

ISBN 978-950-33-1731-0

María Gabriela Fissore
Francisco Elías Moreno
Barbara Paez Sueldo
Martina Schilling
(Eds.)

Filosofía de las Ciencias por Jóvenes Investigadores



vol. 3

Filosofía de la Ciencia por Jóvenes Investigadores vol. 3

María Gabriela Fissore
Francisco Elías Moreno
Barbara Paez Sueldo
Martina Schilling
(Eds.)

Colecciones
del CIFYH 

Filosofía de la ciencia por jóvenes investigadores / Julián Arriaga... [et al.]; editado por Fissore María Gabriela... [et al.]. - 1a ed - Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Filosofía y Humanidades, 2023.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-950-33-1731-0

1. Filosofía de la Ciencia. I. Arriaga, Julián II. María Gabriela, Fissore, ed.
CDD 501

Publicado por

Área de Publicaciones de la Facultad de Filosofía y Humanidades - UNC

Córdoba - Argentina

1º Edición



Área de

Publicaciones

Diseño de portadas: Manuel Coll y María Bella

Diagramación: María Bella

2023



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.



Procesos de modelización en conectómica

Francisco Elías Moreno*

Introducción

En pocas palabras, un conectoma es “una descripción completa de la interconexión de neuronas y zonas cerebrales” (Sporns, 2012, p. 1). Para conseguirla, durante el siglo XXI la conectómica se ha ido desarrollando como disciplina científica encargada no solo de la elaboración de una base de datos completa, sino también de su modelización bajo la idea fundamental de que el sistema nervioso, particularmente el cerebro, es descriptible como red.

El primer objetivo de este trabajo es describir los modos de obtención de información y de creación de modelos en conectómica. Para ello, tras una breve introducción a la disciplina, se describirá la construcción de conectomas estructurales en el nivel microscópico y macroscópico. En conectómica se suele asumir que el valor de los mismos reside, parcialmente, en la idea de que una vez obtenida la anatomía se podrá inferir la función. El segundo objetivo, analizar en qué medida los conectomas estructurales son descripciones completas. La tesis propuesta es que no existe una relación unidireccional de los modelos estructurales a las inferencias de la función, sino que existe una retroalimentación de estas a las primeras en distintos niveles que influye en su completitud.

Conectómica y modelos-red

En primera instancia, es preciso distinguir tres usos del término conectoma en la literatura existente: 1. en tanto objeto de estudio, como fenómeno natural que son las conexiones neurales de todo sistema nervioso; 2. en tanto proyecto, como una única descripción exhaustiva multinivel de cada una de estas conexiones; 3. en tanto resultados obtenidos, como

* FP (UNC).

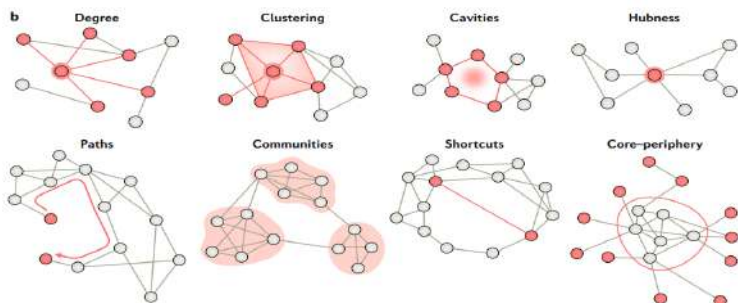
Mail de contacto: francisco.elias.moreno@mi.unc.edu.ar

los modelos ya elaborados, que trabajan con metodologías y en niveles distintos, aún sin integración.

Bajo esta última acepción, los modelos creados en conectómica están fundamentados en la teoría de grafos. Sea tanto de los espacios extracelulares de un tejido hipocampal de rata (Sejnowski, 2016) o de la conectividad cortical macroscópica del cerebro humano (Hagmann et al., 2008), los desarrollos están guiados por un tipo de explicación asentada en el análisis matemático de nodos y aristas de la red, determinados según el nivel y por el tipo de conexión que se pretende estudiar.

La conectividad estructural se refiere a la conexión anatómica, material, entre neuronas o zonas corticales. Es en este sentido que a lo largo del trabajo se utilizará la noción de estructura. La conectividad funcional apunta a las dependencias estadísticas registradas de la actividad neural, es decir, qué regiones se activan según el tipo de actividad que se esté realizando. Cuando se haga alusión a función en este escrito, se referirá tanto a este registro mediante imágenes como, en un sentido más amplio, a las inferencias acerca del rol que cumplen ciertos elementos para una actividad particular. La discusión clásica acerca de las relaciones entre estructura y función excede a este trabajo, que solo se atiene a los procesos de modelización en conectómica. Por último, la conectividad efectiva, también llamada causal, es la menos trabajada en la disciplina y registra la influencia directa entre neuronas individuales.

Sea cual fuere, los datos obtenidos son analizados con métodos cuantitativos de la teoría de grafos independientes de lo que su contenido represente: los análisis son estrictamente matemáticos del modelo-red creado y arrojan como resultados información sobre sus propiedades topológicas (ver Figura 1).

Figura 1: Algunas medidas gráficas utilizadas para analizar redes

Nota. Imagen tomada de “On the nature and use of models in network neuroscience” por Bassett et al., 2018, *Nature Reviews Neuroscience*, 19(9), p. 567.

Según la forma de correlacionarse de los elementos, se infieren diferentes propiedades en virtud del tipo de estudio a realizar. Así, se afirma que a lo largo del cerebro existe una organización en módulos (*communities*), altamente relacionados en su interior, con una serie de nodos particularmente densos (*high degree*) encargados de conectarlos, formando un centro de integración (*core*) (Hagmann et al., 2008) o *rich-club* (van den Heuvel & Sporns, 2013).

Ahora bien, dentro de la literatura se encuentran diferentes tipos de conectomas en los que técnicas de imagen, visualización y modelado digital no faltan y se distinguen tanto en internivel como intranivel. En principio no hay una jerarquía epistemológica de un nivel por sobre otro, sino que se los considera como autónomos, interactivos e interdependientes (Sporns, 2012). Sin embargo, cada laboratorio tiene sus propios métodos y objetivos en donde no se suelen mezclar niveles, y, como destaca Branca (2021, p. 10), los conceptos y paradigmas experimentales en neurociencias están profundamente relacionados a las técnicas de neuroimagen utilizadas, a la vez que estas son susceptibles de permeabilidad teórica (Venturelli & Branca, 2015).

Nivel microscópico

En términos generales, en este nivel se observa tejido neural mediante distintos tipos de microscopía en preparación, para luego reconstruirlo digitalmente y modelarlo. En este caso, describiremos el proceso de modelización desde el trabajo realizado en el laboratorio de Lichtman en la Universidad de Harvard (Lichtman et al., 2014).

Para obtener la información, utilizan microscopía de barrido electrónico (ME), donde una preparación de 1 mm³ de tejido es laminada en 33.333 partes. La velocidad de los microscopios que tenían era de 16 láminas por día, pero con el desarrollo de uno nuevo lograron 1000 por día, reduciendo los 600 años a 33 días. Desde el laboratorio hacen particular hincapié en que el desarrollo de la conectómica está atado al progreso de herramientas microscópicas, computacionales y algorítmicas, por parte de la academia como de empresas privadas.

Le sigue la alineación y reconstrucción digital, en la que aparece el problema de la segmentación: el reconocimiento y determinación de lo que hay en cada una de las imágenes, tanto a nivel celular como subcelular. Esta es una de las partes más complejas (Sporns, 2012, p. 67) y el gran desafío del nivel microscópico, porque si bien existen algoritmos de segmentación automática, no son lo suficientemente precisos y las imágenes saturadas deben ser corregidas por humanos. Otros algoritmos que sí podían segmentar adecuadamente eran muy lentos o bien precisaban de un arsenal computacional que no se disponía. Ellos proponen desarrollar un tipo de algoritmo de segmentación que opere tanto *bottom-up* como *top-down*, de imagen a modelo y viceversa (Lichtman et al., 2014). Pero para eso ya se precisa de un modelo, al menos, en construcción.

Esta primera reconstrucción de la información preprocesada será la materia prima sobre la que se crearán los modelos. Lichtman et al. (2014) describen el proceso que efectúan como generación de gráficos (*graph generation*) y se realiza imagen por imagen en virtud de la segmentación. A las imágenes con el tejido segmentado, en las que ya se distinguen distintas neuronas, dendritas y conexiones sinápticas químicas y eléctricas, se les asignan nodos y aristas.

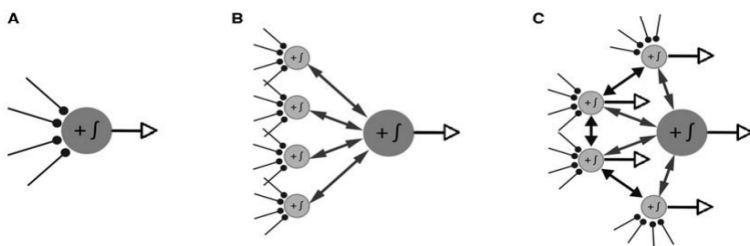
El primer resultado, denominado gráfico de diseño, asigna cuatro tipos de nodos según sean somas, dendritas, conos axónicos o conexiones sinápticas, uniéndolos a partir de aristas mostrando no sólo aquellas sec-

ciones que efectivamente establecen la conexión sináptica entre las dos neuronas, sino todas. El segundo producto es lo que llaman gráfico de conectividad, donde se simplifica a un solo tipo de nodo, los somas, conectados por una cantidad de aristas iguales al número de conexiones sinápticas (independientemente de su naturaleza química o eléctrica). Este gráfico es la unidad mínima de los conectomas desarrollados por estos autores. Un tercer resultado, lógicamente posible pero no efectuado, es la simplificación a dos nodos y un segmento que los conecte.

Como vemos, paso a paso se pierde información estructural que puede o no ser requerida. El gráfico de diseño pierde aquellas propiedades que no sean ninguno de los cuatro nodos ni sus conexiones, como el tipo de conexión sináptica o las unidades subcelulares. El gráfico de conectividad se reduce a solo dos propiedades, pero mantiene a diferencia del tercero el número de conexiones sinápticas, logrando modelar y cuantificar la intensidad.

Para investigar la función a este nivel, Sporns (2012) nos muestra otra forma de interpretar la información preprocesada que supone una teoría sobre cómo es el proceso de transmisión y computación de información neuronal. En la figura 2 se ilustran tres formas distintas de conceptualizar, y por lo tanto de modelar, la función de las dendritas.

Figura 2: Formas de conceptualizar y modelar la actividad dendrítica



Nota. Imagen tomada de "Discovering the human connectome" por Sporns, 2012, p. 42.

En A el equivalente al gráfico de conectividad, la transmisión de información omite cualquier tipo de participación dendrítica: al soma le llega el input, lo integra por sí mismo y produce un output. En B, similar al gráfico de diseño, aparecen las dendritas como mediadoras individuales

del input entre el soma de la postsináptica y los conos axónicos de la pre-sináptica, pero lo transmiten sin ningún tipo de integración, y el output es emitido por el soma. En C el input de cada dendrita es parcialmente integrado por cada una de ellas, que a su vez están en comunicación con sus pares, emiten un output propio y transmiten la información al soma que también realiza su proceso de integración (Sporns, 2012, p. 42).

Esto nos muestra cómo los modelos estructurales microscópicos no son plenamente independientes de las consideraciones acerca de la función de sus elementos, sino que son susceptibles de cambio por ellas en la medida que pretenda derivar la función desde la estructura.

Nivel macroscópico

En este nivel una de las técnicas más utilizadas para la determinación del cableado macroscópico es la tractografía basada en dMRI (*diffusion Magnetic Resonance Imaging*), en la que están DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) y DSI (*Diffusion Spectrum Imaging*).

DTI es una técnica de neuroimagen sensible a la difusión de las moléculas de agua presentes en la materia blanca. Al ser una técnica no invasiva, relativamente económica y rápida, permite estudios poblacionales, longitudinales y en reposo o realizando tareas estandarizadas. La idea básica es que, en el soma de la neurona, al ser más bien redondo, la difusión de las moléculas es isotrópica (en un gráfico de tres ejes, la distribución es pareja), pero en los axones mielinizados tienen difusión anisotrópica, en donde un eje es mayor que los otros (un óvalo más que un círculo). Por eso, la tractografía basada en DTI es sobre materia blanca y no sobre materia gris, caracterizada por ausencia de vainas de mielina en sus axones.

La evolución que supone DSI sobre DTI es que a través de la utilización de algoritmos probabilistas y no deterministas permite que, en zonas de entrecruzamiento de materia blanca, como el centro semioval, el modelo no las sobresimplifique (Sporns, 2012). Sin embargo, pese a mostrar el cableado, ninguna recupera su dirección y el nivel de resolución es de decenas de miles de axones por voxel, así como tampoco existen formas de validación de las técnicas con respecto a una verdad fundamental (*ground truth*) sino que son validadas de forma indirecta a través de *tract tracing* en animales de laboratorio (Chen, 2016, pp. 67-69).

Un problema central de este nivel es la forma en que se parcela la corteza cerebral, dado que esta división es la que determina los nodos de la red y, por lo tanto, los componentes que serán correlacionados. Para hacerlo hay varios métodos, como la división por el tipo de arquitectura, conectividad, topografía o función. Si bien estos trabajos son desarrollados por la cartografía cerebral, entre esta y la conectómica existen relaciones recíprocas: así como la conectómica utiliza los mapas corticales de la cartografía cerebral para la determinación de los nodos, esta utiliza los resultados de la conectómica para complejizar sus mapas.

Por ejemplo, Hagmann et al. (2008), con la intención de estudiar la conectividad cortical, generan un modelo en forma de red del cerebro. Por un lado, se parcela la corteza cerebral en 66 regiones que a su vez son subdivididas en 998 regiones de interés (ROIs), y por otro se trazan a través de tractografía por DSI las fibras de materia blanca. Siendo los nodos las ROIs y las aristas la tractografía, se correlacionan para dar con una red macroscópica del cerebro en la que, como se comentó en la primera sección, se encontró una red con características de *rich club*.

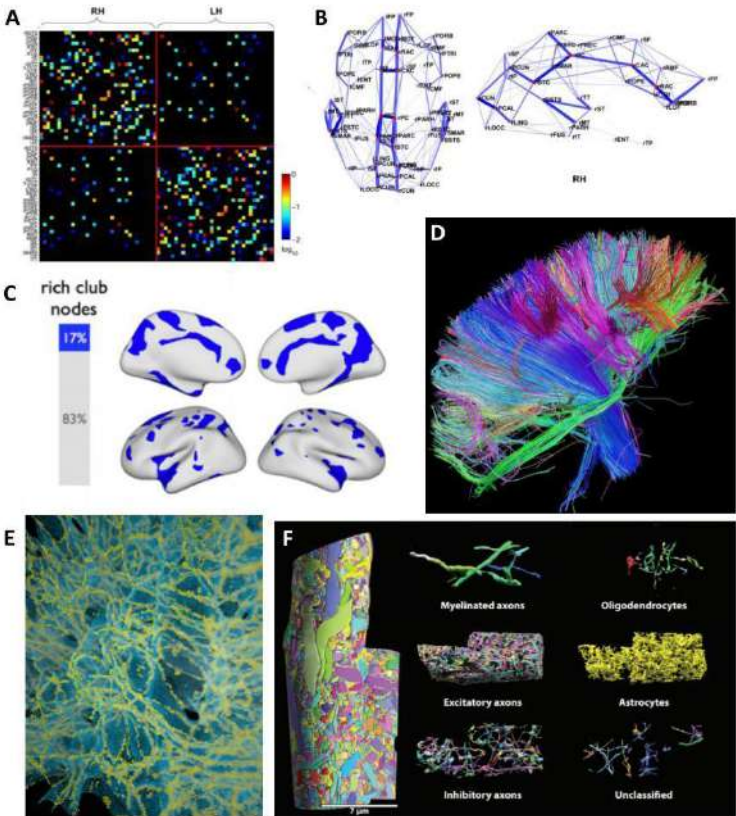
Otro tipo de trabajos en este nivel desarrollan modelos computacionales predictivos de la conectividad funcional basados únicamente en la conectividad estructural. Es decir, evalúan cuánto se puede predecir la función desde los modelos-red que se tienen de la estructura del cerebro. Si bien incipiente, y en algún sentido siendo como uno de los últimos pasos a dar por la conectómica, se han encontrado correlaciones significativas (Sporns, 2015, p. 8), incluso presuntamente predictivas de diagnósticos complejos como depresión (Kabbara et al., 2021).

En Glasser et al. (2016) se desarrolla un método multi-modal de parcelación de la corteza del cerebro mediante los cuatro criterios (arquitectura, función, conectividad, topografía) junto a una doble interpretación algorítmica y humana, que resulta en una parcelación de 180 áreas corticales por hemisferio, volviéndolo uno de los más completos. El criterio de función se incorporó mediante resonancias magnéticas funcionales (fMRI), que infieren la actividad neuronal mediante las diferencias del nivel de oxígeno cerebrovascular.

En este nivel, las consideraciones acerca de la función retroalimentan a los modelos estructurales macroscópicos a través de los criterios de parcelación de la corteza, en la determinación de los nodos de sus redes.

De igual modo, los datos ya procesados pueden ser representados en dos formatos generales. Se utilizan tanto representaciones gráficas, a través de matrices de adyacencia o gráficos con nodos y aristas, como representaciones espaciales, es decir, mediante modelos 3D o 2D en un mapa espacial de su objeto (Chen, 2016, pp. 6-8). En la Figura 3 se muestran una serie de ejemplos ilustrativos.

Figura 3. Representación gráfica (A-B) y representación espacial (C-F) en conectómica.



Nota. Panel A: Matriz de adyacencia de conexiones corticales, tomada de “Mapping the structural core of human cerebral cortex” por Hagmann et al., 2008, PLOS Biology, 6(7), e159, p. 1484.

Panel B: Gráfico de nodos y aristas de la correlación promedio de la misma información representada en A, tomada de “Mapping the structural core of human cerebral cortex” por Hagmann et al., 2008, *PLOS Biology*, 6(7), e159, p. 1484.

Panel C: Proyecciones en corteza de nodos que forman *rich club*, tomada de “An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex” por van den Heuvel y Sporns, 2013, *Journal of Neuroscience*, 33(36), 14489-14500, p. 14493.

Panel D: Tractografía obtenida a través de DSI, tomada de Human Connectome Project. www.humanconnectomeproject.org.

Panel E: Representación 3D de espacios extracelulares de un tejido hipocampal de rata, tomada de “Nanconnectomics” por Sejnowski, 2016. En H. Kennedy, D. C. Van Essen, & Y. Christen (Eds.), *Micro-, Meso- and Macro-Connectomics of the Brain* (pp. 1-10). Switzerland: Springer International Publishing. p. 4.

Panel F: Modelo de neuropilo de corteza somatosensorial humana construido desde ME serial: a la izquierda, el modelo total y a la derecha algunos de los componentes, tomado de “From cajal to connectome and beyond” por Swanson y Lichtmann, 2016, *Annual Review of Neuroscience*, 39(1), 197-216, p. 212.

Descripciones completas y verdad fundamental

Este trabajo comienza con la definición de Sporns (2012) del conectoma como descripción completa de la interconexión de neuronas y zonas cerebrales. Sin embargo, para él solo el conectoma estructural podría ser una descripción completa porque tiene, prospectivamente, la capacidad de cumplir con las tres propiedades de los modelos de la biología de sistemas: universalidad (aplicable a todo sistema nervioso), totalidad (el sistema nervioso es finito) y permanencia (utilizable para investigaciones futuras).

En la medida que sea total y permanente, para el autor permitiría utilizar al modelo como verdad fundamental anatómica de la que, por ejem-

plo, las propiedades o principios funcionales se servirían. Esto se debería a que las técnicas de obtención de información estructural recogen datos de manera directa, mientras que las funcionales indirectamente. Tomada de la genómica, que a su vez la extrajo de la cartografía, Sporns la define como:

Generalmente “verdad fundamental” se refiere a una realidad objetiva contra la cual información observacional remotamente obtenida es comparada. Por lo tanto, propiedades inferidas o predichas de modelos basados en información observacional pueden ser validadas. Un ejemplo clásico es la comparación de imágenes satelitales o aéreas, obtenidas a larga distancia y de resolución limitada, con objetos y propiedades que están presentes “a simple vista” (*on the ground*). (Sporns 2012, p. 182)

Esto va de la mano con el análisis de Ankeny (2000) de los conectomas como modelos descriptivos que Haueis y Slaby (2017) toman. Para ellas, no son creados para testear una hipótesis particular o brindar explicaciones funcionales, más bien pretenden ser justamente el canon contra el cual contrastar elaboraciones generadas en otras instancias. Entonces, el modelo completo de conectividad estructural sería utilizado como medio de contrastación de las hipótesis de funcionalidad, y no la información preprocesada.

Sin embargo, la autora no los considera como descripciones totales ni permanentes, sino modelos susceptibles de revisión provocada por cambios en los instrumentos de obtención de información. Por ejemplo, el propio conectoma publicado en 1986 del *C. Elegans*, que se consideraba completo y es tomado como ejemplo paradigmático de la disciplina, y del cual Sporns (2012, p. 27) se hace eco, no captó las sinapsis eléctricas por dificultades en la ME y la segmentación.

Los conectomas estructurales en el nivel macroscópico también están sujetos a estos cambios (por ejemplo, DTI a DSI), pero también entran en conflicto con el carácter directo que tendrían en comparación a las técnicas de neuroimagen funcional. Dentro de estas últimas, una de las más utilizadas es fMRI que, como vimos, determina la activación de ciertas zonas basándose en las diferencias del nivel de oxígeno en los vasos sanguíneos del cerebro. Bajo este punto, ambas son igualmente indirectas por cuanto se apoyan en índices para inferir ciertas propiedades (Haueis & Slaby, 2017).

Por último, estos modelos descriptivos estructurales no pueden cumplir el papel de canon estructural y verdad fundamental con total independencia de las investigaciones sobre función. Como vimos en la segunda sección, en el caso del nivel macroscópico, la función es incorporada como criterio de parcelación cortical en una de las cartografías corticales más completas desarrolladas hasta el momento. Así también el modelo gráfico al nivel microscópico en la medida que no considere a las dendritas como nodos, no podrá ser utilizado como verdad fundamental o canon estructural de las hipótesis que las tomen como capaces de integrar (parcialmente o no) la información.

Por lo tanto, los procesos de modelización trabajados nos muestran que entre una descripción estructural presuntamente completa del sistema nervioso y la inferencia de la función desde aquella no hay una relación unidireccional de la primera a la segunda, sino que también la segunda influye en la primera: los modelos estructurales son al menos parcialmente complejizados y completados gracias a la retroalimentación de las inferencias acerca de la función de los elementos del sistema nervioso.

Consideraciones finales

En este trabajo, primordialmente descriptivo, se dejaron de lado algunos temas de interés de la disciplina, como la conectómica comparada, las recientes aplicaciones clínicas y diagnósticas basadas en modelos, su relación con la biología de sistemas (con la que particularmente comparten un componente de *data-driven science*) o el tipo de explicación que brindan estos modelos-red. En cuanto al problema clásico de la relación entre estructura y función, solo fue trabajado en relación a la modelización y solo a esto se atiende.

Como la conectómica es una disciplina novedosa, en pleno crecimiento empírico y con diversos enlaces a problemas históricamente discutidos, intentar dar cuenta de ella es, al menos en potencia, un trabajo provechoso para la ciencia y la filosofía.

Referencias bibliográficas

Ankeny, R. A. (2000). Fashioning descriptive models in biology: Of worms and wiring diagrams. *Philosophy of science*, 67, S260-S272.

- Bassett, D. S., Zurn, P., y Gold, J. I. (2018). On the nature and use of models in network neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(9), 566-578.
- Branca, I. (2021) *Alcances y límites de la explicación mecanicista en psicología cognitiva y neurociencia cognitiva*. [Tesis doctoral no publicada]. Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba.
- Chen, H. (2016). *From micro to macro: multi-scale brain connectome analysis*. [Tesis doctoral, University of Georgia]. ScholarWorksUGA. <https://esploro.libs.uga.edu/esploro/outputs/doctoral/From-micro-to-macro-multi-scale-brain/9949334331202959>.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Weeden, V. J., y Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLOS Biology*, 6(7), 1479-1493.
- Haeueis, P., y Slaby, J. (2017). Connectomes as constitutively epistemic objects: Critical perspectives on modeling in current neuroanatomy. En *Progress in Brain Research Vol 233: The Making and Use of Animal Models in Neuroscience and Psychiatry* (pp. 149-177). Amsterdam: Elsevier.
- Kabbara, A., Robert, G., Khalil, M., Verin, M., Benquet, P., y Hassan, M. (2022). An Electroencephalography connectome predictive model of major depressive disorder severity. *Scientific Reports*, 12, 6816.
- Lichtman, J. W., Pfister, H., y Shavit, N. (2014). The big data challenges of connectomics. *Nature neuroscience*, 17(11), 1448-1454.
- Sejnowski, T. J. (2016). Nanoconnectomics. En H. Kennedy, D. C. Van Essen, y Y. Christen (Eds.), *Micro-, Meso- and Macro-Connectomics of the Brain* (pp. 1-10). Switzerland: Springer International Publishing.

- Sporns, O. (2012). *Discovering the human connectome*. Cambridge: MIT Press.
- Sporns, O. (2015). Cerebral cartography and connectomics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 370(1668), 1-12.
- Swanson, L. W., y Lichtman, J. W. (2016). From cajal to connectome and beyond. *Annual Review of Neuroscience*, 39(1), 197-216.
- van den Heuvel, M. P., y Sporns, O. (2013). An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex. *Journal of Neuroscience*, 33(36), 14489-14500.
- Venturelli, A. N., y Branca, I. (2016). Evidencia y neurociencias cognitivas: El caso de la resonancia magnética funcional. *Tópicos*, 50, 177-207.

