

Conectividad Cerebral, Neuroplasticidad y Neurorrehabilitación Grupo de Trabajo de DCA SVN Dr. Jaume Morera

> Neurólogo 29 de Septiembre de 2017

## Índice

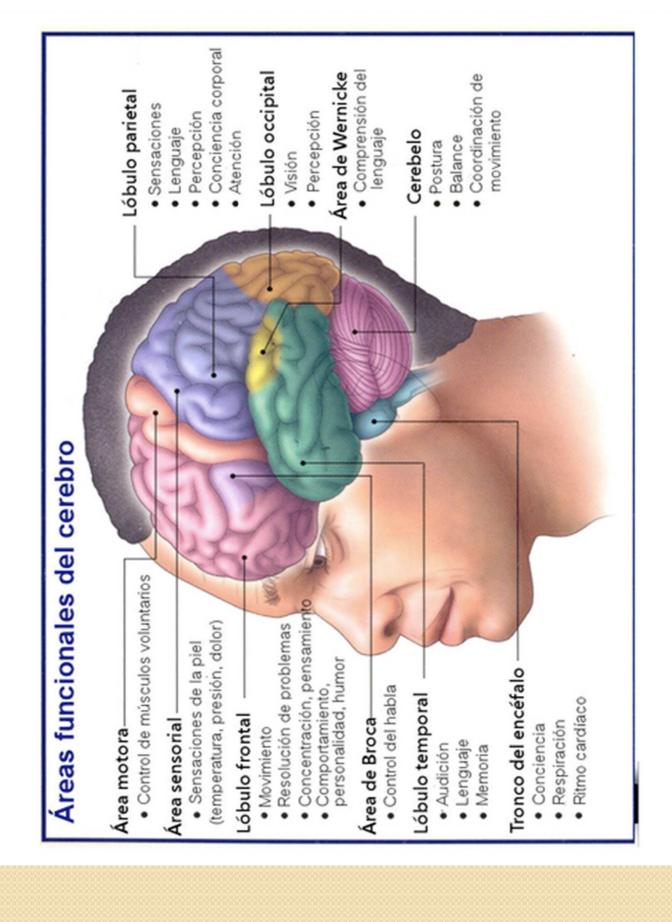
- El Cerebro Modular
  - Un Paradigma todavía emergente
- Conectividad Cerebral
  - Concepto y principios
- Neuroplasticidad
  - Conceptos básicos
- Daño cerebral y Neurorrehabilitación
  - Qué hemos aprendido

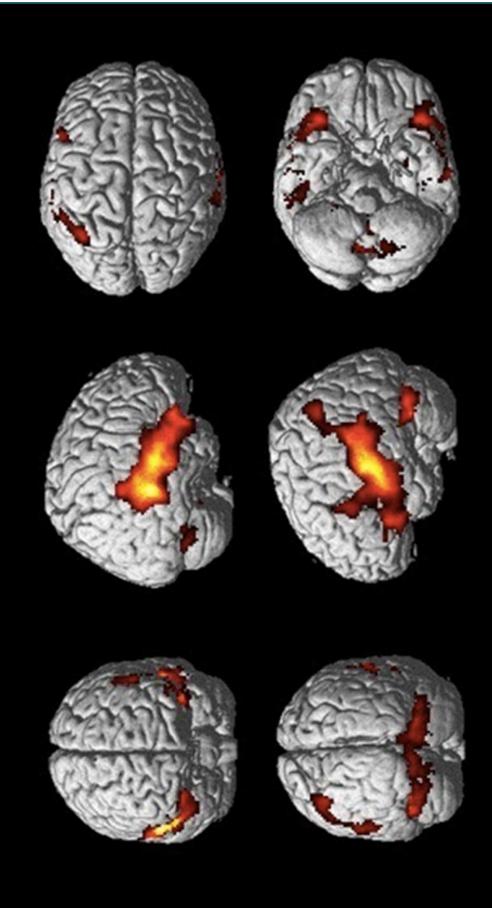
### El Modelo de Cerebro

Conceptos Clave para un Paradigma todavía emergente

#### El Modelo Localizacionista

- Anatomía del cerebro:
  - Estudio de casos paradigmáticos (siglo XVIV)
    - Franz Gall
    - Sr. Leborgne "Tan-tan". Paul Broca→ expresión verbal
    - Phineas Gage: Sdr frontal
    - Karl Wernicke -> comprensión del verbal
  - Evidencias anatómicas
  - Áreas funcionales y lóbulos
    - El cerebro se organiza en áreas
    - Cada área tiene una serie de funciones
    - Para realizar cualquiera de estas funciones un área particular del cerebro tiene que activarse
    - Si se lesiona un área determinada se alteran las funciones que esta ejecutaba





## Alexander Luria (1902-1977)

- Padre de la Neurociencia Cognitiva:
  - · La afasia traumática
  - Las funciones corticales superiores del hombre



#### A. Luria: Función Cerebral

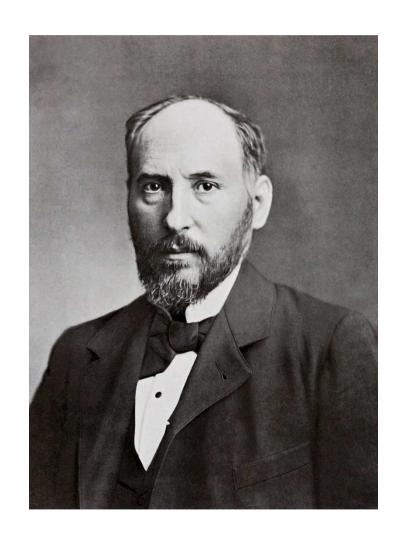
• "...Aunque esta estructura «sistémica» es característica de sistemas conductuales relativamente simples, es mucho más característica de formas más complejas de actividad mental. Naturalmente, todos los procesos mentales tales como percepción y memorización, gnosis y praxis, lenguaje y pensamiento, escritura, lectura y aritmética, no pueden ser considerados como «facultades» aisladas ni tampoco indivisibles, que se pueden suponer «función» directa de limitados grupos de células o estar «localizadas» en áreas particulares del cerebro"

#### A. Luria: Localización Cerebral

 los "sistemas funcionales complejos no pueden localizarse en zonas restringidas del córtex o en grupos celulares aislados, sino que deben estar organizados en sistemas de zonas que trabajan concertadamente, cada una de las cuales ejerce su papel dentro del sistema funcional complejo, y que pueden estar situadas en áreas completamente diferentes, y, a menudo, muy distantes en el cerebro".

## Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

- Padre de la neurociencia actual
- Premio Nobel de Medicina en 1906 "en reconocimiento de su trabajo sobre la estructura del sistema nervioso"



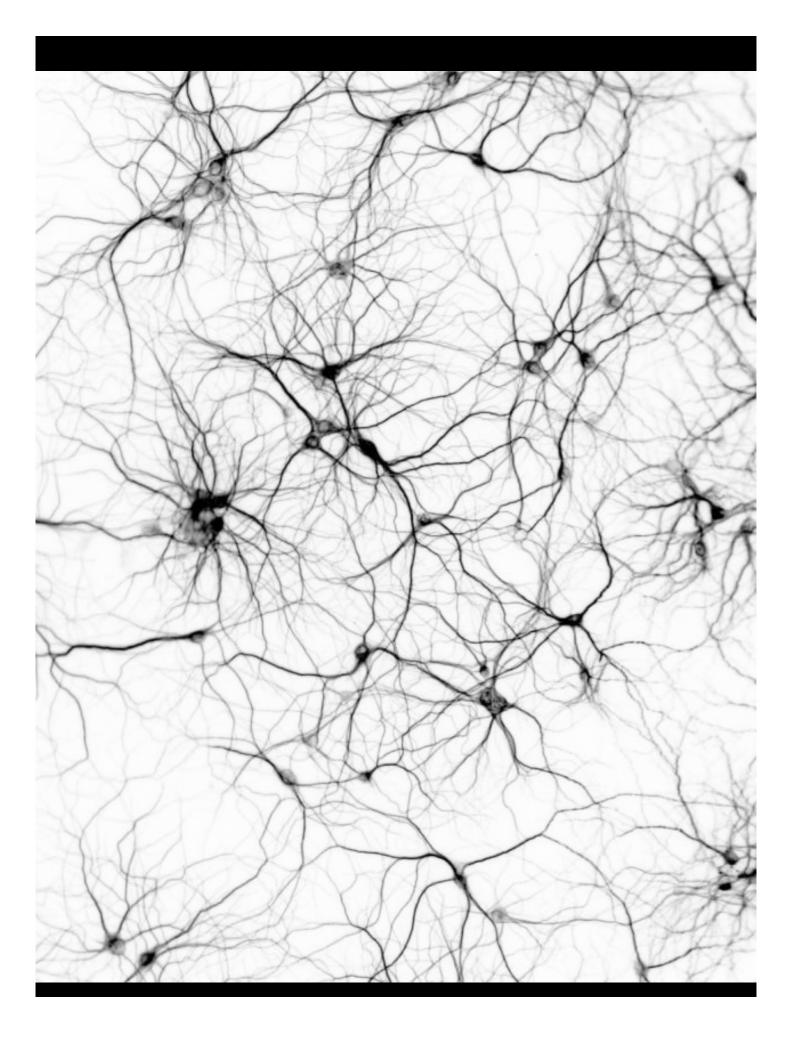
## Santiago Ramón y Cajal

- «Doctrina de la neurona»:
  - ...el tejido cerebral está compuesto por células individuales.
  - ... el cerebro está constituido por una red intrincada de conexiones (entre neuronas)
  - ... la lesión de los axones lleva a un intento de restauración de las conexiones

'Cajal estableció la Doctrina de la Neurona demostrando que las neuronas eran células discretas separadas unas de otras y unidas por conexiones, que disponían de tres partes: dendritas, cuerpo celular y axón y que la corriente circulaba desde las dendritas y cuerpo celular corriendo por el axón hasta la siguiente neurona (ley de la polarización dinámica).'

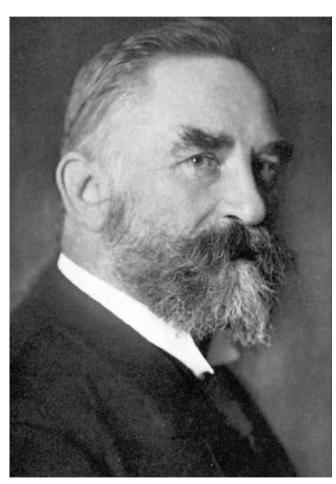


Axones en crecimiento después de un traumatismo en el cerebro de un gato



# Constantin von Monakow (1880-1930)

- Pionero en la historia de las ciencias neurológicas interdisciplinares.
- En la descripción de la conectividad en las vías motoras y sensoriales.



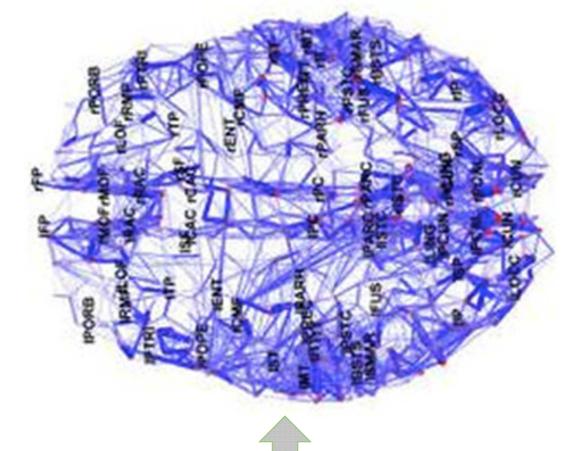
#### Constantin von Monakow

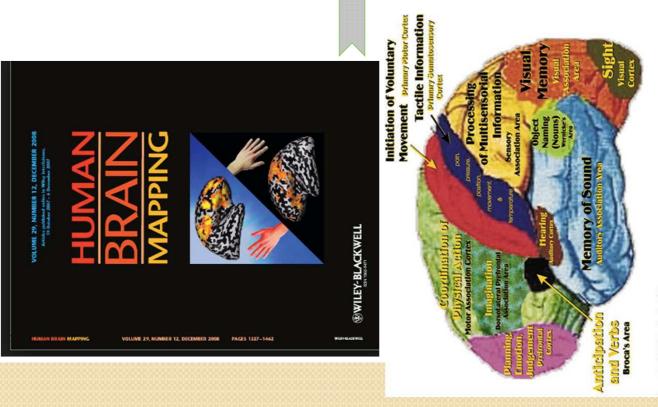
- Las alteraciones que producen las lesiones neurológicas raramente se restringen a una única estructura neural.
- Cualquier foco cerebral está interconectado con estructuras remotas, de modo que estas estructuras "dependientes" se desaferentizan tras una lesión de dicho foco (diasquisis)
- Estas estructuras dependientes, gradualmente recuperan parte de su autonomía, lo cual se refleja en una recuperación parcial de la función.
- Este fenómeno lo denominó: 'chronogenic localization', y fue utilizado para referirse a la la organización cerebral en constelaciones de redes tiempodependientes.

#### Crisis del modelo localizacionista

- A finales de los 90 y a principios del siglo XXI se retoman algunas ideas que hablaban del <u>cerebro organizado en</u> <u>circuitos</u> más que en áreas funcionalmente independientes.
- Modelo del cerebro como una Red Neuronal

El cerebro modular





Concept by: Stvia Helena Cardoso, PhD Center for Biomedical Information, University of Campinas, Brazil

Brain Map Review - Wizard of Ads Academy

#### El Modelo Cerebral de Red

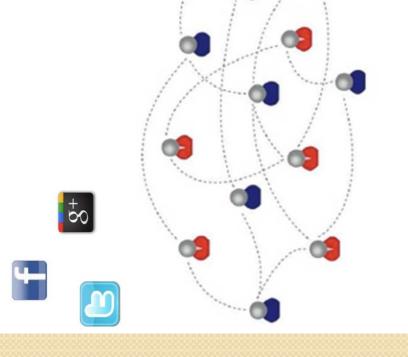
Combina information sobre conectividad anatómica y la conectividad funcional: Dos regiones conectadas anatómicamente tienen una relación funcional entre ellas pero no es necesario que exista una conexión anatómica directa, para que dos regiones mantengan una relación funcional.

- Modelo modular del cerebro
  - Redes neurales jerárquicas con complejidad ascendente
  - Redes en continua trasformación (remodelación)
  - Cerebro en adaptación continua al entorno (externo e interno)

Cerebro como una Red de Redes

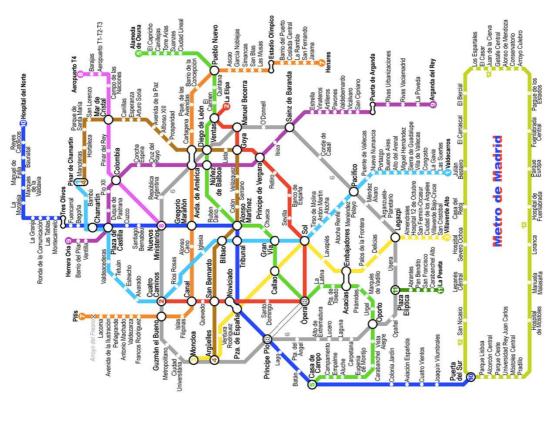
#### Teoría de Redes

- Teoría de grafos:
  - Campo de estudio de las matemáticas y computación que estudia las propiedades de los "grafos", que son estructuras compuestas por "nodos" o vértices y el conjunto de "aristas" o líneas:
  - Una red la definen sus Nodos y Aristas









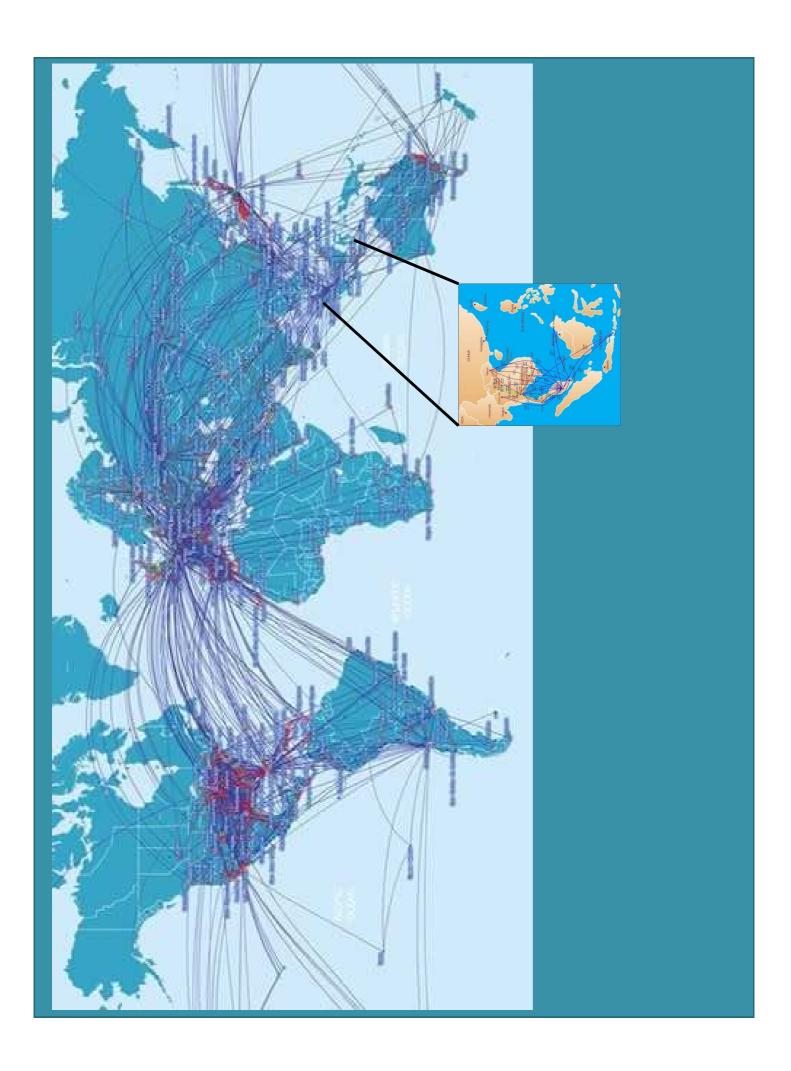
#### Redes de mundo pequeño

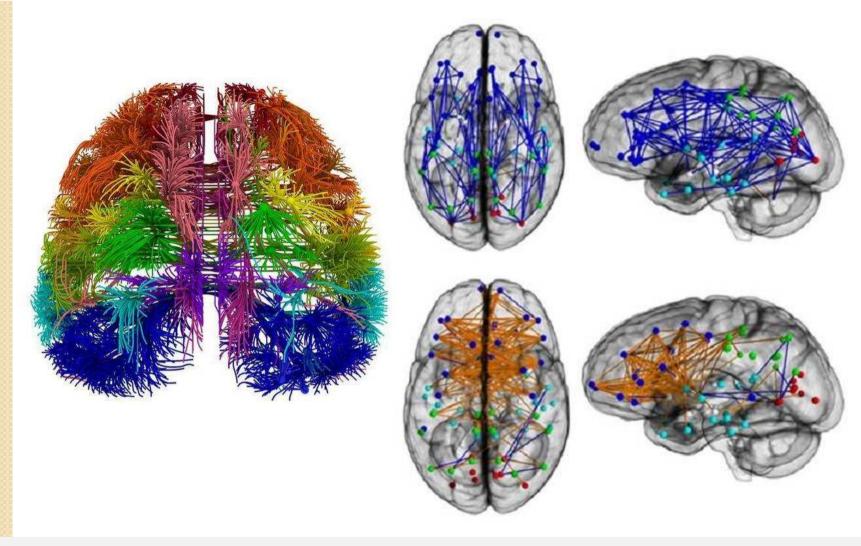
Watts y Strogatz (1998)

- La mayoría de nodos no están cercanos pero pueden conectarse a través de un número mínimo de conexiones:
  - Con un máximo de 6 grados 5 conexiones
  - Entre dos neuronas cualquiera de nuestro cerebro existe como máximo un número de 5 conexiones
- La importancia no la da la estructura sino si el flujo de información a través de ella es adecuado.

#### Redes Neuronales: HUBS

- Áreas de alta densidad de conectividad o hubs:
  - Sirven de regiones de intercambio para un flujo de información más eficiente.
  - Centros de información o puntos donde la información converge y que actúan como puentes lógicos entre muchas áreas
  - Áreas especializadas en trasmitir información





Un daño en una región de alta densidad de conectividad provocaría un daño funcional más severo que si la pérdida se produjera en una región "menos importante para la red".

Así, es probable que la pérdida bilateral de las regiones mediales temporales cause amnesia por la destrucción de un "hub" de la memoria episódica, pero no porque esa región contenga una especialización funcional concreta.

#### Conectividad Cerebral

Conceptos y Principios

"Nothing defines the function of a neuron better than it's connections"

(M. Mesulam, Fibre Pathways of the Brain, 2006)

### Concepto

- Nuestro cerebro es una red.
- Está formado por regiones distribuidas en el espacio, pero funcionalmente conectadas, que comparten de manera continua información entre ellas.
- La conectividad expresa la forma en que unas neuronas o unas regiones están conectadas entre sí.

## Campos de estudio

- ¿Cómo se conecta una neurona con otra?
- ¿Cómo sabemos si dos neuronas están conectadas entre si?
- ¿Cómo sabemos si dos regiones están conectadas entre sí?
- ¿Cómo podemos identificar una red neuronal?
- ¿Qué conexiones hay habitualmente en el cerebro? (¿Hay algún circuito universal?)

#### Conectividad Cerebral

- Los procesos cognitivos no pueden entenderse como específicos de una región
- Toda neurona está interconectada de forma dinámica y compleja con multitud de neuronas a través de una gran variedad de receptores neurotransmisores sinápticos.

## Tipos de conectividad

- Anatómica
- Funcional
- Efectiva
- Red en reposo:
  - Red del modo por defecto

#### Conectividad Anatómica

- Anatómica: define la relación anatómica (a través de axones) entre distintas regiones cerebrales. Es un concepto anatómico:
  - Muestra los haces y tractos cerebrales
  - Método de estudio:
    - Tractografía
    - Disección anatómica
    - Tinciones histológicas

#### Conectividad Funcional

- La conectividad funcional se define como la dependencia temporal entre eventos neurofisiológicos separados entre sí en el espacio.
- Identifica redes neuronales espacialmente remotas que muestran cierta interrelación.
- Dicha interrelación se determina a través de la dependencia estadística
- La conectividad funcional es altamente dependiente en el dominio temporal

#### Conectividad Efectiva

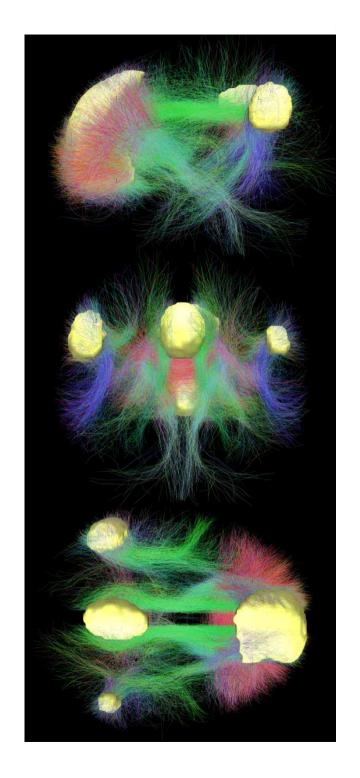
- Estudia la influencia de una población neuronal sobre otra.
- La interacción existente entre las poblaciones neuronales puede analizarse a partir de las señales eléctricas propias de cada población (de neuronas).

## Conectividad en Reposo

- Actividad intrínseca cerebral (Resting state functional connectivity, RSFC):
  - El estudio de la señal de baja frecuencia en la actividad ha revelado patrones de actividad cortical sincronizados, permitiendo describir la arquitectura funcional intrínseca del cerebro humano.
- Circuito de Activación por Defecto (CAD o default mode network, DMN)
  - serie de regiones cerebrales interconectadas, que muestran un patrón de desactivación durante la ejecución de tareas cognitivas de cualquier tipo, pero que están muy activas en estado de reposo.

# Circuitos de Activación por Defecto

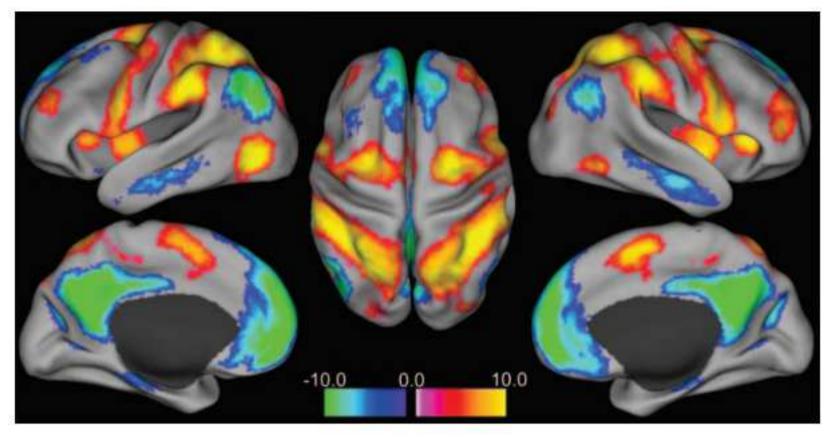
- Corteza frontal ventromedial y dorsomedial
- Cíngulo anterior
- Cíngulo posterior
- Precúneo,
- Corteza parietal lateral
- Hipocampo



## Task-Positive Network (TPN)

Circuito Asociado a Tareas (CAT)

- Está fuertemente relacionado con el CAD pero de forma inversa:
  - Cuando la señal BOLD está incrementada en un circuito, está se encuentra disminuida en el otro
  - Regiones cerebrales dorsales encargadas del procesamiento de la atención
  - Regiones ventrales y dorsales prefrontales
  - Córtex insular
  - Corteza motora suplementaria



This brain is focused on a task with high working memory load. Task Positive Network (red/yellow) active while the Default Mode Network (blue/green) is inhibited.

#### Donald Hebb (1904-1985)

- Fundador de la biopsicología
- Desarrolló la primera teoría comprensible sobre el modo en que los fenómenos psicológicos tan complejos como las percepciones, las emociones, los pensamientos y la memoria, pueden ser producidos por la actividad cerebral.
- Colocó la psicología en la mesa de la fisiología y la química del cerebro.



#### Regla de Hebb

Cuando un axón de una célula A está lo bastante cerca de una célula B como para excitarla, y participa repetida o persistentemente en su disparo, ocurre un proceso de crecimiento o cambio metabólico en una o ambas células, de modo tal que la eficacia de A, como una de las células que hacen disparar B, aumenta". Hebb 1949

- Esta ley, basada en la conectividad, inspiró parte de las teorías del conexionismo y la inteligencia artificial
  - "cuando dos neuronas disparan al mismo tiempo se conectan"
  - "cualquier par de células o sistemas de neuronas que están repetidamente activas al mismo tiempo tenderán a estar asociadas de tal manera que la actividad de una facilitará la actividad de la otra"
  - "cuando una célula ayuda a disparar repetidamente en otra, el axón de la primera célula desarrolla espinas sinápticas (o se agrandan las ya existentes) en contacto con el soma de la segunda célula.
- Estos principios permitieron sentar las bases de sistemas de comunicación de circuitos sobre los que se sustentaba, según él, la conducta humana

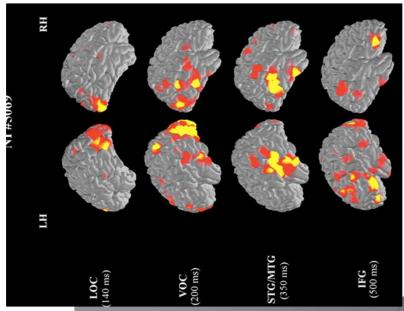
#### ¿Cómo se hablan las neuronas?

- Frecuencia de descarga
- Sincronización
- La liberación de un neurotransmisor determinado:
  - Excitador
  - Inhibidor
  - Modulador

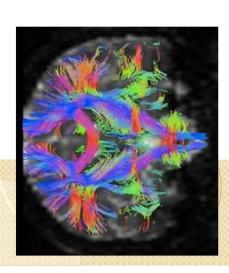
## ¿Cómo sé que dos neuronas forman parte de una misma red?

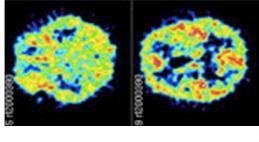
Descargan a la misma frecuencia "Hablan el mismo idioma"

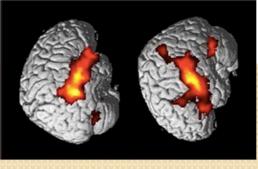
<sup>\*</sup> El caso del camarero polaco...



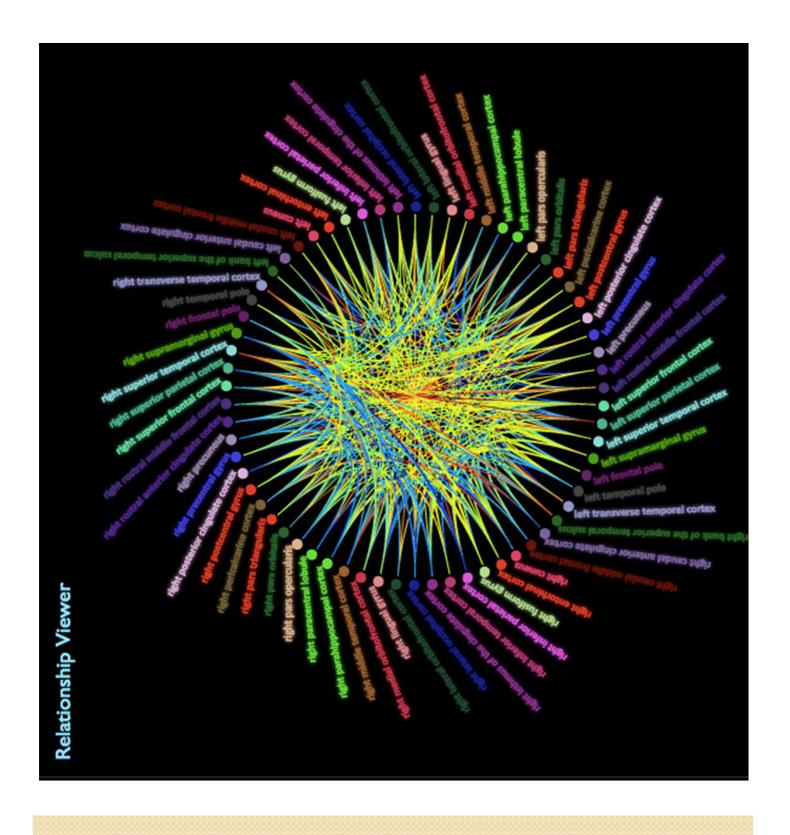


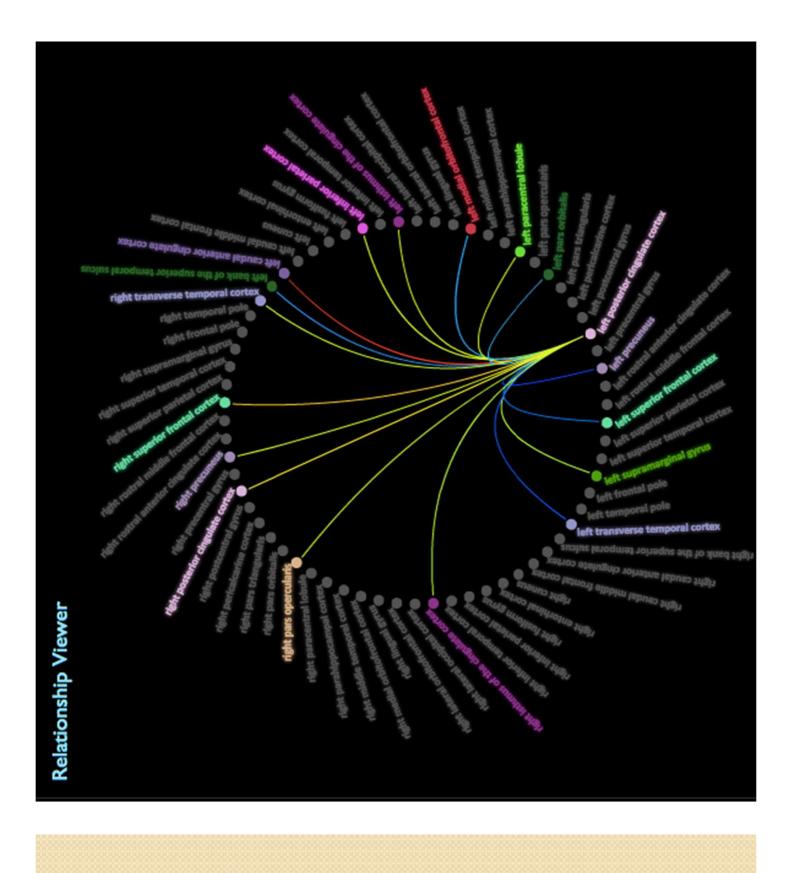


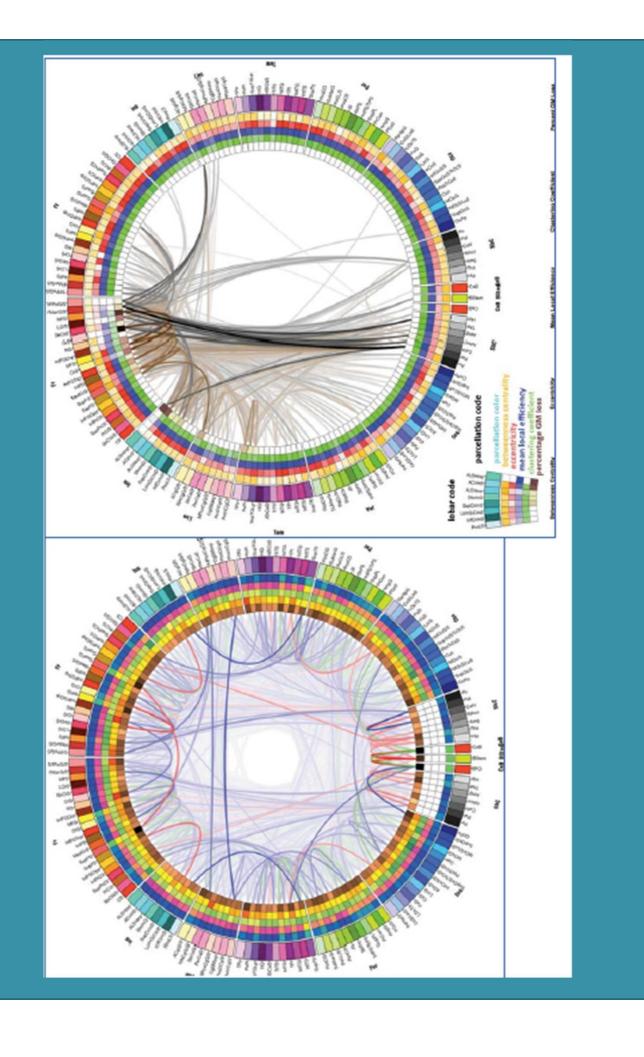








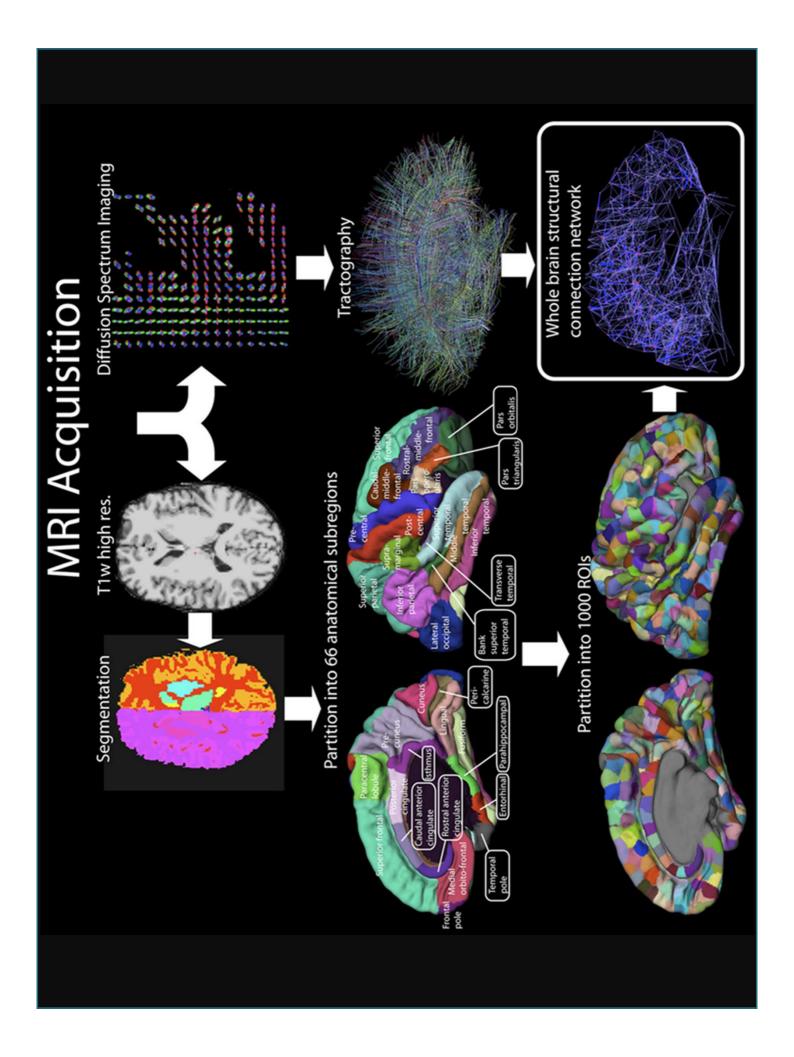




- Olaf Sporns (2005; U. Indiana):
  - The Human Connectome, a structural description of the human brain

- Patrick Hagmman (2005; Hospital de Laussane):
  - From diffusion MRI to brain connectomics





- Conjunto de conexiones neuronales de un cerebro humano
- Para comprender el funcionamiento de una red se deben conocer sus elementos y sus interconexiones (...)
  - El conectoma aumentará considerablemente nuestra comprensión de los procesos emergentes funcionales a partir de las estructuras cerebrales y proporcionará nuevas ideas sobre los mecanismos que utiliza el cerebro si las estructuras cerebrales están dañadas
- Un cerebro humano contiene al menos  $10^{10}$  neuronas unidas por  $10^{14}$  conexiones sinápticas. Para fines de comparación, el número de bases del genoma humano es de  $3\times10^9$ .
- A escala microscópica, el conectoma describe la disposición de las neuronas y de las sinapsis entre ellas en el interior de una parte del sistema nervioso.
- A escala macroscópica, su objeto es comprender la organización de las conexiones a gran escala del conjunto de las neuronas entre todas las áreas corticales y subcorticales del cerebro.

- Nuestro comportamiento, nuestra manera de ser vienen determinados por la carga genética y por el entorno
- Cada experiencia, aprendizaje o sentimiento genera en nuestro cerebro un flujo de información, una actividad eléctrica neuronal
- Esta actividad eléctrica neuronal hace que:
  - Cambien las conexiones neuronales
  - Se creen nuevas y se destruyan otras.
  - Se creen nuevos circuitos neuronales
- Nuestras experiencias cambian nuestro conectoma, y cada conectoma es único.
- Podría ser que nuestros pensamientos también cambiaran nuestro conectoma

- En el siglo XX se buscaba descubrir la secuencia completa del ADN, proyecto denominado "genoma humano",
- Actualmente se están desarrollando esfuerzos para obtener una descripción completa de las conexiones a gran escala entre distintas regiones del cerebro, proyecto denominado "conectoma humano (<a href="http://humanconnectome.org">http://humanconnectome.org</a>)
- Este proyecto se propone estudiar tanto las redes estructurales del cerebro, como las funcionales.

NIH Blueprint: The Human Connectome Project







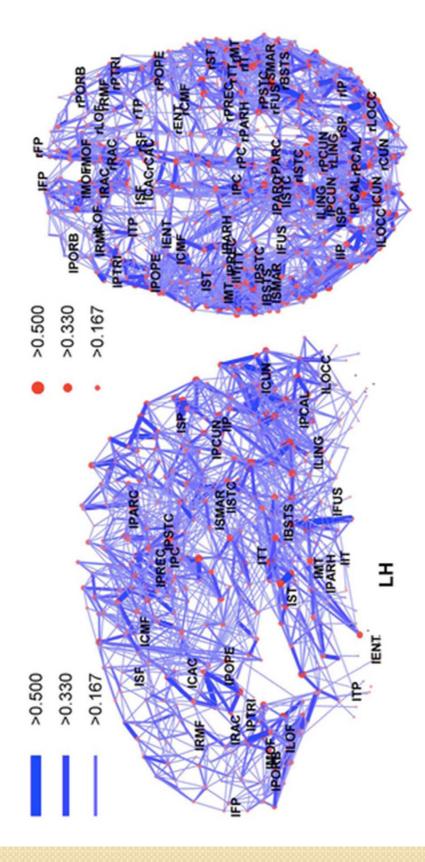


Figura 1.- Vistas dorsal y lateral de la conectividad del cerebro humano. Las etiquetas indican sub-regiones anatómicas ubicadas en sus respectivos centros de masa. Los nodos se codifican según la fuerza, y las aristas están codificadas de acuerdo al peso de conexión. (cc) Hagmann y col. (2008) Mapping the structural core of human cerebral cortex. PLoS Biology, 6, 7, e159.

# ... como funciona el







### las neuronas Redes - Como se conectan

=2PNOK-YU43w https://www.youtube.com/watch?v

de investigación conexiones neuronales de Harvard. El CONECTÓMICA, actualmente el espacio más avanzado de la neurociencia, que estudia, en Sebastian Seung es un lider detalle, campo cableado del cerebro vez imposible

Soy mi conectoma.

Sebastian Seung: Yo soy mi conectoma - TEDTalks https://www.youtube.com/watch?v=6t29qJG-6fo

SOMOS IO QUE PENSAMOS / ...QUE VAS A HACERIP Y ahora que sabes como PENSAMOS y como se desarrolla nuestra IDEN





Comprende todas las propiedades del cerebro relacionadas con las constantes modificaciones de su estructura.

Está siempre presente (desde el nacimiento), remodelando el cerebro.

El sistema nervioso se considera hoy como un "producto nunca terminado"

- La plasticidad neuronal o neuroplasticidad, es una propiedad emergente del funcionamiento de las neuronas cuando estas establecen comunicación, y que modula la percepción de los estímulos del medio, tanto los que entran como los que salen.
- Esta dinámica deja una huella al tiempo que modifica la eficacia de la transferencia de la información a nivel de los elementos más finos del sistema.
- Dichas huellas son los elementos de construcción de la cosmovisión, en donde lo anterior modifica la percepción de lo siguiente.

#### Neuroplasticidad Mecanismos

- Neurogénesis en adultos
- Plasticidad por crecimiento:
  - Mecanismos de regeneración axonal, colateralización y sinaptogénesis reactiva
- Plasticidad funcional:
  - Cambios en la eficacia de la transmisión sináptica como la potenciación a largo plazo y la activación de sinapsis silentes

Los mecanismos neuroplásticos son importantes tanto en la génesis de trastornos y enfermedades del sistema nervioso, como en su reparación tras sufrir traumatismos y daños diversos.

- Si un circuito se activa repetidamente:
  - Aumenta el número de dendritas
  - La conexión se hace más eficiente
  - Se facilita su activación
  - Las sinapsis se potencian
- Si un circuito deja de activarse:
  - Las dendritas se reducen y desaparecen
  - Se desensibiliza:
    - Su activación se necesita reclutar cada vez más neuronas
  - Sufre una atrofia progresiva

- Modificaciones funcionales de estructuras ya existentes
- Modificaciones estructurales: crecimiento y proliferación de nuevas estructuras y neuronas.
- Mecanismos:
  - Regeneración axonal
  - Colateralización
  - Sinaptogénesis
  - Neurogénesis
  - · Cambios en la eficacia de la transmisión sináptica

Base de la reorganización y recuperación de funciones perdidas y de la adaptación constante al entorno

- Regla de las 4R
  - Regeneración: aparición de nuevas neuronas
  - Reconfiguración: creación y eliminación de prolongaciones de una neurona
  - Reconexión: creación y eliminación de sinapsis
  - Reforzamiento: cambio en la fuerza de las sinapsis

#### Aprendizaje (y adaptación al entorno)

- El cerebro es un órgano especializado en aprender
- Aprender implica:
  - Organizar conexiones y circuitos entre neuronas
  - Generar nuevas sinapsis
  - Hacer más eficientes los circuitos
  - Reorganizar el mapa cerebral
  - Activar/inhibir/modular circuitos neuronales

El Aprendizaje solo se puede entender a través del paradigma de la Neuroplasticidad

#### Modular un circuito cerebral

- Vía habitual que produce la activación
- Vías indirectas:
  - Imaginación / visualización de la acción
  - Verbalización
  - · Utilizando la via somatosensorial u otras
  - Imitación
    - Autoimitación
    - Imitación del otro
  - Refleja:
    - Vía emocional
- Fármacos
- Modulación instrumentada (Magnética, eléctrica)

#### Estimulación Cerebral Transcraneal

Magnética Transcraneal



Eléctrica Transcraneal



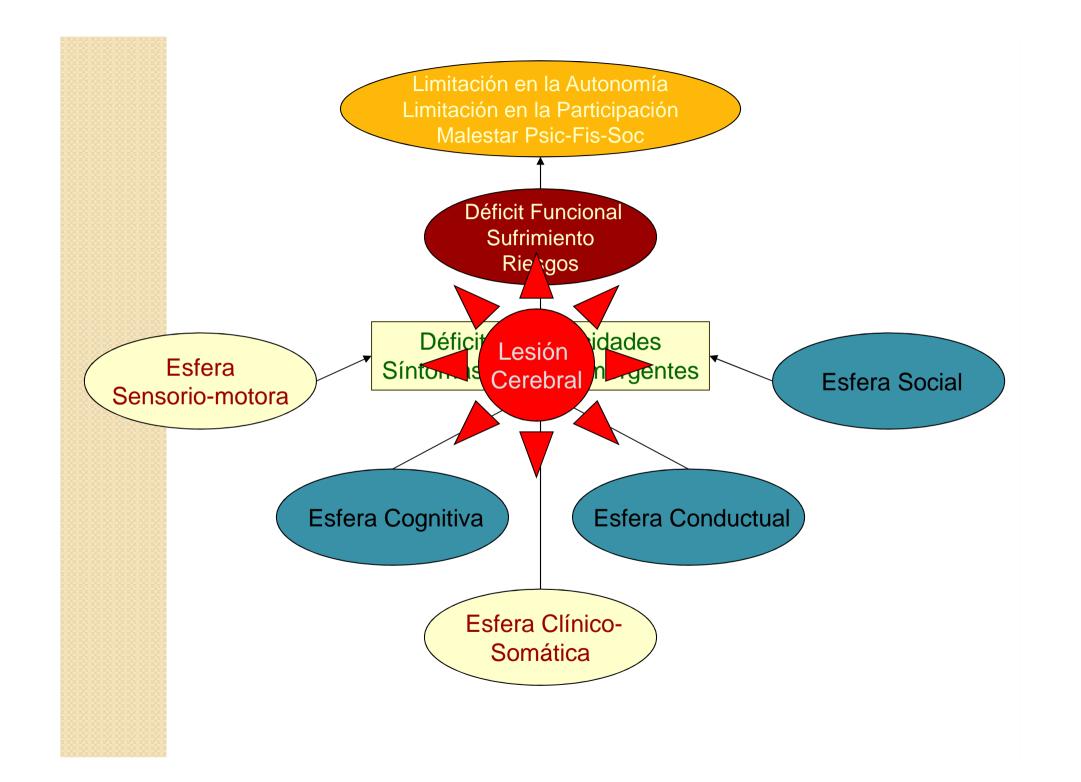
#### Neurorrehabilitación

Abordaje desde la perspectiva de las neurociencias

La Neurorrehabilitación es un proceso asistencial complejo dirigido a restituir, minimizar y/o compensar en la medida posible los déficits funcionales aparecidos en la persona afectada por una discapacidad grave, como consecuencia de una lesión del sistema nervioso central.

La Neurorrehabilitación se basa en las neurociencias, y sus principios de actuación están fundamentados en la evidencia científica de la eficacia de los tratamientos





#### Abordaje del problema

- I. Intentar que reducir el daño o al menos que no aumente:
  - Actuar rápido
  - Eliminar la causa
  - Prevenir el deterioro
- II. Intentar que no se repita:
  - Prevención secundaria
- III. Intentar recuperar la función cerebral

#### Recuperar la función cerebral

Rehabilitar el cerebro

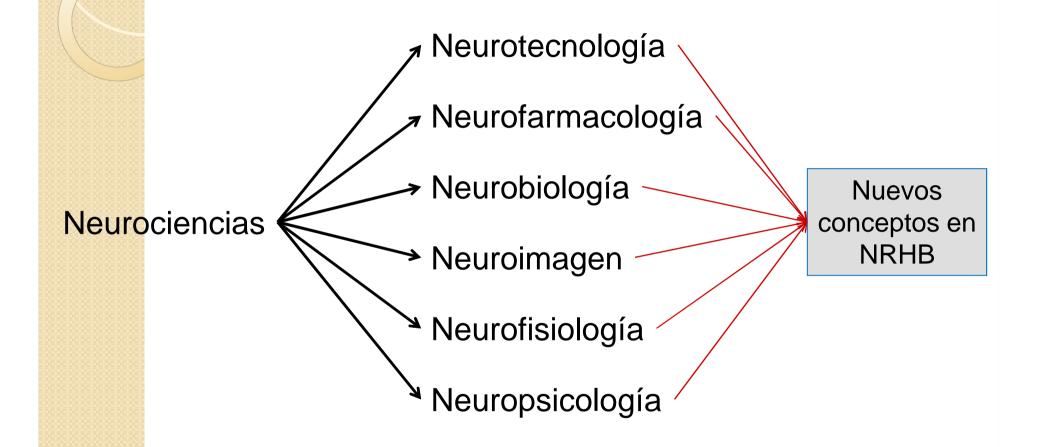
De eso se trata!

¿Cómo?

#### Comprendiendo el cerebro

- Cómo es y cómo funciona
- Cómo se desarrolla
- Cómo se lesiona
- Cómo se protege
- Cómo se recupera

#### Avances en Neurociencias



\* NRHB como una ciencia aplicada multidisciplinar

#### ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN (DCA)

**RESTITUCIÓN** 

Se estimulan y mejoran las funciones alteradas actuando directamente sobre ellas

COMPENSACIÓN

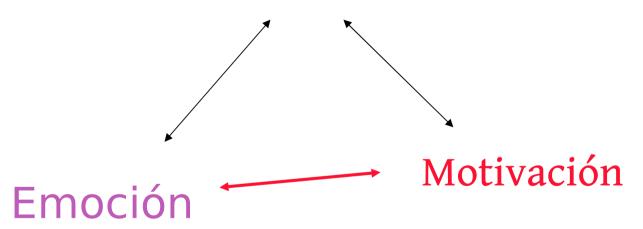
Se asume que las funciones alteradas no van a poderse recuperar y se intenta potenciar mecanismos alternativos o habilidades preservadas

SUSTITUCIÓN

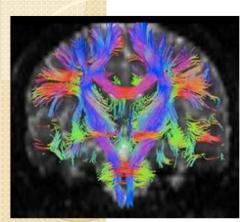
Enseñar estrategias que minimicen los problemas resultantes de los déficits, o bien uso de ayudas externas

#### Neurorrehabilitación basada en la Neuroplasticidad

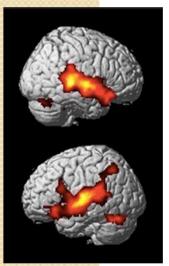
#### **Aprendizaje**

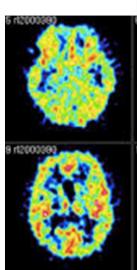


...Sobre un cerebro que debido a una lesión tiene un comportamiento alterado

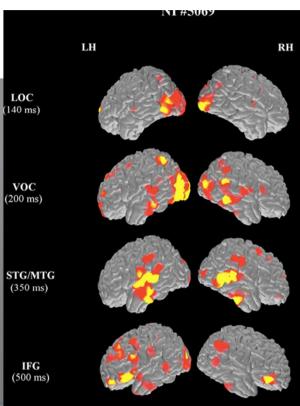


#### Monitorizar la NRHB









#### Repercusión del DCA en la Red-Cerebral

- Repercusión local:
  - Pérdida de neuronas y fibras nerviosas
- Repercusión a distancia:
  - Desactivación de unos grupos neuronales e hiperactivación de otros (Diasquisis)
- Atrofia de vías interneuronales
- Atrofia por desuso aprendido:
  - Atrofia de una vía por compensación de otra alternativa.

#### Neuroplasticidad en el DCA

- El concepto de la neuroplasticidad ...
  - Permite comprender el "nuevo comportamiento"
  - Abre la posibilidad de desarrollo de cambios en la estructura del SNC que permitan la recuperación.
  - Define cuáles son los mecanismos para esa recuperación y permite diseñar tratamientos restauradores más eficaces y eficientes.
  - Señala métodos para estudiar el efecto de las intervenciones.

#### Técnicas de NRHB

- Entrenamiento motor bilateral
- Terapias de restricción (múltiples campos)
- Terapia de estimulación propioceptiva
- Terapia en espejo
- Terapia grupal (neuronas en espejo)
- Terapia con orientación a la tarea
- Terapia ecológica
- Terapia multimodal (Tareas Duales)

#### Técnicas de NRHB

- Terapia a través de procesos cognitivos:
  - Visualización de la acción
  - Estrategias semánticas
- Terapia a través de mecanismos emocionales y de imitación
- Terapia con plataforma virtual
- Terapia con robots
- Terapia por estimulación/modulación transcraneal: tDCS, EMT

## Neurorrehabilitación basada en la Neuroplasticidad

#### **Aprendizaje**

Terapia cognitiva y de la conducta

Emoción

Motivacion

Requisitos básicos para la NRHB: Atención / Memoria de Trabajo / Estado de ánimo

## Terapia Conductual

- Técnicas de condicionamiento (aprendizaje asociativo):
  - Refuerzo positivo
  - Refuerzo negativo
  - Terapia de extinción
- Terapia de bloqueo de conductas inapropiadas
- Biofeedback / Neurofeedback

### Terapia a través del entorno

- Papel del entorno familiar cotidiano
  - Enseñar lo que NO HAY QUE HACER
  - Entrenar en aspectos básicos de la NRHB
- Entorno enriquecido
- Redes de apoyo social
  - Aprovechar los recursos de socialización
  - Estimulación y motivación
  - Desestigmatizar: NORMALIZAR A LA PERSONA

### Aprendizaje sin error

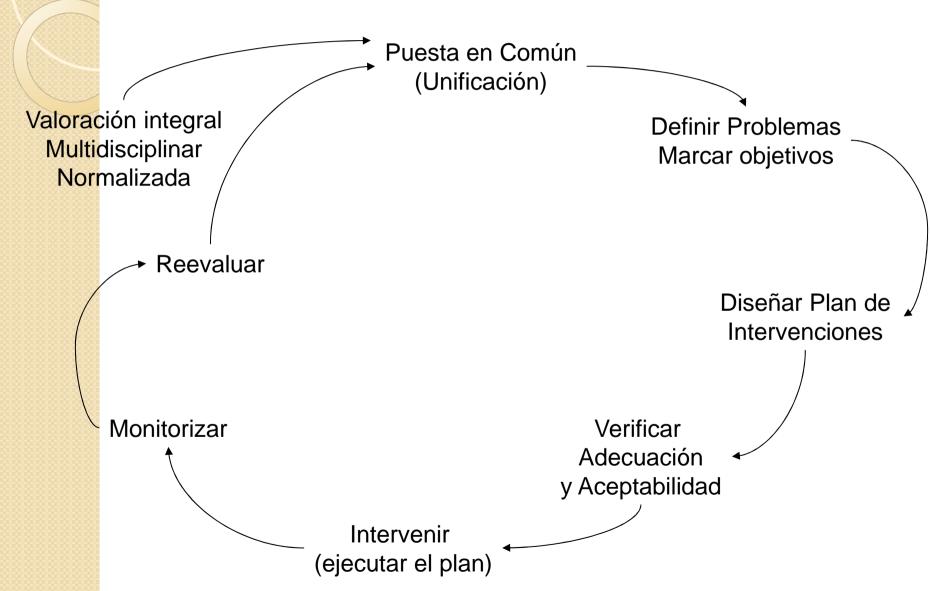
- Orientar el esfuerzo del paciente hacia la realización de tareas en el sentido correcto:
  - Recompensar el logro sin errores
  - Corregir y penalizar la realización de la tarea con error (aunque finalmente se consiga la meta)
  - Repetir desde el principio
  - Facilita la incorporación de engramas cognitivos y motores (memoria implícita) adecuados.

## Algunos enemigos...

- Desánimo, tristeza,... del paciente
- Pesimismo, desaliento... del profesional
- La impaciencia
- No comprender qué es lo que queremos con una tarea
- La compensación temprana (auto y hétero)
- La facilitación de patrones inadecuados

•

### Individualizar



### ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

REORGANIZACIÓN

**Aprender** mediante la reorganización de circuitos neuronales que logren restablecer la función: requiere técnicas adecuadas y tiempo

COMPENSACIÓN

Se asume que las funciones alteradas no van a poderse recuperar: Aprender a utilizar mecanismos alternativos o habilidades preservadas (reorganización y potenciación de redes neuronales)

SUSTITUCIÓN

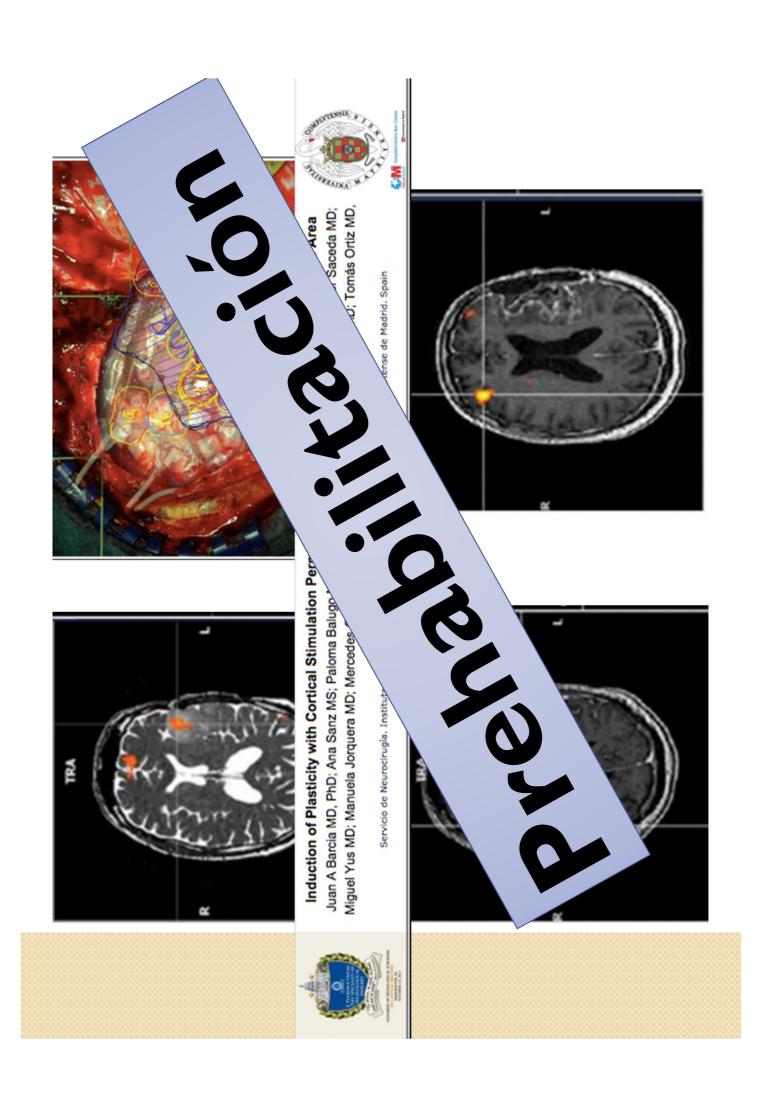
Enseñar estrategias que minimicen los problemas resultantes de los déficits, o bien uso de ayudas externas

# Futuro



#### En unos 20 años...

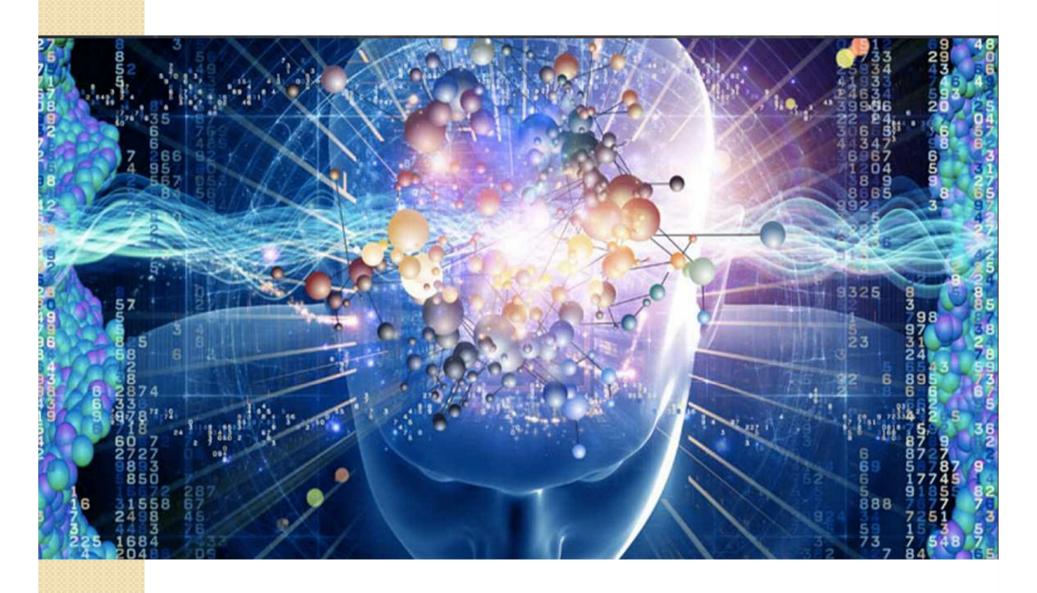
- La NRHB será un proceso rutinario que se ofrecerá a todos los pacientes con DCA
- Habrá suficientes equipos Multidisciplinares dedicados a esta disciplina
- Se incluirá la tecnología necesaria para la evaluación de la función cerebral y la evolución de la reorganización cerebral
- Se incorporará la neurotecnología para mejorar en todas las fase de la NRHB.
- La terapia celular será una realidad que ayudará a la recuperación de neuronas y reestablecimiento de circuitos neuronales afectados



### No olvidar...



... para el resto de la vida



Gracias

- Rafael Lorente de Nó (años 40): neurotransmisión sináptica, creando el concepto de circuitos cerrados y reverberantes cuyos principios fundamentales eran:
  - Una estimulación frecuentemente repetida da lugar al lento desarrollo de una agrupación celular y a su vez produce facilitación de la activación de esta red.
  - La base de la facilitación sería la creación de una zona de aumento de contacto, produciendo el crecimiento de bulbos sinápticos
  - La activación sería selectiva y transitoria, basado en una "transmisión opcional" mediante la cual, un conjunto de conexiones entre neuronas dentro de un sistema, conduciría a una excitación dependiendo de la "sincronización temporal" con otros sistemas.