



Coordinación de la Licenciatura en Neurociencias
Prácticas Profesionales I - Sexto semestre



REPORTE DE PRÁCTICAS PROFESIONALES I

Nombre y correo electrónico de el/la alumno (a):

Samantha Vazquez Zuloeta Samyvazq30@gmail.com

Nombre y correo electrónico del tutor:

Dr. Enrique Hernández Lemus ehernandez@inmegen.gob.mx

Adscripción del tutor:

Facultad de Medicina

Título del proyecto: **Modelos probabilísticos gráficos de la actividad en el núcleo accumbens en procesos de toma de decisión**

Resumen

La función cerebral se puede modelar a distintos niveles; uno de ellos es el estudiado por la neurociencia cognitiva, que intenta modelar el procesamiento de información cerebral mediante el uso de algoritmos (Kriegeskorte y Golan, 2019); lo que implica el uso de redes neuronales, partiendo de la teoría que postula que el cerebro se comporta como un sistema complejo (Barabási y Pósfai, 2016). Para modelar estas redes, se hace uso de los modelos probabilísticos gráficos, entre los cuales se encuentran la red Bayesiana y los campos de Markov (Cardozo y Arguello, 2011), siendo este último, de suma importancia para el modelado de procesos aleatorios. Este tipo de red se clasifica como red probabilística (Hernández et al., 2018) y es frecuentemente utilizada para modelar sistemas complejos multicapa, su construcción se basa en el cálculo de Información mutua (IM), pues lo que se espera es que se evalúen las interacciones existentes directas e indirectas del sistema (Hernández y Siqueiros, 2013). Una ventaja del uso de redes para el estudio de sistemas complejos, es que a pesar del gran número de aplicaciones que tienen, todas se rigen por los mismos principios matemáticos, lo que implica el uso de las reglas establecidas por la teoría de grafos para su estudio (Barabási y Pósfai, 2016).

En el proceso de toma de decisión (TD) está implicada una red formada por estructuras pertenecientes a la corteza prefrontal (CPF) y a estructuras subcorticales, entre las que se encuentra el núcleo accumbens (NAcc); núcleo (Ramírez y Savage., 2007) que forma parte del circuito de recompensa, por lo que se considera una estructura central que participa en el proceso de toma de decisión asociado a una recompensa (Broche et al., 2016), debido a que recibe entradas tanto de CPF como del hipocampo y del área tegmental ventral (VTA) (Haber y Knutson., 2010). Está demostrado que se activa durante la anticipación de la recompensa, y que su actividad aumenta a

medida que hay mayor incertidumbre (Haber y Knutson., 2010; Breiter et al., 2001). En este trabajo se estudian las conexiones neuronales dentro del NAcc a través de la construcción de una red neuronal hecha con registros electrofisiológicos previos que fueron tomados en ratones durante una tarea de toma de decisión asociada a recompensa.

Introducción/ Antecedentes

Para estudiar la dinámica de las interacciones neuronales es posible modelar el procesamiento de la información a través de las neuronas utilizando algoritmos. (Kriegeskorte y Golan, 2019). Es decir, construyendo una red neuronal artificial utilizando como base, datos tomados de la red real que se quiere modelar. Actualmente, se construyen redes que involucran tareas complejas para explicar los patrones biológicos de actividad cerebral y el rendimiento conductual, pues se espera que estos métodos ayuden a explicar la dinámica de los cerebros biológicos (Kriegeskorte, 2015).

Los modelos probabilísticos gráficos (PGM), son utilizados para modelar redes neuronales debido a que representan un espacio probabilístico multidimensional, permiten inferir la interacción probabilística entre nodos, así como la probabilidad conjunta (Blasco y Cerquides, 2015), y son adecuados para manejar situaciones que implican incertidumbre (Castillo et al., 1998). La red bayesiana y el campo aleatorio de Markov, son los dos tipos principales de PGM, ambas redes describen las complejas relaciones de los elementos con naturaleza probabilística y no lineal (Cardozo y Arguello, 2011), además, presentan las interacciones de los elementos como un todo y tratan el problema del ruido de datos (IBM Corporation, 2016).

La característica principal de una red bayesiana es que es un grafo dirigido acíclico (Blasco y Cerquides, 2015), por otro lado, el campo de Markov, es una red no dirigida cuyo algoritmo de redes neuronales artificiales comúnmente utilizado en problemas de clasificación y reconocimiento de patrones (Zeinali et al., 2017) que reconocen la naturaleza multidimensional de los sistemas complejos y cuya estructura jerárquica ha dado lugar al desarrollo de enfoques probabilísticos para la inferencia de redes grandes suele utilizarse para analizar el comportamiento de procesos estocásticos. Considera que la probabilidad de que algo suceda depende de los eventos pasados (Sánchez, 2016), esto se ve representado por la propiedad de las cadenas de Markov, donde, lo que la cadena experimenta en un momento $t + 1$ solamente depende de lo acontecido en el momento t y no en el momento $t - 1$; este teorema se conoce por el nombre de desigualdad en el procesamiento de datos (DPI) (Hernández-Lemus y Siqueiros-García, 2013). Para poder determinar cuáles son las variables que interactúan directamente se utiliza el cálculo de información mutua (IM).

La IM es una herramienta utilizada para inferir interacciones de red (enlaces) a partir de medidas de correlación entre nodos, pues permite descubrir y evaluar interacciones directas e indirectas entre variables (Hernández-Lemus y Siqueiros-García, 2013). Formalmente la IM de dos variables aleatorias discretas X e Y se puede definir como:

$$I(X; Y) = \sum_{y \in Y} \sum_{x \in X} p(x, y) \log \left(\frac{p(x, y)}{p(x) p(y)} \right)$$

Dado el teorema DPI, tenemos que la información mutua IM entre t y $t + 1$ será mayor o igual que la IM entre $t + 1$ y $t - 1$ (Hernández-Lemus y Siqueiros-García, 2013). De esta forma se facilita la predicción y estimación de eventos en largos periodos de tiempo (Sánchez, 2016).

El algoritmo DPI también es útil en el problema de la evaluación de estructuras de redes complejas, ya que elimina aquellas dependencias estadísticas que podrían ser de naturaleza indirecta.

Por lo anterior, el cálculo de IM se puede utilizar para la construcción de redes probabilísticas; siendo parte de la clase de campos aleatorios de Markov (Hernández et al., 2018). La estructura y evolución de estas redes se encuentran determinadas por un conjunto común de leyes y principios matemáticos, conocidos como teoría de grafos. Un grafo es la representación matemática de un sistema, donde los objetos son llamados vértices o nodos, y los enlaces corresponden a las interacciones directas entre los nodos (Barabási y Pósfai, 2016). Las estructuras más comunes utilizadas para almacenar grafos son las matrices de adyacencia y las listas; una lista es la representación de un grafo mediante una serie de puntos conectados por líneas. Mientras que la matriz de adyacencia es una matriz cuadrada de tamaño M , dado por el número de vértices de la red; está compuesta por unos y ceros, representando con el número 1 las conexiones entre nodos (neuronas), que pueden inferirse mediante el cálculo de IM (Blasco y Cerquides, 2015).

Para estudiar al cerebro viéndolo como un sistema complejo, se requiere un mapeo de las conexiones neuronales del mismo, sin embargo, dada la complejidad y tamaño de este sistema, es necesario estudiarlo por partes para ir formando dicha red.

La toma de decisiones (TD), puede definirse como la selección de una alternativa dentro de un rango de opciones existentes considerando los posibles resultados y consecuencias de las selecciones realizadas (Broche et al., 2016). La base neural fundamental de este proceso está constituida por la corteza prefrontal (CPF), sin embargo, es asistido por regiones subcorticales; entre las que se encuentran estructuras que forman parte del circuito de recompensa (amígdala basolateral (BLA), corteza orbitofrontal (OFC) y núcleo accumbens (NA)) (Ramírez y Savage., 2007), y que influyen en el comportamiento dirigido a objetivos, ejerciendo una fuerte influencia en el procesamiento emocional (Broche et al., 2016).

La recompensa es un componente central que impulsa el aprendizaje basado en incentivos, las respuestas adecuadas a los estímulos y el desarrollo de comportamientos dirigidos a objetivos (Broche et al., 2016), por lo que es importante comprender cómo las diferentes regiones del cerebro en este circuito trabajan juntas para evaluar los estímulos ambientales y transformar esa información en acciones (Broche et al., 2016).

La amígdala desempeña un papel fundamental en la decodificación emocional de los estímulos ambientales través de su interacción con el estriado ventral (EV), estructura que se encuentra formada por el núcleo accumbens (NAcc) y el bulbo olfatorio, esta comunicación, permite las interacciones estímulo-recompensa (Baxter et al., 2002; Murray, 2007; Ramírez y Savage., 2007) y, debido a que el NAcc también recibe entradas de la corteza prefrontal medial y el hipocampo, en conjunto con VTA son considerados como estructuras clave que median las respuestas conductuales en función de la recompensa (Haber y Knutson., 2010), es decir, que funcionan como interfaz, transmitiendo información motivacional relevante que provoca que se pongan en marcha las acciones motoras necesarias para lograr la satisfacción o recompensa proyectada. Las lesiones en el NAcc sugieren que la disfunción de este núcleo afecta la capacidad de elegir el curso de acción apropiado sobre la base del valor de la recompensa (Haber y Knutson., 2010). La recompensa, por lo tanto, no funciona de forma aislada, sino que sus vías interactúan con los circuitos que median la función cognitiva para afectar la planificación motora. Además, la anticipación de recompensas inciertas aumenta la activación de NAcc (Breiter et al., 2001). La recompensa anticipada puede variar en muchas dimensiones, incluida la magnitud, la probabilidad, la incertidumbre, la demora y el esfuerzo (Haber y Knutson., 2010). Registros de electrodos de profundidad de pacientes epilépticos han demostrado que la actividad de NAcc aumenta proporcionalmente a la magnitud de la recompensa anticipada (Cooper JC y Knutson B, 2008). La

probabilidad de que ocurra una recompensa anticipada se puede relacionar con la incertidumbre, ya que los rangos moderados de probabilidad pueden implicar la máxima incertidumbre sobre un resultado. Durante la anticipación de la recompensa, se ha informado que la activación de (EV) rastrea la incertidumbre y la probabilidad. (Cooper y Knutson, 2008)

Planteamiento del problema

Debido a que la recompensa es un elemento relevante que promueve el aprendizaje basado en incentivos y a que el NAcc es una estructura central en el circuito de recompensa, en este trabajo se busca comprender las conexiones que tienen las neuronas del NAcc al realizar una tarea de toma de decisión. Se hará uso de la teoría de grafos para formar y estudiar una red neuronal obtenida a partir de registros neuronales del NAcc de ratones tomados mientras realizaban una tarea de toma de decisión, asociada a una recompensa.

Objetivo general

Formar redes neuronales artificiales simulando neuronas del núcleo accumbens, a partir de los registros electrofisiológicos obtenidos en la tarea de toma de decisión en ratones.

Objetivos específicos

- Obtener matrices de adyacencia, utilizando cálculos de información mutua
- Obtener el gráfico de las redes neuronales, tomando como base los datos obtenidos en la matriz de adyacencia.

Hipótesis

El modelo gráfico de las redes neuronales artificiales capturará la actividad del NAcc con relación a la recompensa en la tarea de toma de decisión.

Materiales y métodos

Materiales

- Se utilizó un dataset que contiene 9 archivos. Cada archivo tiene registros de la actividad de 1527 neuronas del núcleo accumbens que fueron obtenidos en ratones durante una tarea de toma de decisión. Los 9 archivos se encuentran divididos en 3 grupos de 3 archivos.
- En cada grupo de archivos se encuentra un archivo que tiene el promedio en intervalos de tiempo de la actividad de todas las neuronas registradas, otro archivo tiene los registros de los ensayos en los que el ratón fue recompensado y un tercer archivo contiene registros de los ensayos en donde el ratón no fue recompensado.
- El primer grupo de archivos tiene en cuenta los 50 ensayos de la tarea, el segundo grupo de archivos tiene registros de los primeros 25 ensayos, el último grupo de archivos tiene registros de los últimos 25 ensayos.
- Para el análisis de datos se utilizaron los lenguajes de programación R y Python (*RStudio Team., 2020*), (*Python., 2021*).

- Para la visualización de las redes, se utilizó la plataforma de Cytoscape (Shanon et al., 2003).

Metodología

- Con los datos de cada archivo, se obtuvo la información mutua de todos los pares posibles de neuronas registradas. Con esos datos se tomaron en cuenta los cuantiles 99.9, 99, 95, 90, 80 y 75; representando la distribución de dependencias estadísticas entre las neuronas (por ejemplo, el percentil 99.9 contiene al 0.1% superior de pares de neuronas con los mayores valores de información mutua).
- Con cada cuantil, se formó una matriz y su correspondiente lista de adyacencia, que posteriormente fue utilizada para su representación gráfica. Recordemos que, en el presente contexto, el grafo representa un campo aleatorio de Markov con la estructura de dependencias estadísticas que constituye la distribución de probabilidad conjunta de la actividad de estas neuronas en conjunto.
- Una vez obtenida la representación gráfica correspondiente a cada archivo y a cada cuantil, se tomó solo a las neuronas del cuantil 90 para el análisis de las redes dado que este umbral resultó ser el óptimo para la interpretación de la actividad neuronal.
- Para la formación de cada red se consideró un T-SNE elaborado previamente para la clasificación de los grupos neuronales asociados a un evento en particular de la tarea. Para los registros pertenecientes a todos los ensayos y a los ensayos tardíos se clasificó a las neuronas en 10 grupos; mientras que para los ensayos tempranos fueron clasificadas en 7 grupos. A cada grupo neuronal se le asignó un color distinto dentro de la red. Además, se le asignó un tamaño distinto a todos los nodos correspondiente al número de conexiones (grado) de cada nodo considerando que los nodos más pequeños tendrán solo una conexión y que a medida que aumenta el grado de los nodos también aumenta su tamaño. Los nodos que no presentan ninguna conexión en el cuantil 90 fueron descartados. Los colores y el grosor de las conexiones representadas por líneas fueron asignados según el valor de IM asociado a cada conexión en una escala de color que va de amarillo a azul; el color amarillo y las líneas más delgadas corresponden al mínimo valor de IM, mientras que el color azul y las líneas más gruesas corresponden al mayor valor de IM; en este caso los valores de IM van en un rango de 0 a 3 bits.

Resultados

A continuación, se presenta un mapa de calor de las 9 matrices de información mutua, con su correspondiente distribución de probabilidad

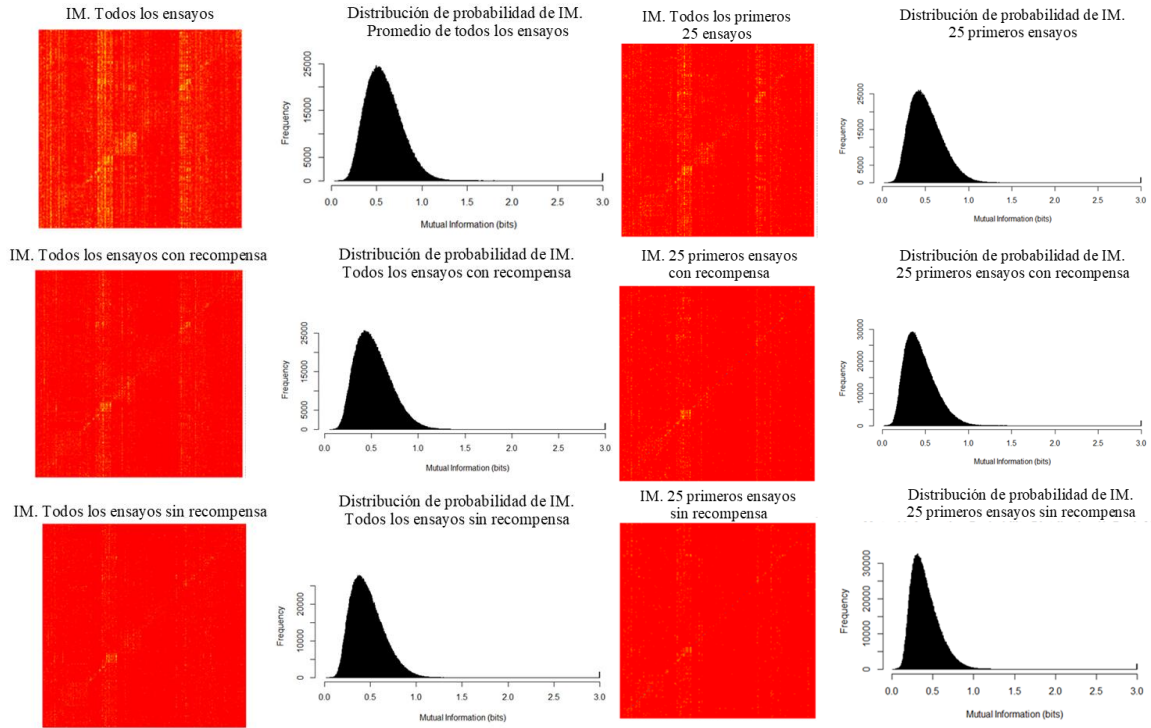


Figura 1. Todos los ensayos

Figura 2. Ensayos tempranos

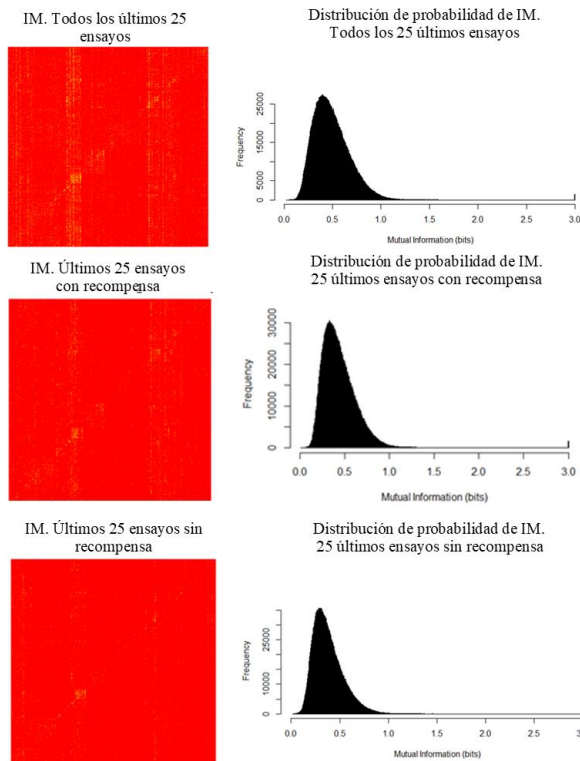


Figura 3. Ensayos tardíos

Figuras 1, 2 y 3: Heatmaps de la información mutua con su correspondiente distribución de probabilidad de todos los ensayos (50), los 25 primeros ensayos y los últimos 25 ensayos, en condiciones donde los ratones recibieron y no recibieron recompensa.

Las distribuciones de probabilidad muestran que la información mutua se encuentra predominantemente en un rango de 0 a 1.5 aproximadamente.

Por otro lado, los mapas de calor presentan en tonos amarillos las conexiones en las que la información mutua es mayor.

Redes neuronales correspondientes a cada matriz de adyacencia:

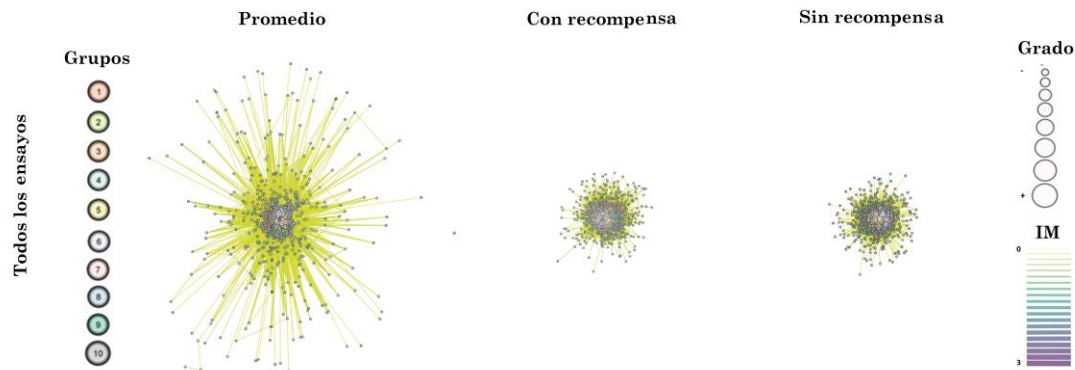


Figura 4: Redes de todos los ensayos. Número de neuronas en cada red; Promedio: 1365, Con recompensa: 1333, Sin recompensa: 1324.

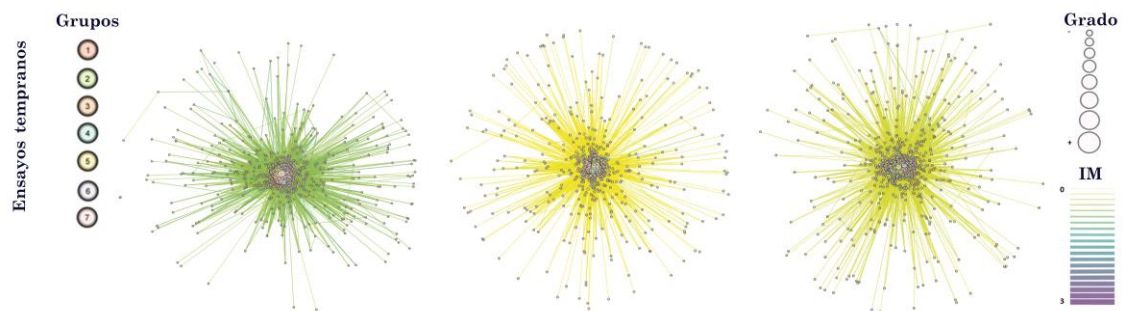


Figura 5: Redes de ensayos tempranos. Número de neuronas en cada red; Promedio: 1324, Con recompensa: 1319, Sin recompensa: 1302.

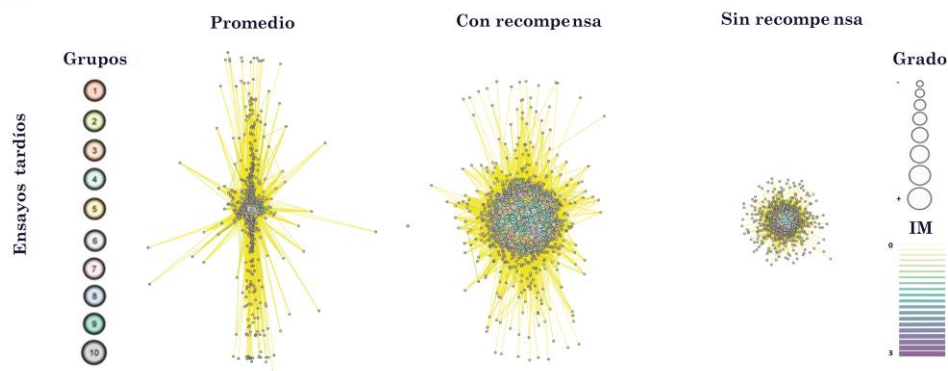


Figura 6: Redes de ensayos tardíos. Número de neuronas en cada red; Promedio: 1337, Con recompensa: 1299, Sin recompensa: 1352

Figuras 4, 5 y 6: Redes de todos los ensayos, ensayos tempranos y ensayos tardíos; se presentan 3 redes en cada figura correspondientes a las condiciones donde los ratones recibieron recompensa y en las que no recibieron recompensa, así como el promedio de esas dos condiciones. En las 3 figuras se presentan distintos tamaños de nodos correspondientes a su grado; siendo los de menor tamaño los que presentan un grado, se observa un incremento gradual del tamaño de los nodos correspondiente al grado. Se presenta una escala gradual de información mutua que indica tanto en el grosor como en el color de línea la información mutua de cada conexión; escala de 0 a 3. En las figuras 4 y 6 los nodos se encuentran clasificados en 10 grupos. En la figura 5 se presentan los nodos clasificados en 7 grupos.

En la figura 4 se aprecia que la distribución de la red que involucra a todos los ensayos contiene más nodos en la periferia; en las otras dos redes los nodos se encuentran acumulados en el centro.

En la figura 5, las 3 redes muestran una distribución parecida; sin embargo, es evidente que la red que involucra a todos los ensayos tiene en sus conexiones mayor Información Mutua que las otras dos redes, a su vez la red que involucra a los ensayos en donde no se presentó recompensa tiene mayor IM que la red en la que si se les dio recompensa a los ratones.

La distribución de la red promedio de la figura 6 también muestra más nodos en la periferia alejados del centro, su distribución es similar a la de la red en donde si se presentó recompensa, con la diferencia de que en esta última hay mayor cantidad de nodos con muchas conexiones en el centro; en la red en la que no hubo recompensa los nodos se distribuyen en el centro de la red.

Red	Promedio de grado	Promedio IM
Todos los ensayos	169.70	0.97
Todos los ensayos con recompensa	173.77	0.89
Todos los ensayos sin recompensa	174.95	0.82
Ensayos tempranos	174.95	0.89
Ensayos tempranos con recompensa	175.62	0.80
Ensayos tempranos sin recompensa	177.91	0.74
Ensayos tardíos	173.25	0.85
Ensayos tardíos con recompensa	358.65	0.78
Ensayos tardíos sin recompensa	171.33	0.70

Tabla 1. Se presenta el promedio de grado y de Información Mutua de las 9 redes.

Discusión

Al comparar las redes obtenidas en los ensayos tempranos y en los ensayos tardíos, es evidente que la distribución de los nodos en los ensayos tempranos es más amplia que en los ensayos tardíos; una posible explicación de este fenómeno es que en los ensayos tempranos el sujeto está aprendiendo a realizar la tarea, por lo que la actividad neuronal no tiene aún un patrón establecido, sin embargo, en los ensayos tardíos la actividad neuronal ya está mejor asociada a momentos específicos durante la realización de la tarea, por lo que las neuronas presentan un mecanismo de actividad previamente establecido en el aprendizaje mediante la reorganización de la estructura, y función de las conexiones neuronales (Puderbaugh & Emmady., 2020).

De la misma manera, la Información Mutua en las redes de ensayos tempranos es mayor que en las redes de ensayos tardíos; lo que se puede explicar bajo el mismo principio; se puede asumir que en los ensayos tardíos cada neurona ya se encuentra asociada a una tarea y se optimiza la actividad de toda la red (Hennig et al., 2021).

Por otro lado, se observó que el promedio del grado de la red formada en los últimos 25 ensayos, donde el ratón recibió recompensa, fue de 358. 65, esto es relevante dado que el promedio de grado de las demás redes oscila en un rango de 169 a 177; por lo que el hecho de que el promedio de esta red sea considerablemente mayor al de las demás redes es relevante y consistente con la idea de que la actividad neuronal del NAcc aumenta considerablemente con la incertidumbre de la recompensa anticipada (Breiter et al., 2001); en este caso en los ensayos tardíos el ratón ya sabe realizar la tarea, y puede predecir de manera más certera si recibirá o no la recompensa cuando los ensayos son fáciles, pero en los ensayos donde la probabilidad de recompensa es media la incertidumbre aumenta (Cooper JC y Knutson B, 2008), por lo que es de esperar que la actividad neuronal aumente, en este caso lo que aumentó fueron las conexiones entre neuronas.

Conclusiones

El proceso de toma de decisión asociado a la actividad neuronal del NAcc que fue modelado aquí, confirma que la incertidumbre en la recompensa anticipada aumenta la actividad neuronal del NAcc, así como los mecanismos de optimización neuronal después del aprendizaje. La construcción de redes neuronales artificiales basadas en un sistema complejo real es un método útil para el análisis de sistemas complejos de manera simplificada, en este caso sirvió para dilucidar la organización de la red del NAcc. Esto puede aplicarse también a otras estructuras relacionadas con el aprendizaje o el circuito de recompensa, así como para el estudio de distintos procesos cognitivos asociados a estructuras cerebrales específicas.

Referencias

Barabási, A. L. B., & Pósfai, M. P. (2016). Network Science. Cambridge University press. <http://networksciencebook.com/chapter/1#scientific-impact>

Baxter, M., Murray, E. The amygdala and reward. Nat Rev Neurosci 3, 563–573 (2002). <https://doi.org/10.1038/nrn875>

Blasco, G. B. J., & Cerquides, J. C. B. (Eds.). (2015, enero). MODELOS GRÁFICOS PROBABILÍSTICOS EN SISTEMAS DISTRIBUIDOS. Universidad de Barcelona. <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/65252/2/memoria.pdf>

Bolbolian, M. B. G. (2020). Relationship Between Kendall's tau Correlation and Mutual Information. Revista Colombiana de Estadística, 43(1), 3–20. <https://doi.org/10.15446/rce.v43n1.78054>

Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. Neuron. 2001 May;30(2):619-39. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00303-8. PMID: 11395019.

Broche, J. B. P., Herrera, L. F. H. J., & Martínez, E. O. M. (2016). Bases neurales de la toma de decisiones. Neurología, 31(5), 319–325. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.001>.

Cardozo, E. F. C. O., & Arguello, H. A. F. (2011). APRENDIZAJE ESTRUCTURAL DE REDES BAYESIANAS: UN ENFOQUE BASADO EN PUNTAJE Y BÚSQUEDA. Ciencia e Ingeniería Neogranadina, 21(1), 29–50. <http://www.scielo.org.co/pdf/cein/v21n1/v21n1a03.pdf>

Castillo, E. C., Gutiérrez, J. M. G., & Hadi, A. S. H. (1998). Sistemas Expertos y Modelos de Redes Probabilísticas. Academia Española de Ingeniería.

Cohen MX, Axmacher N, Lenartz D, Elger CE, Sturm V, Schlaepfer TE. Neuroelectric signatures of reward learning and decision-making in the human nucleus accumbens. Neuropsychopharmacology. 2009 Jun;34(7):1649-58. doi: 10.1038/npp.2008.222. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19092783.

Cooper JC, Knutson B (2008). Valence and salience contribute to nucleus accumbens activation. *Neuroimage* 39: 538–547.

Haber, S., Knutson, B. The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacol* 35, 4–26 (2010). <https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>

Hennig JA, Oby ER, Losey DM, Batista AP, Yu BM, Chase SM. How learning unfolds in the brain: toward an optimization view. *Neuron*. 2021 Dec 1;109(23):3720–3735. doi: 10.1016/j.neuron.2021.09.005. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34648749; PMCID: PMC8639641.

Hernández-Lemus, E., Siqueiros-García, J.M. Information theoretical methods for complex network structure reconstruction. *Complex Adapt Syst Model* 1, 8 (2013). <https://doi.org/10.1186/2194-3206-1-8>

Hernández, E. H. L., Espinal, J. E. E., & Anda, G. A. J. (2018). Probabilistic Multilayer Networks. *physics.soc-ph*, 2. <https://arxiv.org/pdf/1808.07857.pdf>

IBM Corporation. (2016). Nodo Red bayesiana. Watson Studio Desktop. Recuperado 5 de febrero de 2022, de <https://www.ibm.com/docs/es/wsd?topic=modeling-bayes-net-node>

Kriegeskorte, N. K., & Golan, T. G. (2019). Neural network models and deep learning. *Current Biology*, 29(7), R231–R236. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.02.034>.

Kriegeskorte, N. K. (2015). Deep Neural Networks: A New Framework for Modeling Biological Vision and Brain Information Processing. *Cambridge University*, 1(1), 417–446. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-082114-035447>

Miramontes, & J. L. G. S. Gutiérrez (Eds.), *Perspectivas en las teorías de sistemas* (primera ed., Vol. 2, pp. 83–92). Siglo ventuno editores. https://books.google.com.mx/books?id=X09HhZQpIOQC&printsec=frontcover&dq=inauthor:%22Santiago+Ram%C3%ADrez%22&hl=en&ei=HbBTTstOcTj0QGFvcjmBQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

Murray EA. The amygdala, reward and emotion. *Trends Cogn Sci*. 2007 Nov;11(11):489–97. doi: 10.1016/j.tics.2007.08.013. Epub 2007 Nov 7. PMID: 17988930.

Python (2021). Python software foundation URL. <https://www.python.org/>

Puderbaugh M, Emmady PD. Neuroplasticity. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32491743.

Ramírez, S. R. (1999). Los sistemas complejos como instrumentos de conocimiento y transformación del mundo. En G. C. Cocho, C. T. A. Torres, J. T. N. Torres, G. D. Duval, P. M. Miramontes, O. M.

Ramirez, D. R., & Savage, L. M. (2007). Differential involvement of the basolateral amygdala, orbitofrontal cortex, and nucleus accumbens core in the acquisition and use of reward expectancies. *Behavioral neuroscience*, 121(5), 896–906. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.5.896>

RStudio Team (2020). *RStudio: Integrated Development for R*. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>.

Sánchez, J. S. G. (2016, 5 agosto). Cadena de Markov. <https://economipedia.com/definiciones/cadena-de-markov.html>. Recuperado 5 de febrero de 2022, de <https://economipedia.com/definiciones/cadena-de-markov.html>

Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, Amin N, Schwikowski B, Ideker T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res.* 2003 Nov;13(11):2498-504. doi: 10.1101/gr.1239303. PMID: 14597658; PMCID: PMC403769.

Zeinali, Yasha y Story, Brett A. 'Red neuronal probabilística competitiva'. 1 de enero de 2017: 105 – 118.