



TESIS DE DOCTORADO

MODELO DINÁMICO DE LA CIRCUITERÍA PUSH PULL DEL dNGL

Rubén Ferreiroa García

DEPARTAMENTO: ELECTRÓNICA Y COMPUTACIÓN

PROGRAMA: DOCTORAMIENTO EN NEUROCIENCIA

FACULTAD: BIOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANO 2017





TESIS DE DOCTORADO

MODELO DINÁMICO DE LA CIRCUITERÍA PUSH PULL DEL dNGL

Asdo.

Rubén Ferreiroa García

DEPARTAMENTO: ELECTRÓNICA Y COMPUTACIÓN

PROGRAMA: DOCTORAMIENTO EN NEUROCIENCIA

FACULTAD: BIOLOGÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANO 2017





Santiago de Compostela a 24 de Febrero de 2017

A QUIEN CORRESPONDA:

D. Eduardo Sánchez Vila, profesor del Departamento de Electrónica y Computación de la Universidad de Santiago de Compostela (USC) y director de la presente tesis,

CERTIFICA

Que la presente tesis doctoral titulada "*Modelo Dinámico de la Circuitería Push-Pull del dLGN*" ha sido realizada bajo mi dirección por Rubén Ferreiroa García

Para que así conste y a los efectos oportunos, expide y firma el presente Certificado en Santiago de Compostela en Febrero de 2017

Fdo.: Eduardo Sánchez Vila



En Alicante a 24 de Febrero de 2017

A QUIEN CORRESPONDA:

Luís Martínez Otero, Investigador Científico del CSISC en el Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) y la Agencia Estatal de Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y codirector de la presente tesis,

CERTIFICA

Que la presente tesis doctoral titulada “*Modelo Dinámico de la Circuitería Push-Pull del dLGN*” ha sido realizada bajo mi codirección por Rubén Ferreiroa García.

Para que así conste y a los efectos oportunos, expide y firma el presente Certificado en San Juan de Alicante en Febrero de 2017

Fdo.: Luís Martínez Otero





Para Marta y Poe



AGRADECIMIENTOS

A Marta y Poe, simple y llanamente, porque me hacen feliz.

A mis padres, M^a Victoria y Rubén, por su interés y preocupación constantes durante todos estos años.

A Eduardo Sánchez y Luis Martínez. Solamente por el hecho de haberlos conocido ya ha merecido la pena realizar este doctorado. Ahora entiendo a qué se refieren cuando dicen que la temática de un doctorado es importante, pero más importante aún es la relación que mantienes con tus tutores.



ÍNDICE:

<i>INTRODUCCIÓN</i>	13
<i>OBJETIVOS</i>	17
<i>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</i>	21
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	31
<i>ANEXO 1 FUNCTIONAL PROPERTIES OF A REALISTIC MODEL OF dLGN</i>	37
<i>ANEXO 2: CLASSIFICATION OF SOMATOSENSORY STIMULI ON THE BASIS OF THE TEMPORAL CODING AT THE CUNEATE NUCLEUS</i>	39
<i>ANEXO 3: THE INDEPENDENCE OF IMAGE CONTRAST AND SHARPNESS IN THE EARLY VISUAL PATHWAY / IMAGE SHARPNESS AND CONTRAST TUNING IN THE EARLY VISUAL PATHWAY. INTERNATIONAL JOURNAL OF NEURAL SYSTEMS</i>	41





INTRODUCCIÓN

La información visual se procesa en el cerebro a través de múltiples vías que se originan en diferentes tipos de neuronas ganglionares de la retina y se mantiene relativamente bien segregada a través de núcleo geniculado lateral (dNGL) antes de alcanzar el córtex visual (V1).

El dNGL es la principal localización subcortical encargada de transportar la información visual a la corteza cerebral. En ausencia de esta vía la información visual desaparece. (Figura 1).

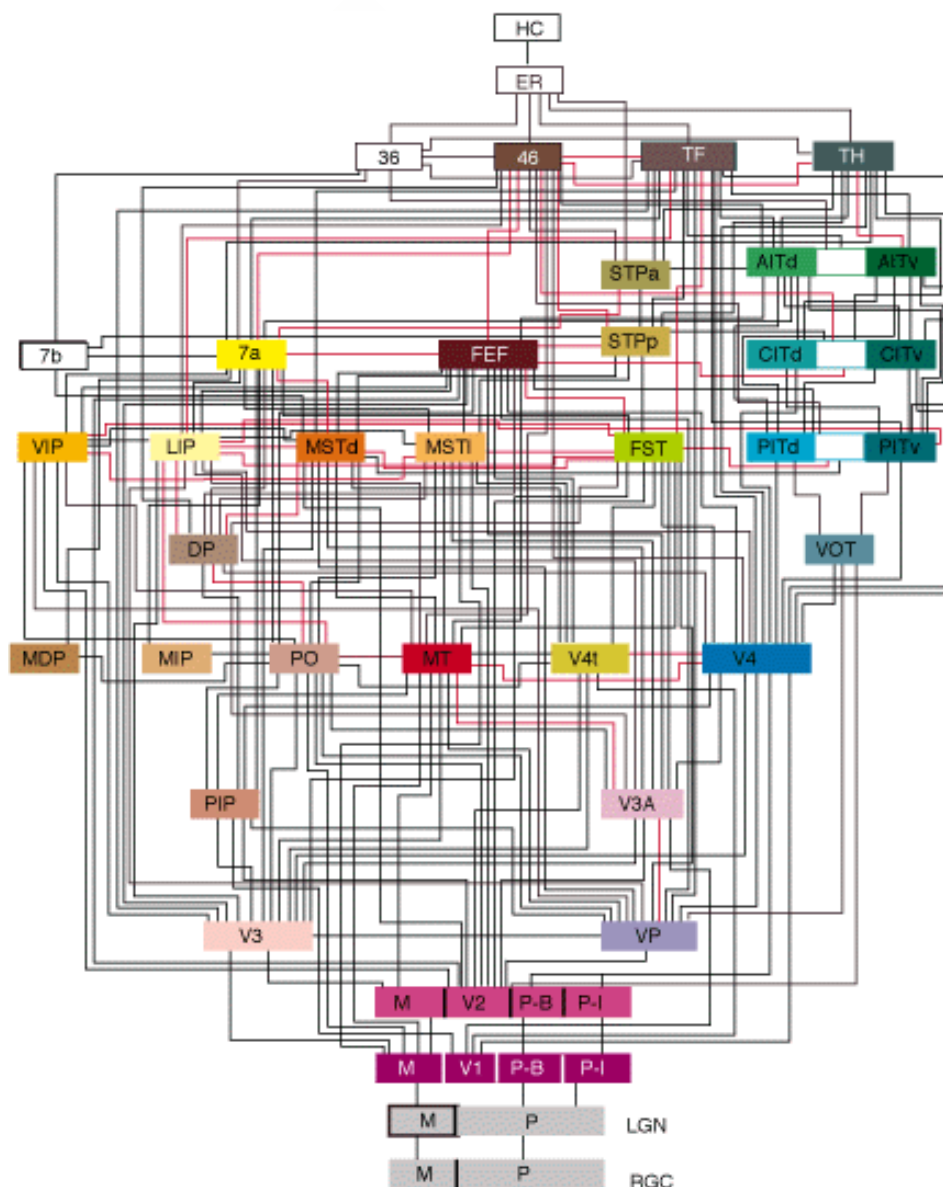


Figura 1. Diagrama de bloques sistema visual (Adaptado de Felleman y Van Essen, 1991).

En el gato, existen dos vías de comunicación entre la retina y el dNGL: la X (parvo celular) e Y (magno celular), que difieren en sus propiedades de respuesta y proyecciones axónicas.

Mientras la mayoría de las aferencias retinianas tipo X proyectan hacia la capa A del NGL, las aferencias retinianas tipo Y divergen en dos capas A y C (Figura 2).

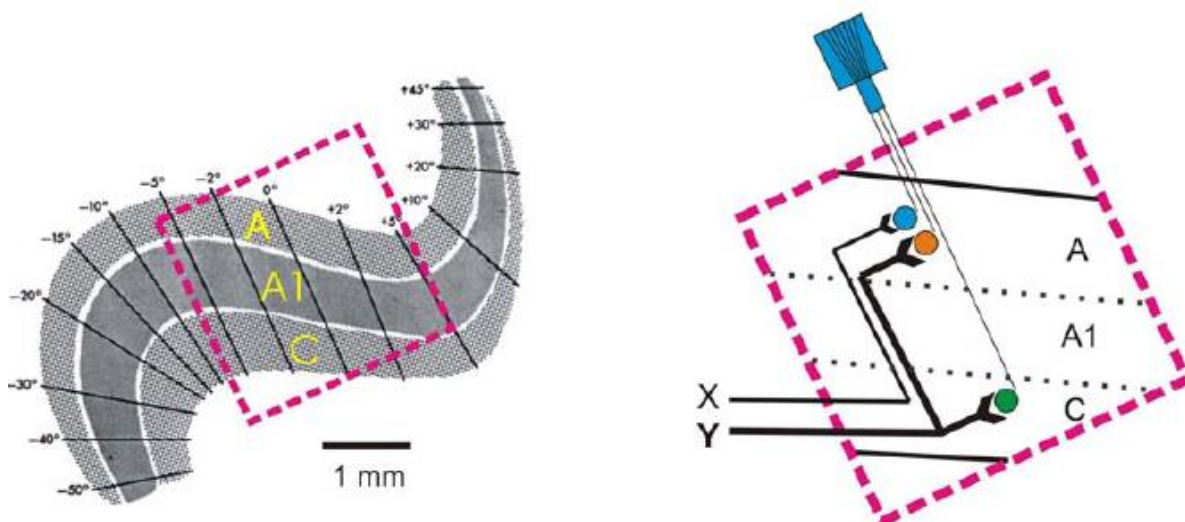


Figura 2. Mapa retinotópico del núcleo geniculado lateral del gato (adaptado de Sanderson 1971) y dibujo que ilustra las grabaciones simultáneas de 3 tipos de células diferentes: célula X de la capa A (XA en azul), célula Y de la capa A (YA en naranja) Y células Y de la capa C (YC en verde).

La presente tesis centra su estudio de la circuitería entre la retina y el dNGL procedente de las aferencias tipo X, las cuales se encuentran mayormente localizadas en la fóvea formando mosaicos con un empaquetamiento hexagonal (Wassle et al., 1981b; Eglén et al., 2005; Borghuis et al., 2008; Gauthier et al., 2009; Liu et al., 2009).

En el gato la información de alta resolución es codificada por estas aferencias y enviada a la capa A del dNGL. Esta región está compuesta básicamente por dos tipos de neuronas: células de relevo e interneuronas.

Como se observa en la Figura 3, la estructura del dNGL es compleja puesto que las células de relevo están inervadas por muchas entradas adicionales a las entradas retinianas, que es la principal entrada que será transmitida.

Las entradas no retinianas, que representan aproximadamente el 90-95% de las entradas sinápticas sobre las células de relevo, proceden de neuronas GABAérgicas, células de retículo e interneuronas, más dos entradas exteriores procedentes del feedback de la capa 6 del córtex y proyecciones ascendentes de varios grupos de células dispersos de la formación reticular del tronco del encéfalo. Estas entradas corticales y del tronco además inervan células del retículo e interneuronas.

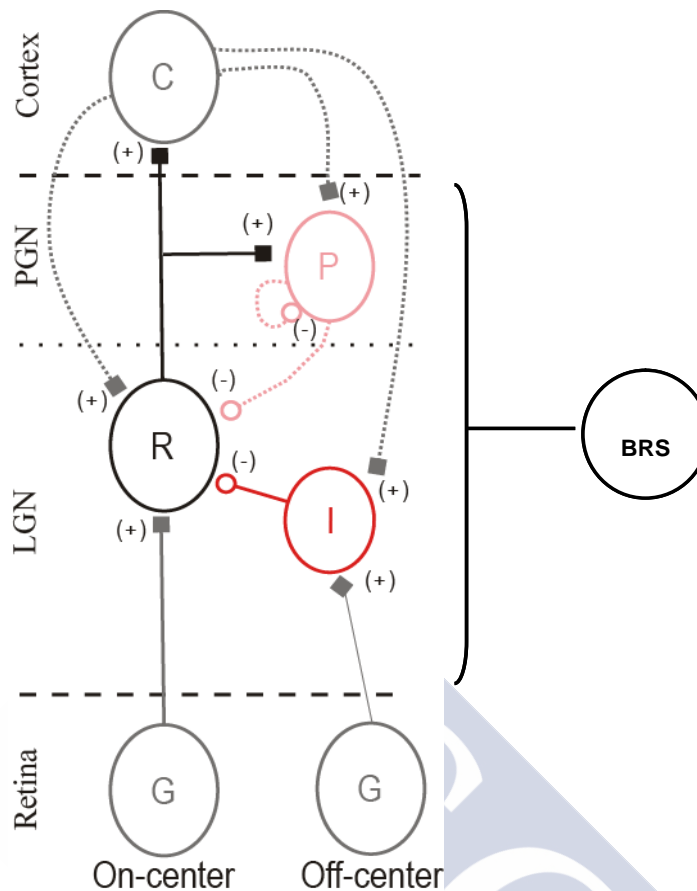


Figura 3. Circuito con la circuitería feedforward y feedback del dLGN.

En la presente tesis nos centramos en la circuitería feedforward que tiene como inputs las células ganglionares de retina y como outputs las células de relevo y las interneuronas del LGN. Hemos analizado tanto el efecto individual del centro del campo receptor (Figura 4) como la contribución conjunta del centro-periferia (Figura 10).

La función que siempre se ha atribuido al dNGL, es la de una mera estación de relevo, es decir el dNGL no realiza ningún tipo de procesamiento relevante de la información que procede de las células ganglionares de la retina. Se asume, por tanto, que los mosaicos de la retina configuran el límite máximo de resolución espacial. Pero el complejo esquema de la circuitería (Figura 10) y que las células de relevo del LGN superan en un factor 2 a las células ganglionares de la retina, (Madarasz et al., 1978; Peters and Payne, 1993) nos hace dudar de tal afirmación. Además en estudios previos se ha demostrado que las aferencias retinianas divergen hacia células de relevo del tálamo, de tal forma que estas reciben valores elevados de convergencia de las retinianas (Cleland et al., 1971a, b; Freund et al., 1985; Mastrorarde, 1992; Peters and Payne, 1993; Usrey et al., 1999; Alonso et al., 2001; Yeh et al., 2009; Martínez et al., 2014). Todo esto nos hace pensar que el dLGN está transformando de forma sustancial el mensaje que la retina envía a la corteza visual primaria (V1).



OBJETIVOS

El objetivo general de la tesis es explorar como el núcleo geniculado lateral (dNGL) contribuye al procesamiento de la información visual.

A continuación mostramos una breve descripción de los objetivos particulares que se han tenido en cuenta durante su desarrollo:

1. Analizar el procesamiento de la información espacio-temporal que realiza la circuitería del dNGL (Functional properties of a realistic model of dLGN, Neurocomputing 114(2013)36–44).

Para ello se ha desarrollado un modelo topológico realista del circuito retinotalámico donde se han tenido en cuenta los centros de los campos receptores con el objetivo de estudiar su dinámica y los efectos sobre los estímulos presentados.

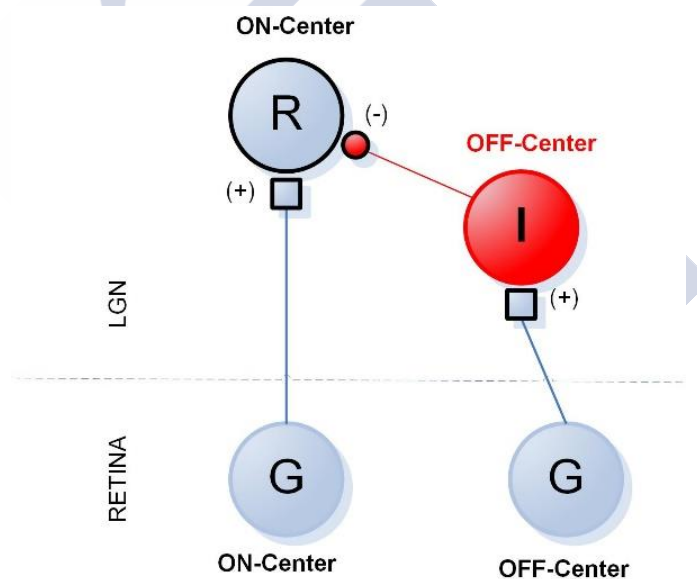


Figura 4. Circuito retinotalámico modelando el centro de los campos receptores.

En concreto nos planteamos responder a las siguientes preguntas:

- 1.1. ¿Cómo influye la ganancia centro-periferia de los campos receptores de las células ganglionares ON-OFF en el procesamiento del dNGL?
- 1.2. ¿Cuál es el impacto de la vía inhibitoria a través de la interneurona OFF en el procesamiento del dNGL?

- 1.3. ¿Cómo influyen los modos de actividad tónica y ráfaga de las células de relevo e interneuronas en el procesamiento del dNGL?
- 1.4. ¿Cómo influye la adaptación de las células de relevo e interneuronas en el procesamiento del dNGL?
2. Analizar el procesamiento de la información de nitidez y contraste que podría estar realizando la circuitería del dNGL (**Artículo 2:** *Sánchez, E., Ferreiroa, R., Arias, A and Martínez LM. (2017). The independence of image contrast and sharpness in the early visual pathway / Image sharpness and contrast tuning in the early visual pathway. International Journal of Neural Systems. Aceptado para publicación con el título pendiente de modificación por el editor.*)

Comprobaremos, si es cierta la hipótesis de que el dNGL debería preservar, o incluso mejorar, la de nitidez y el contraste de la representación de los estímulos visuales procedentes de la retina.

Para realizar este estudio dividimos el circuito retinotalámico en dos componentes PUSH y PUSH-PULL, teniendo en cuenta el centro y periferia de los campos receptores.

A continuación se plantean las preguntas abordadas en este estudio:

- 2.1. ¿Podría la componente PUSH estar realizando un proceso de upsampling?
- 2.2. ¿Podría el circuito completo recuperar/mejorar los detalles de su presentación retiniana, con el objeto de recobrar y mitigar el impacto del suavizado producido por el proceso de upsampling?
3. Analizar la codificación temporal que realiza el núcleo cuneatus para clasificar estímulos somatosensoriales (**Artículo 3:** *Navarro, J., Sánchez, E., Ferreiroa, R., & Canedo, A. (2015). Classification of somatosensory stimuli on the basis of the temporal coding at the cuneate nucleus. Neurocomputing, 151, 62-68.*)

Para ello, se han realizado cuatro experimentos de clasificación mediante una red feedforward, entrenada bajo un algoritmo supervisado en el cual, la entrada es un vector que incluye la secuencia de salidas del núcleo cuneatus.

Los errores obtenidos en cada uno de los cuatro problemas de clasificación correlacionan con la complejidad del experimento. El error más bajo corresponde con la clasificación del tamaño del estímulo y el mayor con la identificación de los segmentos del estímulo. Un patrón común se observa en todos los experimentos: 1) el máximo error se obtiene con el vector de entrada más pequeño, 2) el error disminuye a medida que aumenta el tamaño del vector de entrada, 3) el error mínimo se alcanza con un tamaño intermedio del vector de entrada, 4) el error aumenta a medida que el tamaño del vector de entrada aumenta más allá de la longitud óptima. La clasificación óptima se lleva a cabo durante la ventana temporal en la cual, el modelo CN transmite una representación que combina las zonas de mayor contraste y una codificación progresiva de la superficie del estímulo.

Estas dos componentes son decisivas para reducir errores en el reconocimiento y clasificación de los estímulos, las cuales son el resultado del procesamiento que se lleva a cabo en la circuitería del núcleo cuneatus.

En resumen, el modelo predice que el CN crea un tipo de codificación espacio-temporal con el objetivo de realizar tareas de clasificación de estímulos somatosensoriales.





DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Artículo: Functional properties of a realistic model of dLGN

En el presente artículo hemos demostrado que, efectivamente, el dNGL no es una mera estación de relevo de la información procedente de la retina, sino que participa activamente en el procesamiento del estímulo visual.

Nuestro modelo aporta una explicación a la funcionalidad de los canales ON y OFF del circuito PUSH-PULL (Figura 5). La estructura de los campos receptores centro-periferia del canal ON detecta cambios de contraste y por lo tanto detecta bordes de los estímulos. Efectivamente hemos comprobado que el canal ON está detectando bordes, y que la vía de la inhibición procedente del canal OFF está aportando una función de control de ganancia de los inputs retinianos procedentes del canal ON, con el objetivo de incrementar el contraste en los bordes del estímulo (Figura 5).

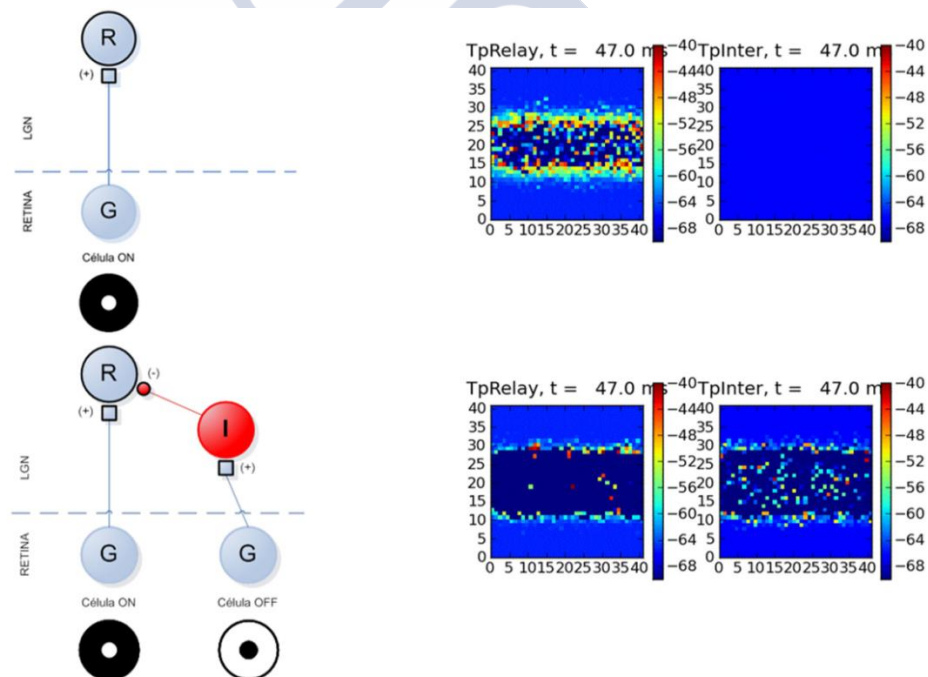


Figura 5. Procesamiento canal ON e impacto del canal inhibitorio OFF. Un estímulo barra horizontal se presenta en el canal ON (arriba izquierda) en $t=47\text{ms}$ la actividad de las células del tálamo está centrada mayormente en los bordes del estímulo (arriba derecha). Cuando añadimos las conexiones inhibitorias procedentes del canal OFF (abajo izquierda), la actividad de las células del tálamo a $t=47\text{ms}$ muestran una mayor definición en los bordes en relación a las diferentes zonas del estímulo (abajo derecha).

Hemos estudiado como influyen los modos tónico (Figura 6) y ráfaga de las células de relevo e interneuronas en el procesamiento del estímulo visual, descubriendo que:

- La configuración en la cual las células de relevo e interneuronas presentan modo tónico, es en la que obtenemos la mejor detección de bordes de nuestro estímulo (Figura 6).
- El tiempo de detección de bordes del estímulo se reduce a medida que el potencial de membrana de las células de relevo e interneuronas es más tónico.
- Cuando las células de relevo e interneuronas se comportan simultáneamente en modo ráfaga comprobamos que la detección de bordes es deficiente (Figura 7).
- Cuando las células de relevo y interneuronas se comportan en modo tónico/ráfaga y viceversa, la detección de bordes es más eficaz cuando las de relevo están en modo tónico y las interneuronas en modo ráfaga (Figura 7).

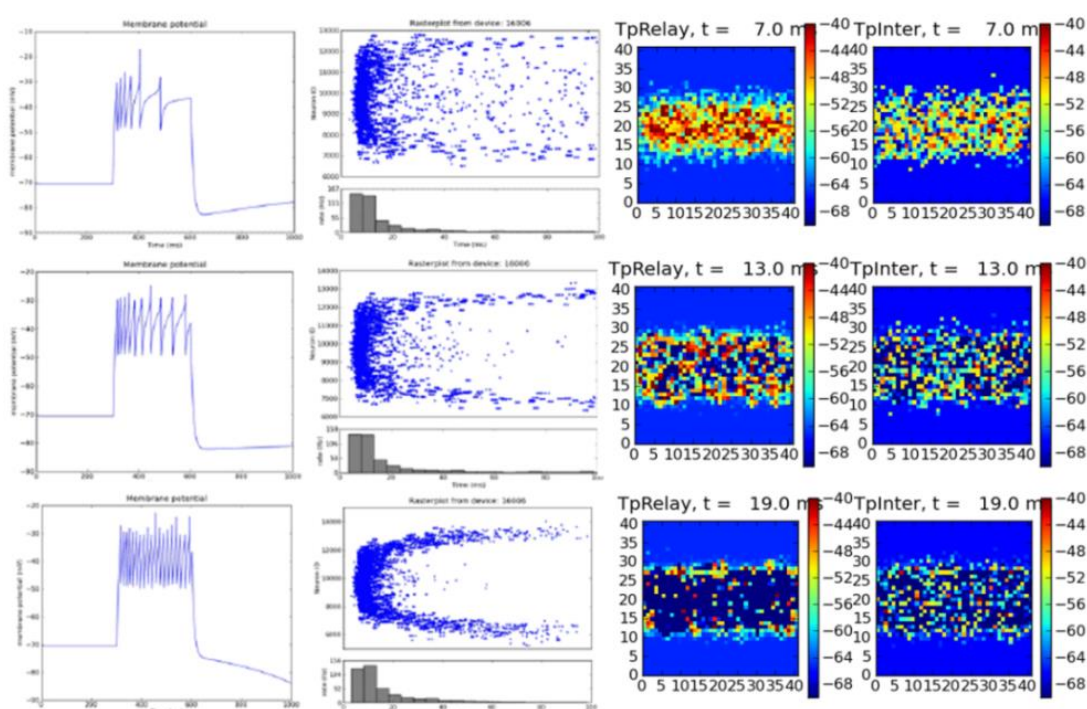


Figura 6. Impacto de la actividad tónica en el dNGL. La figura ilustra el potencial de membrana para una célula de relevo e interneurona (columna izquierda). La figura del raster nos indica la actividad de las células talámicas a lo largo de una sección longitudinal de la capa del tálamo (columna central). En la columna de la derecha tenemos la actividad de toda la población de las células de relevo para un instante de tiempo (columna derecha). A medida que el potencial de membrana de las células de relevo e interneuronas se vuelve más tónico conseguimos una mejor percepción de los bordes del estímulo tipo barra.

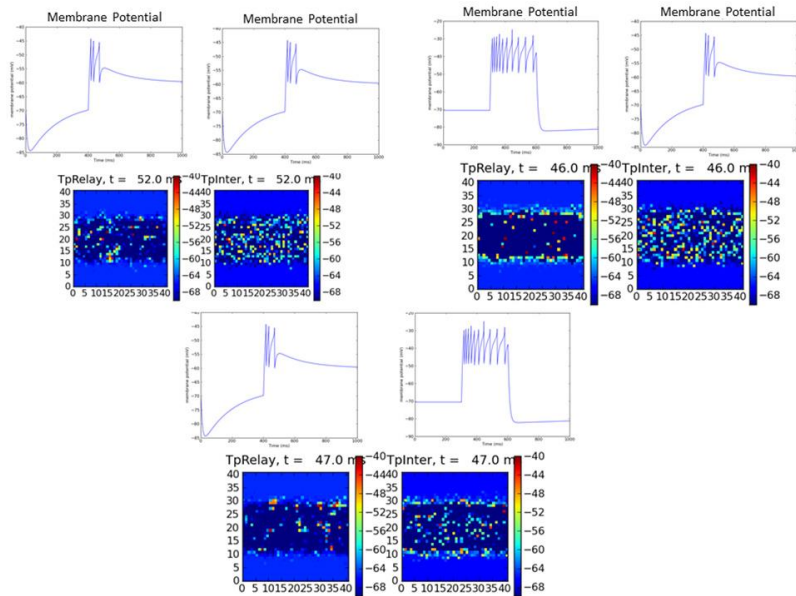


Figura 7. Impacto de la actividad modo ráfaga en el dNGL. La figura muestra distintas configuraciones del potencial de membrana para una célula de relevo e interneurona y la actividad de toda la población del dNGL cuando presentamos un estímulo tipo barra al circuito. Los bordes del estímulo se detectan mejor cuando el potencial de membrana de las células de las células de relevo se encuentra en modo tónico y las interneuronas en modo ráfaga (arriba derecha).

También hemos visto en el modelo, que el tamaño de la representación del estímulo en el dNGL varía en función del grado de contraste entre el estímulo y el fondo (Fig. 8). Para ello hemos presentado un estímulo circular con diferentes grados de contraste con respecto al fondo y medimos para cada uno de ellos el radio en pixels en su respectiva representación en el dNGL.

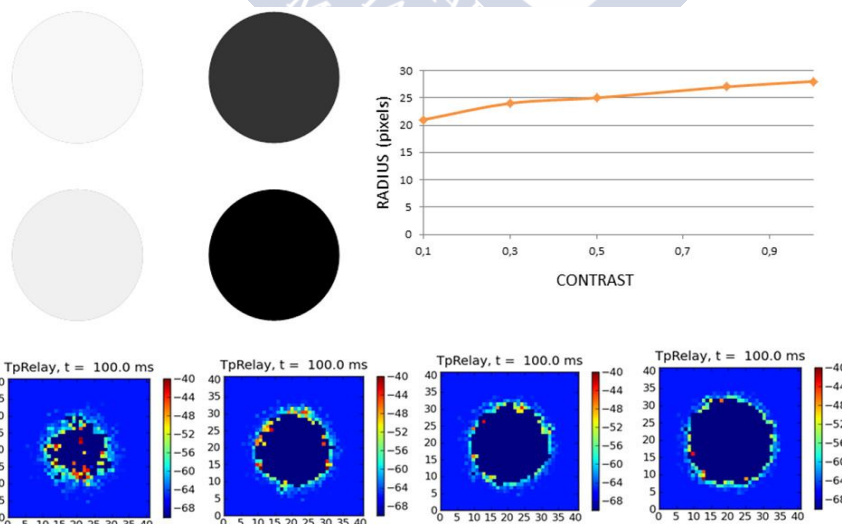


Figura 8. Procesamiento del dNGL depende del contraste. Incrementando los valores de contraste del estímulo (arriba-izquierda), conduce a incrementos de los valores del radio del estímulo percibido en el dNGL (arriba-derecha). La actividad a la salida del circuito del dNGL muestra como el dNGL percibe mejor el estímulo circular, cuando el contraste se incrementa de izquierda a derecha (abajo).

Hemos realizado, también, simulaciones del circuito PUSH-PULL del dNGL, modificando el desfase en la adaptación (parámetro b) del modelo de neurona AdEx (Adaptive exponential integrate-and-fire model) entre las células de relevo e interneuronas, observando una mejora en el tiempo de detección de los bordes del estímulo (Figura 8, artículo Functional properties of a realistic model of dNGL).

Variando la contribución centro-periferia (funcion diferencia de gaussianas) de las células ganglionares, el circuito es capaz de detectar los bordes de los estímulos con mayor nitidez (Figura 4, artículo Functional properties of a realistic model of dLGN).

Algunas de las limitaciones al modelo se centran en que:

- No hemos considerado la dependencia temporal de los campos receptores. Hoy sabemos que la estructura de los campos receptores varía con el tiempo (Figura 9, Gregory C. DeAngelis).

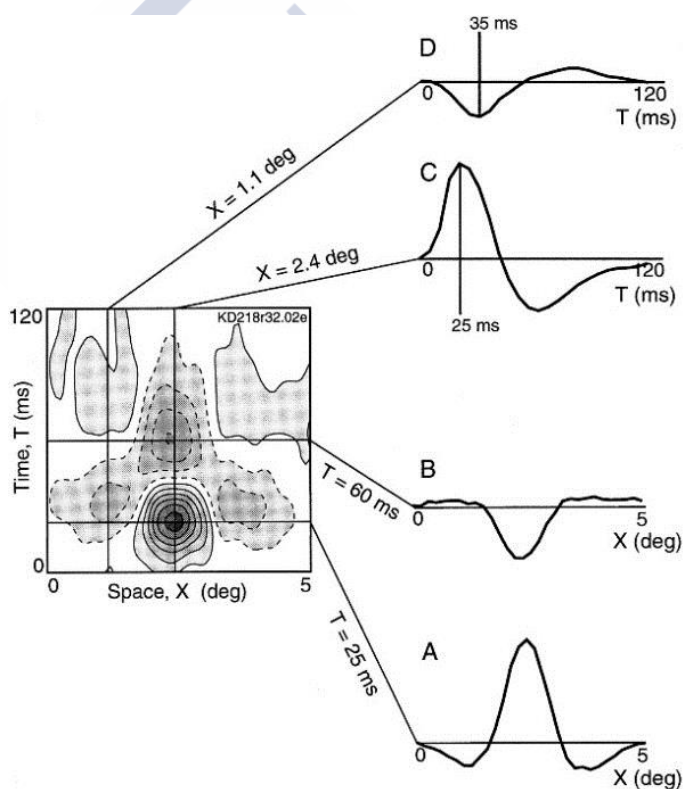


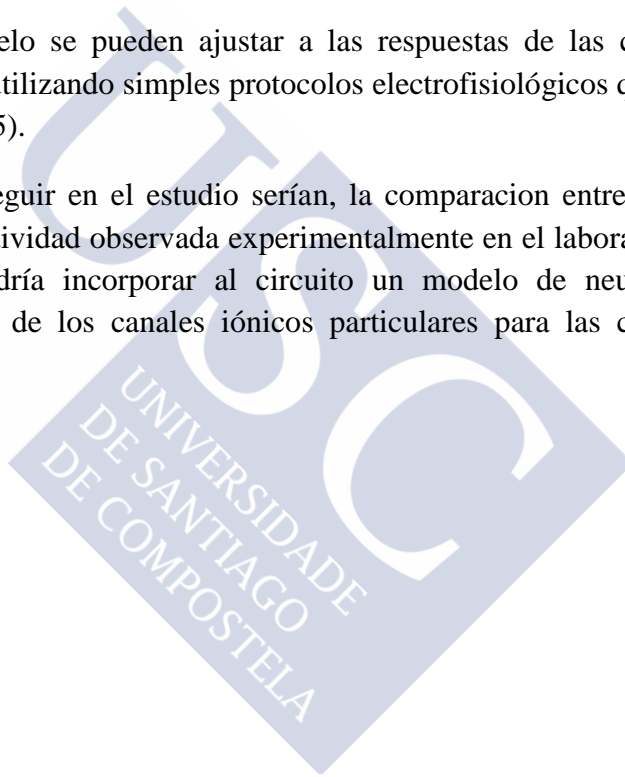
Figura 9. Construcción e interpretación de los perfiles de los campos receptores espacio-temporales. El panel A y B, perfiles campos receptores en diferentes instantes de tiempo. Panel C y D respuesta temporal obtenida cortando a través del eje espacial X (Daqing Cai, Gregory C. Deangelis, Ralph D. Freeman).

- El modelo pelota es una simplificación y presenta claras limitaciones al no incluir árbol dendrítico, axón ni terminal presináptica.

- La activación del canal de sodio se asume instantánea. En el modelo Hodgkin-Huxley la activación de la corriente de sodio (mediante la variable m) es rápida pero retarda la evolución del voltaje.
- El instante en el que se produce el descenso del potencial de acción es controlado por la corriente de potasio y parcialmente por la inactivación del canal de sodio, en el modelo no se ha considerado este comportamiento. El voltaje desciende hacia un valor V_{reset} una vez se genera el potencial de acción.
- El tiempo refractario se representa mediante el reset del voltaje y las variables de adaptación, mientras que en las neuronas reales después del tiempo refractario se observa un incremento del umbral de disparo de la neurona.
- Hemos considerado una constante de tiempo de la corriente de adaptación. Esto es una enorme simplificación puesto que la adaptación ocurre en diferentes escalas de tiempo.

Los parámetros del modelo se pueden ajustar a las respuestas de las células de relevo e interneuronas del dNGL utilizando simples protocolos electrofisiológicos que son descritos en (Brette and Gerstner, 2005).

Los siguientes pasos a seguir en el estudio serían, la comparación entre los resultados que predice el modelo y la actividad observada experimentalmente en el laboratorio. Para facilitar esta comparación se podría incorporar al circuito un modelo de neurona más realista, definiendo las corrientes de los canales iónicos particulares para las células de relevo e interneuronas del dNGL.



Artículo: Image sharpness and contrast tuning in the early visual pathway

Los mosaicos estereotipados que forman las células ganglionares de la retina codifican información de alta resolución de la escena visual para su posterior procesamiento en V1, previo paso por la estación de relevo dNGL. Como las células del dNGL superan en gran número a sus inputs retinianos, el dNGL podría estar generando un mapa de interpolación más denso y empaquetado que mejoraría la representación espacial del estímulo visual en presencia de ruido (Martinez et al., 2014).

La interpolación introduce un compromiso entre la imagen borrosa y la calidad en la percepción de los bordes. Utilizando un simple modelo topológico de las conexiones retinotalámicas se ha descubierto una disposición específica de excitación e inhibición entre los centros de los campos receptores de las células de relevo que puede contrarrestar los efectos de la interpolación, aumentando la pendiente de las transiciones de luminancia en los bordes (Martínez et al., 2014).

En nuestros trabajos previos (Functional properties of a realistic model of dLGN) considerábamos solamente la estructura sináptica de los centros de los campos receptores talámicos, sin embargo los campos receptores del tálamo son espacialmente complejos, mostrando una estructura con doble oponencia. Tanto el centro como la periferia, estímulos de polaridades opuestas evocan respuestas de signo opuesto. Por tanto cuadrados blancos en el centro del campo receptor de una célula ON-center evoca una despolarización mientras que cuadrados negros presentados en la misma localización evocan inhibición (operando como un mecanismo PUSH-PULL), y tendremos la situación opuesta si el estímulo es presentado en la periferia. Una disposición espacial complementaria de la excitación e inhibición aparece también en las células OFF-center (Hirsch et al., 2015).

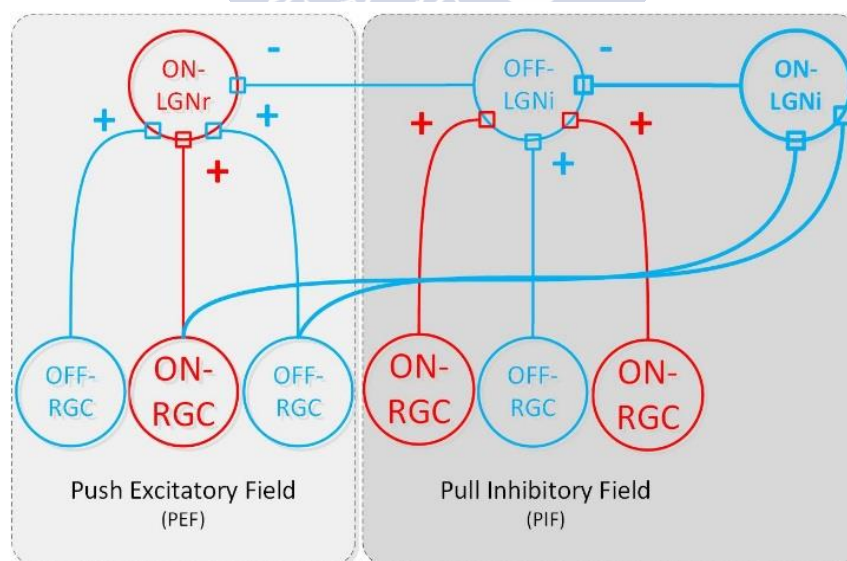


Figura 10. Circuito retinotalámico completo con el campo excitador Push y el campo inhibitorio Pull. Se han incluido las periferias de ambos campos para completar el circuito de la Figura 4.

Los inputs excitatorios en cada compartimento del dNGL proceden de células de la retina (RGCs) del mismo signo (On u Off) mientras que la inhibición es enrutada a través de las interneuronas locales por las células de la retina (RGCs) de centro de signo opuesto (Figura 10).

Utilizando un modelo de dinámico que simula la respuesta en espigas de potencial de las neuronas, nos preguntamos cómo los diferentes componentes celulares del circuito retinotalámico, con sus campos centro-periferia podrían contribuir al procesamiento de la información de alta resolución de la escena visual.

El modelo de neurona utilizado es el de Izhikevich (Izhikevich, 2003) con este modelo en función de los parámetros podemos reproducir diferentes comportamientos del potencial de acción tanto para la células de relevo como para las interneuronas.

Nuestros resultados muestran que el dNGL utiliza análogamente técnicas que se utilizan en el procesamiento de imágenes, para mejorar los detalles finos que podrían perderse durante el proceso de interpolación.

En primer lugar un proceso de sharpening o resalte de bordes y en segundo lugar un proceso de contrast stretching con el fin de amplificar la diferencia de los niveles de luminancia en ambas caras de un borde. Curiosamente hemos encontrado que la mejora de la nitidez y contraste son producidas independientemente por diferentes componentes del campo receptor talámico. El campo excitador PUSH provocaría una mejora de la nitidez, mientras el campo inhibitor PULL, como previamente estudiaron Martínez et al. (2014) y Hirsch et al. (2015), ampliaría el contraste incrementando el rango dinámico de las respuestas visuales (Figura 11).

- **Salida retina:** de acuerdo con la hipótesis de código eficiente, la función de la retina es transformar la correlación espacial en un conjunto de salidas decorrelacionadas (Barlow, 1961; Srinivasan et al, 1982; Atick and Redlich, 1992; Dan et al., 1996; Wang et al., 2010). Por tanto la mejor discretización de la función diferencias de gaussianas continua será la opción, Medium-gain DoG Kernel descrita en Sánchez et al. (2017). La vía visual temprana debe maximizar la fiabilidad con la que transmite el mensaje a la corteza visual aumentando la información mutua entre el estímulo visual y la respuesta que evoca (Linsker, 1987; Van Hateren, 1992). Teniendo en cuenta esto, el mejor Kernel será aquel que preserve una respuesta lo más similar posible al estímulo de entrada, en este caso la mejor discretización es Zero-gain DoG kernel descrita en Sánchez et al. (2017). Dado este compromiso entre eficiencia y fiabilidad del mensaje, las propiedades del kernel retiniano podrían cambiar dinámicamente dependiendo de las propiedades de la entrada (señal-ruido, luminancia media, contraste, etc.) y podría hacerlo en diferentes regiones de la imagen visual.
- **Contribución del cableado del dNGL en la codificación de la imagen:** el proceso de upsampling entre la retina y el dNGL, en combinación con la operación de interpolación a través de la agregación ponderada de pesos de las salidas de la retina, determina el mensaje que cada célula ganglionar envía a un número de unidades del

dNGL. Esta disposición distribuye el mismo mensaje a través de diferentes canales, añadiendo por tanto redundancia y aumentando la fiabilidad del código generado por el dNGL. Sin embargo un aumento de la redundancia está limitado por el cableado estadísticamente aleatorio del circuito retino-talámico que favorece la diversidad de campos receptores del dNGL, reduciendo así la dependencia entre las unidades del dNGL (Martínez et al., 2014) y mejorando por tanto la eficiencia del código. Curiosamente en línea con el procesamiento que se realiza en la retina, discutido anteriormente, el circuito retino-talámico parece estar sujeto a un compromiso entre fiabilidad y eficiencia.

- **Sharpening a través de la excitación de signo opuesto en las células de relevo:** Sharpening es una técnica popular en fotografía digital y procesamiento de señales para detectar y resaltar los bordes de una imagen. Varios operadores y algoritmos se han propuesto para llevar a cabo esta operación (González and Woods, 2008): derivadas de primer y segundo orden, filtros unsharp masking, el operador Canny, etc. Sin embargo ninguno de ellos incluye interacciones excitadoras laterales de signo opuesto. El método más conocido es probablemente el algoritmo Marr-Hildreth que utiliza el Laplaciano de una función Gaussiana como kernel para detectar bordes o transiciones de luminancia. La versión discreta de esta función es una matriz con coeficientes positivos en el centro y negativos en la periferia. Esta disposición de coeficientes positivos y negativos se asemeja al perfil de una distribución espacial de una diferencia de Gaussianas, el paradigma utilizado para modelar los campos receptores de la retina y el tálamo. Esta similitud apoya la idea de que las neuronas en la vía visual temprana realizan operaciones de detección de bordes. En nuestro modelo el circuito retino-talámico, sin embargo, el sharpening es implementado de manera diferente por la interacción de un centro excitador y una periferia excitadora de signo opuesto en lo que denominamos circuito PUSH. Este resultado inesperado se explica por el hecho de que la periferia excitadora se origina a partir de las respuestas originadas por las células ganglionares tipo OFF.
- **Independencia de la nitidez y contraste en el dNGL:** el mecanismo de sharpening o nitidez podría ser una forma de mejora de la nitidez local. Por otro lado, resultados previos (Martínez et al., 2014) nos muestran que la inhibición de signo opuesto (pull) del centro del campo receptor, cubre una región del espacio visual mayor que la excitación del centro procedente del PUSH, reflejando así una mayor convergencia de la entradas retinianas hacia las interneuronas del tálamo (Montero, 1981; Van Horn et al., 2000). Nuestros resultados actuales con la versión dinámica del modelo corroboran que la estructura PUSH-PULL de los centros de los campos receptores permiten la interacción entre los canales ON y OFF en el dLGN, incrementando así el rango dinámico del circuito (Barlow, 1981; Pouille et al., 2009; Martínez et al., 2014), eliminando a la vez la redundancia introducida en el proceso de interpolación y realizando el contraste local alrededor de las transiciones de luminancia. Es importante saber que las operaciones de mejora de nitidez y contraste se realizan a nivel local e independiente una de la otra. La naturaleza local de estas operaciones permitiría ajustar la nitidez de forma independiente en diferentes zonas de la imagen visual. Esta

posibilidad es muy interesante por dos motivos: primero porque las transiciones de luminancia pueden diferenciarse notablemente en las imágenes naturales dada la independencia entre luminancia y contraste (Mante et al., 2005); segundo, porque la estructura y la densidad relativa de los mosaicos de la retina y el dNGL, y por tanto grado del proceso de interpolación, puede variar sustancialmente en diferentes localizaciones de circuito retino talámico (Ringach, 2007; Martínez et al., 2014). Además, la independencia de las operaciones de mejora de nitidez y contraste hacen posible la aplicación de ventanas temporales diferentes. Si asumimos que la parte del circuito PUSH se activa antes que la PULL, la corteza visual recibirá una primera versión del input visual con mejora de la nitidez seguida por una representación con mejora del contraste. Curiosamente ambas formas de mejora no pueden ajustar a la vez en el dLGN puesto que el circuito PIF-Center-Alone (Figura 11) tiende a suprimir los picos negativos y positivos introducidos por el circuito PEF-Center-Surround (Figura 11) alrededor de las transiciones de luminancia (Sánchez et al., 2017). Debe existir entonces una relación entre la retina y el dNGL con el fin de optimizar el comportamiento de ambos circuitos.

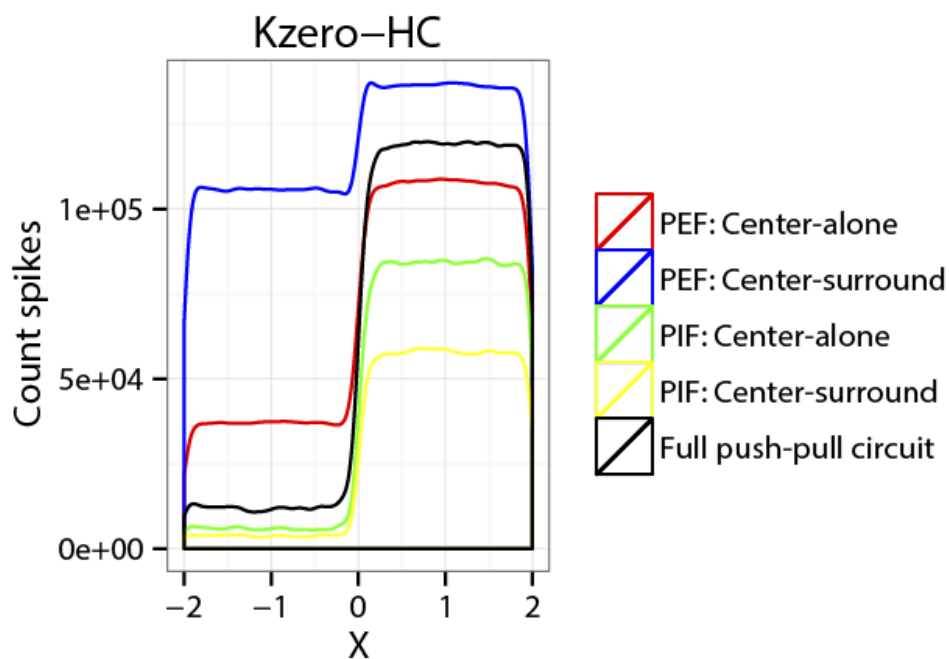


Figura 11. Resultados circuito push-pull completo para Kzero-HC (Image sharpness and contrast tuning in the early visual pathway)

En conclusión, las imágenes requieren de una alta nitidez y resolución para ser percibidas con mayor calidad y parece plausible que la vía visual temprana, a través de una distribución espacial precisa de circuitos excitatorios e inhibitorios, podría estar diseñada para tal fin.

Artículo: Classification of somatosensory stimuli on the basis of the temporal coding at the cuneate nucleus

Hemos analizado el procesamiento espacio temporal del estímulo visual y somatosensorial que se realizan en los núcleos dNGL y CN (núcleo cuneatus).

Para el análisis del dNGL se ha utilizado un modelo más realista de las neuronas que el CN. El modelo de neuronas utilizado para el CN es basado en unidades McCulloch–Pitts, sin embargo en el dNGL el modelo de neuronas es Adaptive Exponential Integrate and Fire (AEIaF) lo cual implica un mayor grado de detalle en la descripción del comportamiento del potencial de acción.

Los resultados obtenidos de la codificación temporal progresiva en el núcleo cuneatus ante un estímulo somatosensorial se muestran en la Figura 3 del artículo de Navarro et al. (2015) en los paneles A1 y A2. Ambos estímulos son cuadrados que incluyen un patrón con diferentes grados de regularidad: el primero es ligeramente suavizado por la media de un filtro Gaussiano, el segundo preserva el mismo perfil de intensidad. La respuesta temporal del CN antes estos estímulos se muestran en el panel A1 y A2. Lo que se observa es una codificación progresiva empezando por las zonas de baja regularidad y progresivamente avanzando hacia zonas de alta regularidad. Es interesante enfatizar que las zonas de baja regularidad en A1 son las zonas del perímetro del cuadrado, mientras que en A2 están localizadas en el interior del estímulo. En resumen parece que el circuito del núcleo cuneatus (CN) transmite la información en dos fases, la primera sería una fase en la se aprecia un efecto de relleno y una segunda fase donde se transmite una representación más estable del estímulo. El modelo del CN genera una codificación espacio-temporal, la cual tiene bastante similitud con la propuesta para el dNGL.

BIBLIOGRAFÍA

Ferreiroa, R., & Sánchez, E. Functional properties of a realistic model of dLGN Neurocomputing 114 (2013) 36–44

Navarro, J., Sánchez, E., Ferreiroa, R., & Canedo, A., Classification of somatosensory stimuli on the basis of the temporal coding at the cuneate nucleus. Neurocomputing 151 (2015) 62–68.

Sánchez, E., Ferreiroa, R., Arias, A., & Martínez, L.M., (2017). The independence of image contrast and sharpness in the early visual pathway / Image sharpness and contrast tuning in the early visual pathway. International Journal of Neural Systems. Aceptado para publicación con el título pendiente de modificación por el editor.

E.A.Allen, R.D.Freeman, Dynamic spatial processing originates in early visual pathways, J.Neurosci.26 (45) (2006)11763–11774.

J.M.Alonso, C.I.Yeh, C.Weng, C.Stoelzel, Retinogeniculate connections: a balancing act between connection specificity and receptive field diversity, Prog. BrainRes.154 (2006).

R.Brette, W.Gerstner, Adaptive exponential Integrate-and-Fire model as an effective description of neuronal activity, J.Neurophysiol.94 (5) (2005) 3637–3642.

C.I.Yeh, C.R.Stoelzel, C.Weng, J.M.Alonso, Functional consequences of neural divergence within the retinogeniculate pathway, J.Neurophysiol.101 (2009).

M.Madarasz, J.Gerle, F.Hajdu, G.Somogyi, T.Tömböl, Quantitative histological studies on the lateral geniculate nucleus in the cat.II.Cell numbers and densities in theseverallayers, J.Hirnforsch.19 (2) (1978) 159–164.

L.M.Martinez, Q.Wang, R.C.Reid, C.Pillai, J.M.Alonso, F.T.Sommer, J.A. Hirsch, Receptive field structure varies with layer in the primary visual cortex, Nat.Neurosci.8 (3) (2005)372–379.

D.A.McCormick, J.Huguenard, A model of the electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons, J.Neurophysiol.68 (1992) 1384–1400.

J.R.Huguenard, D.A.McCormick, Voltage clamp simulations of currents involved in rhythmic oscillations in thalamic relay neurons, J.Neurophysiol.68 (1992)1373–1383.

M.Molano, M.M.Rodríguez, L.M.Otero, DEA. How the thalamus changes what the cat's eye tells the cat's brain, 2009.

M.O.Gewaltig, M.Diesmann, Nest (neural simulation tool), Scholarpedia 2 (4) (2007)1430.

D.L.Ringach, Haphazard wiring of simple receptive fields and orientation columns in visual cortex, *J.Neurophysiol.*92 (2007)468–476.

W.M.Usrey, J.B.Reppas, R.C.Reid, Specificity and strength of retinogeniculate connections, *J.Neurophysiol.*82 (1999)3527–3540.

Alonso, J. M., W. M. Usrey, et al. (2001) Rules of connectivity between geniculate cells and simple cells in cat primary visual cortex. *J Neurosci* 21:4002-4015.

Anishchenko, A., Greschner, M., Elstrott, J., Sher, M., Litke, A.M., Feller, M.B. and Chichilnisky, E.J. (2010) Receptive Field Mosaics of Retinal Ganglion Cells Are Established Without Visual Experience. *J Neurophysiol.* 103:18561864.

Arias, A., Sánchez, E., Martínez, L. (2015) Retinal DoG filters: effects of the discretization process. *Artificial Computation in Biology and Medicine. Lecture Notes in Computer Science.* 9107:249-257.

Barlow, H. B. (1961). Possible principles underlying the transformations of sensory messages. 217-234.

Blitz, D.M., and Regehr, W.G. (2005). Timing and specificity of feed-forward inhibition within the LGN. *Neuron* 45:917-28.

Carandini, M., Horton, J. C., and Sincich, L. C. (2007). Thalamic filtering of retinal spike trains by postsynaptic summation. *Journal of Vision*, 7(14), 20.

Cleland, B.G., Dubin, M.W., and Levick, W.R. (1971). Sustained and transient neurones in the cat's retina and lateral geniculate nucleus. *J.Physiol.*217:473-496.

Crunelli, V. Haby, M., Jassik-Gerschenfeld, D., Leresche, N., and Pirchio, M. (1988). Cl^- - and K^+ -dependent inhibitory postsynaptic potentials evoked by interneurons of the rat lateral geniculate nucleus. *Physiol.* 399:153-176.

Dan, Y., Atick, J.J., and Reid, R.C. (1996). Efficient coding of natural scenes in the lateral geniculate nucleus: experimental test of a computational theory. *J. Neurosci.*16:3351-62.

Eglen, S. J., Diggle, P. J., and Troy, J.B. (2005). Homotypic constraints dominate positioning of on- and off-center beta retinal ganglion cells. *Vis. Neurosci.* 22:859-71.

Enroth-Cugell C, Robson JG. (1966). The Contrast Sensitivity of Retinal Ganglion Cells of the Cat. *JPhysiol.* 187: 517-523.

Enroth-Cugell C, Robson JG. (1984). Functional characteristics and diversity of cat retinal ganglion cells. Basic characteristics and quantitative description. *IOVS.* 25: 250-67.

Freund, T. F., K. A. Martin, et al. (1985). Innervation of cat visual areas 17 and 18 by physiologically identified X- and Y- type thalamic afferents. I. Arborization patterns and quantitative distribution of postsynaptic elements. *J. Comp. Neurol.* 242:263-274.

- Gauthier, J. L., Field, G. D., Sher, A., Greschner, M., Shlens, J., Litke, A. M., and Chichilnisky, E. J. (2009). Receptive fields in primate retina are coordinated to sample visual space more uniformly. *PLoS biology*, 7(4), 747.
- Gonzalez R, and Woods R. (2008). *Digital Image Processing*. Prentice Hall.
- Hamos, J.E., Van Horn, S.C., Raczkowski, D., Uhlrich, D.J., and Sherman SM. (1985). Synaptic connectivity of a local circuit neurone in lateral geniculate nucleus of the cat. *Nature* 317:618-21.
- Hirsch, J.A., Wang, X., Sommer, F.T. and Martinez, L.M. (2015) How inhibitory circuits in the thalamus serve vision. *Annu. Rev. Neurosci.* 38:309-329.
- Hubel, D.H. and Wiesel, T.N. (1961) Integrative action in the cat's lateral geniculate body. *J. Physiol.* 155:385-398.
- Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*, 14(6), 1569-1572.
- Kuffler, S.W. (1953) Discharge patterns and functional organization of the mammalian retina. *J. Neurophysiol.* 16:37-68.
- LeVay, S., and Ferster D. (1979). Proportion of interneurons in the cat's lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* 164:304-8.
- Linsker, R. (1988). Self-organization in a perceptual network. *Computer*, 21(3), 105-117.
- Liu, Y.S., Stevens, C.F., and Sharpee, T.O. (2009). Predictable irregularities in retinal receptive fields. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106:16499-504.
- Mante, V., Frazor, R.A., Bonin, V., Geisler, W.S. and Carandini, M. (2005) Independence of luminance and contrast in natural scenes and in the early visual system. *Nat Neurosci.* 8:1690-1697.
- Martinez, L.M., Molano-Mazón, M., Wang, X., Sommer, F.T. and Hirsch, J.A. (2014) Statistical wiring of thalamic receptive fields optimizes spatial sampling of the retinal image. *Neuron* 81:943-956.
- Mastrorarde, D.N. (1992). Nonlagged relay cells and interneurons in the cat lateral geniculate nucleus: receptive field properties and retinal inputs. *Vis. Neurosci.* 8:407-41.
- Montero, V.M. (1991). A quantitative study of synaptic contacts on interneurons and relay cells of the cat lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain Res.* 86:7-270.
- Peters, A. and B. R. Payne (1993). Numerical relationships between geniculocortical afferents and pyramidal cell modules in cat primary visual cortex. *Cereb Cortex* 3:69-78.

Pouille, F., Marin-Burgin, A., Adesnik, H., Atallah, B.V., and Scanziani, M. (2009). Input normalization by global feedforward inhibition expands cortical dynamic range. *Nat. Neurosci.* 12:1577-85.

Ringach, D.L. (2007). On the origin of the functional architecture of the cortex. *PLoS One* 2, e251.

Srinivasan, M. V., Laughlin, S. B., and Dubs, A. (1982). Predictive coding: a fresh view of inhibition in the retina. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 216(1205), 427-459.

Ruderman, D.L. and Bialek, W. (1992) Seeing beyond the Nyquist limit. *Neural Comput.* 4:682-690.

Stone, J., and Campion, J.E. (1978). Estimate of the number of myelinated axons in the cat's optic nerve. *J. Comp. Neurol.* 180:799-806.

Usrey, W. M., Reppas, J.B. and Reid, R.C. (1999). Specificity and strength of retinogeniculate connections. *J Neurophysiol* 82:3527-3540.

Van Hateren, J. H. (1992). A theory of maximizing sensory information. *Biological cybernetics*, 68(1), 23-29.

Van Horn, S.C., Erisir, A., and Sherman, S.M. (2000). Relative distribution of synapses in the Alaminae of the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Comp. Neurol.* 416:509-520.

Wang, X., Hirsch, J.A., and Sommer, F.T. (2010). Recoding of sensory information across the retinothalamic synapse. *J. Neurosci.* 30:13567-13577.

Wässle, H., Boycott, B.B., and Illing R.B. (1981a). Morphology and mosaic of on- and off-beta cells in the cat retina and some functional considerations. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 212:177-95.

Wässle, H., Peichl, L., and Boycott, B.B. (1981b). Dendritic territories of cat retinal ganglion cells. *Nature* 292:344-5.

Wiesel, T.N. (1959) Recording inhibition and excitation in the cats retinal ganglion cells with intracellular electrodes. *Nature* 183:264-265.

Yeh, C. I., Stoelzel, C.R., Weng, C. and Alonso, J.M. (2009). Functional consequences of neuronal divergence within the retinogeniculate pathway. *J Neurophysiol* 101:2166-2185.

J. Aguilar, C.Soto, C.Rivadulla, A. Cañedo, The lemniscal-cuneate recurrent excitation is suppressed by strychnine and enhanced by GABAA antagonists in the anaesthetized cat, *Eur.J.Neurosci.* 16 (2002) 1697–1704.

K.J. Berkley, R.J.Badell, A.Blomqvist, M.Bull, Output systems of the dorsal column nuclei in the cat, *BrainRes.Rev.* 11 (1986) 199–225.

- K.H. Britten, M.N.Shadlen, W.T.Newsme, J.A.Movshon, The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance, *J.Neurosci.* 12 (1992)4745–4765.
- A. Canedo, L.Martinez, J.Marino, Tonic and bursting activity in the cuneate nucleus of the chloralose anesthetized cat, *Neuroscience* 84(2) (1998)603–617.
- A. Canedo, J.Aguilar, J.Marino, Lemniscal recurrent and transcortical influences on cuneatoneurons, *Neuroscience* 97(2) (2000)317–334.
- H.G.J.M. Kuypers, J.D.Tuerk, The distribution of the cortical fibers within the nuclei cuneatus and gracilis in the cat, *J.Anat.*98 (1964)143–162.
- J.H. Lue, S.M.Luai, T.J.Wang, J.Y.Shieh, C.Y.Wen, Synaptic relationships between cortico cuneate terminal sandglycine-immuno reactive neurons in the rat cuneate nucleus, *BrainRes.*771 (1997)167–171.
- J. Navarro, E.Sánchez, A.Canedo, Spatio-temporal information coding in the cuneate nucleus, *Neurocomputing* 69(16–18) (2006)1946–1953.
- J.Navarro, E.Sánchez, A.Canedo, Information coding in early stages of the somatosensory system, *Nat.Comput.*6 (2007)253–267.
- A.Nunez, W.Buno, In vitro electrophysiological properties of rat dorsal column nuclei neurons, *Eur.J.Neurosci.*11 (1999)1865–1876.
- A.Reboreda, E.Sánchez, M.Romero, A.Lamas, Intrinsic spontaneous activity and subthreshold oscillations in neurons of the rat dorsal column nuclei in culture, *J.Physiol.*551 (1) (2003)191–205.
- D.E. Rumelhart, E.H.Geoffrey, R.J.Williams, Learning Internal Representations by Error Propagation, in: E.David, Rumelhart, JamesL.McClelland (Eds.), *Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructure of Cognition and the PDP Research Group*, vol.1, MITPress, 1986.
- E. Sánchez, J.Aguilar, C.Rivadulla, A.Canedo, The role of glycinergic interneurons in the dorsal column nuclei, *Neurocomputing*58–60(2004)1049–1055.
- S.Shamma, Spatial and temporal processing in central auditory networks, in: C. Koch, e.I.Segev (Eds.), *Methods in Neuronal Modeling*, 1998, pp.411–460.
- S.J.Thorpe, J.Gautrais, Rank order coding: a new coding scheme for rapid Processing in neural networks, in: J.Bower (Ed.), *Computational Neuroscience: Trends in Research*, 1998, 113–119.



ENLACE AL ANEXO 1:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231212007977>

**FUNCTIONAL PROPERTIES
OF
A REALISTIC MODEL OF dLGN**

Ferreiroa R., Sánchez, E.

Neurocomputing 114 (2013) 36–44



ENLACE AL ANEXO 2:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925231214013010>

CLASSIFICATION OF SOMATOSENSORY STIMULI ON THE BASIS OF THE TEMPORAL CODING AT THE CUNEATE NUCLEUS

Navarro, J., Sánchez, E., Ferreiroa, R., & Canedo, A.

Neurocomputing 151 (2015) 62–68



ENLACE AL ANEXO 3:

Aceptado para publicación con el título pendiente de modificación por el editor

The indepenence of image contrast
and sharpness in the early visual
pathway / Image sharpness and
contrast tuning in the early
visual pathway.

International Journal of Neural Systems (2017)
©World Scientific Publishing Company

Sánchez, E., Ferreiroa, R., Arias, A., Martínez, L.M.



