



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**SINCRONIZACIÓN
EN REDES DE NEURONAS**

Autor:

Tatiana Lor Martínez

Directores:

Dr. Jesús Gómez Gardeñes

Sergio Faci Lázaro

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE CIENCIAS

28 Junio 2021

Índice

1. Introducción	2
2. Modelo estructural	3
2.1. Descriptores de la estructura de redes complejas	3
2.2. Modelo de Erdős-Rényi	5
2.3. Modelo de Watts-Strogatz	5
2.4. Modelo de Barabási-Albert	6
2.5. Cultivo de neuronas	8
3. Modelo de la dinámica entre neuronas	11
3.1. Dinámica del soma	11
3.2. Dinámica sináptica	12
4. Transición a la sincronización	14
5. Estudio de los cultivos de neuronas	16
5.1. Avalanchas	16
5.2. Ataque dirigido y fallo	16
5.3. Resultados	17
6. Conclusiones	23

1. Introducción

En física, la gran mayoría de los problemas que se plantean son sistemas pequeños y lineales. Esto es así, porque los sistemas lineales son más sencillos de analizar y porque, al ser pequeños en dimensión y número de elementos, son más fáciles de resolver y proporcionan resultados mucho más asequibles para interpretar. La realidad es que los sistemas que nos encontramos en la naturaleza no presentan estas características, es por ello que necesitamos la física de sistemas complejos, para así poder tratar con estos sistemas.

Para entender el comportamiento de los sistemas complejos necesitamos conocer sus interacciones. Cada uno de los componentes del sistema tiene un comportamiento individual que influye sobre el resto. Esto hace que el sistema pueda adaptarse al entorno y que surja un comportamiento colectivo a veces difícil de predecir. Otra característica importante de estos sistemas es que están formados por un gran número de elementos, por ejemplo, una red social puede tener del orden de decenas y cientos de miles de agentes en interacción.

Así, el campo de la física de sistemas complejos es el encargado de estudiar sistemas en los que interactúan un gran número de elementos no lineales, dando lugar a la emergencia de fenómenos colectivos. Quizá, el fenómeno de la sincronización sea uno de los ejemplos más paradigmáticos de emergencia de orden dinámico a partir de las interacciones de multitud de sistemas dinámicos que, aislados, muestran dinámicas individuales muy diferentes.[1] Uno de los campos en los que tiene particular interés esta área de la física es en la neurociencia. Aquí el elevado número de elementos que se consideran en un sistema (bien sean neuronas o regiones cerebrales) así como las leyes que rigen su comportamiento y la complejidad de los patrones de conexiones que forman entre ellos, hacen que describirlos mediante la física tradicional sea prácticamente imposible.

En este trabajo vamos a estudiar la dinámica de redes de neuronas. En particular, nos vamos a centrar en cómo afecta la estructura de la red al fenómeno de sincronización. Para ello, construiremos dos cultivos sintéticos de neuronas a partir de dos tipos de redes diferentes y realizaremos ataques sobre ellas para intentar comprender cómo se ve afectada la actividad de las neuronas. Este tipo de ataques podrían asemejarse a los producidos por enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson en las que se deteriora la estructura de los circuitos neuronales, alterándose así los patrones de actividad coherente de las neuronas.[2]

Esta búsqueda del entendimiento del papel que juega la estructura de una red dentro de un sistema, es importante para poder comprender redes reales como Internet, redes de interacciones humanas o, como es nuestro caso, redes cerebrales.[3] De esta forma, mediante el uso de redes complejas, vamos a simular neuronas y las conexiones que se dan entre ellas, permitiendo así un estudio sistemático de diferentes patrones de interconexión.

2. Modelo estructural

De acuerdo con la Teoría de Grafos, las redes complejas pueden ser definidas como un conjunto de N vértices o nodos que representan los elementos del sistema y un conjunto L de pares que describen las conexiones entre dichos nodos, llamados aristas o *links*. De esta forma, para que dos nodos interactúen entre sí, es necesario que haya un *link* entre ellos. Bajo esta representación se pueden describir multitud de redes tanto sociales como tecnológicas y hasta sistemas biológicos. En el caso de las redes estructurales en el cerebro, los nodos dan cuenta de las neuronas y los *links* de las conexiones sinápticas entre ellas.

La codificación de estas redes se lleva a cabo mediante una matriz. Esta matriz es la denominada matriz de adyacencia (A) y sus entradas representan los *links* de la red. A partir de esta matriz podemos clasificar las redes en:

- Binarias o pesadas

Binarias: Consideran la existencia o no de conexión entre nodos, de tal forma que si dos nodos i , j están conectados, entonces $A_{ij} = 1$ y, si no lo están, $A_{ij} = 0$.

Pesadas: Si las entradas de la matriz pueden ser cualquier número real positivo. Ahora cada elemento A_{ij} informa, además de la existencia de una conexión entre los nodos i y j , de la intensidad de esta conexión.

- Dirigidas o no dirigidas

Dirigidas: Si la matriz no es simétrica y, por tanto, $A_{ij} \neq A_{ji}$. Esto nos indica que una conexión $i \rightarrow j$ no implica una conexión $j \rightarrow i$.

No dirigidas: Si la matriz es simétrica, $A_{ij} = A_{ji}$. Así, una conexión $i \rightarrow j$ va a implicar necesariamente una conexión $j \rightarrow i$.

- Con o sin signo

Con signo: Si las entradas no nulas de la matriz de adyacencia pueden ser tanto positivas como negativas. El signo nos informa de la naturaleza de la conexión entre nodos. Este sería el caso si, por ejemplo, consideramos neuronas inhibitorias.

Sin signo: Si los elementos no nulos de la matriz son siempre positivos, es decir, $A_{ij} \geq 0$.

De acuerdo a estos criterios, las redes de neuronas que vamos a implementar en este trabajo van a ser binarias, dirigidas y sin signo. Además, la diagonal principal de la matriz de adyacencia es nula dado que una neurona no puede tener una conexión consigo misma.

2.1. Descriptores de la estructura de redes complejas

Una vez codificada la red, algunos de los parámetros más relevantes a la hora de describirla son:

- Distribución de grado

El grado de un nodo i (k_i) es el número de conexiones que tiene ese nodo con el resto de la red. Este se calcula a partir de la matriz de adyacencia como:

$$k_i = \sum_{j=1}^N A_{ij} \quad (1)$$

Una vez calculado el grado de cada nodo en la red, podemos caracterizarla con la distribución de grado $P(k)$ que muestra la probabilidad de encontrar un nodo de grado k en la red. Atendiendo al tipo de distribución que tengamos, las redes se pueden clasificar en grupos como:

- Redes regulares: Todos los nodos tienen la misma conectividad, es decir, el mismo número n de vecinos. De esta forma, la distribución de grado viene dada por $P(k) = \delta(k - n)$.
- Redes aleatorias: En ellas los grados no se alejan demasiado de su valor medio, por lo que este es un buen descriptor de la red, y presentan una distribución de grado de tipo Poisson (ejemplo Fig. 2):

$$P(k) = e^{-\langle k \rangle} \frac{\langle k \rangle^k}{k!} \quad (2)$$

- Redes libres de escala (*Scale Free*): Es el comportamiento más habitual de las redes reales como, por ejemplo, Internet, redes sociales o de transporte. La distribución de grado está dada por una ley de potencias (ejemplo Fig. 2):

$$P(k) \propto k^{-\gamma} \quad (3)$$

Ese exponente γ suele tomar valores en el rango $\gamma \in (2, 3]$. Este tipo de comportamiento revela la convivencia de nodos de muy distintas conectividades dentro de la red. Por una parte, la gran mayoría de los nodos están muy poco conectados, mientras que una pequeña fracción de nodos (denominados *hubs*) están superconectados, es decir, están conectados a una gran cantidad de nodos de la red.

- Conectividad media, $\langle k \rangle$

Cuantifica el número de vecinos promedio de cada nodo de la red:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N A_{ij} \quad (4)$$

- Coeficiente de clustering

Da cuenta de la probabilidad de que dos nodos, l y j , conectados a un mismo tercer nodo, i , estén también conectados entre sí.

$$C_i = \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)} \quad C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i \quad (5)$$

Siendo E_i el número de triángulos conectados al nodo i . Para redes regulares tipo *lattice* este coeficiente es invariante, mientras que para redes aleatorias presenta una dependencia con el número de nodos N (ecuaciones 6 y 7 respectivamente):

$$C = \frac{3(\langle k \rangle - 2)}{4(\langle k \rangle - 1)} \quad (6)$$

$$C = \frac{\langle k \rangle}{N} \quad (7)$$

- Longitud del camino mínimo promedio $\langle l \rangle$

Es el promedio de distancias mínimas entre todos los pares de nodos de la red. La distancia entre dos nodos i, j es el número de *links* que se han de recorrer para ir de i a j por el camino¹ más corto.

En redes regulares, $\langle l \rangle$ sigue una dependencia lineal con el número de nodos N ; mientras que en redes aleatorias y libres de escala, $\langle l \rangle$ escala logarítmicamente con N ($\langle l \rangle \propto \ln N$), es lo que se conoce como *fenómeno de mundo pequeño*.

Teniendo en cuenta estas características, para construir una red sintética existen tres modelos principales: el modelo de Erdős-Rényi, el de Watts-Strogatz y el de Barabási-Albert, que describimos a continuación.

2.2. Modelo de Erdős-Rényi

Es un modelo [4],[5] puramente aleatorio y homogéneo de equilibrio en el que fijamos dos variables: el número de nodos, N , y la probabilidad, p , de que estos nodos estén conectados.

Para formar la red comenzamos con N nodos aislados. A continuación, vamos recorriendo cada pareja de nodos posible y lanzamos un número aleatorio entre 0 y 1. De esta forma, si este número es menor que la probabilidad fijada, entonces se añade un *link* entre los nodos; por lo que el número L de *links* creados es una variable aleatoria:

$$L = p \frac{N(N-1)}{2} \quad (8)$$

Como estamos tratando con una red aleatoria, la distribución de grado (Fig. 2) es de tipo Poisson donde la conectividad media es $\langle k \rangle = p(N-1)$. En cuanto al coeficiente de *clustering*, se obtiene $C = \langle k \rangle / N = p$, es decir, que conforme el número de nodos aumenta, este coeficiente va disminuyendo. De hecho, en el límite termodinámico ($N \rightarrow \infty$) tiende a 0.

En la fig.1a podemos ver de forma gráfica un ejemplo de este tipo de redes, con una red de $N = 50$ nodos y grado medio $\langle k \rangle = 5$.

2.3. Modelo de Watts-Strogatz

Este modelo [6] surge tras medir las primeras redes sociales a principios del siglo XXI. Al igual que el de Erdős-Rényi, es un modelo de equilibrio; sin embargo, en este caso, tanto el número de nodos como el de *links* está fijado desde el principio.

Partimos entonces de una situación en la que tenemos N nodos en círculo conectados a sus vecinos más cercanos con L *links*. La idea es que cada nodo elimina un *link* con alguno de sus vecinos en función de una probabilidad p y se une a otro nodo de la red escogido de forma aleatoria. Así, si p es muy pequeña obtenemos una red muy similar a la original, mientras que si p es muy grande la nueva red será muy distinta a la inicial. De hecho, se puede apreciar una transición de la distribución de grado de tal forma que, para $p = 0$ tenemos una red regular cuya distribución es una Delta de Dirac. Conforme aumenta la probabilidad ($0 < p < 1$) esta Delta

¹Se define el camino como una secuencia de *links* y nodos que no se repiten

se va ensanchando hasta llegar a $p = 1$, donde tenemos una red aleatoria cuya distribución es una tipo Poisson.

Esa transición entre una red regular y una aleatoria hace que el clustering y la longitud del camino mínimo promedio vayan cambiando. De esta forma, para la red regular tenemos un coeficiente de *clustering* invariante que no depende de N y un $\langle l \rangle$ que escala linealmente con N ; mientras que para la red aleatoria el coeficiente de *clustering* disminuye conforme aumenta N y $\langle l \rangle$ sigue el comportamiento de las redes de mundo pequeño.

2.4. Modelo de Barabási-Albert

Es un modelo [7] de no equilibrio en el que el número de nodos de la red no es fijo, sino que va creciendo con el tiempo. Se utiliza para formar redes libres de escala con $\gamma \rightarrow 3$ conforme $N \rightarrow \infty$.

Para construir este tipo de redes, se parte de una semilla inicial de n nodos todos conectados con todos. Después, en cada paso de tiempo, se incorpora un nuevo nodo a la red que lanza m *links* a los nodos ya existentes. Para saber a que nodo se tiene que conectar, se utiliza la regla de enlace preferencial. De esta forma, la probabilidad de que un nodo i reciba un *link* del nodo nuevo que entra a la red es:

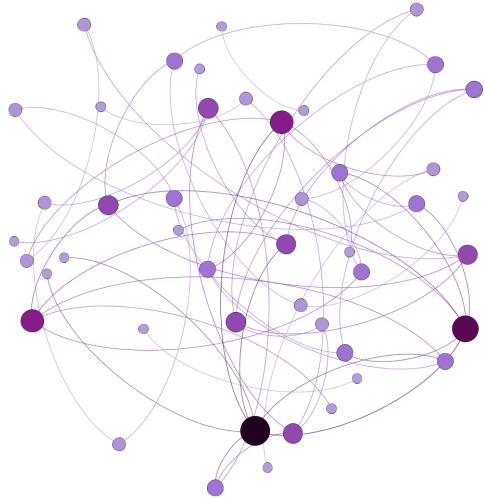
$$\Pi_i(t) = \frac{k_i(t)}{\sum_j k_j(t)} \quad (9)$$

Como esta probabilidad es proporcional al grado del nodo, aquellos nodos que inicialmente estén más conectados van a tener más probabilidad de recibir una nueva conexión, haciendo así que su grado vaya aumentando más rápido conforme introducimos más nodos y, con ello, la probabilidad de nuevas conexiones. Esto es lo que se conoce como el fenómeno de “ el rico se hace más rico ” y hace que la diferencia inicial de conectividad entre dos nodos vaya aumentando conforme va creciendo la red. El resultado final será entonces una red en la que la gran mayoría de los nodos estén muy poco conectados y unos pocos nodos estén superconectados (*hubs*).

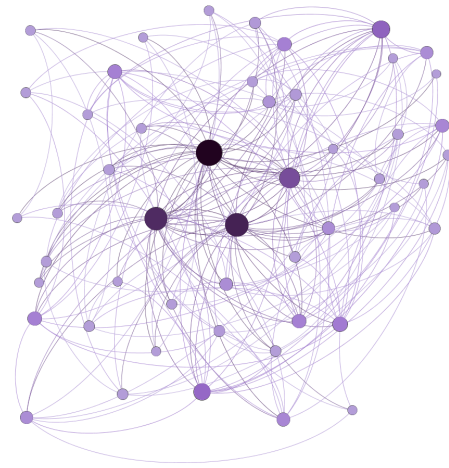
La conectividad media de la red es $\langle k \rangle \approx m$. En cuanto a la distribución de grado (Fig. 2), va a seguir una ley de potencias de la forma $P(k) \sim k^{-\gamma}$ con $\gamma \approx 3$. Esta distribución es independiente del tiempo, lo que muestra que, a pesar del crecimiento continuo de la red, esta se acaba organizando como una red libre de escala.

En lo que al coeficiente de *clustering* se refiere, este decrece conforme N aumenta pero a menor ritmo que las redes Erdős-Rényi ya que, ahora, $C \sim N^{-0,75}$. La longitud del camino mínimo promedio satisface la propiedad de mundo pequeño, es decir, $\langle l \rangle \sim \ln N$.

Como ejemplo para visualizar la estructura de este tipo de redes, representamos una de $N = 50$ nodos y $\langle k \rangle = 5$ en la fig.1b.

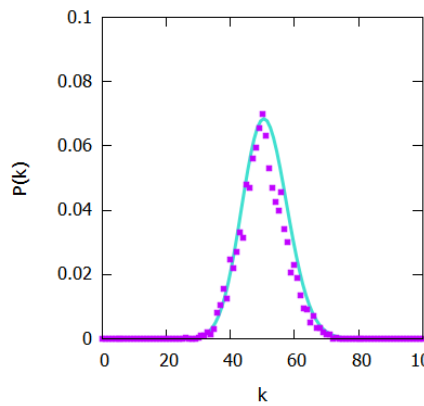


(a) Red aleatoria

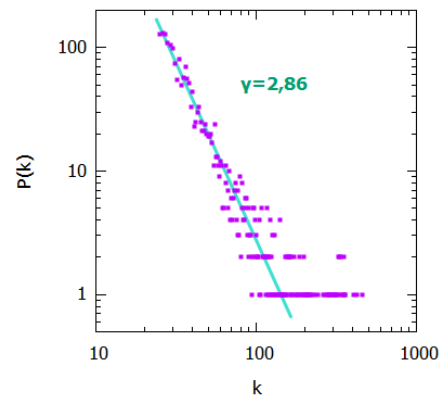


(b) Red libre de escala

Figura 1: La figura (a) representa una red aleatoria de $N = 50$ nodos con $\langle k \rangle = 5$ y la (b) una libre de escala de $N = 50$ nodos y $\langle k \rangle = 5$. En ambas, tanto el color de los nodos como su tamaño da una idea de su grado. Así, cuanto mayor es el grado de un nodo, más grande y de color más oscuro será. Vemos entonces como en la red aleatoria todos tienen un tamaño y color similar, es decir, tienen el mismo grado aproximadamente. Por contra, en la red libre de escala se aprecian claramente unos pocos nodos más grandes y de color más oscuro y, por tanto, de mayor grado que el resto (*hubs*) y el resto de nodos de la red con grado más similar.



(a) Red aleatoria



(b) Red libre de escala

Figura 2: En la figura (a) se presenta la distribución de grado para una red aleatoria de $N = 2000$ nodos con probabilidad de conexión $p = 0,025$ ($\langle k \rangle = 50$). Vemos como se ajusta a una Gaussiana centrada en 50 (línea azul), valor del grado medio. En la figura (b) está representada la distribución de una red libre de escala de $N = 2000$ nodos y $\langle k \rangle = 50$. Se puede apreciar como sigue una ley de potencias con exponente $\gamma = 2,86 \approx 3$.

2.5. Cultivo de neuronas

Las redes “modelo” descritas en la sección anterior son marcos teóricos que comparten cierto grado de realismo con las redes observadas empíricamente. En este trabajo vamos a hacer uso de las mismas con ciertas modificaciones que a continuación detallamos.

Nuestro objetivo es crear un cultivo sintético de 500 neuronas. Para ello, primero hemos de tener en cuenta que cada neurona está formada por un axón y un cuerpo celular, denominado soma, rodeado por un árbol dendrítico. De tal forma que, cuando en la matriz de adyacencia hablamos de una conexión entre la neurona i y la j ($A_{ij} = 1$), se está haciendo referencia a la conexión del axón de la neurona i con el árbol dendrítico de la j . Por esta razón, la matriz de adyacencia de nuestras redes va a ser binaria, dirigida y sin signo. Binaria porque consideramos la existencia o no de conexión, la intensidad de la misma vendrá determinada por el modelo dinámico; dirigida, porque el hecho de que el axón de i intersecte el árbol dendrítico de j no implica que el axón de j intersecte el árbol dendrítico de i ; y sin signo, porque en la dinámica que vamos a implementar, por simplicidad solo vamos a considerar neuronas excitatorias, dejando de lado la posibilidad de incluir neuronas inhibitorias.

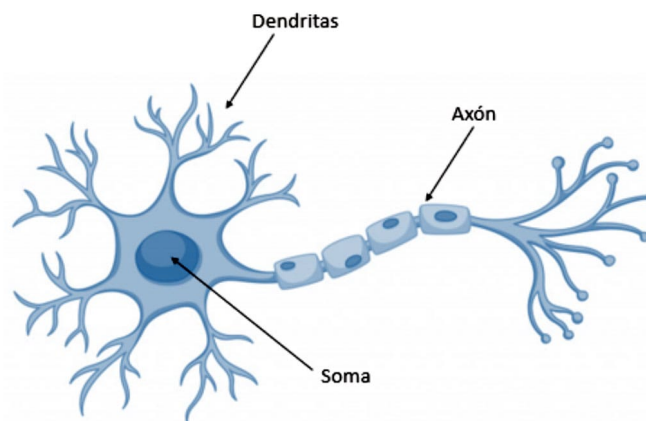


Figura 3: Estructura de una neurona en la que se pueden identificar el soma, el axón y las dendritas. El pulso sináptico lanzado por una neurona i llega a la neurona j a través de las dendritas y este es enviado a otras neuronas a través del axón. Imagen extraída de https://www.xeridia.com/sites/default/files/contenidos/blog/red_neuronal.jpg

En este trabajo vamos a explorar cultivos en forma de redes interconectadas [1]. En particular, vamos a estudiar sistemas de dos redes de forma que la conectividad entre los nodos de estas redes sea muy grande y la conectividad entre los nodos de diferentes redes pequeña. Estos sistemas “bicapa” modelan dos cultivos bien desarrollados interactuando débilmente.

Para el cultivo usamos dos redes libres de escala, siguiendo el modelo de Barabási-Albert, y dos redes Erdős-Rényi de $N = 250$ nodos y $\langle k \rangle = 50$ cada una. A continuación, creamos conexiones entre ellas para formar el cultivo. Definimos entonces una probabilidad de conexión $p = 0,01$ que da cuenta de la robustez de la interconexión entre las dos redes, de tal forma que el número de *links* que vamos a lanzar es $L = p \cdot N^2 = 625$.

Una vez fijado el número de *links*, elegimos dos nodos, uno de cada red, con una probabilidad proporcional a su grado elevado a β , es decir, ahora tenemos que:

$$\Pi_i = \frac{k_i^\beta}{\sum_j k_j^\beta} \quad (10)$$

Este nuevo parámetro da cuenta de la prioridad de conexión asignada a cada nodo. Los valores que va a tomar en nuestro caso son:

- $\beta = 0$. Indica que todos los nodos tienen la misma probabilidad de crear una conexión, lo que equivale a elegir nodos al azar independientemente del grado que tenga cada uno.
- $\beta = 1$. Indica que aquellos nodos con mayor grado tendrán más probabilidad de conexión, es decir, la mayoría de *links* serán creados por los *hubs* de la red.
- $\beta = -1$. Indica, al contrario que el caso anterior, que los nodos con menor grado serán los más probables para lanzar un nuevo *link*.

De esta forma, asignándole a cada red un valor de β , podemos crear tres cultivos distintos:

- Cultivo 1. Ambas redes con $\beta = 0$, es decir, se unen de forma aleatoria.
- Cultivo 2. Ambas redes con $\beta = 1$. Diremos entonces que están correlacionadas positivamente.
- Cultivo 3. Una red con $\beta = -1$ y otra con $\beta = 1$. Diremos que están anticorrelacionadas.

Para hacernos una idea de como están conectadas las dos redes dentro del cultivo, representamos gráficamente la matriz de adyacencia de cada uno de los cultivos creados.

En la Fig.4, las submatrices de 250x250 que encontramos en la esquina superior izquierda y la inferior derecha, representan las redes libres de escala y las aleatorias Erdős-Rényi; mientras que los elementos restantes hacen referencia a los *links* generados entre ambas redes. Vemos como para $\beta_1 = \beta_2 = 0$ los *links* entre las redes están distribuidos uniformemente entre los nodos de ambas, para $\beta_1 = \beta_2 = 1$ se aprecia la preferencia por los *hubs*, y en el último caso, para $\beta_1 = -1$ $\beta_2 = 1$, podemos notar que esos *links* se generan entre los nodos con menos grado de la primera red y los *hubs* de la segunda. Esta preferencia en función del grado de los nodos se aprecia más claramente en los cultivos con las redes libres de escala, dado que en las Erdős-Rényi todos los nodos tienen aproximadamente el mismo grado y esta diferencia es apenas notable.

Otra forma de visualizar esta correlación entre las redes, es mediante los conocidos como *scatter plots*. Para ello se calcula el grado intracapa k_{intra} y el grado intercapa k_{inter} para cada uno de los nodos de una de las redes y se representa en el eje de abscisas k_{intra} y en el de ordenadas k_{inter} . El grado intracapa hace referencia a las conexiones que hay dentro de una misma red y el intercapa a las conexiones entre ambas capas. Así, en función del parámetro β tendremos una distribución diferente.

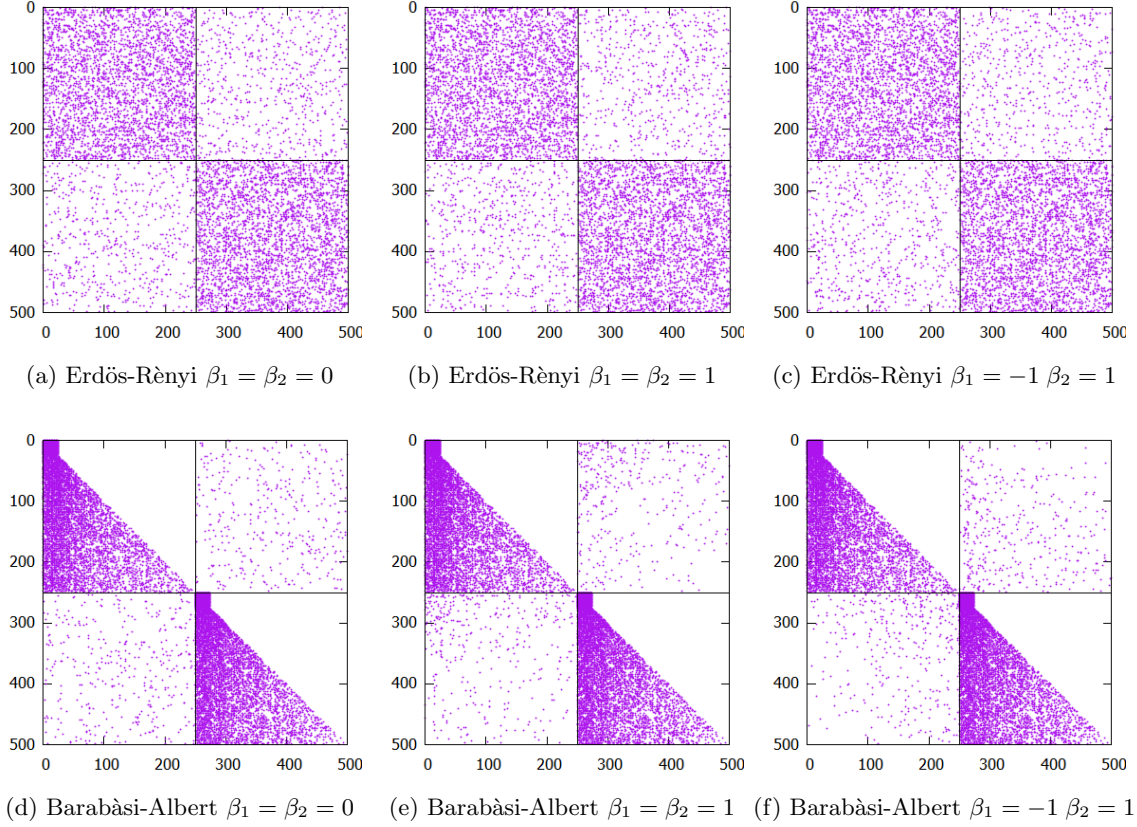


Figura 4: En la primera fila tenemos los cultivos con las redes aleatorias Erdős-Rényi y en la segunda con las libres de escala. La primera columna corresponde a los cultivos con $\beta_1 = \beta_2 = 0$, se aprecia como las conexiones entre ambas redes están distribuidas de forma aleatoria. La segunda representa los cultivos de $\beta_1 = \beta_2 = 1$. En el caso de las libres de escala vemos mejor como los *links* se dan entre los nodos con mayor grado de ambas redes (*hubs*). La tercera pertenece a los cultivos de $\beta_1 = -1 \beta_2 = 1$, donde se observa, principalmente en las libres de escala, como los *links* son entre los nodos de menor grado de la primera red y los hubs de la segunda.

En la fig.5 se representan los *scatter plots* para distintos valores de β . Se aprecia que, en el primer caso, la distribución es aleatoria dado que $\beta = 0$ y todos los nodos tienen la misma probabilidad de formar una conexión intercapa. En el segundo caso, con $\beta = 1$, queda reflejada la correlación positiva ya que los nodos con mayor grado de la red son los que más probabilidad de formar una conexión tienen y, por tanto, mayor k_{inter} presentan. Finalmente, para el tercer caso tenemos $\beta = -1$, es decir, las redes están anticorrelacionadas, por lo que ahora los nodos de menor grado son los que más probabilidad de lanzar un *link* tienen y, con ello, los que mayor k_{inter} tendrán. Es más, se puede ver como estos dos últimos casos se ajustan perfectamente a una distribución de la forma $k_{inter} \propto k_{intra}^\beta$, quedando así reflejadas las distintas correlaciones entre las redes.

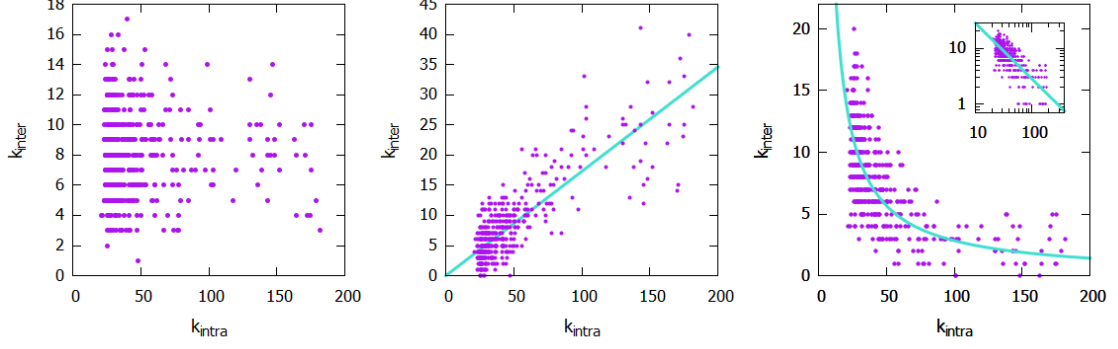


Figura 5: La primera figura se corresponde con $\beta = 0$, la segunda con $\beta = 1$ y la última con $\beta = -1$. Se aprecia como en el primer caso la distribución de los grados es aleatoria. En el segundo, se distribuyen en torno a la diagonal dado que los *hubs* de la red van a tener mayor probabilidad de conexión (mayor k_{inter}). En el último caso, tenemos $\beta = -1$, lo que hace que los nodos con mayor grado tengan menor probabilidad de conexión (menor k_{inter}).

3. Modelo de la dinámica entre neuronas

De entre todos los modelos que existen para estudiar la dinámica neuronal usamos el modelo de Izhikevich [8], dado que es el que mejor simula las propiedades biológicas más importantes de las redes de neuronas y es el más eficiente desde el punto de vista computacional[9]. Este modelo caracteriza la dinámica de cada neurona con dos variables: el potencial de membrana, v , y la corriente inhibidora, u . Esta última hace cuenta de las corrientes internas relacionadas con la activación de iones K^+ e inactivación de iones Na^+ .

El modelo tiene dos dinámicas: la dinámica del soma y la dinámica sináptica, que pasamos a describir a continuación.

3.1. Dinámica del soma

Siguiendo el modelo de Izhikevich, la dinámica del soma se construye a partir de un modelo integra-dispara con adaptaciones. Tenemos entonces un sistema formado por dos ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas:

$$\tau_c \frac{dv}{dt} = k(v - v_r)(v - v_t) - u + I + \eta \quad (11)$$

$$\tau_a \frac{du}{dt} = b(v - v_r) - u \quad (12)$$

$$\text{Si } v \geq v_p \begin{cases} v \leftarrow v_c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (13)$$

La ecuación 11 describe la evolución del potencial de membrana del soma v , donde τ_c es la capacidad permeable, v_r el potencial de reposo, v_t el potencial umbral, I la corriente sináptica total que llega del resto de neuronas y η la fuente de ruido que hace referencia a fluctuaciones del potencial de membrana y se modela como un ruido Gaussiano blanco.

En cuanto a la ecuación 12, aquí se describe la evolución de la corriente inhibidora del soma, siendo τ_a la escala de tiempos, b la sensibilidad frente a fluctuaciones del potencial de membrana y d un parámetro que hace cuenta de la adaptación y recuperación de las neuronas.

La condición 13 describe cuándo podemos considerar que una neurona dispara un pulso sináptico y su comportamiento ante dicha situación. Sabemos entonces que la neurona lanza un pulso cuando su potencial supera el valor v_p del potencial pico. Tras dispararlo, su potencial de membrana toma el valor de reposo, v_c ($v_r \leq v_c < v_t$) y la corriente inhibidora vuelve a su valor, dentro de las condiciones iniciales, de $u + d$. Vemos entonces como esta condición refleja la tendencia natural del sistema a ir al reposo.

Así, el potencial de membrana comienza con un valor aleatorio entre v_r y v_t y la corriente inhibidora entre 0 y d . Una vez que el potencial supera el valor umbral, consideramos que la neurona está activa. A partir de ese momento, conforme este y la corriente inhibidora evolucionan, si $v \geq v_p$ la neurona lanza un pulso sináptico y el sistema completo vuelve al estado de reposo. Estos impulsos son enviados a otras neuronas, haciendo que aumente su actividad y sean capaces de lanzar nuevos impulsos.

En la figura 6 se pueden observar tanto la evolución del potencial de membrana de una neurona como su corriente inhibidora.

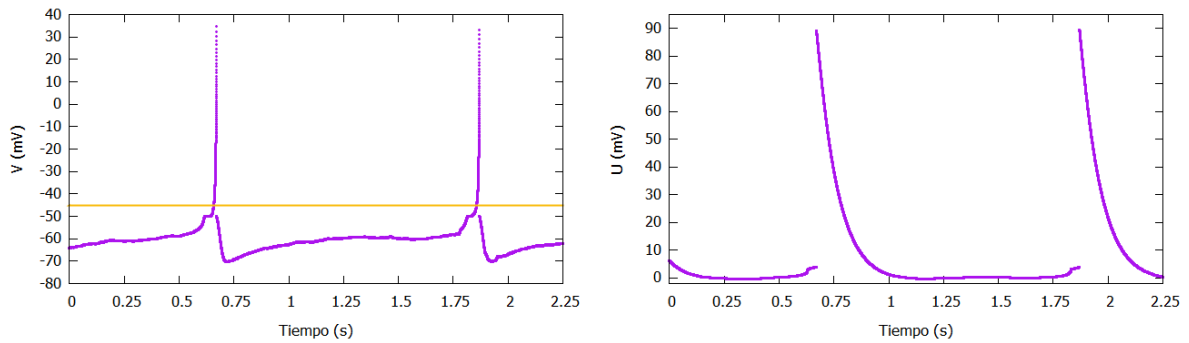


Figura 6: En la primera imagen está representada la evolución del potencial de una neurona descrita en la ecuación 11. Vemos como va aumentando desde un valor inicial inferior a $v_t = -45 \text{ mV}$ (línea naranja) hasta llegar al valor del pico $v_p = 35 \text{ mV}$. A partir de ese momento, se reinicia el proceso desde el valor de *reset* $v_c = -50 \text{ mV}$. En la segunda imagen se representa la corriente inhibidora de esa misma neurona siguiendo la ecuación 12. Observamos también una evolución hasta que la neurona lanza un pulso y la corriente toma el valor de *reset* $u = u + d$, reiniciándose de nuevo el proceso de evolución.

3.2. Dinámica sináptica

A continuación, describimos la interacción entre neuronas. Consideramos que el pulso lanzado por la neurona i en un tiempo t_m induce una corriente postsináptica en la neurona j (conectada a i). De esta forma, la corriente sináptica total en dicha neurona es:

$$I_j(t) = \sum_{i=1}^N \sum_{t_m < t} A_{ij} E_i(t, t_m) \quad (14)$$

Siendo $E_i(t, t_m)$ la corriente inducida por la neurona i sobre la j en un instante de tiempo t como resultado del pulso lanzado en el instante t_m . Esta corriente se expresa como:

$$E_i(t, t_m) = g_A D_i(t_m) \exp\left(-\frac{t - t_m}{\tau_A}\right) \Theta(t - t_m) \quad (15)$$

Donde $\Theta(t - t_m)$ es la función escalón de Heaviside, g_A hace cuenta de la intensidad de la corriente sináptica entre la neurona i y la j y τ_A es el tiempo característico de decaimiento de esta corriente.

Por último, $D(t)$ es un término de depresión que describe la eficiencia de los terminales pre-sinápticos de la neurona. Esto se debe a que, al lanzar un pulso, la neurona pierde temporalmente neurotransmisores en el axón que disminuyen su eficiencia hasta que estos son regenerados. En reposo, este término tiene un valor de 1 y su relajación es de la forma:

$$\frac{dD_i}{dt} = \frac{1 - D_i}{\tau_D} - (1 - \Gamma) D_i \delta(t - t_m) \quad (16)$$

Siendo τ_D el tiempo característico de recuperación de neurotransmisores y Γ el coeficiente adimensional relacionado con esa pérdida de eficiencia ($\Gamma < 1$). De esta forma, asumiendo como condiciones iniciales $D_i(t = 0) = 1$, la evolución de $D(t)$ entre dos pulsos lanzados por una neurona en los instantes $t_m^{(1)}$ y $t_m^{(2)}$, con $t_m^{(1)} < t_m^{(2)}$ es:

$$D(t) = \begin{cases} 1 - [1 - D(t_m^{(1)})] \exp\left(-\frac{t - t_m^{(1)}}{\tau_A}\right) & t_m^{(1)} < t < t_m^{(2)} \\ \Gamma D(t \rightarrow t_m^{(2)-}) & t = t_m^{(2)} \end{cases} \quad (17)$$

Vemos que, al principio, $D(t) = 1$ y la corriente inducida toma su valor máximo, $E_i = g_A$. Cuando se lanza un pulso sináptico, $D(t_m) = \Gamma D$, haciendo que el valor de E_i se reduzca. Esto limita la posibilidad de la neurona de lanzar varios pulsos muy seguidos ya que, hasta que no se regeneran los neurotransmisores ($D = 1$), no se puede volver a lanzar uno. Además, con los parámetros Γ y τ_A podemos controlar la cantidad de disparos muy seguidos que pueden ocurrir en una neurona. De tal forma que si, por ejemplo, $\Gamma = 0$ y aumentamos el valor de τ_A , en cada pulso perderemos todos los neurotransmisores, imposibilitando esos pulsos; mientras que, si disminuimos τ_A , estamos contribuyendo a que los neurotransmisores se recuperen más rápido y, por tanto, se puedan dar esos pulsos muy seguidos.

De la ecuación para la corriente sináptica total (ecuación 14) se deduce que esta depende de todos los pulsos que se han ido lanzando. Sin embargo, como E_i tiene un decaimiento exponencial con t , podemos tener en cuenta únicamente el último pulso lanzado y, por tanto, considerar el proceso de sinapsis como Markoviano.

Consideramos además una fuente de ruido que hace cuenta de la capacidad de la neurona para liberar neurotransmisores de forma espontánea y, por tanto, lanzar un pulso sin excitación previa en un instante t_{esp} . Esto da lugar a pequeñas corrientes (*minis*) de menor fuerza que las anteriores:

$$I_{j,mini}(t) = \sum_{i=1}^N \sum_{t_{esp} < t} A_{ji} E_{i,mini}(t, t_{esp}) \quad (18)$$

$$E_{i,mini}(t, t_{esp}) = g_m D_i(t_m) \exp\left(-\frac{t - t_{esp}}{\tau_m}\right) \Theta(t - t_{esp}) \quad (19)$$

Siendo g_m la intensidad de la corriente *mini* espontánea y τ_m su tiempo característico de decaimiento. Es importante destacar que estas corrientes no desencadenan un proceso de *reset* en el potencial de la neurona.

4. Transición a la sincronización

A continuación, vamos a estudiar cómo la estructura del cultivo afecta a la actividad de las neuronas y, con ello, a la aparición de fenómenos colectivos como la sincronización [2].

Para ello, visualizamos la actividad del cultivo en función del tiempo en los conocidos como *raster plots*. En estos gráficos representamos en el eje de abscisas el tiempo, en segundos, y en el eje de ordenadas las neuronas del cultivo numeradas arbitrariamente. De esta forma, cuando una neurona i está activa ($V_i > V_t$) en un instante de tiempo t , dibujamos un punto en (t, i) . Así, cada línea horizontal del gráfico hace referencia a la dinámica de una determinada neurona, indicando en qué instante está o no activa.

En la fig.7 representamos los *raster plots* en función del grado medio para una red aleatoria Erdős-Rényi en la columna de la izquierda y para una libre de escala Barabási-Albert en la de la derecha, ambas con $N = 250$ nodos. Estos dos ejemplos ilustran la dinámica de redes simples (no acopladas) y la influencia que la densidad de conexiones, cuantificada por el grado medio, tiene en la emergencia de la sincronización.

Las figuras (a), (c), (e) y (g) hacen referencia a la red aleatoria. Podemos ver como cuando el grado medio es muy pequeño ($\langle k \rangle = 2$) la actividad de las neuronas está completamente desincronizada, mientras que cuando el grado es alto ($\langle k \rangle = 50$) dicha actividad presenta un alto grado de sincronización. Es decir, conforme aumenta el grado medio de la red y, con ello, la probabilidad de conexión entre neuronas, también aumenta la sincronización en su actividad. Es más, para $\langle k \rangle = 1$ vemos que no hay actividad. Por contra, en las redes libres de escala (figuras (b), (d), (f) y (h)) este fenómeno de sincronización se aprecia incluso a grados medios bajos, es decir, está presente siempre, independientemente del grado de la red. Esto es así por el patrón de conexiones que existe en este tipo de redes debido a las correlaciones en los grados, lo que facilita que haya actividad coherente en todo momento.

A la vista del comportamiento de ambas redes, y conociendo las correlaciones que existen en cultivos experimentales [10], vamos a trabajar con las libres de escala que son las que están más fuertemente sincronizadas y mejor se ajustan al comportamiento experimental, comparándolas con las aleatorias para ver como cambia la dinámica del cultivo.

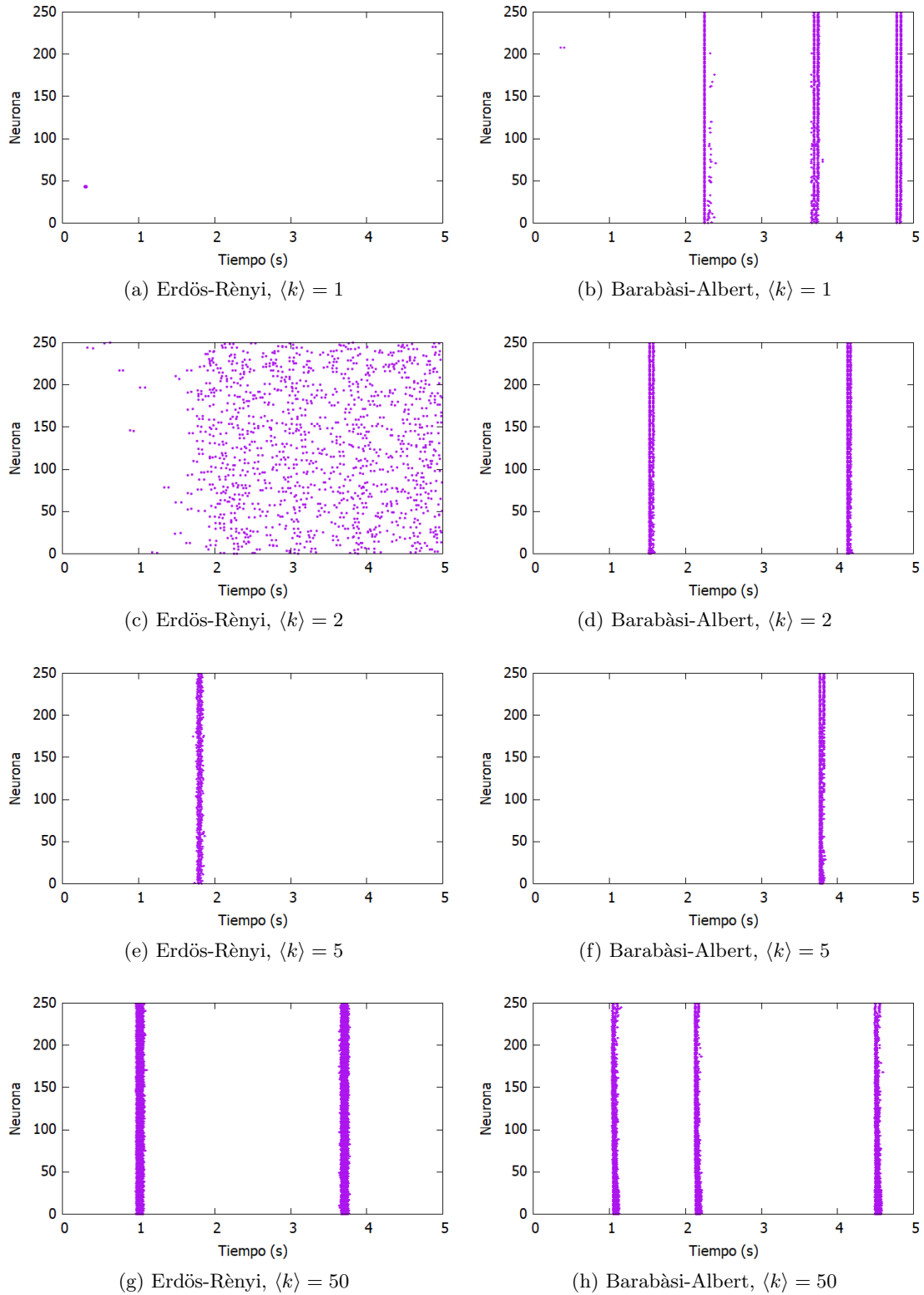


Figura 7: Las figuras (a), (c), (e) y (g) pertenecen a una red aleatoria con $N = 250$ nodos. Vemos como conforme aumentamos el grado medio de la red, la sincronización en la actividad de las neuronas va aumentando, pasando así de un cultivo totalmente desincronizado para $\langle k \rangle = 2$ hasta uno con alto grado de sincronización para $\langle k \rangle = 50$. En las figuras (b), (d), (f) y (h) se presenta el *raster plot* para una red libre de escala de $N = 250$ nodos. Se aprecia como incluso para grados muy bajos el cultivo está totalmente sincronizado.

5. Estudio de los cultivos de neuronas

A continuación, construimos cultivos bicapa de $N = 500$ neuronas tal y como se ha mostrado en la sección 2.5. El objetivo es estudiar cómo afecta eliminar neuronas de los cultivos, tanto de forma dirigida como aleatoria, a la actividad de estos y, por tanto, al número y tamaño promedio de las avalanchas que se dan.

5.1. Avalanchas

Durante el proceso de evolución de la dinámica neuronal, neuronas individuales son capaces de integrar señales de otras neuronas y, tras alcanzar el umbral, distribuir su actividad por la red. Este proceso de integración neuronal y redistribución se da también en otros sistemas complejos como terremotos y reacciones nucleares en cadena. En ellos un nodo de la red supera el umbral y hace que otros nodos lo superen también, iniciando así una cascada o *avalancha* que se propaga por el sistema. La actividad de las neuronas puede considerarse entonces como una avalancha neuronal donde la actividad se propaga como neuronas individuales desencadenando la activación de las neuronas vecinas. [11][12] En sistemas de neuronas reducidos estas avalanchas pueden durar desde decenas a miles de milisegundos. [13]

Para identificar las posibles avalanchas que se producen en nuestros cultivos, consideramos que el inicio de una avalancha se da cuando la actividad de dos neuronas i, j está correlacionada. Esto ocurre cuando la neurona i está activa ($V_i > V_t$) en un instante de tiempo t y la neurona j se activa en un $\Delta t < 50 \text{ ms}$. Discretizando el tiempo y mirando la actividad presente en ventanas de tiempo de $2\tau_a = 100 \text{ ms}$, diremos que una avalancha ha finalizado cuando en la ventana actual no haya actividad y en la anterior sí.

Gráficamente podemos visualizar las avalanchas en los *raster plots*. Cada una de las bandas de actividad que se observan en la fig.7 se corresponde con una avalancha. En función del grado medio de la red y del tiempo de evolución que simulemos podremos tener más o menos avalanchas. En este trabajo vamos a ver cómo cambia el número de avalanchas presentes y su tamaño (número de neuronas involucradas) en función del número de neuronas que haya presentes en la red.

5.2. Ataque dirigido y fallo

Para modificar el número de neuronas presentes en el cultivo, las eliminamos utilizando dos criterios: ataque dirigido y fallo. Al eliminar nodos, lo que estamos haciendo es quitar enlaces de la red y, por tanto, disminuir la conexión entre las neuronas.

- Ataque dirigido

Nos fijamos en el grado de cada uno de los nodos de la red y los vamos eliminando en función de cual tenga mayor grado. Si hay varios nodos con el mismo grado, se seleccionan de forma aleatoria. Así, por ejemplo, en las redes libres de escala los primeros nodos en ser eliminados serán los *hubs*, dado que son los que más conexiones presentan.

- Fallo

En este caso eliminamos los nodos de la red de forma aleatoria, es decir, independientemente del grado que tenga cada uno de ellos.

Es importante resaltar que en ambos procesos realizamos la eliminación de nodos de forma “adiabática”. Para ello vamos eliminando varias neuronas una vez que haya pasado el tiempo suficiente como para que el régimen dinámico del cultivo sea estable y tengamos suficiente estadística para poder sacar el número y tamaño promedio de las avalanchas. Teniendo esto en cuenta, dejamos primero 250 ms de termalización del sistema y luego eliminamos neuronas de 10 en 10 cada 30 s hasta que no quede ninguna en el cultivo.

5.3. Resultados

Simulamos tanto ataques dirigidos como fallos para los distintos valores de β con los cultivos de redes libres de escala y con los de redes aleatorias. En cada una de las simulaciones calculamos tanto el número de avalanchas que se han producido durante cada ataque, como el tamaño de cada una de ellas. Además, repetimos estas simulaciones para distintas redes libres de escala y aleatorias y, por tanto, para distintos cultivos, y así tener más estadística para hacer el promedio del número de avalanchas y su tamaño. De esta forma, comenzamos analizando los cultivos con las redes libres de escala.

En la fig.8 se presentan los resultados para los fallos. Vemos como el número de avalanchas se mantiene aproximadamente constante independientemente de la correlación entre las redes. Además, tenemos una dinámica global en todo momento, es decir, el 100 % de las neuronas que quedan en la red tras cada ataque contribuye a las avalanchas que se producen, lo que queda reflejado en las gráficas del tamaño de las avalanchas.

En los ataques dirigidos (fig.9) lo que se observa es que el número de avalanchas va cambiando conforme eliminamos neuronas de la red. Se puede apreciar como la actividad va disminuyendo hasta que se da un *burst* de actividad² cuando queda el 20 %, aproximadamente, de las neuronas iniciales, lo que hace que aumente el número de avalanchas. Es decir, al final tenemos muchas avalanchas pero de tamaño muy pequeño (100 neuronas). Además, es importante notar que las barras de error para los ataques dirigidos son mucho mayores que para los fallos. Esto se debe a que con estos ataques estamos perdiendo la conectividad de la red muy rápido porque eliminamos primero los *hubs*, lo que hace que haya más fluctuaciones y, como consecuencia, que la desviación en los resultados sea mayor.

²Un *burst* hace referencia al aumento espontáneo de actividad en el cultivo

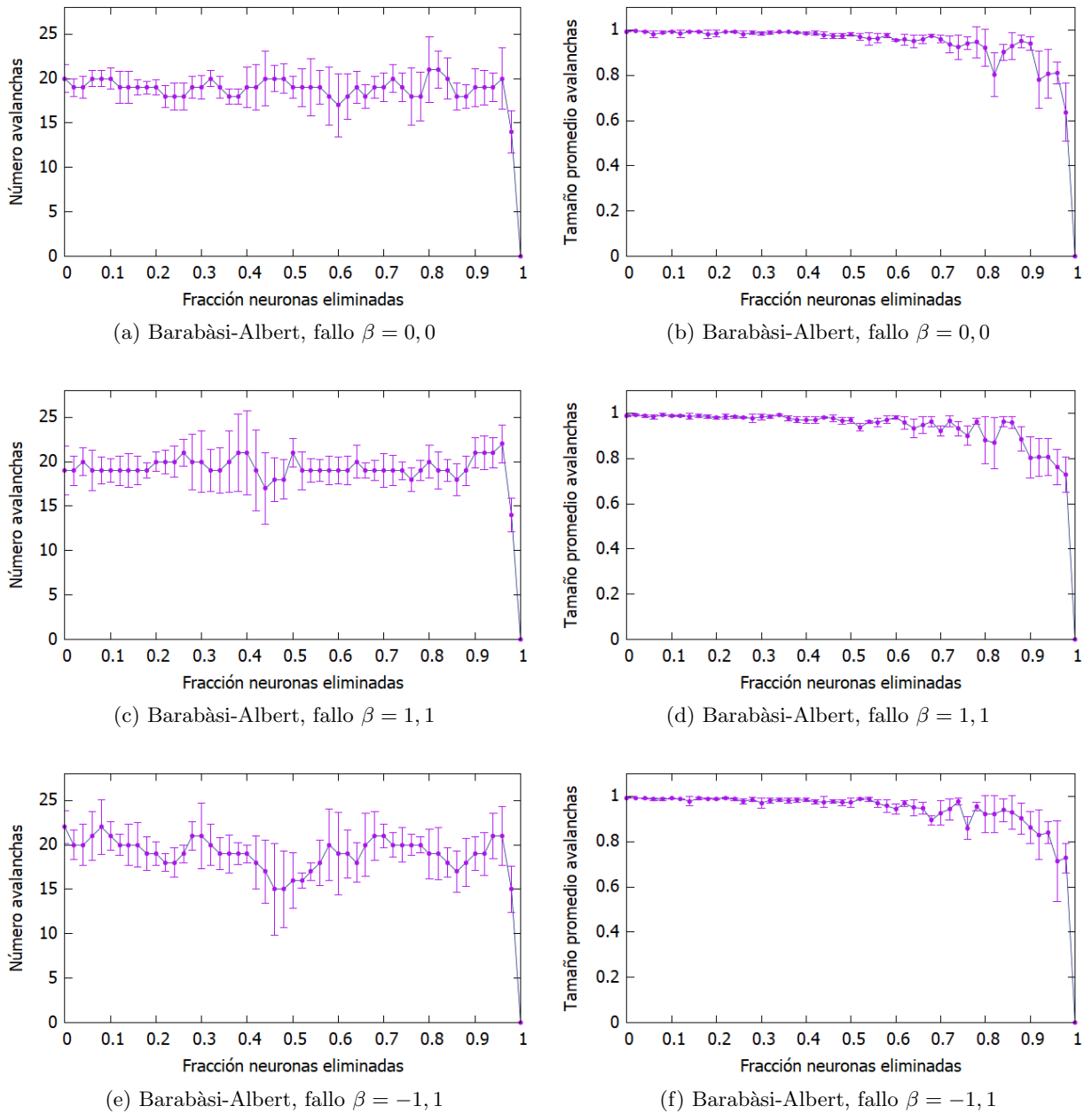


Figura 8: Representación del número de avalanchas y su tamaño (en tanto por uno) para fallos en los cultivos con redes libres de escala. Se puede apreciar que el número de avalanchas se mantiene constante en todos los ataques. Además, vemos que existe un régimen dinámico del cultivo de actividad coherente que engloba el 100% de las neuronas tras cada ataque.

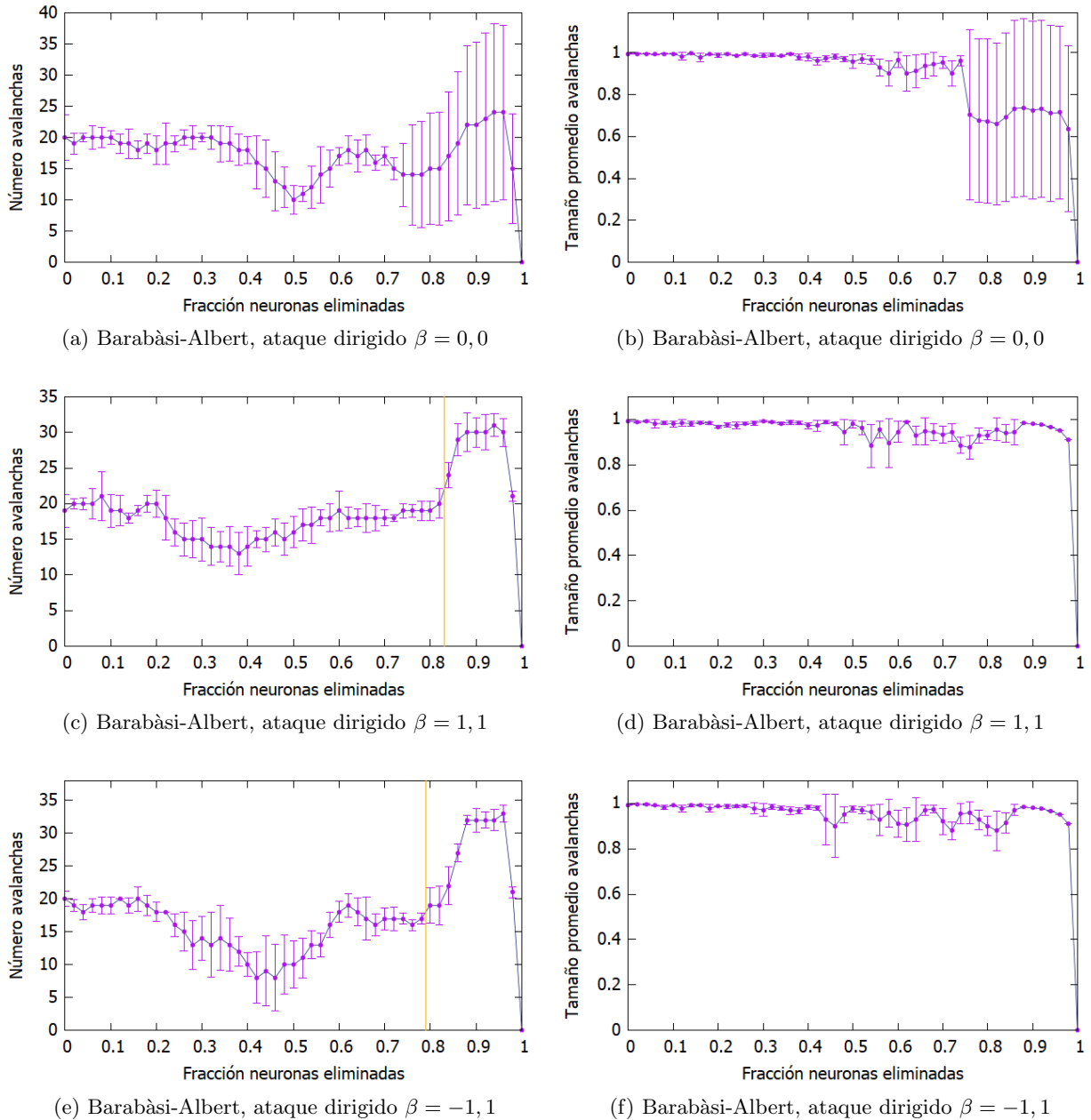


Figura 9: Representación del número de avalanchas y su tamaño (en tanto por uno) para ataques dirigidos en los cultivos con redes libres de escala. En este caso se aprecia como el número de avalanchas cambia conforme vamos eliminando neuronas de la red hasta que aparece un *burst* de actividad cuando hay un 20% de las neuronas iniciales restantes (a partir de la línea naranja). Esto da lugar a gran cantidad de avalanchas de tamaño pequeño (100 neuronas). Además, debido a las fluctuaciones que se dan en este tipo de redes al eliminar los nodos principales (*hubs*), las barras de error son mucho mayores que en el caso de los fallos.

A continuación, repetimos el análisis para los cultivos con las redes aleatorias Erdős-Rényi. Vemos en la fig.10 como para los fallos el número de avalanchas se mantiene constante hasta llegar al 10% de las neuronas iniciales, donde aparece de nuevo un *burst* en la actividad y este número aumenta considerablemente, haciendo que haya más avalanchas pero de tamaño muy pequeño (50 neuronas). Además, es importante notar que, para la mayoría de los valores de la fracción de neuronas estudiada, tenemos una dinámica global, en la que el 100% de las neuronas presentes en el cultivo participan en las avalanchas. Es solo en torno a valores de fracción de neuronas eliminadas de 0.9 donde se ve un ligero aumento en el número de avalanchas, así como una ligera disminución del tamaño de estas avalanchas.

Este fenómeno se aprecia más claramente en el caso de los ataques dirigidos (fig.11). Aquí este *burst* en la actividad de los cultivos y disminución en el tamaño promedio de las avalanchas aparecen en torno a fracciones de 0.8; llegando a ver aumentos en la actividad de casi el doble y disminuciones en el tamaño de avalanchas de hasta casi la mitad. Esto es esperable, ya que al ser un ataque dirigido, es razonable que la destrucción del patrón de conexiones sea más eficaz y, en consecuencia, se consiga con un número menor de neuronas sustraídas.

Estos resultados nos indican que conforme vamos generando daño en los cultivos, su estructura pasa de global a fragmentada, lo que resulta en un aumento de su actividad, aunque sea una actividad que involucre a una fracción del cultivo menor. [2]

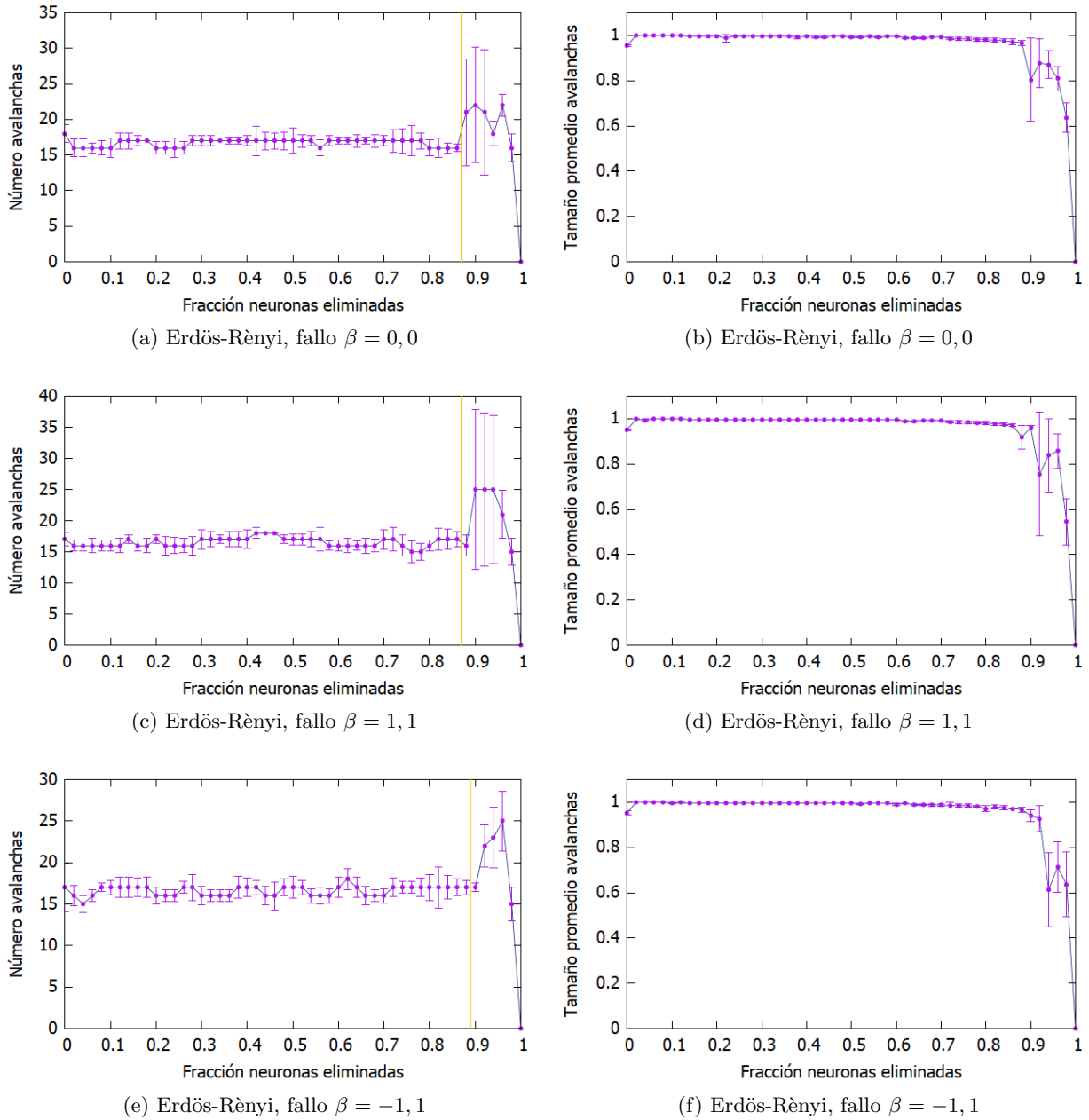


Figura 10: Representación del número de avalanchas y su tamaño (en tanto por uno) para fallos en los cultivos con redes aleatorias. Observamos de nuevo que el número de avalanchas se mantiene constante en todos los ataques hasta llegar al 90% de neuronas eliminadas (a partir de la línea naranja), donde se da un *burst* en la actividad que hace que este número aumente, por lo que tenemos más avalanchas de menor tamaño (50 neuronas). Además, vemos también un régimen de dinámica global.

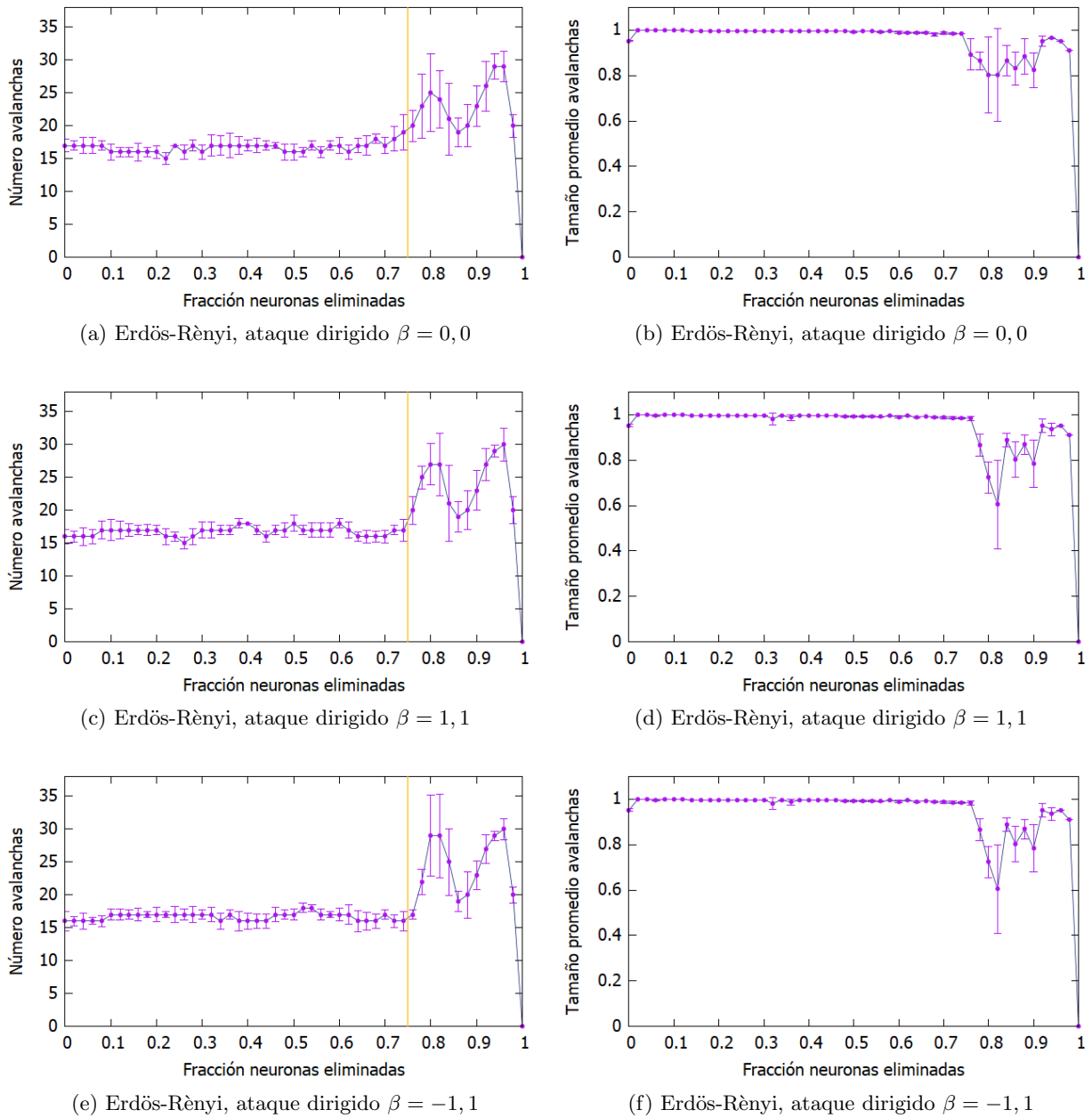


Figura 11: Representación del número de avalanchas y su tamaño (en tanto por uno) para ataques dirigidos en los cultivos con redes aleatorias. En este caso se puede apreciar un aumento del número de avalanchas y una disminución de su tamaño simultáneamente. Esto indica un cambio de régimen de la dinámica del cultivo, pasando así de una dinámica global a una fragmentada en la que la actividad coherente se da entre pequeñas comunidades de neuronas.

6. Conclusiones

El principal objetivo de este trabajo era estudiar la dinámica de las neuronas en cultivos creados con redes libres de escala siguiendo el modelo de Barabási-Albert y con redes aleatorias según el modelo de Erdős-Rènyi, puesto que son los tipos de redes más estudiados. [4][5][7]

Para ello, hemos creado unos cultivos bicapa sintéticos uniendo dos redes libres de escala y otros con dos redes aleatorias Erdős-Rènyi, ambas de $N = 250$ neuronas. Así, hemos conseguido cultivos de 500 neuronas donde hemos unido las redes en función de un parámetro β que define cómo es la correlación entre ellas.

Con los cultivos ya creados hemos simulado la dinámica de las neuronas con el modelo de Izhikevich, que caracteriza esta dinámica a partir del potencial de membrana y la corriente inhibidora de cada neurona. Estudiando la actividad de las neuronas con los *raster plots* hemos llegado al primer resultado importante:

- Las redes aleatorias aumentan su grado de sincronización conforme aumenta su grado medio, mientras que en las libres de escala tenemos actividad coherente en todo momento, independientemente del grado medio que tenga la red.

Este resultado puede entenderse atendiendo a las diferencias en la topología de los modelos Barabási-Albert y Erdős-Rènyi. En [2] se observa que, dado un cultivo que esté en el régimen sincronizado, una de las medidas topológicas más correlacionada con que una neurona desencadene una avalancha es su grado, siendo las de mayor grado aquellas que más probablemente generarán esa avalancha. Teniendo esto en cuenta, podemos pensar que en el modelo Erdős-Rènyi, al tener una distribución de grado Poissoniana (y un número de nodos finito), incluso aquellas neuronas más alejadas de la media no van a tener un grado lo suficientemente alto como para desencadenar avalanchas en el caso de que tengamos cultivos con grados medios bajos ($\langle k \rangle = 1$, $\langle k \rangle = 2$). Sin embargo, este no es el caso en el Barabási-Albert. Al tener una distribución de grado exponencial altamente heterogénea, la probabilidad de que algunas neuronas tengan un grado lo suficientemente elevado como para desencadenar una avalancha de actividad coherente es muy grande, incluso para cultivos con conectividades medias bajas. De esta forma, entendemos como para cultivos con $\langle k \rangle = 1$ o $\langle k \rangle = 2$, los cultivos con topologías Erdős-Rènyi no presentan actividad coherente (o incluso actividad, en general); mientras que aquellos con topologías Barabási-Albert están ya sincronizados.

Durante el proceso de evolución de la dinámica neuronal hemos visto que se pueden producir avalanchas que hacen cuenta de la actividad coherente presente en la red. Lo que buscábamos era ver cómo se ve afectado este fenómeno al eliminar neuronas del cultivo de dos formas distintas: con ataques dirigidos (en función del grado de cada uno de los nodos) y con fallos (ataques aleatorios). Con esto en mente, hemos calculado tanto el número de avalanchas como su tamaño en función del número de neuronas que quedan en el cultivo tras realizar cada ataque. Los principales resultados obtenidos han sido:

- Para las redes libres de escala generadas con el modelo Barabási-Albert, se ha observado que cuando el daño se produce mediante fallos, la actividad de los cultivos se mantiene prácticamente constante, hasta que cae a 0 cuando la fracción de neuronas sustraídas es demasiado grande. Por otro lado, cuando el daño se produce con ataques dirigidos, sí que se observa un *burst* en la actividad del cultivo en cuanto se alcanzan niveles de daños en torno al 80%. Además, en ambos casos podemos ver como la fracción de neuronas que participan en las avalanchas es del 100%, lo que indica que en ningún momento perdemos el régimen global de actividad coherente.
- Para las redes aleatorias generadas con el modelo Erdős-Rényi, esto no siempre es cierto. En este caso, podemos ver como el aumento en la actividad de los cultivos tiende a ir ligado a una disminución en el tamaño de las avalanchas. Esto nos indica que, una vez alcanzado un nivel de daño suficiente, el régimen dinámico del cultivo cambia de global, donde el 100% de las neuronas del cultivo participan en las avalanchas, a fragmentado, donde la fracción de neuronas que presentan actividad coherente es menor (hasta un 50% menos) pero la actividad del cultivo general es mayor (hasta un 200%). Este fenómeno ocurre tanto en los fallos como en los ataques dirigidos, aunque para diferentes valores de fracciones de neuronas sustraídas: 90% en fallos y 80% en ataques; además de que en el caso de los ataques, los efectos de este cambio de régimen de global a fragmentado son mucho más notables.

A la vista de la consistencia de los resultados obtenidos, podemos considerar que el objetivo principal de este trabajo se ha cumplido: estudiar la diferencia en la dinámica de una red bicapa de neuronas creada con redes libres de escala y una con redes aleatorias, y la respuesta funcional que estas estructuras presentan antes ataques dirigidos y fallos aleatorios.

Referencias

- [1] S.C.Manrubia, A.S.Mikhailov, D.H.Zanette, “Emergence of Dynamical Order. Synchronization Phenomena in Complex Systems”, *World Scientific Lecture Notes in Complex Systems*, **2**, 2004
- [2] S.Faci-Lázaro, J.Soriano, J. Gómez-Gardeñes, “Impact of targeted attack on the spontaneous activity in spatial and biologically-inspired neuronal networks”, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, **29**(8), 083126, 2019
- [3] M.E.J.Newman, “Networks an introduction”, *Oxford*, 2010
- [4] P.Erdős-A.Rényi, “On the evolution of random graphs”, *Publications of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Sciences*, **5** 1960
- [5] P.Erdős-A.Rényi, “On random graphs”, *Publications Mathematicae*, **6**, 290-297, 1959
- [6] D.J.Watts, S.H.Strogatz “Collective dynamics of ‘small-world’ networks” *Nature*, **393**(6684), 440-442, 1998
- [7] A.Barabási, R.Albert, “Emergence of Scaling in Random Networks”, *Science*, **286**(5439), 509-512, 1999
- [8] Eugene M.Izhikevich, “Simple Model of Spiking Neurons”, *IEE Transactions on neural networks*, **14**(6), 1569-1572, 2003
- [9] Eugene M.Izhikevich, “Which Model to use for Cortical Spiking Neurons?”, *IEE Transactions on neural networks*, **15**(5), 1063-1070, 2004
- [10] J.G.Orlandi, J.Soriano, E.Alvarez-Lacalle, S.Teller, J.Casademunt, “Noise focusing and the emergence of coherent activity in neuronal cultures”, *Nature Physics*, **9**(9), 582-590, 2013
- [11] J.M.Beggs, D.Plenz, “Neuronal Avalanches in Neocortical Circuits”, *The Journal of Neuroscience*, **23**(35), 11167-11177, 2003
- [12] J.M.Beggs, D.Plenz, “Neuronal Avalanches Are Diverse and Precise Activity Patterns That Are Stable for Many Hours in Cortical Slice Cultures”, *The Journal of Neuroscience*, **24**(22), 5216-5229, 2004
- [13] P.Massorbrio, V.Pasquale, S.Martinoia, “Self-organized criticality in cortical assemblies occurs in concurrent scale-free and small-world networks”, *Scientific Reports*, **5**, 10578, 2015