

## UTILIDAD DEL MODELO ADITIVO GENERALIZADO DE POISSON EN EL CAMPO DE LA NEUROFISIOLOGÍA DEL SISTEMA VISUAL

Justo MS<sup>1</sup>, Roca-Pardiñas J<sup>2</sup>, Cadarso-Suárez C<sup>3</sup>, Bermúdez MA<sup>1</sup>, Pérez R<sup>1</sup>, González F<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología.  
Universidad de Santiago de Compostela.

<sup>2</sup>Departamento de Estadística e I.O.  
Universidad de Vigo.

<sup>3</sup>Departamento de Estadística e I.O.  
Universidad de Santiago de Compostela.

### RESUMEN

Caracterizar los campos receptores es fundamental en el estudio de los mecanismos neuronales de la visión. Aplicando del Modelo Aditivo Generalizado de Poisson se obtienen mapas espacio-temporales suavizados que facilitan la interpretación de dichos campos. Este modelo también puede usarse para estudiar la sensibilidad a la disparidad, constituyendo así una herramienta de gran utilidad.

**Palabras clave:** Modelos GAM, suavización, S-plus, Neurofisiología, visión.

**Clasificación AMS:** 62G08, 62P10, 92C20, 93E14.

### 1. INTRODUCCIÓN

En el estudio de los mecanismos neuronales de la visión un paso fundamental es determinar la estructura espacio-temporal de los campos receptores de las células visuales corticales. Un campo receptor consiste en una región del campo visual dentro de la cual un estímulo produce un cambio en la actividad de una célula. Un método útil para caracterizar los campos receptores consiste en utilizar el "white noise analysis" junto con la técnica de correlación cruzada inversa (DeBoer y Kuiper, 1968; Jones y Palmer, 1987; Krause y cols., 1987). El "white noise analysis" consiste en presentar un estímulo visual que cambia de posición al azar. Si se realiza una correlación cruzada inversa entre la respuesta de la célula y la posición del estímulo, y existe alguna relación entre ambas, surgirá como resultado una estructura que refleja el campo receptor de la célula. La correlación cruzada inversa se puede realizar a distintos tiempos previos al potencial de acción, y esto nos permite determinar el desarrollo temporal de estas estructuras. Es decir, nos permite conocer cuanto tiempo tarda en responder la célula desde que se le presenta el estímulo en la posición adecuada.

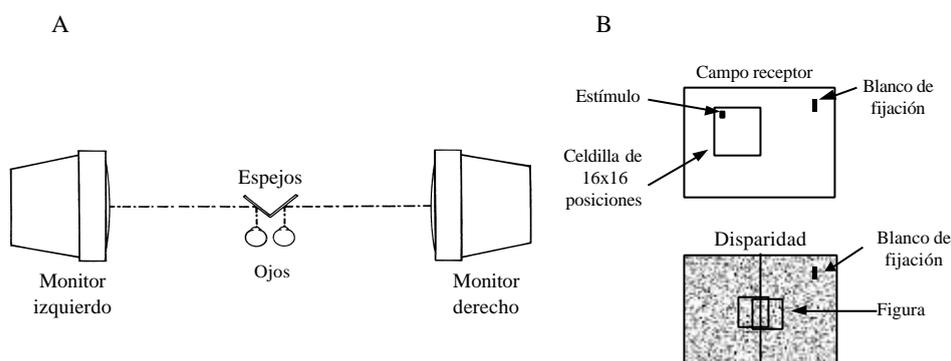
La forma del campo receptor se ajusta generalmente a una función Gabor (Ohzawa y cols., 1990). Sin embargo, la interpretación de los datos se puede mejorar mediante suavización, facilitando así el estudio de algunas características, tales como la determinación del centro y del tamaño del campo receptor. La suavización se puede realizar aplicando el Modelo Aditivo Generalizado de Poisson, que pertenece a una familia de Modelos Aditivos Generalizados (GAM) propuestos por Hastie y Tibshirani (1990). Estudios previos han demostrado que los GAM constituyen un método flexible y efectivo para realizar análisis de regresión no lineal en otros campos de investigación (Helfenstein y cols., 1997; Figueiras y Cadarso-Suárez, 2001; Dominici y cols., 2002; Ramsay y cols., 2003).

El objetivo de este trabajo es mostrar que este método, desarrollado mediante un programa estadístico estándar (S-plus 2000, MathSoft, Inc., Seattle, Washington), es útil para el estudio de los campos receptores visuales. Además, se puede aplicar al estudio de otras propiedades de las células

visuales corticales, tales como la sensibilidad a las disparidades retinianas, constituyendo así una herramienta de gran utilidad en el campo de la Neurofisiología del Sistema Visual.

## 2. MATERIAL Y METODOS

Para ilustrar el uso del Modelo Aditivo Generalizado de Poisson presentamos ejemplos de células registradas en nuestro laboratorio. El sistema de estimulación visual se ha descrito con detalle en trabajos previos (González y cols., 2001a; González y Krause, 1994; Bermúdez y cols., 2001) y a continuación se explica brevemente (Figura 1). Se entrenó un mono rhesus (*Macaca mulatta*) para realizar una tarea de fijación visual. La tarea consistió en una serie de pruebas repetidas separadas por un corto intervalo entre pruebas. Cada prueba comenzaba con la presentación de un blanco de fijación consistente en una pequeña barra brillante (0.42 x 0.14 grados) que el animal debía observar mientras pulsaba una palanca. Cuando la barra se transformaba en una cruz debía soltar la palanca para recibir así una recompensa. Durante las pruebas el animal se sentaba frente a unos espejos que le permitían ver, simultánea y separadamente con cada ojo, dos monitores situados a ambos lados. La actividad neuronal del área cortical V1 se registraba durante estas pruebas mediante microelectrodos de metal. Los movimientos oculares se controlaron mediante un sistema de videocámara con luz infrarroja conectado a un ordenador que escaneaba la posición ocular mediante la detección del reflejo corneal. Este sistema permitía anular aquellas pruebas en las cuales los movimientos oculares excedían una ventana de 1x1 grados.



**Figura 1:** Sistema de estimulación. A: Posición de los ojos del animal con respecto a los espejos y a los monitores. Bajo visión binocular el animal percibía las imágenes de ambos monitores como una única imagen frente a él. B: Estímulos empleados para estudiar los campos receptores y la sensibilidad a la disparidad.

La estructura espacio-temporal del campo receptor se determinó mediante correlación cruzada inversa. Para ello se utilizó como estímulo un punto brillante de 0.14x0.14 grados que parpadeaba al azar durante periodos de 1/70 segundos en una celdilla de 16x16 posiciones, cubriendo un área de 2.2x2.2 grados. Las respuestas de las células (potenciales de acción) se correlacionaron con la posición del estímulo a varios tiempos previos al potencial de acción (de -40 a -100 milisegundos, en intervalos de 20 milisegundos). Para evitar el efecto de una distribución no uniforme del estímulo en la celdilla, se dividieron las frecuencias del estímulo obtenidas por el número real de veces que el estímulo estaba en una posición determinada. De esta forma, el acoplamiento entre la la respuesta de la célula y la posición del estímulo a un tiempo determinado previo al potencial de acción (tiempo 0) produce una estructura que representa el campo receptor de la célula.

Para determinar la sensibilidad a las disparidades retinianas se utilizaron estereogramas dinámicos de puntos al azar. Estos estereogramas estaban constituidos por un fondo de puntos creado a partir de una matriz de 320x200 puntos (44.8x28 grados, siendo cada punto de 0.14x0.14 grados) y una figura consistente en un rectángulo de 2x2 grados que se situaba sobre el campo receptor de la célula. La disparidad se creaba mediante cambios horizontales y verticales en direcciones opuestas de la figura presentada en cada monitor. La figura presentaba igual densidad de puntos que el fondo, así sólo se podía percibir bajo visión binocular y cuando existía disparidad. Se utilizaron combinaciones de disparidades horizontales (de -1.2 a +1.2 o de -0.8 a +0.8 grados) y verticales (de -0.9 a +0.9 grados) presentadas al azar durante periodos de 500 milisegundos. Para cada combinación se calculó el promedio de respuesta (descargas/segundo).

Finalmente, se realizaron mapas suavizados del campo receptor y gráficas de sensibilidad a la disparidad mediante Modelo Aditivo Generalizado de Poisson, que sigue la ecuación:

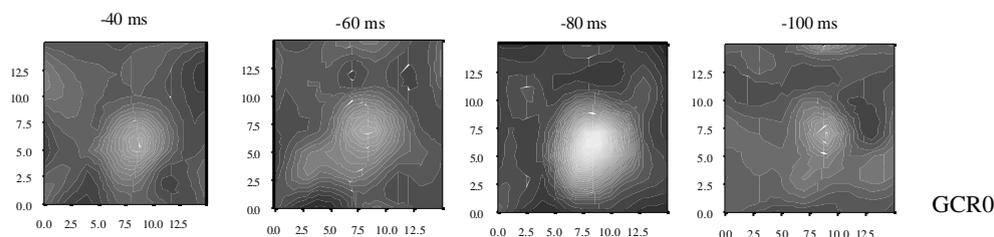
$$\text{Ln}(Y) = \beta_0 + f_1(X_1) + f_2(X_2)$$

donde, Y es el resultado de interés;  $X_1$  y  $X_2$  son las covariables del modelo;  $\beta_0$  es una constante; y  $f_1$  y  $f_2$  son funciones matemáticas arbitrarias que evalúan el efecto de  $X_1$  y  $X_2$  sobre Y, respectivamente. Estas funciones se denominan funciones suavizadoras ya que se asume que la dependencia de cada X sobre Y no es paramétrica. Cada una de estas funciones  $f_j$  se pueden ajustar mediante el "Local Fisher Scoring algorithm" (Hastie y Tibshirani, 1990). Este es un método de regresión basado en técnicas no paramétricas que estiman conjuntamente todos los efectos involucrados en el modelo.

Se creó un macro específica para desarrollar este procedimiento bajo un programa estadístico estándar (S-plus 2000, MathSoft, Inc., Seattle, Washington). Mediante esta macro se podían obtener diferentes tipos de gráficos (Figuras 2, 3 y 4). Debido a que las macros y las funciones en S-plus no son cerradas, es posible cambiar colores, tamaños, etc. mediante la inspección de las líneas de los gráficos. También es posible obtener valores como el máximo y el mínimo. La entrada de datos procedió de archivos que contenían los datos originales. La salida de datos fueron columnas de predicción en las cuales se representaban los valores suavizados para la frecuencia del estímulo en cada posición de la celdilla (en el caso de los mapas del campo receptor) y para la respuesta de la célula a cada combinación de disparidades. El último paso fue la creación de gráficos usando estas columnas de predicción.

### 3. RESULTADOS

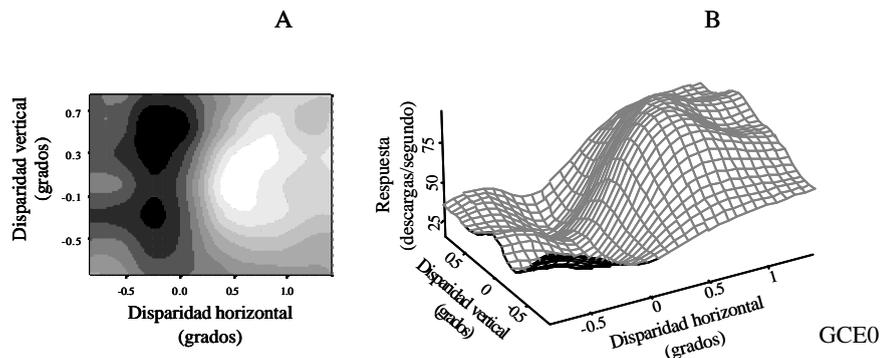
Mediante la aplicación del Modelo Aditivo Generalizado de Poisson se han creado en nuestro laboratorio un gran número de mapas de campo receptor y gráficos de sensibilidad a la disparidad para una muestra amplia de células registradas en las áreas V1, V2 y MST. En la Figura 2 se muestra una serie de mapas espacio-temporales del campo receptor de una célula registrada en el área V1.



**Figura 2:** Mapas espacio-temporales binoculares del campo receptor de una célula registrada en el área V1. En blanco se representan las frecuencias altas.

Debido a que el área V1 es un área sensorial primaria, las respuestas de las células se pueden asociar bien con el estímulo y se puede observar una relación clara entre ambos. Por esto, el método aquí expuesto es interesante, ya que con periodos de estimulación y registro neuronal cortos se pueden obtener excelentes mapas representativos del campo receptor. Así, los mapas representados en la Figura 2 muestran una estructura claramente definida que varía en el tiempo, siendo más evidente 80 milisegundos antes de producirse el potencial de acción. Esto indica que la célula tarda 80 milisegundos en responder desde que el estímulo se sitúa sobre su campo receptor. En el área V1 estas estructuras aparecen con frecuencia 40 milisegundos antes de producirse el potencial de acción y desaparecen a más de 80 milisegundos, lo que concuerda con la latencia de las células de V1 observada en estudios previos (Nowak y cols., 1995; González y cols., 2001b). En los mapas obtenidos durante nuestros experimentos se observa además que estas estructuras presentan forma oval y tamaños variables.

La suavización también permite obtener gráficos de sensibilidad a combinaciones de disparidades horizontales y verticales en los cuales se puede identificar claramente la combinación de disparidades óptima (Figura 3).



**Figura 3:** Ejemplo de una célula sensible a la disparidad. A: mapa bidimensional de respuesta a varias combinaciones de disparidades. Las áreas de mayor respuesta se representan en blanco. B: gráfica tridimensional donde se representan los mismos datos. Se consideró que aquellas áreas del gráfico con valores mayores que la media +2ds presentaban respuesta estadísticamente significativa.

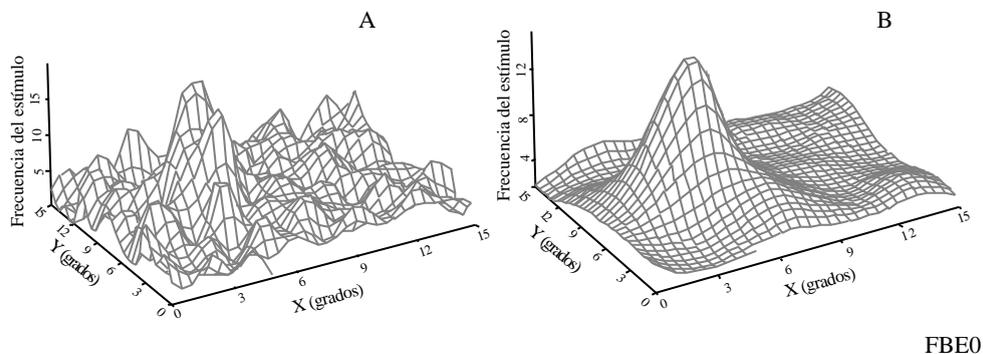
#### 4. DISCUSION

Debido a que la relación entre el estímulo y la respuesta de la célula no es lineal, el “white noise analysis” usado junto con la correlación cruzada inversa (DeBoer y Kuiper, 1968; Jones y Palmer, 1987; Krause y cols., 1987) constituyen un método efectivo para obtener mapas espacio-temporales fiables. Ohzawa y cols. (1990) diseñaron un modelo según el cual tanto la estructura del campo receptor como la sensibilidad a la disparidad se pueden ajustar funciones Gabor bidimensionales, que son en realidad el producto de un entorno Gaussiano y una función coseno. Sin embargo, no siempre es fácil encontrar una función Gabor adecuada para ajustar los datos en crudo. Por ello, la suavización obtenida aplicando el Modelo Aditivo Generalizado de Poisson mejora el análisis de los resultados. Este modelo pertenece a la familia de modelos GAM (Hastie y Tibshirani, 1990) que son una extensión de los Modelos Generalizados Lineales (GLM). Estos presentan la restricción de que la predicción es una función lineal de los parámetros del modelo. En cambio, los modelos GAM usan funciones suavizadoras para ajustar los datos a funciones no paramétricas, permitiendo observar

relaciones no lineales. El Modelo Aditivo Generalizado de Poisson tiene la ventaja de no asumir una relación paramétrica conocida entre la respuesta  $Y$  y las covariables  $X$ . El único requisito es que  $f_1$  y  $f_2$  son funciones suavizadoras desconocidas y arbitrarias. Así, en el caso de los mapas del campo receptor, se pueden usar una variedad de técnicas de suavización no paramétricas para estimar conjuntamente  $f_1$  y  $f_2$  y ajustar localmente a un mapa suavizado las frecuencias del estímulo. De esta forma, para cualquier posición dentro de la celdilla, la frecuencia del estímulo se obtiene promediando las frecuencias en las posiciones vecinas. Se asume por tanto que el valor de la variable  $Y$  será similar para valores de  $X$  similares.

Para estimar las funciones  $f_1$  y  $f_2$  es importante elegir sus correspondientes grados de libertad, los cuales controlan el grado de suavización, que será mayor a valores bajos. El valor elegido debe equilibrar la superficie estimada con respecto a su varianza, permitiéndonos minimizar el error de predicción. Para lograr este balance, en este trabajo se usó un procedimiento automático basado en el Criterio de Información Akaike y una vez seleccionados los grados de libertad, las funciones  $f_1$  y  $f_2$  se ajustaron mediante el "Local Fisher Scoring algorithm" (Hastie y Tibshirani, 1990).

La utilidad de este método está reflejada en la Figura 4. Como se puede observar, los datos en crudo obtenidos mediante la técnica de correlación cruzada inversa generan un área de superficie irregular. Así, es difícil inferir algunas características como el centro y el tamaño del campo receptor. Sin embargo, si los datos son posteriormente procesados mediante la aplicación del Modelo Aditivo Generalizado de Poisson, se obtienen contornos suaves de igual frecuencia relativa del estímulo junto con un pico claro que representa el punto de máxima frecuencia. Los contornos delimitan además el área de respuesta dentro del campo receptor. Esto es importante porque el punto de máxima frecuencia del estímulo se considera como el centro del campo receptor. Una vez que el centro está localizado, se puede medir el diámetro mayor considerando el contorno que está por encima del 25% del valor máximo para determinar el tamaño. De esta forma se obtiene una buena estimación de las dimensiones del campo receptor.



FBE0

**Figura 4:** Mapas monoculares del campo receptor izquierdo de una célula registrada en el área V1. La latencia de la célula fue 60 milisegundos. **A:** mapa construido con los datos en crudo. **B:** el mismo mapa después de aplicar el Modelo Aditivo Generalizado de Poisson.

En conclusión, nuestros resultados indican que la suavización mejora el análisis de los resultados. Es interesante, por tanto, realizar una pre-suavización de los datos en crudo y posteriormente ajustar los datos suavizados a una función Gabor. Aunque, en aquellos casos en los que se juzgue conveniente, el Modelo Aditivo Generalizado de Poisson puede ser considerado como el paso final gracias a la calidad que presentan por si mismos los mapas suavizados.

## 5. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a las ayudas BFI2001-3206 y BMF2002-03213 (ayuda del European FEDER incluida) del Ministerio de Ciencia y Tecnología, PGIDT02PXIC 20803PN de la Xunta de Galicia y a la Universidad de Vigo.

## 6. REFERENCIAS

- Bermudez, M. A., Justo, M. S., Cadarso-Suarez, C., Duran, Y., Perez, R., Gonzalez, F. (2001): "A Poisson generalized additive model to study receptive fields of visual cortical cells". En: Rattay, F. (Ed.). *World Congress on Neuroinformatics 2001. Part II Proceedings*. ARGESIM/ASIM – Verlag: Viena; ARSESIM report nº 20, pag. 149-160.
- DeBoer, E., Kuyper, P. (1968): "Triggered correlation". *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 15, 169-179.
- Dominici, F., McDermott, A., Zeger, S. L., Samet, J. M. (2002): "On the use of generalized additive models in time-series studies of air pollution and health". *Am. J. Epidemiol.* 156, 193-203.
- Figueiras, A., Cadarso-Suarez, C. (2001): "Application of nonparametric models for calculating odds ratios and their confidence intervals for continuous exposures". *Am. J. Epidemiol.* 154, 264-275.
- Gonzalez, F., Krause, F. (1994): "Generation of dynamic random-element stereograms in real time with a system based on a personal computer". *Med. Biol. Eng. Comput.* 32, 373-6.
- Gonzalez, F., Perez, R., Justo, M. S., Bermudez, M.A. (2001a): "Receptive field organization of disparity-sensitive cells in Macaque medial superior temporal cortex". *Eur J. Neurosci.* 14, 167-73.
- Gonzalez, F., Perez, R., Justo, M. S., Bermudez, M. A. (2001b): "Response latencies to visual stimulation and disparity sensitivity in single cells of the awake Macaca mulatta visual cortex". *Neurosci. Lett.* 299, 41-44.
- Hastie, T. J., Tibshirani, R. J. (1990). *Generalized Additive Models*. Chapman and Hall: London.
- Helfenstein, U., Steiner, M., Menghini, G. (1997): "The use of generalised additive models (GAM) in dentistry". *Community Dent. Health* 14, 221-226.
- Jones, J. P., Palmer, L.A. (1987): "The two-dimensional spatial structure of simple receptive fields in cat striate cortex". *J. Neurophysiol.* 58, 1187-1211.
- Krause, F., Gonzalez, F., Nelson, J. I., Eckhorn, R. (1987): "A fast method for predicting coding properties of visual cortical simple cells". *Perception* 16, A45, 269.
- Nowak, L. G., Munk, M. H. J., Girard, P., Bullier, J. (1995): "Visual latencies in areas V1 and V2 of the macaque monkey". *Vis. Neurosci.* 12, 371-384.
- Ohzawa, I., DeAngelis, G. C., Freeman, R. D. (1990): "Stereoscopic depth discrimination in the visual cortex: neurons ideally suited as disparity detectors". *Science* 249, 1037-1041.
- Ramsay, T. O., Burnett, R. T., Krewski, D. (2003): "The effect of concurvity in generalized additive models linking mortality to ambient particulate matter". *Epidemiology* 14, 18-23.