

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

**Supressão da Sincronização de Disparos Neurais em Aglomerados de Redes Livres de
Escala**

Ewandson Luiz Lameu

PONTA GROSSA
2013

Ewandson Luiz Lameu

**Supressão da Sincronização de Disparos Neurais em
Aglomerados de Redes Livres de Escala**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para à obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

PONTA GROSSA
2013

Ficha Catalográfica Elaborada pelo Setor Tratamento da Informação BICEN/UEPG

L229s Lameu, Ewanson Luiz
Supressão da sincronização de disparos neuronais em aglomerados
de redes livres de escala/ Ewanson Luiz Lameu. Ponta Grossa, 2013.
68 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências – área de concentração : Física),
Universidade Estadual de Ponta Grossa.
Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

1.Redes Neurais. 2. Mapas de Kulkov. 3. Sincronização. I. Batista,
Antonio Marcos. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Mestrado
em Ciências. III. T.

CDD : 573.86

TERMO DE APROVAÇÃO

EWANDSON LUIZ LAMEU

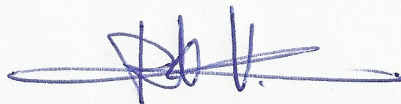
“Supressão da Sincronização de Disparos Neurais em Aglomerados de Redes Livres de Escala”.

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

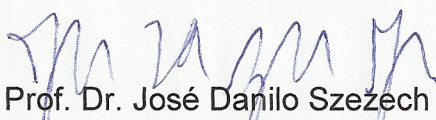
Orientador:



Prof. Dr. Antonio Marcos Batista
Departamento de Matemática e Estatística, UEPG/PR



Prof. Dr. Ricardo Luiz Viana
Departamento de Física, UFPR/PR



Prof. Dr. José Danilo Szezech Junior
Departamento de Matemática e Estatística, UEPG/PR

Ponta Grossa, 22 de fevereiro de 2013.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Deus, pela honra de poder conhecer um pouco mais sobre sua criação. À minha amada esposa Danielle e meus queridos pais, Olga e Anazildo, por todo apoio e carinho neste período. Ao meu orientador e amigo A. M. Batista (UEPG) pela paciência e dedicação. Aos professores R. L. Viana (UFPR) e S. R. Lopes (UFPR) pelas discussões e sugestões. Aos colegas K. Iarosz e C. A. S. Batista pela ajuda no desenvolvimento do trabalho. Aos amigos Fernando, Marli, Moisés, Regiane, Robson, José Danilo, Ricardo e Paulo por todos os bons momentos que passamos nestes dois anos.

À CAPES, CNPQ e Fundação Araucária pela bolsa de estudos e todo o suporte financeiro utilizado durante o curso.

“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

A rede funcional do cérebro é composta por áreas corticais que são anatômica e funcionalmente conectadas. Uma das redes corticais que mais se tem informação disponível na literatura é o córtex cerebral do gato. Análises estatísticas deste último sugerem uma estrutura que pode ser descrita como uma rede de sub-redes, onde cada sub-rede é do tipo livre de escala possuindo *hubs* muito conectados. Estes *hubs* são, por sua vez, intensamente conectados entre si. Construímos uma rede de sub-redes inspirados na estrutura cerebral de gatos e humanos a fim de estudar suas propriedades dinâmicas. Focamos na sincronização dos disparos neurais das áreas corticais e em como esse efeito pode ser suprimido por meio da desativação neural causada pela aplicação de pulsos de luz de forma apropriada. Mostramos que é possível suprimir efetivamente a sincronização dos disparos neurais perturbando um único *hub*, pois este tem muitas conexões e influencia fortemente toda a rede.

Palavras-chave: Redes neurais, mapas de Rulkov, sincronização.

Abstract

Functional brain networks are composed of cortical areas that are anatomically and functionally connected. One of the cortical networks for which more information is available in the literature is the cat cerebral cortex. Statistical analyses of the latter suggest that its structure can be described as a clustered network, in which each cluster is a scale-free network possessing highly connected hubs. Those hubs are strongly connected together. We have built a clustered scale-free network inspired in the cat and human cortex structure so as to study their dynamical properties. We focus on the synchronization of bursting activity of the cortical areas and how it can be suppressed by means of neuron deactivation through suitably applied light pulses. We show that is possible to effectively suppress bursting synchronization by acting on a single hub, because it is highly connected and have a strong influence over the network.

Keywords: Neuronal networks, Rulkov maps, synchronization.

Lista de Tabelas

2.1	Características dos diferentes modelos de sistemas dinâmicos [14].	p. 6
-----	--	------

Lista de Figuras

1.1	Ilustração da estrutura de um neurônio.	p. 2
1.2	Ilustração simplificada da divisão do cérebro em diferentes áreas corticais.	p. 2
2.1	Evolução temporal do mapa logístico, com $a = 2$ e condição inicial $x_0 = 0,00001$. . .	p. 8
2.2	Evolução temporal de período 2 do mapa logístico, com $a = 3,3$ e condição inicial $x_0 = 0,1$	p. 9
2.3	Evolução temporal caótica do mapa logístico, com $a = 4,0$ e condição inicial $x_0 = 0,1$. .	p. 9
2.4	Diagrama de bifurcações do mapa logístico.	p. 11
2.5	Variação do Expoente de Lyapunov para o mapa logístico.	p. 14
3.1	Modelo de rede com acoplamento entre primeiros vizinhos.	p. 17
3.2	Modelo de rede com acoplamento global entre seus elementos.	p. 18
3.3	Ilustração esquemática do modelo Erdős e Rényi. Temos uma rede formada por $N = 10$ nós para (a) $p = 0$, (b) $p = 0,1$, (c) $p = 0,15$ e (d) $p = 0,25$	p. 19
3.4	Ilustração esquemática do modelo de rede <i>small-world</i> . (a) Modelo de Watts-Strogatz. (b) Modelo de Newman-Watts, as linhas vermelhas representam as novas ligações. . .	p. 20
3.5	Ilustração esquemática do modelo de rede livre de escala.	p. 21
4.1	Evolução temporal da variável (a) rápida e (b) lenta do mapa de Rulkov, com $\alpha = 4,1$, β e $\sigma = 0,001$. Foram realizadas 30000 iterações, sendo 28000 descartadas.	p. 25
4.2	(a) Diagrama de Bifurcações e (b) variação do expoente de Lyapunov para o Mapa de Rulkov.	p. 26

4.3	Simulações dos disparos de neurônios desacoplados, com $\beta = \sigma = 0,001$, para diferentes valores de (a) $\alpha = 4,9$; (b) $\alpha = 4,5$; (c) $\alpha = 4,3$; (d) $\alpha = 4,1$. Foram realizadas 30000 interações sendo 25000 descartadas.	p. 28
4.4	Simulações dos disparos de um neurônio considerando acoplamento global, com $\varepsilon = 0,2$ e um total de $N = 256$ neurônios na rede. O parâmetro α dos neurônios da rede foram escolhidos aleatoriamente no intervalo $4,1 \leq \alpha \leq 4,9$, com $\beta = \sigma = 0,001$. A figura mostra os disparos de um neurônio com: (a) $\alpha = 4,9$; (b) $\alpha = 4,5$; (c) $\alpha = 4,3$; (d) $\alpha = 4,1$. Foram realizadas 4000 interações sendo 2000 descartadas.	p. 29
4.5	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 $\beta = \sigma = 0,001$, sendo a força do acoplamento global $\varepsilon = 0,01$ (vermelho) e $\varepsilon = 0,001$ (preto). Foram feitas 90000 iterações e 50000 descartadas.	p. 31
4.6	Campo médio de uma rede com $N=100$ neurônios acoplados globalmente. A intensidade do acoplamento em (a) $\varepsilon = 0,001$ e (b) $\varepsilon = 0,2$	p. 32
5.1	Representação matricial das conexões corticais do gato, de acordo com a tabela 2 da referência [8]. As conexões entre as áreas estão classificadas de acordo com a densidade das ligações dos axônios, como fraca (vermelho), intermediária (azul) e forte (verde).	p. 35
5.2	Distribuição de probabilidade para a conectividade de uma rede livre de escala com $N = 230$ sítios. A linha sólida é a regressão. Temos $\gamma = 2,08$	p. 37
5.3	Esquema da rede inicial com $N_0 = 11$ elementos usada para construir a rede livre de escala.	p. 38
5.4	Rede formada por 4 sub-redes livres de escala idênticas acopladas globalmente por seus <i>hubs</i>	p. 39
5.5	Média temporal do parâmetro de ordem dos <i>hubs</i> como função de ε_h e ε	p. 40
5.6	Média temporal do parâmetro de ordem de todos os sítios da rede como função de ε_h e ε	p. 41

5.7	Consideramos uma rede formada por $S = 10$ sub-redes livres de escala e $\varepsilon_h = 0,16$. (a) Média temporal dos parâmetros de ordem de cada sub-rede (linhas pretas) e parâmetro de ordem total (linha vermelha) como função da intensidade de acoplamento ε para o sistema sem perturbação. (b) D_M para o sistema sem perturbação.	p. 42
5.8	Evolução temporal do Campo Médio $M^{(2)}$ (sub-rede 2), $M^{(3)}$ (sub-rede 3) e M_T (total) . Fixamos $\varepsilon = 0,16$ e tomamos valores de ε situados nas três regiões da figura (5.7). Temos (a),(b) e (c) com $\varepsilon = 0,025$, em (d), (e) e (f) com $\varepsilon = 0,085$ e em (g), (h) e (i) com $\varepsilon = 0,2$	p. 43
6.1	Média do parâmetro de ordem total $\bar{R}$ em função da intensidade de acoplamento ε , com $\varepsilon_h = 0,16$. Sistema sem perturbação (linha preta), com perturbação aplicada de forma permanente (linha vermelha) e com perturbação aplicada de forma intermitente (linha verde). Foram feitas 100000 iterações sendo 50000 descartadas.	p. 46
6.2	Média temporal do parâmetro de ordem total como função da duração T_{on} de aplicação da perturbação , para uma rede formada por 10 sub-redes livres de escala com $\varepsilon_h = 0,16$ e $\varepsilon = 0,2$. Fixamos o tempo em que a perturbação não é aplicada em $T_{off} = 100$ iterações.	p. 47
6.3	Evolução temporal da variável rápida do <i>hub</i> e do campo médio de sua respectiva sub-rede. Temos (a), (b) sem e (c), (d) com perturbação.	p. 48
6.4	Consideramos uma rede formada por $S = 10$ sub-redes livre de escala e $\varepsilon_h = 0,16$. (a) Média temporal dos parâmetros de ordem de cada sub-rede (linhas pretas) e parâmetro de ordem total (linha vermelha) como função da intensidade de acoplamento ε para o sistema com perturbação. (b) D_M para o sistema com perturbação.	p. 49

Sumário

1	Introdução	p. 1
2	Fundamentos	p. 5
2.1	Sistemas Dinâmicos	p. 5
2.2	Evolução Temporal e Pontos Fixos	p. 6
2.3	Diagrama de Bifurcações e Expoente de Lyapunov	p. 10
3	Redes Complexas	p. 15
3.1	Redes de Mapas Acoplados Localmente	p. 16
3.2	Redes de Mapas Acoplados Globalmente	p. 17
3.3	Redes Aleatórias de Erdős e Rényi	p. 18
3.4	Redes <i>Small-World</i>	p. 18
3.5	Redes Livres de Escala	p. 20
4	Mapas de Rulkov Acoplados e Diagnósticos de Sincronização	p. 23
4.1	Modelos	p. 23
4.2	Mapa de Rulkov	p. 24
4.3	Diagnósticos de Sincronização	p. 29
5	Rede de Redes	p. 33

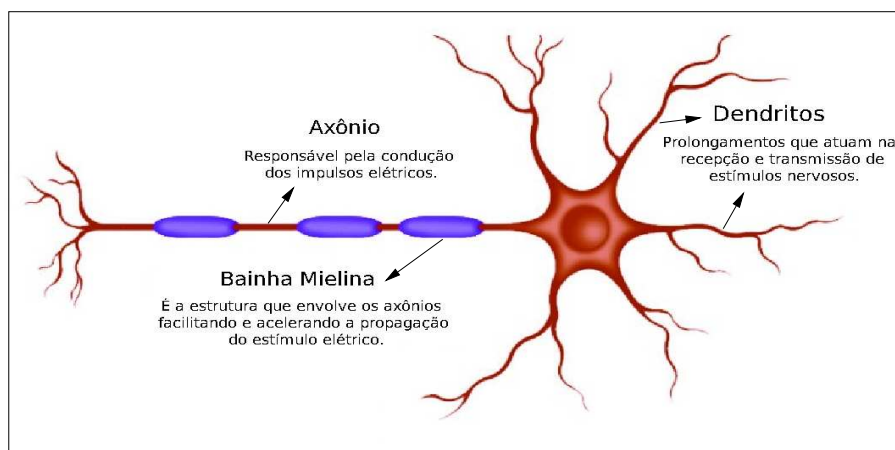
5.1	Rede de Redes Livres de Escala	p. 33
5.2	Sincronização de Fase	p. 39
6	Supressão da Sincronização	p. 44
6.1	Controle da Atividade Neural	p. 44
6.2	Supressão	p. 45
7	Conclusões	p. 50
	Referências Bibliográficas	p. 52

1 Introdução

Os recentes avanços tecnológicos tem possibilitado a análise da estrutura e dinâmica do sistema nervoso como, por exemplo, o comportamento de neurônios, suas interações, algumas desordens neurológicas e os mecanismos que estão por trás do seu funcionamento. O sistema nervoso dos mamíferos é responsável por coletar e processar informações, onde os neurônios sensoriais convertem os estímulos causados pelo meio ambiente em sinais elétricos que são processados no cérebro. O transporte destes sinais elétricos ocorre através de sinapses elétricas ou químicas, resultando em uma variação do potencial de membrana entre os neurônios conectados entre si por meio de seus axônios e dendritos [1], figura (1.1). Os neurônios cerebrais organizam-se em grupos ou unidades funcionais chamadas de *áreas corticais* (visual, auditiva, motora, etc), como está ilustrado de forma simplificada na figura (1.2) sendo cada uma dessas áreas responsável por processar as informações recebidas.

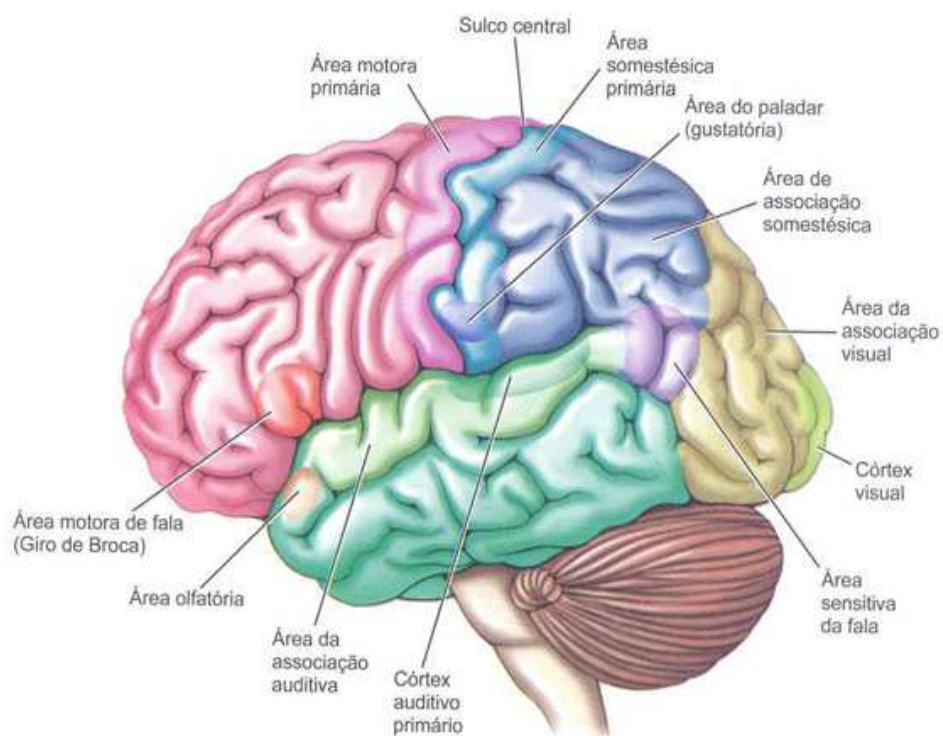
Podemos aproximar a organização topológica e as ligações entre os neurônios com uma rede, onde os nós (ou sítios) são os neurônios e as arestas (ligações) são os axônios e dendritos. Embora existam informações detalhadas da estrutura do córtex cerebral apenas para um número limitado de espécies, alguns estudos sobre a conectividade entre regiões do córtex cerebral de macacos e gatos mostraram as seguintes características: as áreas corticais organizam-se em aglomerados (*clusters*) de neurônios [3–5]; há grande densidade de conexões e presença de sítios altamente conectados, denominados *hubs* [6]. Outra característica importante observada relaciona-se à comunicação entre as áreas corticais, ou seja, as conexões ocorrem não somente entre áreas próximas, mas também entre áreas distantes do córtex e são mediadas principalmente por seus *hubs* [7]. Como resultado destas características, uma rede neural apresenta certa complexidade estrutural em suas conexões, ou seja, as ligações não são regulares nem totalmente aleatórias.

Figura 1.1: Ilustração da estrutura de um neurônio.



Fonte: Adaptado do livro: 100 bilhões de neurônios? [1].

Figura 1.2: Ilustração simplificada da divisão do cérebro em diferentes áreas corticais.



Fonte: Aula de Anatomia: Telencéfalo. Disponível em [2].

O córtex cerebral do gato é um dos sistemas que estão sendo extensivamente estudados atualmente. Este apresenta informações anatômicas coletadas e organizadas por Scannell e colaboradores [3, 4, 8]. Na rede cerebral do gato foram observadas 11 áreas corticais, que apresentam uma alta densidade de conexões internas, porém as conexões entre essas áreas são escassas. As conexões internas seguem uma lei de potência semelhante a uma rede livre de escala, com a presença de *hubs* com muitas conexões. Este tipo de organização pode ser comparada a uma estrutura hierárquica de rede de redes, onde uma rede maior é formada através de sub-redes densas ligadas entre si.

Estas informações remetem a um modelo teórico que deve simular as conexões cerebrais de mamíferos onde em um nível hierárquico mais baixo encontramos uma estrutura de *clusters* com uma conectividade do tipo lei de potência. Em um nível hierárquico maior temos que as conexões entre os *clusters* ocorrem principalmente por intermédio de seus *hubs*.

A dinâmica dos disparos neuronais é formada por variações abruptas do potencial de membrana da célula, ou seja, um pico de potencial. Esta dinâmica pode variar desde um único pico até uma repetida sequência de picos que ocorre periodicamente. A dinâmica periódica de picos pode ser descrita por diversos sistemas teóricos. Neste trabalho utilizaremos redes de mapas acoplados, que apresentam o espaço e o tempo discretos, enquanto que as variáveis de estado são contínuas.

Relacionado à dinâmica de uma rede neuronal, diversas desordens neurológicas, como mal de Parkinson e epilepsia [9], estão relacionados com a sincronização da dinâmica dos disparos neurais. Em virtude destes problemas decorrentes da sincronização em uma rede neural, torna-se necessário o estudo dos processos pelos quais isto ocorre. Nos últimos anos alguns modelos foram propostos para estudar a sincronização dos disparos neuronais em aglomerados de redes do tipo *small-world* [10]. Algumas estratégias também já 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 [11]. Trabalhos recentes desenvolvidos por Boyden e colaboradores [12] 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 podemos controlar a dinâmica neuronal. Estes resultados mostram, então,

que a supressão da sincronização dos disparos neurais pode ser obtida através de um controle por foto-estimulação.

Baseado nestas evidências experimentais relatadas, este trabalho tem como objetivos propor um modelo de uma rede formada por sub-redes com topologia livre de escala. A dinâmica dos neurônios nas sub-redes é descrita por um mapa bidimensional que nos permite definir a fase dos disparos neuronais, bem como a correspondente sincronização da rede e desenvolver, também, uma metodologia para suprimir a sincronização dos disparos através de uma perturbação externa que assemelha-se à foto-estimulação de neurônios modificados.

A dissertação está organizada da seguinte maneira: no capítulo 2 introduzimos conceitos fundamentais sobre sistemas dinâmicos, evolução temporal, diagrama de bifurcação e expoente de Lyapunov. No capítulo 3 fizemos um estudo sobre redes complexas e descrevemos alguns exemplos. No capítulo 4 citamos alguns modelos teóricos utilizados para descrever a dinâmica dos disparos neurais, descrevemos o modelo de mapas que utilizamos no decorrer do trabalho e algumas maneiras de avaliar a sincronização da rede. No capítulo 5 reportamos o procedimento que utilizamos para montar uma rede de redes e os resultados quanto à sincronização da fase dos disparos neurais. No capítulo 6 introduzimos a perturbação externa ao modelo e observamos o impacto gerado sobre a dinâmica da rede. Nossas conclusões estão descritas no capítulo 7.

2 *Fundamentos*

Apresentamos neste capítulo alguns conceitos e ferramentas necessários à compreensão dos assuntos discutidos neste trabalho.

2.1 Sistemas Dinâmicos

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. Como, por exemplo, a função $f(x) = 4x$ que é uma regra que atribui para cada número x o quádruplo de seu valor. A característica de uma regra ser determinística significa que podemos determinar o estado presente de um sistema (uma população, por exemplo) *unicamente* através de seus estados anteriores [13].

Um sistema dinâmico é constituído de variáveis dependentes e independentes do tempo e pode ser descrito através de diferentes modelos: equações diferenciais parciais, cadeias de osciladores, mapas e os autômatos celulares. As diferenças entre estes modelos estão em como o tempo, o espaço e a variável de estado são tratados, ou seja, de forma contínua ou discreta. A tabela (2.1) nos mostra as diferenças entre os quatro modelos. As equações diferenciais parciais apresentam um número infinitamente grande de graus de liberdade espaciais, nas quais o tempo, o espaço e a variável de estado são contínuas [14]. O modelo de cadeia de osciladores apresenta uma discretização do seu espaço, porém a variável de estado e tempo são contínuas (baseiam-se em equações diferenciais ordinárias acopladas). Os mapas acoplados são modelos dinâmicos que apresentam tempo e espaço tratados de forma discreta e a variável de estado é contínua. Por último na tabela (2.1) temos os autômatos celulares onde todas as três variáveis são discretas.

Dentre os modelos apresentados, algumas vantagens e desvantagens devem ser con-

Tabela 2.1: Características dos diferentes modelos de sistemas dinâmicos [14].

Sistema	Espaço	Tempo	Variável de Estado
Equações Dif. Parciais	Contínuo	Contínuo	Contínua
Cadeia de Osciladores	Discreto	Contínuo	Contínua
Mapas Acoplados	Discreto	Discreto	Contínua
Autômatos Celulares	Discreto	Discreto	Discreta

Fonte: O autor.

sideradas. Por exemplo, as equações diferenciais podem ser usadas para modelar problemas físicos devido a generalização que seu tratamento proporciona, porém torna-se necessário o uso de métodos numéricos, juntamente com um longo tempo computacional, para a resolução das equações. Por outro lado, temos os mapas acoplados que, por apresentarem tempo e espaço discretos, perdem um pouco dessa generalização, mas os resultados exigem menos esforço computacional e são obtidos mais rapidamente. Outra característica dos mapas acoplados é que estes são de fácil implementação computacional, se comparado com as equações diferenciais e com as cadeias de osciladores e, por esse motivo, tem sido muito utilizados no estudo dinâmica espaço-temporal de sistemas físicos e biológicos [15].

2.2 Evolução Temporal e Pontos Fixos

Como vimos, um sistema dinâmico é descrito por um conjunto de equações discretas ou contínuas. A sua evolução temporal ocorre pelas sequências de iterações destas equações, que nos 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.

As órbitas também podem ser definidas, segundo Lorenz, como as representações no espaço de fases de uma sequência cronológica discreta ou contínua de estados [16]. 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 , $x_1 = f(x_0)$, $x_2 = f(x_1) = f(f(x_0))$, $x_3 = f(x_2) = f(f(f(x_0)))$, ..., podendo ou não convergir para um *ponto fixo*. Um ponto fixo

x^* é um ponto que “mapeia” a si próprio. Esta definição é aplicada a qualquer tipo de modelo discreto, seja ele linear ou não [17]. De modo geral, para o modelo discreto unidimensional:

$$x_{n+1} = f(x_n), \quad (2.1)$$

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

$$x_{n+1} = f(x^*) = x^*. \quad (2.2)$$

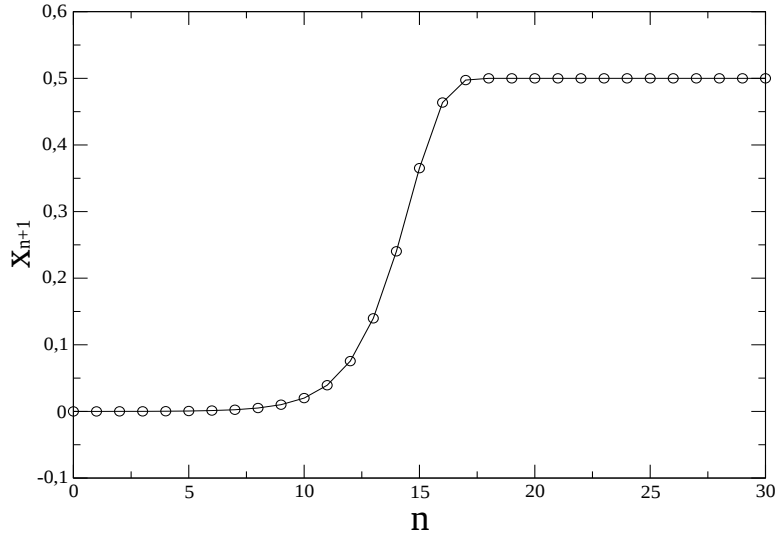
As soluções de equilíbrio em modelos contínuos desempenham papel semelhante aos pontos fixos em modelos discretos. A figura (2.1) mostra um exemplo de ponto fixo para o modelo discreto conhecido como *mapa logístico*, dado por $x_{n+1} = ax_n(1 - x_n)$, utilizado no estudo de crescimento de populações [13]. Neste mapa a variável de estado está compreendida no intervalo $0 \leq x_n < 1$ e se este intervalo não é respeitado o valor de x_n diverge. O parâmetro de controle, a , possui valores no intervalo de $0 \leq a \leq 4$, e dependendo dos valores assumidos por a o mapa logístico pode apresentar diferentes comportamentos: pontos fixos, pontos fixos periódicos e 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 [13]. 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 instante diferentes no tempo.

Temos na figura (2.1) a evolução temporal do mapa logístico para o parâmetro $a = 2$ e a condição inicial $x_0 = 0,00001$. Vemos que para estes valores a órbita do mapa tende para o ponto fixo $x^* = 0,5$ após um tempo transiente.

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:

$$x_1^* = f(x_2^*), \quad x_2^* = f(x_1^*). \quad (2.3)$$

Figura 2.1: Evolução temporal do mapa logístico, com $a = 2$ e condição inicial $x_0 = 0,00001$.



Fonte: O autor.

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 $f(x)$ [17]. Portanto, os pontos de uma órbita de período 2 são solução da seguinte equação:

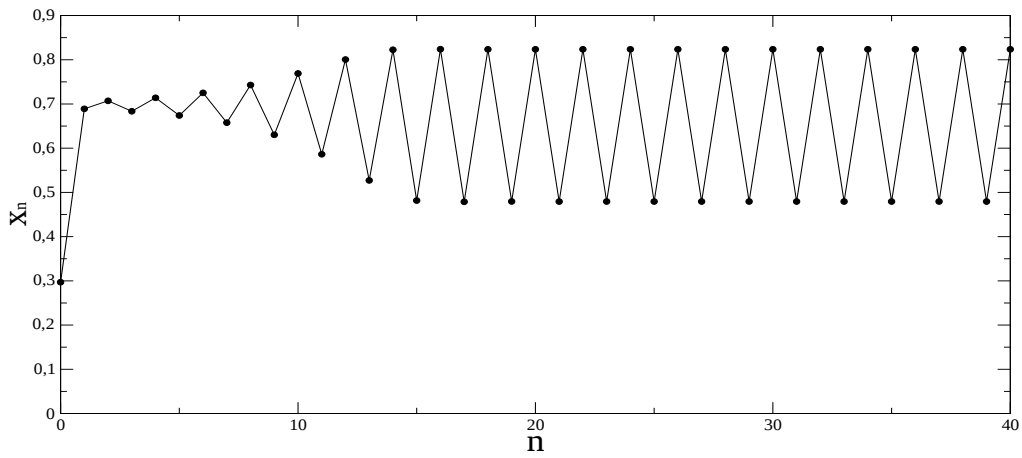
$$x^* = f^{[2]}(x^*) = f(f(x^*)), \quad (2.4)$$

sendo que, no geral, os pontos fixos x^* de período k são solução da equação $f^{[k]}(x^*) = x^*$, para $k > 0$. A figura (2.2) mostra, como exemplo, uma órbita de período 2 para o mapa logístico, com $a = 3,3$ e a condição inicial dada $x_0 = 0,1$, vemos que para esses parâmetros o mapa logístico possui dois pontos fixos de período 2, sendo eles $x_1^* = 0,48$ e $x_2^* = 0,82$. Dependendo do valor assumido pelo parâmetro a , a dinâmica temporal do mapa logístico pode sair de um regime periódico e apresentar órbitas totalmente aperiódicas, ou seja, o sistema está em um estado de caos, como mostra o exemplo da figura (2.3) para o caso de $a = 4,0$.

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.

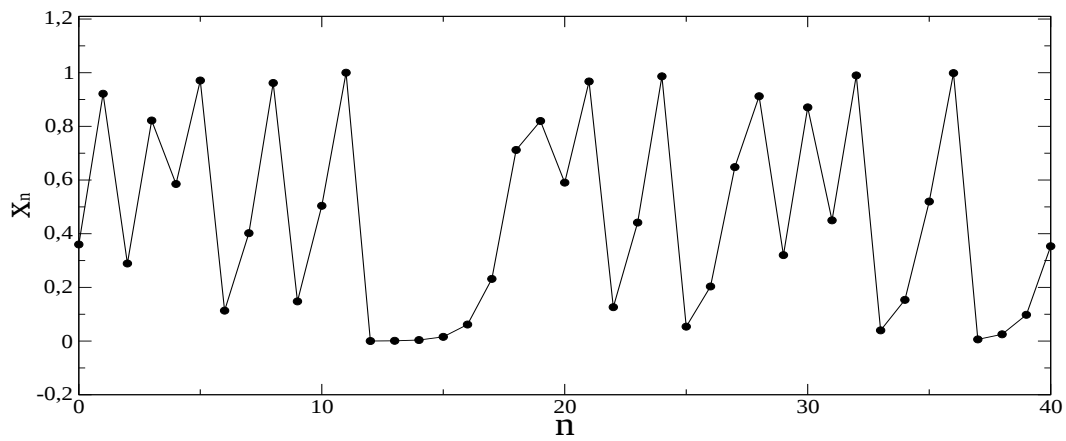
Dada um condição inicial x_n bem próxima de x^* , isto é, $x_n = x^* + \delta_n$, a distância

Figura 2.2: Evolução temporal de período 2 do mapa logístico, com $a = 3,3$ e condição inicial $x_0 = 0,1$.



Fonte: O autor.

Figura 2.3: Evolução temporal caótica do mapa logístico, com $a = 4,0$ e condição inicial $x_0 = 0,1$.



Fonte: O autor.

entre estes pontos é dada por:

$$\delta_n = |x_n - x^*|. \quad (2.5)$$

Com a primeira iteração, a distância evolui para:

$$\delta_{n+1} = |x_{n+1} - x^*| = |f(x_n) - x^*| = |f(x^* + \delta_n) - x^*|. \quad (2.6)$$

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

$$f(x^* + \delta_n) = f(x^*) + \delta_n \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*} + \frac{1}{2} \delta_n^2 \frac{d^2 f(x)}{dx^2} + \dots, \quad (2.7)$$

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. De (2.7), admitindo-se δ_n pequeno, temos:

$$f(x^* + \delta_n) - f(x^*) = \delta_n \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*}. \quad (2.8)$$

Portanto, de (2.6) e (2.8), chegamos a uma equação para δ_{n+1} dada por:

$$\delta_{n+1} = \left| \delta_n \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*} \right|. \quad (2.9)$$

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

$$\left| \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*} \right| < 1. \quad (2.10)$$

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

$$\left| \left(\frac{df(x)}{dx} \right)_{x=x^*} \right| > 1. \quad (2.11)$$

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 [17, 18].

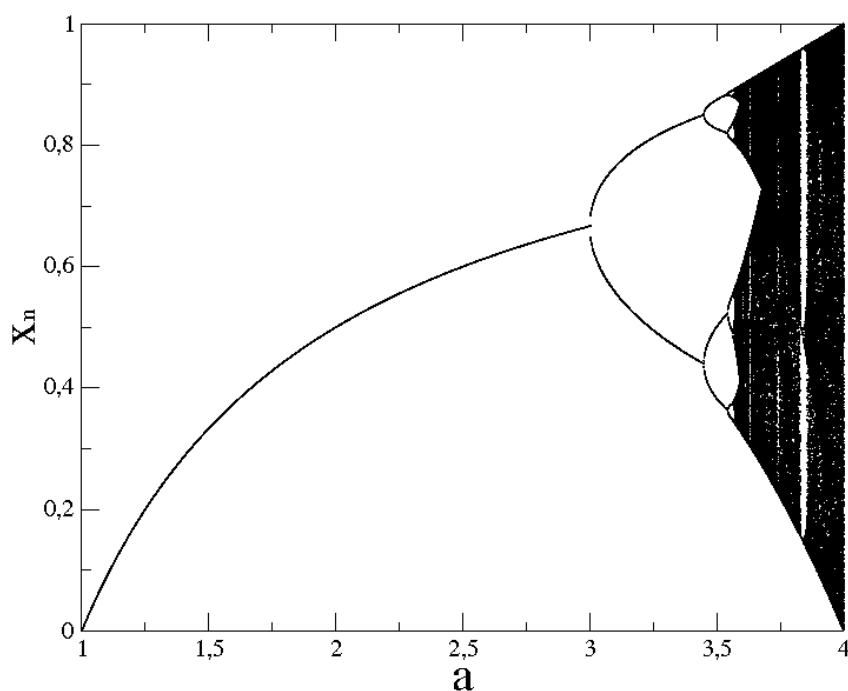
2.3 Diagrama de Bifurcações e Expoente de Lyapunov

O diagrama de bifurcações e o expoente de Lyapunov nos oferecem 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 ao um certo número de primeiros pontos da trajetória que são desconsiderados, sendo usados somente os pontos que representam o comportamento final da órbita.

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. Tomando como exemplo novamente o modelo do mapa logístico, temos na figura (2.4) que o eixo das abscissas representa os valores assumidos pelo parâmetro de controle a e no eixo das ordenadas os valores assintóticos da variável de estado x_n . Como condição inicial usamos $x_0 = 0,1$ e foram feitas 3000 iterações sendo 2800 iterações transientes descartadas. Observamos que, no intervalo $1,0 \leq a < a_c$, temos um regime de bifurcações e para $a_c \leq a < 4,0$ predomina uma região caótica, onde $a_c \approx 3,57$ é um ponto onde existe um acúmulo de bifurcações.

Figura 2.4: Diagrama de bifurcações do mapa logístico.



Fonte: O autor.

Com relação ao expoente de Lyapunov, este nos informa a taxa média de expansão ou de contração da distância das órbitas de um mesmo sistema dinâmico com duas condições iniciais muito próximas. Medir o expoente de Lyapunov entre duas trajetórias é equivalente a

medir o expoente em um conjunto de trajetórias [13]. Para calcular o expoente de Lyapunov para mapas unidimensionais considere o seguinte mapa unidimensional:

$$x_{n+1} = f(x_n), \quad (2.12)$$

sejam dois pontos iniciais próximos x_0 e y_0 e a distância entre eles $\delta_0 = |y_0 - x_0|$. Admite-se que depois de uma iteração a nova distância seja $\delta_1 = |y_1 - x_1|$. Podemos relacionar δ_0 e δ_1 , e as sucessivas distâncias a partir de uma variação exponencial:

$$\begin{aligned} \delta_1 &= e^{\lambda_1} \delta_0, \\ \delta_2 &= e^{\lambda_2} \delta_1 = e^{\lambda_1 + \lambda_2} \delta_0, \\ &\vdots \\ \delta_n &= e^{\lambda_n} \delta_{n-1} = e^{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_n} \delta_0 = e^{n\lambda} \delta_0, \end{aligned} \quad (2.13)$$

onde $\lambda = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_n}{n}$ representa a taxa exponencial média de expansão das trajetórias vizinhas. Se $\lambda > 0$, há uma expansão do conjunto, se $\lambda = 0$, o conjunto se mantém e se $\lambda < 0$, há uma contração. A relação (2.13) nos permite escrever:

$$\begin{aligned} |f^n(y_0) - f^n(x_0)| &= e^{n\lambda} \delta_0 \\ \lambda &= \frac{1}{n} \ln \left| \frac{f^n(x_0 + \delta_0) - f^n(x_0)}{\delta_0} \right|, \end{aligned} \quad (2.14)$$

onde $f^n(x_0)$ indica a n -ésima iteração de $f(x_0)$. Considerando uma distância inicial muito pequena ($\delta_0 \rightarrow 0$) e um número infinito de iterações ($n \rightarrow \infty$), temos:

$$\begin{aligned} \lambda &= \lim_{n \rightarrow \infty} \lim_{\delta_0 \rightarrow 0} \frac{1}{n} \ln \left| \frac{f^n(x_0 + \delta_0) - f^n(x_0)}{\delta_0} \right| \\ \lambda &= \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \ln \left| \frac{d f^n(x_0)}{d x_0} \right|, \end{aligned} \quad (2.15)$$

logo λ é, por definição, o expoente de Lyapunov do mapa e constitui uma medida de divergência exponencial ($\lambda > 0$) ou de contração ($\lambda < 0$), não dependendo da trajetória vizinha. Pela regra da cadeia:

$$\frac{d}{d x_0} f^n(x_0) = \frac{d}{d x_{n-1}} f(x_{n-1}) \frac{d}{d x_{n-2}} \dots \frac{d}{d x_0} f(x_0), \quad (2.16)$$

onde $x_i = f^i(x_0)$ é o resultado da i -ésima iteração do mapa a partir da condição inicial x_0 . Obte-

mos:

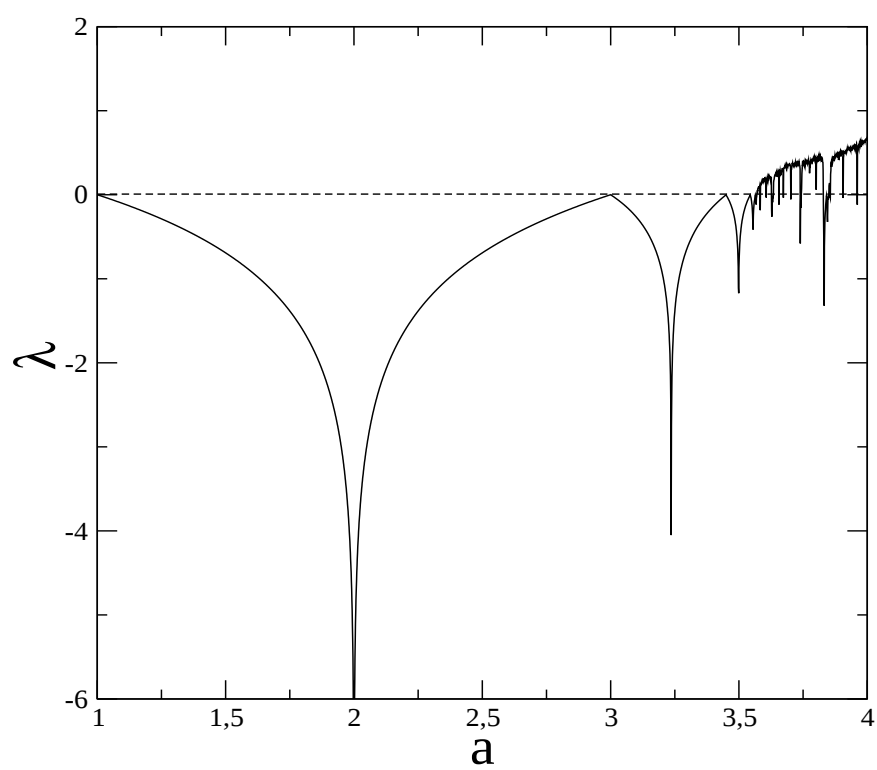
$$\lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \ln \left| \prod_{i=0}^{n-1} f'(x_i) \right|. \quad (2.17)$$

Podemos separar o produtório em somas e o *expoente de Lyapunov* é definido como:

$$\lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} \ln |f'(x_i)|, \quad (2.18)$$

onde n indica o número de iterações em que o sistema é observado, f' é a derivada da regra de evolução do sistema, que é calculada em cada ponto x_i de uma órbita gerada sob uma condição inicial. Valores positivos para os expoentes de Lyapunov indicam caos, valores negativos indicam comportamentos convergentes, como o periódico ou de ponto fixo e, por último, valores nulos indicam quase-periodicidade ou mudança de comportamento (pontos de bifurcação) [13, 18]. A figura (2.5) nos mostra a variação do expoente de Lyapunov para o mapa logístico. Comparando-a com a figura (2.4) do diagrama de bifurcações, vemos claramente que os valores negativos do expoente de Lyapunov correspondem a regiões de pontos fixos, valores nulos correspondem a pontos de bifurcação e valores positivos do expoente indicam caos.

Figura 2.5: Variação do Expoente de Lyapunov para o mapa logístico.



Fonte: O autor.

3 *Redes Complexas*

A definição de um sistema complexo difere dependendo da área de estudo, não havendo uma amplamente aceita, porém uma definição compreensível é a de que um sistema complexo é formado por um grande número de componentes relativamente simples que interagem entre si e com o meio ambiente, a partir dos quais um comportamento complexo emerge [15, 18, 19]. Componentes relativamente simples significa que os componentes individuais, ou pelo menos seus papéis funcionais, têm um comportamento simples com respeito ao comportamento coletivo. A noção de emergência refere-se ao fato de que o comportamento global do sistema não é somente complexo, mas surge das ações coletivas dos componentes simples. Como um sistema complexo é representado por partes individuais que se conectam, é natural modelá-lo como rede complexa.

O estudo de redes complexas iniciou-se com a teoria dos grafos. Na década de 60 dois matemáticos, Paul Erdős e Alfred Rényi [20] apresentaram um novo conceito que permite o estudo dessas redes através da teoria dos grafos aleatórios. A ideia foi a de combinar a teoria dos grafos com ferramentas da teoria de probabilidades. Os principais trabalhos que precederam a grande revolução no estudo das redes complexas por meio de grafos foram os artigos científicos publicados por Duncan Watts e Steven Strogatz em 1998 [21] e por Albert-László Barabási e Réka Albert em 1999 [24]. A partir de então, os grafos passaram a ser a base matemática da nova teoria das redes complexas. As redes complexas são representadas da mesma forma que um grafo, ou seja, por um conjunto de nós (ou sítios ou vértices) que podem estar ou não ligados entre si por meio de arestas (ou conexões). Um nó é referido normalmente por um índice i e o número de elementos em uma rede pela letra N .

Uma das propriedades de redes complexas é o grau k_i de um nó i , ou seja, o número

de conexões que este possui e é definido em termos da matriz de adjacência:

$$k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij}, \quad (3.1)$$

onde o elemento a_{ij} é igual a 1 se os nós i e j estão conectados e 0 caso contrário não estejam. Como a medida k_i é local, para podermos caracterizar a estrutura de uma rede precisamos de uma medida global, que é dada pela média do número de conexões entre os nós, definida como grau médio ou número médio de conexões:

$$\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i. \quad (3.2)$$

A organização das conexões de uma rede complexa pode ser caracterizada por meio da distribuição de grau ou de probabilidades $P(k)$, definida como a probabilidade de que um nó escolhido aleatoriamente na rede tenha grau k [25].

Recentemente, o elevado desenvolvimento computacional possibilitou a criação de modelos mais realistas para redes complexas. Com esses modelos ficou possível representar redes que incorporam propriedades de redes reais e estudá-las por meio de modelos matemáticos. O desenvolvimento desses modelos permite determinar propriedades estruturais e dinâmicas e ainda desenvolver métodos que possam ser aplicados a diversos objetivos, como melhorar a dinâmica e o fluxo em uma rede, prever seu comportamento, entender a causa de maus funcionamentos e proteger a rede em casos de ataques ou falhas.

3.1 Redes de Mapas Acoplados Localmente

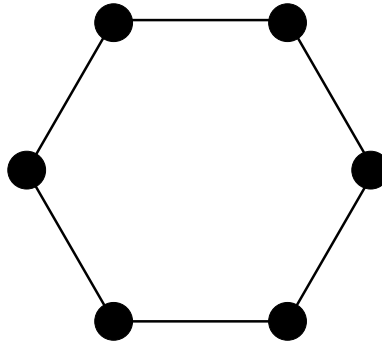
Este modelo faz parte do grupo de redes complexas regulares que apresentam uma organização e simetria topológica. As características e propriedades de redes de mapas acoplados localmente foram amplamente estudadas por Kaneko [26] e Cruchfield [27]. Em acoplamentos locais, a dinâmica de um determinado sítio i é influenciada apenas pelos seus vizinhos mais próximos $i - 1$ e $i + 1$, assim, a equação considerando o acoplamentos entre primeiros vizinhos é

dada por:

$$x_{n+1}^{(i)} = (1 - \varepsilon) f(x_n^{(i)}) + \frac{\varepsilon}{2} [f(x_n^{(i-1)}) + f(x_n^{(i+1)})], \quad (3.3)$$

onde ε é a intensidade do acoplamento e varia no intervalo $[0, 1]$, o fator 2 que divide o acoplamento está relacionado com a normalização da equação. A figura (3.1) esboça uma representação deste modelo.

Figura 3.1: Modelo de rede com acoplamento entre primeiros vizinhos.



Fonte: O autor.

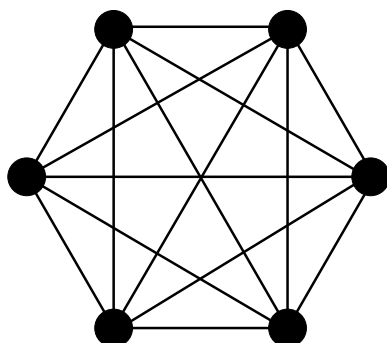
3.2 Redes de Mapas Acoplados Globalmente

Este modelo também faz parte do grupo de redes complexas regulares. Em uma rede com acoplamento global todos os sítios estão conectados entre si, ou seja, para uma rede formada por N elementos cada sítio i sofrerá a influência dos $N - 1$ sítios restantes. A equação que descreve este acoplamento é dada por:

$$x_{n+1}^{(i)} = (1 - \varepsilon) f(x_n^{(i)}) + \frac{\varepsilon}{N - 1} \sum_{j \neq i}^{N-1} x_n^{(j)}, \quad (3.4)$$

onde ε novamente é a intensidade do acoplamento, podendo variar no intervalo $[0, 1]$. O segundo termo da equação (3.4) também pode ser interpretado como um campo médio produzido pela rede. A figura (3.2) traz uma representação de uma rede com acoplamento global.

Figura 3.2: Modelo de rede com acoplamento global entre seus elementos.



Fonte: O autor.

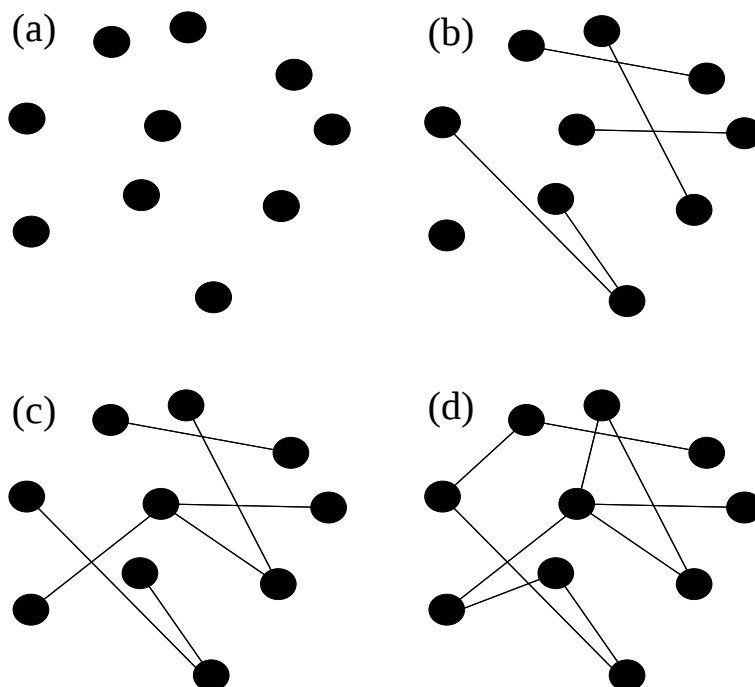
3.3 Redes Aleatórias de Erdős e Rényi

Em 1959 Erdős e Rényi desenvolveram um modelo para gerar redes com conexões aleatórias [20], que apresentavam características opostas às de uma rede regular. O mecanismo que gera a rede aleatória é construído definindo-se primeiramente a quantidade N de nós presentes na rede, em seguida conectam-se os pares de nós de acordo com uma probabilidade p . A figura (3.3) mostra a montagem de uma rede aleatória com $N = 10$ nós e diferentes valores de p . Nos casos extremos temos para $p = 0$ uma rede completamente fragmentada, ou seja, não há conexões e para $p = 1$ a rede fica completamente conectada refletindo a situação de acoplamento global.

3.4 Redes *Small-World*

O modelo de redes *small-world* ou “mundo pequeno” teve início a partir de estudos sociais feitos por Stanley Milgran, um psicólogo social da Universidade de Harvard [22]. Seu experimento consistiu em descobrir quantos conhecidos separam duas pessoas escolhidas aleatoriamente. Milgran encontrou que o grau de separação entre quaisquer duas pessoas é em média igual a 6, concluindo, assim, que a separação média entre duas pessoas é pequena. Com base nos resultados obtidos por Milgran, alguns modelos foram propostos para descrever e estudar o fenômeno denominado *small-world*. Os modelos mais conhecidos são os de Watts-Strogatz [21] e Newman-Watts [23].

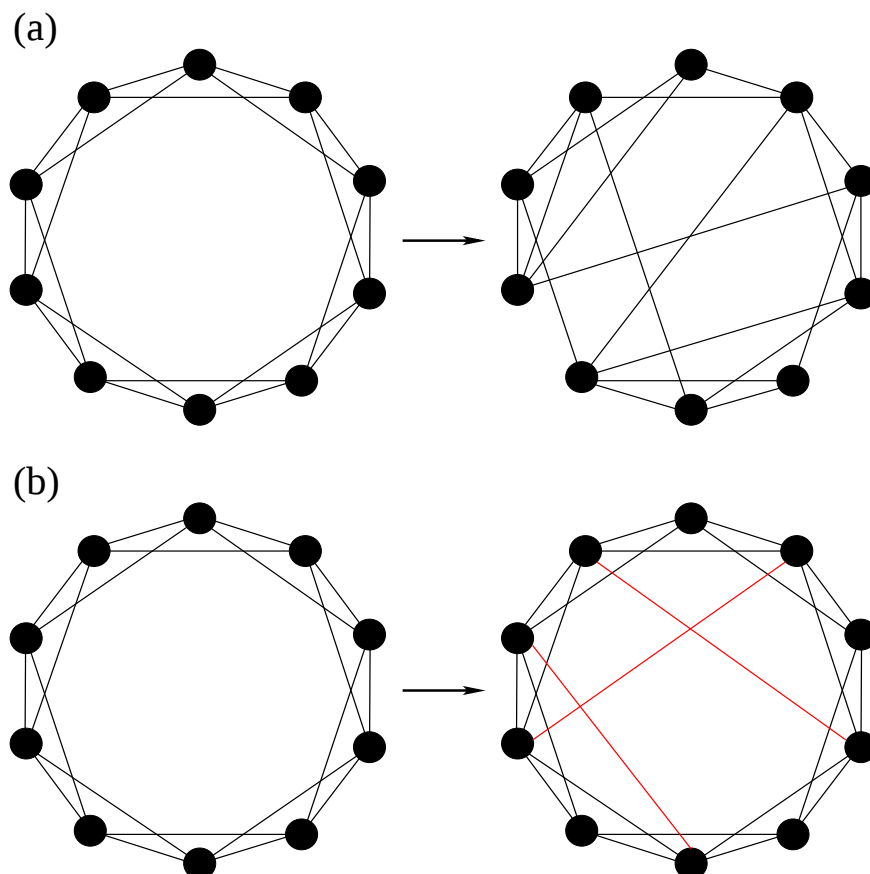
Figura 3.3: Ilustração esquemática do modelo Erdős e Rényi. Temos uma rede formada por $N = 10$ nós para (a) $p = 0$, (b) $p = 0,1$, (c) $p = 0,15$ e (d) $p = 0,25$.



Fonte: O autor.

O modelo de rede *small-world* de Watts-Strogatz [21], ilustrado na figura (3.4a), consiste em: inicialmente monta-se uma rede regular com N nós ligados a k vizinhos mais próximos, em seguida cada aresta é aleatoriamente reconectada com uma probabilidade p a um outro nó da rede, surgindo assim as conexões não-locais. No extremo $p = 0$ as conexões continuam como estão e a rede continua regular, opostamente se $p = 1$ todas as conexões são refeitas e a rede torna-se totalmente aleatória. No modelo proposto por Newman-Watts [23], ilustrado na figura (3.4b), parte-se de uma rede regular com nós ligados aos vizinhos próximos e, então, novas conexões não-locais são adicionadas e distribuídas de forma probabilística pela rede. Na figura (3.4b) as novas conexões estão representadas pelas linhas vermelhas. As redes *small-world*, além das aplicações em estudos sociais, têm sido amplamente utilizadas no estudo de conexões cerebrais e têm contribuído amplamente na compreensão de sua dinâmica [10].

Figura 3.4: Ilustração esquemática do modelo de rede *small-world*. (a) Modelo de Watts-Strogatz. (b) Modelo de Newman-Watts, as linhas vermelhas representam as novas ligações.



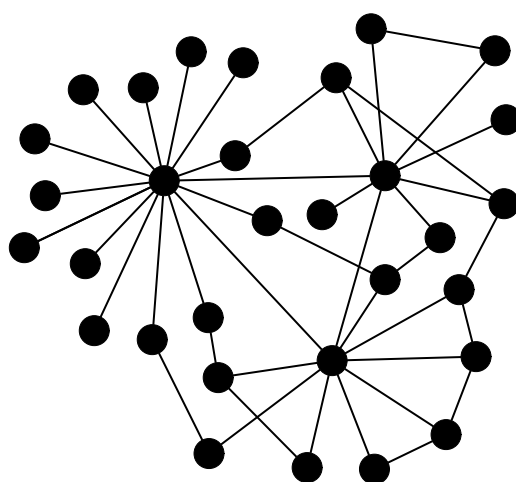
Fonte: O autor.

3.5 Redes Livres de Escala

Dois trabalhos publicados por Barabási e Albert em 1999 [24,28] trouxeram grandes avanços no estudo de redes complexas. Eles investigaram a WWW (*World Wide Web*) procurando mapeá-la, porém tal tarefa mostrou-se impossível de ser finalizada. Entretanto um mapa parcial evidenciou que usar uma rede aleatória de Erdős e Rényi não era adequado para ser utilizado no mapeamento da WWW. Barabási e Albert observaram que algumas páginas da WWW eram muito mais apontadas do que outras, ou seja, em termos de topologia de redes, alguns nós desse sistema tinham muito mais conexões do que a maioria. Estes nós com muitas conexões foram denominados *hubs*. Descobriram também que o número de conexões dos nós seguia uma

distribuição do tipo lei de potência, $P(k) = k^{-\gamma}$, sendo k o número de conexões e γ o expoente da lei de potência, $2 \leq \gamma \leq 3$. Esta distribuição promove a existência de um grande número de nós com poucas conexões e uma quantidade reduzida de nós com muitas conexões (ou *hubs*). A figura (3.5) ilustra uma rede com estas características topológicas.

Figura 3.5: Ilustração esquemática do modelo de rede livre de escala.



Fonte: O autor.

Como o número de conexões não exibe valor médio, Barabási e Albert denominaram este tipo de topologia como sendo *livre de escala* (scale-free). Este modelo livre de escala proposto por Barabási e Albert baseia-se no conceito de redes reais que possuem crescimento e conexão preferencial, tais características são fundamentais na criação de redes livres de escala, ou seja:

1) *Crescimento* : partindo de um número N_0 de nós, conectados entre si, progressivamente novos nós são adicionados, sendo conectados com uma quantidade l de nós já pertencentes à rede.

2) *Conexão preferencial* : ao acrescentarmos um novo elemento a rede, a probabilidade deste conectar-se com o i -ésimo nó, já existente, depende da quantidade de conexões k_i de cada nó da rede. Portanto, quando maior o número de conexões de um nó, maior a probabilidade de um novo nó conectar-se a ele.

Em decorrência desta topologia, na qual existem poucos nós com muitas conexões (*hubs*), uma rede livre de escala é robusta e muito resistente a falhas em um nó aleatório. Por outro lado, esta rede é muito vulnerável à ataques ou falhas dirigidos sobre os *hubs*, pois se estes falham, ou são retirados, todo o sistema pode entrar em colapso e a rede ser destruída.

4 *Mapas de Rulkov Acoplados e Diagnósticos de Sincronização*

No estudo da dinâmica da variação do potencial elétrico em neurônios, vários modelos têm sido aplicados para descrevê-los. Por exemplo, temos os modelos baseados em equações diferenciais (Hodgkin e Huxley [29], FitzHugh-Nagumo [30], Hindmarsh-Rose [31]) ou modelos que se utilizam de mapas, como o Mapa de Rulkov. Nesta seção fazemos um breve comentário sobre os modelos de equações diferenciais e em seguida descrevemos o modelo de Mapas de Rulkov, sobre o qual desenvolvemos este trabalho, como também alguns métodos para análise de sincronização.

4.1 Modelos

Um dos modelos mais importantes e conhecidos na descrição da dinâmica dos disparos elétricos neurais é o proposto por Hodgkin e Huxley, que desenvolveram o primeiro modelo quantitativo de propagação do sinal elétrico em axônios [29]. Com a colaboração de Bernard Katz, eles estudaram as condutâncias iônicas que são responsáveis pela geração das tensões elétricas nas membranas dos neurônios. Juntamente com John C. Eccles, em 1963, Hodgkin e Huxley foram prestigiados com o prêmio Nobel de fisiologia e medicina por seus trabalhos sobre as tensões elétricas e as condutâncias das sinapses neuro-motoras. Basicamente o modelo de Hodgkin e Huxley assemelha o comportamento elétrico na membrana do neurônio com um circuito elétrico, a partir do qual foram derivadas quatro equações diferenciais que modelam o comportamento dos disparos elétricos dos neurônios. Existem, também, alguns outros modelos de menor dimensão que são derivados do modelo de Hodgkin e Huxley para descrever a dinâmica dos disparos neurais, como por exemplo o proposto por FitzHugh-Nagumo [30] e Hindmarsh-

Rose [31]. Outro modelo de equações diferenciais é o de Bonhoeffer-van der Pol que apresenta padrões de excitabilidade, podendo ser aplicados na descrição de vários fenômenos físicos, como a propagação de pulsos através do axônios nervosos, entre outros [32]. Este modelo consiste de duas equações diferenciais que descrevem a direção e o potencial elétrico da membrana do axônio.

Como os modelos baseados em equações diferenciais são os mais gerais, estes também apresentam maior dificuldade no desenvolvimento de suas soluções e maior esforço computacional. Por este motivo, neste trabalho utilizaremos do modelo fenomenológico de mapas proposto por Rulkov [33], pois apresentam vantagens como uma manipulação computacional simples, se comparados com os modelos baseados nas equações diferenciais, menor esforço computacional e fornecem resultados satisfatórios semelhantes aos observados na natureza. O modelo de mapas acoplados de Rulkov tem sido amplamente utilizado no estudo da dinâmica temporal de uma rede de neurônios, pois, assim como em neurônios biológicos, sua dinâmica apresenta duas escalas de tempo características: uma escala rápida e outra lenta. Descrevemos mais detalhadamente este modelo na seção seguinte.

4.2 Mapa de Rulkov

Para compreender a dinâmica e os mecanismos que controlam as atividades, os sinais e o processamento de informações que ocorrem em redes neurobiológicas, são utilizados estudos numéricos da dinâmica de várias redes de neurônios. Modelos fenomenológicos que descrevem a dinâmica de neurônios podem ser obtidos usando sistemas dinâmicos na forma de mapas [33]. Para descrever o comportamento dos neurônios, Rulkov [33] propôs o seguinte mapa bidimensional:

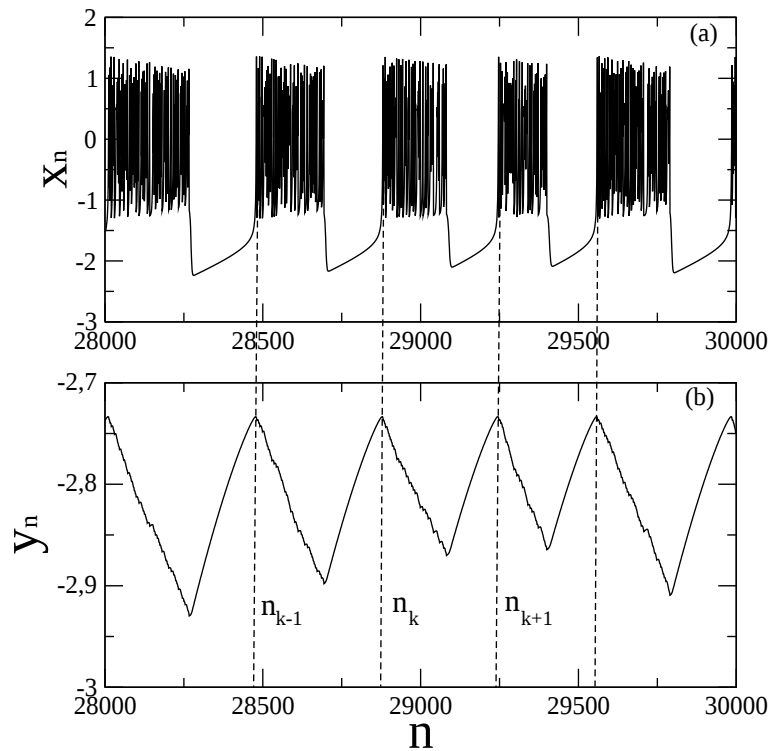
$$x_{n+1} = \frac{\alpha}{[1 + x_n^2]} + y_n, \quad (4.1)$$

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

onde a variável rápida x_n e a lenta y_n descrevem a dinâmica dos disparos dos neurônios da rede. O parâmetro α afeta diretamente o período das sequências de picos (*spikes*). A lenta evolução da variável y_n é devido a pequenos valores dos parâmetros positivos β e σ , que são da ordem

de 0,001. Estes descrevem influências externas aplicadas sobre o mapa. Consideramos que um determinado disparo (sequência de picos ou burst) começa quando a variável y_n , que apresenta oscilações regulares, tem um máximo local em instantes bem definidos de tempo n_k , como mostra a figura (4.1).

Figura 4.1: Evolução temporal da variável (a) rápida e (b) lenta do mapa de Rulkov, com $\alpha = 4, 1$, β e $\sigma = 0,001$. Foram realizadas 30000 iterações, sendo 28000 descartadas.



Fonte: O autor.

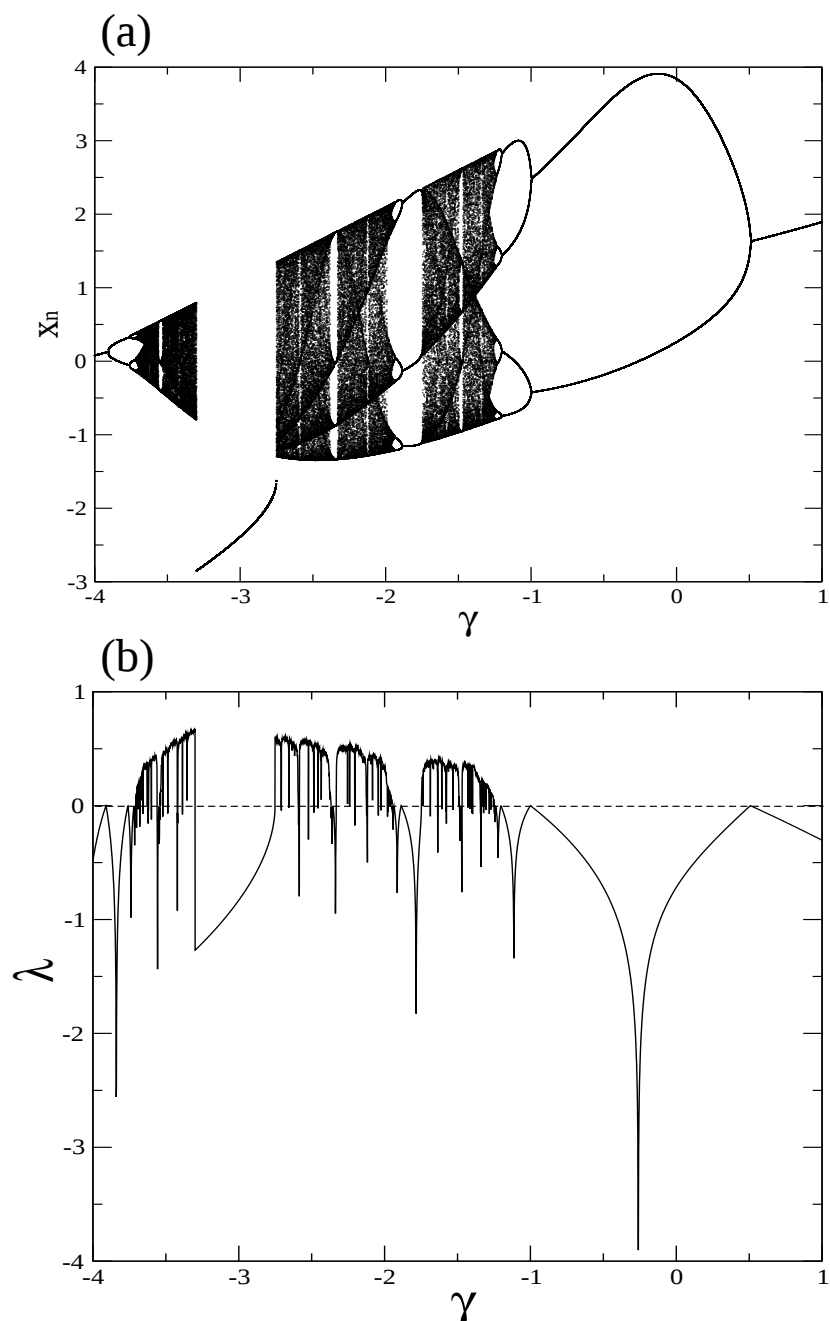
O diagrama de bifurcações e a variação do expoente de Lyapunov para o mapa de Rulkov estão expostos nas figuras (4.2a) e (4.2b), onde para obtermos ambas as figuras aproximamos o valor da variável lenta y_n para uma constante γ . Isto é possível pois y_n depende dos parâmetros β e σ que possuem valores muito pequenos, possibilitando o estudo da dinâmica rápida de um sítio pela análise de um mapa unidimensional dado por:

$$x_{n+1} = \frac{\alpha}{[1 + x_n^2]} + \gamma. \quad (4.3)$$

A figura (4.2a) mostra o regime de bifurcações que, conforme o valor do parâmetro

de controle γ cresce, o mapa tende à uma região estável. A figura (4.2b) mostra as regiões onde ocorrem janelas de periodicidade com expoente de Lyapunov inferior a 0, nos pontos de bifurcação temos o expoente igual a 0 e nas regiões caóticas este assume valores positivos.

Figura 4.2: (a) Diagrama de Bifurcações e (b) variação do expoente de Lyapunov para o Mapa de Rulkov.



Fonte: O autor.

A duração dos disparos caóticos, $n_{k+1} - n_k$, depende da variável rápida x_n e flutua em um padrão irregular conforme x_n evolui caoticamente. Podemos definir uma fase ϕ [34] descrevendo a evolução temporal de cada disparo, variando de 0 a 2π conforme n evolui de n_k para n_{k+1} :

$$\phi_n = 2k\pi + 2\pi \frac{n - n_k}{n_{k+1} - n_k}, \quad (4.4)$$

onde k é um número inteiro.

Até o momento descrevemos o comportamento de um neurônio individual, porém para uma rede com N neurônios, um modelo que considera a conectividade e o acoplamento global [33] entre estes é dado por:

$$x_{n+1}^{(i)} = \frac{\alpha}{[1 + x_n^{(i)2}] + y_n^{(i)} + \frac{\varepsilon}{N} \sum_{j=1}^N x_n^{(j)}, \quad (4.5)$$

$$y_{n+1}^{(i)} = y_n^{(i)} - \sigma x_n^{(i)} - \beta. \quad (4.6)$$

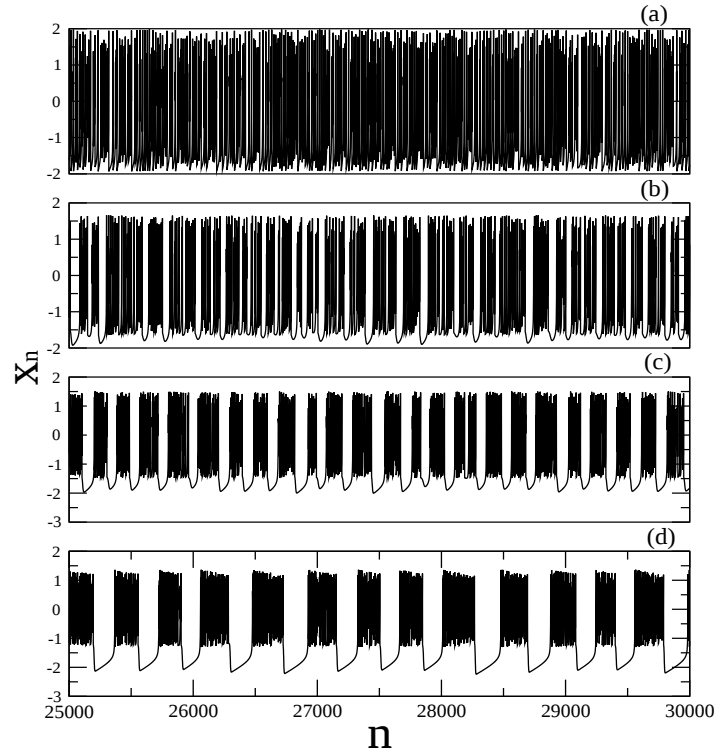
O último termo em (4.5) refere-se ao acoplamento global entre os neurônios, sendo a constante ε a intensidade do acoplamento global entre eles. O parâmetro α foi escolhido na região $4,1 < \alpha < 4,9$ onde o mapa de Rulkov produz oscilações caóticas em $x_n^{(i)}$.

Avaliando o regime sem acoplamento, ou seja, $\varepsilon = 0$, vemos que dependendo do valor do parâmetro α , temos dois regimes de comportamento caótico: oscilações caóticas contínuas e disparos caóticos, como mostra a figura (4.3). Da figura (4.3) vemos que a duração dos disparos é sensível aos valores assumidos pelo parâmetro α . Para $\alpha = 4,9$ observamos um regime de picos caóticos contínuos e conforme o parâmetro diminui até $\alpha = 4,1$ surge um regime com sequências periódicas de picos. Esta dinâmica é muito semelhante aos disparos observados experimentalmente com neurônios biológicos.

Ao considerarmos, agora, o acoplamento global entre os neurônios, ou seja, $\varepsilon \neq 0$, é possível ocorrer uma sincronização dos disparos de toda a rede. Este resultado, figura (4.4), nos mostra a formação de uma regularização (sincronização) do comportamento caótico do sistema, devido ao acoplamento.

É importante ressaltar que o sistema não apresenta sincronização em relação às

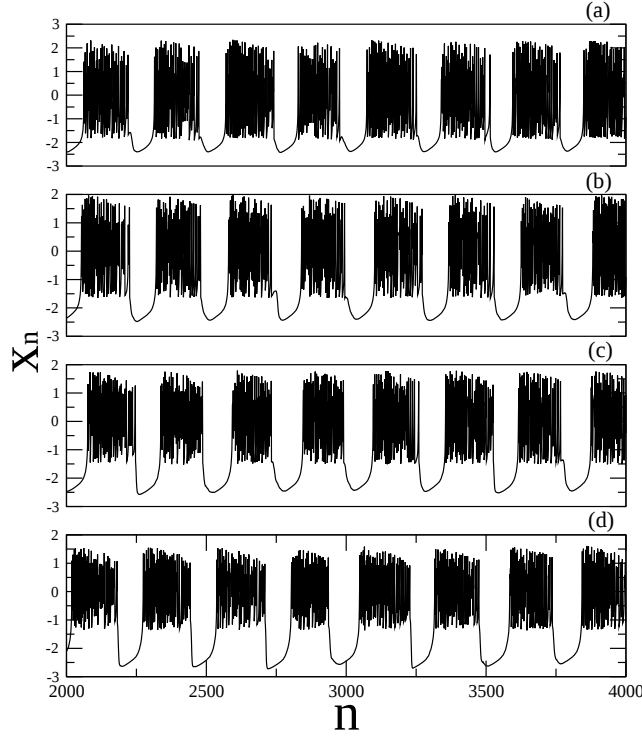
Figura 4.3: Simulações dos diparos de neurônios desacoplados, com $\beta = \sigma = 0,001$, para diferentes valores de (a) $\alpha = 4,9$; (b) $\alpha = 4,5$; (c) $\alpha = 4,3$; (d) $\alpha = 4,1$. Foram realizadas 30000 interações sendo 25000 descartadas.



Fonte: O autor.

sequências de picos caóticos dentro de um disparo, mas sim uma coerência na fase de seus disparos (*bursts*) decorrente da interação promovida pelo termo de acoplamento em (4.5). 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 [35, 36], o D_M (*dynamical modularity*) [37] e a evolução temporal do campo médio produzido pela rede.

Figura 4.4: Simulações dos disparos de um neurônio considerando acoplamento global, com $\varepsilon = 0,2$ e um total de $N = 256$ neurônios na rede. O parâmetro α dos neurônios da rede foram escolhidos aleatoriamente no intervalo $4,1 \leq \alpha \leq 4,9$, com $\beta = \sigma = 0,001$. A figura mostra os disparos de um neurônio com: (a) $\alpha = 4,9$; (b) $\alpha = 4,5$; (c) $\alpha = 4,3$; (d) $\alpha = 4,1$. Foram realizadas 4000 interações sendo 2000 descartadas.



Fonte: O autor.

4.3 Diagnósticos de Sincronização

Um diagnóstico usado para verificar a presença de sincronização em redes é o parâmetro de ordem complexo de Kuramoto [35], dado por:

$$z_n = R_n e^{2\pi i \phi_n} \equiv \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{2\pi i x_n^{(j)}}, \quad (4.7)$$

onde R_n e ϕ_n são, respectivamente, a amplitude e o ângulo do vetor de fase unitário em um dado instante n . A equação (4.7) é composta por um termo imaginário que não possui significado físico, por isso usaremos a relação de Euler para decompor a exponencial complexa:

$$e^{2\pi i x_n^{(j)}} = \cos(2\pi x_n^{(j)}) + i \sin(2\pi x_n^{(j)}). \quad (4.8)$$

Calculando o módulo de um número complexo $z = a + bi$, sendo:

$$|z| = \sqrt{a^2 + b^2}, \quad (4.9)$$

das equações (4.7), (4.8) e (4.9), obtemos:

$$R_n = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sqrt{\cos^2(2\pi x_n^{(j)}) + \sin^2(2\pi x_n^{(j)})}, \quad (4.10)$$

onde trabalhamos agora apenas com valores reais. Se as fases dos disparos dos neurônios estiverem descorrelacionadas, a contribuição no somatório total da equação (4.10) será pequena. No entanto, em um estado de sincronização, a amplitude do parâmetro de ordem R_n tende à unidade, indicando uma superposição coerente dos vetores de fase para todos os sítios. A figura (4.5) nos mostra, através da análise da amplitude do parâmetro de ordem em relação ao tempo, como a sincronização depende da intensidade do acoplamento global ε . Portanto, quanto mais intenso o acoplamento, maior a tendência do sistema sincronizar. Neste trabalho usaremos principalmente, como parâmetro de avaliação da sincronização, a média temporal da magnitude do parâmetro de ordem $\bar{R}$, definido por:

$$\bar{R} = \frac{1}{\tau - \tau_0} \sum_{n=\tau_0}^{\tau} R_n, \quad (4.11)$$

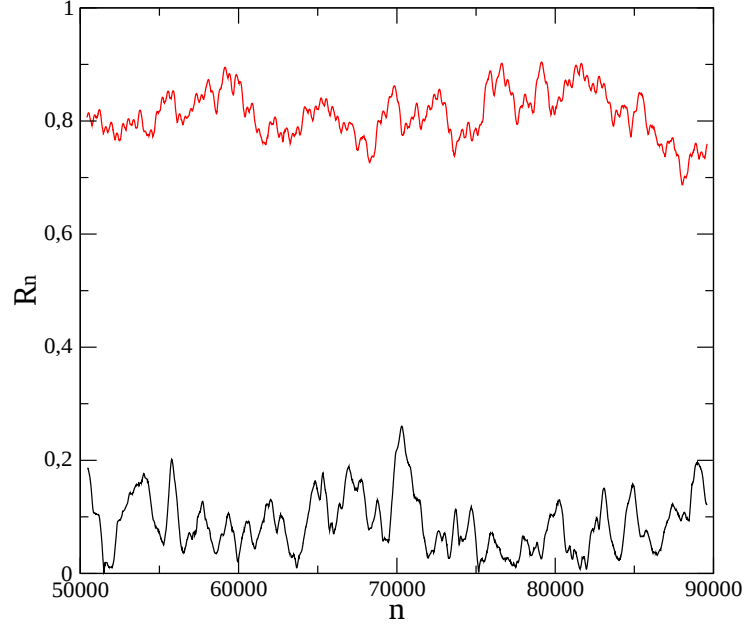
sendo τ_0 o instante inicial do intervalo temporal e τ o valor de $n \rightarrow \infty$.

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 $M^{(i)}$ produzido pelos neurônios, dado por:

$$M^{(i)} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x^{(i)}, \quad (4.12)$$

onde o índice i identifica a sub-rede a ser analisada e N 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, a contribuição individual dos neurônios irão cancelar-se mutuamente e o campo médio será um ruído oscilatório de pequenas amplitudes. A figura (4.6) mostra o campo médio para uma rede com $N=100$ neurônios acoplados globalmente, onde temos em (a)

Figura 4.5: 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 $\beta = \sigma = 0,001$, sendo a força do acoplamento global $\varepsilon = 0,01$ (vermelho) e $\varepsilon = 0,001$ (preto). Foram feitas 90000 iterações e 50000 descartadas.



Fonte: O autor.

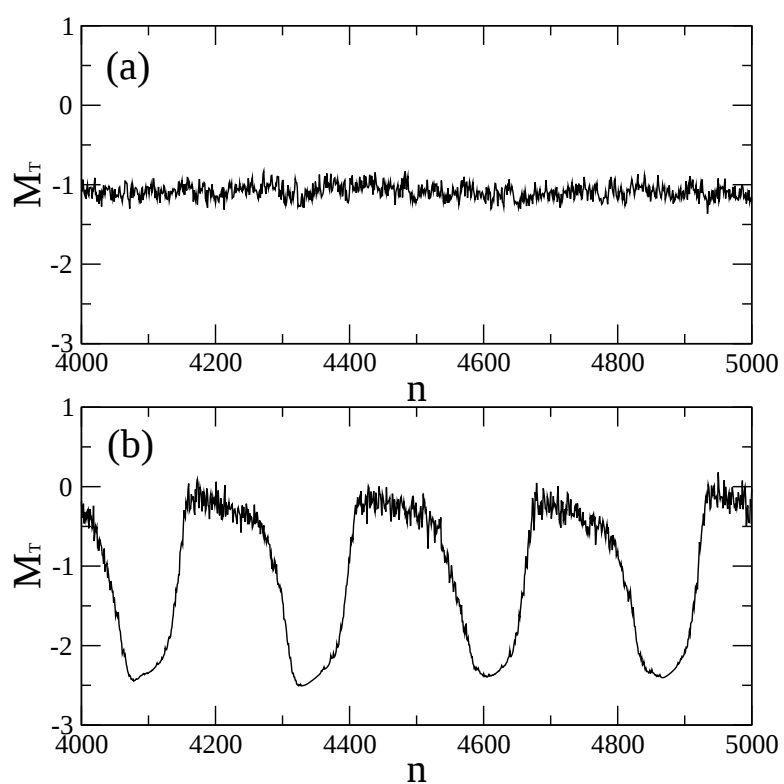
o sistema não sincronizado e em (b) sincronizado. Para encontrarmos o campo médio total da rede M_T temos que considerar na equação (4.12) a variável rápida de todos os sítios da rede.

Para sistemas formados por conjuntos de redes, além da sincronia de cada uma em particular, outra informação importante seria o quanto as redes estão sincronizadas entre si. Para isto, utilizaremos o parâmetro D_M (*dynamical modularity*) proposto por Gómez-Gardñes e colaboradores [37]. Este é definido como a fração entre o grau médio de sincronia interna das redes com a correlação média da dinâmica entre redes, sendo:

$$D_M = \frac{\sum_{\alpha} \bar{R}_{\alpha\alpha} / S}{\sum_{\alpha, \alpha \neq \beta} \bar{R}_{\alpha\beta} / [S(S-1)]}, \quad (4.13)$$

onde S caracteriza o número de redes formando o sistema e $\bar{R}_{\alpha\beta}$ é o parâmetro de ordem médio entre duas redes distintas α e β . D_M apresenta valores próximos a 1 quando todo o sistema se encontra sincronizado.

Figura 4.6: Campo médio de uma rede com $N=100$ neurônios acoplados globalmente. A intensidade do acoplamento em (a) $\varepsilon = 0,001$ e (b) $\varepsilon = 0,2$.



Fonte: O autor.

5 *Rede de Redes*

Neste capítulo descrevemos o procedimento que utilizamos para montar uma rede de redes, bem como uma análise das intensidades de acoplamento, ou seja, os domínios onde ocorre sincronização de fase na evolução temporal da variável rápida do mapa de Rulkov de cada neurônio.

5.1 Rede de Redes Livres de Escala

Compreender a dinâmica do sistema nervoso de mamíferos é um dos principais objetivos da neurociência moderna. O sistema nervoso é responsável por coletar, processar informações e enviar respostas permitindo que o organismo sobreviva em um ambiente que muda constantemente. As informações de diferentes modalidades (visual, sensorial, auditiva, etc) atravessam o corpo simultaneamente, sendo detectadas em regiões especializadas do cérebro. No entanto, para gerar uma percepção coerente da realidade, o cérebro precisa combinar (integrar) estes diferentes tipos de informação em alguma região [38] durante um período [39–41]. Análises mostram que a capacidade funcional de sistema nervoso de obter um equilíbrio entre combinar informações (integração) e ao mesmo tempo se especializar (segregação) deve-se à sua organização estrutural [42].

Um dos sistemas extensamente estudados nas últimas décadas foi a anatomia das conexões do córtex cerebral do gato, onde os dados foram coletados experimentalmente por Scannell e colaboradores [3, 4, 8]. Nesta fonte de dados o córtex cerebral do gato foi dividido em 53 áreas corticais, interconectadas por 826 fibras de axônios. Do ponto de vista de uma rede, podemos considerá-la como um grafo com $N = 53$ nós e $L = 826$ arestas [4]. As 53 áreas corticais foram organizadas em quatro aglomerados de neurônios (ou *clusters*) com a mesma regra

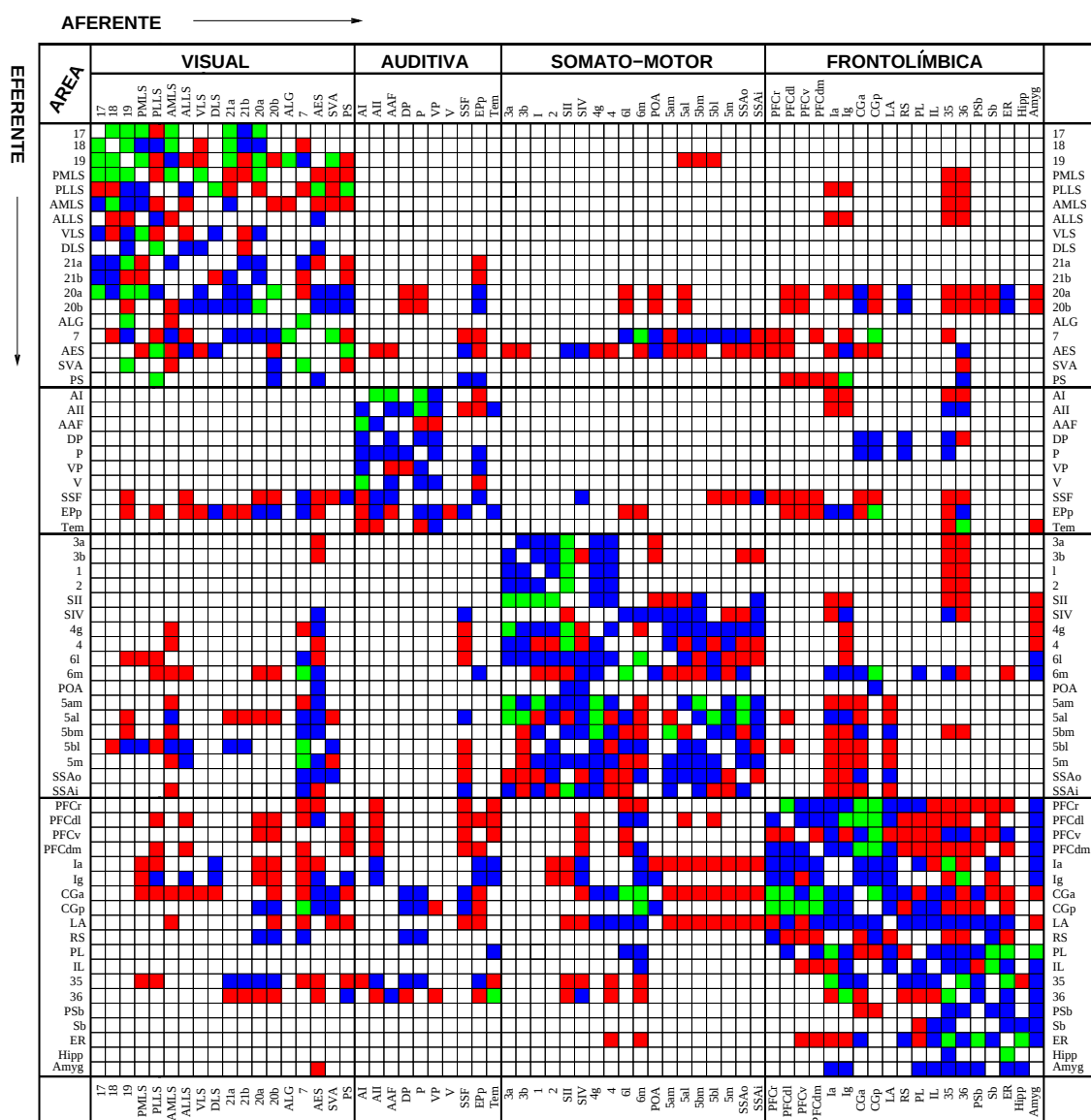
funcional (especialização), como demonstradas na matriz adjacência da figura (5.1). Os aglomerados foram chamados de visual (V), auditivo (A), somato-motor (SM) e frontolímbico (F), contendo 16, 7, 16 e 14 áreas corticais cada um respectivamente. Dentre essas 826 conexões, 470 são internas (conectam áreas de um mesmo aglomerado) e 356 são externas (conectam áreas de aglomerados diferentes). As áreas corticais estão identificadas através de abreviações anatômicas que podem ser encontradas na tabela 1 da referência [4]. Os quatro aglomerados formam os blocos diagonais na matriz, cujos elementos representam as conexões internas e os elementos que não estão no blocos diagonais representam as conexões externas. Como vemos pela matriz, os elementos de um mesmo aglomerado são densamente conectados, em contrapartida as conexões entre elementos de aglomerados diferentes são escassas.

A análise da conectividade entre regiões do córtex cerebral de gatos revelou as seguintes características: (i) as áreas corticais se organizam em forma de aglomerados de neurônios [3–5] com (ii) uma grande densidade de conexões e (iii) uma ampla distribuição de neurônios com muitas conexões, chamados de *hubs* [6,43,44]. Pelo fato de as áreas corticais de um mesmo aglomerado serem mais densamente conectadas entre si do que com outras áreas de diferentes aglomerados, uma hierarquia aparece na organização das áreas corticais. Tal hierarquia deve ser levada em consideração em modelos teóricos de redes neurais [45]. Como consequência destas características, dentro do córtex, a informação torna-se altamente acessível para todas as áreas corticais, independentemente de sua região de origem. Portanto, as informações processadas por uma região podem ser afetadas pelas informações de outras áreas [7].

Recentemente foi relatado que a comunicação entre diferentes *clusters* não é aleatória, mas principalmente mediada pelos *hubs* da rede [7]. O que define um *hub* não é apenas o número de ligações que ele apresenta, mas também sua contribuição para a comunicação entre diferentes áreas corticais. Os *hubs* apresentam uma grande probabilidade intrínseca de estarem conectados com outros *hubs*, formando entre si um módulo cerebral, assim como os outros [46].

Baseado na observação experimental da anatomia das conexões neurais do cérebro de gatos e do homem [47], a organização destes ocorre na forma de uma *rede de redes*, ou seja, várias redes agrupadas (*clustered networks*). O modelo consiste em um número de redes, onde cada uma destas apresenta nós internos densamente conectados entre si, porém as ligações entre as redes são escassas.

Figura 5.1: Representação matricial das conexões corticais do gato, de acordo com a tabela 2 da referência [8]. As conexões entre as áreas estão classificadas de acordo com a densidade das ligações dos axônios, como fraca (vermelho), intermediária (azul) e forte (verde).



Fonte: O autor.

Analisando o modelo da equação (4.5) vemos que o termo de acoplamento considera o campo médio produzido pelos neurônios da rede, onde todos apresentam o mesmo número de conexões ($\langle k \rangle = N$). Modelos mais realísticos de redes neurais podem ser embasados em estudos empíricos, como os resultados conhecidos para a minhoca *C. Elegans*, onde $N = 282$ e

$\langle k \rangle = 14$ [48]. Outro estudo mais recente, utilizando imagem por ressonância magnética para observar redes funcionais em humanos, observou uma rede com $N = 4891$ e $\langle k \rangle = 4,12$ [49, 50, 52]. Portanto, com estes resultados, considerar uma rede com acoplamento global torna o modelo muito simplificado. Características comuns em redes neurais são o crescimento e uma conectividade não uniforme, apresentando um pequeno número de neurônios com muitas conexões e um grande número com poucas conexões.

Mesmo apresentando características de outros tipos de redes com topologias complexas [53], a rede funcional humana e do gato também são caracterizadas por uma distribuição não homogênea de conexões, uma propriedade de redes *livres de escala* [24]. Neste modelo, independente do sistema e da identidade de seus constituintes, a probabilidade $P(k)$ de cada ponto na rede ter uma conectividade entre k e $k + dk$ decai com uma lei de potência [24], sendo $P(k) \sim k^{-\gamma}$, onde γ é uma constante positiva.

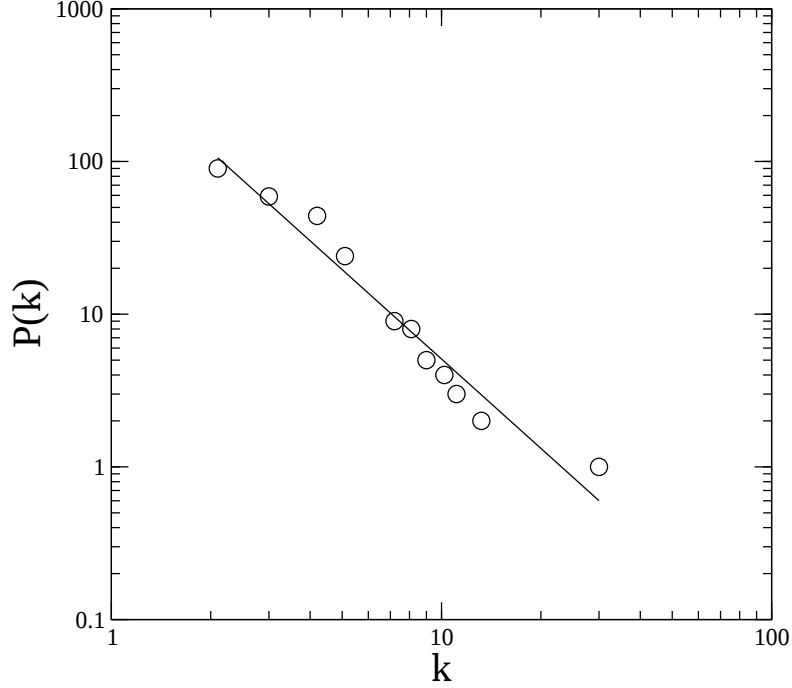
Baseado nas propriedades de crescimento, com novos nós adicionados à rede no decorrer do tempo, e na conexão preferencial, onde um novo nó tem maior probabilidade de conectar-se com um determinado nó da rede do que com os demais, uma distribuição tipo lei de potência fica clara como consequência destes dois mecanismos, como mostra a figura (5.2).

Resumindo, algumas redes reais crescem continuamente com a adição de novos elementos que conectam-se preferencialmente a outros sítios que já estão com muitas conexões. Portanto modelos de redes que apresentam acoplamento global ou redes com sítios conectados randomicamente e uniformemente contrastam com redes reais que exibem conectividade preferencial.

As redes neurais, nas quais os sítios são os neurônios, conectados pelos axônios e dendritos [54], envolvem vários problemas que estão sendo tratados atualmente do ponto de vista de redes livres de escala [11]. Logo, para estudar modelos dinâmicos que descrevem funções cerebrais, torna-se necessário desenvolver métodos para generalizar e analisar sistemas dinâmicos acoplados de redes livres de escala.

Pela evidência experimental de que os neurônios apresentam um comportamento caótico [49, 50, 52], consideraremos uma dinâmica descrita pelos mapas de Rulkov e um acopla-

Figura 5.2: Distribuição de probabilidade para a conectividade de uma rede livre de escala com $N = 230$ sítios. A linha sólida é a regressão. Temos $\gamma = 2,08$.



Fonte: O autor.

mento de uma rede livre de escala. Utilizaremos o mapa proposto por Rulkov da seguinte forma:

$$x_{n+1}^{(i,j)} = \frac{\alpha}{[1 + x_n^{(i,j)2}]^2} + y_n^{(i,j)} + \frac{\epsilon}{k^{(i,j)}} \sum_{l=1}^N g_{il} x_n^{(l,j)}, \quad (5.1)$$

$$y_{n+1}^{(i,j)} = y_n^{(i,j)} - \sigma^{(i,j)} x_n^{(i,j)} - \beta^{(i,j)}, \quad (5.2)$$

onde j indica a sub-rede e i um de seus sítios, g_{il} são o elementos da matriz conectividade $N \times N$, sendo que $g_{il} = 1$ se o sítio i e l estão conectados, e zero caso contrário. Podemos ver agora que o termo de acoplamento considera que o sítio i sofre influência apenas dos $k^{(i,j)}$ sítios conectados a ele.

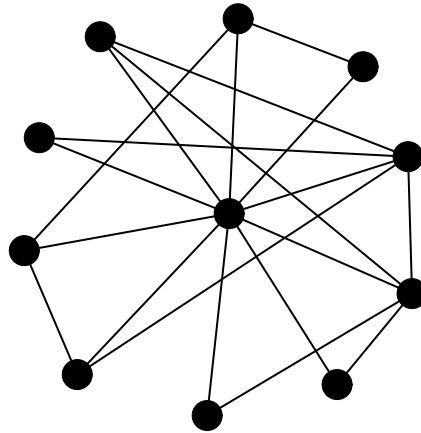
Para construirmos uma rede livre de escala seguimos uma sequência de passos. Partimos de uma rede semente com $N_0 = 11$ elementos, como mostra a figura (5.3), então a cada passo adicionamos um novo elemento à rede, sendo que cada um foi conectado a $l \geq 2$ outros sítios, até que a rede obtivesse o tamanho escolhido N_{final} . As conexões ocorreram

preferencialmente com os sítios que possuem mais conexões, sendo a probabilidade diferente para cada um:

$$P_n^{(i)} = \frac{k_n^{(i)}}{N_n}, \quad (5.3)$$

onde $k_n^{(i)}$ é o número de conexões de um determinado sítio i para cada passo e N_n é o número de elementos na rede no instante n . Este processo foi repetido até alcançarmos o tamanho máximo da rede N_{final} . Depois de realizados todos os passos temos uma rede com $k^{(i)}$ conexões por sítio. A figura (5.2) mostra uma distribuição de probabilidades para uma rede com $N = 230$ sítios, a aproximação numérica mostra que a distribuição segue uma lei de potência com $\gamma = 2,08$.

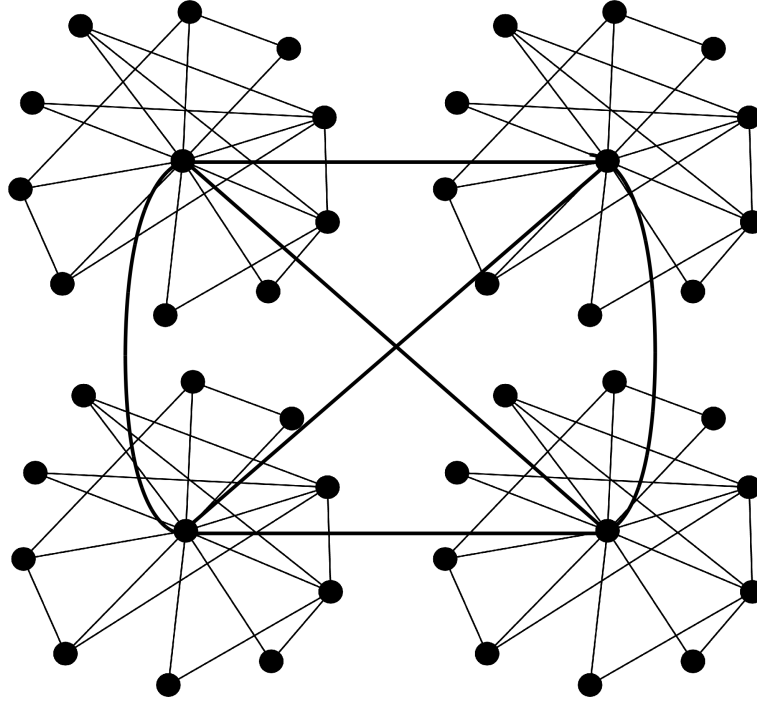
Figura 5.3: Esquema da rede inicial com $N_0 = 11$ elementos usada para construir a rede livre de escala.



Fonte: O autor.

Como as características de uma rede livre de escala foi observada em redes funcionais do cérebro humano [50] e do gato, propomos um modelo no qual a rede de redes é formada por grupos de redes livres de escala, sendo estas ligadas globalmente entre si por seus *hubs*. Consideramos, então, 10 redes livres de escala com 230 nós ligadas entre si por seus *hubs*, a figura (5.4) é uma ilustração simplificada deste modelo, onde temos 4 sub-redes livres de escala acopladas globalmente por seus *hubs*.

Figura 5.4: Rede formada por 4 sub-redes livres de escala idênticas acopladas globalmente por seus *hubs*.



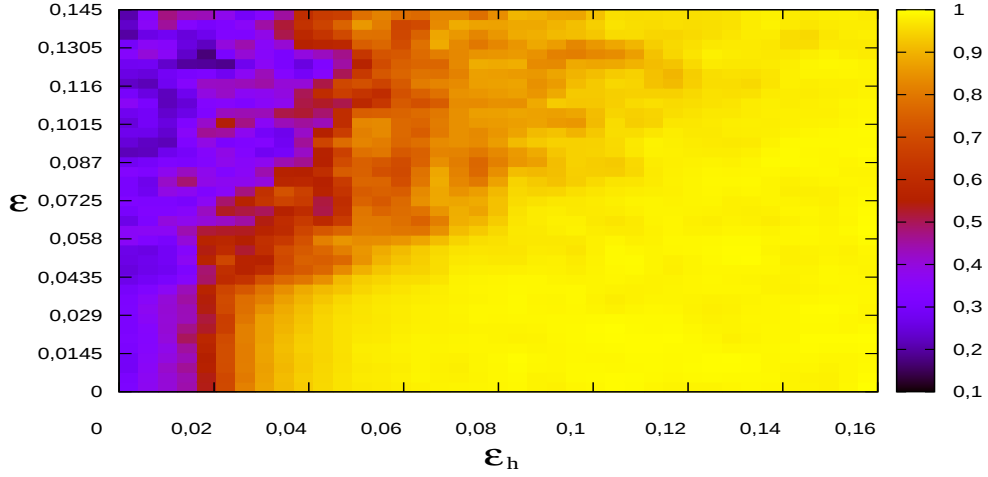
Fonte: O autor.

5.2 Sincronização de Fase

A dinâmica de cada neurônio na rede é governada pelos mapas de Rulkov das equações (5.1) e (5.2), onde $\sigma = \beta = 0,001$, e α é diferente para cada sítio da rede no intervalo $[4,1-4,4]$. O efeito de sincronização da rede neste modelo pode ser analisada pela média temporal do parâmetro de ordem com relação a variação da intensidade do acoplamento entre os *hubs* ε_h e do acoplamento entre os nós das sub-redes ε . As figuras (5.5) e (5.6) nos mostram os domínios de sincronização, ou seja, os valores da média temporal do parâmetro de ordem estão indicados por uma escala de cores, para as faixas de diferentes valores dos parâmetros ε_h e ε . Na figura (5.5) analisamos apenas a dinâmica dos *hubs*, os quais sincronizam para pequenos valores de ε_h conforme vemos pela região amarela da figura. Tal comportamento pode ser decorrente da topologia de acoplamento global entre os *hubs*. Por estarem todos os *hubs* conectados entre si, a interação de suas dinâmicas torna-se muito forte mesmo para pouca intensidade do acoplamento entre eles ε_h . Na figura (5.6), diferentemente dos *hubs*, quando analisamos o comportamento de

toda a rede, temos que a sincronização total só ocorre em uma região com ε_h e ε mais intensos, ou seja, na região amarelada desta figura. Comparando as duas figuras vemos, também, que existem regiões onde os *hubs* estão sincronizados entre si enquanto que o sistema não apresenta uma sincronização total. Nossos objetivos, quanto a supressão da sincronização, estarão dirigidos principalmente às regiões de intenso acoplamento ε_h e ε , visto que nestas ocorre sincronização total da rede.

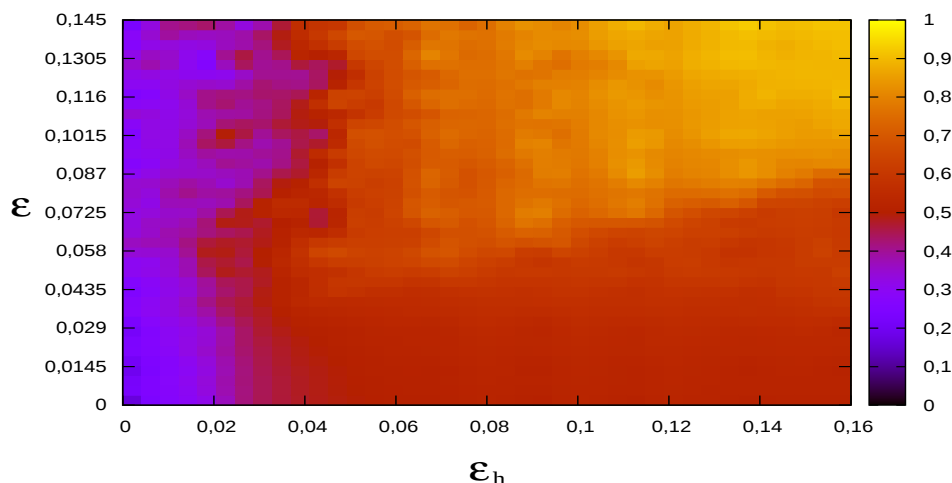
Figura 5.5: Média temporal do parâmetro de ordem dos *hubs* como função de ε_h e ε .



Fonte: O autor [51].

Na figura (5.7) fixamos o acoplamento entre os *hubs* em $\varepsilon_h = 0,16$ e os dados nos mostram a (a) média temporal do parâmetro de ordem total (linha vermelha) e o parâmetro de ordem das sub-redes (linhas pretas) em função de ε , onde consideramos que o sistema está sincronizado quando $\bar{R} \geq 0,9$, (b) o D_M também em função de ε . No intervalo da região I a intensidade de acoplamento ε não é suficiente para produzir sincronização na rede ou mesmo nas sub-redes, na região II as linhas pretas mostram as sub-redes sincronizadas de forma independente enquanto que a linha vermelha mostra que não há sincronização entre elas e, por fim, na região III todas as sub-redes estão sincronizadas entre si. Fica evidente destes resultados que a sincronização para ε pequeno ocorre somente entre os elementos das sub-redes, e conforme ocorre o aumento de ε as sub-redes sincronizam entre si.

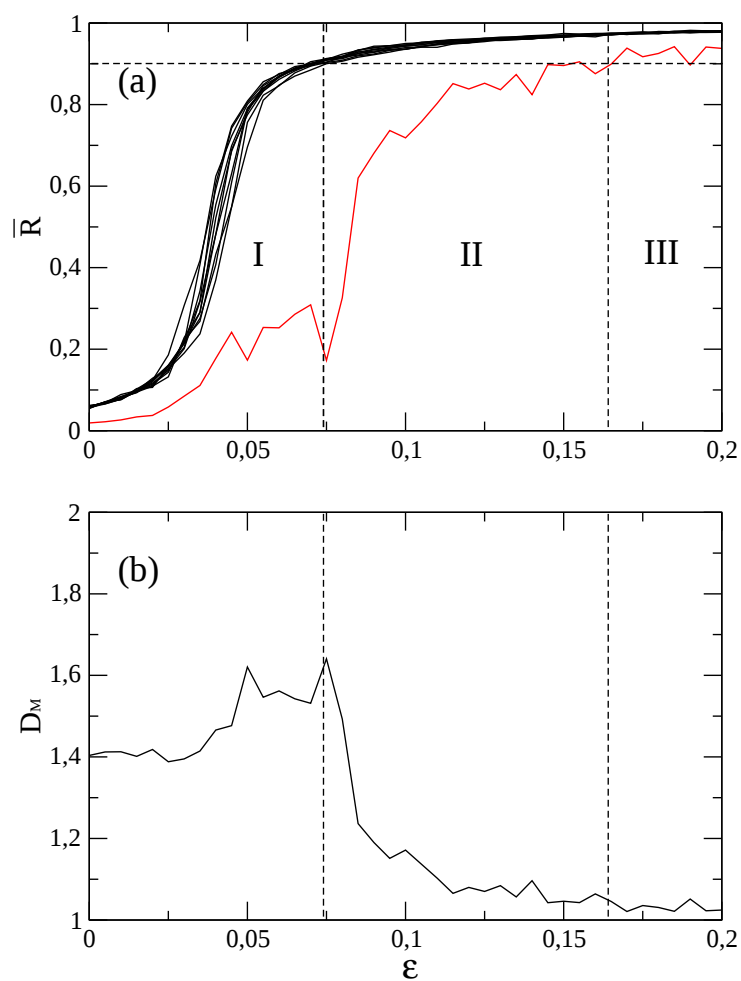
Figura 5.6: Média temporal do parâmetro de ordem de todos os sítios da rede como função de ε_h e ε .



Fonte: O autor [51].

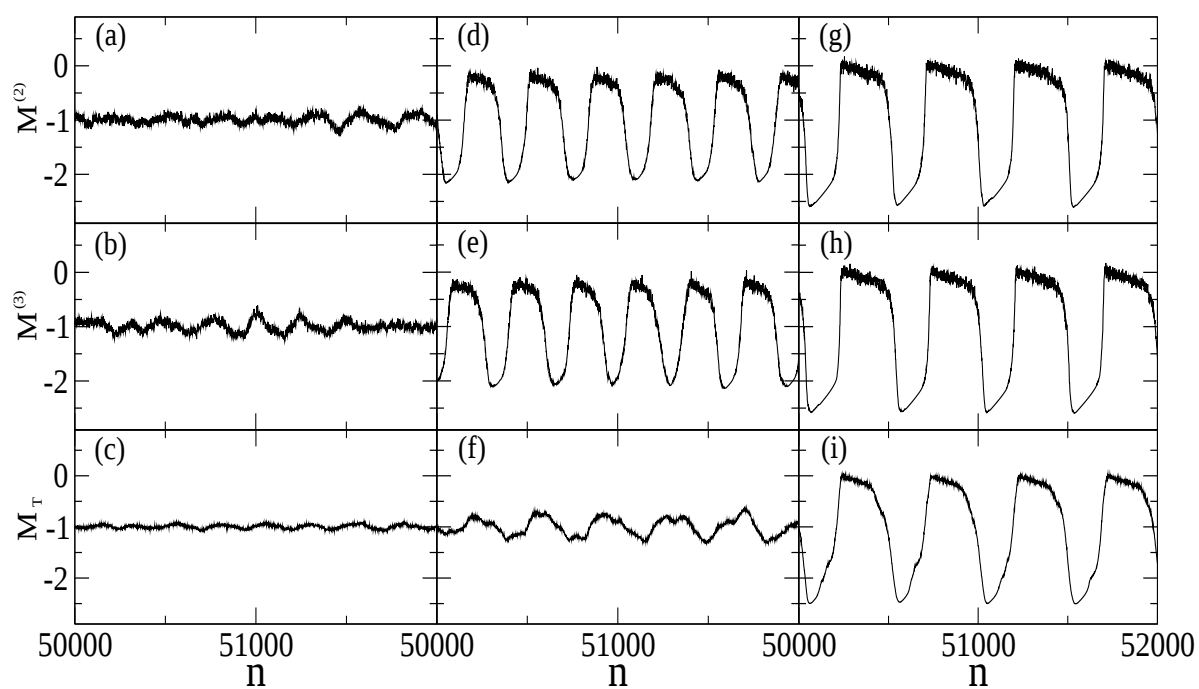
Nas informações expostas na figura (5.8) analisamos a evolução temporal do campo médio de duas sub-redes do sistema e o campo médio total da rede. Os resultados suportam as afirmações anteriores, vemos que para o acoplamento pouco intenso em (a), (b) e (c) não há sincronização, pois os campos médios apresentam apenas um ruído como resultado, pois a dinâmica dos neurônios estão fora de fase. Conforme a intensidade de ε aumenta em (d), (e) as sub-redes apresentam sincronização de fase, porém (f) nos mostra que estas estão fora de fase entre si. Somente para intenso acoplamento em (g), (h) e (i) ocorre uma sincronização total da rede.

Figura 5.7: Consideramos uma rede formada por $S = 10$ sub-redes livres de escala e $\varepsilon_h = 0,16$. (a) Média temporal dos parâmetros de ordem de cada sub-rede (linhas pretas) e parâmetro de ordem total (linha vermelha) como função da intensidade de acoplamento ε para o sistema sem perturbação. (b) D_M para o sistema sem perturbação.



Fonte: O autor.

Figura 5.8: Evolução temporal do Campo Médio $M^{(2)}$ (sub-rede 2), $M^{(3)}$ (sub-rede 3) e M_T (total) . Fixamos $\varepsilon = 0,16$ e tomamos valores de ε situados nas três regiões da figura (5.7). Temos (a),(b) e (c) com $\varepsilon = 0,025$, em (d), (e) e (f) com $\varepsilon = 0,085$ e em (g), (h) e (i) com $\varepsilon = 0,2$.



Fonte: O autor.

6 *Supressão da Sincronização*

Neste capítulo apresentamos as bases experimentais que nos possibilitaram propor um método de perturbar externamente uma rede de neurônios. Descrevemos as características da perturbação, as formas de aplicá-la e as influências causadas na dinâmica da rede total e das sub-redes através de simulações computacionais.

6.1 Controle da Atividade Neural

O desenvolvimento de tecnologias para induzir ou inibir a atividade neural apresenta um importante impacto no tratamento clínico de diversas desordens neurológicas e psiquiátricas, como o mal de Parkinson, a dor de cabeça crônica, a depressão, entre outras variedades [9, 55, 56]. O controle das atividades neurais poderia revolucionar os tratamentos dessas desordens neurológicas, o que torna imprescindível a elaboração de teorias e simulações dos impactos causados por tal controle na dinâmica cerebral. Considerando, também que todo esse controle seria facilitado com o uso de algum método para estimular ou desativar os disparos dos neurônios de forma precisa e reversível.

Para este fim, Boyden e colaboradores [12] utilizaram duas proteínas fotossensíveis, *Channelrhodopsin-2* (ChR2) e a *Halorhodopsin* (Halo), em virtude dos efeitos que estas causavam na dinâmica dos disparos de neurônios *in vitro* quando expostas a luz com 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* [57]. 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 [58], que passariam a produzir naturalmente estas proteínas, possibilitando a ativação ou inativação de sua atividade quando exposto à luz. Pela evidência experimental, 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 produzem 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 foto-estimulados. 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 [59], pois podem gerar uma excitação óptica com padrões arbitrários numa escala de milissegundos, 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 estimulada.

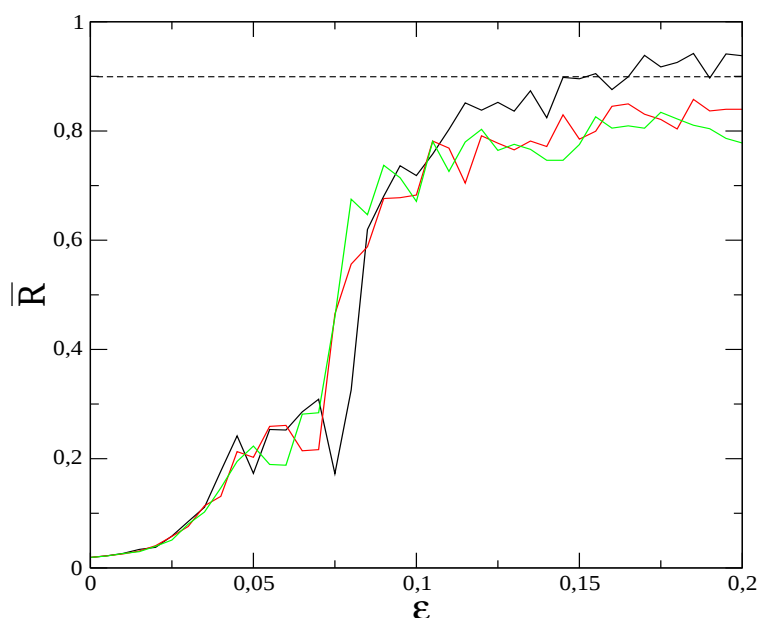
6.2 Supressão

Com base nestas evidências, controle das atividades neurais e especificação de qual neurônio a ser controlado, propomos um modelo para suprimir o efeito de sincronização em uma rede formada por 10 sub-redes com topologia livre de escala, onde as ligações entre as sub-redes é mediada por seus *hubs*. Buscamos suprimir a sincronia em domínios de acoplamento forte, como mostrados na figura (5.6), ou seja, para valores intensos de ε_h e ε . O método consiste em controlarmos a atividade de um dos *hubs*, que ligam as sub-redes entre si, de modo a simular uma perturbação provocada por foto-estimulação e verificar qual a influência desta na dinâmica e sincronização de toda rede. Tal procedimento torna-se viável em vista das possibilidades experimentais de controle que mencionamos anteriormente. A perturbação baseia-se em inibir os disparos do *hub* de acordo com uma distribuição de probabilidades de Poisson, ou seja, quando a perturbação é aplicada o *hub* sofre desligamentos aleatórios.

Para avaliar as consequências dessa influência na dinâmica de toda a rede, estudamos o comportamento do parâmetro de ordem total em três regimes de aplicação: sem perturbação, com perturbação aplicada permanentemente e de forma intermitente, esta última consiste na alternância entre intervalos com perturbação e intervalos sem perturbação. Reforçando que nestes regimes a forma da perturbação é a mesma (desligamentos aleatórios), a única diferença está na maneira desta ser aplicada sobre o *hub*.

A figura (6.1) nos mostra a média do parâmetro de ordem total em função de ε , onde consideramos o sistema sincronizado para $\bar{R}$ acima de 0,9. Vemos com o decréscimo do parâmetro de ordem total que a perturbação, tanto a aplicada de forma permanente quanto a intermitente, é capaz de evitar a sincronização total da rede.

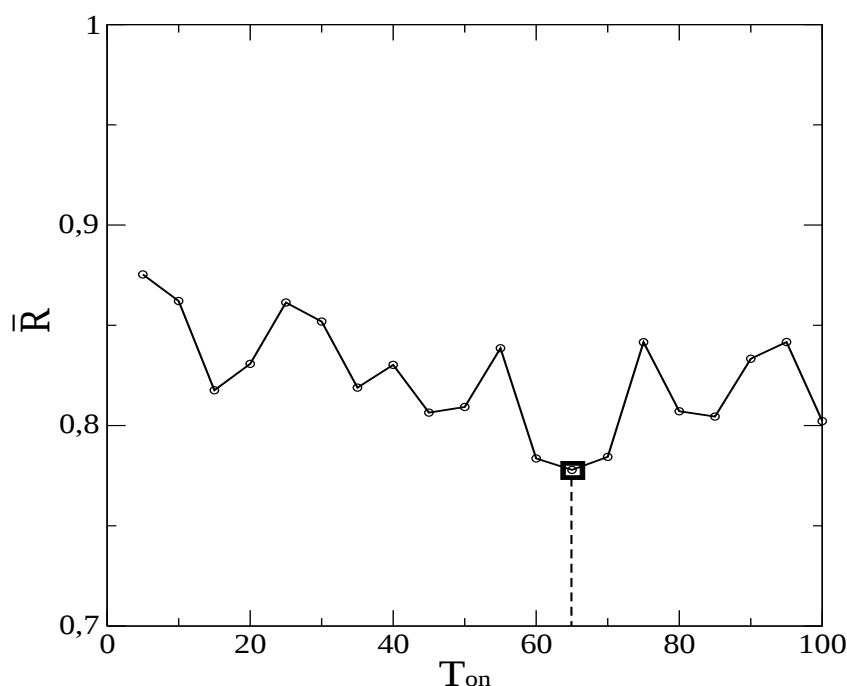
Figura 6.1: Média do parâmetro de ordem total $\bar{R}$ em função da intensidade de acoplamento ε , com $\varepsilon_h = 0,16$. Sistema sem perturbação (linha preta), com perturbação aplicada de forma permanente (linha vermelha) e com perturbação aplicada de forma intermitente (linha verde). Foram feitas 100000 iterações sendo 50000 descartadas.



Fonte: O autor.

A perturbação intermitente apresentou resultado semelhante à permanente para valores mais intensos de ε , ou seja, não há a necessidade que esta seja aplicada constantemente sobre o sistema para evitar a sincronização. A perturbação intermitente consiste em alternarmos entre períodos onde ela é aplicada ou não sobre o sistema. Definimos T_{on} e T_{off} como os intervalos temporais com e sem perturbação, respectivamente. Fixamos T_{off} em 100 iterações e avaliamos qual seria o período T_{on} mais eficiente para evitar a sincronização total da rede. A figura (6.2) mostra que $T_{on} = 65$ iterações causou o maior decréscimo da média do parâmetro de ordem total $\bar{R}$. Com base nestes resultados, nossa perturbação aleatória no decorrer deste trabalho será aplicada sempre de forma intermitente, ou seja, alternando entre 100 iterações sem e 65 iterações com perturbação.

Figura 6.2: Média temporal do parâmetro de ordem total como função da duração T_{on} de aplicação da perturbação, para uma rede formada por 10 sub-redes livres de escala com $\varepsilon_h = 0,16$ e $\varepsilon = 0,2$. Fixamos o tempo em que a perturbação não é aplicada em $T_{off} = 100$ iterações.

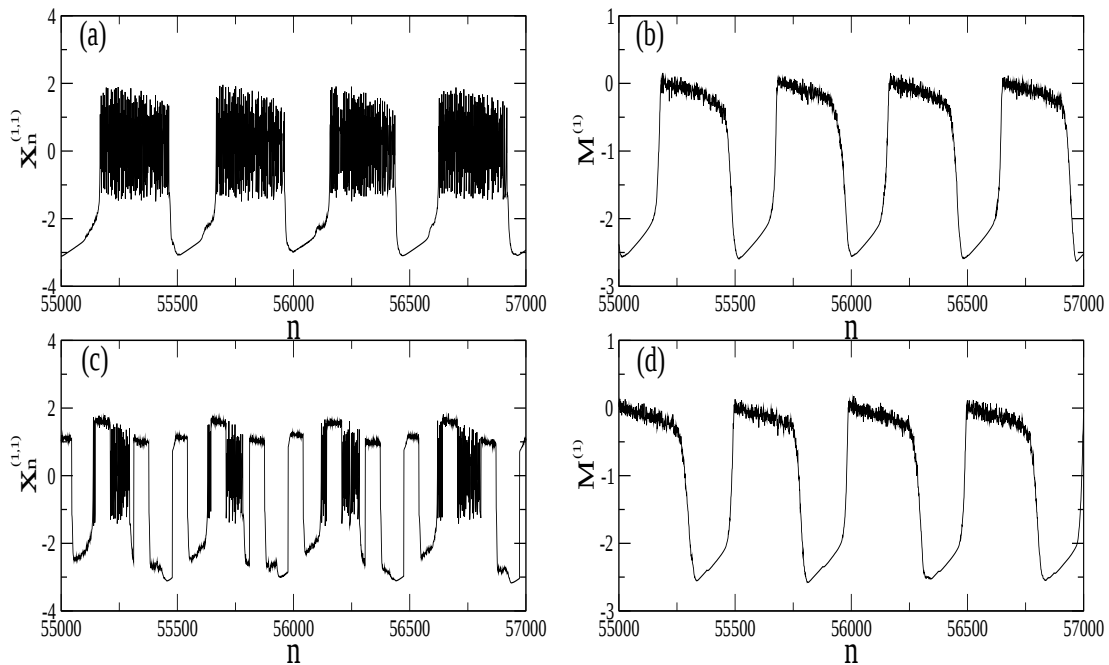


Fonte: O autor.

Para entendermos melhor o que está ocorrendo e qual impacto causado sobre a evolução temporal da variável rápida do *hub*, sob influência da perturbação intermitente, na figura (6.3a) e (6.3c) comparamos a dinâmica da variável rápida do *hub* sem e com perturbação. Fica

evidente que a dinâmica sob perturbação apresenta uma evolução bem diferenciada da normal. Observamos, também, na figura (6.3b) e (6.3d) que a evolução temporal do campo médio $M^{(i)}$ de sua respectiva sub-rede praticamente não é alterado devido à perturbação, ocorre apenas um adiantamento em sua fase. Portanto, por mais que a dinâmica normal do *hub* se perca, a dinâmica do campo médio de sua sub-rede sofre apenas uma variação em sua fase mantendo seu perfil inalterado, ou seja, a perturbação externa não é capaz de destruir ou alterar drasticamente o comportamento natural da sub-rede sobre a qual é aplicada.

Figura 6.3: Evolução temporal da variável rápida do *hub* e do campo médio de sua respectiva sub-rede. Temos (a), (b) sem e (c), (d) com perturbação.

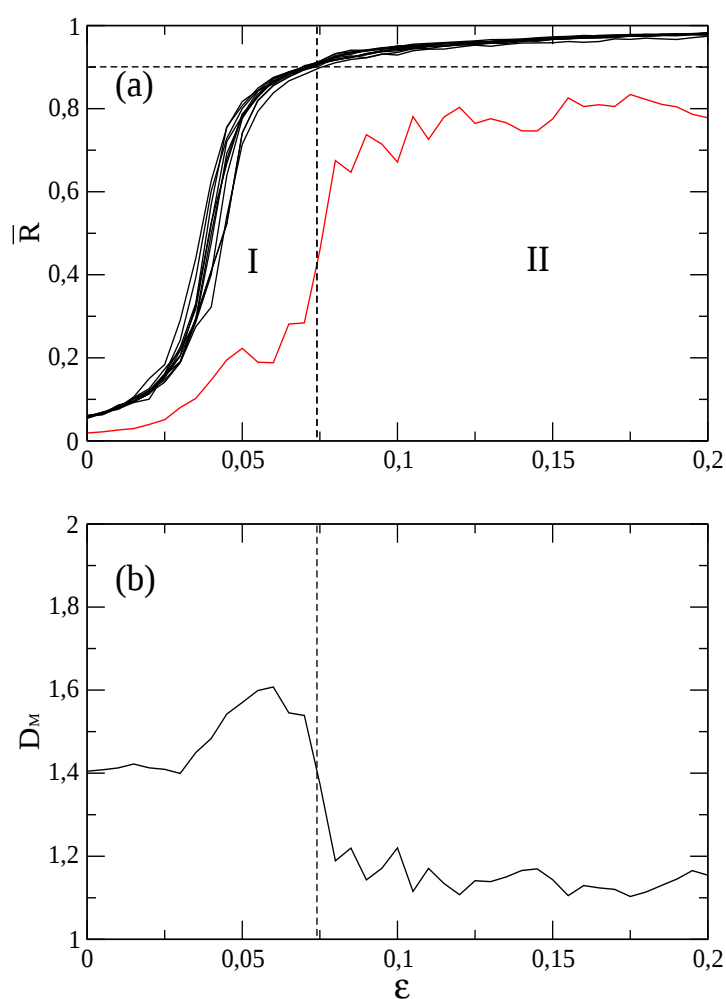


Fonte: O autor.

Agora que conhecemos um pouco do impacto causado por esta perturbação, ainda nos resta fazer uma análise mais detalhada dos efeitos desta sobre a sincronização total da rede e de suas sub-redes em particular. Na figura (6.4) vemos que, decorrente da perturbação, somente as regiões I e II permaneceram em comparação com a figura (5.7), ou seja, introduzir uma perturbação causou uma diminuição do parâmetro de ordem total e um aumento no valor do parâmetro D_M , impedindo que ambos se aproximassem da unidade. Com base nesses resultados concluímos que a perturbação impede apenas que as sub-redes sincronizem entre si, suprimindo

a sincronização global da rede. Porém, as linhas pretas na figura (6.4a), referentes ao parâmetro de ordem de cada uma das sub-redes, mostra que, mesmo o sistema estando sob a influência da perturbação, as sub-redes continuam a sincronizar de forma independente. Portanto o método que utilizamos demonstra ser eficiente para evitar a sincronização entre as sub-redes.

Figura 6.4: Consideramos uma rede formada por $S = 10$ sub-redes livre de escala e $\varepsilon_h = 0,16$. (a) Média temporal dos parâmetros de ordem de cada sub-rede (linhas pretas) e parâmetro de ordem total (linha vermelha) como função da intensidade de acoplamento ε para o sistema com perturbação. (b) D_M para o sistema com perturbação.



Fonte: O autor.

7 Conclusões

Desenvolvemos neste trabalho uma simulação computacional para descrever o comportamento de uma rede neural através do uso de redes de mapas acoplados. Direccionamos nossa análise ao estudo da sincronização de fase dos disparos neurais em função do acoplamento entre os neurônios. Utilizamos o mapa bidimensional de Rulkov, composto por uma variável rápida x_n e uma variável lenta y_n , como modelo fenomenológico para descrever a dinâmica neural.

Montamos uma rede livre de escala partindo de uma rede semente com 11 nós, como ilustrado na figura (5.3). A cada passo um novo elemento foi adicionado e conectado a outros 2 sítios, até que a rede atingiu o tamanho máximo escolhido de 230 elementos. As conexões dos novos elementos dependiam da probabilidade descrita na equação (5.3), ou seja, as conexões tinham maior chance de ocorrer com os elementos mais conectados. Como resultado obtivemos uma distribuição de probabilidade do tipo lei de potência para as conexões, como mostra a figura (5.2), sendo $P(k) \sim k^{-\gamma}$ com $\gamma = 2,08$. Pela organização do cérebro em várias regiões corticais ligadas entre si, o modelo que propusemos consistiu em uma rede formada por 10 sub-redes, com 230 neurônios cada, organizados em uma topologia livre de escala. As sub-redes foram ligadas globalmente entre si por meio de seus *hubs*, como está demonstrado de forma simplificada na figura (5.4).

Embora os neurônios tenham um comportamento caótico, em virtude do acoplamento entre eles, observamos estados onde seus disparos apresentaram uma sincronização de fase. Observamos esse comportamento por uma análise da média temporal do parâmetro de ordem $\bar{R}$ em função da intensidade do acoplamento entre os *hubs* ε_h e da intensidade entre os elementos das sub-redes ε . Estudamos primeiramente o comportamento dos *hubs*, pela figura (5.5) vimos que a sincronização entre os *hubs* ocorre mesmo para ε_h com pouca intensidade, região amarela da figura (5.5), tal comportamento deve-se provavelmente a estes estarem conectados

globalmente entre si. Com relação a rede total, o resultado exposto na figura (5.6) demonstra que, diferentemente dos *hubs*, a sincronização total ocorre somente para valores mais intensos de ε_h e ε , região amarelada da figura. Para uma análise mais detalhada do processo de sincronização, fixamos a intensidade do acoplamento entre os *hubs* em $\varepsilon_h = 0,16$ e, como mostra a figura (5.7), comparamos o parâmetro de ordem das sub-redes com o parâmetro de ordem total da rede em função de ε . Três regiões distintas ficaram evidentes, a primeira delas engloba um intervalo com ε baixo e a rede não apresenta sincronização alguma. Na segunda região, ε assume valores suficientes para gerar sincronização somente nas sub-redes e somente na terceira região com ε intensos ocorria sincronização total da rede. Portanto, conforme a intensidade do acoplamento ε aumenta, as sub-redes sincronizam primeiramente e somente para um acoplamento muito intenso ocorre sincronização total.

Para evitar ou suprimir esses efeitos de sincronização na rede propusemos um método onde a rede sofre influências de uma perturbação externa. A perturbação consistiu em inibir os disparos de um *hub* da rede, alterando seu comportamento original. Nosso modelo de perturbação baseou-se em evidências experimentais voltadas à foto-estimulação de neurônios modificados geneticamente [12]. Verificamos na figura (6.1) que, em relação à maneira como a perturbação é aplicada, tanto uma perturbação aplicada constantemente no tempo quanto uma aplicada de forma intermitente são capazes de evitar a sincronização total da rede e, em virtude destes dados, somente a perturbação aplicada intermitentemente foi utilizada no restante deste trabalho. Demonstramos que a perturbação, embora modifique o comportamento do *hub*, não afeta significativamente a dinâmica do campo médio de sua respectiva sub-rede, o que indica que a perturbação não destrói o comportamento natural da sub-rede. Em última análise observamos, figura (6.4), que a perturbação em um *hub* é suficiente para evitar que ocorra sincronização entre as sub-redes, embora as sub-redes continuem sincronizadas de forma independente.

Demonstramos, portanto, neste trabalho um modelo teórico e topológico para uma rede neural, encontramos os domínios de sincronização e sua dependência com o acoplamento entre seus elementos. Desenvolvemos uma metodologia de aplicação de uma perturbação externa que demonstrou ser eficaz em suprimir a sincronização total da rede, sendo assim uma possível solução a ser aplicada no tratamento de desordens neurológicas. Em trabalhos futuros visamos estudar mais detalhadamente a forma como ocorre a sincronização em uma rede neural, bem como outras técnicas para evitar este efeito.

Referências Bibliográficas

- [1] LENT, R. **100 Bilhões de Neurônios? Conceitos Fundamentais de Neurociência**. 2. ed. São Paulo. Editora Atheneu, 2010. 848 p.
- [2] AULA DE ANATOMIA. TELENCEFALO. Disponível em: <http://www.auladeanatomia.com>. Acesso em: 11 dezembro, 2012.
- [3] SCANNELL, J. W.; YOUNG, M. P. The connectional organization of neuronal systems in the cat cerebral cortex. **Current Biololgy**, v. 3, n. 4, p. 191-200, abril, 1993.
- [4] SCANNELL, J. W.; BLAKEMORE, C.; YOUNG, M. P. (1995) Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. **The Journal of Neurociene**, v. 15, n. 2, p. 1493-1483, fevereiro, 1995.
- [5] HILGETAG, C. C.; BURNS, G. A.; O'NEILL, M. A.; SCANNELL, J. W.; YOUNG, M. P. Anatomical connectivity defines de organization of clusters of cortical areas in the macaque monkey an the cat. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 355, n. 1393, p. 91-110, 29 janeiro, 2000.
- [6] ZAMANOVA, L.; ZHOU, C. S.; KURTHS, J. Structural and functional clusters of complex brain networks. **Physica D**, v. 224, n. 1, p. 202-212, 2006.
- [7] ZAMORA-LÓPEZ, G.; ZHOU, C.; KURTHS, J. Graph analysis of cortical networks reveals complex anatomical communication subtrade. **CHAOS**, v. 19, n. 1, 015117, março, 2009.
- [8] 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, abril/maio, 1999.
- [9] KUMAR, R.; LOZANO, A. M.; KIM, Y. J.; HUTCHISON, W. D.; SIME, E. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. **Neurology**, v. 51, n. 3, p. 850-855, setembro, 1998.
- [10] BATISTA, C. A. S.; LAMEU, E. L.; BATISTA, A. M.; LOPES, S. R.; PEREIRA, T.; ZAMORA-LOPEZ, G.; KURTHS, J.; VIANA, R. L. Phase Synchronization of Bursting Neurons in Clustered Small-world Networks. **Physical Review E**, v. 86, n. 1, 016211, 13 julho, 2012.

- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] ALLIGOOD, K. T.; SAUER, T. D.; YORKE, J. A. **Chaos an Introduction to Dynamical Systems**. New York: Springer, 1996. 603 p.
- [14] 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, 1527.
- [15] 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.
- [16] LORENZ, E. **The essence of CHAOS**. Seattle: University of Washington Press, 1994. 240 p.
- [17] VIANA, R. L. **Introdução à Dinâmica Não-Linear e Caos em Economia**. Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento Econômico, UFPR, Curitiba, 2006.
- [18] 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.
- [19] DEHMER, M.; EMMERT-STREIB, F. **Analysis of Complex Networks**. Wiley-Blackwell, 2009. 480 p.
- [20] 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.
- [21] WATTS, D.; STROGATZ, S. Collective dynamics of small-world networks. **Nature**, v. 393, p. 440-442, junho, 1998.
- [22] MILGRAN, S. The small-world problem. **Psychology Today**, v. 2, p. 61-67, 1967.
- [23] 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.
- [24] BARABÁSI, L.; ALBERT, R. Emergence of scaling in random networks. **Science**, v. 286, n. 509, p. 509-512, outubro, 1999.

- [25] BOCCALETTI, S.; LATORA, V.; MORENO, Y.; CHAVEZ, M.; HWANG, D. U. Complex networks: Structure and dynamics. **Physics Reports**, v. 424, n. 4-5, p. 175-308. 2006.
- [26] KANEKO, K. Coupled maps with local and global interactions. **American Institute of Physics, An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science**, v. 10, n. 2, p. 359-365, junho, 2000.
- [27] BAI-LIN, H. **Directions in Chaos**. Singapore: World Scientific, 1988, 384 p.
- [28] ALBERT, R.; JEONG, H.; BARABÁSI, A. L. Diameter of the World Wide Web. **Nature**, v. 401, n.6749, p. 130-131, setembro, 1999.
- [29] 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.
- [30] RICHARD, F. Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane. **The Bulletin of Mathematical Biophysics**, v. 17, n. 4, p. 257-278, dezembro, 1955.
- [31] HINDMARSH, J. L.; ROSE, R. M. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. **Proceeding of the Royal Society B**, v.221, n. 1222, p. 87-102, março 1984.
- [32] RAVINOVITCH, A.; THIEBERGER, R.; FRIEDMAN, M. Forced Bonhoeffer-van der Pol oscillator in its excited node. **Physical Review E**, v. 50, n. 2, 1572, agosto, 1994.
- [33] RULKOV, N.F. Regularization of Synchronized Chaotic Bursts. **Physical Review Letters**, v. 86, n. 1, p. 183-186, janeiro, 2001.
- [34] 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, 24 setembro, 2004.
- [35] Y. Kuramoto. **Chemical oscillations, waves and turbulence**. Berlin: Springer-Verlag, 1984, 156 p.
- [36] 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, 30 julho, 2007.
- [37] GÓMEZ-GARDEÑES, J.; ZAMORA-LÓPEZ, G.; MORENO, Y.; ARENAS, A. From Modular to Centralized Organization of Synchronization in Functional Areas of the Cat Cerebral Cortex. **PLoS ONE** 5, v. 5, n. 8, e12313, 26 agosto, 2010.
- [38] ROBERTSON, L. C. Binding, spatial attention and perceptual awareness. **Nature Review**, v. 4, p. 93-102, fevereiro, 2003.

- [39] FAHLE, M. Figure-ground discrimination from temporal information. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 254, n. 1341, p. 199-203, 22 dezembro, 1993.
- [40] SINGER, W.; GRAY, C. M. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. **Annual Review in Neuroscience**, v. 18, p. 555-586, 1995.
- [41] ENGEL, A. K.; SINGER, W. Temporal binding an neural correlates of sensoryawareness. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 5, n. 1, p. 16-25, janeiro, 2001.
- [42] SPORNS, O.; TONONI, G. M. Classes os networks connectivity and dynamics. **Complexity**, v. 7, n. 1, p. 28-38, 2002.
- [43] SPORNS, O.; HONEY, C. J.; KÖTTER, R. Identification and classificartion of hubs in brain networks. **PLoS One**, v. 10, e1049, outubro, 2007.
- [44] ZHOU, C. S.; ZEMANOVÁ, L.; ZAMORA-LÓPEZ, G.; HILGETAG, C. C.; KURTHS, J. Structure-function relationship in complex brain networks expressed by hierarchical synchronization. **New Journal of Physics**, v. 9, 178, 28 junho, 2008.
- [45] HILGETAG, C. C.; KAISER, M. Clustered organization of cortical connectivity. **Neuroinformatics**, v. 2, n. 3. p. 353-360, 2004.
- [46] ZAMORA-LÓPEZ, G.; ZHOU, C.; KURTHS, J. Cortical hubs forms a module for multi-sensory integration on top of the hierarchy of cortical networks. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 4, n. 1, p. 1-13, março, 2010.
- [47] SPORNS, O.; TONONI, G.; KÖTTER, R. The human connectome: A structural description of the human brain. **PLoS Computational Biology**, v. 1, n. 4, p. 245-251, setembro, 2005.
- [48] ACHACOSO, T. B.; YAMAMOTO, W. S. **AY's neuroanatomy of C. elegans for computation**. Boca Raton: CRC Press, 1991. 304 p.
- [49] CHIALVO, D. R. Critical brain networks. **Physica A**, v. 340, p. 756-765, 2004.
- [50] EQUILUZ, V. M.; CHIALVO, D. R.; CECCHI, G. A.; BALIKI, M.; APKARIAN, A. V. Scale-free brain functional networks. **Physical Review Letters**, v. 94, 018102, 2005.
- [51] 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, 28 dezembro, 2012.
- [52] 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.
- [53] BORHNOLDT, S.; SCHUSTER, H. G. **Handbook of graphs and networks**. New York: Wiley-VCH Verlag, 2003. 401 p.

- [54] KOCH, C.; LAURENT, G. Complexity and the nervous system. **Science**, v. 284, n. 5411, p. 96-98, 2 abril, 1999.
- [55] MAYBERG, H. S.; LOZANO, A. M.; VOON, V.; McNEELY, H. E.; SEMINOWICZ, D.; HAMANI, C.; SCHWALB, J. M.; KENNED, S. H. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. **Neuron**, v. 45, n. 5, p. 651-660, março, 2005.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] DITTGEN, T.; NIMMERJAHN, A.; KOMAI, S.; LICZNERSKI, 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. 18206-018211, 28 dezembro, 2004.
- [59] 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, 14 janeiro, 2010.