

Modelo Biofísico de la Dinámica Neuronal del Circuito Motor en la Selección de una Acción Basado en Estudios de Resonancia Magnética Nuclear

K. Batista García-Ramó¹, R. Rodríguez Rojas¹ y M. Carballo Barreda¹

¹Grupo de Procesamiento de Imágenes, CIREN, La Habana, Cuba, kbatista@neuro.ciren.cu

Abstract— Formulation of models describing the participation of the basal ganglia (GB) in action selection is limited by suppositions and simplifications necessary to replicate the biological system properties. However, the study of functional connectivity by functional magnetic resonance (RMNf), allow us to characterize the dynamics of the GB-thalamus-cortex circuitry. The aim of the present work is to simulate the GB-thalamus-cortex circuitry interaction in motor program selection, supported by functional connectivity pattern obtained by RMNf. Determination of connections weights between neural populations by RMNf, contributed to a more realistic formulation of the model and allowed to describe the participation of the GB in motor program selection and the changes in Parkinson disease. The simulation allowed to demonstrate that a dopamine depletion upper to 40% leads to a loss of action selection ability.

Palabras claves— Modelo computacional, resonancia magnética nuclear funcional (RMNf), ganglios basales (GB).

I. INTRODUCCIÓN

En el estudio de las funciones motoras se ha demostrado la participación de los GB. Recientemente se han publicado varios modelos computacionales que describen la participación de los GB en la selección de una tarea motora [1], [2], [3]. La principal limitación en la simulación en gran escala del circuito GB-tálamo-cortical radica en las múltiples simplificaciones a tener en cuenta para replicar las propiedades del sistema biológico, y al mismo tiempo formular un modelo computacional accesible.

El término conectividad funcional caracteriza las interacciones neurofisiológicas funcionales a través de conexiones estructurales, que pueden derivarse de correlaciones temporales de la actividad neuronal reflejada por las imágenes de RMNf. En particular, el estudio de la conectividad funcional por imágenes de RMNf es una vía a nuestro alcance para estudiar la compleja dinámica del circuito GB-tálamo-corteza.

Este trabajo presenta un modelo biofísico que describe la interacción del circuito GB-tálamo-cortical en la selección de un programa motor, y utiliza parámetros neurofisiológicos obtenidos por técnicas de neuroimágenes para superar algunas de las limitaciones de los modelos precedentes.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Modelo de los ganglios basales en la selección de una acción

El modelo se centra en la participación de los GB en la selección de una acción y en la simulación de los cambios en el comportamiento en la enfermedad de Parkinson (EP).

Circuito: Se modelaron dos programas motores k ($k=1,2$) en competencia, ver Figural.

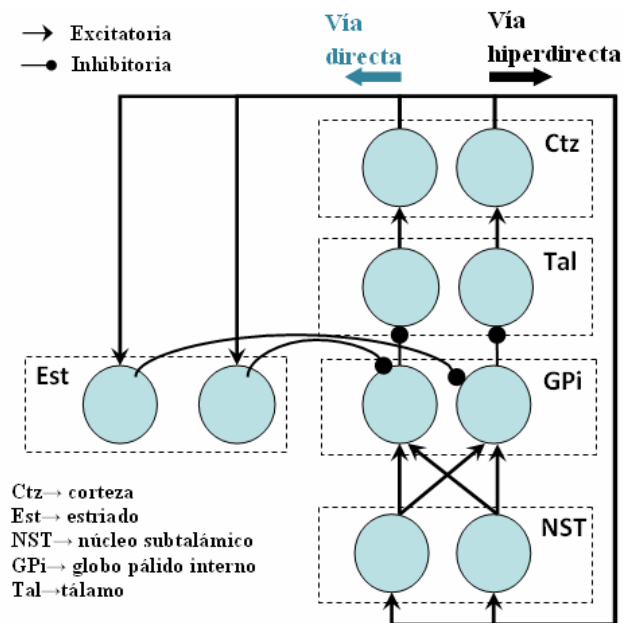


Fig. 1 Diseño del circuito GB-tálamo-cortical

Unidades neuronales: La actividad está determinada por las ecuaciones de potencial, basadas en el modelo de Hodgkin-Huxley.

$$C_{ctz} \frac{dV_{ctz}^k}{dt} = -g_L [V_{ctz}^k - V_L] - A_{tal}^k (t - \Delta_{ctztal}) P_{ctztal} [V_{ctz}^k - V_{ex}] + E_{ctz}^k \quad (1)$$

$$C_{est} \frac{dV_{est}^k}{dt} = -g_L [V_{est}^k - V_L] - A_{ctz}^k (t - \Delta_{estctz}) P_{estctz} [V_{est}^k - V_{ex}] + E_{est}^k \quad (2)$$

$$C_{nst} \frac{dV_{nst}^k}{dt} = -g_L [V_{nst}^k - V_L] - A_{ctz}^k (t - \Delta_{nstctz}) P_{nstctz} [V_{nst}^k - V_{ex}] \quad (3)$$

$$C_{gpi} \frac{dV_{gpi}^k}{dt} = -g_L [V_{gpi}^k - V_L] - A_{nst}^k (t - \Delta_{gpinst}) P_{gpinst} [V_{gpi}^k - V_{ex}] - \quad (4)$$

$$A_{est}^k (t - \Delta_{gpiest}) P_{gpiest} [V_{gpi}^k - V_{inh}] - \Gamma A_{nst}^k (t - \Delta_{gpinst}) P_{gpinst} [V_{gpi}^k - V_{ex}]$$

$$C_{tal} \frac{dV_{tal}^k}{dt} = -g_L [V_{tal}^k - V_L] - A_{gpi}^k (t - \Delta_{talgpi}) P_{talgpi} [V_{tal}^k - V_{inh}] \quad (5)$$

V representa el potencial de membrana y A_v^k el nivel de actividad. P_{vw} representa el peso de las conexiones entre neuronas, E_{ctz}^k y E_{est}^k son las entradas externas a Ctz y a Est respectivamente. La tabla 1 muestra los valores de estos parámetros. Para convertir el potencial V en niveles de actividad A se utilizó la ecuación:

$$A_v^k = \frac{1}{1 + \exp(-b(V_v^k - U - 4))} \quad (6)$$

El sistema de ecuaciones diferenciales se resolvió por el método de Runge Kutta utilizando MatLab 7.6.

Tabla 1 Valores de los parámetros considerados en el modelo

Parámetros	Valor	
Δ_{GPinST}	Atraso sináptico desde el núcleo subtálmico al globo pálido interno	5 ms
Δ_{GPIEst}	Atraso sináptico desde el estriado al globo pálido interno	10 ms
Δ_{EstCtz}	Atraso sináptico desde la corteza al estriado	6 ms
Δ_{NSTCtz}	Atraso sináptico desde la corteza al núcleo subtálmico	5 ms
Δ_{TalGPI}	Atraso sináptico desde el globo pálido interno al tálamo	5 ms
Δ_{TalCtz}	Atraso sináptico desde el tálamo a la corteza	5 ms
Γ	Constante	0.4
g_L	Conductancia de fuga	0.1ms/cm ²
V_L	Potencial de inversión	-60 mV
V_{inh}	Potencial sináptico inhibitorio	-90 mV
V_{ex}	Potencial sináptico excitatorio	0
C	Capacitancia de la membrana	1μF/cm ²
$E_{Ctz}^{1,2}$	Entrada externa a corteza	0.5
E_{Est}^1	Entrada externa al estriado por el circuito 1	0.1
E_{Est}^2	Entrada externa al estriado por el circuito 2	-0.1
V_{0Est}	Potencial inicial del estriado	-80 mV
V_{0NST}	Potencial inicial del núcleo subtálmico	-80 mV
V_{0GPI}	Potencial inicial del globo pálido interno	-80 mV
V_{0Tal}	Potencial inicial del tálamo	-80 mV
V_{0Ctz}	Potencial inicial de la corteza	-80 mV
U	Potencial umbral	-55 mV
b	constante	0.7

Enfermedad de Parkinson: La consecuencia de la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra compacta (SNc) se modeló considerando dos efectos: la dependencia del potencial umbral de las neuronas estriales (ecuac. 7) y de la conexión sináptica Ctz-Est (ecuac. 8) del nivel de dopamina.

$$U_{est} = \frac{-58.6868}{1 + 0.1 \times \exp(-0.01 \times (D - 60))} \quad (7)$$

$$P_{estctz} = \frac{0.121}{1 + \exp(-0.12 \times (D - 60))} \quad (8)$$

B. Conectividad funcional

Los índices de conectividad efectiva $S_l^{v,w}$ de interés para nuestro modelo, aparecen en la tabla 2. Las imágenes de RMNf se adquirieron en 10 sujetos sanos, durante la realización de un paradigma motor guiado por pistas externas [4]. Los sitios con cambios significativos de actividad fueron calculados utilizando el modelo lineal general. Los parámetros de conectividad $S_l^{v,w}$, fueron calculados de acuerdo al modelo NN-ARx [5].

Tabla 2 Valores de los parámetros considerados en el modelo

Conexión	$S_l^{v,w}$
Ctz -> NST	0.22
Ctz -> Put	0.18
NST -> GP	0.43
Put -> GP	0.42
GP -> Tal	0.30
Tal -> Ctz	0.22

Para determinar correlaciones interregionales se segmentó el volumen en regiones definidas por un atlas estereotáctico. En este trabajo se utilizó un atlas de 71 estructuras cerebrales definidas a partir de imágenes de RMN. Las limitaciones en la segmentación topográfica fueron minimizadas mediante la introducción de pesos a los valores de conectividad [6]. Se definió la probabilidad de conexión anatómica Pr_{vw} como la relación entre la fracción de conexiones que proyectan de v a w (tabla 3) y la fracción total de ramificaciones axonales de la unidad Π^v hacia Π^w :

$$Pr_{v,w} = \frac{\sum_N I_{v,w} F_{v,w}}{\sum_w \sum_N I_{v,w} F_{v,w}} \quad (9)$$

El índice de conectividad efectiva estará definido por:

$$P_{v,w} = S_l^{v,w} \times Pr_{v,w} \quad (10)$$

Tabla 3 Patrones de conexión axonal

N	$I_{v,w}$	$F_{v,w}$
NST -> GPI		
1	0.35	0.21
2	0.35	0.48
Est -> GPI		
1	0.35	0.38

III. RESULTADOS

A. Conectividad funcional basada en RMNf

La tabla 4 muestra los pesos estimados de las conexiones entre las unidades neuronales del modelo. Estos resultados sugieren un mayor nivel de conectividad en la vía directa en comparación con la vía hiperdirecta.

Tabla 4 Valores de correlaciones interregionales

Conexión		Valor
P_{gpiest}	Peso de la interacción entre el estriado y el GPI	0.26
P_{estctz}	Peso de la interacción entre el estriado y la corteza	Ecuac. 8
P_{gpinst}	Peso de la interacción entre el NST y el GPI	0.17
P_{ctztal}	Peso de la interacción entre la corteza y el tálamo	0.22
P_{nstctz}	Peso de la interacción entre la corteza y NST	0.12
P_{talgpi}	Peso de la interacción entre el tálamo y el GPI	0.3

B. Selección de la acción en estado normal ($D=100\%$)

Antes de las entradas externas, las unidades neuronales se caracterizan por una actividad espontánea. A partir de las entradas, Figura 2, la actividad en la Ctz aumenta de igual forma para ambos programas; luego, la actividad en la Ctz para uno de los programas llega a ser más grande que para el otro, en correspondencia con la selección de una acción, ver Figura 3.

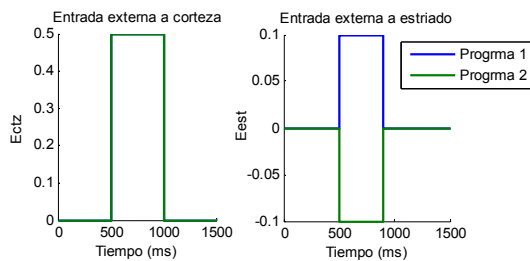


Fig. 2 Entradas externas a corteza motora y estriado.

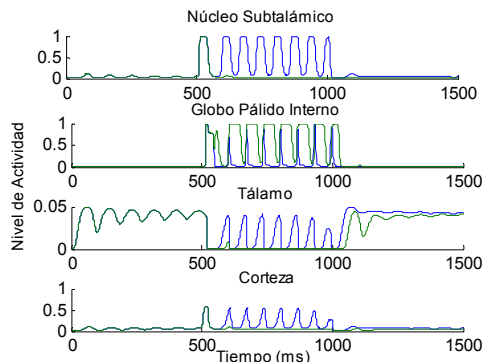


Fig. 3 Respuestas de las poblaciones neuronales para $D=100\%$. A partir de las entradas externas, la actividad de los dos programas se diferencia

C. Pérdida de la capacidad de la selección de la acción con la disminución del nivel de dopamina

Para un $D=60\%$ el circuito responde de igual forma ante los dos programas; indicando la incapacidad del sistema de ejercer la selección de una acción, ver Figura 4.

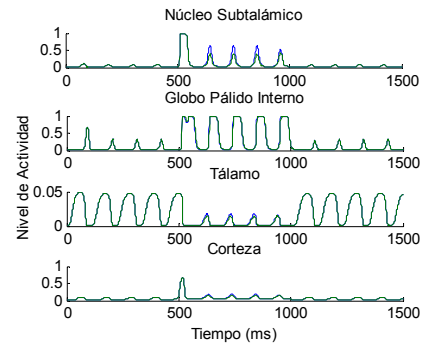


Fig. 4 Respuestas de las poblaciones neuronales para $D=60\%$. El circuito responde de igual forma ante los dos programas en competencia

D. Recuperación de la capacidad de selección ante una fuerte entrada externa a la corteza motora

Ante una intensa entrada externa selectiva a corteza, ver Figura 5, el sistema nuevamente responde de manera diferente ante los dos programas, Figura 6.

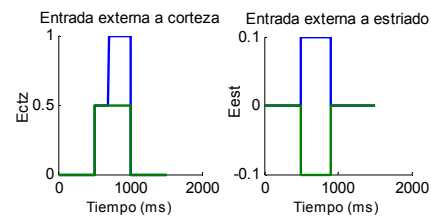


Fig. 5 Entrada externa a corteza motora y a estriado.

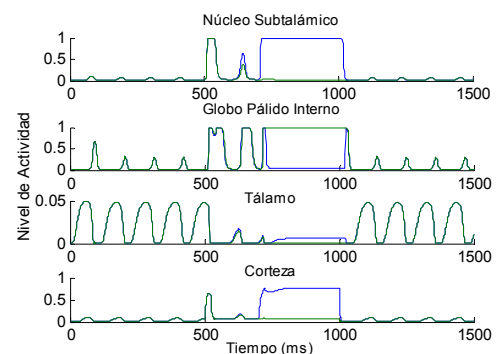


Fig. 6 Respuesta del sistema con $D=60\%$ ante una fuerte entrada externa selectiva a corteza motora ($E^1_{ctz}=1$ y $E^2_{ctz}=0.5$)

IV. DISCUSIÓN

A. Conectividad funcional basada en imágenes de RMNf

Los modelos computacionales previos de los GB han requerido de parámetros de conectividad obtenidos mediante métodos invasivos, lo que imposibilita su comprobación en sujetos sanos y obliga a realizar simplificaciones en los modelos. La capacidad del modelo descrito para reproducir patrones fisiológicos conocidos, permite soportar el criterio de que la RMNf es un método no invasivo para calcular la fortaleza de las conexiones. Adicionalmente, la aplicación de índices de conectividad, calculados mediante el método NN-ARx, permite explorar el patrón de conexiones en todo el volumen cerebral, descartando la necesidad de pre-definir un modelo anatómico de interconexiones.

B. Selección de la acción en estado normal ($D=100\%$)

Consistente con otros modelos de los GB, el NST provee una señal (vía hiperdirecta), que inicialmente inhibe la actividad de salida del tálamo. Los resultados muestran diferencia entre las actividades corticales de los dos programas indicando la selección de una acción. Resultados similares fueron obtenidos por Leblois [3] y Frank [1]. A partir de los resultados obtenidos, siendo excluido del modelo el GPe, se sugiere que la vía indirecta juega un papel secundario en el deterioro de las capacidades motoras.

C. Pérdida de la capacidad de la selección de la acción con la disminución del nivel de dopamina

A partir de lo obtenido por Calabresi [7] la disminución de dopamina se modeló teniendo en cuenta la dependencia del potencial umbral de las neuronas estriatales y de la conexión Ctz-Est de la dopamina.

Estudios basados en PET muestran que a partir de un $D=69\%$ aparecen los síntomas de la EP [8]. En el modelo propuesto, para un $D=60\%$ la respuesta del circuito para los dos programas es prácticamente la misma, perdiéndose la capacidad de selección de un acción.

D. Recuperación de la capacidad de selección ante una fuerte entrada externa a la corteza motora

Diferentes estudios de PET, SPECT y RMNf exponen los mecanismos que desarrollan los pacientes con la EP para compensar el trastorno funcional del circuito motor [8]. La hiperactividad encontrada en otras regiones del cerebro se asocia a un mecanismo adaptativo del sistema de valerse de otros circuitos relativamente sanos con el objetivo de facilitar la ejecución del movimiento. Teniendo en cuenta la

hiperactividad encontrada en otras áreas del cerebro se modeló una fuerte entrada externa selectiva a corteza para un nivel de dopamina de $D=60\%$. Como resultado el sistema recupera la capacidad de seleccionar una acción.

V. CONCLUSIONES

La determinación de los pesos de las conexiones entre las diferentes poblaciones neuronales del circuito GB-tálamo-corteza a partir de estudios de conectividad funcional por imágenes de RMNf y en correspondencia con estudios anatómicos, contribuyó a una formulación más realista del modelo y la obtención de resultados comparables a los datos experimentales y clínicos. La modelación de la dependencia del potencial umbral del estriado y de la conexión sináptica corteza-estriado del nivel de dopamina permitió demostrar que ante una pérdida de dopamina superior al 40% el circuito no es capaz de seleccionar entre dos programas motores. La capacidad del circuito modelado de responder a entradas externas selectivas a corteza motora, de mayor amplitud, reflejó la capacidad de adaptación del sistema para compensar el trastorno funcional del circuito motor en la EP, coincidente con estudios clínicos y experimentales.

REFERENCIAS

1. Frank M J (2006) Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw*
2. Hadipour Niktarash A (2003) Transmission of the subthalamic nucleus oscillatory activity to the cortex: a computational approach. *J Comput Neurosci*, 223-232
3. Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H, & Hansel D (2006) Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J Neurosci* 26:3567-3583
4. Bosch-Bayard J, Riera J, Biscay R, Wong K, Galka A, Yamashita O et al. (2010) Spatio-temporal correlations from fMRI time series based on the NN-ARx model. *J Int Neurosc*, in press
5. Riera J, Watanabe J, Kazuki I, Naoki M, Aubert E & Ozaki T (2004) A state-space model of the hemodynamic approach: non-linear filtering of BOLD signals. *Neuroimage* 21(2): 547-567
6. Parent, A, Sato F, Wu Y, Gauthier J, Lévesque M & Parent M (2000) Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosciences* 23 (10): 20-27
7. Calabresi P, Centonze D & Bernardi G (2000) Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. *Trends Neuroscience*, 23, 57-63
8. Ceballos-Baumann A O (2003) Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. *J Neurol*, 15-23