

Modelo para populações utilizando neurônios de Fitzhugh-Nagumo

Como se mencionou na seção anterior, o modelo de Wilson-Cowan estuda a dinâmica das atividades médias de populações de neurônios inibitórios e excitatórios sem dar uma descrição detalhada do comportamento de cada um dos elementos dessas populações, nem do tipo de sinapses que fazem entre eles. Nesta seção vai ser estudado o mesmo problema, mas com uma abordagem mais detalhada na descrição dos neurônios da rede e das sinapses, utilizando o modelo de FitzHugh-Nagumo descrito no capítulo 1. O propósito deste trabalho é verificar sob que condições uma dinâmica de baixa dimensionalidade (como a do modelo de Wilson-Cowan) emerge de um sistema de alta dimensionalidade, a qual é produto de descrever detalhadamente os neurônios e as sinapses que fazem parte das subpopulações.

3.1 Modelos de Markov para transmissão sináptica

As técnicas para medir correntes em canais individuais têm sido úteis para mostrar que correntes dependentes da voltagem surgem de populações de canais iônicos individuais que sofrem transições rápidas entre os estados condutor e não condutor. O comportamento macroscópico dessas correntes pode ser capturado utilizando modelos cinéticos que descrevem as transições entre estados conformacionais. Esta classe de modelos é conhecida como *modelos de Markov*. As propriedades de ativação essenciais dos canais iônicos podem ser capturadas e simplificadas com modelos de Markov de dois estados unicamente [9].

3.1.1 Modelos para liberação de transmissor

Os mecanismos exatos pelos quais entra Ca^{2+} no terminal pré-sináptico, as proteínas específicas que interagem com Ca^{2+} , e os mecanismos que conduzem à liberação do neurotransmissor representam uma área ativa de pesquisa [9]. Para descrever esses mecanismos usamos

o modelo proposto por Yamada e Zucker em 1992, no qual se considera o seguinte:

1. Depois da chegada de um potencial de ação, Ca^{2+} entra no terminal pré-sináptico.
2. Ca^{2+} ativa proteínas que produzem a liberação de vesículas que contêm moléculas de neurotransmissor.
3. Uma quantidade inextinguível de vesículas está disponível no terminal pré-sináptico para liberar neurotransmissores.
4. A ligação das proteínas ativadas pelo Ca^{2+} com as vesículas, conduz à liberação de n moléculas de neurotransmissor na fenda sináptica.

A cascata controlada pelo Ca^{2+} que conduz à liberação de neurotransmissor é descrita pelo seguinte modelo cinético:



O diagrama acima indica que depois que 4 íons de Ca^{2+} se ligam na proteína X , esta fica ativada (equação (3.1)), X^* . Depois X^* se liga de forma reversível com as vesículas que contêm neurotransmissor V_{trans} , com as taxas correspondentes¹ k_1 e k_2 . A última reação nesta equação representa a liberação (irreversível) de n moléculas de neurotransmissor T na fenda sináptica. A concentração de neurotransmissor se assume uniforme na fenda sináptica, e a partir da fenda este difunde no espaço extracelular, se degrada ou se renova.

O modelo descrito acima é caro computacionalmente para nossa descrição do sistema, isso porque seria necessário solucionar três equações diferenciais para cada sinapse simples. Se levamos em conta que estamos interessados em simular muitas sinapses, é conveniente usar uma descrição mais simples para o processo de liberação de neurotransmissor.

Nossa alternativa é usar uma função contínua para transformar a voltagem pré-sináptica em concentração de neurotransmissor. Nesta aproximação se assume que todas as reações que fazem parte do processo de liberação são relativamente rápidas e por isso podem ser consideradas

¹A taxa de limpeza (“clearance”) do transmissor T , é k_e , os valores das taxas são: $k_b = 10^5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-4}$, $k_u = 100 \text{ s}^{-1}$, $k_1 = 10^6 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$, $k_2 = 100 \text{ s}^{-1}$, $k_3 = 4 \text{ s}^{-1}$, $V_{trans} = 0.01 \text{ mM}$, $k_c = 10^4 \text{ s}^{-1}$, com uma máxima concentração de proteínas (cálcio-dependentes) de 0.0001 mM e a quantidade de moléculas de neurotransmissor por vesícula é de 10000.

como instantâneas. Tem sido mostrado que o neurotransmissor fica pouco tempo (~ 1 ms) na fenda sináptica [10]. Uma relação simples e suave entre a voltagem pré-sináptica e a concentração de transmissor $[T]$ pode ser ajustada como [9]:

$$[T](V_{pre}) = \frac{T_{max}}{1 + \exp[-(V_{pre} - V_p)/K_p]}, \quad (3.3)$$

onde $T_{max} = 1$ é a máxima concentração de transmissor na fenda sináptica, V_{pre} é a voltagem pré-sináptica, $K_p = 5$ mV é a inclinação da sigmóide, e $V_p = 2$ mV é o valor no qual a função está na metade da ativação. A equação (3.3) representa todos os eventos pré-sinápticos em nosso modelo.

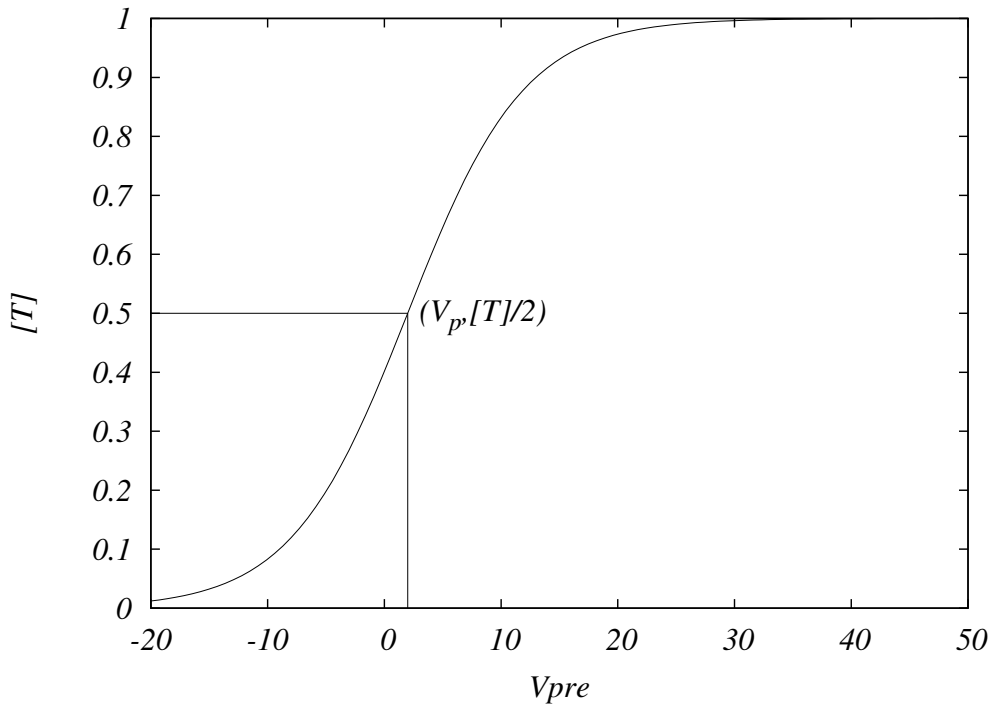


Figura 3.1 Concentração de neurotransmissor na fenda sináptica como função do potencial da membrana.

3.1.2 Modelos para correntes pós-sinápticas

A transmissão sináptica convencional no sistema nervoso central é mediada por neurotransmissores glutamato excitatórios e GABA inibitórios [9]. O glutamato ativa os receptores AMPA responsáveis pela maioria das transmissões sinápticas excitatórias rápidas. O transmissor GABA ativa os receptores $GABA_A$ que são responsáveis pela transmissão inibitória

rápida. É importante notar que existem vários subtipos de receptores entre os tipos excitatório e inibitório, mas os mencionados acima são de nosso interesse pela simplicidade e eficiência computacional. A cinética dos receptores é importante não só para determinar o tempo dos eventos nas sinapses individuais mas também na integração temporal durante uma seqüência de eventos sinápticos. Estudamos a seguir os modelos cinéticos para os principais tipos de receptores.

3.1.3 Receptores AMPA

Os receptores AMPA mediam as correntes sinápticas excitatórias. Em algumas regiões do sistema nervoso, a cinética dos receptores AMPA pode ser extremamente rápida. O curso temporal da resposta dos receptores AMPA é rápido pela combinação de dois fatores: primeiro, o rápido fechamento dos canais iônicos e segundo, o afastamento rápido do neurotransmissor da fenda sináptica [11]. O modelo mais simples que aproxima a cinética dos receptores excitatórios rápidos (AMPA) pode ser representado pelo seguinte diagrama de dois estados:



onde α e β são taxas dependentes da voltagem que determinam a rapidez de abertura e fechamento dos canais controlados pelos receptores. Se chamamos de r a fração de receptores no estado aberto, então esta é descrita pela seguinte equação cinética de primeira ordem:

$$\frac{dr}{dt} = \alpha[T](1 - r) - \beta r, \quad (3.5)$$

e a corrente pós-sináptica se escreve como

$$I_{AMPA} = \bar{G}_{AMPA} r (V - E_{AMPA}), \quad (3.6)$$

onde $\bar{G}_{AMPA} = 1.0 \text{ nS}$ é a máxima condutância, $E_{AMPA} = 0 \text{ mV}$ o potencial de reversão, e V é o potencial da membrana pós-sináptico² [9].

3.1.4 Receptores GABA

Os receptores GABA_A também podem ser representados pelo esquema mostrado nas equações (3.4) e (3.5), mas neste caso a corrente pós-sináptica é dada por:

$$I_{GABA_A} = \bar{G}_{GABA_A} r (V - E_{GABA_A}), \quad (3.7)$$

²O melhor ajuste das taxas para este esquema cinético é $\alpha = 1.110^{-6} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $\beta = 190 \text{ s}^{-1}$ [9].

onde $\bar{G}_{GABA_A} = 0.25 - 1.2$ nS, é a máxima condutância e $E_{GABA_A} = -80$ mV o potencial de reversão³.

Utilizando a descrição de Markov das sinapses químicas, vamos implementar inicialmente dois neurônios de FitzHugh-Nagumo conectados por uma sinapse excitatória (ver figura 3.2a) com o propósito de mostrar qualitativamente a integração dos eventos pré-sinápticos⁴. Aplicamos dois degraus de corrente de amplitude $I = 1$ e duração de 500 ms, em $t = 500$ ms e $t = 2000$ ms no neurônio excitatório V_e (ver figura 3.3a).

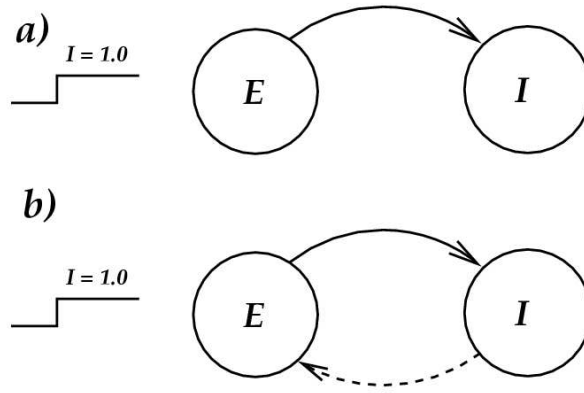


Figura 3.2 (a) Sinapse excitatória e (b) Sinapse excitatória-inibitória. As sinapses excitatórias e inibitórias são representadas pelas linhas sólida e tracejada, respectivamente.

O neurônio pré-sináptico fica disparando regularmente durante o tempo em que o degrau de corrente é aplicado. Na parte superior da figura 3.3a é mostrado o potencial de ação do neurônio pós-sináptico V_i . Este dispara depois de ter recebido suficiente estímulo por meio da corrente sináptica excitatória que é controlada pela fração de canais abertos r (figura 3.3b) no neurônio pós-sináptico. A taxa de canais abertos é uma função que cresce com o potencial de ação e o tempo de decaimento é tal que a função aumenta quase monotonamente com os disparos sucessivos do neurônio pré-sináptico (ver figura 3.3b). Quando se aplica o primeiro degrau de corrente o neurônio pós-sináptico V_i dispara só depois que a taxa de canais abertos é superior a $r \sim 0.16$, o que acontece em $t \sim 690$ ms. Entretanto, quando se aplica o segundo degrau no neurônio excitatório, o inibitório começa a disparar antes porque a quantidade de canais

³O melhor ajuste para o valor das taxas neste modelo corresponde a $\alpha = 510^{-6} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ e $\beta = 180 \text{ s}^{-1}$.

⁴Parâmetros: $\bar{G}_{AMPA} = 0.25$, $E_{AMPA} = 10.$, $T_{max} = 1.0$, $V_p = 0.5$ e $K_p = 0.1$

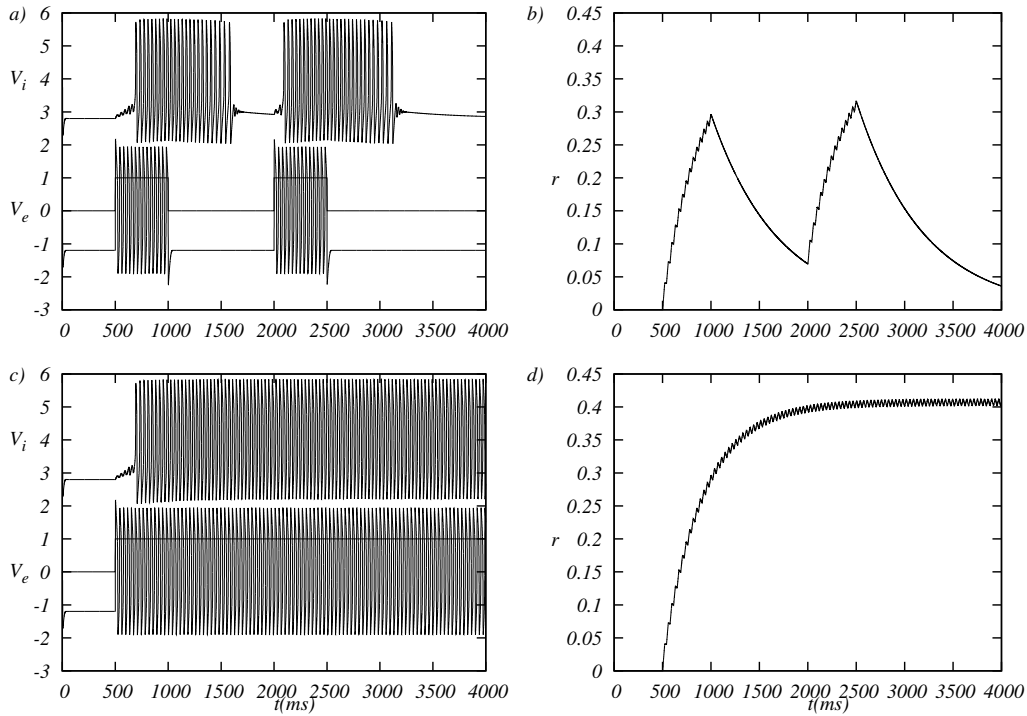


Figura 3.3 Potenciais de membrana dos neurônios pré-sináptico (excitatório) e pós-sináptico V_e e V_i , o neurônio excitatório é submetido a dois degraus de corrente de altura $I = 1$ e uma corrente constante $I = 1$, figuras a) e c) respectivamente. b) Taxa de canais abertos r , do neurônio pós-sináptico, e d) Saturação da taxa de canais abertos.

necessária para ser ativado é atingida com menos disparos do neurônio pré-sináptico devido à dinâmica da sinapse. Esse efeito de somação na função r é conhecido como *integração sináptica* (figura 3.3b).

Com o propósito de ver o nível de saturação da taxa de canais abertos se aplica um estímulo de intensidade $I = 1$ em $t = 500$ ms no neurônio excitatório (figura 3.3c). Neste caso, a célula inibitória dispara o tempo todo porque depois que a taxa de canais abertos atinge o valor necessário para que esta possa disparar, a função r chega a seu valor de saturação ($r \sim 0.4$, que corresponderá à máxima quantidade de canais abertos no neurônio pós-sináptico, conforme a figura 3.3d).

O seguinte passo é “fechar o circuito”, acrescentando uma sinapse (inibitória) do neurônio pós-sináptico para o excitatório (ver figura 3.2b). Se aplica um degrau de corrente entre $t = 1000$ e $t = 9000$ de intensidade $I = 0.35$, à célula excitatória. Agora a oscilação da célula pré-sináptica é claramente controlada pelo neurônio inibitório que consegue *inibir*, fazendo

parar os disparos de V_e (figuras 3.4a e 3.4c). Controlando a condutância máxima inibitória se pode conseguir que a célula inibitória precise disparar menos vezes para reduzir a zero a atividade excitatória (ver (3.4c)). No caso da figura (3.4a) a condutância inibitória máxima $\bar{G}_{max} = 0.025$ é 10 vezes menor que o valor de $\bar{G}_{max}$ utilizados para reproduzir a figura 3.4c, na qual é suficiente só um disparo do neurônio inibitório para eliminar V_e . A taxa de canais abertos das células excitatória e inibitória se mostram nas figuras (3.4b) e (3.4d) respectivamente. Os parâmetros da sinapse excitatória são os mesmos utilizados para reproduzir a figura (3.3).

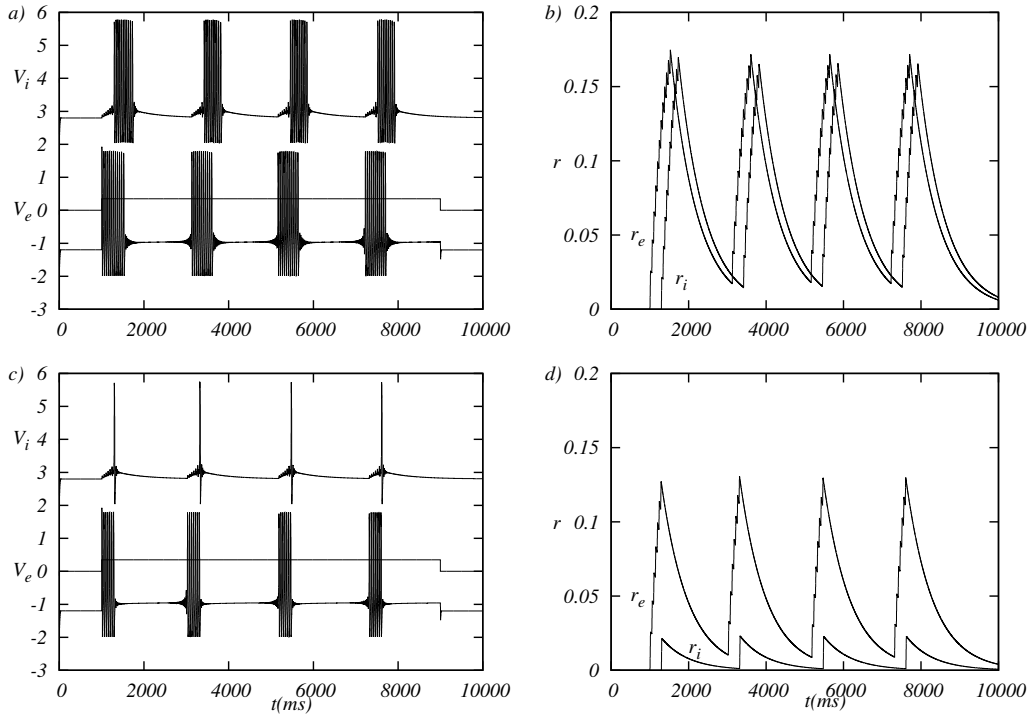


Figura 3.4 a) Potencial de membrana das células excitatória e inibitória V_e e V_i com $\bar{G}_{GABA_A} = 0.025$ e $E_{GABA_A} = -10$. b) e d) Taxa de canais abertos nos neurônios excitatório e inibitório r_e e r_i respectivamente. c) Potenciais de membrana V_e e V_i com condutância inibitória 10 vezes maior, $\bar{G}_{GABA_A} = 0.25$ conservando o mesmo potencial de reversão $E_{GABA_A} = -10$.

3.2 Topologia da rede

Uma vez estudado o comportamento qualitativo de um par de neurônios acoplados por sinapses excitatória e inibitória construímos uma rede formada por neurônios de FitzHugh-Nagumo

conectados por sinapses químicas que se distribuem aleatoriamente. Isso gera quatro subgrafos direcionados aleatórios, correspondendo às interações excitatório-excitatório (EE), excitatório-inibitório (EI), inibitório-excitatório (IE) e inibitório-inibitório (II). A conectividade de cada subgrafo é caracterizada por um coeficiente que determina o número médio de conexões para cada neurônio, KEE , KII , KEI e KIE para cada subgrafo, respectivamente. Em termos matemáticos, uma rede é representada por um grafo, que é definido por um par de conjuntos $G = \{P, E\}$, onde P é um conjunto de nós (vértices ou pontos) $P_1, P_2, \dots, P_N$ e E é o conjunto de ligações (arestas ou linhas) que conectam dois elementos de P [12]. O tamanho da rede é determinado pela quantidade de neurônios que compõem as subpopulações excitatória (NE) e inibitória (NI).

A quantidade de sinapses excitatório-excitatório $NSEE$, excitatório-inibitório $NSEI$, inibitório-inibitório $NSII$ e inibitório-excitatório $NSIE$ são definidas da seguinte forma:

$$\begin{aligned} NSEE &= KEE.NE, \\ NSIE &= KIE.NE, \\ NSII &= KII.NI, \\ NSEI &= KEI.NI. \end{aligned} \tag{3.8}$$

Para cada sinapse NS_{xy} (onde $x, y \in \{E, I\}$), escolhemos aleatoriamente um neurônio pré-sináptico tipo x e um neurônio pós-sináptico tipo y . A distribuição de sinapses é então mantida constante ao longo de toda a simulação. Cada neurônio i do tipo y vai ter portanto um número $K_{E,y}^i$ de sinapses excitatórias e um número $K_{I,y}^i$ de sinapses inibitórias atuando sobre ele (escolhemos portanto parametrizar as conectividades pela quantidade de sinapses que chegam (“incoming”) em cada neurônio da rede). A probabilidade $P(k_{xy})$ de um neurônio y ter k_{xy} sinapses do tipo x chegando é uma binomial [12] cuja média é justamente KXY .

A figura 3.5 mostra um exemplo com $NE = 4$, $NI = 2$, $KEE = 4$, $KII = 2$, $KEI = 1$ e $KIE = 2$.

Dependendo da quantidade de sinapses excitatórias e inibitórias que um neurônio recebe, este vai ter uma determinada quantidade de receptores abertos na sua membrana. A fração de receptores AMPA excitatórios e $GABA_A$ inibitórios são dadas por r_{AMPA} e r_{GABA_A} respectiva-

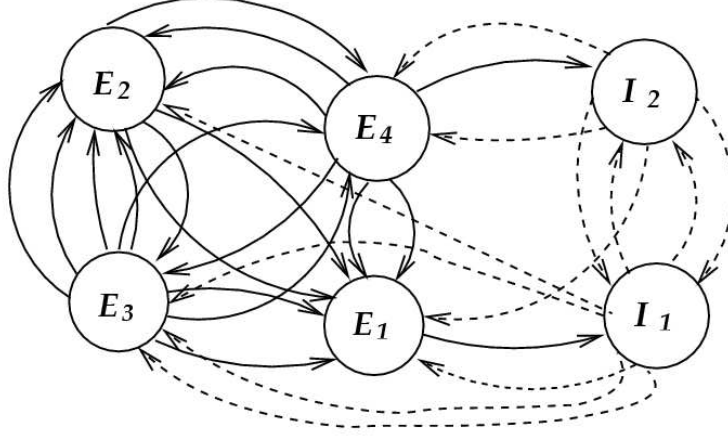


Figura 3.5 Distribuição aleatória das sinapses excitatórias (linhas sólidas) e inibitórias (linha tracejada) “incoming” em cada neurônio com $NE = 4$, $NI = 2$, $KEE = 4$, $KII = 2$, $KEI = 1$ e $KIE = 2$. Parâmetros: $KEE = 4$, $KII = 2$, $KEI = 1$ e $KIE = 2$

mente e se escrevem, para o l -ésimo neurônio como

$$\begin{aligned} \frac{dr_{AMPA}^l}{dt} &= \alpha \left(\sum_{j=1}^{k_{AMPA}^j} [T_j] \right) (1 - r_{AMPA}) - \beta r_{AMPA}, \\ \frac{dr_{GABA_A}^l}{dt} &= \alpha \left(\sum_{j=1}^{k_{GABA_A}^j} [T_j] \right) (1 - r_{GABA_A}) - \beta r_{GABA_A}. \end{aligned} \quad (3.9)$$

Na expressão 3.9, a soma em j é sobre os k_{AMPA}^j neurônios excitatórios e os $k_{GABA_A}^j$ neurônios inibitórios que fazem sinapses com o l -ésimo neurônio. As frações de canais r_{AMPA} e r_{GABA_A} dadas na equação 3.9, nunca passam de 1, o que incorpora naturalmente a saturação de neurotransmissor na fenda sináptica. O valor das taxas α e β é igual para as duas frações de canais r_{AMPA} e r_{GABA_A} com $\alpha = 20$ e $\beta = 14.5$. Desta forma, o sistema dinâmico da rede toda é $4(NE + NI)$ dimensional, dado que cada neurônio é descrito por quatro equações diferenciais.

3.3 Projeções no espaço de fase de Wilson-Cowan

Tendo definido a topologia da rede, trasladamos nosso interesse ao comportamento individual dos neurônios, com o propósito de definir as variáveis que usaremos para descrever o sistema fazendo projeções no espaço de Wilson-Cowan. Inicialmente analisamos uma rede com $NE = 15$ e $NI = 5$. Esta proporção de neurônios será mantida para toda a análise⁵. Nas figuras (3.6) e (3.7) se mostram o potencial de membrana dos neurônios excitatórios V_e^j e inibitórios V_i^j . As conectividades médias para cada subrede são $KEE = 25$, $KII = 10$, $KIE = 30$ e $KEI = 10$. A quantidade total de sinapses para cada subrede de acordo com a equação (3.8) será $NSEE = 375$, $NSEI = 50$, $NSII = 50$ e $NSIE = 450$.

Todas as células excitatórias foram estimuladas com uma corrente constante $I = 1$ em $t \geq 2000$ ms, enquanto as inibitórias não receberam estímulo⁶, como no trabalho de Wilson-Cowan [13]. O comportamento da rede encontrado com este estímulo corresponde a ciclos-limite (como se mostrou na subseção 2.5). O tempo de integração é $t = 150000$ ms, embora o sistema se comporte de maneira estável a partir de $t = 50000$ ms. Para visualização do comportamento temporal dos neurônios excitatórios e inibitórios, mostramos as séries temporais entre $t = 140000$ e $t = 150000$ ms. Claramente, a resposta dos neurônios é irregular, por exemplo: o neurônio descrito pelo potencial V_e^{13} não consegue emitir nenhum potencial de ação porque o efeito das $NS_e^{13} = 26$ sinapses excitatórias que ele recebe junto com o estímulo externo são menores que o efeito das $NS_i^{13} = 46$ sinapses inibitórias. Entretanto, no neurônio V_e^{11} chegam suficientes sinapses excitatórias ($NS_e^{11} = 33$) para superar o efeito das $NS_i^{11} = 30$ inibitórias, e o neurônio dispara continuamente.

Desafortunadamente, apenas a quantidade de sinapses excitatórias ou inibitórias não permite determinar se uma célula vai disparar. O neurônio V_e^7 , por exemplo, recebe claramente mais sinapses inibitórias $NS_i^7 = 33$ que excitatórias $NS_e^7 = 16$, mas consegue disparar. Isto indica que a capacidade que o neurônio tem para disparar também é controlada pelas células em particular com que este faz as sinapses, ou seja, é determinado pelo grau de excitação dos neurônios pré-sinápticos. Isto é implementado dentro do trabalho de Wilson-Cowan com a função x da qual depende a função de resposta $S(x)$ para cada subpopulação (ver subseção 2.1). Uma análise similar pode ser feita para a subpopulação inibitória, na qual só um dos neurônios V_i^1 consegue disparar, enquanto os outros quatro permanecem no regime sub-limiar. Vale

⁵Neurônios (GABA) inibitórios compreendem cerca do 25% da população total de células corticais, com o resto da população sendo principalmente neurônios (glutamato) excitatórios [13].

⁶No modelo de Wilson-Cowan utiliza-se $P = 1.25$ para a subpopulação excitatória e $Q = 0$ para a inibitória.

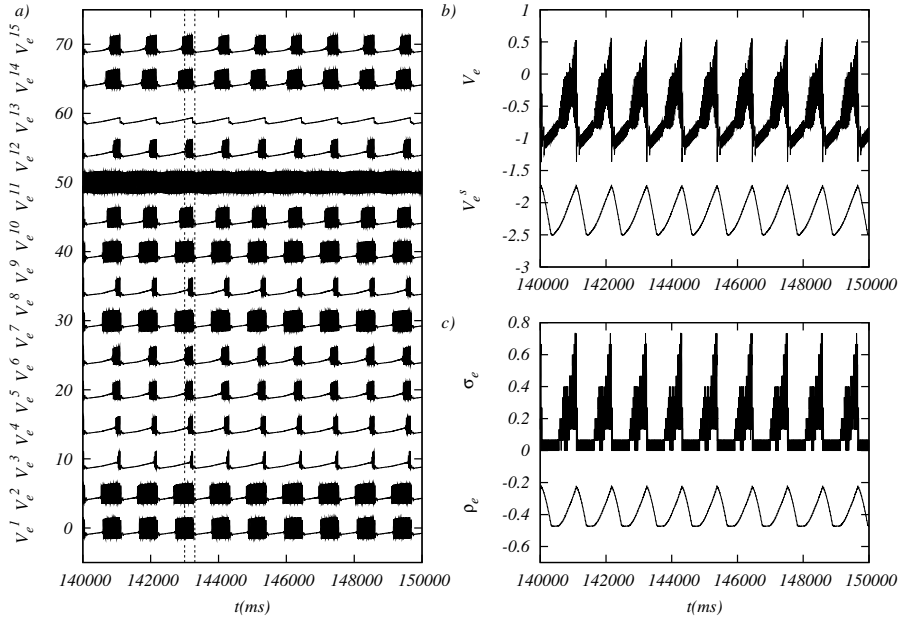


Figura 3.6 a) Potencial da membrana para os neurônios da subpopulação excitatória V_e^j . b) e c) Variáveis utilizadas para projeção no espaço de fase de Wilson-Cowan V_e , V_e^s , σ_e e ρ_e .

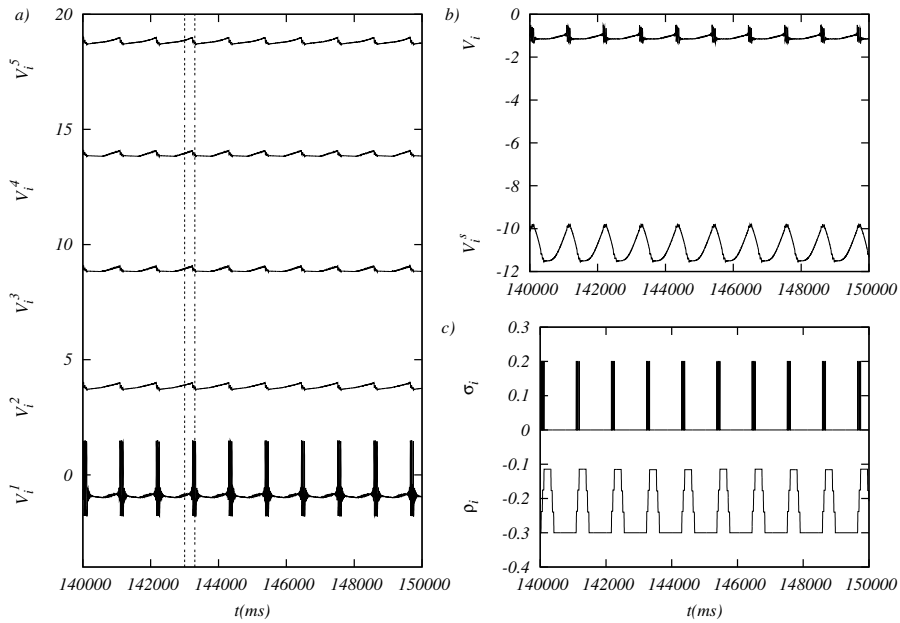


Figura 3.7 a) Potencial da membrana para os neurônios da subpopulação inibitória V_i^j . b) e c) Variáveis utilizadas para projeção no espaço de fase de Wilson-Cowan V_i , V_i^s , σ_i e ρ_i . A região entre as linhas tracejadas se discute mais na frente.

notar que para as conectividades escolhidas neste exemplo, com poucos disparos do neurônio inibitório se consegue controlar as oscilações da subpopulação excitatória.

Continuando nossa análise, mostramos as variáveis que vamos utilizar para descrever o comportamento da rede. Para isso contamos com quatro opções que posteriormente projetaremos no espaço de fase de Wilson-Cowan. Este espaço de fase consiste de uma única variável para descrever o comportamento de cada uma das subpopulações, como se estudou na seção (??). Fazendo uma média do potencial de ação de todos os neurônios nas subpopulações excitatória e inibitória, a primeira opção é escolher as variáveis

$$V_e(t) = \frac{1}{NE} \sum_{j=0}^{NE} V_e^j(t), \quad V_i(t) = \frac{1}{NI} \sum_{j=0}^{NI} V_i^j(t). \quad (3.10)$$

O espaço de fase formado pelas séries temporais $V_i(t)$ e $V_e(t)$ (ver figuras 3.6b e 3.7b) é mostrado na figura 3.8a. Uma interpretação qualitativa do comportamento da rede pode ser extraída desta representação do espaço de fase. A atividade da rede é inicialmente só da subpopulação excitatória, o que corresponde às variações da média do potencial excitatório que ocorrem na região $(-0.82 \lesssim V_e \lesssim 0.43)$. Depois de que V_e alcança ~ 0.43 e V_i chega em ~ -0.9 , a variável inibitória aumenta rapidamente e diminui a resposta excitatória (isto corresponde aos três ciclos que representam os três disparos do neurônio inibitório). Depois desses disparos inibitórios, toda a atividade excitatória vai para zero (isto corresponde ao momento em que param de disparar todos os neurônios excitatórios como na figura (3.6a)). Isto acontece porque a inibição da população excitatória é alta ($KIE = 30$).

Da mesma forma que na subseção (2.2), podemos fazer uma suavização sobre as variações temporais rápidas das variáveis V_e e V_i numa janela⁷ de tamanho $0 \leq \tau \leq 300$ que se mostra com a linha tracejada na figuras (3.6a) e (3.7a). Calculamos as médias numa janela temporal de tamanho τ , o que nos fornece uma segunda opção de variáveis:

$$V_e^s(t) = \frac{1}{\tau} \sum_{t-\tau}^t V_e(t), \quad V_i^s(t) = \frac{1}{\tau} \sum_{t-\tau}^t V_i(t). \quad (3.11)$$

onde V_e^s e V_i^s correspondem portanto aos potenciais médios suavizados, conforme as figuras 3.6b e 3.7b. A dinâmica projetada no plano (V_e^s, V_i^s) é mostrada na figura (3.8b), exibindo uma trajetória com comportamento quase bidimensional.

⁷Em medições experimentais a largura da janela temporal é definida pelo experimentador e depende do tipo de neurônio e do estímulo aplicado. Na prática, para ter médias aceitáveis, vários disparos deveriam ocorrer dentro da janela [3]. Em nosso caso, τ é tal que consegue capturar ~ 7 disparos para cada neurônio.

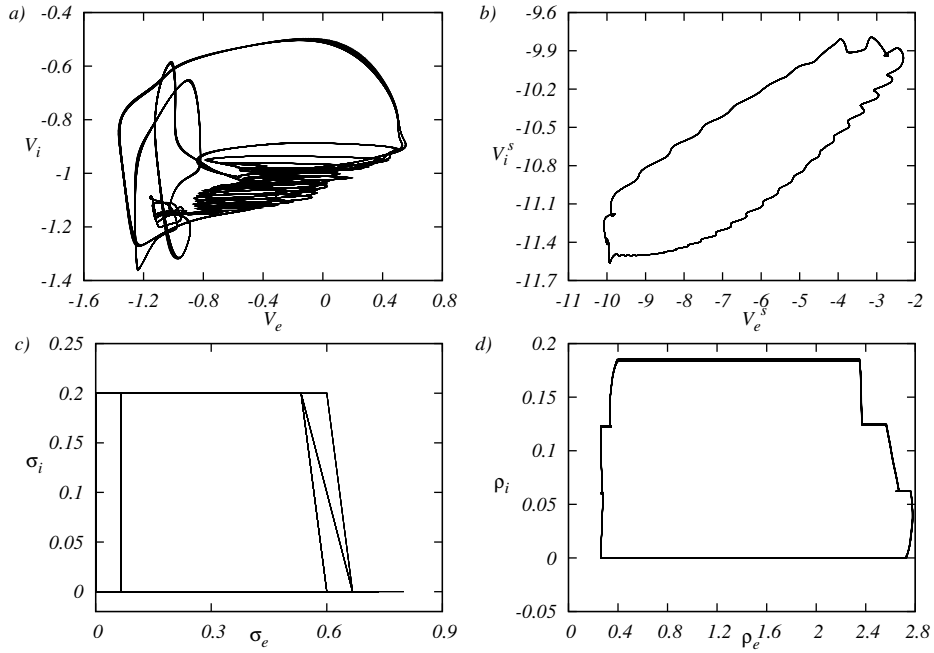


Figura 3.8 Projeções no espaço de Wilson Cowan. a) Média dos potenciais da ação. b) Suavização da média. c) Taxa de disparos e d) Suavização da taxa de disparos.

Uma terceira maneira de descrever o comportamento da rede é contar a quantidade de disparos excitatórios e inibitórios. Nesta contagem, é considerado como um disparo qualquer variação do potencial de ação de cada neurônio superior a 0.5, então:

$$\sigma_e(t) = \frac{1}{NE} \sum_{j=1}^{NE} \theta(V_e^j(t) - 0.5), \quad \sigma_i(t) = \frac{1}{NI} \sum_{j=1}^{NI} \theta(V_i^j(t) - 0.5), \quad (3.12)$$

onde a função $\theta(x)$ é a função de Heaviside:

$$\theta(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } x > 0, \\ 0 & \text{se } x < 0. \end{cases}$$

O espaço de fase descrito pelas taxas σ_e e σ_i (ver figuras (3.6c) e (3.7c)) se mostra na figura 3.8c. A quarta opção finalmente consiste na suavização de σ_e e σ_i numa janela temporal de tamanho τ , o que leva as taxas de disparo suavizadas ρ_e e ρ_i (ver figuras (3.6c) e (3.7c))

$$\rho_e(t) = \frac{1}{\tau} \sum_{t-\tau}^t \sigma_e(t), \quad \rho_i(t) = \frac{1}{\tau} \sum_{t-\tau}^t \sigma_i(t). \quad (3.13)$$

e que são mostradas na figura (3.8d).

A descontinuidade da trajetória no espaço de fase descrito pelas taxas σ_e e σ_i e suas respectivas médias ρ_e e ρ_i não permitem a aplicação da análise utilizada neste trabalho para reconstruir o atrator para determinar a dimensão do sistema. Por essa razão concentramos nossa atenção na série temporal suavizada da média excitatória $V_e^s(t)$ e inibitória $V_i^s(t)$.

3.4 Ciclos-limite e coexistência de pontos fixos

A presença do comportamento de ciclo-limite no modelo de Wilson-Cowan é condicionada a uma conectividade alta na subpopulação excitatória e uma conectividade moderada na subpopulação inibitória.

Inicialmente fixamos os parâmetros ($KEE = 25$, $KII = 10$, $KEI = 10$ e $KIE = 60$), consideramos $NE = 15$ e $NI = 5$. Para esses valores nas conectividades e essa quantidade de neurônios, a projeção das médias suavizadas $V_e^s(t)$ e $V_i^s(t)$ no espaço de fase de Wilson-Cowan mostra dinâmica de ciclos-limite (ver figura 3.9b). A subpopulação excitatória foi estimulada com uma corrente sustentada $I = 1$ em $t = 20000$, a figura 3.9 mostra os potenciais excitatórios e inibitórios de baixo para cima numa janela de 20000 ms. O ciclo-limite representa a sincronização de quase todos os neurônios na rede como é mostrado na figura 3.9a (claramente não há sincronização da subpopulação inibitória). Todos os neurônios excitatórios param de disparar simultaneamente quando atua o único neurônio inibitório que consegue disparar e este comportamento se repete periodicamente dando origem à dinâmica de ciclo-limite.

Para mostrar como surge o ciclo limite fixamos as conectividades $KEE = 300$, $KII = 1$, $KEI = 100$ e variamos o número médio de sinapses inibitórias KIE que recebem os neurônios excitatórios. O sistema é estimulado com uma corrente $I = 1$ em $t \geq 2000$ ms. Na figura (3.10) é mostrado o comportamento da rede quando se aumenta a inibição da população excitatória KIE . Cada gráfico mostra os potenciais excitatórios e inibitórios. De baixo para cima, as primeiras 15 séries temporais correspondem aos potenciais de todos os neurônios excitatórios, e as cinco séries temporais da parte superior de cada figura correspondem às dos neurônios inibitórios. Aparece sincronização dos neurônios quando se aumenta KIE , o que no espaço de fase se traduz em trajetórias fechadas que correspondem a ciclos limite, como se mostra na figura (3.11). Vale notar que essa sincronização não é total devido à desordem na distribuição das sinapses. Por isso, embora $KIE = 12$ não mostre uma rede altamente sincronizada como $KIE = 15$, já emergem trajetórias fechadas no espaço de fase.

As seis trajetórias mostradas no espaço de fase (figura 3.11) correspondem às 6 conectivi-

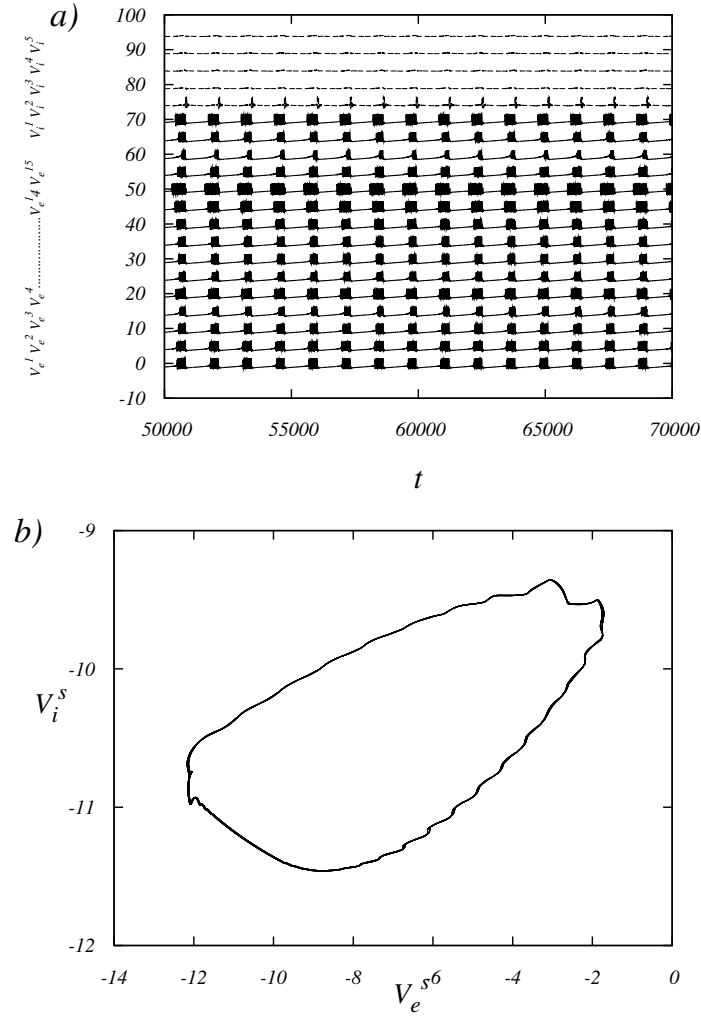


Figura 3.9 (a) Potenciais de membrana V_e^j e V_i^j . (b) Espaço de fase utilizando a suavização das médias excitatória e inibitória, $V_e^s(t)$ e $V_i^s(t)$ respectivamente. Parâmetros $KEE = 25$, $KII = 10$, $KEI = 10$ e $KIE = 60$. A trajetória no espaço de fase é percorrida em sentido anti-horário.

dades KIE utilizadas na figura (3.10). De acordo com estes resultados a presença de trajetórias fechadas no espaço de fase não está condicionada só a ter conectividade na população excitatória muito maior que na inibitória $KEE \gg KII$, mas também a ter uma excitação considerável dos neurônios inibitórios KEI , que por sua vez controlam a atividade da população excitatória.

Uma vez mostrado que o ciclo-limite surge só quando a rede está aproximadamente sincronizada, podemos focar nossa atenção no espaço de fase sem olhar o potencial de membrana dos neurônios. Analisamos agora a emergência de ciclos-limite quando a inibição dentro da

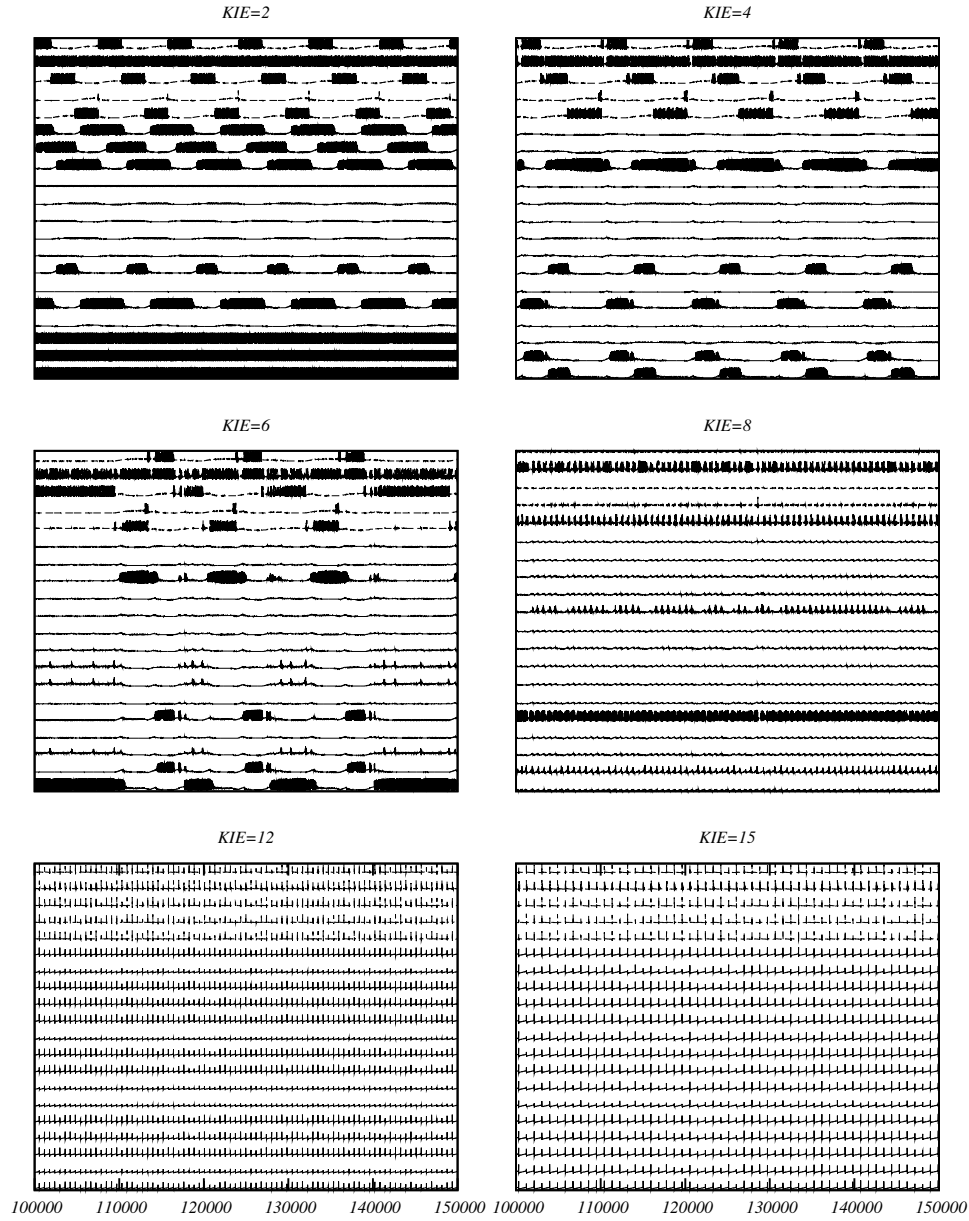


Figura 3.10 Sincronização das séries temporais dos neurônios aumentando KIE . De baixo para cima, as primeiras 15 séries temporais correspondem aos potenciais de todos os neurônios excitatórios, e as cinco séries temporais da parte superior de cada figura correspondem às dos neurônios inibitórios.

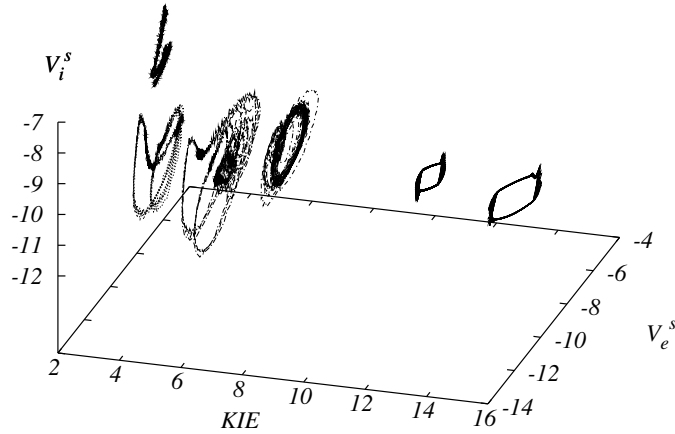


Figura 3.11 Projeção no espaço de fase (V_e^s, V_i^s) variando a conectividade KIE . Parâmetros: $KEE = 300$ e $KEI = 100$.

subpopulação inibitória é mais alta $KII = 10$, $KII = 20$ e $KII = 30$. Novamente, variamos a conectividade KIE mantendo fixos $KEE = 300$ e $KEI = 100$. O espaço de fase em cada situação é mostrado na figura (3.12).

Da figura 3.12 com $KII = 30$, se vê que quando $KIE = 5$, a atividade da rede é reduzida em comparação com $KIE = 25$. Claramente, neste caso a trajetória no espaço de fase é pequena em relação às que mostram comportamentos de ciclos-limite ou trajetórias aparentemente caóticas (por exemplo: $KIE = 20$ ou $KIE = 45$). Essa atividade baixa corresponde à atividade de poucos neurônios como se mostra na figura 3.13a. Além disso a taxa média de disparos de cada subpopulação se mantém constante. É essa atividade constante a que chamamos de ponto fixo, devido ao pequeno tamanho que tem no espaço de fase formado pela suavização da média dos potenciais (V_e^s, V_i^s) , ver figura 3.13b. É importante esclarecer que aplicamos uma corrente sustentada $I = 1$ entre $20000 < t < 60000$, devido a que a atividade da rede fica quase igual quando o pulso de corrente foi desligado (ver o degrau de corrente começando de baixo para cima na figura 3.13a). Isto sugere a presença de coexistência de pontos fixos, o que será explorado para outros valores de conectividades mais na frente.

O comportamento do sistema visto no espaço de fase da figura 3.13b permite fazer uma descrição do que acontece na rede. Inicialmente as atividades excitatória e inibitória são pequenas $V_e \sim -11.994$ e $V_i \sim -11.9941$; depois de aplicado o pulso de corrente em $t = 20000$, a

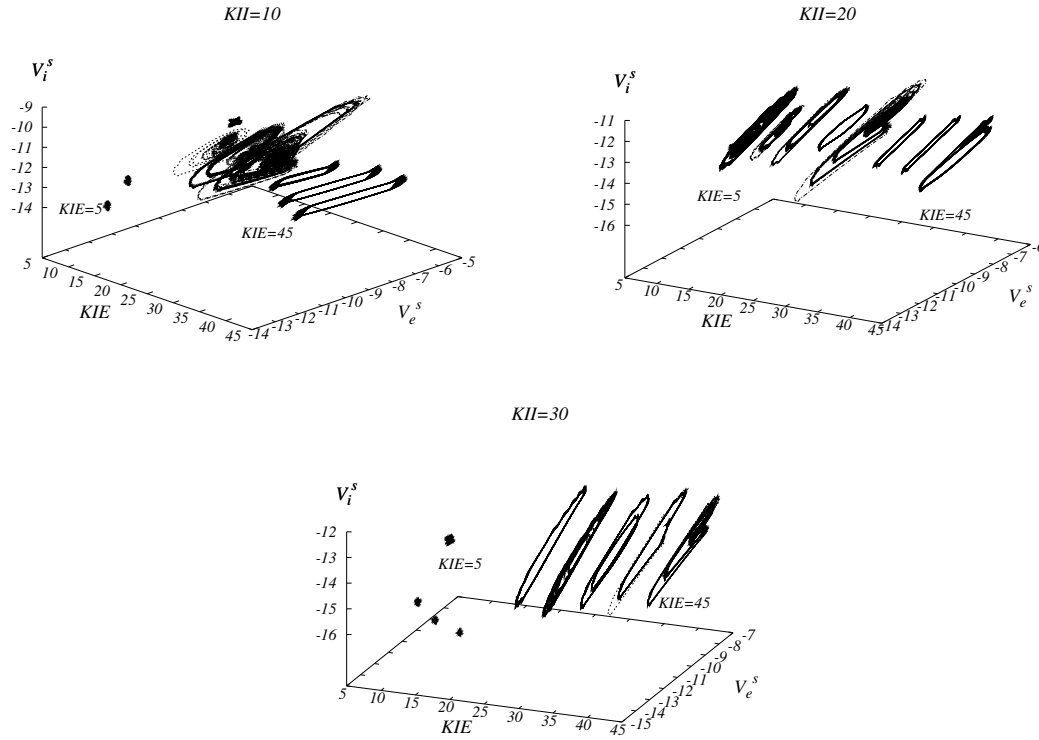


Figura 3.12 Projeção no espaço de fase (V_e^s, V_i^s) em função da conectividade KIE para três conectividades diferentes $KII = 10$, $KII = 20$ e $KII = 30$

atividade excitatória aumenta rapidamente até chegar em $V_e \sim 2.8$, isto corresponde à resposta da maior parte dos neurônios excitatórios, neste ponto a atividade inibitória cresce bruscamente (porque se ativa 1 dos 5 neurônios inibitórios) chegando em $V_i \sim -7.73$. Posteriormente, as atividades excitatória e inibitória diminuem até $(V_e \sim -7.19, V_i \sim -15.62)$, onde permanecem com pequenas oscilações até desligar o pulso de corrente em $t = 60000$. Finalmente, a atividade excitatória diminui até ~ -12.18 quando a corrente é desligada, enquanto a atividade inibitória permanece quase constante.

Na figura 3.12, quando $KII = 10$, o ciclo limite emerge e fica estável, tendo só aumento na amplitude para valores maiores de KIE . Esse aumento na amplitude do ciclo corresponde a aumento da resposta dos neurônios na rede. Uma situação diferente se apresenta com $KII = 20$. Neste caso, quando $KIE = 5$ a atividade da rede é maior que no caso $KII = 10$ para o mesmo valor de conectividade. Vale notar que nesta situação o ciclo limite surge com $KIE = 20$, mas diferentemente do caso anterior o ciclo perde estabilidade e a rede responde novamente de forma caótica para depois surgir novamente comportamento periódico em $KIE = 35$. Uma

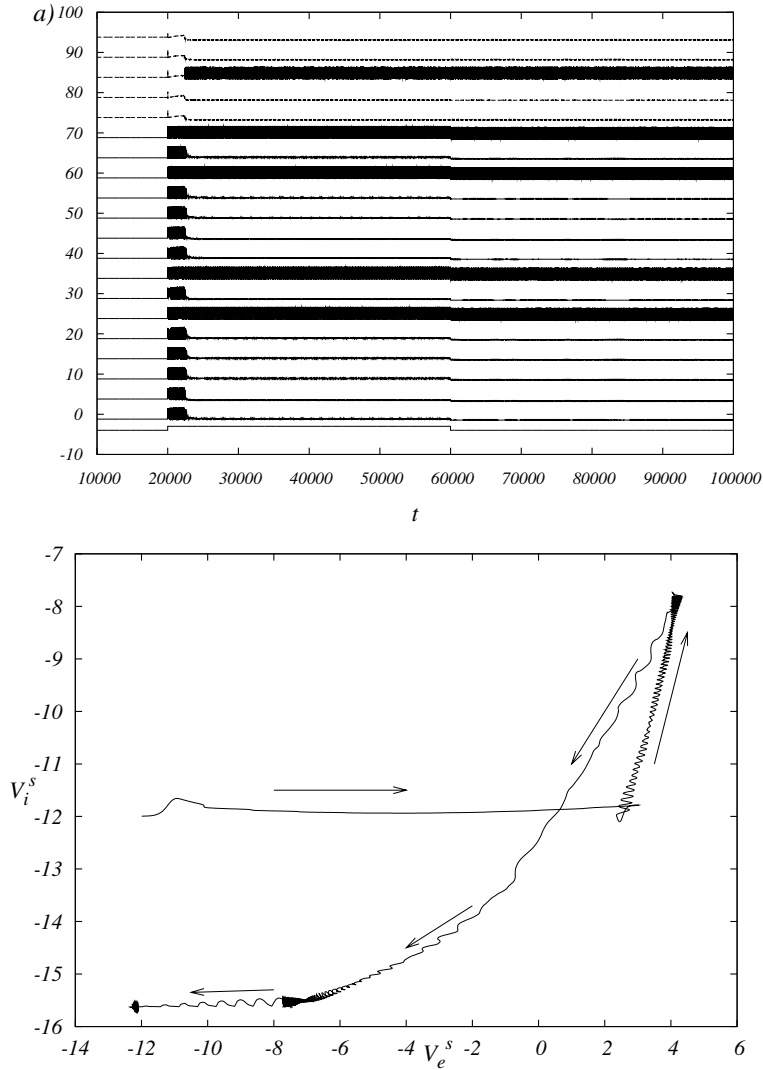


Figura 3.13 (a) De baixo para cima, potenciais da membrana V_e^j e V_i^j . b) Espaço de fase formado pelas médias suavizadas dos potenciais V_e^s e V_i^s . Parâmetros: $KEE = 300$, $KEI = 100$, $KIE = 5$ e $KII = 30$.

situação similar acontece quando $KII = 30$, onde o ciclo limite surge com $KIE = 25$ e posteriormente ocorre perda de sincronização na resposta da rede.

Na seção 2.4 se mostrou que no modelo de Wilson-Cowan existe histerese simples em que coexistem no plano de fase dois pontos fixos estáveis com um instável. A histerese é condicionada a que o efeito de aumentar a intensidade do estímulo seja deslocar a isóclina correspondente paralelamente ao eixo. Para testar coexistência em nosso modelo utilizamos uma alta conectividade na subpopulação excitatória $KEE = 200$ e uma excitação razoável da subpopulação inibitória $KEI = 100$, com baixa inibição $KII = 1$ e $KIE = 1$. Estimulamos a

rede com um pulso de corrente $I = 1$ entre $20000 \leq t \leq 60000$.

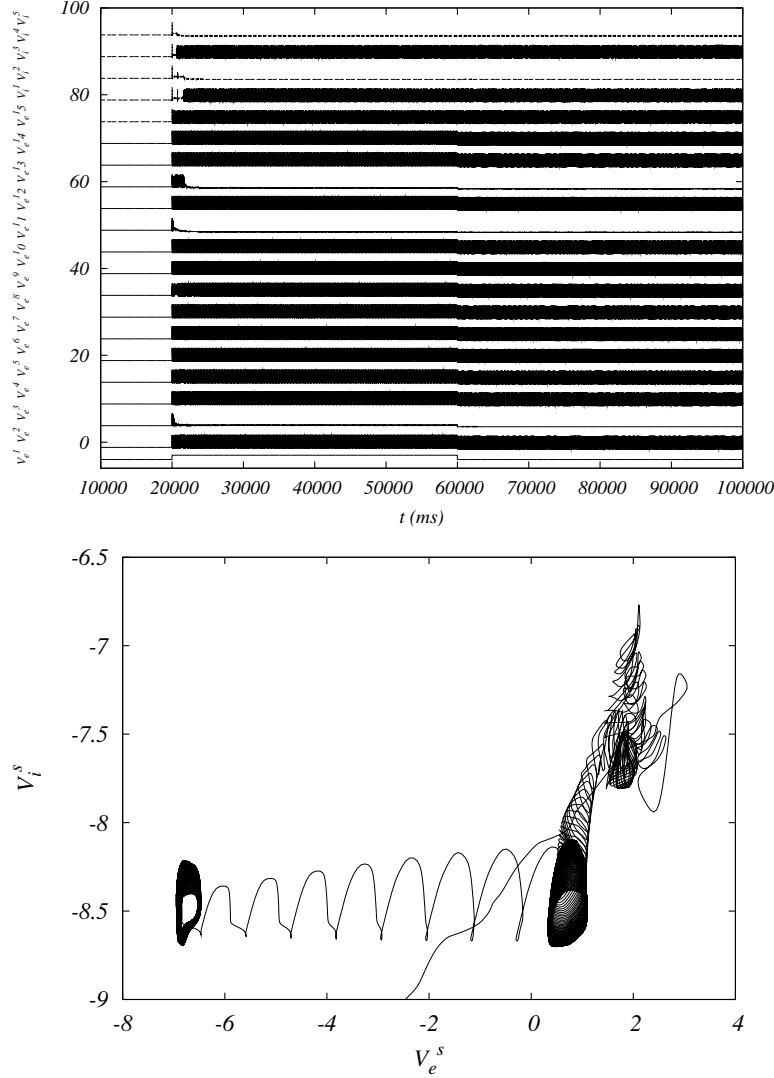


Figura 3.14 Potenciais da membrana e projeção das médias excitatória V_e^s e inibitória V_i^s no espaço de fase mostrando oscilações auto-sustentadas na rede. Parâmetros $KEE = 200$, $KII = 1$, $KEI = 100$ e $KIE = 1$.

Quando se aplica o pulso de corrente em $t = 20000$ os neurônios respondem ao estímulo oscilando continuamente. Depois de ter desligado o pulso em $t = 60000$ o sistema continua excitado porque a conectividade dentro da rede excitatória é alta (ver figura 3.14) e isso garante a resposta auto-sustentada. O comportamento visto no espaço de fase corresponde a um transiente rápido de oscilação para ficar depois num regime de oscilações estáveis. Quando é eliminado o estímulo, a atividade da rede diminui mas não desaparece.

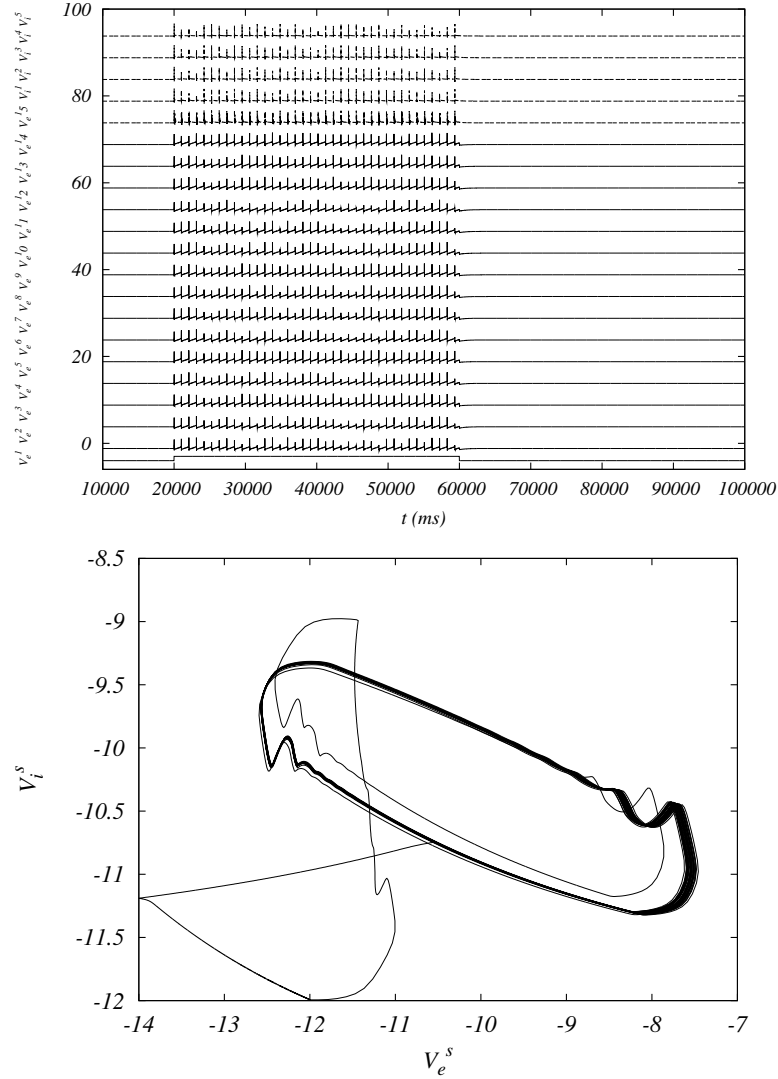


Figura 3.15 Potenciais da membrana e projeção das médias excitatória V_e^s e inibitória V_i^s no espaço de fase com $KIE = 20$. Parâmetros $KEE = 200$, $KII = 1$, $KEI = 100$.

Dentro da busca feita no espaço de parâmetros não foi encontrada coexistência de ciclos-limite com ponto fixo. Como se mostra na figura (3.15), uma vez desligado o pulso de corrente, toda a atividade da rede cessa. No espaço de fase (ver figura (3.15)) o sistema inicia as oscilações rapidamente mostrando a trajetória fechada que corresponde ao ciclo-limite, mas no momento em que é interrompida a estimulação o sistema volta para o estado inicial, dando fim à sincronização da rede.

CAPÍTULO 4

Reconstrução do atrator

Como foi visto na seção 3.4, o sistema mostra ciclos-limite no espaço de fase exclusivamente na presença de quase sincronização da maior parte dos neurônios na rede (ver figura 3.10). Entretanto, também observamos casos em que as trajetórias claramente se cruzam no espaço de fase projetado (V_e^s, V_i^s) . Para mostrar quantitativamente a baixa dimensionalidade do sistema, fazemos uma análise das séries temporais dos neurônios. O conceito de caos de baixa dimensionalidade tem provado ser proveitoso para compreender muitos fenômenos complexos, embora poucos sistemas reais tenham comportamentos de baixa dimensionalidade determinística no sentido estrito da teoria [14]. Neste capítulo utilizamos os conceitos empregados na monografia de H. Abarbanel [15].

4.1 Informação mútua

Retratos de fase multi-dimensionais podem ser construídos a partir de medições de uma única série temporal escalar [16]. Os retratos são construídos expandindo uma série temporal $s(t)$ num vetor $\mathbf{X}(t)$ usando atrasos temporais T : $\mathbf{X}(t) = \{x_0(t), x_1(t), \dots, x_n(t), \dots\}$, onde $x_n(t) = s(t + nT)$ [17]. Experimentos mostram que a qualidade dos retratos depende do valor escolhido para T [18]. Shaw sugeriu que o valor de T que produz o primeiro mínimo local da informação mútua seja usado para os retratos de fase [17].

A informação mútua entre duas medições a_i , que pertence ao conjunto $A = \{a_i\}$ e a medida b_j que pertence ao conjunto $B = \{b_j\}$, é a quantidade aprendida pela medição de a_i sobre a medida de b_j . Isto em bits é:

$$\log_2 \left[\frac{P_{AB}(a_i, b_j)}{P_A(a_i)P_B(b_j)} \right], \quad (4.1)$$

onde $P_{AB}(a, b)$ é a densidade de probabilidade conjunta das medições A e B que resultam nos valores a e b . $P_A(a)$ e $P_B(b)$ são as densidades de probabilidade individuais das medições de A e B .

Se o valor a_i , que resulta da medida de A é completamente independente de que a medida

de B resulte em b_j , então $P_{AB}(a, b) = P_A(a)P_B(b)$ a informação mútua é zero. A média sobre todas as medidas desta estatística de informação, chamada *informação mútua média* entre as medidas de A e B , é:

$$I_{AB} = \sum_{a_i, b_j} P_{AB}(a_i, b_j) \log_2 \left[\frac{P_{AB}(a_i, b_j)}{P_A(a_i)P_B(b_j)} \right]. \quad (4.2)$$

Esta quantidade é estritamente uma idéia teórica que conecta dois conjuntos de medições entre eles e estabelece um critério para sua dependência mútua baseada na noção de conexão de informação entre eles. Usaremos esta conexão para dar uma definição precisa à noção de que medições de $s(t)$ em t estão conectadas na forma de teoria de informação a medições $s(t + T)$ em $t + T$. Então tomamos como o conjunto de medições A os valores do observável $s(n)$, e para as medições em B , os valores de $s(n + T)$. Então a quantidade de informação mútua média entre estas duas medições, ou seja, a quantidade (em bits) aprendida pelas medições de $s(n)$ por meio de medições em $s(n + T)$ é:

$$I(T) = \sum_{s(n), s(n+T)} P(s(n), s(n+T)) \log_2 \left[\frac{P(s(n), s(n+T))}{P(s(n))P(s(n+T))} \right]. \quad (4.3)$$

Pelos argumentos da função, $I(T) \geq 0$. Quando T é muito grande, o comportamento caótico da série temporal faz que as medições $s(n)$ e $s(n + T)$ sejam independentes, e $I(t)$ tende a zero [15].

4.2 Falsos vizinhos mais próximos globais

Queremos determinar a dimensão global inteira onde teremos o número necessário de coordenadas para desdobrar órbitas que caem sobre si mesmas e que surgem de projeções do atrator num espaço de menor dimensão. A dimensão inteira mais baixa na qual se consegue desdobrar o atrator tal que nenhuma das órbitas caia sobre si mesma é a dimensão de imersão “embedding” d_E . Se medimos duas quantidades $s_A(n)$ e $s_B(n)$ do mesmo sistema, não há garantia de que a dimensão global d_E para cada uma seja a mesma.

Supondo que tenhamos feito uma reconstrução do espaço de fase de dimensão d com vetores de dados:

$$\mathbf{y}(k) = [s(k), s(k + T), \dots, s(k + (d - 1)T)], \quad (4.4)$$

e usando o atraso temporal sugerido pela informação mútua, examinamos a percentagem de vizinhos mais próximos no espaço de fase do vetor $\mathbf{y}(k)$. Esse será o vetor

$$\mathbf{y}^{NN}(k) = [s^{NN}(k), s^{NN}(k + T), \dots, s^{NN}(k + (d - 1)T)], \quad (4.5)$$

onde k representa a sucessão dos dados nas séries temporais excitatória e inibitória. Se o vetor $\mathbf{y}^{NN}(k)$ é *verdadeiramente* um vizinho de $\mathbf{y}(k)$, então é o vetor na frente ou atrás de $\mathbf{y}(k)$ ao longo da órbita.

Se o vetor $\mathbf{y}^{NN}(k)$ é um falso vizinho de $\mathbf{y}(k)$ (tendo chegado em sua vizinhança por projeções desde uma dimensão d maior) é porque a dimensão atual não desdobra o atrator. Então indo à seguinte dimensão $d + 1$ se pode mover este falso vizinho para fora das vizinhanças de $\mathbf{y}(k)$. Olhando para cada ponto $\mathbf{y}(k)$ e perguntando em qual dimensão se removem os falsos vizinhos, serão removidas sequencialmente todas as intersecções das órbitas. Quando forem removidas todas as intersecções teremos identificado o valor d_E onde o atrator é desdobrado [19].

Agora, vai ser estabelecido um critério para quando um ponto $\mathbf{y}(k)$ e seus vizinhos mais próximos $\mathbf{y}^{NN}(k)$ vistos na dimensão d estão próximos ou afastados na dimensão $d + 1$. Ao ir da dimensão d à $d + 1$, a componente adicional do vetor $\mathbf{y}(k)$ é justamente $s(k + dT)$, e a componente adicional do vetor $\mathbf{y}^{NN}(k)$ é $s^{NN}(k + dT)$. Comparando a distância entre os vetores $\mathbf{y}(t)$ e $\mathbf{y}^{NN}(t)$ na dimensão d com a distância entre os mesmos vetores na dimensão $d + 1$, se pode estabelecer quais são os verdadeiros vizinhos e quais os falsos. É necessário comparar $|s(k + dT) - s^{NN}(k + dT)|$ com a distância euclidiana $|\mathbf{y}(k) - \mathbf{y}^{NN}(k)|$ entre vizinhos mais próximos na dimensão d . Se a distância adicional é grande comparada à distância na dimensão d entre vizinhos mais próximos, temos um vizinho falso. O quadrado da distância Euclidiana entre pontos vizinhos mais próximos na dimensão d é

$$R_d^2(k) = \sum_{m=1}^d [s(k + (m-1)T) - s^{NN}(k + (m-1)T)]^2, \quad (4.6)$$

enquanto que na dimensão $d + 1$ essa distância é

$$R_{d+1}^2(k) = \sum_{m=1}^{d+1} [s(k + (m-1)T) - s^{NN}(k + (m-1)T)]^2, \quad (4.7)$$

$$= R_d^2(k) + |s(k + dT) - s^{NN}(k + dT)|^2. \quad (4.8)$$

A distância entre dois pontos, vista na dimensão $d + 1$ relativa a distância na dimensão d é

$$\sqrt{\frac{R_{d+1}^2(k) - R_d^2(k)}{R_d^2(k)}} = \frac{|s(k + dT) - s^{NN}(k + dT)|}{R_d(k)}. \quad (4.9)$$

Quando esta quantidade é maior que um limiar heurístico R_L , este ponto é marcado como tendo um falso vizinho [14]. O critério de que a dimensão de embedding é suficientemente alta, é que a fração de pontos para os quais a expressão (4.9) é maior que R_L é zero, ou pelo menos

suficientemente pequena. Vale notar que a determinação de quais são verdadeiros ou falsos vizinhos é insensível ao limiar utilizado, uma vez que o número de dados seja suficientemente grande para encher densamente o atrator [15]. O cálculo da informação mútua e a percentagem

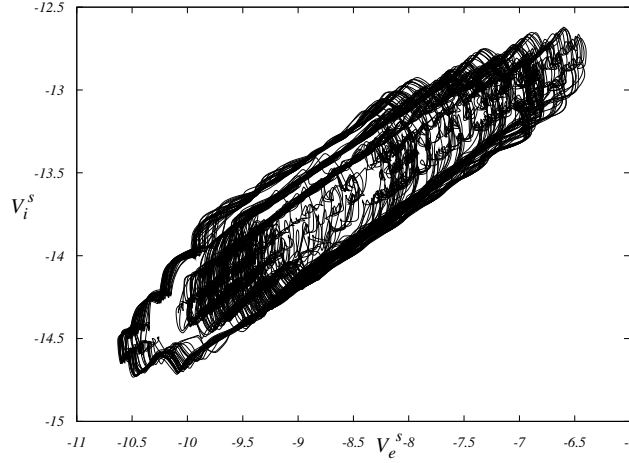


Figura 4.1 Projeção bidimensional do atrator utilizando o espaço de fase de Wilson-Cowan descrito por (V_e^s, V_i^s) . Parâmetros: $KEE = 300$, $KIE = 10$, $KEI = 100$ e $KII = 20$.

de falsos vizinhos é implementado no pacote TISEAN que é empregado na análise de séries temporais não lineares [14]. Particularmente, neste trabalho serão utilizadas as rotinas **false nearest** e **mutual** que empregam os formalismos mostrados acima para calcular a percentagem de falsos vizinhos mais próximos F e a informação mútua I .

Comparamos inicialmente o atrator reconstruído com as séries das populações excitatória e inibitória quando utilizamos $NE = 15$ e $NI = 5$ com os seguintes valores para as conectividades médias: $KEE = 300$, $KIE = 10$ e $KEI = 100$ que corresponde à situação mostrada na figura (3.12) com $KII = 20$. O espaço de fase (ver figura (4.1)) mostra claramente que a trajetória projetada em duas dimensões tem intersecções que sugerem uma maior dimensão para o atrator. As séries são analisadas depois de terminado o transiente ($t \geq 50000$) e o tempo de integração é $t = 150000$ ms.

Na figura 4.2 mostramos o cálculo da informação mútua I e a percentagem de falsos vizinhos F utilizados para reconstruir o atrator utilizando as séries temporais excitatória V_e^s e inibitória V_i^s (ver detalhe nas figuras (4.2a) e (4.2c).) Naturalmente, o resultado das figuras mostra que é indiferente empregar a série excitatória ou inibitória para o cálculo de I e de F .

Temos que o primeiro mínimo da função I sugere um atraso temporal $T = 187$ e $T = 141$ para as séries temporais excitatória e inibitória respectivamente. Utilizando esses valores do

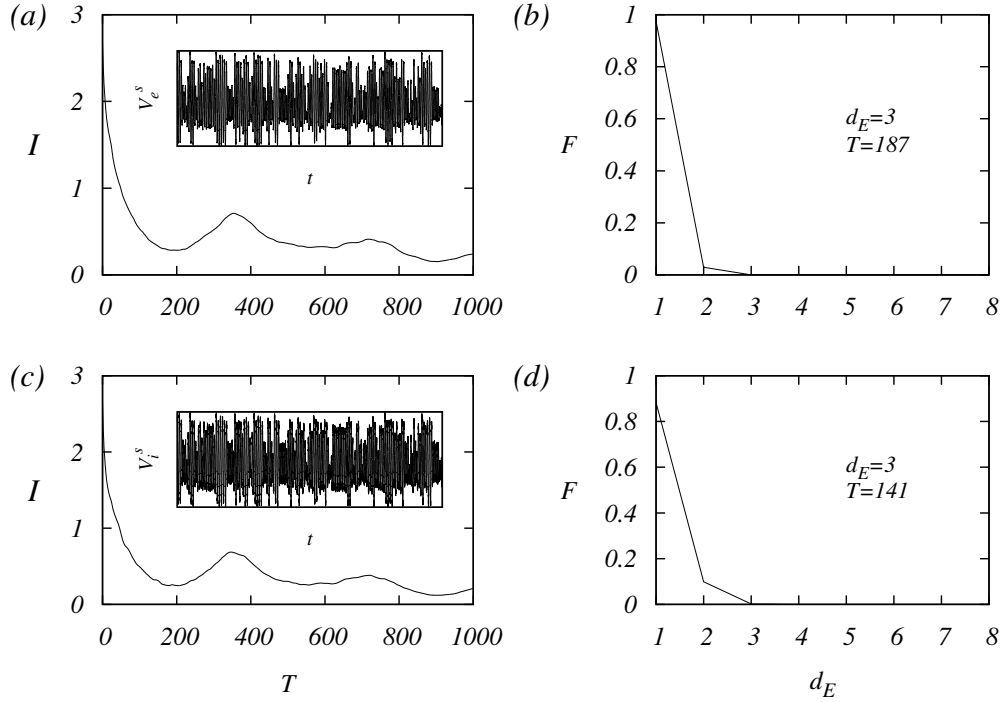


Figura 4.2 (a) e (c) Informação mútua das séries temporais excitatória e inibitória respectivamente (o detalhe mostra as séries temporais V_e^s e V_i^s .) (b) e (d) Percentagem dos falsos vizinhos mais próximos.

atraso temporal T para encontrar a percentagem de falsos vizinhos F (ver figuras 4.2b e 4.2d) se encontra que nos dois casos a dimensão de d_E , na que se consegue desdobrar o atrator corresponde a $d_E = 3$. O atrator reconstruído utilizando as séries V_e^s e V_i^s se mostra na figura (4.3).

Dentro da análise feita no espaço de fase com $KII = 10$ (ver figura 3.12), estudamos a situação em que se apresenta ciclo-limite para verificar a natureza bidimensional da trajetória. Na figura 4.4 se mostra o espaço de fase formado pela projeção das séries temporais excitatória e inibitória suavizadas, V_e^s e V_i^s respectivamente. Os parâmetros empregados neste caso foram $KEE = 300$, $KIE = 45$, $KEI = 100$ e $KII = 10$. Na figura (4.5a), vemos a série temporal excitatória a partir da qual se calcula a informação mútua I com seu primeiro mínimo em $T = 30$ e a percentagem de falsos vizinhos $F \simeq 0$ em $d_E = 2$ (ver figuras (4.5b) e (4.5c)). O atrator reconstruído corresponde ao mostrado na figura (4.5d), o que é uma trajetória aproximadamente bidimensional no espaço de fase. A dimensão de imersão $d_E = 2$ encontrada neste caso confirma a existência de ciclos limite numa rede de neurônios conectados por sinapses excitatórias e inibitórias, de acordo com os resultados do trabalho de Wilson-Cowan.

Por último reconstruiremos o atrator para o caso em que a resposta da rede apresenta coe-

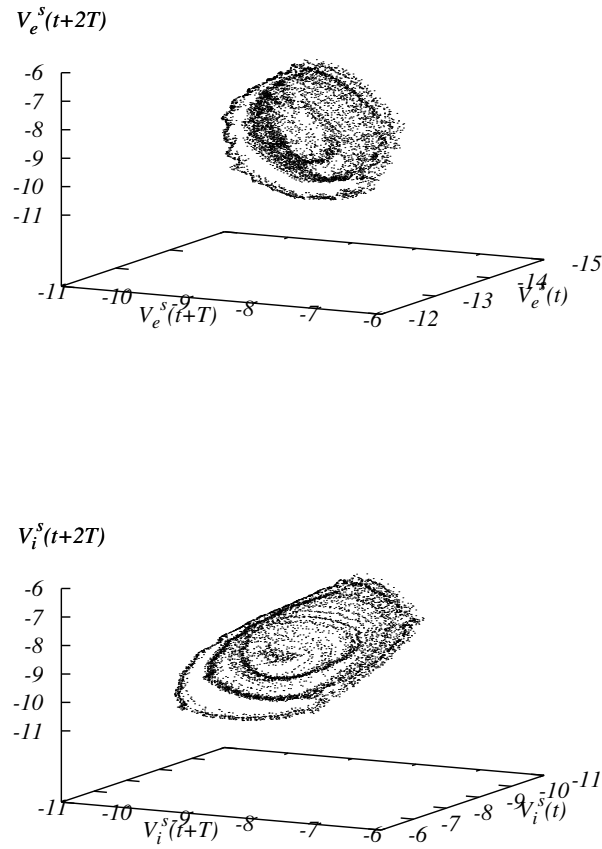


Figura 4.3 Atratores reconstruídos com as séries excitatória $V_e^s(t)$ e inibitória $V_i^s(t)$.

xistência de pontos fixos (ver figura 3.14). Nesse caso analisamos a série temporal excitatória (figura 4.6b) com o estímulo de corrente sustentado. O espaço de fase descrito pela suavização das médias (V_e^s, V_i^s) se mostra na figura 4.6a. O atraso temporal $T = 9$ corresponde ao primeiro mínimo da informação mútua que é mostrada na figura 4.6c. A proporção de falsos vizinhos mais próximos sugere uma dimensão de imersão $d_E = 3$ (figura 4.6d); o atrator reconstruído projetado em três dimensões é muito pequeno, como mostrado na figura 4.7. Vale notar que a atividade de ponto fixo corresponde realmente a um atrator com dimensão $d_E = 3$ como mostram os resultados.

A idéia básica do teorema de embedding é que tenhamos atingido um desdobramento acei-

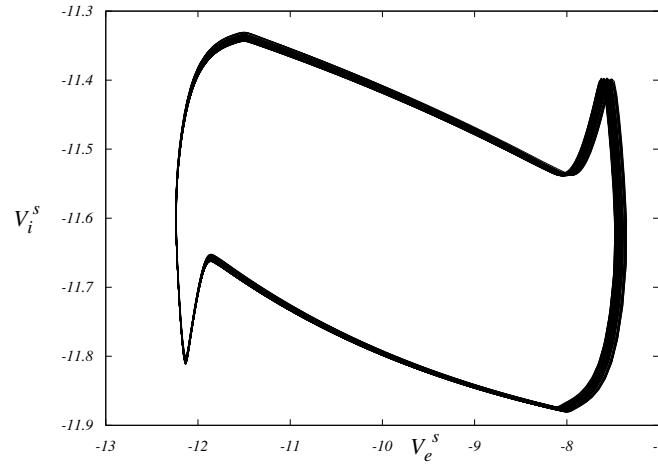


Figura 4.4 Projeção bidimensional do atrator utilizando o espaço de fase de Wilson-Cowan descrito por (V_e^s, V_i^s) . Parâmetros: $KEE = 300$, $KIE = 45$, $KEI = 100$ e $KII = 10$.

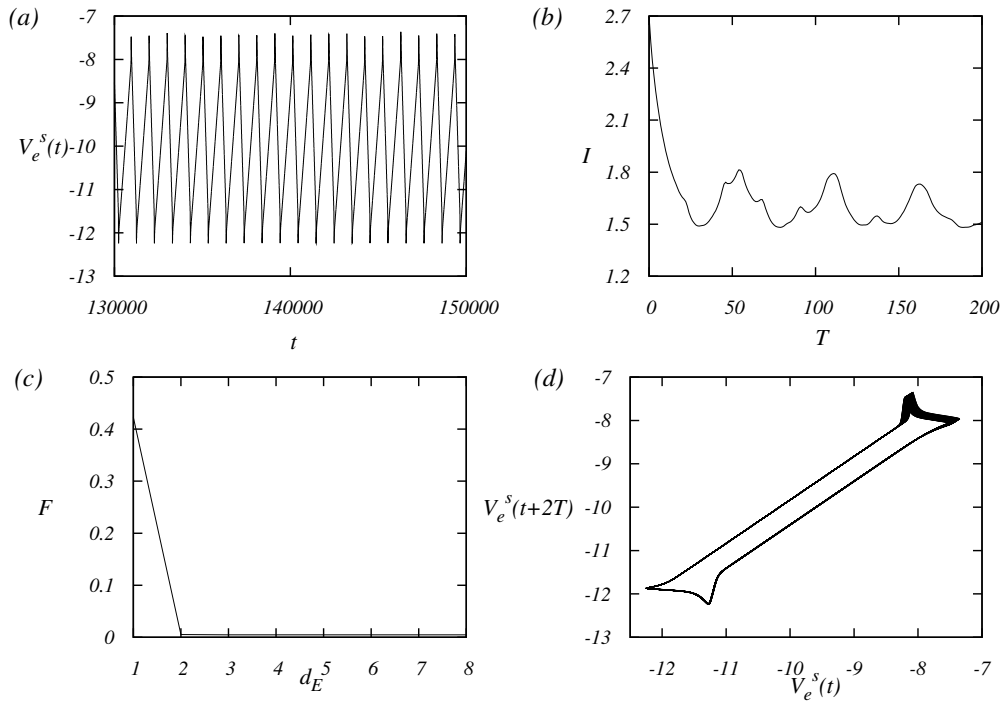


Figura 4.5 a) Série temporal excitatória, b) Informação mútua, c) Percentagem de falsos vizinhos mais próximos e d) Atrator projetado em duas dimensões. Parâmetros: $KEE = 300$, $KIE = 45$, $KEI = 100$ e $KII = 10$.

tável do atrator a partir dos dados registrados nas séries temporais, quando as trajetórias que

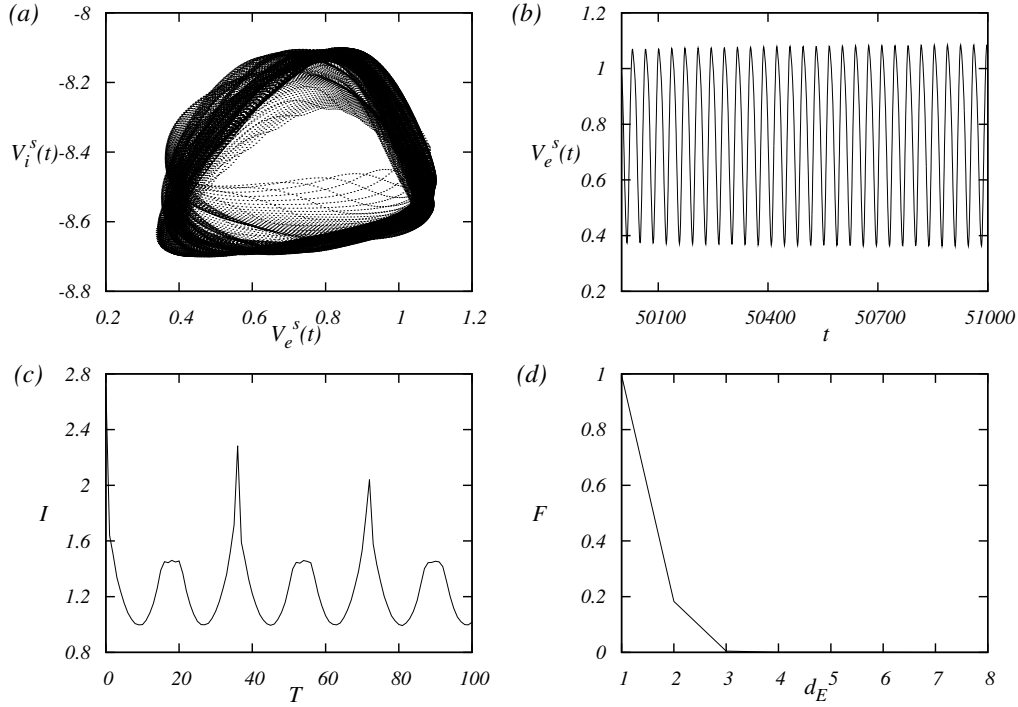


Figura 4.6 (a) Espaço de fase utilizando V_e^s e V_i^s , (b) Série temporal excitatória, (c) Informação mútua e (d) Percentagem de falsos vizinhos mais próximos. Parâmetros: $KEE = 200$, $KII = 1$ e $KIE = 1$ e $KEI = 100$.

formam o atrator projetadas no espaço de fase reconstruído não se cruzam. Um aspecto importante dos resultados para d_E que foram obtidos a partir das séries temporais excitatória V_e^s e inibitória V_i^s (ver figura 4.3), é que a dimensão global de “embedding” está ligada às coordenadas que escolhemos para reconstruir o espaço de fase [15]. Nos resultados mostrados para o atrator na figura 4.3, onde foram utilizadas as séries excitatória e inibitória, a dimensão de imersão é a mesma. Não necessariamente deveríamos encontrar a mesma dimensão d_E utilizando V_e^s ou V_i^s . Se não tivesse sido igual o valor de d_E determinado com a série excitatória ou inibitória, o mínimo valor de d_E corresponde ao sistema de coordenadas correto no que o sistema evolui [15]. Embora a dimensão do sistema ($d = 4(NE + NI)$) seja alta, a rede de neurônios de FitzHugh-Nagumo se comporta como um sistema de baixa dimensionalidade de acordo com os resultados da reconstrução do atrator. Neste trabalho vimos que o sistema pode ser descrito por duas variáveis como sugerido por Wilson-Cowan dependendo do valor escolhido para as conectividades médias. Também mostramos que há valores de conectividades que precisam de dimensão de imersão maior que à utilizada por Wilson-Cowan para desdobrar o atrator. O

(a)

$V_i^s(t)$

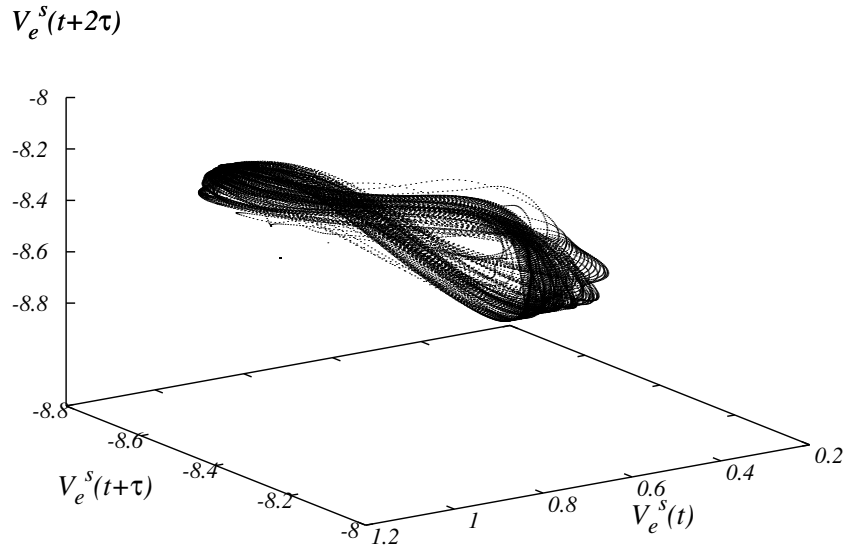


Figura 4.7 Atrator reconstruído utilizando V_e^s no caso em que a resposta da rede corresponde ao ponto fixo. Parâmetros: $KEE = 200$, $KII = 1$ e $KIE = 1$ e $KEI = 100$.

teorema de “embedding” diz que se a dimensão do atrator definida pelas órbitas é d_A , então o atrator será desdobrado certamente num espaço de dimensão inteira d_E quando $d_E > 2d_A$. Essa não é necessariamente a dimensão para desdobrar o atrator, mas é suficiente, e nos diz quando parar de adicionar componentes ao vetor construído a partir do atraso temporal sugerido pela informação mútua.

Conclusões, comentários e perspectivas

Nesta dissertação, foi estudada a dinâmica de uma rede de neurônios de FitzHugh-Nagumo com sinapses químicas que foram distribuídas aleatoriamente dentre os elementos da população. Foram encontrados ciclos-limite para conectividades específicas nas subpopulações, mas sempre dentro das condições propostas no trabalho de Wilson-Cowan. Isto é, uma maior conectividade entre os neurônios da subpopulação excitatória que entre os da inibitória.

É importante ver que uma condição para a presença de ciclos-limite é a sincronização da maior parte dos elementos da rede. Isso não foi mostrado pelo modelo de Wilson-Cowan, porque este modelo (que estuda as taxas de disparos das subpopulações) não dá uma descrição detalhada do comportamento dos elementos do agregado. Empregando análise não-linear das séries temporais para reconstruir o atrator por meio da informação mútua I e a percentagem de falsos vizinhos mais próximos F , verificamos que uma rede com alta dimensionalidade como a estudada por nós tem comportamento de baixa dimensionalidade, embora possa ser caótico.

As redes estudadas neste trabalho tiveram poucos neurônios, esse foi só um passo para compreender o comportamento deles individualmente para depois aumentar o tamanho das populações. Vale notar que simulações com redes de maior tamanho implicam maior esforço computacional (aproximadamente três dias para cada valor da conectividade com uma rede de 90 neurônios) pela quantidade de equações diferenciais a serem integradas.

Entre as perspectivas futuras temos: fazer um estudo da dependência que tem a frequência do ciclo limite com a intensidade do estímulo aplicado, ou com a intensidade das sinapses; empregar pulsos de corrente de diferentes durações pode ser útil para encontrar a dependência que tem o tempo de início das oscilações auto-sustentáveis na rede com o tempo de aplicação do estímulo; verificar a emergência de respostas sub-harmônicas estimulando os neurônios da subpopulação excitatória com pulsos de corrente periódicos; reconstruir o estímulo de entrada a partir da resposta dos neurônios com o propósito de compreender a forma em que a informação é codificada na rede.

Referências Bibliográficas

- [1] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, editors. *Essentials of Neural Science and Behavior*. Appleton & Lange, Norwalk, 1995.
- [2] C. Koch. *Biophysics of Computation*. Oxford University Press, New York, 1999.
- [3] W. Gerstner and W. Kistler. *Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity*. Cambridge University Press, 2002.
- [4] H. R. Wilson and J. D. Cowan. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophys. J.*, 12:1–23, 1972.
- [5] W. Rall. A statistical theory of monosynaptic input-output relations. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 46:3, 1955.
- [6] D. Fender and B. Julesz. Extension of panum's fusional area in binocularly stabilized vision. *J. Opt. Soc. Amec.*, 57:819, 1967.
- [7] T. J. Csermely B. Beek Hart, E. M. and R. D. Lindsay. Dynamics of neural structures. *J. Theor. Biol.*, 26:93, 1970.
- [8] E. M. Dewan. Nonlinear oscillations and electroencephalography. *J. Theor. Biol.*, 7:141, 1964.
- [9] C. Koch and I. Segev, editors. *Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks*. MIT Press, 2nd edition, 1998.
- [10] H. Hatt, Ch. Franke, and J. Dudel. Calcium dependent gating of the I_I -glutamate activated, excitatory synaptic channel on crayfish muscle. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 411(1):17–26, 1988.
- [11] S. Hestrin. Developmental regulation of NMDA receptor mediated synaptic currents at a central synapse. *Nature*, 357:686–689, 1992.

- [12] R. Albert and A.-L. Barabási. Statistical mechanics of complex networks. *Rev. Mod. Phys.*, 74:47–97, 2002.
- [13] H. R. Wilson. *Spikes, Decisions and Actions: Dynamical Foundations of Neuroscience*. Oxford University Press, 1999.
- [14] H. Kantz, R. Hegger and S. Thomas. Practical implementation of nonlinear time series methods: The TISEAN package. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 9:413–435, 1999.
- [15] H. D. I. Abarbanel. *Analysis of Observed Chaotic Data*. Springer, 1996.
- [16] N. H. Packard, J. P. Crutchfield, J. D. Farmer, and R. S. Shaw. Geometry from a time series. *Phys. Rev. Lett.*, 45:712, 1980.
- [17] A. M. Fraser and H. L. Swinney. Independent coordinates for strange attractors from mutual information. *Physical Review A*, 33:1134–1140, 1986.
- [18] J. C. Roux, R. H. Simoyi, and H. L. Swinney. Observation of a strange attractor. *Physica D*, 8:257, 1983.
- [19] M. B. Kennel, R. Brown, and H. D. I. Abarbanel. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Physical Review A*, 45(6):3403–3411, 1992.