



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY



Inferencia de conectividad en redes neuronales con estructura de *C. elegans*

Rodrigo A. García

Programa de Posgrado de Física
Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias
Universidad de la República

Montevideo – Uruguay
Marzo de 2019



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY



AGENCIA NACIONAL
DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN

Inferencia de conectividad en redes neuronales con estructura de *C. elegans*

Rodrigo A. García

Tesis de Maestría presentada al Programa de Posgrado de Física, Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas de la Universidad de la República, como parte de los requisitos necesarios para la obtención del título de Magíster en Física.

Directores:

Dr. Prof. Arturo C. Martí

Dra. Cecilia Cabeza

Montevideo – Uruguay

Marzo de 2019

García, Rodrigo A.

Inferencia de conectividad en redes neuronales con estructura de *C. elegans* / Rodrigo A. García. - Montevideo: Universidad de la República, Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, 2019.

[XXI](#), [102](#) p. 29, 7cm.

Directores:

Arturo C. Martí

Cecilia Cabeza

Tesis de Maestría – Universidad de la República, Programa de Física, 2019.

Referencias bibliográficas: p. [95](#) – [102](#).

1. Redes Neuronales, 2. Inferencia de Conectividad,
3. Sistemas Complejos, 4. Redes Pequeño Mundo,
5. Análisis bi-variado. I. Martí, Arturo C., Cabeza, Cecilia, . II. Universidad de la República, Programa de Posgrado de Física. III. Título.

INTEGRANTES DEL TRIBUNAL DE DEFENSA DE TESIS

Dra. Prof. Cristina Masoller

Dr. Gustavo Sarasua

Dr. Marcelo Forets

Dra. Eleonora Castigeras

Dr. Prof. Arturo Martí

Montevideo – Uruguay

Marzo de 2019

*Hay dos modos de conciencia:
una es luz, y otra, paciencia.
Una estriba en alumbrar
un poquito el hondo mar;
otra, en hacer penitencia
con caña o red, y esperar
el pez, como pescador.
Dime tú: ¿Cuál es mejor?
¿Conciencia de visionario
que mira en el hondo acuario
peces vivos,
fugitivos,
que no se pueden pescar,
o esa maldita faena
de ir arrojando a la arena
muertos, los peces del mar?*

Antonio Machado. Proverbios y
cantares, 577.

RESUMEN

Uno de los desafíos principales en sistemas complejos es inferir la estructura de red subyacente a partir de la observación del comportamiento de sus componentes. Usualmente los procesos de inferencia se basan en análisis bi-variado, como ser la correlación cruzada (CC), para cuantificar la semejanza entre el comportamiento de pares de nodos. Sin embargo, muchos de los factores principales que favorecen o perjudican la eficiencia de estos procesos permanecen como un misterio. En esta tesis utilizamos modelos neuronales sintéticos para analizar las propiedades estructurales principales que favorecen o perjudican la inferencia de la conectividad a partir de mediciones de la correlación cruzada entre pares. Específicamente, implementamos mapas de Izhikevich acoplados por pulsos conectados con la misma estructura que los sistemas neuronales del nematodo *Caenorhabditis elegans*, así como en redes con nivel de aleatoriedad (Erdős-Rényi) y propiedades de mundo pequeño similares (Watts-Strogatz). Analizamos la eficiencia y robustez de los procesos de inferencia bajo distintos tipos de medición de la actividad neuronal y comportamientos colectivos, contrastando los resultados obtenidos al describir la actividad neuronal mediante los potenciales de membrana o las series de intervalos inter-disparo. Nuestros resultados muestran que, en general, las propiedades de mundo pequeño favorecen a los procesos de inferencia, mientras que la heterogeneidad en el grado los perjudica. En particular, las tasas de acierto en sistemas con la estructura neuronal de *C. elegans* – que combinan propiedades de mundo pequeño con heterogeneidad en el grado – son más cercanas a las tasas de acierto en sistemas con estructuras de Erdős-Rényi que con arquitecturas de Watts-Strogatz. Nuestros resultados son relevantes para comprender mejor la relación entre las propiedades estructurales y la funcionalidad en redes neuronales.

Palabras claves:

Redes Neuronales, Inferencia de Conectividad, Sistemas Complejos, Redes Pequeño Mundo, Análisis bi-variado.

ABSTRACT

A main goal in the analysis of a complex system is to infer its underlying network structure from time-series observations of its behaviour. The inference process is often done by using bi-variate similarity measures, such as the cross-correlation (CC). However, the main factors favouring or hindering its success are still puzzling. Here, we use synthetic neuron models in order to reveal the main topological properties that frustrate or facilitate inferring the underlying network from CC measurements. Specifically, we use pulse-coupled Izhikevich neurons connected as in the *Caenorhabditis elegans* neural networks as well as in networks with similar randomness (Erdős-Rényi) and small-worldness (Watts-Strogatz). We analyse the effectiveness and robustness of the inference process under different observations and collective dynamics, contrasting the results obtained from using membrane potentials and inter-spike interval time-series. We find that overall, small-worldness favours network inference and degree heterogeneity hinders it. In particular, success rates in *C. elegans* networks – that combine small-world properties with degree heterogeneity – are closer to success rates in Erdős-Rényi network models rather than those in Watts-Strogatz network models. These results are relevant to understand better the relationship between topological properties and function in different neural networks.

Keywords:

Neural Networks, Network Inference, Small-World, Bi-variate Analysis, Complex Systems.

Lista de símbolos

D diámetro de la red

A matriz de adacencia

C coeficiente de clustering

ρ densidad de enlaces

d_{ij} distancia geodésica entre los nodos i y j

ϵ intensidad de acoplamiento

l distancia geodésica media

λ valor propio de la matriz laplaciana

L matriz laplaciana

σ nivel de mundo pequeño

Lista de siglas

- C. elegans** *Caenorhabditis elegans*
CC correlación cruzada
CaMI *causal mutual information*
ER Erdős-Rényi
FNR tasa de falsos negativos
FPR tasa de falsos positivos
ISI intervalos inter-disparo
MI información mutua
MP potencial de la membrana celular
NN vecinos cercanos
ODE ecuaciones diferenciales ordinarias
ROC característica operativa del receptor
TNR tasa de verdaderos negativos
TPR tasa de verdaderos positivos
WS Watts-Strogatz

Tabla de contenidos

Lista de símbolos	xv
Lista de siglas	xvii
1 Introducción	1
1.1 Desafíos de la complejidad	1
1.2 Procesos de inferencia	4
2 Modelo neuronal de Izhikevich	9
2.1 Modelos de integración y disparo	10
2.2 Modelo de Izhikevich	13
2.3 El mapa de Izhikevich ante otros modelos neuronales	17
3 Modelos y observables de redes complejas	21
3.1 Redes complejas en la naturaleza	22
3.2 Representación de redes complejas y sus propiedades	23
3.3 Algunos observables topológicos	27
3.4 Modelos de redes aleatorias	29
4 Métodos de inferencia de la conectividad	39
4.1 Generación de topologías	40
4.1.1 Análisis de las redes de <i>C. elegans</i>	40
4.1.2 Generación de redes de Erdős-Rényi	43
4.1.3 Generación de redes de Watts-Strogatz	45
4.1.4 Controlando las propiedades de mundo pequeño	48
4.2 Condiciones dinámicas y numéricas	52
4.2.1 Dinámica individual y acoplada	53
4.2.2 Intervalos inter-disparo y parámetros de orden	55
4.3 Métodos de inferencia	57

4.3.1	Medidas de semejanza y binarización	58
4.3.2	Característica operativa del receptor	60
5	Resultados y discusión	65
5.1	Efecto del nivel de mundo pequeño en los procesos de inferencia	66
5.1.1	Resultados principales	67
5.1.2	Discusión	71
5.2	Inferencia de conectividad: estructura de <i>C. elegans</i> y modelos canónicos	73
5.2.1	Resultados principales	73
5.2.2	Discusión	77
5.3	Inferencia en distintas representaciones de la dinámica neuronal	79
5.3.1	Resultados principales	79
5.3.2	Discusión	84
5.4	Sobre la robustez de los resultados	85
5.4.1	Dinámica colectiva	86
5.4.2	Dependencia con el largo de la serie temporal	89
6	Conclusiones y perspectivas	91
	Referencias bibliográficas	95
	Glosario	102

Capítulo 1

Introducción

1.1. Desafíos de la complejidad

En las últimas décadas hemos sido testigos de un enorme crecimiento en el interés por el estudio de sistemas complejos. Esto se debe, en parte, a que muchos de los desafíos más importantes que tenemos por delante requieren de la articulación de diversas disciplinas desde un enfoque sistémico, en contrapartida a la visión reduccionista desde la que han llegado los principales avances de la ciencia hasta mediados del siglo XX. Este enfoque sistémico, que reorganiza nuestra forma de hacernos preguntas y sugiere nuevos abordajes ante ellas, está en el corazón de lo que llamamos *ciencia de la complejidad*, y por lo tanto del estudio de sistemas complejos. De esta forma, en los últimos años se han estudiado extensivamente sistemas físicos, biológicos, sociales o tecnológicos desde una perspectiva de sistemas complejos, que permiten comprender mejor una amplísima gama de fenómenos y ofrecen nuevos horizontes de aplicaciones.

Enfocar el estudio de un sistema desde el punto de vista de los sistemas complejos usualmente implica reconocer en él dos componentes fundamentales: unidades que tienen cierta dinámica (i.e. una regla de evolución) por un lado, y una estructura de red a través de la que las unidades interactúan no-trivialmente por otro. Esta receta, tan simple de describir como difícil de abordar, ofrece un marco desde el que es posible estudiar las propiedades más fascinantes de los sistemas complejos: los fenómenos emergentes. La posibilidad de exhibir estos comportamientos colectivos y organizados, que no es posible explicarlos mediante un proceso de estudio exhaustivo de las unidades

que componen al sistema y posterior generalización, son la estampa que separa a los sistemas complejos del otros conjuntos interactuantes de componentes, y la razón por la cual en los sistemas complejos el colectivo es mucho más que la mera suma de sus componentes.

A la luz de este abordaje encontramos fenómenos emergentes tan ubicuos como la sincronización (Arenas et al. (2008), Pecora and Carroll (1998)), transiciones de fase (Lee and Yang (1952), Tagliacozzi et al. (2012)), catástrofes (Hsieh et al. (2005), Wang et al. (2011)), memoria (Goh and Barabási (2008)), aprendizaje (Madala and Ivakhnenko (1994)) y, quizás, vida. Todos ellos surgen a partir de un intrincado diálogo entre sus componentes, vía la estructura de red subyacente, que los habilita a organizarse de cierta forma particular. En este contexto una de las preguntas claves, o quizás **la** pregunta clave, es cómo las propiedades de la estructura de red pueden favorecer o inhibir la emergencia de distintos fenómenos colectivos. Esta pregunta puede tener distintas aristas dependiendo del sistema que estemos estudiando. Por ejemplo, en sistemas modelados por conjuntos de osciladores acoplados puede estar formulada en términos de cuáles son las arquitecturas que favorecen algún tipo de sincronización (Rubido (2015), Arenas et al. (2008)). En otros casos nos preguntamos cómo se ve afectada la temperatura de transición de ferro a paramagnetismo al cambiar el tipo de red en un material magnético (Lee and Yang (1952)), qué tipo de conectividad maximiza la propagación de un rumor en redes sociales (López-Pintado (2008), Wang et al. (2016)), cuál es el conjunto mínimo de enlaces a eliminar para inhibir una reacción en una red de regulación genética (Deutscher et al. (2006)) o cómo cambian las redes funcionales del cerebro en pacientes con alzheimer (Sorg et al. (2007)).

Desde un punto de vista estructural si bien originalmente muchos sistemas complejos solían ser modelados mediante redes con cierto grado de homogeneidad como redes regulares (Lee and Yang (1952)) o redes completamente aleatorias (Erdos and Rényi (1960)), a lo largo de los años se ha encontrado que la mayoría de los sistemas reales poseen estructuras de red organizadas por principios que las hacen más ricas y las alejan de estos casos extremos. Muchas redes reales poseen órdenes jerárquicos y hubs, se estructuran en comunidades, crecen siguiendo reglas intrincadas, etc. (Newman (2018), Albert and Barabási (2002)), y esto ha motivado la creación de modelos y algoritmos para generar redes complejas que recuperen estas propiedades (Watts and Strogatz (1998), Barabási and Albert (1999), Newman (2001)). De esta forma se ha buscado

comprender los mecanismos de formación de las estructuras de red observadas.

Un ejemplo central en el que la relación entre los comportamientos colectivos/funcionalidad y la estructura juega un papel crucial es el cerebro humano, cuya complejidad no deja de asombrar y presenta desafíos que motivan un sinnúmero de investigaciones y preguntas que continúan sin respuesta a día de hoy. Tal es su grado de importancia que ha motivado la creación de una nueva disciplina: *Network Neuroscience* (Bassett and Sporns (2017)). En particular, un problema clave en *Network Neuroscience* consiste en revelar la intrincada relación que entrelaza la conectividad funcional (i.e. actividad neuronal correlacionada) y la red estructural (i.e. el conectoma neuronal). Para conseguir esto es necesario conocer cómo inferir la estructura a partir de observaciones del comportamiento del cerebro (por ejemplo series temporales que revelen la actividad neuronal en distintas zonas del cerebro). Sin embargo debido a la enorme complejidad del cerebro humano, que se ve reflejada tanto en los patrones de actividad neuronal como en la conectividad estructural, a día de hoy no tenemos una respuesta definitiva para muchas de estas preguntas.

Si bajamos a escala neuronal podemos modelar el cerebro humano u otros sistemas nerviosos mediante redes en las que en cada nodo representa una neurona, y los enlaces representan sinápsis químicas y eléctricas. Aquí podemos encontrarnos con sistemas neuronales tan numerosos como el propio cerebro humano ($\sim 10^{11}$ neuronas y $\sim 10^{15}$ enlaces), o tan pequeños como el sistema nervioso del nematodo *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) que posee 277 neuronas conectadas (Kötter (2004), Kaiser and Hilgetag (2006) y Variier and Kaiser (2011)). En este contexto es posible observar directamente la conectividad, relevando las conexiones eléctricas y los neuroreceptores y neurotransmisores, a diferencia de la conectividad funcional a escala macroscópica, cuya estructura está sujeta al problema particular que estemos estudiando. Sin embargo, para observar la conectividad a escala microscópica es necesario realizar un ensayo destructivo. En contrapartida, los avances tecnológicos de los últimos años posibilitan la observación del comportamiento neuronal de forma no-invasiva, e incluso in vivo Tian et al. (2009). Por este motivo tener la capacidad de inferir la conectividad de un sistema neuronal a partir de la observación de la actividad de sus componentes nos abre las puertas a un estudio más completo de sistemas nerviosos in vivo y, por lo tanto, a una mejor comprensión de su funcionamiento. El problema de inferir la estructura de red es, entonces, de una relevancia incalculable para cualquier sistema neuronal, sin

importar el tamaño del mismo ni la escala en la que se lo trate.

En los últimos años se ha observado que las redes del cerebro tanto a escala neuronal como funcional, así como un sinnúmero de otros sistemas neuronales, poseen unas características estructurales muy peculiares arropadas bajo el nombre de efecto de mundo pequeño, o *small-world* (Watts and Strogatz (1998), Bassett and Bullmore (2006)). El efecto mundo pequeño, que consiste en la articulación de la tendencia de una red a formar comunidades con la cualidad de que las distancias entre pares de nodos sean pequeñas, juega un papel crucial en la funcionalidad de los sistemas neuronales. Por ejemplo, a escala funcional se considera que habilita al cerebro a cumplir dos tareas fundamentales: la de segregación e integración de información (Sporns (2013)). Sin embargo, aún no se conoce por completo qué funcionalidades están siendo favorecidas o inhibidas por el efecto mundo pequeño en el cerebro y otros sistemas neuronales.

Un ejemplo paradigmático de sistema neuronal que presenta el efecto mundo pequeño es el de la estructura de red neuronal de *C. elegans*, siendo incluso uno de los más citados de esta clase de redes. Más aún, es citado en el artículo original de Watts y Strogatz en el que proponen un algoritmo de construcción de redes aleatorias con efecto mundo pequeño (Watts and Strogatz (1998)). Este fenómeno juega un rol central en las arquitecturas neuronales, por lo que es vital estudiar cómo afecta a la eficiencia de los distintos procesos de inferencia.

1.2. Procesos de inferencia

Al abordar el problema de la inferencia la mayor parte de los esfuerzos han estado volcados sobre cómo inferir la conectividad de forma exitosa y robusta (Rubido and Masoller (2018), Bianco-Martinez et al. (2016)). En ese sentido se ha planteado un gran número de métodos de inferencia y analizado en qué sistemas y condiciones dinámicas pueden ser exitosos. Estos estudios son de gran importancia, no sólo por el abanico de posibles aplicaciones que se abre al contar con un método de inferencia efectivo, sino también porque conocer qué lleva a cierto método a ser exitoso arroja luz sobre las características esenciales del sistema cuya estructura intentamos inferir, y por lo tanto nos lleva a comprenderlo en mayor profundidad. Sin embargo, muy poco se conoce actualmente sobre cuáles son las características principales de una estructura de red que influyen en el éxito o fracaso de una técnica de inferencia. En

otras palabras, poco conocemos sobre cómo las características estructurales afectan a los procesos de inferencia. Profundizar en esta dirección, además, puede contribuir al diseño de redes neuronales sintéticas para cumplir según qué funcionalidades.

Típicamente los métodos de inferencia están basados en análisis bi-variado para medir la semejanza entre la actividad de pares de nodos, siendo los cuantificadores más populares la correlación cruzada (CC) (Haimovici et al. (2013), Eguiluz et al. (2004)) y la información mutua (MI) (Rubido et al. (2014), Tirabassi et al. (2015), Bianco-Martinez et al. (2016)). La idea principal detrás de estas técnicas es que pares de nodos que comparten un enlace directo entre ellos también compartirán más información, y por lo tanto sus comportamientos serán semejantes, mientras que nodos que no estén enlazados directamente son menos propensos a compartir información. De esta forma, se calcula la semejanza entre todos los pares de nodos posibles y se realiza un proceso de binarización en el que, dado un umbral τ , se considera que todos los pares de nodos cuya semejanza sea mayor que τ indican la existencia de un enlace, y aquellos por debajo del umbral indican la ausencia de una conexión directa. La figura 1.1 ejemplifica este tipo de proceso de inferencia.

Por otro lado a nivel neuronal el comportamiento de cada nodo se puede representar de distintas maneras, es decir, existen distintas representaciones de la dinámica neuronal que arrojan distintas series temporales en la parte izquierda de la figura 1.1. Algunas de las más populares son la serie temporal dada por el potencial de la membrana celular (MP) (Hodgkin and Huxley (1952)), o la serie de tiempos entre los disparos de la neurona (serie de ISIs por su término en inglés *interspike intervals*) (Masoller et al. (2008)). El efecto que tiene escoger distintas representaciones de la dinámica neuronal en la eficiencia de los procesos de inferencia aún se desconoce.

En esta tesis estudiamos cómo afectan algunas características topológicas a los procesos de inferencia en redes neuronales sintéticas basados en análisis bi-variado. En particular nos centramos en estudiar cómo afecta el fenómeno de mundo pequeño a la eficiencia de los procesos de inferencia. Nuestras redes neuronales consisten en mapas de Izhikevich acoplados por pulsos en régimen de ráfagas. Cuantificamos la semejanza entre la actividad de pares de neuronas mediante la correlación cruzada (CC). Analizamos la eficiencia de las inferencias mediante análisis de la *característica operativa del receptor* (análisis ROC, por sus siglas en inglés) y, en particular mediante la *razón de verdaderos posi-*

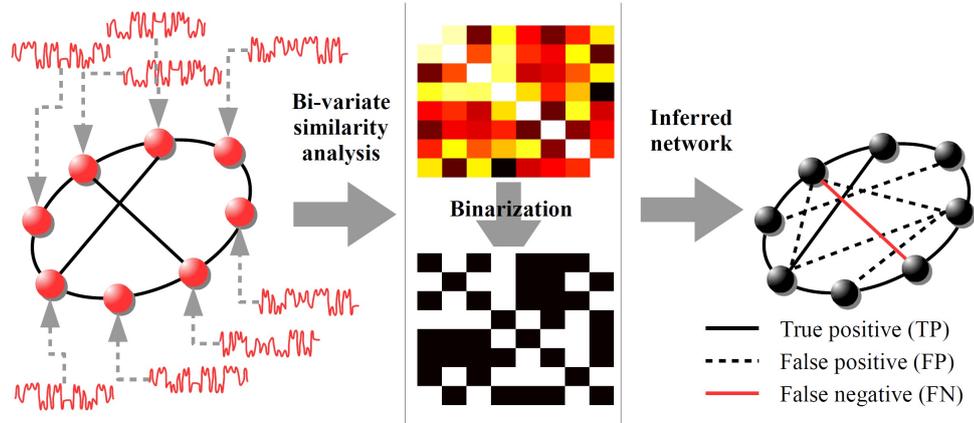


Figura 1.1: Ejemplo de proceso de inferencia de redes. Obtenemos una serie temporal para cada nodo representando la actividad de las neuronas (izquierda). Calculamos la semejanza entre todos los pares de series temporales y realizamos un proceso de binarización asignando un valor de 1 a los pares de nodos cuya semejanza sea mayor a cierto umbral τ , y 0 a las demás (centro). Inferimos que existe un enlace entre todos los pares de nodos cuya semejanza binarizada tenga un valor de 1, infiriendo así una estructura de red (derecha).

tivos (*TPR* por sus siglas en inglés), que mostramos que es la única relevante en este contexto. Como marco referencial exploramos estructuras de red estadísticamente similares a las redes neuronales frontal y global de *C. elegans* (caso paradigmático de red con efecto de mundo pequeño), en particular redes de Erdős-Rényi con densidades de enlaces similares y redes de Watts-Strogatz con propiedades de mundo pequeño similares.

¿Cómo influyen las propiedades de mundo pequeño en los procesos de inferencia basados en análisis bi-variado? Abordamos esta pregunta estudiando cómo varía la eficiencia de las inferencias en distintas dinámicas colectivas, cuando variamos qué tan mundo pequeño es la red (al que llamamos *nivel de mundo pequeño*) pero manteniendo las otras características topológicas esenciales invariadas (el tamaño de la red, número de enlaces totales y número de enlaces que tiene cada nodo). Realizamos este estudio tanto partiendo de redes Watts-Strogatz (que poseen propiedades de mundo pequeño) y disminuyendo el nivel de mundo pequeño, como partiendo de redes de Erdős-Rényi (que no poseen propiedades de mundo pequeño) y aumentando paulatinamente el nivel de mundo pequeño.

¿Cuáles son las características topológicas esenciales que más pesan en los procesos de inferencia para las estructuras de red observadas en la naturaleza?

Afrontamos esta pregunta comparando la eficiencia de nuestros procesos de inferencia en distintas dinámicas colectivas cuando la estructura es la de la red neuronal de *C. elegans*, con redes estadísticamente similares pero que son completamente aleatorias (i.e. redes de Erdős-Rényi con el mismo tamaño y número de enlaces, pero que no poseen propiedades de mundo pequeño), y con redes que también son estadísticamente similares y además poseen propiedades de mundo pequeño cercanas a *C. elegans* (redes Watts-Strogatz), pero que tienen otras características que las diferencian, como una mayor regularidad.

¿Cómo se ven afectados los procesos de inferencia al cambiar de representación de la dinámica neuronal? Para ello comparamos la eficiencia de nuestros procesos de inferencia en distintas dinámicas colectivas y estructuras de red cuando escogemos las dos representaciones más populares del comportamiento neuronal, los potenciales de membrana y los ISIs. En particular nos preguntamos cómo cambia la eficiencia de la inferencia y su robustez cuando cambiamos de representación de la dinámica neuronal.

Esta tesis está organizada de la siguiente forma. En el capítulo 2 introducimos el modelo neuronal de Izhikevich. En el capítulo 3 introducimos los conceptos principales de redes complejas utilizados en esta tesis y los distintos algoritmos para construcciones de redes aleatorias. Además, mostramos las propiedades principales de las redes de Erdős-Rényi y Watts-Strogatz. En el capítulo 4 describimos los métodos empleados para la generación de distintas topologías y la implementación numérica de los mapas de Izhikevich. Además describimos nuestro método de inferencia y derivamos un marco para el análisis de la característica operativa del receptor en nuestro contexto. En el capítulo 5 mostramos los resultados principales de este trabajo.

Capítulo 2

Modelo neuronal de Izhikevich

Históricamente los modelos neuronales se han planteado en términos de ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE), que representan la evolución del potencial de la membrana celular y la variación de conductancias de canales iónicos (como ser los de sodio y potasio). En este sentido, las ecuaciones de *Hodgkin y Huxley* se presentan como el modelo simplificado de mayor riqueza biofísica, siendo el que incorpora la mayor cantidad de detalles del comportamiento real de las neuronas. Sin embargo, este nivel de detalle biofísico trae consigo un alto costo computacional a la hora de simular los sistemas y, por otro lado, se ha encontrado que la mayoría de las propiedades de los sistemas neuronales dependen de cómo evoluciona el potencial de la membrana, sin importar cómo se produce dicha evolución. Esta observación abre la puerta a los modelos neuronales basados en mapas, que permiten obtener comportamientos similares con un costo computacional considerablemente menor aunque, en parte, sacrificando la plausibilidad biofísica de los modelos.

En este capítulo presentamos el mapa de Izhikevich como modelo neuronal. Este modelo, que pertenece a la familia de los *quadratic integrate-and-fire* bidimensionales, tiene la ventaja computacional que tienen los mapas sobre las ODEs y, además, posee la propiedad de ser biofísicamente plausible. La articulación de estas dos características es la razón que nos lleva a escoger el mapa de Izhikevich como modelo neuronal en este trabajo de investigación. A continuación presentamos las características dinámicas generales del mapa de Izhikevich y mostramos cómo conseguimos mediante él obtener los distintos regímenes dinámicos observados en neuronas reales. Además, comparamos el modelo de Izhikevich con otros modelos neuronales.

2.1. Modelos de integración y disparo

Modelar un sistema biológico suele ser un gran desafío, y las neuronas no son una excepción. En las últimas décadas se han realizado esfuerzos enormes por generar modelos detallados que tomen en cuenta la mayor cantidad de variables biofísicas posibles (Dayan et al. (2001), Ibarz et al. (2011)). Estos modelos son de gran importancia a la hora de comprender los orígenes del comportamiento neuronal, pero presentan también algunas desventajas. Por un lado comprender el funcionamiento de un modelo que incluye una alta cantidad de detalles biofísicos puede presentar enormes dificultades. Por otro, el costo computacional de su integración es alto, y eso dificulta la simulación de redes de un gran número de neuronas. Además en muchos aspectos se obtiene una mejor comprensión del funcionamiento de las neuronas mediante modelos que eliminen lo accesorio y mantengan solo las componentes esenciales para reproducir los comportamientos de la membrana celular observados en neuronas reales.

La primera gran simplificación es el modelo de *Hodgkin-Huxley* (Hodgkin and Huxley (1952)), que conserva un gran número de detalles biofísicos y por lo tanto resulta costoso desde un punto de vista computacional, además de ser muy sensible ante cambios en los valores de sus parámetros. Estas razones motivaron nuevas simplificaciones, y de ello surgió la familia de modelos de integración y disparo (*integrate-and-fire* en inglés). Dentro de estos modelos uno de los más sencillos es el LIF (*leaky integrate-and-fire* en inglés) (Gerstner and Kistler (2002), Ibarz et al. (2011), Dayan et al. (2001)), definido por las ecuaciones

$$\begin{cases} \tau \dot{v}(t) = -(v(t) - E_L) + RI & \text{si } v(t^-) < \theta \\ v(t) = v_{res} & \text{si } v(t^-) = \theta, \end{cases} \quad (2.1)$$

donde $v(t)$ representa el potencial de la membrana celular, τ el tiempo característico del sistema, E_L el potencial de reposo de la membrana, I un posible input externo y θ es el umbral de disparo. Este modelo tiene un atractor global en $v = E_L + RI$, pero puede alcanzarlo o no dependiendo del valor del umbral θ . Por ejemplo, si θ está por debajo de $E_L + RI$ entonces el potencial de la membrana v intentará tender asintóticamente al atractor, pero una vez que alcance el umbral saltará a v_{res} disparando una espiga (*spike*), para luego repetir periódicamente este proceso. Este régimen es conocido como de

espigas (spiking). Sin embargo, si θ es mayor a $v = E_L + RI$, el potencial de la membrana sí tenderá asintóticamente al atractor, entrando en un régimen *quiescente*. Sin embargo, cabe notar que en este caso la neurona es *excitable*; una perturbación mayor a $\theta - E_L - RI$ hará al potencial alcanzar el umbral, por lo tanto la neurona emitirá una espiga y su potencial caerá a v_{res} antes de volver al atractor.

Una mejora al modelo LIF que permite reproducir un espectro mayor de comportamientos neuronales es el modelo *quadratic integrate-and-fire* (QIF) (Gerstner and Kistler (2002), Ibarz et al. (2011), Dayan et al. (2001)). En el modelo QIF sustituimos la dependencia lineal de \dot{v} con v por una del tipo cuadrática. Las ecuaciones que describen a este modelo están dadas por

$$\begin{cases} \tau \dot{v}(t) = k(v(t) - v_r)(v(t) - v_c) + rI & \text{si } v(t^-) < \theta \\ v(t) = v_{res} & \text{si } v(t^-) = \theta, \end{cases} \quad (2.2)$$

donde $v_r < v_c$ y $k > 0$. Para interpretar este modelo observemos los retratos de fase de la figura 2.1. Cuando $I = 0$ el sistema tiene dos puntos de equilibrio, uno estable y otro inestable (figura 2.1 a)), en $v = v_r$ y $v = v_c$ respectivamente. Como el umbral es superior a v_c el sistema tenderá siempre al equilibrio estable v_r , y por lo tanto estará en régimen quiescente como se observa en la figura 2.1 b). Nuevamente, la neurona es excitable ya que una perturbación mayor a $v_c - v_r$ provocará que emita una espiga antes de volver al equilibrio. Por otro lado, este sistema presenta una bifurcación nodo-silla (Strogatz (2018)) en $I = I_{sn} = k(v_c - v_r)^2 / 4r$. Para $I > I_{sn}$ los puntos de equilibrio desaparecen y el flujo es en un solo sentido (figura 2.1 c)), por lo que el potencial de membrana crecerá hasta llegar a θ y luego saltará a v_{res} , generando por lo tanto un régimen de espigas (figura 2.1 d)). Una de las principales ventajas del modelo QIF sobre el LIF yace en la bifurcación nodo-silla que hace posible, controlando I , conseguir una frecuencia de oscilación arbitrariamente baja (cuando más cerca está I de I_{sn} menor será la frecuencia), comportamiento observado en algunos tipos de neuronas (Ibarz et al. (2011), Gerstner and Kistler (2002)). Este modelo, además, es de utilidad como base para analizar el modelo de Izhikevich ya que este último extiende el QIF a dos dimensiones para abarcar otras dinámicas neuronales que con una dimensión no es posible modelar de forma sencilla.

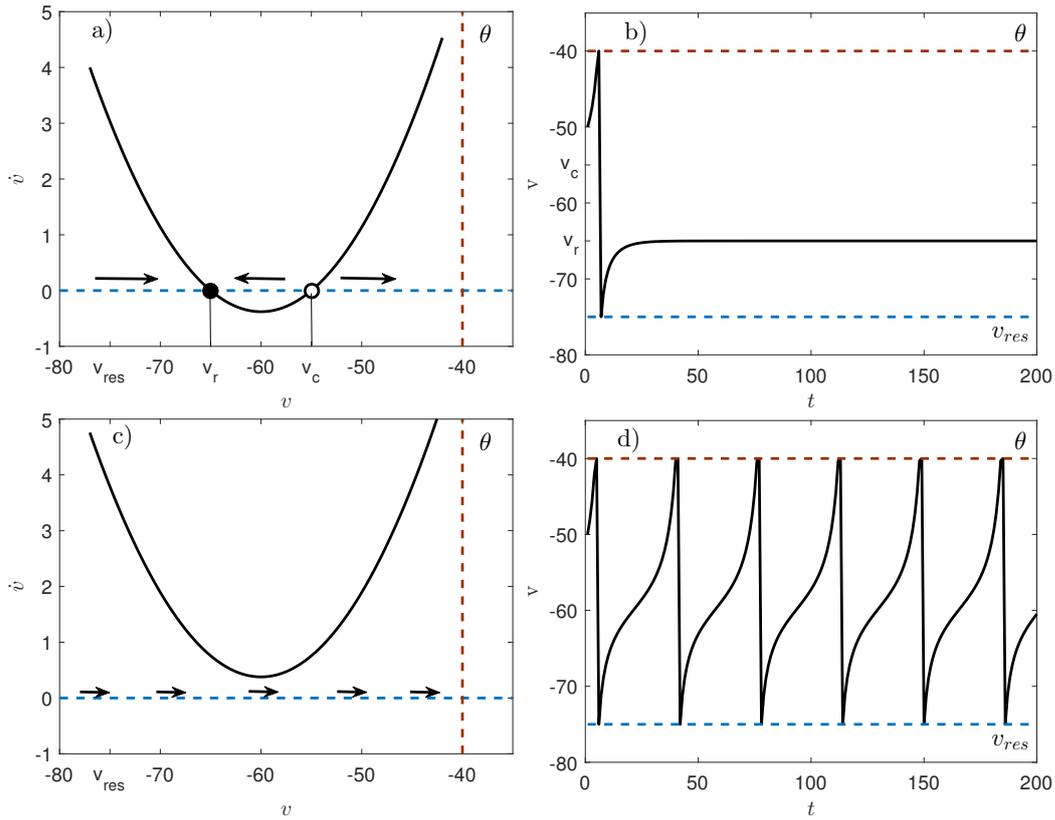


Figura 2.1: Dinámicas del modelo QIF. a) Retrato de fase del modelo QIF con $v_{res} = -75$, $v_r = -65$, $v_c = -55$, $\theta = -40$, $\tau = 66$, $k = 1$, $r = 25$ e $I = 0$. Observamos un equilibrio estable (círculo lleno) en $v = v_r$ y uno inestable (círculo vacío) en $v = v_c$. Las flechas indican el sentido del flujo. b) Potencial de la membrana como función del tiempo para los mismos parámetros y condición inicial $v(0) = -50$. c) Retrato de fase para el modelo QIF con los mismos parámetros que en a) pero $I = 2$. Observamos que en este caso la neurona se encuentra en régimen de spiking. d) Potencial de la membrana como función del tiempo para el caso c), con condición inicial $v(0) = -50$.

2.2. Modelo de Izhikevich

El modelo de Izhikevich fue planteado originalmente como ODE (Izhikevich (2003)) pero es posible transformarlo sencillamente en un mapa discretizando el tiempo, por ejemplo con paso $t = 1$. Este modelo es bidimensional, con una variable rápida v que da cuenta del potencial de membrana y una variable de recuperación u que modela los cambios de conductancia post-sinápticos de canales iónicos. Las ecuaciones que describen el modelo de Izhikevich, en su versión de mapas, son

$$v_{n+1} = \begin{cases} \min(0.04v_n^2 + 6v_n + 140 + I - u_n, 30) & \text{si } v_n < 30 \\ c & \text{si } v_n \geq 30, \end{cases} \quad (2.3)$$

para el potencial de membrana (o variable rápida), y

$$u_{n+1} = \begin{cases} a(bv_n - u_n) + u_n & \text{si } v_n < 30 \\ u_n + d & \text{si } v_n \geq 30, \end{cases} \quad (2.4)$$

para la variable de recuperación (o variable lenta). La variable rápida dada por la ecuación 2.3 posee un término que coincide con el potencial de membrana del modelo QIF, pero además tiene un término de acoplamiento con la variable lenta u . Esta variable lenta juega un papel crucial a la hora de generar algunas dinámicas neuronales como el régimen de *ráfagas*.

En el modelo de Izhikevich (Ecs. 2.3 y 2.4) todas las dinámicas observadas en neuronas reales se pueden obtener variando los parámetros a , b , c , d e I . Aquí, el parámetro $a > 0$ separa las escalas temporales entre la variable rápida y la lenta, b regula la influencia de la variable rápida sobre la lenta, c es el valor al que salta el potencial de membrana al emitir una espiga y d es la influencia de cada espiga sobre la variable lenta. Para comprender cómo se producen las distintas dinámicas mediante este modelo, y en particular la dinámica de ráfagas, que es la que utilizamos en este trabajo, debemos observar el espacio de fases. A partir de la ecuación 2.3 se desprende que la curva de puntos estacionarios para v es $u = 0.04v^2 + 5v + 140 + I$, y de la ecuación 2.4 tenemos que la curva de puntos estacionarios para u es $u = bv$.

Consideremos la curva estacionaria para v mostrada en la figura 2.2. Los puntos en el espacio de fases $[u, v]$ que se encuentren en el *interior* de la curva

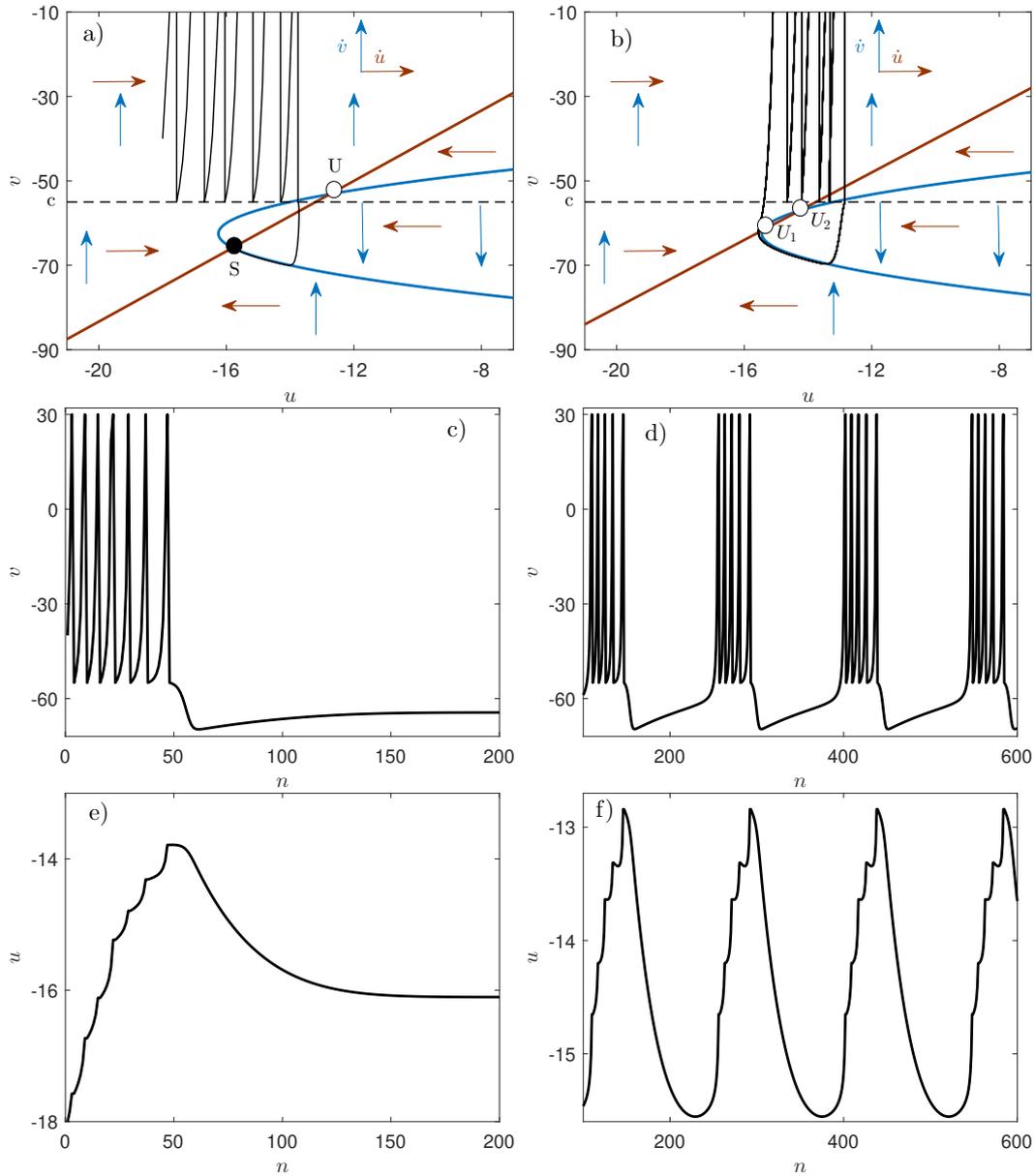


Figura 2.2: Espacio de fases y series temporales del modelo de Izhikevich.

En a), c) y e) tenemos un régimen quiescente y en b), d) y f) uno de ráfagas. En ambos casos: $a = 0.02$, $b = 0.25$, $c = -55$, $d = 0$. En a): $I = 0$; en b): $I = 0.8$. En celeste mostramos la curva estacionaria para la variable rápida v y en marrón para la variable lenta u . Las flechas celestes (marrones) muestran el sentido del flujo de la variable rápida (lenta). En la intersección de ambas curvas estacionarias tenemos los puntos fijos del sistema global. En a) tenemos un punto fijo estable (S) y uno inestable (U), lo que da lugar a un régimen quiescente. En trazo negro mostramos una trayectoria ejemplo en la que luego de un transitorio el sistema se mantiene en su punto de equilibrio S . En b) los dos puntos de equilibrio son inestables dando lugar a un régimen de ráfagas. En trazo negro mostramos trayectorias donde se muestra el ciclo de emisión de espigas, seguido de un período de silencio. Debajo mostramos las series temporales para la variable rápida (c) y d)) y lenta (e) y f)) que generan estas trayectorias.

estacionaria parabólica cumplen que $u > 0.04v^2 + 5v + 140 + I$, entonces $v_{n+1} < 0$, y por lo tanto el flujo de v aquí es sentido decreciente. Por el contrario, para puntos por fuera de la curva estacionaria parabólica, el flujo de v será en sentido creciente. Esto genera que la curva estacionaria tenga dos ramas, una estable (la inferior) y otra inestable (la superior). Veamos ahora lo que sucede con el flujo de u . La curva que separa los sentidos del flujo de u es la recta $u = bv$. Para puntos del espacio de fase con valores de u por encima de esta recta será $u > bv$ y por lo tanto el flujo de u será decreciente. Por el contrario, para puntos del espacio de fase con valores de u por debajo de esta recta el flujo de u será creciente.

Las intersecciones entre las curvas estacionarias para u y v son los puntos de equilibrio del sistema global. Dado que consideramos $b > 0$, el sistema siempre tendrá un equilibrio inestable correspondiente a la intersección entre la curva estacionaria para u y la rama inestable de la curva estacionaria para v . El otro equilibrio puede ser estable o inestable, dependiendo de si cae sobre la rama estable o inestable de la curva estacionaria para v . Los otros casos notables son que el sistema global tenga un solo punto de equilibrio o ninguno. Como en el modelo QIF, el modelo de Izhikevich obtiene mucha flexibilidad (i.e. posibilidad de distintas dinámicas) de su bifurcación (de Neimark-Sacker en este caso) en la transición de dos puntos de equilibrio inestable a uno estable y otro inestable ([Balibrea Gallego and Valverde Fajardo \(1999\)](#)). Si suponemos a y b fijos la corriente externa crítica de la bifurcación será:

$$I_{NS} = 16.25 - 62.5b + 6.25 \left(b^2 - \frac{(b-a)^2}{(1-a)^2} \right). \quad (2.5)$$

Para comprender cómo el modelo de Izhikevich genera los regímenes quiescente y de ráfagas volvamos a los espacios de fases mostrados en la figura 2.2. En el caso a) en el que hay un punto de equilibrio estable y otro inestable, observemos la trayectoria ejemplo iniciada en $v_0 = -40$, $u_0 = -18$. El flujo de v es creciente, por lo que la variable rápida crecerá hasta el umbral de 30 y saltará a c . Además el flujo de u también es creciente, por lo que la trayectorias se irán moviendo hacia la derecha en el diagrama de la figura 2.2 a). Este proceso se repite hasta que en un momento la trayectoria, al resetearse a $v = c$, cae en el interior de la curva estacionaria para v , aquí el flujo de v es decreciente y el sistema es atraído por la rama estable de la curva estacionaria para v (rama inferior de la parábola mostrada en la figura 2.2) a). Una vez en

la rama estable el flujo de u va en sentido decreciente, y entonces el sistema es atraído por el punto de equilibrio estable del sistema. El estado estacionario del sistema es por lo tanto quiescente. La figura 2.2 muestra la evolución hacia el equilibrio de la variable rápida v en c) y la variable lenta u en e) para este caso.

Consideremos ahora el caso b) de la figura 2.2 en el que ambos puntos de equilibrio son inestables y la dinámica del sistema es de ráfagas. El comportamiento de la neurona para puntos en la zona exterior de la curva estacionaria de v es similar al caso anterior: la variable rápida v del sistema crecerá hasta su umbral y saltará a c , mientras que la variable lenta u crecerá, por lo que las trayectorias se irán desplazando hacia la derecha en la figura 2.2 b). Similarmente al caso anterior, cuando al resetearse a $v = c$ la trayectoria del sistema caiga en el interior de la curva estacionaria para v será atraída por la rama estable de la parábola. La diferencia con el régimen quiescente es que luego, como el flujo de u es decreciente, el sistema se moverá por la rama estable hasta cruzar a la rama inestable y esta pérdida de estabilidad hará que las trayectorias del sistema se vuelvan a ir hacia $v = 30$, para repetir así el ciclo. Observamos entonces una serie de espigas consecutivas seguidos de una etapa en la que v varía lentamente (cuando está en la rama estable de la curva estacionaria para v), y se produce así la dinámica de ráfagas. La figura 2.2 muestra la evolución de la variable rápida v en d) y la variable lenta u en f) para este caso.

Otro caso notable es el régimen de espigas, en el que el sistema dispara periódicamente. El modelo de Izhikevich consigue este régimen para el caso de dos puntos de equilibrio inestable, ajustando la pendiente de la curva estacionaria para la variable lenta u (recta marrón en la figura 2.2), de forma de que durante un ciclo de espigas la variable lenta tenga un desplazamiento promedio nulo y el sistema se mantenga en una trayectoria homoclínica. Para detalles de cómo el modelo de Izhikevich reproduce otras dinámicas neuronales observadas en neuronas reales pero que no son objeto de estudio en este trabajo, como por ejemplo dinámica caótica, ver [Izhikevich \(2007\)](#).

2.3. El mapa de Izhikevich ante otros modelos neuronales

A la hora de escoger un modelo neuronal generalmente existe un compromiso entre el costo computacional de su simulación, su plausibilidad biológica (medida en el número de características de neuronas reales que puede reproducir), y el significado biofísico de sus parámetros. Si a uno le interesa estudiar la relación entre las variables biofísicas y los comportamientos neuronales el empleo del modelo de Hodgkin-Huxley o el de Morris-Lecar es inevitable ([Hodgkin and Huxley \(1952\)](#), [Izhikevich \(2004\)](#)), pero ésto viene con la penalización de que su simulación requiere un alto esfuerzo computacional. Por el contrario, si uno desea simular un gran conjunto de neuronas los modelos LIF y QIF se presentan como los que consumen menos tiempo para su simulación. De hecho la diferencia principal entre ellos está en que el LIF es un modelo lineal y por lo tanto presenta ventajas a la hora de obtener resultados analíticos, mientras que el QIF es mucho más rico desde el punto de vista de los regímenes dinámicos obtenidos. Sin embargo, ambos fallan en reproducir algunos de los comportamientos más básicos observados en neuronas reales.

El mapa de Izhikevich consigue reproducir todos los comportamientos del potencial de la membrana celular observados en neuronas reales y, por este motivo, se lo considera dentro de los de mayor plausibilidad biológica. Incluso consigue algunas propiedades observadas en determinados tipos de neuronas que el modelo de Hodgkin-Huxley no posee ([Izhikevich \(2004\)](#)). Además, el costo computacional de la simulación del mapa de Izhikevich es similar a los modelos LIF y QIF, por lo que está en el espectro de los más eficientes. La gran desventaja del modelo de Izhikevich ante el de Hodgkin-Huxley es que en el último cada característica del modelo está relacionada directamente con los procesos biofísicos de las neuronas, mientras que la construcción del modelo de Izhikevich está orientada a obtener las dinámicas deseadas sin importar los procesos detrás. En este sentido el modelo de Izhikevich es una elección adecuada de modelo neuronal si uno desea estudiar un sistema numeroso en el

que las neuronas puedan tener un amplio espectro de dinámicas.

La figura 2.3 muestra las distintas propiedades neuronales recuperadas por el modelo de Izhikevich. Si bien en este trabajo trabajamos con neuronas en régimen de ráfagas, y por lo tanto muchas de estos comportamientos neuronales no se encuentran en las neuronas sintéticas que planteamos, la posibilidad de reproducirlos mediante mapas de Izhikevich nos otorga facilidades a la hora de extender nuestro estudio a neuronas con diferentes características. Como resumen, la figura 2.4 muestra dónde se ubica el mapa de Izhikevich en el mundo de los modelos neuronales en términos de eficiencia computacional y características neuronales que puede reproducir. La articulación de una gran eficiencia con una plausibilidad biológica nos lleva a escoger este modelo como unidad dinámica.

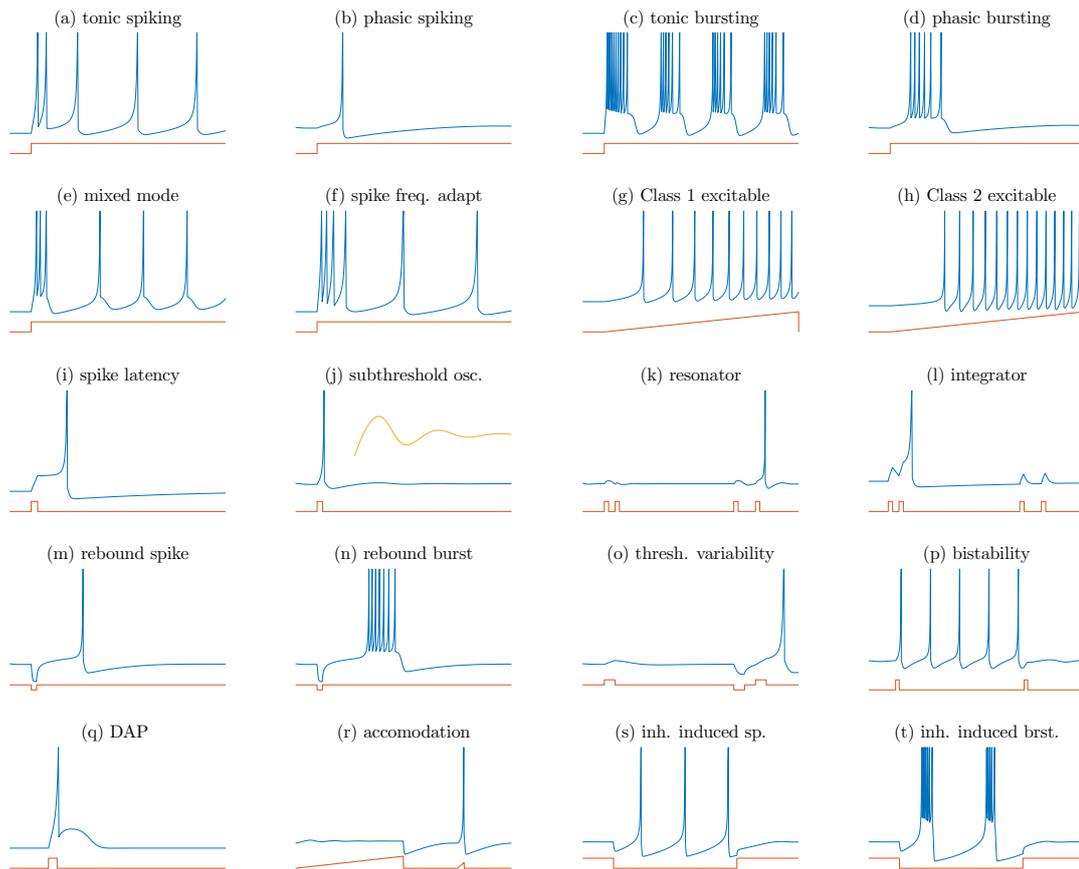
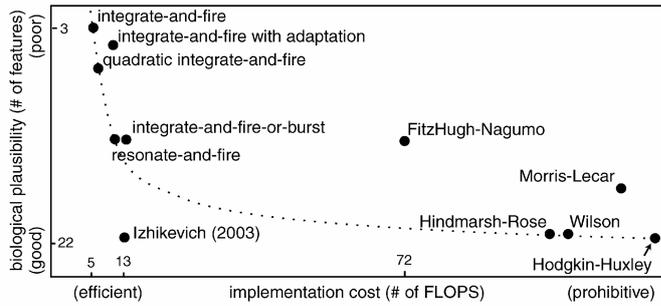


Figura 2.3: Distintos comportamientos observados en neuronas reales y obtenidos mediante el modelo de Izhikevich. Muchos de estos comportamientos están referidos a cómo responde el potencial de la membrana (variable rápida v en el modelo de Izhikevich) ante cambios en el input externo (parámetro I en el modelo de Izhikevich). En azul mostramos el potencial de membrana. Debajo, en naranja, el comportamiento del input externo I . Los valores de los parámetros en los que se consigue cada una de estas dinámicas son los sugeridos por Izhikevich en www.izhikevich.com.



Models	biophysically meaningful	tonic spiking	phasic spiking	tonic bursting	phasic bursting	mixed mode	spike frequency adaptation	class 1 excitable	class 2 excitable	spike latency	subthreshold oscillations	resonator	integrator	rebound spike	rebound burst	threshold burst	threshold variability	bistability	DAP	accommodation	inhibition-induced spiking	inhibition-induced bursting	chaos	# of FLOPS
integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
integrate-and-fire with adapt.	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	10
integrate-and-fire-or-burst	-	+	+		+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	13
resonate-and-fire	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	10
quadratic integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	7
Izhikevich (2003)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13
FitzHugh-Nagumo	-	+	+	-		-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	72
Hindmarsh-Rose	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	120
Morris-Lecar	+	+	+	-		-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	600
Wilson	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						180
Hodgkin-Huxley	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1200

Figura 2.4: Comparación entre diferentes modelos neuronales. *Arriba:* Plausibilidad biológica vs. costo computacional para diversos modelos neuronales. Observamos que el modelo de Izhikevich se encuentra dentro de los menos costosos y espectro dinámico más amplio. *Abajo:* Comparación entre las características de neuronas reales que diversos modelos neuronales pueden reproducir. Imagen tomada de Izhikevich (2004).

Capítulo 3

Modelos y observables de redes complejas

Una de las características esenciales de los sistemas complejos, y en particular los sistemas neuronales, es que las unidades que los componen están conectadas formando estructuras de red subyacentes. Las características topológicas de estas redes juegan un rol crucial en los posibles comportamientos emergentes del sistema; pueden favorecer la emergencia de algunos fenómenos colectivos y desfavorecer otros. En el caso de los sistemas neuronales la estructura de red subyacente a considerar depende de la escala en la que se esté estudiando el sistema. Por ejemplo el cerebro humano se estudia tanto en escala microscópica donde los nodos son neuronas y los enlaces las sinapsis eléctricas y químicas, como en escala macroscópica en la que los nodos son regiones del cerebro que contienen miles de millones de neuronas y los enlaces representan relaciones funcionales entre distintas regiones. Sin embargo, en ambas escalas las estructuras de red tienen una característica en común: son redes de mundo pequeño, es decir, tienen un alto nivel de clustering al mismo tiempo que se puede llegar de un punto a otro de la red por caminos cortos. En el caso del nematodo *Caenorhabditis elegans*, que contiene 277 neuronas, su red presenta características de mundo pequeño, pero también tiene un alto nivel de heterogeneidad en el número de enlaces por nodo.

En este capítulo presentamos algunos conceptos generales de redes complejas y definimos los observables topológicos que utilizamos a lo largo de este trabajo. Además, analizamos las características topológicas de *C. elegans* y mostramos un modelo de redes aleatorias que permite construir redes con den-

sidad de enlaces similar a *C. elegans* (Erdős-Rényi), y otro que recupera el efecto small-world (Watts-Strogatz).

3.1. Redes complejas en la naturaleza

Las redes complejas son ubicuas en la naturaleza y en la sociedad. Representan la estructura de sistemas tan variados como redes genéticas (Gardner et al. (2003), Newman (2018)), redes de contactos sociales o interacciones entre especies (Albert and Barabási (2002), Newman (2018)), redes eléctricas (Rubido (2014)), co-autores de artículos (Newman (2003), Newman (2018)), sistemas magnéticos (Lee and Yang (1952)), redes climáticas (Barreiro et al. (2011)), redes neuronales o redes funcionales del cerebro (Newman (2003), Watts and Strogatz (1998), Fox et al. (2005), Achard and Bullmore (2007)). Cualquier sistema que se pueda representar en términos de componentes interactuando entre sí admite una representación de su estructura mediante redes complejas, por lo que el espectro de áreas que abarca esta disciplina está en continuo crecimiento.

Si bien originalmente muchos sistemas complejos eran modelados por redes con cierto grado de homogeneidad como redes regulares (Lee and Yang (1952)) o redes completamente aleatorias (Erdos and Rényi (1960)), a lo largo de los años se ha encontrado que la mayoría de los sistemas reales poseen estructuras de red organizadas por principios que las hacen más ricas y las alejan de estos casos extremos. Muchas redes reales poseen órdenes jerárquicos y hubs, se estructuran en comunidades, crecen siguiendo reglas como *preferential attachment*, etc. (Newman (2018), Albert and Barabási (2002)), y esto ha motivado la creación de modelos y algoritmos para generar redes complejas que recuperen estas propiedades.

Un caso paradigmático es el de los sistemas neuronales, que pueden ser muy numerosos como el del cerebro humano ($\approx 10^{11}$ nodos) o pequeños como el de *C. elegans* (277 nodos). A nivel neuronal los nodos representan la distintas neuronas del sistema y los enlaces los acoplamientos eléctricos y químicos entre ellas. Aun en los sistemas neuronales más pequeños existen preguntas sin responder sobre su estructura como qué regla siguen para la formación de nuevos enlaces o su eliminación, cómo afectan las características topológicas a la funcionalidad o cómo depende esta estructura de factores externos. En este trabajo nos enfocamos en redes con el mismo número de nodos que las redes

frontales y globales de C . elegans y con propiedades topológicas similares. A continuación describimos las nociones básicas de redes complejas y definimos los observables topológicos que analizamos para estudiar cómo influyen en los procesos de inferencia.

3.2. Representación de redes complejas y sus propiedades

Una red compleja tiene asociado un grafo que la representa. Para describir este grafo es necesario considerar si la red tiene enlaces direccionados (i.e. los enlaces pueden representar una influencia unilateral en la que el nodo i afecta al j pero no recíprocamente) o no, y si las redes son pesadas (distintos enlaces pueden implicar niveles diferentes de influencia) o sin peso (no hay enlaces más intensos que otros). En este trabajo tratamos con redes no-direccionadas y sin peso, y por lo tanto los conceptos que presentamos a continuación están definidos para este contexto. Algunos de estos conceptos son extensibles a redes direccionadas, mientras que otros sólo aplican para redes no-direccionadas.

Matriz de adyacencia

Consideremos una red con N nodos. Si adjudicamos a cada nodo un índice $i \in 1, 2, \dots, N$, podemos representar el grafo de la red mediante una *matriz de adyacencia* A , tal que $(A)_{ij} = 1 \iff i$ y j están conectados, y $(A)_{ij} = 0$ si no lo están. Como no admitimos auto-enlaces, la diagonal de la matriz de adyacencia es siempre nula. Por ejemplo, el grafo de la figura 3.1,

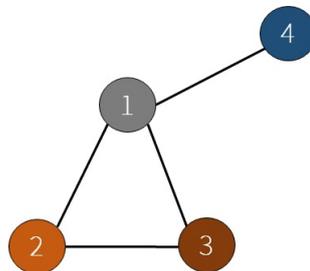


Figura 3.1: Ejemplo de grafo conectado, no direccionado y sin peso.

tiene como matriz de adyacencia:

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (3.1)$$

La matriz de adyacencia de un grafo contiene toda la información sobre la estructura de red del sistema que describe, si bien extraer de ella algunas propiedades de la red sigue siendo un desafío. De todas formas podemos extraer fácilmente alguna de las propiedades de red.

Para un grafo no direccionado la matriz de adyacencia es simétrica, y esto implica que sus valores propios son reales. Si sumamos todos los elementos de la fila i de A tenemos el número de enlaces del nodo i -ésimo, que definimos como el *grado* del nodo. Por otro lado el mayor valor propio de A , conocido como *valor propio de Perron-Frobenius*, está acotado superiormente por el grado máximo entre los nodos de la red (Chang et al. (2008)). Las potencias de la matriz de adyacencia también brindan información valiosa sobre la red. Por ejemplo el elemento (i, j) de A^n es el número de caminos de largo n entre el nodo i y el nodo j (Newman (2018)).

Matriz laplaciana

Otra forma de representar el grafo asociado a una red, similar a la matriz de adyacencia pero que facilita la extracción de algunas otras propiedades de la red, es la matriz laplaciana L . Consideremos una matriz diagonal D que tenga en el elemento i -ésimo de su diagonal el grado del nodo i . Definimos entonces la matriz laplaciana del grafo como

$$L = D - A, \quad (3.2)$$

donde D es la matriz diagonal de grados y A la matriz de adyacencia. Por ejemplo, para el grafo de la figura 3.1 la matriz laplaciana es

$$L = \begin{pmatrix} 3 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & 2 & -1 & 0 \\ -1 & -1 & 2 & 0 \\ -1 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.3)$$

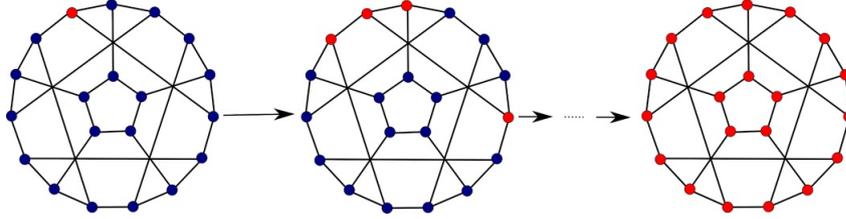


Figura 3.2: Ejemplo de un proceso difusivo en una red. Inicialmente el observable que se difunde es nulo en todos los nodos salvo en el nodo rojo. Cierta tiempo después el nivel del observable en el nodo rojo desciende y aumenta el de sus vecinos. El proceso continúa hasta alcanzar el equilibrio.

La matriz laplaciana, al igual que la de adyacencia, es simétrica. Además, la suma de todos los elementos de una fila o columna es cero, lo que implica que tiene un valor propio positivo nulo (asociado a un vector propio $(1, 1, \dots, 1)$). En el caso de que la red en vez de estar *conectada* (i.e. que sea posible llegar cualquier nodo a otro navegando por sus enlaces) tenga varias *componentes*, definidas como subgrafos conectados de la red, la multiplicidad algebraica de el valor propio nulo de la matriz laplaciana L es el número de componentes de la red (Albert and Barabási (2002)).

Como la matriz laplaciana es semidefinida positiva, además de poseer un valor propio nulo, los otros son reales y positivos (Newman (2018)). Asimismo, el valor propio no nulo más pequeño, llamado *autovalor de Fiedler*, posee una interpretación que permite relacionar a la estructura de red con un proceso dinámico. Consideremos un proceso difusivo en el que cierta magnitud parte de un nodo y se difunde a través de la red (figura 3.2). Si expresamos con ψ la concentración del observable a difundir, a primer orden la ecuación del proceso difusivo es (Albert and Barabási (2002), Newman (2018)):

$$\frac{d\psi}{dt} + CL\psi = 0, \quad (3.4)$$

donde C es una constante escalar y L la matriz laplaciana. Podemos observar de la ecuación de difusión que L juega el papel del operador laplaciano en un proceso difusivo en un medio continuo, y de hecho es la discretización del operador laplaciano para una red (Anderson Jr and Morley (1985)). La ecuación de difusión (ecuación 3.4) es lineal y tiene una solución exponencial. Por lo tanto, la tasa de difusión está limitada por el menor valor propio no nulo de la matriz laplaciana λ_2 (autovalor de Fiedler). El autovalor de Fiedler tiene entonces una interpretación directa: es la tasa de difusión de la red.

Otro caso importante en el que los autovalores de la matriz laplaciana tienen una interpretación directa y se relacionan con posibles comportamientos colectivos de la red es la sincronización de osciladores idénticos. En estos casos, en los que se puede modelar al sistema mediante el formalismo de la *master stability function* (Barahona and Pecora (2002)), la habilidad de sincronización del sistema depende de que λ_N/λ_2 , donde λ_N es el mayor valor propio de la laplaciana y λ_2 es el autovalor de Fiedler, sea suficientemente pequeño. Es decir, si el ancho de la distribución de valores propios es mayor a cierto umbral, el sistema no alcanza un estado de sincronización total (Nishikawa et al. (2003), Barahona and Pecora (2002), Comellas and Gago (2007)).

La distribución de los valores propios (λ) de la matriz laplaciana está directamente relacionada con la distribución de probabilidad de que, al elegir un nodo al azar, éste tenga un grado específico. Esa distribución se conoce como *distribución de grados*. Los primeros tres momentos de la distribución de valores propios $P(\lambda)$ están directamente relacionados con los primeros momentos de la distribución de grados $P(k)$ (Preciado et al. (2013)):

$$\begin{cases} \langle \lambda \rangle = \langle k \rangle \\ \langle \lambda^2 \rangle = \langle k \rangle + \langle k^2 \rangle \\ \langle \lambda^3 \rangle = 3\langle k^2 \rangle + \langle k^3 \rangle - 6\Delta, \end{cases} \quad (3.5)$$

donde ρ es número de triángulos del grafo. Observamos, entonces, que la distribución de valores propios de la laplaciana guarda una estrecha relación con la distribución de grados de la red.

La posibilidad de interpretar los valores propios de la matriz laplaciana como hemos mostrado en esta sección lleva a que frecuentemente se la utilice para representar el grafo de la red en lugar de la matriz de adyacencia. Sin embargo, muchos observables topológicos definidos independientemente de la interpretación matricial del grafo, algunos de ellos descritos en la siguiente sección, se suelen enunciar en términos de propiedades de la matriz de adyacencia, por lo que ambas representaciones son relevantes. Al día de hoy sigue siendo un desafío dar una interpretación de los vectores propios tanto de la matriz laplaciana como de la de adyacencia.

3.3. Algunos observables topológicos

Más allá de las propiedades de las matrices que representan los grafos de redes complejas, las propiedades de éstas suelen cuantificarse mediante otros observables topológicos que se definen de forma que expresen las propiedades que se consideran más relevantes de la estructura de red. Un ejemplo de ello es el grado y la distribución de grados, que ya hemos definido y da cuenta de aspectos como la densidad de red, heterogeneidad, etc. A continuación presentamos algunos de los observables topológicos esenciales de las redes, y que utilizamos en este trabajo.

Densidad de enlaces

Consideremos una red de N nodos con M enlaces. El grado medio de la red es entonces $\langle k \rangle = 2M/N$. Definimos la densidad de enlaces ρ como la fracción de los enlaces posibles de la red que efectivamente están presentes. En una red de N nodos tenemos $N(N-1)/2$ enlaces posibles. Entonces, si existen M enlaces en la red, la densidad ρ será

$$\rho = \frac{2M}{N(N-1)}. \quad (3.6)$$

La información que brinda la densidad de enlaces es equivalente a la del grado medio ya que podemos escribir la densidad de enlaces como $\rho = \langle k \rangle / (N-1)$. La densidad de enlaces es uno de los observables más básicos de una red, y es de gran importancia. Por ejemplo una red aleatoria poco densa tiene mayor probabilidad de estar desconectada (Erdos and Rényi (1960)) y ser poco robusta, mientras que una red muy densa suele tener robustez pero también ser costosa (Achard and Bullmore (2007)).

Coficiente de clustering

Una forma de cuantificar qué tan apiñada es una red es mediante el *coeficiente de clustering*, que mide la tendencia a que los vecinos de un nodo sean vecinos entre sí. Dado un nodo en una red, definimos el *coeficiente local de clustering* c como la densidad de enlaces del subgrafo formado por todos sus vecinos, pero sin incluir al nodo en cuestión (Newman (2018)). Otra forma útil de verlo es que c es la fracción de triángulos posibles entre el nodo y sus

vecinos que efectivamente están formados. La figura 3.3 muestra dos ejemplos sencillos del cálculo del coeficiente local de clustering.

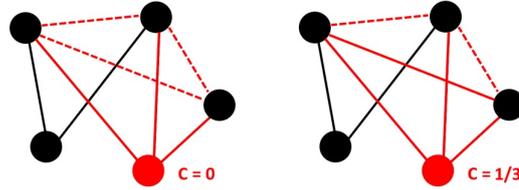


Figura 3.3: Ejemplo de coeficiente de clustering. En el grafo de la izquierda, el coeficiente local de clustering del nodo rojo es $c = 0$ ya que el subgrafo formado por sus vecinos no contiene ningún enlace. En la red de la derecha el coeficiente local de clustering del nodo rojo es $c = 1/3$, ya que el subgrafo de sus vecinos contiene un enlace de los tres posibles. Las líneas punteadas denotan enlaces posibles del subgrafo formado por los vecinos del nodo rojo pero que no están presentes.

Para una red podemos definir el *coeficiente global de clustering* (también llamado directamente *coeficiente de clustering*) como el promedio en la red del coeficiente local de clustering (Newman (2018)). El coeficiente global de clustering (C) representa la tendencia a lo largo de la red a que los vecinos de un nodo sean vecinos entre sí. En una red de contactos representa la tendencia a que sea aplicable que "los amigos de mis amigos son mis amigos". El coeficiente de clustering juega un papel importante en un gran número de procesos y tiene influencia en la funcionalidad de muchos sistemas. Por ejemplo, es sabido que las redes funcionales del cerebro tienen un coeficiente de clustering alto, y esto juega un rol importante en los procesos de integración y segregación de la información (Fox et al. (2005), Achard and Bullmore (2007), Eguiluz et al. (2005)). Un alto coeficiente de clustering es una de las componentes claves del fenómeno mundo pequeño que describimos en las siguientes secciones.

Es posible expresar el coeficiente global de clustering de una red en términos de los elementos de su matriz de adyacencia (Newman (2018)). Para ello tomemos la interpretación de que el coeficiente global de clustering es la fracción de triángulos posibles entre un nodo y sus vecinos que están efectivamente formados, promediada en la red. Consideremos las potencias de la matriz de adyacencia, el elemento $(A^n)_{ij}$ es el número de caminos distintos de largo n que llevan del nodo i al j (Albert and Barabási (2002), Albert and Barabási (2002), Newman (2018)). De esta forma, el elemento $(A^3)_{ii}$ representa el número de caminos de largo 3 que parten en el nodo i y terminan en sí mismos. Por lo tanto la $Tr(A^3)$ es 6 veces el número de triángulos en la red, ya que por cada

triángulo formado hay 6 caminos cerrados de largo 3. Por otro lado, el número de triángulos posibles en la red se puede expresar en términos del número de caminos no-cerrados de largo 2, que viene dado por la suma de los elementos no diagonales de $A^2/6$, donde el factor 6 vuelve a entrar por las mismas razones que en el caso anterior. Así, obtenemos que

$$C = \frac{\text{Tr}(A^3)}{\sum_{i \neq j} (A^2)_{ij}}. \quad (3.7)$$

Distancia geodésica media

Otra característica que nos interesa cuantificar es la distancia entre nodos de la red. Definimos la *distancia geodésica* entre un par de nodos como el número de enlaces del camino más corto que conecta los nodos (Newman (2018)). El promedio de la distancia geodésica entre todos los pares de nodos de la red se define como la *distancia geodésica media* l , en el caso de que la red esté conectada,

$$l = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i>j} d_{ij}, \quad (3.8)$$

donde d_{ij} es la distancia geodésica entre los nodos i y j .

La distancia geodésica media juega un papel importante en varios procesos. Por ejemplo un camino geodésico bajo favorece los procesos difusivos. Asimismo, en varios procesos de optimización se busca obtener los caminos geodésicos medios más cortos con el menor número de enlaces posible para minimizar el costo (Newman (2003)). Así como el coeficiente de clustering, el camino geodésico medio juega un papel central en el fenómeno de mundo pequeño, en el que los caminos geodésicos medios son bajos. Otro observable asociado al camino geodésico medio es el *diámetro de la red* D , que se define como el máximo de los caminos geodésicos de la red (Newman (2018)),

$$D = \max_{i,j} \{d_{ij}\}. \quad (3.9)$$

3.4. Modelos de redes aleatorias

De acuerdo a las propiedades topológicas de redes observadas en la naturaleza y en la sociedad se han propuesto diversos modelos y algoritmos que generan redes aleatorias con estas propiedades. De esta forma se ha buscado

comprender los mecanismos de formación de las estructuras de red observadas, y además hacer predicciones sobre cómo se comportan otros observables. El tener modelos que reproduzcan algunas de las propiedades topológicas de las redes observadas abre la puerta a nuevos cálculos analíticos y numéricos. Además, estos modelos se plantean en base a algoritmos que nos permiten construir redes con ciertas propiedades deseadas, aspecto que resulta de gran utilidad a la hora de diseñar redes sintéticas para aplicaciones específicas.

En este trabajo utilizamos dos modelos, el de Erdős-Rényi y el de Watts-Strogatz, para construir redes aleatorias que recuperen algunas características topológicas de las redes de *C. elegans*. De esta forma podemos estudiar cuál es la influencia de los distintos observables topológicos en la dinámica colectiva de las redes neuronales y en los procesos de inferencia. A continuación presentamos ambos modelos y sus propiedades topológicas más importantes.

Modelo de Erdős-Rényi

El modelo de Erdős-Rényi (ER) es el más antiguo y más estudiado dentro del mundo de los algoritmos para redes aleatorias ([Erdos and Rényi \(1960\)](#)). Si bien es el más simple, aún existe un gran número de estructuras reales que se modelan mediante redes de Erdős-Rényi ([Newman \(2018\)](#), [Albert and Barabási \(2002\)](#)). Por ejemplo si se tiene poca información sobre una red, como el número de nodos y la densidad de enlaces, la primera aproximación para modelarla es mediante una red de Erdős-Rényi. Su simpleza trae consigo la ventaja de que es posible hacer cálculos analíticos sobre ella más que sobre cualquier otro modelo de red aleatoria, y esto en parte motiva que se siga utilizando como primera aproximación toda vez que sea posible.

Consideremos un conjunto de N nodos, tenemos entonces $N(N - 1)/2$ enlaces posibles. El modelo de *Erdős-Rényi* consiste en que todos los enlaces posibles tengan una probabilidad de presencia p uniforme ([Erdos and Rényi \(1960\)](#)). Este procedimiento da como resultado una red aleatoria de Poisson, llamada de esa forma debido a que la distribución de grados, cuando $N \rightarrow \infty$, es una distribución de Poisson. Como cada nodo tiene una probabilidad de presencia p (y probabilidad de ausencia $1 - p$), la probabilidad de que existan M enlaces en una realización del modelo de Erdős-Rényi es binomial. La distribución de grados correspondiente también será binomial ya que dado un nodo cualquiera existen $N - 1$ enlaces posibles, todos con probabilidad p

de presencia (y $1 - p$ de ausencia). Tenemos entonces que la distribución de grados está dada por

$$p(k) = \frac{(N-1)!}{(N-1-k)!k!} p^k (1-p)^{N-1-k}. \quad (3.10)$$

De la ecuación 3.10 se desprende que el grado medio y la varianza están dadas por

$$\begin{cases} \langle k \rangle = (N-1)p \\ \sigma^2 = \langle k^2 \rangle - \langle k \rangle^2 = Np(1-p) \end{cases}. \quad (3.11)$$

En el límite $N \rightarrow \infty$, manteniendo constante $(N-1)p$, la distribución de grados tiende a una distribución de Poisson

$$p(k) = \frac{[(N-1)p]^k}{k!} e^{-(N-1)p}. \quad (3.12)$$

Para una red de Erdős-Rényi el cálculo del coeficiente de clustering es directo en el límite termodinámico. Cuando $N \rightarrow \infty$, como todos los enlaces tienen la misma probabilidad p de presencia, entonces para la densidad de enlaces ρ se cumple $\rho \rightarrow p$. Teniendo en cuenta que el coeficiente local de clustering de un nodo es la densidad de enlaces del subgrafo formado por sus vecinos, y el coeficiente global es dicha cantidad promediada en la red, entonces tenemos que

$$C = p. \quad (3.13)$$

Tenemos entonces que el coeficiente de clustering de las redes ER es equivalente a su densidad. En muchos sistemas reales modelables por topologías de Erdős-Rényi las redes son poco densas, por lo que el coeficiente de clustering también suele ser bajo.

Por otro lado el cálculo analítico de la distancia geodésica media de las redes de Erdős-Rényi es una tarea muy costosa. Sin embargo, en [Fronczak et al. \(2004\)](#) los autores prueban que el camino geodésico medio de redes ER es

$$l = \frac{\log(N) - \gamma}{\log(\langle k \rangle)} + \frac{1}{2}, \quad (3.14)$$

donde $\gamma \approx 0.5772$ es la constante de Euler. Cabe aclarar que la solución de

Fronczak et al. es general, no sólo para el límite termodinámico. Cuando $N \rightarrow \infty$ tenemos que $l \rightarrow \log(N)/\log(\langle k \rangle)$. La distancia geodésica media de las redes ER suele ser muy pequeña comparada con otros tipos de redes como las regulares, y al crecer el tamaño de la red escala como $\log(N)$, que es un crecimiento relativamente lento.

Otra característica importante de las redes Erdős-Rényi es que pasan por una transición de fase de su conectividad (Erdos and Rényi (1960), Newman (2003), Albert and Barabási (2002)). Cuando una red está desconectada decimos que está formada por *componentes*, definidas como los subgrafos conectados más numerosos que no sean conexos entre sí. A la componente que contiene el mayor número de nodos le llamamos *componente gigante*. Si el grafo está conectado la componente gigante es la red entera. La transición en la conectividad de las redes de Erdős-Rényi se da al cambiar la probabilidad de presencia p de los enlaces. Para valores de p pequeños la probabilidad de que en una realización de una red ER la red esté conectada es muy pequeña. A partir de cierto valor umbral de p la probabilidad de que la red esté conectada crece abruptamente y tiende a 1. Otra forma de observar esta transición es utilizando el tamaño de la componente gigante, que para valores pequeños de p abarca pocos nodos, y a partir de cierto umbral transiciona a abarcar casi todos los nodos de la red.

Para mostrar la transición en la conectividad construimos ensembles de realizaciones de redes de Erdős-Rényi para distintos valores de p . La figura 3.4 muestra el tamaño promedio de la componente gigante como función de la probabilidad de presencia p , y observamos la transición del tamaño de la componente gigante de valores muy pequeños a abarcar toda la red. Erdős y Rényi muestran en Erdos and Rényi (1960) que, para el límite termodinámico, esta transición se da en $p_c = 1/N$. Este valor umbral se entiende en tanto $p = 1/N$ arroja un grado medio $\langle k \rangle = 1$ para la red y, por lo tanto, en promedio los nodos tienen un enlace. Al construir una red de Erdős-Rényi, para asegurarnos que esté conectada, debemos escoger valores de umbral que sean mucho mayores a p_c . Cuando tratamos con redes más pequeñas, como en este trabajo en el que tratamos con redes de $N = 131$ nodos (número de nodos de la red neuronal frontal de C. Elegans) y $N = 277$ nodos (número de nodos de la red neuronal global de C. Elegans), el umbral de transición puede diferir un poco del valor en el límite termodinámico como vemos en la figura 3.4. Sin embargo, el umbral real de transición permanece en el orden de magnitud

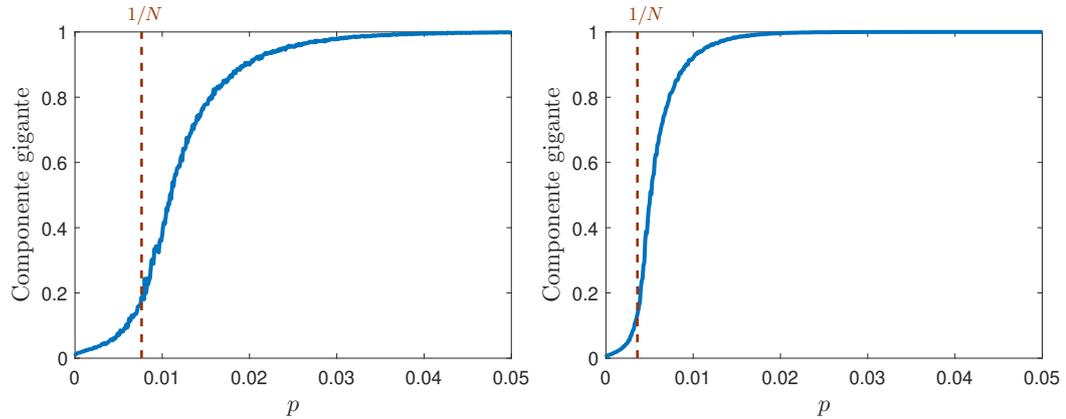


Figura 3.4: Tamaño de la componente gigante (normalizada) como función de la probabilidad de presencia de enlaces p para redes de Erdős-Rényi con $N = 131$ nodos (izquierda) y $N = 277$ nodos (derecha). Cada punto resulta de un promediado en 100 realizaciones de la red con ese valor de p . En línea punteada mostramos el umbral de transición en la conectividad, que para el límite termodinámico se da en $p = \frac{1}{N}$. El tamaño de la componente gigante fue determinado utilizando un algoritmo breadth-first search (Beamer et al. (2013)).

del su caso límite, y por lo tanto escogiendo valores de p al menos un orden de magnitud mayores al umbral de transición en el límite termodinámico nos aseguramos que la probabilidad de que la red esté desconectada será muy baja.

El modelo de Erdős-Rényi nos permite diseñar redes con una densidad de enlaces deseada, pero más allá de eso no otorga libertad para fijar ningún otro observable topológico. En este trabajo utilizamos esta característica como fortaleza, ya que nos permite explorar el efecto que tiene la densidad de enlaces por sí sola en los sistemas neuronales. En el límite termodinámico las redes de Erdős-Rényi se consideran dentro de las redes aleatorias homogéneas, dado que al tener todos los enlaces la misma probabilidad de presencia la red suele ser aproximadamente invariante ante traslaciones (i.e. tiene la misma apariencia vista desde cualquier nodo). El nivel de clustering de la red depende directamente de la densidad de enlaces. En este trabajo diseñamos redes de Erdős-Rényi con la misma densidad de enlaces que las redes neuronales de *C. elegans*, cuyo valor relativamente pequeño. Por lo tanto, nuestras redes ER tienen un coeficiente de clustering bajo. Por otro lado, la distancia geodésica media de una red ER suele ser baja en tanto la red esté conectada, sin importar la densidad de enlaces. Esta característica topológica de las redes ER también la presenta la estructura de red neuronal de *C. elegans*, que tiene un camino geodésico medio bajo.

Modelo de Watts-Strogatz

Muchas redes de la naturaleza y de la sociedad tienen características que se apartan de la aleatoriedad total de las redes de Erdős-Rényi, pero también de la regularidad de otras redes como un anillo con K (par) vecinos (a la que llamamos *nearest-neighbors*, o NN). Como vimos en la sección anterior, las redes de Erdős-Rényi se caracterizan por tener un coeficiente de clustering tan bajo como su densidad de enlaces y distancias geodésicas medias bajas. En el otro extremo una red regular, como por ejemplo una configuración de vecinos cercanos (NN) en forma de anillo con K vecinos, tiene una distancia geodésica media mucho más alto que el de las redes ER, pero también puede tener un coeficiente de clustering alto si K es lo suficientemente alto. Sin embargo muchos sistemas, como los sistemas neuronales, tienen una estructura de red optimizada para conseguir un coeficiente de clustering alto pero una distancia geodésica media baja (Newman (2018), Watts and Strogatz (1998), Albert and Barabási (2002)). Este fenómeno, que está relacionado con la eficiencia de la red ante ciertos procesos y se encuentra a medio camino entre una estructura de red regular y una completamente aleatoria, se conoce como mundo pequeño.

Consideremos un anillo con K (par) vecinos, $K/2$ hacia cada lado. El coeficiente de clustering para esta topología está dado por (Newman (2003))

$$C = \frac{3K - 2}{4K - 1}, \quad (3.15)$$

por lo que para K suficientemente grande el coeficiente de clustering se asemeja a $C = 3/4$, que es un valor considerablemente alto en relación a redes ER. Además para esta configuración Barrat et al. calcula la distancia geodésica media en Barrat and Weigt (2000), obteniendo que

$$l = \frac{N(N + K + 2)}{2K(N - 1)}. \quad (3.16)$$

Por lo tanto la distancia geodésica media escala como N , y es entonces en general alta.

El modelo de Watts-Strogatz (WS) genera redes con efecto mundo pequeño partiendo de N nodos en una configuración NN con K vecinos (grado medio $\langle k \rangle = K$), y reconectando todos sus enlaces con probabilidad uniforme β . En la configuración inicial tenemos $NK/2$ enlaces presentes. Si un enlace (i, j) es seleccionado para reconectar éste desaparece, pero otro nuevo, digamos, (i, k)

aparecerá. Este nuevo enlace es elegido de la lista de enlaces que involucran al nodo i pero no estaban presentes en la red, de forma equiprobable.

Para que el modelo de Watts-Strogatz construya redes con el efecto mundo pequeño debemos encontrar, para cada tamaño de red N y número de vecinos K , el valor óptimo de probabilidad de reconexión β para que esto suceda. Si $\beta = 0$ tenemos una topología NN, mientras que si $\beta = 1$ tenemos una red completamente aleatoria (Erdős-Rényi). El efecto mundo pequeño se da cuando la distancia geodésica media es similar a la de una red ER, mientras que el coeficiente de clustering es similar al de una configuración NN. Watts y Strogatz, en [Watts and Strogatz \(1998\)](#), muestran que mediante este algoritmo el efecto pequeño mundo se puede conseguir. En este trabajo, además, nos interesa construir topologías de Watts-Strogatz con un coeficiente de clustering y distancia geodésica media que se asemejen a las de la estructura de red del sistema neuronal frontal y global de *C. elegans*, que exhiben el efecto mundo pequeño.

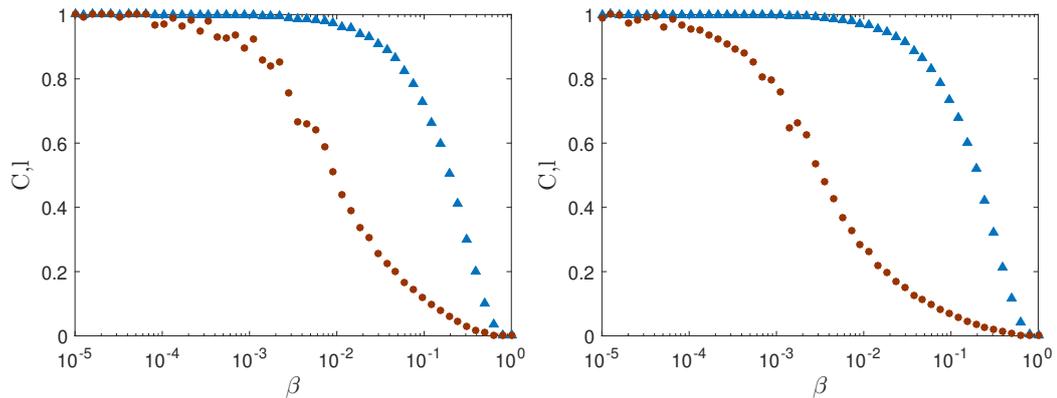


Figura 3.5: Distancia geodésica media y coeficiente de clustering, normalizados, como función de la probabilidad de reconexión β para redes de Watts-Strogatz. A la izquierda redes de $N = 131$ nodos con $K = 10$, y a la derecha redes de 277 nodos con $K = 14$. En ambos casos cada punto es un promedio en 100 realizaciones. Observamos en ambos casos el efecto mundo pequeño entre $\beta = 10^{-2}$ y $\beta = 10^{-1}$. Calculamos las distancias geodésicas medias mediante el algoritmo de Seidel, propuesto en [Lenhart et al. \(1988\)](#).

Exploramos el desempeño del algoritmo de Watts-Strogatz para redes de $N = 131$ y $N = 277$, que son los dos tamaños de red utilizados en este trabajo. En la figura 3.5 mostramos el coeficiente de clustering y la distancia geodésica media para redes de Watts-Strogatz con $N = 131$ nodos y $K = 10$, y para redes WS de $N = 277$ y $K = 14$. Escogimos los valores de $K = 10$ y $K = 14$ para obtener redes con la misma densidad de enlaces de las redes frontal y global

respectivamente del sistema neuronal de *C. elegans*. En ambos casos podemos observar que existe un rango de valores de β en la que la distancia geodésica media es relativamente pequeña, mientras que el coeficiente de clustering se mantiene en valores altos. En esta región es donde el efecto mundo pequeño toma lugar. Esto confirma que el modelo de Watts-Strogatz consigue reproducir el efecto mundo pequeño en las condiciones topológicas en las que trabajamos.

Al día de hoy no tenemos expresiones analíticas para el coeficiente de clustering y la distancia geodésica media del modelo de Watts-Strogatz. Sin embargo, la figura 3.5 nos muestra que los valores de estos observables para redes WS se encuentran entre los valores para redes de Erdős-Rényi (Ecs. 3.13 y 3.14) y para redes regulares (Ecs. 3.15 y 3.16). Por lo tanto, si bien no tenemos valores exactos, podemos dar cotas para el coeficiente de clustering y la distancia geodésica media de una red Watts-Strogatz

$$\begin{cases} \frac{\langle k \rangle}{N} < C < \frac{3 \langle k \rangle - 2}{4 \langle k \rangle - 1} \\ \frac{\log(N) - \gamma}{\log(\langle k \rangle)} + \frac{1}{2} < l < \frac{N(N + \langle k \rangle + 2)}{2 \langle k \rangle (N - 1)} \end{cases}, \quad (3.17)$$

donde N es el número de nodos de la red, $\langle k \rangle$ el grado medio y γ la constante de Euler.

El modelo de Watts-Strogatz nos permite buscar redes que, además de tener un grado medio similar al de las redes neuronales de *C. elegans*, también muestren propiedades de mundo pequeño similares. Mediante las redes de Watts-Strogatz podemos entonces estudiar, comparando con redes de Erdős-Rényi, el efecto que tienen las propiedades de mundo pequeño en el comportamiento colectivo de redes neuronales y en la capacidad de inferir la estructura de red mediante la observación del comportamiento de las neuronas.

Un nuevo observable topológico: nivel de mundo pequeño

Una de las preguntas principales que abordamos en este trabajo es cómo las propiedades de mundo pequeño afectan a los procesos de inferencia en sistemas neuronales. Para ello nos interesa cuantificar qué tan mundo pequeño es una red compleja. Un observable topológico que permite dicha cuantificación es el cociente entre el coeficiente de clustering y la distancia geodésica media de una red. Más precisamente, se define

$$\sigma = \frac{C/C_{rand}}{l/l_{rand}}, \quad (3.18)$$

donde C_{rand} y l_{rand} representan el coeficiente de clustering y la distancia geodésica media de una red de Erdős-Rényi con el mismo número de nodos y densidad de enlaces que la red que estamos estudiando (Humphries and Gurney (2008), Telesford et al. (2011)). En otras palabras, σ es el cociente C/l relativo al de una red de Erdős-Rényi estadísticamente semejante, que tomamos como referencia de estructura sin propiedades de mundo pequeño.

Analicemos los valores que puede adoptar σ en algunos casos particulares. Para una red de Erdős-Rényi tenemos, evidentemente, $\sigma = 1$, aunque cabe aclarar que es posible obtener valores $\sigma < 1$. Si observamos la figura 3.5, que ilustra el efecto mundo pequeño, observamos que tenemos en el otro extremo una red regular que consiste en un anillo en el que cada nodo tiene K vecinos. En este caso la red tampoco tiene propiedades de mundo pequeño ya que las distancias geodésicas medias son altas. Calculemos el valor de σ en este caso para el límite termodinámico.

Las Ecs. 3.15 y 3.16 muestran el coeficiente de clustering y distancia geodésica media para una configuración de anillo, mientras que las Ecs. 3.13 y 3.14 muestran sus valores correspondientes para redes de Erdős-Rényi. Para tomar el límite termodinámico hacemos $N \rightarrow \infty$ pero manteniendo la densidad de enlaces ρ constante para poder comparar nuestros resultados con el caso de N finito. Es fácil ver que $\rho = \langle k \rangle / (N - 1)$ y, por lo tanto, para mantener ρ constante al tomar el límite termodinámico $\langle k \rangle$ debe escalar como $\langle k \rangle \sim N$. En consecuencia, si tomamos el límite termodinámico en la ecuación 3.14 tenemos que $l_{rand} \approx 1$. Por otro lado $C_{rand} = \rho$ (ecuación 3.13). Tenemos entonces:

$$\sigma_{anillo} = \frac{C/C_{rand}}{l/l_{rand}} = \frac{6}{4} \frac{K(K-2)}{\rho K - 1} \frac{(N-1)}{N(N+K+2)}. \quad (3.19)$$

Tomando ahora el límite termodinámico para σ , tenemos que

$$\sigma_{anillo}(\infty) = \frac{3}{2}. \quad (3.20)$$

Veremos luego que para redes que muestran efecto mundo pequeño los valores de σ son típicamente mayores a 2.

Capítulo 4

Métodos de inferencia de la conectividad

En este trabajo abordamos el problema de estudiar las características topológicas que afectan a los procesos de inferencia de redes neuronales con características similares al conectoma de *C. elegans*. En particular estudiamos el efecto de las propiedades de mundo pequeño y la distribución de grado sobre los procesos de inferencia basados en análisis bi-variado. Para ello realizamos un análisis de las propiedades topológicas de las redes neuronales de *C. elegans* y construimos redes con niveles similares de aleatoriedad (Erdős-Rényi), y redes con propiedades de mundo pequeño similares (Watts-Strogatz). Construimos nuestros sistemas neuronales implementando mapas de Izhikevich acoplados por pulsos y en dinámica de ráfagas sobre los ensembles de redes construídos y estudiamos sus dinámicas colectivas. Realizamos la inferencia de la topología cuantificando la semejanza entre la dinámica de distintos nodos y realizando un proceso de binarización. Cuantificamos la calidad del proceso de inferencia y analizamos las diferencias de este proceso en distintos sistemas neuronales a la luz de las diferencias en sus propiedades topológicas y dinámica colectiva.

Detallamos en este capítulo los métodos utilizados en este proceso de inferencia y posterior análisis. En la primera sección presentamos las propiedades topológicas de la red neuronal de *C. elegans* y los métodos utilizados para la construcción de redes similares. En la segunda sección describimos las condiciones dinámicas y numéricas de la simulación de los mapas de Izhikevich y discutimos el modelo de acoplamiento utilizado en este trabajo. Para estudiar la dinámica colectiva de nuestros sistemas neuronales definimos un paráme-

tro de orden discutido en esta sección. Finalmente, describimos el método de inferencia utilizado y discutimos formas de cuantificar su calidad.

4.1. Generación de topologías

Dado que estudiamos el efecto que las propiedades mundo pequeño y la heterogeneidad de grado tienen sobre la inferencia, los observables topológicos que son de interés son la distribución de grados, el camino geodésico medio y el coeficiente global de clustering. Para extraer estos observables de la matriz de adyacencia de la red neuronal de *C. elegans* y compararlos con los correspondientes valores en topologías construidas mediante modelos de redes aleatorias necesitamos introducir algunas hipótesis. Una vez obtenidos los observables topológicos de interés para *C. elegans*, es preciso diseñar estrategias para construir redes de Erdős-Rényi y Watts-Strogatz que tengan propiedades similares a la estructura neuronal del nematodo.

4.1.1. Análisis de las redes de *C. elegans*

Consideramos la matriz de adyacencia de las redes neuronales frontal y global de *C. elegans* brindadas por [Kötter \(2004\)](#), [Kaiser and Hilgetag \(2006\)](#) y [Varier and Kaiser \(2011\)](#). La red neuronal frontal de *C. elegans* contiene 131 neuronas y la global 277, según lo reportado por los autores. De todas formas advertimos al lector de que existen otras versiones del conectoma de *C. elegans*. Algunos autores reportan una red neuronal frontal de 130 neuronas, y para la red global existen versiones de 278 y 280 neuronas. La diferencia principal entre ellas yace en el criterio escogido para despreciar neuronas débilmente conectadas. Sin embargo, las propiedades topológicas generales no varían por estas pequeñas diferencias. Escogemos la versión citada anteriormente debido a que los autores han publicado la base de datos para acceso público, lo que facilita la reproducibilidad de nuestros resultados.

Las redes neuronales global y frontal de *C. elegans* son, de hecho, direccionadas, esto es, algunos enlaces representan interacciones direccionadas (i.e. una neurona afecta a la otra pero no recíprocamente). Si bien podríamos trabajar con redes direccionadas para el caso de *C. elegans*, nuestras preguntas guía aún no tienen respuesta para el caso de redes no-direccionadas, y además algunos de los observables topológicos que son de interés en este trabajo están

bien definidos solo en este contexto. Por otro lado, si quisiéramos trabajar con redes direccionadas, al construir redes aleatorias que posean propiedades similares a la estructura neuronal de *C. elegans* deberíamos incluir asimismo un factor de direccionalidad aleatoria. Esta tarea requeriría de un estudio delicado de cuáles son las propiedades de la direccionalidad nos interesaría conservar, lo que se alejaría del objetivo de este trabajo. Por esta razón tomamos la hipótesis de que las redes son no direccionadas. Es decir, asumimos que todos los enlaces de la matriz de adyacencia de las redes neuronales frontal y global de *C. elegans* son no-direccionados.

Por otro lado, tanto en la red neuronal frontal como global de *C. elegans* los enlaces tienen peso. Es decir, algunos implican una interacción más intensa que otros. Esto da cuenta de algunas variables como el tipo de enlace (eléctrico o químico), o la distribución espacial de las neuronas. A la hora de considerar esta propiedad nos enfrentamos a un problema similar al de la direccionalidad de las redes. Si bien podríamos considerar los pesos para trabajar con la estructura neuronal de *C. elegans*, esto llevaría a que, a la hora de generar redes aleatorias con propiedades similares, deberíamos introducir variables nuevas que den cuenta de la distribución de pesos. Esta tarea resulta bastante engorrosa y se aleja de nuestros intereses, por lo que hacemos la hipótesis de que todos los enlaces son no-pesados. Tanto esta hipótesis como la de no-direccionalidad de los enlaces son muy frecuentes en los estudios de la topología de *C. elegans* (Ren et al. (2010), Crofts and Higham (2011)). En la figura 4.1 podemos visualizar las matrices de adyacencia de las redes neuronales frontal y global de *C. elegans* bajo las hipótesis anteriormente mencionadas.

La Tabla 4.1 muestra los observables principales de las redes neuronales frontal ($N = 131$) y global ($N = 277$) de *C. elegans* una vez hechas las hipótesis de no-direccionalidad y enlaces sin peso. La distancia geodésica media fue calculada utilizando el algoritmo *Breadth First Search* (Beamer et al. (2013)), mientras que el coeficiente global de clustering fue obtenido directamente de la matriz de adyacencia mediante la ecuación 3.7. Podemos observar que la red neuronal global es más densa que la frontal y tiene un coeficiente de clustering mayor, si bien la distancia geodésica media es marginalmente mayor. Esto implica que la red neuronal global de *C. elegans* bajo nuestras hipótesis presenta un mayor nivel de mundo pequeño que la frontal. En particular los niveles de mundo pequeño σ , definidos por la ecuación 3.18, son para *C. elegans*:

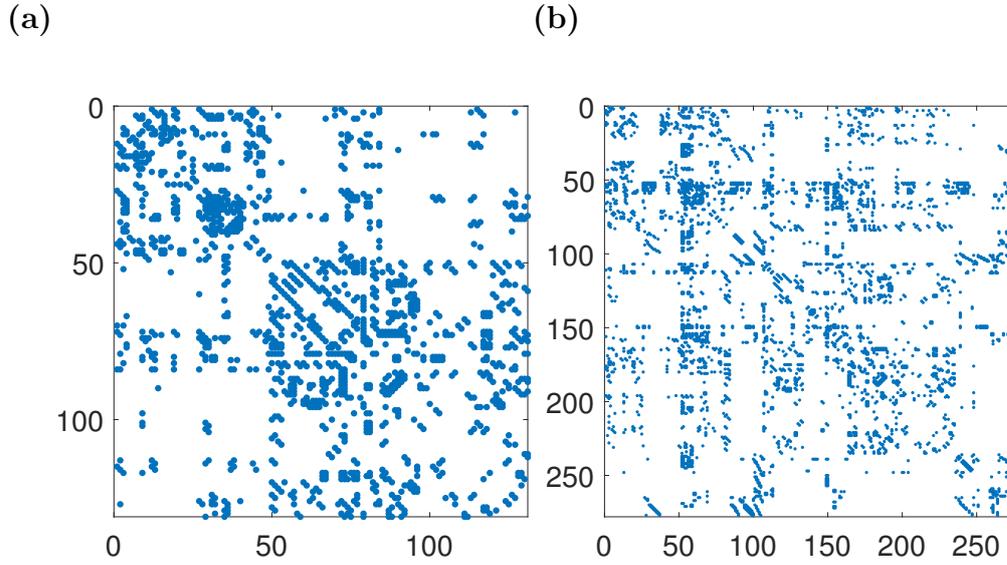


Figura 4.1: Matrices de adyacencia de *C. elegans* con la hipótesis de peso uniforme y no-direccionalidad. En (a) la matriz de adyacencia de la red neuronal frontal de $N = 131$ nodos. En (b) la matriz de adyacencia de la red neuronal global. La simetría de la representación revela el carácter no-direccional de las redes representadas.

$$\begin{cases} \sigma_{frontal} = 2.80 \\ \sigma_{global} = 5.08. \end{cases} \quad (4.1)$$

De hecho, la red neuronal global de *C. elegans* es citada ampliamente como un ejemplo de red con efecto mundo pequeño, incluyendo el artículo original en el que Watts y Strogatz presentan su modelo (Watts and Strogatz (1998), Albert and Barabási (2002), Newman (2003)). Veremos, sin embargo, que existen diferencias importantes entre la estructura neuronal de *C. elegans* y una red de Watts-Strogatz con el mismo nivel de mundo pequeño, y este aspecto es clave para comprender parte de los resultados de este trabajo.

Otro aspecto que nos interesa estudiar de las estructuras neuronales de *C. elegans* es la heterogeneidad en el grado. Podemos ver esto cualitativamente mediante las distribuciones de grado de las redes neuronales frontal y global de *C. elegans*, como mostramos en la figura 4.2. En principio observamos que ambas distribuciones de grado poseen colas largas, siendo la de la red neuronal global un poco más larga, ya que existen nodos con cerca del 30 % de los enlaces posibles, mientras que en la frontal los nodos con mayor grado tienen cerca del 20 %. Por otro lado, la heterogeneidad del grado parece ser mayor en la red

Tabla 4.1: Observables topológicos principales para las redes neuronales frontal ($N = 131$) y global ($N = 277$) de *C. elegans*, y para los ensembles de redes de Erdős-Rényi y Watts-Strogatz.

$N = 131$	$\overline{\langle k \rangle}$	$\sigma_{\langle k \rangle}$	\bar{l}	σ_l	\bar{C}	σ_C
<i>C. elegans</i>	10.4885	—	2.5234	—	0.2452	—
Erdős-Rényi	10.4147	0.3489	2.3231	0.0262	0.0816	0.0065
Watts-Strogatz	10.0000	0.0000	2.4836	0.0141	0.2386	0.0148
$N = 277$	$\overline{\langle k \rangle}$	$\sigma_{\langle k \rangle}$	\bar{l}	σ_l	\bar{C}	σ_C
<i>C. elegans</i>	13.8484	—	2.6389	—	0.2779	—
Erdős-Rényi	13.8282	0.3376	2.4281	0.0172	0.0499	0.0024
Watts-Strogatz	14.0000	0.0000	2.5958	0.0100	0.2830	0.0101

neuronal frontal ya que, como podemos observar en la figura 4.2, en la red neuronal global existe un mayor porcentaje de nodos con un grado cercano a su moda.

4.1.2. Generación de redes de Erdős-Rényi

Utilizamos el modelo de Erdős-Rényi para construir redes que tengan la misma densidad de enlaces que las redes neuronales frontal y global de *C. elegans*. Para ello debemos encontrar un valor óptimo de la probabilidad de presencia de los enlaces que, según los cálculos para el modelo de Erdős-Rényi (Ecs. 3.11), nos de un grado medio similar al de las redes de *C. elegans*. Esto se consigue sencillamente tomando los grados medios obtenidos para las redes neuronales de *C. elegans* (Tabla 4.1) e imponiéndolos en la ecuación 3.11. Tenemos entonces que

$$p = \frac{\langle k \rangle}{N - 1}, \quad (4.2)$$

donde $\langle k \rangle = 10.4885$ o 13.8484 y $N = 131$ o 277 dependiendo de si queremos la densidad de enlaces similar a la red neuronal frontal o global de *C. elegans* respectivamente. Esto nos arroja $p = 0.0801$ para $N = 131$ nodos, y $p = 0.0500$ para $N = 277$ nodos. Para estos casos la transición de percolación (ver figura 3.4) se da en el entorno de $p = 0.0076$ y $p = 0.0036$ para $N = 131$ y $N = 277$ nodos respectivamente. Nuestros valores de p , por lo tanto, están un orden de magnitud por encima de los valores críticos. De todas formas, al construir redes Erdős-Rényi, nuestros algoritmos chequean que se hayan generado redes

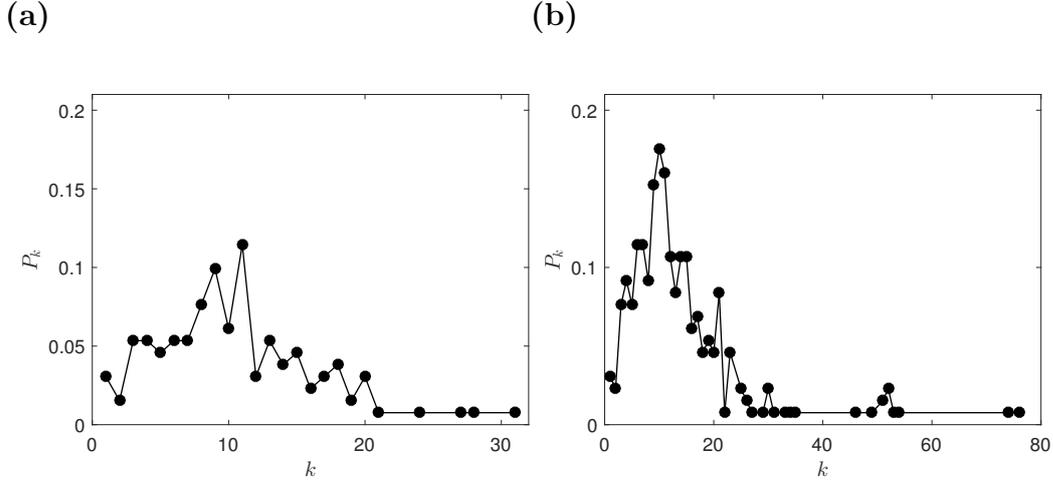


Figura 4.2: Distribución de grados para las estructuras neuronales de *C. elegans*. En (a) distribución de grados de la red neuronal frontal de $N = 131$ nodos, y en (b) de la red global de $N = 277$ nodos. Podemos apreciar que ambas distribuciones de grado poseen colas largas (i.e. nodos con un número de enlaces alto).

conectadas. Por otro lado, estos valores de p nos indican que los coeficientes de clustering serán bajos (ver ecuación 3.13).

Utilizando los valores óptimos de p construimos dos ensembles, cada uno de 20 matrices de adyacencia, con $N = 131$ y $N = 277$ nodos respectivamente. La Tabla 4.1 muestra los valores de los observables que nos interesa estudiar para los ensembles de redes Erdős-Rényi construidos. En la tabla mostramos los valores de grado medio, coeficiente de clustering y distancia geodésica media promediados en los ensembles, así como sus desviaciones estándar en los mismos. Podemos observar que en ambos ensembles los grados medios (y equivalentemente las densidades de enlaces) coinciden los de las redes neuronales frontal y global de *C. elegans*, teniendo en cuenta la variabilidad del grado medio de los ensembles. Podemos reducir considerablemente esta variabilidad iterando el proceso de construcción de matrices de adyacencia hasta que todas posean un grado (casi) arbitrariamente cercano al de sus correspondientes topologías de *C. elegans*. Sin embargo, escogemos mantener la variabilidad del grado medio (y por ende en la densidad de enlaces) en el ensemble para también estudiar la robustez de nuestros resultados.

Volvamos a la Tabla 4.1, allí podemos observar que la distancia geodésica media es un poco más baja en nuestros ensembles de Erdős-Rényi que en *C. elegans*, un 8% en ambos casos. Estos valores coinciden con la expresión

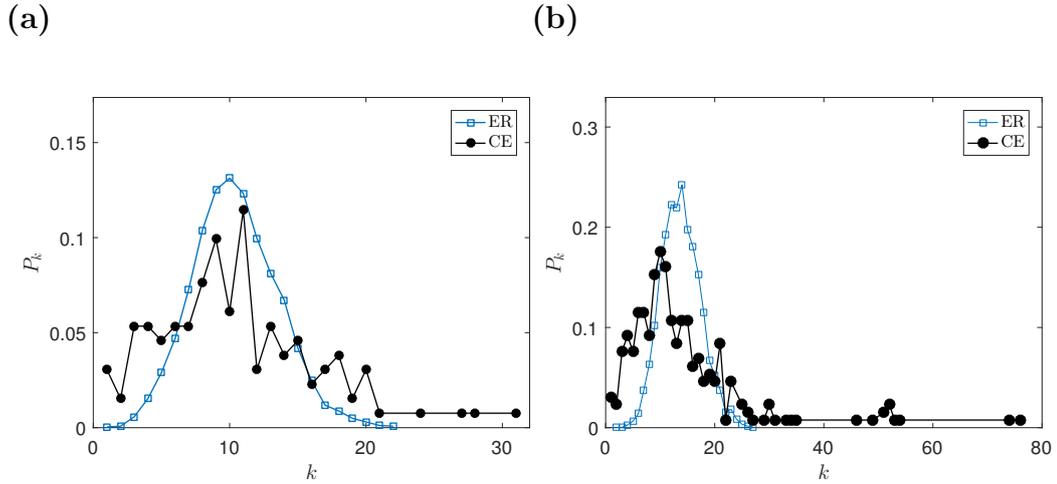


Figura 4.3: Distribución de grados para los ensembles de redes Erdős-Rényi. En (a) ensemble de $N = 131$ nodos y en (b) de $N = 277$. Cada punto está promediado a lo largo del ensemble. Superponemos en negro las correspondientes distribuciones de grado de las redes neuronales de *C. elegans*.

analítica del camino geodésico medio para el modelo de Erdős-Rényi, ecuación 3.14. Además, los coeficientes de clustering de los ensembles de Erdős-Rényi son considerablemente más bajos que en las redes neuronales de *C. elegans*, como esperábamos en vista de su expresión en el límite termodinámico (ecuación 3.13). Esto se debe a que las redes de Erdős-Rényi, a diferencia de la estructura neuronal de *C. elegans*, no muestra propiedades de mundo pequeño (por definición $\sigma = 1$). Por lo tanto, los ensembles de Erdős-Rényi conservan la densidad de enlaces de las redes de *C. elegans*, pero difieren en otros observables.

La figura 4.3 muestra, en azul, las distribuciones de grados promediada a lo largo de los ensembles de redes de Erdős-Rényi. Si las comparamos con las distribuciones de grado de las redes neuronales de *C. elegans* (puntos negros en la Fig 4.3, podemos observar que las redes de *C. elegans* poseen colas más largas que las ER. Este comportamiento es esperable teniendo en cuenta el resultado asintótico de la distribución de grados de redes de Erdős-Rényi (ecuación 3.12).

4.1.3. Generación de redes de Watts-Strogatz

El modelo de Watts-Strogatz nos permite construir redes con propiedades de mundo pequeño, que buscamos que sean similares a las de las redes de *C. elegans*. En particular buscamos que tanto los coeficientes de clustering como las distancias geodésicas medias sean similares. Además, buscamos que las

densidades de enlaces no difieran mucho de los valores de *C. elegans* y los ensembles de redes Erdős-Rényi. Como en el modelo de Watts-Strogatz partimos de un anillo regular en el que todos los nodos poseen K vecinos, entonces el grado medio de todas estas redes será K . Por lo tanto, para acercarnos a los grados medios mostrados en la Tabla 4.1, escogemos $K = 10$ y $K = 14$ para los ensembles de $N = 131$ y $N = 277$ nodos respectivamente. El otro parámetro a ajustar en el modelo de Watts-Strogatz es la probabilidad de reconexión β .

Para encontrar el valor óptimo de la probabilidad de reconexión β para que nuestro algoritmo genere topologías con propiedades de mundo pequeño similares a las redes frontal y global de *C. elegans*, seguimos la siguiente estrategia. Fijamos los valores de K como mencionamos anteriormente. Luego realizamos un barrido en el parámetro β . Para cada probabilidad de reconexión β generamos 20 matrices de adyacencia mediante el modelo de Watts-Strogatz con estos parámetros, calculamos las distancias geodésicas medias y los coeficientes de clustering, y promediamos estos valores a lo largo de las 20 matrices de adyacencia. Podemos, entonces, asignar a cada probabilidad de reconexión β un punto en el espacio $[C, l]$. De esta forma, escogemos el valor de β que minimice la distancia euclídea en el espacio $[C, l]$ al punto correspondiente a los valores de C y l para las redes neuronales de *C. elegans*. Mediante esta metodología obtenemos $\beta = 0.33$ para las redes de $N = 131$ nodos y $\beta = 0.28$ para las de $N = 277$.

Construimos un ensemble de redes Watts-Strogatz de $N = 131$ nodos y otro de $N = 277$ nodos, con los parámetros del modelo obtenidos anteriormente. Todas las redes en un ensemble tienen el mismo grado medio ($\langle k \rangle = 10(14)$ para redes de $N = 131(277)$). La Tabla 4.1 muestra el coeficiente de clustering promediado en el ensemble y su desviación estándar. Podemos ver que tanto para $N = 131$ como para $N = 277$ los coeficientes de clustering coinciden con los de las redes de *C. elegans* teniendo en cuenta la variabilidad. Lo mismo sucede con las distancias geodésicas medias. Los niveles de mundo pequeño para nuestras redes de Watts-Strogatz son, por lo tanto:

$$\begin{cases} \sigma_{131} = 2.78 \\ \sigma_{277} = 5.26, \end{cases} \quad (4.3)$$

similares a los correspondientes valores para las estructuras de *C. elegans* (ecuación 4.1). Las otras propiedades topológicas de interés son aquellas relacionadas

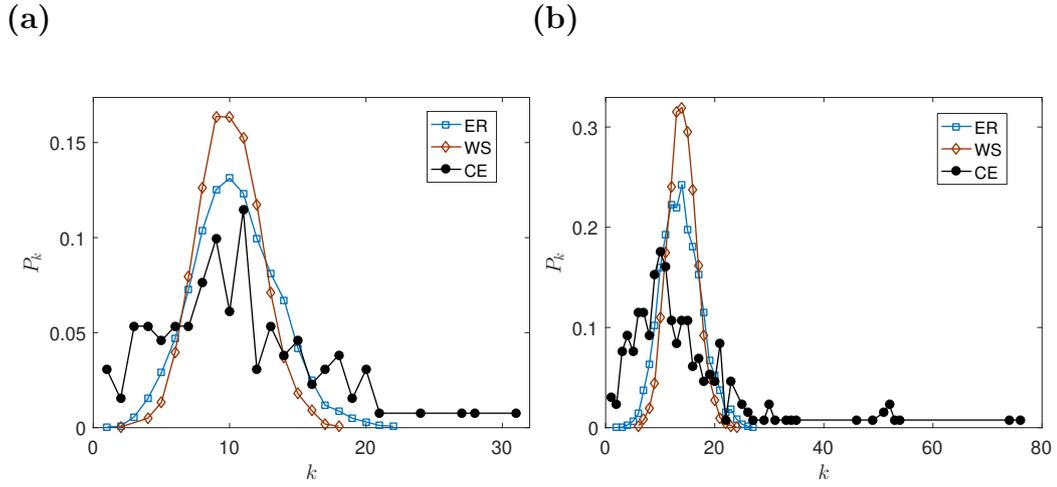


Figura 4.4: Distribución de grados para los ensembles de redes Watts-Strogatz. En (a) ensembles de redes de $N = 131$ nodos y en (b) de $N = 277$. Cada punto está promediado a lo largo del ensemble. Superponemos en negro las correspondientes distribuciones de grado de las redes neuronales de C. elegans y en azul las de los ensembles de topologías de Erdős-Rényi.

con la distribución de grados.

En la figura 4.4 podemos observar, en marrón, las distribuciones de grados promediadas a lo largo de nuestros ensembles de redes de Watts-Strogatz de $N = 131$ y $N = 277$ nodos. Si comparamos estas distribuciones de grados con las correspondientes en las redes neuronales de C. elegans podemos observar dos diferencias fundamentales. Una es la ausencia en las redes de Watts-Strogatz de la cola larga observada en las topologías de C. elegans, y la otra es que en las redes de WS el peso de la media es mayor (i.e., hay un porcentaje mayor de nodos que tienen el mismo grado que la media). Esto ubica a las redes de Watts-Strogatz más cerca de la regularidad en relación a las de C. elegans. Por otro lado, si comparamos las distribución de grados de las redes de Watts-Strogatz con las de las redes Erdős-Rényi observamos que el segundo momento de la distribución de grados de las Erdős-Rényi es mayor que el de las Watts-Strogatz. Esto le da a las redes de Erdős-Rényi una mayor heterogeneidad en el grado respecto a las Watts-Strogatz. Podemos decir entonces que nuestras redes Watts-Strogatz están más cerca de la regularidad que las Erdős-Rényi, lo que es esperable si tenemos en cuenta el proceso de construcción de las redes de Watts-Strogatz.

4.1.4. Controlando las propiedades de mundo pequeño

Las redes de Erdős-Rényi nos permiten estudiar inferencia en topologías que comparten la misma densidad de enlaces con las de los sistemas neuronales de *C. elegans* pero no sus propiedades de mundo pequeño, mientras que mediante las Watts-Strogatz estudiamos redes con las mismas propiedades de mundo pequeño que *C. elegans* pero no su nivel de heterogeneidad en el grado. Asimismo, nos interesa estudiar el efecto de las propiedades de mundo pequeño sobre los procesos de inferencia. Para ello debemos ser capaces de alterar las propiedades de mundo pequeño de nuestras redes, manteniendo la distribución de grados constante. Podemos lograr esto mediante un mecanismo sencillo planteado por Maslov en Maslov and Sneppen (2004).

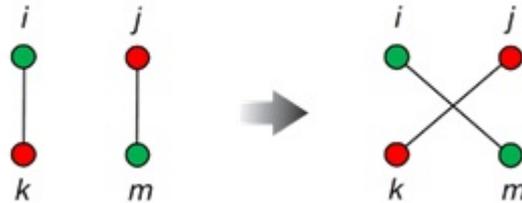


Figura 4.5: Esquemática de un paso del algoritmo de Maslov para realizar reconexiones manteniendo el grado de cada nodo invariante. Inicialmente los nodos i y j están conectados, así como los nodos j y m . Luego de un paso los enlaces iniciales desaparecen y aparecen dos nuevos: el que conecta i con m y el que enlaza k con j .

La figura 4.5 muestra el principio de acción de este algoritmo. Simplemente consiste en tomar aleatoriamente dos pares de nodos conectados, todos con la misma probabilidad, por ejemplo i, j, k y m en la figura, eliminar las conexiones existentes entre cada par $((i, j)$ y (k, m) en la figura), y conectar cruzados los nodos, haciendo aparecer los enlaces (i, m) . y (j, k) en el ejemplo de la figura 4.5. Existe la posibilidad de que al tomar dos pares e intentar la reconexión, el enlace nuevo (por ejemplo el (i, m) en la figura 4.5) ya exista. Para mantener el grado de cada nodo debemos evitar esto, por lo tanto cada vez que el enlace nuevo a definir ya existe rechazamos esta combinación de pares de nodos y tomamos una nueva. Otra situación que nos interesa evitar es que en un paso del algoritmo de Maslov la red quede desconectada, por lo tanto en cada paso chequeamos que el grafo esté conectado mediante el algoritmo de Seidel (Beamer et al. (2013)), y si el grafo se desconecta rechazamos este paso.

Mediante el algoritmo de Maslov podemos construir redes que tienen la

misma distribución de grados pero distintos niveles de mundo pequeño. Para esto tomamos una de las redes iniciales del ensemble de Watts-Strogatz, que tiene propiedades de mundo pequeño, y le aplicamos el algoritmo de Maslov. Observamos que, a medida que realizamos pasos de reconexión, el coeficiente de clustering se va reduciendo más rápidamente que la distancia geodésica media y, por lo tanto, las redes resultantes se van alejando cada vez más de tener propiedades de mundo pequeño. Este fenómeno se ve reflejado en un decrecimiento del nivel de mundo pequeño σ , definido por la ecuación 3.18.

Utilizamos la biyección existente entre el número de pasos del proceso de reconexión y el nivel de mundo pequeño σ de la siguiente forma. Tomamos redes de los ensembles de topologías WS como estados iniciales y realizamos sobre ellas un número fijo de pasos de reconexión de Maslov, obteniendo ensembles con distintos niveles de mundo pequeño variando el número de pasos. De esta forma, partimos de 10 redes del ensemble de topologías de Watts-Strogatz de $N = 131$ nodos y, aplicando el algoritmo de rewiring de Maslov construimos seis nuevos ensembles de 10 topologías, que se corresponden con 25, 50, 100, 150, 200 y 250 pasos de Maslov. De la misma forma, partiendo de 10 topologías de nuestro ensemble de redes de Watts-Strogatz de $N = 277$ nodos, construimos seis ensembles de 10 redes cada uno que se corresponden con 100, 200, 400, 600, 800 y 1000 pasos de Maslov.

La figura 4.6 muestra el coeficiente de clustering C , distancia geodésica media l y el nivel de mundo pequeño σ en nuestros distintos ensembles construidos a partir de redes Watts-Strogatz. Podemos observar cómo, a medida que aumentamos el número de pasos de reconexión del algoritmo de Maslov, el coeficiente de clustering desciende monótonamente al igual que la distancia geodésica media. Sin embargo, el coeficiente de clustering tiene una mayor variación porcentual, mientras que la de la distancia geodésica media es mucho menor en relación a la antes mencionada. Como consecuencia el nivel de mundo pequeño también disminuye monótonamente, como muestra la figura 4.6.

Si partimos de redes de Erdős-Rényi nos interesa elevar el nivel de mundo pequeño, a diferencia de cuando partimos de redes de Watts-Strogatz. Para lograr esto podemos utilizar el algoritmo de reconexión de Maslov pero con una configuración diferente. Construimos un algoritmo de tipo Monte-Carlo partiendo de una red de Erdős-Rényi que consiste en realizar un paso de reconexión, calcular el nuevo nivel de mundo pequeño σ , y aceptar el paso solo

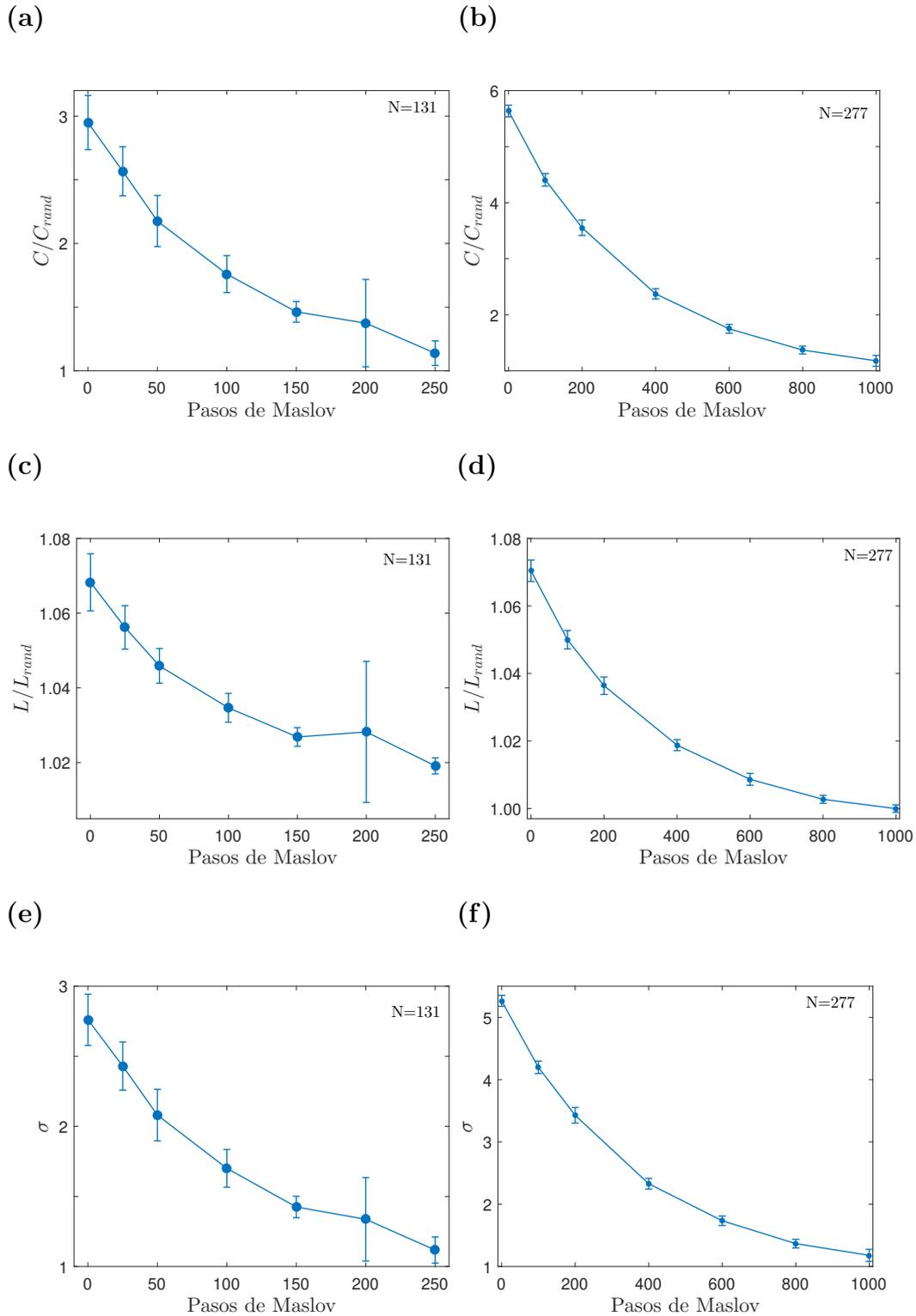


Figura 4.6: Coeficiente de clustering, distancia geodésica media y nivel de mundo pequeño como función del número de pasos del algoritmo de Maslov. Partimos de nuestras redes de Watts-Strogatz de $N = 131$ -(a), (c) y (d)-, y de $N = 277$ -(b), (d) y (e)- nodos. Cada punto representa un promedio en las 10 realizaciones de cada ensemble, y las barras indican la desviación estándar correspondiente.

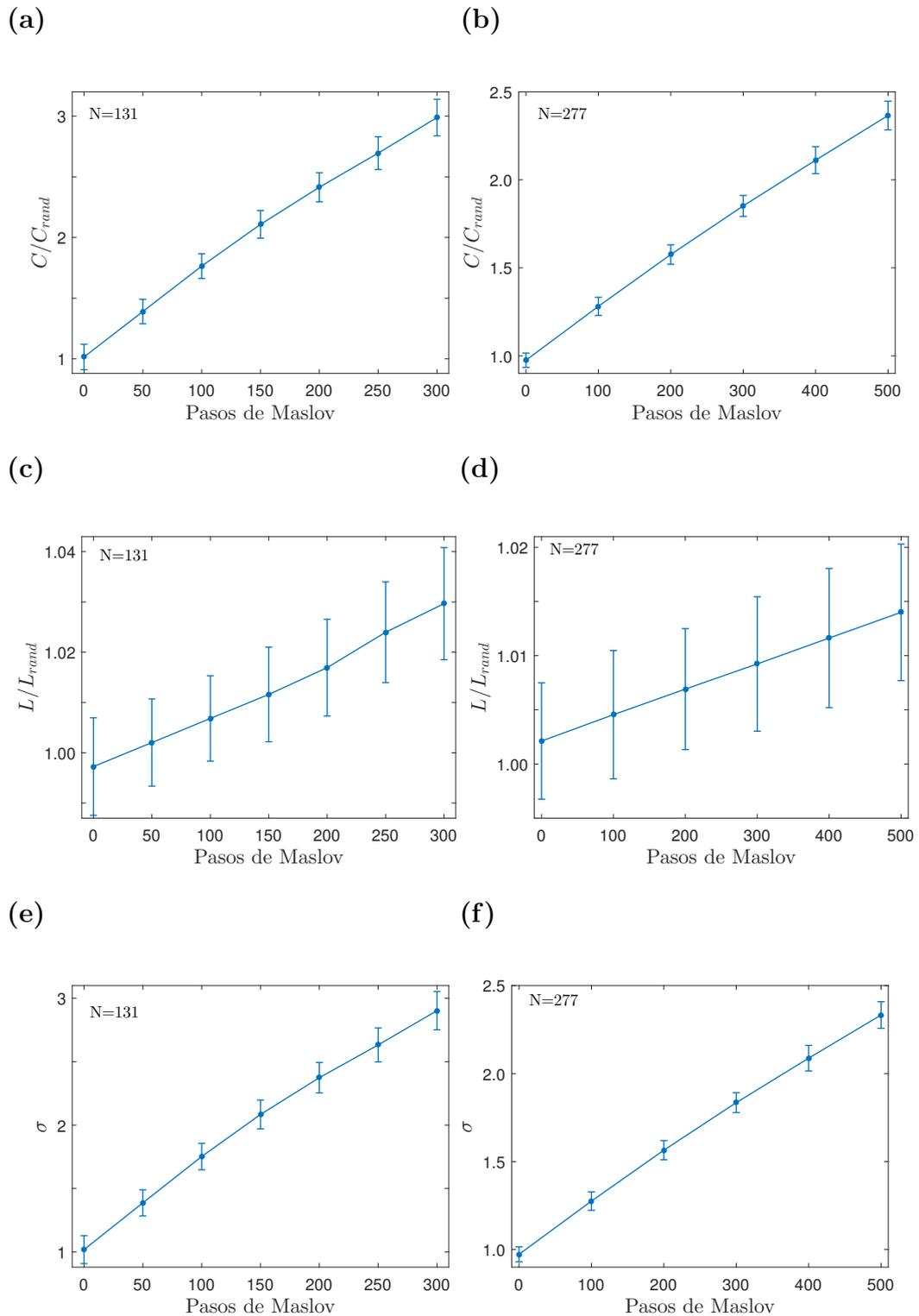


Figura 4.7: Coeficiente de clustering, distancia geodésica media y nivel de mundo pequeño como función del número de pasos del algoritmo de Maslov. Partimos de nuestras redes de Erdős-Rényi de $N = 131$ -(a), (c) y (d)-, y de $N = 277$ -(b), (d) y (e)- nodos. Cada punto representa un promedio en las 10 realizaciones de cada ensemble, y las barras indican la desviación estándar correspondiente.

si el nuevo σ es mayor al previo. Podemos aprovechar el hecho de que típicamente el coeficiente de clustering varía mucho más rápidamente que el camino geodésico medio para disminuir tiempo de cálculo, ya que calcular σ implica computar ambos observables, pero el cálculo de C es mucho menos costoso computacionalmente que el de l . Por lo tanto nuestro algoritmo maximiza el coeficiente de clustering, y esto se traduce en una maximización del nivel de mundo pequeño.

De esta forma construimos, a partir de 10 topologías de ER de $N = 131$ nodos, seis ensembles de 10 topologías, que se corresponden con 50, 100, 150, 200, 250 y 300 pasos de Maslov. Además, partiendo de 10 redes de nuestro ensemble de Erdős-Rényi de $N = 277$ nodos construimos cinco ensembles de 10 topologías cada uno, correspondiente a 100, 200, 300, 400 y 500 pasos de Maslov. En todos los casos escogemos el número de pasos de Maslov de forma que los valores de σ resultantes abarquen el rango comprendido entre los niveles de mundo pequeño de redes de Erdős-Rényi y Watts-Strogatz de nuestros ensembles originales.

La figura 4.7 muestra el coeficiente de clustering C , distancia geodésica media l y el nivel de mundo pequeño σ en nuestros distintos ensembles contruidos a partir de redes Erdős-Rényi. En este caso vemos que a medida que aumentamos el número de pasos de reconexión del algoritmo el coeficiente de clustering crece monótonamente como era esperable, de la misma forma que la distancia geodésica media. Al igual que en los ensembles contruidos a partir de redes de Watts-Strogatz, el coeficiente de clustering tiene una mayor variación porcentual que la distancia geodésica media, y esto hace que el nivel de mundo pequeño aumente monótonamente, como muestra la figura 4.6. Tenemos, por lo tanto, ensembles de redes con distintos valores de σ pero que poseen la misma distribución de grados.

4.2. Condiciones dinámicas y numéricas

Para construir nuestros sistemas neuronales montamos, sobre las topologías planteadas en la sección anterior, mapas de Izhikevich en régimen de ráfagas (ver capítulo 2). Para ello debemos plantear un modelo de acoplamiento, que determina cómo se afectan entre sí las neuronas que están enlazadas. Discutimos aquí las condiciones dinámicas y el acoplamiento escogido. Buscamos, además, caracterizar la dinámica colectiva de los sistemas, indicando por ejem-

plo el nivel de sincronización del sistema. La dinámica colectiva puede estar caracterizada por la trayectoria del sistema en el espacio N -dimensional de los potenciales de membrana, o bien puede ser suficiente con conocer la trayectoria del sistema en el espacio de las series de intervalos temporales (número de iteraciones) entre dos disparos consecutivos de una neurona, conocida como serie de *intervalos inter-disparo*. Discutimos en esta sección nuestro parámetro de orden y las intervalos inter-disparo.

4.2.1. Dinámica individual y acoplada

Los mapas de Izhikevich permiten reproducir todas las dinámicas observadas en neuronas individuales reales. Sin embargo, debido a que existe un enorme espectro de dinámicas posibles y resulta inabarcable tratar con todas (ver figura 2.3), escogemos centrarnos en una y planteamos extender este estudio para otras dinámicas como objeto de trabajos futuros. Escogemos la dinámica de ráfagas porque, por un lado, ha sido extensamente observada en distintos sistemas neuronales reales ([Hablitz and Johnston \(1981\)](#), [Hayashi and Ishizuka \(1992\)](#), [Llinás and Steriade \(2006\)](#)) y, por otro, este régimen individual lleva a diversos regímenes colectivos distintos, lo que hace a nuestros resultados un tanto más robustos respecto de otras posibles dinámicas individuales como el régimen de espigas (ver Resultados).

Los estudios experimentales sobre el sistema neuronal de *C. elegans* muestran que mayormente se encuentra constituido por neuronas quiescentes, muchas de ellas excitables ([Kaiser and Hilgetag \(2006\)](#), [Kötter \(2004\)](#), [Ibarz et al. \(2011\)](#)). Sin embargo, modelar un sistema con este tipo de neuronas se hace extremadamente complicado ya que la actividad neuronal depende enormemente de los inputs externos, como por ejemplo la comunicación con células motoras u otros mecanismos sensoriales. La simulación de este tipo de inputs externos es un problema de investigación en sí mismo, y abordarlo nos alejaría bastante de nuestros objetivos, que no están relacionados con una simulación del sistema neuronal de *C. elegans* sino que tomamos su estructura como ejemplo de red neuronal de mundo pequeño. Dejamos, por lo tanto, planteado como problema a futuro el extender la validez de nuestros resultados a las dinámicas neuronales observadas experimentalmente en *C. elegans*.

En el modelo de Izhikevich, mostrado por las Ecs. 2.3 y 2.4, la dinámica de ráfagas se consigue seteando los parámetros del modelo en $a = 0.02$, $b = 0.25$,

$c = -58$, $d = 0$ e $I = 2$. La dinamica individual resulta dada, por lo tanto, por las ecuaciones

$$v_{n+1} = \begin{cases} \min(0.04v_n^2 + 6v_n + 142 - u_n, 30) & \text{si } v_n < 30 \\ -58 & \text{si } v_n \geq 30, \end{cases} \quad (4.4)$$

para el potencial de membrana (o variable rápida), y

$$u_{n+1} = \begin{cases} 0.02(0.25v_n - u_n) + u_n & \text{si } v_n < 30 \\ u_n & \text{si } v_n \geq 30, \end{cases} \quad (4.5)$$

para la variable de recuperación (o variable lenta).

A la hora de acoplar las neuronas nos encontramos con un gran número de posibilidades. Existen diversos modelos para los acoplamientos con diferentes niveles de abstracción (y, por lo tanto, de plausibilidad biofísica), tanto para acoplamientos eléctricos como químicos. En [Ibarz et al. \(2011\)](#) los autores revisan algunos de los modelos de acoplamiento más populares. Sin embargo, la adecuación de un modelo u otro para según qué situación sigue siendo objeto de discusión al día de hoy. En este trabajo escogemos implementar acoplamientos por pulsos. Izhikevich, en [Izhikevich \(1999a\)](#) y [Izhikevich \(1999b\)](#), muestra que mediante un cambio de coordenadas se puede transformar una gran variedad de modelos neuronales con acoplamientos biofísicamente plausibles en modelos con acoplamientos por pulsos. Izhikevich, de esta forma, argumenta que comprender el funcionamiento de sistemas neuronales acoplados mediante pulsos es crucial y sus resultados son en muchos casos extensibles a sistemas con acoplamientos más complejos desde un punto de vista biológico. Por lo tanto, considera a los acoplamiento mediante pulsos como modelos potencialmente realistas, a diferencia de otros autores centrales en el área como Hodgkin y Huxley. La ventaja de utilizar un acoplamiento mediante pulsos respecto de otros es que reduce significativamente el número de parámetros a emplear, como mostramos a continuación.

Consideremos una neurona de Izhikevich en régimen de ráfagas, descrita individualmente por las Ecs. [4.4](#) y [4.5](#), conectada con M vecinos. En un acoplamiento por pulsos cada vez que una neurona vecina dispara, el potencial de la neurona receptora (variable rápida v) aumenta instantáneamente en un valor constante ϵ/M . Si la neurona receptora se encuentra a un potencial de membrana mayor a $30 - \epsilon/M$, esta se irá a $v_i = 30$ y en el siguiente paso

disparará, provocando que su variable rápida salte a $v_i = -58$. Podemos observar que el acoplamiento depende de un parámetro de intensidad global ϵ pero está modulado por la conectividad M de la neurona receptora, de forma que el disparo de una neurona no tiene necesariamente el mismo efecto sobre todas sus neuronas vecinas. Esta característica de nuestro modelo de acoplamiento está incluida también en otros modelos (Ibarz et al. (2011)). Las ecuaciones de nuestro modelo acoplado quedan, por lo tanto, con la forma

$$\begin{cases} v_{i,n+1} = 0.04v_{i,n}^2 + 6v_{i,n} + 142 - u_{i,n} + \frac{\epsilon}{k_i} \sum_{j \neq i} A_{ij} \delta(v_{j,n} - 30) \\ u_{i,n+1} = 0.02(0.25v_{i,n} - u_{i,n}) + u_{i,n} \end{cases} \quad (4.6)$$

si $v_{i,n} < 30$, y

$$\begin{cases} v_{i,n+1} = -58 \\ u_{i,n+1} = u_{i,n} \end{cases} \quad (4.7)$$

si $v_{i,n} \geq 30$, donde k_i es el grado del nodo i -ésimo, A la matriz de adyacencia de la red y ϵ la intensidad global de acoplamiento.

Si bien la dinámica individual aislada de cada neurona es de ráfagas, la dinámica individual acoplada de las neuronas puede encontrarse en otro régimen si la intensidad de acoplamiento ϵ es lo suficientemente grande. En el capítulo 5 mostramos que la dinámica individual acoplada sufre una transición de un régimen de ráfagas a uno de espigas en cierto valor crítico de ϵ , y luego otra a dinámica quiescente. En nuestras simulaciones tomamos 7×10^4 iteraciones, y descartamos las primeras 2×10^4 para asegurarnos la eliminación de transitorios.

4.2.2. Intervalos inter-disparo y parámetros de orden

Para caracterizar la dinámica colectiva de sistemas neuronales usualmente se observa cómo se comportan los potenciales de la membrana, representados por la variable rápida v . Sin embargo, en los últimos años se ha estudiado cómo las redes neuronas, así como otros sistemas que emiten espigas, codifican gran parte de su comportamiento colectivo en una subsucesión de la serie temporal original, llamada serie de intervalos inter-disparo (*interspike intervals* en inglés, Aragonese et al. (2013), Aragonese et al. (2014)). La serie de intervalos inter-

disparo es la serie de intervalos temporales entre espigas consecutivas. En la figura 4.8 podemos ver un ejemplo de cómo se extrae la serie de intervalos inter-disparo de la serie temporal del potencial de membrana v . Yendo un paso más allá, en algunos casos es posible extraer información del comportamiento colectivo incluso a partir de la serie de intervalos temporales entre los comienzos de ráfagas consecutivos (Ibarz et al. (2011)).

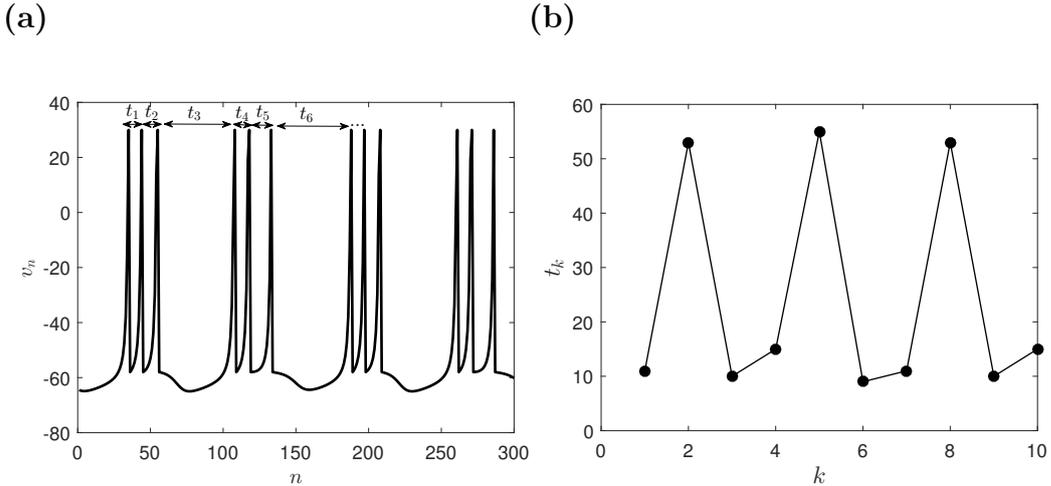


Figura 4.8: Ejemplo de potencial de membrana de una neurona aislada en régimen de ráfagas y su correspondiente serie de intervalos inter-disparo. Los parámetros de la simulación son los mismos que los planteados en las Ecs. 4.4 y 4.5.

Estudiamos el comportamiento colectivo de nuestros sistemas mediante un parámetro de orden. Si bien existen diversos parámetros posibles que revelan diferentes aspectos de la dinámica colectiva del sistema, ninguno de ellos puede describir el comportamiento colectivo por completo. De todas formas para este estudio no buscamos una descripción completa de la dinámica colectiva de nuestros sistemas neuronales. Por lo tanto, buscamos un parámetro de orden sencillo que permita identificar cambios macroscópicos en la dinámica colectiva, como ser un cambio de régimen síncrono a uno desordenado, o de régimen de ráfagas a espigas. Teniendo esto en cuenta definimos un parámetro de semejanza entre pares de neuronas R_{ij} como la diferencia cuadrática entre los potenciales de membrana, promediada en el tiempo. Esto es,

$$R_{ij} = \frac{1}{n} \sum_k (v_{i,k} - v_{j,k})^2, \quad (4.8)$$

donde $v_{i,k}$ y $v_{j,k}$ son la iteración k -ésima de la serie de potenciales de membrana

de las neuronas i y j respectivamente. Este parámetro será nulo si existe sincronización completa entre las neuronas i y j pero, por ejemplo, no será nulo en el caso de sincronización de fase.

A partir de la semejanza entre los potenciales de membrana de pares de neuronas, podemos definir un parámetro de orden R para el sistema neuronal como el promedio, a lo largo de todos los pares de nodos de la red, del parámetro de semejanza entre pares. Es decir,

$$R = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i>j} R_{ij}, \quad (4.9)$$

donde N es el número de nodos de la red. Este parámetro de orden es alto si el sistema es asíncrono, menor si existe sincronización de fase, y se anula cuando existe sincronización total. En el capítulo 5 mostramos que este parámetro de orden permite detectar cambios en la dinámica colectiva, y es posible relacionarlo con los procesos de inferencia. Es posible aplicar este parámetro de orden tanto a los potenciales de la membrana, definiendo R_{ij} como la semejanza entre las variables rápidas v_i y v_j , como a los intervalos inter-disparo (ISI), definiendo R_{ij} como la semejanza entre la serie de tiempos transcurridos entre disparo y disparo. Mostramos en Resultados que ambos parámetros de orden brindan la misma información sobre la dinámica colectiva del sistema, por lo que son equivalentes para nuestros propósitos.

4.3. Métodos de inferencia

Nuestro método de inferencia consiste en utilizar análisis bi-variado para medir la semejanza entre las series temporales (tanto potenciales de membrana completos como intervalos inter-disparo) de pares de nodos, tomar la hipótesis de que los nodos más semejantes son aquellos que comparten un enlace directo, y realizar una binarización en base a ello para obtener una red compleja inferida. Ilustramos, aquí, nuestra elección de cuantificador de la semejanza entre series temporales, y describimos nuestro proceso de binarización. Además, mostramos cómo utilizamos análisis de *receiver operating characteristic* para cuantificar la calidad de la inferencia, y comparar así la calidad en distintas situaciones.

4.3.1. Medidas de semejanza y binarización

A lo largo de los últimos años el problema de inferir la estructura de red subyacente de un sistema complejo mediante observaciones del comportamiento de sus componentes ha sido estudiado mediante una gran variedad de técnicas, si bien aún presenta desafíos a resolver. Más allá de sus aplicaciones directas, los estudios de inferencia tienen implicaciones que contribuyen a una mayor comprensión del funcionamiento de muchos sistemas complejos. Dependiendo del sistema particular a estudiar y lo que se quiera abordar, existen muchos enfoques posibles al problema de la inferencia. En este trabajo utilizamos análisis bi-variado para cuantificar la semejanza entre nodos e intentar inferir, a través de ella, la conectividad de la red. Las medidas de semejanza más utilizadas para inferir la conectividad son la correlación cruzada (CC) y la información mutua (MI).

Los sistemas complejos en los que es de interés estudiar problemas relacionados a la inferencia de conectividad son de origen muy variado. En muchos casos se utiliza una estructura de red como una abstracción planteada para modelar una interrelación funcional y/o información compartida entre sus componentes. En esta categoría tenemos dos ejemplos paradigmáticos en los que se ha utilizado tanto la correlación cruzada como la información mutua como estimadores de la semejanza para definir una estructura de red, las redes climáticas (Barreiro et al. (2011), Tsonis et al. (2006)) y las redes funcionales del cerebro (Eguiluz et al. (2005), Fox et al. (2005)). En estos casos la elección del estimador de la semejanza directamente define qué estamos describiendo mediante la estructura de red. Sin embargo, este no es el caso en sistemas en los que la estructura de red representa una conectividad física, como sucede en las redes neuronales.

Para el caso de sistemas complejos compuestos por unidades dinámicas que interactúan mediante una estructura de red, la inferencia mediante correlación cruzada o información mutua es efectiva en algunos casos (Tirabassi et al. (2015), Rubido and Masoller (2018)). En Rubido et al. (2014), los autores muestran que este mecanismo permite inferir sin errores la estructura de red en el siguiente caso. Consideremos el conjunto de todas las correlaciones cruzadas entre las series temporales de pares de nodos del sistema. Por ejemplo, si tenemos N nodos tendremos $N(N - 1)/2$ correlaciones cruzadas. Ordenemos los valores de estas correlaciones cruzadas de menor a mayor. Si observamos

que estas correlaciones ordenadas están separadas en dos grupos por un cambio abrupto, entonces el grupo de mayores correlaciones cruzadas son las que implican un enlace directo entre los nodos que involucran. Esto también se cumple si en vez de utilizar correlación cruzada utilizamos información mutua entre pares de nodos. Además, muestran que una condición necesaria para que ocurra esta división es que el sistema global muestre una coherencia parcial, o sea, que no sea ni completamente síncrono ni esté totalmente desordenado. En el capítulo 5 mostramos la insuficiencia de esta condición necesaria para nuestro caso.

Para redes neuronales existen metodologías más sofisticadas para inferir la estructura de red, por ejemplo involucrando la *mutual information rate* (Bianco-Martinez et al. (2016)) o análisis de causalidad como la entropía de transferencia Shu and Zhao (2013). En particular para el sistema neuronal de *C. elegans* recientemente se ha utilizado en inferencia una herramienta muy potente, la *causal mutual information* (CaMI), que no solo es capaz de detectar información compartida entre series temporales, sino que también puede distinguir si existe un flujo de información. En Borges et al. (2018), los autores se basan en una propiedad esencial de las redes neuronales: mientras que nodos que no están directamente enlazados pueden compartir un alto nivel de información, la ausencia del enlace directo previene la existencia de una relación causal entre los comportamientos de ambos potenciales de membrana. Mediante esta propiedad, y utilizando la CaMI, los autores logran inferir exitosamente la topología direccionada de *C. elegans*. Aquí, sin embargo, no estamos interesados en maximizar el éxito de los procesos de inferencia.

En este trabajo estudiamos cómo diferentes propiedades topológicas de las redes neuronales afectan a la relación entre información compartida y conectividad. Esta relación queda claramente reflejada realizando inferencias basadas en medidas de semejanza más directas como correlación cruzada o información mutua. Por otro lado, nuestro estudio cobra importancia en vista de que el análisis bi-variado se utiliza ampliamente en casos en los que la estructura de red modela una relación funcional y/o información compartida entre las componentes, por lo que es de gran relevancia estudiar las implicaciones de realizar este tipo de procesos de inferencia en casos en los que disponemos a priori de una estructura de red contra la que contrastar nuestros resultados.

Como cuantificador de la semejanza entre pares de nodos consideramos la correlación cruzada (CC) entre los potenciales de la membrana. Es decir,

$$CC_{ij} = \frac{\langle (v_i - \langle v_i \rangle)(v_j - \langle v_j \rangle) \rangle}{\sigma_{v_i} \sigma_{v_j}}, \quad (4.10)$$

donde v_i y v_j son los potenciales de membrana de las neuronas i y j respectivamente, σ_{v_i} y σ_{v_j} sus respectivas desviaciones estándar, y $\langle \rangle$ denota un promedio temporal. Si las neuronas i y j presentan sincronización total entonces será $CC_{ij} \approx 1$. Por el contrario si el par de neuronas no están sincronizadas la correlación cruzada será baja. Al mirar el sistema global tenemos que si el sistema tiene un nivel de sincronización alto todas las correlaciones son cercanas a 1, y por lo tanto no es posible identificar correlaciones altas con la existencia de un enlace entre los nodos involucrados. En el otro extremo sucede un fenómeno similar. Si el sistema es completamente incoherente todas las correlaciones cruzadas son cercanas a 0 y nuevamente no es posible identificar los nodos conectados.

En esta técnica, a partir de las correlaciones cruzadas se suele tomar un umbral variable $0 < \tau < 1$, de forma de considerar que la fracción τ de correlaciones cruzadas más altas se corresponda con enlaces directo. De esta forma se obtiene para cada valor de τ una topología inferida y se utiliza algún método para encontrar el valor óptimo del umbral para que la inferencia sea de mayor calidad. Sin embargo, como en este caso conocemos el número exacto de enlaces de la red real podemos hacer algunas simplificaciones, como mostramos en la siguiente sección.

4.3.2. Característica operativa del receptor

Al enfrentamos ante un proceso de clasificación de cierta población en dos grupos, el análisis de la curva de *característica operativa del receptor* (ROC, por *receiver operating characteristic*) ofrece una herramienta simple pero muy útil para evaluar la calidad de nuestro algoritmo de clasificación ([Brown and Davis \(2006\)](#)). Se ha utilizado, por ejemplo, al evaluar la capacidad de ciertos test clínicos para distinguir pacientes con cierta patología ([Swets and Pickett \(1982\)](#)), o para testear algoritmos clasificatorios de machine learning ([Chawla et al. \(2003\)](#)). Dentro del problema de la inferencia de la conectividad, el análisis de la curva de ROC se utiliza frecuentemente para testear y optimizar los métodos de inferencia ([Rubido et al. \(2014\)](#)).

El tipo de proceso de clasificación que es abarcable mediante el análisis de la curva de ROC consiste en asignar algún tipo de puntaje a cada elemento

de la población objetivo, fijar un umbral τ , y dividir a la población en dos grupos según si el puntaje de cada elemento es mayor o menor al umbral. En nuestro caso la población objetivo es el conjunto de todos los pares de nodos, el puntaje que asignamos a cada par es la correlación cruzada CC_{ij} entre ellos, y el umbral es el parámetro τ mencionado en la sección anterior. Este proceso nos divide a todos los pares de nodos en dos grupos, aquellos pares que están conectados por un lado y los que no lo están por otro. Para evaluar el éxito de la técnica el análisis ROC emplea cuatro cantidades fundamentales, que en nuestro contexto podemos definir como:

- ***tasa de verdaderos positivos (TPR)***: Fracción de los enlaces existentes que fueron correctamente identificados como tales en el test. También conocida como sensibilidad.
- ***tasa de verdaderos negativos (TNR)***: Fracción de los enlaces inexistentes que fueron correctamente identificados como inexistentes en el test. También conocida como especificidad.
- ***tasa de falsos positivos (FPR)***: Fracción de los enlaces inexistentes que fueron incorrectamente identificados como existentes en el test.
- ***tasa de falsos negativos (FNR)***: Fracción de los enlaces existentes que fueron incorrectamente identificados como inexistentes en el test.

Tenemos, por lo tanto,

$$\left\{ \begin{array}{l} TPR = \frac{TP}{Pos} \\ TNR = \frac{TN}{Neg} \\ FPR = \frac{FP}{Neg} \\ FNR = \frac{FN}{Pos}, \end{array} \right. \quad (4.11)$$

donde Pos es el número de enlaces existentes y Neg el número de pares de nodos que no están conectados entre sí.

Las cuatro cantidades fundamentales de análisis ROC no son independientes entre sí. En general existen dos ligaduras que las reducen a dos grados de libertad. La primera ligadura es que conocemos el tamaño de la muestra que analizamos. En nuestro caso es el conjunto de los $N(N - 1)/2$ pares de nodos existentes. Además, en general, se evalúan los tests comparando con muestras en las que conocemos cuál es la partición en dos grupos correcta

antes de aplicarlos a muestras desconocidas. Este es nuestro caso ya que conocemos las topologías que intentamos inferir. Si nuestra red tiene M enlaces (verdaderos positivos), entonces tendrá $[N(N - 1)/2] - M$ pares de nodos no enlazados directamente (verdaderos negativos). Podemos, entonces, expresar estas ligaduras como

$$\begin{cases} TP + FN = M \\ FP + TN = \frac{N(N-1)}{2} - M. \end{cases} \quad (4.12)$$

Podemos articular las Ecs. 4.11 y 4.12 teniendo en cuenta que en la ecuación 4.11 $Pos \rightarrow M$, y $Neg \rightarrow [N(N - 1)/2 - M]$. Esto nos lleva a las expresiones de ligaduras para las cuatro cantidades fundamentales:

$$\begin{cases} TPR + FNR = 1 \\ FPR + TNR = 1. \end{cases} \quad (4.13)$$

La ecuación 4.13 nos muestra que podemos expresar toda la información que el análisis ROC brinda mediante dos de las cuatro cantidades fundamentales. Usualmente esto se hace asignando a cada técnica de clasificación una curva en el espacio $[FPR, TPR]$, en la que cada punto de la curva representa los valores de TPR y FPR del método para un valor de τ específico. La figura 4.9 muestra el espacio ROC en el que se suelen representar los algoritmos de clasificación. El eje horizontal representa la tasa de falsos positivos, y el vertical la tasa de verdaderos positivos. Una clasificación ideal tendría una tasa de falsos positivos dada por $FPR = 0$ y una tasa de verdaderos positivos $TPR = 1$. Un algoritmo de clasificación, entonces, será mejor en tanto su curva ROC se acerque más al punto $[0, 1]$. El valor de τ óptimo se suele seleccionar como aquel que se corresponda con el punto de la curva más cercano a $[0, 1]$.

Las ligaduras de la ecuación 4.13 nos permiten representar toda la información que el análisis ROC puede brindar sobre el algoritmo de clasificación mediante una curva en el espacio ROC representado en la figura 4.9. Allí, para representar toda la curva $[FPR(\tau), TPR(\tau)]$, es necesario hacer un proceso de inferencia para cada valor de τ . Como mencionamos anteriormente, esto es útil para encontrar el valor de τ que brinde una inferencia de mayor calidad mediante ese método. Sin embargo, en este trabajo no estamos interesados en maximizar la calidad de la inferencia, sino en ver cómo se ve alterada al cambiar parámetros topológicos y dinámicos de los sistemas. Como esperamos que

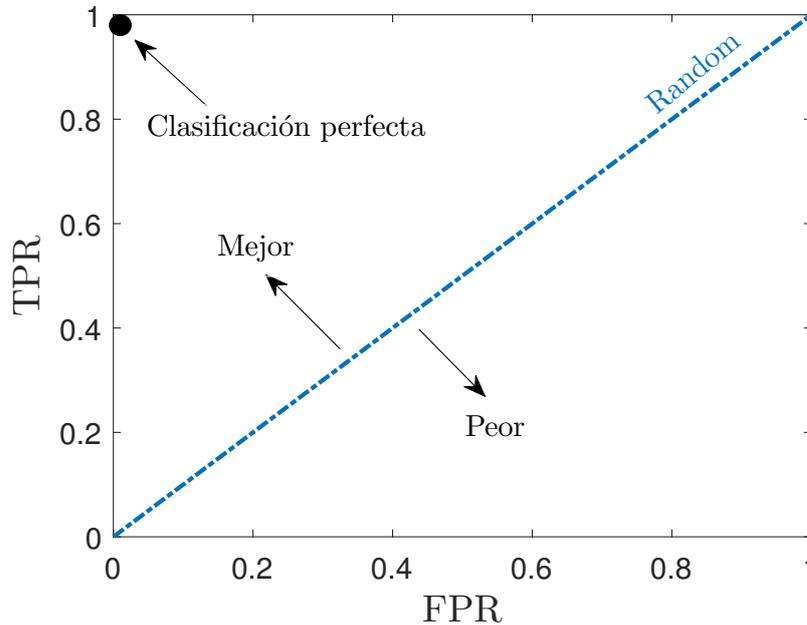


Figura 4.9: Espacio ROC en el que se suelen representar los algoritmos de clasificación. Una clasificación perfecta se encontraría en $[0, 1]$. La línea punteada representaría la curva de ROC con τ como parámetro, para el caso en el que el test consiste en quedarse con una fracción τ de los enlaces de forma aleatoria con igual probabilidad de seleccionar cualquier enlace. Las curvas ROC de un método se deben encontrar siempre por encima de la línea random para que no sea defectuoso.

las cuatro cantidades fundamentales del análisis ROC sean funciones suaves de τ es esperable que, por ejemplo, la dependencia de TPR y FPR con la topología y la dinámica se comporte cualitativamente de la misma forma para cualquier valor fijo de τ . Por lo tanto basta con fijar un valor de τ y estudiar cómo varían TPR y FPR al cambiar la topología y la dinámica.

En este trabajo escogemos fijar el valor de τ de forma que el número de enlaces conservado en el proceso de inferencia coincida con el número de enlaces M que tiene la red que intentamos inferir. Esta elección trae consigo una nueva ligadura ya que, ahora, el número total de enlaces identificados como tal es M . Por lo tanto tenemos que

$$TP + FP = M. \tag{4.14}$$

Esta nueva ligadura nos permite representar toda la información que el análisis ROC brinda mediante solo una de las cuatro cantidades fundamentales. Por ejemplo, si escogemos representar la calidad de la inferencia mediante el TPR, es sencillo ver que la nueva ligadura establece que

$$FPR = \frac{1 - TPR}{\rho^{-1} - 1}, \quad (4.15)$$

donde $\rho = 2M/[N(N - 1)]$ es la densidad de enlaces de la red. Existe, entonces una dependencia lineal entre ellos. Teniendo en cuenta las otras ligaduras (ecuación 4.12) tenemos que, con nuestra elección de τ , las cuatro cantidades fundamentales están linealmente relacionadas entre sí. Volvamos a la ecuación 4.15, donde observamos que la relación entre TPR y FPR depende también de la densidad de enlaces ρ . En el límite de una red muy esparsa, $\rho \rightarrow 0$, tenemos que $FPR \rightarrow 0$. Esto tiene sentido si tenemos en cuenta que siempre el valor de τ escogido es tal que el número de enlaces conservados coincide con el número real de enlaces de la red y, por lo tanto, si $\rho \rightarrow 0$ el número de enlaces conservados también tenderá a 0, y entonces tanto TPR como FPR tenderán a 0. En el otro extremo, si $\rho \rightarrow 1$, el denominador del lado derecho de la ecuación 4.15 se anula, pero al mismo tiempo, $\rho \rightarrow 1$ implica tender a una red completa, y esto lleva a que TPR también tiende a 1 con la misma rapidez que ρ , por lo que FPR permanece finito.

A la hora de evaluar cómo se ven afectados nuestros procesos de inferencia al cambiar características topológicas o dinámicas escogemos la tasa de verdaderos positivos (TPR) como cuantificador. El análisis anterior muestra que el resto de las cantidades fundamentales del análisis ROC tendrán el mismo comportamiento que TPR , ya que existe una relación lineal entre cualquier par de ellas.

Capítulo 5

Resultados y discusión

En este capítulo presentamos los resultados principales de nuestro trabajo. Para responder las preguntas principales planteadas en la sección 1.2 tratamos con redes de mapas de Izhikevich acoplados por pulsos en dinámica de ráfagas. Realizamos sobre ellas procesos de inferencia mediante análisis bi-variado utilizando la correlación cruzada (CC) como medida de semejanza, y los evaluamos mediante característica operativa del receptor (ROC). En particular utilizamos la TPR para cuantificar la eficiencia de los procesos de inferencia, en virtud de que en el capítulo 4 mostramos que es la única magnitud de análisis ROC relevante en nuestro contexto.

En la primera sección mostramos que el efecto mundo pequeño favorece la eficiencia de nuestros procesos de inferencia. Puntualmente, estudiamos cómo cambia la eficiencia de los procesos de inferencia en redes de Erdős-Rényi y Watts-Strogatz estadísticamente similares a las redes neuronales de *C. elegans*, cuando cambiamos su nivel de mundo pequeño pero manteniendo sus distribuciones de grado invariantes. En la segunda sección analizamos el peso de algunas propiedades topológicas en los procesos de inferencia. En particular comparamos la eficiencia de nuestros procesos de inferencia sobre las estructuras de red neuronal (red frontal y global) de *C. elegans* con la eficiencia en redes que tienen densidad de enlaces y heterogeneidad en el grado similares a las estructuras del nematodo (Erdős-Rényi), y con la eficiencia en redes que tienen niveles de mundo pequeño similares (Watts-Strogatz). En la tercera sección estudiamos cómo afecta a nuestros procesos de inferencia la elección de distintas representaciones de la dinámica neuronal. Para ello comparamos la eficiencia de los procesos de inferencia en distintas dinámicas colectivas (intensidades de

acoplamiento) y tipos de estructura (Erdős-Rényi y Watts-Strogatz), cuando escogemos como representación del comportamiento neuronal los potenciales de membrana o los intervalos inter-disparo. Finalmente, en la última sección damos cuenta de las condiciones dinámicas bajo las que son obtenidos nuestros resultados principales, así como su robustez.

Para la obtención de los resultados que mostramos a continuación seguimos la metodología descrita en la sección 4.3 para inferir estructuras de red. Esto es, para cada red neuronal sintética simulada registramos la actividad de cada nodo, representada ya sea por potenciales de membrana (MP) o por intervalos inter-disparo (ISI), y obtenemos una matriz de adyacencia inferida mediante la aplicación de un umbral a la matriz de correlaciones cruzadas (CC) de la actividad neuronal de cada par de nodos. El umbral es escogido de forma de que el número de enlaces de la red inferida coincida con el de la red real. Para cuantificar la eficiencia de cada proceso de inferencia utilizamos la tasa de verdaderos positivos (TPR), en virtud de que en la sección 4.3 mostramos que es la única magnitud de análisis de característica operativa del receptor (ROC) que es relevante en este contexto.

Los siguientes resultados son obtenidos a partir de series temporales que representan la actividad neuronal (potenciales de membrana o intervalos inter-disparo) en sistemas neuronales modelados mediante mapas de Izhikevich idénticos acoplados por pulsos, dispuestos en los ensembles de redes descritos en la sección 4.1, y con dinámica de ráfagas cuando se encuentran desacoplados, de acuerdo a las Ecs. 4.4 y 4.5 de la sección 4.2. En cada sistema estudiamos la relación $TPR(\epsilon)$ dejando, para cada intensidad de acoplamiento, evolucionar al sistema durante 7×10^4 iteraciones, descartando las primeras 2×10^4 como transitorio. Repetimos cada medición para 20 realizaciones de la topología, que a su vez repetimos en 10 condiciones iniciales aleatorias.

5.1. Efecto del nivel de mundo pequeño en los procesos de inferencia

Para estudiar el efecto del nivel de mundo pequeño sobre los procesos de inferencia planteamos ensembles de redes que son estadísticamente similares a las estructuras de red neuronal frontal y global de *C. elegans* pero con distinto nivel de mundo pequeño. En este contexto estudiamos dos grandes grupos.

Por un lado tenemos redes de Erdős-Rényi de $N = 131$ ($N = 277$) nodos con el mismo tamaño y densidad de enlaces que estructura de red neuronal frontal (global) de *C. elegans*. A partir de estas estructuras realizamos procesos de reconexión de enlaces siguiendo los algoritmos descritos en la sección 4.1 para obtener ensembles de redes con las mismas distribuciones de grado que las originales, pero distintos niveles de mundo pequeño σ . Por otro lado realizamos el mismo proceso pero partiendo de redes de Watts-Strogatz $N = 131$ ($N = 277$) con el mismo tamaño, densidad de enlaces y nivel de mundo pequeño σ que la estructura de red neuronal frontal (global) de *C. elegans*. El efecto del nivel de mundo pequeño en la inferencia se ve reflejado en la relación $TPR(\sigma)$ para distintos valores de la intensidad de acoplamiento ϵ .

5.1.1. Resultados principales

La figura 5.1 muestra la tasa de verdaderos positivos TPR como función de la intensidad de acoplamiento ϵ en ensembles de redes que difieren en sus niveles de mundo pequeño σ pero poseen la misma distribución de grados. El rango de intensidades de acoplamiento abarcado es el único relevante, ya que por fuera de éste nuestros procesos de inferencia son menos efectivos que una elección al azar de enlaces (cuyo valor de TPR está expresado con la línea punteada negra en los paneles de la figura 5.1). En la sección 5.4 mostramos que en este rango de valores de ϵ nuestros sistemas sufren una transición de dinámica de ráfagas a espigas, perdiendo coherencia en el entorno del valor crítico ϵ^* , lo que posibilita el éxito de nuestras inferencias. Este rango de intensidades de acoplamiento está dentro de acoplamientos débiles. Por ejemplo un valor de $\epsilon = 0.3$ implica que, en promedio, la influencia de cada neurona sobre otra es $\epsilon/\langle k \rangle$, que en nuestro caso está entre 0.02 y 0.03. Por lo tanto en cada disparo que recibe una neurona el potencial de membrana aumenta, en promedio, entre un 2% y un 3% de la diferencia entre el mínimo y máximo potencial de membrana (ver sección 4.2).

Podemos ver que en general obtenemos mediante nuestros procesos de inferencia eficiencias máximas entorno al 50% de enlaces acertados ($TPR \simeq 0.5$). Por ejemplo, con una densidad de enlaces $\rho \approx 0.08$ como poseen nuestros ensembles basados en redes de ER de $N = 131$ nodos, un valor de $TPR \simeq 0.5$ implica una tasa de verdaderos negativos $TNR \simeq 0.96$ y una de falsos positivos de $FPR \simeq 0.04$ (ver sección 4.3, en particular la ecuación 4.14). Nuestro

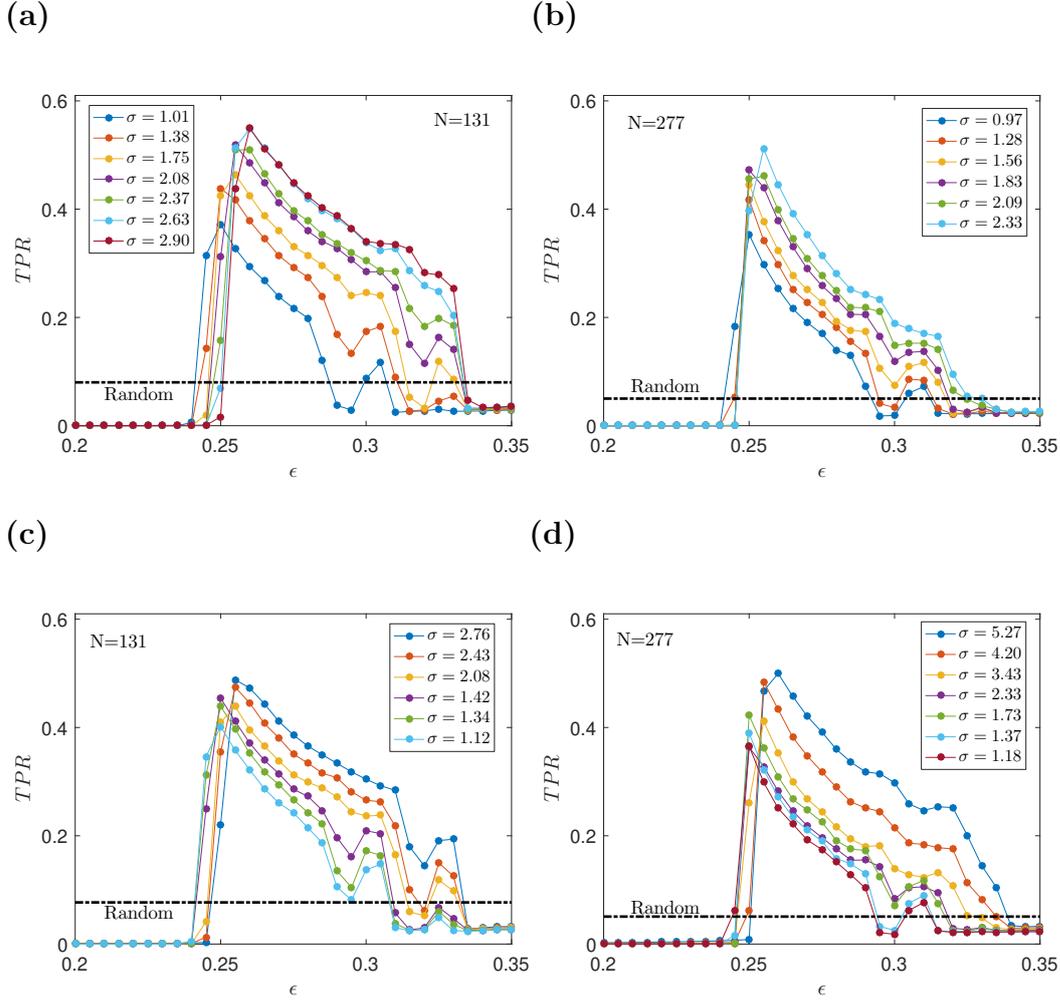


Figura 5.1: Eficiencia de los procesos de inferencia como función de la intensidad de acoplamiento y el nivel de mundo pequeño. En (a) y (b) mostramos TPR como función de la intensidad de acoplamiento ϵ para redes de mapas de Izhikevich en dinámica de ráfagas y acoplados por pulsos, con la misma distribución de grados que nuestros ensembles de Erdős-Rényi de $N = 131$ y $N = 277$ nodos respectivamente. En (c) y (d) mostramos $TPR(\epsilon)$ en el caso de redes con la misma distribución de grados que nuestros ensembles de Watts-Strogatz de $N = 131$ y $N = 277$ nodos respectivamente. Todos los puntos representan un promedio en 10 condiciones iniciales y en 20 realizaciones diferentes. Los valores de TPR fueron calculados considerando los potenciales de membrana como serie temporal. En todos los casos observamos cómo TPR crece a medida que aumenta el nivel de mundo pequeño σ para casi todas las intensidades de acoplamiento.

método de inferencia, por lo tanto, es altamente exitoso infiriendo la ausencia de enlaces (96 %) y evitando falsos positivos (4 %). Esto se debe principalmente a la baja densidad de enlaces: $\rho \simeq 0.08(0.05)$ en todos los ensembles de redes con $N = 131(277)$ nodos.

En la figura 5.1 observamos que tanto en redes estadísticamente similares a la estructura de red neuronal frontal ($N = 131$) como global ($N = 277$) de *C. elegans* la tasa de verdaderos positivos es mayor cuando el nivel de mundo pequeño es mayor para casi todas las intensidades de acoplamiento. Este fenómeno se repite tanto en redes con distribuciones de grado de Erdős-Rényi -(a) y (b) en la figura 5.1- como de Watts-Strogatz -(c) y (d)-. En todos los paneles los puntos azules representan los TPR promediados en los ensembles iniciales de redes ER y WS. Al aumentar (disminuir) el nivel de mundo pequeño de las redes de ER (WS) vemos que, además de aumentar la tasa de verdaderos positivos en casi todas las intensidades de acoplamiento, el valor de ϵ en el que se da el máximo de TPR también crece.

Comparemos los procesos de inferencia en nuestros ensembles con distribuciones de grado de ER con aquellos con distribuciones de grado de WS. Si bien podemos observar que la eficiencia de las inferencias en los ensembles originales de WS es en general mayor que en los ensembles originales de ER (comparar puntos azules en los paneles (a) y (c) o en (b) y (d) en la figura 5.1), al comparar la inferencia en ensembles con el mismo nivel de mundo pequeño los resultados observamos lo contrario. Por ejemplo, observemos el comportamiento de $TPR(\epsilon)$ para nuestros ensembles de redes de $N = 131$ nodos con $\sigma = 2.08$ y distribución de grados de Erdős-Rényi, mostrada con puntos violetas en el panel (a) de la figura 5.1, con el mismo caso pero con distribución de grados de Watts-Strogatz, mostrada en puntos amarillos en el panel (c). La eficiencia máxima en el caso de redes con distribución de grados de ER y $\sigma = 2.08$ es $TPR = 0.52$ (y $TNR = 0.96$), mientras que en redes con distribución de grados de WS y el mismo σ es $TPR = 0.44$ (y $TNR = 0.95$). Por lo tanto, ante redes con el mismo nivel de mundo pequeño entre sí, la inferencia en estructuras con distribuciones de grado de ER tiende ser más efectivas que aquellas con distribuciones de grado de WS.

Podemos corroborar que ante redes con el mismo σ las estructuras con distribución de grados de ER tienden a ser más efectivas que las de WS mediante las figuras 5.2 y 5.3. La figura 5.2 muestra el valor máximo de la tasa de verdaderos positivos TPR a lo largo de las intensidades de acoplamiento consideradas. Observamos que el valor máximo alcanzado tiende a ser mayor cuando el nivel de mundo pequeño es mayor, si bien en el caso de las redes con distribución de grado de WS el crecimiento de TPR con σ no es monótono. De todas formas la región de niveles de mundo pequeño en la que el crecimiento

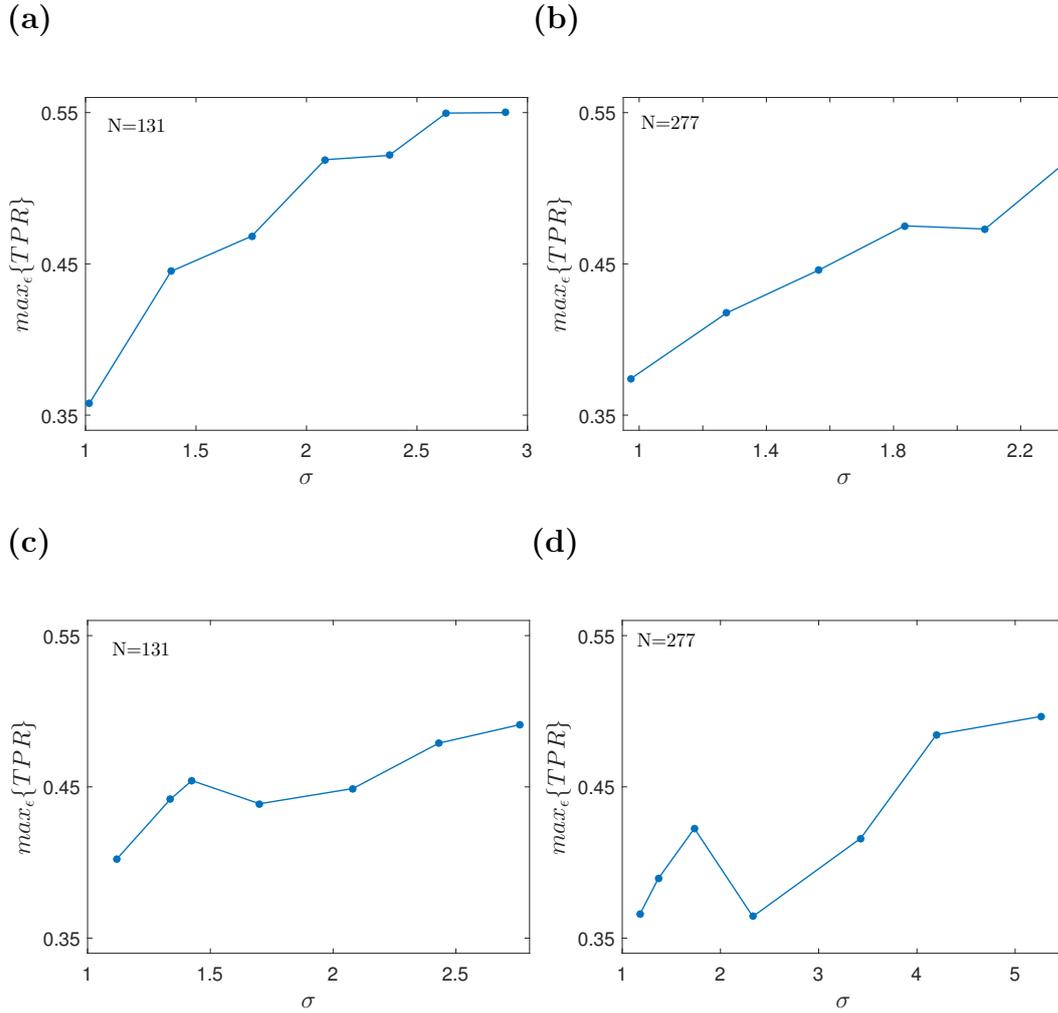


Figura 5.2: Valor óptimo de eficiencia de los procesos de inferencia como función del nivel de mundo pequeño. Máximo de la tasa de verdaderos positivos a lo largo de las intensidades de acoplamiento consideradas, promediado en las realizaciones y condiciones iniciales, como función del nivel de mundo pequeño para redes con las mismas distribuciones de grado que nuestros ensembles de redes de Erdős-Rényi -(a) y (b)-, y de Watts-Strogatz -(c) y (d)- de $N = 131$ y $N = 277$ nodos. Los valores de TPR son calculados considerando los potenciales de membrana como serie temporal, y promediándolos en 10 condiciones iniciales distintas, y en 10 realizaciones.

no es monótono es relativamente pequeña. Además, vemos que para valores de σ similares, las redes con distribuciones de grado de ER tienden a alcanzar valores óptimos de inferencia mayores. Observamos un comportamiento similar en la figura 5.3, que muestra el rendimiento global de nuestros procesos de inferencia a lo largo de las intensidades de acoplamiento consideradas mediante el valor de TPR promediado en todos los valores de ϵ . Cabe destacar

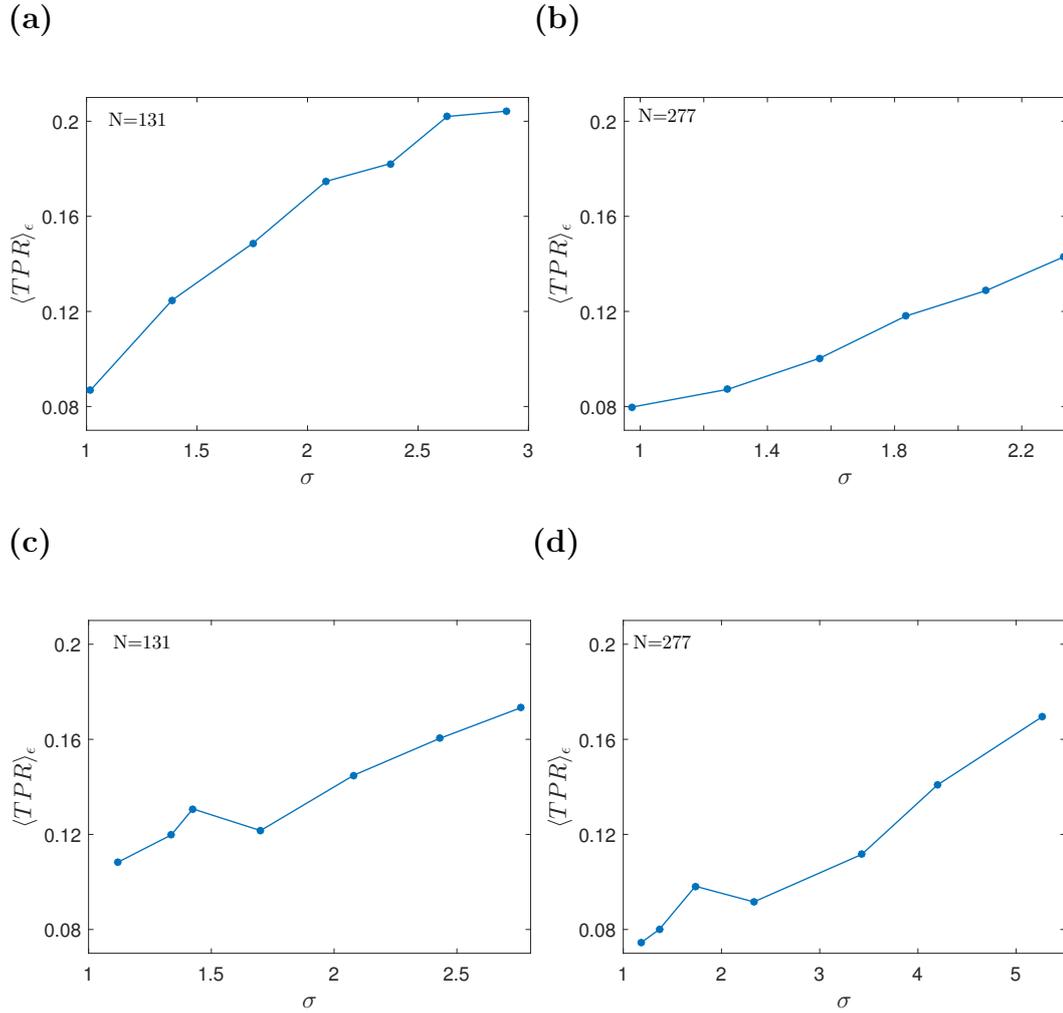


Figura 5.3: Eficiencia de los procesos de inferencia promediados a lo largo de las intensidades de acoplamiento. Tasa de verdaderos positivos promediada a lo largo de todas las intensidades de acoplamiento, realizaciones y condiciones iniciales, como función del nivel de mundo pequeño para redes con las mismas distribuciones de grado que nuestros ensembles de redes de Erdős-Rényi -(a) y (b)-, y de Watts-Strogatz -(c) y (d)- de $N = 131$ y $N = 277$ nodos. Los valores de TPR son calculados considerando los potenciales de membrana como serie temporal, y promediándolos en 10 condiciones iniciales distintas, y en 10 realizaciones.

que, como el espaciado considerado para ϵ es constante, los valores de $\langle TPR \rangle_\epsilon$ considerados son directamente proporcionales al área debajo de $TPR(\epsilon)$.

5.1.2. Discusión

En esta sección mostramos que las propiedades de mundo pequeño favorecen a los procesos de inferencia basados en análisis bi-variado. Las figuras 5.1,

5.2 y 5.3 muestran que los procesos de inferencia empleados son más exitosos cuando el nivel de mundo pequeño es mayor, para redes con la misma distribución de grados. En otras palabras, las técnicas de inferencia basadas en análisis bi-variado son más efectivas infiriendo la conectividad de redes con propiedades de mundo pequeño que estructuras en las que esta propiedad está ausente. Esto, además, implica que en sistemas complejos cuya estructura de red posee propiedades de mundo pequeño fuertes, la relación entre semejanza en comportamiento y cercanía en conectividad es más estrecha.

Nuestros resultados fueron obtenidos empleando la correlación cruzada entre pares como medida de semejanza entre neuronas. En la figura 5.12 de la sección 5.4 mostramos que estos resultados son robustos ante un cambio del largo de la serie temporal empleado para el cálculo de las CCs. Además, resultados preliminares sugieren que nuestras conclusiones son robustas ante distintas medidas de semejanza entre pares.

Las condiciones topológicas en las que mostramos nuestros resultados son similares a las de redes presentes en sistemas neuronales reales. En particular los tamaños de red y densidad de enlaces escogidos coinciden con los de la red neuronal frontal ($N = 131$, $\rho = 0.08$) y global ($N = 277$, $\rho = 0.05$) de *C. elegans*. En este contexto utilizamos dos grandes grupos de redes, aquellas con distribución de grados que coincide con redes de Erdős-Rényi con las características mencionadas anteriormente (pero nivel de mundo pequeño variable, como ilustra la figura 4.7), y otras con distribución de grado de redes Watts-Strogatz con las características mencionadas anteriormente pero que además poseen niveles de mundo pequeño similares a las redes neuronales de *C. elegans* (que es variado de acuerdo a lo mostrado en la figura 4.6). Si bien las distribuciones de grado de ambos conjuntos de ensembles son diferentes los resultados son válidos en ambos casos, lo que sugiere robustez de nuestros resultados ante cambios de la distribución de grado. Además, en virtud de que existe un gran número de sistemas en la naturaleza y en la sociedad cuya estructura de red es modelable mediante redes ER y WS, nuestros resultados pueden ser relevantes en diversas áreas del conocimiento.

Hemos mostrado, por lo tanto, que nuestros procesos de inferencia son más eficientes cuando el nivel de mundo pequeño de las redes es mayor.

5.2. Inferencia de conectividad: estructura de *C. elegans* y modelos canónicos

Para estudiar la eficiencia de los procesos de inferencia basados en análisis bi-variado en las estructuras neuronales de *C. elegans* estudiamos sistemas con las estructuras de red neuronal frontal ($N = 131$) y global ($N = 277$) del nematodo, consideradas como no-direccionadas y sin peso, de acuerdo a lo establecido en la sección 4.1. Estas estructuras presentan propiedades de mundo pequeño, con $\sigma = 2.80$ para la red neuronal frontal y $\sigma = 5.08$ para la global (ver ecuación 4.1), y sus densidades de enlaces son relativamente bajas, $\rho = 0.08$ y $\rho = 0.05$ para la red frontal y global respectivamente.

5.2.1. Resultados principales

La figura 5.4 muestra la eficiencia de nuestros procesos de inferencia al inferir las estructuras de red neuronal de *C. elegans* en distintas intensidades de acoplamiento. En puntos negros mostramos la tasa de verdaderos positivos para sistemas con la estructura neuronal frontal -(a) y (c)- y global -(b) y (d)- de *C. elegans*. En los paneles (a) y (b) realizamos inferencias considerando el potencial de membrana como representante de la dinámica neuronal, mientras que en (c) y (d) utilizamos los intervalos inter-disparo. Para calcular las correlaciones de las series de intervalos inter-disparo utilizamos un largo de 2000 espigas. Correspondientemente, el cálculo de las correlaciones entre potenciales de membrana se realizó considerando el largo de la serie necesario para abarcar ese mismo número de espigas. Cada punto se corresponde con un promedio en 10 condiciones iniciales aleatorias. Además, en azul mostramos la tasa de verdaderos positivos como función de la intensidad de acoplamiento promediada en nuestros ensembles de redes de Erdős-Rényi estadísticamente similares a las estructuras neuronales de *C. elegans* (ver sección 4.1), y a su vez cada una de ellas promediada en 10 condiciones iniciales. En rosado mostramos el mismo observable pero promediado en nuestros ensembles de redes de Watts-Strogatz estadísticamente similares a las estructuras neuronales de *C. elegans*.

Al comparar los procesos de inferencia realizados mediante los potenciales de membrana en sistemas con la estructura de red frontal y global de *C. elegans* observamos que podemos inferir con más acierto la red frontal, llegando a un

máximo de casi el 40 % de los enlaces recuperados (ver figura 5.4 (a)), que la global, cuyo TPR máximo se corresponde con obtener un porcentaje apenas superior al 20 % de los enlaces (figura 5.4 (b)). Sin embargo, cuando consideramos la tasa de verdaderos negativos, vemos que en sus valores máximos recuperamos correctamente el 96 % de los enlaces ausentes de la estructura de red global, mientras que obtenemos correctamente un 95 % de la estructura de red frontal. Por lo tanto, en la estructura de red frontal recuperamos más exitosamente los enlaces existentes, mientras que en la global recuperamos más efectivamente los enlaces ausentes.

Comparemos ahora la inferencia sobre las estructuras neuronales de *C. elegans* con las realizadas sobre nuestros ensembles de redes estadísticamente similares a las estructuras del nematodo. Para la mayor parte de las intensidades de acoplamiento la tasa de verdaderos positivos es considerablemente más alta en las estructuras de WS que en las otras, alcanzando tanto en los ensembles de $N = 131$ como en los de $N = 277$ nodos tasas de verdaderos positivos del orden del 50 % de los enlaces existentes, que implican un 96 % y 97 % de enlaces ausentes acertados en las redes de $N = 131$ y $N = 277$ nodos respectivamente. Además, observamos que en las redes de WS podemos realizar procesos de inferencia con éxito en intensidades de acoplamiento en las que tanto para las redes de ER como de *C. elegans* no obtenemos tasas de verdaderos positivos mayores a las de un proceso randómico (ver, por ejemplo TPR para $\epsilon > 0.3$ en la figura 5.4 (b)). Por lo tanto, nuestros procesos de inferencia son más exitosos y robustos ante cambios en los acoplamientos que en las redes ER o *C. elegans*.

Sorprendentemente, observamos que la eficiencia de nuestras inferencias sobre redes de *C. elegans* tiene mayor similitud a la de las inferencias sobre redes de Erdős-Rényi que sobre redes de Watts-Strogatz estadísticamente similares. Como podemos ver en la figura 5.4, la relación $TPR(\epsilon)$ para las redes de *C. elegans* es más cercana a la correspondiente para redes ER tanto en el caso de la red frontal -panel (a)- como global -panel (b)-, y esta observación se mantiene tanto si realizamos la inferencia utilizando los potenciales de membrana como representante de la dinámica neuronal -(a) y (b)- como cuando utilizamos los intervalos inter-disparo -(c) y (d)-. Este resultado es notable si tenemos en cuenta que las estructuras neuronales de *C. elegans* se encuentran dentro de los casos más citados de redes con efecto de mundo pequeño, mientras que el algoritmo de Watts-Strogatz es considerado un modelo canónico

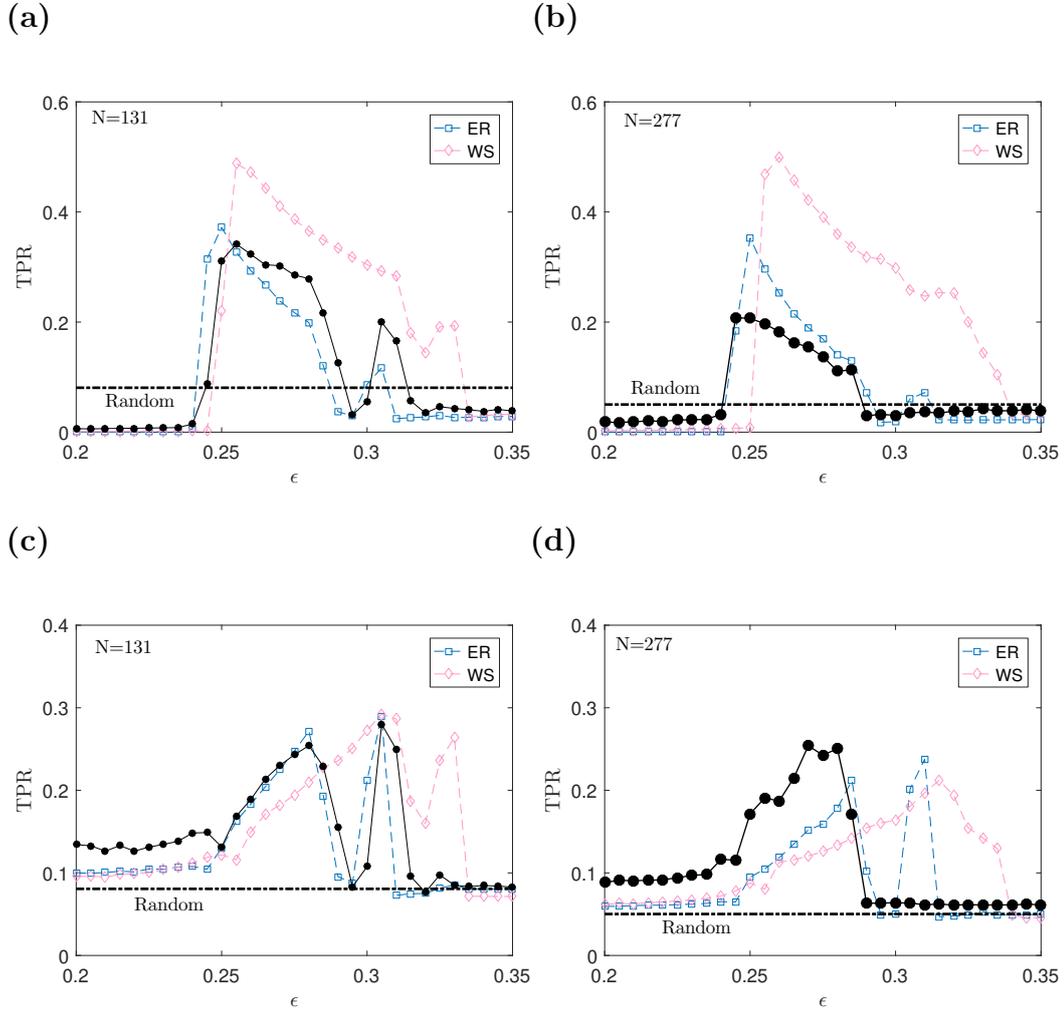


Figura 5.4: Eficiencia de los procesos de inferencia como función de la intensidad de acoplamiento para las estructuras de red neuronal de *C. elegans*, en comparación con redes ER y WS. En los paneles (a) y (c) [(b) y (d)] tenemos la tasa de verdaderos positivos (TPR) como función de la intensidad de acoplamiento ϵ para sistemas formados por $N = 131$ [$N = 277$] mapas de Izhikevich acoplados por pulsos en dinámica de ráfagas, montados sobre la estructura de red neuronal frontal [global] de *C. elegans*. Superpuestos en azul y rosado tenemos $TPR(\epsilon)$ promediados en los ensembles de redes ER y WS estadísticamente similares a los de *C. elegans*. En los paneles (a) y (b) utilizamos los potenciales de membrana como representantes de la dinámica neuronal, mientras que en (c) y (d) utilizamos los intervalos inter-disparo. Todos los puntos resultan de un promediado en 10 condiciones iniciales.

para la construcción de redes de mundo pequeño.

La Tabla 4.1 de la sección 4.1 muestra una comparación entre los observables principales de las estructuras de red neuronal frontal y global de *C. elegans* con los valores correspondientes en los ensembles de redes de Erdős-Rényi y Watts-Strogatz estadísticamente similares. Aquí podemos ver que los tres grupos de redes poseen similitudes en la densidad de enlaces, pero las redes de *C. elegans* poseen un nivel de mundo pequeño más cercano al de los ensembles de WS que a los de ER ($\sigma = 2.80(5.08)$ para *C. elegans* y $\sigma = 2.78(5.26)$ para las redes WS de $N = 131(277)$ nodos, mientras que $\sigma \simeq 1$ para redes ER, ver Ecs. 4.1 y 4.3). Sin embargo, las redes de ER guardan mayor semejanza con las de *C. elegans* en cuanto a su distribución de grados.

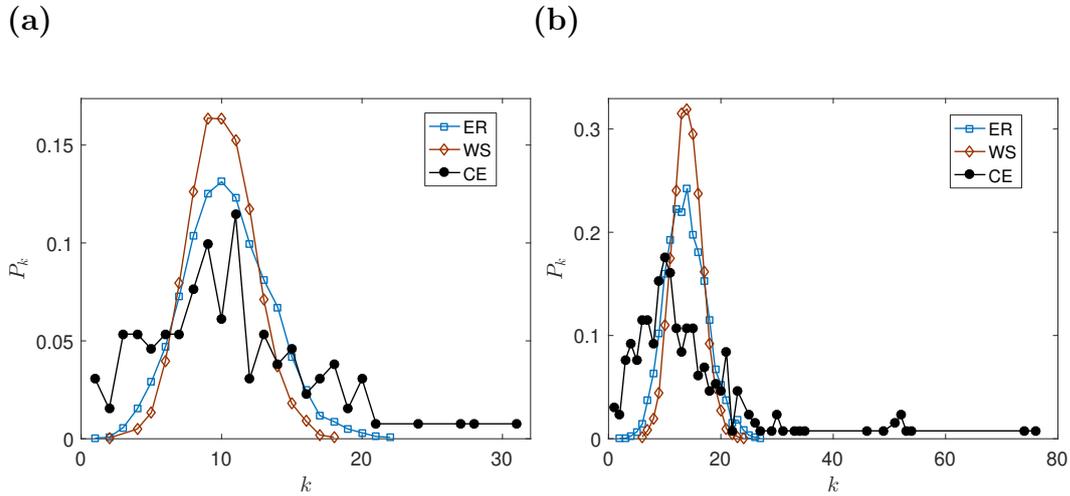


Figura 5.5: Distribución de grados de la estructura de red neuronal frontal y global de *C. elegans*. En celeste la distribución de grados de las redes de Erdős-Rényi -en (a) de $N = 131$ y en (b) de $N = 277$ nodos-, promediados a lo largo de los ensembles. En marrón las distribución de grados de las redes de Watts-Strogatz, promediadas a lo largo de los ensembles.

Para explicar la mayor semejanza entre las curvas $TPR(\epsilon)$ de las estructuras de *C. elegans* con las de ER, podemos comparar las distribuciones de grados correspondientes. En la figura 5.5 tenemos las distribuciones de grados de las estructuras de red neuronal frontal y global de *C. elegans*, comparadas con las distribuciones de grado promediadas a lo largo de los ensembles de redes ER y WS correspondientes. Podemos observar que, si bien las redes de WS tienen propiedades de mundo pequeño similares a *C. elegans*, sus distribuciones de grados difieren bastante. Las redes de WS tienen una heterogeneidad de grado

mucho menor, que se ve reflejada en el hecho de que el peso de la moda es mucho mayor en las redes WS que en las de CE. Además, las distribuciones de grado de *C. elegans* presentan una cola más larga que las WS. En ese sentido y como podemos ver en la figura 5.5, las distribuciones de grado de las redes ER son más cercanas a las de *C. elegans*. Sin embargo, las redes de ER carecen de la cola larga que sí poseen las distribuciones de grado de *C. elegans*.

En el caso de la estructura de red neuronal global de *C. elegans*, vemos en el panel (b) de la figura 5.5 que su distribución de grados difiere aún más de las de los ensembles de redes ER y WS estadísticamente similares que en el caso de la red neuronal frontal -panel (a)-. La cola de la red neuronal global de *C. elegans* es aún más larga que la de la red frontal, y esto trae como consecuencia que su moda difiera de la de los modelos canónicos. Tenemos entonces que la red neuronal global de *C. elegans* tiene una moda de 10 mientras que la de las redes ER y WS estadísticamente similares es de 14. Estas diferencias se ven reflejadas en que la relación $TPR(\epsilon)$ para la red neuronal global de *C. elegans* se aleje bastante de sus correspondientes para redes ER y WS, si bien se mantiene más cercana a las ER.

5.2.2. Discusión

En esta sección mostramos que la eficiencia de los procesos de inferencia basados en análisis bi-variado al inferir las estructuras de red neuronal de *C. elegans* es más cercana a la eficiencia para inferir topologías de Erdős-Rényi que de Watts-Strogatz. Este resultado es sorprendente dado que, por un lado, uno de los ejemplos más citados de red de mundo pequeño es la estructura neuronal de *C. elegans* y, por otro, el modelo de Watts-Strogatz es utilizado frecuentemente como ejemplo canónico de red de pequeño mundo. Sin embargo, en la figura 5.4 observamos que los procesos de inferencia sobre las estructuras de *C. elegans* tienen eficiencias más similares a las de las estructuras de Erdős-Rényi con tamaños y densidades de enlaces similares que a estructuras de Watts-Strogatz con tamaños, densidades de enlace y niveles de mundo pequeño similares.

Nuestros resultados fueron obtenidos empleando la correlación cruzada entre pares como medida de semejanza entre neuronas. En la figura 5.12 de la sección 5.4 mostramos que estos resultados son robustos ante un cambio del largo de la serie temporal empleado para el cálculo de las CCs. Además, en la

figura 5.4 mostramos que nuestros resultados se verifican tanto cuando utilizamos los potenciales de membrana para describir la dinámica neuronal como cuando empleamos los intervalos inter-disparo. Por lo tanto, nuestros resultados son robustos ante distintas formas cálculo de la semejanza entre pares de neuronas.

Los resultados mostrados en la figura 5.4 implican que la dinámica colectiva de los sistemas neuronales con estructuras de *C. elegans* son más cercanos a sistemas con arquitecturas de Erdős-Rényi que de Watts-Strogatz. Esto puede deberse a que las distribuciones de grados de redes Erdős-Rényi son más cercanas a las estructuras de *C. elegans* que las Watts-Strogatz, si bien estas últimas comparten las propiedades de mundo pequeño con las estructuras del nematodo. En la figura 5.5 vemos que en las redes de Watts-Strogatz la moda tiene un peso mayor, mientras que las redes de *C. elegans* tienen una cola considerablemente más larga. Estas diferencias tienen consecuencias sobre las eficiencias de nuestras inferencias.

La diferencia entre las eficiencias de la inferencia de distintas redes está relacionado con el fenómeno de *sincronización mediante hubs* (Vlasov and Bifone (2017), Pereira (2010)), frecuentemente observado en redes neuronales. La sincronización mediante hubs consiste en que un nodo (hub) provoque una sincronización entre sus vecinos, aún cuando ellos no comparten un enlace directo, permaneciendo el hub con una dinámica completamente independiente de ellos. Este tipo de sincronización es especialmente perjudicial para nuestros procesos de inferencia, ya que llevan a que reconozcan enlaces entre neuronas que no están directamente conectadas, sino que están sincronizadas mediante un hub, además de no poder detectar los enlaces entre estas neuronas y el hub. La alta regularidad de las redes de Watts-Strogatz impiden la emergencia del fenómeno de sincronización mediante hubs ya que reducen el número de nodos candidatos a hub. Por el contrario, las colas largas de las redes de *C. elegans* potencian este tipo de sincronización. Teniendo esto en cuenta no es sorprendente que la eficiencia de las inferencias sobre redes de Watts-Strogatz sea las más altas de las estudiadas y las de las estructuras neuronales de *C. elegans* las más bajas.

5.3. Inferencia en distintas representaciones de la dinámica neuronal

Estudiamos cómo se ven afectados los procesos de inferencia basados en análisis bi-variado cuando cambiamos la representación de la dinámica neuronal. En particular, comparamos las diferencias entre realizar inferencias utilizando los potenciales de membrana (MP) o los intervalos inter-disparo (ISI) para describir la dinámica neuronal. Para ello realizamos inferencias utilizando la correlación cruzada (CC) como medida de semejanza entre la actividad neuronal (MPs o ISIs), en sistemas compuestos por mapas de Izhikevich acoplados por pulsos, cuya dinámica desacoplada es de ráfagas, e implementados sobre redes de nuestros ensembles de estructuras de Erdős-Rényi y Watts-Strogatz estadísticamente similares a la estructura neuronal frontal ($N = 131$) y global ($N = 277$) de *C. elegans*. Tenemos por lo tanto cuatro ensembles sobre los que realizamos inferencias, cuyas propiedades topológicas están explicadas en la sección 4.1. En particular comparamos cómo cambia la eficiencia de los procesos de inferencia y la robustez ante distintas realizaciones de la topología cuando cambiamos de representación de la dinámica neuronal de los MPs a los ISIs.

5.3.1. Resultados principales

Exploremos ahora la eficiencia de nuestros procesos de inferencia en los ensembles de redes de Erdős-Rényi para diversas intensidades de acoplamiento cuando escogemos distintas representaciones de la dinámica neuronal. La figura 5.6 muestra la tasa de verdaderos positivos (TPR) como función de la intensidad de acoplamiento ϵ , utilizando tanto los MPs -(a) y (b)- como los ISIs -(c) y (d)- para representar la dinámica neuronal, en nuestros ensembles de redes de Erdős-Rényi de $N = 131$ y $N = 277$ nodos. Aquí, para el cálculo de las CCs evolucionamos los sistemas 2×10^4 pasos como transitorio, y luego del transitorio consideramos 2000 espigas para la construcción de las series de ISIs. Para la inferencia utilizando los MPs consideramos el largo de la serie temporal que se corresponde con las 2000 espigas utilizadas para los ISIs.

En la figura 5.6 observamos que al cambiar de elección de serie temporal los valores máximos de la tasa de verdaderos positivos se dan en distintas intensidades de acoplamiento. Más aún, para distintos valores ϵ el tipo de serie

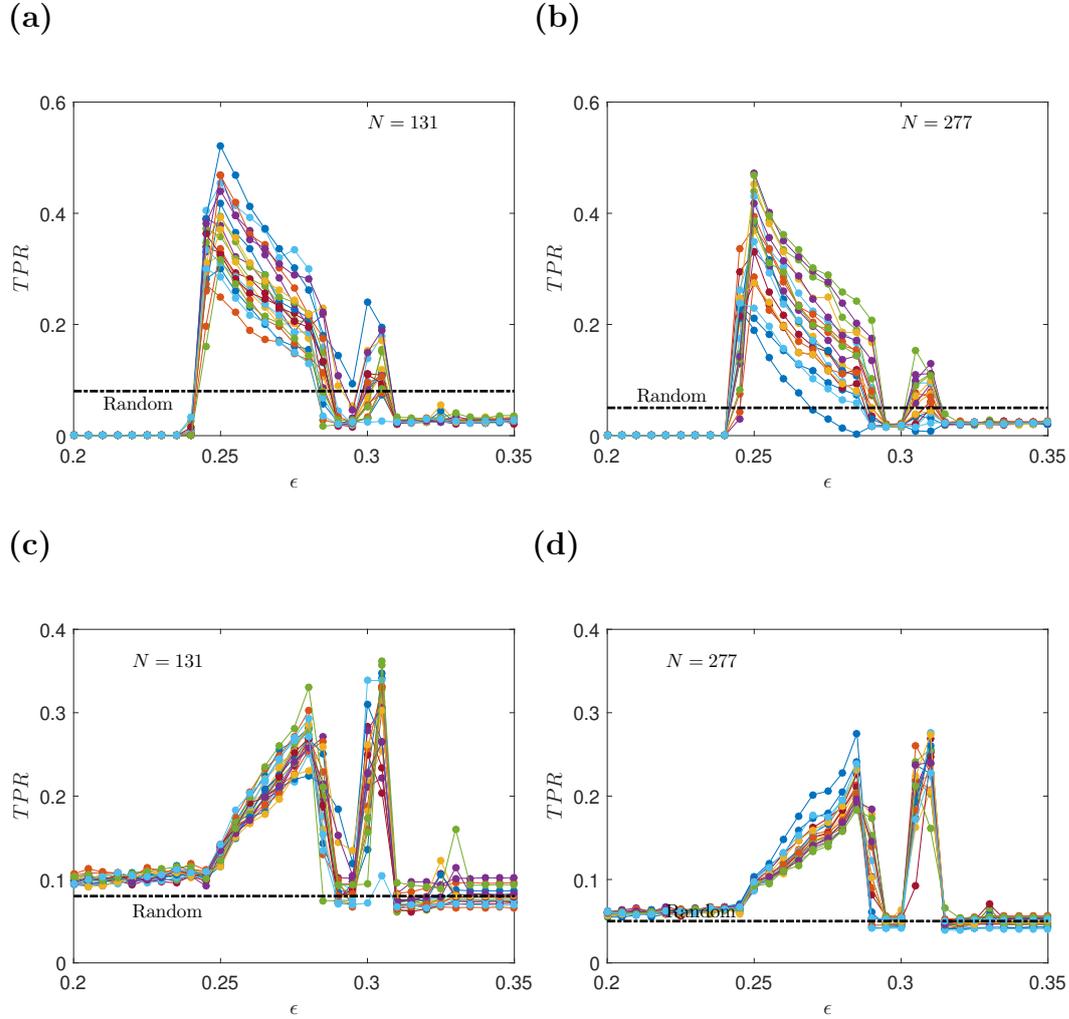


Figura 5.6: Tasa de verdaderos positivos como función de la intensidad de acoplamiento para los procesos de inferencia en nuestros ensembles de redes de Erdős-Rényi. Los paneles (a) y (c) se corresponden con el ensemble de redes ER de $N = 131$ nodos, y (b) y (d) muestran inferencias en los ensembles de redes ER de $N = 277$ nodos. En los paneles (a) y (b) la inferencia es hecha utilizando los potenciales de membrana (MPs) como representante de la dinámica neuronal, y en (c) y (d) utilizando los intervalos inter-disparo (ISI). Los colores representan $TPR(\epsilon)$ en distintas realizaciones (i.e. distintas matrices de adyacencia del correspondiente ensemble). A su vez, cada punto resulta de un promedio en 10 condiciones iniciales aleatorias.

temporal que arroja un mayor valor de TPR varía. Por ejemplo, para intensidades de acoplamiento entorno a $\epsilon = 0.25$ la inferencia mediante potenciales de membrana arrojan mayores valores de TPR , mientras que para acoplamientos entorno a $\epsilon = 0.31$ sucede lo contrario. Sin embargo, para la mayoría de los casos la inferencia realizada considerando los MPs como serie temporal arroja mayores valores de TPR . Por lo tanto, la pérdida de información al reducir la serie temporal de los potenciales de membrana a los ISIs perjudica la calidad de nuestra inferencia.

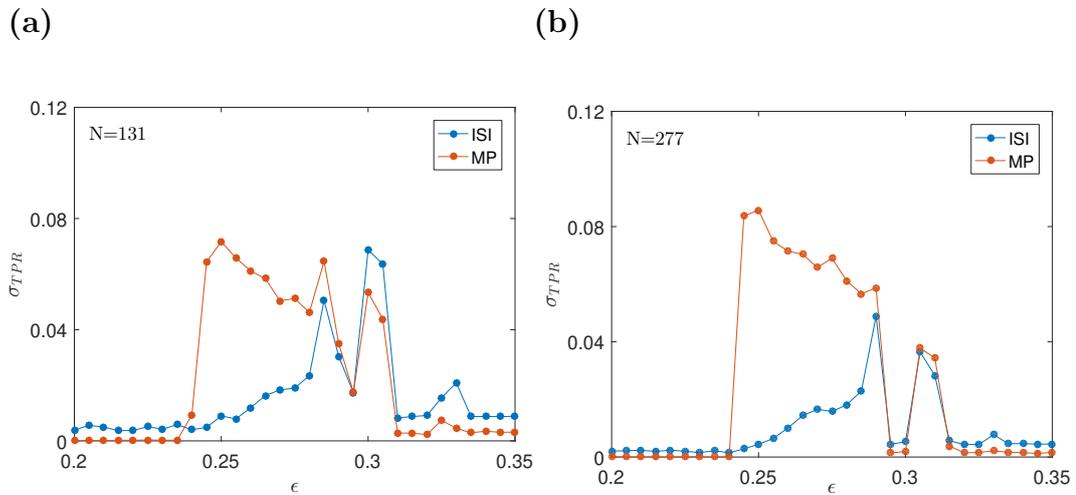


Figura 5.7: Variabilidad de la tasa de verdaderos positivos (TPR) como función de la intensidad de acoplamiento para los procesos de inferencia en nuestros ensembles de redes de Erdős-Rényi cuando utilizamos los MPs y los ISIs como serie temporal. En (a) ensembles de redes ER de $N = 131$ nodos, y en (b) redes ER de $N = 277$ nodos. La inferencia fue hecha sobre redes de mapas de Izhikevich, en dinámica desacoplada de ráfagas, y acoplados por pulsos, considerando tanto potenciales de membrana (naranja) como intervalos inter-disparo (celeste). La variabilidad en cada punto fue considerada como la desviación estándar a lo largo de las 20 realizaciones (i.e. a lo largo de las 20 matrices de adyacencia de cada ensemble). Observamos que cuando consideramos los potenciales de membrana como serie temporal la variabilidad de TPR es en general mayor.

Sin embargo, la reducción de información que implica el pasaje de los MPs a los ISIs trae consigo ventajas. Nuestros procesos de inferencia, cuando utilizamos los intervalos inter-disparo como serie temporal, son más robustos ante distintas realizaciones de nuestra red neuronal sintética. Esto es, el comportamiento de $TPR(\epsilon)$ tiene menor variabilidad ante cambios en la matriz de adyacencia escogida de nuestros ensembles en relación a como se comporta $TPR(\epsilon)$ cuando utilizamos los MPs como serie temporal. La figura 5.7 ilustra

la variabilidad que tiene la tasa de verdaderos positivos como función de la intensidad de acoplamiento ϵ cuando utilizamos como serie temporal los ISIs y los MPs, en las mismas condiciones dinámicas y numéricas con las que construimos la figura 5.6. Podemos ver que tanto en los ensembles de Erdős-Rényi de $N = 131$ como en los de $N = 277$ nodos, la desviación estándar a lo largo de los ensembles es en general menor cuando utilizamos los ISIs. Por lo tanto, si bien la eficiencia de la inferencia se ve reducida utilizando las ISIs, su robustez aumenta respecto de cuando utilizamos los potenciales de membrana como serie temporal.

Cuando exploramos los procesos de inferencia en nuestros ensembles de redes Watts-Strogatz encontramos resultados similares. La figura 5.8 muestra la tasa de verdaderos positivos (TPR) como función de la intensidad de acoplamiento ϵ utilizando tanto los MPs -(a) y (b)- como los ISIs -(c) y (d)- para representar la dinámica neuronal, en nuestros ensembles de redes de Watts-Strogatz de $N = 131$ y $N = 277$ nodos. Para el cálculo de las CCs evolucionamos los sistemas 2×10^4 pasos como transitorio, luego del cual tomamos 2000 espigas para el cálculo de los ISIs. En la inferencia utilizando los MPs consideramos el largo de la serie temporal que se corresponde con las 2000 espigas utilizadas para los ISIs.

En la figura 5.8 observamos el mismo comportamiento que en el caso de las redes de ER. Al cambiar de elección de serie temporal los valores máximos de TPR se dan para distintas intensidades de acoplamiento. Más aún, para distintos valores ϵ el tipo de serie temporal que da una inferencia con mayor valor de TPR también varía. Por ejemplo, para intensidades de acoplamiento entorno a $\epsilon = 0.26$ la inferencia mediante potenciales de membrana arrojan mayores valores de TPR , mientras que para acoplamientos entorno a $\epsilon = 0.31$ sucede lo contrario.

Al igual que con las redes de Erdős-Rényi, en nuestros sistemas de Watts-Strogatz para la mayoría de los casos la inferencia realizada considerando los potenciales de membrana como serie temporal arroja mayores valores de TPR . Por lo tanto también vemos que la pérdida de información al reducir la serie temporal de los potenciales de membrana a los ISIs perjudica la eficiencia de nuestra inferencia. Por otro lado, también observamos que los valores de TPR de la inferencia utilizando los ISIs como serie temporal son más robustos ante distintas realizaciones de la topología de WS. La figura 5.9 muestra la desviación estándar de la tasa de verdaderos positivos de nuestras inferencias

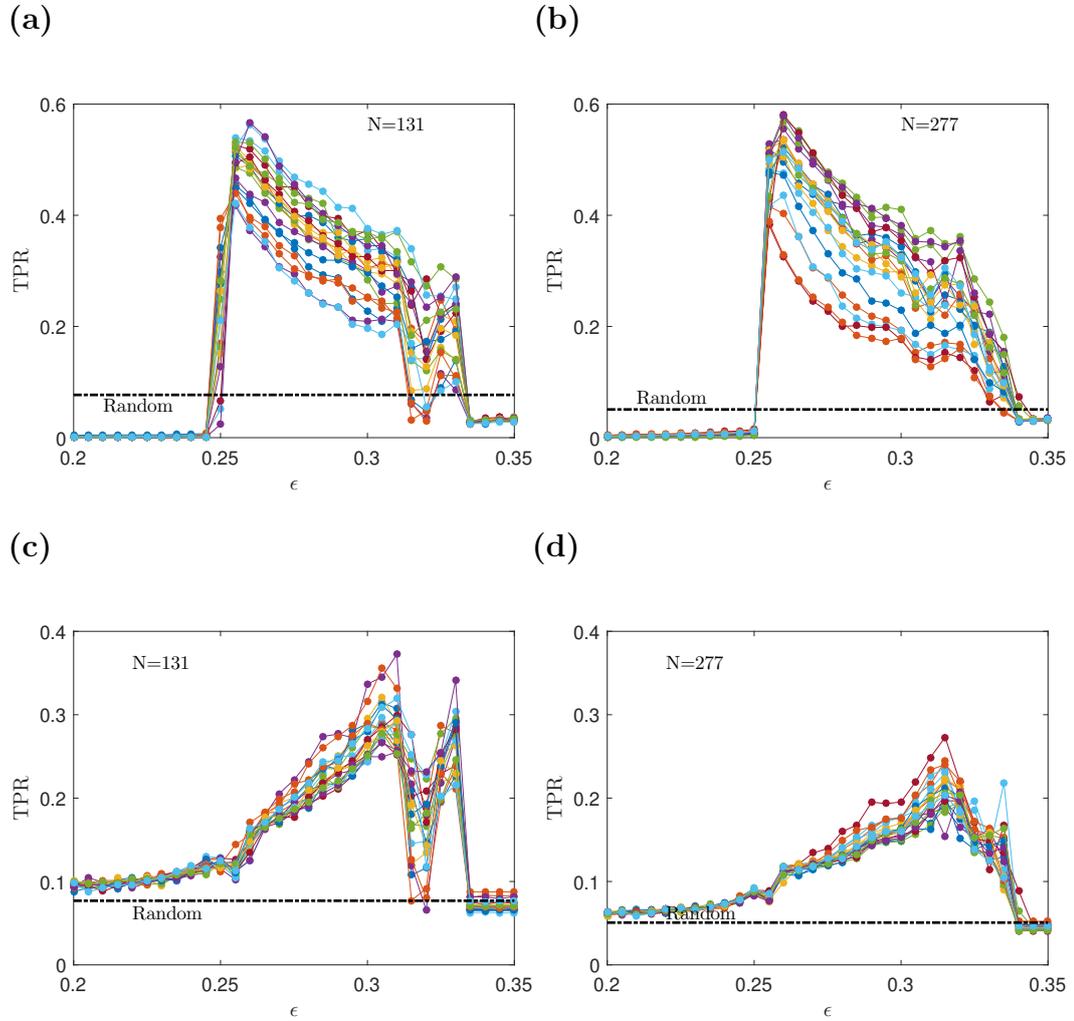


Figura 5.8: Tasa de verdaderos positivos como función de la intensidad de acoplamiento para los procesos de inferencia en nuestros ensembles de redes de Watts-Strogatz. Los paneles (a) y (c) se corresponden con el ensemble de redes WS de $N = 131$ nodos, y (b) y (d) muestran inferencias en los ensembles de redes WS de $N = 277$ nodos. En los paneles (a) y (b) la inferencia es hecha utilizando los potenciales de membrana (MP) como representante de la dinámica neuronal, y en (c) y (d) utilizando los intervalos inter-disparo (ISI). los colores representan $TPR(\epsilon)$ en distintas realizaciones (i.e. distintas matrices de adyacencia del correspondiente ensemble). A su vez, cada punto resulta de un promedio en 10 condiciones iniciales aleatorias.

a lo largo de los ensembles de redes de WS como función de la intensidad de acoplamiento. Observamos que la variabilidad de TPR es sensiblemente mayor cuando consideramos los MPs como serie temporal para realizar la inferencia.

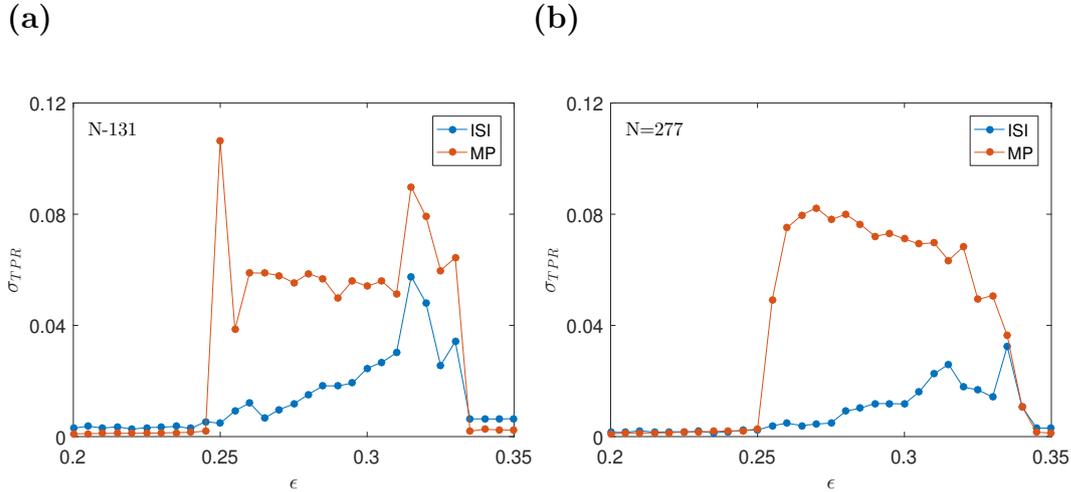


Figura 5.9: Variabilidad de la tasa de verdaderos positivos (TPR) como función de la intensidad de acoplamiento para los procesos de inferencia en nuestros ensembles de redes de Watts-Strogatz cuando utilizamos los MPs y los ISIs como serie temporal. En (a) ensembles de redes WS de $N = 131$ nodos, y en (b) redes WS de $N = 277$ nodos. La inferencia fue hecha sobre redes de mapas de Izhikevich, en dinámica desacoplada de ráfagas y acoplados por pulsos, considerando tanto potenciales de membrana (naranja) como intervalos inter-disparo (celeste). La variabilidad en cada punto fue considerada como la desviación estándar a lo largo de las 20 realizaciones (i.e. a lo largo de las 20 matrices de adyacencia de cada ensemble). Observamos que cuando consideramos los potenciales de membrana como serie temporal la variabilidad de TPR es en general mayor.

5.3.2. Discusión

A la hora de representar la dinámica de un sistema neuronal las opciones más escogidas son los potenciales de membrana y los intervalos inter-disparo. Si bien los MPs constituyen una descripción más completa y contienen toda la información que los ISIs pueden brindar, también poseen ciertas desventajas. Desde un punto de vista experimental suele ser más sencillo registrar solamente los tiempos en los que la neurona dispara que el comportamiento completo del potencial de la membrana. Numéricamente, trabajar con los ISIs suele requerir menos tiempo y costo computacional. Aquí mostramos que cambiar de representación de la dinámica neuronal afecta a los procesos de inferencia basados

en análisis bi-variado, favoreciéndolos en algunos casos y perjudicándolos en otros.

En las figuras 5.6 y 5.8 mostramos que, en general, la inferencia utilizando los potenciales de membrana es más efectiva que cuando empleamos los intervalos inter-disparo como representante de la dinámica neuronal. Podemos ver que la eficiencia es mayor para la mayoría de las intensidades de acoplamiento. Sin embargo, tanto en las redes ER como en las WS, existen algunas intensidades de acoplamiento en las que las inferencias utilizando las ISIs son más efectivas.

Por otro lado, tanto en las redes ER como WS vemos que la variabilidad de la eficiencia de nuestras inferencias al utilizar los ISIs es en general significativamente menor que cuando utilizamos los MPs. Este fenómeno está ilustrado en las figuras 5.7 y 5.9. Encontramos entonces que el filtrado de información que implica pasar de los ISIs a los MPs trae consigo una mayor robustez, si bien también reduce la eficiencia de las inferencias. Por lo tanto, al realizar inferencias por este tipo de técnicas tenemos un compromiso entre la eficiencia y su robustez ante cambios en la topología. La conveniencia de un tipo de representación u otra de la dinámica neuronal depende entonces de la información que queramos extraer del sistema o de la aplicación buscada.

5.4. Sobre la robustez de los resultados

En esta sección mostramos en mayor detalle las condiciones dinámicas en las que obtenemos nuestros resultados. Implementamos el parámetro de orden R definido en la sección 4.2 para nuestros sistemas neuronales sintéticos y mostramos que la región en la que nuestros procesos de inferencia son efectivos coincide con una franja específica de valores de R . Además, mostramos que nuestros sistemas sufren una transición de dinámica colectiva de ráfagas a un régimen de espigas al rededor de un valor crítico ϵ^* que se encuentra dentro del rango de intensidades de acoplamiento en los que la inferencia es efectiva. Finalmente analizamos la robustez de nuestros resultados de inferencia ante cambios del largo de la serie temporal empleada para el cálculo de las correlaciones cruzadas.

5.4.1. Dinámica colectiva

Como mostramos en la sección 4.2, nuestro parámetro de orden cuantifica la diferencia cuadrática media entre la actividad de todos los pares de nodos de la red. Podemos implementarla tomando tanto los MPs como los ISIs como representante de la actividad neuronal. Sin embargo, observamos que brindan información equivalente, por lo que utilizamos el parámetro de orden aplicado a la serie de ISIs como cuantificador de la dinámica colectiva.

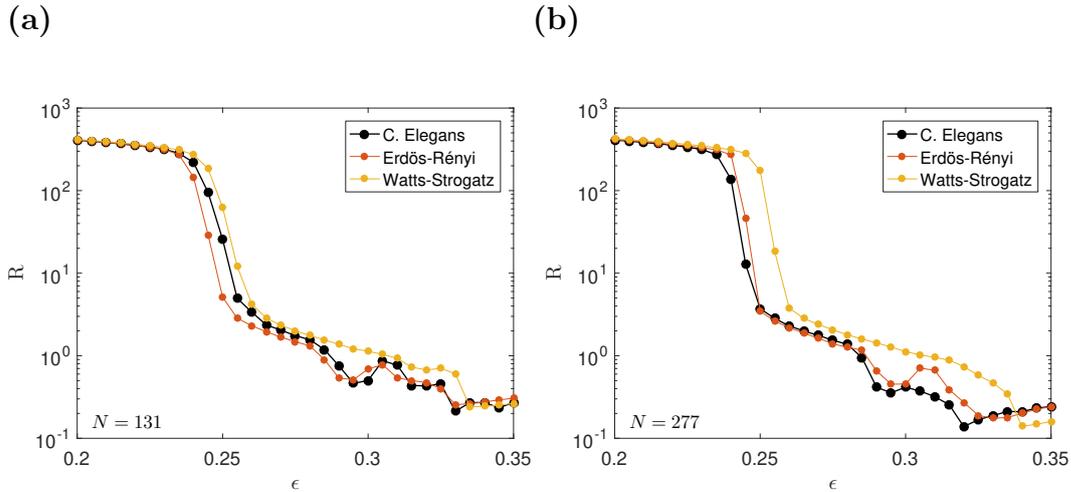


Figura 5.10: Parámetros de orden como función de la intensidad de acoplamiento para nuestros sistemas neuronales sintéticos con estructuras de C. elegans, Erdős-Rényi y Watts-Strogatz. Nuestros sistemas están formados por mapas Izhikevich con dinámica desacoplada de ráfagas y acoplados por pulsos. En el panel (a) [(b)] tenemos $R(\epsilon)$ promediado en 10 condiciones iniciales aleatorias para sistemas con la estructura de red neuronal frontal [global] de $N = 131$ [$N = 277$] nodos de C. elegans, en puntos negros. Mostramos superpuestos los mismos parámetros de orden pero para los ensembles de redes de Erdős-Rényi (anaranjado) y Watts-Strogatz (amarillo) de $N = 131$ -(a)- y $N = 277$ -(b)- nodos. En estos casos cada punto representa un promedio a lo largo de las 20 redes del ensemble, que a su vez son promediados en 10 condiciones iniciales.

En la figura 5.10 mostramos el comportamiento del parámetro de orden (aplicado a los ISIs) como función de la intensidad de acoplamiento para los sistemas compuestos por mapas de Izhikevich acoplados por pulsos, en dinámica aislada de ráfagas y dispuestos en las estructuras de red neuronal frontal -puntos negros del panel (a)- y global -puntos negros del panel (b)- de C. elegans, así como en nuestras redes de Erdős-Rényi y Watts-Strogatz estadísticamente similares a las estructuras neuronales del nematodo. Si comparamos el comportamiento de $TPR(\epsilon)$ (ver figura 5.4) en estos sistemas con el del

parámetro de orden, vemos que nuestros procesos de inferencia son efectivos cuando $5 \times 10^1 < R < 5 \times 10^{-1}$ aproximadamente. Para valores de R menores el sistema posee un nivel de sincronización que no hace posible realizar una inferencia de forma efectiva, y para valores mayores a ese rango el sistema se encuentra demasiado desordenado y tampoco es posible realizar inferencias.

Comparemos las distintas dependencias $R(\epsilon)$ de la figura 5.10. Aquí observamos que en las redes de C. elegans los parámetros de orden guardan mayor semejanza con los de sistemas con estructuras de red de Erdős-Rényi que con los de Watts-Strogatz. Más aún, presentan la misma caída abrupta de R entorno a $\epsilon = 0.30$, que no está presente en las redes de Watts-Strogatz. La semejanza de la relación $R(\epsilon)$ entre nuestros sistemas con estructuras de C. elegans y aquellos con topologías de Erdős-Rényi es consistente con las conclusiones obtenidas en la sección 5.2, en la que vimos que la inferencia en sistemas con estructuras de C. elegans y Erdős-Rényi guardan similitudes que contrastan con las inferencias en redes de Watts-Strogatz.

Por otro lado, en la figura 5.10 observamos que el parámetro de orden para las redes de Watts-Strogatz decrece más lentamente al aumentar ϵ que los otros casos. Esto tiene como consecuencia que R permanece en valores en los que el sistema exhibe coherencia parcial para un rango mayor de intensidades de acoplamiento. Esto es coherente con lo mostrado en los paneles (a) y (b) de la figura 5.4, donde vemos que los sistemas con estructura de Watts-Strogatz exhiben una región más amplia de intensidades de acoplamiento en los que la inferencia es efectiva. Como discutimos en la sección 5.2, esta similitud entre los sistemas con estructura de C. elegans y Erdős-Rényi puede deberse a las propiedades de sus distribuciones de grado.

El cambio abrupto que observamos en los parámetros de orden entre $\epsilon = 0.25$ y $\epsilon = 0.30$ viene de la mano de una transición en el comportamiento colectivo del sistema. Para observar esto centrémonos en la figura 5.11, que muestra *raster plots* con los tiempos de disparo de cada neurona para varios valores de ϵ distintos, de sistemas compuestos por mapas de Izhikevich, en dinámica desacoplada de ráfagas y acoplados por pulsos, cuando están montadas sobre una realización del ensemble de redes Erdős-Rényi de $N = 131$ nodos. Para acoplamientos relativamente bajos ($\epsilon = 0.10$, $\epsilon = 0.15$ o $\epsilon = 0.20$), vemos que la dinámica colectiva es de ráfagas sincronizadas. Observamos que a medida que aumenta la intensidad de acoplamiento cada ráfaga contiene más espigas. Por lo tanto, el período de silencio abarca cada vez menos iteraciones.

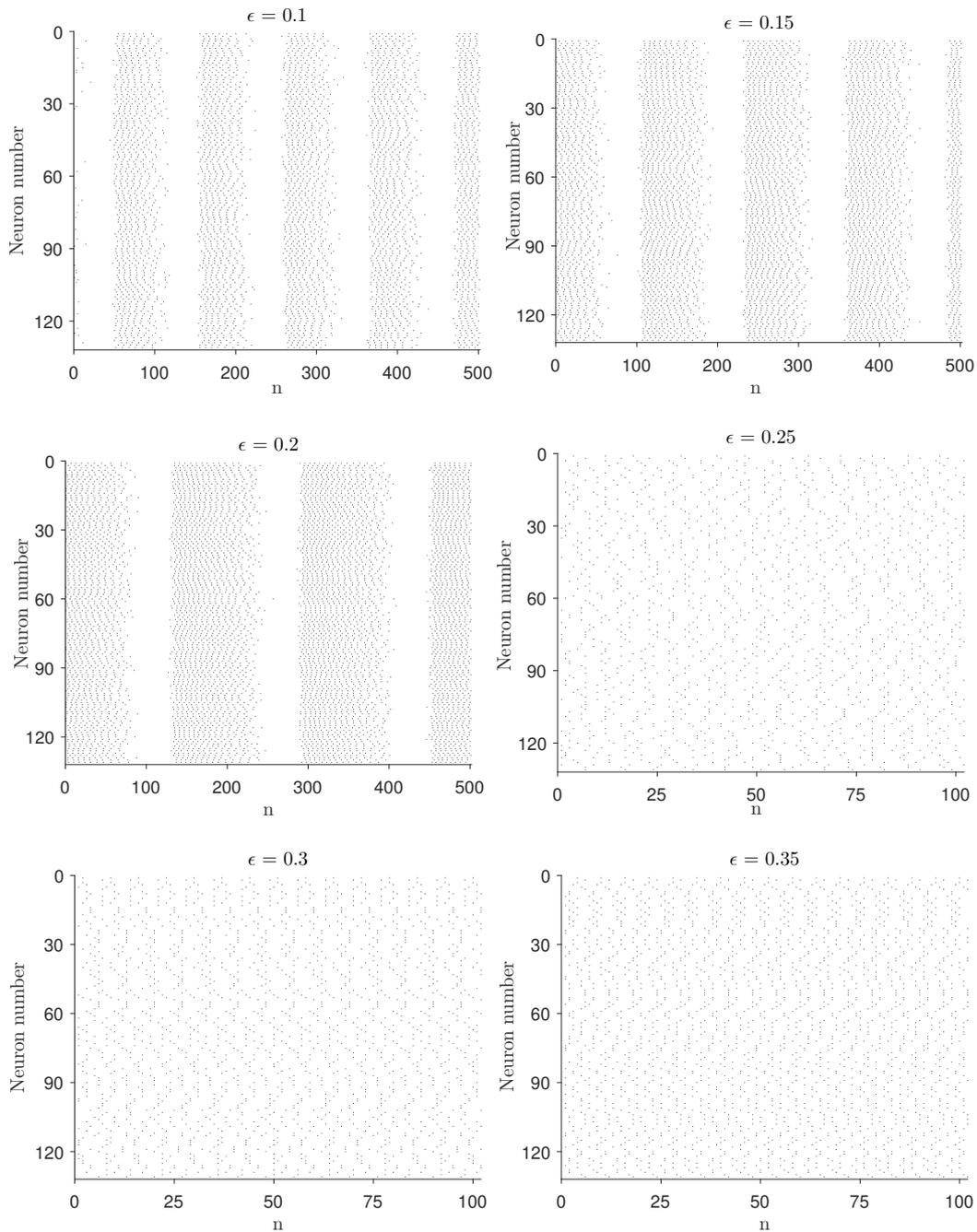


Figura 5.11: *Raster plots* indicando los tiempos de disparo de mapas de Izhikevich acoplados por pulsos, para distintas intensidades de acoplamiento. Los mapas están en dinámica de ráfagas cuando se encuentran desacoplados, y están montados sobre una red del ensemble de Erdős-Rényi de $N = 131$ nodos. En el eje vertical representamos el índice de la neurona, y en el eje horizontal la iteración del mapa. Podemos observar la transición de dinámica colectiva de ráfagas sincronizadas a un régimen de espigas entre $\epsilon = 0.30$ y $\epsilon = 0.35$.

Alrededor de $\epsilon = 0.25$ el número de espigas en una ráfaga es tal que el período de silencio desaparece y se provoca una transición de régimen de régimen de ráfagas a espigas. El mismo comportamiento se observa en el caso de las redes de mapas de Izhikevich de $N = 277$ nodos, y en las redes de C. elegans y Watts-Strogatz.

La transición de régimen de ráfagas a espigas ha sido reportada en otros trabajos, como por ejemplo en [Shilnikov and Cymbalyuk \(2005\)](#) o [Innocenti et al. \(2007\)](#). Cerca del valor crítico de ϵ la dinámica colectiva pierde coherencia, permaneciendo en un estado de coherencia parcial. Teniendo esto en cuenta, y en vista de que en [Rubido et al. \(2014\)](#) reportan que para que un proceso de inferencia basado en análisis bi-variado sea exitoso es necesario un estado de coherencia parcial, resulta coherente que sea en este entorno donde el acierto de la inferencia sea mayor. Por este motivo nos centramos en estudiar nuestros sistemas alrededor de la intensidad crítica de acoplamiento.

5.4.2. Dependencia con el largo de la serie temporal

En este trabajo hemos explorado la robustez de nuestros resultados ante distintas realizaciones de la topología (i.e. distintas matrices de adyacencia con las características topológicas deseadas) y ante distintas condiciones iniciales. Encontramos que nuestros resultados (dependencia de TPR con la intensidad de acoplamiento ϵ) son robustos ante diferencias en condiciones iniciales y distintas realizaciones. Si bien en algunos casos las curvas de $TPR(\epsilon)$ muestran cierta variabilidad, su comportamiento cualitativo se mantiene. Asimismo, estudiamos cómo cambian nuestros resultados ante distintas elecciones de la serie temporal (potenciales de membrana o interspike intervals). En este caso encontramos que las curvas de $TPR(\epsilon)$ sí varían cualitativamente dependiendo de si utilizamos los intervalos inter-disparos o los potenciales de membrana. La pregunta que queda por responder es cómo se ven afectados nuestros resultados ante distintos largos de la serie temporal.

La figura [5.12](#) muestra cómo se comporta $TPR(\epsilon)$ al cambiar el largo de la serie temporal empleado para calcular las correlaciones cruzadas, en el caso de los ensembles de redes Erdős-Rényi de $N = 131$ y $N = 277$ nodos -trazo celeste en la figura [5.10](#) (a) y (c)-. Podemos ver que tanto cuando escogemos los intervalos inter-disparo como serie temporal como cuando elegimos los potenciales de membrana, la relación entre TPR y ϵ no se ve cualitativamente

afectada. Por el contrario, las pequeñas diferencias que tiene son cuantitativas. Estas observaciones son válidas también para redes de nuestros ensembles de topologías de Watts-Strogatz y para sistemas con las estructuras neuronales de C. elegans. Podemos concluir que nuestros resultados no se ven afectados por el largo de la serie temporal escogida para el cálculo de correlaciones.

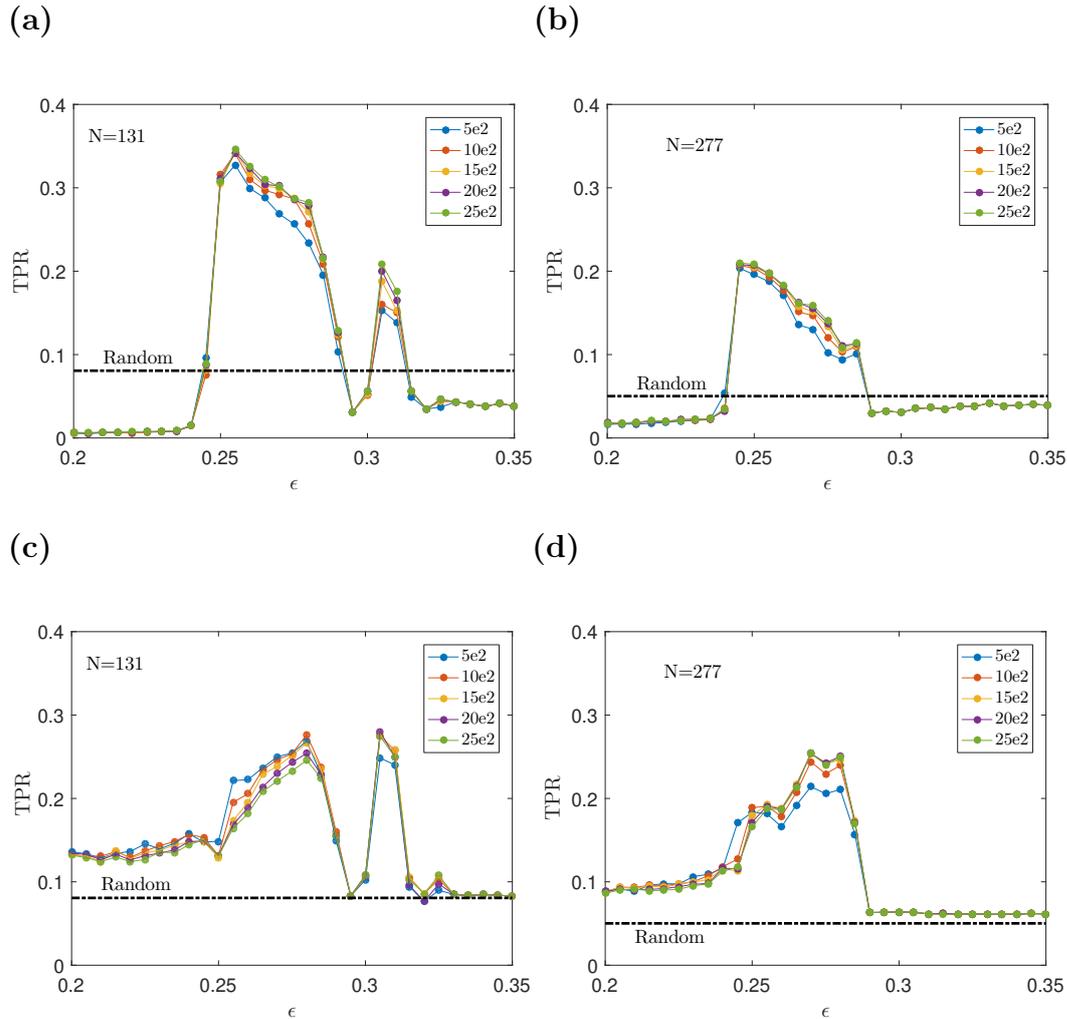


Figura 5.12: Tasa de verdaderos positivos calculada utilizando diferentes largos de serie temporal como función de la intensidad de acoplamiento para nuestros procesos de inferencia. Los sistemas planteados están compuestos por mapas de Izhikevich acoplados por pulsos, en dinámica de ráfagas cuando están desacoplados. En (a) y (b) la inferencia fue hecha considerando los potenciales de membrana v como serie temporal de cada nodo, y en (c) y (d) realizamos las inferencias considerando los intervalos inter-disparo. Cada punto representa el promedio en 10 condiciones iniciales distintas.

Capítulo 6

Conclusiones y perspectivas

En esta tesis abordamos el problema de inferencia de la conectividad en redes neuronales, y realizamos aportes para entender mejor el rol que tienen distintas propiedades estructurales en el éxito o fracaso de los métodos de inferencia.

Nos centramos en estudiar el efecto de algunas características estructurales de redes neuronales sobre los métodos de inferencia de la conectividad basados en análisis bi-variado. En particular estudiamos cómo las propiedades de mundo pequeño afectan la eficiencia de dichos procesos de inferencia. Asimismo analizamos el desempeño de los métodos basados en análisis bi-variado para inferir la conectividad de la estructura neuronal *C. elegans*, que es una de las redes con características de mundo pequeño presentes en la naturaleza más ampliamente citadas, en relación a su capacidad para inferir otras redes estadísticamente similares. Además, estudiamos el efecto de escoger distintas representaciones de la actividad neuronal sobre los procesos de inferencia.

En nuestro abordaje trabajamos con redes neuronales sintéticas modeladas mediante mapas de Izhikevich acoplados por pulsos, dispuestos en estructuras dadas por los modelos canónicos de Erdős-Rényi y Watts-Strogatz, así como en la estructura neuronal frontal y global de *C. elegans*. Realizamos inferencia de la conectividad utilizando la correlación cruzada como medida de semejanza entre la actividad de neuronas y evaluamos los resultados mediante característica operativa del receptor. En ese sentido, en la sección [4.3](#) derivamos un marco para trabajar con característica operativa del receptor en nuestro contexto.

Las principales conclusiones de nuestro trabajo son:

- Las características de mundo pequeño favorecen los procesos de inferencia basados en análisis bi-variado. Nuestros resultados fueron obtenidos en una dinámica individual específica -de ráfagas- y un tipo de acoplamiento particular -por pulsos- (ver sección 5.1). En este contexto resaltamos la robustez de nuestros resultados ante cambios estructurales y en la intensidad de acoplamiento. Estas conclusiones pueden tener amplias consecuencias teniendo en cuenta que el efecto de mundo pequeño es ubicuo en la naturaleza y la sociedad. Por otro lado la técnica que empleamos es de las más utilizadas para inferir la estructura de una amplia gama de sistemas, por lo que es relevante conocer sus debilidades y fortalezas para inferir redes con distintas características.
- En el problema de la inferencia sobre sistemas neuronales con la estructura de *C. elegans* mostramos que la capacidad para inferir la conectividad del nematodo mediante análisis bi-variado, es decir, la eficiencia de la inferencia para distintas intensidades de acoplamiento, es similar a la capacidad para inferir la conectividad de redes Erdős-Rényi, y ambas contrastan con la inferencia de estructuras de Watts-Strogatz, que es en general más efectiva debido a que la heterogeneidad en el grado de estas estructuras es menor (ver sección 5.2). Estos resultados dan cuenta de las limitaciones del empleo del algoritmo de Watts-Strogatz para modelar redes de pequeño mundo presentes en la naturaleza y sociedad, práctica frecuente pero que puede llevar a predicciones erróneas. Destacamos que nuestros resultados se corroboran tanto cuando utilizamos los potenciales de membrana como los intervalos inter-disparo para representar la actividad neuronal.
- Los procesos basados en análisis bi-variado consiguen inferir la conectividad con mayor éxito cuando la actividad neuronal se expresa mediante los potenciales de membrana, mientras que al describirla mediante los intervalos inter-disparo la eficiencia de los procesos de inferencia es más robusta ante cambios estructurales (ver sección 5.3). Esto sugiere la existencia de un compromiso entre eficiencia y robustez al utilizar distintas representaciones de la actividad neuronal para realizar inferencias. Estos resultados son relevantes para comprender mejor las ventajas y limitaciones de utilizar los intervalos inter-disparo como representantes de la

dinámica neuronal.

Actualmente nos encontramos en proceso de escritura de un artículo que condensa los resultados principales de esta tesis. Como trabajo a futuro nos planteamos la extensión de este estudio a sistemas neuronales con otros tipos de dinámicas individuales y modelos de acoplamiento. En el problema de la inferencia de sistemas con estructura de *C. elegans*, además, nos planteamos contrastar nuestros resultados con los obtenidos mediante otras técnicas de inferencia. Asimismo, nos planteamos el estudio del efecto de las propiedades de pequeño mundo sobre la inferencia en otros sistemas complejos, como ser redes de mapas logísticos en dinámica caótica. En ese sentido destacamos la posibilidad de contrastar resultados numéricos con experimentales, en virtud de que actualmente disponemos de un montaje experimental de redes de mapas logísticos.

Queremos remarcar que nuestros resultados y conclusiones no se restringen al estudio de redes neuronales sino que podrían tener consecuencias en el campo de los sistemas complejos en general. Los procesos de inferencia que empleamos se utilizan en otros contextos en los que el fenómeno de mundo pequeño juega un rol central como las redes climáticas o redes funcionales del cerebro. En ese sentido, la mayor parte de los estudios de inferencia suelen centrarse en la maximización de su eficiencia, mientras que poco se conoce sobre cómo las características estructurales los favorecen o perjudican. Los resultados de este trabajo constituyen una serie de aportes en esa dirección.

Referencias bibliográficas

- Achard, S. and Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS computational biology*, 3(2):e17.
- Albert, R. and Barabási, A.-L. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of modern physics*, 74(1):47.
- Anderson Jr, W. N. and Morley, T. D. (1985). Eigenvalues of the laplacian of a graph. *Linear and multilinear algebra*, 18(2):141–145.
- Aragoneses, A., Perrone, S., Sorrentino, T., Torrent, M., and Masoller, C. (2014). Unveiling the complex organization of recurrent patterns in spiking dynamical systems. *Scientific reports*, 4:4696.
- Aragoneses, A., Rubido, N., Tiana-Alsina, J., Torrent, M., and Masoller, C. (2013). Distinguishing signatures of determinism and stochasticity in spiking complex systems. *Scientific reports*, 3:1778.
- Arenas, A., Díaz-Guilera, A., Kurths, J., Moreno, Y., and Zhou, C. (2008). Synchronization in complex networks. *Physics reports*, 469(3):93–153.
- Balibrea Gallego, F. and Valverde Fajardo, J. (1999). Bifurcations under non-degenerated conditions of higher degree and a new simple proof of the hopf-neimark-sacker bifurcation theorem. *Journal of mathematical analysis and applications*, 237(1):93–105.
- Barabási, A.-L. and Albert, R. (1999). Emergence of scaling in random networks. *science*, 286(5439):509–512.
- Barahona, M. and Pecora, L. M. (2002). Synchronization in small-world systems. *Physical review letters*, 89(5):054101.

- Barrat, A. and Weigt, M. (2000). On the properties of small-world network models. *The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems*, 13(3):547–560.
- Barreiro, M., Marti, A. C., and Masoller, C. (2011). Inferring long memory processes in the climate network via ordinal pattern analysis. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 21(1):013101.
- Bassett, D. S. and Bullmore, E. (2006). Small-world brain networks. *The neuroscientist*, 12(6):512–523.
- Bassett, D. S. and Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature neuroscience*, 20(3):353.
- Beamer, S., Asanović, K., and Patterson, D. (2013). Direction-optimizing breadth-first search. *Scientific Programming*, 21(3-4):137–148.
- Bianco-Martinez, E., Rubido, N., Antonopoulos, C. G., and Baptista, M. (2016). Successful network inference from time-series data using mutual information rate. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 26(4):043102.
- Borges, F., Lameu, E. L., Iarosz, K. C., Protachevich, P. R., Caldas, I. L., Viana, R. L., Macau, E. E., Batista, A. M., and Baptista, M. d. S. (2018). Inference of topology and the nature of synapses, and the flow of information in neuronal networks. *Physical Review E*, 97(2):022303.
- Brown, C. D. and Davis, H. T. (2006). Receiver operating characteristics curves and related decision measures: A tutorial. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 80(1):24–38.
- Chang, K.-C., Pearson, K., and Zhang, T. (2008). Perron-frobenius theorem for nonnegative tensors. *Communications in Mathematical Sciences*, 6(2):507–520.
- Chawla, N. V., Lazarevic, A., Hall, L. O., and Bowyer, K. W. (2003). Smoteboost: Improving prediction of the minority class in boosting. In *European conference on principles of data mining and knowledge discovery*, pages 107–119. Springer.

- Comellas, F. and Gago, S. (2007). Synchronizability of complex networks. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 40(17):4483.
- Crofts, J. J. and Higham, D. J. (2011). Googling the brain: Discovering hierarchical and asymmetric network structures, with applications in neuroscience. *Internet Mathematics*, 7(4):233–254.
- Dayan, P., Abbott, L. F., and Abbott, L. (2001). Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems.
- Deutscher, D., Meilijson, I., Kupiec, M., and Ruppin, E. (2006). Multiple knockout analysis of genetic robustness in the yeast metabolic network. *Nature genetics*, 38(9):993.
- Eguiluz, V. M., Chialvo, D. R., Cecchi, G., Baliki, M., and Apkarian, A. V. (2004). Scale-free brain functional networks. *Neuroimage*, 22:2330.
- Eguiluz, V. M., Chialvo, D. R., Cecchi, G. A., Baliki, M., and Apkarian, A. V. (2005). Scale-free brain functional networks. *Physical review letters*, 94(1):018102.
- Erdos, P. and Rényi, A. (1960). On the evolution of random graphs. *Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci*, 5(1):17–60.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., and Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27):9673–9678.
- Fronczak, A., Fronczak, P., and Hołyst, J. A. (2004). Average path length in random networks. *Physical Review E*, 70(5):056110.
- Gardner, T. S., Di Bernardo, D., Lorenz, D., and Collins, J. J. (2003). Inferring genetic networks and identifying compound mode of action via expression profiling. *Science*, 301(5629):102–105.
- Gerstner, W. and Kistler, W. M. (2002). *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*. Cambridge university press.
- Goh, K.-I. and Barabási, A.-L. (2008). Burstiness and memory in complex systems. *EPL (Europhysics Letters)*, 81(4):48002.

- Hablitz, J. J. and Johnston, D. (1981). Endogenous nature of spontaneous bursting in hippocampal pyramidal neurons. *Cellular and molecular neurobiology*, 1(4):325–334.
- Haimovici, A., Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., and Chialvo, D. R. (2013). Brain organization into resting state networks emerges at criticality on a model of the human connectome. *Physical review letters*, 110(17):178101.
- Hayashi, H. and Ishizuka, S. (1992). Chaotic nature of bursting discharges in the onchidium pacemaker neuron. *Journal of Theoretical Biology*, 156(3):269–291.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500–544.
- Hsieh, C.-h., Glaser, S. M., Lucas, A. J., and Sugihara, G. (2005). Distinguishing random environmental fluctuations from ecological catastrophes for the north pacific ocean. *Nature*, 435(7040):336.
- Humphries, M. D. and Gurney, K. (2008). Network ‘small-world-ness’: a quantitative method for determining canonical network equivalence. *PloS one*, 3(4):e0002051.
- Ibarz, B., Casado, J. M., and Sanjuán, M. A. (2011). Map-based models in neuronal dynamics. *Physics reports*, 501(1-2):1–74.
- Innocenti, G., Morelli, A., Genesio, R., and Torcini, A. (2007). Dynamical phases of the hindmarsh-rose neuronal model: Studies of the transition from bursting to spiking chaos. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 17(4):043128.
- Izhikevich, E. M. (1999a). Class 1 neural excitability, conventional synapses, weakly connected networks, and mathematical foundations of pulse-coupled models. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 10(3):499–507.
- Izhikevich, E. M. (1999b). Weakly pulse-coupled oscillators, fm interactions, synchronization, and oscillatory associative memory. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 10(3):508–526.

- Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*, 14(6):1569–1572.
- Izhikevich, E. M. (2004). Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE transactions on neural networks*, 15(5):1063–1070.
- Izhikevich, E. M. (2007). *Dynamical systems in neuroscience*. MIT press.
- Kaiser, M. and Hilgetag, C. C. (2006). Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. *PLoS computational biology*, 2(7):e95.
- Kötter, R. (2004). Online retrieval, processing, and visualization of primate connectivity data from the cocomac database. *Neuroinformatics*, 2(2):127–144.
- Lee, T.-D. and Yang, C.-N. (1952). Statistical theory of equations of state and phase transitions. ii. lattice gas and ising model. *Physical Review*, 87(3):410.
- Lenhart, W., Pollack, R., Sack, J., Seidel, R., Sharir, M., Suri, S., Toussaint, G., Whitesides, S., and Yap, C. (1988). Computing the link center of a simple polygon. *Discrete & Computational Geometry*, 3(3):281–293.
- Llinás, R. R. and Steriade, M. (2006). Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *Journal of neurophysiology*, 95(6):3297–3308.
- López-Pintado, D. (2008). Diffusion in complex social networks. *Games and Economic Behavior*, 62(2):573–590.
- Madala, H. R. and Ivakhnenko, A. G. (1994). *Inductive learning algorithms for complex systems modeling*, volume 368. cRc press Boca Raton.
- Maslov, S. and Sneppen, K. (2004). Detection of topological patterns in protein networks. In *Genetic Engineering: Principles and Methods*, pages 33–47. Springer.
- Masoller, C., Torrent, M., and García-Ojalvo, J. (2008). Interplay of subthreshold activity, time-delayed feedback, and noise on neuronal firing patterns. *Physical Review E*, 78(4):041907.
- Newman, M. (2018). *Networks*. Oxford university press.

- Newman, M. E. (2001). Clustering and preferential attachment in growing networks. *Physical review E*, 64(2):025102.
- Newman, M. E. (2003). The structure and function of complex networks. *SIAM review*, 45(2):167–256.
- Nishikawa, T., Motter, A. E., Lai, Y.-C., and Hoppensteadt, F. C. (2003). Heterogeneity in oscillator networks: Are smaller worlds easier to synchronize? *Physical review letters*, 91(1):014101.
- Pecora, L. M. and Carroll, T. L. (1998). Master stability functions for synchronized coupled systems. *Physical review letters*, 80(10):2109.
- Pereira, T. (2010). Hub synchronization in scale-free networks. *Physical Review E*, 82(3):036201.
- Preciado, V. M., Jadbabaie, A., and Verghese, G. C. (2013). Structural analysis of laplacian spectral properties of large-scale networks. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 58(9):2338–2343.
- Ren, Q., Kolwankar, K. M., Samal, A., and Jost, J. (2010). Stdp-driven networks and the c. elegans neuronal network. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 389(18):3900–3914.
- Rubido, N. (2014). *Mathematical principles behind the transmission of energy and synchronisation in complex networks*. PhD thesis, University of Aberdeen.
- Rubido, N. (2015). *Energy Transmission and Synchronization in Complex Networks: Mathematical Principles*. Springer.
- Rubido, N., Martí, A. C., Bianco-Martínez, E., Grebogi, C., Baptista, M. S., and Masoller, C. (2014). Exact detection of direct links in networks of interacting dynamical units. *New Journal of Physics*, 16(9):093010.
- Rubido, N. and Masoller, C. (2018). Impact of lag information on network inference. *The European Physical Journal Special Topics*, 227(10-11):1243–1250.
- Shilnikov, A. and Cymbalyuk, G. (2005). Transition between tonic spiking and bursting in a neuron model via the blue-sky catastrophe. *Physical Review Letters*, 94(4):048101.

- Shu, Y. and Zhao, J. (2013). Data-driven causal inference based on a modified transfer entropy. *Computers & Chemical Engineering*, 57:173–180.
- Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V. D., Eichele, T., Läer, L., Drzegga, A., Förstl, H., Kurz, A., Zimmer, C., et al. (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(47):18760–18765.
- Sporns, O. (2013). Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current opinion in neurobiology*, 23(2):162–171.
- Strogatz, S. H. (2018). *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. CRC Press.
- Swets, J. and Pickett, R. (1982). Evaluation of diagnostic systems: Methods from signal detection theory (academic, new york). *Google Scholar*.
- Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D., and Chialvo, D. R. (2012). Criticality in large-scale brain fmri dynamics unveiled by a novel point process analysis. *Frontiers in physiology*, 3:15.
- Telesford, Q. K., Joyce, K. E., Hayasaka, S., Burdette, J. H., and Laurienti, P. J. (2011). The ubiquity of small-world networks. *Brain connectivity*, 1(5):367–375.
- Tian, L., Hires, S. A., Mao, T., Huber, D., Chiappe, M. E., Chalasani, S. H., Petreanu, L., Akerboom, J., McKinney, S. A., Schreiter, E. R., et al. (2009). Imaging neural activity in worms, flies and mice with improved gcamp calcium indicators. *Nature methods*, 6(12):875.
- Tirabassi, G., Sevilla-Escoboza, R., Buldú, J. M., and Masoller, C. (2015). Inferring the connectivity of coupled oscillators from time-series statistical similarity analysis. *Scientific reports*, 5:10829.
- Tsonis, A. A., Swanson, K. L., and Roebber, P. J. (2006). What do networks have to do with climate? *Bulletin of the American Meteorological Society*, 87(5):585–596.
- Varier, S. and Kaiser, M. (2011). Neural development features: Spatio-temporal development of the caenorhabditis elegans neuronal network. *PLoS computational biology*, 7(1):e1001044.

- Vlasov, V. and Bifone, A. (2017). Hub-driven remote synchronization in brain networks. *Scientific reports*, 7(1):10403.
- Wang, W., Liu, Q.-H., Cai, S.-M., Tang, M., Braunstein, L. A., and Stanley, H. E. (2016). Suppressing disease spreading by using information diffusion on multiplex networks. *Scientific reports*, 6:29259.
- Wang, W.-X., Yang, R., Lai, Y.-C., Kovanis, V., and Grebogi, C. (2011). Predicting catastrophes in nonlinear dynamical systems by compressive sensing. *Physical review letters*, 106(15):154101.
- Watts, D. J. and Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature*, 393(6684):440.