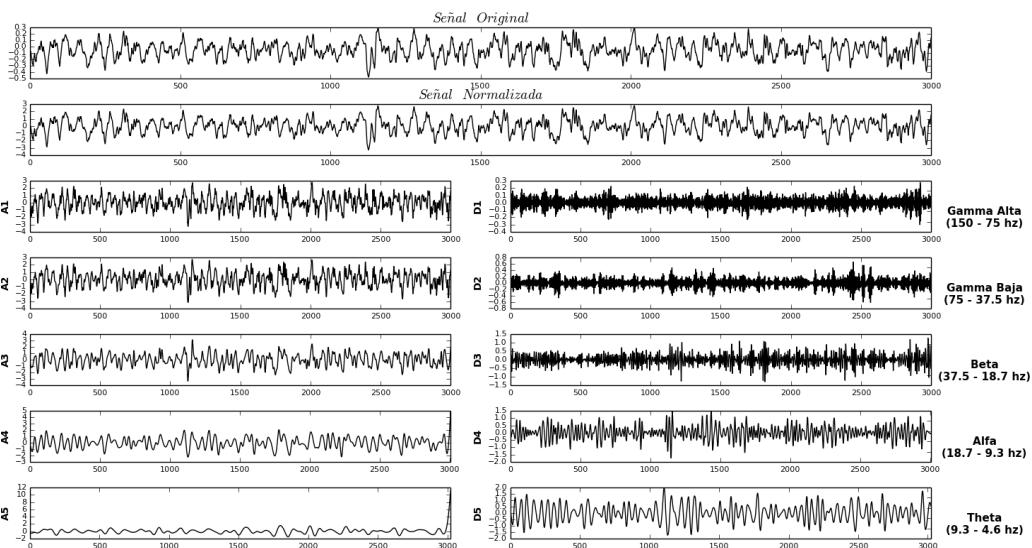


Figura 5.22: Descomposición de la señal de la muestra No. 50.

5.1 Simulación del modelo en estado saludable

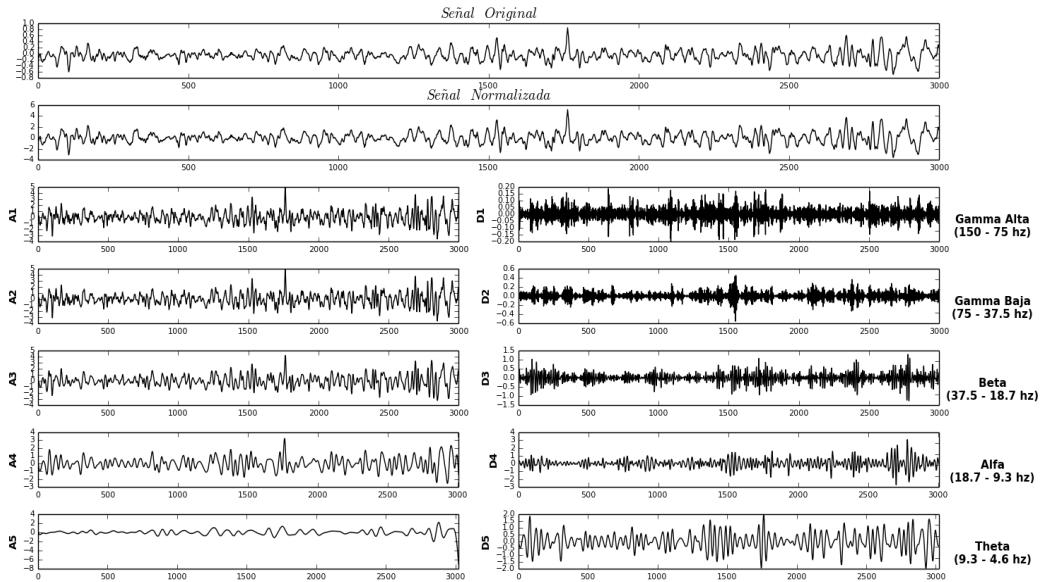


Figura 5.23: Descomposición de la señal de la muestra No. 100.

De igual forma para determinar con mayor exactitud cuanta energía esta concentrada en cada banda de frecuencias, se realizó el cálculo de la misma utilizando la ecuación 5.1. En la gráfica de la figura 5.24 puede observarse el promedio de energía de cada una de las bandas de frecuencia obtenidas de 5, 25, 50, 75 y 100 muestras de los datos reales.

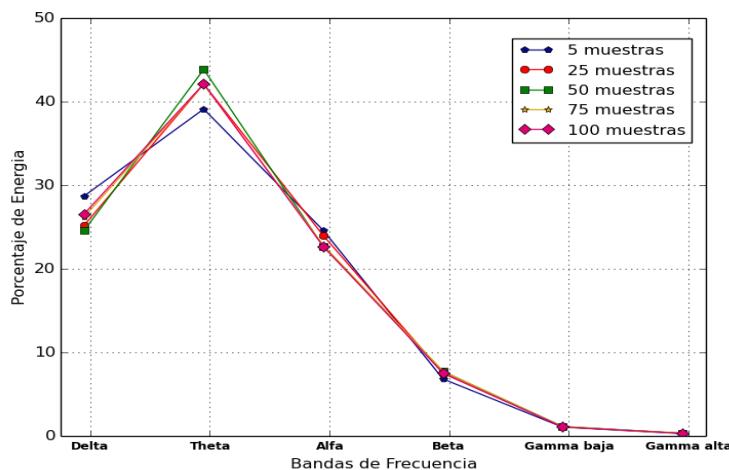


Figura 5.24: Promedio de los porcentajes de energía de las bandas de frecuencias obtenidas de las señales de las muestras de mediciones en CA3 del hipocampo de rata.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

Al observar el promedio de energía de las bandas de frecuencias de 5, 25, 50, 100 muestras, se puede notar que van convergiendo aproximadamente en un 26 % de concentración en la banda delta, un 42 % de concentración de energía en la banda theta, un 22.5 % en la banda alfa, en banda beta con un 8 % y un 1.2 % y 0.3 % en concentraciones gamma baja y gamma alta respectivamente. Dando como banda dominante a la banda de frecuencias theta.

La figura 5.25 muestra los porcentajes de energía de cada una de las bandas de frecuencias obtenidos del análisis de 100 muestras de las señales generadas por las simulaciones de las regiones CA3 y CA1, así como del análisis de 100 muestras de señales de la región CA3 del hipocampo de rata, con el objetivo de apreciar la similitud de los resultados de la simulaciones con los datos reales en cuanto a la distribución de estos porcentajes en cada banda de frecuencias en la región CA3.

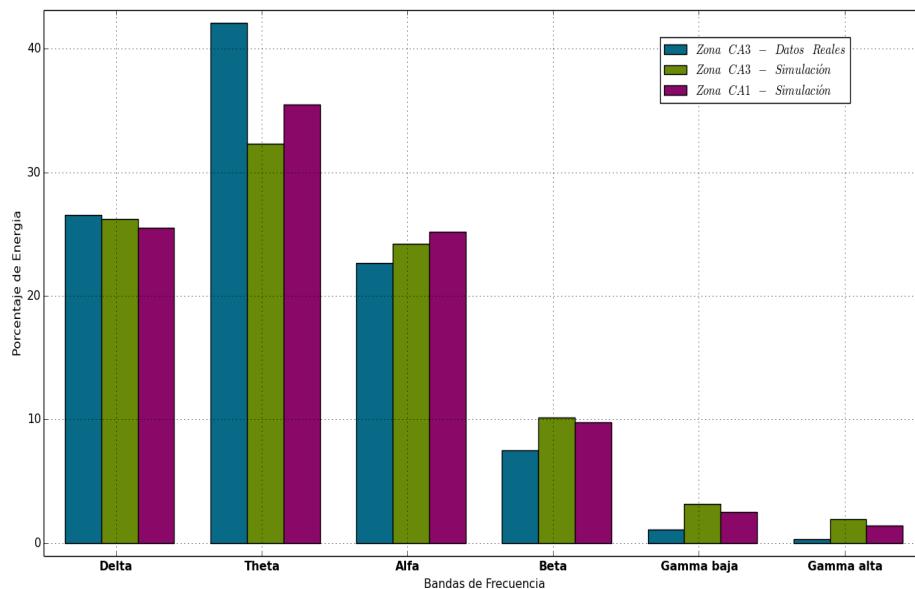


Figura 5.25: Comparación de resultados de las simulaciones con datos reales.

Se puede observar que en la banda delta se tiene un porcentaje del 26.3 % en simulación CA3 contra un 26.52 % obtenido de los datos reales; en la banda theta se obtuvo un porcentaje del 33.4 % en simulación CA3 contra un 42 % obtenido de los datos reales; en cuanto a la banda alfa se obtuvo un 24.5 % en simulación CA3 contra un porcentaje del 22.63 % de datos reales; para la banda beta la simulación CA3 obtuvo un 10.3 % contra 7.5 % obtenido de los datos reales; en las bandas gamma baja y alta se obtuvo un 3.5 % y 2 % contra un 1.05 % y 0.3 % obtenido de los datos reales en estas bandas. Por lo que las bandas que presentan más similitud son delta y alfa con una diferencia

aproximadamente del 0.22 % y 1.87 % de los resultados de la simulación con respecto a los datos reales. En la banda theta se presenta un 8.2 % menos en la simulación y un aumento del 2.8 % en la banda beta; un 2.45 % en banda gamma baja y un 1.7 % en banda gamma alta. A pesar de las diferencias encontradas en ambas distribuciones se puede observar que la banda dominante es theta.

Debido a la falta de adquisición de datos reales de la región CA1, no se realizó la comparación y el análisis como en el caso de la región CA3 descrito anteriormente. Sin embargo podemos observar en la figura 5.25 la distribución de energía obtenida de las simulaciones de la región CA1 en las distintas bandas de frecuencia, donde la banda theta es la banda dominante de esta región. Los diferentes estudios realizados en esta zona indican que ésta se caracteriza por oscilaciones theta, presentando características similares a las de la región CA3, recordando que ambas regiones están constituidas por células piramidales (Gordon y Grillner, 2010; Garcia-Mufioz, Barrio y Bufio, 1993; Mizuseki y col., 2012; Sun, 2001).

5.2. Simulación del modelo con pérdida neuronal

Una vez mostrados los resultados de las simulaciones en estado saludable de las regiones CA3 y CA1, así como la comparación de los resultados obtenidos con respecto a datos reales, se presentan a continuación las simulaciones realizadas con distintos porcentajes de pérdida neuronal en la población de interneuronas y población de neuronas piramidales en cada una de las regiones, con el fin de observar los distintos efectos que estos producen. Los parámetros empleados en estas simulaciones son los mismos que se emplearon en las simulaciones en estado saludable (véase tabla 5.1 y 5.2). A causa de la pérdida neuronal, las vecindades son modificadas, las cuales pueden ser observadas en la figura 5.26, donde las neuronas muertas son representadas por círculos negros.

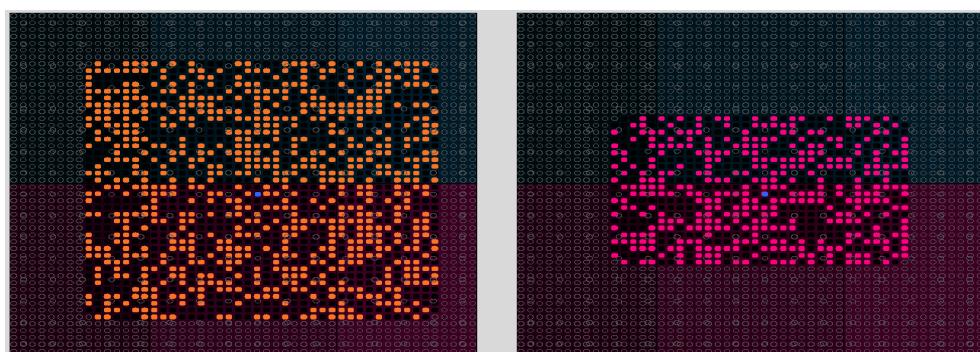


Figura 5.26: Modificación de vecindades por pérdida neuronal.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

Inicialmente se realizaron experimentos con pérdida neuronal en la región CA3 con porcentajes del 25 %, 50 % y 75 % de pérdida en ambas poblaciones de neuronas, para un tiempo de 10 segundos, es decir 3000 iteraciones. La figuras 5.27, 5.27 y 5.27 muestran el resultado obtenido de cada simulación respectivamente.

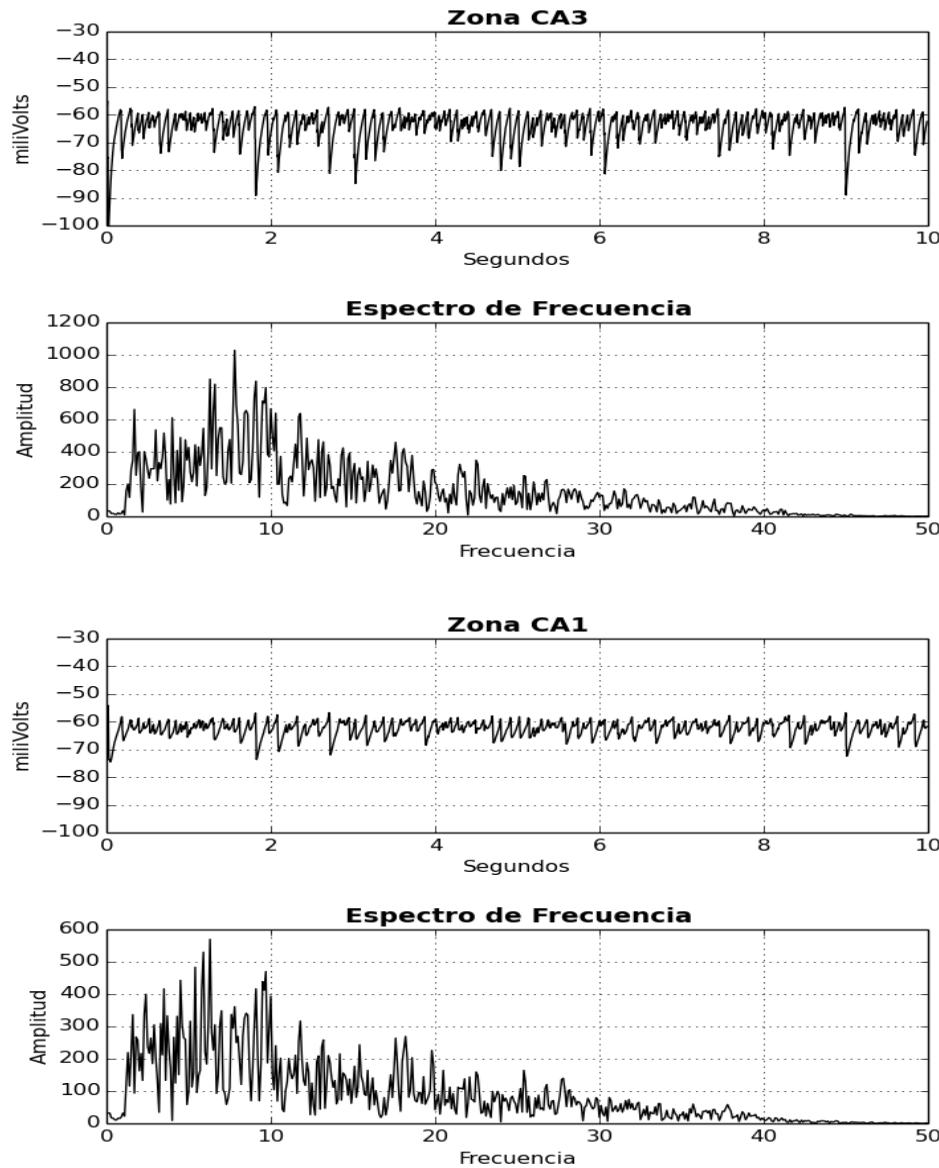


Figura 5.27: Resultados obtenidos con un 25 % de pérdida neuronal en la región CA3.

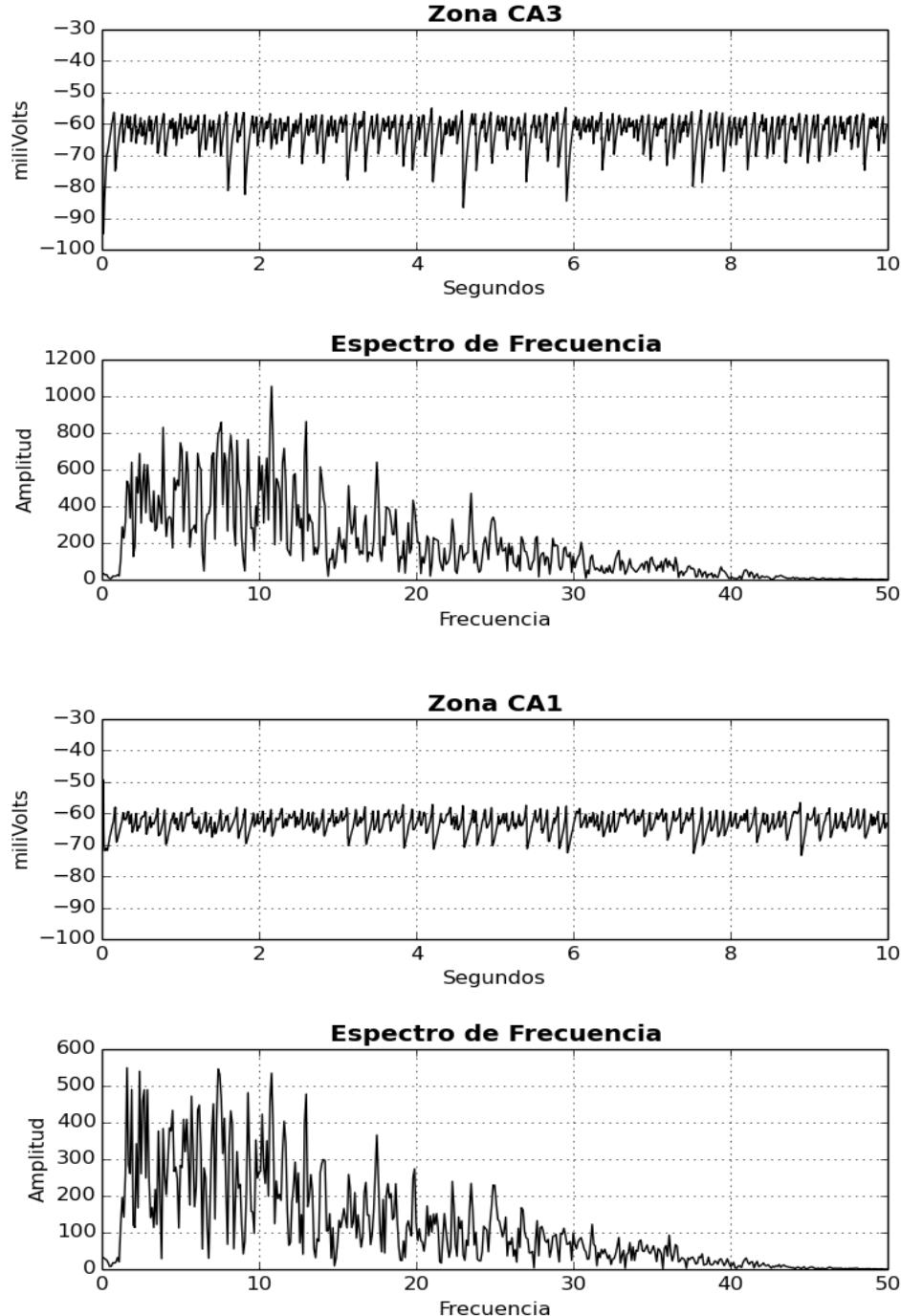


Figura 5.28: Resultados obtenidos con un 50 % de pérdida neuronal en la región CA3.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

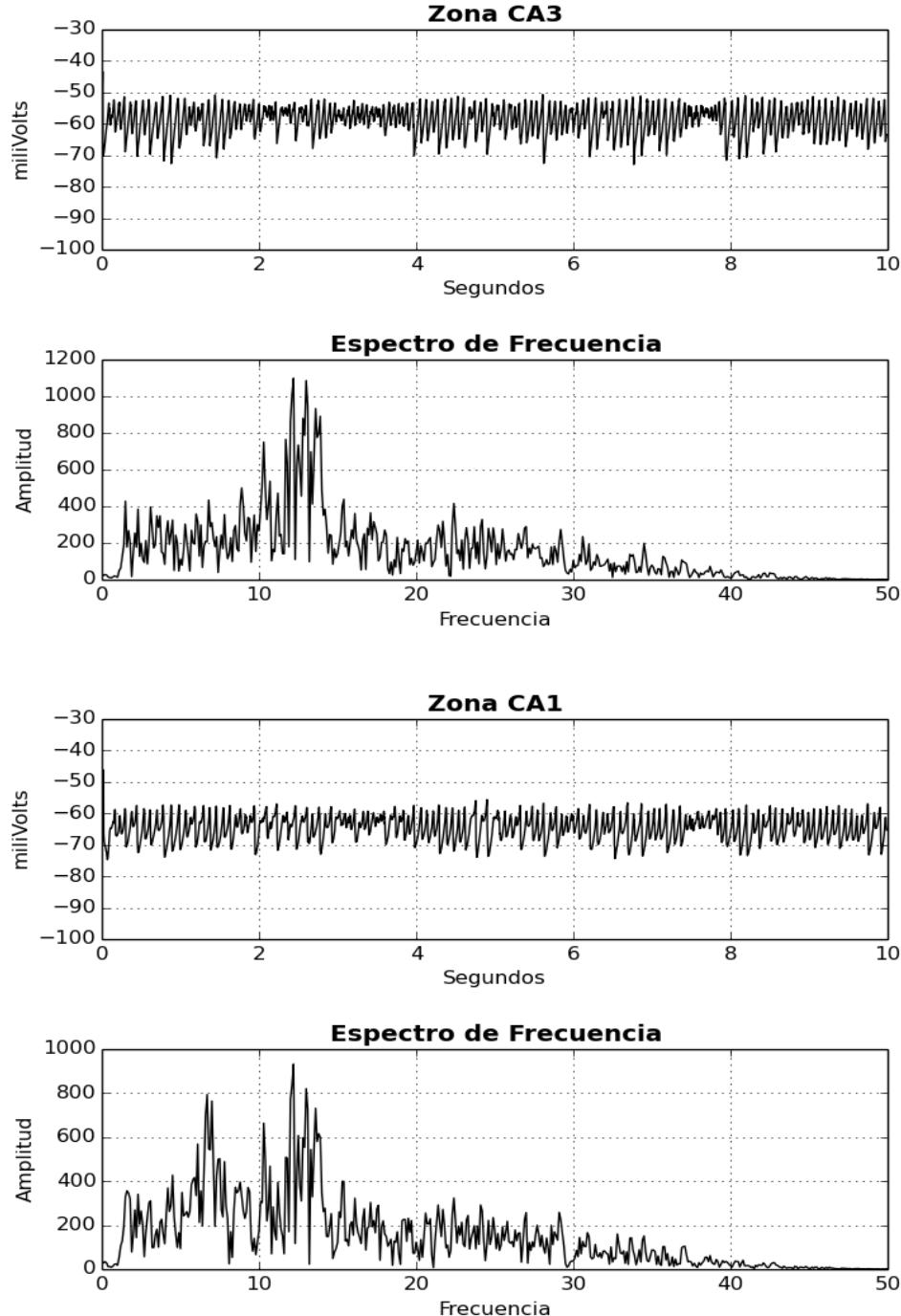


Figura 5.29: Resultados obtenidos con un 75 % de pérdida neuronal en la región CA3.

5.2 Simulación del modelo con pérdida neuronal

A los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas con pérdida neuronal, se les aplicó el mismo análisis multiresolución a 5 niveles empleado en el análisis de las señales obtenidas de las simulaciones en estado saludable, con el fin de mostrar una comparación entre los resultados obtenidos de los distintos patrones de pérdida neuronal. En la figura 5.30 se pueden apreciar las modificaciones en el porcentaje de energía de cada banda de frecuencias con respecto a los resultados obtenidos en la simulación en estado saludable de ambas regiones. La distribución de las bandas de frecuencias en el caso del 25 % de pérdida neuronal en la región CA3, presenta cambios mínimos con respecto a la distribución en estado saludable en ambas regiones. En comparación al 50 % y el 75 % de pérdida neuronal donde se presenta una disminución en la banda theta y un incremento considerable en la banda alfa. A pesar de que la región CA1 no sufrió pérdida neuronal, los resultados mostraron modificaciones en su comportamiento a causa de que su funcionamiento depende de las entradas recibidas de la región CA3.

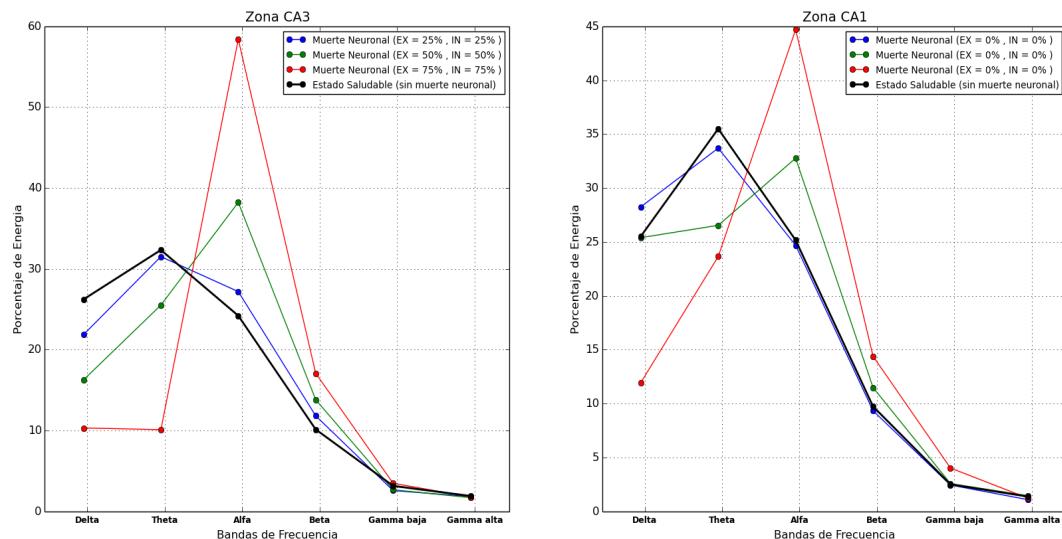


Figura 5.30: Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con pérdida neuronal en la región CA3.

De manera similar, se realizaron simulaciones del 25 %, 50 % y del 75 % de pérdida neuronal en la región CA1, los resultados obtenidos son mostrados en las figuras 5.31, 5.32 y 5.33.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

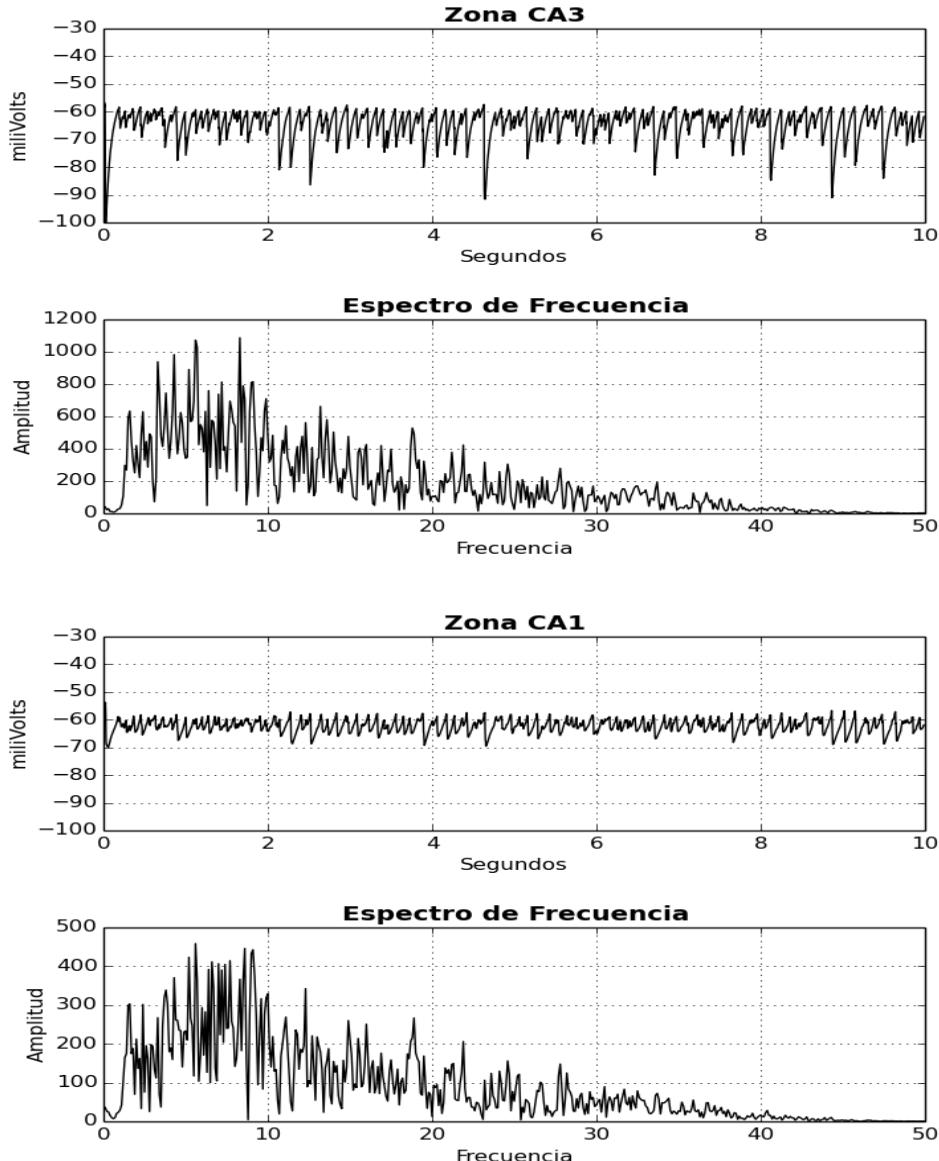


Figura 5.31: Resultados obtenidos con un 25 % de pérdida neuronal en la región CA1.

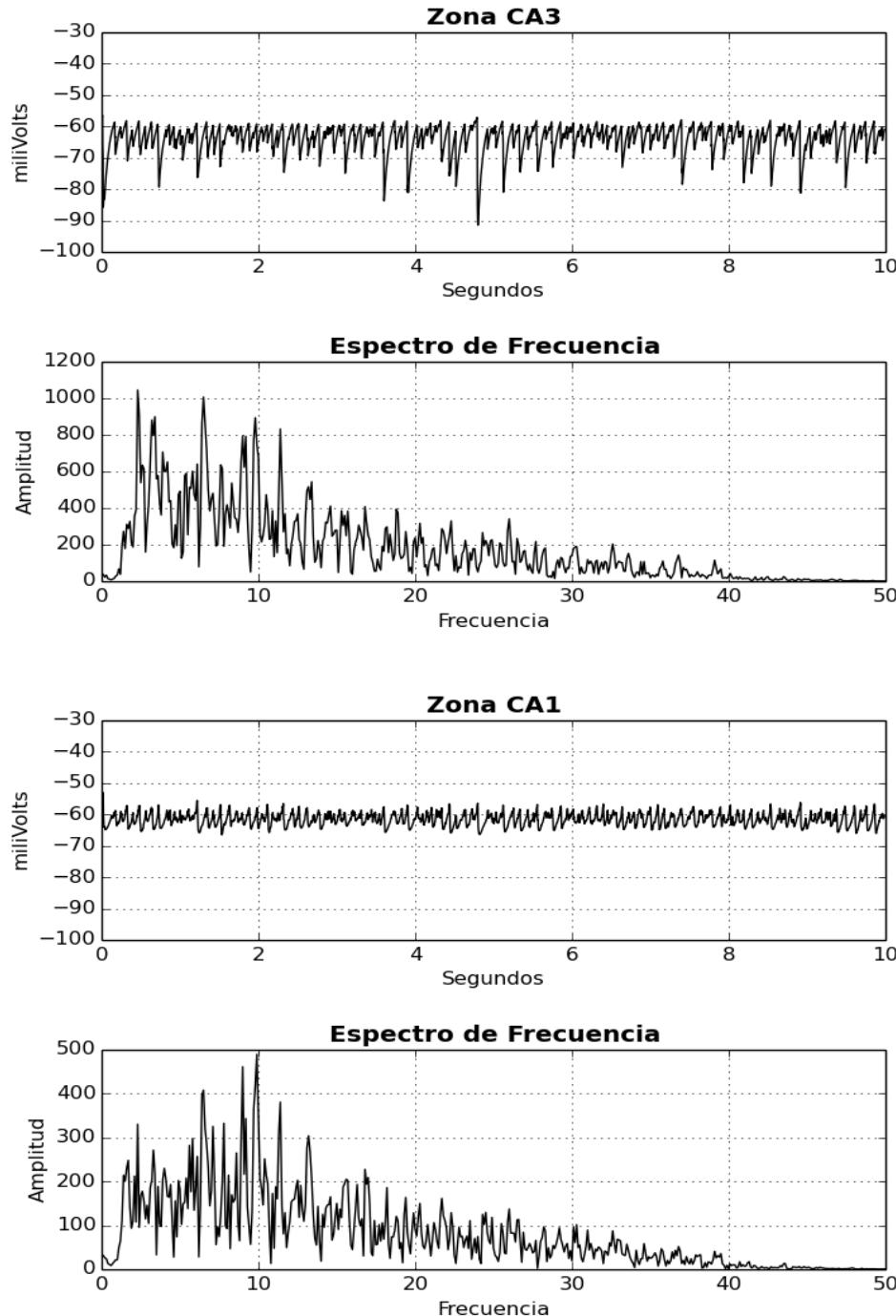


Figura 5.32: Resultados obtenidos con un 50 % de pérdida neuronal en la región CA1.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

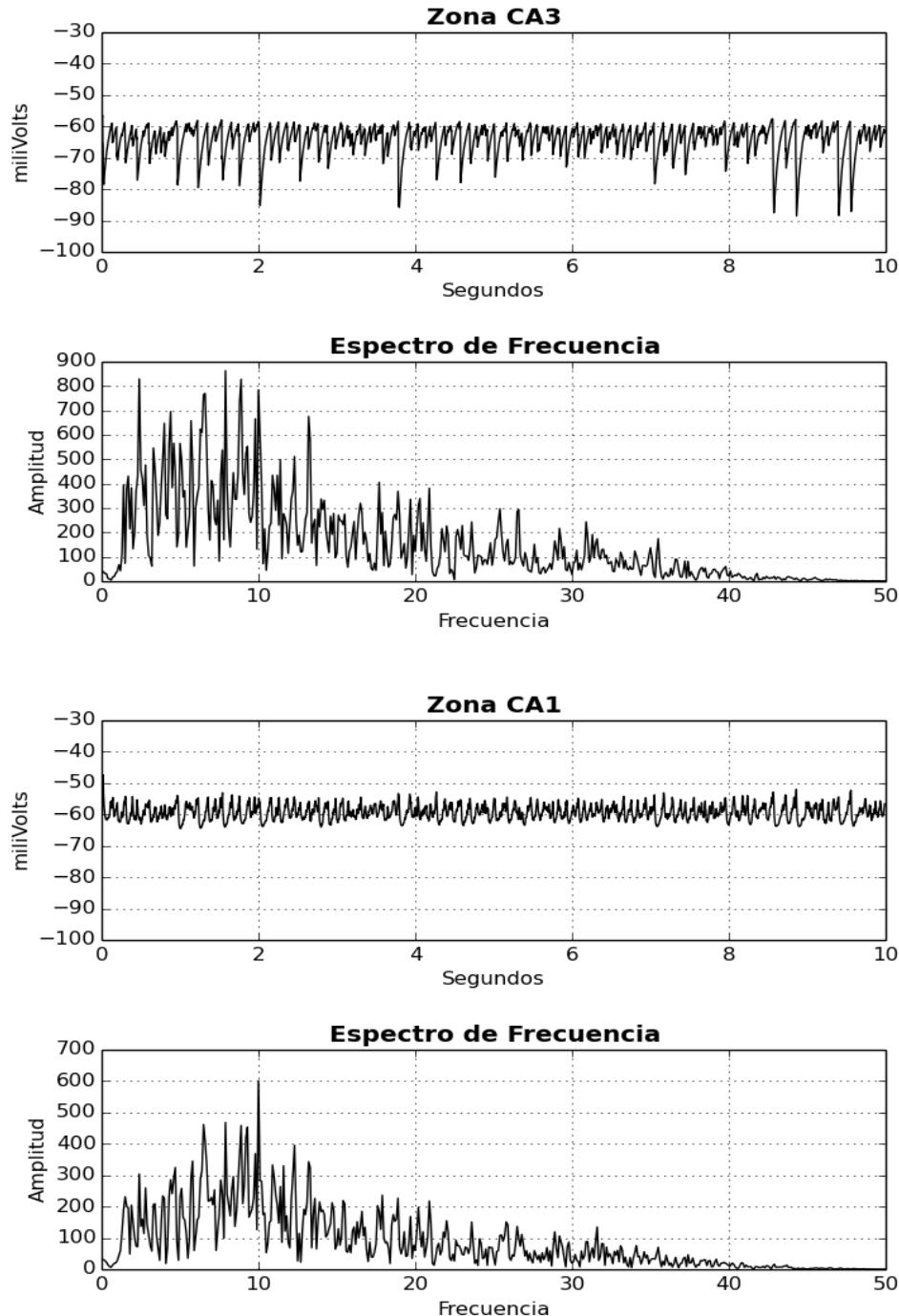


Figura 5.33: Resultados obtenidos con un 75 % de pérdida neuronal en la región CA1.

Para los experimentos realizados con pérdida neuronal en la región CA1, la comparación realizada de los resultados obtenidos con respecto al comportamiento de la simulación en estado saludable, refleja una disminución en la banda delta en todos los casos de pérdida, para el caso del 50 % de pérdida se observa un aumento en la banda alfa. Por otro lado, la región CA3 no presenta cambio alguno ya que por cuestiones del modelo propuesto, su comportamiento es independiente del comportamiento de la región CA1. En la figura 5.34 se pueden notar dichas observaciones.

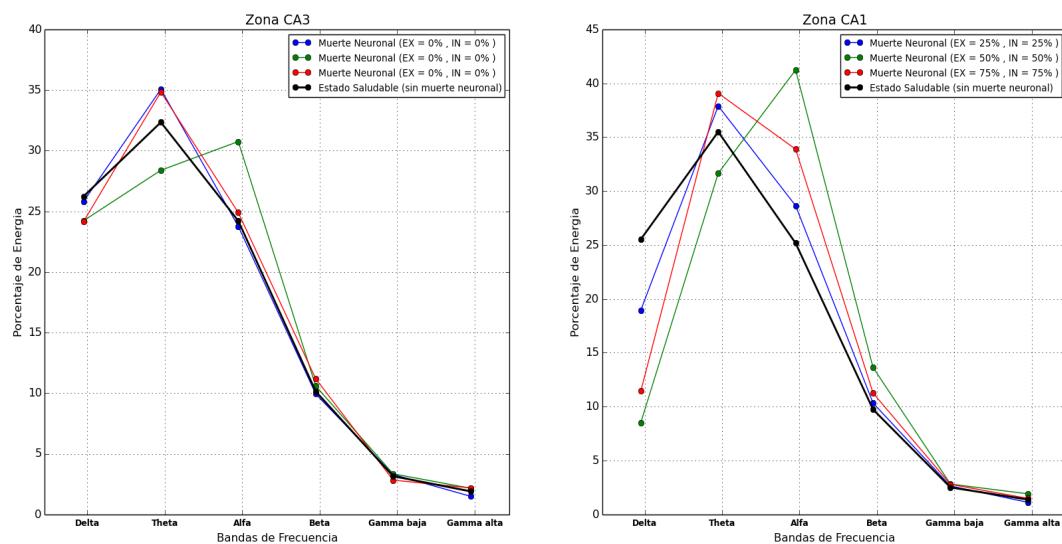


Figura 5.34: Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con pérdida neuronal en la región CA1.

En el caso de los experimentos basados en la administración de pilocarpina en ratones se han reportado patrones de pérdida en ambas regiones, por lo que de igual forma se realizaron experimentos de pérdida neuronal en ambas regiones en un 25 %, 50 % y 75 %, con el objetivo de analizar y observar el comportamiento de la región CA1 y notar si se presentaban resultados diferentes a los mostrados con anterioridad, ya que en este caso se suma el comportamiento con pérdida de la región CA3. A continuación en las figuras 5.35, 5.36 y 5.37 se muestran los resultados obtenidos de dichas simulaciones.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

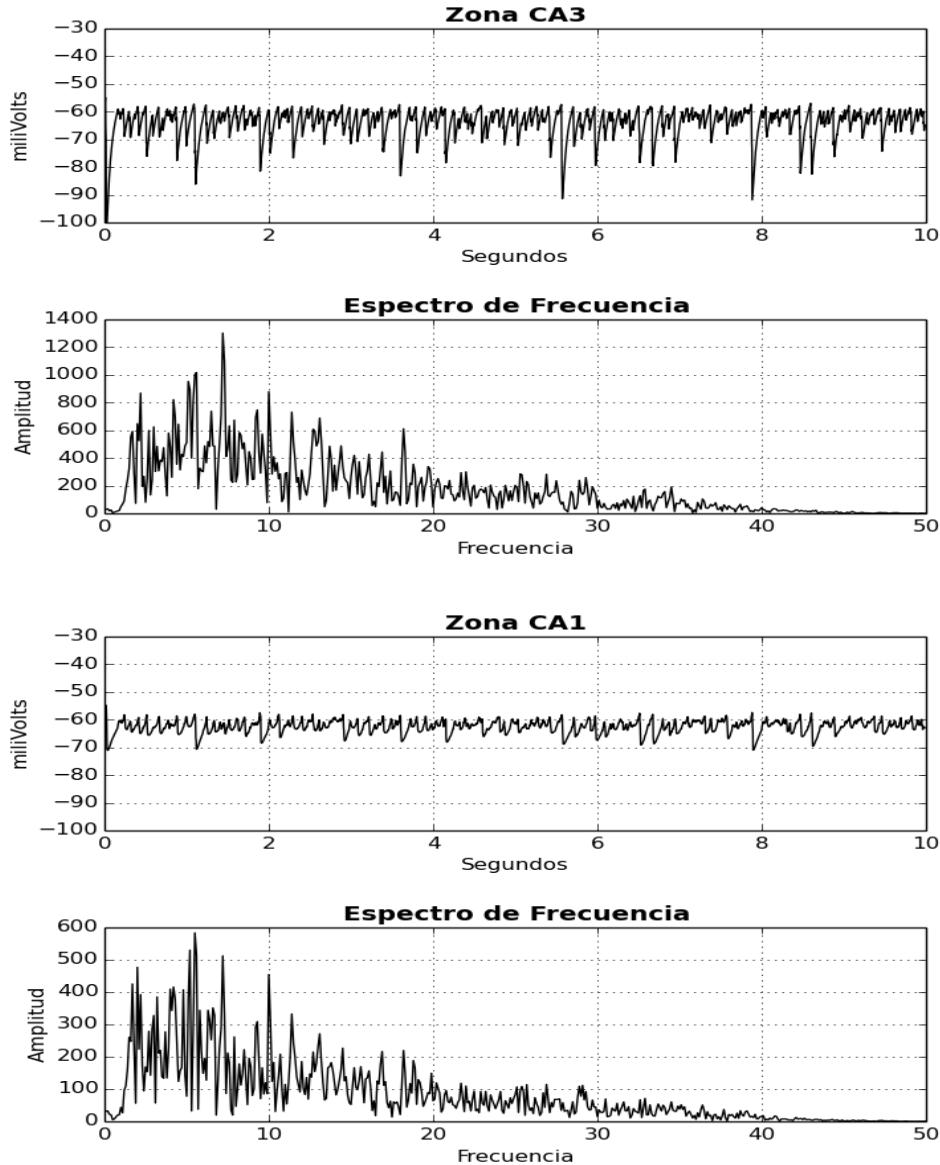


Figura 5.35: Resultados obtenidos con un 25 % de pérdida neuronal en ambas regiones.

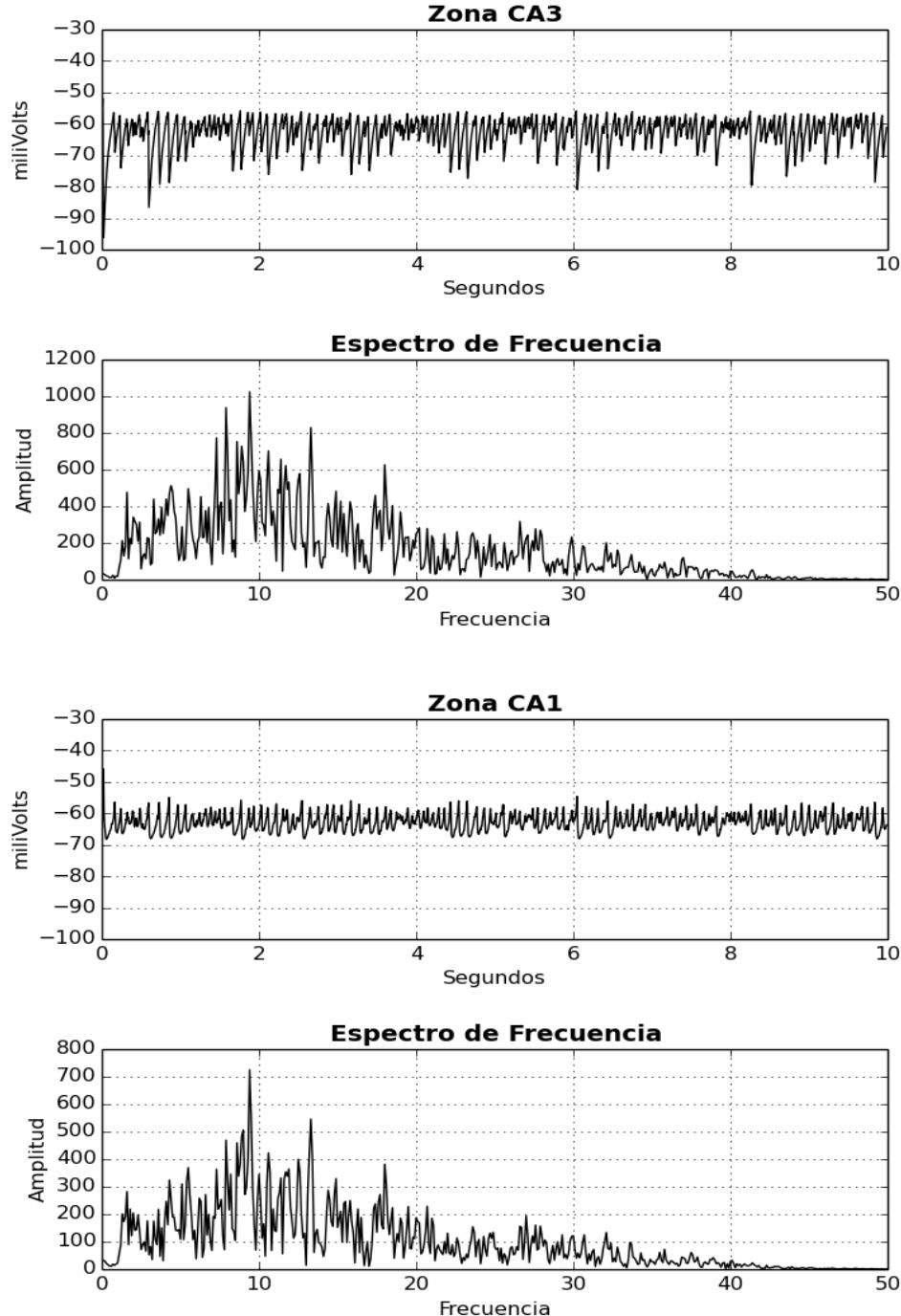


Figura 5.36: Resultados obtenidos con un 50 % de pérdida neuronal en ambas regiones.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

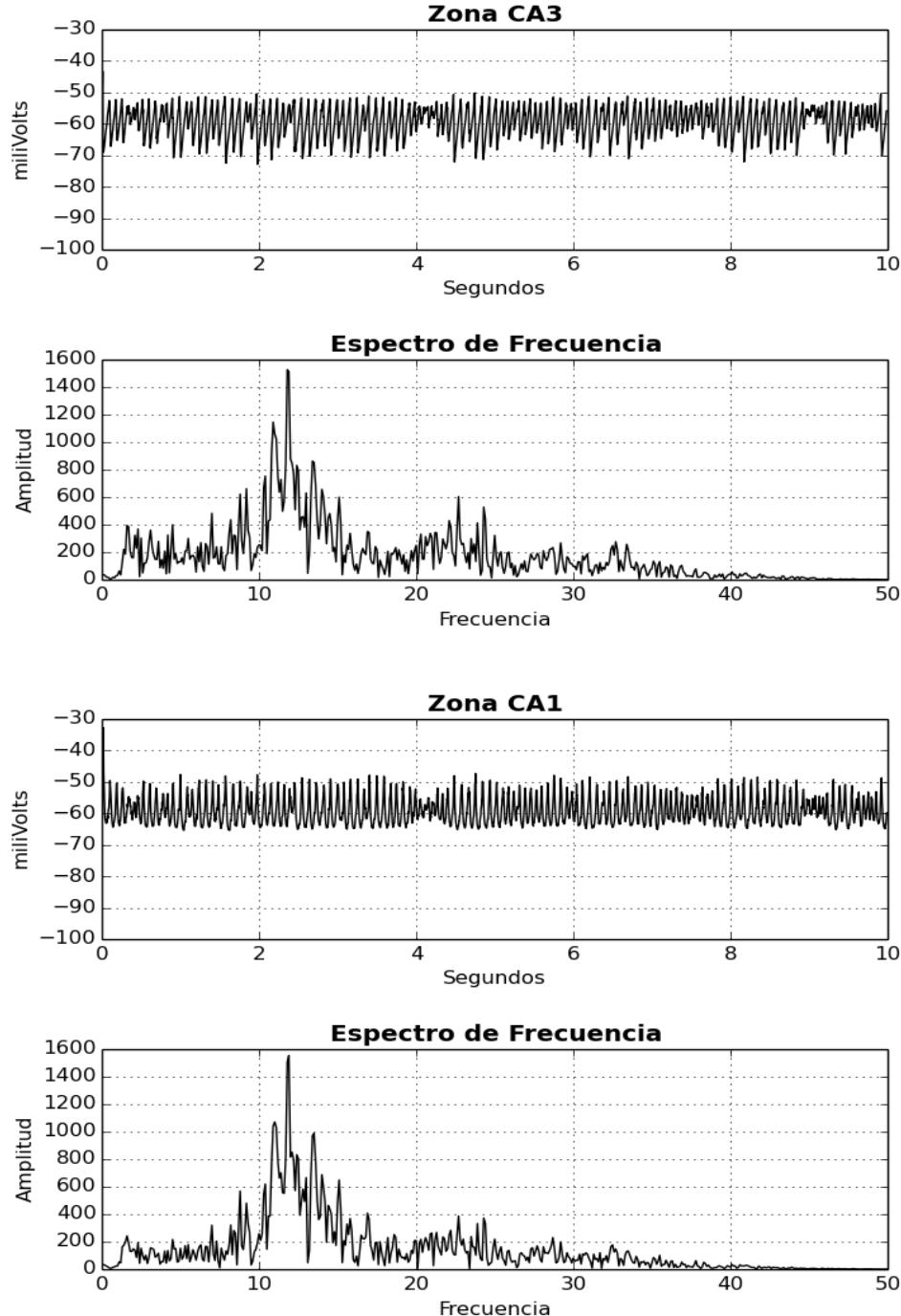


Figura 5.37: Resultados obtenidos con un 75 % de pérdida neuronal en ambas regiones.

En cuanto a los resultados obtenidos para las simulaciones con el mismo porcentaje de pérdida neuronal aplicado en ambas regiones, en la figura 5.38 se observa que de igual forma con una pérdida del 25 %, la distribución de las bandas de frecuencia presenta un comportamiento muy similar al mostrado en estado saludable. Por otro lado en cuanto al comportamiento mostrado con el 50 % de muerte neuronal en la región CA1 presenta una disminución en la banda delta y un incremento en la banda alfa. Para el caso de pérdida en un 75 % en ambas regiones muestra una disminución más pronunciada en las bandas delta y theta, así como un aumento considerable en la banda alfa. En las bandas beta, gamma baja y alta se observan cambios mínimos en todos los experimentos realizados con respecto a los presentados en estado saludable.

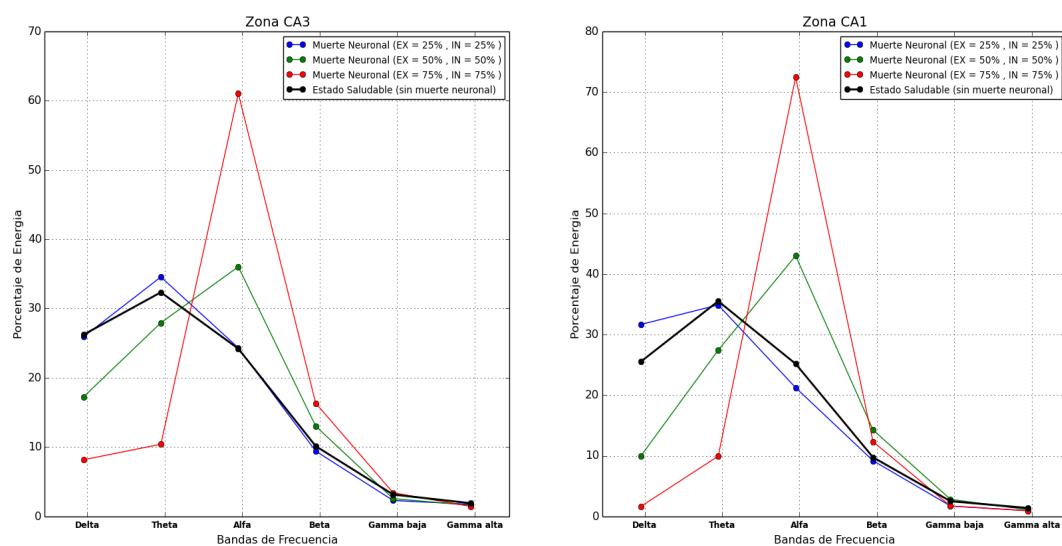


Figura 5.38: Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con pérdida neuronal en ambas regiones

También se realizaron experimentos donde la pérdida neuronal de interneuronas fue mayor a la pérdida de neuronas piramidales en ambas regiones, los cuales fueron:

- Pérdida del 25 % en neuronas piramidales y 50 % en la población de interneuronas.
- Pérdida del 25 % en neuronas piramidales y 75 % en la población de interneuronas.
- Pérdida del 50 % en neuronas piramidales y 75 % en la población de interneuronas.

En las figuras 5.39, 5.40, 5.41 se muestran los resultados conseguidos por las simulaciones con los patrones de pérdida anteriores. La comparación de dichos resultados con el comportamiento de la simulación en estado saludable se puede observar en la figura 5.42.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

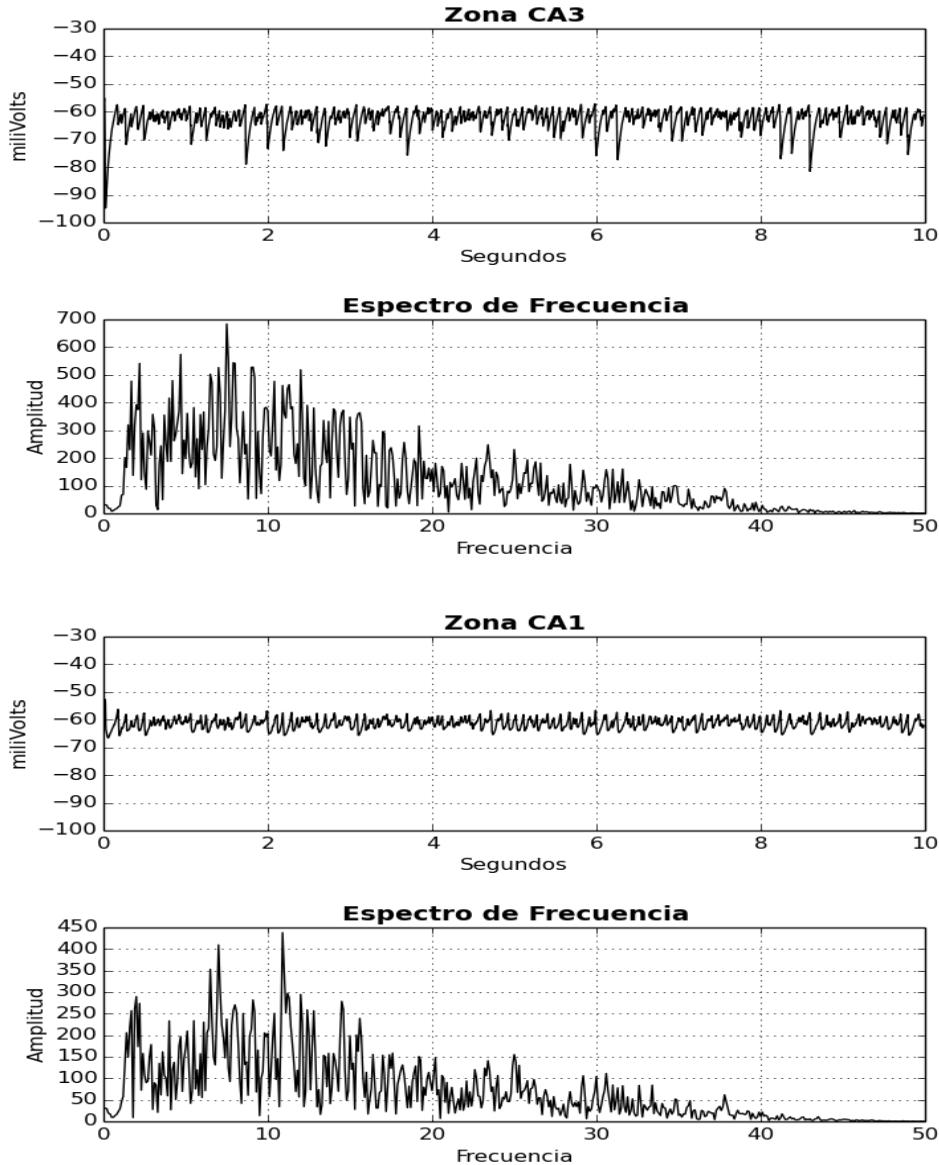


Figura 5.39: Resultados obtenidos con pérdida del 25 % en neuronas piramidales y 50 % en la población de interneuronas.

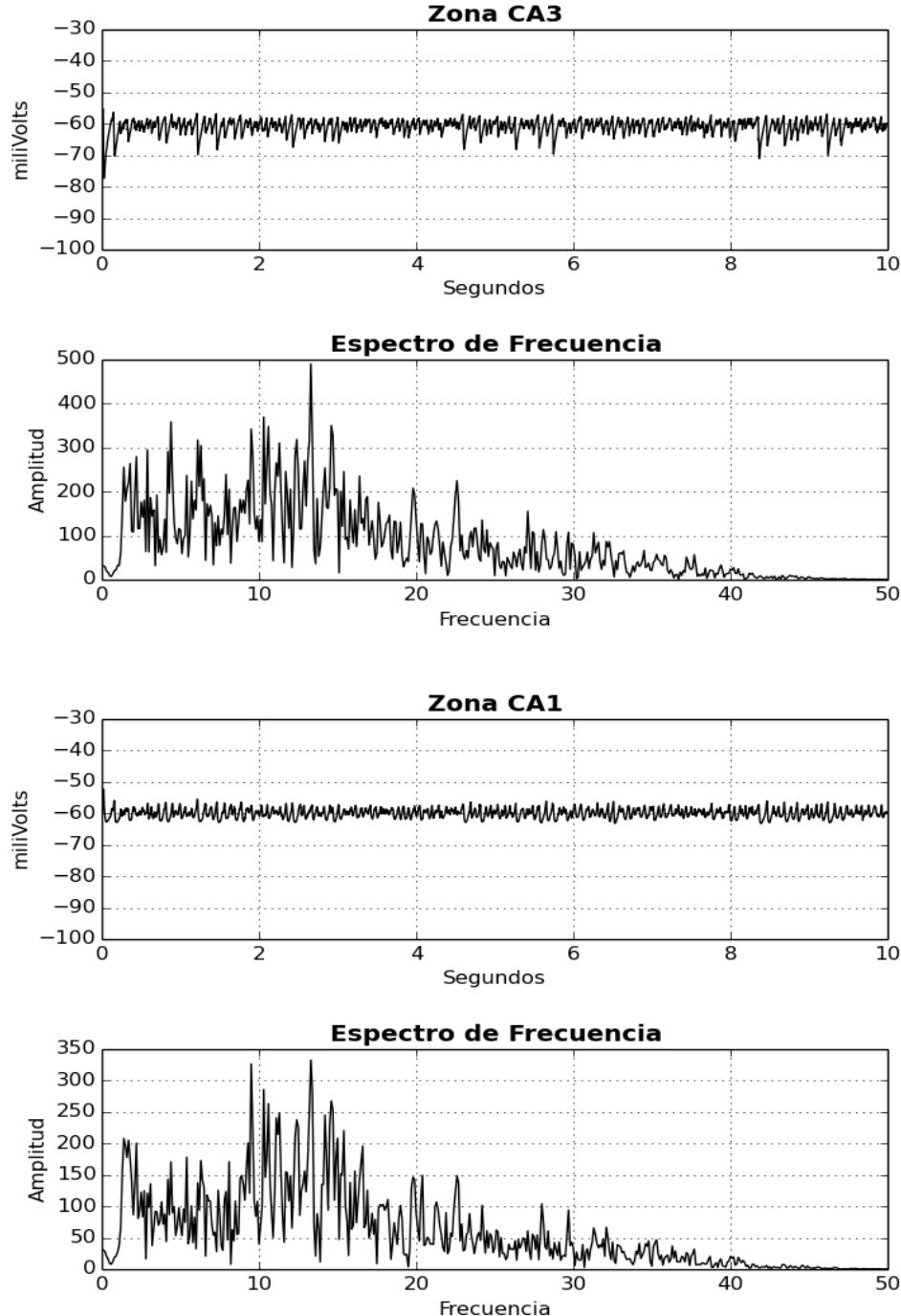


Figura 5.40: Resultados obtenidos con pérdida del 25 % en neuronas piramidales y 75 % en la población de interneuronas.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

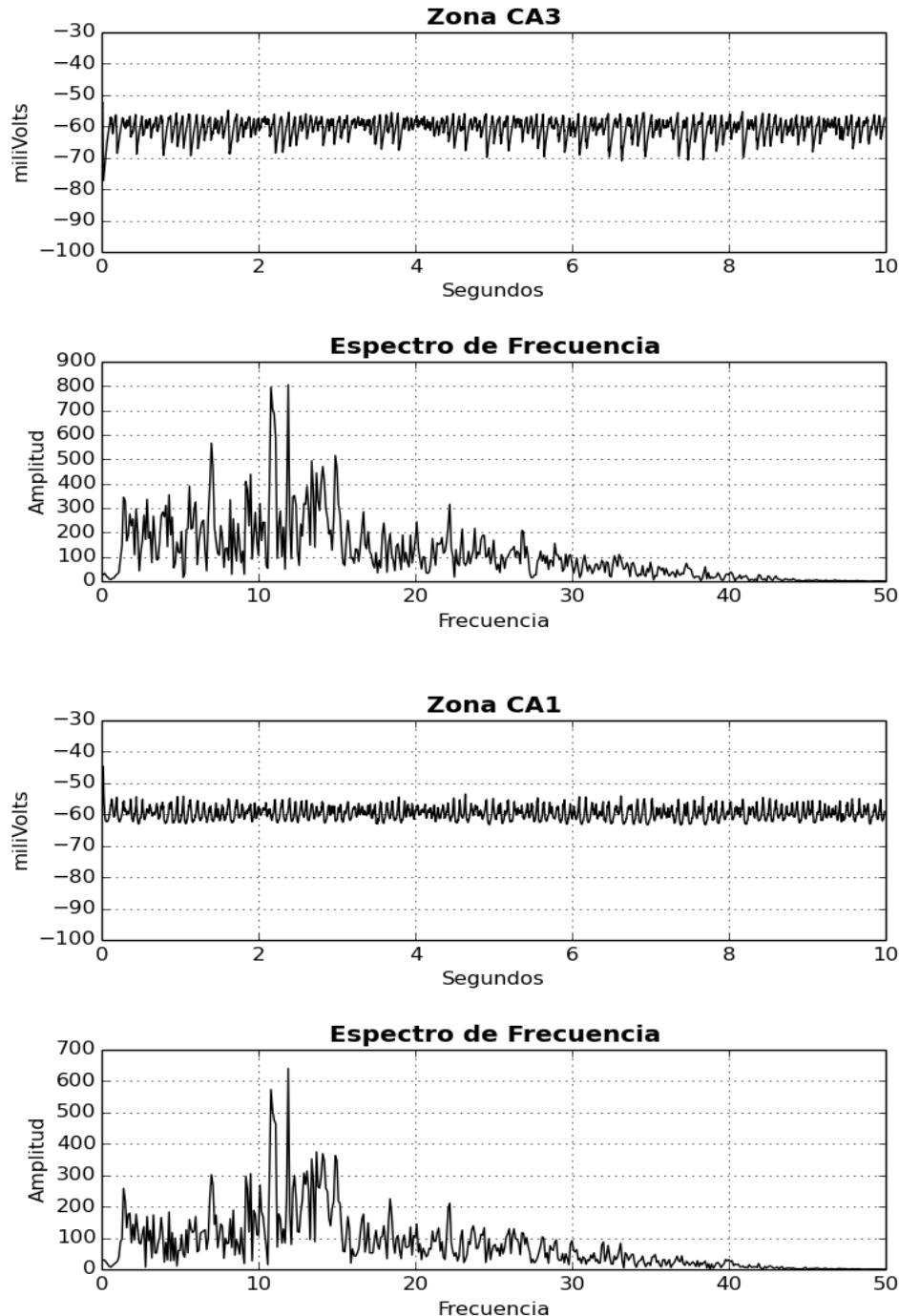


Figura 5.41: Resultados obtenidos con pérdida del 50 % en neuronas piramidales y 75 % en la población de interneuronas.

5.2 Simulación del modelo con pérdida neuronal

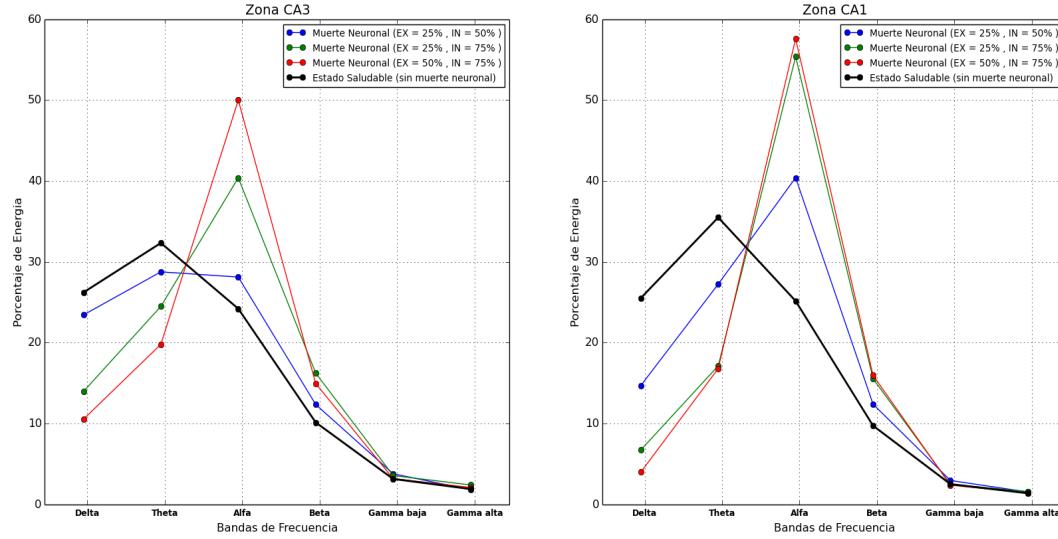


Figura 5.42: Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con mayor pérdida neuronal en la población de interneuronas en ambas regiones.

De la comparación observada, con un 25 % de pérdida neuronal en neuronas piramidales y 50 % en la población de interneuronas, la región CA3 no presentó cambios significativos como en CA1, donde hubo una disminución en la banda delta y theta y un incremento en la banda alfa. De igual forma, con los otros dos patrones de pérdida simulados, se presentaron los mismos comportamientos pero en ambas regiones.

De forma contraria, también se realizaron experimentos donde la pérdida de neuronas piramidales era mayor a la pérdida de interneuronas. Los patrones que se definieron para estas pruebas fueron las siguientes:

- Pérdida del 50 % en neuronas piramidales y 25 % en la población de interneuronas.
- Pérdida del 75 % en neuronas piramidales y 25 % en la población de interneuronas.
- Pérdida del 75 % en neuronas piramidales y 50 % en la población de interneuronas.

Los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas con los patrones de pérdida descritos anteriormente, se aprecian en las siguientes figuras:

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

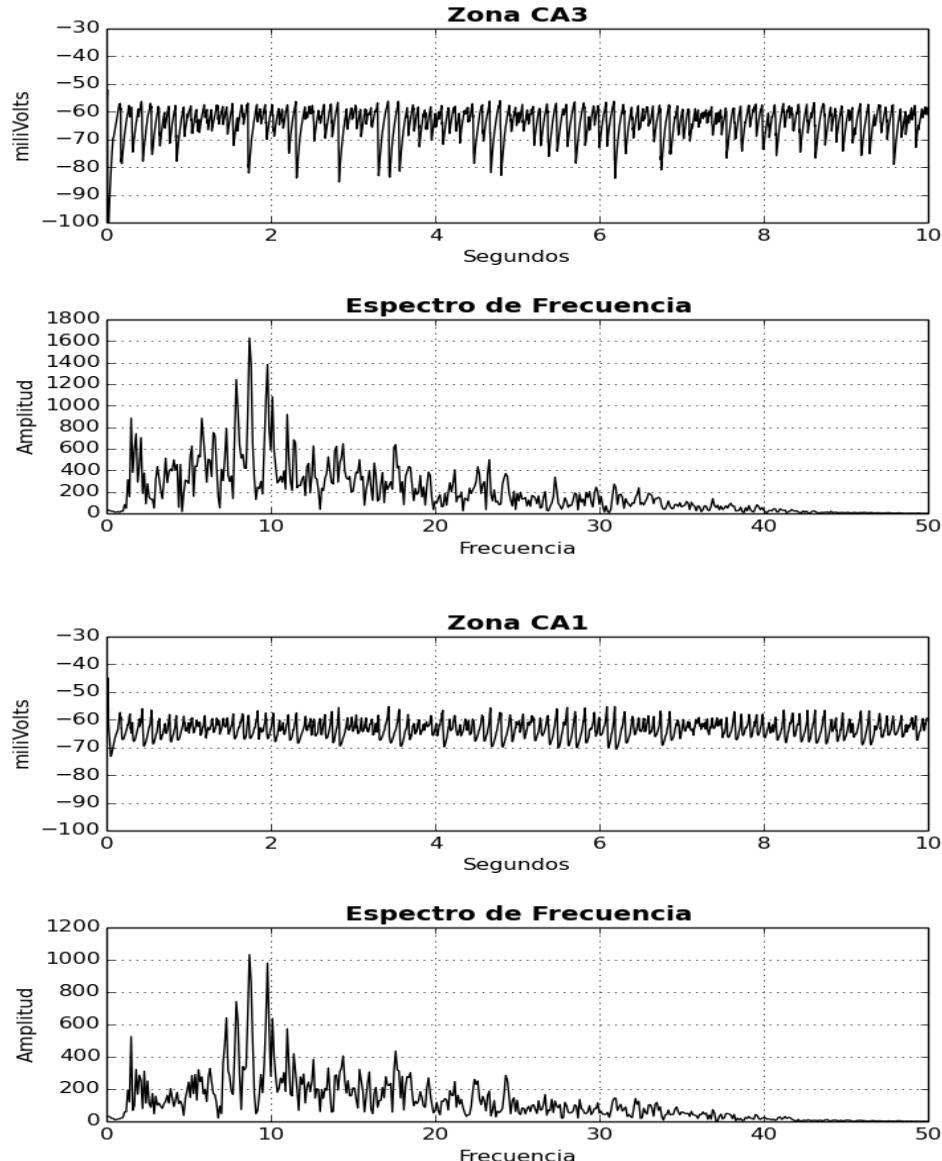


Figura 5.43: Resultados obtenidos con pérdida del 50 % en neuronas piramidales y 25 % en la población de interneuronas.

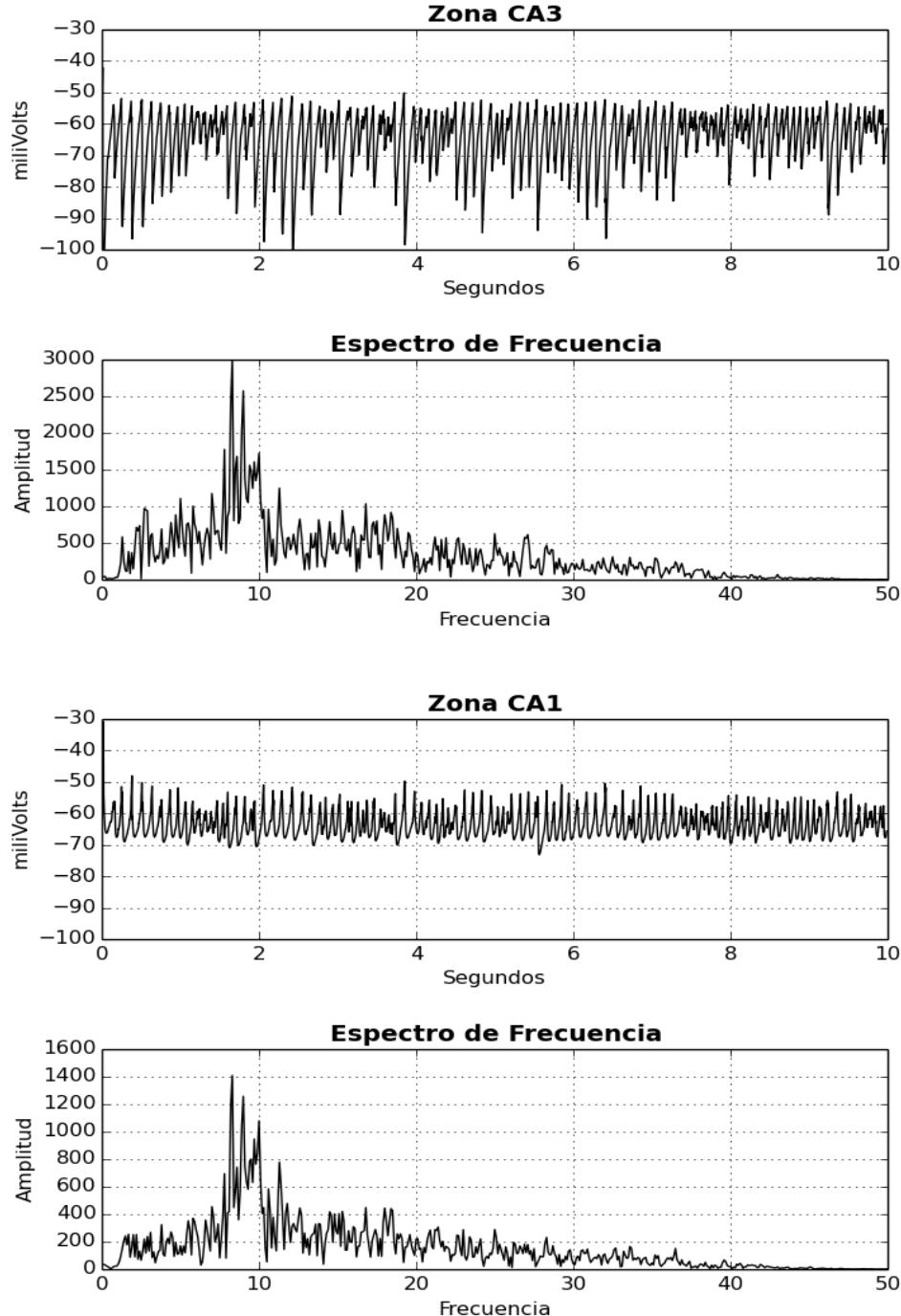


Figura 5.44: Resultados obtenidos con pérdida del 75 % en neuronas piramidales y 25 % en la población de interneuronas.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

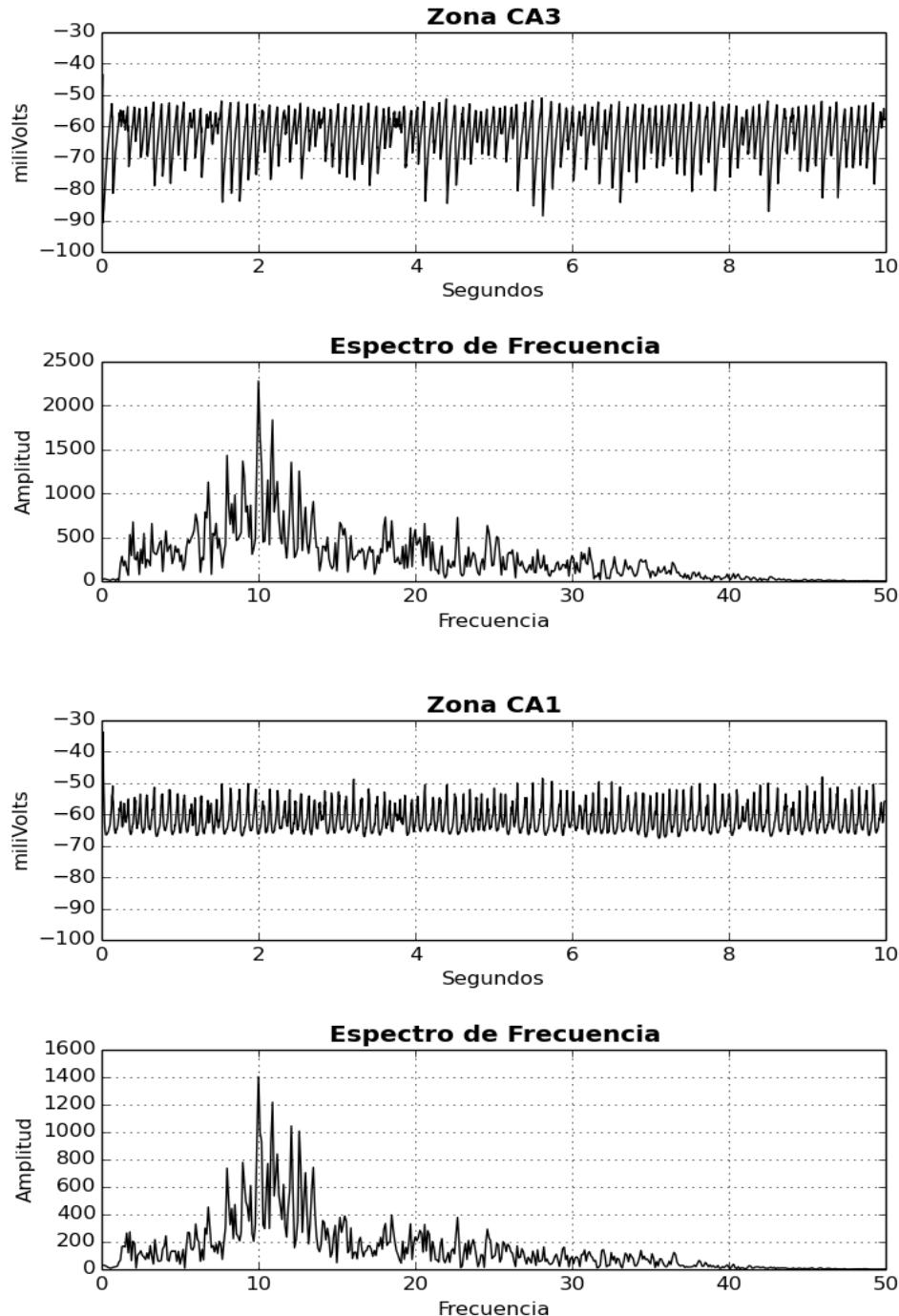


Figura 5.45: Resultados obtenidos con pérdida del 75 % en neuronas piramidales y 50 % en la población de interneuronas.

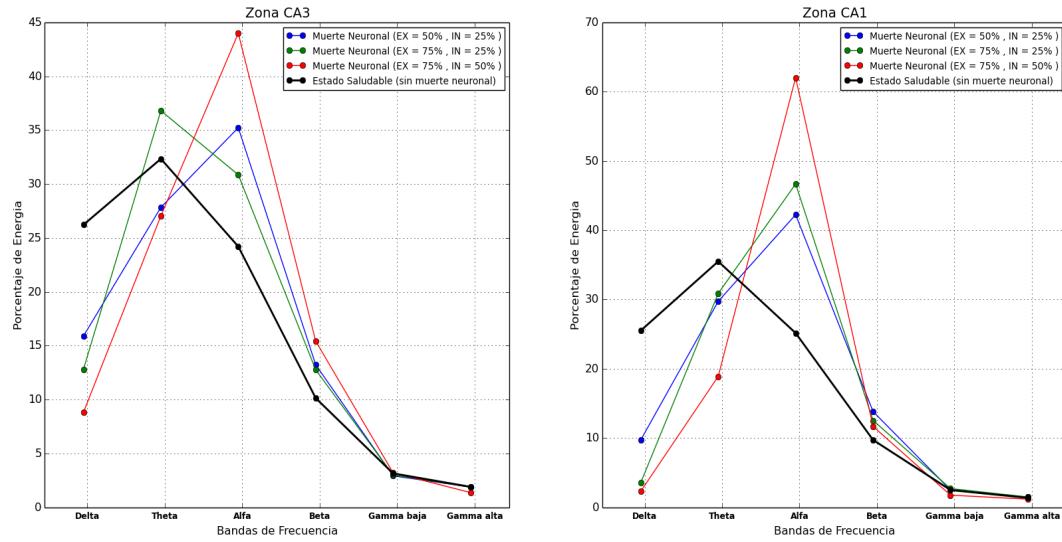


Figura 5.46: Comparación de porcentajes de energía de cada banda de frecuencias de la simulación en estado saludable y con mayor pérdida neuronal en la población de neuronas piramidales en ambas regiones.

En la figura 5.46 se muestra la comparación de los resultados de las simulaciones que fueron descritas anteriormente con los resultados de las simulaciones en estado saludable, en los tres se observa un aumento en la banda alfa y disminución en banda delta. Por otro lado, se puede notar en las figuras 5.45 y 5.44, específicamente en el espectro de frecuencias de la región CA3, un aumento en la amplitud en la banda de frecuencias alfa y la aplicación gráfica mostró un patrón de sincronización entre las neuronas.

De los experimentos realizados con un 75 % de pérdida neuronal, se observa a través de la aplicación gráfica patrones de sincronización en la activación de neuronas piramidales con mayor incidencia en la región CA1 que en la región CA3, así como perturbaciones más evidentes en amplitud y frecuencia en las señales con respecto a los resultados obtenidos en estado saludable (véase en la figura 5.47). A continuación en las siguientes figuras 5.48, 5.49, 5.50, 5.51, 5.52, 5.53 se puede observar dicho fenómeno.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS

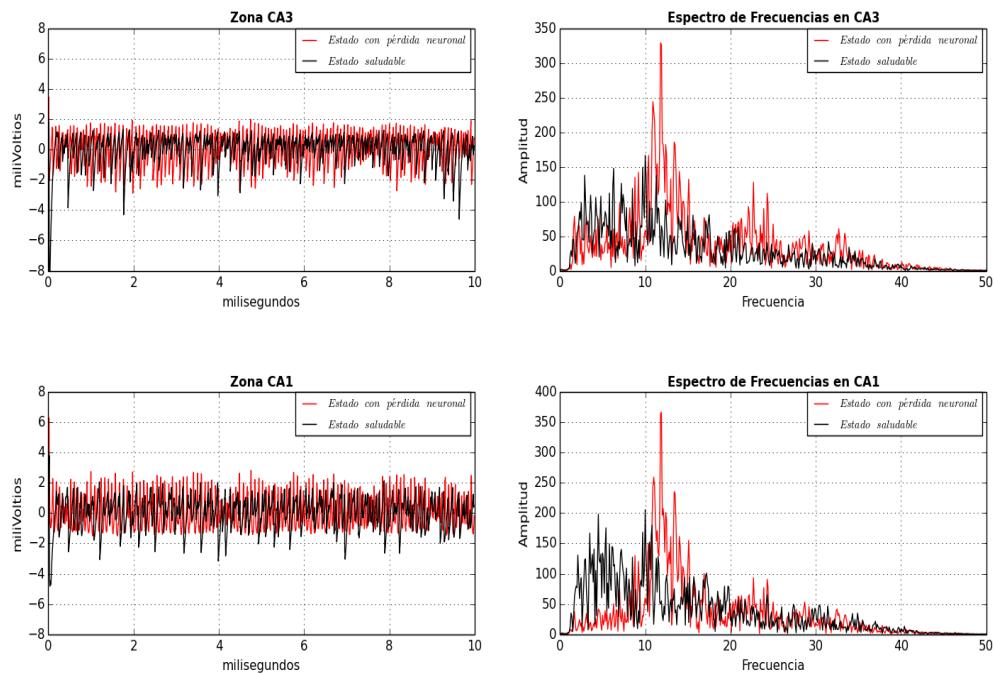


Figura 5.47: Comparación de resultados en estado saludable y con 75 % de pérdida neuronal en ambas regiones.

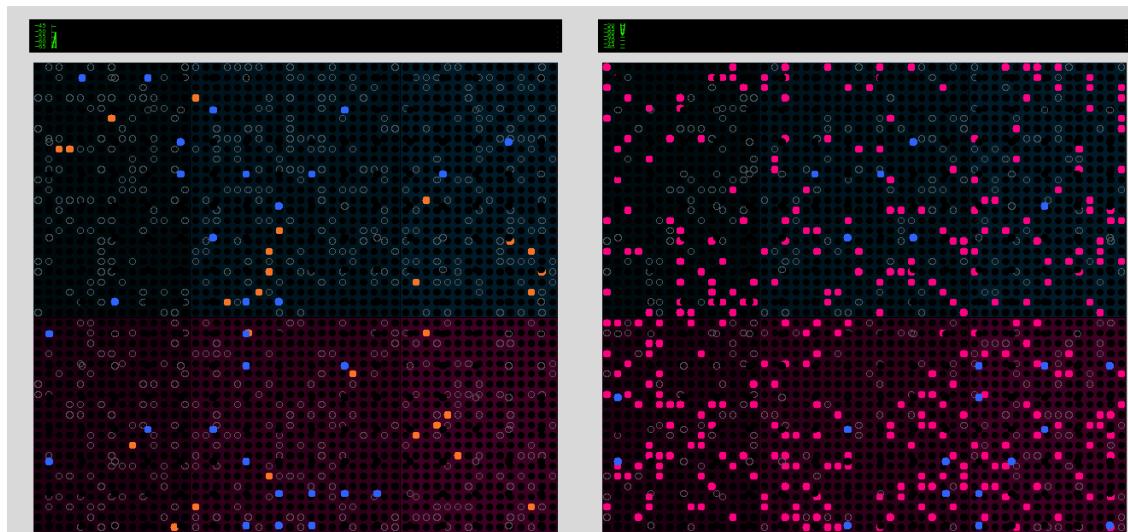


Figura 5.48: Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 10$.

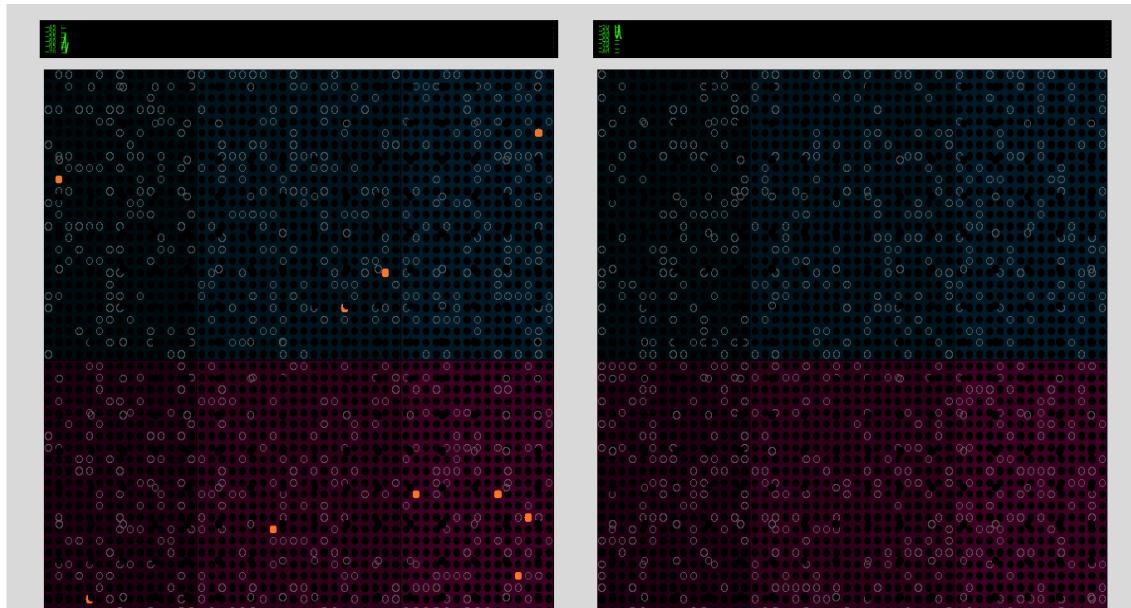


Figura 5.49: Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 13$.

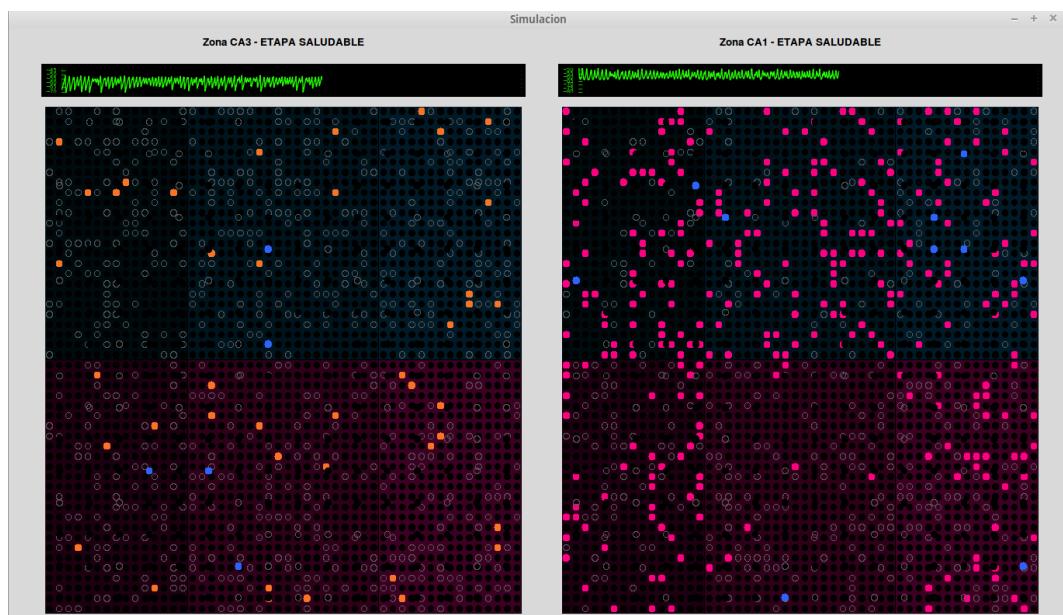


Figura 5.50: Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 1535$.

5. PRUEBAS Y RESULTADOS



Figura 5.51: Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 1537$.

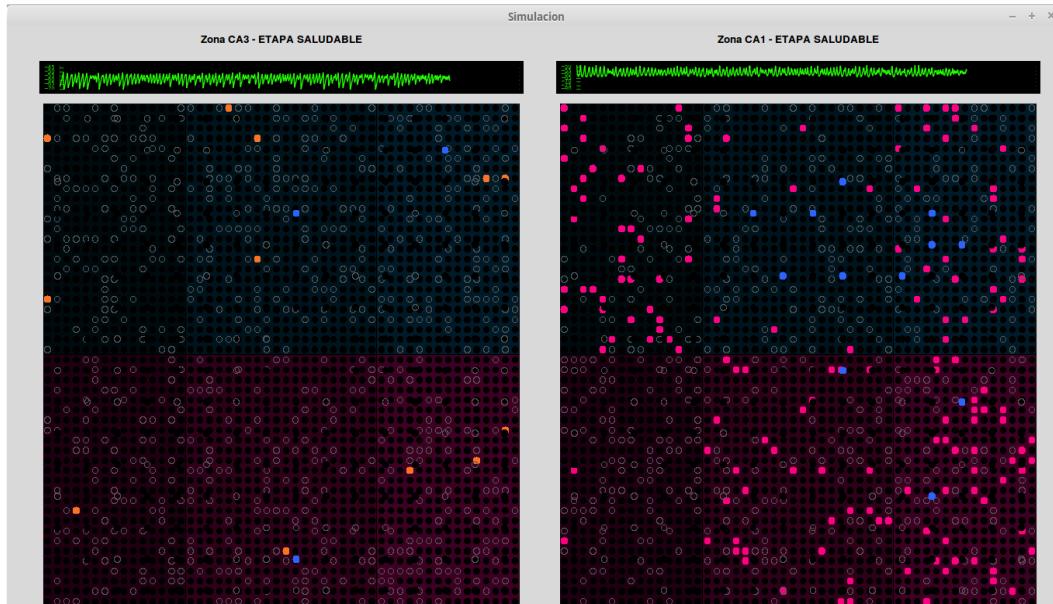


Figura 5.52: Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 2878$.

5.2 Simulación del modelo con pérdida neuronal

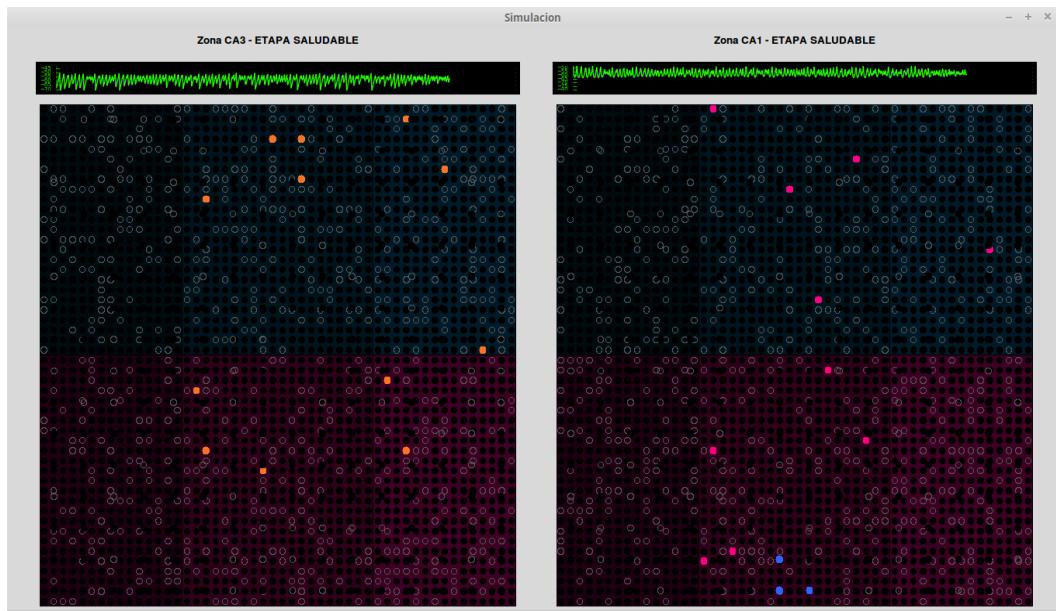


Figura 5.53: Simulación con pérdida neuronal del 75 % en ambas regiones en $t = 2881$.

Capítulo 6

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos, el análisis realizado y la comparación con datos reales que mostraron similitud en cuanto a la distribución de energía en las distintas bandas de frecuencias, los objetivos planteados en este trabajo de tesis fueron cumplidos. Se logró reproducir fenómenos de la dinámica que se presenta en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo en estado saludable y con presencia de pérdida neuronal, las cuales juegan un papel importante en la compresión y estudio de la epilepsia del lóbulo temporal.

El modelo propuesto considera funciones que capturan el comportamiento de la generación de potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios, así como la generación y el comportamiento de los potenciales de acción tomando en cuenta datos reales encontrados en la literatura. También contempla la interacción y conectividad entre las interneuronas y las neuronas piramidales que conforman a ambas regiones.

En cuanto a los resultados obtenidos de las simulaciones con diversos grados de pérdida neuronal, el modelo propuesto sugiere que en porcentajes menores o iguales al 25 % de pérdida neuronal ya sea de neuronas inhibitorias como de neuronas piramidales, no perturban el estado saludable de las regiones CA3 y CA1, ya que las simulaciones mostraron que el comportamiento de dichas regiones era similar al encontrado en estado saludable. Por otra parte, en los patrones de pérdida neuronal del 50 % y 75 %, se observaron perturbaciones en el porcentaje de energía en las bandas de frecuencias y cambios significativos en la amplitud y forma de las señales obtenidas. La aplicación gráfica mostró patrones de sincronización entre las neuronas, lo que sugiere que el modelo muestra algunos comportamientos similares a los encontrados en los experimentos basados en la administración de pilocarpina, donde se han logrado crisis epilépticas y se han encontrado en la mayoría de los casos pérdida neuronal moderada y severa en las regiones CA3 y CA1 (véase en el capítulo 3, tabla 3.4).

6.1. Logros alcanzados

- Se realizó un estudio de los siguientes temas: actividad neuronal, el comportamiento de la epilepsia del lóbulo temporal y autómatas celulares.
- Se diseñó un modelo basado en autómatas celulares que permite simular actividad neuronal, tomando en cuenta los siguientes fenómenos: potenciales de acción, potenciales postsinápticos, así como la interacción y conectividad entre tipos de neuronas (inhibitorias y excitadoras).
- Se diseñó un modelo que permite la simulación del comportamiento de las regiones CA3 y CA1 del hipocampo en un estado saludable, tomando en cuenta parámetros de datos reales que son descritos en la literatura. Brindando la opción de poder variar los parámetros asociados a la pérdida neuronal.
- Se integró e implementó en una aplicación los dos modelos previamente descritos.
- Se realizó un análisis y comparación de los resultados obtenidos de la simulación en estado saludable con datos reales de la región CA3.
- Se desarrolló una interfaz gráfica que permite observar la dinámica generada por los valores asignados a los parámetros del modelo.

6.2. Aportaciones

- Se creó una aplicación que permite la simulación de actividad neuronal a partir de parámetros y características reales que han sido observadas en las regiones CA3 y CA1 del hipocampo en estado saludable, disminuyendo el uso de datos pseudoaleatorios.
- Brindar una alternativa para el estudio de los efectos producidos por distintos patrones de pérdida neuronal en las regiones CA3 y CA1 que están asociadas a la epilepsia del lóbulo temporal.
- La aplicación está diseñada de tal forma que permite la experimentación y obtención de información a partir de los gráficos que las simulaciones generan.

6.3. Trabajo futuro

- El modelo de actividad neuronal propuesto en este trabajo solo considera una entrada de impulsos para la generación de epsps externos de un solo origen, de acuerdo a la investigación realizada, es necesario modificar la implementación del

6. CONCLUSIONES

modelo para que permita la definición de parámetros de múltiples entradas externas, ya que ciertas regiones cerebrales reciben entrada de varias zonas cercanas a éstas.

- Simulación de entradas procedentes de la corteza entorrinal a las regiones CA3 y CA1.
- Simulación de la región del giro dentado y la interacción que tiene con las regiones de CA3 y CA1 que fueron simuladas en el presente trabajo, con el objetivo de brindar una mayor aproximación de los efectos que puede producir la pérdida neuronal.
- Analizar los resultados obtenidos con otras técnicas de análisis de señales para reforzar la validez del modelo.
- Analizar y comparar las señales obtenidas de las simulaciones realizadas donde se aplicaron patrones con mayor pérdida neuronal con señales resultantes de experimentos basados en la administración de pilocarpina, con el fin de verificar si las señales producidas por las simulaciones presentan características similares a las presentadas en la epilepsia del lóbulo temporal.
- Desarrollar el modelo propuesto con programación paralela para incrementar la velocidad de ejecución de tal forma que puedan realizarse simulaciones con períodos más largos de tiempo.
- Realizar la comparación de los resultados obtenidos de las simulaciones realizadas en estado saludable de la región CA1 con datos reales.

Glosario

Acrónimos

AC	Autómata celular, pág. IX.
EEG	Electroencefalograma, pág. 32.
EH	Esclerosis del hipocampo, pág. 25.
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal, pág. 6.
epsp	Potencial postsináptico excitatorio, pág. IX.
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia, pág. 25.
IN	Interneurona, pág. 38.
ipsp	Potencial postsináptico inhibitorio, pág. X.
PA	Potencial de acción, pág. 52.
PRA	Periodo refractario absoluto, pág. 18.
PRR	Periodo refractario relativo, pág. 18.
REM	Movimiento ocular rápido, pág. 31.
TCR	Neurona talamocortical, pág. IX.

Conceptos

células gliales Células que se localizan en el sistema nervioso. Su función es asegurar el mantenimiento del equilibrio de las neuronas y producir la mielina, que aísla y protege las fibras nerviosas proporcionándole el oxígeno y los nutrientes necesarios para su funcionamiento, pág. 26.

GLOSARIO

células granulares Neuronas que se encuentran dentro de la capa granular del cerebelo, el giro dentado del hipocampo, la capa superficial del núcleo coclear y en el bulbo olfatorio, pág. 27.

canales iónicos Proteínas que atraviesan la membrana celular, permitiendo el pasaje de iones a favor de su gradiente de potencial electroquímico, pág. 16.

fibras musgosas Axón a través del cual ingresa una entrada al cerebelo proveniente de otras partes del cerebro. Provee conexión directa tanto con las células de Golgi como con las granulares, ambas en la capa granular, pág. 27.

frecuencia Magnitud que mide el número de repeticiones por unidad de tiempo de cualquier fenómeno o suceso periódico, pág. 31.

gliosis Modificación de las células del tejido nervioso por reacción ante un traumatismo, infarto cerebral, afección degenerativa o encefalitis, pág. 25.

interneuronas Neuronas que utilizan mayoritariamente el neurotransmisor GABA siendo inhibitorias. Constituyen la mayoría de las neuronas de axón local, pág. 26.

neuronas piramidales Neuronas excitadoras, utilizan glutamato como neurotransmisor y dan lugar a la mayor parte de las sinapsis excitadoras corticales, pág. 2.

Apéndice A

Anexos

A.1. Cálculos de conectividad

La conectividad o probabilidad que tiene una célula de estar conectada con otra célula, depende de la divergencia, convergencia y el tamaño de la población neuronal. La conectividad también puede ser estimada por el número de interacciones vistas en algunas mediciones de pares de células presinápticas y postsinápticas (Traub y Miles, 2008).

Llámese divergencia a el número de células postsinápticas que reciben sinapsis de una célula presináptica. En la figura A.1 se muestra una célula presináptica que hace tres sinapsis a diferentes células postsinápticas.

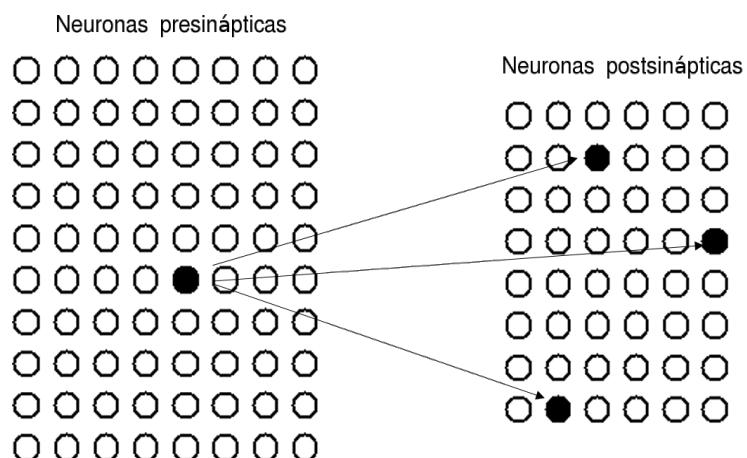


Figura A.1: Divergencia neuronal.

A. ANEXOS

La convergencia se define como el número de células presinápticas que envían una sinapsis a una determinada célula postsináptica. La figura A.2 muestra cinco células presinápticas que convergen a una célula postsináptica.

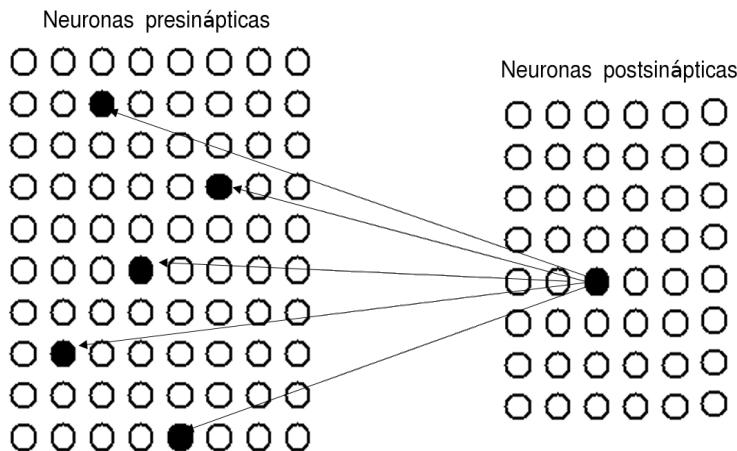


Figura A.2: Convergencia neuronal.

Dados los anteriores conceptos, para determinar la probabilidad de conectividad se aplican las siguientes cálculos:

$$\begin{aligned} \text{No. de conexiones} &= \text{No. cel. divergentes} \times \text{No. cel. presinápticas} & (1) \\ &= \text{No. cel. convergentes} \times \text{No. cel. postsinápticas} & (2) \end{aligned}$$

$$\text{No. total de conexiones} = \text{No. cel. presinápticas} \times \text{No. cel. postsinápticas} \quad (3)$$

$$\text{Conectividad} = \frac{\text{No. de conexiones}}{\text{No. total de conexiones}} \quad (4)$$

$$= \frac{\text{No. cel. divergentes}}{\text{No. cel. postsinápticas}} \quad (5)$$

$$= \frac{\text{No. cel. convergentes}}{\text{No. cel. presinápticas}} \quad (6)$$

Para una conexión E → I en CA3 en el modelo propuesto, tenemos los siguientes datos:

$$\text{No. cel. Presinápticas} = \mathcal{L}_{ex} = 50 \times 50 = 2500$$

$$\text{No. cel. postsinápticas} = \mathcal{L}_{in} = 16 \times 16 = 256$$

$$\text{Conejividad de E} \rightarrow \text{I} = 0.10$$

Para calcular el número de neuronas de tipo excitador convergentes para una neurona de tipo inhibidor, tomando la expresión (6) y despejando el No. de células convergentes, tenemos:

$$\begin{aligned}\text{No. cel. convergentes} &= \text{Conejividad} \times \text{No. cel. presinápticas} \\ &= 0.10 \times 2500 \\ &= \mathbf{250}\end{aligned}$$

Para una conexión I → E en CA3 en el modelo propuesto, tenemos los siguientes datos:

$$\text{No. cel. Presinápticas} = \mathcal{L}_{in} = 16 \times 16 = 256$$

$$\text{No. cel. postsinápticas} = \mathcal{L}_{ex} = 50 \times 50 = 2500$$

$$\text{Conejividad de I} \rightarrow \text{E} = 0.60$$

Para calcular el número de neuronas de tipo excitador divergentes para una neurona de tipo inhibidor, tomando la expresión (5) y despejando el No. de células divergentes, tenemos:

$$\begin{aligned}\text{No. cel. divergentes} &= \text{Conejividad} \times \text{No. cel. postsinápticas} \\ &= 0.60 \times 2500 \\ &= \mathbf{1500}\end{aligned}$$

Para una conexión E → I en CA1 en el modelo propuesto, tenemos los siguientes datos:

$$\text{No. cel. Presinápticas} = \mathcal{L}_{ex} = 50 \times 50 = 2500$$

$$\text{No. cel. postsinápticas} = \mathcal{L}_{in} = 16 \times 16 = 256$$

$$\text{Conejividad de E} \rightarrow \text{I} = 0.28$$

A. ANEXOS

Para calcular el número de neuronas de tipo excitador convergentes para una neurona de tipo inhibidor, tomando la expresión (6) y despejando el No. de células convergentes, tenemos:

$$\begin{aligned}\text{No. cel. convergentes} &= \text{Conecividad} \times \text{No. cel. presinápticas} \\ &= 0.28 \times 2500 \\ &= \mathbf{700}\end{aligned}$$

Para una conexión I → E en CA3 en el modelo propuesto, tenemos los siguientes datos:

$$\begin{aligned}\text{No. cel. Presinápticas} &= \mathcal{L}_{in} = 16 \times 16 = 256 \\ \text{No. cel. postsinápticas} &= \mathcal{L}_{ex} = 50 \times 50 = 2500 \\ \text{Conecividad de I} \rightarrow \text{E} &= 0.30\end{aligned}$$

Para calcular el número de neuronas de tipo excitador divergentes para una neurona de tipo inhibidor, tomando la expresión (5) y despejando el No. de células divergentes, tenemos:

$$\begin{aligned}\text{No. cel. divergentes} &= \text{Conecividad} \times \text{No. cel. postsinápticas} \\ &= 0.30 \times 2500 \\ &= \mathbf{750}\end{aligned}$$

A.2. Simulación de actividad cerebral del Tálamo

Como parte de la investigación y experimentación que se realizó en este trabajo de tesis, a continuación se presentan los resultados de la simulación realizada de actividad cerebral en la región del tálamo, en esta simulación se implementó el modelo propuesto de actividad neuronal descrito en el capítulo 4, haciendo uso de los parámetros descritos en el modelo de actividad rítmica cerebral descrito en el capítulo 3 (Silva y col., 1974).

Con el objetivo de mostrar que la simulación del modelo propuesto, dependiendo de la especificación de los parámetros de entrada, puede simular otro tipo de ritmo cerebral además de los obtenidos en las simulaciones de las regiones del hipocampo que fueron el objeto de estudio en este trabajo de tesis.

A continuación se muestran en figura A.3, la evolución de la simulación en $t=5$, $t=100$ y $t=2500$ respectivamente. Esta simulación se realizó con una frecuencia de muestreo a 250 Hz y 2500 iteraciones.

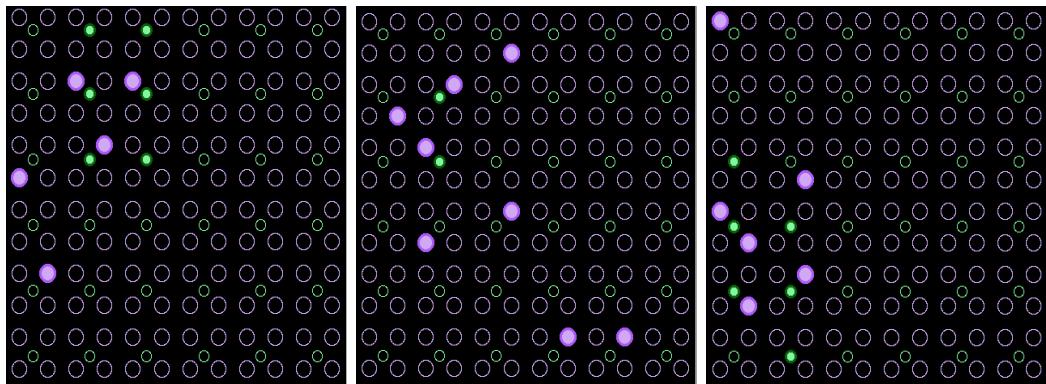


Figura A.3: Simulación de actividad cerebral del tálamo en $t = 5$, $t = 100$ y $t = 2500$.

Los resultados obtenidos de esta simulación se muestran en la siguiente figura A.4, mostrando el gráfico de los epsps y los ipsps, así como del gráfico de la señal generada del promedio de voltaje de las neuronas de tipo excitador calculados en cada iteración. En el ultimo gráfico se muestra el espectro de frecuencias de la señal obtenida.

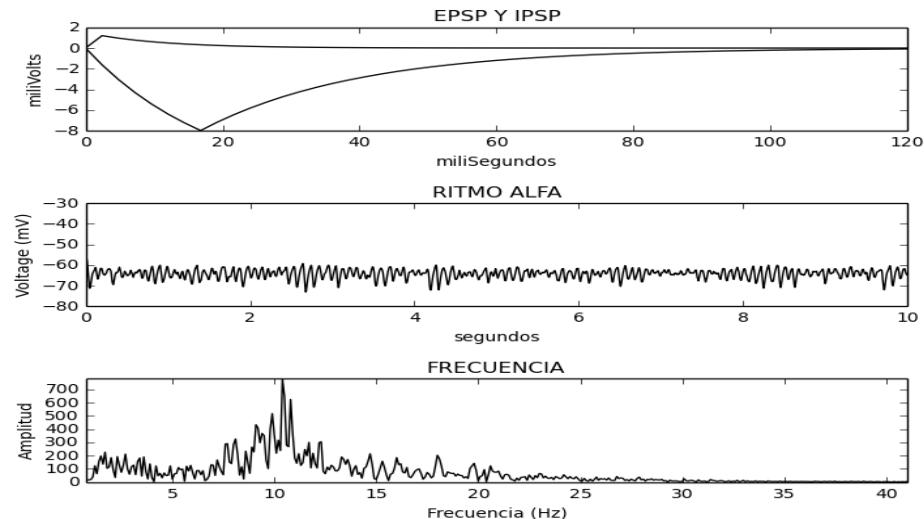


Figura A.4: Resultados de la simulación.

De la figura anterior, se puede observar en el espectro de frecuencias, que las frecuencias con más amplitud oscilan en la banda alfa (8 - 13 hz), el cual refleja una aproximación muy cercana a la que se obtuvo en los resultados del modelo de actividad rítmica cerebral.

Referencias

- [1] Andrew Adamatzky. *Game of Life Cellular Automata*. University of the West of England, 2010.
- [2] Noor Kamal Al Qazzaz y col. “Selection of Mother Wavelet Functions for Multi-Channel EEG Signal Analysis during a Working Memory Task”. En: *Sensors* 15 (2015), págs. 29015-29035.
- [3] DG Amaral y MP Witter. “The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data”. En: *Neuroscience* 31 (1989), págs. 571-591.
- [4] Varios Autores. *Browse electrophysiology matrix, tipo @ONLINE*. URL: <http://www.hippocampome.org/php/ephys.php?refreshed>.
- [5] AT Berg y col. “Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009”. En: *Epilepsia* 51 (2010), págs. 676-685.
- [6] G Buzsáki. “Two-stage model of memory trace formation: a role for “noisy” brain states”. En: *Neurosci* 31 (1989), 551–570.
- [7] G Buzsáki y col. “Cross frequency phase-phase coupling between theta and gamma oscillations in the hippocampus”. En: *The Journal of Neuroscience* 32 (2012), págs. 423-435.
- [8] Ramón y Cajal. *Histologie du système nerveux de l'homme des vertébrés*. Paris :Maloine, 1911.

REFERENCIAS

- [9] SR. Cajal. “El nuevo concepto de la histología de los centros nerviosos”. En: *Rev. Ciencias Méd.* 18 (1892), págs. 457-476.
- [10] HF Chau y col. “Classifying Rational Densities Using Two One-Dimensional Cellular Automata”. En: *Physical Review E* 57.2 (1999), págs. 1367-1369.
- [11] J Chen y col. “Expression analysis of metabotropic glutamate receptors I and III in mouse strains with different susceptibility to experimental temporal lobe epilepsy”. En: *Neurosci Lett* 375 (2005), 192–199.
- [12] James Crutchfield, Melanie Mitchell y Rajarshi Das. *The Evolutionary Design of Collective Computation in Cellular Automata*. 1998.
- [13] Eugenio Martín Cuenca. *Fundamentos de Fisiología*. Thomson editores, 2006.
- [14] Giulia Curia y col. “The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy”. En: *Journal of Neuroscience Methods* 172 (2008), 143–157.
- [15] JH. De Lanerolle y col. “A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobeepilepsy: evidence for distinctive patient subcategories”. En: *Epilepsia* (2003), págs. 677-687.
- [16] V ECampanille y J Moschini. “Epilepsia del Lóbulo Temporal con Esclerosis Mesial Temporal”. En: *Rev. Neurológica Argentina* 29 (2004), págs. 30-41.
- [17] J. Engel. “Introduction to temporal lobe epilepsy”. En: *Epilepsy Res* 26 (1996), págs. 141-50.
- [18] Programa prioritario de Epilepsia. “Lineamientos para el tratamiento de la epilepsia”. En: *Academia Mexicana de Neurología, OMS, CAMELICE* (2001).
- [19] Rafael Espericueta. *Cellular Automata Dynamics*. 1997.
- [20] Juan Pedro Espinosa. “Propuestas actuales de clasificación de las epilepsias y Síndromes epilépticos”. En: *Révista Mexicana de Neurociencia* 2(5) (2001), págs. 273-279.
- [21] TF Freund y G Buzsaki. “Interneurons of the hippocampus”. En: *Hippocampus* 6 (1996), págs. 347-470.

REFERENCIAS

- [22] Antonia Garcia-Mufioz, Luis Barrio y Washington Bufio. “Membrane potential oscillations in CA1 hippocampal pyramidal neurons in vitro: intrinsic rhythms and fluctuations entrained by sinusoidal injected current”. En: *Experimental Brain Research* 97 (1993), págs. 325-333.
- [23] M. Gardner. “The fantastic combinations of John Conway’s new solitaire game life”. En: *Scientific American* (1970), 120–123.
- [24] Shepherd Gordon y Sten Grillner. *Handbook of Brain Microcircuits*. Oxford University Press, 2010.
- [25] A. Grossmann y J. Morlet. “Decomposition of Hardy Functions into Square Integrable Wavelets of Constant Shape”. En: *IAM J. Math. Anal.* 15 (1984), 723–736.
- [26] Arthur C. Guyton y John E. Hall. *Tratado de fisiología médica*. Elsevier España, S.L., 2011.
- [27] J.L. Hellier y col. “Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low-dose systemic treatment with kainate: assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy.” En: *Epilepsy Res.* 31 (1998), págs. 73-84.
- [28] Andrew Ilachinski. *Cellular Automata A Discrete Universe*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2001.
- [29] Paul Johns y Maria Thom. “Epilepsy and Hippocampal Sclerosis: Cause or Effect?” En: *Advances in clinical neuroscience rehabilitation* 8 (2008).
- [30] EG Jones. “History of Cortical Cytology”. En: *Cerebral Cortex* (1984), págs. 1-28.
- [31] A. Kanner y M. Campos. “Epilepsia del lóbulo temporal”. En: *Epilepsias diagnóstico y tratamiento* (2004), págs. 252-268.
- [32] Jean-Claude Lacaille y A. Philip Schwartzkroinl. “Stratum Lacunosum-Moleculare Interneurons of Hippocampal Region. I. Intracellular Response Characteristics, Synaptic Responses, and Morphology”. En: *The Journal of Neuroscience* 8 (1988), págs. 1400-I410.

REFERENCIAS

- [33] J.P Leite, N. Garcia-Cairasco y Cavalheiro E.A. “New insights from the use of pilocarpine and kainate models”. En: *Epilepsy Research* 50 (2002), págs. 93-103.
- [34] De No. Lorente. “Architectonics and structure of the cerebral cortex”. En: *Fulton JF. Physiology of the Nervous System* (1938), págs. 291-330.
- [35] E. N. Lorenz. *A La esencia del caos*. Debate, Pensamiento, Barcelona, 1995.
- [36] Estela López y Hugo Solís. “Epilepsia del lóbulo temporal y las neuronas hipocampales”. En: *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* 55 (2012), 143–157.
- [37] E. Magiorkinis, K. Sidiropoulou y A. Diamantis. “Epilepsy during the middle ages, the renaissance and the enlightenment”. En: *Journal of Neurology* 257 (2010), 691–698.
- [38] E. Magiorkinis, K. Sidiropoulou y A. Diamantis. “Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity”. En: *Epilepsy and Behavior* 17 (2010), 103–108.
- [39] Emmanouil Magiorkinis y col. “Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years”. En: *Epilepsy Research and Treatment Volume* (2014).
- [40] Paolo Mazzarello. “A unifying concept: the history of cell theory”. En: *Nature Cell Biology* (1999), E13–E15.
- [41] JO McNamara. “The neurobiological basis of epilepsy”. En: *Trends Neurosci* (1992), págs. 357-9.
- [42] Richard Miles y K. S. Wong. “Excitatory synaptic interactions between CA3 neurones in the guinea-pig hippocampus”. En: *Journal of Physiology* 373 (1986), págs. 397-418.
- [43] Richard Miles y col. “Recurrent synapses and circuits in the CA3 region of the hippocampus: an associative network”. En: *Frontiers in Cellular Neuroscience* 7 (2014).
- [44] Kenji Mizuseki y col. “Activity Dynamics and Behavioral Correlates of CA3 and CA1 Hippocampal Pyramidal Neurons”. En: *Hippocampus* 22 (2012), 1659–1680.

REFERENCIAS

- [45] John von Neumann. *A Theory of Self-reproducing Automata (edited and completed by A. W. Burks)*. University of Illinois Press, 1966.
- [46] R. Paniagua y col. *Citología e histología vegetal y animal*. McGraw-Hill Interamericana de España, 2002.
- [47] Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) Buró para la Epilepsia (IBE) Organización Panamericana de la Salud Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud (OMS). “Informe sobre la Epilepsia en Latinoamerica”. En: (2008).
- [48] Saeid Sanei y J.A. Chambers. *EEG Signal Processing*. John Wiley Sons Ltd, 2007.
- [49] R. Schmitz. “Random processes and transformations”. En: *Use of chaotic dynamical systems in cryptography* (2001), pág. 228.
- [50] Erika Scholl y col. “Neuronal degeneration is observed in multiple regions outside the hippocampus after lithium pilocarpine-induced status epilepticus in the immature rat”. En: *Neuroscience* 252 (2013), 45–59.
- [51] Krzysztof Sendrowski y Wojciech Sobaniec. “Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy”. En: *Pharmacological Reports* 65 (2013), págs. 555-565.
- [52] Smith BN. Shibley H. “Pilocarpine-induced status epilepticus results in mossy fiber sprouting and spontaneous seizures in C57BL/6 and CD-1 mice”. En: *Epilepsy Res* 49 (2002), 109–129.
- [53] F.H. Lopes da Silva y col. “Model of brain rhythmic activity the alpha-rhythm of the thalamus”. En: *Kybernetik* 15 (1974), págs. 27-37.
- [54] LR Squire, Stark CEL y Clark RE. “The medial temporal lobe”. En: *Annual Review of Neuroscience* 27 (2004), págs. 279-306.
- [55] JOHAN F. STORM. “Action potential repolarization and a fast after-hyperpolarization in rat hippocampal pyramidal cells”. En: *Journal of Physiology* 385 (1987), págs. 733-759.

REFERENCIAS

- [56] Miao-Kun Sun. “Theta Rhythm of Hippocampal CA1 Neuron Activity: Gating by GABAergic Synaptic Depolarization”. En: *Journal of Neurophysiology* (2001).
- [57] William Tatum, Peter Kaplan y Pierre Jallon. *Epilepsy to A Z a Concise Encyclopedia*. Demos Medical, 2000.
- [58] M. Thom. “Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review”. En: *Neuropathology and Applied Neurobiology* 40 (2014), 520–543.
- [59] Alex M. Thomson. “CA1 pyramidal to basket and bistratified cell EPSPs: dual intracellular recordings in rat hippocampal slices”. En: *Journal of Physiology* 507 (1998), 201— 217.
- [60] Shanbao Tong y Nitish V. Thakor. *Quantitative EEG Analysis Methods and Clinical Applications*. ARTECH HOUSE, 2009.
- [61] Roger Traub y Richard Miles. *Neuronal Networks of the Hippocampus*. Cambridge University Press, 2008.
- [62] Vassilios Tsoutsouras y col. “Simulation of healthy and epileptiform brain activity using cellular automata”. En: *International Journal of Bifurcation and Chaos* 22 (2012), 5–28.
- [63] W.A. Turski y col. “Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study”. En: *Behav. Brain Res* 9 (1983), págs. 315-335.
- [64] S Ulam. “Random processes and transformations”. En: *Proc. Int. Congr. Math.* 2 (1952), págs. 264-275.
- [65] Nathaniel Urban, Darrell Henze y German Barrionuevo. “Revisiting the Role of the Hippocampal Mossy Fiber Synapse”. En: *HIPPOCAMPUS* 11 (2001), 408–417.
- [66] L Velísek. Ed. por Schwartzkroin PA Moshe SL Pitkänen A. Elsevier Academic Press, 2006. Cap. Models of Chemically Induced Acute Seizures, págs. 127-152.

REFERENCIAS

- [67] HG Wieser. “Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis”. En: *Epilepsia* (2004), págs. 695-714.
- [68] W. Lytton William. “Computer modeling of Epilepsy”. En: *Nat Rev Neurosci.* 9 (2008), 626–637.
- [69] MR Winawer y col. “Acute and chronic responses to the convulsant pilocarpine in DBA/2J and A/J mice.” En: *Neuroscience* 149 (2007), 465–75.
- [70] Menno P. Witter. “Intrinsic and extrinsic wiring of CA3: Indications for connectional heterogeneity”. En: *Learning Memory* 14 (2007), 705–713.
- [71] Stephen Wolfram. “Statistical mechanics of cellular automata”. En: *Reviews of Modern Physics* (1983), págs. 601-644.
- [72] Cecilia Zavala y María López. “Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo”. En: *ENEUROBIOLOGÍA* 2 (2011).