

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, INGENIERÍA Y  
AGRIMENSURA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN

# Sobre el Papel de la Acetilcolina en la Memoria Operativa

TESINA DE GRADO PRESENTADA

AL

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN  
EN CUMPLIMIENTO PARCIAL DE LOS REQUERIMIENTOS  
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE  
LICENCIADO EN CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN

Autor

**Enrique Carlos Arnoldo Hansen**

**Directores:**

Dr. Gustavo Deco

Sr. Guido Macchi

ROSARIO, ARGENTINA  
12 DE NOVIEMBRE DE 2010



## Resumen

La necesidad de comprender los mecanismos de la memoria y el aprendizaje se torna más apremiante a medida que aumenta la expectativa de vida humana. Asimismo, el incremento en la expectativa de vida acarrea numerosos problemas de salud. El envejecimiento humano produce una aguda declinación en habilidades tales como la codificación de memorias, el mantenimiento y manipulación de ítems por un breve período de tiempo (i.e., memoria operativa), y el rápido procesamiento de información. Un gran número de investigaciones fisiológicas han demostrado que ciertas sustancias químicas conocidas como neuromoduladores tienen un efecto importante en el cerebro humano. Uno de estos neuromoduladores, la acetilcolina, se considera que está involucrada tanto en el proceso de aprendizaje como en el de recordar. Estudiamos cómo diferentes concentraciones de acetilcolina, la aplicación de antagonistas muscarínicos y nicotínicos afectan la actividad persistente de neuronas piramidales en la corteza prefrontal. Para ello utilizamos un modelo de red recurrente de memoria operativa de objetos desarrollada por Brunel y Wang; Sin embargo, agregamos a dicho modelo un mecanismo de adaptación de frecuencia. En primer lugar analizamos la estabilidad de la red realizando manipulaciones individuales de cada parámetro. Luego simulamos una alta concentración de acetilcolina, el bloqueo de los receptores nicotínicos y el bloqueo de los receptores muscarínicos. Para cada simulación realizamos 320 ensayos. Dado que no realizamos investigaciones clínicas o experimentales específicas, no pudimos contrastar los resultados obtenidos con datos clínicos propios. Nuestros descubrimientos principales son que los parámetros más importantes para la estabilidad de la actividad persistente de la red son las conexiones inhibitorias recurrentes y la conductancia hiperpolarizante posterior. Además, la actividad persistente de la red decae cuando la magnitud de tanto las conexiones inhibitorias recurrentes como de la conductancia hiperpolarizante es incrementada.

Palabras claves: acetilcolina, neuromodulación, modelos de red, modelo de red autoasociativa, actividad espontánea, actividad persistente



# RECONOCIMIENTOS

Deseo agradecer la dirección y el apoyo del Dr. Gustavo Deco y el Sr. Guido Macchi, sin los cuales esta tesina no se hubiese emprendido. Quiero expresar además mi gratitud al Dr. Adolfo Trumper por su explicación de los conceptos básicos de la teoría de campo medio, y al Dr. Ernesto Kofman por su explicación de los métodos de Runge Kutta. Estoy extremadamente agradecido a las personas del Instituto de Física de Rosario (IFIR) por permitirme usar el cluster para las simulaciones y al Dr. Pablo Granitto por el soporte técnico brindado. Finalmente, mi sincero agradecimiento a la Sra. Laura Irene McMillan por su asistencia en la edición de este documento.



# Índice general

Índice de figuras	ix
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. LA NEURONA</b>	<b>3</b>
2.1. La estructura de una neurona . . . . .	3
2.2. Propiedades eléctricas de las neuronas . . . . .	4
2.2.1. Resistencia intracelular . . . . .	6
2.2.2. Capacitancia y resistencia de la membrana . . . . .	6
2.2.3. Equilibrio y potencial de inversión. Potencial de Nernst . . . . .	7
2.3. Sinapsis . . . . .	8
2.4. Neurotransmisores y Neuromoduladores . . . . .	10
2.4.1. Efectos presinápticos . . . . .	11
2.4.2. Efectos postsinápticos . . . . .	12
2.5. Modelos . . . . .	13
2.6. Modelos de compartimento único . . . . .	13
2.6.1. Modelos de integración y disparo . . . . .	14
<b>3. REDES NEURONALES</b>	<b>17</b>
3.1. Introducción . . . . .	17
3.2. Arquitectura . . . . .	19
3.3. Aprendizaje . . . . .	21
3.4. Rememoración . . . . .	21
3.5. Análisis de la operación de las redes autoasociativas . . . . .	22
<b>4. MÉTODOS</b>	<b>27</b>
4.1. La simulación . . . . .	27
4.2. El módulo cortical . . . . .	28
4.3. Neuronas . . . . .	29
4.4. Corrientes . . . . .	29
<b>5. LA ORGANIZACIÓN DE LA SIMULACIÓN</b>	<b>33</b>
5.1. Determinación de los parámetros . . . . .	33
5.2. Manipulación individual de los parámetros de la red . . . . .	34
5.2.1. Manipulación individual de $g_{AHP}$ . . . . .	34
5.2.2. Manipulación individual de $\lambda$ . . . . .	34
5.2.3. Manipulación individual de $w_+$ . . . . .	34

5.2.4.	Manipulación individual de $w_{inh}$ . . . . .	34
5.3.	Simulación de los efectos de la acetilcolina en la memoria operativa	35
5.3.1.	Una alta concentración de acetilcolina . . . . .	35
5.3.2.	El bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos . . . .	35
5.3.3.	El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos . . .	35
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>37</b>
6.1.	Manipulación de los parámetros de la red . . . . .	37
6.1.1.	Manipulación de $g_{AHP}$ . . . . .	37
6.1.2.	Manipulación individual de $\lambda$ . . . . .	37
6.1.3.	Manipulación individual de $w_+$ . . . . .	37
6.1.4.	Manipulación de $w_{inh}$ . . . . .	37
6.2.	Simulación de los efectos de la acetilcolina sobre la memoria operativa . . . . .	49
6.2.1.	Una alta concentración de acetilcolina . . . . .	49
6.2.2.	El bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos . . . .	49
6.2.3.	El bloque de los receptores colinérgicos muscarínicos . . . . .	49
<b>7.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>51</b>
7.1.	Manipulación individual de los parámetros de la red . . . . .	51
7.1.1.	Manipulación individual de $g_{AHP}$ . . . . .	51
7.1.2.	Manipulación individual de $\lambda$ . . . . .	51
7.1.3.	Manipulación individual de $w_+$ . . . . .	51
7.1.4.	Manipulación individual de $w_{inh}$ . . . . .	52
7.2.	Simulación del los efectos de la acetilcolina en la memoria operativa	52
7.2.1.	Una alta concentración de acetilcolina . . . . .	52
7.2.2.	El bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos . . . .	53
7.2.3.	El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos . . . . .	54
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>57</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>61</b>

# Índice de figuras

3.1. Actividad dilatoria de las neuronas de la corteza prefrontal de un primate. <i>Fuente:</i> Funahashi, Bruce and Goldman-Rakic, J. Neurophysiol., 1989. . . . .	18
3.2. La arquitectura de una red neuronal autoasociativa. <i>Fuente:</i> Rolls, Loh, Deco, Winterer. 2008. p. 2. . . . .	20
3.3. Espacio de estado de una red con tres atractores. <i>Fuente:</i> Hertz, Krogh, Palmer. 1991. p.13 . . . . .	23
4.1. El modelo de la red cortical. <i>Fuente:</i> Adaptado de Brunel and Wang 2003 p. 67 . . . . .	28
6.1. Manipulación del valor de $g_{ahp}$ , con valores fijos de $\lambda = 0,45$ , $w_+ = 2,1$ y $w_{inh} = 1$ . . . . .	38
6.2. Manipulación del valor del tálamo con valores fijos de $w_+ = 2,1$ , $w_{inh} = 1$ y $g_{ahp} = 0,015$ . . . . .	38
6.3. Manipulación del valor de $w_+$ con valores fijos de $\lambda = 0,45$ , $w_{inh} = 1$ y $g_{AHP} = 0,015$ . . . . .	39
6.4. Manipulación de $w_{inh}$ , con valores fijos de $\lambda = 0,45$ , $w_+ = 2,1$ y $g_{ahp} = 0,015$ . . . . .	39
6.5. Variación del tálamo y $w_{inh}$ . . . . .	40
6.6. Variación del tálamo y $w_+$ . . . . .	41
6.7. Estabilidad del atractor durante niveles alto, normal y bajo de acetilcolina . . . . .	42
6.8. Variación del tálamo y $g_{ahp}$ . . . . .	43
6.9. Estabilidad del atractor durante el bloqueo de los receptores nicotínicos y durante niveles normales de acetilcolina . . . . .	44
6.10. Variación de $w_{inh}$ y $g_{ahp}$ . . . . .	45
6.11. Variación de $w_+$ y $g_{ahp}$ . . . . .	46
6.12. Variación de $w_+$ y $w_{inh}$ . . . . .	47
6.13. Estabilidad del atractor durante el bloqueo de los receptores muscarínicos y durante niveles normales de acetilcolina . . . . .	48



# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN

El aprendizaje y la memoria son quizás los mecanismos más importantes que permiten a los seres humanos comprender el mundo. Podemos definir el aprendizaje como el proceso por el cual se adquiere conocimiento del mundo y memoria como el proceso que codifica, guarda y, posteriormente, recupera dicho conocimiento [17, p. 1227]. Los investigadores consideran que la memoria humana es un sistema que consiste de tres partes distintas. En primer lugar, la *memoria a corto plazo* almacena información durante períodos de segundos a minutos. Después, la *memoria operativa*, un tipo especial de memoria a corto plazo, almacena y manipula información a efecto de guiar acciones futuras. Finalmente, la *memoria a largo plazo* almacena información durante períodos de horas a años [17] [7] [3].

La necesidad de comprender los mecanismos de la memoria y el aprendizaje aumenta a medida que la expectativa de vida humana se incrementa. En años recientes la expectativa de vida humana se ha incrementado notablemente. Al principio del siglo XX, el promedio de la vida humana era de 31 años. Durante los años '50 la expectativa de vida aumentó a 48 años. En el 2005, el promedio de la expectativa de vida alcanzó 65,6 años. Cabe destacar que actualmente en países tales como Japón, Islandia y Suecia, el promedio de la expectativa de vida al nacer es más de 80 años. Más aún, se estima que en el año 2030, la expectativa de vida de la mujer en países del primer mundo será de 85 años. Este aumento en la expectativa de vida del ser humano acarrea numerosos problemas de salud. Por ejemplo, a medida que la población de ancianos aumenta, también lo hace el número de personas con demencia, un síndrome caracterizado por problemas de memoria como una disminución de las capacidades cognitivas [17, p. 1149]. La causa más común de demencia en los ancianos es la enfermedad de Alzheimer. Este desorden cerebral afecta al 7% de la población de más de 65 años y se estima que afecta al 40% de la población de más de 80 años. Claramente, la enfermedad de Alzheimer se ha transformado en uno de los mayores problemas de salud relacionados con la edad en el mundo.

Al igual que cualquier otro sistema biológico, hay un número de alteraciones en el cerebro humano que están asociadas con el envejecimiento. Por ejemplo, hay una reducción en la secreción de numerosas enzimas que sintetizan sustancias que son vitales para la comunicación neuronal. Una de esas sustancias conocida como acetilcolina es considerada como crucial tanto para los procesos de aprendizaje como el de recordar. La acetilcolina, cuando está involucrada

en la comunicación entre dos neuronas se considera como un neurotransmisor. Cuando la acetilcolina regula la actividad de poblaciones de neuronas del sistema nervioso central, se considera como un neuromodulador.

Numerosas investigaciones se han realizado en los últimos años sobre la importancia de los neuromoduladores en la memoria. Por ejemplo, datos clínicos indican que una pérdida significativa de receptores nicotínicos altamente afines a la acetilcolina afectan al procesamiento de la memoria en pacientes con la enfermedad de Alzheimer [32]. Más aún, la aplicación de parches de nicotina pueden inicialmente mejorar la tasa de aprendizaje y atención en pacientes que sufren Alzheimer [32] [23] [12].

A fin de estudiar los efectos de los neuromoduladores sobre el cerebro, los científicos utilizan técnicas *in vivo* e *in vitro* tanto para los niveles celulares como moleculares. Actualmente, los mecanismos biofísicos responsables de la generación de la actividad neuronal son bien conocidos. Este hecho nos permite diseñar modelos neuronales. Estos modelos pueden ser extremadamente detallados, involucrando miles de ecuaciones diferenciales acopladas o simples ecuaciones útiles para estudiar enormes redes interconectadas. Dichas redes proveen una estructura teórica en la cual el papel de los neuromoduladores en la memoria puede ser analizado.

Estamos interesados en cómo la acetilcolina afecta la memoria operativa. Utilizamos un modelo de memoria operativa de objetos diseñado por Brunel y Wang [6] para simular tres casos diferentes:

- una alta concentración de acetilcolina,
- el bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos, y
- el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos.

También comparamos los resultados de nuestras simulaciones con datos fisiológicos de Giacomo and Hasselmo [12] y Hasselmo [13].

## Capítulo 2

# LA NEURONA

En este capítulo brindamos información biológica acerca de las neuronas. Comenzamos el capítulo con una descripción de la estructura de la neurona, seguido de una breve discusión de las propiedades eléctricas de las neuronas. En la sección 2.3 discutimos la sinápsis, y a lo largo de las siguientes secciones introducimos los conceptos básicos acerca de las sustancias químicas involucradas en la comunicación neuronal. Luego discutimos diferentes modelos de neuronas antes de concentrarnos en los modelos de integración y disparo. El objetivo de este capítulo es brindar al lector un conocimiento básico de las neuronas y el modelo que utilizamos en esta tesina.

### 2.1. La estructura de una neurona

La neurona (célula nerviosa) es la unidad básica de procesamiento de información del sistema nervioso; constituye tanto la unidad estructural y funcional del tejido nervioso. Una neurona tiene cuatro regiones distintas: el cuerpo celular (también llamado el *soma*), las dendritas, el axón y las terminales presinápticas. A pesar de que la figura del soma depende del tipo de neurona, éste siempre contiene un núcleo y el material hereditario el cual dirige las operaciones de la célula. Varias pequeñas estructuras que se ramifican desde el soma en una forma similar a árboles son conocidas como *dendritas*. Las dendritas reciben información proveniente de otras neuronas o receptores sensoriales sobre la superficie de su membrana o en pequeñas proyecciones de esta membrana llamadas espinas dendríticas. El *axón*, un largo y tubular apéndice del soma, conduce los impulsos fuera del cuerpo celular. Las terminales hinchadas del axón son denominadas *terminales presinápticas*. Estas terminales transmiten información de una neurona a otra.

Aunque las neuronas comparten muchas características internas, el número y forma de los procesos que surgen del cuerpo celular difieren enormemente. Las neuronas pueden ser clasificadas como unipolares, bipolares o multipolares de acuerdo con la forma de la neurona.

Las *células unipolares* tienen una única protuberancia, con diferentes segmentos que sirven como superficies receptoras o terminales de transmisión. Estas células son características del sistema nervioso de los invertebrados. Neuronas con ninguna o una sola protuberancia, sin embargo, se encuentran también en

el tejido embrional de los vertebrados.

Las *neuronas bipolares* tienen dos protuberancias especializadas: la dendrita, la cual recibe información de otras neuronas, y el axón, que transmite información a otras células. Las neuronas bipolares se encuentran en áreas específicas del cuerpo tal como el ganglio del VIII nervio craneal, la retina, y el epitelio olfatorio.

Las *neuronas multipolares* son el tipo más común de neuronas. Tienen un axón y dos o más dendritas. Las neuronas multipolares pueden clasificarse como neuronas Golgi I o Golgi II. Las *neuronas Golgi I* son células multipolares cuyos axones se proyectan mucho más allá de su sitio de origen en el cuerpo celular. Ejemplos de estas células son las células piramidales de la corteza cerebral, las células Purkinje del cerebelo, y las células del cuerno anterior de la médula espinal. Las *neuronas Golgi II* tienen axones cortos que apenas sobresalen del cuerpo celular. Las células estrelladas o granuladas de la corteza cerebral son ejemplos de neuronas Golgi II. Las neuronas multipolares exhiben la mayor variedad de formas y tamaños de todas las neuronas.

Las neuronas pueden dividirse funcionalmente en tres clases diferentes: interneuronas, neuronas sensoriales y neuronas motoras.

Las *interneuronas* son células nerviosas que están contenidas totalmente dentro del sistema nervioso central, aisladas de los receptores y efectores. Éstas se dividen en dos clases: *retransmisoras* y *locales*. Las interneuronas retransmisoras o proyectoras tienen largos axones y transmiten señales a través de distancias considerables desde una región del cerebro a otra. Las interneuronas locales tienen axones cortos y procesan información dentro de circuitos locales [17, p. 25]. Las interneuronas que transmiten los comandos para el movimiento a las neuronas motoras inferiores son denominadas *neuronas motoras superiores*.

Las *neuronas sensoriales* reciben impulsos de los receptores y los transmiten al cerebro y a la médula espinal. Estos impulsos transportan información como la visión, sonido, tacto, dolor, etc. Las neuronas sensoriales son los componentes sensoriales (aférentes) de los nervios de la médula y el cráneo, y típicamente pseudounipolar o bipolar en su forma.

Las *neuronas motoras* transmiten impulsos desde el cerebro hasta la médula espinal a los efectores (músculos y glándulas), lo cual produce la contracción de las fibras musculares, en el primer caso, o secreciones de las células glandulares en el segundo. Las neuronas motoras constituyen el componente motriz (eferente) de los nervios de la médula y el cráneo.

## 2.2. Propiedades eléctricas de las neuronas

La propiedad más interesante de la neurona es su habilidad de comunicarse con otras neuronas por medios de señales eléctricas denominadas *potenciales de acción* o "*picos*". Un potencial de acción es una fluctuación de 100 mV en el potencial eléctrico de una neurona, propagado a otras neuronas vía el axón. La neurona que transmite la señal se llama la *célula presináptica*; mientras que la neurona que recibe la señal se conoce como la *célula postsináptica*. La célula presináptica y la postsináptica no se comunican o tocan anatómicamente; están separadas por un espacio conocido como la *hendidura sináptica*.

Toda célula tiene una membrana delimitante llamada la *membrana plasmática*, la cual separa el interior de la célula del ambiente exterior (también conocido

como el *espacio extracelular*). La membrana plasmática celular es una doble capa lípida de 3 a 4 nm de espesor que es esencialmente impermeable a gran parte de moléculas cargadas. El interior de una neurona está lleno de un gran número y variedad de iones y moléculas, mientras que el espacio extracelular está compuesto de metabolitos, iones, proteínas y muchas otras sustancias. Muchas de las moléculas del medio celular y extracelular transportan cargas eléctricas las cuales son o positivas o negativas. En reposo la célula nerviosa tiene un exceso de cargas positivas en el exterior de la membrana y negativas en el interior. Esta separación de cargas ocurre porque la capa lípida de la membrana de la célula bloquea la difusión de iones.

La diferencia en el potencial eléctrico causado por la separación de cargas por la membrana celular se denomina el *potencial de la membrana*. El potencial de la membrana ( $V_m$ ) se define como

$$V_m = V_{int} - V_{ext}, \quad (2.1)$$

donde  $V_{int}$  es el potencial dentro de la célula y  $V_{ext}$  el potencial fuera de ella. El potencial de la membrana de una célula en reposo se conoce como el *potencial de reposo de la membrana*. El potencial del fluido extracelular fuera de la membrana se define por convención que sea igual a 0; por ello el potencial de reposo de la membrana ( $V_r$ ) es igual a  $V_{int}$ . Cuando una neurona está en reposo, el exceso de cargas negativas dentro de la célula causa que el potencial dentro de la neurona sea negativo. Este potencial es un punto de equilibrio donde el flujo de iones que salen de la célula iguala el número de los que entran en la célula. El valor del potencial de reposo de la membrana en las neuronas varía entre cerca de -60 mV a -70 mV. Durante un potencial de acción el potencial de la membrana cambia rápidamente – cerca de 500 mV por segundo.

Los *canales de iones* son un tipo de proteína integral de membrana que se encuentran en todas las células del cuerpo. Estas estructuras parecidas a poros atraviesan la membrana celular. Ellos controlan el flujo de iones a lo largo de la membrana abriéndose o cerrándose en respuesta a señales específicas eléctricas, mecánicas o químicas. Cabe agregar que existen varios canales que siempre están abiertos. Esos canales se conocen como *canales de escape* y dirigen el potencial de reposo de una célula. Los iones que ingresan y egresan de la célula son predominantemente sodio ( $Na^+$ ), potasio ( $K^+$ ), calcio ( $Ca^{2+}$ ), y cloruro ( $Cl^-$ ). Los tres primeros tienen carga eléctrica positiva (cationes) y el cuarto tiene carga eléctrica negativa (anión). Más de 100 millones de iones por segundo pueden pasar a través de un único canal de iones. Muchos canales de iones, sin embargo, son altamente selectivos, permitiendo únicamente un tipo de iones ingresar a la célula. Como resultado, los canales de iones disminuyen la resistencia efectiva de la membrana al flujo de iones a un valor 10.000 más pequeño que una doble capa lípida pura.

La neuronas tiene tres propiedades eléctricas pasivas que son importantes para la señalización eléctrica: resistencia intracelular a lo largo de los axones y dendritas, capacitancia de la membrana y resistencia de la membrana [17, p. 140].

### 2.2.1. Resistencia intracelular

Un potencial de acción de una neurona puede asumir diferentes valores de acuerdo con la región de la célula donde se mide el potencial. Esta diferencia de potencial entre diferentes áreas de la célula provoca que los iones fluyan dentro de la célula a efectos de equilibrar las diferencias en cargas eléctricas. No obstante, el medio intracelular ofrece resistencia a dicho flujo. Esta resistencia depende de la longitud del núcleo citoplasmático. Extensiones estrechas de dendritas o axones, por ejemplo, ofrecen una mayor resistencia al flujo longitudinal de corrientes debido a que los iones que fluyen en esos senderos estrechos colisionan con otras moléculas.

### 2.2.2. Capacitancia y resistencia de la membrana

Un *conductor eléctrico* es un material que permite que las cargas eléctricas fluyan a través de él. Dos conductores separados por un aislante eléctrico forman un *capacitor*. En la mayoría de los casos, los conductores de un capacitor tienen cargas eléctricas de la misma magnitud pero de signos opuesto; de ahí que la carga neta del capacitor es nula. Debido a ello, el campo eléctrico en la región entre dos conductores es proporcional a la magnitud de la carga. En consecuencia, la *diferencia eléctrica de potencial*  $V$  es también proporcional a la magnitud de la carga  $Q$ .

La *capacitancia*  $C$  de un capacitor es la relación entre la magnitud de la carga eléctrica  $Q$  de cualquiera de los conductores y la diferencia de potencial entre ellos:

$$C = \frac{Q}{V}. \quad (2.2)$$

La unidad de capacitancia es el *coulomb por volt* ( $C \cdot V^{-1}$ ), también conocido como *farad* ( $F$ ).

Todos los materiales tienen la propiedad intrínseca de conducir corriente eléctrica. Esta propiedad se denomina *conductividad eléctrica* ( $\sigma$ ). Los conductores metálicos tienen una alta conductividad; mientras que materiales como el vidrio o los lípidos tienen una baja conductividad. La *conductividad eléctrica* es una medida de la habilidad de un material para conducir cargas eléctricas. La conductancia  $g$  de un objeto es proporcional a  $\sigma$  veces el área de su sección transversal, dividida por su longitud

$$g = (\sigma) \times \frac{\text{Area}}{\text{Length}}. \quad (2.3)$$

La unidad de conductancia es el Siemens  $S$ .

La *resistencia eléctrica* es una medida de la resistencia que ofrece un objeto al flujo de una corriente eléctrica. La resistencia eléctrica es la inversa de la conductancia. La resistencia se mide en ohms ( $\Omega$ ), donde  $1 \text{ ohm} = (1S)^{-1}$ .

La membrana de la célula nerviosa actúa como un capacitor separando las cargas que se encuentran dentro y fuera de la célula. Como hemos mencionado anteriormente, bajo circunstancias normales, la carga eléctrica dentro de una neurona es negativa; mientras que la carga eléctrica dentro del medio extracelular es positiva. La membrana celular crea una capacitancia  $C_m$ . De acuerdo con la ecuación 2.2, el exceso de carga  $Q$  está relacionado con la capacitancia y el voltaje a lo largo de la membrana,  $Q = C_m V$ . Esto se debe a que la ca-

capacitancia es proporcional al área de las placas del capacitor (en este caso, a la cantidad total de membrana) o, equivalentemente, al área de la superficie de la célula. La *capacitancia específica de la membrana* es la capacitancia por unidad de membrana, que es aproximadamente la misma para todas las neuronas,  $c_m \approx 10 \text{ nF/mm}^2$ . La capacitancia específica de la membrana multiplicada por el área total de la superficie de la membrana es igual a la capacitancia total de la membrana,  $C_m = c_m A$ . Siendo que el área de la superficie de las neuronas tiene a encontrarse en el rango de 0,001 a 0,1  $\text{mm}^2$ , la capacitancia de la membrana de una neurona es típicamente e 0,1 a 1 nF [7, p. 156].

La capacitancia de la membrana es la relación entre el potencial de la membrana y el exceso de la carga interna de la neurona. Podemos derivar ambos lados de la ecuación que relaciona el potencial de la membrana y la carga.

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt}. \quad (2.4)$$

La derivada con respecto al tiempo ( $\frac{dQ}{dt}$ ) es igual a la corriente que ingresa a la célula. Para cambiar el potencial de la membrana de una neurona con capacitancia  $C_m$  a una tasa  $\frac{dV}{dt}$ , se requiere una cantidad de carga equivalente a  $C_m \frac{dV}{dt}$ .

La resistencia de la membrana determina la cantidad de corriente necesaria para mantener el potencial de la membrana de una neurona a un nivel diferente al de su valor de reposo. Si inyectamos una pequeña corriente dentro de una neurona con un electrodo ( $I_e$ ), por ejemplo, esto causará una desviación del potencial de la membrana  $\Delta V$  en la célula. La resistencia de la membrana  $R_m$  determina el tamaño de la desviación de acuerdo con lo descrito por la ley de Ohm,  $\Delta V = I_e R_m$ . La ley de Ohm asume que  $R_m$  es constante sobre  $\Delta V$ ; mientras que la resistencia de la membrana puede variar como una función del voltaje. Por esta razón, tanto la corriente como  $\Delta V$  deben ser pequeños.

La conductancia de la membrana mide la habilidad de la membrana para conducir corriente eléctrica. Ya que la corriente es llevada por iones, la conductancia de la membrana no depende únicamente de las propiedades eléctricas de la membrana sino también de la concentración de iones en la solución. La resistencia de la membrana es la inversa de la conductancia de la membrana. Podemos expresar la conductancia de la membrana por unidad de área como  $1/r_m$ , donde  $r_m$  es la resistencia específica de la membrana.

El producto de la resistencia de la membrana y la conductancia de la membrana es conocido como la constante de tiempo de la membrana  $\tau_m = R_m C_m$ . Esta constante ayuda a determinar el transcurso de tiempo del potencial sináptico de una neurona. La constante de tiempo de la membrana típicamente se encuentra dentro del rango de 10 a 100 ms.

### 2.2.3. Equilibrio y potencial de inversión. Potencial de Nernst

En reposo, el flujo de los iones de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  no es significativo en relación con el flujo de los iones de  $K^+$  y  $Cl^-$ . Como hemos mencionado anteriormente, dentro de la neurona la concentración de  $K^+$  y  $A^-$  es mayor que en el exterior. Sin embargo, la asimetría en la concentración no es eliminada por dos razones [15]: redistribución pasiva y transporte activo. En el proceso de la re-

distribución pasiva, los aniones impermeables  $A^-$  atraen más  $K^+$  dentro de la célula (los opuestos se atraen) y repelen más  $Cl^-$  fuera de la célula, creando así gradientes de concentración. En el proceso de transporte activo, los iones son bombeados dentro y fuera de la célula por vía de bombas iónicas. Cada vez que un canal de ión de  $K^+$  bombea dos iones dentro de la célula, un canal de  $Na^+$  bombea tres iones fuera de la célula, manteniendo así los gradientes de concentración.

Las diferencias en concentración de iones entre el medio extracelular e intracelular junto con los gradientes de potencial eléctrico son las dos fuerzas responsables por conducir iones a través de los canales de la membrana. El medio intracelular es rico en la concentración de iones de  $K^+$  y moléculas con carga negativa. El medio extracelular, sin embargo, tiene una alta concentración de iones de  $Na^+$  y  $Cl^-$ , y comparativamente una alta concentración de iones de  $Ca^+$ . Esta diferencia en la concentración de iones entre el medio extracelular e intracelular crea gradientes electroquímicos, que son las mayores fuerzas conductoras de la actividad neuronal. La diferencia en la concentración de iones de  $K^+$  entre el medio extracelular e intracelular causa que los iones de  $K^+$  se difundan fuera de la neurona. Cuando un ión de  $K^+$  sale de la neurona, éste lleva una carga eléctrica positiva y deja una carga neta negativa dentro de la célula nerviosa. La acumulación de una carga negativa dentro de la neurona causa la hiperpolarización de su membrana. Un potencial de membrana negativo enlentece la difusión de los iones de  $K^+$ . Esto se debe a que estos iones son atraídos al interior cargado negativamente y repelidos por el exterior de la célula cargado positivamente. En cierto punto el flujo de los iones que abandonan la célula es el mismo que el flujo de iones que ingresan a la célula, lo que causa que el flujo neto de los iones sea 0. Este punto de equilibrio es descrito por la ecuación de Nernst. Su valor depende de la especie de ión [15, p. 26]

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[Ion]_{ext}}{[Ion]_{int}}, \quad (2.5)$$

donde  $R$  es la constante universal de los gases ideales ( $8,315mJ/(K^\circ.Mol)$ ),  $T$  es la temperatura en grados Kelvin ( $K^\circ = 273,16 + C^\circ$ ),  $z$  es la valencia del ión, y  $[Ion]_{int}$  y  $[Ion]_{ext}$  son las concentraciones de los iones dentro y fuera de la célula, respectivamente.

### 2.3. Sinapsis

Debido a sus rasgos característicos, los axones son capaces de transmitir señales generadas dentro de una neurona a otras neuronas. El axón sigue un camino, que depende de la naturaleza de la neurona y el elemento a ser contactado. Muchos axones desarrollan ramas colaterales denominadas *colaterales del axón* a lo largo de la ruta. Los colaterales del axón ayudan a transmitir información a varias partes del cuerpo simultáneamente. Cerca de la punta el axon se divide en finas ramas las cuales forman sitios de comunicación con otras neuronas.

El sitio en el cual una neurona se comunica con otra es conocido como la *sinapsis* o el *empalme sináptico*. La parte de la neurona que emite la señal es conocida como la *terminal presináptica*, y la parte de la neurona que recibe la señal es denominada la *terminal postsináptica*. A pesar de que estos sitios de

comunicación son altamente especializados, hay dos formas básicas de sinapsis: química y eléctrica.

En la sinapsis química no hay contacto físico entre las dos neuronas; de ahí, el estímulo debe cruzar la hendidura sináptica. Un portador químico denominado *neurotransmisor* posibilita a las dos neuronas comunicarse entre ellas. La característica distintiva de la sinapsis química es la liberación de neurotransmisores desde terminales postsinápticas.

En la sinapsis eléctrica las dos células se comunican sin un portador químico. En la sinapsis eléctrica la distancia entre las membranas de las células pre- y postsinápticas es menor que lo normal (3.5 nm). La hendidura sináptica está llena con canales de iones especiales conocidos como canales de empalme de espacio, los cuales conducen el flujo de los iones de la célula presináptica a la célula postsináptica.

La sinapsis química comienza cuando un potencial de acción alcanza la terminal presináptica. El potencial de acción activa canales de  $Ca^{2+}$  dependientes del voltaje, los cuales permiten el ingreso a la célula de iones de calcio provenientes de fluidos de los tejidos fuera de la neurona. El incremento en la concentración de  $Ca^{2+}$  en la terminal presináptica causa la migración de las vesículas sinápticas hacia la membrana presináptica. Cuando una vesícula sináptica alcanza la membrana presináptica, ambas membranas se fusionan provocando la liberación del contenido de la vesícula sináptica en la hendidura sináptica. Los neurotransmisores liberados se difunden a lo largo de la hendidura presináptica y se ligan a receptores en la membrana postsináptica. Los neurotransmisores provocan la apertura de los canales iónicos al ligarse a sus receptores en la membrana de la célula presináptica. El flujo de iones resultante modifica la conductancia de la célula postsináptica, de ese modo completando la transmisión de la señal de una neurona a otra. Los canales iónicos postsinápticos pueden ser activados directamente por la ligadura de un neurotransmisor, o indirectamente cuando el transmisor se liga a un receptor específico que afecta a canales iónicos por medio de un mensajero secundario a través de un camino de señalización intracelular [7, p. 178].

Los *receptores sinápticos* tienen dos funciones principales: el reconocimiento de transmisores específicos y la activación de efectores [17, p.229]. Existen dos clases de receptores sinápticos, los cuales pueden ser distinguidos por su estructura y función: receptores ionotrópicos y receptores metabotrópicos. En el caso de los *receptores ionotrópicos*, el transmisor se liga a un receptor abriendo los canales de iones directamente. En el caso de los *receptores metabotrópicos*, un transmisor se liga a un receptor el cual abre los canales de iones indirectamente. Los receptores metabotrópicos pueden producir cambios de larga duración dentro de una neurona, los cuales son cruciales para el desarrollo y el aprendizaje.

Las sinapsis pueden también clasificarse en *excitatorias* o *inhibitorias*. Si el potencial de la membrana de la célula postsináptica se incrementa, la neurona postsináptica es conducida a su estado excitatorio, y la sinapsis es considerada como *excitatoria*. Por el contrario, la sinapsis *inhibitoria* es asociada con un decremento del potencial de la membrana, lo cual conduce a la neurona postsináptica hacia su estado de reposo.

Los principales receptores excitatorios e inhibitorios en el cerebro son el glutamato y GABA (ácido  $\gamma$  aminobutírico), los cuales actúan a través de receptores ionotrópicos y metabotrópicos. La acción del glutamato sobre receptores ionotrópicos es siempre excitatoria, mientras que su acción sobre receptores me-

tabotrópicos puede ser excitatoria o inhibitoria. Los dos subtipos de receptores ionotrópicos del glutamato son AMPA y NMDA. La corriente AMPA se activa y desactiva rápidamente. En contraste, la corriente NMDA se activa y desactiva lentamente y tiene una dependencia del voltaje controlada por la concentración extracelular del magnesio. Los receptores AMPA y NMDA son ambos permeables al  $K^+$  y  $Na^+$ , pero el último es más permeable al  $Ca^{2+}$ . “GABA activa dos importantes conductancias sinápticas inhibitorias en el cerebro. Los receptores  $GABA_A$  producen una relativamente rápida conductancia ionotrópica de  $Cl^-$ . Los receptores  $GABA_B$  son metabotrópicos, y actúan produciendo una conductancia lenta y duradera de  $K^+$  [7, p. 180].”

En la sinapsis química la probabilidad de la liberación de un transmisor y la magnitud del cambio resultante de la conductancia de la célula postsináptica pueden ser modificados por períodos cortos o largos. Esta capacidad de modificación se denomina *plasticidad sináptica*, y es controlada por dos tipos de procesos: (1) procesos internos de la neurona que resultan del cambio del potencial de reposo o la generación de potenciales de acción y (2) procesos externos tales como la entrada sináptica de otras neuronas [17, p. 274]. Los cambios sinápticos que duran períodos de milisegundos a décimas de segundos son denotados por el término *plasticidad a corto plazo*; mientras que cambios que son extremadamente persistente se denominan *plasticidad a largo plazo*. Ambos casos se clasifican en dos tipos, dependiendo si el cambio inhibe o potencia la transmisión sináptica. En primer caso, nos encontramos en presencia de *depresión a corto o largo plazo*; en el último estamos en presencia de *potenciación a corto o largo plazo*.

## 2.4. Neurotransmisores y Neuromoduladores

Las sustancias químicas involucradas en la transmisión sináptica pueden ser clasificadas como *neurotransmisores* o *neuromoduladores*.

Los *neurotransmisores* son sustancias químicas que se ligan a receptores específicos en la neurona postsináptica. Algunos neurotransmisores tales como los péptidos son producidos en el cuerpo celular; mientras que otros pueden ser producidos utilizando ciertas sustancias (“bloques de construcción”) como la acetilcolina, que se encuentran muy cerca de la terminal presináptica. Los neurotransmisores producidos en el cuerpo celular son contenidos en *vesículas sinápticas*. Cada vesícula sináptica tiene miles de moléculas de un tipo de neurotransmisor. Los neurotransmisores se ligan a receptores ionotrópicos y tienen efectos rápidos en la transmisión sináptica y la fisiología neuronal.

Los *neuromoduladores* se ligan principalmente a receptores metabotrópicos y tienen efectos más lentos, duraderos y difusos en la fisiología neuronal que los neurotransmisores. Los neuromoduladores afectan el procesamiento neuronal de información por medio de la regulación de la liberación de transmisores sinápticos, la alteración del potencial de membrana, la actividad de generación de potenciales de acción, y modificando la plasticidad sináptica a largo plazo [13]. Los neuromoduladores son sintetizados por ciertas neuronas ubicadas en regiones específicas del cerebro y se difunden a lo largo de grandes áreas del cerebro. Los neuromoduladores desempeñan un papel importante en la memoria, regulando la información extrínseca en relación con la intrínseca y recurrente en estructuras corticales.

Las descripciones de los efectos de sustancias neuromodulatorias

ha sido influenciada por terminología derivada de técnicas electrofisiológicas específicas – o grabación de una unidad individual o electroencefalográfica. ... En particular, muchas veces los investigadores clínicos se refieren a la influencia neuromodulatoria de sustancias tales como la dopamina o norepinefrina como ‘excitatorias’ o ‘inhibitorias’. Esta terminología parece haber surgido principalmente de estudios en los cuales la aplicación ionotrópica (o aun la aplicación sistémica) de agonistas o antagonistas fue analizado en términos de la tasa de disparo de neuronas corticales. Los incrementos en la tasa de disparo fueron etiquetados como ‘excitatorios’, mientras que los decrementos en la tasa de disparo se etiquetaron como ‘inhibitorios’. Lo que estas categorías descuidan es que un incremento en la tasa de disparo puede resultar de uno o varias fuentes, incluyendo depolarización directa, supresión de corrientes de adaptación, supresión de transmisión sináptica inhibitoria, o inhibición directa de neuronas inhibitorias. A la inversa, ‘inhibición’ en este contexto puede surgir de una hiperpolarización directa, mejoramiento de corrientes de adaptación, supresión de transmisión sináptica intrínseca excitatoria, o excitación directa de interneuronas inhibitorias [13, pp. 3-4].

La acetilcolina es la única amina de bajo peso molecular aceptada como sustancia neurotransmisora que no es un amino ácido o directamente derivado de uno [17, p. 282]. En el sistema nervioso, la acetilcolina (ACh) actúa tanto como un neurotransmisor como un neuromodulador. La acetilcolina es usada como un transmisor por las neuronas motoras de la médula espinal. En el sistema nervioso autónomo también actúa como un transmisor. Sin embargo, la acetilcolina tiene una influencia primariamente neuromodulatoria en las estructuras corticales. Investigaciones relativas a la conducta han demostrado la importancia de la acetilcolina en la codificación de nueva información. Bajos niveles de acetilcolina son importantes para la consolidación de memorias. La acetilcolina tiene dos tipos básicos de receptores: el receptor nicotínico y el receptor muscarínico. El receptor nicotínico es un receptor ionotrópico, mientras que el receptor muscarínico es un receptor metabotrópico [17, p. 189]. El término *colinérgico* se emplea para indicar que una neurona usa a la acetilcolina como neurotransmisor.

Para estudiar los efectos neuromodulatorios de la acetilcolina, en la siguiente sección distinguimos entre sus efectos pre- y post-sinápticos.

#### **2.4.1. Efectos presinápticos**

Diferentes efectos presinápticos resultan de la activación de los receptores muscarínicos o nicotínicos de la acetilcolina. Los agonistas colinérgicos muscarínicos suprimen la transmisión sináptica intrínseca en la corteza piriforme, el hipocampo, la capa II/III de la corteza prefrontal, y la corteza visual. Al mismo tiempo, los agonistas colinérgicos nicotínicos aumentan la transmisión sináptica aferente, por ejemplo, en el hipocampo.

La actividad de disparo de las interneuronas se incrementa por depolarización causada por agonistas muscarínicos en la circunvolución del cíngulo y el hipocampo. Sin embargo, la transmisión sináptica inhibitoria de las interneu-

ronas es disminuida por los receptores muscarínicos en el hipocampo. La actividad interneuronal es también modulada por los receptores nicotínicos. Datos anatómicos indican que en el hipocampo, un gran número de receptores nicotínicos están localizados en las interneuronas [12]. La nicotina excita a las interneuronas y incrementa las corrientes GABA en la región CA1.

La depolarización colinérgica de las interneuronas podría reducir la tasa de disparo de fondo de las células piramidales durante una débil entrada aferente. En contraste, la supresión colinérgica de transmisión GABA tiene el efecto de mejorar la respuesta a una fuerte entrada aferente. De esta forma, estos efectos colinérgicos reducen la actividad de fondo, pero aumentan la respuesta a estímulos superiores al umbral [12].

#### 2.4.2. Efectos postsinápticos

Las células piramidales son las neuronas más activas en la transmisión de información dentro de las estructuras corticales. Inyecciones sostenidas de corriente o entrada sináptica excitatoria evocan inicialmente una alta tasa de disparo de la células piramidales que decrece en el tiempo. Este decaimiento se conoce como adaptación o acomodación. Se asume que la adaptación neuronal resulta de la activación de corrientes dependientes del voltaje y calcio. Estas corrientes contribuyen a la corriente de hiperpolarización posterior (siendo sus siglas AHP en inglés), una corriente de hiperpolarización duradera que surge después de una serie de potenciales de acción

Los receptores muscarínicos de la acetilcolina suprimen la adaptación de la neurona piramidal. Los agonistas muscarínicos reducen dos corrientes: una corriente de calcio activada por el potasio y la corriente M. La reducción de estas dos corrientes bloquea la adaptación de la neurona piramidal. Los agonistas muscarínicos también causan una lenta depolarización del potencial de reposo de las células piramidales. A pesar de que los receptores nicotínicos no afectan el potencial de reposo de las células piramidales, éstos depolarizan el potencial de la membrana de la interneurona.

La acetilcolina provoca un realce de la potenciación a largo término, lo cual resulta en una mejora a largo plazo de la fortaleza sináptica [12]. Este realce puede ser causado por un aumento de las corrientes de NMDA o la supresión de la adaptación de la célula piramidal. Tanto los agonistas nicotínicos como los muscarínicos producen este efecto.

Se cree que altas concentraciones de acetilcolina mejoran las conexiones aferentes pero no las conexiones intrínsecas. Esto permite que se codifiquen nuevas memorias. Por otra parte, bajos niveles de acetilcolina permiten la consolidación y la recuperación de memorias. La importancia del papel de la acetilcolina en el procesamiento de la memoria está avalado por investigaciones en el comportamiento de tanto humanos como animales. Experimentos en los que se utilizó un antagonista muscarínico conocido como scopolamina han demostrado que el bloqueo de receptores muscarínicos previene la codificación de nuevas memorias sin interferir con el rememoramiento de memorias previamente almacenadas [24] [4].

## 2.5. Modelos

La construcción de modelos y su contraste con datos experimentales es una parte integral de muchas disciplinas científicas. Estamos interesados en comprender la dinámica de una región del cerebro humano conocido como la corteza prefrontal. Nuestro objetivo es extremadamente difícil debido a que los sistemas biológicos son algunos de los sistemas más complejos de la naturaleza y el número de componentes de estos sistemas es enorme. Por ejemplo, el cerebro humano contiene  $10^{11}$  neuronas. Para comprender los sistemas biológicos, necesitamos realizar simplificaciones y construir modelos que nos permitan comprender estos sistemas. Sin embargo, la palabra *modelo* puede describir diferentes conceptos tales como una única fórmula, un sistema de ecuaciones diferenciales o incluso código de un lenguaje de programación. Por ello, debemos comprender el concepto de modelos y porqué pueden ser útiles.

Primero, necesitamos distinguir un modelo de una hipótesis o una teoría. Una hipótesis es una explicación que se propone para una observación, fenómeno, o problema científico que puede ser verificado con la realidad. Cuando los científicos desean probar una característica específica de una hipótesis, construyen un modelo. En muchos casos el sistema que se está estudiando no puede ser reproducido bajo diferentes circunstancias, o puede no ser posible efectuar mediciones del sistema. Por ello, en estos casos se utiliza un modelo en vez de un sistema. Un modelo puede ser definido como una representación teórica de un sistema que nos ayuda a comprender cómo trabaja un sistema o proceso. “Los modelos no debe ser únicamente capaces de resumir datos experimentales conocidos, también deben ser capaces de efectuar predicciones que pueden ser verificadas experimentalmente” [30, p. 1].

En primer lugar presentamos conceptos biológicos sobre una neurona a efectos de comprender qué es una neurona y cómo trabaja. Luego, explicamos como las neuronas se comunican con otras. Este conocimiento nos ayudará a comprender cómo funciona un modelo específico.

A pesar de que existen varios modelos que describen neuronas, el modelo que hemos elegido es el modelo de integración y disparo. Nuestro criterio para seleccionar este modelo es que es computacionalmente tratable, nos permite construir redes con comportamiento complejo y nos permite realizar análisis analíticos. Debido a que el modelo de integración y disparo utilizado en nuestra investigación es un tipo de modelo de compartimento único, comenzaremos por definir a los modelos de compartimento único.

## 2.6. Modelos de compartimento único

La principal característica de los modelos de compartimento único es que describen el potencial de la membrana con un única variable  $V$

$$Cm \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt}. \quad (2.6)$$

La ecuación 2.6 describe el potencial de membrana de un modelo de único compartimento. Esta ecuación establece que la cantidad de corriente que entra en la neurona es proporcional a la tasa de cambio del potencial de la membrana. Se consideran corrientes relevantes a aquellas de la membrana y la conductan-

cia sináptica o cualquier carga inyectada en la neurona por un electrodo en un ambiente experimental. Denotamos la corriente de la membrana por el símbolo  $i_m$ , corriente por unidad de área. A efectos de expresar la ecuación 2.6 en las mismas unidades, la hemos dividido por el área de superficie de la neurona. De este modo la capacitancia total de la neurona es dividida por el área de la superficie de la neurona y se denota por  $c_m = \frac{C_m}{A}$ . Pero dado que la corriente total del electrodo ( $I_e$ ) no se expresa usualmente por unidad de área, dividimos la corriente total del electrodo por la superficie total de la neurona, y lo denotamos como  $i_e$ , donde  $i_e = \frac{I_e}{A}$ . Por esta razón, todos los modelos de compartimento único comparten esta ecuación básica

$$cm \frac{dV}{dt} = -\frac{I_e}{A}. \quad (2.7)$$

La corriente que ingresa en la neurona a través de un electrodo es definida como positiva hacia el interior; mientras que la corriente de la membrana es definida como positiva hacia el exterior. Esta ecuación (2.7) es la misma que la del circuito eléctrico conocido como el circuito equivalente. El último está compuesto de un capacitor y un conjunto de resistores variables y no variables, los cuales describen diferentes conductancias de membrana. La corriente de la membrana es la suma de los diferentes tipos de canales iónicos:  $i_m = \sum_i g_i(V - E_i)$ , donde  $g_i$  es la conductancia por unidad de área (también conocida como la conductancia específica del canal),  $V$  es el potencial de la membrana y  $E_i$  es el potencial de reversa del canal de iones de tipo  $i$ .

### 2.6.1. Modelos de integración y disparo

Un modelo de integración y disparo es una representación de una neurona la cual no incluye los mecanismos biofísicos que causan un potencial de acción. En lugar de ello, sólo describe la dinámica del potencial de membrana por debajo del umbral de disparo.

Si nosotros excluimos todas las conductancias activas de la membrana y las entradas sinápticas, la conductancia completa de la membrana puede ser modelada como un único término pasivo de escape,  $i_m = \bar{g}_l(V - E_l)$ . Esta es la versión más simple de un modelo de integración y disparo, y es conocido como un modelo de integración y disparo *pasivo* o *de escape*. Esta versión es una aproximación razonable para el potencial de membrana por debajo del umbral de algunas neuronas, pero no para otras. La mejor analogía para este modelo es un circuito eléctrico que consiste en un resistor y un capacitor en paralelo; de ahí que podamos escribir la ecuación 2.7 como

$$cm \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_l(V - E_l) + \frac{I_e}{A}. \quad (2.8)$$

Si multiplicamos la ecuación 2.8 por la resistencia específica de la membrana (en este caso  $r_m = \frac{1}{\bar{g}_l}$ ), podemos cancelar el factor  $\bar{g}_l$  en el lado derecho de la ecuación y obtener un nuevo factor en el lado izquierdo  $\frac{cm}{r_m}$ , el cual lo denotamos como  $\tau_m$ . El factor  $\tau_m$  se conoce como la constante de tiempo de la membrana. La corriente del electrodo es ahora multiplicada por el factor  $\frac{r_m}{A}$ , conocido como la resistencia total de la membrana  $R_m$ . Por consiguiente podemos reescribir la

ecuación 2.8 de esta forma

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = E_l - V + R_m I_e. \quad (2.9)$$



## Capítulo 3

# REDES NEURONALES

Las neuronas no están aisladas de otras en el cerebro humano. En realidad, el poder del cerebro humano no reside en la complejidad de sus neuronas, sino en el número de neuronas y las complejas interconexiones entre ellas. El diseño de modelos de redes nos ayuda a comprender las implicaciones computacionales de tales conexiones. El uso de simulaciones y el análisis de sus resultados es crítico para nuestra comprensión de cómo trabaja el cerebro. En este capítulo, presentamos en primer lugar un resumen de algunos conceptos de redes neuronales. Luego, describimos un modelo especial de red neuronal conocido como red de atractor. Finalmente, exploramos la dinámica de las redes de atractor.

### 3.1. Introducción

El cerebro humano es una red de neuronas altamente especializada. Cada neurona recibe miles de entradas sinápticas de otras neuronas. Por ejemplo, la célula Purkinje del cerebelo tiene más de 100.000 entradas sinápticas.

Estamos interesados en los circuitos neocorticales del cerebro humano. Las neuronas en el neocórtex se encuentran altamente acopladas entre sí en seis capas verticales dispuestas en columnas verticales. Se cree que esas columnas son unidades básicas funcionales. Los patrones de conexión entre las células nerviosas de una columna y otra son repetidos a lo largo de la corteza cerebral. Podemos distinguir también caminos de procesamiento en el neocórtex. Dependiendo de nuestro interés, podemos asignar un orden jerárquico a las regiones involucradas en un camino determinado.

Dentro de la corteza humana podemos distinguir tres clases diferentes de interconexiones. Las *conexiones feedforward* son conexiones neuronales entre neuronas de una región determinada las cuales reciben entrada de otras neuronas que están situadas en una etapa anterior en un camino de procesamiento particular. Las *conexiones recurrentes* son conexiones entre neuronas dentro de una región particular situadas en la misma etapa de procesamiento a lo largo del camino de procesamiento. Las *conexiones top-down* son conexiones entre una región situada en una etapa posterior en un camino de procesamiento neuronal y otra región situada en una etapa anterior.

Una de las propiedades más interesantes de la memoria humana es su habilidad para recordar una memoria simplemente especificando una parte de ella. A

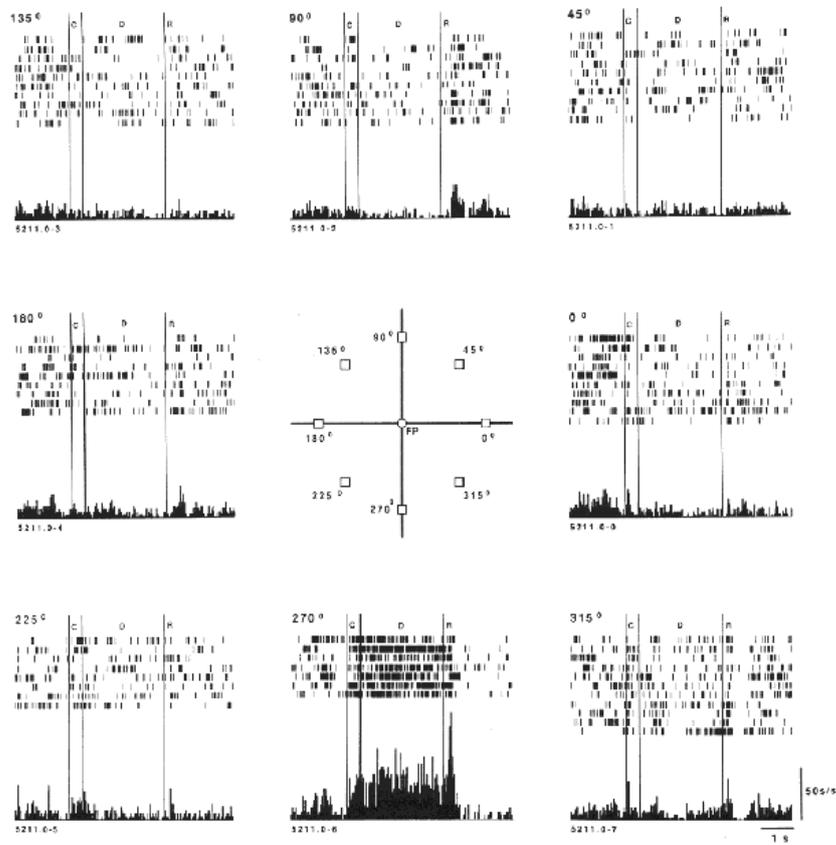


Figura 3.1: Actividad dilatoria de las neuronas de la corteza prefrontal de un primate. *Fuente:* Funahashi, Bruce and Goldman-Rakic, J. Neurophysiol., 1989.

diferencia de la memoria estándar de la computadora donde un ítem almacenado se recupera por su dirección, el cerebro humano usa una representación parcial o aproximada de un ítem para recordar el ítem completo. Esta propiedad es conocida como *memoria asociativa* o más específicamente, *memoria autoasociativa*. La memoria asociativa está basada en contenido. Los sistemas biológicos parecen usar la actividad persistente de neuronas para retener información por períodos de segundos a minutos. Sin embargo, para retener memorias por horas a años, se cree que los sistemas biológicos utilizan medios de intensidad sináptica en vez de actividad persistente.

La actividad persistente de neuronas durante un período dilatorio ha sido observado experimentalmente. Experimentos llevados a cabo por Funahashi, Bruce y Goldman-Rakic [10] usando tres monos soportan que un grupo de neuronas estuvo activo durante un período dilatorio. En dichos experimentos los monos fueron entrenados para fijar sus ojos en una posición central durante la breve presentación de una pista. Las pistas fueron presentadas en una de ocho diferentes ubicaciones separadas por ángulos de  $45^\circ$ . Una vez que la pista fue

presentada, seguía un período dilatorio hasta que una señal de continuar indicaba que el mono podía mover sus ojos. Luego el mono debía fijar sus ojos en la ubicación mostrada por la pista. La tarea requería que el mono retuviera la ubicación en su memoria durante el período dilatorio. Estos experimentos mostraron que algunas neuronas en la corteza dorsolateral prefrontal estaban activas durante el período dilatorio. Estas neuronas respondieron sólo a pistas situadas en direcciones del objetivo particulares; la respuesta fue débil o ausente para otras direcciones. De este modo, por su actividad dilatoria estas neuronas podían indicar la ubicación a donde los ojos debían ser dirigidos luego de período dilatorio (Fig. 3.1).

Otros experimentos además de los de Funahashi, Bruce y Golman soportan la hipótesis que la actividad persistente de neuronas retiene información durante períodos dilatorios. Por consiguiente, buscamos un modelo de red que nos permitiera reproducir este comportamiento. Se sabe que luego de que una neurona ha disparado, su potencial de membrana vuelve a su valor de reposo (o se hiperpolariza por debajo de su valor de reposo). De ahí que una neurona por sí sola no puede sostener actividad persistente. Si queremos que una neurona continúe activa una vez que ha disparado, debemos encontrar una forma de activar la neurona de forma continua. Una manera de lograr este resultado sería designar un modelo en el cual la neurona se alimenta con su propia salida [30, p.175]. Esta retroalimentación es conocida como *recurrencia*. Sin embargo, este modelo no es biológicamente plausible. Una neurona no tiende a realizar contacto consigo misma, y se desconoce si las autoconexiones son capaces de mantener a una neurona disparando. Por consiguiente, necesitamos un modelo de red que pueda simular el disparo persistente de las neuronas.

Para simular la memoria asociativa, se usa un tipo de red llamada una *red neuronal de atractor*. Una red neuronal de atractor puede ser definida como una red de neuronas con conexiones excitatorias entre sus neuronas que puede asentarse en un patrón estable de disparo [27]. Cuando se almacena una memoria, las intensidades sinápticas de esta red recurrente conectada se fijan. Luego, la memoria puede ser rememorada, reproduciendo internamente el mismo patrón de actividad representado por la memoria almacenada. De acuerdo con información biológica, la actividad persistente en esta red resulta en la registración o rememoración de una memoria, pero los pesos sinápticos son los responsables de almacenar una memoria. El patrón de actividad de las unidades de la red al comienzo de la recuperación de la memoria determina qué memoria es recordada en relación con o asociada con el patrón de actividad que representa esa memoria [7, p. 261].

## 3.2. Arquitectura

La arquitectura básica de una memoria autoasociativa (3.2) puede ser descrita de la siguiente forma. Un número de neuronas recibe entrada del exterior a través de sinapsis inmodificables ( $e_i$ ). Esto produce el disparo  $y_i$  de cada neurona, donde  $i$  indica la  $i$ -ésima neurona de la red. La salida producida por cada una de las neuronas es transmitida a otras neuronas de la red por medio de conexiones colaterales recurrentes. A diferencia de las sinapsis exteriores, las sinapsis recurrentes son modificables por un peso de conexión denotado por el símbolo  $w_{ij}$ , donde  $j$  se refiere a la  $j$ -ésima sinapsis sobre una neurona. Estas

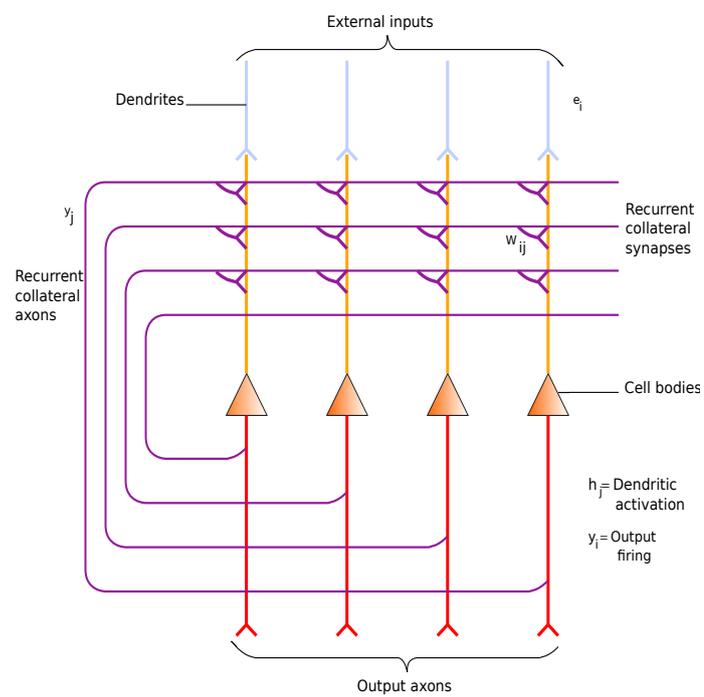


Figura 3.2: La arquitectura de una red neuronal autoasociativa.  
*Fuente:* Rolls, Loh, Deco, Winterer. 2008. p. 2.

sinapsis permiten que el disparo producido por el aprendizaje de la representación se asocie consigo mismo a través de la retroalimentación. Podemos explicar la última oración de la siguiente forma. La presentación de una entrada  $e_i$  causa el disparo de la  $i$ -ésima neurona. Luego el disparo de la  $i$ -ésima neurona ( $y_i$ ) es luego transmitido a otras neuronas a través de conexiones recurrentes. De ahí que a través de la retroalimentación y las sinapsis,  $y_i$  consigue asociarse consigo mismo.

La red también contiene neuronas inhibitorias (no mostradas en la figura 3.2) las cuales reciben entradas de las neuronas piramidales. Las neuronas inhibitorias controlan la actividad de las neuronas piramidales a través de conexiones de retroalimentación negativa.

Si presentamos una parte de la entrada externa correspondiente a una memoria aprendida, algunas neuronas dispararán. El disparo de esas neuronas, transmitido a otras neuronas por conexiones recurrentes, produce el disparo de las otras neuronas que estuvieron activas durante la codificación de una memoria [26].

### 3.3. Aprendizaje

La entrada externa  $e_i$  fuerza el disparo de la  $i$ -ésima neurona de salida a un valor  $y_i$ . Para reproducir el efecto biológico de las sinapsis recurrentes en la corteza prefrontal, debemos modelar las conexiones recurrentes de la red utilizando un regla local asociativa de aprendizaje similar a la regla de Hebb.

$$\delta w_{ij} = \alpha y_i y_j. \quad (3.1)$$

La ecuación 3.1 establece que la actividad simultánea de dos neuronas fortalece la conexión neuronal entre ellas. Durante el aprendizaje  $y_i$  se aproxima a  $e_i$ . Para que ocurra el aprendizaje, sin embargo, la actividad en las conexiones recurrentes colaterales no debe interferir con  $y_i$ . Si las conexiones recurrentes colaterales no interfieren con  $y_i$ , entonces la red no almacenará  $e_i$  apropiadamente. Esto se debe a que la codificación de  $e_i$  será afectada por memorias previamente guardadas. En algunas regiones del cerebro tales como el hipocampo, se asume que existen procesos los cuales mejoran las conexiones externas a fin de que dominen el disparo durante el proceso de aprendizaje.

### 3.4. Rememoración

Una vez que la red ha codificado una memoria, si aplicamos la entrada externa  $e_i$ , se producirá el disparo de salida de la red. Este disparo se comunica a las neuronas de salida en la red a través de axones colaterales recurrentes (3.2). A través de sinapsis modificadas, el disparo de salida produce la activación de cada neurona de salida. La suma de las activaciones producida en la  $i$ -ésima neurona por el disparo del  $j$ -ésimo axón (el cual opera a través de la sinapsis  $w_{ij}$ ) es llamada la activación  $h_i$ . Ésta se puede expresar de la siguiente forma:

$$h_i = \sum_j y_j w_{ij}, \quad (3.2)$$

donde la suma ( $\sum_j$ ) es sobre los  $N$  axones de entrada de cada neurona, indexados por  $j$ . El disparo de salida de la  $i$ -ésima neurona ( $y_i$ ) es una función de la activación producida por el efecto recurrente colateral y por la entrada externa ( $e_i$ )

$$y_i = f(h_i + e_i). \quad (3.3)$$

La función de activación debe ser no lineal, tal como un umbral binario, un umbral lineal o una sigmoide.

La no linealidad de la función de activación permite que se realicen computaciones útiles en redes neuronales. Ejemplos de estas computaciones son la remoción de los efectos de interferencia de memorias similares, o la posibilidad que las neuronas puedan realizar operaciones lógicas tales como disparar sólo si varias entradas están presentes simultáneamente [25, p. 4]. El efecto de las neuronas inhibitorias en la red fija parcialmente el umbral al cual la función de activación opera [25, p.161]. Las células piramidales excitan a las neuronas inhibitorias a través de los axones colaterales. Estas neuronas inhibitorias a su vez inhiben las células piramidales usando terminales GABA a través de conexiones inhibitorias. La población de neuronas inhibitorias es más pequeña que la población de neuronas piramidales. Por consiguiente, se considera que las neuronas inhibitorias realizan funciones genéricas tales como fijar el umbral en vez de almacenar patrones mediante la modificación de sus sinapsis.

### 3.5. Análisis de la operación de las redes autoasociativas

En primer lugar definiremos algunos conceptos básicos.

Un *sistema dinámico* consiste de un conjunto de variables que describen su estado y una regla para la evolución de esas variables de estado en el tiempo [15, p. 8]. Existen dos tipos principales de sistemas dinámicos: *ecuaciones diferenciales* and *mapas iterados*. El conjunto de todos los posibles estados de un sistema dinámico se denomina *espacio de estados*. Cada estado del sistema corresponde a un único punto en el espacio de estados.

La ecuación diferencial

$$\dot{x} = f(x) \quad (3.4)$$

tiene una *solución de equilibrio*  $x(t) = x_*$  si  $f(x_*) = 0$ . Si el estado inicial del sistema es  $x_*$ , entonces el sistema permanece en  $x_*$  todo el tiempo. Las soluciones de equilibrio son llamadas algunas veces soluciones estables, constantes o de reposo. También son llamadas *puntos fijos*; sin embargo, la mayoría de los matemáticos usa dicha denominación para definir soluciones independientes del tiempo de *mapas iterados*  $x(t+1) = f(x(t))$ . Si suficientemente pequeñas perturbaciones se amortiguan desde una solución de equilibrio en el tiempo, la solución de equilibrio se define como *estable*. Por consiguiente, todas las soluciones próximas a una solución de equilibrio estable convergen a ella. Podemos visualizar una solución de equilibrio estable como “atrayendo” a todas las soluciones cercanas; por lo tanto, se la llama también un *atractor*. A la inversa, en una *solución de equilibrio inestable* las perturbaciones crecen en el tiempo [29, p.19]. El conjunto de todas las condiciones iniciales que dirigen al atractor se denomina el *cuenco de atracción* o *dominio de atracción* [15, pp. 62-63].

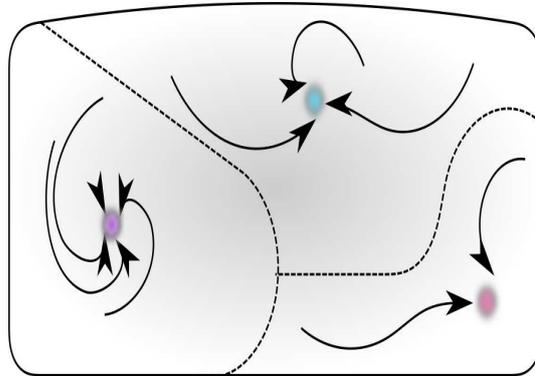


Figura 3.3: Espacio de estado de una red con tres atractores. *Fuente:* Hertz, Krogh, Palmer. 1991. p.13

Podemos distinguir dos fases en la operación de las redes de atractor. La primera es la *fase de entrenamiento*. En esta fase un estímulo externo es presentado a la red a través de conexiones externas. Este estímulo causa que las neuronas comiencen a disparar. El disparo es a su vez transmitido a otras neuronas en la red por medio de las conexiones recurrentes. Este proceso causa que la actividad de cada neurona es soportada por todas las neuronas en la red, lo cual resulta en el disparo persistente de la red. Además, las sinapsis colaterales recurrentes permiten que el patrón de entrada se asocie consigo mismo. Sin embargo, surge un problema. Si un subconjunto específico de nodos que representan una memoria se activa, las conexiones recurrentes pueden activar otras neuronas las cuales no son necesarias para recordar la memoria almacenada. Un ajuste cuidadoso de las conexiones recurrentes resuelve este problema.

La segunda fase en la operación de las redes de atractor es la *fase de recuperación*. En esta fase, presentamos a la red una parte de una memoria previamente almacenada. La presentación de una parte de la memoria aprendida activa un subconjunto de neuronas. El disparo de este subconjunto es comunicado a otras neuronas en la red por medio de conexiones recurrentes colaterales. Si otras neuronas de la red estuvieron activas durante la codificación de la memoria, sus conexiones recurrentes colaterales y la entrada entrante les permitirán comenzar a disparar. Si permitimos que el disparo itere, con cada iteración la memoria incompleta será completada gradualmente. Después de un número finito de iteraciones, la red recordará la memoria original. Aún más, supóngase que la presentación de un estímulo es similar pero no idéntico a una de las memorias almacenadas por la red. En este caso, la red se asentará en un estado de rememoración estable. De este modo, la red puede generalizar en su rememoración a la memoria previamente almacenada más similar a la memoria que se presenta a la red [25, p. 162].

Existe una analogía entre las redes recurrentes autoasociativas y los modelos de materiales magnéticos. Esta analogía nos ha dirigido a analizar las redes autoasociativas como sistemas dinámicos compuestos de muchos elementos interactuantes. Podemos usar la figura 3.3 para ilustrar esta idea. El espacio de estados de la red es representado por la región dentro de las líneas negras. Cada

memoria almacenada en la red representa un punto fijo en el sistema. Como podemos recordar, cada punto fijo tiene un cuenco de atracción. Si la red está en un cuenco, entonces itera hasta que alcanza el punto fijo en el cuenco. En otras palabras, cuando la red alcanza un punto fijo, una memoria ha sido recuperada [14, pp. 12-13]. Las interacciones entre muchas neuronas en las redes de atractor producen una enorme variedad de cuencos de atracción. Por otra parte, los sistemas de magnetos producen sólo un número limitado de cuencos relacionados. La razón de este número limitado de cuencos es que todos los magnetos tienden a estar todos alineados con cada uno de ellos [25, p. 162]. En 1982 John Hopfield esbozó la analogía entre las redes de atractor y los sistemas físicos con múltiples atractores.

Como hemos mencionado anteriormente, existen dos fases en la operación de las redes de atractor. Sabemos que para obtener disparos persistentemente, la red debe incluir mecanismos Hebbianos y conexiones recurrentes. De todas formas, la combinación de mecanismos Hebbianos y las conexiones recurrentes presenta un problema. Cuando una memoria se presenta a la red, ésta produce un disparo inicial el cual a su vez es comunicado a otras neuronas en la red. Sin embargo, si la dinámica de las conexiones recurrentes es dominante, las actividad postsináptica será desviada del patrón que representa la memoria.

Por lo tanto, un mecanismo debe existir en el cerebro humano que cambia entre las fases de aprendizaje y recuperación. Pese a que hay numerosas hipótesis para este fenómeno, en esta tesis nos limitaremos a la discusión de sólo dos.

La primera hipótesis sobre el cambio entre las fases de aprendizaje y recuperación que discutiremos surge del estudio de la estructura del hipocampo. Las neuronas en la región CA3 del hipocampo están altamente interconectadas a través de conexiones colaterales y reciben entradas desde la corteza entorrinal. Además de las conexiones mencionadas, las neuronas de la región CA3 reciben entradas desde los axones de las células dentadas granulares. Estos axones forman el *sendero musgoso fibroso*, el cual toma su nombre de las várices similares al musgo que se muestran sobre los axones. Estas fibras podrían proveer la señal que indica el comienzo de la fase de aprendizaje. Es importante notar que las fibras musgosas tienen la mayor cantidad de sinapsis que se ha encontrado en el cerebro de los mamíferos. Más aún, las sinapsis entre las células dentadas granulares y las neuronas de la región CA3 son muy fuertes. David Marr ha llamado a estas sinapsis *sinapsis detonadoras* [20]. Luego, a través de las fibras musgosas, las células dentadas granulares podrían ordenar a las neuronas de la región CA3. Las últimas permitirían la formación de nuevas memorias a través de mecanismos Hebbianos.

Otra hipótesis acerca del cambio entre las fases de aprendizaje y recuperación está basada en la acción de los neuromoduladores en las estructuras corticales. Como podemos recordar del capítulo 2, los neuromoduladores son agentes químicos los cuales tienen varios efectos diferentes sobre el cerebro de los mamíferos, por ejemplo, facilitar la plasticidad sináptica y modular la transferencia en o a través de una estructura cortical. Michael Hasselmo, un científico norteamericano, ha estado investigando el papel de los neuromoduladores en el cambio entre las fases de aprendizaje y recuperación. Como hemos discutido en el capítulo 2, la acetilcolina incrementa el disparo de las células piramidales por medio de la supresión de la adaptación de la célula piramidal. Al mismo tiempo, la acetilcolina permite que las conexiones externas dominen la región cortical y suprime el efecto de las conexiones intrínsecas. Por lo tanto, las neuro-

nas afectadas por la acetilcolina son receptivas a los estímulos externos. Como hemos mencionado anteriormente, este proceso es similar a la fase de aprendizaje que hemos expuesto a lo largo de este capítulo. Se ha sugerido que el cambio entre las fases de aprendizaje y recuperación es de crucial importancia en el procesamiento de las memorias. Este cambio sería necesario para transferir memorias intermedias alojadas en el hipocampo a las áreas de almacenamiento de memoria a largo plazo en otras áreas corticales. Esta hipótesis es soportada por estudios que demuestran una baja en los niveles de acetilcolina durante el sueño [21] [28].



## Capítulo 4

# MÉTODOS

En este capítulo introducimos las ecuaciones que modelan las diferentes corrientes de la neurona simulada. También especificamos los datos biológicos que utilizamos para las características de tanto las neuronas piramidales como las inhibitorias. En este capítulo nuestro propósito es brindar al lector la información necesaria para replicar nuestra simulación.

### 4.1. La simulación

Podemos definir a la *memoria operativa* como la habilidad para almacenar información visual en la memoria por un corto período de tiempo por medio de actividad persistente. La memoria operativa también se conoce como *memoria a corto plazo*. Dos hechos importantes indican que la corteza prefrontal desempeña un papel importante en la memoria operativa: (a) los monos muestran una ejecución defectuosa en tareas dilatorias después de lesiones o desactivaciones reversibles en la corteza prefrontal [11] [18] [33], y (b) estímulos visuales específicos activan varias neuronas en la corteza prefrontal durante el intervalo entre la presentación del estímulo y el comportamiento de respuesta [10]. La corteza inferotemporal está implicada en la memoria operativa –al menos para patrones visuales [22].

Experimentos conducidos por Miller, Erickson and Desimone [22] indican que las células en la corteza prefrontal y la corteza inferotemporal responden selectivamente a diferentes estímulos visuales. En estos experimentos, cuando un estímulo visual particular fue presentado al mono, una subpoblación de neuronas tanto en la corteza prefrontal y la corteza inferotemporal mostraron actividad persistente a lo largo del período dilatorio.

En nuestra investigación hemos reproducido el funcionamiento de la corteza prefrontal o la corteza inferotemporal con una red neuronal. Esta red tiene una población de neuronas con siete subpoblaciones.

- 1) Existen cinco subpoblaciones de neuronas piramidales, cada una de las cuales representa el 8% del número total de neuronas en la red. Cada subpoblación codifica un estímulo visual diferente.
- 2) El 40% de la población de red son neuronas piramidales que no responden a los cinco estímulos mencionados anteriormente.

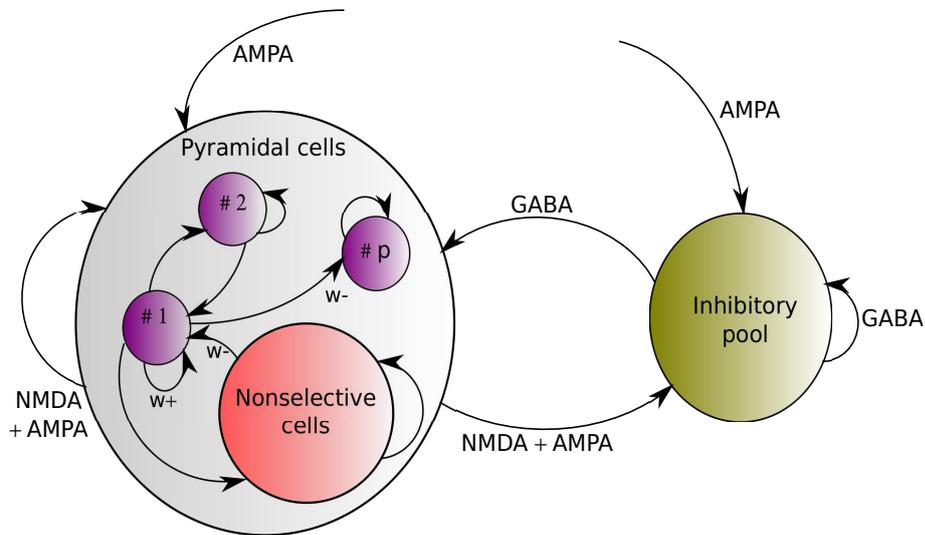


Figura 4.1: El modelo de la red cortical. *Fuente:* Adaptado de Brunel and Wang 2003 p. 67

- 3) El restante 20 % de la población de la red son neuronas inhibitorias.

## 4.2. El módulo cortical

A efectos de analizar la dinámica de la concentración de acetilcolina en la memoria operativa, hemos usado una arquitectura de red desarrollada por Amit y Brunel. Adicionalmente, usamos las descripciones de corrientes sinápticas de Wang para la simulación del módulo cortical [31]. De acuerdo con Brunel y Wang [6, p.65], las características principales del modelo son:

- (a) la actividad persistente es generada dentro de un circuito cortical local,
- (b) las corrientes postsinápticas recurrentes son mediadas por los receptores NMDA, y
- (c) las interacciones recurrentes de la red son dominadas por la inhibición.

La red que usamos en nuestras simulaciones está dividida en  $N_e$  células piramidales y  $N_i$  células inhibitorias (Fig. 4.1). De acuerdo con datos neurofisiológicos [1] [5], la proporción de células piramidales es el 80 %, mientras que la de las células inhibitorias es el 20 %. Nuestro modelo representa un módulo cortical tal como la corteza inferotemporal o la corteza prefrontal ventral, el cual recibe información acerca de la identidad de los objetos.

Para la simulación hemos seleccionado un valor de 800 para la población de las células piramidales, y un valor de 200 para la población de las interneuronas. Cada neurona recibe  $C_e$  entradas excitatorias de las células piramidales y  $C_i$  entradas inhibitorias de las interneuronas. El valor del primero es igual a  $N_e$ ; mientras que el valor del último es igual a  $N_i$ , lo cual significa que la red

está totalmente conectada. Todas las neuronas en nuestro modelo reciben actividad espontánea del mundo exterior a través de  $N_e$  conexiones excitatorias exteriores. Esta información es transmitida a cada neurona a una tasa espontánea de 3 Hz, el cual es un valor típico observado en la corteza cerebral. En nuestro modelo la entrada total externa de fondo tiene una tasa de 2,4 kHz para cada célula.

### 4.3. Neuronas

En nuestra simulación representamos tanto a las células piramidales y las interneuronas por medio del modelo de integración y disparo. Los valores que caracterizan una célula piramidal son un potencial de reposo  $V_L = -70$  mV, un umbral de disparo  $V_{thr} = -50$  mV, un potencial posterior a la generación de un potencial de acción  $V_{reset} = -55$  mV, una capacitancia de la membrana  $C_m = 0,5$  nF, una conductancia de membrana de pérdida  $g_m = 25$  nS, un período refractario  $\tau_{rp} = 2$  ms, y una constante de tiempo de membrana  $\tau_m = \frac{C_m}{g_m} = 20$  ms. Adicionalmente, los valores de una interneurona son un potencial de reposo  $V_i = -70$  mV, un umbral de disparo  $V_{thr} = -50$  mV, un potencial posterior a la generación de un potencial de acción  $V_{reset} = -55$  mV, una capacitancia de membrana  $C_m = 0,2$  nF, una conductancia de membrana de pérdida  $g_m = 20$  nS, un período refractario  $\tau_{rp} = 1$  ms y una constante de membrana de tiempo  $\tau_m = 10$  ms. La dinámica del potencial de membrana por debajo del umbral para tanto las células piramidales e inhibitorias son descritas por la ecuación

$$C_m \frac{dV(t)}{dt} = -g_m(V(t) - V_i) - I_{syn}(t) - I_{AHP}. \quad (4.1)$$

En esta ecuación el término  $I_{syn}$  representa la corriente sináptica fluyendo dentro de la neurona; mientras que el término  $I_{AHP}$  simboliza la corriente de hiperpolarización posterior.

### 4.4. Corrientes

El término  $I_{syn}$  se refiere tanto a las corrientes inhibitorias y excitatorias que fluyen dentro de la célula. La corriente inhibitoria es causada por las sinápsis con receptores de GABA; mientras que la conexiones recurrentes excitatorias son mediadas por los receptores AMPA y NMDA. En nuestra simulación las corrientes excitatorias postsinápticas externas (siendo sus siglas en inglés: ESPCs) son mediadas por receptores AMPA. La corriente total sináptica es la suma de la corriente externa AMPA ( $I_{AMPA,ext}$ ), las corrientes recurrentes AMPA ( $I_{AMPA,rec}$ ) y NMDA ( $I_{NMDA,rec}$ ), y una corriente inhibitoria causada por las sinápsis recurrentes de GABA ( $I_{GABA,rec}$ ). El término  $I_{syn}$  es representado por la siguiente ecuación:

$$I_{syn}(t) = I_{AMPA,ext}(t) + I_{AMPA,rec}(t) + I_{NMDA,rec} + I_{GABA,rec}. \quad (4.2)$$

Las otras corrientes son descritas por las siguientes ecuaciones:

$$I_{AMPA,ext} = g_{AMPA,ext}(V(t) - V_E) \sum_{j=1}^{C_{ext}} s_j^{AMPA,ext}(t) \quad (4.3)$$

$$I_{AMPA,rec} = g_{AMPA,rec}(V(t) - V_E) \sum_{j=1}^{C_E} w_j s_j^{AMPA,rec}(t) \quad (4.4)$$

$$I_{NMDA,rec}(t) = \frac{g_{NMDA}(V(t) - V_E)}{(1 + [Mg^{2+}]e^{-0,062V(t)})/3,57} \sum_{j=1}^{C_E} w_j s_j^{NMDA}(t) \quad (4.5)$$

$$I_{GABA,rec}(t) = g_{GABA}(V(t) - (V_I)) \sum_{j=1}^{C_I} s_j^{GABA}(t), \quad (4.6)$$

donde  $V_E = 0$  mV,  $V_I = -70$  mV, y  $w_j$  representa el peso sináptico. La fracción de canales abiertos para un receptor es representado por  $s_j$  y  $g_i, i \in \{\{AMPA, rec\}, \{AMPA, ext\}, \{NMDA, rec\}, \{GABA, rec\}\}$  indica la conductancia sináptica. Adicionamos una dependencia de voltaje que es controlada por la concentración de magnesio extracelular a las corrientes NMDA [16],  $[Mg^{2+}] = 1$  mM. Los valores de las conductancias sinápticas para las células piramidales son:  $g_{AMPA,ext} = 2,08$  nS,  $g_{AMPA,rec} = 0,104$  nS,  $g_{NMDA,rec} = 0,327$  nS and  $g_{GABA} = 1,25$  nS. Adicionalmente, los valores para las neuronas inhibitorias son:  $g_{AMPA,ext} = 1,62$  nS,  $g_{AMPA,rec} = 0,081$  nS,  $g_{NMDA,rec} = 0,258$  nS and  $g_{GABA} = 0,973$  nS. Estos valores fueron tomados del estudio de Brunel y Wang [6].

Modelamos la fracción de canales abiertos ( $s$ ) con las siguientes ecuaciones:

$$\frac{ds_j^{AMPA}(t)}{dt} = -\frac{s_j^{AMPA}(t)}{\tau_{AMPA}} + \sum_k \delta(t - t_j^k) \quad (4.7)$$

$$\frac{ds_j^{NMDA}(t)}{dt} = -\frac{s_j^{NMDA}(t)}{\tau_{NMDA,decay}} + \alpha x_j(t)(1 - s_j^{NMDA}(t)) \quad (4.8)$$

$$\frac{dx_j(t)}{dt} = -\frac{x_j(t)}{\tau_{NMDA,rise}} + \sum_k \delta(t - t_j^k) \quad (4.9)$$

$$\frac{ds_j^{GABA}(t)}{dt} = -\frac{s_j^{GABA}(t)}{\tau_{GABA}} + \sum_k \delta(t - t_j^k). \quad (4.10)$$

Las sumas sobre  $k$  representan una suma sobre acciones de potencial emitidos por una neurona presináptica  $k$  en el tiempo  $t_j^k$ . Modelamos los canales externos y recurrentes AMPA con la ecuación 4.7. En ambos casos la constante de tiempo de declinación  $\tau_{ampa}$  es igual a 2 ms. Los canales NMDA tiene un tiempo de declinación ( $\tau_{NMDA,decay}$ ) de 100 ms, mientras que el tiempo de ascenso ( $\tau_{NMDA,rise}$ ) es 2 ms. Ignoramos el tiempo de ascenso de tanto las corrientes AMPA como GABA, dado que son típicamente extremadamente breve ( $< 1$ ). El término  $\alpha$  tiene un valor de  $0.5 \text{ ms}^{-1}$ . La constante de tiempo de declinación de las corrientes GABA ( $\tau_{GABA}$ ) se toma como de 10 ms. Todas las sinapsis tienen una latencia de 0.5 ms.

Agregamos un mecanismo de adaptación a la frecuencia de generación de potenciales de acción al modelo de Brunel y Wang. La adaptación a la frecuencia de generación de potenciales de acción se implementó siguiendo a Liu and Wang [19]. La misma es producida por la corriente de hiperpolarización de  $Ca^{2+}$  activada por  $K^+$ . Liu and Wang asumen que la apertura intrínseca de la corriente de hiperpolarización posterior ( $I_{AHP}$ ) es rápida, por lo tanto su lenta activación se debe a la dinámica de la concentración citoplasmática de  $Ca^{2+}$ . Al lado derecho de la ecuación 4.2 le adicionamos el término  $I_{AHP}$ , el cual es descrito por

$$I_{AHP} = g_{AHP}[Ca^{2+}](V(t) - V_k), \quad (4.11)$$

donde  $V_k$  es el potencial de inversión del potasio.

Cada potencial de acción genera una pequeña cantidad ( $\alpha$ ) de afluencia de calcio, luego incrementamos  $I_{AHP}$  como corresponde. La dinámica de  $[Ca^{2+}]$  se modela como un integrador de escape con una constante de declinación  $\tau_{Ca}$ . Esto puede ser expresado de la siguiente forma:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\frac{[Ca^{2+}]}{\tau_{Ca}} \quad (4.12)$$

$$\text{Si } V(t) = V_{thr}, \text{ entonces } \begin{cases} [Ca^{2+}] = [Ca^{2+}] + \alpha \\ V = V_{reset} \end{cases} . \quad (4.13)$$



## Capítulo 5

# LA ORGANIZACIÓN DE LA SIMULACIÓN

Este capítulo describe la búsqueda de los intervalos de valores significativos para simular el comportamiento de la red durante altas concentraciones de acetilcolina, el bloqueo de los receptores muscarínicos y el bloqueo de los receptores nicotínicos. A efectos de obtener los valores normales para la red, primero realizamos manipulaciones sobre los parámetros individuales de la red. Luego simulamos altas concentraciones de acetilcolina, el bloqueo de los receptores muscarínicos y el bloqueo de los receptores nicotínicos.

### 5.1. Determinación de los parámetros

Con el objetivo de simular los efectos de la acetilcolina en nuestro modelo [6], tuvimos que realizar manipulaciones paramétricas. Los parámetros manipulados fueron:

- 1) la entrada aferente tálamo cortical (denotada aquí por la letra griega  $\lambda$ ),
- 2) la intensidad sináptica entre neuronas dentro de una población selectiva ( $w_+$ ),
- 3) las interacciones inhibitorias recurrentes ( $w_{inh}$ ), y
- 4) la conductancia hiperpolarizante posterior ( $g_{AHP}$ ).

Nos vimos imposibilitados de utilizar los valores del modelo de Brunel y Wang para simular los efectos de la acetilcolina porque su modelo no incluye la conductancia hiperpolarizante posterior. Esta es la razón por la cual primero variamos los cuatro parámetros individualmente en intervalos específicos y luego utilizamos los resultados de Brunel y Wang [6] y Deco y Thiele [8] para acotar el intervalo de búsqueda para los valores de los parámetros.

El valor de la entrada aferente tálamo cortical fue variado en el intervalo  $[0,3 : 0,7]$ , el valor de la intensidad recurrente excitatoria fue variado en el intervalo  $[2 : 2,1]$ , y el valor de la intensidad inhibitoria recurrente fue variado en el intervalo  $[0,9 : 1,3]$ . Movimos la conductancia hiperpolarizante posterior en el intervalo  $[0 : 0,9]$ . Sin embargo, no modificamos todos los parámetros al mismo tiempo.

Primeros variamos un parámetro mientras dejábamos los restantes inalterados. Esta es la razón por la cual comenzamos utilizando  $\lambda = 0,45$ ,  $w_+ = 2,1$ ,  $w_{inh} = 1$  and  $g_{ahp} = 0$  como los valores normales para la memoria operativa.

Usamos un protocolo de respuesta dilatoria para simular la red. Primero, la simulación comenzó por un período de 1 s, donde no se aplicó ningún estímulo a efectos de que la red pudiese estabilizarse. Luego, se aplicó un estímulo transitorio a aquellas células selectivas al mismo. En nuestro modelo esto se logró por medio de la adición de un valor de unas décimas de Hz. a la frecuencia de entrada de la población selectiva al estímulo específico. Finalmente, se retiró el estímulo y hubo un período dilatorio de 1.5 s. Nos referimos a todo este proceso como un *ensayo*. Cada vez que el valor de un parámetro fue cambiado, realizamos 320 ensayos para analizar el efecto de este cambio en el modelo de memoria operativa.

Para cada manipulación paramétrica, analizamos los 320 ensayos resultantes para determinar el porcentaje de tiempo que la red permaneció en uno de los estados persistentes a lo largo del período dilatorio. En cada caso estimulamos la primera población selectiva de neuronas de la red.

## 5.2. Manipulación individual de los parámetros de la red

### 5.2.1. Manipulación individual de $g_{AHP}$

Comenzamos nuestra simulación buscando un valor de  $g_{AHP}$  que pudiera ser usado en un estado normal de la memoria operativa de objeto. Debido a que el modelo de Brunel y Wang no incluye la conductancia hiperpolarizante posterior, debimos determinar un valor para esta variable para usarlo en nuestra simulación. Variamos el valor de  $g_{AHP}$  en el intervalo de  $[0 : 0,09]$ , comenzando con valor 0, con incrementos de  $\Delta = 0,005$ .

### 5.2.2. Manipulación individual de $\lambda$

Comenzamos con un valor de 0,3 para  $\lambda$ , con incrementos de  $\Delta = 0,005$  hasta alcanzar el valor 0,7. El valor de los otros parámetros fueron  $w_+ = 2,1$ ,  $w_{inh} = 1$ , y  $g_{AHP} = 0,015$ .

### 5.2.3. Manipulación individual de $w_+$

Comenzamos asignando a  $w_+$  un valor de 2 con incrementos de  $\Delta = 0,005$  hasta alcanzar el valor 2,1. También utilizamos los siguientes valores para los otros parámetros:  $\lambda = 0,45$ ,  $w_{inh}$  y  $g_{AHP} = 0,015$ .

### 5.2.4. Manipulación individual de $w_{inh}$

Variamos el valor de  $w_{inh}$  en el intervalo de  $[0,9 : 1,3]$  con incrementos de  $\Delta = 0,005$ , comenzando con el valor 0,9. Los valores de los otros parámetros fueron  $\lambda = 0,45$ ,  $w_+ = 2,1$  y  $g_{AHP} = 0,0015$ .

### 5.3. Simulación de los efectos de la acetilcolina en la memoria operativa

Para simular los efectos de la acetilcolina en la memoria operativa, simulamos tres situaciones diferentes:

- (1) una alta concentración de ACh.,
- (2) el bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos (nAChr), y
- (3) el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos (mAChr).

#### 5.3.1. Una alta concentración de acetilcolina

La investigación fisiológica [13] [12] señala que hay tres efectos principales de una alta concentración de acetilcolina sobre la dinámica cortical. Primero, la acetilcolina que actúa a través de receptores nicotínicos mejora la transmisión sináptica del glutamato, lo cual causa que la información aferente domine la red. Luego, la magnitud de la transmisión sináptica intrínseca del área cortical es reducida por la acción de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos. Finalmente, una alta concentración de acetilcolina suprime la adaptación de las células piramidales por medio del bloqueo de las corrientes hiperpolarizantes posteriores. Con el fin de simular estos efectos en la red, variamos  $\lambda$  en el intervalo  $[0,45 : 0,70]$ . Al mismo tiempo, movimos  $w_+$  en el intervalo  $[2,035 : 2,1]$ ; mientras que  $w_{inh}$  fue variada en el intervalo  $[0,9 : 1]$ . En todos los casos los parámetros fueron modificados por incrementos de  $\Delta = 0,005$ . Fijamos el valor de  $g_{AHP}$  en 0 para indicar supresión de la corriente hiperpolarizante posterior.

#### 5.3.2. El bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos

Los efectos del antagonista nicotínico mecamilamina sobre la dinámica cortical causa una reducción en la entrada tálamo cortical aferente y un incremento en la conductividad hiperpolarizante posterior [12] [13]. Para simular los efectos de mecamilamina sobre la memoria operativa, fijamos el valor de dos parámetros ( $w_+ = 2,1$  y  $w_{inh} = 1$ ). El valor de la entrada tálamo cortical aferente fue variado en el intervalo  $[0,3 : 0,45]$  y la conductancia hiperpolarizante posterior fue variada en el intervalo  $[0 : 0,1]$ . La ausencia de datos experimentales nos impidió encontrar un valor específico para tanto  $\lambda$  como  $g_{AHP}$ . Así, analizamos el porcentaje de tiempo que la red estuvo dentro de uno de los estados persistentes para cada una de las posibles combinaciones de los valores de  $\lambda$  y  $g_{AHP}$ .

#### 5.3.3. El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos

Las concentraciones del antagonista muscarínico scopolamina incrementa la conductividad hiperpolarizante posterior y la magnitud de tanto la transmisión sináptica excitatoria como la inhibitoria. Variamos  $w_+$  en el intervalo  $[2,1 : 2,3]$  y  $w_{inh}$  en el intervalo  $[1,0 : 1,02]$ , mientras que  $g_{AHP}$  fue incrementado desde 0 hasta 0,06. La entrada aferente tálamo cortical fue fijada en el valor 0,45, el cual es considerado como un valor normal. Los incrementos para los parámetros  $w_+$ ,  $w_{inh}$  y  $g_{AHP}$  fueron  $\Delta = 0,005$ .



## Capítulo 6

# RESULTADOS

En este capítulo presentamos los resultados de nuestra simulación. Primero describimos los resultados de las manipulaciones individuales de los parámetros de la red. Estos parámetros nos permiten modelar el comportamiento de la red en la presencia de: 1) una alta concentración de acetilcolina, 2) el bloqueo de los receptores muscarínicos y 3) el bloqueo de los receptores nicotínicos. Luego, presentamos los resultados de las simulaciones de los efectos de la acetilcolina en la memoria operativa.

### 6.1. Manipulación de los parámetros de la red

#### 6.1.1. Manipulación de $g_{AHP}$

La figura 6.1 muestra los resultados de la simulación. En el intervalo  $[0 : 0,04]$  la red permaneció en el estado persistente con sólo ligeras fluctuaciones más del 90 % del tiempo. Comenzando con el valor 0,04, la persistencia de la red en el atractor declinó gradualmente. Al valor 0,09 la red estaba dentro del atractor sólo el 10 % del tiempo.

#### 6.1.2. Manipulación individual de $\lambda$

La figura 6.2 muestra el resultado de la variación de la entrada tálamo cortical en el intervalo  $[0,3 : 0,55]$ . Para cada valor de  $\lambda$  la red permaneció en el atractor más del 90 % del tiempo, con sólo ligeras fluctuaciones.

#### 6.1.3. Manipulación individual de $w_+$

La siguiente figura (6.3) muestra la manipulación paramétrica de  $w_+$  en el intervalo  $[2 : 2,1]$ . La figura de la función es sigmoïdal. Al valor 2,01 la función comenzó a aumentar constantemente hasta que alcanzó su pico entre 2,06 y 2,08. Desde ahí permaneció constante con sólo ligeras fluctuaciones.

#### 6.1.4. Manipulación de $w_{inh}$

La figura 6.4 muestra los resultados de la manipulación paramétrica de  $w_{inh}$ . La función fue constante en el intervalo  $[0,9 : 0,96]$ . Desde ahí hasta el valor 1

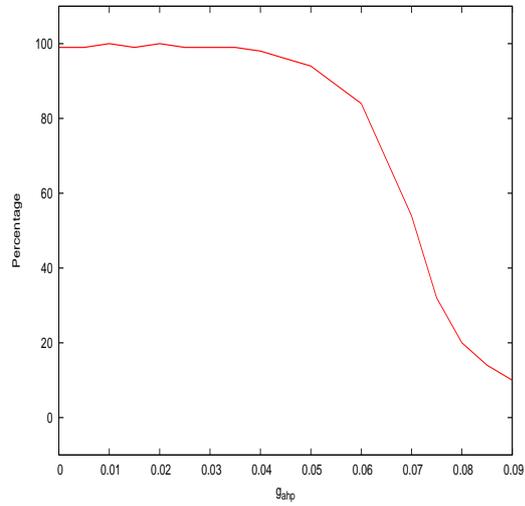


Figura 6.1: Manipulación del valor de  $g_{ahp}$ , con valores fijos de  $\lambda = 0,45$ ,  $w_+ = 2,1$  y  $w_{inh} = 1$

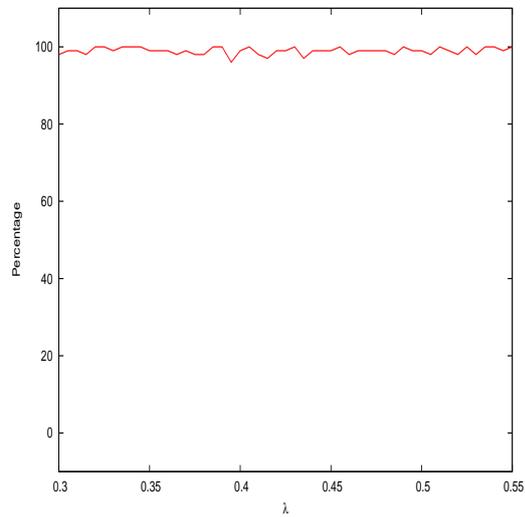


Figura 6.2: Manipulación del valor del tálamo con valores fijos de  $w_+ = 2,1$ ,  $w_{inh} = 1$  y  $g_{ahp} = 0,015$

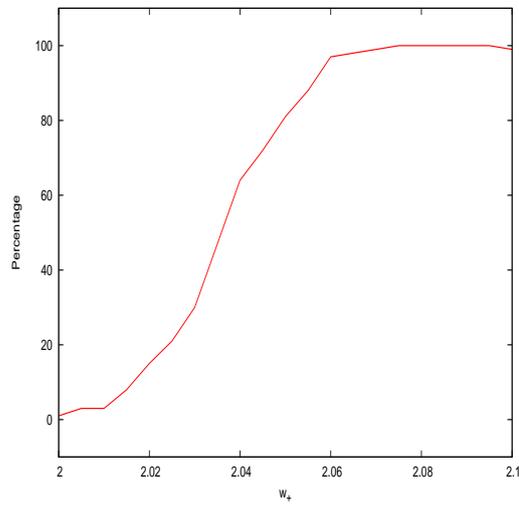


Figura 6.3: Manipulación del valor de  $w_+$  con valores fijos de  $\lambda = 0,45$ ,  $w_{inh} = 1$  y  $g_{AHP} = 0,015$

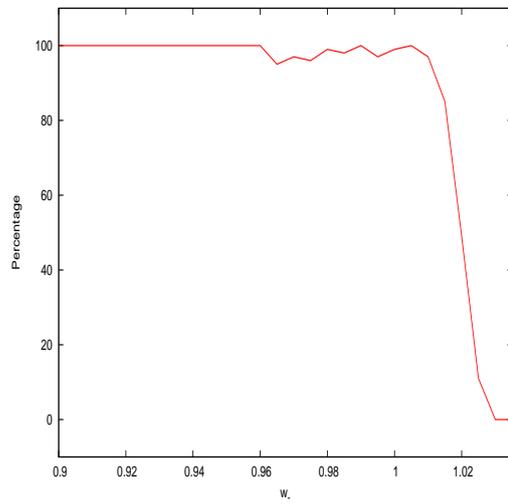


Figura 6.4: Manipulación de  $w_{inh}$ , con valores fijos de  $\lambda = 0,45$ ,  $w_+ = 2,1$  y  $g_{ahp} = 0,015$

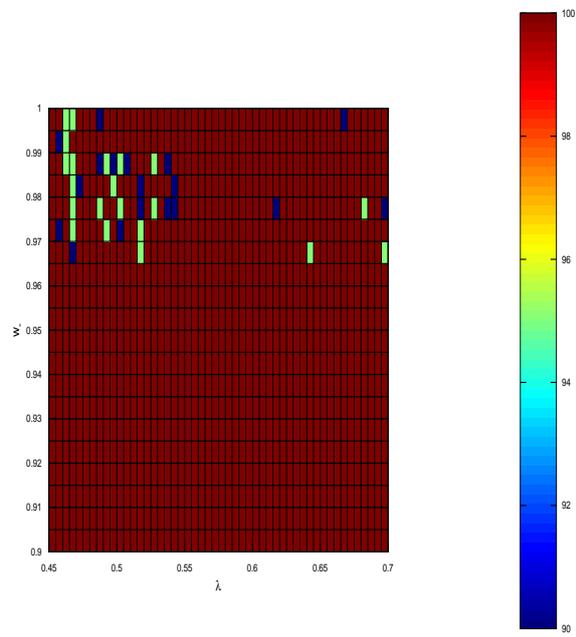


Figura 6.5: Variación del tálamo y  $w_{inh}$

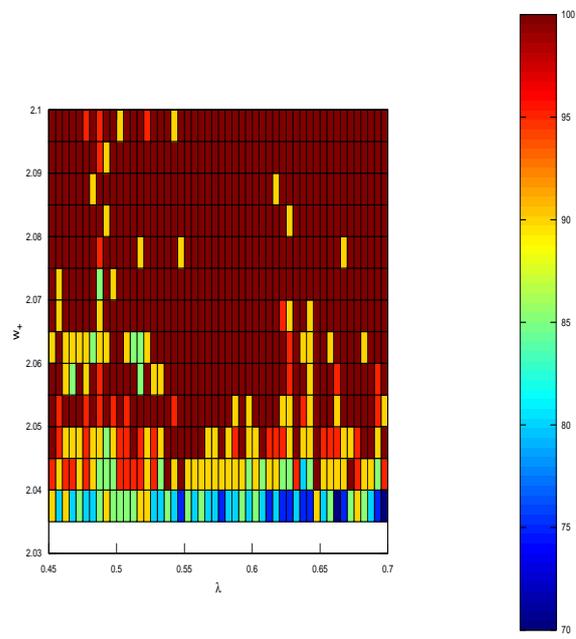


Figura 6.6: Variación del tálamo y  $w_+$

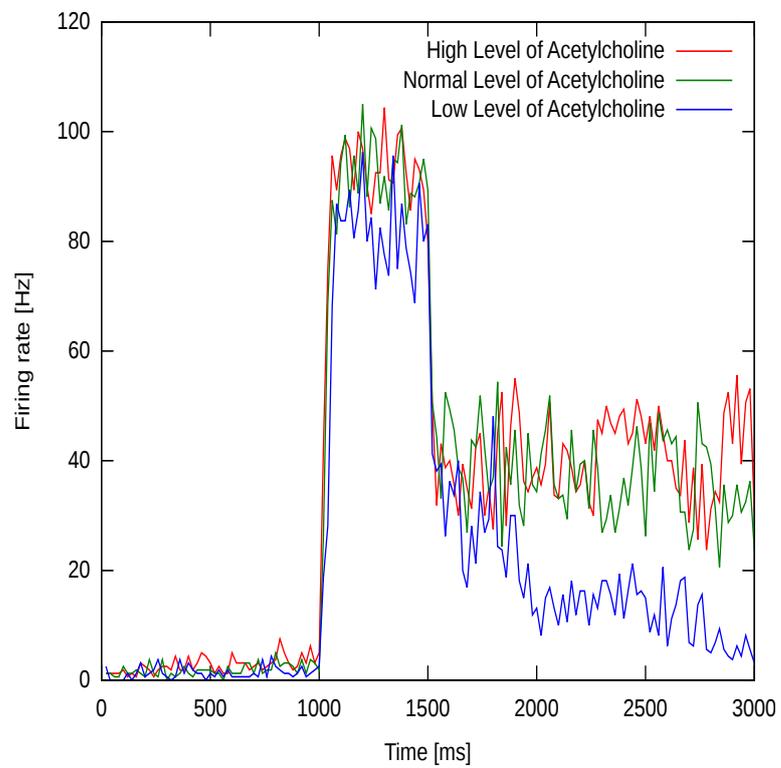


Figura 6.7: Estabilidad del atractor durante niveles alto, normal y bajo de acetilcolina

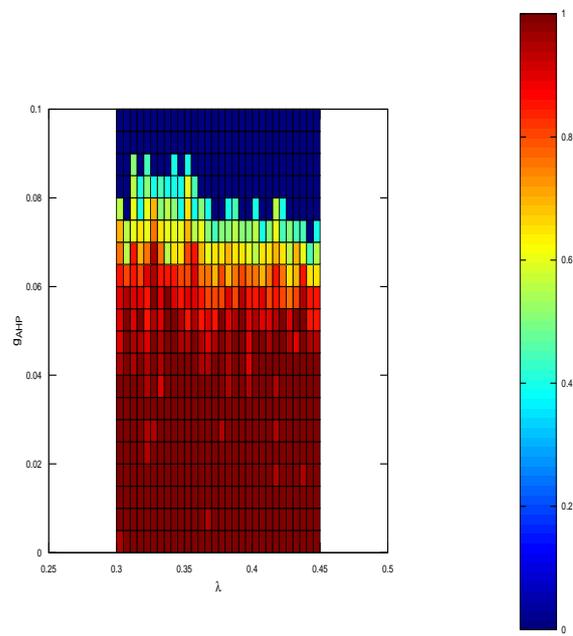


Figura 6.8: Variación del tálamo y  $g_{ahp}$

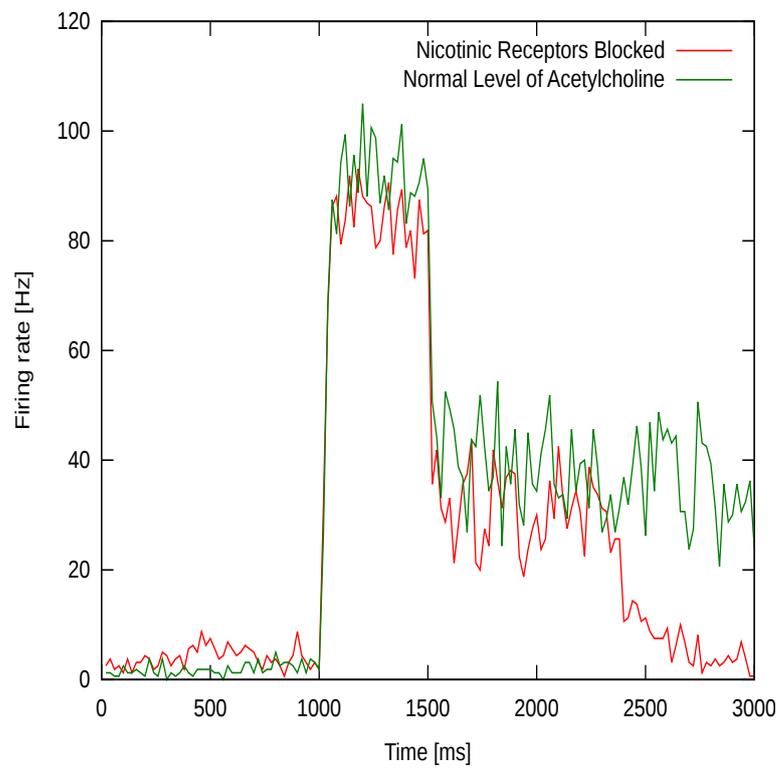


Figura 6.9: Estabilidad del atractor durante el bloqueo de los receptores nicotínicos y durante niveles normales de acetilcolina

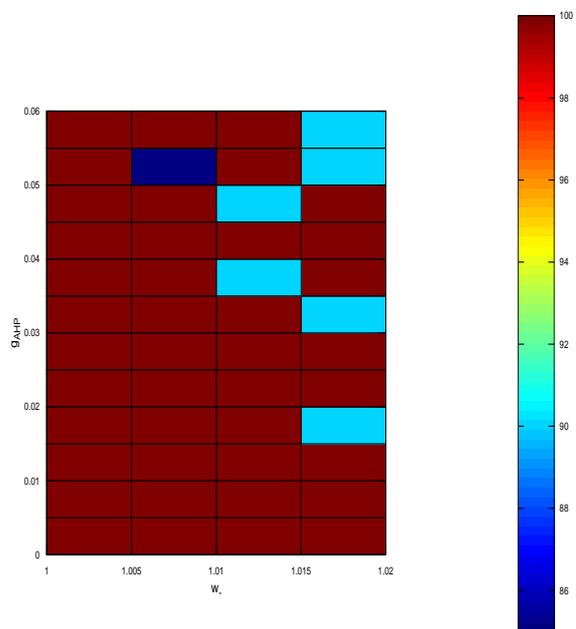


Figura 6.10: Variación de  $w_{inh}$  y  $g_{ahp}$

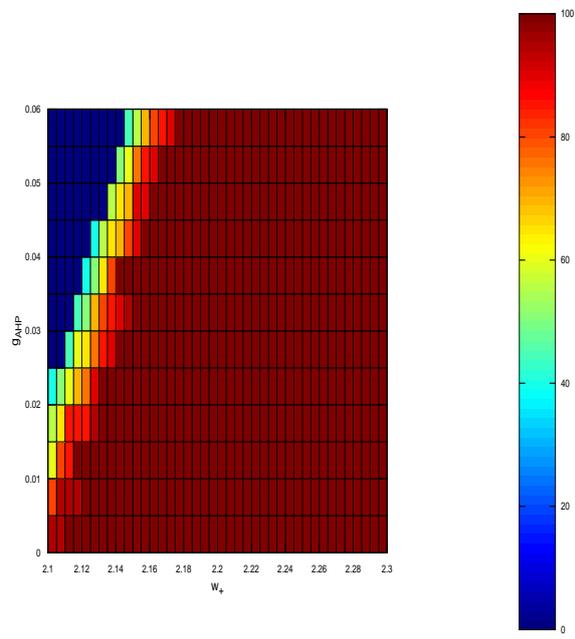


Figura 6.11: Variación de  $w_+$  y  $g_{ahp}$

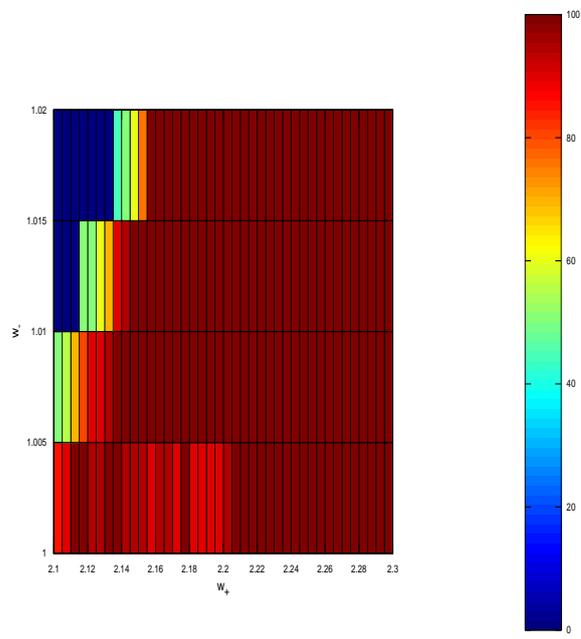


Figura 6.12: Variación de  $w_+$  y  $w_{inh}$

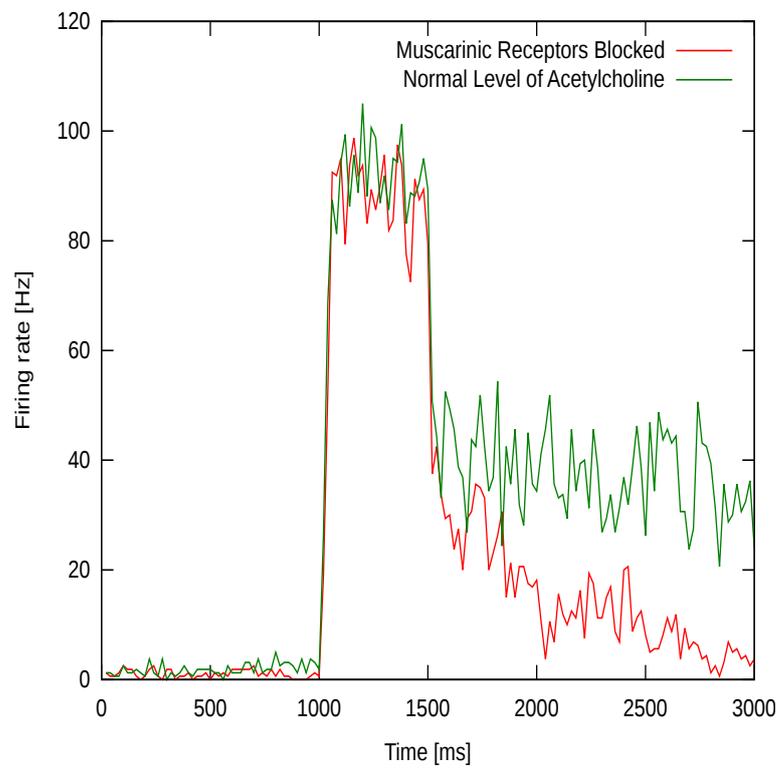


Figura 6.13: Estabilidad del atractor durante el bloqueo de los receptores muscarínicos y durante niveles normales de acetilcolina

la función fluctuó. A partir del valor 1 la función comenzó a declinar hasta que alcanzó su punto más bajo cerca del valor 1,04.

## 6.2. Simulación de los efectos de la acetilcolina sobre la memoria operativa

### 6.2.1. Una alta concentración de acetilcolina

La figura 6.5 muestra la relación entre los diferentes valores de  $\lambda$  y  $w_{inh}$ . Para casi todas las combinaciones de estos valores, la red estuvo dentro del atractor durante el período dilatorio el 100 % del tiempo. Sin embargo, en la rincón superior izquierdo de la figura 6.5, dentro de la región delimitada por los valores de  $\lambda$  en  $[0,45 : 0,55]$  y los valores de  $w_{inh}$  en  $[0,96 : 1]$ , observamos combinaciones las cuales indicaron un menor probabilidad de permanencia en el atractor. Para un valor de  $\lambda$  superior a 0,6, habían sólo 5 combinaciones que indicaban una permanencia menor al 100 %.

La figura 6.6 también está relacionada con una alta concentración de acetilcolina. Esta figura muestra la relación entre los diferentes valores del parámetro  $\lambda$  y  $w_+$ . Para cualquier valor de  $\lambda$  en combinación con un  $w_+$  igual a 2,035, la red oscila entre el 70 % y el 80 % de permanencia en un atractor. Comenzando con un valor de 2,06 para  $w_+$ , la red estuvo dentro de un atractor entre el 80 % y el 100 % del período dilatorio. Con un valor de 2,07 para  $w_+$ , la mayoría de las combinaciones estuvieron dentro del atractor el 100 % del tiempo. Hubo sólo 18 combinaciones entre el 80 % y el 100 %.

### 6.2.2. El bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos

La figura 6.8 muestra los resultados de esta simulación. Hemos tomado en cuenta hasta un 40 % de permanencia en un estado persistente. La figura 6.8 muestra que para todos los valores de  $\lambda$ , cuando utilizamos un valor de  $g_{AHP}$  en el intervalo  $[0 : 0,06]$ , la red estuvo dentro del atractor por más del 80 % del tiempo. Sin embargo, para valores de  $g_{AHP}$  mayores que 0,06, los resultados fueron dignos de atención. Observamos que en el intervalo  $[0,31 : 0,355]$  para valores de  $\lambda$ ,  $g_{AHP}$  puede ser incrementado a valores mayores que aquellos para  $\lambda$  en el intervalo  $[0,0355 : 0,45]$ . En otras palabras, observamos que el valor de  $g_{AHP}$  se incrementaba para  $\lambda$  en el intervalo  $[0,31 : 0,0355]$  y se decrementaba comenzando en 0,36 hasta permanecer constante.

### 6.2.3. El bloque de los receptores colinérgicos muscarínicos

La figura 6.10 muestra la relación entre diferentes valores de  $w_{inh}$  y  $g_{ahp}$ . Observamos que para todas las combinaciones de  $w_{inh}$  y  $g_{ahp}$ , la red estuvo dentro del atractor por más del 85 % del tiempo. Para un valor de 1 para  $w_{inh}$  cuando se combinó con cualquier valor de  $g_{ahp}$  en el intervalo de  $[0 : 0,06]$ , la red estuvo dentro del atractor el 100 % del tiempo. Comenzando con el valor 1,005 para  $w_{inh}$ , la red comenzó a mostrar algunas combinaciones con una permanencia menor al 100 %. Al valor 1,02 para  $w_{inh}$ , 33 % de las posibles combinaciones con  $g_{ahp}$  fueron menores a 100 %.

Como podemos observar en la figura 6.11, la relación entre  $w_+$  y  $g_{ahp}$  es lineal. Para una combinación de un valor de 2,1 para  $w_+$  y un valor de 0,02 para  $g_{AHP}$ , la red estuvo dentro del atractor menos del 60 % del tiempo. Incrementado el valor de  $w_+$  constantemente aumenta el valor de  $g_{ahp}$ . Para todos los valores de  $w_+$  iguales o mayores que 2,17 en combinación con un valor de 0,06 para  $g_{ahp}$ , la red permaneció dentro de uno de los atractores por más del 90 % del tiempo.

La figura 6.12 muestra la relación entre diferentes valores de  $w_+$  y  $w_{inh}$ . Esta relación es lineal. Observamos que para un valor de 2,1 para  $w_+$  y un valor para  $w_{inh}$  de 1,01, la red estuvo dentro del atractor el 50 % del tiempo. A medida que se incrementaba el valor de  $w_+$ , sucedía lo mismo para el valor de  $w_{inh}$ . Comenzando con un valor de 2,155 para  $w_+$  y un valor de 1,02 para  $w_{inh}$ , la red permaneció dentro del atractor el 100 % del tiempo.

## Capítulo 7

# DISCUSIÓN

Dado que no realizamos ninguna investigación clínica o experimental específica antes de realizar nuestras simulaciones, no tenemos la posibilidad de contrastar los resultados de nuestra investigación con nuestros propios datos clínicos o experimentales. Así, hemos interpretado nuestros resultados a la luz de los datos experimentales y clínicos compilados por Michael Hasselmo [13], y Lisa Giocomo y Michael Hasselmo [12].

### 7.1. Manipulación individual de los parámetros de la red

#### 7.1.1. Manipulación individual de $g_{AHP}$

Como mencionamos en el último capítulo, valores de  $g_{AHP}$  mayores que 0,04 causan una reducción en la cantidad de tiempo que la red está dentro del estado del atractor. De este modo, elegimos el valor 0,015 como el valor normal para la memoria operativa en concordancia con Liu and Wang [19].

#### 7.1.2. Manipulación individual de $\lambda$

Nuestros resultados indican que diferentes niveles de  $\lambda$  no afectan la permanencia de la red en el atractor. A pesar de que existen ligeras oscilaciones, para cada valor de  $\lambda$  la red permanece en el atractor más del 90 % del tiempo. En concordancia con Deco y Thiele [8], elegimos 0,45 como el valor normal para la entrada tálamo cortical.

#### 7.1.3. Manipulación individual de $w_+$

Nuestros resultados son consistentes con aquellos de Brunel and Wang [6]. Al incrementar  $w_+$  la actividad persistente de un grupo selectivo aumenta. Además, para un cierto intervalo de valores de  $w_+$  ( $[2 : 2,25]$  [6]), existe una rama inestable que conecta los estados persistente e inestables de una población selectiva. Esta rama inestable está solamente presente dentro de este intervalo de valores. Bajos niveles de  $w_+$  no permiten un estado persistente y altos niveles no permiten un estado espontáneo. Para valores superiores a 2,1, tanto el estado espontáneo

como la rama inestable desaparecen, lo cual causa que la red permanezca dentro del atractor.

#### 7.1.4. Manipulación individual de $w_{inh}$

A niveles inferiores a 0,96 para  $w_{inh}$  la red está dentro del atractor el 100 % del tiempo. Esto es porque las neuronas inhibitorias no pueden modular la actividad excitatoria de las neuronas piramidales. De ahí, una vez que uno de los grupos selectivos de neuronas ingresa en un estado persistente, esto provoca que la red permanezca en un estado permanente de excitabilidad. Para valores de  $w_{inh}$  mayores que 1, la permanencia de la red en el atractor declina hasta que la red está totalmente fuera del atractor. A pesar que se sabe que los modelos de memoria operativa deben ser dominados por inhibición, altos valores de  $w_{inh}$  no permiten la actividad normal de las neuronas piramidales. En consecuencia, en una red la cual es totalmente dominada por la inhibición, las neuronas piramidales son incapaces de ingresar en un estado persistente. Elegimos un valor de 1 para  $w_{inh}$  para el estado normal de la red.

## 7.2. Simulación del los efectos de la acetilcolina en la memoria operativa

### 7.2.1. Una alta concentración de acetilcolina

Los resultados producidos por la simulación pueden ser interpretados de la siguiente forma:

- ★ Primero analizamos la figura 6.5. Recordamos que una alta concentración de acetilcolina reduce la magnitud de la interacción recurrente inhibitoria al mismo tiempo que incrementa la magnitud de la entrada tálamo cortical. Por consiguiente, para reproducir los efectos de una alta concentración de acetilcolina, debemos interpretar la figura 6.5 reduciendo el valor de  $w_{inh}$  e incrementando el valor de  $\lambda$ . Una reducción en la magnitud de  $w_{inh}$  junto con un incremento en la magnitud de  $\lambda$  provoca que la red permanezca en el atractor el 100 % del tiempo. En efecto, para todas las combinaciones de  $\lambda$  y  $w_{inh}$ , la red está dentro del atractor al menos el 90 % del tiempo.
- ★ La figura 6.6 muestra la relación entre los valores de  $\lambda$  y  $w_+$ . Una alta concentración de acetilcolina incrementa la magnitud de la entrada tálamo cortical y reduce la magnitud de las interacciones recurrentes excitatorias. Observamos que para altos valores de  $w_+$ , la red permanece en el atractor más del 90 % del tiempo. Por el contrario, para valores de  $w_+$  menores que 2,06, la red permanece en el atractor desde el 70 % al 100 % del tiempo. Con un valor de  $w_+$  de 2,035 para todos los valores de  $\lambda$ , la permanencia de la red dentro del atractor es menor al 90 %. Observamos que las combinaciones con una permanencia del 90 % son excepcionales para un valor de  $w_+$  de 2,03. Por lo tanto, inferimos que para una alta concentración de acetilcolina, el valor de  $w_+$  debe encontrarse en el intervalo  $[2,085 : 2,095]$ , con  $\lambda$  en el intervalo  $[0,5 : 0,6]$  y  $w_{inh}$  en el intervalo  $[0,9 : 0,95]$ . En la ausencia de datos experimentales, necesitamos mantener una relación entre

$w_+$  y  $w_{inh}$  la cual es similar al estado de un nivel normal de acetilcolina. Esto es porque si reducimos demasiado el valor de  $w_+$ , las conexiones recurrentes excitatorias no podrán sostener actividad persistente a altas tasas de disparo. Por el contrario, si reducimos demasiado el valor de  $w_{inh}$ , todas las subpoblaciones selectivas entrarán en sus propios atractores. Esta situación causaría que la red estuviese en cinco diferentes atractores al mismo tiempo, lo cual altamente improbable. Usando valores en dichos intervalos para los parámetros y manteniendo la relación entre  $w_+$  y  $w_{inh}$ , nuestra simulación produjo los mismos resultados que los datos clínicos. El incremento en  $\lambda$  y la disminución en la magnitud de tanto  $w_+$  como  $w_{inh}$  permite a la red codificar nueva información. Más aún, la disminución en la magnitud de  $w_+$  y  $w_{inh}$  permite a la red almacenar nueva información sin interferencia de memorias previamente almacenadas.

La figura 6.7 compara la estabilidad del atractor en un ensayo para un nivel normal de acetilcolina (mostrado en verde) con un ensayo para una alta concentración de acetilcolina (mostrado en rojo) y un ensayo para una baja concentración de acetilcolina (mostrado en azul). Con una baja concentración de acetilcolina, la magnitud de la entrada tálamo cortical disminuyó; mientras que las magnitudes de las conexiones recurrentes excitatorias e inhibitorias y la conductancia hiperpolarizante posterior se incrementaron. El ensayo para una alta concentración de acetilcolina fue simulado usando los siguientes valores para los parámetros:  $\lambda = 0,50$ ,  $w_+ = 2,08$ ,  $w_{inh} = 0,985$  y  $g_{AHP} = 0$ . Usamos  $\lambda = 0,40$ ,  $w_+ = 2,105$ ,  $w_{inh} = 1,015$  y  $g_{AHP} = 0,06$  para simular un bajo nivel de acetilcolina.

### 7.2.2. El bloqueo de los receptores colinérgicos nicotínicos

Aunque parezca que un 40% de permanencia dentro de uno de los estados persistentes no es muy significativa, es notable que valores más altos de la entrada tálamo cortical no permitan un gran incremento de  $g_{AHP}$  como lo permiten valores inferiores. Inferimos que la inhibición causada por las interneuronas a mayores niveles de la entrada tálamo cortical es más fuerte que la inhibición que se efectúa en valores inferiores de la entrada tálamo cortical. Así, incrementando la conductancia hiperpolarizante posterior a altos niveles aumenta la entrada inhibitoria de las neuronas piramidales, las cual a su vez provoca que la red abandone el estado persistente más pronto.

De acuerdo con datos de investigación citados por Giocomo y Hasselmo [12] y Hasselmo [13], podemos interpretar nuestro resultados de la siguiente forma:

- ★ Consideramos un valor de 4,5 Hz como normal para la entrada tálamo cortical. El antagonista nicotínico mecamilamina reduce la entrada aferente sin afectar la adaptación neuronal. Por el contrario, una alta concentración de acetilcolina incrementa la entrada externa mientras reduce la adaptación a la frecuencia de generación de potenciales. Así de acuerdo con nuestra simulación, cuando el valor de  $\lambda$  decrece, los valores para  $g_{AHP}$  pueden ser aumentados. Una interpretación aceptable para la figura 6.8 puede ser que ciertos valores de  $\lambda$  pueden ser consideradas como entradas transitorias las cuales causan actividad persistente en un grupo de neuronas, lo cual resulta en el recuerdo de una memoria. Consecuentemente, la magnitud de la conductividad de  $g_{AHP}$  puede ser incrementada. Inferimos

que cuando una memoria es recuperada, la conductancia hiperpolarizante posterior se incrementa de forma tal que la red revierte a un estado de actividad espontánea. Esta respuesta a bajos niveles de entrada tálamo cortical es consistente con Brunel y Wang [6], pero en nuestro caso, no es necesario aplicar una entrada no selectiva a todas las células a la red a efectos de detener la actividad persistente. Esto es porque el incremento en el efecto hiperpolarizante posterior provoca que la red revierta a un estado espontáneo.

La figura 6.9 compara la estabilidad del atractor en un ensayo para niveles normales de acetilcolina (mostrado en verde) con un ensayo para el bloqueo de los receptores nicotínicos (mostrado en rojo). Usamos  $\lambda = 0,40$ ,  $w_+ = 2,1$ ,  $w_{inh} = 1$  y  $g_{AHP} = 0,035$  para simular el bloqueo de los receptores nicotínicos.

### 7.2.3. El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos

Podemos interpretar los resultados de nuestra simulación de la siguiente forma:

- ★ La relación entre  $w_{inh}$  y  $g_{ahp}$  (figura 6.10) muestra que para todas las combinaciones de valores de estos parámetros, la red está dentro del atractor al menos el 86 % del tiempo. Observamos que incrementar los valores de tanto  $w_{inh}$  como  $g_{ahp}$  produce combinaciones en las cuales la red está dentro del atractor menos del 100 % del tiempo. Esto es porque tanto  $w_{inh}$  como  $g_{ahp}$  son los dos parámetros que reducen la excitabilidad de las neuronas piramidales en nuestro modelo. Un incremento de  $w_{inh}$  representa una fuerte inhibición de la actividad de las neuronas piramidales causada por la actividad de las neuronas inhibitorias. El incremento de  $g_{ahp}$  resulta en una alta adaptación de las neuronas piramidales a la entrada sináptica. Por lo tanto, para algún incremento de  $w_{inh}$  y  $g_{ahp}$  resulta en una permanencia de la red en el atractor la cual es menor al 100 %.
- ★ La figura 6.11 muestra que la relación entre  $w_+$  y  $g_{ahp}$  es lineal. Un incremento en el valor de  $w_+$  permite que el valor de  $g_{ahp}$  sea incrementado. Para valores de  $w_+$  mayores que 2,16, un valor de  $g_{ahp}$  de 0,06 no afecta la permanencia de la red en el atractor. Más aún, la red está en el atractor el 100 % del tiempo. Fuertes conexiones recurrentes excitatorias permiten altos valores para la corriente hiperpolarizante posterior. Sin embargo, de acuerdo con Brunel y Wang [6], a altos valores de  $w_+$  la excitación recurrente se vuelve tan fuerte que el bajo estado espontáneo se vuelve inestable y desaparece. Recordamos que en el modelo de Brunel y Wang, los valores de los parámetros de  $\lambda$  y  $w_+$  son 0,45 y 2,1. El valor de  $g_{ahp}$  es 0 y el valor de  $w_{inh}$  es 1. Por consiguiente, es bastante probable que en algunas regiones de nuestra simulación –especialmente aquellas con valores de  $w_+$  mayores que 2,16– el bajo estado espontáneo desaparece y la red es incapaz de dejar el estado persistente.
- ★ Analicemos la figura 6.12. La relación entre  $w_+$  y  $w_{inh}$  es lineal. Un incremento en el valor de  $w_+$  permite que el valor de  $w_{inh}$  sea incrementado. Recordamos que valores altos de  $w_+$  causan que la actividad persistente

se haga fuerte. Luego, para que la red revierta a un estado espontáneo, las interacciones recurrentes inhibitorias deben ser lo suficientemente fuertes para superar las interacciones recurrentes excitatorias. Sin embargo, consideramos que para valores de  $w_+$  mayores que 2,16, puede no existir coexistencia entre el estado espontáneo y el persistente: i.e., una vez que la red ha entrado en uno de los estados persistentes, la misma no puede abandonarlo.

La figura 6.13 compara la estabilidad del atractor en un ensayo para niveles normales de acetilcolina (mostrado en verde ) con un ensayo para el bloque de los receptores muscarínicos (mostrado en rojo). El ensayo para el bloqueo de los receptores muscarínicos fue simulado usando los siguientes valores para los parámetros:  $\lambda = 0,45$ ,  $w_+ = 2,125$ ,  $w_{inh} = 1,02$  y  $g_{AHP} = 0,045$ .



## Capítulo 8

# CONCLUSIÓN

La distinción entre *neurotransmisores* y *neuromoduladores* es un concepto relativamente nuevo en neurociencia. Esta distinción es el resultado del desarrollo de sofisticadas técnicas de grabación intracelulares y extracelulares las cuales nos permiten apreciar los efectos de tanto los neurotransmisores como los neuromoduladores sobre el cerebro de los mamíferos. De todas formas, necesitamos modelos computacionales los cuales nos proveen de una estructura teórica para comprender cómo trabajan los neuromoduladores.

El aprendizaje y la recuperación de memoria son algunos de los temas más importantes en neurociencia. Varias teorías han sido propuestas para la explicación del cambio entre aprendizaje y rememoración en el cerebro humano. Michael Hasselmo ha sugerido que el cambio entre estas dos fases se debe a la acción de neuromoduladores. Particularmente, la acetilcolina y el glutamato modifican la dinámica cortical regulando la influencia de la entrada aferente y la retroalimentación excitatoria en redes corticales.

Un efecto importante de la acetilcolina es la supresión de la adaptación neuronal. Hemos mencionado algunos experimentos llevados a cabo por Funahashi, Bruce and Goldman-Rackic los cuales mostraron que la actividad persistente de un grupo selectivo de neuronas es necesaria para mantener un ítem en la memoria durante un período dilatatorio. La supresión de la adaptación neuronal por la acetilcolina aumenta la actividad persistente de las neuronas piramidales.

Una alta concentración de acetilcolina incrementa la entrada tálamo cortical mientras que reduce la magnitud de las conexiones recurrentes excitatorias e inhibitorias y la conductancia hiperpolarizante posterior. Nuestros datos indican que un incremento en la entrada tálamo cortical no tiene un efecto significativo en la estabilidad del atractor. Por el contrario, una disminución en la conductancia hiperpolarizante posterior tiene un efecto importante en la estabilidad del atractor. Una disminución en la magnitud de tanto las conexiones recurrentes excitatorias como inhibitorias no tiene un efecto significativo en la red en tanto mantengamos la misma razón entre valores. Más aún, la disminución en la magnitud de la conductancia hiperpolarizante posterior corresponde a la supresión de la adaptación neuronal. Luego, en la simulación de una alta concentración de acetilcolina, el parámetro de la conductancia hiperpolarizante posterior es lo que permite a la red mantener actividad persistente a mayores tasas de disparo que las normales. Inferimos entonces que en nuestro modelo, una alta concentración de acetilcolina cambia la red hacia la fase de aprendizaje.

Una baja concentración de acetilcolina provoca la inestabilidad del atractor. En nuestro modelo una baja concentración de acetilcolina es simulada por una disminución en la entrada tálamo cortical y un incremento en las conexiones recurrentes excitatorias e inhibitorias y la conductancia hiperpolarizante posterior. El efecto de incrementar las conexiones recurrentes excitatorias es superado por los efectos de incrementar las conexiones recurrentes inhibitorias y la conductancia hiperpolarizante posterior. Este hecho resulta en la inestabilidad del atractor. Se sigue que una baja concentración de acetilcolina previene la codificación de nuevas memorias.

El bloqueo de los receptores nicotínicos también causa la inestabilidad del atractor. Simulamos el bloqueo de los receptores nicotínicos mediante el decremento de la entrada tálamo cortical y el incremento de la conductancia hiperpolarizante posterior. El bloqueo de los receptores nicotínicos no afecta la magnitud de las conexiones recurrentes excitatorias e inhibitorias para niveles normales de acetilcolina. Tampoco la magnitud de la entrada tálamo cortical tiene efectos significativos sobre la red. Por el contrario, un incremento en la magnitud de la conductancia hiperpolarizante posterior afecta la estabilidad del atractor. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores nicotínicos perjudica la codificación de nuevas memorias.

Simulamos el bloqueo de los receptores muscarínicos por medio del incremento en la magnitud de las conexiones recurrentes excitatorias e inhibitorias como también la conductancia hiperpolarizante posterior. La magnitud de la entrada tálamo cortical fue la misma que para niveles normales de acetilcolina. Incluso si las conexiones recurrentes excitatorias son incrementadas, este efecto es anulado por los efectos combinados de incrementar la magnitud de las conexiones recurrentes inhibitorias y la conductancia hiperpolarizante posterior. Las conexiones recurrentes inhibitorias y la conductancia hiperpolarizante posterior causan inestabilidad en el atractor. Luego, el bloqueo de los receptores muscarínicos previene a la red de cambiar a la fase de aprendizaje.

Para resumir, las conexiones recurrentes inhibitorias y la conductancia hiperpolarizante posterior son los parámetros más importantes en nuestra simulación. Para simular la memoria operativa, Amit y Brunel [2] han mostrado que en el modelo de red las interacciones sinápticas recurrentes excitatorias deben ser dominadas por la inhibición. Nuestras simulaciones confirman los resultados de Amit y Brunel. La razón por la cual agregamos la corriente hiperpolarizante posterior al modelo de Brunel y Wang es para comprender como esta corriente afecta la estabilidad del atractor. La corriente hiperpolarizante posterior es responsable de la adaptación de las células neuronales a la entrada sináptica excitatoria. Nuestras simulaciones muestran que en el caso de una alta concentración de acetilcolina, la supresión de la conductancia hiperpolarizante posterior causa un incremento en el disparo de la subpoblación selectiva durante el período dilatatorio. Este incremento en el disparo de la subpoblación selectiva indica tanto un atractor más robusto como el cambio del estado normal de la red a la fase de aprendizaje.

Para concluir, me gustaría remarcar que una mayor expectativa de vida humana está planteando nuevos desafíos de salud los cuales están asociados con memoria defectuosa y envejecimiento. Como una creciente cantidad de investigación ha demostrado, la acetilcolina es crucial para la memoria y el aprendizaje [9]. No obstante, necesitamos una estructura teórica para comprender los efectos de la acetilcolina sobre el cerebro humano. Consecuentemente, para mejorar la

calidad de vida humana, es necesario proseguir investigando en estas direcciones. Claramente, los efectos de la acetilcolina en la memoria operativa es un fascinante camino para futuras investigaciones.



# Bibliografía

- [1] Moshe Abeles. *Corticonics*. Cambridge University Press, New York, 1991.
- [2] Daniel J. Amit and Nicolas Brunel. Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 7:237–252, 1997.
- [3] Alan Baddeley. Working memory: Looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4:829–839, 2003.
- [4] William W. Beatty, Nelson Butters, and David S. Janowsky. Patterns of memory failure after scopolamine treatment: Implications for cholinergic hypotheses of dementia. *Behavioral and Neural Biology*, 45:196–211, 1986.
- [5] Valentino Braitenberg and Almut Schütz. *Anatomy of the Cortex*. Springer Verlag, Berlin, 1991.
- [6] Nicolas Brunel and Xiao-Jing Wang. Effects of neuromodulation in a cortical network model of object working memory dominated by recurrent inhibition. *Journal of Computational Neuroscience*, 11:63–85, 2001.
- [7] Peter Dayan and L. F. Abbott. *Theoretical Neuroscience: computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. The MIT Press, Cambridge MA, 2001.
- [8] Gustavo Deco and Alex Thiele. The neurodynamical operation of acetylcholine of attentional modulation.
- [9] W. Fisher, O. G. Nilsson, and A. Björklund. In vivo acetylcholine-release as measured by microdialysis is unaltered in the hippocampus of cognitively impaired aged rats with degenerative changes in the basal forebrain. *Brain Res.*, 556:44–52, 1991.
- [10] Shintaro Funahashi, Charles J. Bruce, and Patricia S. Goldman-Rakic. Mnemonic coding of visual space in the monkey’s dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 61:331–349, 1989.
- [11] JM Fuster and G Alexander. Inferotemporal neurons distinguish and retain behaviourally relevant features of visual stimuli. *Science*, 173:652–654, 1971.
- [12] Lisa M. Giocomo and Michael E. Hasselmo. Neuromodulation by glutamate and acetylcholine can change circuit dynamics by regulating the relative influence of afferent input and excitatory feedback. *Mol. Neurobiol.*, 36(2):184–200, 2007.

- [13] Michael E. Hasselmo. Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior. *Behavioural Brain Research*, 67:1–27, 1995.
- [14] John Hertz, Anders Krogh, and Richard G. Palmer. *Introduction to the Theory of Neural Computation*. Addison-Wesley, Wokingham, UK, 1991.
- [15] Eugene M. Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press, Cambridge MA, 2007.
- [16] Craig E. Jahr and Charles F. Stevens. Voltage dependence of nmda-activated macroscopic conductances predicted by single-channel kinetics. *The Journal of Neuroscience*, 10(9):3178–3182, 1990.
- [17] Erik R. Kandel, James H. Schwartz, and Thomas M. Jessel. *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, New York, 4th edition, 2000.
- [18] K. Kubota and H. Niki. Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 34:337–347, 1971.
- [19] Ying-Hui Liu and Xiao-Jing Wang. Spike-frequency adaptation of generalized leaky integrate-and-fire model neuron. *Journal of Computational Neuroscience*, 10:25–45, 2001.
- [20] David Marr. Simple memory: a theory for archicortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 262:23–81, 1971.
- [21] Francesco Marrosu et al. Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Research*, 671:329–332, 1995.
- [22] Earl K. Miller, Cynthia A. Erickson, and Robert Desimone. Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *The Journal of Neuroscience*, 16(16):5154–5167, 1996.
- [23] P. A. Newhouse, A. Potter, and E. D. Levin. Nicotinic systems and alzheimer’s disease: implications for therapeutics. *Drug Aging*, 11:206–228, 1997.
- [24] Roland C. Petersen. Scopolamine induced learning failures in man. *Psychopharmacology*, 52:283–289, 1977.
- [25] Edmund T. Rolls and Gustavo Deco. *Computational Neuroscience of Vision*. Oxford University Press, Oxford, 2002.
- [26] Edmund T. Rolls and Gustavo Deco. *The Noisy Brain: Stochastic Dynamics as a Principle of Brain Function*. Oxford University Press, Oxford, 2010.
- [27] Edmund T. Rolls, Marco Loh, Gustavo Deco, and Georg Winterer. Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 9:696–708, 2008.

- [28] M Steriade. Sleep oscillations and their blockage by activating systems. *Journal Psychiatry Neuroscience*, 19:354–358, 1994.
- [29] Steven H. Strogatz. *Nonlinear Dynamics and Chaos*. Westview, Cambridge, MA, 2nd edition, 2001.
- [30] Thomas P. Trappenberg. *Fundamentals of Computational Neuroscience*. Oxford University Press, Oxford, 2002.
- [31] Xiao-Jing Wang. Synaptic basis of cortical persistent activity: The importance of nmda receptors to working memory. *Journal of Neuroscience*, 19:9587–9603, 1999.
- [32] Peter J. Whitehouse and K. S. Au. Cholinergic receptors in aging and alzheimer’s disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 10:655–676, 1986.
- [33] F. A. W. Wilson, S. P. O. Scalaide, and Patricia S. Goldman-Rakic. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, 260:1955–1958, 1993.