

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Área de concentração - Física

Sincronização de Disparos Neurais no Córtex

EWANDSON LUIZ LAMEU

PONTA GROSSA
2016

EWANDSON LUIZ LAMEU

Sincronização de Disparos Neurais no Córtex

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Baptista

Co-orientador: Prof. Dr. Murilo da Silva Baptista.

PONTA GROSSA
2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

L228 Lameu, Ewandson Luiz
Sincronização de disparos neuronais no
córtex/ Ewandson Luiz Lameu. Ponta Grossa,
2016.
84f.

Tese (Doutorado em Ciências - Área de
Concentração: Física), Universidade
Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos
Batista.

Coorientador: Prof. Dr. Murilo da Silva
Baptista.

1.Sincronização. 2.Redes neuronais.
3.Mapas de Rulkov. 4.Supressão da
sincronização. I.Batista, Antonio Marcos.
II. Baptista, Murilo da Silva. III.
Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Doutorado em Ciências. IV. T.

CDD: 539

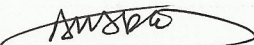
TERMO DE APROVAÇÃO

EWANDSON LUIZ LAMEU

“Sincronização de Disparos Neurais no Córtex”

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências - Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

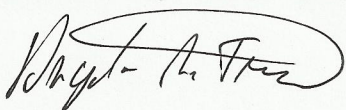
Orientador:


Prof. Dr. Antonio Marcos Batista
Departamento de Matemática – UEPG/PR


Prof. Dr. José Danilo Szezech Junior
Departamento de Matemática – UEPG/PR


Prof. Dr. Silvio Luiz Thomaz de Souza
Universidade Federal de São João Del-Rei – UFSJ/MG


Prof. Dr. Gelson Biscaia de Souza
Departamento de Física – UEPG/PR


Prof. Dr. Angelo Marcelo Tusset
Departamento de Eletrônica – UTFPR

Ponta Grossa, 25 de outubro de 2016

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pela honra de poder conhecer um pouco mais sobre sua criação. À minha esposa Danielle, minha filha Milena e meus pais, Olga e Anazildo, por todo apoio e carinho neste período. Aos meus orientadores e amigos Antonio Marcos Batista (UEPG) e Murilo da Silva Baptista (Universidade de Aberdeen, Escócia) pela oportunidade, paciência e dedicação. Aos professores Ricardo Luiz Viana (UFPR) e José Danilo (UEPG) pelas discussões e sugestões. Aos colegas Kelly, Fernando e Rafael pela ajuda no desenvolvimento do trabalho. Aos amigos Marli, Moisés, Michele, Vagner, Robson, Ricardo, Paulo, Alisson, Matheus e Diogo por todos os bons momentos que passamos nestes últimos anos. Aos familiares Wanessa, Éto, Lívia, Neori, Alceli, Felipe, Bruna e Pedro por todo o apoio nessa caminhada.

A CAPES, CNPq (processo BEX-5527/13-9) e Fundação Araucária pela bolsa de estudos e todo o suporte financeiro utilizado durante o curso. À Universidade de Aberdeen, Escócia, pelo período de doutorado sanduiche na instituição.

“Porquanto o que de Deus se pode
conhecer neles se manifesta, porque
Deus lho manifestou. Porque as suas
coisas invisíveis, desde a criação do
mundo, tanto o seu eterno poder, como a
sua divindade, se entendem, e claramente
se vêem pelas coisas que estão criadas...”

Romanos 1:19-20

Resumo

Nesta tese apresentamos um modelo teórico de uma rede neuronal baseado na estrutura anatômica real das conexões entre áreas do córtex cerebral do gato. Esta rede anatômica contém 65 áreas corticais que estão organizadas em quatro regiões denominadas visual, auditiva, somatosensorial-motora e frontolímbica. Analisamos para quais probabilidades de conexões a rede modelada se aproxima com maior fidelidade da rede real anatômica. Para descrever a dinâmica neuronal consideramos um sistema bidimensional conhecido como mapa de Rulkov, sendo este um modelo fenomenológico que simula as variações do potencial de membrana neuronal. Para o acoplamento entre os neurônios consideramos sinapses elétricas e químicas. Então, estudamos o fenômeno da sincronização dos disparos neuronais devido a sua relação com algumas desordens neurológicas, como Parkinson e epilepsia. Além de buscar compreender a causa destas desordens, o estudo de técnicas eficazes para evitar tais comportamentos torna-se imprescindível. Com isso em mente, propomos três métodos de aplicações de perturbações externas sobre o sistema com a finalidade de suprimir a sincronização. A primeira destas perturbações simula um estímulo por luz que é capaz de induzir um neurônio a ter um pico de potencial, a segunda perturbação utilizada foi a introdução de uma corrente elétrica periódica sobre a rede e a terceira baseou-se na reinjeção de uma sinal elétrico coletado do próprio sistema. Mostramos os intervalos de acoplamento onde as perturbações são capazes de suprimir a sincronia e avaliamos qual delas apresenta maior eficiência.

Palavras-chave: Sincronização, redes neuronais, mapas de Rulkov, supressão da sincronização.

Abstract

In this thesis we present a theoretical model of a neural network based on real anatomical structure of connections between cat's cerebral cortex areas. This anatomical network contains 65 cortical areas organized into four regions called visual, auditory, somatosensory-motor and frontolimbic. We analyze for which probabilities of connections the proposed network approaches with greater fidelity the real anatomical network. To describe the neuron dynamics we use a system known as Rulkov bidimensional map, which is a phenomenological model that simulates the changes in the neuronal membrane potential. For the coupling between neurons we consider electrical and chemical synapses. Then, we study the phenomenon of synchronization of neuronal firing due to its relationship with some neurological disorders such as Parkinson's disease and epilepsy. In addition to seeking the cause of these disorders, the study of effective techniques to prevent such behavior becomes indispensable. In light of this, we propose three methods of applying external perturbations over the system with the aim of suppress synchronization. The first of these disorders simulates a stimulus by light that is capable of inducing a neuron to have a spike, the second perturbation used was the introduction of a periodic electrical current on the network, and the third was based on reinjection of an electric signal collected from the system itself. We show the coupling intervals where disturbances are able to suppress the synchrony and evaluate which of them has higher efficiency.

Keywords: synchronization, neural networks, Rulkov maps, suppression of synchronization.

Lista de Símbolos

V_H		potencial de membrana do neurônio de Hodgkin-Huxley.
V_K		potencial de membrana dos canais de potássio.
V_{Na}		potencial de membrana dos canais de sódio.
V_l		potencial de membrana dos canais dos demais íons.
C_m		capacitância da membrana neuronal.
G_k, G_{Na}, G_l		capacitância dos canais iônicos.
m, n', h		variáveis de ativação e inativação dos canais iônicos.
$\alpha_{m,h,n'}, \beta_{m,h,n'}$		funções introduzidas por Hodgkin-Huxley.
N		número de áreas corticais.
L		número de arestas.
N_S		número de neurônios em cada sub-rede.
C_{intra}		probabilidade de conexões internas não locais.
C_{inter}		probabilidade de conexões entre sub-redes.
i, d		indicador de um neurônio.
N_c		número de comunidades.
n		tempo discreto.
x_n		variável rápida do mapa de Rulkov.
y_n		variável lenta do mapa de Rulkov.
α		parâmetro de controle do mapa de Rulkov.

σ		parâmetro de controle do mapa de Rulkov.
ρ		parâmetro de controle do mapa de Rulkov.
k		instante de tempo.
n_k		instante de tempo onde um disparo ocorre.
ϕ_n		fase dos disparos caóticos.
π		número $\pi = 3,141592 \dots$
$f(x)$		função arbitrária.
x^*		ponto fixo.
δ_n		distância no instante n .
γ_y		constante.
y_{sn}		ponto de bifurcação sela-nó.
y_{cr}		ponto de crise do atrator caótico.
p, f		indicador de área cortical.
P		número de áreas corticais.
g_e		intensidade do acoplamento elétrico.
g_c		intensidade do acoplamento químico.
A		matriz adjacência.
$H(x)$		função degrau.
θ		limiar pré-sináptico.
V_S		potencial reverso.
Λ_n		perturbação externa.
Z_n		parâmetro de ordem de Kuramoto.
R_n		amplitude do parâmetro de ordem de Kuramoto.

Φ_n	 ângulo do vetor de fase unitário.
I_l	 região cognitiva.
N_l	 número de neurônios em cada região cognitiva.
$\bar{R}$	 média temporal da intensidade do parâmetro de ordem de Kuramoto.
T	 intervalo de tempo.
M_n	 campo médio da dinâmica neuronal.
C_n	 campo médio das influências externas.
N_{out}	 número de arestas de uma área cognitiva em direção à outra.
$\mathfrak{S}_n$	 somatório dos sinais recebidos de uma região cognitiva.
ν	 frequência.
I	 intensidade da corrente elétrica.
w	 frequência da corrente elétrica.
τ	 instante de tempo.
Var	 variância.
S	 coeficiente de supressão.
N_p	 porcentagem de neurônios perturbados.

Lista de Siglas

<i>V</i>		região visual.
<i>A</i>		região auditiva.
<i>SM</i>		região somatosensorial-motora.
<i>F</i>		região frontolímbica.
<i>ChR2</i>		proteína <i>Channelrhopsin</i> – 2.
<i>Halo</i>		proteína <i>Halorhodopsin</i> .

Lista de Figuras

2.1	Corpo celular de um neurônio.	p. 21
2.2	Os canais iônicos presentes na membrana plasmática neuronal e a passagem de íons entre o meio intra e extracelular. Em (a) temos uma concentração maior de cátions K^+ no interior da célula neuronal, em (b) o gradiente químico atua fazendo os cátions K^+ saírem do meio intracelular através de seus respectivos canais iônicos e em (c) forma-se uma fina camada de cátions K^+ na saída do canal iônico que cria um gradiente elétrico positivo que freia a saída de cátions K^+	p. 23
2.3	Potencial de ação de um neurônio. a) potencial de membrana em função do tempo , b) pontencial de repouso, processo de despolarização, c) entrada de cátions Na^+ , d) saída de cátions K^+ e e) período refratário.	p. 24
2.4	Diferenças entre as sinapses (a) elétrica e (b) química. A parte em verde representa a extremidade do axônio de um neurônio pré-sináptico e a região em amarelo representa o dendrito do neurônio pós-sináptico.	p. 25
3.1	Ilustração esquemática do córtex cerebral humano.	p. 29
3.2	Representação matricial das densidades de conexões observadas entre diferentes áreas corticais do gato. Classificadas como escassa (vermelho), intermediária (azul) e densa (verde).	p. 31
3.3	Ilustração esquemática do modelo <i>small-world</i> . (a) Modelo de Watts-Strogatz. (b) Modelo de Newman-Watts, as linhas vermelhas representam as novas ligações. . . .	p. 32
3.4	Mudanças na estrutura das comunidades com o incremento das conexões entre sub-redes. Para (a) $C_{inter} = 0,0015$ temos 65 comunidades, (b) $C_{inter} = 0,006$ temos 14 comunidades e para (c) $C_{inter} = 0,015$ temos 4 comunidades.	p. 34
3.5	Número de comunidades N_c em função das probabilidades C_{intra} e C_{inter}	p. 35

3.6	Número de comunidades N_c em função da probabilidade C_{inter} e do tamanho N_S das áreas corticais, fixando $C_{intra} = 0,05$	p. 36
3.7	Localização dos neurônios em relação às 4 comunidades detectadas. Para (a) $C_{intra} = 0,05, C_{inter} = 0,015$, (b) $C_{intra} = 0,05, C_{inter} = 0,5$, (c) $C_{intra} = 0,5, C_{inter} = 0,15$, (d) $C_{intra} = 0,5, C_{inter} = 0,5$, (e) $C_{intra} = 1,0, C_{inter} = 1,0$. As linhas vermelhas separam as 4 regiões cognitivas.	p. 37
3.8	Comparação entre número de neurônios detectados (vermelho) e o número real de neurônios em cada região cognitiva (azul). Para (a) $C_{intra} = 0,05, C_{inter} = 0,015$, (b) $C_{intra} = 0,05, C_{inter} = 0,5$, (c) $C_{intra} = 0,5, C_{inter} = 0,15$, (d) $C_{intra} = 0,5, C_{inter} = 0,5$, (e) $C_{intra} = 1,0, C_{inter} = 1,0$	p. 38
4.1	Evolução temporal da (a) variável rápida e (b) lenta do mapa de Rulkov.	p. 40
4.2	Simulação dos disparos neuronais do mapa de Rulkov para diferentes valores do parâmetro (a) $\alpha = 4,9$, (b) $\alpha = 4,5$, (c) $\alpha = 4,3$ e (d) $\alpha = 4,1$	p. 41
4.3	Mapa de retorno com três pontos fixos para o Mapa de Rulkov com $\alpha = 4,15$ e $\gamma = -2,9$. A linha vermelha representa qual o valor obtido após uma única iteração do mapa de Rulkov $f(x_n)$	p. 45
4.4	Mapa de retorno com um ponto fixo para o Mapa de Rulkov com $\alpha = 4,15$ e $\gamma = -2,765$. A linha vermelha representa qual o valor obtido após uma única iteração do mapa de Rulkov $f(x_n)$	p. 46
4.5	Mapa de retorno com um ponto fixo para o Mapa de Rulkov com $\alpha = 4,15$ e $\gamma = -2,7$. A linha vermelha representa qual o valor obtido após uma única iteração do mapa de Rulkov $f(x_n)$	p. 47
4.6	Diagrama de bifurcação do mapa de Rulkov com $\alpha = 4,15$. Foram feitas 5000 iterações sendo 4900 transientes.	p. 48
4.7	Órbita da dinâmica neuronal no espaço de fase e pontos fixos para um neurônio de Rulkov com $\alpha = 4,15$	p. 49

4.8	Órbita de dois neurônios acoplados inibitoriamente, ambos com $\alpha = 4,15$, $\sigma = 0,001$, $\rho = -1,25$ e $g_c = 0,4$. Em (a) quando o neurônio pré-sináptico inicia um disparo faz com que o neurônio pós-sináptico deixe de disparar. Em (b) somente quando o neurônio pré-sináptico para de disparar o neurônio pós-sináptico inicia seus disparos.	p. 53
4.9	Órbita de dois neurônios acoplados excitatoriamente, ambos com $\alpha = 4,15$, $\sigma = 0,001$, $\rho = -1,25$ e $g_c = 0,4$. Em (a) quando o neurônio pré-sináptico inicia um disparo faz com que o neurônio pós-sináptico comece a disparar. Em (b) quando o neurônio pré-sináptico para de disparar o neurônio pós-sináptico é forçado a cessar seus disparos	p. 54
5.1	Parâmetro de ordem R_n em relação ao tempo n para uma rede de mapas de Rulkov com 100 neurônios acoplados globalmente. Os parâmetros α foram escolhidos aleatoriamente no intervalo 4,1 à 4,9, com $\sigma = 0,001$ e $\rho = -1,25$, sendo a força do acoplamento global $g_e = 0,01$ (vermelho) e $g_e = 0,001$ (preto).	p. 56
5.2	Evolução do campo médio total M_T para uma sistema de 100 neurônios acoplados globalmente. Os parâmetros α foram escolhidos aleatoriamente no intervalo 4,1 à 4,9, com $\sigma = 0,001$ e $\rho = -1,25$. Em (a) temos o sistema não-sincronizado para $g_e = 0,001$ e em (b) sincronizado para $g_e = 0,01$	p. 58
5.3	Parâmetro de ordem médio das quatro regiões cognitivas do gato. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes.	p. 59
5.4	(a) Dinâmica do campo médio da variável rápida da região auditiva. Evolução do campo médio das influências sobre a região auditiva provenientes das regiões (b) visual, (c) somatosensorial-motora e (d) frontolímbica. Consideramos $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,015$	p. 60
5.5	Frequências do (a) campo médio da variável rápida da região auditiva e (b) frequências das influências sobre a região auditiva provindas das demais regiões. Consideramos $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,015$	p. 61
5.6	Porcentagens de conexões internas e entre as regiões cognitivas do córtex cerebral do gato.	p. 62

6.1	Parâmetro de ordem médio das regiões cognitivas do gato com o sistema sob perturbação sobre a região visual. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes. . . .	p. 65
6.2	Parâmetro de ordem médio das regiões cognitivas do gato com o sistema sob perturbação sobre a região auditiva. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes. . .	p. 66
6.3	Parâmetro de ordem médio das regiões cognitivas do gato com o sistema sob perturbação sobre a região somatosensorial. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes.	p. 67
6.4	Parâmetro de ordem médio das regiões cognitivas do gato com o sistema sob perturbação sobre a região frontolímbica. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes.	p. 68
6.5	(a) Dinâmica do campo médio da variável rápida da região auditiva. Evolução do campo médio das influências sobre a região auditiva provenientes das regiões (b) visual, (c) somatosensorial-motora e (d) frontolímbica para o sistema com perturbação externa sobre a região visual. Consideramos $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,015$	p. 69
6.6	Frequências do (a) campo médio da variável rápida da região auditiva e (b) frequências das influências sobre a região auditiva providas das demais regiões para o sistema com perturbação externa sobre a região Visual . Consideramos $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,015$.	p. 71
6.7	Coeficiente de supressão em função do acoplamento químico para perturbações aplicadas sobre a região visual, $g_e = 0,05$	p. 73
6.8	Coeficiente de supressão em função do acoplamento químico para perturbações aplicadas sobre a região auditiva, consideramos $g_e = 0,05$	p. 74
6.9	Coeficiente de supressão em função do acoplamento químico para perturbações aplicadas sobre a região somatosensorial, $g_e = 0,05$	p. 75
6.10	Coeficiente de supressão em função do acoplamento químico para perturbações aplicadas sobre a região frontolímbica, consideramos $g_e = 0,05$	p. 76
6.11	Coeficiente de supressão em função de τ e do número de neurônios perturbados em cada região, para $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,005$. Perturbação sobre a (a) região visual, (b) auditiva, (c) somatosensorial e (d) frontolímbica.	p. 77

Sumário

1	Introdução	p. 17
2	Dinâmica Neuronal	p. 20
2.1	Dinâmica Biológica	p. 20
2.2	Modelos	p. 25
3	Córtex Cerebral	p. 29
3.1	Córtex Cerebral	p. 29
3.2	Córtex Cerebral do Gato	p. 30
3.3	Organização em Comunidades	p. 33
4	Rede de Mapas de Rulkov	p. 39
4.1	Mapa de Rulkov	p. 39
4.1.1	Análise do Espaço de Fase	p. 40
4.2	Mapas de Rulkov Acoplados	p. 48
4.2.1	Efeitos dos acoplamentos Excitatório e Inibitório	p. 51
5	Sincronização de Fase	p. 55
5.1	Parâmetro de Ordem de Kuramoto e Campo Médio	p. 55
5.2	Sincronização na Rede Neuronal do Gato	p. 57

6	Efeitos de Perturbações Externas	p. 63
6.1	Supressão da Sincronização por Fotoestimulação	p. 63
6.1.1	Perturbações e Coeficiente de supressão	p. 70
6.1.2	Eficiência de Perturbações Distintas	p. 72
7	Conclusões	p. 79
	Referências Bibliográficas	p. 81

1 *Introdução*

Nesta tese estudamos a organização e a sincronização de redes complexas neuronais considerando a dinâmica neuronal descrita por mapas de Rulkov acoplados (1). Uma rede de mapas acoplados é um modelo matemático para o estudo de fenômenos decorrentes da interação entre os seus elementos constituintes como, por exemplo, a transição entre estados sincronizados e dessincronizados (2). Este modelo apresenta espaço e tempo discretos, enquanto que a variável de estado é contínua.

Um exemplo de rede complexa é o córtex cerebral de mamíferos. Este tem papel fundamental em diversos fenômenos como a memória, atenção, percepção, pensamentos, linguagem e consciência (3). Consequentemente, conhecer os princípios de organização e funcionamento do córtex cerebral torna-se importante para o estudo de diversos assuntos em neurociência, como os fenômenos citados (4). A superfície do córtex cerebral é formada basicamente por neurônios e fibras (5). Estes neurônios estão organizados em unidades funcionais ou morfológicas, chamadas de áreas corticais, cada uma responsável em processar informações específicas (6).

Um dos sistemas mais estudados nas últimas décadas foi a anatomia das conexões do córtex cerebral do gato, sendo dividido em 65 áreas, com 1139 ligações entre elas (7), (8). Do ponto de vista de uma rede, temos um grafo formado por $N = 65$ nós conectados por $L = 1139$ arestas (9). Diversas análises grafo-teóricas das conexões corticais do gato têm sido feitas mostrando que a rede de conexões entre os neurônios é muito mais complexa do que os modelos simples usualmente considerados na literatura, como redes randômicas (Erdős-Renyi) (10), mundo pequeno (*small-world*) (11), ou livres de escala (*scale-free*) (12). Basicamente a complexidade da rede neuronal do gato deve-se à presença de comunidades (aglomerados ou agrupamentos) compostos de áreas corticais com mesma funcionalidade, como por exemplo, processar informações visuais (4). Áreas corticais de uma mesma comunidade são mais densamente conectadas en-

tre si do que com áreas de diferentes comunidades, esta evidência introduz uma hierarquia na organização da rede neural que deve ser considerada em modelos teóricos (13).

A análise da conectividade entre regiões do córtex cerebral do gato revelou as seguintes características: (i) uma ampla densidade de conexões causando um pequeno caminho médio entre os nós, (ii) as áreas corticais se organizam em forma de comunidades de neurônios com uma grande densidade de conexões (7), (8), (4). Pelo fato de as áreas corticais de uma mesma comunidade serem mais densamente conectadas entre si do que com outras áreas de diferentes comunidades, uma hierarquia aparece na organização das áreas corticais. Baseado nestas evidências, podemos modelar uma rede onde os nós são os neurônios e as conexões são as sinapses elétricas e químicas.

A dinâmica dos disparos neuronais é formada por variações abruptas do potencial de membrana da célula, ou seja, um pico de potencial (do inglês *spike*). Esta dinâmica pode variar desde um único pico até uma repetida sequência de picos, chamada de *burst* (14). Relacionado à dinâmica de uma rede neuronal, diversas desordens neurológicas, como mal de Parkinson e epilepsia (15), estão relacionados com a sincronização da dinâmica dos disparos neuronais. Em virtude destes problemas decorrentes da sincronização, torna-se necessário o estudo dos processos pelos quais isto ocorre. Alguns modelos foram propostos para estudar a sincronização dos disparos neuronais em aglomerados de redes do tipo mundo pequeno (do inglês *small-world*) (16). Algumas estratégias também foram propostas para suprimir a sincronização em redes livres de escala através, por exemplo, da introdução de um sinal elétrico coletado do próprio sistema e reinjetado na rede com um tempo de atraso (16), ou mesmo a aplicação de uma perturbação semelhante a um estímulo por luz (17). Atualmente existem técnicas diversas que possibilitam influenciar a dinâmica neuronal. Trabalhos desenvolvidos por Boyden e colaboradores (18), (19) mostram que é possível controlar eficazmente os disparos de neurônios geneticamente modificados através de estimulação por luz. Estes neurônios modificados são capazes de produzir algumas proteínas fotossensíveis que liberam íons quando expostas a luz de determinado comprimento de onda, logo, com a liberação destes íons é possível controlar a dinâmica neuronal. Outra possibilidade é a introdução de uma corrente elétrica externa, processo denominado de estimulação cerebral profunda, que apresentou resultados positivos no controle do Parkinson (20). Estas técnicas nos proporcionam alternativas de como suprimir a sincronização em um sistema neuronal, podendo ser uma boa opção no combate a patologias cerebrais associadas à

sincronização.

Desta maneira, nossos objetivos principais consistiram em investigar as condições para a sincronização dos disparos neuronais de uma rede baseada nas conexões do córtex cerebral do gato. Analisar, também, a organização estrutural da rede, como a presença de comunidades neuronais. Além disso, estudamos o efeito da aplicação de perturbações externas sobre a dinâmica dos disparos neuronais e seus efeitos com relação à sincronização.

Durante o período de dezembro de 2013 à maio de 2014 o trabalho foi desenvolvido junto ao grupo de Sistemas Complexos do *Institute of Complex Systems and Mathematical Biology* (ICSMB) na *University of Aberdeen*, Escócia com a supervisão do Prof. Dr. Murilo da Silva Baptista, através do Programa Ciências Sem Fronteiras da Capes (processo 5527-13-9). Neste período iniciamos os estudos sobre a organização da rede neuronal em comunidades, as condições para ocorrer a sincronização de sua dinâmica e a resposta do sistema à uma perturbação externa. Os resultados obtidos desta colaboração foram publicados no artigo *Network and external perturbation induce synchronisation in the cat cerebral cortex* (21). Posteriormente os resultados obtidos para os efeitos de diversas perturbações sobre o sistema foram publicados no trabalho *Suppression of phase synchronisation in network based on cat's brain* (22).

Esta tese está organizada da seguinte maneira:

No capítulo 2 descrevemos a dinâmica neuronal observada experimentalmente. No capítulo 3 discorremos sobre as conexões observadas entre as regiões do córtex cerebral do gato e sua organização em comunidades. No capítulo 4 descrevemos o modelo fenomenológico proposto por Rulkov para descrever a dinâmica de disparos neuronais e os efeitos causados pelos acoplamentos elétricos, químicos excitatório e inibitório. No capítulo 5 estudamos as condições para que ocorra sincronização na rede e no capítulo 6 expomos os efeitos causados pela introdução de perturbações sobre o sistema. No capítulo 7 estão as conclusões.

2 *Dinâmica Neuronal*

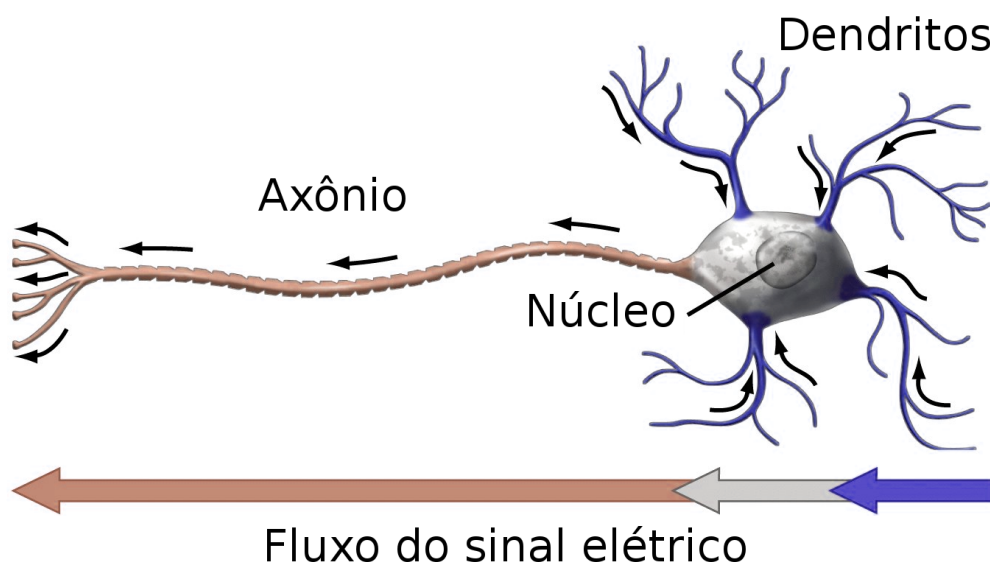
2.1 **Dinâmica Biológica**

O neurônio é a principal unidade do sistema nervoso, apresentando uma variedade morfológica e funcional (23). A principal propriedade que abordamos nesta seção é a capacidade que os neurônios possuem de gerar sinais elétricos que funcionam como unidades de informação. Através destes impulsos elétricos, eles são capazes de processar informações sobre o ambiente externo que nos rodeia, comandar músculos, pensamentos, memórias, etc.

Quanto à estrutura morfológica de uma célula nervosa, todo neurônio possui um corpo celular ou soma, onde estão presentes as principais organelas intracelulares. O corpo celular de praticamente todos os neurônios apresentam dois tipos de prolongamentos, os axônios e os dendritos. O axônio é responsável pela saída de informações da célula nervosa, conduzindo impulsos elétricos para outras células. Os dendritos, ao contrário dos axônios, recebem as informações provenientes de outros neurônios (23), (24). A figura 2.1 mostra as partes que compõe um neurônio.

A região onde ocorre o contato entre um axônio e um dendrito é chamada de sinapse, a qual discutiremos mais adiante. Antes cabe salientar que o neurônio é envolvido por uma membrana que separa o meio intracelular do extracelular. Essa membrana apresenta uma permeabilidade seletiva que permite a troca de íons entre o interior e exterior da célula através de canais iônicos, sendo esta a propriedade que possibilita a criação e propagação de sinais elétricos entre neurônios. Os canais iônicos são proteínas encontradas na membrana plasmática celular, com a capacidade de deixar passar íons de maneira seletiva, de forma contínua ou em resposta a estímulos elétricos, químicos ou mecânicos. Existem canais iônicos específicos para cátions como o sódio (Na^+), o potássio (K^+) e o cálcio (Ca^{++}), e canais para ânions, como o cloreto

Figura 2.1: Corpo celular de um neurônio.



Fonte: Adaptado de <http://bio100.class.uic.edu/lectures/neuron.jpg>. Acesso em 11 de maio 2016.

(Cl^-). O estudo experimental dos canais iônicos demonstrou que estes podem estar em três estados distintos (23), (24), (25):

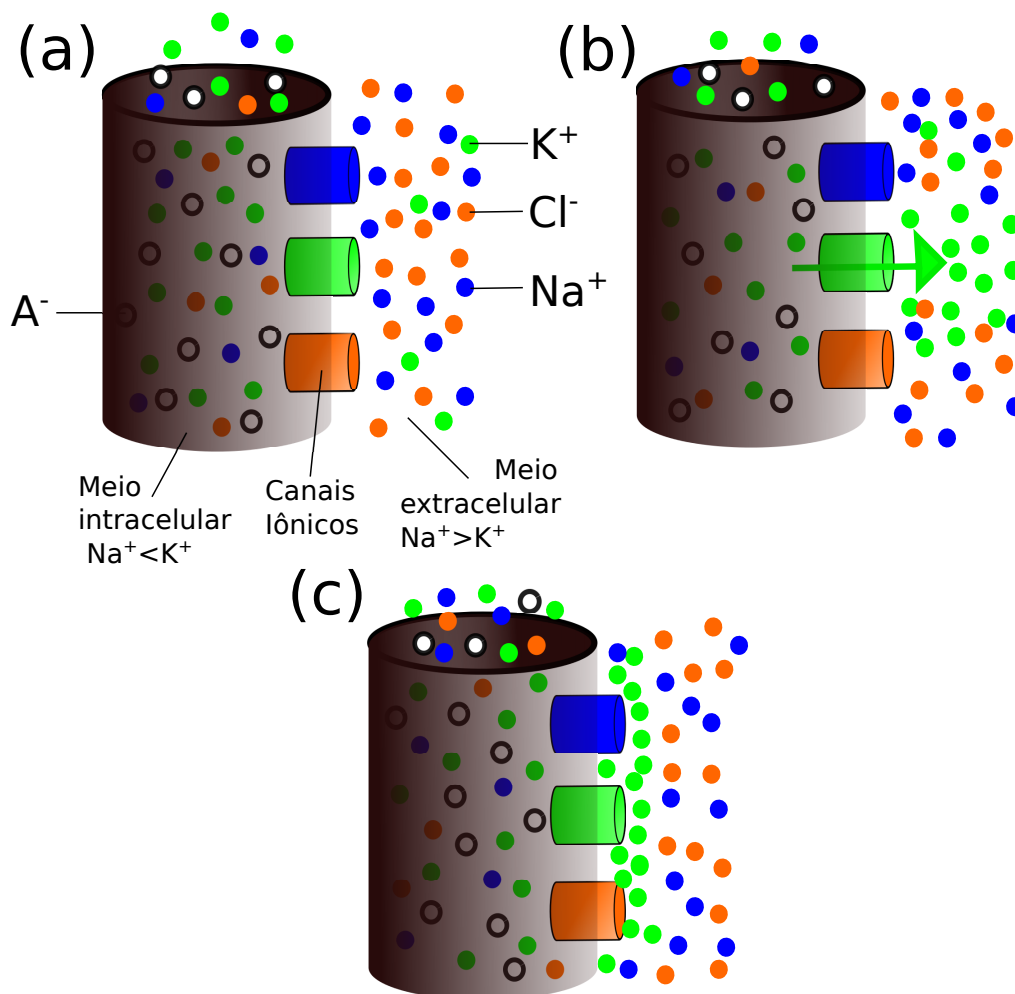
- Repouso: neste estado o canal permanece fechado, podendo ser ativado (aberto) para a passagem de íons a qualquer momento;
- Ativo: neste estado o canal está aberto, possibilitando a passagem de íons;
- Refratário: estado onde o canal fica fechado e não pode ser ativado.

Se medirmos a diferença de potencial entre a parte interna e externa da membrana celular de um neurônio em seu estado de repouso, ou seja, quando inativo quanto à produção de sinais elétricos, verificaremos que existe uma diferença de potencial constante e não nula. Essa diferença de potencial é chamada de *potencial de repouso* e tem sua origem relacionada ao equilíbrio entre o gradiente elétrico e químico de íons entre os meios intra e extracelular.

A figura 2.2 mostra os canais iônicos presentes na membrana plasmática e o acúmulo de íons gerado pelos gradientes químico e elétrico. Na figura 2.2a vemos que o meio extracelular tem maior concentração de Na^+ e Cl^- , enquanto o meio intracelular tem maior concentração de K^+ e ânions inorgânicos A^- . Na figura 2.2b quando os canais de um íon se abrem, por exemplo os de K^+ , estes íons deslocam-se movidos pelo seu gradiente químico, e as suas concentrações externa e interna tendem a se igualar. Isso não ocorre, entretanto, porque estes íons se aglomeram na borda externa da membrana formando uma fina camada positiva como vemos na figura 2.2c, o que cria um gradiente elétrico que tende a frear a saída de K^+ , estabilizando a situação. Na realidade, todos os canais iônicos abertos estão envolvidos neste fenômeno, com seus tipos iônicos correspondentes. Resumindo, a ação do gradiente elétrico e químico sobre os íons se somam algebricamente fazendo com que o interior da célula neuronal apresente uma carga negativa em relação ao exterior (23), (24).

Em seu estado ativo o neurônio apresenta o que chamamos de *potencial de ação*, que consiste de um sinal elétrico muito rápido resultante de uma variação abrupta do seu potencial de membrana. Os dois primeiros pesquisadores que mediram esse potencial de ação foram os britânicos Alan Hodgkin e Andrew Huxley (25), (26), sendo por isso contemplados com o prêmio Nobel de fisiologia em 1963. Nos experimentos de Hodgkin e Huxley as medidas foram feitas no axônio gigante da lula utilizando microeletrodos introduzidos no meio intracelular. A figura 2.3 demonstra o procedimento. A variação do potencial de membrana neuronal ao longo do tempo está demonstrado na figura 2.3a, sendo composta por várias etapas. Hodgkin e Huxley observaram que em seu estado de repouso, a membrana neuronal apresentava um potencial de repouso em torno de -70 mV, como mostra o segmento tracejado na figura 2.3b. Quando aplicavam um estímulo elétrico sobre a membrana ocorria uma variação abrupta desse valor, tornando-se positivo em aproximadamente 40 a 50 mV (figura 2.3c), esse processo foi chamado de despolarização. Isto ocorre porque o estímulo elétrico abre os canais de Na^+ (azul), então, estes cátions difundem-se rapidamente para o interior do neurônio (seta azul), despolarizando a membrana. Em seguida (figura 2.3d), abrem-se os canais de K^+ (verde), e estes íons difundem-se lentamente para fora do neurônio (seta verde), repolarizando a membrana até um valor inferior ao do potencial de repouso. Para restabelecer o potencial de repouso (figura 2.3e), entra em ação a bomba de Na^+/K^+ (esfera vermelha), que restaura as concentrações iônicas iniciais. O registro completo do potencial de ação, tal como captado por um microeletrodo intracelular, tem

Figura 2.2: Os canais iônicos presentes na membrana plasmática neuronal e a passagem de íons entre o meio intra e extracelular. Em (a) temos uma concentração maior de cátions K^+ no interior da célula neuronal, em (b) o gradiente químico atua fazendo os cátions K^+ saírem do meio intracelular através de seus respectivos canais iônicos e em (c) forma-se uma fina camada de cátions K^+ na saída do canal iônico que cria um gradiente elétrico positivo que freia a saída de cátions K^+ .

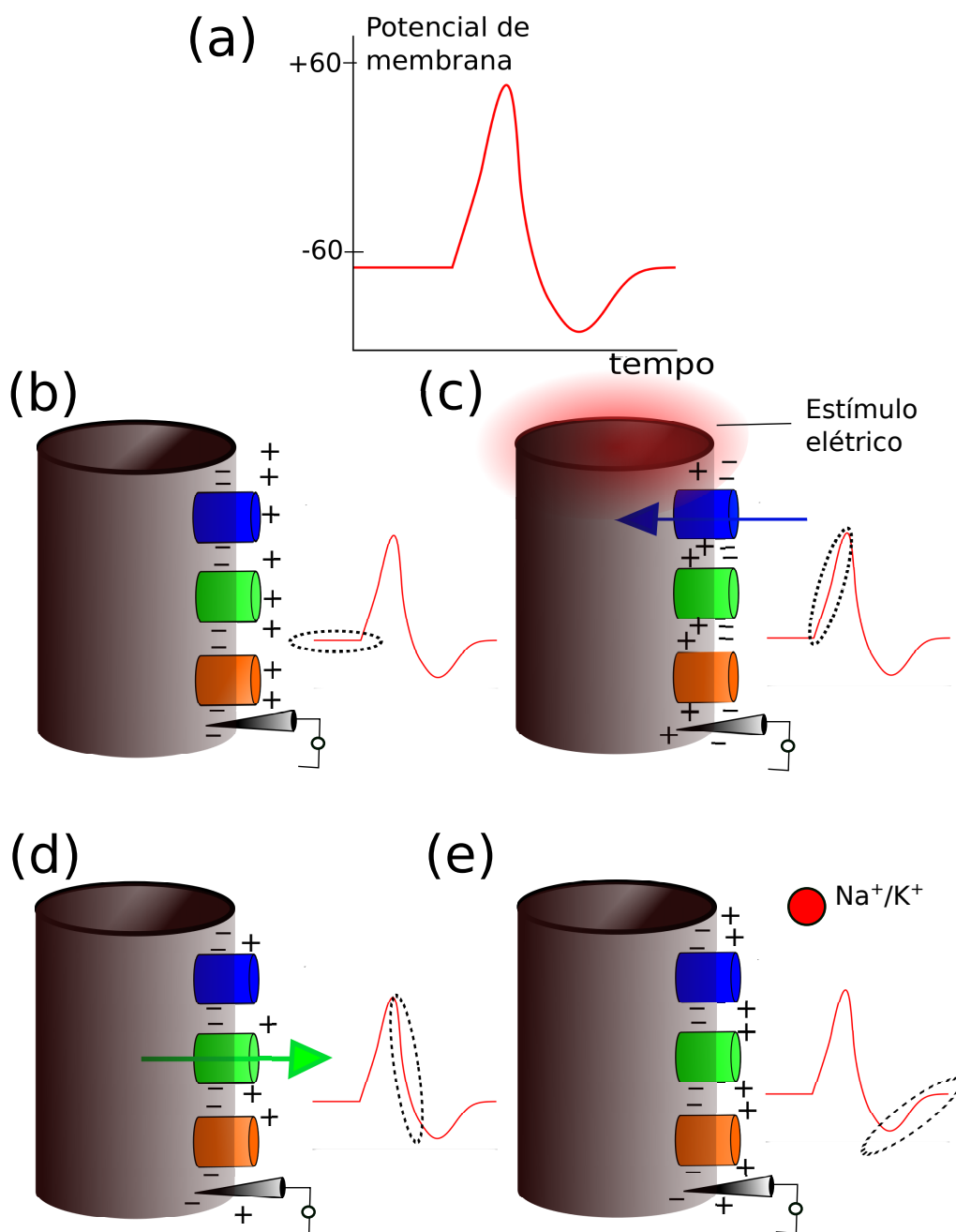


Fonte: o autor.

a forma mostrada pelos traçados em preto nos gráficos. De forma simplificada, a dinâmica neuronal possui duas escalas de tempo, uma rápida associada aos íons Na^+ (ou Ca^{++}) e uma lenta relacionada aos cátions K^+ .

Quando um neurônio dispara, acaba transmitindo esse impulso para os neurônios conectados a ele. A transmissão de sinais elétricos entre os neurônios ocorre de duas maneiras distintas, através das sinapses elétricas e químicas. O neurônio que envia o sinal é chamado de

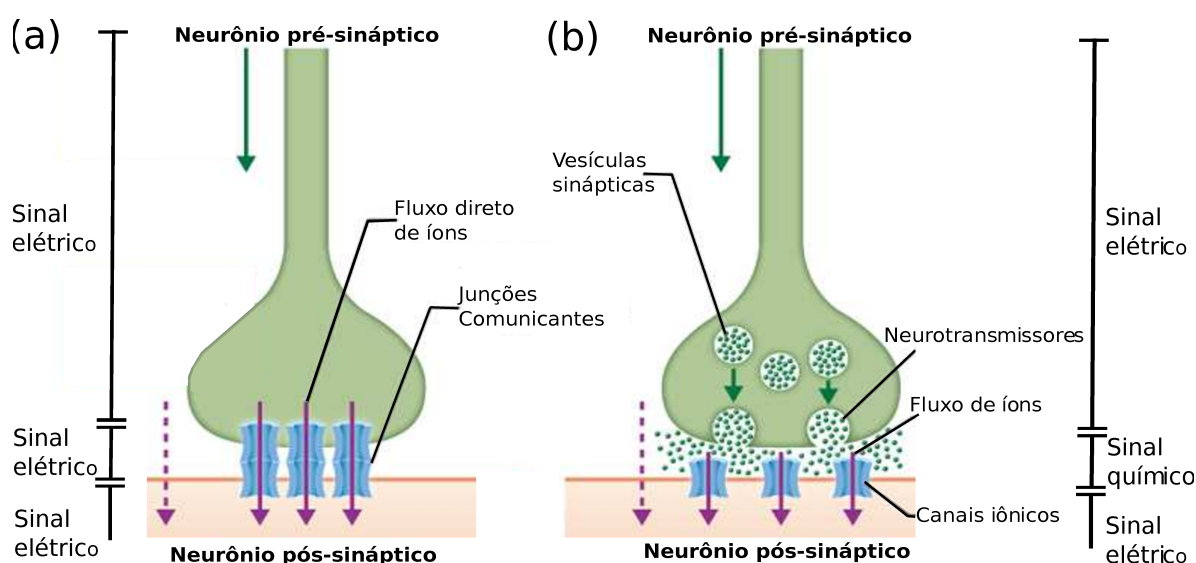
Figura 2.3: Potencial de ação de um neurônio. a) potencial de membrana em função do tempo, b) potencial de repouso, processo de despolarização, c) entrada de cátions Na^+ , d) saída de cátions K^+ e e) período refratário.



Fonte: adaptado de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Action_potential_basic_shape. Acesso 19 maio de 2016.

pré-sináptico e o que recebe é denominado pós-sináptico. Em uma sinapse elétrica a passagem do impulso elétrico entre neurônios ocorre por meio de junções comunicantes (do inglês *GAP junctions*), ou seja, os íons passam direto do neurônio pré para o pós-sináptico, como mostra a figura 2.4a. Em uma sinapse química a transmissão do potencial elétrico ocorre através da liberação de proteínas chamadas neurotransmissores na fenda sináptica entre os neurônios. Neste caso a propagação do sinal elétrico da célula pré-sináptica é transformado em um sinal químico, através da liberação dos neurotransmissores que, após percorrerem a fenda e se ligam com receptores no neurônio pós-sináptico. O encontro dos neurotransmissores com os receptores ativam a passagem de íons do meio extracelular para o interior da célula pós-sináptica, transformando o sinal químico novamente em um sinal elétrico que irá se propagar ao longo da célula. Este processo está ilustrado de forma simplificada na figura 2.4b.

Figura 2.4: Diferenças entre as sinapses (a) elétrica e (b) química. A parte em verde representa a extremidade do axônio de um neurônio pré-sináptico e a região em amarelo representa o dendrito do neurônio pós-sináptico.



Fonte: Adaptado de www.csls-text.c.u-tokyo.ac.jp. Acesso 13 de maio de 2016.

2.2 Modelos

O córtex cerebral e seus neurônios podem ser modelados como um sistema dinâmico. Um sistema dinâmico é caracterizado por possuir um grupo de possíveis estados juntamente com

uma regra determinística que especifica um estado atual em termos de estados anteriores. O determinismo significa que o estado atual de um sistema pode ser encontrado unicamente através de seus estados anteriores (27). Constituído de variáveis dependentes e independentes do tempo, um sistema dinâmico pode ser descrito através de diferentes modelos: equações diferenciais parciais, mapas e autômatos celulares. O que distingue estes modelos são a forma como o tempo, o espaço e a variável de estado são tratados, ou seja, de forma contínua ou discreta.

Existem diversos modelos de equações utilizadas para descrever o potencial de ação dos neurônios, por exemplo as equações diferenciais do modelo de Hodgkin-Huxley (25), o modelo de Hindmarsh-Rose (28), o modelo de Integra-e-dispara (29), entre outros (30). Para mapas, temos o modelo bidimensional de Rulkov (1) que será utilizado neste trabalho e descrito mais detalhadamente no capítulo 4. A seguir descreveremos resumidamente o modelo de Hodgkin-Huxley de equações diferenciais, considerado um dos mais completos, e o modelo fenomenológico do mapa de Rulkov:

- **Hodgkin-Huxley:** este foi o primeiro modelo relativamente completo da dinâmica da membrana neuronal e permitiu o desenvolvimento de uma aproximação quantitativa para entender o mecanismo biofísico da geração do potencial de ação em neurônios. O modelo matemático de Hodgkin e Huxley é dado pelas seguintes equações diferenciais

$$\begin{aligned}
 C_m \frac{dV_H}{dt} &= -G_K n'^4 (V_H - V_K) - G_{Na} m^3 h (V_H - V_{Na}) - G_l (V_H - V_l) + I, \\
 \frac{dm}{dt} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m, \\
 \frac{dh}{dt} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h, \\
 \frac{dn'}{dt} &= \alpha_{n'} (1 - n') - \beta_{n'} n'.
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

As funções $\alpha_{m,h,n'}$ e $\beta_{m,h,n'}$, determinadas por Hodgkin-Huxley a partir do ajuste entre as

equações do modelo e o seus dados experimentais são,

$$\begin{aligned}
 \alpha_m &= \frac{0,1(25 - V_H v)}{\exp(2,5 - 0,1V_H v) - 1}, \\
 \beta_m &= 4 \exp\left(\frac{-V_H v}{18}\right), \\
 \alpha_h &= 0,07 \exp\left(\frac{-V_H v}{20}\right), \\
 \beta_h &= \frac{1}{\exp(3 - 0,1V_H v) + 1}, \\
 \alpha_{n'} &= \frac{0,01(10 - V_H v)}{\exp(1 - 0,1V_H v) - 1}, \\
 \beta_{n'} &= 0,125 \exp\left(\frac{-V_H v}{80}\right),
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

sendo que a voltagem V_H é o potencial de membrana em mV e $v = 1mV^{-1}$. As condutâncias específicas máximas para cada um dos três canais iônicos e os respectivos potenciais de Nernst determinados experimentalmente são $G_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$, $G_K = 36 \text{ mS/cm}^2$, $G_l = 0,3 \text{ mS/cm}^2$, os parâmetros V_K , V_{Na} e V_l representam os potenciais dos canais de potássio, sódio e demais íons, respectivamente. O termo C_m representa a capacitância da membrana, a qual possui valor de $1 \mu\text{Fcm}^{-2}$. Os autores introduziram partículas ou variáveis de ativação e de inativação para os canais iônicos, representadas por m , n' e h , assumindo valores entre 0 e 1. Estas variáveis podem assumir os estados aberto ou fechado, ou seja, estados em que a membrana conduz corrente ou não, dependendo do tempo e do potencial de membrana. O termo I representa uma densidade de corrente injetada que é responsável por provocar um potencial de ação.

- **Mapas de Rulkov:** este modelo proposto por Nikolai F. Rulkov apresenta duas equações acopladas, uma responsável pela dinâmica rápida dos disparos neuronais e outra lenta que controla os períodos de atividade neuronal. As equações são as seguintes:

$$x_{n+1} = \frac{\alpha}{1 + x_n^2} + y_n, \tag{2.3}$$

$$y_{n+1} = y_n - \sigma(x_n - \rho), \tag{2.4}$$

onde x_n e y_n são as variáveis com escala de tempo rápida e lenta, respectivamente. O parâmetro α afeta diretamente o período de duração dos disparos neuronais. Os parâmetros

σ e ρ controlam a evolução da variável lenta y_n .

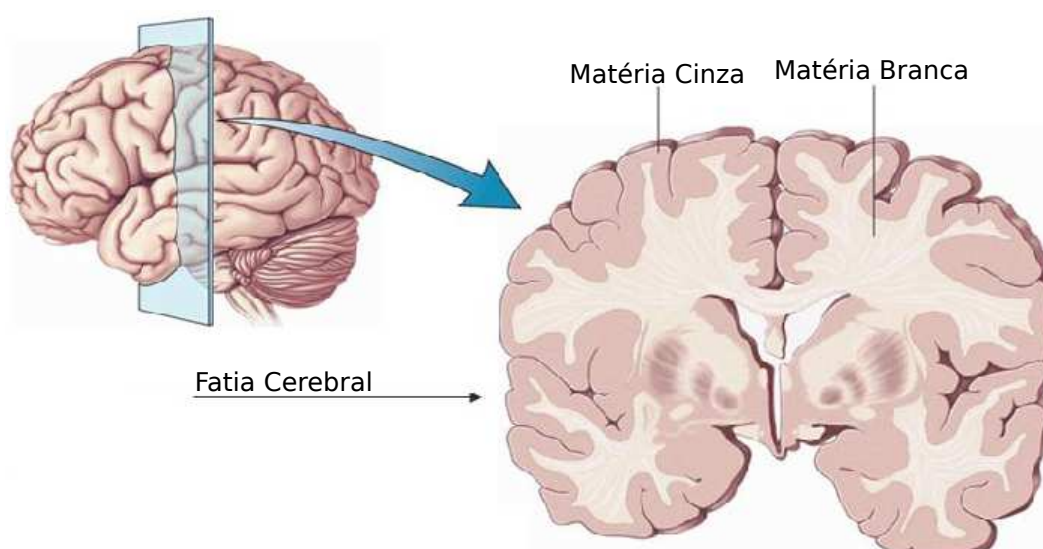
Dentre os dois modelos apresentados, algumas vantagens e desvantagens devem ser consideradas. Por exemplo, as equações diferenciais podem ser usadas para modelar a dinâmica de neurônios devido à generalização e fácil associação biológica, como os valores do potencial de membrana real e os obtidos pelas equações. Porém, torna-se necessário o uso de métodos numéricos, juntamente com um grande custo computacional. Por outro lado, temos os mapas acoplados que, por apresentarem tempo e espaço discretos, perdem um pouco dessa generalização, mas os resultados exigem um esforço computacional menor, pois não precisam ser integrados numericamente, e são obtidos mais rapidamente. Os mapas acoplados podem reproduzir diversos comportamentos complexos e são de fácil implementação computacional e, por esse motivo, têm sido muito utilizados no estudo dinâmica espaço-temporal de sistemas biológicos (16),(17), (21), (32).

3 *Córtex Cerebral*

3.1 Córtex Cerebral

Resumidamente, o córtex cerebral, também chamado de matéria cinza, é uma fina camada orgânica que encobre todas as regiões cerebrais. O córtex possui camadas compostas por cerca de 100 bilhões de neurônios, sendo uma das regiões mais importantes do sistema nervoso. Este é responsável por diversas funções, como, por exemplo, a interpretação dos estímulos provenientes das vias sensoriais. O córtex é organizado em regiões com funções específicas, principalmente sensoriais, motoras e de associação. A figura 3.1 abaixo ilustra um cérebro humano e uma fatia deste, juntamente com a matéria cinza e matéria branca cerebral (23,33).

Figura 3.1: Ilustração esquemática do córtex cerebral humano.



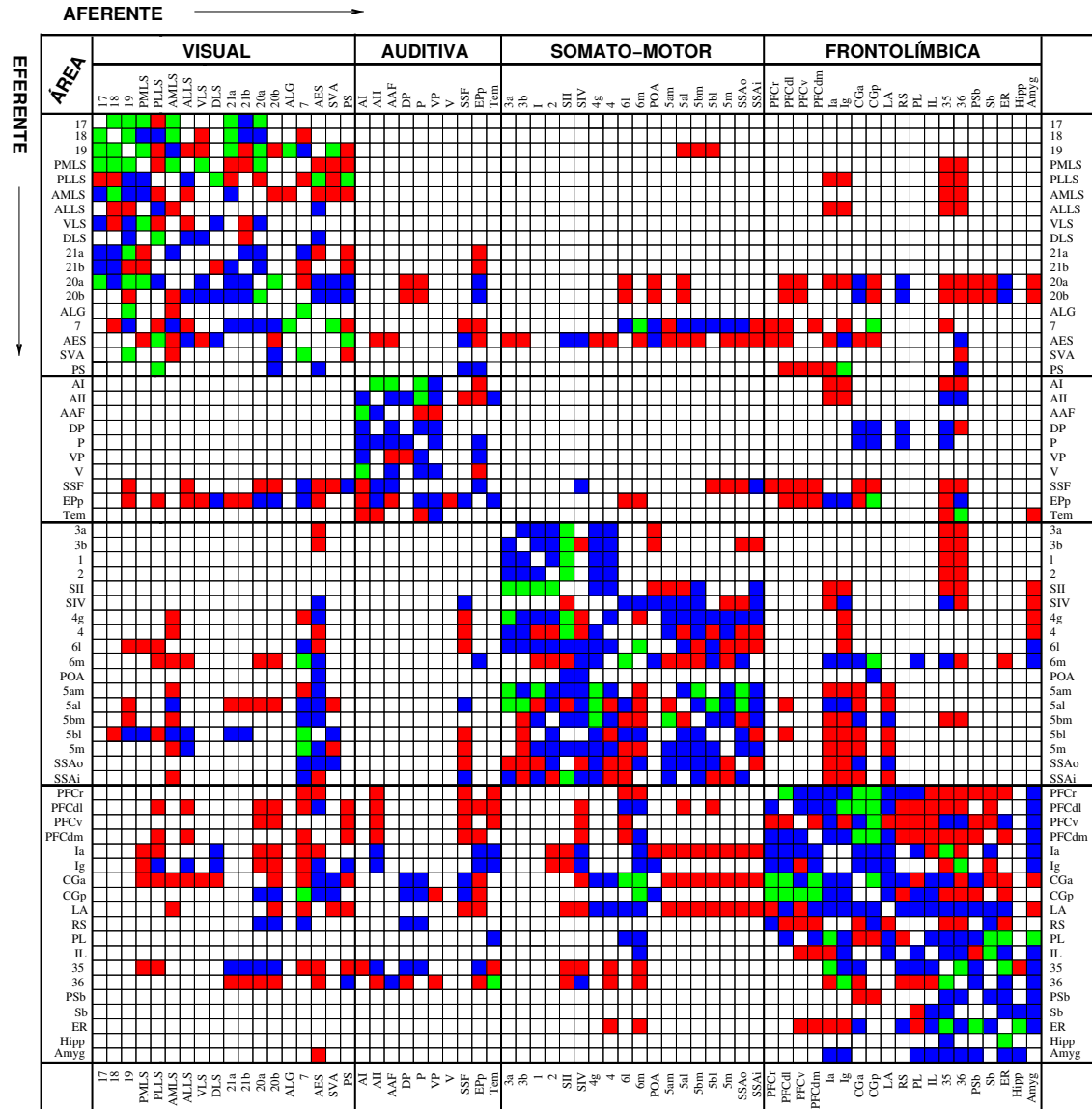
Fonte: Adaptada de <http://slideplayer.com/slide/4280972>. Acesso 05 de setembro de 2016.

3.2 Córtex Cerebral do Gato

Um dos sistemas estudados nas últimas décadas é o córtex cerebral do gato, com diversos dados coletados experimentalmente por Scannell e colaboradores (7), (8), (9). Nesta fonte de dados o córtex cerebral do gato foi dividido em 65 áreas corticais, interconectadas por 1139 arestas representadas em uma matriz de adjacência com pesos, como demonstrado na figura 3.2. As siglas que aparecem na figura representam o nome dado à cada uma das 65 áreas corticais. As conexões entre os elementos da matriz apresentam pesos de acordo com a densidade de fibras de axônios ligando áreas distintas. As cores na figura 3.2 especificam os pesos 0 (branco), 1 (vermelho), 2 (azul) e 3 (verde) que representam as densidades relativas de conexões entre duas áreas corticais. O valor 0 indica que não há conexões, 1 representa conexões escassas, 2 intermediárias e 3 para conexões densas. Macroscopicamente as 65 áreas corticais foram organizadas em quatro regiões cognitivas com a mesma regra funcional (responsáveis por interpretar informações específicas). As regiões foram denominadas como Visual (V), Auditiva (A), Somatosensorial-motora (SM) e Frontolímbica (F), contendo 18, 10, 18 e 19 áreas corticais cada uma respectivamente. As quatro regiões formam os blocos diagonais da matriz, cujos elementos representam as conexões internas e os elementos que não estão no blocos diagonais representam as conexões entre as regiões cognitivas. Como vemos pela matriz mostrada na figura 3.2, os elementos de uma mesma região cognitiva são mais densamente conectados, em contrapartida as conexões entre elementos de diferentes regiões são mais escassas.

Com base nestas evidências, construímos uma rede de acordo com a organização das conexões mostradas na figura 3.2. Nesta matriz cada área cortical é representada por apenas um elemento de matriz, porém uma área cortical real do cérebro do gato é composta por uma distribuição de células neurais e conexões. Algumas evidências mostram que há propriedades de redes *small-world* em diferentes níveis de modelos cerebrais (34), (35), dessa maneira consideramos cada área cortical da matriz como uma sub-rede *small-world*. Uma rede *small-world* possui uma distância média entre os nós semelhante a uma rede aleatória, enquanto mantém um coeficiente de aglomeração comparável ao de uma rede regular (11). Watts e Strogatz (11) obtiveram uma rede *small-world* através de uma rede regular com conexões locais, onde conexões não locais eram adicionadas ao religarem uma pequena fração das conexões locais já existentes com nós mais distantes. Um procedimento alternativo foi proposto por Newman e Watts, onde

Figura 3.2: Representação matricial das densidades de conexões observadas entre diferentes áreas corticais do gato. Classificadas como escassa (vermelho), intermediária (azul) e densa (verde).



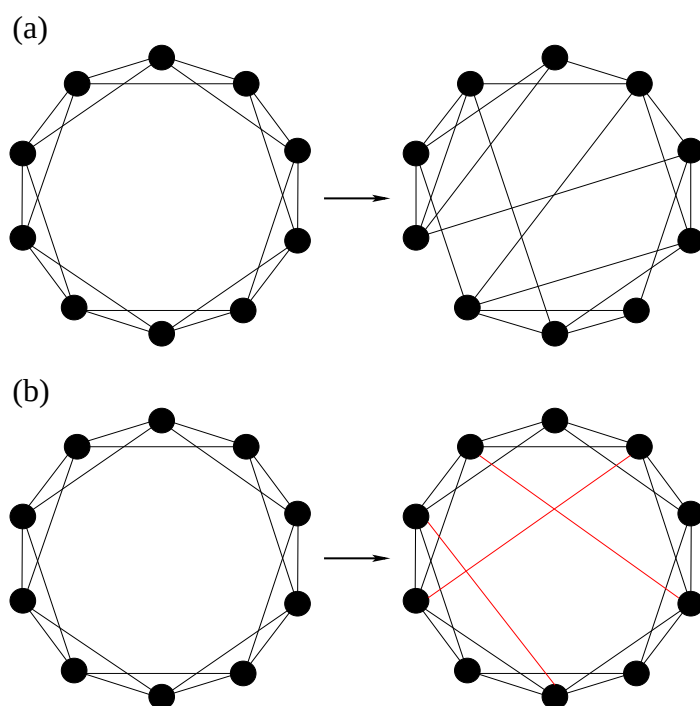
Fonte: Adaptada de Scannell e colaboradores (7), (8).

eram inseridos atalhos aleatórios em uma rede regular, ao invés de religarem conexões já existentes (36). Os dois métodos para criação de uma rede *small-world* estão demonstrados na figura 3.3, onde em (a) temos o modelo de Watts-Strogatz e em (b) o modelo de Newman-Watts.

Construímos nossas sub-redes através do método de Newman-Watts, onde cada uma das 65 áreas corticais é representada por uma sub-rede *small-world* com uma quantidade N_S de

neurônios e uma probabilidade C_{intra} de conexões internas não locais. As conexões entre as áreas seguem a matriz da figura 3.2, logo, quando duas áreas estiverem conectadas com peso 1 serão feitas conexões com probabilidade C_{inter} , para peso 2 com probabilidade $2C_{inter}$ e para peso 3 com probabilidade $3C_{inter}$.

Figura 3.3: Ilustração esquemática do modelo *small-world*. (a) Modelo de Watts-Strogatz. (b) Modelo de Newman-Watts, as linhas vermelhas representam as novas ligações.



Fonte: O autor.

Em uma simulação devemos sempre buscar tornar o modelo mais próximo possível do que observamos experimentalmente. No caso do córtex cerebral do gato, portanto, torna-se importante avaliar para quais probabilidades de conexões C_{intra} e C_{inter} a rede modelada aproxima-se mais da rede real organizada em 4 comunidades (as regiões cognitivas). Por comunidade nos referimos a uma partição de uma rede cuja proporção de conexões internas é muito maior do que a proporção de conexões externas a esta partição. Para este fim, utilizamos o algoritmo *Walktrap* (IGraph) (37) para estudar a organização em comunidades da nossa rede para diferentes valores de C_{intra} e C_{inter} . Este método para encontrar comunidades em redes é baseado no raciocínio de que caminhantes aleatórios em um grafo tendem a ficar “aprisionados” em regiões mais densamente conectadas que, neste caso, correspondem às comunidades.

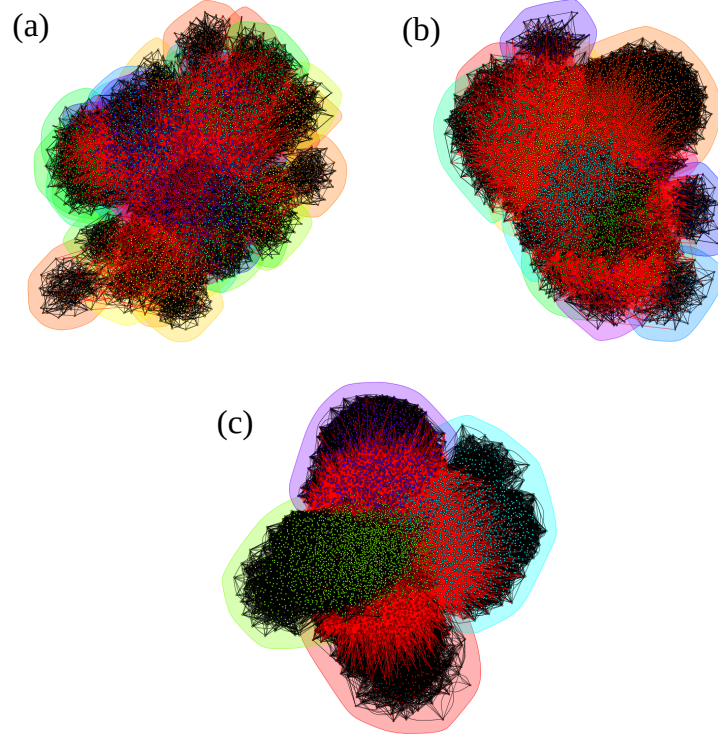
3.3 Organização em Comunidades

Em uma análise inicial de comunidades, para modelar uma rede semelhante ao córtex cerebral do gato, representamos cada uma das 65 áreas corticais por uma sub-rede do tipo *small-world* de Newman-Watts (36) com $N_S = 100$ elementos cada. Para montarmos cada sub-rede partimos de uma rede local onde cada neurônio i estava conectado com seus primeiros vizinhos $(i + 1, i - 1)$, então foram adicionadas conexões aleatórias não locais internas com probabilidade $C_{intra} = 0,05$.

Para as conexões entre as sub-redes C_{inter} foram respeitadas as densidades de conexões demonstradas na figura 3.2. Analisamos a organização em comunidades pelo método do *Walktrap* (IGraph) (37) para 3 casos distintos, onde foram utilizadas diferentes probabilidades C_{inter} . Na figura 3.4 observamos que para (a) $C_{inter} = 0,0015$ foram detectadas 65 comunidades, para (b) $C_{inter} = 0,006$ detectamos 14 comunidades e para (c) $C_{inter} = 0,015$ detectamos 4 comunidades. Relembrando que estes valores de C_{inter} referem-se às probabilidades de conexão entre áreas conectadas com densidade = 1 (vermelho) na figura 3.2, para áreas com densidade = 2 (azul) usamos $2C_{inter}$ e para densidade = 3 (verde) utilizamos $3C_{inter}$. Como podemos observar, mesmo seguindo as densidades de conexões da matriz cerebral real do gato, dependendo dos valores escolhidos para C_{inter} o sistema pode apresentar diversos números de comunidades. Na figura 3.4a temos que para $C_{inter} = 0,0015$ o sistema se organizou em 65 comunidades. Para um valor um pouco maior $C_{inter} = 0,006$ vemos na figura 3.4b que o sistema se organizou em 14 comunidades. Somente para o terceiro caso na figura 3.4c o valor escolhido para C_{inter} obteve como resultado final uma organização da rede em 4 comunidades, refletindo a estrutura semelhante à real do córtex cerebral do gato em 4 comunidades ou regiões cognitivas (visual, auditiva, somatosensorial-motora e frontolímbica). Para simular uma rede neural que reflita as características estruturais de uma rede real, torna-se necessária uma análise mais completa em função de C_{intra} e C_{inter} .

Para uma análise mais completa da organização em comunidades da rede, fizemos um estudo do número de comunidades N_c em função de C_{intra} e C_{inter} . Olhando primeiramente para cada uma das sub-redes que representam as 65 áreas corticais, cada uma destas foi construída com $N_S = 100$ elementos. Cada sub-rede inicial possui uma organização regular em forma de anel, conforme C_{intra} varia entre 0 e 1 temos que a estrutura das sub-redes varia desde uma rede

Figura 3.4: Mudanças na estrutura das comunidades com o incremento das conexões entre sub-redes. Para (a) $C_{inter} = 0,0015$ temos 65 comunidades, (b) $C_{inter} = 0,006$ temos 14 comunidades e para (c) $C_{inter} = 0,015$ temos 4 comunidades.



Fonte: O autor.

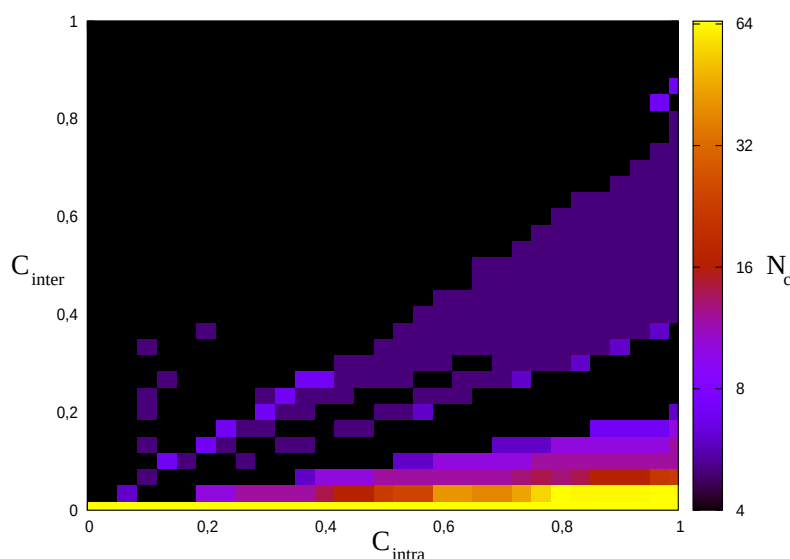
local até uma estrutura de rede global, com todos os elementos conectados entre si. O número máximo de conexões internas que poderiam ser adicionadas a cada sub-rede foi de $N_S(N_S - 3)$, onde desconsideramos autoconexões e as conexões com os primeiros vizinhos, pois a rede inicial já apresenta estas ligações.

Com relação às conexões entre duas sub-redes, para sub-redes de tamanho N_i temos que o máximo de conexões direcionais possíveis entre estas seria de N_S^2 . Escolhemos fixar esse máximo em $\frac{N_S^2}{3}$ para manter as proporções entre as densidades da matriz do córtex cerebral do gato. Portanto, no caso onde $C_{inter} = 1$ temos que são feitas no máximo $\frac{N_S^2}{3}$ conexões para áreas conectadas com densidade 1, $\frac{2}{3}N_S^2$ para densidade 2 e N_S^2 para densidade 3.

A figura 3.5 mostra os resultados obtidos para o número de comunidades N_c em função

de C_{inter} e C_{intra} . Como demonstrado, somente para a região preta da figura a rede modelada apresenta uma organização em 4 comunidades, posteriormente mostraremos que essas comunidades correspondem às regiões cognitivas do cérebro do gato.

Figura 3.5: Número de comunidades N_c em função das probabilidades C_{intra} e C_{inter} .

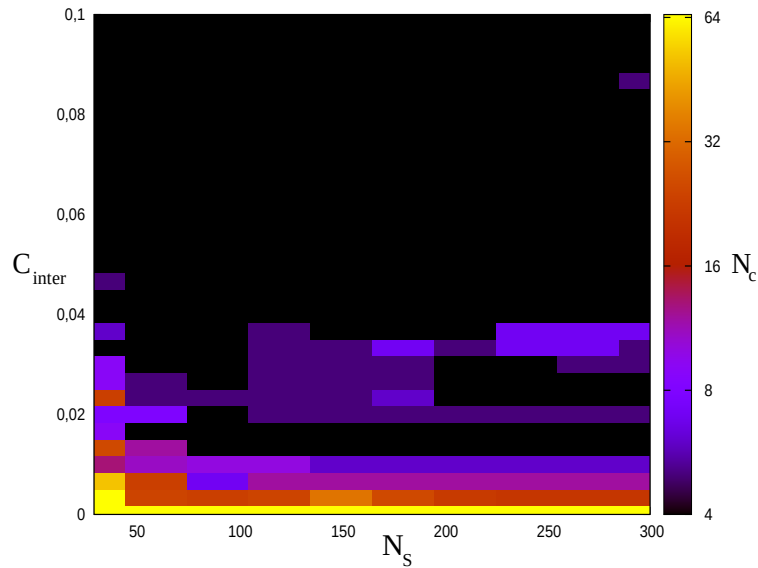


Fonte: O autor.

Nestes estudos, os resultados obtidos foram para tamanhos de sub-redes fixos em $N_S = 100$. Na figura 3.6 demonstramos que, independente do tamanho das sub-redes N_S , fixado $C_{intra} = 0,05$, a transição para uma organização em 4 comunidades ocorre para valores em torno de $C_{inter} > 0,05$. Observamos, também, que a organização em 4 comunidades ocorre para as mesmas probabilidades C_{inter} de conexões entre sub-redes.

Para a região de parâmetros onde são detectadas 4 comunidades, avaliamos se os elementos pertencentes a cada comunidade correspondem aos mesmos observados nas regiões cognitivas da matriz anatômica, ou seja, analisamos em qual comunidade cada elemento da rede foi detectado. Na figura 3.7 a rede foi formada considerando uma única matriz de 6500 elementos, representando todas as 65 áreas corticais com 100 neurônios cada. Seguindo a organização espacial da matriz anatômica, cada 100 elementos representam uma área cortical, portanto as regiões cognitivas estão separadas da seguinte maneira: os elementos de 1 a 1800 da matriz pertencem a região visual, os de 1801-2800 a região auditiva, os de 2801-4600 a região somatosensorial-

Figura 3.6: Número de comunidades N_c em função da probabilidade C_{inter} e do tamanho N_s das áreas corticais, fixando $C_{intra} = 0,05$

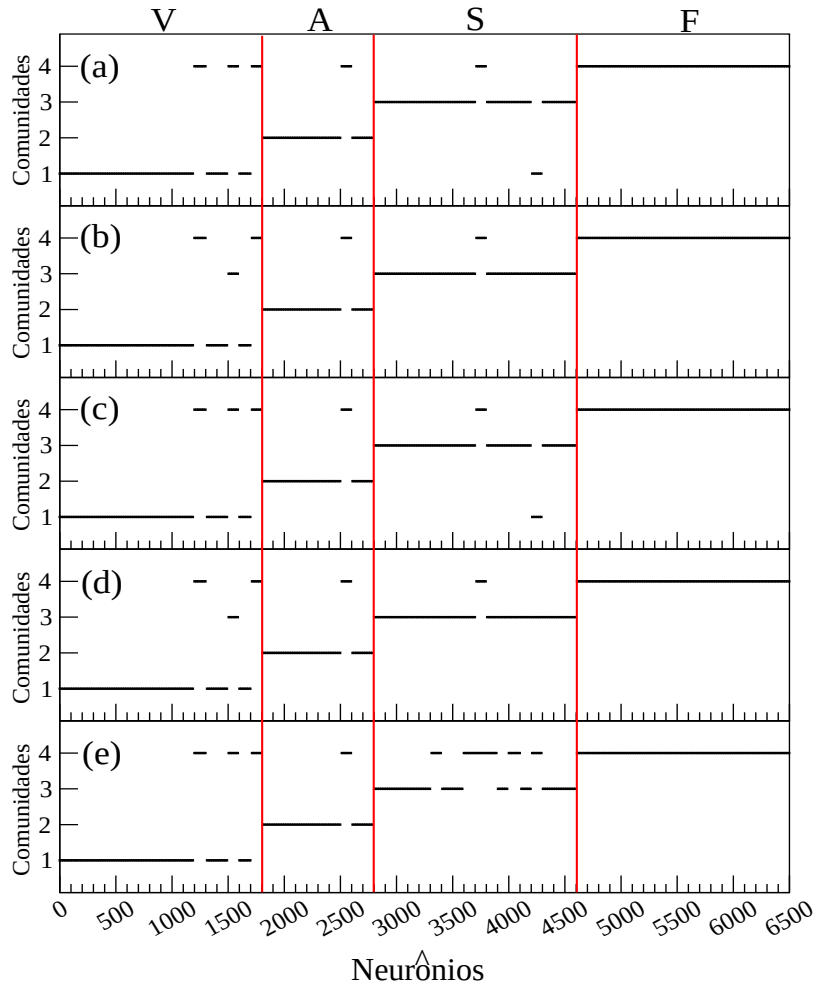


Fonte: O autor.

motora e os de 4601-6500 a região frontolimbica. Na figura 3.7 observamos em qual comunidade (1, 2, 3 ou 4) os elementos da matriz foram posicionados para diferentes valores de C_{intra} e C_{inter} . Na figura 3.7a fixamos $C_{intra} = 0,05$ e $C_{inter} = 0,015$, na figura 3.7b temos $C_{intra} = 0,05$ e $C_{inter} = 0,5$, na figura 3.7c fixamos $C_{intra} = 0,5$ e $C_{inter} = 0,15$, na figura 3.7d temos $C_{intra} = 0,5$ e $C_{inter} = 0,5$, e na figura 3.7e utilizamos $C_{intra} = 1,0$ e $C_{inter} = 1,0$. Independente do valor escolhido para C_{intra} e C_{inter} as comunidades detectadas apresentam um número de elementos diferentes das áreas cognitivas reais, porém dependendo dos valores escolhidos a rede pode se organizar em uma estrutura mais próxima ou mais distante da rede real. Para valores menores de C_{intra} e C_{inter} a organização das comunidades detectadas mostrou-se mais semelhante a organização anatômica das regiões cognitivas do córtex do gato.

Na figura 3.8 temos um histograma das quantidades de elementos detectada em cada comunidade em comparação com a quantidades de elementos nas regiões cognitivas reais. Utilizamos as seguintes probabilidades: na figura 3.8a temos $C_{intra} = 0,05$ e $C_{inter} = 0,015$, na figura 3.8b temos $C_{intra} = 0,05$ e $C_{inter} = 0,5$, na figura 3.8c fixamos $C_{intra} = 0,5$ e $C_{inter} = 0,15$, na figura 3.8d utilizamos $C_{intra} = 0,5$ e $C_{inter} = 0,5$, e na figura 3.8e temos $C_{intra} = 1,0$ e $C_{inter} = 1,0$.

Figura 3.7: Localização dos neurônios em relação às 4 comunidades detectadas. Para (a) $C_{intra} = 0,05, C_{inter} = 0,015$, (b) $C_{intra} = 0,05, C_{inter} = 0,5$, (c) $C_{intra} = 0,5, C_{inter} = 0,15$, (d) $C_{intra} = 0,5, C_{inter} = 0,5$, (e) $C_{intra} = 1,0, C_{inter} = 1,0$. As linhas vermelhas separam as 4 regiões cognitivas.



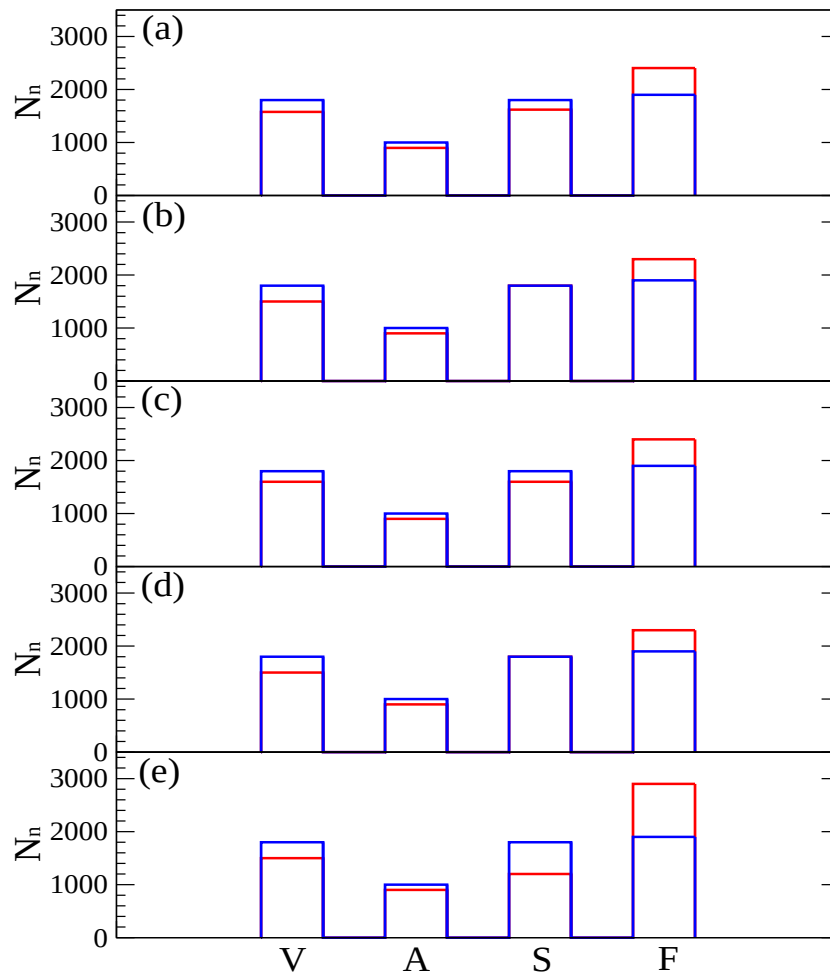
Fonte: O autor.

A linha vermelha representa o número de elementos detectados e a azul o número real. Vemos novamente que as melhores aproximações ocorrem para os menores valores de C_{intra} e C_{inter} . A diferença encontrada nas comunidades calculadas deve-se ao fato de algumas áreas corticais apresentarem um maior número de conexões com outras regiões cognitivas do que com a região em que está espacialmente localizada.

A partir destes resultados, vemos que para modelar uma rede neuronal que se organize estruturalmente de forma semelhante à rede real do córtex cerebral do gato, devemos escolher

C_{intra} e C_{inter} apropriadamente. Para fazer os estudos sobre sincronização da dinâmica neuronal fixamos $C_{intra} = 0,05$ e $C_{inter} = 0,005$. Nesta região de parâmetros a rede total se organiza em 4 comunidades e a densidade de conexões presentes na rede é baixa, reduzindo o esforço computacional para realizar as análises.

Figura 3.8: Comparação entre número de neurônios detectados (vermelho) e o número real de neurônios em cada região cognitiva (azul). Para (a) $C_{intra} = 0,05, C_{inter} = 0,015$, (b) $C_{intra} = 0,05, C_{inter} = 0,5$, (c) $C_{intra} = 0,5, C_{inter} = 0,15$, (d) $C_{intra} = 0,5, C_{inter} = 0,5$, (e) $C_{intra} = 1,0, C_{inter} = 1,0$.



Fonte: O autor.

4 Rede de Mapas de Rulkov

4.1 Mapa de Rulkov

Com relação à modelagem da dinâmica de cada neurônio na rede, consideramos o modelo fenomenológico proposto por Rulkov (1) que é um mapa bidimensional que descreve a dinâmica das variações do potencial de membrana (picos de potencial ou disparos) dos neurônios individualmente, sendo dado por:

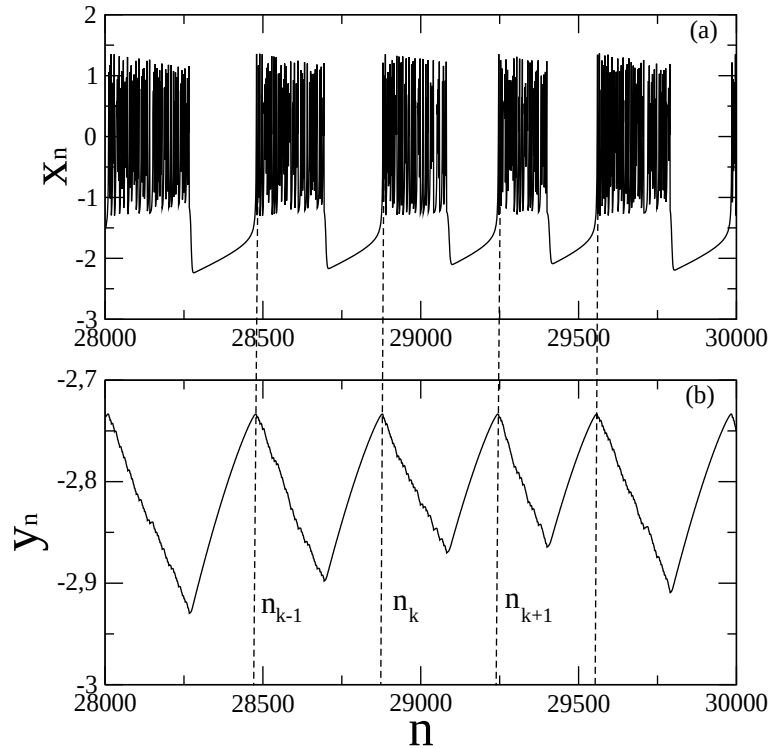
$$x_{n+1} = \frac{\alpha}{1 + x_n^2} + y_n, \quad (4.1)$$

$$y_{n+1} = y_n - \sigma(x_n - \rho), \quad (4.2)$$

onde x_n e y_n são as variáveis com escala de tempo rápida e lenta, respectivamente. O parâmetro α afeta diretamente o período de duração dos disparos neuronais. Os parâmetros σ e ρ descrevem a evolução da variável lenta y_n . A figura 4.1 mostra a evolução temporal da variável rápida x_n , formada por pacotes de disparos caóticos chamados de *bursts*, e lenta y_n , que apresenta uma dinâmica de oscilações do tipo dente de serra. Na figura 4.1 n_k denota o instante de tempo onde um determinado *burst* k é iniciado. O efeito do parâmetro α está demonstrado na figura 4.2, onde fixamos os valores de $\sigma = 0,001$, $\rho = 0 - 1,25$ e variamos α no intervalo $[4,1; 4,9]$. Observamos que a duração dos *bursts* é sensível aos valores assumidos por α . Na figura 4.2a temos oscilações caóticas para $\alpha = 4,9$, conforme o parâmetro diminui observamos na figura 4.2b que para $\alpha = 4,5$ ocorre um aumento no intervalo de tempo entre os *bursts*, nas figuras 4.2c e 4.2d o tempo entre *bursts* aumenta ainda mais para $\alpha = 4,3$ e $\alpha = 4,1$, respectivamente.

A duração dos *bursts* flutua em um padrão irregular conforme x_n evolui caoticamente. Consideraremos que um *burst* inicia-se quando y_n apresenta um máximo local, como vemos pela figura 4.1. Portanto, podemos definir uma fase ϕ (38) descrevendo a evolução temporal dos

Figura 4.1: Evolução temporal da (a) variável rápida e (b) lenta do mapa de Rulkov.



Fonte: O autor.

disparos de cada neurônio, variando de 0 a 2π conforme n evolui de n_k para n_{k+1} :

$$\phi_n = 2k\pi + 2\pi \frac{n - n_k}{n_{k+1} - n_k}, \quad (4.3)$$

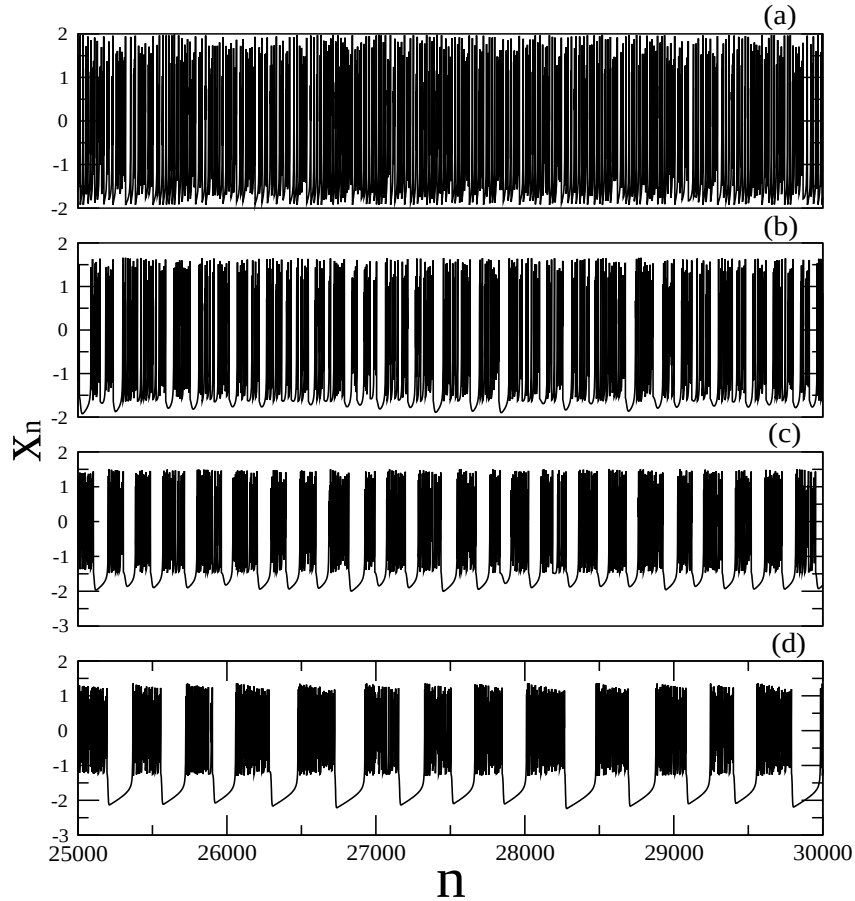
onde k é um número inteiro. A definição de uma fase para a dinâmica neuronal apresenta grande importância no estudo da sincronização de neurônios, como veremos posteriormente.

Para uma compreensão mais detalhada da dinâmica de um neurônio modelado por um mapa de Rulkov, na próxima sessão faremos uma análise do mapa de primeiro retorno, diagrama de bifurcação e espaço de fase deste modelo.

4.1.1 Análise do Espaço de Fase

Um sistema dinâmico é descrito por um conjunto de equações com tempo discreto ou contínuo. A sua evolução temporal ocorre pelas sequências de iterações destas equações, que nos

Figura 4.2: Simulação dos disparos neuronais do mapa de Rulkov para diferentes valores do parâmetro (a) $\alpha = 4,9$, (b) $\alpha = 4,5$, (c) $\alpha = 4,3$ e (d) $\alpha = 4,1$



Fonte: O autor.

permitem conhecer um estado posterior do sistema em função do seu estado anterior. Os estados irão depender dos valores assumidos pelas variáveis dependentes num determinado instante de tempo e todos os estados possíveis de um sistema formam o que chamamos de espaço de fase. Dadas as condições iniciais o sistema irá evoluir no tempo, formando uma curva em seu espaço de fase, o que chamamos de trajetória ou órbita (27).

As órbitas também podem ser definidas, segundo Lorenz, como as representações no espaço de fases de uma sequência cronológica discreta ou contínua de estados (39). Supondo um sistema discreto, como um mapa, cuja regra é dada pela função $f(x)$ e uma condição inicial x_0 , uma trajetória é formada pela sucessão de pontos $x_0, x_1 = f(x_0), x_2 = f(x_1) = f(f(x_0)), x_3 =$

$f(x_2) = f(f(f(x_0))), \dots$, podendo ou não convergir para um *ponto fixo*. Um ponto fixo x^* é um ponto que “mapeia” a si próprio (27). De modo geral, para um modelo discreto unidimensional:

$$x_{n+1} = f(x_n), \quad (4.4)$$

sendo n o instante no tempo. O ponto fixo é solução da equação quando:

$$x_{n+1} = f(x^*) = x^*. \quad (4.5)$$

Portanto, dependendo do modelo discreto, se sua órbita converge podemos observar pontos fixos, pontos fixos periódicos ou caos. Por caos nos referimos a sistemas com órbitas aperiódicas e sensibilidade às condições iniciais. Um sistema caótico é um sistema determinístico, pois é descrito por uma lei de evolução sob o qual, fixadas as condições, sempre apresenta o mesmo comportamento. A sensibilidade às condições iniciais faz com que um sistema caótico, com condições iniciais muito próximas, apresente órbitas que divergem conforme o sistema evolui no tempo (27). A aperiodicidade está relacionada com a órbita de um sistema caótico, que sempre visita um ponto diferente no espaço de fase, ou seja, sua órbita nunca visitará um mesmo ponto em instantes diferentes no tempo. Com relação à periodicidade, uma órbita é periódica quando $f^k(x^*) = x^*$, para algum $k > 0$ que determina o período da órbita. Por exemplo, uma órbita de período 2 é um conjunto de dois pontos x_1^*, x_2^* tais que mapeiam-se um ao outro:

$$x_1^* = f(x_2^*), \quad x_2^* = f(x_1^*). \quad (4.6)$$

Como $x_2^* = f(x_1^*) = f(f(x_2^*)) = f^{[2]}(x_2^*)$, então x_2^* , assim como x_1^* , é um ponto fixo da segunda iterada do modelo discreto de $f(x)$. Portanto, os pontos de uma órbita de período 2 são soluções da seguinte equação:

$$x^* = f^{[2]}(x^*) = f(f(x^*)), \quad (4.7)$$

sendo que, no geral, os pontos fixos x^* de período k são solução da equação $f^{[k]}(x^*) = x^*$, para $k > 0$.

A estabilidade dos pontos fixos x^* está relacionada com a evolução temporal da função $x_{n+1} = f(x_n)$, quando são dadas condições iniciais bem próximas aos seus pontos fixos x^* , podendo ela convergir ou divergir destes valores.

Dada uma condição inicial x_n bem próxima de x^* , isto é, $x_n = x^* + \delta_n$, a distância entre estes pontos é dada por:

$$\delta_n = |x_n - x^*|. \quad (4.8)$$

Com a primeira iteração, a distância evolui para:

$$\delta_{n+1} = |x_{n+1} - x^*| = |f(x_n) - x^*| = |f(x^* + \delta_n) - x^*|. \quad (4.9)$$

Podemos, então, expandir o mapa $f(x)$ em série de Taylor em torno de x^* , tem-se:

$$f(x^* + \delta_n) = f(x^*) + \delta_n \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*} + \frac{1}{2} \delta_n^2 \frac{d^2 f(x)}{dx^2} + \dots, \quad (4.10)$$

e tomando valores suficientemente pequenos para δ_n , os termos da expansão com potências de δ_n de ordem igual ou superior a dois podem ser desprezados. Da equação 4.10, admitindo-se δ_n pequeno, temos:

$$f(x^* + \delta_n) - f(x^*) = \delta_n \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*}. \quad (4.11)$$

Portanto, das equações 4.5, 4.9 e 4.11, chegamos a uma equação para δ_{n+1} dada por:

$$\delta_{n+1} = \left| \delta_n \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*} \right|. \quad (4.12)$$

Se $\delta_{n+1} < \delta_n$ as iterações convergem para o ponto fixo x^* e este é do tipo estável (atrator), que ocorre quando:

$$\left| \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*} \right| < 1. \quad (4.13)$$

Se $\delta_{n+1} > \delta_n$ as iterações divergem do ponto fixo x^* e este é do tipo instável (repulsor), que ocorre quando:

$$\left| \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*} \right| > 1. \quad (4.14)$$

Quando a derivada do sistema for igual a 1, a linearização efetuada não é suficiente para afirmar se o ponto fixo é ou não estável. No caso em que a derivada for igual a 0 o ponto é denominado super-estável (40).

Para analisarmos os pontos fixos do mapa de Rulkov, consideramos o valor da variável

lenta y_n como uma constante γ_y . Isto pode ser feito porque y_n varia lentamente em um intervalo pequeno. Podemos, então estudar a dinâmica rápida x_n do mapa de Rulkov aproximando este sistema bidimensional para um unidimensional dado por:

$$x_{n+1} = f(x_n) = \frac{\alpha}{[1 + x_n^2]} + \gamma_y. \quad (4.15)$$

O sistema agora apresenta dois parâmetros de controle, γ_y e α , através dos quais diferentes pontos fixos são especificados. Denotaremos os pontos fixos do mapa de Rulkov por x^* , o qual, sendo substituído na equação 4.15 gera a equação do terceiro grau:

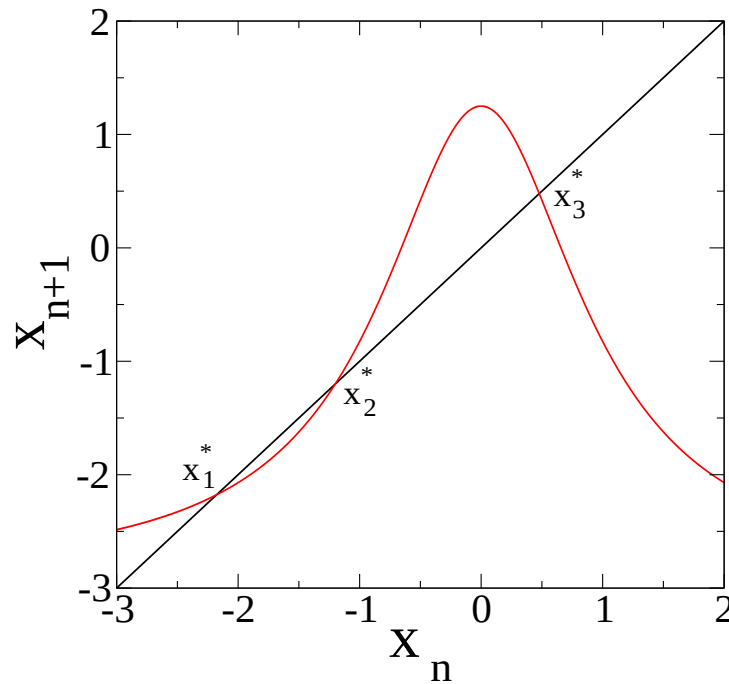
$$(x^*)^3 - (x^*)^2\gamma_y + x^* - \gamma_y - \alpha = 0. \quad (4.16)$$

Como é do terceiro grau, a equação 4.16 possui três soluções que podem estar no plano real ou imaginário. Denotaremos por x_1^* , x_2^* e x_3^* estas soluções. Quando esta equação contém soluções imaginárias temos que x_1^* é o complexo conjugado de x_2^* e como a dinâmica do mapa de Rulkov está definida no plano real, iremos descartar estas raízes. Portanto, dependendo dos valores assumidos por γ_y e α o mapa de Rulkov possuirá um ou três pontos fixos.

Podemos observar graficamente os pontos fixos através dos mapas de primeiro retorno. Estes gráficos apresentam no eixo das abscissas os valores das entradas ou condições iniciais x_n e no eixo das ordenadas suas respectivas saídas $x_{n+1} = f(x_n)$ dadas após uma única iteração do sistema. Para encontrarmos os pontos fixos basta traçarmos uma reta diagonal e, então, suas intersecções com a curva de $f(x_n)$ nos fornecem graficamente os pontos onde $x_{n+1} = x_n$. Na figura 4.3 temos o mapa de retorno para $\alpha = 4, 15$ e $\gamma_y = -2, 9$, onde observamos que o sistema apresenta três pontos fixos x_1^* (estável), x_2^* (instável) e x_3^* (instável). Conforme o valor de γ_y aumenta, a distância entre os pontos fixos x_1^* e x_2^* diminui até colapsarem em um ponto onde ocorre uma bifurcação sela-nó, isto ocorre para $\gamma_y \approx -2, 765$ como demonstra a figura 4.4. Simplificadamente, por definição em uma bifurcação sela-nó surgem (ou desaparecem) dois pontos fixos de um sistema, sendo um estável e o outro instável, em função da variação de algum parâmetro de controle (27), no caso do mapa de Rulkov nosso parâmetro é a constante γ_y . Por último, observamos na figura 4.5 que o sistema apresenta apenas o ponto fixo instável x_3^* . Veremos mais adiante com o diagrama de bifurcação que durante o período onde não ocorre disparos a dinâmica do mapa de Rulkov está na região onde existem os três pontos fixos, sendo que a colisão entre os

pontos fixos x_1^* e x_2^* é o que causa o início de um *burst*, pois após a bifurcação sela-nó o único ponto fixo existente x_3^* está dentro de uma região caótica ou atrator caótico.

Figura 4.3: Mapa de retorno com três pontos fixos para o Mapa de Rulkov com $\alpha = 4, 15$ e $\gamma = -2, 9$. A linha vermelha representa qual o valor obtido após uma única iteração do mapa de Rulkov $f(x_n)$.

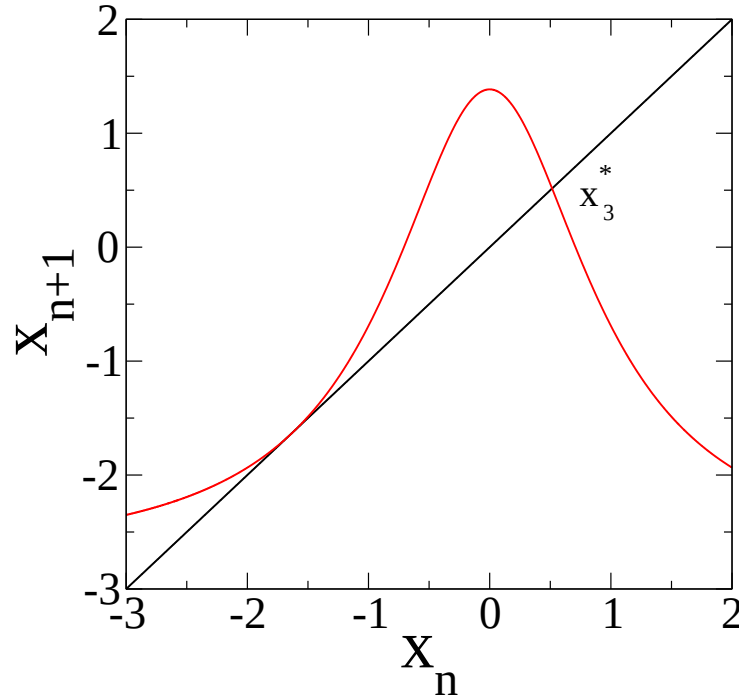


Fonte: O autor.

O diagrama de bifurcações nos oferece informações com relação ao comportamento das órbitas de um sistema dinâmico após um intervalo de tempo suficientemente grande (valores assintóticos), onde podemos encontrar: pontos fixos, órbitas periódicas ou caóticas. Nestes casos as iterações transientes são descartadas. Por transiente nos referimos a um certo número de primeiros pontos da trajetória que são desconsiderados, sendo usados somente os pontos que representam o comportamento final da órbita. Logo, o diagrama de bifurcações é um gráfico dos valores assumidos pela variável de estado em função de um ou mais parâmetros do sistema, supostos variáveis dentro de seus intervalos de definição.

Para construirmos o diagrama de bifurcações para o mapa de Rulkov aproximamos o valor da variável lenta y_n novamente para uma constante γ_y e fixamos o valor de $\alpha = 4, 15$. A figura 4.6 mostra o regime de bifurcações de x_n associado aos valores atribuídos ao parâmetro

Figura 4.4: Mapa de retorno com um ponto fixo para o Mapa de Rulkov com $\alpha = 4,15$ e $\gamma = -2,765$. A linha vermelha representa qual o valor obtido após uma única iteração do mapa de Rulkov $f(x_n)$.

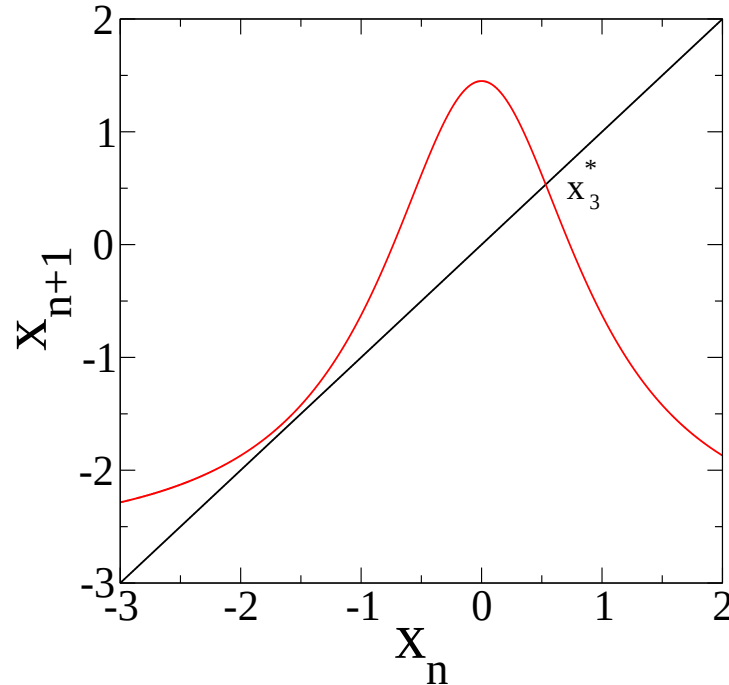


Fonte: O autor.

de controle γ_y . Por mais que tenhamos utilizado um intervalo entre $[-3,3;-1,7]$ para γ_y e $[-4,3;3,0]$ x_n para construir o diagrama de bifurcação, os valores assumidos pelas variáveis do sistema ficam restritas a um intervalo menor, como demonstrado na figura 4.1. Vemos que y_n varia entre intervalos que fazem com que a variável rápida x_n hora seja estável, hora seja caótica, resultando em um comportamento que alterna entre períodos de silêncio e de *bursts*, observados na figura 4.1. As linhas verdes na figura 4.6 foram adicionadas ao diagrama de bifurcações em preto para especificar onde estão os três pontos fixos x_1^* , x_2^* e x_3^* de acordo com os valores de γ_y . As linhas vermelhas na figura 4.6 destacam os pontos onde ocorrem os inícios e terminos dos *bursts* caóticos. Um ponto de bifurcação do tipo sela-nó ocorre quando $y_n = y_{sn} \approx -2,765$ onde os pontos fixos x_1^* , x_2^* desaparecem causando o começo dos disparos com x_n dentro do atrator caótico. Da mesma forma, a crise do atrator caótico ocorre quando $y = y_{cr} \approx -2,835$, fazendo com que x_n retorne posteriormente para uma dinâmica estável.

Podemos compreender melhor a dinâmica do sistema a partir de sua órbita no espaço

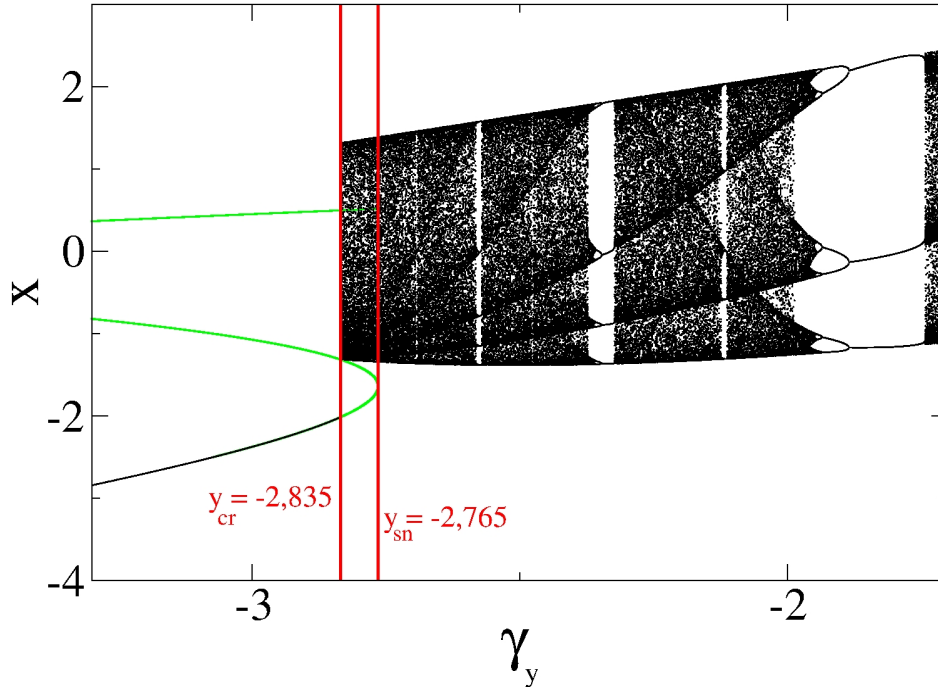
Figura 4.5: Mapa de retorno com um ponto fixo para o Mapa de Rulkov com $\alpha = 4,15$ e $\gamma = -2,7$. A linha vermelha representa qual o valor obtido após uma única iteração do mapa de Rulkov $f(x_n)$.



Fonte: O autor.

de fase, como mostra a figura 4.7. Temos representado nesta figura em vermelho uma órbita no espaço de fase e em preto os pontos fixos (que discutimos anteriormente no diagrama de bifurcações e nos mapas de primeiro retorno), as setas indicam o sentido da órbita. Observamos que antes da bifurcação sela-nó, que ocorre em $y_n = y_{sn}$, o sistema permanece com uma dinâmica estável sobre o ramo do ponto fixo estável x_1^* , que corresponde ao estado sem disparar do neurônio. Conforme a órbita ultrapassa $y_n = y_{sn}$ o único ponto fixo que permanece é x_3^* que está imerso em um atrator caótico, a partir desse ponto a dinâmica neuronal fica caótica, correspondendo ao período de *burst*. Quando a variável lenta atinge $y_n = y_{cr}$ ocorre a crise do atrator caótico que causa posteriormente o retorno da órbita para o estado estável ao longo dos pontos fixos x_1^* .

Figura 4.6: Diagrama de bifurcação do mapa de Rulkov com $\alpha = 4, 15$. Foram feitas 5000 iterações sendo 4900 transientes.

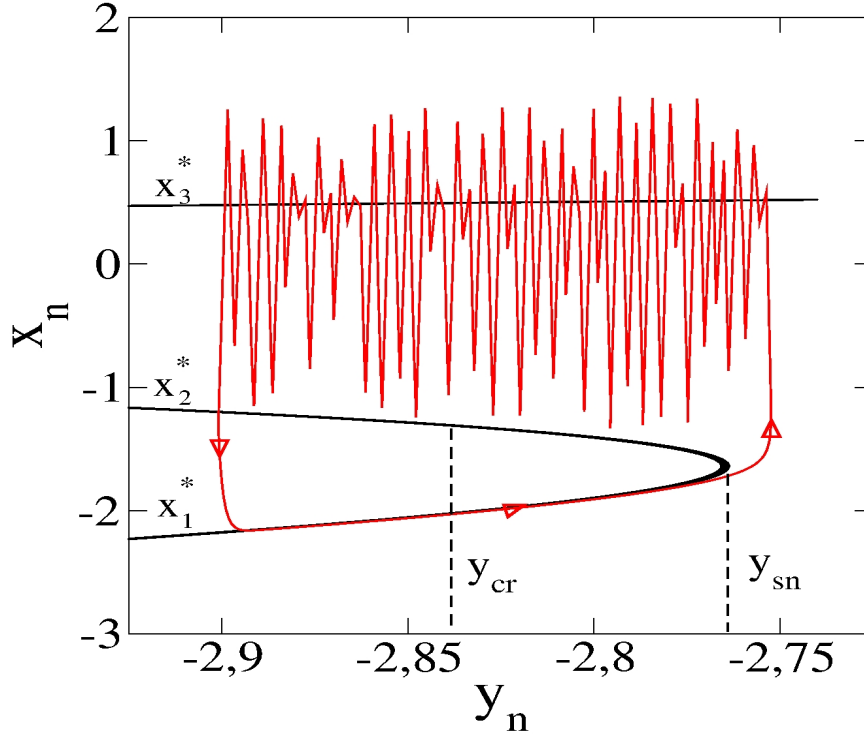


Fonte: O autor.

4.2 Mapas de Rulkov Acoplados

Em uma rede neuronal real, os neurônios não apresentam uma dinâmica isolada e independente da rede neuronal. Como estes estão conectados entre si suas dinâmicas influenciam-se mutuamente, ou seja, a dinâmica temporal de disparos de um neurônio é influenciada pelos neurônios conectados a ele. Baseados em evidências experimentais (41), consideramos em nosso modelo que as sinapses elétricas ocorrem apenas entre primeiros vizinhos nas sub-redes *small-world*. As conexões não locais, tanto dentro das sub-redes *small-world* como entre estas, serão do tipo química. As sinapses químicas podem ser excitatórias ou inibitórias, como a primeira destas é observada em maior proporção no cérebro, consideraremos uma proporção de 75% de excitatórias e 25% inibitórias. Portanto, a dinâmica temporal de cada neurônio é modelada pela

Figura 4.7: Órbita da dinâmica neuronal no espaço de fase e pontos fixos para um neurônio de Rulkov com $\alpha = 4,15$.



Fonte: O autor.

seguinte equação (1),(16), (42):

$$x_{n+1}^{(i,p)} = \frac{\alpha^{(i,p)}}{1 + (x_n^{(i,p)})^2} + y_n^{(i,p)} + \frac{g_e}{2}(x_n^{(i-1,p)} + x_n^{(i+1,p)} - 2x_n^{(i,p)}) - g_c \sum_{d=1}^{N_S} \sum_{f=1}^P \left[A_{(i,p),(d,f)} H(x_n^{(d,f)} - \theta)(x_n^{(i,p)} - V_s) \right] + \Lambda_n, \quad (4.17)$$

$$y_{n+1}^{(i,p)} = y_n^{(i,p)} - \sigma(x_n^{(i,p)} - \rho), \quad (4.18)$$

onde (i, p) representa o neurônio i ($i = 1, 2, \dots, N_S$) da área cortical p ($p = 1, 2, \dots, P$), N_S é o número de neurônios em cada sub-rede *small-world* e P é o número de áreas corticais. Consideramos $N_S = 100$ e $P = 65$ de acordo com a figura 3.2. O parâmetro g_e é a intensidade do aco-

plamento elétrico e g_c a intensidade do acoplamento químico. Consideramos os neurônios como não idênticos, para isso $\alpha^{(i,p)}$ possui valores escolhidos aleatoriamente no intervalo $[4, 1; 4, 4]$, $\sigma = 0,001$ e $\rho = -1,25$. A matriz adjacência $A_{(i,p),(d,f)}$ representa apenas as conexões químicas, seus elementos possuem valor igual a 1 quando um neurônio (i, p) recebe uma sinapse química neurônio (d, f) e 0 quando a conexão não existe. $H(x)$ é uma função degrau, onde $\theta = -1.0$ representa um limiar pré-sináptico para que ocorra a transmissão de um potencial elétrico entre neurônios conectados quimicamente. Logo, somente quando a voltagem de um neurônio pré-sináptico ultrapassa θ , o pós-sináptico irá receber alguma influência química. A constante V_s denota o potencial reverso associado com as sinapses, sendo definido pela natureza dos canais iônicos pós-sinápticos. A sinapse será excitatória (inibitória) se V_s é maior (menor) que um determinado valor (42). Para o caso dos mapas de Rulkov, para sinapses excitatórias $V_s = 1.0$ e para inibitórias $V_s = -2.0$. O termo Λ_n representa uma perturbação externa que será adicionada posteriormente.

Buscamos observar é uma coerência na fase dos *bursts* decorrente da interação promovida pelos termos de acoplamento. No caso de apenas dois neurônios acoplados, um indicador de uma sincronização de fase caótica seria simplesmente o fato de suas fases estarem muito próximas ($|\phi_1 - \phi_2| \ll 1$). Porém, quando se trata de uma rede com N neurônios, outros diagnósticos devem ser usados para indicar sincronização de fase caótica, como, por exemplo, o parâmetro de ordem de Kuramoto (43), (44) e a evolução temporal do campo médio produzido pela rede. Na sequência abordaremos estes métodos para análise da dinâmica da rede.

Na equação 4.18, todo o termo que multiplica g_e representa a influência das sinapses elétricas que um neurônio i recebe de seus primeiros vizinhos $(i - 1, i + 1)$ dentro das sub-redes *small-world*. O resultado de uma influência elétrica pode variar de acordo com a diferença entre os potenciais dos neurônios pré e pós-sinápticos. Se a diferença for positiva, a sinapse elétrica faz com que o potencial do neurônio pós-sináptico aumente, caso contrário irá diminuí-lo. Para o termos dos acoplamentos químicos na equação 4.18, a análise de sua influência é um pouco mais complexa e vamos abordá-la mais detalhadamente na próxima seção.

4.2.1 Efeitos dos acoplamentos Excitatório e Inibitório

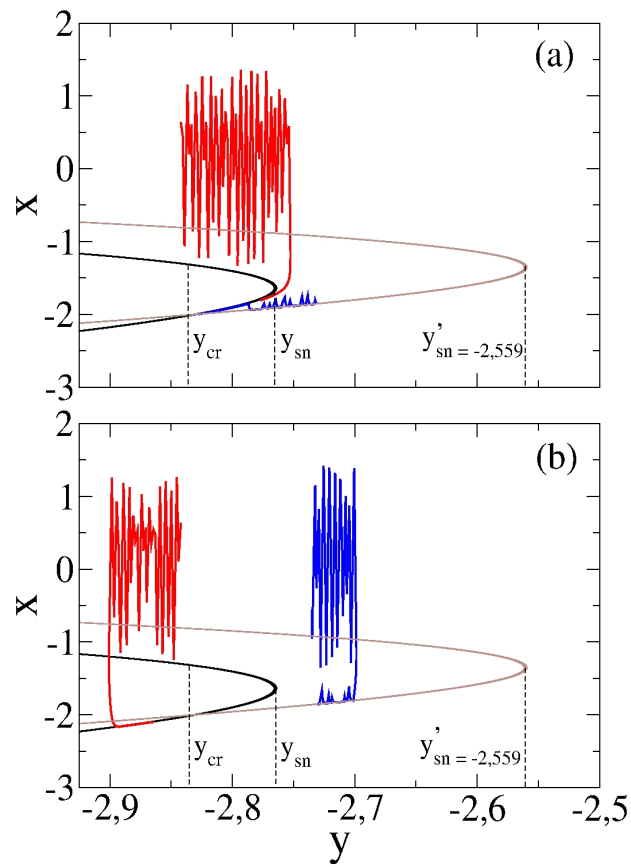
Para compreendermos a diferença entre os efeitos das sinapses químicas inibitórias e excitatórias fizemos uma análise da órbita no espaço de fase de apenas dois neurônios conectados quimicamente. A conexão existente nesta análise é direcional partindo do neurônio pré-sináptico em direção ao pós-sináptico, portanto o neurônio pré-sináptico mantém sua dinâmica inalterada no espaço de fase.

A figura 4.8 nos mostra a órbita de ambos os neurônios com uma conexão inibitória, utilizamos para ambos os neurônios $\alpha = 4,15$, $\sigma = 0,001$, $\rho = -1,25$ e $g_c = 0,4$. Veremos primeiramente o que ocorre quando o neurônio pré-sináptico inicia um *burst* e qual a consequência sobre o neurônio pós-sináptico. A linha em vermelho representa o neurônio pré-sináptico com uma dinâmica um pouco adiantada em relação ao neurônio pós-sináptico em azul. Como vemos na figura 4.8a, quando os neurônios não estão disparando suas órbitas seguem ao longo do pontos fixos (linha preta) de forma semelhante ao demonstrado na figura 4.7 para o sistema isolado. Assim que a órbita do neurônio pré-sináptico ultrapassa o ponto de bifurcação sela-nó em y_{sn} este inicia um regime de disparos e seu potencial x_n alcança valores acima do limiar pré-sináptico θ , resultando na transmissão de um sinal elétrico para o neurônio pós-sináptico. Esta influência causa uma mudança em todo o espaço de fase do neurônio pós-sináptico, pois o termo de acoplamento da equação 4.18 deixa de ser nulo e faz com que seus pontos fixos sejam deslocados, como mostra a linha marrom na figura 4.8a. O ponto de bifurcação sela-nó para o neurônio pós-sináptico passa a estar em $y'_{sn} \approx -2,559$, fazendo ele permanecer mais tempo num regime sem disparos. Na figura 4.8b vemos que logo após o término do *burst* do neurônio pré-sináptico iniciam-se imediatamente os disparos do neurônio pós-sináptico. Isso ocorre porque, sem as influências externas, o neurônio pós-sináptico passa a ter uma dinâmica semelhante a um neurônio isolado e neste momento sua órbita no espaço de fase está além do ponto de bifurcação sela-nó y_{sn} , ou seja, na região do atrator caótico fazendo os disparos iniciarem de imediato. Como resultado final, observamos que a sinapse química inibitória pode suprimir um disparo ou diminuir o potencial elétrico do neurônio pós-sináptico.

Com relação às sinapses excitatórias, fizemos a mesma análise do espaço de fase na figura 4.9, utilizamos para ambos os neurônios $\alpha = 4,15$, $\sigma = 0,001$, $\rho = -1,25$ e $g_c = 0,4$. Ao contrário do caso anterior, quando o neurônio pré-sináptico inicia um *burst* sua influência sobre o

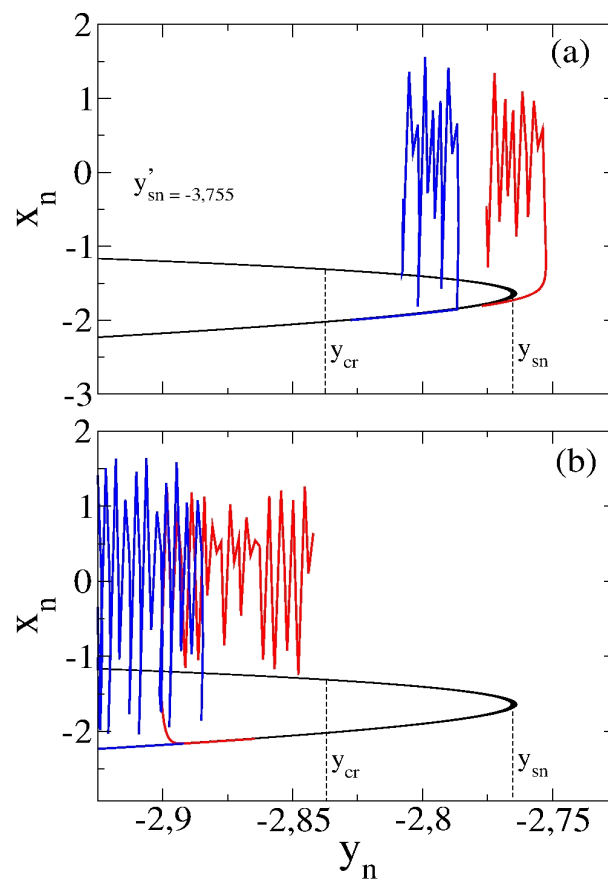
neurônio pós-sináptico causa o início de seus disparos caóticos, como vemos na figura 4.9a. Isso ocorre porque os pontos fixos do neurônio pós-sináptico novamente foram alterados devido ao termo do acoplamento e seu ponto de bifurcação sela-nó passa a ser $y_{sn}' \approx -3,755$. Como a órbita do neurônio pós-sináptico está numa região de valores maiores que $y_{sn}' \approx -3,755$, este inicia seus disparos caóticos. Na figura 4.9a vemos que o término dos disparos do neurônio pré-sináptico faz com que, em seguida, o neurônio pós-sináptico cesse seus disparos. Isto ocorre devido à interrupção dos sinais recebidos do neurônio pré-sináptico. O neurônio pós-sináptico retorna a ter uma dinâmica semelhante ao sistema isolado, porém neste momento sua órbita está em uma região abaixo do ponto de crise do atrator caótico y_{cr} , resultando no fim dos disparos. Portanto, uma sinapse química excitatória irá causar um aumento no potencial elétrico do neurônio pós-sináptico podendo gerar um disparo.

Figura 4.8: Órbita de dois neurônios acoplados inibitoriamente, ambos com $\alpha = 4,15$, $\sigma = 0,001$, $\rho = -1,25$ e $g_c = 0,4$. Em (a) quando o neurônio pré-sináptico inicia um disparo faz com que o neurônio pós-sináptico deixe de disparar. Em (b) somente quando o neurônio pré-sináptico para de disparar o neurônio pós-sináptico inicia seus disparos.



Fonte: O autor.

Figura 4.9: Órbita de dois neurônios acoplados excitatoriamente, ambos com $\alpha = 4,15$, $\sigma = 0,001$, $\rho = -1,25$ e $g_c = 0,4$. Em (a) quando o neurônio pré-sináptico inicia um disparo faz com que o neurônio pós-sináptico comece a disparar. Em (b) quando o neurônio pré-sináptico para de disparar o neurônio pós-sináptico é forçado a cessar seus disparos



Fonte: O autor.

5 Sincronização de Fase

5.1 Parâmetro de Ordem de Kuramoto e Campo Médio

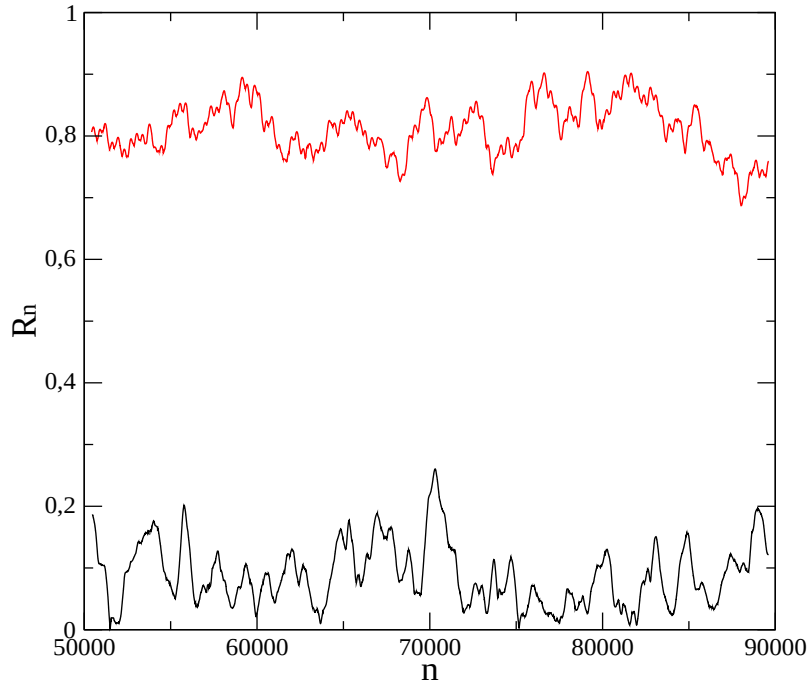
A dinâmica de *bursts* neuronais têm sido observada em diversos tipos de neurônios em diferentes animais (3). De fato, sincronização de fase de *bursts* caóticos foi verificada em análises de atividade elétrica cerebral feitas por EEG (eletroencefalograma) (3). Em relação ao córtex cerebral do gato, buscamos estudar a sincronização das 4 regiões cognitivas presentes na matriz da figura 3.2 (a visual, auditiva, somatosensorial-motora e frontolímbica) em função da intensidade do acoplamento elétrico g_e e químico g_c . Para este fim, utilizamos como diagnóstico o parâmetro de ordem de Kuramoto (44), que pode ser utilizado para avaliar sincronização da fase ϕ dos *bursts* neuronais e é definido por:

$$z_n^{(l)} = R_n^{(l)} \exp(i\Phi_n^{(l)}) \equiv \frac{1}{N_l} \sum_{j \in I_l} \exp(i\phi_n^{(j, I_l)}), \quad (5.1)$$

onde R_n é a amplitude e Φ_n o ângulo de um vetor de fase unitário em um instante n . I_l representa uma das quatro regiões cognitivas, $l = 1$ para visual, $l = 2$ para auditiva, $l = 3$ somatosensorial-motora e $l = 4$ para frontolímbica. N_l é o número total de neurônios em cada região. ϕ_n^{j, I_l} representa a fase de um neurônio j pertencente a região I_l . Se as fases dos *bursts* $\phi_n^{(j, I_l)}$ estiverem descorrelacionadas a somatória na equação 5.1 será pequena e $R_n^{(l)} \ll 1$. Por outro lado, teremos $R_n^{(l)} = 1$ ou próximo deste valor quando as fases dos *bursts* estiverem sincronizadas, em outras palavras, quando houver uma superposição coerente dos vetores de fase para todos os sítios. Como exemplo, a figura 5.1 nos mostra a evolução temporal da amplitude do parâmetro de ordem de uma rede formada por 100 neurônios de Rulkov acoplados globalmente. Consideramos apenas sinapses elétricas e verificamos como a sincronização depende da intensidade do acoplamento elétrico, para $g_e = 0,01$ linha vermelha e $g_e = 0,001$ linha preta. Vemos que quanto maior a

intensidade do acoplamento maior será a sincronia entre os neurônios na rede.

Figura 5.1: Parâmetro de ordem R_n em relação ao tempo n para uma rede de mapas de Rulkov com 100 neurônios acoplados globalmente. Os parâmetros α foram escolhidos aleatoriamente no intervalo 4,1 à 4,9, com $\sigma = 0,001$ e $\rho = -1,25$, sendo a força do acoplamento global $g_e = 0,01$ (vermelho) e $g_e = 0,001$ (preto).



FONTE: o autor.

Estamos interessados em estudar o efeito dos acoplamentos elétricos e químicos na sincronização. Por esta razão, utilizamos como medida de sincronização a média temporal da amplitude do parâmetro de ordem, dado por:

$$\bar{R}^{(l)} = \frac{1}{T} \sum_{n=1}^T R_n^{(l)}, \quad (5.2)$$

onde T é o intervalo de tempo avaliado. Se a dinâmica neuronal de uma determinada região I_l está intensamente sincronizada teremos $\bar{R}^{(l)} \approx 1$.

Quando dois ou mais neurônios da rede estão disparando sincronizadamente suas fases são praticamente iguais. Esse comportamento coletivo da rede também pode ser captado pelo

campo médio $M^{(l)}$ produzido pelos neurônios, dado por:

$$M_n^{(l)} = \frac{1}{N_l} \sum_{(i,p) \in I_l} x_n^{(i,p)}, \quad (5.3)$$

onde o índice l identifica a região a ser analisada e N_l seu respectivo número de neurônios. Conforme os disparos estejam sincronizados, o campo médio irá apresentar um comportamento caracterizado por oscilações com grande amplitude, por outro lado se os disparos dos neurônios estiverem descorrelacionados, as contribuições individuais dos neurônios irão cancelar-se mutuamente e o campo médio será apenas um ruído com pequena amplitude. Apenas como exemplo, esse comportamento está demonstrado na figura 5.2 para uma rede de 100 neurônios de Rulkov acoplados globalmente apenas com sinapses elétricas. Na figura 5.2(a) temos o campo médio do sistema não-sincronizado para uma intensidade de acoplamento $g_e = 0,001$ e em (b) sincronizado para $g_e = 0,01$.

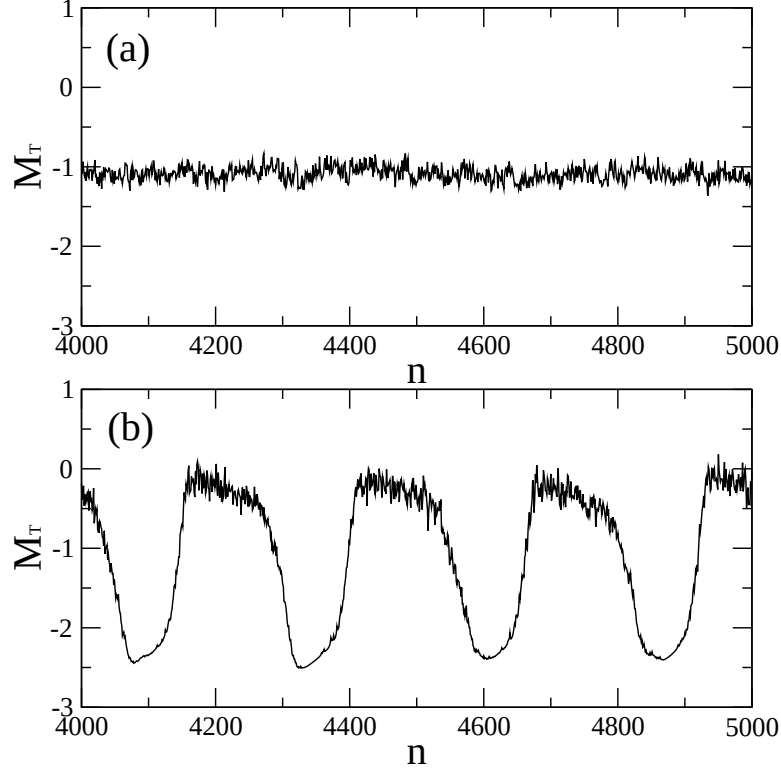
5.2 Sincronização na Rede Neuronal do Gato

Em uma rede de neurônios de Rulkov o sistema não apresentará sincronização em relação aos picos caóticos dentro de um *burst*, mas sim uma coerência na fase de seus *bursts* decorrente da interação promovida pelos termos de acoplamento. Como definido, a fase dos *bursts* neuronais é calculada pela equação 4.3 e a sincronização entre os neurônios pelas equações 5.2 e 5.3. Relembrando que o parâmetro α é escolhido aleatoriamente no intervalo $[4, 1; 4, 4]$.

Na figura 5.3 estudamos a média temporal do parâmetro de ordem $\bar{R}^{(l)}$ em função da intensidade dos acoplamentos elétrico g_e e químico g_c entre os neurônios. Como não temos sincronização completa ($\bar{R}^{(l)} = 1$), consideramos que a rede apresenta um estado de forte sincronização quando $\bar{R}^{(l)} > 0,9$, que corresponde a região branca na escala de cor da figura 5.3. Observamos que somente as regiões visual, somatosensorial-motora e frontolímbica apresentam valores de acoplamento onde ocorre forte sincronização. A região auditiva foi a única que não apresentou forte sincronização. Os intervalos escolhidos para g_e $[0, 0; 0, 1]$ e g_c $[0, 0; 0, 02]$ foram determinados em função do comportamento original do mapa de Rulkov, para valores maiores observamos que a dinâmica do sistema é alterado não apresentando *bursts* caóticos.

Para compreender os mecanismos que estão impedindo que a região auditiva sincronize

Figura 5.2: Evolução do campo médio total M_T para uma sistema de 100 neurônios acoplados globalmente. Os parâmetros α foram escolhidos aleatoriamente no intervalo 4,1 à 4,9, com $\sigma = 0,001$ e $\rho = -1,25$. Em (a) temos o sistema não-sincronizado para $g_e = 0,001$ e em (b) sincronizado para $g_e = 0,01$.



Fonte: O autor.

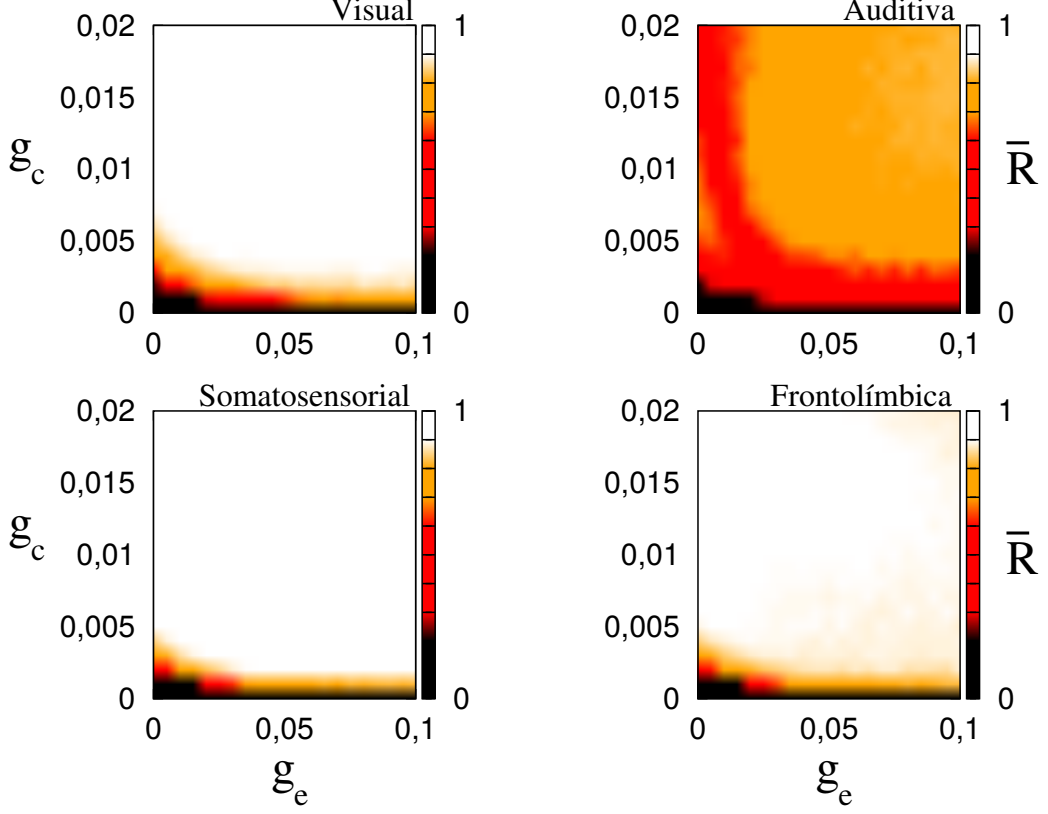
tão fortemente quanto as demais, analisamos na figura 5.4 a evolução temporal do campo médio da região auditiva, dado por

$$M_n^{(2)} = \frac{1}{N_2} \sum_{(i,p) \in I_2} x_n^{(i,p)}, \quad (5.4)$$

em comparação com o campo médio das influências que a região auditiva recebe das demais regiões cognitivas. Este campo médio das influências externas é dado por:

$$C_n^{(l)} = \frac{\mathfrak{J}_n^{(l)}}{N_{\text{out}}}, \quad (5.5)$$

Figura 5.3: Parâmetro de ordem médio das quatro regiões cognitivas do gato. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes.



Fonte: O autor.

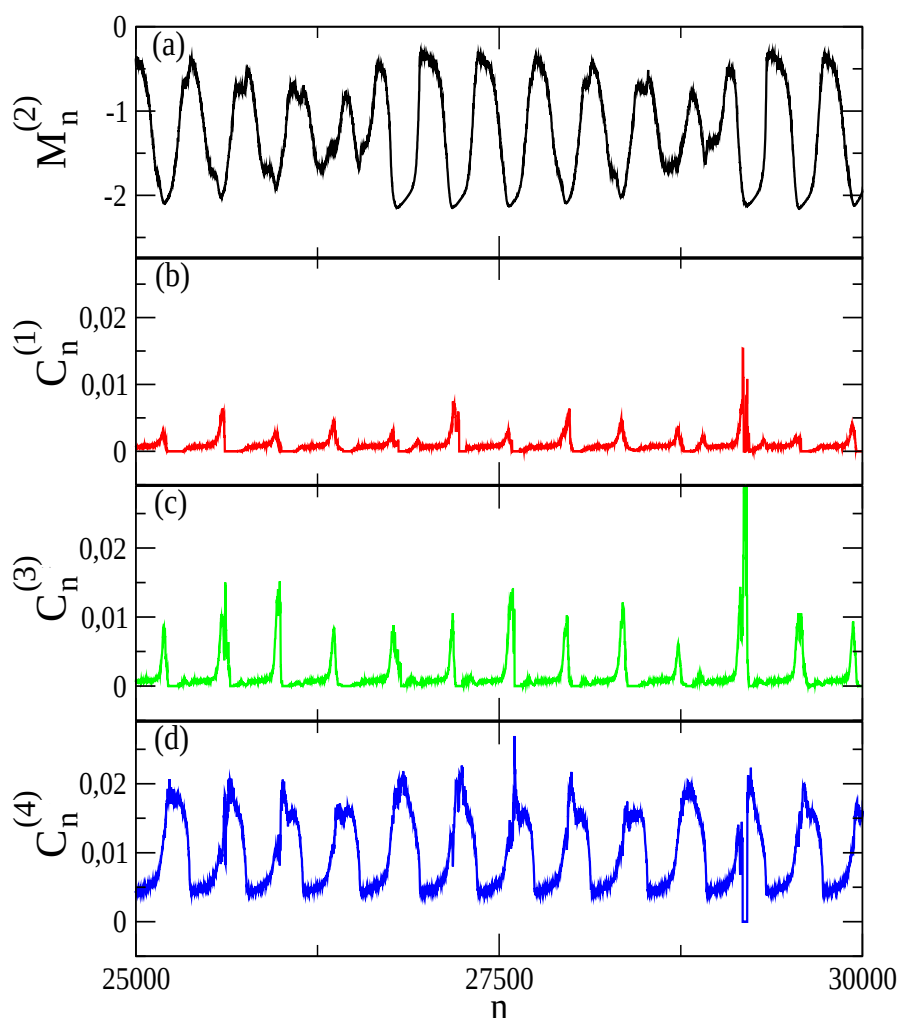
sendo

$$\mathfrak{I}_n^{(l)} = -g_c \sum_{\substack{(i,p) \in I_2 \\ (d,f) \in I_1, I_3, I_4}} \left[A_{(i,p),(d,f)} H(x_n^{(d,f)} - \theta)(x_n^{(i,p)} - V_s) \right], \quad (5.6)$$

onde N_{out} representa o número de elementos não nulos da matriz $A_{(i,p),(d,f)}$ para $(i,p) \in I_2$ e $(d,f) \in I_1$, ou I_3 , ou a I_4 . Pela separação espacial entre as regiões, lembramos que na rede proposta as influências provindas das demais regiões sobre a auditiva ocorre somente através das sinapses químicas. Isto explica o fato de considerarmos somente a matriz $A_{(i,p),(d,f)}$ no somatório da equação 5.6. Salientamos que a variável $C_n^{(l)}$ não representa a dinâmica local das regiões visual, somatosensorial-motora e frontolímbica, mas sim o campo médio dos impulsos elétricos enviados por estas até a região auditiva.

Observamos que a ausência de altos níveis de sincronia na região auditiva é causado pelas influências provenientes das conexões recebidas das demais regiões cognitivas. A evolução irregular do campo médio $M_n^{(2)}$ da região auditiva na figura 5.4a está associado a um comportamento não sincronizado. Isto ocorre devido aos estímulos $C_n^{(1)}$ da região visual (figura 5.4b), $C_n^{(3)}$ da somatosensorial-motora (figura 5.4c) e $C_n^{(4)}$ da frontolímbica (figura 5.4d). A região frontolímbica apresenta a maior influência sobre a dinâmica da área auditiva, enviando pulsos com maior duração e intensidade.

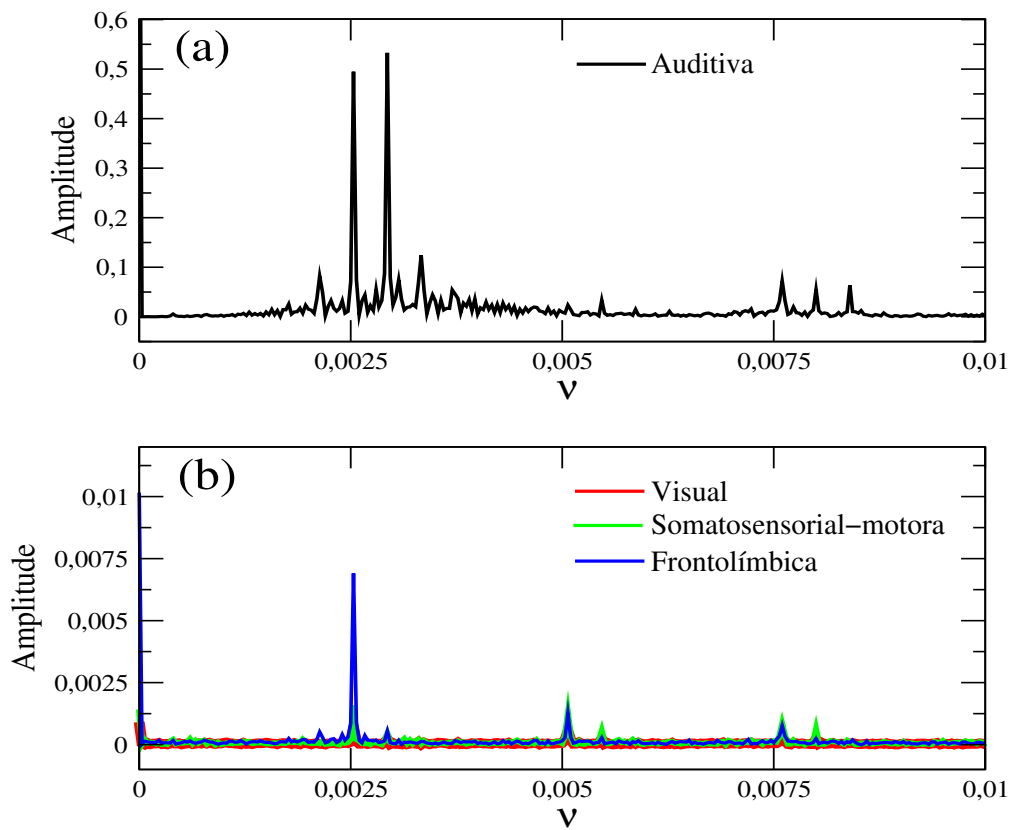
Figura 5.4: (a) Dinâmica do campo médio da variável rápida da região auditiva. Evolução do campo médio das influências sobre a região auditiva provenientes das regiões (b) visual, (c) somatosensorial-motora e (d) frontolímbica. Consideramos $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,015$.



Fonte: O autor.

O comportamento não sincronizado da região auditiva pode ser melhor observado pela figura 5.5 onde temos uma análise das frequências ν dos campos médios $M_n^{(2)}$, $C_n^{(1)}$, $C_n^{(3)}$ e $C_n^{(4)}$. De acordo com a figura 5.5a, a região auditiva apresenta duas frequências principais $\nu = 0,0027$ e $\nu = 0,0025$ com maior intensidade, sendo esta última resultado das influências provenientes principalmente região frontolímbica, cuja frequência apresenta o mesmo valor $\nu = 0,0025$ (linha azul da figura 5.5b). Sem estas influências a região auditiva apresenta sincronização com somente uma frequência mais intensa $\nu = 0,0027$.

Figura 5.5: Frequências do (a) campo médio da variável rápida da região auditiva e (b) frequências das influências sobre a região auditiva provindas das demais regiões. Consideramos $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,015$.



Fonte: O autor.

Portanto, os baixos níveis de sincronização observados na região auditiva são resultados das influências que esta recebe das demais regiões cognitivas, em especial da frontolímbica que é a que apresenta o maior número de conexões em direção à auditiva, conforme mostrado na figura 3.2. Como a quantidade de conexões entre as regiões está relacionada com comportamentos

específicos na dinâmica de toda a rede, detalhamos na figura 5.6 as porcentagens de conexões em cada região cognitiva e entre elas em relação ao total observadas na rede. Por exemplo, dentro da região visual temos um total de 16,62% de todas as conexões presentes e seguindo a coluna da região visual na matriz temos que 1,34% das conexões ocorrem da região visual em direção à auditiva, 2,30% em direção à somatosensorial-motora e 3,69% em direção à frontolímbica. O mesmo raciocínio segue para as demais regiões da matriz. A região com maior densidade de conexões internas e externas é a frontolímbica.

Figura 5.6: Porcentagens de conexões internas e entre as regiões cognitivas do córtex cerebral do gato.



Fonte: Adaptado de Lameu e colaboradores (22).

6 *Efeitos de Perturbações Externas*

6.1 **Supressão da Sincronização por Fotoestimulação**

Como a sincronização pode estar relacionada com algumas patologias cerebrais, uma perturbação externa ao sistema ou mesmo alguma forma de controle das atividades neurais poderia auxiliar nos tratamentos dessas desordens neurológicas, como mal de Parkinson e epilepsia (45), (46). Isto torna imprescindível a elaboração de teorias e simulações dos impactos causados por tal controle na dinâmica cerebral. Iremos descrever a seguir o primeiro método que utilizamos para suprimir a sincronização e quais os resultados obtidos.

Para controlar a atividade neuronal, Boyden e colaboradores (47) utilizaram duas proteínas fotossensíveis, *Channelrhodopsin-2* (ChR2) e *Halorhodopsin* (Halo), em virtude dos efeitos que estas causavam na dinâmica dos disparos de neurônios *in vitro* quando expostas a luz com um comprimento de onda específico. A proteína ChR2 é encontrada na alga verde unicelular *Chlamydomonas Reinhardtii* e a proteína Halo é encontrada na bactéria primitiva *Natronomas pharaonis* (18). A proteína ChR2 quando exposta à luz na faixa do azul funciona como um canal iônico liberando cátions que atuam nos neurônios causando a ativação de disparos. Por outro lado, a proteína Halo, sensível à luz na faixa do amarelo, quando exposta funciona como uma bomba de íons cloro que provocam a interrupção das atividades neurais. Como os neurônios do cérebro não possuem naturalmente nem produzem tais proteínas, a idéia consiste em promover mudanças genéticas nos neurônios, através de vetores lentivirais (48), que passariam a produzir naturalmente estas proteínas, possibilitando a ativação ou inativação de sua atividade quando exposto à luz. A resposta dos neurônios expostos à luz é rápida, sendo possível o controle da atividade neural na escala de milissegundos. Outra característica importante, decorrente destas evidências experimentais, é que somente os neurônios modificados geneticamente (que produ-

zem tais proteínas) respondem ao estímulo pela luz, portanto, os demais neurônios permanecem com suas dinâmicas inalteradas.

Com estes recentes avanços é necessário, também, a criação de técnicas não invasivas, flexíveis e com a capacidade de especificar o neurônio ou a região cortical a serem fotoestimulados. O uso de um arranjo de microleds, ou seja, uma matriz de microdiodos emissores de luz de alta potência torna-se uma poderosa solução, como demonstrado no trabalho de Grossman e colaboradores (49), pois podem gerar uma excitação óptica com padrões arbitrários numa escala de milisegundos, possuindo também uma resolução espacial de escala micrométrica. Estes recursos possibilitam, então, tanto o controle das atividades neurais quanto a especificação de qual neurônio ou região a ser estimulado.

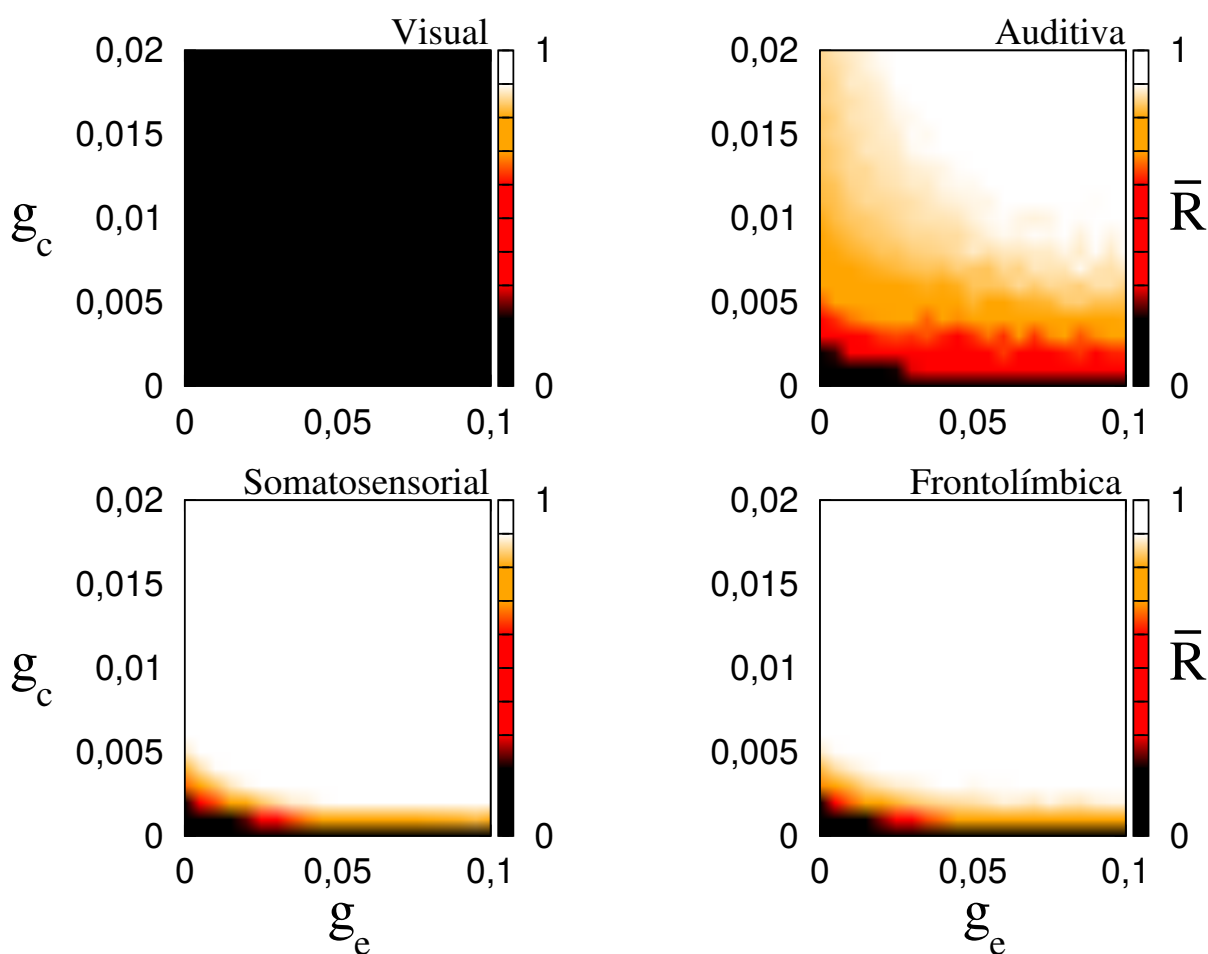
Com base nestas evidências, propomos uma primeira maneira de suprimir possíveis comportamentos síncronos através da introdução de uma perturbação externa, termo Λ_n da equação 4.18, simulando um estímulo por luz. O método consiste em controlarmos a atividade de neurônios escolhidos aleatoriamente e verificar qual a influência desta perturbação na dinâmica e sincronização das regiões cognitivas. Tal procedimento torna-se viável em vista das possibilidades experimentais de controle que mencionamos anteriormente.

Simulamos uma perturbação externa semelhante a um estímulo por luz, onde um neurônio é induzido a disparar quando a perturbação é aplicada (47). Nossa perturbação consiste em fazer com que, em cada iteração, 100 neurônios aleatórios sejam forçados a disparar, ou seja, a ter um pico de potencial momentâneo. Limitamos a perturbação a apenas uma das regiões cognitivas por vez e avaliamos qual o impacto desta sobre a sincronização da dinâmica de todas as 4 regiões cognitivas.

Em uma primeira análise as perturbações foram aplicadas somente em neurônios pertencentes à região visual do córtex cerebral do gato. A figura 6.1 mostra o efeito desta perturbação em todas as regiões. A perturbação suprimiu a sincronização na região visual para todo o intervalo de g_c e g_e . Com relação às demais regiões, observamos que a somatosensorial-motora e frontolímbica não apresentaram nenhuma variação significativa em relação à sincronização quando a perturbação foi aplicada na área visual. Por último, um comportamento contraintuitivo ocorreu na região auditiva que apresentou uma área de intensa sincronização $\bar{R}^{(l)} > 0,9$ (área em branco no bloco da região auditiva na figura 6.1, ao contrário do que foi observado para o sis-

tema sem a presença da perturbação externa (figura 5.3) sobre a região visual. Temos, então, que esta perturbação externa causou indiretamente um aumento na intensidade da sincronização da fase dos *bursts* neuronais na região auditiva. Posteriormente faremos um estudo mais detalhado sobre as causas deste comportamento inesperado.

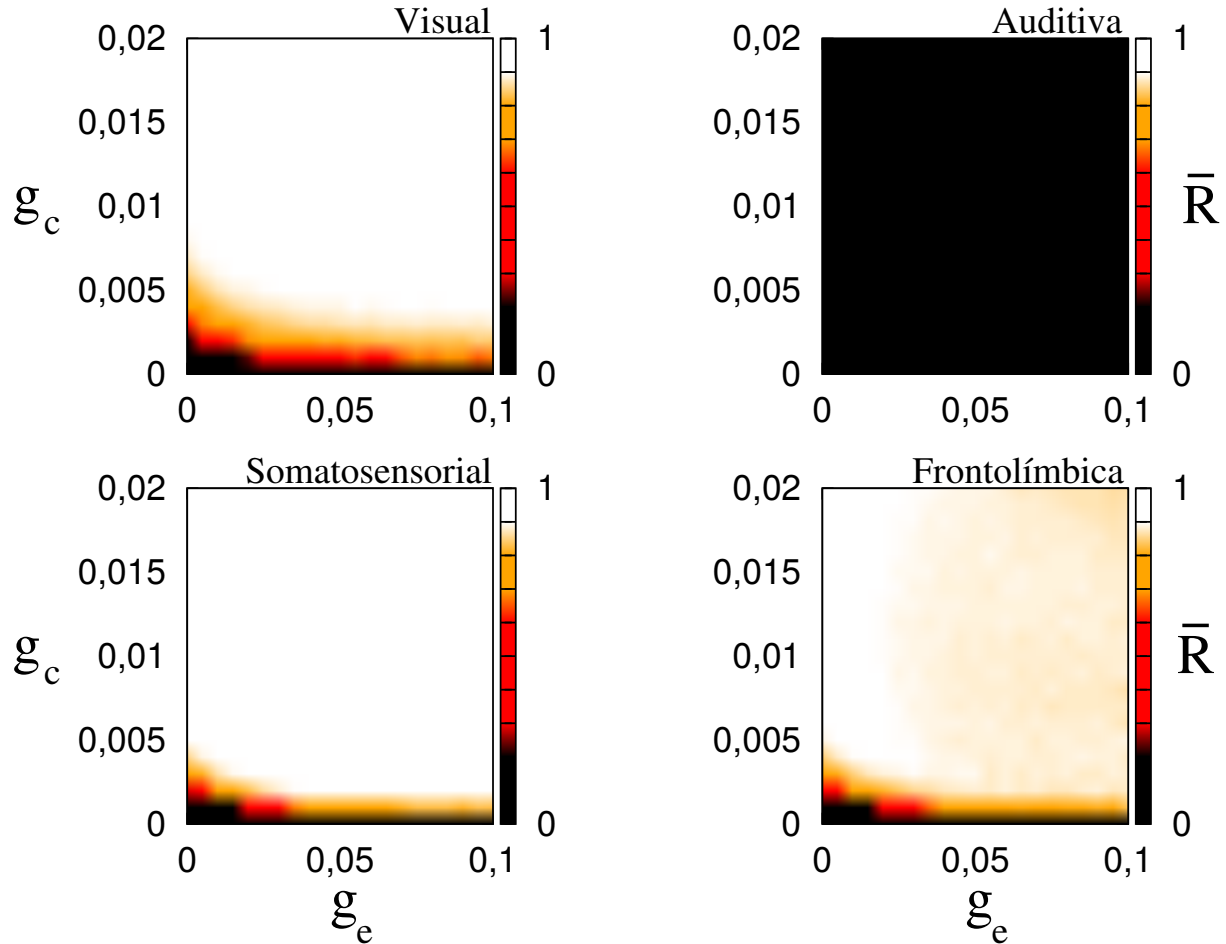
Figura 6.1: Parâmetro de ordem médio das regiões cognitivas do gato com o sistema sob perturbação sobre a região visual. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes.



Fonte: O autor.

Na figura 6.2 temos os resultados obtidos quando a perturbação foi aplicada na região auditiva. Esta suprimiu a sincronização na região auditiva para todo o intervalo de g_c e g_e . Com relação às demais regiões, observamos que a visual, somatosensorial-motora e frontolímbica não apresentaram nenhuma diminuição significativa em relação ao tamanho das áreas de sincronização no espaço de parâmetros dos acoplamentos.

Figura 6.2: Parâmetro de ordem médio das regiões cognitivas do gato com o sistema sob perturbação sobre a região auditiva. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes.

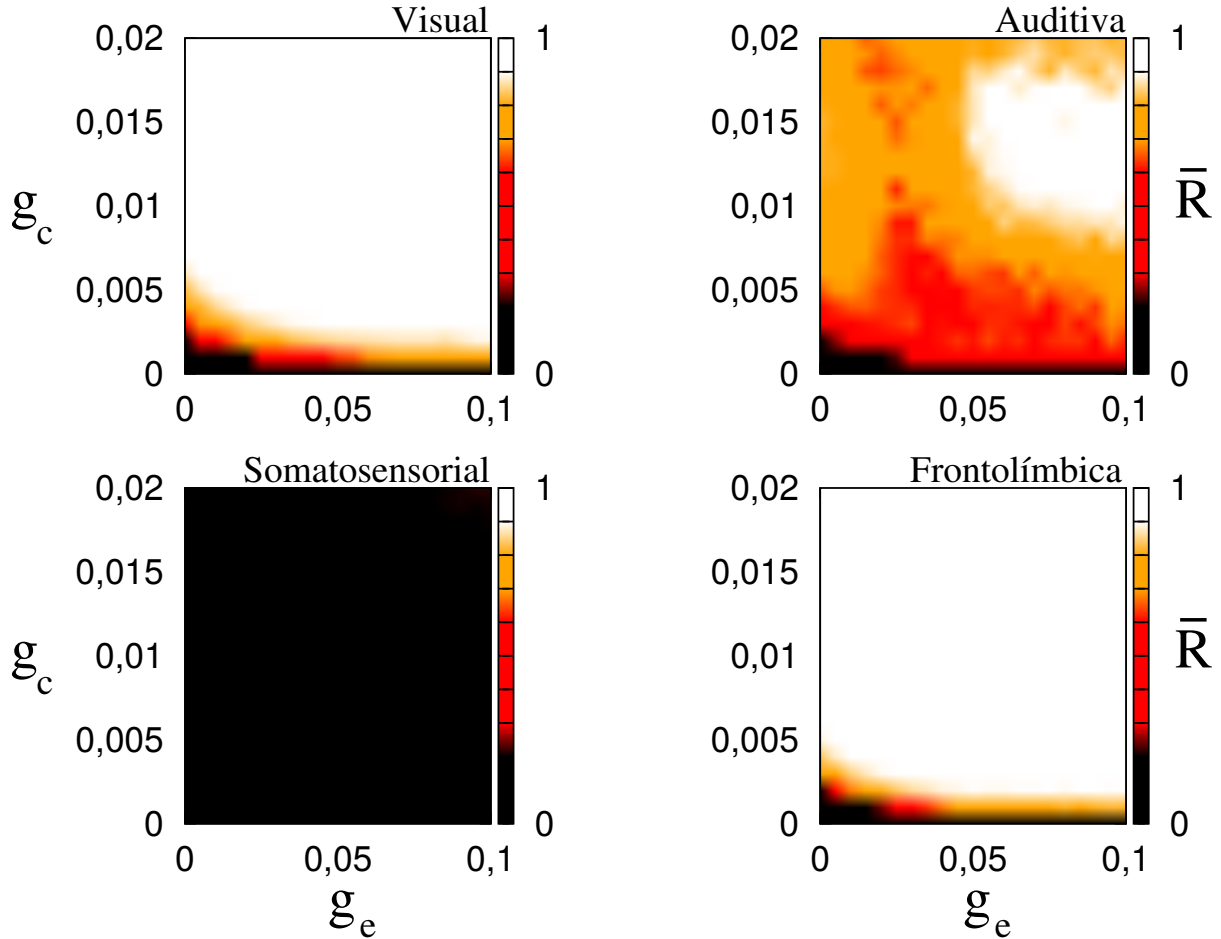


Fonte: O autor.

Na figura 6.3 temos os resultados obtidos quando a perturbação foi aplicada na região somatosensorial-motora, demonstrando ser capaz de suprimir toda a sincronização nesta região para todo o intervalo de g_c e g_e . Com relação às demais regiões, a visual e frontolímica não apresentaram nenhuma diminuição significativa em relação ao tamanho das áreas de intensa sincronização no espaço de parâmetros dos acoplamentos. Novamente a região auditiva apresentou um intervalo de parâmetros de acoplamento onde houve um aumento na intensidade da sincronização (área em branco) quando a perturbação foi aplicada em outra região cognitiva.

Por último aplicamos a perturbação na região frontolímica do córtex cerebral do gato, como mostra a figura 6.4. Novamente a perturbação demonstrou ser capaz de retirar apenas a

Figura 6.3: Parâmetro de ordem médio das regiões cognitivas do gato com o sistema sob perturbação sobre a região somatosensorial. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes.

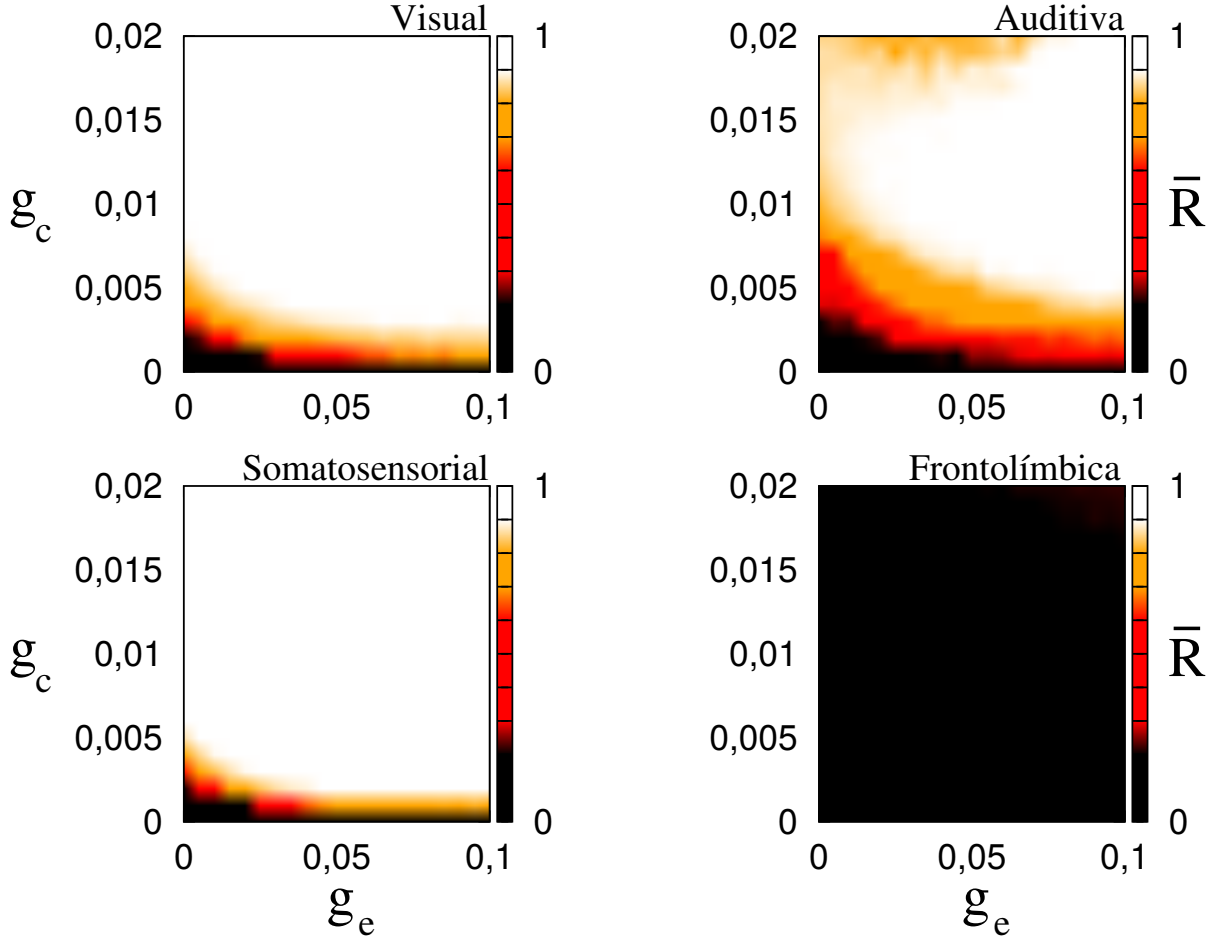


Fonte: O autor.

região perturbada de um estado de intensa sincronização para todo o intervalo de g_c e g_e . Para às outras regiões, a visual e a somatosensorial-motora apresentaram variação significativa em relação ao tamanho das áreas de intensa sincronização no espaço de parâmetros dos acoplamentos. Assim como nos casos anteriores, a região auditiva apresentou um intervalo de parâmetros de acoplamento onde houve um aumento na região com sincronização (área em branco) quando a perturbação foi aplicada na frontolímbica.

Para compreender o que causa um aumento na sincronização da região auditiva quando outra região é perturbada, aplicamos a mesma perturbação sobre região visual e avaliamos na figura 6.5 a evolução temporal do campo médio $M_n^{(2)}$ da região auditiva em comparação com

Figura 6.4: Parâmetro de ordem médio das regiões cognitivas do gato com o sistema sob perturbação sobre a região frontolímbica. Consideramos 50000 iterações, sendo 20000 transientes.

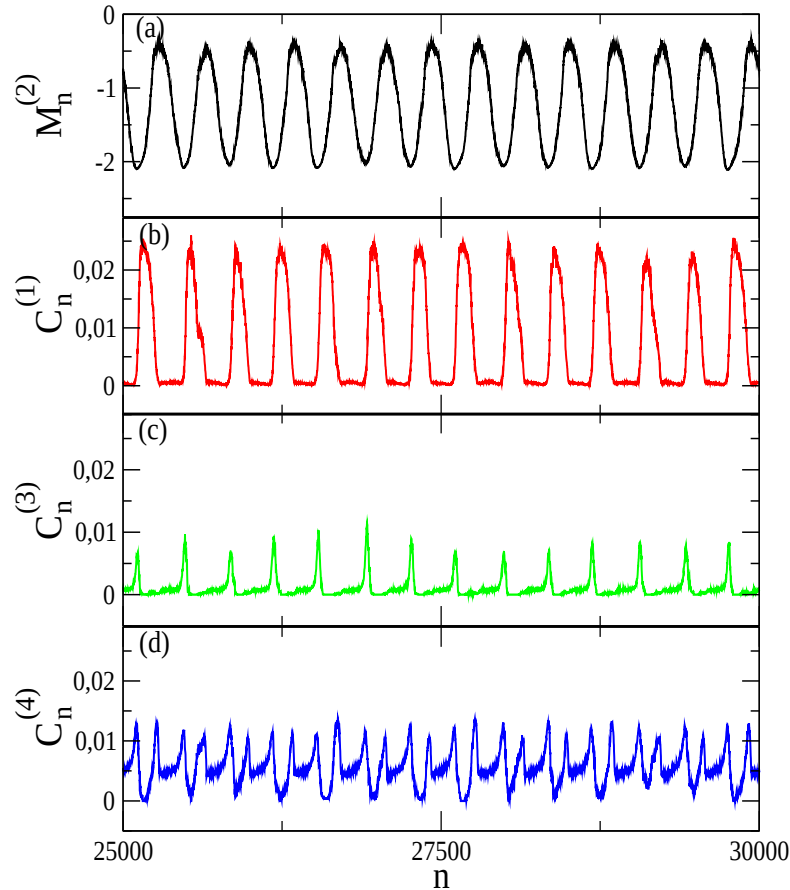


Fonte: O autor.

a evolução temporal das influências que esta recebe das demais $C_n^{(1)}$, $C_n^{(3)}$ e $C_n^{(4)}$. Fixados $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,015$, na figura 6.5a o campo médio da região auditiva $M_n^{(2)}$ apresenta um comportamento oscilatório regular, o que está ligado a uma dinâmica sincronizada de seus neurônios. Vemos também na figura 6.5b que as influências provenientes da região visual (perturbada) tornaram-se mais intensas e regulares, o que provavelmente está induzindo um estado sincronizado sobre a região auditiva. As influências $C_n^{(3)}$ da região somatosensorial-motora e $C_n^{(4)}$ da frontolímbica apresentaram uma menor intensidade como demonstrado pelas figuras 6.5c e 6.5d respectivamente.

Na figura 6.6 temos uma análise das frequências de $M_n^{(2)}$, $C_n^{(1)}$, $C_n^{(3)}$ e $C_n^{(4)}$ para o sis-

Figura 6.5: (a) Dinâmica do campo médio da variável rápida da região auditiva. Evolução do campo médio das influências sobre a região auditiva provenientes das regiões (b) visual, (c) somatosensorial-motora e (d) frontolímbica para o sistema com perturbação externa sobre a região visual. Consideramos $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,015$.



Fonte: O autor.

tema perturbado. O campo médio da região auditiva de $M_n^{(2)}$ apresenta, agora, apenas uma única frequência $\nu = 0,0028$ com maior intensidade, como mostra a figura 6.6a. Em 6.6b vemos que esta frequência é a mesma da influência proveniente da região visual, que está sendo perturbada, indicando que a sincronia é causada principalmente por esta influência. Resumidamente, a perturbação externa na região visual foi responsável por aumentar a quantidade de sinais elétricos enviados da região visual para a auditiva, fazendo com que esta última sincronize com a mesma frequência dos sinais recebidos. Isto ocorre pois a perturbação proposta faz com que neurônios sejam forçados a disparar na região onde é aplicada, aumentando assim sua taxa de disparos e consequentemente aumentando também a quantidade de sinais elétricos que a região perturbada

envia para as demais. Como a região auditiva é a menor, possuindo apenas 10 áreas corticais e um total de 1000 neurônios em nosso modelo, acaba por ser muito susceptível às influências recebidas das regiões visual, somatosensorial-motora e frontolímbica, explicando, assim, o porque de sua dinâmica sofrer maiores alterações.

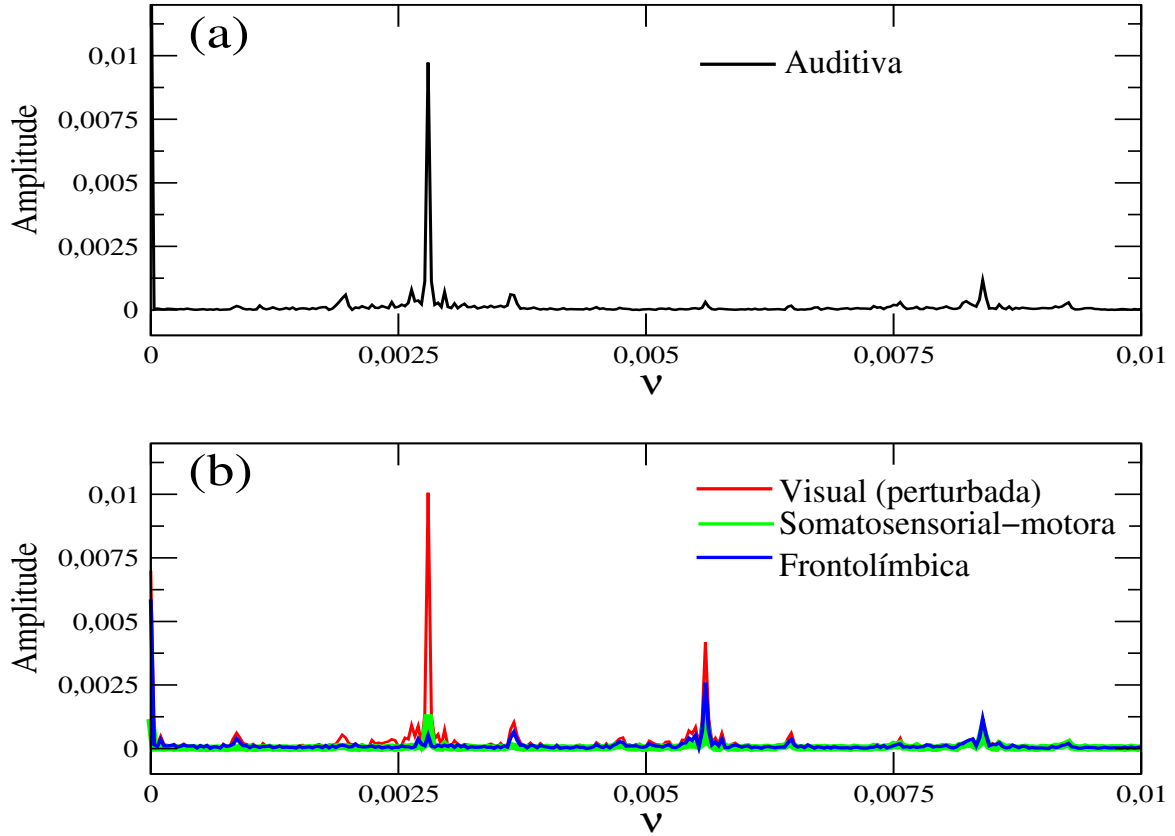
Este aumento da sincronização na região auditiva também ocorre pelas mesmas causas analisadas anteriormente quando a perturbação é aplicada nas áreas frontolímbica e somatosensorial-motora. Portanto, para esta rede específica do córtex cerebral do gato, o efeito causado pela perturbação proposta é o de suprimir a sincronização da região onde é aplicada e indiretamente intensificar a sincronização na região auditiva. A região auditiva sendo menor que as demais, recebe uma quantidade grande de sinapses das demais regiões o que explica sua susceptibilidade a tais influências.

6.1.1 Perturbações e Coeficiente de supressão

Referente à supressão, analisamos o efeito do método para suprimir a sincronização, baseada na fotoestimulação de disparos neuronais. Denotamos esta perturbação de método da *ativação*. A seguir propomos duas outras perturbações externas para em seguida analisar a eficácia destas na supressão da sincronização. O objetivo é averiguar qual método promove melhores resultados no controle das desordens neurológicas associadas à sincronização neuronal.

A aplicação de estímulos elétricos no cérebro humano foi utilizada em estudos pioneiros para suprimir a epilepsia (15) e com maior sucesso a doença de Parkinson (20). Este processo cirúrgico, chamado de estimulação cerebral profunda (do inglês *deep brain stimulation*), envolve a implantação de eletrodos em áreas sub-corticais que serão estimuladas por pulsos elétricos por um longo período. A aplicação desta perturbação resulta em uma diminuição significativa do tremor, porém a eficiência da estimulação cerebral profunda decresce com o tempo devido a adaptação do cérebro ao estímulo (20). Com base nesta possibilidade experimental, a introdução de uma corrente elétrica no cérebro, uma das perturbações que utilizamos foi a aplicação de uma corrente periódica sobre neurônios aleatórios de uma região específica ao longo das iterações.

Figura 6.6: Frequências do (a) campo médio da variável rápida da região auditiva e (b) frequências das influências sobre a região auditiva providas das demais regiões para o sistema com perturbação externa sobre a região Visual . Consideramos $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,015$.



Fonte: O autor.

Denotaremos este método por *periódico* e, neste caso, o termo Λ_n da equação fica:

$$\Lambda_n = I \sin(\omega n), \quad (6.1)$$

onde consideramos a perturbação com amplitude $I = 1$ e frequência $\omega = 1$. Este termo foi acrescentado somente aos neurônios sob os quais a perturbação foi aplicada, os demais neurônios na rede não apresentam o termo Λ_n da equação 4.18.

Nos últimos anos outras estratégias foram propostas para suprimir a sincronização em uma rede neuronal. Uma possibilidade seria a introdução de um sinal elétrico coletado do próprio sistema e reinjetado na rede com um tempo de atraso (15), (16). Esta perturbação foi implementada em redes de Rulkov com acoplamento global (15) e livre de escala (16) mostrando sua

eficácia em suprimir a sincronização. Chamamos este método de *retroativo* e consiste em coletarmos o campo médio $M_n^{(l)}$ da dinâmica de uma região do córtex cerebral do gato e reintroduzi-lo na mesma região após um tempo τ . Para esta perturbação o termo Λ_n da equação fica:

$$\Lambda_n = \frac{1}{N_l} \sum_{(i,p) \in I_l} x_{(n-\tau)}^{(i,p)}, \quad (6.2)$$

onde o termo $x_{(n-\tau)}^{(i,p)}$ representa a dinâmica de um neurônio i no instante $n - \tau$. Este termo foi acrescentado somente aos neurônios sob os quais a perturbação foi aplicada, os demais neurônios na rede não apresentam o termo Λ_n da equação 4.18.

Propomos, então, três formas distintas de perturbações externas (ativação, periódica e retroativa) para aplicar em cada uma das 4 regiões cognitivas do córtex cerebral do gato. Para verificar a eficiência destes mecanismos de controle na redução ou supressão da sincronização, calculamos a variância do campo médio e utilizamos o *coeficiente de supressão* proposto por Rosenblum e Pikowsky (15), dado por:

$$S = \sqrt{\frac{\text{Var}(M_n^{(l)})}{\text{Var}(M_n^{(l)p})}}, \quad (6.3)$$

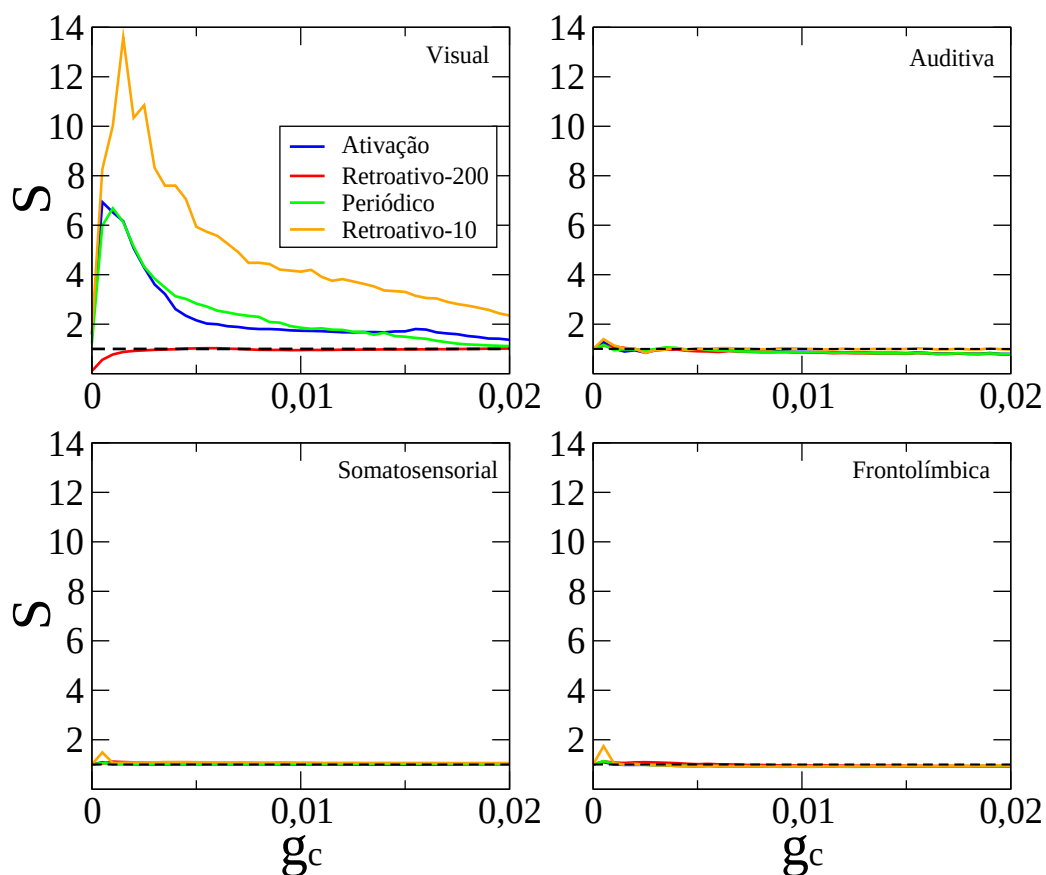
onde $M_n^{(l)}$ e $M_n^{(l)p}$ são os valores do campo médio de uma região cognitiva do sistema sem e com a aplicação da perturbação externa, respectivamente. Como vimos pela figura 5.2 quando o sistema está sincronizado a variância do campo médio M_n é grande em comparação com a do sistema não sincronizado. Portanto, se a perturbação suprimir a sincronização do sistema teremos $\text{Var}(M_n^{(l)p})$ pequena e consequentemente S apresentará um valor alto. Caso a perturbação não seja eficiente em suprimir a sincronização teremos $S \approx 1$.

6.1.2 Eficiência de Perturbações Distintas

Para podermos comparar e avaliar a eficiência na supressão da sincronização, as diferentes perturbações foram aplicadas sobre $N_p = 100$ neurônios escolhidos aleatoriamente em uma única região do córtex. Como a maioria das sinapses presentes na rede são do tipo química, fixamos a acoplamento elétrico em $g_e = 0,05$ e analisamos o coeficiente de supressão S em função dos valores atribuídos ao acoplamento químico g_c . Lembrando que se a perturbação for

responsável por suprimir a sincronização o coeficiente de supressão S deve apresentar um valor alto, caso contrário $S \approx 1$ e a perturbação não consegue alterar significativamente a dinâmica do sistema.

Figura 6.7: Coeficiente de supressão em função do acoplamento químico para perturbações aplicadas sobre a região visual, $g_e = 0,05$.

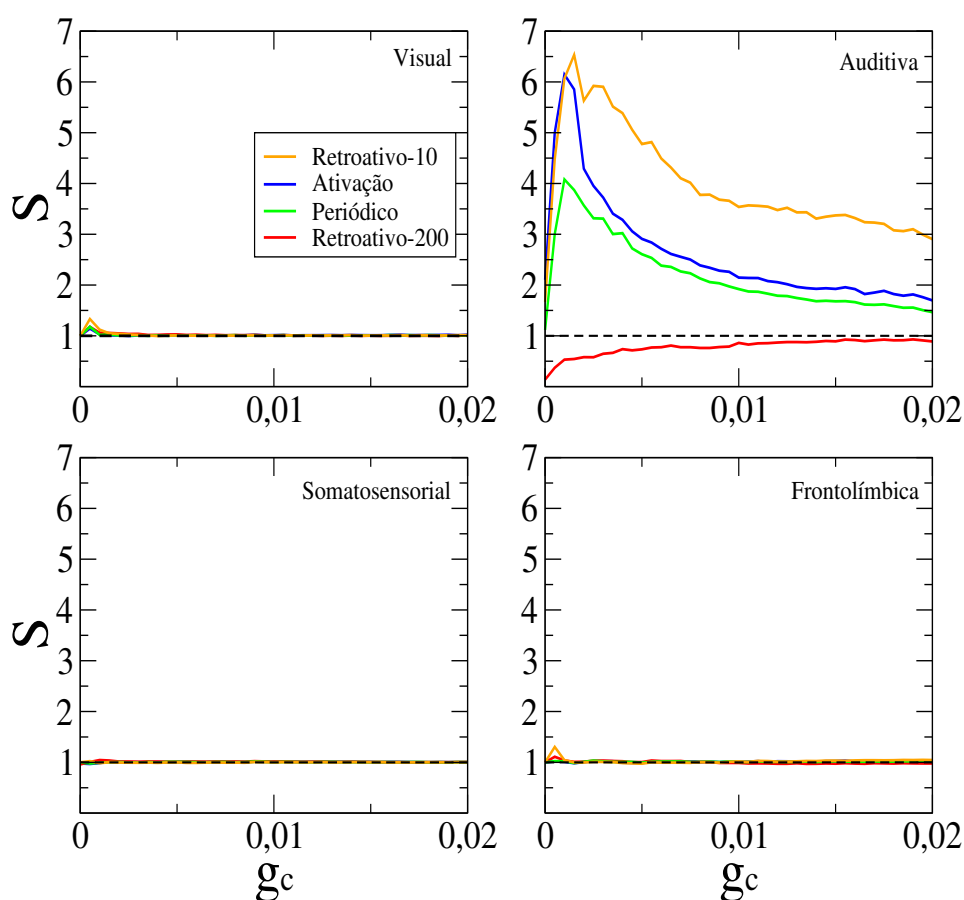


Fonte: O autor.

Primeiramente aplicamos as três perturbações sobre a região visual e avaliamos o coeficiente de supressão S em função do acoplamento químico g_c , como demonstrado na figura 6.7. As perturbações pelo método de ativação (linha azul), periódico (linha verde) e retroativo com $\tau = 10$ (linha laranja) demonstraram a capacidade de suprimir a sincronização somente na região visual, principalmente no intervalo de acoplamento fraco. Porém, em contrapartida para $\tau = 200$ (linha vermelha) a retroativa não causou mudança significativa, tendo $S \approx 1$. Isto mostra que o efeito da perturbação retroativa apresenta alguma dependência com o valor escolhido

para τ , parâmetro que analisaremos com mais detalhes posteriormente. Com relação à maior eficiência, observamos que o método retroativo com $\tau = 10$ apresentou os maiores valores de S , demonstrando ser o mais eficaz em suprimir a sincronização, tanto no regime de fraco quanto de forte acoplamento. Observamos, também, que as influências destas perturbações sobre as demais regiões cognitivas são fracas, apresentando apenas um pequeno aumento do coeficiente de supressão para g_c próximo de 0.

Figura 6.8: Coeficiente de supressão em função do acoplamento químico para perturbações aplicadas sobre a região auditiva, consideramos $g_e = 0,05$.

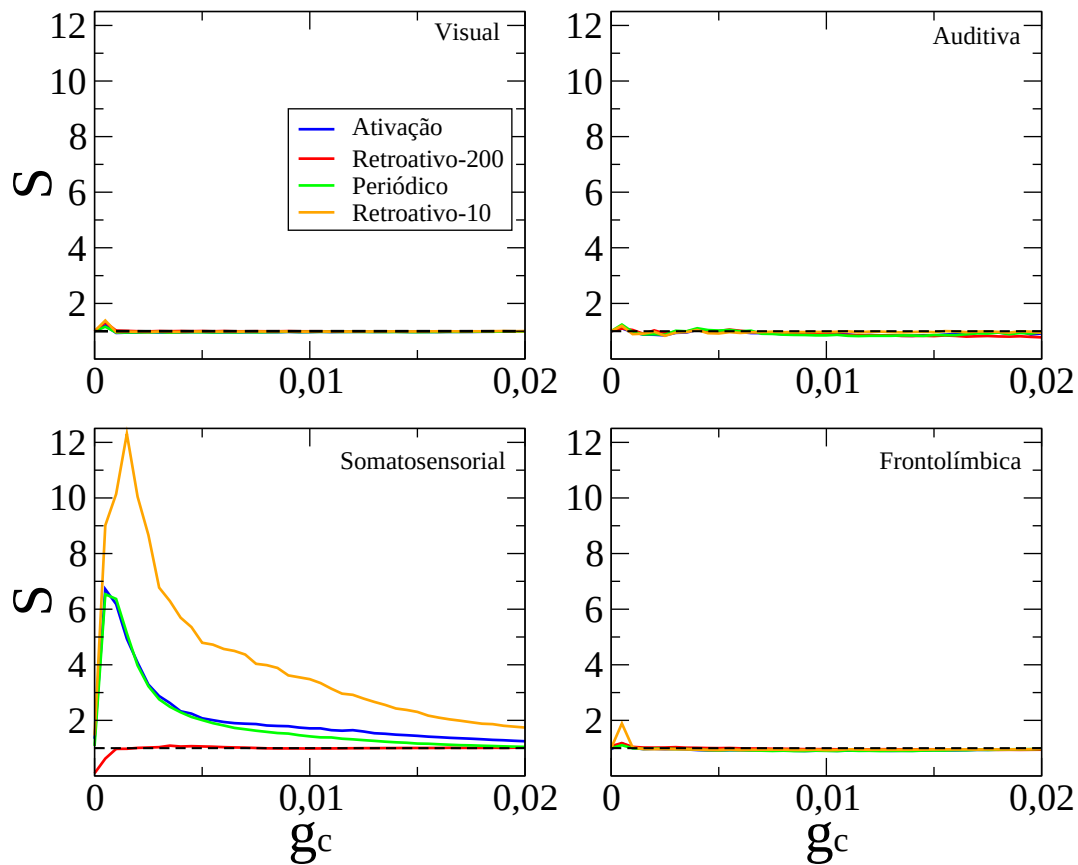


Fonte: O autor.

Na figura 6.8 estudamos o caso onde estas mesmas perturbações foram aplicadas sobre a região auditiva. De forma semelhante à anterior os métodos de ativação (linha azul), periódico (linha verde) e retroativo com $\tau = 10$ (linha laranja) foram capazes de suprimir a sincronização somente na região onde foram aplicadas, principalmente no intervalo de acoplamento fraco. Para

$\tau = 200$ o método retroativo não apresentou aumento do coeficiente de supressão S , demonstrando novamente que este método apresenta uma dependência com o tempo escolhido para τ . A perturbação retroativa com $\tau = 10$ apresentou novamente os maiores valores de S , sendo mais eficaz em suprimir a sincronização. Para as demais regiões do córtex do gato observamos, também, que as influências destas perturbações sobre as demais regiões cognitivas são pequenas.

Figura 6.9: Coeficiente de supressão em função do acoplamento químico para perturbações aplicadas sobre a região somatosensorial, $g_e = 0,05$.

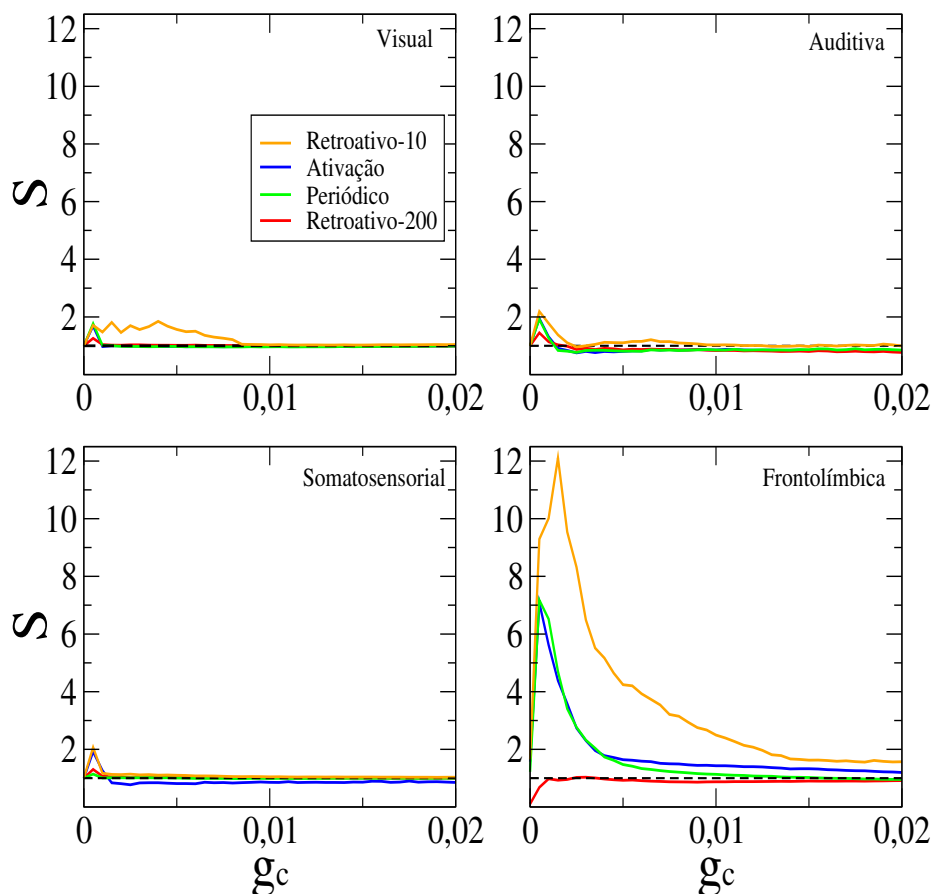


Fonte: O autor.

Em seguida aplicamos as perturbações sobre a região somatosensorial-motora, como mostra a figura 6.9. Os métodos de ativação (linha azul), periódico (linha verde) e retroativo com $\tau = 10$ (linha laranja) foram capazes de suprimir a sincronização na região onde foram aplicadas, não apresentando influência significativa nas demais regiões. Novamente para $\tau = 200$ o método retroativo não causou aumento do coeficiente de supressão S . Assim como nos casos anteriores,

para $\tau = 10$ este método apresentou os maiores valores de supressão S .

Figura 6.10: Coeficiente de supressão em função do acoplamento químico para perturbações aplicadas sobre a região frontolímbica, consideramos $g_e = 0,05$.



Fonte: O autor.

Por último perturbamos a região frontolímbica, como demonstrado na figura 6.10. Os métodos de ativação (linha azul), periódico (linha verde) e retroativo com $\tau = 10$ (linha laranja) suprimem a sincronização na região frontolimbica, está última apresentou a maior eficiência. Para $\tau = 200$ (linha vermelha) a perturbação retroativa não causou mudanças significativas. Em particular, neste caso o efeito indireto destas perturbações na frontolímbica sobre as demais regiões cognitivas demonstrou ter um impacto maior para g_c próximo a 0. Isto ocorre pois a região frontolímbica é a que possui a maior porcentagem de conexões direcionadas para regiões visual, auditiva e somatosensorial-motora, como mostra a figura 5.6, assim sua dinâmica local é a que causa maior impacto nas demais.

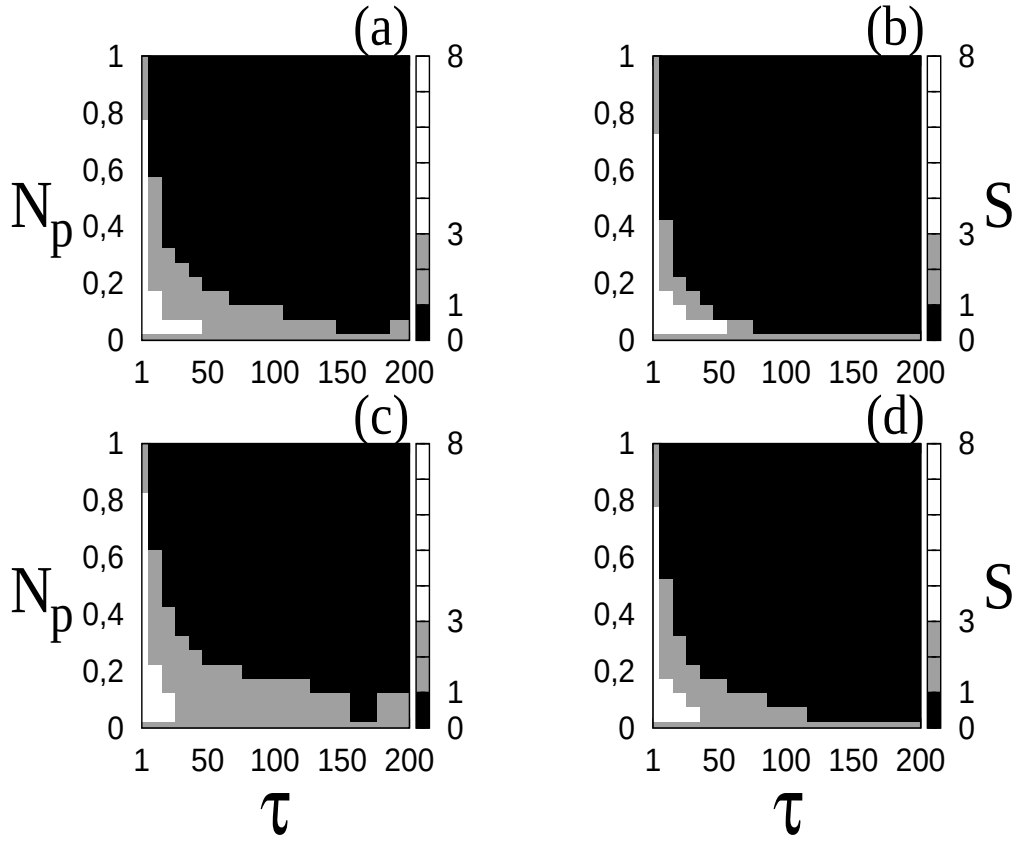


Figura 6.11: Coeficiente de supressão em função de τ e do número de neurônios perturbados em cada região, para $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,005$. Perturbação sobre a (a) região visual, (b) auditiva, (c) somatosensorial e (d) frontolímbica.

Independente da região onde é aplicada, a perturbação retroativa apresentou efeitos diferentes de acordo com o τ utilizado. Para entender melhor esse comportamento, analisamos na figura 6.11 o valor do coeficiente de supressão S em função do valor assumido por τ e da porcentagem de neurônios perturbados N_p , para valores de $g_e = 0,05$ e $g_c = 0,005$. Temos na figura 6.11a uma análise da perturbação retroativa aplicada sobre a região visual. A área preta da figura se refere a valores de coeficiente de supressão $S \leq 1$, onde não ocorre supressão da sincronização, na área cinza com $1 < S \leq 3$ temos uma supressão de menor intensidade e a área branca com $S > 3$ nos mostra a região dos parâmetros para os quais a supressão ocorre com maior intensidade. Na figura 6.11b temos a mesma análise para a perturbação sobre a região auditiva, assim como na figura 6.11c para a somatosensorial-motora e figura 6.11d para a frontolímbica. Portanto, para que a perturbação retroativa seja capaz de suprimir com maior eficiência a sincronização os valores de τ e N_p devem ser escolhidos dentro dos intervalos que

constituem as áreas em branco da figura 6.11.

Desta análise de perturbações sobre o córtex cerebral do gato verificamos que os três métodos utilizados são capazes de suprimir a sincronização apenas na região onde as perturbações são aplicadas. Logo, para suprimir esse comportamento em toda a rede, perturbações devem ser aplicadas em cada região individualmente. Com relação à eficiência, o método Retroativo apresentou os maiores valores do coeficiente de supressão S , porém este método apresenta uma dependência com o tempo escolhido para o parâmetro τ .

7 Conclusões

Neste trabalho desenvolvemos simulações computacionais de uma rede neuronal baseada nas conexões observadas entre regiões cognitivas do cérebro do gato. Estudamos a organização topológica desta rede em comunidades, os processos pelos quais ocorre a sincronização de fase dos disparos neuronais e avaliamos métodos para suprimir tal comportamento. Para descrever a dinâmica de disparos neuronais utilizamos o modelo fenomenológico do mapa de Rulkov, cuja dinâmica é dada por uma variável rápida e uma variável lenta.

Construímos a rede a partir da matriz de conexões corticais do cérebro do gato, respeitando as densidades de conexões dadas com pesos 1, 2 e 3. Modelamos cada uma das 65 áreas corticais como sub-redes com topologia *small-world* de Newman-Watts. Inicialmente em cada sub-rede conectamos seus nós apenas com seus primeiros vizinhos e, em seguida, conexões internas não locais foram adicionadas com probabilidade C_{intra} . Para conectar as 65 sub-redes utilizamos uma probabilidade C_{inter} para áreas conectadas com peso 1, $2C_{inter}$ para áreas conectadas com peso 2 e $3C_{inter}$ para áreas conectadas com peso 3. O córtex cerebral do gato apresenta uma organização das 65 áreas em 4 regiões ou comunidades principais, denominadas visual, auditiva, somatosensorial-motora e frontolímbica. Observamos inicialmente que a quantidade de comunidades na rede modelada depende dos valores escolhidos para C_{intra} e C_{inter} . Para construir uma rede organizada em 4 comunidades, semelhante à observada no córtex do gato, fizemos uma análise da quantidade comunidades em função das probabilidades C_{intra} e C_{inter} e também do número de neurônios em cada sub-rede *small-world*. Demonstramos que essa organização em 4 comunidades independe do tamanho das sub-redes. Com esses resultados fixamos as probabilidades em $C_{intra} = 0,05$ e $C_{inter} = 0,005$ e o tamanho das sub-redes em 100, valores para os quais a rede apresenta 4 comunidades e não apresenta uma grande densidade de conexões, facilitando as análises da dinâmica e diminuindo o custo computacional.

Consideramos os neurônios com dinâmica descrita por mapas de Rulkov e analisamos a sincronização de fase dos *bursts* caóticos através do parâmetro de ordem de Kuramoto e do campo médio. As conexões ou sinapses foram consideradas do tipo elétrica apenas entre neurônios vizinhos sendo todas as demais do tipo química com 75% excitatórias e 25% inibitórias. As regiões cognitivas visual, somatosensorial-motora e frontolímbica apresentaram intervalos de acoplamento onde ocorre sincronização com $R > 0,9$. A região auditiva não apresentou intensa sincronização devido às influências que recebe das demais regiões, principalmente da frontolímbica.

Para suprimir a sincronização na rede inicialmente aplicamos uma perturbação que simula a ativação de neurônios por luz, método que denominamos ativação. Esta perturbação demonstrou ser capaz de suprimir a sincronização somente nas regiões onde foi aplicada. Observamos, também, que a aplicação desta perturbação nas regiões visual, somatosensorial-motora e frontolímbica causavam um aumento na sincronização da região auditiva. Isto ocorre pois a perturbação causa um aumento na taxa de disparos da região onde é aplicada, o que aumenta a quantidade de sinais enviados para a região auditiva fazendo com que esta última sincronize na frequência dos sinais recebidos.

O coeficiente de supressão S demonstrou que outras perturbações também são capazes de suprimir a sincronização. Introduzimos mais duas perturbações, uma que simula uma corrente elétrica senoidal denominada método periódico e outra que se baseia na reinjeção do campo médio da própria rede sobre os sistema, a qual denominamos método retroativo. A comparação entre os três métodos evidenciou que o mais eficiente na supressão é o retroativo, obtendo os maiores valores de supressão S . Embora mais eficiente, a perturbação pelo método retroativo depende do valor atribuído para o parâmetro τ , ou seja, somente para alguns valores específicos a perturbação retroativa é capaz de suprimir a sincronização.

Estudamos, portanto, neste trabalho um modelo teórico de uma rede neuronal baseado em uma rede cerebral real. Encontramos os intervalos de acoplamento onde ocorre a sincronização das regiões cognitivas do córtex do gato e aplicamos perturbações externas que demonstraram ser capazes de suprimir tal comportamento. Tais métodos indicam uma possível solução a ser aplicada no tratamento de desordens neurológicas ligadas à sincronização da dinâmica neuronal. Em trabalhos futuros visamos estudar mais detalhadamente as conexões da rede, fazendo uma distinção melhor entre os tipos de neurônios e seus efeitos na sincronização.

Referências Bibliográficas

- 1 RULKOV, N.F. Regularization of Synchronized Chaotic Bursts. **Physical Review Letters**, v. 86, n. 1, p. 183-186, janeiro, 2001.
- 2 KANEKO, K. **Theory And Application of Coupled Maps Lattices**. Chichester: Willey, 1993.
- 3 BUZSAKI, G. **Rhythms of the Brain**. Oxford University Press, 2006.
- 4 HILGETAG, C. C.; BURNS, G. A.; O'NEILL, M. A.; SCANNELL, J. W.; YOUNG, M. P. Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque monkey and the cat. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 355, n. 1393, p. 91-110, janeiro, 2000.
- 5 KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M.; **Principles of Neural Science**. McGraw-Hill, 4th. Ed. 2000.
- 6 RAKIC, P. Specification of cerebral cortical areas. **Science**, n. 241, p. 170-176, 1988.
- 7 SCANNELL, J. W.; YOUNG, M. P. The connectional organization of neuronal systems in the cat cerebral cortex. **Current Biology**, v. 3, n. 4, p. 191-200, abril, 1993.
- 8 SCANNELL, J. W.; BLAKEMORE, C.; YOUNG, M. P. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. **The Journal of Neuroscience**, v. 15, n. 2, p. 1493-1483, fevereiro, 1995.
- 9 SCANNELL, J. W.; BURNS, G. A. P. C.; HILGETAG, C. C.; O'NEIL, M. A.; YOUNG, M. P. The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat. **Cerebral Cortex**, v. 9, n. 3, p. 277-299, maio, 1999.
- 10 ERDÖS, P.; REÉNYI, A. On the evolution of random graphs. **Publication of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Sciences**, v. 5, p. 17-60, 1959.
- 11 WATTS, D.; STROGATZ, S. Collective dynamics of small-world networks. **Nature**, v. 393, p. 440-442, junho, 1998.
- 12 ZAMORA-LÓPEZ, G.; ZHOU, C.; KURTHS, J. Cortical hubs forms a module for multisensory integration on top of the hierarchy of cortical networks. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 4, n. 1, p. 1-13, março, 2010.

- 13 HILGETAG, C. C.; KAISER, M. Clustered organization of cortical connectivity. **Neuroinformatics**, v. 2, n. 3. p. 353-360, 2004.
- 14 GRAY, C. M.; McCORMICK, D. A. Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. **Science**, n. 274, p. 109-113, 1996.
- 15 ROSENBLUM, M.G.; PIKOVSKY, A.S. Delayed feedback control of collective synchrony: An approach to suppression of pathological brain rhythms. **Physical Review E**, n. 70, 041904, 2004.
- 16 BATISTA, C. A. S.; LOPES, S. R.; VIANA, R. L.; BATISTA, A. M. Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free neuronal network. **Neural Networks**, v. 23, p. 114-124, 2010.
- 17 LAMEU, E. L.; BATISTA, C. S. A.; BATISTA, A. M.; IAROSZ, K.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R.; KURTHS, J. Suppression of bursting synchronization in clustered scale-free (rich-club) neuronal networks. **Chaos**, v. 22, 043149, dezembro, 2012.
- 18 HAN, X.; BOYDEN, E. S. Multiple-color optical activation, silencing, and desynchronization of neural activity, with single-spike temporal resolution. **PLoS One**, v. 2, n. 3, março, 2007.
- 19 ZHAN, F.; ARAVANIS, A. M.; DAMANTIDIS, A.; LECEA, L.; DEISSEROTH, K. Circuit-breakers: optical technologies for probing neural signals and systems. **Nature Review Neuroscience**, n. 8, p. 577-581, 2007.
- 20 BENABID, A. L.; POLLAK, P.; HOFFMANN, D.; GERVASON, C.; HOMMEL, M.; PERRET, J. E.; DE ROUGEMONT, J.; GAO, D. M. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. **The Lancet**, n. 337, p. 403-406, 1991.
- 21 LAMEU, E. L.; BORGES, F.S.; BORGES, R. R.; BATISTA, A. M.; BAPTISTA, M. S.; VIANA, R. L. Network and external perturbation induce burst synchronisation in cat cerebral cortex. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v. 34, p. 45-54, maio, 2016.
- 22 LAMEU, E. L.; BORGES, F. S.; BORGES, R. R.; IAROSZ, K. C.; CALDAS, I. L.; BATISTA, A. M.; VIANA, R. L.; KURTHS, J. Suppression of phase synchronisation in network based on cat's brain. **Chaos**, v. 26, 043107, abril, 2016.
- 23 LENT, R. **100 Bilhões de Neurônios? Conceitos Fundamentais de Neurociência**. 2. ed. São Paulo. Editora Atheneu, 2010. 848 p.
- 24 BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience, Exploring the Brain**. 3. ed. Philadelphia. Editora Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 857 p.

- 25 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current its application to conduction and excitation in nerve. **Journal Physiology**, v. 117, p. 500-544, março, 1952.
- 26 IZHIKEVICH, E. M. **Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting**. 1. ed. Cambridge, Editora The MIT Press, 2007. 505 p.
- 27 ALLIGOOD, K. T.; SAUER, T. D.; YORKE, J. A. **Chaos an Introduction to Dynamical Systems**. New York: Springer, 1996. 603 p.
- 28 HINDMARSH, J. L.; ROSE, R. M. A Model of Neuronal Bursting Using Three Coupled First Order Differential Equations. **Proceedings of the Royal Society of London**, v. 221, n. 1222, p. 87-102, março, 1984.
- 29 GERSTNER, W.; KISLER, W. M. **Spiking Neuron Models**. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2002, 496 p.
- 30 IZHIKEVICH, E. M. Wich model to use for cortical spiking neurons? **IEEE Transactions on Neural Networks**, v. 15, n. 5, p. 1063-1070, setembro, 2004.
- 31 VIANA, R. L. **Introdução às Redes de Mapas Acoplados - Modelos para o Estudo de Caos Espaço-Temporal**. Departamento de Física da Universidade Federal do Paraná. Notas de Aula do mini-curso ministrado no Instituto de Física de São Paulo de 21 à 25/02/2000, IFUSP, publicação 2001.
- 32 PONTES, J. C. A. **Dinâmica de Redes de Mapas Acoplados**. 103 f. Tese (Doutorado em Ciências). Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.
- 33 BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience-Exploring the Brain**. 3. ed. Baltimore: Lippincott Willians - Wilkins, 2007, 858 p.
- 34 SPORNS, O.; CHIALVO, D. R.; KAISER, M.; HILGETAG, C. C. Organization, development and function of complex brain networks. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 8, n.9. p. 418-425, setembro, 2004.
- 35 SHAN, Y.; HUANG, D.; SINGER, W.; NIKOLIC, D. A small world of neuronal Synchrony. **Cerebral Cortex**, n. 18, p. 2891-2901, 2008.
- 36 NEWMAN, M. E.; WATTS, D. J. Scaling and percolation in the small-world network model. **Physical Review E**, v. 60, n. 6, p. 7332-7342, 1999.
- 37 PONS, P.; LATAPY, M. Computing communities in large networks using random walks. **Journal of Graph Algorithms and Applications**, n. 2, v. 10, p. 191-218, 2006.
- 38 IVACHENKO, M. V.; OSIPOV, G. V.; SHALFEEV, V.D.; KURTHS, J. Phase synchronization in ensembles of bursting oscillators. **Physical Review Letters**, v. 93, n. 13, 134101, setembro, 2004.

- 39 LORENZ, E. **The essence of CHAOS**. Seattle: University of Washington Press, 1994. 240 p.
- 40 VAN KAN, M. T. **Sincronização de Caos em uma Rede com Interação de Longo Alcance**. 69 f. Dissertação (Mestrado em Ciências-Física). Programa de Pós-Graduação em Ciências, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2008.
- 41 BANNISTER, A. P. Inter- and intra-laminar connections of pyramidal cells in the neocortex. **Neuroscience Research**, n. 53, p. 95-103, 2005.
- 42 IBARZ, B.; CASADO, J. M.; SANJUÁN, M. A. F. Map-based models in neuronal dynamics. **Physics Reports**, n. 501, p. 1-74, 2011.
- 43 BATISTA, C. A. S.; BATISTA, A. M.; PONTES, J. A. C.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R. Chaotic phase synchronization in scale-free networks of bursting neurons. **Physical Review E**, v. 76, 016218, julho, 2007.
- 44 KURAMOTO, Y. **Chemical oscillations, waves and turbulence**. Berlin: Springer-Verlag, 1984, 156 p.
- 45 MAYBERG, H. S.; LOZANO, A. M.; VOON, V.; McNEELY, H. E.; SEMINOWICZ, D.; HAMANI, C.; SCHWALB, J. M.; KENNEDY, S. H. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. **Neuron**, v. 45, n. 5, p. 651-660, março, 2005.
- 46 LEONE, M.; FRANZINI, A.; BROGGI, G.; BUSSONE, G. Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up. **Neurological Sciences**, v. 24, n. 2, p. 143-145, maio, 2003.
- 47 BOYDEN, E. S.; ZHANG, F.; BAMBERG, E.; NAGEL, G.; DEISSEROTH, K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 9, p. 1263-1268, 2005.
- 48 DITTGEN, T.; NIMMERJAHN, A.; KOMAI, S.; LICZNEKSKI, P.; WATERS, J. Lentivirus-based genetic manipulations of cortical neurons and their optical and electrophysiological monitoring in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 52, p. 18206-18211, dezembro, 2004.
- 49 GROSSMAN, N.; POHER, V.; GRUBB, M. S.; KENNEDY, G. T.; NIKOLIC, K.; McGOVERN, B.; PALMINI, R. B.; GONG, Z.; DRAKAKIS, E. M.; NEIL, M. A. A.; DAWSON, M. D.; BURRONE, J.; DEGENAAR, P. Multi-site optical excitation using ChR2 and micro-LED array. **Journal of Neural Engineering**, v. 7, n. 1, 016004, janeiro, 2010.