

# Estudio de los efectos de la estimulación óptica sobre una red neuronal con procesos neurodegenerativos

## Study of the optical stimulation effects on a neural network with neurodegenerative processes

Mihail ZVEREV, Félix FANJUL-VÉLEZ, Irene SALAS-GARCÍA, José Luis ARCE-DIEGO

Grupo de Técnicas Ópticas Aplicadas, Departamento TEISA, Universidad de Cantabria, Av. Los Castros S/N, 39005, Santander, Cantabria, España.

Persona de contacto: José Luis Arce Diego ([arcedj@unican.es](mailto:arcedj@unican.es)).

### RESUMEN:

El riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa aumenta con la edad. Con los avances médicos la esperanza de vida crece por lo que se hace necesario el desarrollo de técnicas de estimulación cerebral. Una de ellas es la Estimulación Neuronal Óptica (ENO) que estimula no invasivamente las regiones exteriores del cerebro. En este trabajo se realiza un estudio de la ENO y su posterior aplicación al tratamiento de dichas patologías. Con el fin de analizar sus efectos se modela una red neuronal con diferentes grados de patología. Los resultados muestran la distribución de la radiación óptica en el neocórtex y la actividad de una red neuronal patológica estimulada. El modelo completo presenta una gran versatilidad para determinar los parámetros óptimos de la ENO para alcanzar patrones de activación neuronal específicos para tratar patologías neurodegenerativas.

**Palabras clave:** estimulación óptica, cerebro, enfermedades neurodegenerativas, redes neuronales, neocórtex, modelo.

### ABSTRACT:

Risk of developing a neurodegenerative disease increases at advanced age. Medical advances increase life expectancy, which is why it is necessary to develop brain stimulation techniques. One of them is Optical Neural Stimulation (ONS) that stimulates noninvasively the outer brain regions. In this work ONS and its application for treatment of these pathologies is studied. In order to analyze ONS effects, a neuronal network with different stages of neurodegenerative pathology has been modeled. The results show the optical radiation distribution in the neocortex and the activity of a stimulated pathological neural network. The complete model presents a wide functionality to determine the optimal ONS parameters in order to achieve the specific neural spiking patterns to treat particular neurodegenerative pathology.

**Key words:** optical stimulation, brain, neurodegenerative diseases, neural networks, neocortex, model.

## 1.- Introducción

Según los datos de Eurostat, en 2013 el 18.2% de la población europea era mayor de 65 años. Para 2080 se predice que este porcentaje aumentará hasta 28.7% [1], lo que implica mayor número de pacientes con al-

guna de las enfermedades neurodegenerativas. Hoy en día no existe ninguna cura definitiva para este tipo de patologías. Sin embargo existen múltiples estudios sobre técnicas de estimulación cerebral orientados al tratamiento de diferentes lesiones cerebrales.

Estas técnicas pueden aplicarse a enfermedades neurodegenerativas que dañan progresivamente las neuronas, como la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que distintos tipos de técnicas de estimulación cerebral, como estimulación magnética transcranial (TMS, *Transcranial Magnetic Stimulation*), estimulación transcranial por corriente directa (tDCS, *transcranial Direct Current Stimulation*) o estimulación óptica, producen efectos beneficiosos en las funciones cognitivas del cerebro, y como consecuencia, mejoran la condición de los pacientes [2-4]. Con el avance de estas patologías la actividad neuronal empeora y algunas neuronas parcial- o totalmente pierden conexión con otras o directamente se mueren. Existen múltiples modelos matemáticos de neuronas y redes neuronales que permiten modelar los efectos de las patologías neurodegenerativas y su progreso [5, 6].

Este trabajo se centra en la Estimulación Neuronal Óptica (ENO). A pesar de que radiación óptica en el tejido llega a profundidades pequeñas, alcanza el neocórtex sin necesidad de intervención quirúrgica, lo cual permite que la estimulación de esta región sea no invasiva [2]. Como el área iluminada por la radiación óptica es pequeña, esta técnica ofrece mejor selectividad durante la estimulación cerebral que TMS. Además, el uso de un conjunto de fuentes de luz permite la estimulación de un área cerebral específico. Una vez averiguada la cantidad de radiación óptica que llega al neocórtex, es importante analizar cómo afecta la energía transportada el comportamiento de la actividad neuronal. Las secciones 2 y 3 presentan los modelos utilizados para estudiar la ENO. La sección 4 contiene los resultados y la discusión. Por último, la sección 5 incluye las conclusiones del trabajo.

## 2.- ENO: propagación de la luz

Se han utilizado ampliamente los métodos de Monte Carlo para obtener la distribución de la radiación óptica en varios tejidos biológicos, como el cerebro humano [7]. En particular se ha utilizado un método de Monte Carlo basado en mallas debido a que permite calcular la propagación de luz en una malla tridimensional de la cabeza humana [8]. Durante

la propagación de un paquete de fotones ocurren múltiples eventos de esparcimiento. La energía de este paquete entre dichos eventos se atenúa de la siguiente manera:

$$\Delta W = \frac{\mu_a}{\mu_e} W \quad (1)$$

donde  $W$  es el peso del paquete que representa su energía,  $\mu_e$  es el coeficiente de extinción y  $\mu_a$  es el coeficiente de absorción del medio biológico. El ángulo del esparcimiento polar se calcula con

$$\theta = \begin{cases} \arccos \left\{ \frac{1}{2g} \left[ 1 + g^2 - \left( \frac{1-g^2}{1-g+2g\xi_2} \right)^2 \right] \right\}, & g \neq 0 \\ \arccos(2\xi_2 - 1) & , g = 0 \end{cases} \quad (2)$$

donde  $g$  es la anisotropía del esparcimiento [9], el número pseudo-aleatorio que define los eventos de esparcimiento y su localización es  $\xi_2$ , con una distribución uniforme entre 0 y 1. Para asegurar la precisión de los resultados, el proceso descrito se repite  $10^6$  veces. Los resultados se presentan en la Fig. 1 donde se puede apreciar que la distribución de la radiación óptica muestra un alto grado de especificidad espacial. Además, se puede observar que la radiación óptica alcanza el córtex cerebral.

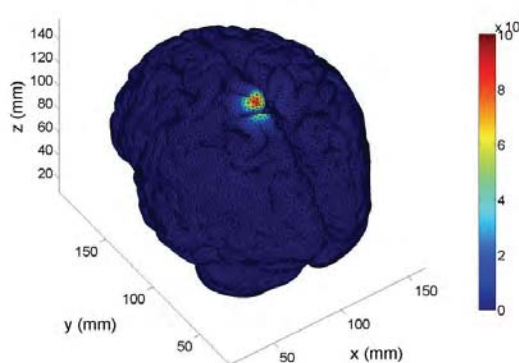


Fig. 1: Distribución de fotones en el córtex cerebral (CW HeNe láser, 633 nm).

## 3.- Modelado de red neuronal

La ENO estimula una región pequeña del neocórtex que puede considerarse una pequeña red neuronal (RN). Tanto las redes neuronales como las propias neuronas pueden modelarse con unas ecuaciones matemáticas. El modelo más conocido de una neurona es el de Hodgkin y Huxley que describe el

comportamiento neuronal desde los fenómenos que ocurren en una célula real [10]. Después de este modelo se habían propuesto otros más eficientes computacionalmente pero menos fieles a la realidad fisiológica [5]. En 2003 Izhikevich presentó un modelo simple mucho más eficiente que el de Hodgkin y Huxley. A pesar de su simpleza, imita adecuadamente el comportamiento de una neurona, pero ignora los fenómenos en que se basan. Por tanto el modelo de Hodgkin y Huxley es adecuado para estudiar algún fenómeno que afecta a una neurona, pero para estudiar una RN es mejor usar el modelo de Izhikevich, que proporciona resultados realistas en menor tiempo de computación. Las ecuaciones del modelo:

$$\begin{aligned} v' &= 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I \\ u' &= a(bv - u) \end{aligned} \quad (3)$$

if  $v \geq 30mV$

then  $\begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases}$

siendo  $v$  la tensión de la membrana,  $u$  la variable de recuperación,  $I$  la intensidad de entrada y los parámetros  $a$ ,  $b$ ,  $c$  y  $d$  constantes que definen el tipo y el comportamiento de la neurona [11].

#### 4.-Resultados y discusión

En enfermedades neurodegenerativas las neuronas sufren diferentes tipos de alteraciones y acaban muriéndose. En este estudio consideramos una RN inicialmente sana en la que se altera una cantidad progresiva de neuronas. En este caso, las neuronas dejan de comunicarse con las demás, quedándose inactivas. A medida que el porcentaje de las neuronas inactivas aumenta, la pérdida de sinapsis y mayor muerte neuronal representados por esta inactivación pueden relacionarse con estadios cada vez más avanzados de un proceso neurodegenerativo. Fig. 2 muestra la dinámica de los patrones de generación de potenciales de acción asociados a una RN sana y a una red patológica, con y sin estimulación. El tiempo de computación total era 100 segundos, pero para ver claramente los eventos de activación neuronal, las gráficas muestran los potenciales de acción sólo para el primer segundo.

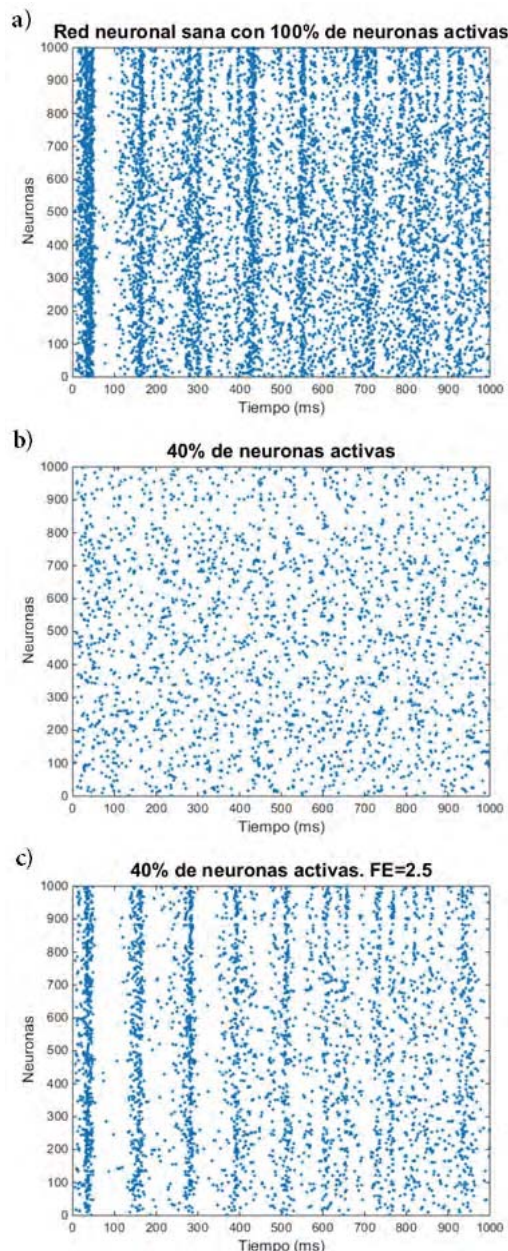


Fig. 2: a) dinámica de una RN sana. Eventos de activación neuronal generados por la red a lo largo de 1 segundo. b), dinámica de la misma RN con 60% de neuronas inactivas. c) dinámica de la misma red del medio durante la estimulación que incrementa la corriente de entrada a las neuronas en 2.5.

La Fig. 2a representa una RN pequeña, como se describe en [11], donde se representan los potenciales de acción generados por cada neurona durante un segundo. Las gráficas de la Fig. 2 restantes representan picos de activación neuronal generados por la misma red pero alterada por un proceso neurodegenerativo que provoca la inactivación o muerte del



60% de las neuronas. Por tanto, Fig. 2b muestra la actividad de la RN con 40% de neuronas activas, donde se puede observar una clara reducción de los picos de activación y la pérdida de sincronización entre ellos. Fig. 2c muestra el patrón de activación neuronal de la misma red y en el mismo contexto neurodegenerativo que Fig. 2b cuando se aplica estimulación óptica. El incremento en la generación de potenciales de acción no puede apreciarse claramente, pero sí es fácil de ver la recuperación de la sincronización entre los picos de activación.

Como se ha indicado previamente, existen múltiples técnicas de estimulación cerebral, pero los fenómenos por los que funcionan todavía no están del todo bien comprendidos. En 2012, Shapiro et al. explicaron cómo el incremento de la temperatura puede aumentar corrientes transmembrana capacitivas y generar un potencial de acción [12]. El mismo año Peterson y Tyler postularon que las corrientes capacitivas inducidas por la estimulación óptica son importantes, pero insuficientes para generar potenciales de acción [13], por lo que el efecto de la estimulación explicado en [12] no es el único.

Durante la estimulación óptica el tejido absorbe energía de los fotones de excitación y como consecuencia, su temperatura aumenta. Como se había discutido en la sección 2, es posible estimar la distribución de la energía en el cerebro humano durante estimulación óptica. A partir de estos datos se puede estimar el incremento de temperatura en el tejido y la activación neuronal que se induce.

La estimulación aumenta las corrientes iónicas. La generación de los potenciales de acción depende de corrientes iónicas transmembrana hacia dentro y fuera de la célula [10]. Al aumentar estas corrientes, aumentará la amplitud de los picos de tensión de los potenciales de acción, pero el cambio en el mecanismo de su generación apenas es apreciable debido a que estas corrientes se compensan (acomodación). Sin embargo las corrientes involucradas en sinapsis al aumentarse no se compensan con otras. Este aumento puede ser integrado en el modelo de Izhikevich como Factor de Estimulación (FE) que multiplica las corrientes de entrada.

Como la red estudiada es pequeña, se puede asumir que todas sus neuronas están uniformemente estimuladas. En la Fig. 2c se puede observar que la estimulación óptica en una RN dañada produce un patrón de activación semejante al que se obtiene en una RN sana. La evaluación cualitativa de la dinámica neuronal permite observar la presencia de efectos provenientes de la estimulación, pero el análisis de su eficiencia requiere otro tipo de evaluación. Como se expone en [6], las potencias de las bandas espectrales correspondientes a ondas cerebrales pueden proporcionar información relevante.

A pesar de que la ENO no recupera la funcionalidad de las redes neuronales fuertemente dañadas, una estimulación intensa puede aumentar la actividad de las redes adyacentes menos dañadas y por tanto contribuir a la mejora del paciente. Esta es la razón por la que también es interesante estudiar la estimulación de redes neuronales con gran número de neuronas inactivas. En este trabajo la estimulación óptica ha sido evaluada en una RN dañada compuesta de 1000 neuronas localizadas en el neocórtex de un mamífero [11]. La red estudiada tenía dos grados de daño neurodegenerativo. En el primer grado, la red se modeló para tener inactivadas el 20% de neuronas aleatoriamente escogidas, mientras que en el segundo se desactivó el 60% de neuronas. En los dos grados de neurodegeneración se aplicaron diferentes estimulaciones caracterizadas por diferentes FE. Para el caso de 80% de neuronas activas los valores de FE eran 1.2, 1.5 y 2, mientras que para el otro grado de daño los valores eran 1.5, 2, 2.5, 3 y 4. Para obtener datos estables, la dinámica de la RN se ha evaluado para una actividad de 100 segundos. Para cada caso estudiado se han calculado potencias espectrales de las bandas frecuenciales asociadas a las ondas cerebrales generadas por la red modelada. Dichas potencias se representan en la Fig. 3. Las frecuencias de la actividad cerebral consideradas en este trabajo son  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . Resultados, expresados en tanto por ciento de la potencia espectral total, muestran claramente que el grado de neurodegeneración, como la intensidad de estimulación, alteran la dinámica de la RN.

Aunque la patología modelada en la RN no es exactamente igual a las que se modelan en [6], es muy parecida, por lo que las observaciones expuestas allí pueden servir como un punto de partida en el análisis de los resultados. En las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer las potencias asociadas a las bandas  $\alpha$  y  $\beta$  disminuyen, mientras que las potencias de las bandas  $\delta$  y  $\theta$  aumentan. En la Fig. 3 se puede observar que en la red no estimulada con los dos grados de neurodegeneración la potencia de las bandas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  ha disminuido. Con el 80% de las neuronas activas (Fig. 3a) se nota un ligero incremento de las potencias en las bandas  $\delta$  y  $\theta$ . En el caso del otro grado de patología (Fig. 3b) este incremento sólo se nota en la banda  $\delta$ , pero en la banda  $\theta$  la potencia cae. Cabe destacar que la variación en las potencias de estas bandas es muy pequeña para los dos casos estudiados, y en otras pruebas la potencia de la banda  $\theta$  aumentaba cuando 40% de neuronas estaban inactivas. Por tanto, la disfunción cognitiva modelada en la RN estudiada proporciona resultados de gran interés para estudios de la evolución de la neurodegeneración de la enfermedad de Alzheimer.

Como se puede observar en la Fig. 3, es posible conseguir que las potencias de las bandas frecuenciales correspondientes a redes patológicas se modifiquen para que imiten las potencias de la RN sana, pero la potencia de la banda  $\gamma$  de la red sana no llega a alcanzarse. Estimulando la RN con un grado de neurodegeneración leve (80% de neuronas activas), la dinámica de la red parece recuperarse con una intensidad de estimulación caracterizada por  $FE=1.2$ . Para el caso mayor grado de disfunción, con  $FE=2.5$  se consiguen resultados semejantes, la dinámica de la red patológica imita a la sana. La dinámica de la red correspondiente a este último caso se ha representado en la Fig. 2. Para valores de  $FE$  inferiores a 2.5 se ve que las potencias de las bandas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  crecen a medida que se aumenta  $FE$ , salvo cuando  $FE$  alcanza el valor 2.5, en este caso la potencia de la banda  $\beta$  es ligeramente inferior a la potencia alcanzada con  $FE=2$ . Las potencias de las bandas  $\delta$  y  $\theta$  apenas varían para  $FE \leq 2.5$ , aunque cabe destacar que las potencias de la banda  $\delta$  disminuyen al aumentar  $FE$ , y las potencias de

la banda  $\theta$  aumentan ligeramente cuando  $FE$  toma valores de 1.5 y 2, y bajan cuando  $FE=2.5$ .

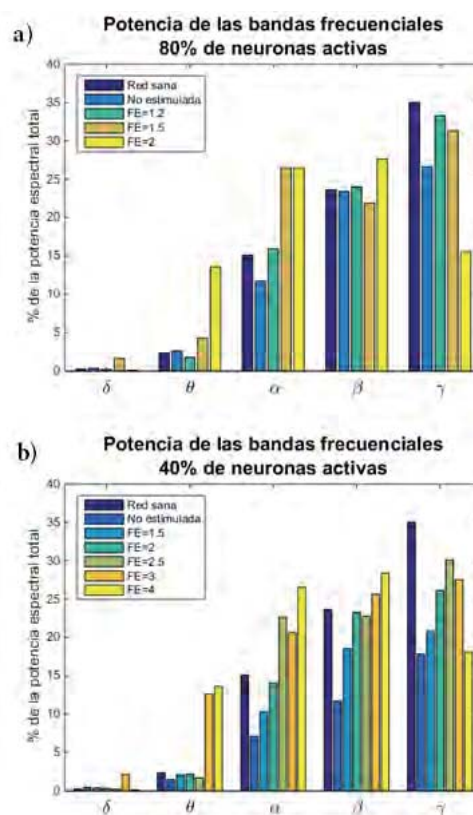


Fig. 3: a), potencia de las bandas frecuenciales correspondientes a ondas cerebrales expresada como porcentaje de la potencia espectral total. Datos obtenidos del modelado de 100 segundos de actividad de una red dañada con 80% de neuronas activas. Las potencias de la RN sana y no estimulada se presentan como referencia. b), la misma gráfica que arriba, pero para una RN con 40% de neuronas activas.

En la Fig. 3 también se puede observar que al aumentar  $FE$  por encima de los valores en los que las potencias de las bandas frecuenciales de redes patológicas se parecían a las potencias de la red sana, la potencia espectral se mueve hacia frecuencias inferiores. Para valores de  $FE$  no excesivamente grandes, la potencia de la banda  $\gamma$  disminuye mientras aumenta la potencia de las demás bandas, notándose este incremento incluso en la banda  $\delta$ . Esto se puede observar para  $FE=1.5$  en la Fig. 3a y  $FE=3$  en la Fig. 3b. Al aumentar  $FE$  todavía más, la potencia de la banda  $\gamma$  baja mucho más, haciéndose inferior a las potencias de las bandas  $\alpha$  y  $\beta$ , mientras que

las potencias de las bandas  $\theta$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  suben significativamente. Este hecho se puede observar para FE=2 cuando el grado de la patología es leve y para FE=4 cuando la neurodegeneración está muy avanzada.

## 5.- Conclusiones

En este trabajo se ha estudiado el efecto de la Estimulación Neuronal Óptica en la disfunción sináptica asociada a una enfermedad neurodegenerativa mediante un modelo predictivo. Se han modelado la distribución de la radiación óptica en el neocórtex cerebral y los patrones de generación de potenciales de acción asociados a redes neuronales afectadas por diferentes grados de neurodegeneración. Los resultados soportan la gran funcionalidad del modelo propuesto para determinar los parámetros de estimulación óptimos con el fin de alcanzar un patrón de potenciales de acción específico con fines terapéuticos en un proceso neurodegenerativo particular.

*Agradecimientos:* Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto MAT2012-38664-C02-01 del Ministerio de Economía y Competitividad y por la Fundación San Cándido.

## Referencias

- [1] Statistical Office of the European Communities, "Population structure and ageing", EUROSTAT, 2014, <[http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population\\_structure\\_and\\_ageing](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing)> (3 de mayo de 2015).
- [2] Félix FANJUL-VÉLEZ, Irene SALAS-GARCÍA, Noé ORTEGA-QUIJANO, José Luis ARCE-DIEGO, "FDTD-based Transcranial Magnetic Stimulation model applied to specific neurodegenerative disorders", *Comput. Meth. Prog. Bio.*, vol. 118, no. 1, pp. 34–43, 2015.
- [3] Berkan GULEYUPOGLU, Pedro SCHESTATSKY, Dylan EDWARDS, Felipe FREGNIC, Marom BIKSON, "Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations", *J. Neurosci. Methods*, vol. 219, no. 2, pp. 297–311, 2013.
- [4] Jonathon WELLS, Chris KAO, Karthik MARIAPPAN, Jeffrey ALBEA, E. Duco JANSEN, Peter KONRAD, Anita MAHADEVAN-JANSEN, "Optical stimulation of neural tissue in vivo", *Opt. Lett.*, vol. 30, no. 5, pp. 504–506, 2005.
- [5] Eugene M. IZHIKEVICH, "Which Model to Use for Cortical Spiking Neurons?", *IEEE Trans. Neural Netw.*, vol. 15, no. 5, pp. 1063–1070, 2004.
- [6] Kamal ABUHASSAN, Damien COYLE, Liam P. MAGUIRE, "Investigating the Neural Correlates of Pathological Cortical Networks in Alzheimer's Disease Using Heterogeneous Neuronal Models", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, no. 3, pp. 890–896, 2012.
- [7] Noé ORTEGA-QUIJANO, Félix FANJUL-VÉLEZ, Irene SALAS-GARCÍA, José Luis ARCE-DIEGO, "Numerical Modeling of Optical Radiation Propagation in a Realistic Model of Adult Human Head", *Proc. IFMBE*, vol. 41, pp. 1697–1682, 2013.
- [8] Qianqian FANG, "Mesh-based Monte Carlo method using fast ray-tracing in Plücker coordinates", *Biomed. Opt. Express*, vol. 32, no. 1, pp. 165–175, 2010.
- [9] Lihong WANG, Steven L. JACQUES, Liqiong. ZHENG, "Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues", *Comput. Meth. Prog. Bio.*, vol. 47, no. 2, pp. 131–146, 1995.
- [10] Alan Lloyd HODGKIN, Andrew Fielding HUXLEY, "A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve", *J. Physiol.*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544, 1952.
- [11] Eugene M. IZHIKEVICH, "Simple Model of Spiking Neurons", *IEEE Trans. Neural Netw.*, vol. 14, no. 6, pp. 1569–1572, 2003.
- [12] Mikhail G. SHAPIRO, Kazuaki HOMMA, Sebastian VILLAREAL, Claus-Peter RICHTER, Francisco BEZANILLA, "Infrared light excites cells by changing their electrical capacitance", *Nat. Commun.*, vol. 3, no.7, 2012.
- [13] Erik J. PETERSON, Dustin J. TYLER, "Activation using infrared light in a mammalian axon model", en *Proceedings de 34ª Conferencia Interacional Anual de IEEE EMBS*, pp. 1896–1899, 2012.