

*Midiendo la Confiabilidad de los Patrones de Impulso con la
Distancia Lempel-Ziv.*

Cesar Serna Rapello.

*Trabajo de grado
Para optar al título de matemático*

*Asesor
Humberto Pérez Gonzáles, Ph.D.*

*Universidad de Cartagena
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Programa de Matemáticas
Cartagena de Indias D. T. y C.
2011*

*Dedico este trabajo a la memoria de mi abuela,
Josefa Zarza Paternina.*

*“Todo saber tiene de ciencia lo que tiene de matemática”
Poincaré.*

Agradecimientos

- Agradezco de manera muy especial, profunda y sincera a mi abuelo Julio C. Serna, a Etelvina Serna y a mi familia, por su apoyo incondicional.
- A Humberto Pérez Gonzáles, Ph.D. por dirigirme y orientarme en la elaboración de este trabajo.
- A amigos y compañeros que me apoyaron de un modo u otro.

Índice general

Introducción	vi
1. Preliminares	1
1.1. La Neurona	1
1.2. Anatomía Neuronal	1
1.3. Actividad Eléctrica Neuronal	3
1.3.1. Voltajes Celulares	3
1.3.2. Corrientes Celulares	3
1.3.3. Circuito Análogo	4
1.4. Membrana Pasiva	5
1.5. Membrana Activa y el Modelo de Hodgkin- Huxley	10
1.5.1. El Modelo de la Conductancia Paralela	10
1.5.2. La Corriente de Escape	11
1.5.3. Corrientes no Lineales y Voltaje Clamp	11
1.5.4. Estado Estacionario	14
1.6. Potenciales de Acción	15
1.6.1. Propiedades de los Potenciales de Acción	16
1.6.2. Propagación y Sinapsis	17
2. La Distancia Lempel-Ziv	18
2.1. Complejidad Lempel-Ziv	18
2.2. La Distancia LZ	19
3. Agrupamiento Secuencial Superparamagnético	21
3.1. Algoritmo SC	21
3.1.1. El Modelo Potts	21
3.1.2. Simulación de Monte Carlo de Modelos Potts: el Algoritmo de Wolf	23
3.1.3. La Agrupación de Datos - Descripción Detallada del Algoritmo	25
3.1.4. El Problema Potts-spin Análogo	26

3.1.5. Localización de las Regiones Superparamagnéticas	27
3.1.6. Identificación de los Grupos de Datos	29
3.2. Procedimiento Secuencial	29
3.3. La distancia Lempel-Ziv y SSC	30
4. Direcciones en las que se Puede Continuar Este Trabajo.	31
5. Conclusiones	32

Introducción

Las neuronas se comunican biológicamente por medio de señales eléctricas, llamadas potenciales de acción (también conocidos como espigas o disparos por la forma que tienen). La forma exacta de cómo la información está codificada en las secuencias de disparos emitidas, que llamaremos trenes de impulsos, es muy difícil de comprender y descifrar. Ha quedado claro, sin embargo, que la forma de un tren de impulsos refleja la naturaleza de la información que se transmite, y las condiciones en que se ha generado [9].

Uno de los objetivos principales del análisis de trenes de impulsos es la clasificación de un conjunto completo de neuronas, en clases de descargas similares; que proporcionan información acerca de la conectividad funcional de una red neuronal investigada. Para resolver este problema una variedad de medidas de distancia se han utilizado, generalmente en combinación con algún procedimiento de agrupación. La distancia de conteo de impulsos, que mide la similitud como la diferencia en el número de disparos emitidos; las distancias de información, las cuales se basan en la complejidad de Kolmogorov ([2], [14]) o la distancia de Kullback-Leibler ([12], [17]); la distancia de la función costo, que requiere una función costo predefinida para determinar el precio de transformar un tren de impulsos, ya sea moviendo, borrando y/o insertando impulsos [20]; y las distancias de correlación que miden las descargas coincidentes entre los trenes de impulsos ([8],[16], [19]). Sin embargo, las soluciones que ofrecen estas distancias, por lo general sufren de muchas deficiencias básicas: en primer lugar, no se sabe cuál de estas medidas deben ser consideradas pertinentes (ya que la naturaleza de la información neuronal se desconoce). En segundo lugar, y relacionado con el primer punto, la mayoría de ellas introducen un fuerte sesgo para predefinir los parámetros de análisis, y por tanto, su costo computacional es muy alto.

Por lo tanto, un análisis óptimo de trenes de impulsos consta de dos pasos que deben ser los más independientes de cualquier parámetro predefinido respecto a la codificación y transmisión de la información entre las neuronas: una medida objetiva de similitud, y un procedimiento de agrupación efectivo. El primero define el tipo de similitud que se toma como base para identificar los grupos de neuronas, el segundo establece como se encuentran dichos grupos. Mientras que para el primer paso presentamos la distancia Lempel-Ziv; para el segundo exponemos las características del algoritmo de agrupamiento secuencial superparamagnético (SSC).

La distancia Lempel-Ziv (o simplemente distancia LZ), no requiere de la elección de

parámetros arbitrarios de análisis, es fácil de implementar y computacionalmente eficiente, ya que es cuatro a seis veces más rápida que las demás distancias (dependiendo de la longitud de los trenes de impulsos) [7]. Esta medida se aplica a trenes de impulsos expresados como cadenas binarias y se fundamenta en la complejidad Lempel-Ziv [13]. Además considera los trenes de impulsos como cercanos si tienen patrones de descargas similares, aunque posiblemente retardados. Esto es ventajoso cuando se estudian neuronas bajo condiciones que están más allá del dominio del investigador. De esta manera, la distancia LZ propone un enfoque alternativo en el estudio de la confiabilidad de las descargas, comparada con medidas de distancias que se enfocan en descargas sincrónicas. Por su parte, el algoritmo SSC se basa en las propiedades de un sistema magnético no homogéneo, opera en analogía a un sistema Potts-spin y tiene una serie de ventajas únicas: proporciona información acerca de los diferentes regímenes autónomos de organización de los datos, los resultados son completamente insensibles a las condiciones iniciales y el algoritmo es computacionalmente eficiente [15].

Capítulo 1

Preliminares

En este capítulo establecemos las bases necesarias para la comprensión y estudio de este trabajo. Iniciamos exhibiendo la estructura anatómica de una neurona, y luego la función de la misma en el proceso de transmisión de la información dentro del sistema nervioso. Este capítulo fue tomado de [18].

1.1. La Neurona

Las neuronas son células especializadas del sistema nervioso, y son, junto a las células gliales, las unidades básicas y estructurales de éste. Estas células se encuentran organizadas en grandes y complejas redes; y su número sólo en el cerebro, es de aproximadamente 10^{12} . En la tabla 1.1 se muestra algunos tipos de neuronas.

Bipolar	Se encuentran en el ojo, cambian la luz en impulso nervioso.
Somatosensorial	Se encuentran en la piel. Sentido del dolor y de la ubicación espacial.
Motor	Se encuentran en la médula espinal.
Células Piramidales	Se encuentran en la corteza, transmiten información dentro del cerebro.
Células de purkinje	Se encuentran en el cerebelo, habilidades motoras.
Células de asociación	Se encuentran en el tálamo.

1.2. Anatomía Neuronal

Aunque la forma y estructura de una neurona puede variar a lo largo del sistema nervioso, en éstas células se pueden distinguir tres partes funcionales: el soma, las den-

dritas y el axón (ver figura 1.1).

El soma o cuerpo celular, tiene aproximadamente $20\mu m$ en diámetro y contiene la mayoría de los organelos, incluidos el núcleo, aparato de Golgi, mitocondrias y retículo endoplasmático. Es aquí donde la célula produce ATP, empaqueta neurotransmisores, aloja el material genético, y reúne proteínas para la célula.

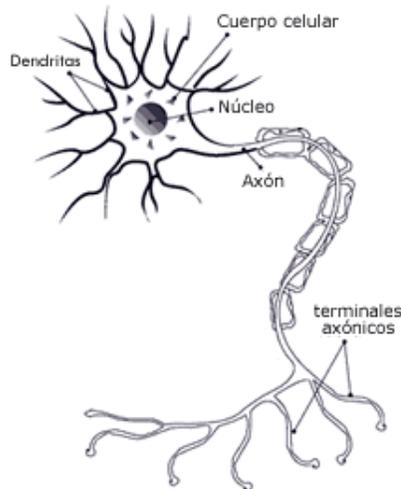


Figura 1.1: Anatomía neuronal. Tomada de <http://www.ikerjimenez.com/noticias/descubren-un-tipo-de-neuronas-viajeras/index.html>

Las dendritas son prolongaciones que salen de diferentes partes del soma. Suelen ser muchas y ramificadas. El tamaño y ramificación de las dendritas varía según el lugar y la función de la neurona. Las dendritas recogen información proveniente de otras neuronas u órganos del cuerpo y la concentran en el soma, de donde, si el mensaje es intenso, pasa al axón.

El axón es una sola prolongación que sale del soma en dirección opuesta a las dendritas. Su tamaño varía según el lugar donde se encuentre localizada la neurona ($1mm - 1m$). La función del axón es la de conducir el impulso nervioso desde el soma hacia otra neurona, músculo o glándula del cuerpo. El espacio intercelular del axón contiene pequeñas proteínas especializadas llamadas *Legs kinesin* las cuales transportan ATP mecánicamente. Algunos axones tienen ramales llamados axones colaterales.

La sinapsis es el sitio donde la dendrita de una neurona interactúa con el axón de otra. Hay aproximadamente 10^{15} sinapsis en el cerebro, así, cada neurona tiene un promedio de 1000 sinapsis. El número de sinapsis en una neurona, sin embargo, puede variar (entre 1000 y 10000). Es importante aclarar que la sinapsis no es una estructura singular, sino que es la combinación de tres estructuras: la pre-sinapsis que es el límite del axón, la post-sinapsis que es el límite propio de una dendrita, y el “espacio sináptico” de $20nm$

entre la pre-sinapsis y la post-sinapsis y está técnicamente en el exterior de ambas neuronas.

Los neurotransmisores son moléculas especializadas que son empaquetadas dentro de vesículas en el soma, transportadas hasta el final del axon, en la pre-sinapsis, por las *Legs Kenesin* y son liberadas en el espacio sináptico en reacción a un impulso eléctrico. Los neurotransmisores se difunden a través del espacio sináptico y llegan hasta la post-sinapsis donde o excitan o inhiben impulsos eléctricos en la dendrita de una nueva neurona.

1.3. Actividad Eléctrica Neuronal

Las neuronas son los componentes claves en el procesamiento de la señal dentro del sistema nervioso, ya que su papel es el codificar y transmitir la información, es decir, se encargan de que la información de un estímulo en alguna región sensorial sea transportada y analizada; y que la respuesta al estímulo sea retransmitida a la región que corresponda. Esta transmisión de la información se hace en forma de señales eléctricas (llamadas potenciales de acción), a gran velocidad e inclusive a través de grandes distancias.

Antes de describir el comportamiento eléctrico neuronal, precisaremos el significado de voltajes y corrientes en el contexto celular. En los sistemas biológicos, las corrientes son un flujo de iones (por ejemplo: Na^+ , Cl^-) y los voltajes son la diferencia de potencial que ofrecen las diferentes concentraciones iónicas.

1.3.1. Voltajes Celulares

El voltaje transmembrana, V_m , se define como la diferencia de potencial a través de la membrana celular y se mide en mV

$$V_m = \phi_i - \phi_e = -\Delta\phi \quad (1.1)$$

donde ϕ_i es el potencial en el interior de la célula y ϕ_e el potencial en el exterior de la misma. El voltaje transmembrana puede alcanzar un estado estable llamado voltaje de membrana en reposo, V_m^{rest} , que no es cero. En muchas neuronas $V_m^{rest} \approx -60mV$. Cualquier cambio positivo en V_m es llamado una despolarización y cualquier cambio negativo en V_m es llamado repolarización. Además, puede haber una disminución por debajo de V_m^{rest} la cual es llamada hiperpolarización.

1.3.2. Corrientes Celulares

La corriente transmembrana, I_m , es una medida del movimiento de iones a través de la membrana de la célula y usualmente es medida en unidades de $\mu A/cm^2$. Esta corriente

es la suma de cuatro corrientes

$$I_m = I_{cm} + I_{ion} + I_{syn} - I_{stim}. \quad (1.2)$$

La corriente de capacitancia, I_{cm} , es el resultado de la capacitancia natural de la membrana celular. Recordemos que un capacitor no es mas que un aislador entre dos conductores. La membrana celular está compuesta de lípidos que son aisladores y las soluciones intra y extracelulares son liquidos salinos, y por lo tanto, son buenos conductores.

La corriente iónica, I_{ion} , es el resultado del flujo de iones a través de la membrana. I_{ion} es la suma de diferentes corrientes (producidas por diferentes iones).

La corriente sináptica, I_{syn} , es consecuencia de la comunicación de las neuronas a través de la sinápsis.

La corriente de estímulos, I_{stim} , es una corriente externa aplicada a la célula. Note que el signo de I_{stim} es opuesto al de las otras corrientes.

1.3.3. Circuito Análogo

Es costumbre usar un circuito análogo para describir la relación entre voltajes y corrientes. En la figura 1.2, el nodo de la parte superior representa el interior de la célula y el nodo de la parte inferior el exterior de la misma. Todas las corrientes son representadas por un único camino paralelo a través de los cuales las corrientes pueden atravesar la membrana. Por conservación de la corriente, $I_m = 0$, así

$$0 = I_{cm} + I_{ion} + I_{syn} - I_{stim}.$$

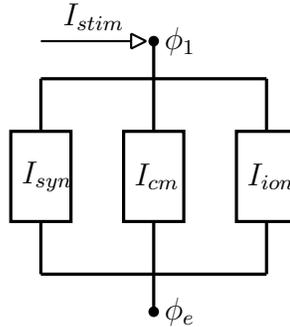


Figura 1.2: Modelo de la conductancia en paralelo.

Substituyendo la conocida relación entre voltaje y corriente para un capacitor,

$$0 = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{ion} + I_{syn} - I_{stim}$$

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m} [-I_{ion} - I_{syn} + I_{stim}] \quad (1.3)$$

donde $C_m \approx 1\mu F/cm^2$ es la capacitancia de la membrana. La ecuación anterior, es la ecuación diferencial que describe como V_m evoluciona con el tiempo en base a las corrientes que fluyen a través de la membrana celular.

1.4. Membrana Pasiva

Si una corriente externa (I_{stim}) es aplicada a la membrana celular de tal manera que iones positivos son obligados a entrar a la célula, el voltaje de la membrana se despolariza. Si este cambio en V_m es menor que cierto umbral, V_m^{th} , se dice que la neurona está en estado de membrana pasiva (V_m^{th} es de $5mV$ a $10mV$ mayor que V_m^{rest}). En este estado, $I_{syn} = 0$, por lo tanto

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m}(-I_{ion} + I_{stim}). \quad (1.4)$$

Se ha observado experimentalmente que cuando V_m es próximo a V_m^{rest} , la fuga de iones es proporcional a V_m . Por lo tanto podemos aproximar I_{ion} utilizando la ley de Ohm:

$$I_{ion} = \frac{\phi_i - \phi_e}{R_m} = \frac{V_m}{R_m} \quad (1.5)$$

donde R_m es la resistencia específica de la membrana al flujo de corriente y mide la “permeabilidad” de la membrana ($k\Omega cm^2$). Cuando $V_m < V_m^{th}$, R_m es constante y la membrana se puede representar por el circuito RC de la figura 1.3.

Luego

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{C_m} \left(-\frac{V_m}{R_m} + I_{stim} \right). \quad (1.6)$$

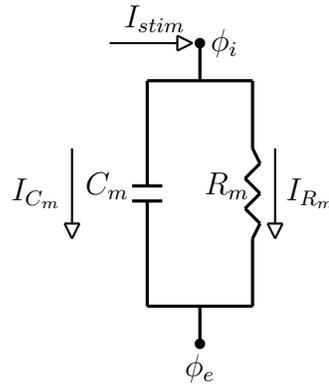


Figura 1.3: Circuito RC análogo de una membrana pasiva

Si hacemos $\tau_m = R_m C_m$ y $V_\infty = R_m I_{stim}$, entonces

$$\tau_m \frac{dV_m}{dt} + V_m = V_\infty. \quad (1.7)$$

Por consiguiente, cuando I_{stim} es aplicada, V_m cargará la membrana a un ritmo regido por τ_m .

Resolviendo la ecuación anterior tenemos que

$$V_m(t) = V_\infty(1 - e^{-t/\tau_m}) \quad (1.8)$$

donde t es el tiempo transcurrido desde la aplicación de I_{stim} .

Cuando $I_{stim} = 0$, V_m será algún voltaje inicial V_0 debido a la carga. A partir de este valor, V_m volverá a V_m^{rest} , nuevamente a un ritmo regido por τ_m

$$V_m(t) = V_0 e^{-t/\tau_m} \quad (1.9)$$

A continuación examinaremos como una célula puede mantener un potencial en reposo distinto de cero.

Las fuerzas de conducción del movimiento de iones

Consideremos la figura 1.4 donde los círculos y puntos representan dos tipos de iones con carga positiva, pero la membrana sólo permite que un tipo de ión la atraviese. Esta propiedad especial de la membrana que permite a unos iones atravesarla fácilmente pero a otros no es llamada permeabilidad selectiva y da lugar a un potencial distinto de cero en reposo.

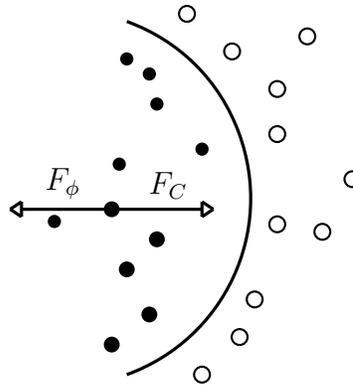


Figura 1.4: Concentraciones iónicas y potenciales eléctricos en una célula.

Hay dos fuerzas que impulsan el movimiento de iones. La fuerza eléctrica, F_ϕ , la cual se debe a la diferencia de potencial ($\Delta\phi$) entre el interior y exterior de la célula. Recordemos

que las posibles diferencias de potencial surgen de las diferentes cantidades de cargas a ambos lados de la membrana. Por lo tanto, el potencial es debido a todas las cargas y si estas son capaces de atravesar la membrana o no. La fuerza química, F_C , es debida a la diferencia en concentraciones específicas de iones (ΔC) a través de la membrana y actuará sólo en un tipo de ión (por ejemplo, puntos o círculos en la figura 1.4). Así, el hecho de que F_ϕ sea una función de todas las cargas y F_C una función de un solo tipo de ión, es la razón por la que la membrana puede soportar un potencial en reposo no nulo. En reposo el voltaje de la membrana no cambia, por lo que $\frac{dV_m}{dt} = 0$. Si no hay estímulos, la ecuación (1.4) revela que I_{ion} debe ser igual a cero. Lo que refleja que no hay corriente neta atravesando la membrana.

Como F_ϕ y F_C son las fuerzas impulsoras del movimiento de iones, si $F_\phi \neq F_C$, partículas cargadas atravesarán la membrana, es decir, $I_{ion} \neq 0$. Si $I_{ion} = 0$, $F_\phi = F_C$ o la corriente debida al gradiente de potencial, I_ϕ , es igual a la corriente debida al gradiente de concentración, I_C . Utilizaremos la ley de Fick y la ley de Ohm para definir I_ϕ y I_C .

Ley de Fick y gradientes químicos

La ley de Fick describe el flujo, en $\frac{mol}{m^2s}$, de iones a través de un área de membrana de espesor dx por un gradiente de concentración

$$I_C = -D \frac{dC}{dx} \quad (1.10)$$

donde el coeficiente de difusión, D ($\frac{m^2}{s}$), es una propiedad del material de la membrana y es una medida de que tan fácil pueden atravesarla los iones. C es la concentración en $\frac{mol}{m^3}$.

Ley de Ohm y gradientes eléctricos

Como se dijo anteriormente, la ley de Ohm para la membrana pasiva, $V_m = I_\phi R_m$, así que

$$I_\phi = \frac{V_m}{R_m} = \frac{\phi_i - \phi_e}{R_m}. \quad (1.11)$$

La resistividad específica de la membrana, R_m , puede considerarse como la capacidad de algunos iones al pasar a través de un espesor dx de membrana

$$R_m = \frac{dx}{\mu_p C} \frac{|Z|}{Z}$$

donde μ_p es la movilidad del ión. Z es la valencia del ión, así $\frac{|Z|}{Z}$ es el signo de carga. C es la concentración iónica.

La movilidad μ_p y el coeficiente de difusión D están relacionados por: $\mu_p = \frac{D|Z|F}{RT}$,

donde R es la constante de los gases ideales, T es la temperatura, y F es la constante de Faraday. Por tanto la ecuación para R_m la podemos reescribir como $R_m = \frac{dxRT}{DCFZ}$. Sustituyendo en la ecuación 1.11

$$I_\phi = \frac{[\phi_i - \phi_e]DCFZ}{dxRT}$$

$$I_\phi = \frac{DCFZ}{RT} \frac{d\phi}{dx}. \quad (1.12)$$

Usando las ecuaciones 1.10 y 1.12, y el hecho de que $I_{ion} = I_C + I_\phi$, tenemos que

$$I_{ion} = -D \left[\frac{dC}{dx} + \frac{ZCF}{RT} \frac{d\phi}{dx} \right] \quad (1.13)$$

En reposo, $I_{ion} = 0$, así que

$$0 = -D \left[\frac{dC}{dx} + \frac{ZCF}{RT} \frac{d\phi}{dx} \right]$$

La ecuación de Nernst

La ecuación de Nernst relaciona V_m^{rest} con las diferentes concentraciones iónicas intra y extracelulares:

$$V_m^{rest} = E_{rest} = \begin{cases} \frac{RT}{ZF} \ln \left[\frac{C_e}{C_i} \right], & \text{si C es de un ión positivo} \\ \frac{RT}{ZF} \ln \left[\frac{C_i}{C_e} \right], & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (1.14)$$

La figura 1.5 es el circuito análogo para una membrana pasiva, donde el potencial de Nernst es representado por una batería, E_{rest} . La corriente que fluye a través del resistor es descrita por

$$I_{ion} = \frac{1}{R_m} [V_m - E_{rest}] \quad (1.15)$$

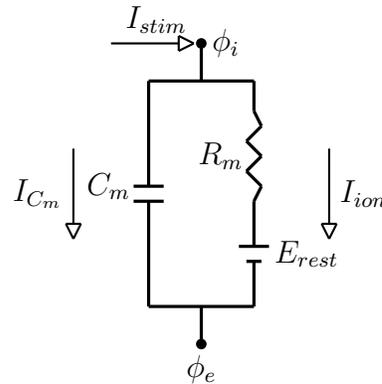


Figura 1.5: Circuito de membrana pasiva con potencial de reposo.

La ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz

En realidad, hay muchos iones con diversas capacidades de atravesar la membrana, así como grandes partículas cargadas (por ejemplo proteínas), que no pueden cruzarla. Lo que implica que lograr que $I_{ion} = 0$ para calcular V_m^{rest} se dificulta. Pero como los principales iones involucrados son el Sodio, Potasio y Cloro, V_m^{rest} puede aproximarse por la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left[\frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \right]$$

donde los términos P son las permeabilidades relativas (sin unidades) de los respectivos iones.

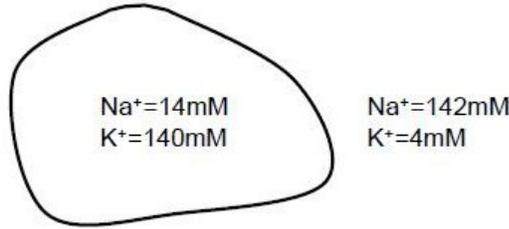


Figura 1.6: Diferentes tipos de iones y la ecuación Goldman-Hodgkin-Katz.

La figura 1.6 muestra un simple ejemplo para iones de Na^+ y K^+ , cuando la célula está en reposo. Dado que $P_K = 1$, $P_{Na} = 0.002$, $R = 8.316 \frac{J}{Kmol}$, $T = 300K$, y $F = 96487 \frac{C}{mol}$,

$$\frac{RT}{F} = 0.0258 \frac{J}{C} = 25.8mV$$

y

$$25.8 \cdot \ln \left[\frac{1 \cdot 4mM + 0.002 \cdot 142mM}{1 \cdot 140mM + 0.002 \cdot 14mM} \right] = -90mV.$$

Los potenciales de Nernst individuales para Na y K se pueden encontrar usando (1.14). Los cálculos demuestran que $E_{Na} = 59.8mV$ y $E_K = -91mV$, ninguno de los cuales es igual a $-90mV$. Note que V_m^{rest} es más cercano a E_K que a E_{Na} en reposo. Además, Na^+ y K^+ pueden atravesar la membrana siempre y cuando la suma total de corrientes, I_{ion} , sea igual a cero. La dirección del flujo de corrientes, para un tipo de ión, puede encontrarse comparando V_m^{rest} y el potencial de Nernst para la concentración de ese ión. En general un ión particular fluirá en la dirección que enviará a V_m más cerca de su propio potencial de Nernst. Por convención la corriente positiva es carga positiva que sale de la célula.

1.5. Membrana Activa y el Modelo de Hodgkin-Huxley

En la sección anterior consideramos la respuesta de una membrana a pequeños estímulos. En esta situación, la resistencia de la membrana es constante y la corriente iónica lineal, es decir, no depende de V_m . Ahora, consideraremos que pasa cuando los estímulos provocan que V_m alcance el umbral. En primera instancia, R_m deja de ser constante y la membrana se modela como el circuito con resistencia variable de la figura 1.7.

El primer modelo fisiológico exacto no lineal de I_{ion} fue publicado en 1952 por Hodgkin-Huxley [10].

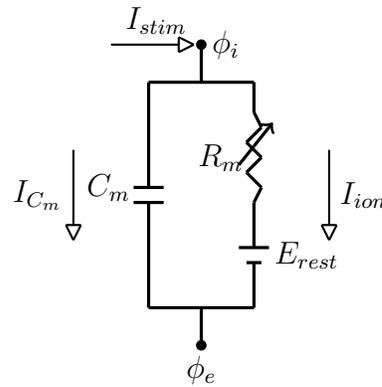


Figura 1.7: Una membrana con resistencia Variable.

1.5.1. El Modelo de la Conductancia Paralela

La primera afirmación del modelo de Hodgkin-Huxley, es que I_{ion} es la suma de tres corrientes que actúan independientemente. Estas corrientes son la corriente del Sodio (I_{Na}), la corriente del Potasio (I_K) y una pequeña corriente de escape (I_L), compuesta principalmente por iones de Cloro. Matemáticamente

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L.$$

Los datos experimentales mostraron que I_L es una corriente lineal, mientras que I_{Na} y I_K no lo son. Esta situación se puede representar con un circuito como el de la figura 1.8, en el cual los resistores fueron reemplazados por los términos G , que representan la conductancia ($G = \frac{1}{R}$). La conductancia es medida en unidades de Siemens (S). Sin embargo, para algunas membranas biológicas es más común expresar la conductancia en unidades de $\frac{mS}{cm^2}$.

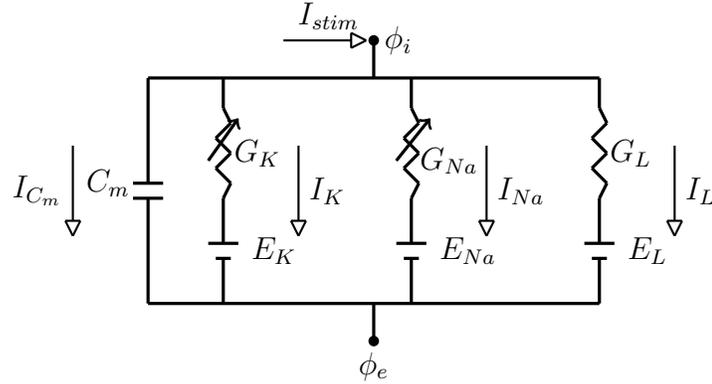


Figura 1.8: Circuito análogo de Hodgkin-Huxley.

1.5.2. La Corriente de Escape

La corriente de escape al ser lineal, puede ser formulada de la misma forma como la corriente lineal de la ecuación (1.15)

$$I_L = G_L[V_m - E_L]$$

donde G_L y E_L son la conductancia y el potencial Nernst relacionados a la corriente I_L , respectivamente. Esta corriente no fue conocida completamente por Hodgkin-Huxley, aunqu conjeturaron (correctamente) que es la suma de otras corrientes iónicas.

1.5.3. Corrientes no Lineales y Voltaje Clamp

La caracterización de las corrientes I_{Na} e I_K es no trivial, debido a que existe un lazo de retroalimentación entre I_{ion} y V_m . Consideraremos la siguiente corriente genérica no lineal

$$I_{nl} = G_{nl}(V_m)[V_m - E_{nl}].$$

En donde la conductancia G_{nl} es una función de V_m . Por lo tanto, una variación en V_m provoca un cambio en G_{nl} , el cual tiene un impacto en I_{nl} . Ahora, como I_{nl} es un componente de I_{ion} , cualquier variación de I_{nl} puede incitar a un nuevo cambio en V_m . Para romper eficazmente el lazo de retroacción entre I_{ion} y V_m , Hodgkin y Huxley utilizaron el método del voltaje clamp, que consiste en mantener el voltaje de membrana en un valor fijo, V_h , usando un circuito externo.

Si el circuito reacciona más rápidamente que la membrana, una corriente de equilibrio, I_{nl} , se envía a la célula para mantener un nivel voltaico específico. El transito de esta corriente contrarrestante puede usarse para determinar qué tan rápido reacciona la membrana a los cambios cuando $V_m = V_h$; mientras que la corriente del estado de equilibrio (cuando $t \rightarrow \infty$), se usa para determinar la corriente máxima cuando se fija V_m . La

combinación de estos dos parámetros, tiempo de reacción y corriente máxima, como funciones de V_h , permitió a Hodgkin y Huxley desarrollar el primer modelo matemático de una célula excitable.

La dependencia de las conductancias G_{Na} y G_K con V_m , está ligada a las propiedades biofísicas de los canales de la membrana que controlan el flujo de iones a través de la membrana.

En su modelo, Hodgkin y Huxley proponen que cada canal puede ser pensado como conteniendo pequeñas compuertas, las cuales regulan las corriente de iones a través del canal [11]. Cada compuerta, puede estar en estado permisivo o no permisivo. Cuando todas las compuertas de un determinado canal se encuentran en estado permisivo, decimos que el canal está abierto y los iones pueden fluir a través de éste. Si alguna de las compuertas está en estado no permisivo, los iones no pueden pasar y el canal está cerrado. Luego, la dependencia de G_K y G_{Na} con V_m , en el modelo de Hodgkin-Huxley, se introduce suponiendo que la probabilidad de que una compuerta se encuentre en estado permisivo o no permisivo, depende de V_m . Si consideramos compuertas de un tipo particular, podemos definir la probabilidad, O_i , de que una compuerta individual esté en estado permisivo. En cambio, si consideramos un gran número de canales en lugar de un canal, podemos considerar O_i como la fracción de compuertas de una gran población que se encuentran en estado permisivo y $1 - O_i$ como la fracción en estado no permisivo. La transición entre los estados permisivos y no permisivos en este modelo obedece a la ecuación diferencial

$$\frac{dO_i}{dt} = \alpha_i(V)(1 - O_i) - \beta_i(V)O_i \quad (1.16)$$

donde α_i y β_i son constantes de proporción dependientes del voltaje de membrana [11]. α_i especifica cuanta transición ocurre entre el estado cerrado y el estado abierto y β_i expresa el número de transiciones del estado abierto al estado cerrado. Dicho de otra forma la ecuación (1.16) corresponde al siguiente esquema



Ahora, si el voltaje V_m es mantenido en un valor V , entonces la fracción de compuertas en estado permisivo, alcanzará un valor estacionario (es decir $\frac{dO_i}{dt} = 0$) cuando $t \rightarrow \infty$, dado por

$$O_{i\infty}(V) = \frac{\alpha_i(V)}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}. \quad (1.17)$$

El tiempo para alcanzar este valor de equilibrio, está dado por

$$\tau_i(V) = \frac{1}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)}. \quad (1.18)$$

Entonces

$$\begin{aligned}
 \alpha_i(V)(1 - O_i) - \beta_i(V)O_i &= \alpha_i(V) - O_i[\alpha_i(V) + \beta_i(V)] \\
 &= \frac{\alpha_i(V)[\alpha_i(V) + \beta_i(V)]}{\alpha_i(V) + \beta_i(V)} - O_i[\alpha_i(V) + \beta_i(V)] \\
 &= \frac{O_{i\infty} - O_i}{\tau_i}
 \end{aligned}$$

Luego, la ecuación (1.16) puede expresarse como

$$\frac{dO_i}{dt} = \frac{O_{i\infty} - O_i}{\tau_i}. \quad (1.19)$$

La solución de esta ecuación es

$$O_i(t) = O_{i\infty} - (O_{i\infty} - O_{i0})e^{-t/\tau_i}$$

donde O_{i0} es valor inicial de O_i .

Cuando un canal está abierto contribuye un poco a la conductancia total. Por lo tanto, la conductancia es proporcional al número de canales abiertos, y estos a la vez, son proporcionales a la probabilidad de que las compuertas asociadas se encuentren en estado permisivo. Así, la conductancia total G_j debido a los canales de tipo j , con compuertas de tipo i , es proporcional al producto de las probabilidades de compuertas individuales O_i :

$$G_i = g_j \prod O_i$$

donde g_i es la conductancia máxima (cuando todos los canales están abiertos).

La corriente del Sodio

Cuando Hodgkin y Huxley buscaban los valores de la constantes α y β utilizando el voltaje clamp, encontraron que el canal de los iones de Sodio estaba compuesto de cuatro compuertas, tres de las cuales funcionaban de la misma manera, es decir, que las constantes α y β eran idénticas para estas compuertas. Estas compuertas fueron designadas con la variable m y la compuerta restante fue llamada h . Entonces, la conductancia para el Sodio queda descrita por las expresiones

$$G_{Na} = g_{Na}m^3h \quad (1.20a)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (1.20b)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (1.20c)$$

Por tanto, la corriente del sodio estará determinada por

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h [V_m - E_{Na}].$$

Además, haciendo ajustes de gráficas con datos experimentales, Hodgkin y Huxley encontraron que

$$\alpha_m = 0.1 \frac{25 - v_m}{e^{(25-v_m)/10} - 1} \quad (1.21a)$$

$$\beta_m = 4e^{-v_m/18} \quad (1.21b)$$

$$\alpha_h = 0.07e^{v_m/20} \quad (1.21c)$$

$$\beta_h = \frac{1}{e^{(30-v_m)/10} + 1} \quad (1.21d)$$

donde v_m es el potencial de membrana relativo a V_m^{rest} , esto es, $v_m = V_m - V_m^{rest}$.

La corriente del Potasio

Para la corriente del Potasio, Hodgkin y Huxley hallaron que $O_K(V_m)$ era el producto cuatro veces de una misma variable, a la que llamaron n , por consiguiente

$$I_K = g_K n^4 [V_m - E_K] \quad (1.22a)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (1.22b)$$

donde,

$$\alpha_n = 0.01 \frac{10 - v_m}{e^{(10-v_m)/10} - 1} \quad (1.23a)$$

$$\beta_n = 0.125e^{-v_m/80} \quad (1.23b)$$

1.5.4. Estado Estacionario

Cuando V_m , es fijado en un valor V , la variables m , h y n alcanzarán un estado estacionario dado por la ecuación (1.17); y el tiempo necesario para alcanzar dicho estado, por la ecuación (1.18). Por lo tanto

$$m_\infty(V) = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}. \quad (1.24a)$$

$$\tau_m(V) = \frac{1}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}. \quad (1.24b)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m_i}{\tau_m}. \quad (1.24c)$$

$$m(t) = m_\infty - (m_\infty - m_0)e^{-t/\tau_m}. \quad (1.24d)$$

donde m_0 es el valor inicial de m . Las variables h y n , poseen ecuaciones similares.

1.6. Potenciales de Acción

Cuando la célula excitable es estimulada, el modelo de Hodgkin-Huxley genera una rápida despolarización, seguida de una lenta repolarización hasta el reposo. Este ciclo es conocido como un potencial de acción y es una medida funcional básica de este tipo de células (ver figura 1.9). En los potenciales de acción se distinguen cuatro fases, las cuales se resumen a continuación.

Fase 1- Reposo

Cuando $V_m = V_m^{rest}$, $m = m_\infty \approx 0.05$ y $h = h_\infty \approx 0.6$, por lo tanto $g_{Na}m^3h$ es pequeño. Por otro lado, V_m es cercano a E_K , así que la fuerza que impulsa los iones de Potasio es pequeña. Esto implica que tanto I_{Na} como I_K son pequeñas, y el resultado es que en reposo la corriente de escape I_L dominará, y la membrana se comportará de forma lineal.

Fase 2-Activación

Si se aplica un estímulo, V_m tendrá un cambio positivo. A medida que V_m se despolariza las constantes α , β , el estado estacionario y el tiempo en el que este ocurre, también cambian sus valores. Consideremos lo siguiente:

- La fuerza impulsadora de I_{Na} (producto de la diferencia $V_m - E_{Na}$) en reposo es grande en magnitud pero negativa, ya que V_m es menor que E_{Na} .
- τ_m es pequeño, así que cualquier cambio en m_∞ provocará un cambio rápido en m .
- $V_m \approx E_K$, por lo que la fuerza que impulsa a I_K es pequeña.

Dadas estas características, una pequeña despolarización, causaría un aumento rápido en m_∞ y m . El resultado es que la conductancia del Sodio (y de esta manera I_{Na}) se incrementa, y Na^+ entrarán a la célula. Por consiguiente el potencial intracelular, ϕ_i , aumentará (en cambio ϕ_e solo cambiará levemente). Debido a esto la membrana celular se despolarizará aún mas. Este aumento en V_m se denomina activación y por lo tanto a m se le llama la compuerta de activación.

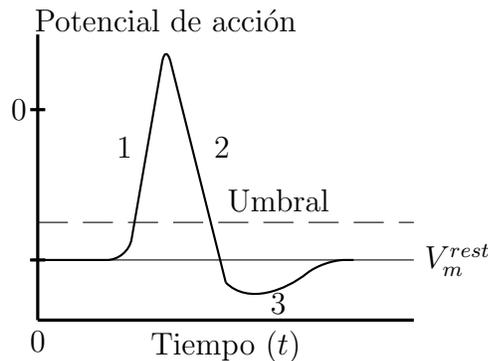


Figura 1.9: Potencial de acción: (1) Despolarización; (2) Repolarización; (3) Hiperpolarización.

Fase 3-repolarización

En esta fase V_m se aproxima al potencial de Nernst de la corriente de Sodio, es decir, $V_m \rightarrow E_{Na}$, y dos factores se hacen importante. Primero, h_∞ cambia lentamente de ≈ 0.6 a ≈ 0 , por lo que τ_h es relativamente grande en comparación con τ_m . Además después de cierto tiempo, h llega a ser tan pequeña que el término m^3h se reduce y por lo tanto I_{Na} disminuye. Por este motivo, la variable h se conoce como compuerta de inactivación.

En segundo lugar, V_m no estará tan cercano a E_K , por lo que la fuerza que impulsa a los iones de Potasio aumenta. Luego I_K se hace positiva, es decir, los iones K^+ fluirán hacia el exterior de la célula, lo cual causa una repolarización en V_m .

Fase 4-Hiperpolarización

Ahora, la corriente de Sodio regresa rápidamente a cero, pero I_K permanece un poco más, esto lleva a que el potencial de membrana decrezca por debajo del nivel de reposo, es decir, la membrana se hiperpolariza. Luego, la membrana se despolariza nuevamente hasta el estado de reposo.

1.6.1. Propiedades de los Potenciales de Acción

El modelo de Hodgkin-Huxley es acertado, porque explica el origen de las características de los potenciales de acción. Las propiedades que nos interesan son:

Principio de todo o nada

Uno de los aspectos más notables de la membrana celular, es su respuesta de dos maneras a los estímulos. Si el voltaje resultante está por debajo del umbral, la membrana se despolarizará ligeramente, pero regresará rápidamente al potencial de reposo. Una

vez que V_m está por encima del umbral, la corriente del Sodio comienza un ciclo de retroalimentación positiva que resulta en un potencial de acción. Por lo tanto, una vez que la corriente del Sodio es activada, un potencial de acción es inevitable.

Periodo refractario

Después que la corriente del Sodio haya provocado la iniciación del potencial de acción y la repolarización ha comenzado, durante este tiempo, ningún cambio adicional en m causará una segunda entrada de I_{Na} , y por lo tanto no habrá otro potencial de acción. El tiempo cuando no es posible un segundo potencial de acción, se llama periodo refractario absoluto (en muchas neuronas es de aproximadamente $1ms$). Posterior a este periodo, es posible encontrar un periodo refractario relativo, durante el cual es posible un nuevo potencial de acción, pero se requiere de una despolarización mucho mayor a la que generó al primero.

Una propiedad adicional de los potenciales de acción, es que poseen la misma amplitud ($\approx 100mV$) y su duración está en el rango de $1 - 2ms$. Una cadena de potenciales de acción la llamaremos un tren de impulsos. Los trenes de impulsos son de gran utilidad debido a que son una medida de la actividad eléctrica de la célula excitable. Además, en las neuronas la información a transmitir se encuentra codificada en estos trenes.

Luego, los potenciales de acción de una neurona son prácticamente idénticos, por lo que la forma, duración y amplitud de estos no son relevantes en cuanto a la codificación de la información. Es en el tiempo en el que ocurren, y no solamente en su número, donde se encuentra la información que contienen [9]. Es por esto que los trenes de impulsos pueden ser descritos como secuencias de disparos generadas por un proceso puntual, $\{t_i\}$, donde t_i corresponde al tiempo donde ocurrió el i -ésimo potencial de acción.

1.6.2. Propagación y Sinapsis

Los potenciales de acción no se mantienen en un punto de la membrana, sino que viajan a lo largo de ésta. Cuando el potencial de acción alcanza la terminación axonal, hace que las vesículas presinápticas se peguen a la membrana, abriéndose y liberando en la sinapsis los neurotransmisores. Estos viajan a través del espacio sináptico hasta la siguiente neurona, donde encuentran sitios especiales en la membrana celular de la siguiente neurona llamados receptores. El neurotransmisor actúa como una pequeña llave, y el lugar receptor como una pequeña cerradura. Cuando se encuentran, abren un camino de paso para los iones, los cuales cambian el balance de iones fuera y dentro de la siguiente neurona; y el proceso completo comienza nuevamente. Para ver el modelamiento de la propagación del potencial de acción y la transmisión sináptica, se puede consultar [18].

Capítulo 2

La Distancia Lempel-Ziv

Dadas las propiedades de los potenciales de acción, en este capítulo nos centraremos en uno de los aspectos más importantes del análisis de los trenes de impulsos: la definición de medidas de distancias sobre estas secuencias de potenciales de acción; las cuales han ayudado a resolver dos problemas en métodos de neurociencia. Primero precisar que tan confiables son las descargas neuronales, calculando la distancia media entre un conjunto de trenes de impulsos obtenidos de múltiples presentaciones de estímulos idénticos (mientras más grande es la distancia media, menos confiable es la descarga neuronal). Segundo en combinación con algoritmos de agrupación, las neuronas pueden ser clasificadas en términos de la similitud de sus descargas. Entre las distancias que se han utilizado para resolver estos problemas, podemos citar: la distancia de conteo de impulsos, que mide la similitud como la diferencia en el número de disparos emitidos; las distancias de información, las cuales se basan en la complejidad de Kolmogorov ([2], [14]) o la distancia de Kullback-Leibler ([12], [17]); la distancia de la función costo, que requiere una función costo predefinida para determinar el precio de transformar un tren de impulsos, ya sea moviendo, borrando y/o insertando impulsos [20]; y las distancias de correlación que miden las descargas coincidentes entre los trenes de impulsos ([8],[16], [19]).

A continuación expondremos la distancia Lempel-Ziv [7], la cual se fundamenta en la complejidad Lempel-Ziv [13] y no requiere de parámetros predefinidos de análisis.

2.1. Complejidad Lempel-Ziv

Antes de definir la distancia Lempel-Ziv, los trenes de impulsos, dados como secuencias de disparos neuronales $\{t_i\}$, serán transformados en cadenas binarias (bitstrings). Para esta transformación, particionamos el intervalo de tiempo $[0, T]$ en n subintervalos de longitud Δt ($n\Delta t = T$) [7]. Si en el i -ésimo subintervalo encontramos al menos un potencial de acción, marcamos 1 en la i -ésima posición de la cadena; y cero en caso contrario (generalmente se escoge $\Delta t = 1ms$ que es el periodo refractario neuronal). La

cadena binaria resultante la denotaremos por X_n . Esta cadena, es analizada mediante un procedimiento, llamado codificación LZ [23], que la particiona en subcadenas que no se superponen llamadas frases. Una subcadena que comienza en la posición i y finaliza en la posición j la denotaremos por $X_n(i, j)$.

El conjunto de frases que resultan del análisis de una cadena X_n se denota por P_{X_n} . Para entender la codificación LZ, asumamos que X_n ha sido analizada hasta la posición i , de manera que $P_{X_n}(1, i)$ es el conjunto de frases generadas hasta este instante, entonces la siguiente frase $X_n(i+1, j)$, debe ser la primera subcadena que no es elemento de $P_{X_n}(1, i)$. Como ilustración la cadena 0011001010100111 se analiza como 0|01|1|00|10|101|001|11. Note que mediante este procedimiento todos los elementos de P_{X_n} son distintos.

Dado esto, definimos la complejidad Lempel-Ziv:

Definición 1. Para una cadena de bits X_n , la complejidad Lempel-Ziv $K(X_n)$ de X_n se define

$$K(X_n) = \frac{c(X_n) \ln c(X_n)}{n}, \quad (2.1)$$

donde $c(X_n) = |P_{X_n}|$.

Note que el conjunto de frases de una cadena binaria $P_{X_n} \neq \phi$, por lo que la complejidad LZ está bien definida.

2.2. La Distancia LZ

Para explicar la distancia Lempel-Ziv, consideremos dos cadenas X_n y Y_n de igual longitud. A partir de la perspectiva de la complejidad LZ, la cantidad de información que Y_n provee acerca de X_n se da como $K(X_n) - K(X_n|Y_n)$, donde

$$K(X_n|Y_n) = \begin{cases} \frac{c(X_n|Y_n) \ln c(X_n|Y_n)}{n}, & \text{si } C(X_n|Y_n) \neq 0. \\ 0, & \text{si } C(X_n|Y_n) = 0. \end{cases} \quad (2.2)$$

y $c(X_n|Y_n)$ es el tamaño del conjunto diferencia $P_{X_n} \setminus P_{Y_n}$.

Así, si Y_n no provee información acerca de X_n , los conjuntos P_{X_n} y P_{Y_n} son disyuntos y $K(X_n) - K(X_n|Y_n) = 0$. Por el contrario si Y_n provee información completa acerca de X_n , entonces $P_{X_n} \setminus P_{Y_n} = \phi$ y $K(X_n) - K(X_n|Y_n) = K(X_n)$. Esto nos permite definir la distancia LZ.

Definición 2. Para dos cadenas binarias X_n y Y_n de igual longitud, la distancia LZ $d(X_n, Y_n)$ es :

$$d(X_n, Y_n) = 1 - \min \left\{ \frac{K(X_n) - K(X_n|Y_n)}{K(X_n)}, \frac{K(Y_n) - K(Y_n|X_n)}{K(Y_n)} \right\} \quad (2.3)$$

La distancia LZ también se puede escribir en la forma:

$$d(X_n, Y_n) = \max \left\{ \frac{K(X_n|Y_n)}{K(X_n)}, \frac{K(Y_n|X_n)}{K(Y_n)} \right\} \quad (2.4)$$

en efecto: sean

$$a = \min \left\{ 1 - \frac{K(X_n|Y_n)}{K(X_n)}, 1 - \frac{K(Y_n|X_n)}{K(Y_n)} \right\} \quad \text{y} \quad b = \max \left\{ \frac{K(X_n|Y_n)}{K(X_n)}, \frac{K(Y_n|X_n)}{K(Y_n)} \right\},$$

entonces $\frac{K(X_n|Y_n)}{K(X_n)} \leq b$ y $\frac{K(Y_n|X_n)}{K(Y_n)} \leq b$, por lo que

$$1 - \frac{K(X_n|Y_n)}{K(X_n)} \geq 1 - b \quad \text{y} \quad 1 - \frac{K(Y_n|X_n)}{K(Y_n)} \geq 1 - b,$$

esto es, $a \geq 1 - b$.

Por otro lado, $1 - b \in \left\{ 1 - \frac{K(X_n|Y_n)}{K(X_n)}, 1 - \frac{K(Y_n|X_n)}{K(Y_n)} \right\}$, así que $a \leq 1 - b$.

Luego

$$d(X_n|Y_n) = 1 - a = 1 - (1 - b) = b.$$

Note además que $0 \leq K(X_n|Y_n) \leq K(X_n)$ y $0 \leq K(Y_n|X_n) \leq K(Y_n)$, lo que nos garantiza que $0 \leq d(X_n, Y_n) \leq 1$, para X_n, Y_n cualesquiera.

En resumen, la distancia Lempel-Ziv compara el conjunto de frases generadas por una codificación LZ de dos cadenas binarias de trenes de impulsos correspondientes y considera las cadenas como similares si sus conjuntos de frases son parecidos; por tanto la distancia LZ considera trenes de impulsos como cercanos si tienen patrones de descargas similares, aunque posiblemente retrazados. Así, la distancia entre trenes de impulsos con patrones de descargas similares se espera que sean pequeñas, mientras que la distancia entre trenes con patrones diferentes se espera que sean grandes. De esta forma, la distancia Lempel-Ziv se centra en la similitud de los patrones de descargas, a diferencia de las distancias entre trenes de impulsos anteriores, que medían la confiabilidad de las descargas en término de los tiempos de los potenciales de acción.

Capítulo 3

Agrupamiento Secuencial Superparamagnético

El propósito de este capítulo es establecer el método con el que las neuronas son agrupadas en término de la similitud de sus descargas, el cual es una extensión del algoritmo de agrupamiento superparamagnético de datos (SC): el algoritmo de agrupamiento secuencial superparamagnético (SSC) [15]. El objetivo es encontrar una partición de un conjunto de trenes de impulsos dados en varios grupos compactos.

3.1. Algoritmo SC

El problema del agrupamiento superparamagnético se puede indicar formalmente como sigue: determinar la partición de N puntos de datos, $\{v_i\}_{i=1}^N$, en grupos, de manera que los datos en un grupo son más similares entre sí que los datos en diferentes grupos. Se asume que d_{ij} , la medida de disimilaridad entre los datos v_i y v_j es proporcionada, o que cada dato v_i es representado por un punto \vec{x}_i en un espacio métrico D-dimensional, en cuyo caso $d_{ij} = |\vec{x}_i - \vec{x}_j|$.

El agrupamiento superparamagnético se basa en las propiedades físicas de un sistema magnético ([4],[5]). Este método tiene una serie de ventajas únicas: proporciona información acerca de los diferentes regímenes autónomos de organización de los datos, los resultados son completamente insensibles a las condiciones iniciales y el algoritmo es computacionalmente eficiente. A continuación expondremos este algoritmo.

3.1.1. El Modelo Potts

En un modelo de Potts magnético, los spin son localizados en puntos v_i que residen en los sitios de alguna malla, y las variables básicas (o estados), s , de los spin, pueden tomar valores enteros $s = 1, 2, \dots, q$. Pares de spins asociados a puntos i y j son acoplados por una fuerza de interacción $J_{ij} \geq 0$. Denotemos por \mathcal{S} una configuración del sistema,

$\mathcal{S} = \{s\}_{i=1}^N$. La energía de esta configuración estará dada por el Hamiltoniano

$$\mathcal{H}(\mathcal{S}) = \sum_{\langle i,j \rangle} J_{ij}(1 - \delta_{s_i s_j}) \quad s_i = 1, 2, \dots, q \quad (3.1)$$

donde la notación $\langle i, j \rangle$ representa puntos vecinos v_i y v_j (ver sección 3.1.4). La contribución de un par $\langle i, j \rangle$ a \mathcal{H} es 0 cuando $s_i = s_j$, es decir, cuando los dos spin estan alineados, y $J_{ij} > 0$ en otro caso. Si las interacciones que se eligen, son una función decreciente de la distancia $d_{ij} \equiv d(v_i, v_j)$, dos puntos se pueden considerar en el mismo estado, si la distancia entre ellos es pequeña.

Otras magnitudes físicas importantes para este sistema magnético son el parámetro de magnetización y el conjunto de funciones $\delta_{s_i s_j}$, debido a que sus promedios térmicos reflejan las propiedades pedidas del modelo.

El parámetro de orden del sistema es $\langle m \rangle$, donde la magnetización, $m(\mathcal{S})$, de una configuración de spins \mathcal{S} es definida como

$$m(\mathcal{S}) = \frac{qN_{max}(\mathcal{S}) - N}{(q-1)N} \quad (3.2)$$

$$N_{max}(\mathcal{S}) = \text{máx}\{N_1(\mathcal{S}), N_2(\mathcal{S}), \dots, N_q(\mathcal{S})\}$$

donde $N_\mu(\mathcal{S})$ es el número de spins con el valor μ [6]; $N_\mu(\mathcal{S}) = \sum_i \delta_{s_i, \mu}$.

El promedio térmico de $\delta_{s_i s_j}$ es llamada la función de correlación spin-spin (o correlación par),

$$G_{ij} = \langle \delta_{s_i s_j} \rangle, \quad (3.3)$$

y es la probabilidad de que dos spins s_i y s_j estén alineados.

Cuando los spins están en una red y todos los acoplamientos del vecino más cercano son iguales, $J_{ij} = J$, el sistema de Potts es homogéneo. Este modelo presenta dos fases. A altas temperaturas el sistema es paramagnético o desordenado; $\langle m \rangle = 0$.

A medida que la temperatura disminuye, el sistema sufre una transición brusca a una fase ordenada, ferromagnética, en la cual $\langle m \rangle \neq 0$.

La variación de la magnetización se relaciona con una cantidad térmica pertinente, la susceptibilidad,

$$\chi = \frac{N}{T}(\langle m^2 \rangle - \langle m \rangle^2), \quad (3.4)$$

que también refleja las fases termodinámicas del sistema. En fluctuaciones a bajas temperaturas, la magnetización es insignificante, por lo que la susceptibilidad es pequeña en la fase ferromagnética.

Pasamos ahora a modelos Potts heterogéneos. A bajas temperaturas, este sistema también es ferromagnético, pero cuando la temperatura es elevada el sistema puede presentar una fase intermedia, la superparamagnética.

A la temperatura de transición de la fase ferromagnética a la superparamagnética, se tendrá un pico pronunciado de χ ([4],[5]). En la fase superparamagnética, las fluctuaciones de los grupos actuando en su conjunto dan lugar a una susceptibilidad casi constante. A medida que la temperatura se eleva más, cuando se alcanza la fase paramagnética, χ disminuye por un factor que es aproximadamente el tamaño del grupo más grande. Así, las temperatura donde hay una susceptibilidad máxima y la temperatura a la cual χ disminuye bruscamente, limitan el rango de temperaturas en el que el sistema está en su fase superparamagnética.

En la transición de la fase superparamagnética a la paramagnética, la correlación entre spins que pertenecen al mismo grupo “salta” bruscamente a $\frac{q-1}{q}(\frac{q-2}{q-1})^2 + \frac{1}{q} \simeq 1 - \frac{2}{q} + \mathcal{O}(\frac{1}{q^2})$ mientras que la correlación entre spins pertenecientes a grupos diferentes no se modifica. La fase ferromagnética se caracteriza por fuertes correlaciones entre todos los spins del sistema: $G_{ij} > \frac{q-1}{q}(\frac{q-2}{q-1})^2 + \frac{1}{q}$.

3.1.2. Simulación de Monte Carlo de Modelos Potts: el Algoritmo de Wolf

El objetivo ahora es evaluar los promedios térmicos anteriormente mencionados. De la física estadística tenemos que el promedio termodinámico de una magnitud física A a una temperatura T , está dado por [4]

$$\langle A \rangle = \sum_{\mathcal{S}} A(\mathcal{S})P(\mathcal{S}), \quad (3.5)$$

donde el factor de Boltzmann

$$P(\mathcal{S}) = \frac{1}{Z} \exp\left(-\frac{\mathcal{H}(\mathcal{S})}{T}\right), \quad (3.6)$$

desempeña el papel de la densidad de probabilidad que le da el peso estadístico a cada configuración de spin, $\mathcal{S} = \{s\}_{i=1}^N$, en equilibrio térmico; y Z es una constante de normalización, $Z = \sum_{\mathcal{S}} \exp(\mathcal{H}(\mathcal{S})/T)$.

Sin embargo, evaluar sumas como (3.5) para modelos con $N \gg 1$ spins es poco práctico, debido a que el número de configuraciones \mathcal{S} aumenta exponencialmente con el tamaño N del sistema. Simulaciones con el método Monte Carlo superan este problema mediante la generación de un subconjunto característico de configuraciones, que se usan como una muestra estadística. Se basan en la noción de *muestreo de importancia*, en el que un conjunto de configuraciones de spin $\{\mathcal{S}_1, \mathcal{S}_2, \dots, \mathcal{S}_M\}$, se genera de acuerdo a la distribución de probabilidad de Boltzmann (3.6). Entonces, la expresión (3.5) se reduce a una simple media aritmética

$$\langle A \rangle \approx \frac{1}{M} \sum_i^M A(\mathcal{S}_i) \quad (3.7)$$

donde el número de configuraciones en la muestra, M , es mucho menor que el número total de configuraciones, q^N [4]. El número de iteraciones, M , necesarios para la implementación de (3.7) se construyen por medio de un proceso de Markov en el espacio de configuraciones del sistema.

Los procesos o cadenas de Markov son procesos estocásticos que son útiles al estudiar la evolución de ciertos sistemas en ensayos repetidos. Supongamos que hay un número finito de estados posibles S_1, S_2, \dots, S_n , y una sucesión de variables aleatorias X_1, X_2, X_3, \dots , en la que cada X_t es igual a uno de los n estados. Este proceso se llama cadena de Markov, si las probabilidades condicionales que expresan este cambio satisfacen la condición de Markov:

$$P(X_{t+1} = S_h | X_t = S_k, X_{t-1} = S_{k_{t-1}}, \dots, X_0 = S_{k_0}) = P(X_{t+1} = S_h | X_t = S_k)$$

para todo los instantes t . Esta propiedad es equivalente a establecer que la probabilidad condicional de cualquier “evento” futuro es independiente de cualquier “evento” pasado, y solo depende del estado actual del proceso. El valor

$$p_{hk}(t) = P(X_t = S_k | X_{t-1} = S_h)$$

es la probabilidad de que la cadena esté en el estado S_k en el instante t , dado que haya pasado por el estado S_h en el instante $t - 1$; y se le conoce como la probabilidad de transición de moverse del estado S_h al estado S_k en el instante t . Cuando las probabilidades de transición no dependen del tiempo, $p_{hk}(t) = p_{hk}$, la cadena de Markov se dice estacionaria u homogénea.

En las simulaciones de Monte Carlo, hay muchas maneras de generar la cadena de Markov: aquí expondremos el algoritmo de Wolf ([3],[21]). La principal razón de esta elección es que es perfectamente adecuado para el trabajo en la fase superparamagnética: cambia el estado de un grupo de spins alineados en un paso de Monte Carlo, mientras que los algoritmos locales (tales como Metrópolis) que utilizan movimientos estandares se tardan una eternidad en hacerlo.

La primera configuración se puede elegir al azar (o poniendo todos los $s = 1$). Supongamos que ya se han generado n configuraciones del sistema, $\{\mathcal{S}_i\}_{i=1}^n$, y empezamos a generar la configuración $n + 1$. Esta es la forma como se hace.

Seleccionamos un punto v_i , de manera aleatoria, y cambiamos su estado s_i por un nuevo estado $s_{new} \in \{1, \dots, q\}$, elegido al azar. La probabilidad (de transición) de que los vecinos más cercanos de v_i cambien sus estados a s_{new} , está dada por

$$p' = 1 - \exp\left(-\frac{J_{ij}}{T} \delta_{s_i, s_j}\right). \quad (3.8)$$

Note que sólo los vecinos de v_i que están en el mismo estado previo s_i , son los candidatos a cambiar su estado a s_{new} . Los puntos que cambian sus estados crean una “frontera”, y

no pueden cambiar de nuevo su valor durante la misma iteración. Luego para cada punto de la frontera, aplicamos nuevamente la ecuación (3.8), para calcular la probabilidad de que sus respectivos vecinos cambien su estado a s_{new} . De esta forma, la frontera es actualizada, y la actualización se repite hasta que la frontera no cambia más. De esta manera, obtenemos una la nueva configuración \mathcal{S}_{n+1} , en la cual el estado de cada punto de la frontera es s_{new} . Esto define un paso de Monte Carlo $\mathcal{S}_n \rightarrow \mathcal{S}_{n+1}$. Iterando este procedimiento M veces, mientras se calcula en cada paso de Monte Carlo la cantidad $A(\mathcal{S}_i)$, obtenemos la cantidad termodinámica (3.7). Las cantidades físicas que nos interesan son la magnetización (3.2) y su cuadrado para el cálculo de la susceptibilidad χ ; y la función de correlación spin-spin (3.3). En realidad, en la mayoría de simulaciones una serie configuraciones iniciales se descartan, para permitirle al sistema que “olvide” su estado inicial. Esto no es necesario, si el número de configuraciones M no es demasiado pequeño (aumentar M de hecho mejora la exactitud estadística de la medida de Monte Carlo).

3.1.3. La Agrupación de Datos - Descripción Detallada del Algoritmo

Hasta ahora hemos definido el modelo Potts, las diferentes funciones termodinámicas que se mide en él y el método numérico para medir estas cantidades. Ahora regresaremos al problema en el cual estos conceptos se utilizarán, es decir, la agrupación de datos. En aras de la claridad, supongamos que los datos se componen de N patrones o mediciones v_i , especificadas por N vectores correspondientes \vec{x}_i incrustados en un espacio métrico D-dimensional. Este método consta de tres etapas. El punto de partida es la especificación de la función de Hamilton (3.1), que gobierna el sistema. Luego, mediante la medición de la susceptibilidad χ como función de la temperatura, se identifican las diferentes fases del modelo. Por último, se mide la correlación entre spins vecinos, G_{ij} , la cual se utiliza para dividir los spins y los correspondientes puntos de datos en prupos. El esquema de las tres etapas y las sub-tareas que figuran en cada una, se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Construir el problema físico Potts-spin análogo :
 - a) Asociar una variable Potts spin $s_i = 1, 2, \dots, q$ para cada punto v_i .
 - b) Identificar a los vecinos de cada punto v_i de acuerdo con un criterio seleccionado.
 - c) Calcular la interacción J_{ij} entre los puntos vecinos v_i y v_j .
2. Buscar la fase superparamagnética.
 - a) Estimar la magnetización (térmica) promedio, $\langle m \rangle$, para diferentes temperaturas.

- b) Utilizar la susceptibilidad χ para identificar la fase superparamagnética.
3. En el régimen de superparamagnético
- a) Medir la correlación spin-spin, G_{ij} , para todos los puntos vecinos v_i y v_j .
 - b) Construcción de los grupos de datos.

En las siguientes subsecciones se ofrecen descripciones detalladas de la forma en que cada una de las tres etapas se llevarán a cabo.

3.1.4. El Problema Potts-spin Análogo

Primeramente, debemos especificar el Hamiltoniano (3.1), que es la base del análogo físico de los puntos de datos a agruparse. Luego, asignamos un Potts-spin a cada uno de los puntos de datos, e introducimos interacciones de corto alcance entre spins que residen en los puntos vecinos. Por lo tanto, debemos elegir el valor de q , el número de estados posibles que un Potts-spin puede tomar, definir lo que se entiende por puntos "vecinos" y proporcionar la dependencia funcional de la fuerza de interacción, J_{ij} , con la distancia entre los spins vecinos.

Las variables de Potts-spin

El número de estados Potts, determina sobre todo la nitidez de las transiciones y las temperaturas a las que se producen. Cuanto más alto sea, más nítida será la transición. Sin embargo, la influencia de q en el resultado de la clasificación es débil, ya que este valor no implica ninguna hipótesis sobre el número de grupos presentes en los datos. Es usual utilizar $q = 20$ en diferentes problemas de agrupación.

La identificación de los vecinos

La necesidad de identificación de los vecinos de un punto \vec{x}_i , puede eliminarse dejando que todos los pares i, j de Potts-spin interactúen unos con otros, a través de una interacción de corto alcance $J_{ij} = f(d_{ij})$, la cual decae lo suficientemente rápido (de forma exponencial) con la distancia entre los dos puntos de datos. Las fases y las propiedades de la agrupación del modelo no serán afectadas fuertemente por la elección de f . Este modelo tiene $O(N^2)$ interacciones, lo que hace que su simulación sea bastante cara para N demasiado grande. Por conveniencia computacional, mantendremos únicamente las interacciones de un spin con un número limitado de vecinos, haciendo los otros J_{ij} igual a cero. Dado que los datos no forman una red regular, se tiene que proveer una definición razonable de "vecindad".

Es usual utilizar, para espacios de bajas dimensiones ($D \leq 3$), las características de la triangulación de Delaunay en la agrupación de datos [1].

Para dimensiones mayores usamos el *valor de vecindad mutua*; decimos que v_i y v_j tienen un *valor de vecindad mutua* K , si y sólo si v_i es uno de los K -vecinos más cercanos de v_j . Elegimos K de tal manera que las interacciones enlacen todos los puntos de datos en un gráfico conectado. Es evidente que K aumenta con la dimensionalidad. Se han encontrado conveniente, en casos de muy alta dimensionalidad ($D > 100$), fijar $K = 10$.

Interacción Local

Ahora, estableceremos la interacción entre los spin. Para ello, supondremos que hay una “escala de longitud local” a . Esta a , es la escala característica sobre la cual las interacciones de corto alcance decaen. Definiremos la interacción entre spin por [4]

$$J_{ij} = \begin{cases} \frac{1}{K} \exp\left(-\frac{d_{ij}^2}{2a^2}\right), & \text{si } v_i \text{ y } v_j \text{ son vecinos} \\ 0, & \text{en otros casos.} \end{cases} \quad (3.9)$$

Elegimos la escala de longitud local, a , como el promedio de todas las distancias d_{ij} entre los pares de vecinos v_i y v_j . \hat{K} es el número medio de vecinos, y es igual al doble del número de interacciones que no se anulan dividido por el número de puntos N . Esta normalización cuidadosa de la fuerza de interacción, nos permite estimar la temperatura correspondiente a la mayor transición superparamagnéticas (ver sección 3.1.5). Cabe señalar que todo lo hecho hasta ahora puede ser fácilmente implementado, en el caso cuando en lugar de proveer los \vec{x}_i para todos los datos, tenemos una matriz $N \times N$ de diferencias d_{ij} . Esto fue probado en experimentos para la agrupación de imágenes, en las que sólo una medida de la disimilitud entre ellos estaba disponible. La aplicación de otros métodos de agrupación habría necesitado incorporar estos datos en un espacio métrico, sin embargo, la necesidad de esto fue eliminado mediante el uso de SSC. Los resultados obtenidos aplicando el método de la matriz de diferencias de estas imágenes fueron excelentes, todos los puntos fueron clasificados sin ningún error.

3.1.5. Localización de las Regiones Superparamagnéticas

Los intervalos de temperaturas en los cuales el sistema se auto-organiza en diferentes particiones de grupos, son identificados midiendo la susceptibilidad χ como una función de la temperatura. Comenzamos resumiendo el procedimiento de Monte Carlo y concluimos entregando un estimado de la temperatura de transición más alta al régimen superparamagnético.

Usamos el algoritmo de Wolf descrito en la sección 3.1.2; aquí damos un resumen paso por paso del procedimiento.

1. Escoga el número de iteraciones M a ejecutar.
2. Genere la configuración inicial, asignando un estado aleatorio a cada spins.
3. Seleccione un punto v_i de manera aleatoria e identifique su frontera.
4. Asigne un nuevo estado (aleatorio), s_{new} , a los puntos de la frontera.
5. Calcule el valor asumido por las cantidades físicas de interés en la nueva configuración de spins.
6. Vaya al paso 3, al menos que el número máximo de iteraciones M haya sido alcanzado.
7. Calcule el promedio (3.7).

La fase superparamagnética puede contener muchas subfases con diferentes propiedades de orden. Un ejemplo típico puede ser generado por datos con una estructura jerárquica, dando lugar a diferentes particiones aceptables de los datos. Medimos la susceptibilidad χ a diferentes temperaturas para localizar estos regímenes. El objetivo, es identificar las temperaturas en las cuales el sistema cambia su estructura.

Como se discutió en la sección 3.1.1, existen dos características básicas de χ en las cuales estamos interesados. La primera es un pico en la susceptibilidad, que señala la transición de la fase ferromagnética a la superparamagnética, en la cual un grupo grande se rompe en unos pocos grupos mas pequeños. La segunda característica es un decrecimiento abrupto de la susceptibilidad, correspondiendo a la transición de la fase superparamagnética a la paramagnética, en la cual uno o más grupos se han fusionados (es decir roto en muchos grupos pequeños).

La localización de la transición de la fase superparamagnética a la paramagnética, puede ser estimada por las siguientes condiciones. Primero aproximamos los grupos por un retículo ordenado con número de coordinación \hat{K} y una iteración constante

$$J \approx \langle \langle J_{ij} \rangle \rangle = \left\langle \left\langle \frac{1}{\hat{K}} \exp \left(-\frac{d_{ij}^2}{2a^2} \right) \right\rangle \right\rangle \approx \frac{1}{\hat{K}} \exp \left(-\frac{\langle \langle d_{ij}^2 \rangle \rangle}{2a^2} \right)$$

donde $\langle \dots \rangle$ denota el promedio sobre todos los vecinos. Segundo, a partir del modelo de Potts en un retículo cuadrado [22], obtenemos que esta transición debería ocurrir a

$$T \approx \frac{1}{4 \ln(1 + \sqrt{q})} \exp \left(-\frac{\langle \langle d_{ij}^2 \rangle \rangle}{2a^2} \right). \quad (3.10)$$

3.1.6. Identificación de los Grupos de Datos

Una vez la fase superparamagnética y sus diferentes subfases han sido identificadas, seleccionamos una temperatura en cada región de interés. Lo racional es que cada subfase caracterice un tipo particular de partición de los datos, con nuevos grupos fusionándose o rompiéndose. Por otro lado, cuando la temperatura varía dentro de una fase, uno sólo espera encogimiento o expansión de los grupos existentes, cambiando sólo la clasificación de los puntos en los bordes de los grupos.

La correlación spin-spin

Para la construcción de los grupos de datos usamos la función de correlación spin-spin, G_{ij} , que es el promedio térmico de las funciones δ_{s_i, s_j} , (3.6), y puede ser calculada por el método de Monte-Carlo exhibido anteriormente.

Los grupos de datos

Los grupos son identificados en tres pasos:

1. Construya el centro de los grupos usando un procedimiento umbral; si $G_{ij} > 0.5$, se vincula los puntos de datos vecinos v_i y v_j . El gráfico conectado resultante depende débilmente del valor ($\theta = 0.5$); y usamos este umbral, siempre y cuando $\frac{1}{q} < \theta < 1 - \frac{2}{q}$.
2. Capture puntos en la periferia de los grupos, uniendo cada punto v_i con su vecino v_j de correlación maximal G_{ij} . Puede suceder, claro está, que puntos v_i y v_j hayan sido unidos en el paso anterior.
3. Los grupos de datos son identificados como los componentes unidos de los gráficos obtenidos en los pasos 1 y 2.

3.2. Procedimiento Secuencial

Dadas las bases del algoritmo SC, pasamos ahora a explicar el procedimiento secuencial. Ya vimos que los grupos se expresan como regiones de orden que son estables sobre un rango de T . SC posee dificultades con conjuntos de datos que contienen grupos con diferentes densidades (estabilidades), ya que estos grupos no aparecen en los mismos niveles de temperatura. El SSC resuelve este problema por medio de un procedimiento secuencial, en el que en cada etapa el grupo más estable es extraído del conjunto de datos, y SC es aplicado nuevamente al conjunto residual; el procedimiento continúa resultando en una estructura de árbol binaria, y se detiene sino se encuentran mas estructuras

estables, es decir, si el grupo más estable es menos estable que un valor umbral S_θ [15]. Definimos la estabilidad S_T de un grupo como

$$S_T = \frac{T_{cl}}{T_{max}}, \quad (3.11)$$

donde T_{cl} es el rango de temperatura sobre el cual el grupo aparece y T_{max} es la temperatura de la transición paramagnética. Así, S_T , expresa la estabilidad del grupo en relación a la estabilidad del conjunto entero. En la mayoría de los problemas en los que se ha utilizado SSC, se busca determinar los grupos naturales (es decir, grupos sin subestructuras significativas) de un conjunto de datos a agrupar. Estos grupos al no poseer subestructuras, muestran un transición directa de la fase ferromagnética a la paramagnética. Por tanto, la temperatura que marca el final de la fase ferromagnética, T_{ferro} , es un buen indicador de que tan natural es un grupo en sí mismo (en contraste, S_T da información de que tan natural es el grupo en relación al conjunto de datos).

El procedimiento secuencial es el siguiente:

1. Para el conjunto de entrada S , determine las interacciones J_{ij} y aplique SC.
2. Determine el grupo más estable en término de S_T . Si $S_T > S_\theta$ vuelva a (1) y comience nuevas sesiones con $S_1 = C$ y $S_2 = S \setminus C$, sino determine T_{ferro} .
3. En la nueva iteración, si $S = S_1$ identifique S como un grupo natural, y si $S = S_2$ use T_{ferro} para juzgar si S es un grupo natural o un conjunto de puntos no agrupados.

De esta manera, S_θ es el principal parámetro de control que debe ser preestablecido. Un beneficio adicional del procedimiento secuencial es que la elección del número de vecinos cercanos K se vuelve un asunto no crítico. El cambio de K en el rango de 5 y 15 suele no tener efecto en el resultado final.

3.3. La distancia Lempel-Ziv y SSC

Definida la distancia LZ, y dadas las características del agrupamiento superparamagnético, disponemos de las principales herramientas del análisis de los trenes de potenciales de acción. Una de las particularidades de la distancia LZ, que la diferencia de otras medidas de distancias entre trenes de impulsos, es que los considera como cercanos si poseen patrones de descargas similares. Esto permite, al momento de clasificar neuronas en clases de descargas similares (utilizando SSC), agrupar trenes de impulsos con patrones de descargas similares, aunque posiblemente retardados [7]. De esta forma, la distancia Lempel-Ziv da un enfoque alternativo en el análisis de las secuencias de potenciales de acción, comparada con medidas que se enfocan en descargas similares.

Capítulo 4

Direcciones en las que se Puede Continuar Este Trabajo.

En este trabajo hicimos una descripción detallada del proceso de agrupación de trenes de potenciales de acción, en clases de descargas similares, usando el algoritmo SSC junto con la distancia Lempel-Ziv. Una continuación de este trabajo, sería la implementación de SSC y la distancia LZ en un lenguaje de programación accesible, como C o Matlab, dirección en la cual ya estamos trabajando.

Otra dirección interesante en la que se puede continuar este trabajo, es la clasificación y la confiabilidad de las descargas neuronales con comportamiento de oscilador cuadrado o elíptico, la cual se basa, no en la posición de los potenciales de acción sino, en la amplitud de grupos de trenes de impulsos separados por periodos refractorios. En este último caso las cadenas de bits (bitstrings) estarían marcadas por dos tiempos (ver Figura 4.1), a diferencia de un solo tiempo como en el caso presentado en este trabajo, uno al final del periodo refractario y otro al comienzo.

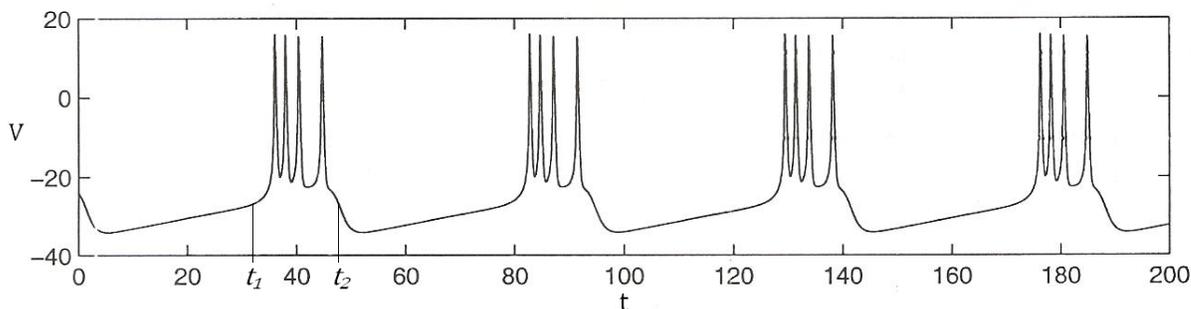


Figura 4.1: Square-wave burstring (oscilador cuadrado).

Capítulo 5

Conclusiones

La forma de un tren de impulsos refleja la naturaleza de la información que transmiten las neuronas, y las condiciones en las que se ha generado. Debido a esto, un estudio de estas secuencias de potenciales de acción, permite no sólo medir la actividad eléctrica celular, sino también clasificar las neuronas en término de la similitud de sus descargas. Además Los potenciales de acción son idénticos en forma, amplitud y duración, por lo que lo relevante en un tren de impulsos es el número de potenciales acción y los tiempos en los que producen.

Un análisis óptimo de trenes de impulsos, contiene dos factores:

- ▶ Una medida objetiva de similaridad, que define el tipo de “semejanza” que se toma como base para identificar los grupos de datos. En este aspecto, La distancia LZ, no requiere de la predefinición de parámetros arbitrarios de análisis, es fácil de implementar y computacionalmente eficiente. Además, precisa que los trenes de impulsos sean transformados en cadenas binarias (bitstrings), y considera las cadenas como similares si sus respectivos conjuntos de frases son parecidos. Por lo que los trenes de impulsos serán cercanos si poseen patrones de descargas similares.
- ▶ Un procedimiento de de agrupación efectivo, el cual establece como se encuentran los grupos de datos. En este sentido, presentamos el algoritmo de agrupamiento secuencial superparamagnético (SSC), que es una extensión del algoritmo de agrupamiento superparamagnético (SC).
 - SC se basa en las propiedades físicas de un sistema magnético no homogéneo y opera en analogía un moodelo Potts-spin, los promedios termodinámicos de las magnitudes físicas de este modelo pueden ser calculadas por medio de simulaciones de Monte-Carlo (algoritmo de Wolf).

- En SSC se pueden determinar los grupos que no poseen subestructuras significativas (grupos naturales), la elección de los vecinos más cercanos se vuelve un asunto no crítico y a diferencia de otros procedimientos de agrupación, sino se cuenta con una métrica, se puede trabajar con una matriz de disimilitudes d_{ij} .

Por último, la distancia LZ y SSC clasifican las neuronas en términos de la similitud de sus descargas, y mantienen en el mismo grupo, las neuronas con patrones de descargas similares, aunque posiblemente retardados.

Bibliografía

- [1] N. Ahuja. Dot pattern processing using voronoi neighborhood. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, PAMI 4:336–343, 1982.
- [2] C.H. Bennet, P. Gács, M. Li, P.M.B. Vitányi, and W.H. Zurek. Information distance. *IEEE Trans Inform Theory*, 44(4):1407–1423, 1998.
- [3] K. Binder and D.W. Heermann. *Monte Carlo simulations in statistical physics: An introduction*. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
- [4] Marcelo Blatt, Shai Wiseman, and Eytan Domany. Data clustering using a model granular magnet. (Unpublished).
- [5] Marcelo Blatt, Shai Wiseman, and Eytan Domany. Superparamagnetic clustering of data. *Physical Review Letters*, 76(18):3251–3254, 1996.
- [6] S. Chen, A.M. Ferrenberg, and D.P. Landau. Randomness-induced second-order transitions in the two-dimensional eight-state potts model: Monte carlo study. *Physical Review Letters*, 69(8):1213–1215, 1992.
- [7] Markus Christen, Adam Kohn, Thomas Ott, and Ruedi Stoop. Measuring spike pattern reliability with the lempel-ziv-distance. *Journal of Neurocience Methods*, 156:342–350, 2006.
- [8] G.L. Gerstein, D.H. Perkel, and J.E. Dayhoff. Cooperative firing activity in simultaneously recorded populations of neurons: detection and measurement. *Journal Neurocience*, 5(4):881–889, 1985.
- [9] Aldana González M. Análisis estadístico de los trenes de potenciales de acción. Master’s thesis, Universidade da Coruña, Curso 2009-2010.
- [10] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol*, 117:500–544, 1952.

- [11] Ricarda Huerta G. Un método para predecir el número de potenciales de acción producidos por el modelo clásico de hodgkin-huxley cuando la corriente aplicada es constante. 2004.
- [12] D.H. Johnson, C.M. Gruner, K. Baggerly, and C. Seshagiri. Information-theoretic analysis of neural coding. *Journal Comput Neurociencia*, 10, 2001.
- [13] A. Lempel and J. Ziv. On de complexity of finite sequences. *IEEE Trans Inform Theory*, (75-81), 1967.
- [14] M. Li, J.H. Badgér, X. Chen, S. Kwong, P. Kearney, and H. Zhang. An information-based sequence distance and its aplication to whole mitochondrial genome phylogeny. *Bioinformatics*, 17(2):149–154, 2001.
- [15] Thomas Ott, Abert Kern, Willi-Hans Steeb, and Ruedi Stoop. Sequential clustering: tracking down the most natural clusters. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, Noviembre 2005.
- [16] D.H. Perkel, G.L. Gerstein, and G.P. Moore. Neuronal spike trains and stochastic point processes ll. simultaneous spike trains. *Biophysical Journal*, 7:419–440, 1967.
- [17] J.M. Samonds, J.D. allison, H.A. Brown, and A.B. Bonds. Cooperation between area 17 neuron pairs enhances fine discrimination of orientation. *Journal Neuroscience Methods*, 23:2416–2425, 2003.
- [18] Joseph Tranquillo. *Quantitative Neurophysiology*. Morgan & Claypool, 2008.
- [19] M.C.W. Van Rossum. A novel spike distance. *Neural Comput*, 13:751–763, 2001.
- [20] J.D. Victor and K.P. Purpura. Metric-space analysis of spike trains: theory, algorithms and application. *Network:Comp Neural*, 8:127–164, 1997.
- [21] U. Wolf. Comparison between cluster monte carlo algorithms in the ising spin model. *Physical Letters*, B,228:379–382, 1989.
- [22] F.Y. Wu. The potts model. *Review of Modern Physics*, 54(1):235–268, 1982.
- [23] J. Ziv and A. Lempel. Compression of individual sequences by variable rate coding. *IEEE Trans Inform Theory*, IT-24:530–536, 1978.