

Tema 5: Conectomas neuronales

April 8, 2019

1 Concepto de conectoma

El concepto de conectoma fue propuesto de forma independiente por Olaf Sporns (2005) en el artículo seminal¹ y por Patric Hagmann, del Hospital Universitario de Lausana, en la tesis doctoral “From diffusion MRI to brain connectomics” (De la IRM de difusión a la conectómica cerebral)² como un mapa comprensivo de las conexiones neuronales en el cerebro.

El intento de encontrar un mapa o plano de las conexiones cerebrales fue impulsado por el éxito que tuvo la reconstrucción de todas las conexiones neuronales del gusano *Caenorhabditis elegans* que impulsó el llamado proyecto del conectoma humano. Desde entonces los mapas de conectomas no solo humanos si no de otras especies no ha dejado de aumentar en cantidad y en precisión.

La importancia de conocer el conectoma del cerebro radica en que *permitirá entender, entre otras cosas, como los estados funcionales del cerebro pueden aparecer de la estructura subyacente*. Además mostrará nuevos conocimientos sobre los mecanismos responsables de como *la función cerebral se puede ver afectada por daños en esta estructura*. En definitiva la consecución y conocimiento del conectoma constituye una *recurso informático accesible, unificado e independiente del tiempo que podría ser utilizado virtualmente en todas las áreas experimentales y teóricas de la neurociencia*.

A la hora de construir la red del cerebro lo primero que nos damos cuenta es que definir los elementos básicos de la estructura del cerebro humano es una tarea difícil. En principio podríamos considerar tres niveles diferentes de organización:

1. El nivel más fino sería el nivel de las neuronas y sinapsis o *escala microscópica* que a efectos prácticos elaborar un conectoma a esta escala de descripción es a día de hoy difícil de conseguir. Técnicamente ahora mismo es imposible trazar todas las conexiones sinápticas entre todas las neuronas del cerebro. Pero aparte el hacer esto puede ser innecesario si

¹Sporns, Olaf; Tononi, Giulio; Kötter, Rolf (2005). "The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain". PLoS Computational Biology 1 (4): e42

²Hagmann, Patric (2005). From diffusion MRI to brain connectomics (Tesis). Lausanne: EPFL

la información que queremos determinar a partir del conectoma es como emerge la función cerebral y hoy en día hay una gran evidencia de que las funciones cognitivas ocurren debido a la actividad colectiva de poblaciones de muchas neuronas en redes distribuidas incluido el sistema córtico talámico. Aparte tanto neuronas como sinapsis individuales están sujetas a cambios en escalas de tiempo cortas que probablemente estén continuamente cambiando sinapsis entre diferentes sitios potenciales, lo que introduciría una alta variabilidad temporal del conectoma. En cuanto a los aspectos positivos está el hecho de que en esta descripción están muy bien definidas cuales son las unidades básicas del conectoma.

2. Más tecnológicamente sencillo sería tomar como unidades básicas del conectoma las regiones que son anatómicamente distintas en el cerebro y los nervios y grupos de nervios que las conectan o lo que es lo mismo una *escala macroscópica*. Sin embargo el delimitar estas regiones no siempre es sencillo y se piensa que hay más de 100 regiones anatómicas distintas en el cerebro humano que todavía no se conocen. Esto conlleva una alta dificultad para crear un marco unificado en el que construir el conectoma a esta escala. Por el contrario existen multitud de técnicas experimentales como las técnicas DTI que hemos visto anteriormente que permiten de forma no invasiva obtener cierta información de la estructura de conexiones entre diferentes áreas cerebrales.
3. Entre los dos niveles anteriores podemos considerar una descripción a una *escala mesoscópica* donde las unidades básicas serían grupos de neuronas o poblaciones neuronales asociadas por ejemplo a las minicolumnas corticales. Esta descripción tiene el problema, al igual que la anterior, de que muchas veces es difícil delimitar las poblaciones neuronales en cuestión y los canales a través de los cuales se interrelacionan diferentes poblaciones. Sin embargo hay cada vez más evidencia de que a este nivel es donde emergen muchas de las propiedades funcionales y cognitivas del cerebro humano, pues incorpora información de subdivisiones funcionales o circuitos segregados dentro de cada región cerebral. De hecho se piensa que a esta escala ocurre la dinámica funcional y el procesamiento de información del cerebro humano. Aunque el trazar o delimitar todas las minicolumnas en un cerebro es todavía imposible, sí se podría recopilar datos de la anatomía de las minicolumnas en determinadas regiones cerebrales, que se podrían ajustar en posiciones apropiadas dentro del conectoma macroscópico aumentando la precisión del mismo.

2 Comparativa de conectomas

En los últimos años ha habido gran aportación de descripciones experimentales de conectomas en diferentes especies como hemos comentado en la sección anterior, cada vez como más grado de precisión, y ha surgido el interés en realizar una comparativa entre especies a través de sus conectomas. En primer lugar

se ha intentado investigar cuales son las características estructurales que distinguen unos conectomas de otros. En la figura 1 se muestran las matrices de adyacencia de conectomas correspondientes a 8 especies diferentes incluyendo la especie humana.

La comparativa entre conectomas puede dar mucha luz sobre los principios generales que controlan el cableado neuronal que rigen sobre las diferentes especies y puede ayudar a examinar hasta qué punto variaciones en la conectividad entre especies está asociada a diferencias en la función cerebral observada así mismo en dichas especies.

La comparativa entre conectomas tiene sin embargo varias limitaciones importantes:

1. Comparar conectomas entre especies está limitado por el hecho de que los conectomas que se obtienen en diferentes especies se obtienen con diferentes metodología que restringen una comparación directa entre los conectomas de las diferentes especies. Por ejemplo el conectoma del *C. Elegans* describe la interacción neurona-neurona en la escala microscópica mientras que el del macaco y del gato describen las correlaciones entre regiones descritas funcionalmente en la escala macroscópica de organización del sistema nervioso.
2. Además mientras que mediante técnicas de microscopía electrónica, trazado de nervios y reconstrucción de conectomas derivadas de imágenes de MRI se puede obtener información sobre la intensidad de las conexiones (es decir podemos analizar los conectomas como redes pesadas) que están conectadas, la mayoría de los mapas que hay en la literatura solo dan información sobre la presencia o ausencia de conexiones (redes binarias).

Sin embargo y pese a lo anterior siempre se pueden hacer comparativas entre conectomas. Lo primero que se hace es ver que propiedades estructurales caracterizan los diferentes conectomas. Se analizan:

1. La distribución de grados del conectoma. Se pretende ver si tiene la propiedad homogeneidad como una red Erdos-Rényi o presentan invariancia de escala.
2. Los tipos de caminos que comunican los nodos lo que puede dar mucha luz a como fluye la información a lo largo de diferentes regiones en el conectoma, y la longitud media de caminos para ver si el conectoma tiene la propiedad de pequeño mundo, propiedad que en este caso estaría asociada a la eficiencia con la que se transfiere la información a través de la red.
3. El coeficiente de agrupamiento que muestra la tendencia de la red a formar circuitos locales por los que puede reverberar la información o segregarla, es decir, solo determinada información permanece en determinados agrupamientos.
4. La existencia de correlaciones asortativas, que daría lugar a la existencia de *hubs* densamente conectados con otros *hubs* formando un club de nodos

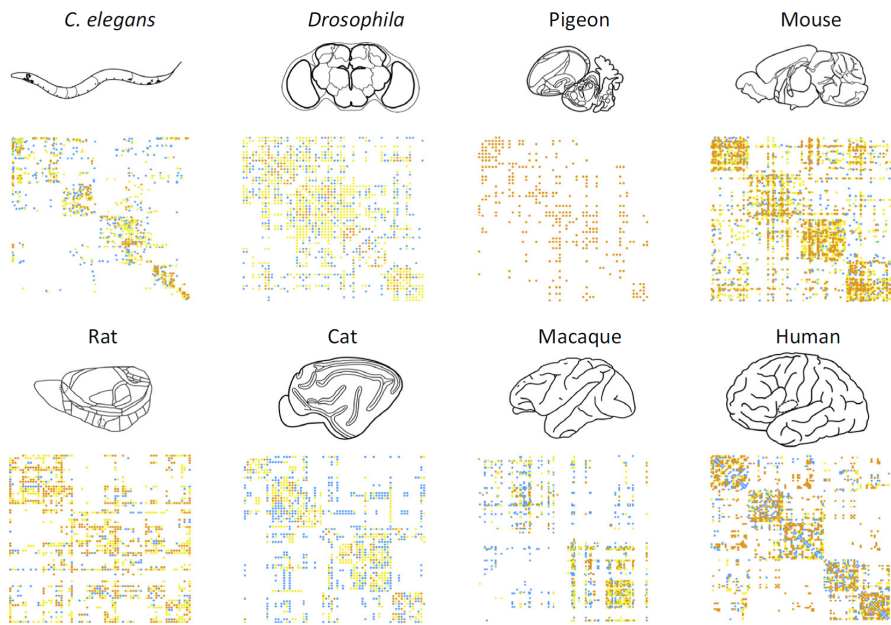


Figure 1: Diferentes matrices de adyacencia asociadas a los conectomas de diferentes especies para su estudio comparativo. Los conectomas están representados de forma que están agrupadas regiones que pertenecen a la misma comunidad. El color corresponde a regiones pobremente correlacionadas (azul), con correlación media (amarillas) y con correlación fuerte (naranja).

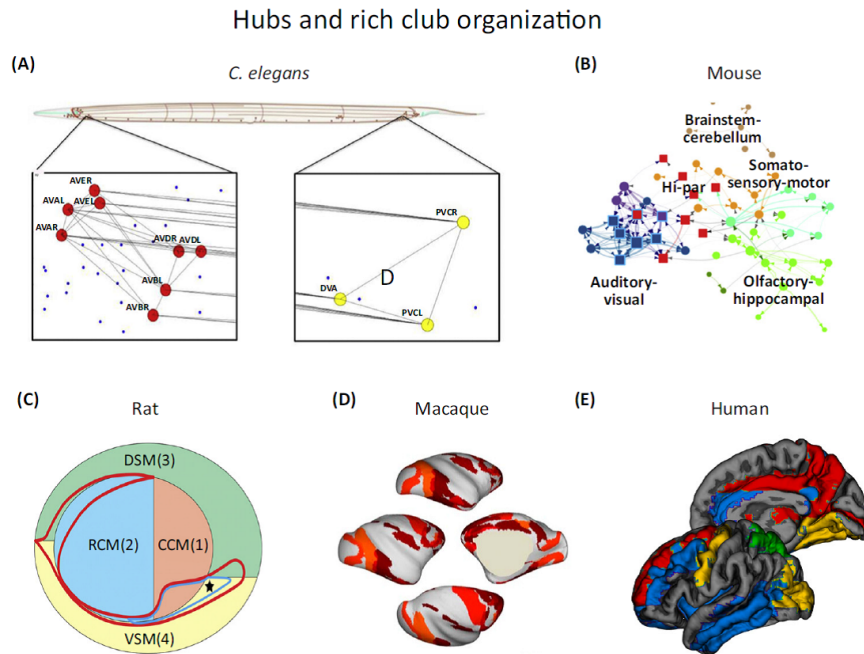


Figure 2: Presencia de *hubs* y de organización de tipo “club rico” en diferentes especies. En el gusano *C. Elegans* en dos zonas diferenciadas. En el ratón (nodos rojos). En la rata (zona delimitada por la línea roja). En el macaco (areas rojas) donde la zona de *hubs* se extiende espacialmente sobre el córtex. En el humano mostrando diferentes regiones de *hubs* (diferentes colores) con organización de “club rico”

altamente conectados (*rich club*) que formaría el núcleo entorno a que se organizaría el conectoma (ver figura 2)

5. La existencia de comunidades de nodos, conjuntos de nodos altamente conectados entre ellos y pobremente conectados con el resto de la red, y que podrían estar asociados a sistemas funcionales dentro del sistema nervioso.

3 Comparativa red estructural y funcional

Como ya vimos anteriormente denotamos como conectividad funcional la relación estadística entre las series temporales de actividad fisiológica (por ejemplo mediante fMRI o mediante los trenes de disparo) de los elementos neuronales (como neuronas o regiones del cerebro). Redes estructurales y funcionales en el cerebro pueden ser exploradas usando teoría de grafos mediante el procedimiento que se ilustra en la figura 5:

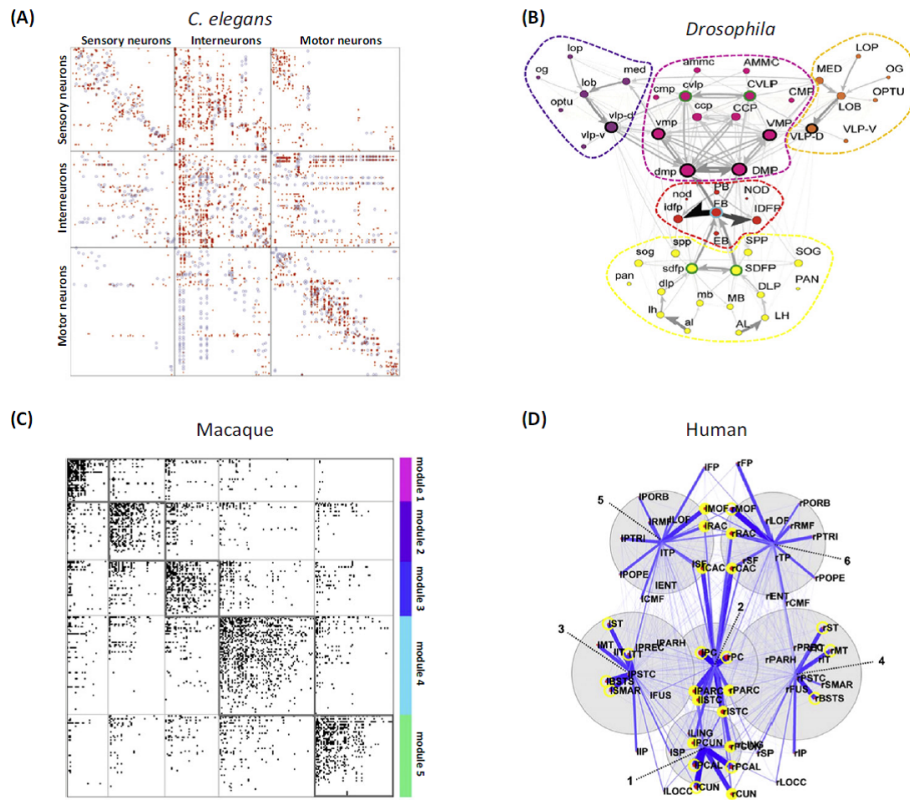


Figure 3: Estructura de en comunidades de diferentes conectomas

Hubs and rich club organization

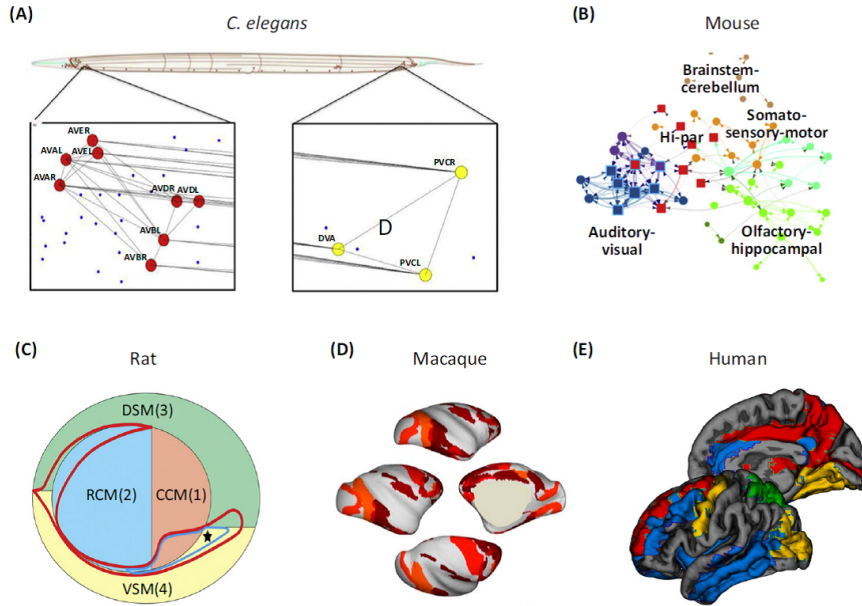


Figure 4: Presencia de organización de tipo club rico en diferentes especies.

1. Definimos los nodos de la red. Esto puede estar definidos a partir de electroencefalografía o mediante matrices de multielectrodos, o bien mediante la descripción anatómica de regiones en el cerebro o histológicas definidas mediante MRI o mediante datos de imágenes por difusión tensorial (DTI).
2. Estimar una medida continua de asociación entre nodos. Esto podría ser por ejemplo la coherencia espectral o la medida de causalidad de Granger entre dos sensores en magnetoencefalografía, o la probabilidad de conexión entre dos regiones de un conjunto de datos obtenidos con imágenes de difusión tensorial, o mediante correlaciones inter-región en láminas corticales o en medidas MRI volumétricas estimadas en grupos de sujetos.
3. Generamos una matriz de asociación calculando las asociaciones entre los nodos y usualmente aplicar un umbral a cada elemento de esa matriz para producir una matriz de adjacencia binaria o un grafo no dirigido.
4. Calcular los parámetros de interés en la red cerebral así construida y comparar estos parámetros con los equivalentes en una población de redes aleatorias.

Con estos procedimientos podemos también comparar por ejemplo una red funcional que se ha obtenido con técnicas de fMRI con una red estructural que se ha obtenido con técnicas por ejemplo de DTI o de parcelación anatómica (ver

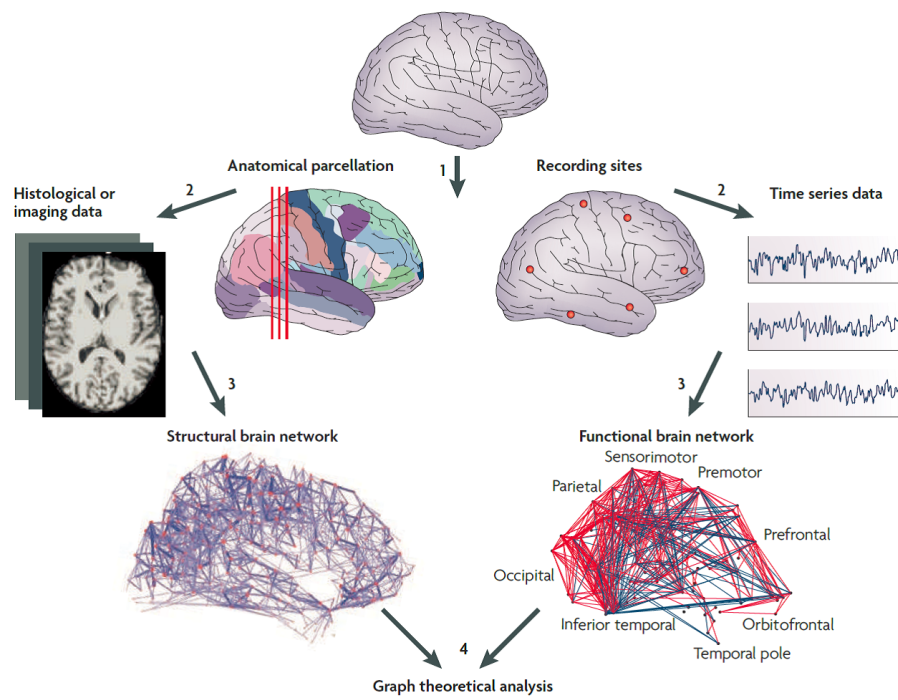


Figure 5: Esquema que muestra el procedimiento estándar para comparar la red estructural y funcional del cerebro.

figura 5). También la comparación se puede hacer a la inversa, es decir una vez construida la red estructural (por ejemplo con técnicas DTI) se simulan sobre esta red series funcionales de actividad a partir de las cuales y haciendo un mismo análisis que en el caso de las redes funcionales, se puede extraer una matriz de correlación entre las actividades que se puede comparar con las matrices de correlación obtenidas de fMRI (ver figura 6):

4 Propiedades computacionales

Podemos también investigar si todos los conectomas poseen las mismas propiedades computacionales. Por ejemplo viendo si diferentes fases de no equilibrio y transiciones entre ellas pueden emerger en los conectomas de diferentes especies. La figura 8 muestra el tipo de fases de no equilibrio que pueden emerger en una red neuronal de neuronas de integración y disparo con sinapsis dinámicas. Series temporales asociadas a estas fases se muestran en la figura. Lo mas relevante es que parece que el conectoma humano podría reproducir este tipo de comportamientos y lo que es más importante los cambios de fase entre diferentes fases de no-equilibrio como se muestra en la figura 8.

Por otra parte la existencia de estas fases de no equilibrio no es exclusiva del conectoma humano sino que podrían aparecer en otras especies como se muestra en al figura 10, aunque lo que si parece es que hay un tendencia a mayor complejidad conforme nos elevamos en la escala evolutiva.

5 Conectomas evolutivos: poda sináptica

Hasta ahora hemos descrito la estructura del cerebro mediante conectomas estructurales o funcionales que tienen la propiedad de que una vez extraídos mediante las técnicas MRI o fMRI, no cambian en el tiempo, son estáticos y hemos estudiado sus posibles propiedades computacionales

Vimos en un capítulo anterior que muchas redes complejas reales no son estáticas sino que se van contruyendo con el tiempo (por ejemplo la redes invariantes de escala realizadas mediante unión preferencial tipo de Barabassi-Albert). De la misma forma, el cerebro humano se puede ver como una red compleja dinámica. De hecho, se ha visto que después del nacimiento, durante la infancia y la pubertad, el cerebro humano va evolucionando, de forma que el número de conexiones sinápticas no permanece constante sino que presenta un perfil de variación característico con la edad. Primero en la etapas tempranas del desarrollo hay un crecimiento importante en el número de sinapsis hasta alcanzar un máximo a partir del cual y durante la pubertad comienza un proceso de eliminación de sinapsis conocido como poda sináptica (ver figura 12).

Actualmente no se conoce el papel que la poda sináptica puede tener en las propiedades cognitivas o en el procesamiento de información del cerebro humano. Se sabe, sin embargo, que existen ciertos desórdenes neurológicos como el autismo y la esquizofrenia cuyos efectos cognitivos podrían estar asociados a

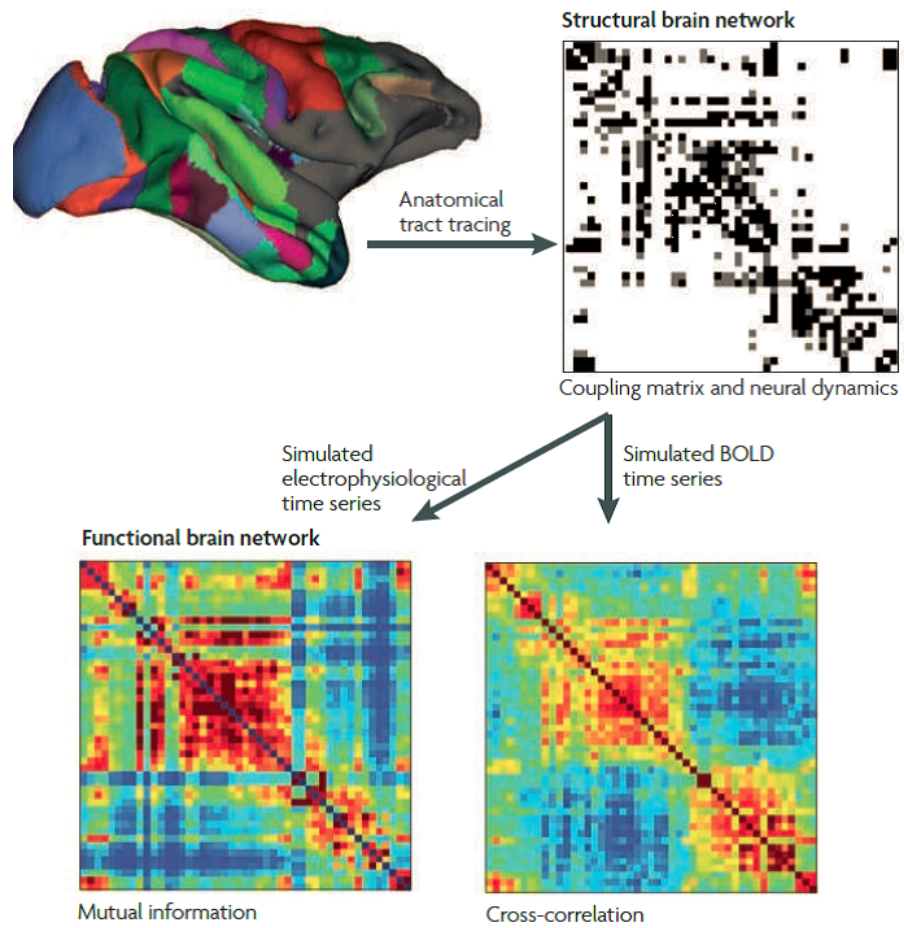


Figure 6: Forma de contruir redes cerebrales funcionales a partir de la información que dan las redes estructurales obtenidas por ejemplo mediante técnicas DTI.

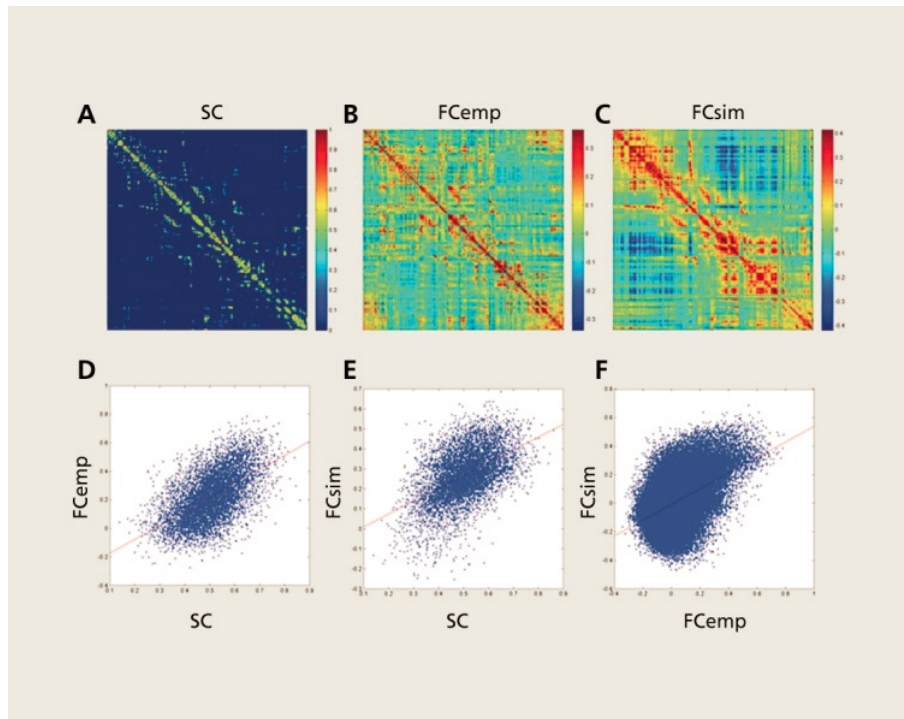


Figure 7: Relación entre conectividades estructurales y funcionales. Izquierda conectoma estructural. Centro, conectoma funcional (correlaciones Pearson de las series temporales fMRI). Derecha conectoma funcional simulado incluyendo un modelo de actividad neuronal en el conectoma estructural. La gráfica de abajo muestra una clara correlación entre el conectoma funcional y el simulado.

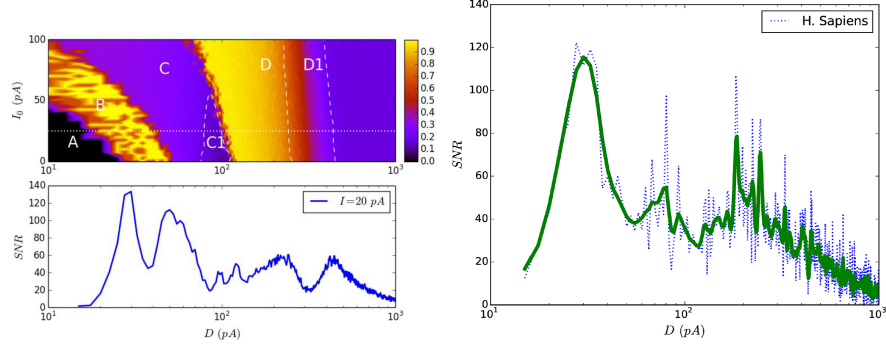


Figure 8: Panel de la derecha: Fases de no-equilibrio en una red totalmente conectada de neuronas con sinapsis dinámicas sometidas a un estímulo débil. La razón entre señal y ruido muestra picos de correlación donde el sistema detecta la señal débil y que aparecen entorno a las transiciones de fase. Panel de la izquierda: Picos similares de correlación aparecen también en el caso del conectoma humano.

un defecto o exceso de poda sináptica respectivamente³

5.1 Modelos matemáticos de conectomas evolutivos.

Podemos utilizar una red compleja evolutiva como modelo matemático de cerebro evolutivo y ver qué hipótesis debemos añadir al modelo para que reproduzca, por ejemplo, perfiles adecuados de poda sináptica. Un marco teórico adecuado para ello podría ser utilizar ecuaciones maestras con probabilidades por unidad de tiempo de añadir y quitar sinapsis asumiendo una hipótesis markoviana para dichos procesos. En este caso, podemos construir una ecuación de evolución para la probabilidad de grados en un tiempo $p(k, t)$ en la forma

$$\frac{dp(k)}{dt} = u(\kappa)\pi(k-1)p(k-1) + d(\kappa)\eta(k+1)p(k+1) - [u(\kappa)\pi(k) + d(\kappa)\eta(k)]p(k)$$

que tiene la forma de un proceso estocástico de un paso (*one-step process*), donde cada nodo i tiene una probabilidad de ganar un vecino $P_i^g = u(\kappa)\pi(k_i)$ y una probabilidad de perder $P_i^l = d(\kappa)\eta(k_i)$, donde $\kappa(t) = N^{-1} \sum_i k_i$ es la conectividad promedio instantánea. La forma particular de P_i^g y P_i^l se basa en la hipótesis de que tanto la probabilidad de ganar vecinos como de perderlos es proporcional a una función no-lineal de su grado k_i (funciones locales $\pi(k_i)$ y $\eta(k_i)$ respectivamente). En el presente modelo asumimos una función no-lineal en forma de ley de potencias para las probabilidades locales:

$$\pi(k_i) = 2 \frac{k_i^\alpha}{\langle k^\alpha \rangle N} - \frac{1}{N}; \quad \eta(k_i) = 2 \frac{k_i^\gamma}{\langle k^\gamma \rangle N} - \frac{k_i}{\kappa N}$$

³Ver por ejemplo: S. Afroz et al. eLife 2016;5:e15106.

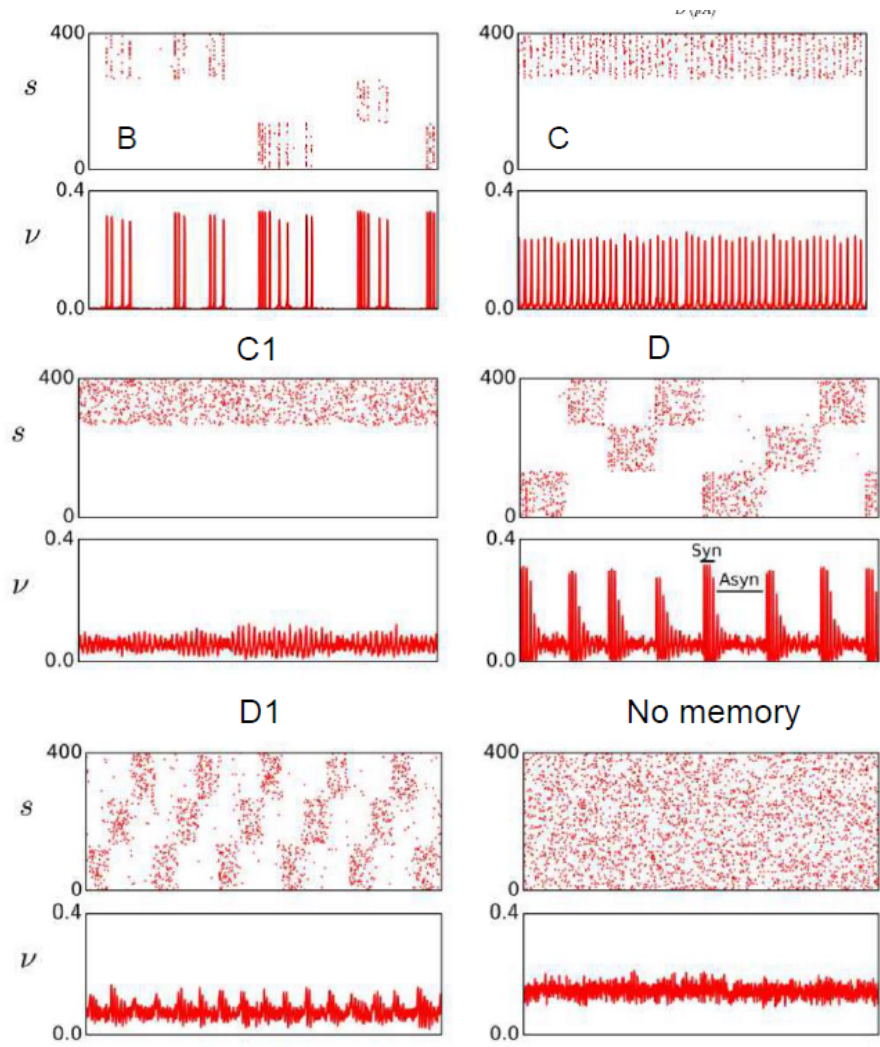


Figure 9: Series temporales de la actividad de una red neuronal en las fases de no-equilibrio mostradas en la figura 8

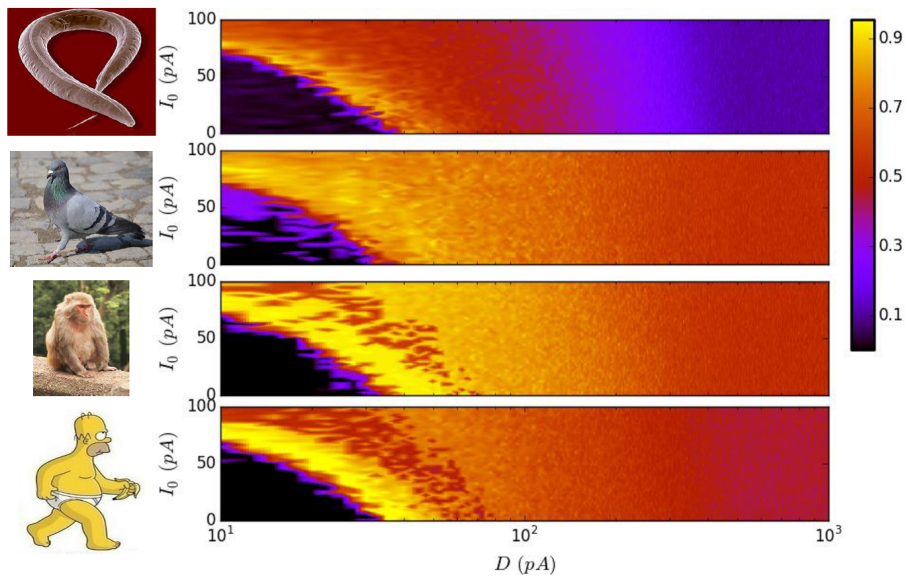


Figure 10: Comparativa de las propiedades computacionales de conectomas de diferentes especies, donde se muestra un claro aumento de la complejidad y de las habilidades computacionales que un determinado conectoma puede realizar conforme el cerebro asociado es más evolucionado.

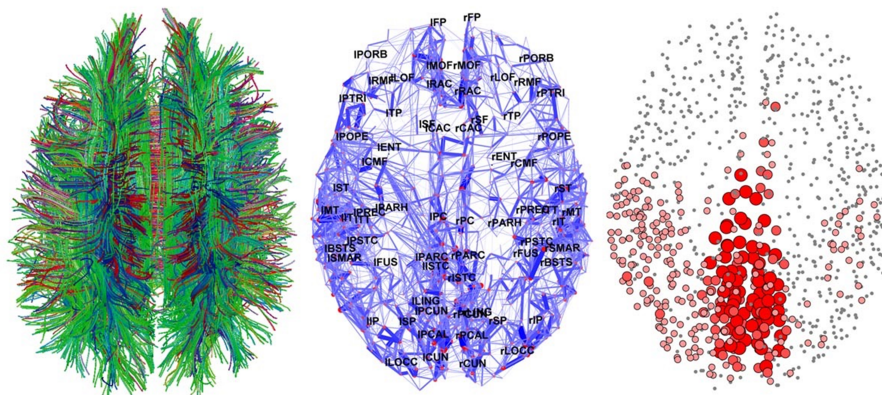


Figure 11: Proceso de definición de conectoma humano a partir de datos DTI.

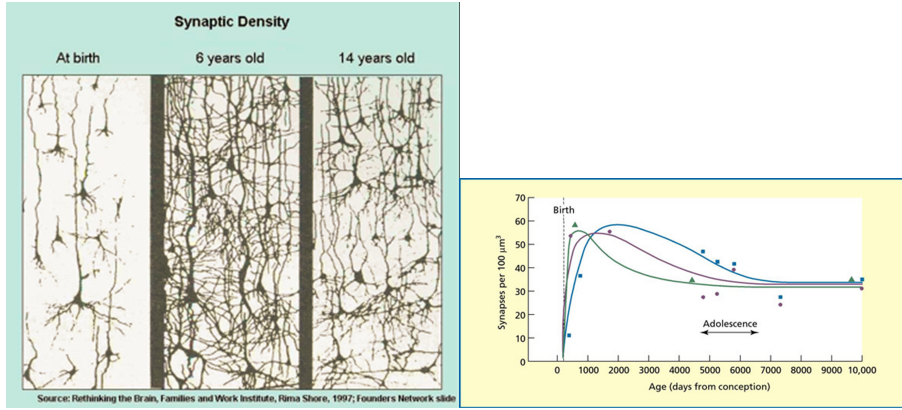


Figure 12: Variación durante el desarrollo cerebral de la densidad sináptica en el cerebro humano.

Además el modelo tiene en cuenta el gasto energético en la red medido en función de la conectividad promedio, en el sentido de que si la conectividad promedio crece mucho la red neuronal no puede mantener tantas sinapsis funcionales (por el costo energético) por lo que la probabilidad de perder sinapsis aumenta y, contrariamente, si hay pocas sinapsis globalmente se incrementa la probabilidad de crear nuevas sinapsis. Esto se traduce en suponer

$$u(\kappa) = \frac{n}{N} \left(1 - \frac{\kappa}{2\kappa_\infty}\right); \quad d(\kappa) = \frac{n}{N} \frac{\kappa}{2\kappa_\infty}$$

donde n es el número de sinapsis que se quitan o ponen en la unidad de tiempo y κ_∞ es la conectividad media estacionaria.

Suponiendo $\gamma = 1$, la red evolutiva presenta un comportamiento diferente en función del exponente α , de forma que para $\alpha < \alpha_c = 1$ la $p_\infty(k)$ es una distribución homogénea y se dice que la red es subcrítica (ver figura 13 izquierda). Para $\alpha > 1$ ($\alpha = 1.5$ en la gráfica), la distribución estacionaria de nodos presenta una distribución bimodal con un modo a grandes conectividades de forma que la red tiene una estructura en forma de estrellas, muchos hubs conectados con muchos nodos con poca conectividad, es decir aparecen correlaciones de tipo disasortativo. Por último, para $\alpha = \alpha_c$ la distribución de grados estacionaria $p_\infty(k) \sim k^{-\delta}$ con $\delta \approx 2$, que correspondería por tanto a una red heterogénea (ver figura 13 derecha).

El modelo de red evolutiva aquí descrito reproduce de forma muy precisa las curvas de evolución de densidad de sinapsis en función del desarrollo del cerebro como muestra la figura 14, cuando dicha red evoluciona hacia un estado crítico. Además la red en esta situación es muy heterogénea, es decir presenta una distribución de nodos estacionaria que es una ley de potencias con un exponente que está dentro del rango fisiológico del que se mide en distribuciones de grados de conectomas funcionales, y también del que se mide en distribuciones de grados en redes estructurales obtenidas en cultivos neuronales. El crecimiento inicial

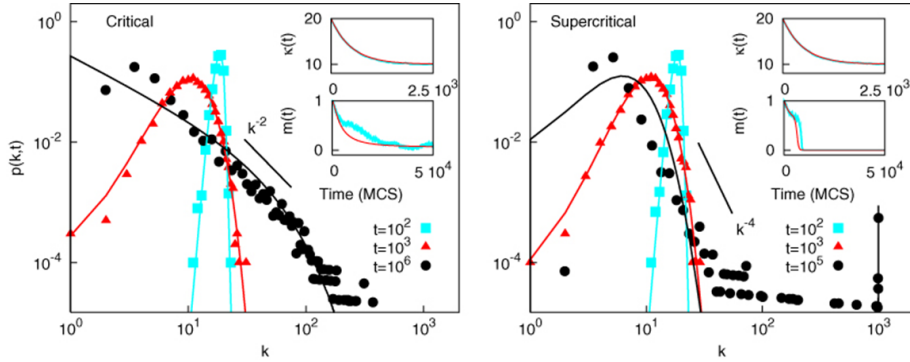


Figure 13: Evolución de $p(k)$ para el modelo de red evolutiva topológico en un caso crítico y supercrítico.

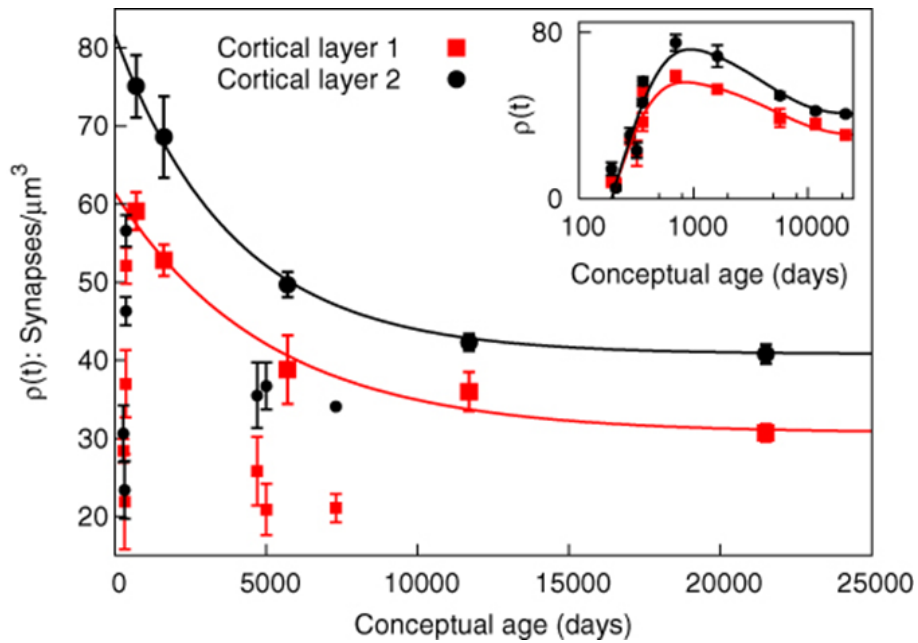


Figure 14: Reproducción de curvas de poda sináptica en autopsias de cerebros mediante el modelo topológico. La gráfica principal muestra el decaimiento hacia κ_∞ desde conectividades medias altas. El inset muestra como el modelo reproduce las curvas de poda experimentales cuando se incorpora un término de crecimiento exponencial inicial en el modelo.

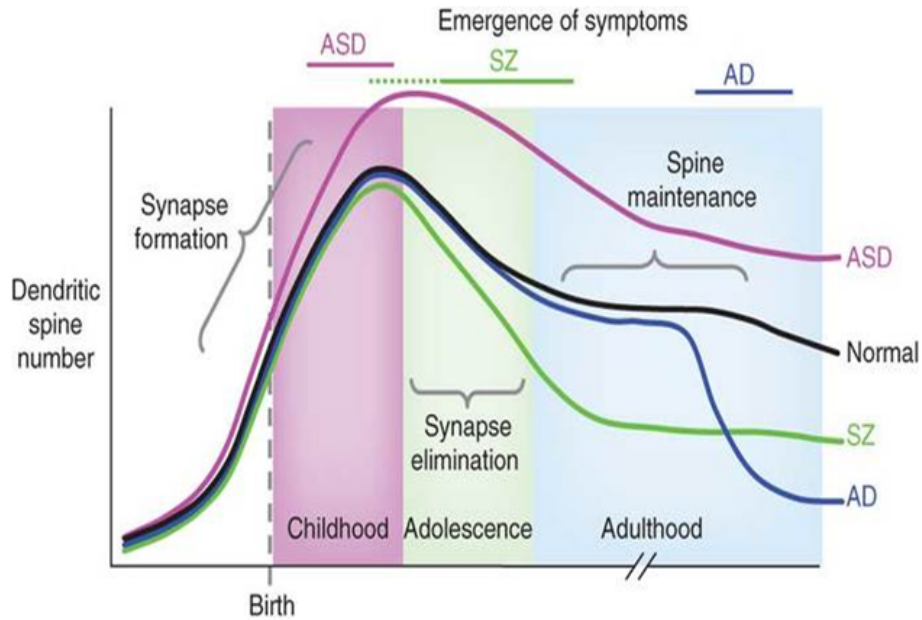


Figure 15: Penzes et al, Nat. Neurosci (2011)

durante la infancia por encima de κ_{∞} se puede incorporar al modelo (ver inset de la figura 14) asumiendo un término aditivo $g(t) = a \times e^{-t/\tau_g}$ que decae exponencialmente con constante de tiempo τ_g .

El modelo así descrito solo depende de propiedades estructurales por lo que define un modelo de poda sináptica estructural o topológico. Sin embargo podemos incluir y ver el efecto que tiene la actividad neuronal en la evolución de la red sin más que tomar las probabilidades locales de ganar y perder sinapsis dependientes de la corriente sináptica local que le llega a cada neurona. Esto me define un modelo de poda sináptica funcional que me permite ver como las propiedades cognitivas de la red se modifican cuando se dan diferentes perfiles de poda sináptica. También nos permitiría determinar qué etapa del desarrollo cerebral es más importante para la adquisición y consolidación de memorias. Finalmente, el modelo funcional podría ser útil para ver como se produce el deterioro cognitivo en enfermos de Alzheimer o estudiar los efectos cognitivos que presentan personas con autismo o esquizofrenia que tiene alteradas sus perfiles de poda sináptica.