



Inteligencia Artificial. Revista Iberoamericana
de Inteligencia Artificial

ISSN: 1137-3601

revista@aepia.org

Asociación Española para la Inteligencia
Artificial
España

Mingo, J. M.

Una Aproximación al Interruptor del Sueño Mediante Spiking Neural P Systems

Inteligencia Artificial. Revista Iberoamericana de Inteligencia Artificial, vol. 14, núm. 45, 2010, pp. 18-
31

Asociación Española para la Inteligencia Artificial
Valencia, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92513106004>

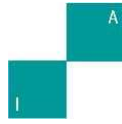
- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Una Aproximación al Interruptor del Sueño Mediante Spiking Neural P Systems

J. M. Mingo

Departamento de Informática, Universidad Carlos III de Madrid
Avda. de la Universidad Carlos III, 22, Colmenarejo, Madrid
jmingo@inf.uc3m.es

Resumen Los Spiking Neural P systems son una variante de la computación con membranas que trata de incorporar ideas de los sistemas denominados biológicamente como spiking neurons en el campo computacional. Su objetivo es disponer de un sistema de membranas de tipo neuronal, con un solo tipo de objeto en las células (el spike o potencial de acción), con reglas específicas para evolucionar poblaciones de spikes y hacer uso del tiempo como soporte de la información. El propósito inicial de estos sistemas es incluir conceptos de la ciencia neuronal basada en potenciales de acción, con la intención de comprobar sus posibilidades desde el punto de vista de la computación, no para servir como modelos neurológicos. En este trabajo se propone una aproximación en el sentido contrario: la aplicación de estos sistemas a un fenómeno biológico bien estudiado, como son las oscilaciones entre los circuitos neuronales que producen el paso del sueño al despertar y viceversa.

Palabras clave: Spiking Neural P systems, Computación con Membranas, Neurociencia Computacional.

1 Introducción

El sueño es un estado cerebral altamente organizado e inducido activamente con diferentes fases [1]. Se pueden diferenciar dos tipos de sueño: sueño REM y sueño no-REM. Cada uno de estos tipos presenta una serie de características determinadas. En concreto, el tipo de sueño no-REM puede dividirse a su vez en cuatro fases. Las fases del sueño no-REM se definen por la actividad en el encefalograma (EEG). En la fase 1 se suceden periodos alternativos de actividad alfa (8-12 Hz), actividad rápida irregular y actividad theta (3,5-7,5 Hz). En la fase 2, en el EEG no se aprecia actividad alfa aunque se dan los denominados husos del sueño (breves salvas de actividad de 12-14 Hz) y, en ocasiones, complejos K (ondas súbitas y agudas que solo aparecen en esta fase). La fase 3 consiste en un 20-50% de actividad delta (menos de 3,5 Hz) y la fase 4 de más de un 50% de actividad delta. Aproximadamente unos 90 minutos después de haber empezado el sueño las personas entran en sueño REM. Este tipo de sueño se caracteriza por movimientos oculares rápidos, un EEG desincronizado, sensibilidad a los estímulos externos, atonía muscular, activación del aparato genital y ensueños.

Desde el punto de vista neural, aunque en el sueño como conducta está implicado la mayor parte del encéfalo [2], existe una zona particularmente importante. Se trata del *área preóptica ventrolateral* (VLPO). El VLPO se localiza justo rostralmente al hipotálamo. Los estudios anatómicos e histoquímicos indican que en el VLPO hay neuronas que inhiben los sistemas activadores del tronco cerebral y del prosencéfalo y, a su vez, el VLPO recibe aferencias inhibitorias de muchas de las mismas regiones que inhibe. Como sugirió Saper [3] esta inhibición mutua puede aportar las bases para el establecimiento del sueño y la vigilia. La inhibición recíproca también caracteriza a un circuito electrónico conocido como interruptor o *flip-flop*. Un interruptor puede estar en uno de los dos estados: encendido o apagado. Según el modelo propuesto por Saper y colaboradores, o bien el VLPO está activo e inhibe a las regiones que inducen la vigilia, o bien las regiones que inducen la vigilia están activas e inhiben al VLPO. Como estas regiones se inhiben mutuamente no sería posible que las neuronas de las mismas se encuentren activas al mismo tiempo.

Aunque se han propuesto esquemas sencillos que muestran como funcionaría esta especie de interruptor, entre los que se pueden citar los de Carlson [2] o el propio Saper [3], se tratan más bien de esquemas estáticos, en el sentido de que su objetivo es mostrar el flujo de información que se daría entre los grupos de neuronas participantes en el circuito. Con el objetivo de intentar captar algunos aspectos dinámicos y estructurales de este modelo se plantea en este trabajo el uso de un modelo computacional que pueda describir el funcionamiento del modelo propuesto por Saper. Entre las varias posibilidades de modelado provenientes del campo de la computación o de las matemáticas se ha elegido para esta aproximación los denominados *Spiking Neural P systems* [4]. Este tipo de modelos computacionales forman parte de la computación con membranas [5]. La idea de partida de estos modelos con base matemática es incorporar conceptos de la computación neuronal basada en potenciales de acción (spiking) con el propósito de comprobar sus posibilidades desde el punto de vista de la computación. Sin embargo, en este trabajo el objetivo es emplearlos como un modelo para describir un mecanismo neurofisiológico concreto y sencillo: el interruptor del sueño.

El resto del trabajo se estructura de la siguiente forma. En la sección 2 se describe el control neural del sueño de ondas lentas. En la sección 3 se describen los Spiking Neural P systems. La sección 4 se dedica a plantear el modelo de interruptor del sueño mediante un Spiking Neural P System. La sección 5 muestra el resultado del sistema en términos de comprensión del fenómeno neurofisiológico. Para terminar, la sección 6 discute el modelo propuesto y analiza sus posibilidades.

2 Control Neural del Sueño de Ondas Lentas

2.1 Fases del sueño no-REM

Durante el sueño no-REM la actividad neuronal es baja y, tanto la función metabólica como la temperatura del cerebro se encuentran en sus niveles más bajos [1]. Además, el flujo simpático disminuye y la tasa cardiaca y la presión sanguínea también lo hacen. De forma inversa, la actividad parasimpática se incrementa y domina durante el sueño no-REM como lo evidencia la constricción de las pupilas. El tono muscular y los reflejos se mantienen intactos.

El sueño no-REM se compone de cuatro fases [1]. La fase 1 representa la transición desde la vigilia al principio del sueño y dura varios minutos. Las personas despiertas muestran una actividad EEG de bajo voltaje (10-30 μ V y 16-25 Hz). Según se relajan, los individuos muestran actividad alfa de unos 20-40 μ V y 10 Hz. En la transición a la fase 1 emergen frecuencias más lentas y el EEG muestra un patrón de frecuencia mixta y bajo voltaje. En la fase 1 se produce alguna actividad de los músculos pero no hay movimientos rápidos de los ojos. Más bien, la persona que duerme muestra movimientos oculares lentos y su EEG está caracterizado por actividad de bajo voltaje y frecuencias mixtas. La fase 2 se caracteriza por estallidos de ondas sinusoidales denominadas husos de sueño o *sleep spindles* (12-14 Hz) y ondas bifásicas de alto voltaje llamadas *complejos K*. Estos impulsos ocurren de forma episódica frente a una actividad EEG continuada de bajo voltaje. El EEG en la fase 3 se caracteriza por lentas ondas delta (0,5-2 Hz) de amplitud alta. Por último, en la fase 4 la actividad de estas ondas lentas se incrementa y domina el registro del EEG. En los seres humanos a las fases 3 y 4 del sueño no-REM se las denomina *sueño de ondas lentas*.

2.2 El interruptor del sueño

Los circuitos del cerebro que regulan el sueño y producen la vigilia incluyen grupos de células en el tronco cerebral, el hipotálamo y el prosencéfalo basal [6] que son cruciales para activar el cortex cerebral y el tálamo. Estas neuronas son inhibidas durante el sueño por un sistema de neuronas que segregan GABA (ácido gamma-aminobutírico; un neurotransmisor con efectos inhibitorios que parece estar ampliamente distribuido en todo el encéfalo y la médula espinal y forma parte de muchas comunicaciones sinápticas), en el que el área preóptica ventrolateral (VLPO) parece tener un papel esencial. La inhibición mutua entre los circuitos que producen el sueño y el despertar resulta ser una especie de interruptor que define estados de sueño y activación discretos con marcadas transiciones entre ellos.

Para comprender mejor como funciona este mecanismo interruptor es preciso echar un breve vistazo al sistema que induce el despertar y al que induce el sueño por separado [3], [6]. Respecto al primer sistema, una serie de estudios realizados en los setenta y los ochenta clarificaron la naturaleza de una ruta de activación ascendente que induce la vigilia. Este sistema ascendente se origina en una serie de grupos celulares bien definidos. La ruta tiene dos ramas principales. La primera es una rama ascendente hacia el tálamo que activa las neuronas retransmisoras talámicas que son cruciales para la transmisión de información hacia el cortex cerebral. La principal fuente de entrada a estas neuronas retransmisoras talámicas se debe a un par de grupos de neuronas que producen

acetilcolina (ACh): el *núcleo tegmental pedunculopontino* (PPT) y el *núcleo tegmental laterodorsal* (LDT). Las neuronas de estos grupos disparan más rápidamente durante la vigilia y el sueño REM y son mucho menos activas durante el sueño no-REM cuando la actividad cortical es lenta. La segunda rama del sistema de activación ascendente evita el tálamo y en su lugar activa neuronas en el *hipotálamo lateral* (LHA) y el *prosencefalo basal* (BF). Esta ruta tiene su origen en neuronas monoaminérgicas del tronco superior y del hipotálamo caudal, incluyendo el *locus coeruleus* (LC) que contiene *noradrenalina* (NA), el *núcleo dorsal y medial del rafe* (DR) que contiene *serotonina* (5-HT), la *materia gris periacueductal ventral* que contiene *dopamina* (DA) y las neuronas *tuberomamilares* (TMM) *histaminérgicas* (HIS). La entrada al cortex cerebral se ve aumentada por las neuronas peptidérgicas del hipotálamo lateral que contienen orexina o hipocretina (ORX) y hormonas que concentran melanina (MCH) y las neuronas del prosencefalo basal que contienen acetilcolina o GABA. Las neuronas en cada uno de los núcleos noradrenérgicos que contribuyen a esta ruta tienen la propiedad de disparar más rápido durante la vigilia, ralentizándose durante el sueño no-REM y parando completamente durante el sueño REM. Las neuronas con orexina en el hipotálamo lateral también están más activas durante la vigilia mientras que las neuronas MCH están activas durante el sueño REM. Muchas de las neuronas del prosencefalo basal, incluyendo la mayoría de las colinérgicas están activas tanto en el sueño REM como en la vigilia.

Durante la década de los ochenta y los noventa los investigadores comenzaron a examinar las entradas a los grupos de células monoaminérgicas que podrían ser las responsables de los considerables y coordinados cambios en los patrones de disparo asociados con el sueño. Se encontró que uno de estos grupos, el VLPO, enviaba salidas a todos los grupos principales de células del hipotálamo y del tronco cerebral que participaban en el estado despierto. Las neuronas del VLPO están principalmente activas durante el sueño y contienen neurotransmisores inhibidores como GABA. Estas neuronas forman un grupo denso, así como también una parte extendida más difusa. Los experimentos demostraron que las lesiones en células específicas del VLPO en animales reducían su sueño no-REM y REM en más de un 50%. Las lesiones del grupo denso del VLPO interrumpían principalmente el sueño no-REM y las lesiones del grupo extendido lo hacían con el sueño REM. Las neuronas de este grupo extendido proporcionan la principal salida hacia el LC y el DR, las cuales se cree que son importantes en el paso al sueño REM, mientras que las neuronas del grupo denso inervan las neuronas histaminérgicas que están estrechamente ligadas a transiciones entre el estado despierto y el sueño no-REM. El VLPO también recibe aferencias de cada uno de los principales sistemas monoaminérgicos que inhibe. Tanto la noradrenalina como la serotonina inhiben a las neuronas del VLPO y, aunque en éste no existen receptores histaminérgicos, las neuronas tuberomamilares también contienen GABA y de esta forma inhiben a las neuronas del VLPO. Por tanto, el VLPO puede ser inhibido por los mismos sistemas de activación que él inhibe durante el sueño. Las figuras 1 y 2, tomadas de [6], muestran un esquema de los dos sistemas descritos.

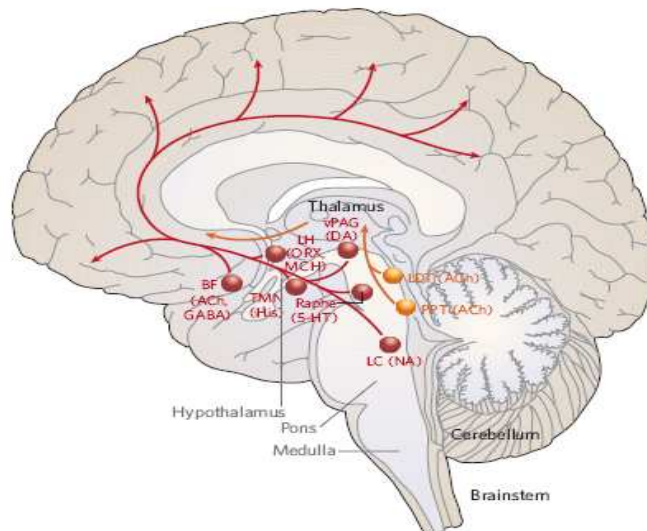


Figura 1: Esquema con los componentes del Sistema de Activación Ascendente (SAA). Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature, Vol. 437, 27 October 2005 (doi: 10.1038/nature04284)

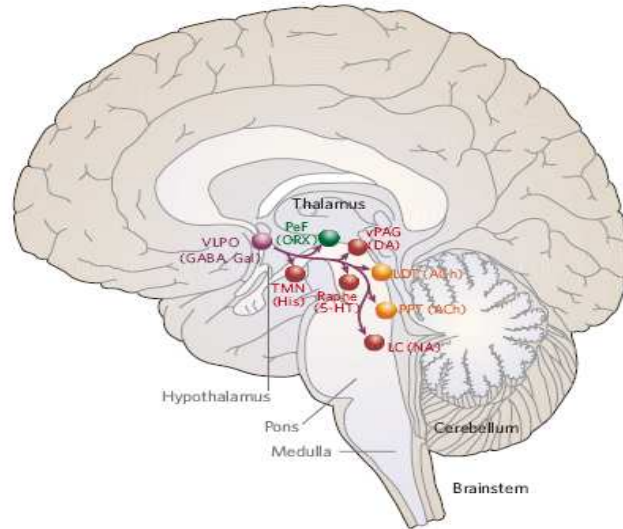


Figura 2: Esquema de las proyecciones del VLPO al SAA. Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature, Vol. 437, 27 October 2005 (doi: 10.1038/nature04284)

Esta inhibición mutua puede aportar las bases del establecimiento del sueño y la vigilia [3]. La inhibición recíproca es similar a un tipo de circuito u oscilador denominado *flip-flop*, usado habitualmente en ingeniería. Un oscilador puede estar en uno de dos estados: encendido o apagado. Así pues, o bien el VLPO está activo e inhibe a las regiones que inducen la vigilia, o bien las regiones que inducen a la vigilia están activas e inhiben al VLPO. El mecanismo oscilador tiene tendencia a evitar los estados intermedios, lo cual supone una ventaja de cara a la adaptación ya que es más provechoso estar ya sea dormido o ya sea despierto. El efecto neto de este interruptor bistable es que durante el curso del día, los animales pasan casi todo su tiempo claramente despiertos o claramente dormidos, con momentos relativamente breves consumidos en las transiciones. Saper y colaboradores [3] sugirieron que una función importante de las neuronas hipocretinérgicas localizadas en el hipotálamo lateral es ayudar a estabilizar el oscilador. La actividad de estas neuronas induce la vigilia e inhiben el sueño. En el siguiente diagrama esquemático de la figura 3 propuesto en [6] se puede ver este modelo de interruptor del sueño.

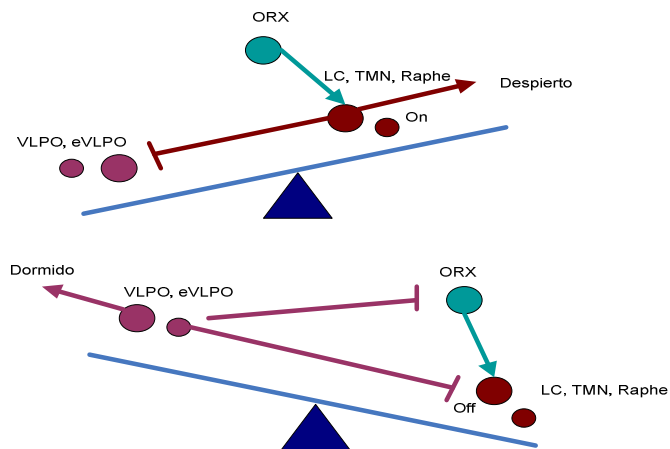


Figura 3: Diagrama esquemático del modelo de interruptor de sueño propuesto por Saper, Scammell y Lu. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature, Vol. 437, copyright (2005)

2.3 Control homeostático del sueño

Por lo que se sabe hasta ahora [2], las neuronas hipocretinérgicas no reciben aferencias inhibitorias de cada parte del oscilador, así que la activación de esas partes no les afecta. Como estas neuronas inducen la vigilia

mantendrían el oscilador en posición de encendido. La pregunta es, ¿cómo se induce el sueño? Según Benington y colaboradores [7] un neurotransmisor denominado *adenosina* podría desempeñar una función esencial en el control del sueño en el sentido de que cuando las neuronas se vuelven especialmente activas se acumula adenosina. Esta sustancia actúa como un modulador inhibitorio produciendo el efecto contrario a la vigilia. Según Carlson [2], si el VLPO es una región crítica para generar el sueño y la acumulación de adenosina es un factor que provoca somnolencia se podría esperar que esta sustancia química activara al VLPO. Como la activación de los receptores de adenosina tiene efecto inhibitorio, cualquier acción excitatoria de la adenosina sobre el VLPO debería ser indirecta. La hipótesis que se plantea es que la adenosina podría favorecer el sueño inhibiendo a las neuronas que habitualmente inhiben a las neuronas del VLPO. La liberación de la inhibición activaría a estas neuronas.

2.4 Control circadiano del sueño

Estudios neurofisiológicos han confirmado un fuerte impacto del ciclo circadiano de 24 horas en el control del sueño en los seres humanos. El *núcleo supraquiasmático* (SCN) actúa como el reloj del cuerpo y sus neuronas disparan en un ciclo de 24 horas. Bajo circunstancias normales el SCN se reinicia diariamente debido a la luz que incide en la retina durante el día [6] y por la secreción de melatonina de la glándula pineal durante el ciclo de oscuridad.

La relación entre el SCN y el sistema de sueño ha sido objeto de investigación, ver por ejemplo [2], y como resultado se ha observado que el SCN tiene modestas proyecciones sobre el VLPO o las neuronas que contienen orexina. Sin embargo, la mayoría de sus salidas se dirigen hacia la *zona subparaventricular adyacente* (SPZ) y el *núcleo dorsomedial del hipotálamo* (DMH). El SPZ contiene una parte ventral (vSPZ) y una parte dorsal (dSPZ) y presenta proyecciones limitadas hacia el VLPO, las neuronas que contienen orexina y otros componentes del sistema regulador del ciclo dormir-despertar. En contraposición, el DMH es su principal objetivo ya que esta región recibe muchas más entradas desde el SPZ que desde el SCN de forma que el SPZ actúa como un amplificador de las salidas del SCN. Finalmente, el DMH es una de las mayores fuentes de entrada hacia el VLPO y las neuronas que contienen orexina y es crucial para llevar la influencia del SCN al sistema regulador del ciclo dormir-despertar. Las proyecciones desde el DMH al VLPO provienen principalmente de neuronas que contienen GABA (actuando por tanto como inhibidores del sueño), mientras que las proyecciones hacia la LHA se originan en neuronas que contienen glutamato (actuando por tanto como excitadores).

La figura 4 resume las proyecciones entre los elementos citados.

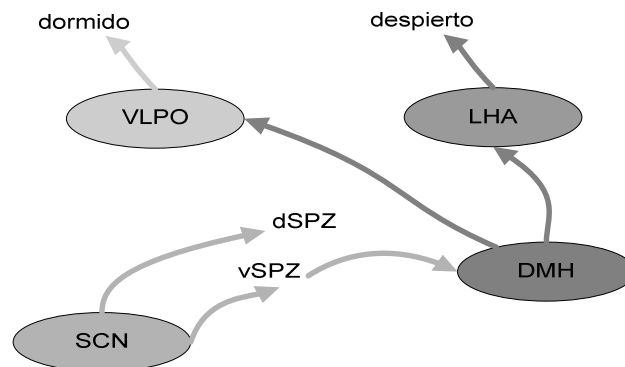


Figura 4: Relación del núcleo supraquiasmático con el sistema regulador sueño-vigilia. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature, Vol. 437, copyright (2005)

3 Spiking Neural P Systems

3.1 Modelo estándar

Los spiking neural P systems (SN P systems a partir de ahora) se introdujeron en [4] con el propósito de incorporar en la computación con membranas ideas específicas de las spiking neurons [8] y [9]. El objetivo era disponer de un sistema de membranas de tipo neuronal, con un solo tipo de objeto en las células (el spike o potencial de acción), con reglas específicas para evolucionar poblaciones de spikes y hacer uso del tiempo como

soporte de la información.

Según la definición formal propuesta en [10], un SN P System de grado $m \geq 1$ es una construcción de la forma:

$$\Pi = (O, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_m, \text{syn}, \text{out})$$

donde:

1. $O = \{a\}$ es un alfabeto único en el que el símbolo a representa un *spike* (un potencial de acción).
2. $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_m$ son neuronas con la forma $\sigma_i = (n_i, R_i)$ para $1 \leq i \leq m$, tal que:
 - a) $n_i \geq 0$ es el número inicial de spikes contenidos en la neurona
 - b) R_i es un conjunto finito de reglas con la siguiente forma general:

$$E/a^c \rightarrow a^p; d$$

donde E es una expresión regular que utiliza únicamente el símbolo a , $c \geq 1$ y $p, d \geq 0$, con $c \geq p$; además, si $p = 0$ entonces $d = 0$

3. $\text{syn} \subseteq \{1, 2, \dots, m\} \times \{1, 2, \dots, m\}$ con $(i, i) \notin \text{syn}$ para $1 \leq i \leq m$ serían las sinapsis
4. $\text{out} \in \{1, 2, \dots, m\}$ indica la neurona de salida

Una regla del tipo $E/a^c \rightarrow a^p; d$ con $p \geq 1$ se denomina una *regla de activación*. Una regla del tipo $E/a^c \rightarrow a^p; d$ con $p = d = 0$ se simplifica escribiéndola de la forma $E/a^c \rightarrow \lambda$ y se denomina *regla de olvido o borrado*.

Las reglas se aplican de la siguiente forma: si la neurona σ_i contiene k spikes, y $a^k \in L(E)$, siendo $L(E)$ el lenguaje asociado a la expresión E , y $k \geq c$, entonces la regla $E/a^c \rightarrow a^p; d \in R_i$ (con $p \geq 1$) puede aplicarse. La aplicación de una regla significa: (1) que se consumen c spikes, de forma que en la neurona quedarían $k-c$ spikes; (2) que la neurona se activa y (3) que la neurona produce p spikes después de d unidades de tiempo. Si $d = 0$ entonces los spikes se emiten inmediatamente, si $d = 1$ los spikes se emiten en el siguiente paso y así sucesivamente. En caso de que $d \geq 1$, si la regla se usa en el paso t , entonces durante los pasos $t, t+1, t+2, \dots, t+d-1$ la neurona se encuentra *cerrada* y no puede recibir nuevos spikes. Si una neurona tiene una sinapsis con una neurona cerrada y envía un spike a dicha neurona, entonces el spike se pierde. En el paso $t+d$ la neurona emite los spikes (ahora se cumple el retardo), pasa a estar abierta de nuevo y a recibir nuevos spikes que se podrán usar en el paso $t+d+1$. Estos p spikes emitidos por la neurona σ_i son replicados hacia todas las neuronas σ_j que tengan sinapsis con ella, es decir, aquellas que cumplan que $(i, j) \in \text{syn}$. Cada σ_j recibe p spikes. Si la regla a aplicar es de olvido o borrado, es decir, $p = 0$, entonces no se emite ningún spike pero la neurona no se puede cerrar ya que $d=0$ también.

En el modo sincronizado de este tipo de sistemas se asume que existe un reloj global que marca el tiempo para todas las neuronas, de forma que en cada unidad o paso de tiempo, cada neurona que pueda utilizar una regla la use. Como es posible que existan dos o más reglas a aplicar en una neurona se debe elegir una de ellas de forma no determinista. El empleo de otro tipo de mecanismos de selección de reglas, así como la posibilidad de sistemas asíncronos ya ha sido estudiado en variantes de este sistema básico. Hay que destacar que el sistema presenta paralelismo sincronizado a nivel global (las reglas se aplican en todas las neuronas de la red) y secuencialidad a nivel local (cada neurona procesa secuencialmente sus spikes eligiendo una sola regla).

La configuración inicial del sistema está descrita por los números n_1, n_2, \dots, n_m de spikes presentes en cada neurona. A partir de esta configuración el sistema evoluciona aplicando las reglas de activación y/o borrado. Al aplicar estas reglas aumentará y/o disminuirá el número de spikes en cada neurona. El resultado que se obtiene en este tipo de sistemas está asociado a los spikes que emite una neurona especial del sistema, la neurona de salida (*out*) y depende de las variantes adoptadas.

En el sistema estándar se considera como resultado el número de pasos que hay entre la primera y la segunda emisión de spikes al entorno por parte de la neurona de salida.

Para representar los SN P systems se suele emplear un método gráfico en el que los nodos representan las neuronas y los arcos representarían las sinapsis. Dentro de las neuronas aparecerán los objetos (spikes) y las reglas que se pueden aplicar en la neurona.

3.2 Modelo con reglas inhibitorias

Debido a la naturaleza inhibitoria de algunas de las conexiones del sistema regulador del sueño, el modelo de SN P system original debe ser ampliado para recoger este tipo de interacciones. Existen en la literatura algunas variantes del modelo original y, en concreto, para los propósitos de este trabajo en [11] se considera un modelo de SN P system con reglas extendidas que incluye como característica principal la posibilidad de que las neuronas envíen spikes a lo largo de sus axones con diferentes magnitudes en diferentes momentos del tiempo. A partir de esta idea y de los comentarios realizados también en dicho trabajo sobre el tratamiento de conexiones inhibitorias,

se propone aquí una variación del modelo original propuesto en el apartado anterior, que permita considerar tanto conexiones excitatorias como inhibitorias.

De forma específica, un *SN P System con reglas inhibitorias* se define como:

$$\Pi = (O, \sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_m, \text{syn}, \text{out}_1, \dots, \text{out}_n)$$

donde:

1. $O = \{a\}$ es un alfabeto único en el que el símbolo a representa un *spike* (un potencial de acción).
2. $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_m$ son neuronas con la forma $\sigma_i = (n_i, R_i)$ para $1 \leq i \leq m$, tal que:
 - a) $n_i \geq 0$ es el número inicial de spikes contenidos en la neurona
 - b) R_i es un conjunto finito de reglas con la siguiente forma general:

$$E/a^c \rightarrow a^p; d; t$$
3. donde E es una expresión regular que utiliza únicamente el símbolo a , $c \geq 1$ y $p, d \geq 0$, con $c \geq p$; además, si $p = 0$ entonces $d = 0$. Si la regla es excitatoria entonces $t = 1$ y si la regla es inhibitoria $t = -1$
4. $\text{syn} \subseteq \{1, 2, \dots, m\} \times \{1, 2, \dots, m\}$ con $(i, i) \notin \text{syn}$ para $1 \leq i \leq m$ serían las sinapsis
5. $\text{out}_1, \dots, \text{out}_n \in \{1, 2, \dots, m\}$ representan neuronas de salida con $1 \leq n \leq m$

Para facilitar la comprensión de este modelo se puede emplear el mismo método gráfico que se usa en el modelo original con la salvedad de que para representar las conexiones inhibitorias se empleará una línea discontinua, en lugar de la línea continua que representa las conexiones excitatorias.

Como puede apreciarse a la vista de esta definición, las principales características de los SN P systems con reglas inhibitorias son la posibilidad de tener más de una neurona de salida y la inclusión de las reglas inhibitorias con un significado específico. Las neuronas de salida, igual que en un SN P estándar, se emplean para obtener el resultado del sistema. Sin embargo, la interpretación que se debe dar aquí es diferente, porque en lugar de contar el número de pasos entre emisiones hacia el exterior, se interpreta cada emisión como correspondiente a un estado activo de la neurona de salida, de esta forma, las neuronas de salida pueden servir para comunicar al entorno cuál es el estado interno del sistema. En cuanto a las reglas excitatorias, funcionan siguiendo el mismo principio que en un SN P estándar, mientras que las reglas inhibitorias se interpretan de la siguiente forma: Si una neurona σ_i tiene una conexión inhibitoria con una neurona σ_j entonces los spikes que llegan de la neurona σ_i cierran la neurona σ_j durante un paso de tiempo (recordemos que $t = -1$ para una regla inhibitoria). Hay que recordar que cuando la neurona está cerrada no puede recibir ni emitir spikes, y solo cuando pasa de nuevo al estado abierto podrá analizar su situación y aplicar las reglas correspondientes. Esta definición de conexión inhibitoria es ligeramente diferente a la propuesta en [11]. Aunque en el sistema propuesto el bloqueo de una neurona se establece solo para un paso de tiempo, la definición es suficientemente flexible para recoger bloqueos mayores.

4 El Interruptor del Sueño como un Spiking Neural P System

Una vez que se han expuesto los fundamentos teóricos, tanto desde el punto de vista neurofisiológico como desde el computacional, es el momento de emplear el modelo computacional para tratar de describir el fenómeno físico. En la utilización del modelo propuesto en este trabajo debe tenerse en cuenta que se trata de una simplificación que sólo tiene en cuenta un elemento: los potenciales de acción. Lo que se modelan son frecuencias de descarga, de modo que cuando en una neurona hay una determinada cantidad de potenciales de acción se disparará una regla que puede ser excitatoria o inhibitoria. De esta forma se puede modelar una red de señales excitadoras e inhibitorias de forma sencilla. Aunque existen otras alternativas para modelar estados y cambios de estado, los SN P System con estos dos tipos de reglas tienen la ventaja de incluir el tiempo como un elemento importante en el sistema. La inclusión del tiempo es una característica que diferencia este modelo computacional de otros y lo convierte en una alternativa interesante para modelar procesos biológicos en los que el tiempo juega un papel destacado.

Para implementar con el modelo computacional propuesto el sistema oscilador del apartado 2 se tendrán en cuenta las siguientes suposiciones:

- 1) El sistema de activación en el tronco cerebral y el prosencéfalo contribuiría a la acumulación de adenosina debido a la actividad prolongada de sus neuronas. El significado es que cuando se está despierto se acumula la sustancia que induce al sueño. Llamaremos *Sistema Acumulador* al grupo de neuronas que acumulan la necesidad de dormir.

- 2) El *núcleo dorsomedial del hipotálamo* (DMH), como parte más activa del *núcleo supraquiasmático* (SCN) en el control del sueño, controla las transiciones dormir-despertar siguiendo un ciclo de 24 horas. Este grupo de neuronas se denominará *Sistema DMH*. Como el DMH tiene conexiones excitatorias con los sistemas de activación su misión será suministrar a dicho sistema la motivación para despertar.
- 3) El *Sistema Acumulador* y el *Sistema DMH* son los activadores del estado dormido y despierto respectivamente. Sin embargo, una vez que activan a los núcleos neuronales apropiados dejan de descargar y son las neuronas del Sistema de Activación (las neuronas de los grupos LHA, TMN, LC y DR) y del sistema combinado Regulador-VLPO (el *Sistema Regulador* y las neuronas del grupo denso y del grupo extendido del VLPO) las que descargan mientras el sistema permanece en el estado despierto y dormido respectivamente.
- 4) A partir de lo anterior se considerarán el DMH y el LHA como los grupos neuronales controladores del estado despierto y el ACUMULADOR y el REGULADOR como sus equivalentes para el estado dormido.

Con estas suposiciones y los grupos neuronales descritos en los gráficos de las figuras 3 y 4 podría establecerse el modelo para el interruptor del sueño que se muestra en la figura 5.

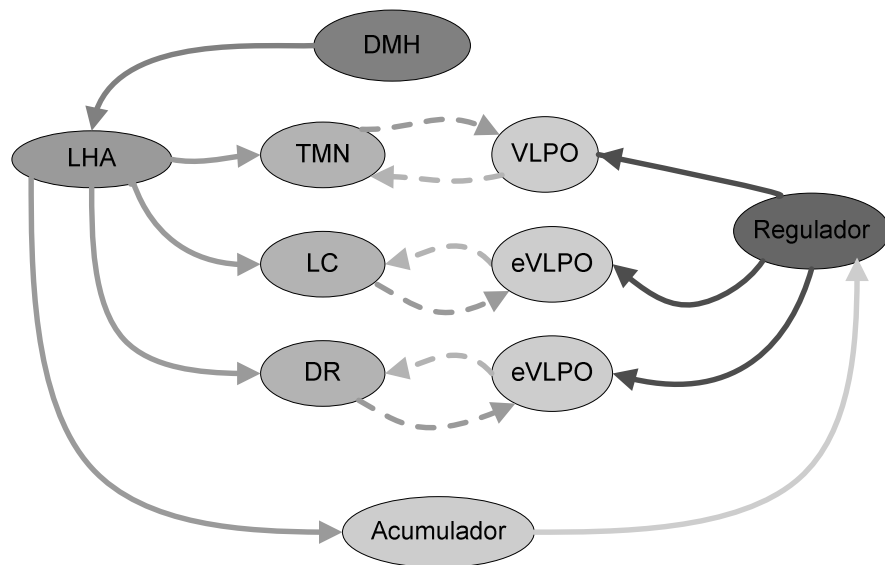


Figura 5: Diagrama esquemático del circuito oscilador

donde: LHA representa el grupo de neuronas del *hipotálamo lateral*, TMN el grupo de las neuronas *tuberomamilares*, LC el grupo de neuronas que contiene *noradrenalina*, DR el grupo de las neuronas que contienen *serotonina*, VLPO se refiere al grupo denso de neuronas del *núcleo preóptico ventrolateral* y eVLPO al grupo extendido. DMH representa el grupo de neuronas del *núcleo dorsomedial del hipotálamo*, ACUMULADOR representa la región donde se acumula la necesidad de dormir y REGULADOR puede considerarse la parte del sistema acumulador que se encarga de alimentar las neuronas del VLPO.

En esta figura no se ha dado un nombre a la región de acumulación de adenosina porque, según Carlson [2] todavía no se han identificado los circuitos de las neuronas adenosinérgicas. Lo que sí se conoce es que la adenosina es liberada aparentemente por los neuroglíocitos y las neuronas cuando las células están escasas de combustible u oxígeno, pero aún no se han distinguido las neuronas que liberan este compuesto químico como un neuromodulador. Los receptores para adenosina están acoplados a proteínas G y su efecto es producir potenciales postsinápticos inhibitorios [2]. Como se estableció en los supuestos, para este modelo hemos representado esta región con los sistemas *Acumulador* y *Regulador*.

A partir del gráfico anterior, el Spiking Neural P System con reglas inhibitorias que implementa este mecanismo se muestra en la figura 6.

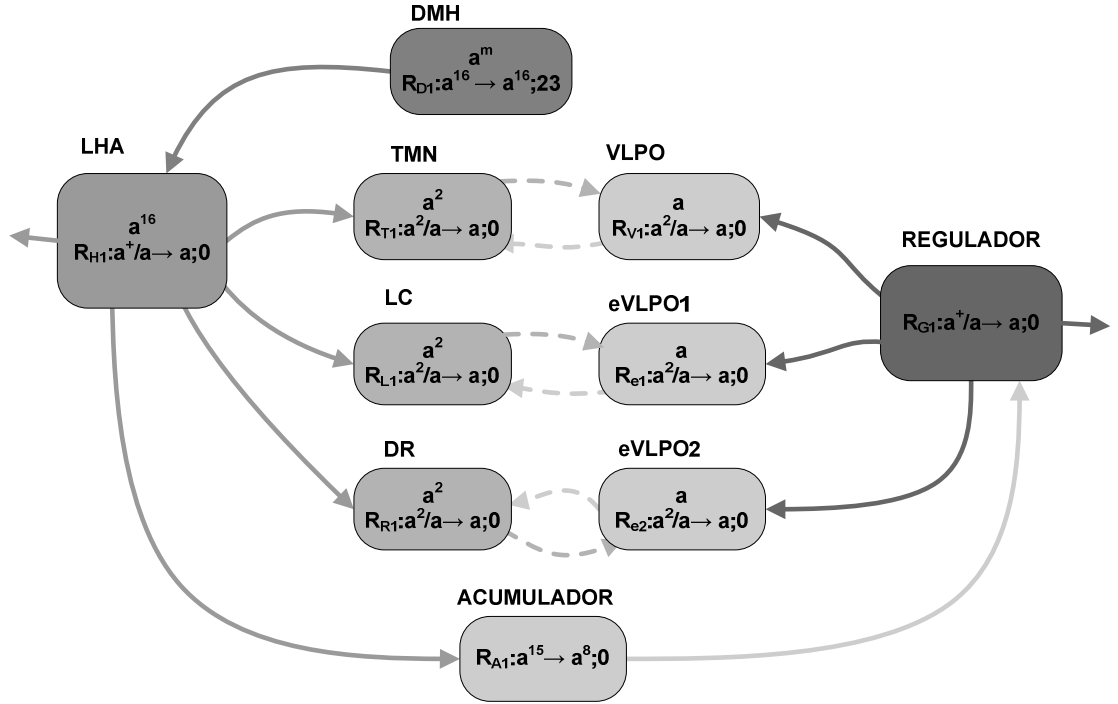


Figura 6: Spiking Neural P System para el interruptor del sueño

En la figura se han representado las conexiones inhibitorias con flechas discontinuas y las conexiones excitatorias con flechas continuas. De esta forma no ha sido necesario utilizar el parámetro t propuesto en la definición de las reglas.

La definición formal del SN P system con reglas inhibitorias para el interruptor del sueño sería la siguiente:

$$\Pi = (\{a\}, \sigma_{LHA}, \sigma_{DMH}, \sigma_{TMM}, \sigma_{LC}, \sigma_{DR}, \sigma_{ACUMULADOR}, \sigma_{VLPO}, \sigma_{eVLPO1}, \sigma_{eVLPO2}, \sigma_{REGULADOR}, \text{syn}, LHA, REGULADOR)$$

$$\sigma_{LHA} = (16, \{a^+ / a \rightarrow a; 0; 1\})$$

$$\sigma_{DMH} = (m, \{a^{16} \rightarrow a^{16}; 23; 1\}) \quad m \geq 16$$

$$\sigma_{TMM} = (2, \{a^2 / a \rightarrow a; 0; -1\})$$

$$\sigma_{LC} = (2, \{a^2 / a \rightarrow a; 0; -1\})$$

$$\sigma_{DR} = (2, \{a^2 / a \rightarrow a; 0; -1\})$$

$$\sigma_{ACUMULADOR} = (0, \{a^{15} \rightarrow a^8; 0; 1\})$$

$$\sigma_{VLPO} = (1, \{a^2 / a \rightarrow a; 0; -1\})$$

$$\sigma_{eVLPO1} = (1, \{a^2 / a \rightarrow a; 0; -1\})$$

$$\sigma_{eVLPO2} = (1, \{a^2 / a \rightarrow a; 0; -1\})$$

$$\sigma_{REGULADOR} = (0, \{a^+ / a \rightarrow a; 0; 1\})$$

$$\text{syn} = \{(DMH, LHA), (LHA, TMM), (LHA, LC), (LHA, DR), (LHA, ACUMULADOR), (TMM, VLPO), (VLPO, TMM), (LC, eVLPO1), (eVLPO1, LC), (DR, eVLPO2), (eVLPO2, DR), (ACUMULADOR, REGULADOR), (REGULADOR, VLPO), (REGULADOR, eVLPO1), (REGULADOR, eVLPO2)\}$$

5 Resultados

Tomando como modelo la red propuesta en el apartado cuatro y teniendo en cuenta el funcionamiento de los SN P systems con reglas inhibitorias definidos en el apartado tres, en la tabla 1 se resumen los resultados que se obtendrían para el interruptor del sueño.

La primera fila de cada casilla representa el número de spikes presentes en la neurona y la segunda línea la regla utilizada. El signo de exclamación junto a los spikes presentes en la neurona, en las casillas sombreadas expresa que el spike saldría de la red y serviría para identificar en qué estado se encuentra el sistema: encendido o

apagado. De esta forma se asocia el estado despierto con la activación o descarga de las neuronas del *hipotálamo lateral* (LHA) y el estado dormido con la activación del *sistema regulador*. Como puede observarse en la tabla, cuando el sistema está despierto las neuronas del *sistema activador* (LHA, TMN, LC y DR) están activas y seleccionan y ejecutan una regla ($a^+/a \rightarrow a; 0$ en el LHA y $a^2/a \rightarrow a; 0$ en el TMN, LC y DR). La activación de las neuronas en los grupos TMN, LC y DR provoca el bloqueo durante un paso de tiempo cada vez de las neuronas del VLPO (tanto del núcleo denso como del extendido) que promueven el sueño. El bloqueo aparece en la tabla con la letra **B**. Inicialmente se parte del estado despierto ya que las únicas neuronas con spikes suficientes para activar reglas son las correspondientes al *sistema activador* (LHA, TMN, LC y DR) y al *núcleo dorsomedial del hipotálamo* (DMH). El DMH actúa como el reloj del organismo en el sentido de que en el primer instante de tiempo ($t=0$) contiene **m** spikes ($m \geq 16$) y aplica su única regla, ($a^{16} \rightarrow a^{16}; 23$) que emitirá 16 spikes tras 23 pasos de tiempo. La elección del número 23 se debe a considerar los pasos de tiempo como horas. De esta forma se puede considerar un ciclo completo del sistema cada 24 pasos de tiempos (desde 0 hasta 23 horas). El objetivo de esta regla es emitir los spikes suficientes para activar al grupo LHA cada 24 horas en un intento de simular el ciclo circadiano de los organismos naturales. El LHA se encuentra en funcionamiento durante 16 pasos de tiempo (equivalente a 16 horas). Durante este tiempo se acumula la necesidad de dormir en el *sistema acumulador*. Cuando existen 15 spikes en este sistema se produce el cambio del estado despierto al dormido y el *acumulador* pasa al *regulador* 8 spikes de los 15 que se acumularon (se pierden los otros 7 al usar la regla $a^{15} \rightarrow a^8; 0$ para simular que normalmente se duerme durante menos tiempo). El *regulador* comienza a controlar el estado de sueño (usa la regla, $a^+/a \rightarrow a; 0$). El valor 15 se toma para compensar el paso de tiempo que se pierde al tener dos grupos neuronales en el sistema controlador del sueño. El sistema se considera ahora en estado dormido y las neuronas de los grupos denso y extendido del VLPO comienzan a ejecutar su única regla ($a^2/a \rightarrow a; 0$). La activación del sistema que controla el sueño provoca el bloqueo durante un paso de tiempo cada vez de las neuronas TMN, LC y DR del *sistema activador*. Tras 8 pasos de tiempo (equivalentes a 8 horas) se alcanza el instante $t=24$ y el sistema vuelve al estado despierto repitiendo el ciclo.

En el análisis de los resultados conviene repasar algunas restricciones del modelo que es necesario tener en cuenta para posteriores desarrollos:

- Se ha considerado como paso de tiempo una unidad equivalente a una hora pero realmente los procesos de descarga de las neuronas reales ocurren en unidades de tiempo mucho más pequeñas. Esta aproximación del tiempo a escala macroscópica tiene la ventaja de que permite representar cómodamente en una tabla un proceso global que requeriría de un espacio enorme si se empleara el tiempo en su verdadera escala microscópica. Tiene la desventaja, sin embargo, de que el cambio de estado despierto-dormido se produce en un intervalo de tiempo mucho más grande del que se produce en la realidad. La utilización de pasos de tiempo pequeños permitiría adecuar con mayor exactitud esta transición al proceso biológico real.
- En relación con el ciclo circadiano descrito por el modelo, aunque es cierto que recoge un periodo de 24 pasos de tiempo (24 horas) similar al de los seres humanos, realiza una simplificación arbitraria al dividir ese periodo en dos fases: 16 pasos para el estado despierto y 8 pasos para el estado dormido. Esta división corresponde a los ciclos sueño-despierto habituales en los seres humanos pero evidentemente está lejos de considerar el funcionamiento exacto de este proceso biológico. El esquema propuesto permitiría fácilmente establecer otra división de las fases sin más que considerar diferente cantidad de spikes en los grupos neuronales apropiados. Sin embargo, no se podría recoger con el modelo una situación normal para los seres vivos como es el hecho de que no todos los días tenemos que comenzar a dormir a la misma hora ni permanecer durmiendo durante un número determinado de horas. Otra restricción del sistema es que el número de ciclos despierto-dormido dependerá del valor de **m**, cuyo dominio de valores apropiado para simular ciclos completos debería corresponder al de los números positivos múltiplos de 16.

Tabla 1: Resultados del Spiking Neural P System con reglas inhibitorias simulando el interruptor del sueño.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26		
-	a	a ²	a ³	a ⁴	a ⁵	a ⁶	a ⁷	a ⁸	a ⁹	a ¹⁰	a ¹¹	a ¹²	a ¹³	a ¹⁴	a ¹⁵	R _{AI}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a	...	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a ⁸ !	a ⁷ !	a ⁶ !	a ⁵ !	a ⁴ !	a ³ !	a ² !	a!	-	-	...	
a ^m	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	...
R _{DI}	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	...
a	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	...
a	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	...
a	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	...
a ¹⁶ !	a ¹⁵ !	a ¹⁴ !	a ¹³ !	a ¹² !	a ¹¹ !	a ¹⁰ !	a ⁹ !	a ⁸ !	a ⁷ !	a ⁶ !	a ⁵ !	a ⁴ !	a ³ !	a ² !	a!	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a ¹⁶ !	a ¹⁵ !	...
R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	R _{HI}	
a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	
R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	R _{TI}	
a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²
R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}	R _{LI}
a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²	a ²
R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}	R _{RI}

Notación: **n** representa grupos neuronales, **t** pasos de tiempo, **Acu** se refiere al sistema acumulador, **Reg** es el sistema regulador, **Dmh** el núcleo dorsomedial del hipotálamo, **Vlpo** es el grupo denso del área preóptica ventrolateral, **eVip1/eVlP2** es el grupo extendido del área preóptica ventrolateral, **Lha** representa el grupo de neuronas del hipotálamo lateral, **Tmn** el de las neuronas tuberomamilares, **Lc** el grupo de neuronas que contiene *noradrenalina* y **Dr** el grupo de las neuronas que contienen *serotonina*

6 Conclusiones

En este trabajo se ha tratado de modelar un proceso neurofisiológico aparentemente sencillo como es el mecanismo que controla el ciclo despierto-dormido en los animales y en los humanos. Como modelo se ha empleado una construcción teórica que abstrae términos naturales para formar una estructura matemática conocida como Spiking Neural P systems. La abstracción realizada por este modelo considera un solo objeto dentro de la neurona: el spike o potencial de acción. Aunque es una simplificación considerable abstraer la compleja estructura interna de una neurona en un solo objeto, tiene la ventaja de que se centra en la visión de la neurona como mecanismo emisor y receptor de señales, en este caso de potenciales de acción. En el modelo, una neurona descargaría potenciales de acción cuando en su interior se han producido también una serie de potenciales. Hay un valor límite en cuanto a potenciales de acción en el interior para que la neurona descargue a su vez. El modelo también simplifica la estructura de las sinapsis en el sentido de que no considera los distintos tipos de neurotransmisores, exceptuando el hecho de que las conexiones inhibitorias equivaldrían al efecto de los neurotransmisores GABA, sino que simplemente enlaza unas neuronas con otras representando el paso de potenciales a través de ese enlace. Otra simplificación en el modelo se encuentra en que considera neuronas aisladas, más que grupos de neuronas.

Partiendo de las ideas originales sobre los Spiking Neural P systems se ha propuesto alguna modificación del sistema estándar para poder trabajar tanto con sinapsis excitatorias como con inhibitorias. Esta modificación se justifica por el hecho de tener que modelar las inhibiciones que se producen en el mecanismo real que regula el control del sueño.

A pesar de los inconvenientes, un modelo tan sencillo tiene la ventaja de que aporta un dinamismo y una comprensión del fenómeno de una forma clara. Además, permite definir formalmente un fenómeno neurofisiológico. La ventaja de una definición formal frente a la definición en lenguaje natural de un fenómeno es que permite mostrarlo sin ambigüedades y abre paso a su posible implementación por medios computacionales. En este aspecto hay que aclarar que los Spiking Neural P systems, e incluso los sistemas de membranas de estilo neural en general, se encuentran aún en fases tempranas de su desarrollo teórico y tienen pocas implementaciones reales en un computador.

La elección de un modelo como los Spiking Neural P System se justifica porque presentan una serie de ventajas frente a otros modelos computacionales a la hora de modelar sistemas biológicos. Entre estas características se encuentran [12]:

- Son sistemas discretos, es decir, consideran multiplicidades finitas de objetos en lugar de concentraciones. Esta aproximación funciona mejor para modelar procesos estocásticos.
- Tienen paralelismo intrínseco a nivel de aplicación de las reglas y de los objetos que se consumen, en lugar de la forma secuencial de trabajar que proponen otras aproximaciones a los sistemas biológicos. Este paralelismo sitúa a estos sistemas más próximos a la realidad biológica.
- Son muy flexibles ya que permiten descripciones tanto globales como locales de los sistemas biológicos. Además, permiten añadir nuevos conceptos biológicos con relativa facilidad. Este hecho se muestra de forma palpable en el trabajo con la definición de las conexiones inhibitorias.
- Son fácilmente comprensibles incluso para no expertos en computación, lo que facilita que puedan utilizarse como herramienta de interacción entre investigadores de diferentes disciplinas.

A la vista de los resultados obtenidos en este trabajo se constata una vez más que incluso los procesos biológicos aparentemente más sencillos son de una complejidad enorme cuando se quieren abordar desde una perspectiva computacional que trate de aplicar el mayor rigor posible del dominio original. Este trabajo pretende formar parte de las aproximaciones iniciales sobre las posibilidades de los SN P systems como método de modelado de sistemas biológicos. Por su propia definición estos sistemas manejan conceptos propios de la neurofisiología real que tratan de imitar, lo que les ofrece cierta ventaja. Sin embargo, debe hacerse aún mucho trabajo para comprobar si estas ventajas iniciales y las modificaciones que sin duda surgirán a partir de ellas les proporcionan un status competitivo respecto a otras alternativas de modelado, en especial, respecto a las redes de neuronas artificiales.

Agradecimientos

El autor agradece al doctor Jesús Pastor Gómez del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid las valiosas sugerencias y recomendaciones aportadas para la realización de este trabajo.

Referencias

- [1] A. Rechtschaffen, J. Siegel. *Sleep and Dreaming*. Principles of Neuroscience. Fourth Edition, Edited by E.R. Kandel, J.H. Schwartz and T.M. Jessel, McGraw-Hill, New York, 2000, 936-947
- [2] N. Carlson. *Fisiología de la Conducta*. 8ª Edición. Addison Wesley, 2006
- [3] C.B. Saper, T.C. Chou, T.E. Scammell. *The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness*. Trends in Neurosciences, 2001, vol. 24, nº 12, pp. 726-731
- [4] M. Ionescu, Gh. Păun, T. Yokomori. *Spiking Neural P Systems*. Fundamenta Informaticae, 71, 2-3, 2006, pp. 279-308
- [5] Gh. Păun. *Membrane Computing. An Introduction*. Springer-Verlag, Berlin 2002
- [6] C.B. Saper, T.E. Scammell, J. Lu. *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms*. Nature, vol. 437, 2005, pp. 1257-1263
- [7] J.H. Benington, S.K. Koldali, H.C. Heller. *Monoaminergic and cholinergic modulation of REM-sleep timing in rats*. Brain Research, 1995, 681, pp. 141-146
- [8] W. Mass, C. Bishop, eds. *Pulsed Neural Networks*. MIT Press, Cambridge 1999
- [9] W. Gerstner, W. Kistler. *Spiking Neuron Models. Single Neurons, Populations, Plasticity*. Cambridge Univ. Press, 2002
- [10] Gh. Păun. *Twenty Six Research Topics About Spiking Neural P Systems*. In M.A. Gutiérrez-Naranjo, Gh. Păun, A. Romero-Jiménez and A. Ricos-Nuñez, editors. Fifth Brainstorming Week on Membrane Computing, Fénix Editora, Sevilla, 263-280, 2007
- [11] A. Alhazov, R. Freund, M. Oswald, M. Slavkovik. *Extended Spiking Neural P Systems Generating Strings and Vectors of Non-Negative Integers*. In H.J. Hoogeboom, Gh. Păun, G. Rozenberg, editors. Workshop on Membrane Computing, WMC7, Leiden, the Netherlands 2006, LNCS 4361, 123-134, Springer 2007
- [12] I.I. Ardelean, D. Besozzi. *On Modelling Ion Fluxes Across Biological Membranes with P Systems*. Proceedings of the third brainstorming week on Membrane Computing, Sevilla, Spain, January 31st-February 4th, 35-42, 2005