



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE FÍSICA – CCEN
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

BAIXA DIMENSIONALIDADE NUMA REDE DE NEURÔNIOS DE FITZHUGH-NAGUMO

por

Miguel Angel Durán Roa

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Física.

Banca Examinadora:

Prof. Mauro Copelli Lopes da Silva (Orientador – UFPE)

Prof. José Roberto Rios Leite (DF – UFPE)

Prof. Reynaldo Daniel Pinto (IF – USP)

Recife - PE, Brasil
Julho - 2006

Duran Roa, Miguel Angel

Baixa dimensionalidade numa rede de neurônios de
FitzHugh-Nagumo / Miguel Angel Duran Roa. – Recife : O
autor, 2006.

xx, 67 folhas : il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCEN. Física, 2006.

Inclui bibliografia.

1. Mecânica estatística. 2. Sistemas complexos. 3. Biofísica. 4.
Redes de neurônios. 5. Modelo de FitzHugh-Nagumo. 6. Modelo de
Wilson-Cowan. I. Título.

530.13

CDD (22.ed.)

FQ2006-003



Universidade Federal de Pernambuco
Departamento de Física - CCEN
Programa de Pós-Graduação em Física
Cidade Universitária - 50670-901 Recife PE Brasil
Fone (++) 55 81) 2126-8449/2126-8450 - Fax (++) 55 81) 3271-0359
<http://www.df.ufpe.br/pg> e-mail: posgrad@df.ufpe.br

Parecer da Banca Examinadora de Defesa de Dissertação de Mestrado

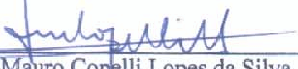
Miguel Angel Durán Roa

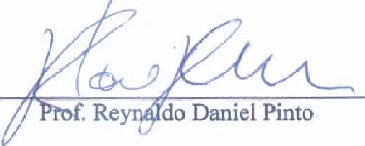
BAIXA DIMENSIONALIDADE NUMA REDE DE NEURÔNIOS DE FITZHUGH-NAGUMO

A Banca Examinadora composta pelos Professores Mauro Copelli Lopes da Silva (Presidente e Orientador), José Roberto Rios Leite, ambos da Universidade Federal de Pernambuco e o professor Reynaldo Daniel Pinto da Universidade de São Paulo, consideram o candidato:

☒ Aprovado com Distinção () Aprovado () Reprovado

Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Física do Departamento de Física do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal de Pernambuco em vinte e seis de julho de 2006.


Prof. Mauro Copelli Lopes da Silva
Presidente e Orientador


Prof. Reynaldo Daniel Pinto


Prof. José Roberto Rios Leite

*Para essa musa inspiradora que me acompanhou
pacientemente na maior parte desta caminhada e
conseguiu me roubar o pensamento,
Cristina.*

Agradecimentos

Minha família foi cúmplice deste momento. Obrigado pelo apoio a meus caros irmãos Juan Carlos (el popocho, claro que no olvidé la señora Xeomara) e Hugo Fernando (el pichí) e a resignação dos “tortolitos”, Juan Jacobo e Isbelia, que tem tido de apreender a viver juntos sem “arrancarce los pedazos”.

À compreensiva e paciente orientação do professor Mauro Copelli, que num domingo de manhã foi até o aeroporto para comprar com seu cartão minhas passagens para viajar até Ribeirão Preto na noite do mesmo dia e assistir à escola LASCON 2006, onde aprendi que os neurônios são mais complicados do que parecem. Nesta escola tive a oportunidade de conhecer o professor Osame Kinouchi, que propôs uma idéia que cinco meses depois se materializaria num artigo desenvolvido com o mesmo Osame, Mauro e Nestor Caticha. É bom dizer que um dos capítulos desta dissertação nasceu nesta escola pelas idéias trocadas com o professor Reynaldo, que conheci durante o curso da escola.

É inevitável não lembrar neste momento os professores José Roberto Rios Leite, Sergio Galvão Coutinho e Flavio Menezes de Aguiar, que me ensinaram nas cadeiras do mestrado, e até, em várias ocasiões, diminuía amavelmente o ritmo das aulas para facilitar a compreensão dos que, como eu, chegamos achando que o português era coisa fácil e em extremo parecida ao espanhol.

Aos professores José Roberto Rios Leite (UFPE) e Reynaldo Pinto (USP) por aceitarem o convite para participar da banca desta dissertação.

Nestes dois anos, tive contato com funcionários eficientes, os servidores da limpeza por fazerem habitável as salas e manterem o cafezinho fundamental, Ivo que faziam as cópias na hora certa, os funcionários do almoxarifado, a secretaria e o pessoal técnico encarregados de manter sempre as luzes acesas.

Falou em LINUX ou FreeBSD? Aí, eu me perdi, mas nesse momento estavam sempre prontos para ajudar (e dar as dicas que custa anos aprender): Hallan, Tiago, Washinton e Gustavo.

Aos amigos, que fizeram mais curtas as 12 horas diárias, de segunda a sexta, que passei no LFTC durante os últimos cinco meses, Antonio Cruz (o guerreiro, e professor de português) e Vladimir Vitorino (V. R. Vitorino de Assis, outro professor de português, ainda não consigo diferenciar entre uma vogal aberta e uma fechada, mas valeu pelo esforço).

À professora Rita, que se mostrou compreensiva nas listas para me fazer possível levar a monitoria de Mecânica Estatística com a pesquisa.

Aos amigos que perguntaram alguma vez pela evolução deste trabalho, e fizeram pressão psicológica: la colombianada (Laurita, John, José - el mensajero con doctorado, Diego Cogollo, Diego Rativa, Arturito - el mejor de los anfitriones, Hans, Patricia e Vladimir - el mestre), os gaúchos (Douglas, Fernando e Diego), os cearenses (Maxwel e Glendo), os cubanos (Eduardo, Sergio, Roberto - el doc., Ernesto), Leonardo - tudo bonzinho?, Marconi, Francisco, Antonio - O peixe, Eroni, Karol, Lincoln, Gerson - gersinho, Rogerio, Priscila, Rafael Menezes, Juliana, Karlinha e os que no momento são traídos por minha memória.

Ao CNPq, pelo suporte financeiro durante estes dois anos e ter garantido 24 horas diárias de mão de obra dedicadas a este trabalho.

Às sugestões que surgiram de comunicações privadas com o professor Gabriel Mindlin.

Resumo

A atividade de um conjunto de neurônios interligados é um problema de atual interesse que pode ser abordado com uma descrição detalhada dos neurônios da população ou, estudando a dinâmica da resposta dessas populações sem descrever em detalhe o comportamento individual dos neurônios. O modelo de Wilson-Cowan consiste em equações para as taxas de disparo de subpopulações localizadas de neurônios excitatórios e inibitórios. A principal suposição para chegar nas equações está baseada no alto grau de redundância local (ou seja, a suposição de que neurônios vizinhos respondem da mesma forma a estímulos similares) e a aleatoriedade das conexões locais. A vantagem destas equações consiste em reduzir a atividade de um número grande de neurônios a uma descrição de duas variáveis, com o que se consegue simplificar consideravelmente o problema. Particularmente, elas prevêm a existência de atividade de ciclo-limite em resposta a um estímulo constante usando uma auto-interação mais forte na subpopulação excitatória que na inibitória. Nós analisamos se uma rede aleatória de neurônios de FitzHugh-Nagumo que tenta reproduzir a hipótese de Wilson-Cowan tem de fato esse comportamento dinâmico de baixa dimensionalidade. Os neurônios são conectados com sinapses químicas excitatórias e inibitórias que se descrevem usando modelos de Markov de dois estados. As sinapses são distribuídas aleatoriamente, gerando assim quatro grafos dirigidos de Erdős-Rényi: cada um dos $NE(NI)$ neurônios excitatórios (inibitórios), recebe, em média, $KEE(KEI)$ sinapses excitatórias da subpopulação excitatória, e $KIE(KII)$ sinapses inibitórias da subpopulação inibitória.

Os resultados mostram a existência de ciclos-limite e pontos fixos quando projetamos nosso sistema no plano de fase de Wilson-Cowan. Particularmente, o comportamento bidimensional de ciclo-limite é mais claro quando pelo menos uma das subpopulações (geralmente a população excitatória) está aproximadamente sincronizada (sincronização perfeita não é observada devido à desordem própria da conectividade sináptica). Entretanto, quando as conectividades médias são pequenas, os neurônios se comportam de maneira diferente e a projeção no plano de Wilson-Cowan sugere uma descrição num espaço de fase com dimensão mais alta. Para quantificar essa alta dimensionalidade, calculamos a dimensão de imersão (embedding) necessária

para desdobrar o atrator que descreve o sistema.

Palavras-chave: Modelo de Wilson-Cowan, neurônio, baixa dimensionalidade, modelo de FitzHugh-Nagumo, redes aleatórias, sincronização, atrator.

Abstract

The activity of a population of connected neurons is a current problem that can be studied with a detailed description of the neurons, or analysing the response of the neurons in the population without looking at the individual behavior of the neurons. The Wilson-Cowan model consists of two coupled differential equations for the firing rates of localized subpopulations of excitatory and inhibitory neurons. Their model relies on local redundancy (i.e. nearly localized neurons respond similarly to exactly the same stimulus) and the randomness of the local connections. The advantage of these equations is that they reduce the description of the activity of a population of neurons to a two-variable description that considerably simplifies the problem. This model shows the existence of limit cycle behavior in response to a constant stimulus using a stronger interaction within the excitatory subpopulation than within the inhibitory subpopulation. We analyze if a random network of FitzHugh-Nagumo neurons presents low dimensional behavior as predicted by the Wilson-Cowan hypothesis. The neurons are connected with excitatory and inhibitory chemical synapses that are described by Markov two-state models. The synapses are randomly distributed, giving rise to four directed Erdős-Rényi graphs: each of the $NE(NI)$ excitatory (inhibitory) neurons, receives on average, $KEE(KEI)$ excitatory synapses from the excitatory subpopulation, and $KIE(KII)$ inhibitory synapses from the inhibitory subpopulation.

The results show the existence of limit cycle and fixed points when the system is projected in the Wilson-Cowan phase space. Particularly, the limit cycle behavior is clearer when at least one of the subpopulations is almost synchronized (generally the excitatory one). Perfect synchronization is not observed due to the inherent disorder of synaptic connectivity. However, when the mean connectivities are small, the neurons behave in a different way and the Wilson-Cowan two dimensional projection suggests a description in a higher dimensional space. To quantify this high dimensionality we numerically calculate the embedding dimension necessary to unfold the attractor that describes the system.

Keywords: Wilson-Cowan model, neuron, low dimensionality, FitzHugh-Nagumo model,

random networks, synchronization, attractor.

Sumário

Apresentação	1
1 Aspectos biofísicos dos neurônios	3
1.1 Potencial da membrana	3
1.1.1 Capacitância da membrana	5
1.1.2 Resistência trans-membrana	6
1.1.3 Potencial de reversão	7
1.2 Modelos matemáticos para a dinâmica do potencial de ação	10
1.2.1 Modelo de Hodgkin-Huxley	10
1.2.2 Modelo de FitzHugh-Nagumo	15
1.3 Comunicação entre neurônios	21
1.3.1 Sinapses elétricas	22
1.3.2 Sinapses químicas	23
2 Modelo de Wilson-Cowan para populações de neurônios	26
2.1 O modelo	26
2.2 Média temporal de baixa resolução (“time coarse graining”)	29
2.3 Análise do espaço de fase	30
2.4 Histerese	32
2.5 Ciclos limite	33
3 Modelo para populações utilizando neurônios de Fitzhugh-Nagumo	35
3.1 Modelos de Markov para transmissão sináptica	35
3.1.1 Modelos para liberação de transmissor	35
3.1.2 Modelos para correntes pós-sinápticas	37
3.1.3 Receptores AMPA	38
3.1.4 Receptores GABA	38
3.2 Topologia da rede	41

3.3	Projeções no espaço de fase de Wilson-Cowan	44
3.4	Ciclos-limite e coexistência de pontos fixos	48
4	Reconstrução do atrator	56
4.1	Informação mútua	56
4.2	Falsos vizinhos mais próximos globais	57
5	Conclusões, comentários e perspectivas	65
	Referências Bibliográficas	66

Apresentação

Nesta dissertação se estuda um modelo para populações de neurônios, o modelo de Wilson-Cowan. Esse modelo considera que toda população de neurônios é formada por uma subpopulação excitatória e uma inibitória. A atividade da rede é reduzida a uma descrição de só duas variáveis E e I , que representam a taxa de disparos para as subpopulações excitatória e inibitória, respectivamente. Esse modelo sugere que, numa rede desse tipo, existem comportamentos dinâmicos coletivos que estão condicionados à intensidade das conexões que são feitas entre os elementos do agregado e que surgem sem que seja necessário dar uma descrição detalhada dos elementos que formam a rede. Nós estudamos uma rede com as mesmas características da rede estudada por Wilson-Cowan, mas com uma descrição mais detalhada dos neurônios que fazem parte dessas subpopulações, utilizando as equações de FitzHugh-Nagumo. Essas equações conseguem reproduzir a dinâmica de cada um dos neurônios. Essa descrição mais detalhada tem como propósito verificar a emergência dos comportamentos dinâmicos encontrados no trabalho de Wilson-Cowan partindo do conhecimento detalhado dos neurônios que fazem parte da população.

No capítulo 1, se mostram alguns fundamentos sobre o comportamento dos neurônios. Mostra-se como a diferença de potencial entre o meio extracelular e o citoplasma abre a possibilidade para uma variedade de comportamentos dinâmicos que podem ser descritos com modelos matemáticos. Dentre esses modelos está o de Hodgkin-Huxley. Neste, as variações no potencial da membrana do axônio gigante da lula são descritas por quatro equações diferenciais ordinárias acopladas. Um modelo mais simples, que consiste numa simplificação do primeiro, é o modelo de FitzHugh-Nagumo. Este, que é matemática- e biologicamente mais simples, consegue reproduzir qualitativamente a dinâmica dos potenciais de ação neuronais. Descreve-se também as sinapses, que são o meio pelo qual se comunicam os neurônios.

No capítulo 2, mostramos uma descrição do modelo de Wilson-Cowan e dos comportamentos dinâmicos da população achados por este modelo. No capítulo 3 verificamos a dinâmica de ciclo-limite e histerese encontrada numa rede de neurônios FitzHugh-Nagumo com distribuição aleatória das sinapses. Para isso, da mesma forma que no trabalho original de Wilson-Cowan,

aplicamos uma corrente só aos neurônios da subpopulação excitatória. Para conectar os neurônios entre si, consideramos sinapses químicas ionotrópicas, descritas com modelos cinéticos de Markov de dois estados, (fechado e aberto). Mostramos que uma condição para o surgimento de ciclos-limite é a emergência de sincronização da maior parte dos neurônios. Além disso, observamos a presença de histerese na resposta do sistema. Vale notar que o surgimento de histerese ou ciclo-limite depende da intensidade das sinapses (valor das conectividades médias), o que limita a validade do modelo de Wilson-Cowan.

Finalmente, no capítulo 4, utilizaremos a reconstrução do atrator para mostrar quantitativamente o comportamento de baixa dimensionalidade do sistema. Utilizamos para isto duas quantidades: a informação mútua I e a percentagem de falsos vizinhos mais próximos F que serão definidas detalhadamente neste capítulo; vale notar que com essas quantidades conseguimos definir a dimensão de imersão (“embedding”) d_E necessária para desdobrar o atrator. Os resultados permitem ver que quando a resposta da rede não é sincronizada o atrator tem $d_E \geq 2$, e que para respostas sincronizadas da rede $d_E = 2$. Contrariamente à descrição bidimensional do sistema feita no modelo de Wilson-Cowan, depois de reconstruir o atrator nossos resultados sugerem que o sistema não pode sempre ser descrito só por duas variáveis.

Aspectos biofísicos dos neurônios

“Os neurônios são as unidades fundamentais do cérebro encarregadas do processamento da informação sensorial, produção de respostas emocionais e motoras, aprendizado e memória” [1].

Os neurônios têm três regiões morfollogicamente definidas: o corpo celular, os dendritos e o axônio (figura 1.1). O corpo celular (soma) contém o núcleo, que armazena os genes da célula e o retículo endoplasmático que sintetiza as proteínas da célula. Do soma ramificam-se dois tipos de estruturas (ou processos), os dendritos e o axônio; os dendritos servem como o aparato principal para receber sinais de outras células. Por outro lado, do corpo celular tipicamente surge somente um axônio, que é um processo tubular que surge de uma região especializada da célula chamada de cone de implantação (figura 1.1). O axônio é a principal estrutura condutora do neurônio. Os axônios podem dividir-se em várias partes, levando assim informação a diferentes alvos. Os sinais elétricos que se propagam pelo axônio são chamados potenciais de ação, que são impulsos rápidos e transientes, com uma amplitude de $\sim 100\text{mV}$ e uma duração de $\sim 1\text{ms}$ (figura 1.1). O potencial de ação é iniciado no cone de implantação do axônio e conduzido ao longo do axônio praticamente sem distorção, pois o impulso é regenerado continuamente quando se propaga no axônio.

Uma das hipóteses chave para compreender a ação cerebral, é que a informação levada pelo potencial de ação é determinada pelo caminho que o sinal percorre no cérebro e não pela amplitude do potencial [1].

1.1 Potencial da membrana

As propriedades elétricas da membrana nas células nervosas são comuns a todos os neurônios. Os neurônios mantêm uma diferença de potencial elétrico de $\sim -65\text{mV}$ através da membrana plasmática. Esta diferença de potencial é o *potencial de repouso da membrana*, que resulta de uma distribuição desigual de íons de sódio, potássio, cloreto e ânions orgânicos atra-

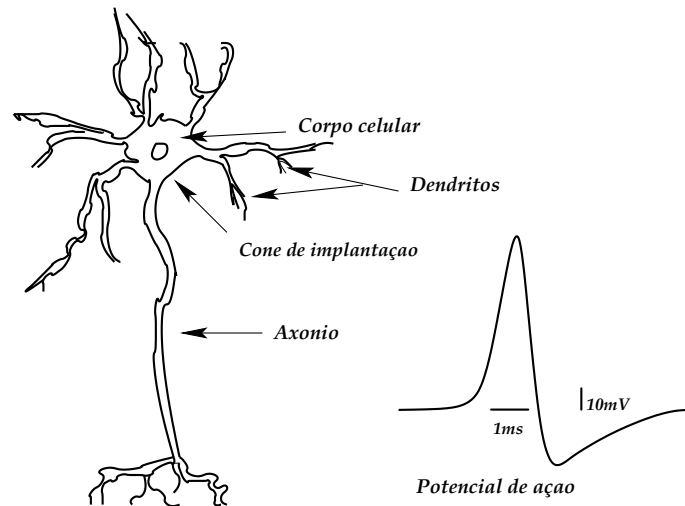


Figura 1.1 Esquema da morfologia do neurônio e forma genérica do potencial de ação. A amplitude típica do potencial de ação é 100 mV, e a variação rápida do potencial da membrana é ao redor de 1 ms.

vés da membrana e da permeabilidade seletiva da membrana aos diversos íons (figura 1.2a). Esses dois fatores atuam em conjunto para que o interior da célula nervosa fique com carga negativa em relação ao meio externo.

Cada neurônio tem uma nuvem de íons positivos e negativos, dispersa pelas superfícies interna e externa de sua membrana celular. No repouso, uma célula tem excesso de cargas positivas na face externa da membrana e de cargas negativas na face interna, o que origina uma diferença de potencial elétrico através da membrana, o *potencial da membrana*, que é definido por:

$$V_m(t) = V_i(t) - V_e(t),$$

onde V_i e V_e correspondem aos potenciais no interior e no exterior da célula respectivamente (figura 1.2b), e t representa o tempo. O potencial de repouso da membrana (*polarizado*) é de aproximadamente -65mV (para diferentes células nervosas o potencial de repouso pode variar entre -40 e -80mV). Sempre que existir fluxo efetivo de cátions ou de ânions para dentro ou para fora da célula, a separação de cargas através da membrana é alterada, o que modifica o potencial da membrana. A redução da separação de cargas leva a um potencial na membrana

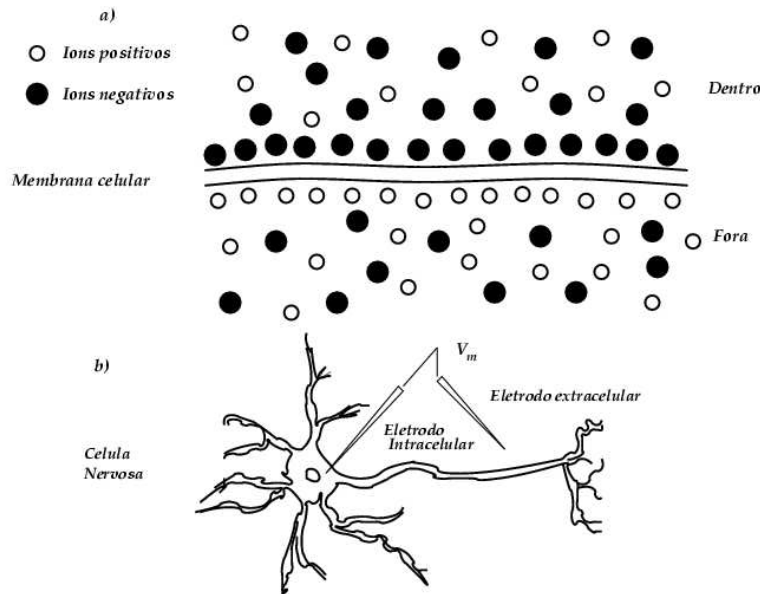


Figura 1.2 (a) Distribuição de cargas na membrana celular. (b) Medição do potencial da membrana.

menos negativo (*despolarização*). Um acréscimo da separação de cargas faz mais negativo o potencial da membrana (*hiperpolarização*). Como veremos na seção 1.2.1, num nível crítico de despolarização (*limiar de disparo*), a célula responde de forma ativa abrindo canais iônicos dependentes da voltagem, em número suficiente para produzir um *potencial de ação* do tipo tudo ou nada.

1.1.1 Capacitância da membrana

A natureza da membrana que separa o citoplasma intracelular do meio extracelular é dada por dois elementos básicos: proteínas e lípidos. A separação das soluções condutoras do interior e do exterior celular é feita por uma camada de moléculas isolantes. Dessa maneira a camada de moléculas agirá como um capacitor. Dado que a capacitância é uma medida da quantidade de cargas que é necessário distribuir através da membrana para gerar um determinado potencial V_m , temos:

$$Q = CV_m. \quad (1.1)$$

A capacitância é geralmente especificada em termos da *capacitância específica da membrana* C_m , em unidades de capacitância por unidade de área da membrana que, para membranas biológicas, está entre 0.7 e 1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$. Derivando a equação (1.1), obtemos o fluxo de corrente dado pela variação do potencial da membrana:

$$I_C = C \frac{dV_m(t)}{dt}. \quad (1.2)$$

A alta resistividade dos lípidios impede a passagem de qualquer quantidade significativa de carga através da membrana. Assim, do ponto de vista elétrico, as propriedades da membrana isolada podem ser satisfatoriamente descritas por um único elemento: a capacitância.

1.1.2 Resistência trans-membrana

A membrana se comporta como um condutor ruim (com uma condutância de $\sim 1\text{pS}$ para um neurônio motor da espinha com área de 10^{-4}cm^2). Entretanto, existem proteínas que atravessam a membrana e que agem como poros ou canais iônicos que permitem aos íons viajar de um lado da membrana ao outro. Os canais iônicos atuam como elementos binários, tendo condutância nula no estado fechado, e condutância fixa diferente de zero no estado aberto.

Cada canal iônico pode ser representado por um resistor r , de forma que o fluxo de corrente iônica através do canal pode ser calculado usando a lei de Ohm $I = V/r$. Entretanto, na literatura tipicamente se descrevem os canais em termos de sua condutância γ , já que isto dá uma medida da eficiência de um canal para conduzir íons. Assim, teremos que o fluxo de corrente de um único canal iônico será dado por $I = V\gamma$. Cada canal iônico aberto contribui com a geração de uma diferença de potencial elétrico através da membrana. Por exemplo, Cl^- , com maior concentração fora da célula, tenderá a difundir para dentro da célula em repouso pelos canais de repouso seletivos ao Cl^- . Esta difusão cria uma separação de cargas através da membrana, resultando numa diferença de potencial elétrico. Esta fonte de potencial elétrico, ou *força eletromotriz*, pode ser representada por uma fem (bateria). Naturalmente, uma célula tem muitos canais de Cl^- , e todos esses canais podem ser combinados num único circuito equivalente, que consiste em um condutor em série com uma bateria, onde a condutância de todos os canais de repouso de Cl^- será:

$$G_{Cl} = N_{Cl}\gamma_{Cl},$$

onde N_{Cl} é a quantidade de canais de Cl^- na membrana. Dado que a fem neste circuito equivalente de todos os canais passivos de Cl^- depende somente do gradiente de concentração de Cl^- ,

e é independente do número de canais de Cl^- , seu valor é $E_{\text{Cl}} = -60 \text{ mV}$. De forma análoga, todos os canais seletivos a K^+ , também como os de Na^+ (figura 1.3a), podem ser representados por uma combinação similar. As representações elétricas de cada uma das populações de canais passivos de Na^+ , K^+ e Cl^- podem ser incorporadas dentro de um circuito equivalente simples de um neurônio para calcular o potencial da membrana [1].

A descrição elétrica de uma pequena porção da membrana inclui a capacitância C , a resistência R e a força eletromotriz E associado a cada íon (figura 1.3b). A resistência da membrana

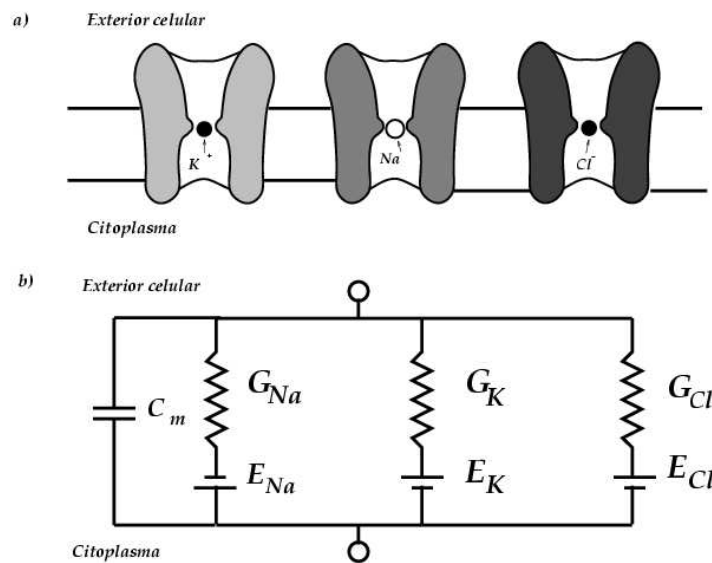


Figura 1.3 (a) Canais passivos da membrana. (b) Circuito elétrico equivalente das propriedades da membrana.

é dada pela *resistência específica da membrana* R_m , expressada em termos de resistência vezes unidade área ($\Omega \text{ cm}^2$). R é obtida dividindo R_m pela área da membrana em consideração. O inverso de R_m é a *condutância passiva da membrana* $G_m = 1/R_m$ e é medida em siemens por centímetro quadrado (S/cm^2) [2].

1.1.3 Potencial de reversão

A difusão de íons através da membrana é controlada pelo balanço entre o gradiente de concentração e a força eletromotriz gerada pela separação de cargas. Para ver isto focalizamos

nossa atenção numa espécie iônica particular, K^+ . O potássio difunde para fora da célula, essa difusão gera uma diferença de potencial elétrico: positivo fora e negativo dentro. Quanto maior o fluxo de potássio, maior será a separação de carga e também maior a diferença de potencial. A força elétrica devido a este potencial é oposta ao gradiente de concentração e impede a continuação do fluxo dos íons de K^+ para o exterior celular. Num certo potencial, a força gerada pela separação de cargas é igual e oposta à força química (devida ao gradiente de concentração) e não continuará o fluxo iônico. Este potencial é o *potencial de equilíbrio de potássio*.

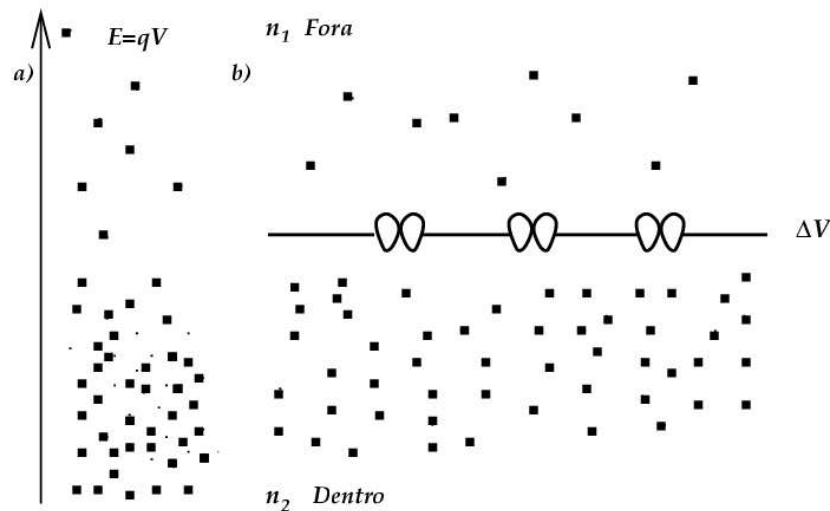


Figura 1.4 a) Uma diferença de voltagem gera um gradiente de concentração. b) Uma diferença na concentração iônica gera um potencial elétrico, o potencial resultante é o potencial de Nernst.

No potencial de equilíbrio de K^+ os íons dentro e fora da célula estão em equilíbrio, ou seja, o movimento dos íons de K^+ para fora da célula é balanceado por um fluxo igual e oposto de K^+ para o interior da célula conduzido pela diferença de potencial elétrico.

O potencial da membrana no qual as espécies iônicas estão em equilíbrio através da membrana pode ser calculado fazendo uso de alguns princípios termodinâmicos básicos [1]. A probabilidade de encontrar uma molécula num estado de energia E é proporcional ao fator de Boltzman, $p(E) \propto \exp(-E/kT)$, onde k é a constante de Boltzman e T a temperatura. Vamos considerar íons positivos com carga q num campo eletrostático. A energia de uma carga em x

é $E(x) = qV(x)$ onde $V(x)$ é o potencial na posição x . Então a probabilidade de encontrar um íon na posição x é conseqüentemente proporcional a $\exp(-qV(x)/kT)$.

Para íons com carga positiva $q > 0$, a densidade iônica é mais alta nas regiões com menor potencial $V(x)$. Vamos escrever $n(x)$ para a densidade iônica em x . A relação entre a densidade nas posições x_1 e x_2 é:

$$\frac{n(x_1)}{n(x_2)} = \exp \left\{ -q \frac{V(x_1) - V(x_2)}{kT} \right\}. \quad (1.3)$$

A diferença no potencial elétrico $\Delta V = V(x_1) - V(x_2)$ gera conseqüentemente uma diferença na densidade iônica figura (1.4a). O contrário também é verdadeiro. Uma diferença na densidade iônica gera uma diferença de potencial ΔV como se vê na figura (1.4b). Consideram-se agora duas regiões de concentrações iônicas n_1 e n_2 respectivamente. Resolvendo a equação (1.3) para ΔV achamos que, no equilíbrio, a diferença de concentração produz uma voltagem

$$\Delta V = \frac{kT}{q} \ln \frac{n_2}{n_1}, \quad (1.4)$$

que é conhecida como potencial de Nernst [3].

Focalizamos agora nossa atenção nos íons de sódio. Em equilíbrio, a diferença de concentração produz um potencial de Nernst E_{Na} de +50 mV, ou seja, no equilíbrio o interior da célula tem um potencial positivo com respeito ao exterior celular. Se a diferença da voltagem ΔV é menor que o valor do potencial de Nernst E_{Na} , mais íons de Na^+ fluem para dentro da célula, diminuindo assim o gradiente de concentração. Se a voltagem é maior que o potencial de Nernst, Na^+ fluirá para o exterior celular, dessa forma a direção da corrente é invertida quando a voltagem ΔV passa E_{Na} . Por esta razão, E_{Na} é conhecido como *potencial de reversão*. Uma análise similar à anterior pode ser feita para K^+ e Cl^- . De acordo com o circuito equivalente mostrado na figura (1.3b), a corrente para cada uma das espécies iônicas é dada por:

$$I_{Na} = G_{Na}(V_m - E_{Na}), \quad I_K = G_K(V_m - E_K), \quad I_{Cl} = G_{Cl}(V_m - E_{Cl}). \quad (1.5)$$

O valor do potencial de repouso da membrana (V_{rest}) nas células nervosas é determinado principalmente pelos canais de repouso seletivos ao K^+ , Cl^- e Na^+ . Geralmente, o potencial da membrana será mais próximo ao potencial de Nernst da espécie iônica com maior permeabilidade [1]. Já que V_m é constante no estado de repouso, a corrente líquida é zero, de outra forma a separação de cargas positivas e negativas mudaria através da membrana, fazendo variar V_m . Então, I_{Na} é igual e oposta as correntes I_K e I_{Cl} ¹:

$$I_{Na} = -(I_K + I_{Cl})$$

¹Já que V_m é definido como $V_i - V_e$, se deve usar a seguinte convenção para estas equações: corrente para fora

Espécie iônica	Citoplasma(mM)	Fluido extracelular(mM)	Potencial de equilíbrio(mV)
Na^+	50	440	+55
K^+	400	20	-75
Cl^-	52	560	-60
íons orgânicos	385	-	

Tabela 1.1 Distribuição de concentrações para as maiores espécies iônicas e potencial de equilíbrio

ou

$$I_{Na} + I_K + I_{Cl} = 0.$$

Substituindo os valores das correntes que são dados na equação 1.5 temos para V_m :

$$V_m = \frac{(G_K E_K) + (G_{Na} E_{Na}) + (G_{Cl} E_{Cl})}{G_K + G_{Na} + G_{Cl}}.$$

Teremos então para o potencial de repouso da membrana $V_m = 67.1$ mV, com os potenciais de reversão dados na tabela 1.1 e as condutâncias $G_{Na} = 0.5 \mu S$, $G_K = 10 \mu S$ e $G_{Cl} = 2.5 \mu S$ para cada uma das espécies iônicas [1].

1.2 Modelos matemáticos para a dinâmica do potencial de ação

1.2.1 Modelo de Hodgkin-Huxley

Os mecanismos fundamentais na geração do potencial de ação foram modelados por A. L. Hodgkin e A. F. Huxley (HH - Prêmio Nobel em 1963) [2]. Eles fizeram suas investigações no axônio gigante da lula, que tem um diâmetro médio de 0.5 mm (o diâmetro típico de um axônio é 1000 vezes menor). Fixando a voltagem da membrana, HH mediram os componentes constitutivos da corrente através da membrana, as correntes iônica e capacitiva:

$$I_m(t) = I_{ionica}(t) + C_m \frac{dV(t)}{dt}. \quad (1.6)$$

Hodgkin e Huxley postularam o seguinte modelo fenomenológico baseados nas observações realizadas:

(no caso de I_K e I_{Cl}) são positivas, e corrente para dentro (I_{Na}) é negativa. Baterias com o pólo positivo na direção do interior da membrana (E_{Na}) tem valor positivo na equação 1.5. O contrário é verdadeiro para as baterias que têm o pólo negativo dirigido ao interior celular (E_K e E_{Cl}) como se mostra na figura 1.3b.

1. O potencial de ação tem duas condutâncias iônicas dominantes dependentes da voltagem: as condutâncias do sódio G_{Na} e potássio G_K (que correspondem ao fluxo iônico através dos canais seletivos a Na^+ e K^+ respectivamente). Essas condutâncias são independentes. Há uma terceira condutância, que é menor que as duas anteriores, chamada condutância de escape G_m (que é gerada pelo fluxo dos íons de Na^+ , K^+ e Cl^- através das condutâncias passivas mostradas na seção 1.1.3) e que não depende do potencial da membrana. Com essas três condutâncias, a corrente total é dada por:

$$I_{ionica} = I_{Na} + I_K + I_{escape}. \quad (1.7)$$

2. As correntes iônicas $I_i(t)$ estão linearmente relacionadas com o potencial pela lei de Ohm:

$$I_i = G_i(V(t) - E_i), \quad (1.8)$$

onde o potencial de reversão E_i é dado pela equação (1.4) para a espécie iônica apropriada.

3. Cada uma das duas condutâncias iônicas é expressada como uma condutância máxima $\bar{G}_{Na}$ e $\bar{G}_K$ multiplicada por um coeficiente numérico que representa a fração máxima de canais abertos. Esses coeficientes são funções de uma ou mais variáveis de ativação introduzidas por Hodgkin-Huxley para descrever a dinâmica das condutâncias.

A corrente de potássio no modelo HH é dada por:

$$I_K = \bar{G}_K n^4 (V - E_K), \quad (1.9)$$

onde a máxima condutância, $\bar{G}_K$, e o potencial de reversão de potássio, E_K , são dados na tabela (1.2), n descreve o estado de uma partícula fictícia de ativação e é um número adimensional entre 0 e 1. Segundo as convenções fisiológicas, I_K é uma corrente saindo da célula sempre positiva para $V \geq E_K$. A equação (1.9) mostra que para termos o canal no estado aberto, as quatro partículas de ativação n , devem estar simultaneamente em seu estado aberto. Se nós supusermos que somente dois estados existem para cada partícula, e que a transição de um estado para outro é governada por uma cinética de primeira ordem, é possível escrever o seguinte esquema para a reação:



onde α_n é uma taxa (em unidades de s^{-1}) que depende da voltagem, especificando quantas transições por unidade de tempo ocorrem entre os estados fechado e aberto, e β_n expressa o número de transições por unidade de tempo entre os estados aberto e fechado. A reação

anterior corresponde matematicamente à seguinte equação diferencial de primeira ordem:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n, \quad (1.11)$$

que pode-se expressar da seguinte forma:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n - n(\alpha_n + \beta_n) = (\alpha_n + \beta_n) \left(\frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} - n \right). \quad (1.12)$$

A equação (1.12) pode ser reexpressada em termos de uma constante de tempo dependente da voltagem $\tau_n(V)$, e um valor estável $n_\infty(V)$ com

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}, \quad (1.13)$$

onde temos para $\tau_n(V)$ e $n_\infty(V)$:

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}, \quad n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}. \quad (1.14)$$

O valor das taxas α_n e β_n é mostrado na tabela (1.3).

A fim de ajustar o comportamento cinético da corrente de sódio, Hodgkin e Huxley postularam a existência de uma *partícula de ativação* de sódio m assim como uma *partícula de inativação* h ,

$$I_{Na} = \bar{G}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad (1.15)$$

onde $\bar{G}_{Na}$ é a máxima condutância de sódio e E_{Na} é o potencial de reversão de sódio medido com respeito ao potencial de repouso do axônio [ver tabela 1.2], m e h são números adimensionais, com $0 \leq m, h \leq 1$. Esta corrente é negativa por convenção, isto é, entrando na célula para $V < E_{Na}$. A amplitude da corrente de sódio é controlada por quatro partículas que fazem transições de primeira ordem entre estados aberto e fechado. Devido às partículas serem independentes, a probabilidade para as três partículas m e a partícula h existirem num estado determinado é $m^3 h$. Por clareza, h é a probabilidade da partícula de inativação não estar em seu estado de inativação.

A mudança temporal dessas partículas é dada formalmente por duas equações diferenciais de primeira ordem:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h \end{aligned} \quad (1.16)$$

x	$E_x(mV)$	$G_x(mS/cm^2)$
Na	115	120
K	-12	36
L	10.6	0.3

Tabela 1.2 Potenciais de reversão e condutâncias para as correntes de Na , K e L (escape). Os potenciais de reversão são relativos ao potencial de repouso do axônio.

onde α_m , β_m , α_h e β_h são taxas dependentes da voltagem [ver tabela (1.3)] postuladas de forma empírica. As equações (1.16) podem ser escritas como em (1.13) tendo assim a seguinte forma genérica:

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{1}{\tau_x}[x - x_\infty]. \quad (1.17)$$

Para um valor de V fixo, a variável x tende ao valor constante x_∞ com uma constante de tempo τ_x onde x_∞ e τ_x têm a mesma forma das equações (1.14). O modelo de Hodgkin-Huxley é descrito explicitamente pelas quatro equações diferenciais ordinárias acopladas (1.6), (1.11) e (1.16).

x	α_x	β_x
m	$(25 - V)/10[\exp(25 - V)/10 - 1]$	$4\exp(-V/18)$
h	$0.07\exp(-V/20)$	$1/[\exp((30 - V)/10) + 1]$
n	$(10 - V)/[100(\exp(10 - V)/10) - 1]$	$0.125\exp(-V/20)$

Tabela 1.3 Partículas de ativação, inativação e taxas de transição.

O potencial de ação reconstruído a partir da descrição do comportamento dinâmico das correntes de sódio, potássio e cálcio, se mostra na figura (1.5a). Pode ser apreciado o comportamento não linear do potencial de ação reproduzido pelo modelo, utilizando dois pulsos de corrente de duração de 1 ms mas com intensidades diferentes (ver detalhe na figura 1.5a). Os pulsos são aplicado a partir a 10 ms. Quando $I = 6.9 \mu A/cm^2$ não há emissão do potencial de ação. Neste caso, o potencial mantém sempre sua amplitude menor que 10 mV. Entretanto, com um pulso de corrente ligeiramente maior ($I = 7.0 \mu A/cm^2$) o sistema responde de forma não linear dando início ao potencial de ação.

Outro comportamento dinâmico que pode ser reproduzido com o modelo HH é o de disparos regulares. Este regime pode ser atingido mantendo uma corrente constante ($I = 7.5 \mu A/cm^2$),

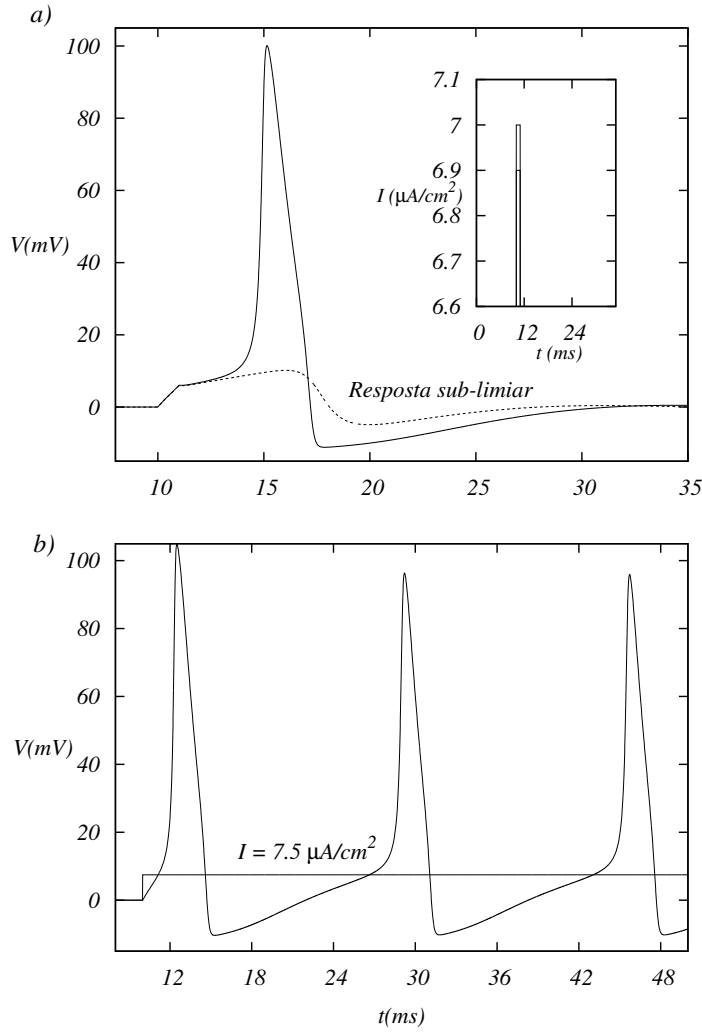


Figura 1.5 Reconstrução do potencial de ação com o modelo de Hodgkin-Huxley. (a) Resposta não linear do modelo HH aos estímulos de corrente mostrados no detalhe. (b) Regime de disparos regulares com uma corrente sustentada $I = 7.5 \mu A/cm^2$.

tendo como resultado uma sequência contínua de potenciais de ação como se mostra na figura (1.5b).

A alta dimensionalidade do sistema e o fato de que este modelo requer um conhecimento detalhado da cinética dos canais iônicos individuais, dificulta a compreensão de quais são os aspectos importantes encarregados de um fenômeno em particular. Surge a necessidade de modelos qualitativos para excitabilidade neural que capturem alguns aspectos topológicos (propriedades que permaneçam invariantes às mudanças qualitativas) da dinâmica neural, mas com uma complexidade mais reduzida. Isto inclui a existência de soluções estáveis e suas bacias de

atração, ciclos limite, biestabilidade, e a existência de atratores estranhos.

O modelo de FitzHugh-Nagumo (FHN) é um modelo biofísico bidimensional que facilita o estudo de características importantes no modelo HH usando a teoria de sistemas dinâmicos e a análise do espaço de fase.

1.2.2 Modelo de FitzHugh-Nagumo

Nas equações do modelo HH, o potencial da membrana $V(t)$ e a variável de ativação de sódio $m(t)$ evoluem em escalas de tempo similares durante o potencial de ação, enquanto as variáveis de inativação de sódio, e de ativação de potássio $h(t)$ e $n(t)$ respectivamente, mudam em escalas de tempo similares, mas de forma mais lenta. Isto é visto graficando V e m (figura 1.6a) que correspondem à excitabilidade do sistema, utilizando coordenadas normalizadas em resposta a um degrau de corrente como o utilizado na figura (1.5b). Dada a similaridade entre essas duas variáveis, podemos agrupá-las numa única variável de *ativação*, V (1.6c). Uma observação similar pode ser feita se fizermos o gráfico da ativação de potássio n junto da inativação de sódio $1 - h$ (1.6b). Novamente as duas variáveis mostram mudanças com quase a mesma amplitude em igual escala de tempo, podendo ser combinadas de novo numa variável só, W (1.6d), que caracteriza a *refratariedade* do sistema. O comportamento deste novo sistema bidimensional é qualitativamente similar ao comportamento do modelo HH em quatro dimensões.

Em 1962 FitzHugh e, independentemente, Nagumo, Arimoto, e Yoshizawa chegaram nas seguintes equações que descrevem a dinâmica de um neurônio excitável [2]:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= V - \frac{V^3}{3} - W + I, \\ \frac{dW}{dt} &= \phi (V + a - bW).\end{aligned}\tag{1.18}$$

As equações (1.18) descrevem o modelo de *FitzHugh-Nagumo*, onde os parâmetros a , b , e ϕ são adimensionais e positivos. Para nosso modelo, usamos os parâmetros da referência [2]: $a = 0.7$, $b = 0.8$, $\phi = 0.08$. O parâmetro ϕ , que corresponde ao inverso de uma constante de tempo, determina quão rápido varia W com respeito a V . Com o valor de ϕ utilizado, V muda muito mais rápido que W (dado que $\dot{V}$ é 12.5 vezes maior que $\dot{W}$).

Dada a natureza não-linear do sistema de equações, é necessário fazer integração numérica delas. Entretanto, é possível estudar as propriedades topológicas qualitativas do sistema sem resolver as equações explicitamente. A evolução do sistema será especificada pelo vetor $r(t) =$

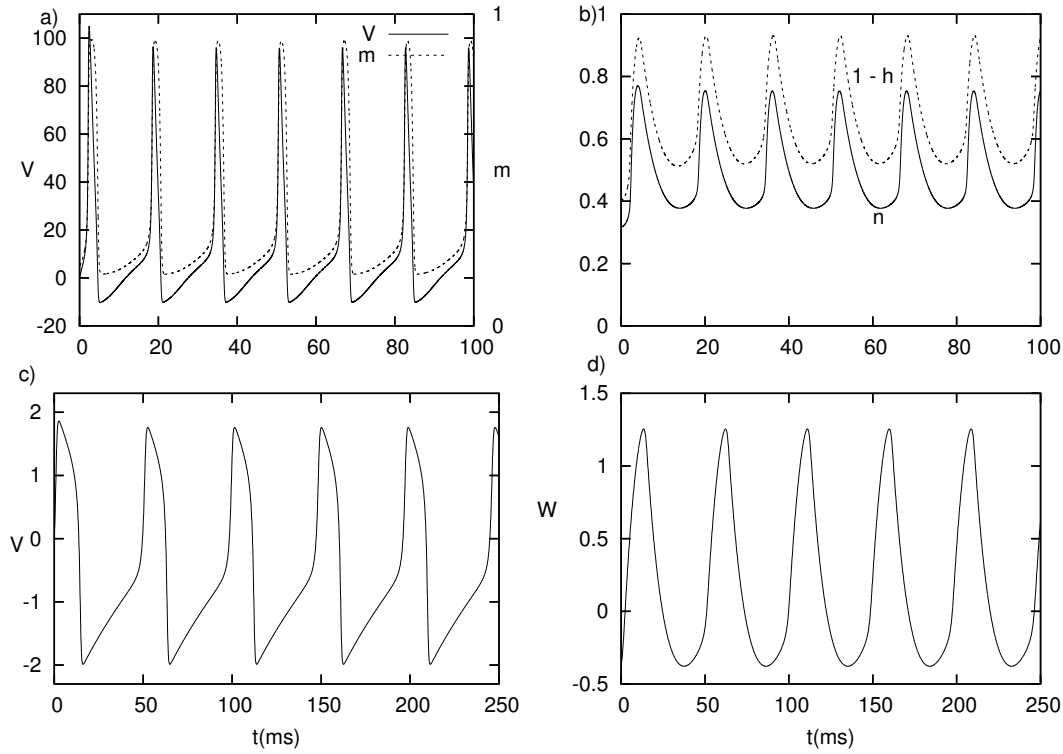


Figura 1.6 Redução do modelo de Hodgkin-Huxley ao modelo de FitzHugh-Nagumo. (a) Evolução temporal do potencial da membrana V e a partícula de ativação de sódio m . (b) Evolução temporal da quantidade de inativação de sódio $1 - h$ e a ativação de potássio n . Variáveis de ativação V de inativação (refratariedade) W (c) e (d) respectivamente.

$(V(t), W(t))$ no espaço de fase descrito por V e W [2].

Para cada ponto neste plano, as equações (1.18) determinam o vetor $\dot{r} = (\dot{V}, \dot{W})$, especificando assim a evolução temporal do sistema. O conjunto de trajetórias construídas desta forma é conhecido como *retrato de fase* e são úteis para estudar o sistema de equações diferenciais ordinárias numa forma intuitiva. Na equação (1.18), o lado direito não é dependente do tempo explicitamente, então diferentes trajetórias no espaço de fase não podem se cruzar, o que é garantido pelo teorema de unicidade associado a equações diferenciais acopladas. Assim, para cada ponto no espaço de fase o sistema evolui de forma unívoca. As equações de FitzHugh-Nagumo são um exemplo de um sistema *autônomo*. Se o termo direito nas equações (1.18) tivesse expressões com dependência temporal t explícita (tal como $I(t)$), as isóclinas mudariam com o tempo. A trajetória $(V(t), W(t))$ do sistema no espaço de fase poderia autocruzar-se e nossa análise simples não seria mais aplicável [2].

Para entender como evolui o sistema no tempo, são consideradas as isóclinas, que são curvas no plano (V, W) , ao longo das quais as derivadas são constantes. Particularmente, as isóclinas nulas correspondem à curva onde $\dot{V}$ ou $\dot{W}$ se anulam. A isóclina associada com a variável rápida V , que é definida por $\dot{V} = 0$ e a isóclina associada com a variável lenta W , que é definida por $\dot{W} = 0$, correspondem a:

$$\begin{aligned} W &= V - \frac{V^3}{3} + I, \\ W &= (V + a)/b, \end{aligned} \quad (1.19)$$

respectivamente. Quando o sistema estiver sobre a isóclina de V , a trajetória só poderá ser vertical. Acima dela, temos ($\dot{V} < 0$), abaixo dela, temos ($\dot{V} > 0$). Se a evolução do sistema cai sobre a isóclina de W , a trajetória é horizontal, já que só V muda. Dado que as equações do modelo de FitzHugh-Nagumo formam um sistema *autônomo*, a forma das isóclinas é mantida constante no tempo.

Os estados de repouso do sistema são os pontos em que as duas derivadas são zero (*pontos fixos*). Para analisar os pontos fixos consideramos $I = 0$. Nesta situação as isóclinas se interceptam num único ponto $r^* = (V^*, W^*) = (-1.20, -0.62)$. Se esta for a condição inicial, o sistema permanecerá neste estado, por isso se conhece como ponto de equilíbrio. A estabilidade do ponto de equilíbrio pode ser calculada linearizando o sistema ao redor do ponto fixo e calculando os autovalores associados ao sistema linearizado.

Das equações (1.18) escrevemos para uma perturbação δr ao redor do ponto fixo:

$$\begin{aligned} \dot{V}^* + \delta \dot{V} &= (V^* + \delta V) - (V^* + \delta V)^3/3 - (W^* + \delta W) + I \\ \dot{W}^* + \delta \dot{W} &= \phi((V^* + \delta V) + a - b(W^* + \delta W)). \end{aligned} \quad (1.20)$$

Desprezando termos de ordem superior em δV , e lembrando que $(V^* - V^{*3}/3 - W^* + I) = 0$ e $\phi(V^* + a - bW^*) = 0$ (pela definição de ponto fixo), e $\dot{V}^* = \dot{W}^* = 0$, obtemos:

$$\begin{aligned} \delta \dot{V} &= (1 - V^{*2})\delta V - \delta W, \\ \delta \dot{W} &= \phi(\delta V - b\delta W), \end{aligned} \quad (1.21)$$

em notação vetorial temos:

$$\delta \dot{\mathbf{r}} = \mathbf{M} \delta \mathbf{r} \quad (1.22)$$

com a matriz $\mathbf{M}$ dada por:

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} (1 - V^{*2}) & -1 \\ \phi & -b\phi \end{pmatrix}$$

que corresponde à matriz de derivadas parciais (matriz Jacobiana) do sistema. Os autovalores correspondentes à matriz Jacobiana caracterizam completamente o comportamento do sistema nas vizinhanças do ponto fixo. A equação característica associada é:

$$\lambda^2 + (V^{*2} - 1 + b\phi)\lambda + (V^{*2} - 1)b\phi + \phi = 0 \quad (1.23)$$

e os autovalores são dados por:

$$\lambda_{1,2} = \frac{-(V^{*2} - 1 + b\phi) \pm \sqrt{(V^{*2} - 1 + b\phi)^2 - 4\phi}}{2}. \quad (1.24)$$

A evolução do sistema toma a seguinte forma:

$$\delta \mathbf{r}(t) = c_1 \mathbf{r}_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 \mathbf{r}_2 e^{\lambda_2 t} \quad (1.25)$$

com $\mathbf{r}_1$ e $\mathbf{r}_2$ os dois autovetores associados com autovalores λ_1 e λ_2 ; c_1 e c_2 são constantes que dependem das condições iniciais do sistema. Os valores de $\lambda_{1,2}$ para o estado de repouso com ($I = 0$) são: $-0.5 \pm 0.42i$ e teremos para a evolução temporal (1.25)

$$\delta \mathbf{r}(t) = c_1 \mathbf{r}_1 e^{-0.5t} e^{i0.42t} + c_2 \mathbf{r}_2 e^{-0.5t} e^{-i0.42t}, \quad (1.26)$$

com autovetores $\mathbf{r}$ complexos. Dado que a parte real do autovalor é negativa, qualquer perturbação $\delta \mathbf{r}$ decairá de forma exponencial a zero de volta ao ponto fixo, como se mostra na figura (1.7a) para diferentes condições iniciais. Dado que $Im(\lambda) \neq 0$ a solução vai oscilar e o ponto de equilíbrio será uma espiral estável, ver figura 1.7b. A *bacia de atração*, determinada pelo conjunto de condições iniciais que cairão de volta ao ponto fixo $\mathbf{r}^*$ consiste de todo o espaço de fase na ausência de estímulo, $I = 0$.

De acordo com a figura (1.7), condições iniciais com valor abaixo de $V = -0.64$ na excitabilidade V produzem excursões rápidas da voltagem ao redor do ponto de equilíbrio (figura (1.7a)).

Quando V excede -0.64 , o sistema produz um disparo do tipo *tudo ou nada*. Nestes disparos o sistema evolui em segmentos *rápidos*, nos quais a variável V muda rapidamente e a variável W pode ser considerada estacionária, conectados com segmentos *lentos* nos quais a variável W não permanece constante como nos segmentos rápidos, mas será uma função instantânea da variável rápida, $W = W(V(t))$ (ver figura (1.7b)), conectado por segmentos lentos, percorridos aproximadamente sobre a isóclina de V onde o sistema varia de forma que V está quase em equilíbrio. Mudamos agora o diagrama do espaço de fase aplicando uma corrente

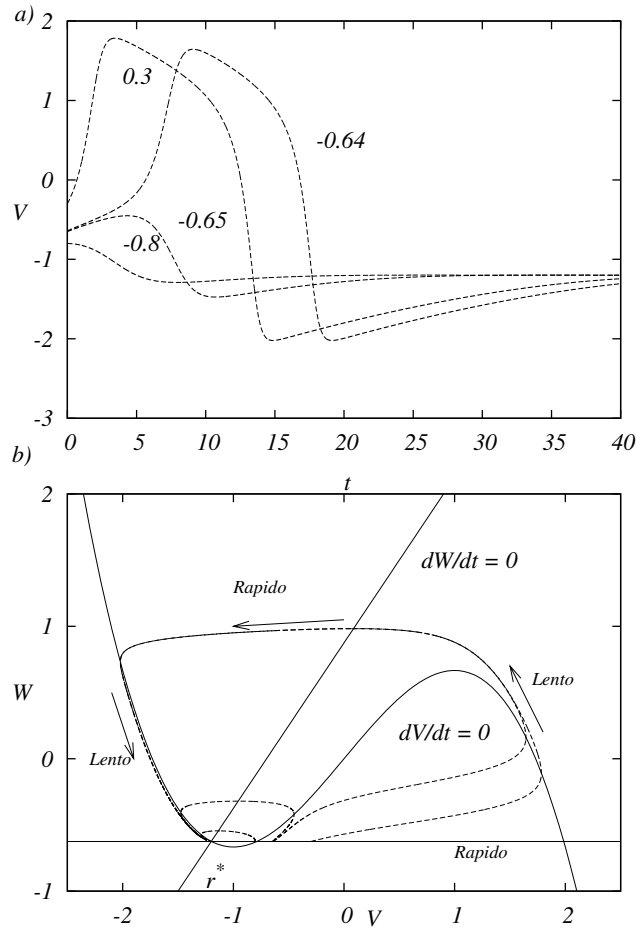


Figura 1.7 (a) Resposta do modelo de FitzHugh-Nagumo para diferentes condições iniciais mudando a excitabilidade V . (b) Espaço de fase correspondente às excursões da excitabilidade ao redor do ponto fixo mostrado em (a).

constante I em $t = 0$. Isto se pode ver da seguinte forma: a corrente I positiva vai deslocar para cima a isóclina de V , enquanto a isóclina de W permanece invariável. Isto muda a posição do ponto de equilíbrio. De acordo com a equação 1.24 o ponto fixo perde a estabilidade quando

$$V_{\pm}^* = \pm \sqrt{1 - b\phi}, \quad (1.27)$$

desta forma, o ponto de equilíbrio é estável quando a isóclina W corta a isóclina cúbica ao longo do ramo esquerdo ou direito. Nessas regiões $V^* \geq 1$. Entretanto, ao longo da parte central da isóclina V , $V^* < \sqrt{1 - b\phi}$, os autovalores terão parte real positiva, deixando o ponto fixo instável. Para um valor crítico de corrente I_- , as isóclinas se encontram ao longo da parte central da isóclina V em V_-^* e é destruída a estabilidade local do ponto fixo como se mostra na

figura (1.8a). Devido ao termo cúbico, o sistema não diverge, mas segue uma trajetória típica ao redor de $\mathbf{r}^*$. Na figura 1.8a vemos que o sistema se desloca do estado inicial $\mathbf{r}^*$ para a direita (despolarização da membrana), até encontrar o braço direito da isóclina de V , onde se desloca lentamente para cima (adaptação). Depois V diminui rapidamente e o estado do sistema alcança o ramo esquerdo da isóclina de V . W diminui ao longo da isóclina de V , o que corresponde ao período refratário no potencial de ação.

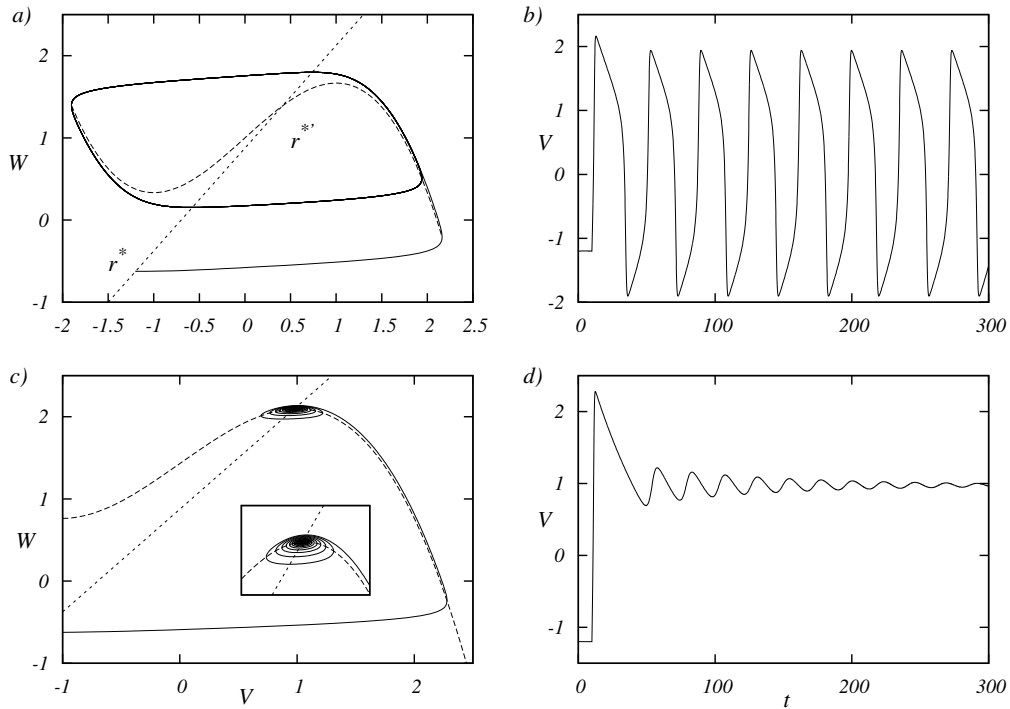


Figura 1.8 Resposta do modelo de FitzHugh-Nagumo a uma corrente constante $I = 1$ em $t = 0$ (a e b), e para um valor de I que despolariza o sistema e torna o ponto fixo estável novamente $I = 1.43$ (c e d).

Em particular, ao aplicar um estímulo $I = 1$, a partir de $t > 0$, o sistema não retorna ao novo ponto fixo (1.8a) devido a que este fica instável. Enquanto a corrente I persistir, o sistema evoluirá ao longo da mesma trajetória, produzindo potenciais de ação continuamente como se mostra na figura 1.8b. Estas trajetórias estáveis são conhecidas como *ciclos-limite*. Para qualquer condição inicial no espaço de fase, a evolução do sistema converge ao ciclo limite, ou seja, a bacia de atração compreende todo o espaço de fase descrito pelas variáveis (V, W) .

Como foi mostrado anteriormente, o sistema perde estabilidade quando $V^* = \pm\sqrt{1-b\phi}$. Estes dois valores da voltagem são associados às correntes $I_- = 0.3313$ e $I_+ = 1.4187$. Entre estas duas correntes o ponto fixo deixa de ser estável, e muda para uma espiral instável (traje-

tória espiralando para fora) que converge ao ciclo limite. A frequência do ciclo é controlada pelo parâmetro de bifurcação, a corrente I , e aumenta entre I_- e I_+ ; para $I > I_+$, o ponto fixo volta a ser estável novamente e o sistema fica despolarizado (figura 1.8c), oscilando até chegar no ponto fixo (figura 1.8d). Este tipo de comportamento dinâmico, em que surgem abruptamente oscilações com amplitude diferente de zero é chamado bifurcação de *Hopf subcrítica*. A bifurcação consiste em que um ponto fixo se converte em instável quando um parâmetro de bifurcação ultrapassa um valor crítico. Esta trajetória instável é rodeada por um ciclo limite estável que, desde sua aparição, tem frequência e amplitude diferentes de zero.

No retrato de fase do modelo FHN, existe um ciclo limite e um ponto fixo que são estáveis para $I < I_-$. Quando $I = I_-$ ocorre a bifurcação de Hopf subcrítica. Entretanto, existe uma pequena região de valores de corrente para os quais há coexistência de um ponto fixo, um ciclo limite estável e um ciclo limite *instável*, como se mostra na figura 1.9. Essa região no espaço de parâmetros corresponde a valores de corrente entre 0.3278 e 0.3313. Essa região de coexistência é mostrada esquematicamente na figura 1.10, a linha tracejada corresponde ao ciclo limite instável e o ponto fixo instável (CLI e PFI, respectivamente) e as linhas cheias ao ponto fixo estável e o ciclo limite estável (PFE e CLE, respectivamente). Na análise da mudança de estabilidade devido à bifurcação, o ciclo limite instável é o elemento importante porque quando sua amplitude é zero, este engole o ponto fixo, rendendo-o instável. Depois deste processo, o único atrator no espaço de fase será o ciclo limite estável (figura 1.9). O detalhe na figura 1.9 corresponde a uma trajetória que parte de uma condição inicial dentro do ciclo instável. Claramente, a evolução do sistema tende para o ponto fixo se esperarmos um tempo suficientemente longo. Várias trajetórias que convergem ao ciclo limite de maior amplitude, mostram a estabilidade do mesmo na figura 1.9.

1.3 Comunicação entre neurônios

Perto da extremidade, o axônio se divide em estruturas mais finas que se aproximam dos dendritos dos outros neurônios. O lugar de aproximação é chamado *sinapse*. A célula que transmite o sinal é chamada *célula pré-sináptica* e a que o recebe, *célula pós-sináptica*. A maioria das sinapses são feitas nos dendritos dos neurônios, mas a sinapse pode acontecer no corpo celular, ou, menos frequentemente, no segmento inicial ou final do axônio da célula pós-sináptica. As sinapses podem ser elétricas ou químicas. Ainda que a maioria das sinapses utilize transmissores químicos, algumas delas funcionam exclusivamente por meios elétricos.

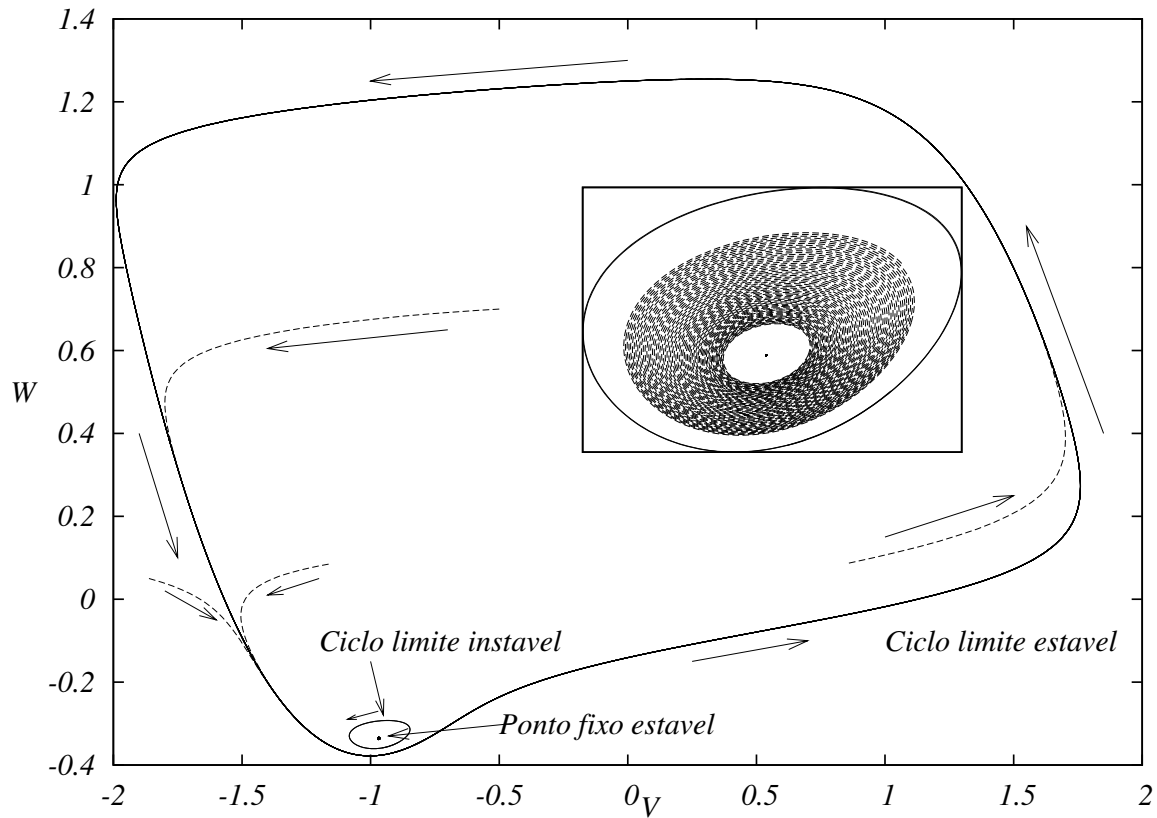


Figura 1.9 Coexistência do ponto fixo estável e o ciclo limite estável na presença do ciclo instável. $I = 0.33$. As setas indicam a direção em que são percorridas as trajetórias no espaço de fase. As trajetórias no detalhe também são percorridas em sentido anti-horário.

1.3.1 Sinapses elétricas

As interações elétricas são feitas entre processos adjacentes ou por meio de canais de junção de abertura (“gap junctions”) que atravessam as membranas pré- e pós-sináptica. Esses canais são proteínas que conduzem o fluxo de corrente da célula pré-sináptica até a pós-sináptica e servem como pontes entre o citoplasma das duas células. Neste tipo de sinapse a condução do potencial de ação resulta do fluxo passivo de corrente entre as células pré- e pós-sináptica. Dado que nestas sinapses ocorre o fluxo direto de corrente entre os neurônios, a mudança no potencial pós-sináptico é virtualmente instantânea depois da estimulação pré-sináptica; este tipo de sinapse é também geralmente bi-direcional, ou seja, pode-se ter fluxo de carga da célula pré-sináptica à célula pós-sináptica e viceversa [1].

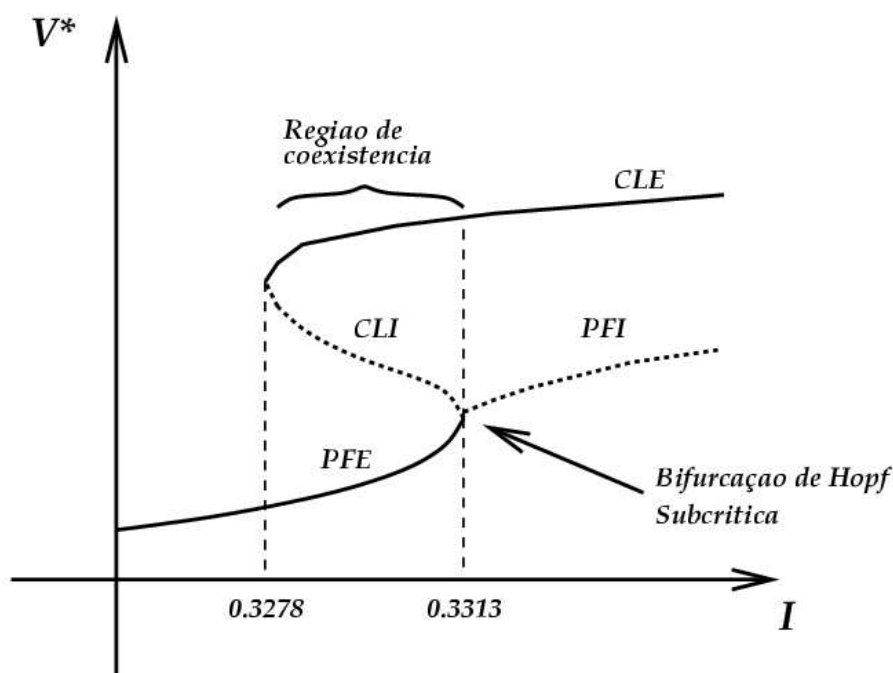


Figura 1.10 Diagrama de bifurcação no modelo de FitzHugh-Nagumo.

1.3.2 Sinapses químicas

Neste tipo de sinapse não há continuidade estrutural entre os neurônios pré- e pós-sinápticos, existe uma separação na fenda sináptica que está entre 20 e 40 nm. Os terminais pré-sinápticos têm coleções de vesículas sinápticas que contêm milhares de moléculas de neurotransmissores químicos. As vesículas liberam o neurotransmissor na fenda sináptica em resposta ao influxo de Ca^{2+} que ocorre com cada potencial de ação que chega no terminal pré-sináptico. As moléculas de transmissor difundem no espaço extracelular da fenda sináptica e se ligam a receptores na membrana da célula pós-sináptica, fazendo com que os canais iônicos sejam abertos (como se mostra na figura (1.11)) alterando a condutância da célula pós-sináptica e assim o potencial da membrana. Estes múltiplos estados nas sinapses químicas fazem com que a transmissão dos sinais não seja tão rápida como nas sinapses elétricas.

Uma propriedade importante das sinapses químicas é a de amplificar o efeito do estímulo pré-sináptico. Com a liberação de só uma vesícula, vários milhares de moléculas de neuro-

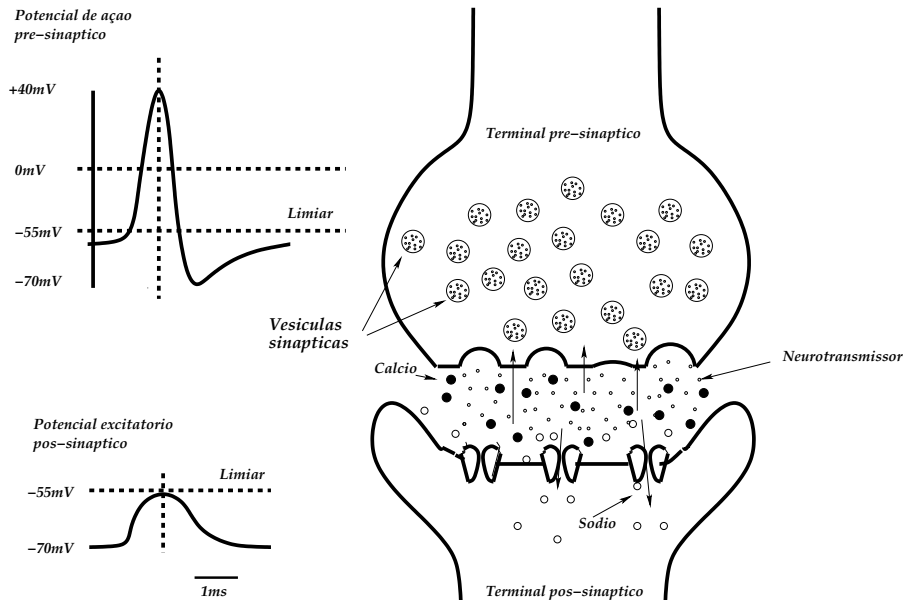


Figura 1.11 Modelo de transmissão sináptica. Se mostra uma resposta sub-limiar na terminal pós-sináptica como efeito da chegada do neurotransmissor liberado pela terminal pré-sináptica.

transmissor entram na fenda sináptica (para abrir um canal iônico pós-sináptico, os receptores tipicamente ligam duas moléculas de transmissor unicamente.) Conseqüentemente, a ação de uma vesícula sináptica conduz à abertura de milhares de canais iônicos na célula pós-sináptica.

Na transmissão sináptica química existem por tanto dois estágios fundamentais:

1. **Transmissão:** liberação do mensageiro químico na célula pré-sináptica.
2. **Recepção:** ligação do transmissor às moléculas receptoras na célula pós-sináptica.

O processo de liberação do transmissor é altamente localizado e se realiza em regiões especializadas da membrana conhecidas como *zonas ativas*. Existe uma grande variedade de neurotransmissores. A ação destes na célula pós-sináptica não depende das propriedades químicas do transmissor mas sim das propriedades do receptor. O receptor determina se um canal iônico será ativado diretamente pelo transmissor ou indiretamente através de um segundo mensageiro, e também se o efeito de uma sinapse é excitatório ou inibitório.

A ação do neurotransmissor químico pode ser de duas classes dependendo se o controle do canal iônico é direto ou indireto. As duas classes são mediadas por proteínas que pertencem a diferentes famílias genéticas. Os receptores que ativam os canais iônicos diretamente (*ionotrópicos*) contêm o elemento de reconhecimento do transmissor e o canal iônico. Por outro lado, os receptores que controlam os canais iônicos indiretamente (*metabotrópicos*) são macro-moléculas que estão separadas dos canais iônicos nos quais eles atuam.

Os receptores ionotrópicos produzem ações sinápticas rápidas (da ordem de milissegundos) e são encontrados geralmente em circuitos neurais que mediam comportamentos reflexos. Por outro lado os receptores metabotrópicos produzem ações sinápticas lentas (da ordem de segundos) e são úteis para modular o comportamento, alterando a excitabilidade dos neurônios e a intensidade das conexões sinápticas, o que cogita-se estar relacionado ao processo de aprendizado.

Neste trabalho vai ser utilizado o modelo de FitzHugh-Nagumo para modelar a dinâmica do potencial da membrana dos neurônios que foram parte de uma rede construída com sinapses químicas distribuídas aleatoriamente, isto nos permite ter controle sobre o comportamento individual dos neurônios no agregado. Entretanto para estudar a resposta de uma rede de neurônios se utilizam descrições globais (sem descrever individualmente os neurônios) para o comportamento das populações de neurônios. Um modelo que emprega este tipo de descrição é o modelo de Wilson-Cowan que se descreve no seguinte capítulo.

Modelo de Wilson-Cowan para populações de neurônios

O estudo das funções cerebrais de alta complexidade como processamento de informação sensorial, aprendizado, armazenamento de memória e reconhecimento de padrões, nas quais a quantidade de neurônios necessária para seu desenvolvimento é grande, sugere a utilização de quantidades que representem globalmente o comportamento dos neurônios que geram esses processos. O modelo de Wilson-Cowan, que descrevemos a seguir utiliza variáveis desse tipo. Nesse modelo também se considera que as interações entre os neurônios são altamente aleatórias, e que essa aleatoriedade faz surgir interações precisas de longo alcance.

Hugh R. Wilson e Jack D. Cowan [4] desenvolveram um modelo determinístico para a dinâmica de populações de neurônios que se concentra nas propriedades das populações, mas não dos neurônios individuais.

2.1 O modelo

Três considerações são fundamentais no modelo de Wilson-Cowan:

1. As células que fazem parte das populações estão próximas espacialmente, e as interconexões são aleatórias. A densidade das conexões é tal que qualquer par de neurônios está conectado direta ou indiretamente.
2. Qualquer porção de tecido cortical contém muitas células com respostas idênticas para estímulos idênticos, ou seja, existe um alto grau de *redundância local*. É justamente esta redundância local que permite caracterizar populações localizadas de neurônios com uma única variável.
3. Todo processo nervoso em qualquer grau de complexidade depende da interação entre células excitatórias e inibitórias, por isso uma população de neurônios é composta de

uma subpopulação excitatória e uma inibitória.

Com essas condições é possível focalizar a atenção na evolução temporal do agregado, e desprezar as interações espaciais. Também é bom notar que dentro deste modelo a variável de interesse será a proporção de células na população que está ativa por unidade de tempo. Isso quer dizer que o aspecto relevante da atividade neural individual é a frequência com que são disparados os potenciais de ação e não o próprio potencial. A proporção de células excitatórias e inibitórias disparando por unidade de tempo no instante t , será dada por $E(t)$ e $I(t)$ respectivamente que serão referidas como as *atividades* para as subpopulações excitatória e inibitória respectivamente. O estado de repouso será dado por $E(t) = 0$, $I(t) = 0$. O valor da atividade excitatória no instante $(t + \tau)$ será igual à proporção de células que podem disparar, ou seja, que estão fora do período refratário (denotado por r , em ms) e recebem pelo menos excitação limiar no tempo t . A proporção de células excitatórias que são sensíveis (que podem disparar) num dado instante τ é dada por:

$$1 - \int_{t-r}^t E(t') dt',$$

onde o segundo termo corresponde à quantidade de células que estão no período refratário.

As funções que dão a proporção de neurônios por unidade de tempo que responderá a um dado nível de excitação (quando nenhum deles estiver inicialmente no período refratário) são as *funções de resposta* $S_e(x)$ e $S_i(x)$, para as subpopulações excitatória e inibitória respectivamente.

Assumindo que há uma distribuição individual de limiares de ativação θ caracterizada por uma função de distribuição $D(\theta)$ a função de resposta da subpopulação tomará a forma:

$$S(x) = \int_0^{x(t)} D(\theta) d\theta, \quad (2.1)$$

onde $x(t)$ é o nível de excitação. A validade de $S(x)$ está baseada na suposição de que o número de aferentes alcançando uma célula é suficientemente grande. Neste caso todas as células estarão sujeitas ao mesmo $x(t)$, aproximadamente. A função de resposta é de tipo sigmoidal¹, o que é de importância fenomenológica pelas seguintes razões:

¹ $f(x)$ é sigmoidal se:

1. $f(x)$ é uma função de x que cresce monotonamente no intervalo $(-\infty, \infty)$,
2. $f(x)$ atinge os valores assintóticos 0 e 1 quando x vai para $-\infty$ ou ∞ respectivamente,
3. $f(x)$ tem só um ponto de inflexão. Esse ponto de inflexão está associado ao limiar da subpopulação.

- Numa população de elementos com comportamento limiar, um nível de excitação muito baixo não excitará nenhum elemento, mas excitação muito forte pode excitar todos os elementos da população.
- Estudos experimentais [5] sugerem que as curvas de resposta de neurônios individuais e de populações são funções sigmoidais.

Para encontrar a expressão do nível médio de excitação gerado numa célula de cada subpopulação, assume-se que os neurônios somam suas entradas, e que o efeito do estímulo decai com a forma $\alpha(t)$. Então temos para a excitação média de uma célula excitatória no instante t :

$$\int_{-\infty}^t \alpha(t-t') [c_1 E(t') - c_2 I(t') + P(t')] dt', \quad (2.2)$$

onde c_1 e c_2 são coeficientes positivos que representam o número médio de sinapses excitatórias e inibitórias para cada célula, e $P(t)$ é o estímulo externo para a população excitatória.

Como foi mencionado anteriormente, a atividade no instante $(t + \tau)$ representa a proporção de células que são sensíveis e recebem excitação $x(t)$ acima do limiar no instante t na subpopulação excitatória. Dois fatores garantem a independência da probabilidade de uma célula ser sensível e ser submetida a excitação limiar:

1. A existência de flutuações espaciais e temporais no nível médio de excitação dentro da população, as duas causadas pela presença de flutuações na entrada, e pela atividade devida aos disparos dos neurônios dentro da população.
2. A flutuação nos limiares das células individuais.

De acordo com o anterior, as equações que governam a dinâmica de populações localizadas de neurônios são dadas por:

$$E(t + \tau) = \left[1 - \int_{t-r}^t E(t') dt' \right] . S_e \left\{ \int_{-\infty}^t \alpha(t-t') [c_1 E(t') - c_2 I(t') + P(t')] dt' \right\}, \quad (2.3)$$

$$I(t + \tau) = \left[1 - \int_{t-r'}^t I(t') dt' \right] . S_i \left\{ \int_{-\infty}^t \alpha(t-t') [c_3 I(t') - c_4 E(t') + Q(t')] dt' \right\}, \quad (2.4)$$

para as subpopulações excitatória e inibitória. O procedimento para chegar na equação (2.4), é o mesmo que foi seguido na equação (2.3). Na expressão para a atividade dos neurônios inibitórios, os coeficientes c_3 e c_4 correspondem ao número médio de sinapses inibitórias e excitatórias de cada célula, e $Q(t)$ representa o estímulo de entrada. O fato de as duas populações

de neurônios terem coeficientes diferentes tem a ver com diferenças na geometria dos tipos de células excitatórias e inibitórias. Entretanto, a diferença na entrada externa assume a existência de diferentes tipos específicos de células aferentes para cada subpopulação.

Cada termo nas equações (2.3) e (2.4) tem uma interpretação fisiológica que faz com que elas sejam intuitivamente simples. A não-linearidade (que é uma característica fundamental e freqüente na maioria dos sistemas de controle biológico) junto com as integrais temporais, fazem que as expressões anteriores sejam matematicamente complexas. Para extrair características qualitativas relevantes das soluções de (2.3) e (2.4) usando análise do espaço de fase, vai ser feita uma média temporal com a qual se consegue simplificar as equações, removendo as integrais temporais [4].

2.2 Média temporal de baixa resolução (“time coarse graining”)

A base do método usado para simplificar as equações (2.3) e (2.4) consiste em substituir a variável dependente do tempo por uma média móvel no tempo desta quantidade sobre um intervalo de tempo escolhido apropriadamente.

O efeito da mudança de variável é fazer uma média sobre variações temporais rápidas que tem lugar no intervalo de tempo escolhido. Para obter a forma apropriada de baixa resolução das equações (2.3) e (2.4), vale notar que $E(t)$ e $I(t)$ aparecem no lado direito destas equações só como médias no tempo. Se $\alpha(t) \sim 1$ entre $0 \leq t \leq r$ e tende rapidamente a zero para $t > r$, então é uma aproximação razoável substituir as integrais temporais das atividades excitatória e inibitória pelas respectivas variáveis médias.

$$\begin{aligned} \int_{t-r}^t E(t') dt' &\longrightarrow r\bar{E}(t), \\ \int_{-\infty}^t \alpha(t-t') E(t') dt' &\longrightarrow k\bar{E}(t), \end{aligned} \quad (2.5)$$

onde k e r são constantes. Se aplicam substituições similares para $I(t)$.

Devido ao forte efeito da suavização do comportamento temporal, é apropriado substituir $E(t + \tau)$ e $I(t + \tau')$ nas equações (2.3) e (2.4) por uma expansão em série de Taylor na variável suavizada ao redor de $\tau = 0$ e $\tau' = 0$. Assim temos para a forma suavizada das equações para as atividades:

$$\tau \frac{d\bar{E}}{dt} = -\bar{E} + (1 - r\bar{E})S_e[c_1\bar{E} - c_2\bar{I} + P(t)], \quad (2.6)$$

$$\tau' \frac{d\bar{I}}{dt} = -\bar{I} + (1 - r\bar{I})S_i[c_3\bar{E} - c_4\bar{I} + Q(t)]. \quad (2.7)$$

No trabalho de Wilson-Cowan [4] se mostra que o comportamento temporal desconsiderado com este procedimento não é significativo no estudo do problema em questão. Para valores fisiologicamente razoáveis da constante de soma α (que dá o tempo de decaimento do estímulo) e do período refratário ($\alpha \approx 4\text{ms}$ e $1 \leq r \leq 2\text{ms}$) as equações com suavização temporal (2.6) e (2.7) são aceitáveis. O sistema de equações (2.6) e (2.7) é o resultado fundamental do modelo de Wilson-Cowan para estudar a dinâmica de duas subpopulações de neurônios.

2.3 Análise do espaço de fase

Como foi mencionado anteriormente, o estado de repouso é dado por $E = 0$ e $I = 0$. Este deve ser solução das equações (2.6) e (2.7) sem estímulo externo ($P(t) = Q(t) = 0$) no estado de equilíbrio. Para garantir a estabilidade do estado de repouso, as funções de resposta S_e e S_i são transformadas tal que $S_e(0) = S_i(0) = 0$. A curva logística particular utilizada para descrever a função de resposta não tem nenhum significado específico, por isso é válida qualquer função que satisfaça as características das funções sigmoidais. Naturalmente, esta conduz a uma dinâmica diferente nos detalhes, mas conservando as propriedades qualitativas das soluções, tais como o número de estados estáveis, efeitos de histerese, a presença de ciclos-limite, etc. De acordo com isto, define-se a seguinte curva logística (deslocada na direção vertical para garantir que $S(0) = 0$):

$$S_j(x) = \frac{1}{1 + \exp[-a_j(x - \theta_j)]} - \frac{1}{1 + \exp(a_j\theta_j)}, \quad j \in \{e, i\}. \quad (2.8)$$

Onde a_j , θ_j são parâmetros e os índices e e i representam aos neurônios excitatórios e inibitórios respectivamente. θ_j dá a posição da máxima inclinação através da seguinte relação:

$$\max[S'_j(x)] = S'_j(\theta_j) = \frac{a_j}{4}. \quad (2.9)$$

Entretanto, os valores máximos das funções de resposta são geralmente menores que um. Estes valores são representados por k_e e k_i , o que implica uma leve mudança no primeiro termo das equações (2.6) e (2.7), tendo como resultado final:

$$\tau \frac{dE}{dt} = -E + (k_e - rE)S_e[c_1E - c_2I + P(t)], \quad (2.10)$$

$$\tau' \frac{dI}{dt} = -I + (k_i - rI)S_i[c_3E - c_4I + Q(t)], \quad (2.11)$$

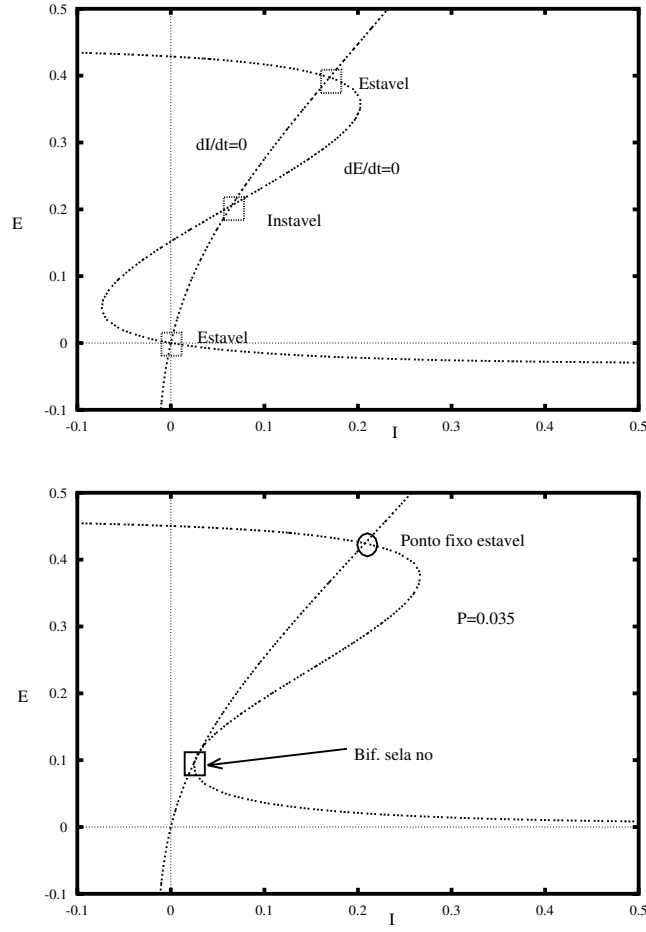


Figura 2.1 Isóclinas do modelo de Wilson-Cowan com $P = 0$ e $P = 0.035$, nos dois casos a subpopulação inibitória não tem estímulo aplicado. Parâmetros: $c_1 = 12$, $c_2 = 4$, $c_3 = 13$, $c_4 = 11$, $a_e = 1.2$, $a_i = 1$, $\theta_e = 2.8$, $\theta_i = 4$, $r_e = 1$, $r_i = 1$.

onde a notação $\bar{E}$ e $\bar{I}$ foi substituída por E e I por simplicidade. Agora as equações podem ser analisadas qualitativamente no plano de fase (E, I) . As equações

$$c_2 I = c_1 E - S_e^{-1} \left(\frac{E}{k_e - r_e E} \right) + P, \quad (2.12)$$

$$c_3 E = c_4 I + S_i^{-1} \left(\frac{I}{k_i - r_i I} \right) - Q, \quad (2.13)$$

correspondem às isóclinas $dE/dt = 0$ e $dI/dt = 0$ respectivamente. As constantes r_e e r_i correspondem ao período refratário das subpopulações excitatória e inibitória respectivamente. A inversa das funções sigmoidais é denotada por S_e^{-1} e S_i^{-1} . Vale notar que os coeficientes c_2 e c_3 não podem ser zero para ter isóclinas não triviais, desta forma existe retroalimentação

negativa entre as duas subpopulações. O retrato das isóclinas do modelo de Wilson-Cowan (equações (2.12) e (2.13)) sem corrente aplicada ($P = 0$ e $Q = 0$) é mostrado na figura (2.1). Neste caso há três soluções que correspondem às intersecções das duas curvas. Dependendo dos valores dos parâmetros escolhidos, as equações (2.12) e (2.13) podem ter um ou cinco pontos fixos em lugar de três.

Da forma em que a atividade dos excitatórios está definida na equação (2.13), E é uma função que cresce monotonamente com I na isóclina dI/dt . Por outro lado, devido ao sinal negativo antes de S_e^{-1} na equação (2.12), I vai ser geralmente uma função decrescente de E , exceto por uma pequena região na que esta pode aumentar (ver curva $dE/dt = 0$ na figura (2.1)). Esta diferença qualitativa entre as isóclinas é uma manifestação da anti-simetria entre excitação e inibição. Devido à isóclina da população excitatória $dE/dt = 0$, podemos ter vários cenários: presença de vários pontos fixos, fenômenos de histerese, e oscilações sustentadas. Uma condição suficiente e necessária para a presença dessa variedade de comportamentos no modelo de Wilson-Cowan, é que a máxima inclinação desta isóclina seja maior que zero. Esta condição conduz a

$$c_1 > 9/a_e. \quad (2.14)$$

Para obter a equação (2.14), r_e e r_i são feitos igual um. A condição 2.14 é suficiente para assegurar que existe uma região na qual a isóclina para $dE/dt = 0$ pode ser intersectada em três pontos por uma linha paralela ao eixo E no plano de fase. Como a isóclina para $dI/dt = 0$ é aproximadamente paralela ao eixo E e como o efeito de fazer mudanças em P e Q é transladar as respectivas isóclinas paralelamente aos eixos I e E respectivamente, sempre podem ser escolhidos valores de P e Q nos quais há pelo menos três intersecções.

2.4 Histerese

Como foi mostrado na figura (2.1), dois dos três pontos fixos são estáveis e estão separados por um instável. Isto, junto com a observação de que o efeito de mudar o estímulo de entrada é transladar a isóclina paralelamente a um dos eixos do plano de fase (2.1), sugere a presença do fenômeno de histerese². Uma evidência experimental do fenômeno de histerese no sistema nervoso central se encontra no trabalho de Fender e Julesz (1967) [6]. Nesse trabalho foi demonstrado que a histerese opera na fusão de padrões binoculares para produzir a visão.

²Irreversibilidade do sistema quando um parâmetro varia (P , neste caso).

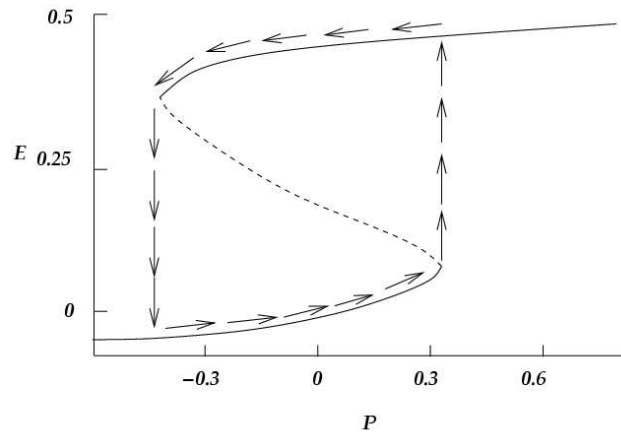


Figura 2.2 Diagrama dos valores estáveis da atividade excitatória como função do estímulo externo P ($Q = 0$).

Um fenômeno de histerese simples (dado que só existem dois estados estáveis) é ilustrado na figura (2.2), onde as linhas sólida e tracejada representam estabilidade e instabilidade respectivamente e as setas indicam o ciclo de histerese. Este tipo de histerese foi encontrado em modelos de populações de neurônios [7] que continham só células excitatórias. Entretanto, a presença da subpopulação inibitória pode conduzir a fenômenos de histerese mais complexos. Por exemplo, dois ciclos de histerese simples separados por uma região com um único estado estável.

2.5 Ciclos limite

O comportamento de ciclo limite no modelo de Wilson-Cowan se apresenta quando se aplica um estímulo sustentado de corrente constante na subpopulação excitatória, como se mostra na figura 2.3a. A análise de estabilidade mostra que uma condição suficiente (mas não necessária) [4] para a instabilidade do ponto fixo é:

$$c_1 a_e > c_4 a_i + 18. \quad (2.15)$$

A expressão anterior indica que a existência de ciclo limite numa população de neurônios requer

que as interações *entre* os neurônios da subpopulação excitatória seja significativamente mais forte que a interação *entre* os neurônios na subpopulação inibitória. Isto é razoável porque interações fortes entre os elementos inibitórios tendem a diminuir a inibição da subpopulação excitatória (retroalimentação negativa) que é responsável pela oscilação na atividade E que produz a dinâmica de ciclo limite.

Uma implicação do modelo de Wilson-Cowan é que a intensidade do estímulo pode estar codificada na frequência média de disparo, e na frequência de variações periódicas na frequência média de disparo, mas ainda não é conhecido de que forma o cérebro faz uso dessa informação [4]. Uma possível aplicação para os ciclos limite seria a modelagem de algumas características do ritmo nos electroencefalogramas (EEG) [8].

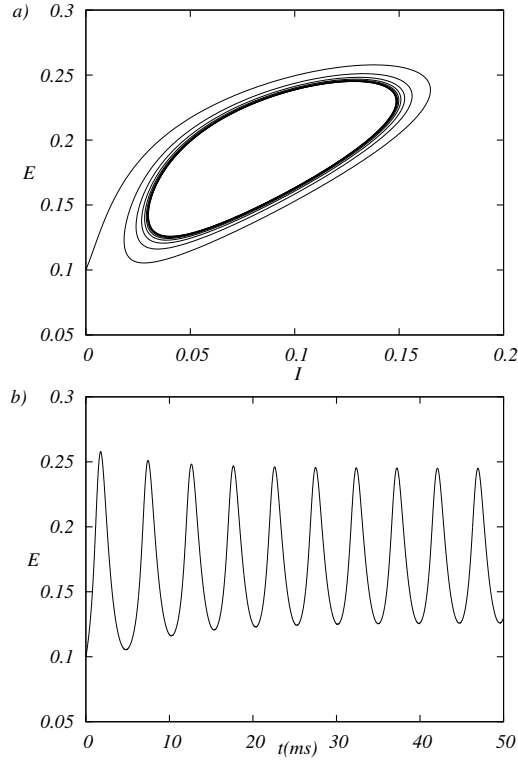


Figura 2.3 Parâmetros: $c_1 = 16$, $c_2 = 12$, $c_3 = 15$, $c_4 = 3$, $a_e = 1.3$, $a_i = 2$, $\theta_e = 4$, $\theta_i = 3.7$, $r_e = 1$, $r_i = 1$.