



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Júlio Nunes Machado

Bi-estabilidade de fase em populações neuronais

Maceió - AL

2019

Júlio Nunes Machado

Bi-estabilidade de fase em populações neuronais

Dissertação apresentada ao Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Física.

Orientador: Fernanda Selingardi Matias

Maceió - AL
2019

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

M149b Machado, Júlio Nunes.
Bi-estabilidade de fase em populações neurais / Júlio Nunes Machado. – 2020.
64 f. : il. color.

Orientadora: Fernanda Selingardi Matias.
Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto
de Física. Maceió, 2019.

Bibliografia: f. 61-64.

1. Computadores neurais. 2. Bi-estabilidade. 3. Sistemas dinâmicos diferenciais.
I. Título.

CDU:004.032.26



Universidade Federal de Alagoas

Instituto de Física

Programa de Pós Graduação em Física

BR 104 km 14. Campus A.C. Simões
Cidade Universitária
Tabuleiro dos Martins
57072-970 Maceió - AL. Brasil
FONE : (82) 3214-1423/FAX 3214-1645

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

“Bi-estabilidade de fase em populações neuronais”

por

Júlio Nunes Machado

A Banca Examinadora composta pelas professoras Fernanda Selingardi Matias (orientadora e presidenta da banca), do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, Maria Socorro Seixas Pereira, do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, e Maria Elisa Calcagnotto, do Instituto de Ciências Básicas da Saúde, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, consideram o candidato aprovado com grau “**A**”.

Maceió, 28 de fevereiro de 2020

Fernanda Selingardi Matias

Profa. Dra. Fernanda Selingardi Matias

Maria Socorro Seixas Pereira

Profa. Dra. Maria Socorro Seixas Pereira

Maria Elisa Calcagnotto

Profa. Dra. Maria Elisa Calcagnotto

Para a minha mãe, Arminda Célia Ferreira Nunes .

Agradecimentos

Na vida eu tive muita sorte de encontrar pessoas incríveis que fizeram(fazem) toda uma jornada ter significado, onde apesar da dor enfrentada, sempre havia uma felicidade extraordinária atrás.

Agradeço a Fernanda Selingardi Matias, sem sua ajuda nada seria possível, queria poder demonstrar como sou grato, é a definição de orientadora.

Agradeço a todo o grupo que se formou de neurociência computacional, cada um de vocês tem se tornado um grande incentivo. Agradeço a Leandro(cabecinha), se tornou um dos meus melhores amigos, um cara hiper dedicado que levo como exemplo a ser seguido. Agradeço a Katiele, que me faz voltar ao foco, com sua maneira bruta, porém carinhosa, eu te admiro muito. Agradeço a Helana que apesar de me querer trocar por uma adegá é uma pessoa que sempre incentiva a todos a melhorarem, sou grato por tudo, agradeço a Laís Camila que apesar do seu jeito exaltado, tenta sempre manter todos do grupo bem, agradeço a André pelos momentos de descontração. E todos os outros, vocês são incríveis.

Agradeço aos membros da sala 7, muitos do grupo fazem parte dela, mas sempre tem o Rosenildo, Robson, David, vocês sempre me fizeram me sentir bem vindo aqui, sou muito grato pelo tratamento, amizade e incentivo.

Agradeço a muitas amizades que fiz por aqui, agradeço a Ícaro, meu grande amigo das lutas diárias, conviver com você tem sido um grande aprendizado, hoje eu me considero uma pessoa melhor que antes e você tem culpa nisso(queria poder demonstrar melhor como sou grato pela sua amizade). Agradeço a Everton, você é um grande amigo e parceiro, dos estudos e das jogatinas, e das conversas longas uma pessoa especial. Agradeço a Laís, por ser uma amizade incrível, menina bruta e carinhosa, sou muito grato de ter sua amizade. Agradeço a Ari, por todos os cuscuz que fui comer na tua casa, que são pequenas demonstrações da pessoa incrível que é. Agradeço a Fabiana, pelos filmes que ela nunca assiste, por todos os momentos de descontração e pelas dicas e incentivos. Agradeço a Pâmela, que nossa jornada se esbarra e sempre me inspiro na sua força de vontade, desejo que continue assim, sempre vendo a gente se tornar melhor a cada dia, sou muito grato a você. Agradeço a fernanda pelas aprendizagens. Agradeço a dupla raul e giglênio pelas descontrações no ernesto junto com o alisson marques e a maria pelas canções tocadas no violão para esquecer dos problemas.

Agradeço a todo o grupo Batutinhas (Cida, Iago, Ícaro, Lucas, Pam, Fabrício(ou robson), e Rodrigo, por nunca fazer a nossa amizade se afastar apesar da distância, vocês são amigos que levo por toda a vida, queria simplesmente demonstrar o quanto sou grato.

Agradeço a todos os professores, e pessoas que estiveram presentes na minha jornada acadêmica me incentivando e me torando melhor, obrigado a todos vocês.

Agradeço as amizades da escola que nunca se vão, apesar da distância, amizades que se criam com tanto companheirismo e sinceridade ficam para a vida inteira, muito obrigado Alexandre(chico pezão), Bruno(goiabinha), Jânio(galo cego).

Agradeço a grandes amigos como Letícia, é uma amiga que incomparável, me espelho na sua força de vontade e atitudes, é uma grande mulher, sou muito grato. Agradeço a Yure, um cara de um coração gigante que deixa todo mundo mais feliz, sou muito grato. Agradeço a Denisson, pelos rachs e risadas no ru. Agradeço a Claudia, é um exemplo de pessoa e sempre incentivadora, Agradeço a Andressa pelas risadas e momentos de descontração, agradeço ao Pedro(bigode) pelas palavras de incentivo, agradeço ao joãozinho pelas resenhas do ru, e tantos outros, vocês fazem meus dias melhores.

Agradeço a meu Pai, por ser meu exemplo, um homem que admiro pela sinceridade integridade e amor, agradeço também a meu irmão, apesar do seu jeito, sei que torce por mim.

Agradeço a minha namorada, Marcia, você é meu porto seguro, mesmo quando tudo parece difícil você faz parecer possível, todo seu carinho amor e companheirismo foram essenciais para mim, obrigado por tudo Marcinha.

E especialmente para a minha mãe, mesmo quando eu pensava que estava sozinho eu estava errado, ainda sinto você em mim, e essa força que me trazes e acompanham o meu caminho fazem que eu me sinta abençoado. E possa sentir o seu carinho, espero que possa ficar feliz por eu estar apresentando este trabalho.

Ainda agradeço a muitas mais pessoas que fazem parte da minha vida e foram essenciais, obrigado demais a todos! Agradeço.

Agradeço a Capes e Cnpq pelo apoio financeiro.

Tuas mãos fecharam com força e desde então ser forte é obrigação. Amor está em tornar a vida dos outros melhor, apesar da nossa dor.

Resumo

A sincronização de sistemas não lineares tem sido amplamente estudada em diversos sistemas, como por exemplo, físicos e biológicos. Em particular, um tipo não usual de sincronização, chamada sincronização antecipada (AS, do inglês *anticipated synchronization*), foi descoberta por Voss onde dois sistemas dinâmicos estavam acoplados unidirecionalmente. Este regime de AS pode ocorrer quando um sistema dinâmico “transmissor” descrito por um conjunto de equações diferenciais ordinárias está acoplado unidirecionalmente a um sistema “receptor” descrito pelas mesmas equações mas que está sujeito a uma retroalimentação atrasada e negativa. Nesses casos, AS é caracterizado por uma diferença de fase negativa entre o transmissor e o receptor. Recentemente foi reportado por Matias que a atividade elétrica de regiões corticais do cérebro de macacos pode exibir este tipo de sincronização durante a realização de tarefas cognitivas e motoras. Neste trabalho, estudamos um modelo de populações de neurônios de Izhikevich que podem apresentar tanto o regime de AS, como o regime usual de sincronização com atraso (DS, do inglês *delayed synchronization*), caracterizado por uma diferença de fase positiva. Neste modelo cada neurônio recebe um ruído externo, simulando sinapses excitatórias vindas de outras regiões cerebrais, que obedecem uma distribuição de Poisson. Mostramos que para um conjunto de parâmetros biologicamente plausíveis, este modelo apresenta um regime bi-estável entre DS e AS. Verificamos ainda que as propriedades desta bi-estabilidade dependem da relação entre as condutâncias sinápticas da população receptora, do acoplamento unidirecional, e do ruído. Além disso, sugerimos que essa população pode ser um modelo simples mas biologicamente plausível para regiões corticais durante a percepção de estímulos bi-estáveis.

Palavras-chaves: Neurociência computacional. Bi-estabilidade. Sistemas dinâmicos.

Abstract

Synchronization of non-linear systems has been extensively studied in several systems both in physics and biology. In particular, an unusual type of synchronization, called anticipated synchronization (AS), was discovered by Voss, when two dynamic systems were unidirectionally coupled. The AS regime can occur when a dynamic system ("sender") described by a set of ordinary differential equations is coupled unidirectionally to a "receiver" system described by the same equations but subjected to a negative delayed self-feedback. In such cases, AS is characterized by a negative phase difference between the transmitter and the receiver. Recently it was reported that the electrical activity of cortical regions of the monkey brain can display this type of synchronization during the performance of cognitive and motor tasks. In this work, we studied a model of neuron populations of Izhikevich that can display both the AS regime and the usual delayed synchronization regime (DS), characterized by a positive phase difference. In this model each neuron receives an external noise, simulating excitatory synapses coming from other brain regions, which obey a Poisson distribution. We show that for a set of biologically plausible parameters, this model presents a bistable regime between DS and AS. We also found that the properties of this bistability depend on the relationship between the synaptic conductances of the receiving population, the unidirectional coupling, and the external noise in each neuron. We suggest that this motif could represent a toy model for cortical regions during bistable perception.

Key-words: Computational neuroscience. Bistability. Dynamical systems.

Lista de ilustrações

- Figura 1 – Figura ilustrativa para representar os primeiros estudos de sincronização. (a) Dois relógios de pêndulo colocados em um suporte comum. (b) Esboço dos pêndulos usados na experiência de Huygens. (c) Desenho de como foi projetado o pêndulo. Todas as figuras foram desenhadas por Huygens(1). 24
- Figura 2 – No estudo feito por Buck (2) se observou que quando os vaga-lumes machos piscam de forma periódica para estabelecer um diálogo com as vaga-lumes fêmeas, elas são atraídas para a luz e acabam respondendo após um atraso fixo. 25
- Figura 3 – Figura adaptada da fonte (3), do autor Steven Strogatz, onde (a) $\mu = 0$, as trajetórias tendem a um ponto fixo estável $\phi' = 0$ assim temos um caso que $\Omega = \omega$, ou seja, neste caso o vaga-lume pisca em sua frequência natural e é simultâneo ao piscar da lâmpada do experimento, esse seria o caso de uma sincronização completa (b) Note que os pontos fixos estáveis e instáveis se aproximam, mas ainda todas as trajetórias se aproximam de um ponto fixo estável, desta forma a diferença de fase se aproxima de uma constante, onde o estímulo acontece primeiro e o vaga-lume pisca depois, assim temos um $\mu > 0$, note que esse é um caso de sincronização com atraso. (c) Têm-se aqui um $\mu > 1$, assim a diferença de fase aumenta indefinidamente, mas claro que quando a oscilação passa para 2π (note nos resultados a semelhança com a Fig. 21 (b)) os osciladores entram em fase e voltam novamente a crescer essa diferença, sendo assim eles ficam em uma tentativa de sincronizar, o que é a deriva de fase. 27
- Figura 4 – Sistema de dois osciladores quaisquer onde o X representa o transmissor e o Y o receptor, eles estão acoplados unidirecionalmente de X para Y, e Y esta sujeito a um tempo de atraso t_d . Henning Voss (4) mostrou que sistemas desse tipo podem apresentar sincronização antecipada. . . 27
- Figura 5 – Seguindo a ordem para circuitos de chua's acoplados sem atraso, em (a) ocorre a sincronização completa, onde o pico do transmissor está no mesmo local que o pico do receptor (b) Uma aproximação de sincronização antecipada, pico do receptor aparece antes do transmissor e (c) sincronização com atraso (o pico do transmissor aparece antes que o pico do receptor). Esta figura foi adaptada de (5) 28

Figura 6 – Passo a passo de pedestres em estruturas laterais oscilante em uma realidade virtual, as bolinhas fechadas representam passos sucessivos à direita e bolinhas abertas passos sucessivos à esquerda, unidos por linhas pretas mostrando um exemplo de deriva de fase onde é observado uma evolução de ritmo de forma constante (6).	30
Figura 7 – Exemplo de bi-estabilidade. A esquerda é possível observar um potencial com dois estados estáveis, o ruído é o responsável por induzir transições irregulares entre os dois estados, fazendo com que o potencial varie periodicamente. O potencial efetivo $V(q)$ é obtido a partir de experiências com laser mudando os modos de polarização. A direita é visto a série temporal da intensidade laser ao longo do tempo. Diminuindo o ruído, o tempo em que o sistema fica em cada estado aumenta. (7)	31
Figura 8 – O cubo de Necker(8), apesar da imagem não mudar ao observar o cubo com atenção se observa que a figura possui duas interpretações, uma onde a parede destacada em azul estivesse mais próxima e a outra como se a parte vermelha estivesse mais próxima.	31
Figura 9 – Rivalidade de estímulo. Dado um estímulo externo fixo, o cérebro é capaz de alternar entre dois estados distintos de percepção. Por exemplo, quando escutamos repetidas vezes a sequencia de sílabas concatenadas JA CA JA CA JA ... em algum momento escutamos a palavra jaca e em outros cajá.	32
Figura 10 – (A) É possível observar a correlação cruzada entre o envelope de onda durante o estímulo da fala e a atividade cerebral durante as sequências de repetições de "lamp" para dois pacientes(p04 e p05). A esquerda a correlação cruzada para cada percepção e a direita a diferença de fase entre os dois estados de percepção. (B) Correlação cruzada entre o estímulo sonoro externo e a atividade cerebral para as faixas de frequências em que a diferença era mais significativa. (C) Distribuições de fase, onde há uma diferença de fase entre as percepções, para frequências médias entre 100-115 Hz, os sinais estão para a palavra "plan" e para frequências de 135 Hz para a palavra "lampe".	33
Figura 11 – Esquema ilustrativo do neurônio.(9)	35
Figura 12 – Circuito elétrico representado o modelo de Hodgkin-Huxley para a membrana do axônio da lula gigante, onde temos a presença de íons de sódio, potássio e a corrente de vazamento, que foi considerada pela interferência do eletrodo posto na célula.(10)	37
Figura 13 – Diferentes modelos de neurônios e comparações com suas respectivas plausibilidades biológicas e eficiências computacionais (11).	39

Figura 14 –Esquema ilustrativo do modelo de neurônio de Izhikevich(12)	41
Figura 15 –Modelo de populações de neurônios representando duas regiões corticais acopladas em um sistema transmissor-receptor. Círculos roxos representam os neurônios excitatórios e os amarelos os neurônios inibitórios. O sinal é enviado unidirecionalmente do transmissor para o receptor através de sinapses excitatórias com condutância g_E . A inibição na população R é mediada por sinapses com condutância g_I	43
Figura 16 –Caracterização do tempo de atraso, associado a diferença de fase entre as populações. Neste exemplo de DS, observa-se o pico da atividade coletiva da população receptora t_i^R após o pico da transmissora t_i^S (indicados pelas linhas tracejadas vermelha e preta respectivamente).	45
Figura 17 –Comparação entre os resultados encontrados entre um regime DS (esquerda) e um AS (direita) para condutâncias excitatórias e inibitórias relativamente pequenas. Para os casos do regime de sincronização com atraso $g_I = 0.02$ nS e $g_E = 0.8$ nS , e para sincronização antecipada temos $g_I = 0.8$ nS e $g_E = 0.5$ nS, nos dois casos $g_P = 0.5$ nS. (a,b) Série temporal da atividade de cada população. (c,d) Comportamento do tempo de atraso em cada ciclo. (e,f) Distribuição de probabilidade encontrar um ciclo com um dado τ_i .	46
Figura 18 –Mapa de retorno para os casos de sincronização atrasada e antecipada respectivamente, note que na imagem acima, os pontos estão quase todos localizados no primeiro quadrante caracterizando um regime DS. Na imagem abaixo, a maior parte dos pontos estão localizados no terceiro quadrante caracterizando um regime AS, mesmo que neste caso ele ainda se espalhe por estas regiões podemos dizer que isto é desprezível.	47
Figura 19 –Representação do regime de bi-estabilidade para, $g_I = 0.4$ nS, $g_E = 0.6$ nS e o ruído de Poisson $g_P = 0.5$ nS. (a) Série temporal representando o potencial de membrana médio de cada população. (b) É observado um período longo de ciclos em um determinado regime e após a mudança para outro regime que também perdura e varia de forma cíclica. (c) A probabilidade de encontrar τ_i , note que forma uma bi-gaussiana com probabilidades quase iguais de ter períodos de AS e de DS.	50
Figura 20 –Mapa de retorno do regime de bi-estabilidade, com os parâmetros de condutância inibitória e excitatória $g_I = 0.4$ nS, $g_E = 0.6$ nS e o ruído de Poisson $g_P = 0.5$ nS. É possível observar a existência de dois pontos fixos que caracterizam os regimes, um no primeiro quadrante que caracteriza DS e um no terceiro quadrante de caracteriza AS.	51

- Figura 21 – Caso de deriva de fase, onde $g_I = 0.4$ nS e $g_E = 0.3$ nS, e ruído de Poisson $g_P = 0.5$ nS. Note que em (a) mostra o receptor se aproximando do transmissor, entrando em uma sincronização completa e após voltando a estar em AS e isso ocorre de maneira cíclica. (b) mostra como os ciclo que é o período entre dois picos do transmissor acontecem, é notável como a fase começa em AS, chega a um DS, e volta ao seu estado inicial, indo sucessivamente de um valor aproximado de $\tau = -50$ ms para um valor aproximado de $\tau = 4$ ms. (c) A probabilidade de ocorrência de τ_i percorre muitos valores com quase mesma probabilidade, o que fica evidente, já que ele é uma mudança suave na diferença de fase. . . . 52
- Figura 22 – Mapa de retorno de um caso de deriva de fase, note que os pontos estão dispostos por toda uma região, diferente da bi-estabilidade que possui pontos fixos de maior aglomeração, o que caracteriza bem um regime de deriva de fase. 53
- Figura 23 – Diagrama de fase baseado nos comportamento dinâmico de τ_i em função das condutâncias inibitórias e excitatórias (g_I, g_E) projetadas no mapa. Os seguintes regimes são observados: de DS (azul), AS (vermelho), PD (laranja) e biestável (verde). A transição de DS para AS ocorre via bi-estabilidade. 54
- Figura 24 – Mudança do comportamento do regime com a modificação do ruído de Poisson, tomando como referência $g_I = 0.4$ nS e $g_E = 0.6$ nS. Diminuindo o ruído $g_P = 0.490$ nS (b) o sistema melhora a bi-estabilidade, ficando apenas com dois pontos de estabilidade (um AS e outro DS) não há mais transições de um estado para outro, mas quando se diminui mais $g_P = 0.480$ nS (a) o regime passa a ser um DS. No sentido oposto aumentando a partir para $g_P = 0.510$ nS (d) o sistema continua em uma bi-estabilidade, aumentando a região em AS e as regiões que transitam, e em $g_P = 0.530$ nS (f) o sistema ganha a característica de um PD. 55
- Figura 25 – Mudança do comportamento dos regimes com a modificação do ruído de Poisson para $g_I = 0.02$ nS e $g_E = 0.8$ nS. Considerando como referência $g_P = 0.500$ nS temos um regime DS. Diminuindo o ruído em (b) e (a) com respectivamente $g_P = 0.490$ nS e $g_P = 0.480$ nS, quase não há mudanças e o regime permanece DS. No caminho oposto com um pouco de aumento (d) $g_P = 0.510$ nS há uma resistência e o sistema continua em DS. com um aumento maior $g_P = 0.520$ nS (e) existe um aumento na região AS, mas quando se aumenta ainda mais o ruído $g_P = 0.530$ nS (f) o sistema aumenta muito AS, mas fica com uma característica PD. 56

Figura 26 – Mudança do comportamento dos regimes com a modificação do ruído de Poisson g_P para $g_I = 0.8$ nS e $g_E = 0.5$ nS. Para $g_P = 0.500$ nS onde se tem um regime AS bem caracterizado. com pode-se diminuir um pouco o ruído $g_P = 0.490$ nS (b) o sistema fica mais AS, não há diferenças de fase positivas, mas se diminuir ainda mais o ruído $g_P = 0.480$ nS (a) o sistema passa a um sistema DS, com apenas mínimos pontos em $\tau < 0$, no sentido inverso, quando se aumenta um pouco o ruído $g_P = 0.510$ (d) há um aumento na região DS, mas este parece mais um regime PD que biestável, o que se confirma com o aumento de (e) e (f) com $g_P = 0.520$ nS e $g_P = 0.530$ nS respectivamente, o sistema fica cada vez mais PD. 57

Sumário

1	Introdução	23
1.1	Neurociência Computacional	23
1.2	Sincronização	24
1.2.1	Sincronização atrasada (DS)	26
1.2.2	Sincronização antecipada (AS)	27
1.2.3	Deriva de fase	29
1.2.4	Bi-estabilidade	30
2	Modelos neuronais biologicamente plausíveis	35
2.1	Neurônios	35
2.1.1	Modelo de Hodgkin-Huxley	36
2.1.2	Modelo de Izhikevich	38
2.2	Sinapses químicas	40
2.3	Modelo de populações corticais	42
3	Dinâmica de populações neuronais	45
3.1	Sincronização entre populações neuronais	46
3.1.1	Sincronização atrasada (DS)	46
3.1.2	Sincronização antecipada (AS)	48
3.2	Bi-estabilidade de fase	49
3.3	Deriva de fase	50
3.4	Efeitos da relação entre acoplamento sináptico e ruído	53
4	Conclusões e Perspectivas	59
	Referências	61

1 Introdução

1.1 Neurociência Computacional

O cérebro é possivelmente o órgão mais complexo do corpo humano, tanto em termos anatômicos quanto funcionais. Ele é responsável pela nossa respiração, sono, movimentos, e também pelos processos cognitivos mais sofisticados, como emoções, personalidade e consciência(13). De maneira geral, acredita-se que esse órgão é o que faz você ser você. E, portanto, é compreensível que o sistema nervoso desperte o interesse de tantas pesquisas científicas.

É interessante notar que desde a antiguidade já existiam estudos sobre o cérebro. No entanto, apenas no século XIX, com o avanço da tecnologia, observou-se um desenvolvimento maior dessa área especial da ciência, chamada neurociência (14, 13). Graças à descoberta do microscópio, por exemplo, foi possível observar pela primeira vez a estrutura do tecido nervoso e os neurônios. De fato, em 1906 Golgi e Ramón y Cajal receberam o prêmio Nobel de medicina pela descrição e caracterização das células neuronais em diversas regiões do encéfalo (15).

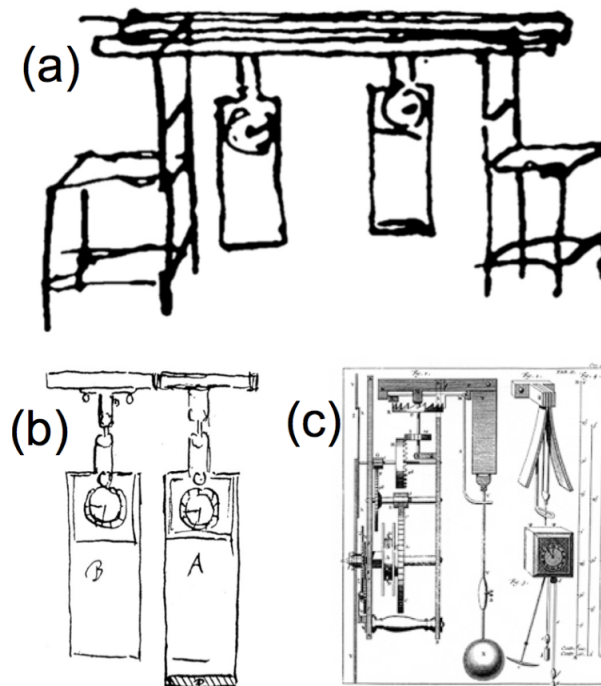
Em 1924 o neurologista alemão Hans Berger, que dedicou sua carreira de estudos sobre as atividades elétricas do encéfalo, descobriu as chamadas ondas cerebrais. Berger colocou eletrodos no couro cabeludo de pacientes e descobriu que a atividade eletrônica mais intensa era encontrada na região occipital(parte posterior inferior do crânio) (16). Após inúmeros experimentos ele desconsiderou a possibilidade de que as mudanças de voltagem medidas por seu galvanômetro de cordas, fossem uma consequência da pressão arterial. Depois de cinco anos de experimentos ele escreveu em um artigo inovador que o eletroencefalograma representa uma curva contínua de oscilações, onde é possível distinguir as ondas pela sua duração e realizou o primeiro estudo sobre as frequências e os ritmos da atividade cerebral (17). Em 1963, Alan Hodgkin, Andrew Huxley e Jonh Eccles receberam o prêmio Nobel de medicina pela descrição matemática da atividade elétrica de certos tipos de neurônios. Hoje, sabemos que as atividades sincronizadas de grupos de neurônios, podem dar origem as ondas cerebrais (18). Além disso, estas ondas vêm sendo relacionadas a diversos processos cognitivos como atenção, memória e aprendizado (19, 20, 21)

Esses trabalhos consolidaram o carácter interdisciplinar da neurociência. Atualmente essa área de pesquisa que se subdivide em várias, e trabalha em conjunto com diversas disciplinas como por exemplo biologia, química, medicina, matemática, ciências da computação, linguística, engenharia e física. Nesta dissertação utilizamos conceitos

bem estabelecidos da física para estudar a atividade elétrica de populações de neurônios conectados entre si. Utilizamos modelos matemáticos baseados em equações diferenciais que descrevem a atividade elétrica dos neurônios e das sinapses, bem como, analisamos as séries temporais da atividade coletiva das populações para caracterizar os regimes de sincronização, deriva de fase e biestabilidade de fase. Nosso modelo biologicamente plausível de populações neuronais consegue reproduzir fenômenos de sincronização observados em diferentes regiões corticais (18).

1.2 Sincronização

Figura 1: Figura ilustrativa para representar os primeiros estudos de sincronização. (a) Dois relógios de pêndulo colocados em um suporte comum. (b) Esboço dos pêndulos usados na experiência de Huygens. (c) Desenho de como foi projetado o pêndulo. Todas as figuras foram desenhadas por Huygens(1).



Uma das primeiras pessoas a estudar o fenômeno da sincronização foi o físico holandês Christiaan Huygens no século XVII. Ele descobriu que relógios de pêndulo, quando pendurados em um mesmo suporte, tendem a sincronizar seus movimentos (22). Ou seja, os pêndulos passam a se mover juntos e tendem a oscilar na mesma frequência. Desde então o estudo da sincronização se espalhou por diversas áreas da ciência como matemática e biologia. A sincronização está diretamente ligada ao ajuste dos ritmos de osciladores devido à sua interação. Desta forma, a ideia de algo síncrono é uma tentativa de sintetizar um vasto campo do conhecimento, criado por cientistas de diversas áreas. No que diz respeito a este trabalho, sabe-se que neurônios disparam em uma maneira a entrar em ritmo e que regiões cerebrais distantes podem sincronizar suas atividades durante certas tarefas cognitivas(16). Além disso, podemos citar como outro exemplo os

lasers, que são o resultado da coerência de feixes de trilhões de átomos pulsando em um sincronismo bem estabelecido. Esses exemplos mostram que, mesmo sendo áreas tão distintas e aparentemente sem nenhuma correlação, a física dos lasers e do encéfalo podem ser estudadas utilizando as mesmas ferramentas matemáticas (3).

A sincronização pode ser estudada dentro do contexto de sistemas dinâmicos e redes complexas. Os sistemas dinâmicos são caracterizados por grandezas que variam no tempo, de modo que essas variações podem ser descritas matematicamente por um conjunto de equações diferenciais(23). Normalmente se identifica a unidade básica constituinte do sistema e modela-se o comportamento dinâmico dessa unidade isolada. No nosso caso, cada unidade representa a atividade elétrica de um neurônio (veja mais detalhes no capítulo 2). A maneira como cada unidade interage com as demais é determinada pela topologia da rede complexa e pelo tipo de conexão entre os neurônios (23).

É possível caracterizar os diferentes tipos de sincronização dependendo da diferença de fase entre os osciladores acoplados (24). Considere o exemplo mais simples, sendo de duas unidades conectadas, suponha que a primeira unidade possa ser descrita pela variável $x(t)$ e a segunda pela variável $y(t)$. Se diz que esse sistema de duas unidades está sincronizado perfeitamente, ou em sincronismo completo se $x(t)=y(t)$ para qualquer tempo t , com a condição $t > t_0$, onde t_0 é um tempo qualquer(3). Neste caso a diferença de fase entre os osciladores é nula. Tipicamente, esta sincronização a tempo zero ocorre quando os osciladores estão acoplados bidirecionalmente, ou seja, existe uma influência de x para y , bem como de y para x .

Figura 2: No estudo feito por Buck (2) se observou que quando os vaga-lumes machos piscam de forma periódica para estabelecer um diálogo com as vaga-lumes fêmeas, elas são atraídas para a luz e acabam respondendo após um atraso fixo.



Para entender melhor esse processo, consideremos o trabalho de Mirollo e Strogatz (25), sobre modelos de sincronização de osciladores biológicos acoplados por impulso, que ocorrem na copulação dos vaga-lumes (ver Fig. 2). Quando o vaga-lume macho pisca sucessivamente para atrair a vaga-lume fêmea, esta pisca de volta de maneira que entram

em fase. Um fenômeno estonteantemente belo, que é conhecido e admirado, por pessoas que apreciam a natureza, inclusive por diversos cientistas, que buscam compreender como este processo ocorre. Com esse objetivo, Buck (19) sugeriu um modelo para definir o que ocorre com a diferença de fase entre o piscar de um vaga-lume e de um forçamento externo como uma lanterna, por exemplo. Assim supos que $\theta(t)$ descreve a fase do vaga-lume cuja frequência natural pode ser dada por ω . Desta forma, na ausência de estímulo externo $\dot{\theta} = \omega$. Descrevendo a atividade da lanterna por Θ , quando esta pisca regularmente com frequência Ω temos $\dot{\Theta} = \Omega$. Da mesma maneira que ocorre na copulação da especie, os vaga-lumes tentam acompanhar o ritmo do piscar da lanterna, como se estivessem tentando entrar em sintonia. Assim uma maneira de representar esse fenômeno é pela equação abaixo:

$$\dot{\theta} = \omega + A \sin(\Theta - \theta), \quad (1.1)$$

onde A é uma contante de acoplamento entre o vaga-lume e a lanterna. É possível ainda definir a diferença de fase entre a lanterna e o vaga-lume como $\phi = \Theta - \theta$. Temos portanto que a diferença de fase varia no tempo da seguinte maneira:

$$\dot{\phi} = \dot{\Theta} - \dot{\theta} = \Omega + A\omega \sin(\phi). \quad (1.2)$$

Assim é possível determinar para que valores de acoplamento e frequências ocorre a sincronização.

Podemos simplificar ainda mais esta análise fazendo uma adimensionalização do modelo. Usando $\tau = At$ e $\mu = (\Omega - \omega)/A$, obtemos:

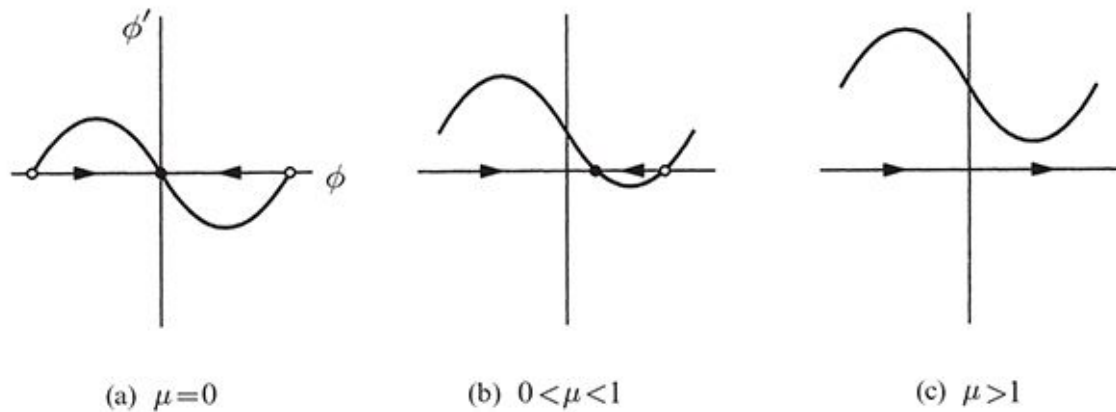
$$\frac{d\phi}{d\tau} = \mu - \sin \phi. \quad (1.3)$$

No caso particular de $\mu = 0$, quando o vaga-lume e a lanterna tem a mesma frequência natural, a solução estável ocorre para diferença de fase nula entre eles (ver ponto fixo estável na Fig. 3(a)). Neste modelo bastante simples para sincronização, dependendo do valor de μ podemos ter regimes de sincronização com diferença de fase (Fig. 3(b), caso $0 < \mu < 1$) ou mesmo um regime de deriva de fase (Fig. 3(c), caso $\mu > 1$).

1.2.1 Sincronização atrasada (DS)

O estudo da sincronização com atraso é relativamente recente, a comunidade científica começou a se interessar por ela a partir de 1996(24). Este tipo de sincronização pode acontecer entre osciladores unidirecionalmente acoplados como transmissor-receptor e foi verificada a existência desse fenômeno em sistemas caóticos não idênticos (24). A sincronização atrasada (do inglês *delayed synchronization*, DS) ocorre quando a atividade

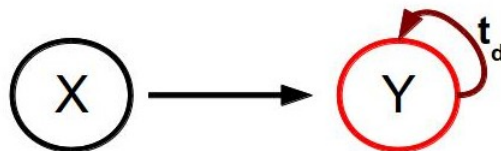
Figura 3: Figura adaptada da fonte (3), do autor Steven Strogatz, onde (a) $\mu = 0$, as trajetórias tendem a um ponto fixo estável $\phi' = 0$ assim temos um caso que $\Omega = \omega$, ou seja, neste caso o vaga-lume pisca em sua frequência natural e é simultâneo ao piscar da lâmpada do experimento, esse seria o caso de uma sincronização completa (b) Note que os pontos fixos estáveis e instáveis se aproximam, mas ainda todas as trajetórias se aproximam de um ponto fixo estável, desta forma a diferença de fase se aproxima de uma constante, onde o estímulo acontece primeiro e o vaga-lume pisca depois, assim temos um $\mu > 0$, note que esse é um caso de sincronização com atraso. (c) Têm-se aqui um $\mu > 1$, assim a diferença de fase aumenta indefinidamente, mas claro que quando a oscilação passa para 2π (note nos resultados a semelhança com a Fig. 21 (b)) os osciladores entram em fase e voltam novamente a crescer essa diferença, sendo assim eles ficam em uma tentativa de sincronizar, o que é a deriva de fase.



do sistema receptor $y(t)$ é idêntica ao do transmissor $x(t)$ mas atrasada, por um valor constante e positivo. Isto é, para um tempo $t \geq t_0$ tem-se uma solução do tipo $x(t) = y(t - \tau)$ (com $\tau > 0$) (24). Esse fenômeno foi verificado em sistemas como circuitos eletrônicos, lasers e modelos neuronais (26).

1.2.2 Sincronização antecipada (AS)

Figura 4: Sistema de dois osciladores quaisquer onde o X representa o transmissor e o Y o receptor, eles estão acoplados unidirecionalmente de X para Y, e Y está sujeito a um tempo de atraso t_d . Henning Voss (4) mostrou que sistemas desse tipo podem apresentar sincronização antecipada.



Em 2000, Henning Voss (27), mostrou que um sistema de dois osciladores acoplados unidirecionalmente em um esquema "transmissor-receptor", onde o sistema dinâmico "receptor" está sujeito a uma retroalimentação atrasada e negativa t_d , pode sincronizar em um estado chamado sincronização antecipada (do inglês *anticipated synchronization*, AS). Neste tipo de sincronização contraintuitiva o sistema "receptor" ($y(t)$) antecipa o "transmissor" ($x(t)$). Nesse mesmo artigo (27), Voss especulou sobre a existência de AS em sistemas neuronais, mas as primeiras evidências experimentais de AS em circuitos neuronais só foram verificadas em 2014 (18).

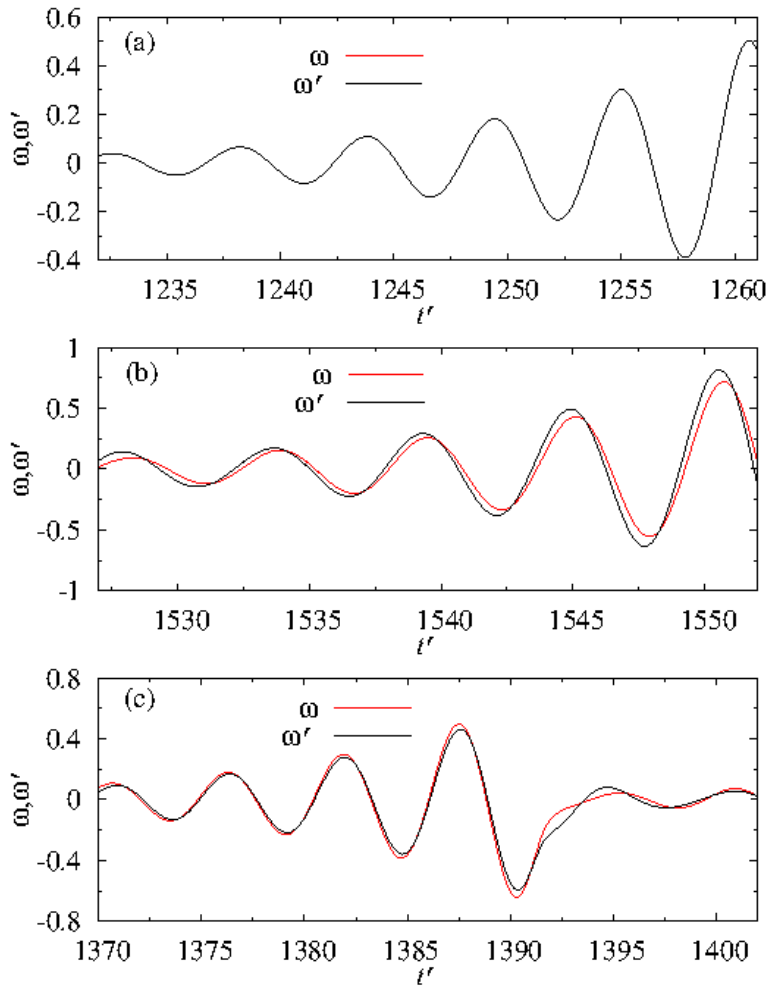


Figura 5: Seguindo a ordem para circuitos de chua's acoplados sem atraso, em (a) ocorre a sincronização completa, onde o pico do transmissor está no mesmo local que o pico do receptor (b) Uma aproximação de sincronização antecipada, pico do receptor aparece antes do transmissor e (c) sincronização com atraso (o pico do transmissor aparece antes que o pico do receptor). Esta figura foi adaptada de (5)

Uma maneira de descrever matematicamente esse sistema está mostrado nas equações:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x(t)) \\ \dot{y} &= f(y(t)) - K[x(t) - y(t - t_d)]\end{aligned}\tag{1.4}$$

onde o sistema receptor está sujeito a uma retroalimentação retardada e negativa, $f(x)$ é a função que descreve os sistemas individualmente, K é uma matriz que representa um parâmetro de acoplamento e t_d é um tempo de atraso constante positivo.

Devido ao "termo de memória" do sistema, temos uma solução trivial do tipo $y(t) =$

$x(t + t_d)$, que pode ser verificada por substituição direta na Eq.1.4. E isso é um aspecto muito significativo, pois ela é não-intuitiva quando comparada a solução de sincronização atrasada.

Além disso, Voss mostrou que um outro tipo de sistema em que $y(t)$ recebe uma influência unidirecional de $x(t)$ também pode exibir AS(4):

$$\begin{aligned}\dot{x} &= -\alpha x(t) + f(x(t - t_d)), \\ \dot{y} &= -\alpha y(t) + f(x(t)).\end{aligned}\tag{1.5}$$

Para esse conjunto de equações têm-se também uma solução do tipo $y(t) = x(t + t_d)$, cujo tempo de antecipação pode ser arbitrariamente grande. Por outro lado, a estabilidade do AS na Eq.1.5 requer algumas restrições sobre o tempo de atraso t_d e acoplamento K (18).

Com o interesse de responder a especulação feita por Voss sobre AS em circuitos neuronais, Cizak e colaboradores (28) mostraram em 2003 que dois modelos de neurônios de FitzHugh-Nagumo acoplados unidirecionalmente com com uma retroalimentação atrasada e negativa no sistema receptor podem exibir AS. Em particular eles verificaram que os disparos do neurônio receptor podem antecipar os do neurônio transmissor mesmo na presença de um ruído branco. No entanto, o acoplamento entre os neurônios nesse caso não representava um mecanismo fisiológico. Em 2011, Matias e colaboradores (29) propuseram um modelo biologicamente plausível de neurônios do tipo Hodgkin-Huxley, onde foi encontrado antecipação. Além disso, o mesmo grupo mostrou em 2014 (18) que um modelo teórico de populações neuronais de Izhikevich acopladas como transmissor-receptor podem apresentar antecipação. Os resultados do modelos também foram comparados com dados experimentais de um trabalho realizado com macacos realizando tarefas cognitivas. O grupo utilizou uma análise de coerência e casualidade de Granger para a série temporal gerada pelo modelo e pelos experimentos verificando que regiões corticais do cérebro de primatas também poderiam apresentar sincronização antecipada.

1.2.3 Deriva de fase

Quando dois osciladores desacoplados possuem frequências distintas a diferença de fase entre eles nunca atinge um valor fixo. Este regime é, portanto, chamado, de deriva de fase ou PD (do inglês phase-drift). Nesta seção descrevemos dois casos da literatura para ilustrar o PD quando os osciladores estão fracamente acoplados. No exemplo já citado do vaga-lume, quando $\mu > 1$ na Eq.1.3 temos que a frequência da lanterna é muito maior que a frequência natural do vaga-lume. Nesse caso, o espaço de fase do sistema não possui pontos fixos (como mostrado na Fig.3). Isto significa que a diferença de fase entre o vaga-lume e a lanterna varia de maneira não uniforme entre de 0 a 2π (30).

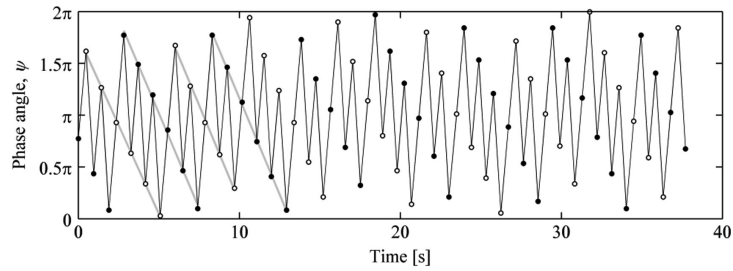


Figura 6: Passo a passo de pedestres em estruturas laterais oscilante em uma realidade virtual, as bolinhas fechadas representam passos sucessivos à direita e bolinhas abertas passos sucessivos à esquerda, unidos por linhas pretas mostrando um exemplo de deriva de fase onde é observado uma evolução de ritmo de forma constante (6).

O segundo exemplo está relacionado a pontes que podem começar a oscilar devido a presença de caminhantes sincronizados. Existem diversos estudos sobre este tema (31, 32, 33). Na Fig. 6 temos o exemplo de um regime de PD em um experimento com realidade virtual em que os pedestres caminham em uma plataforma oscilante. O regime é caracterizado por uma distribuição próxima à uniformidade dos ângulos de fase, onde o ângulo de fase evolui a um ritmo quase constante, em que as bolinhas fechadas representam os passos sucessivos a direita e a bolinhas abertas os passos sucessivos a esquerda (6).

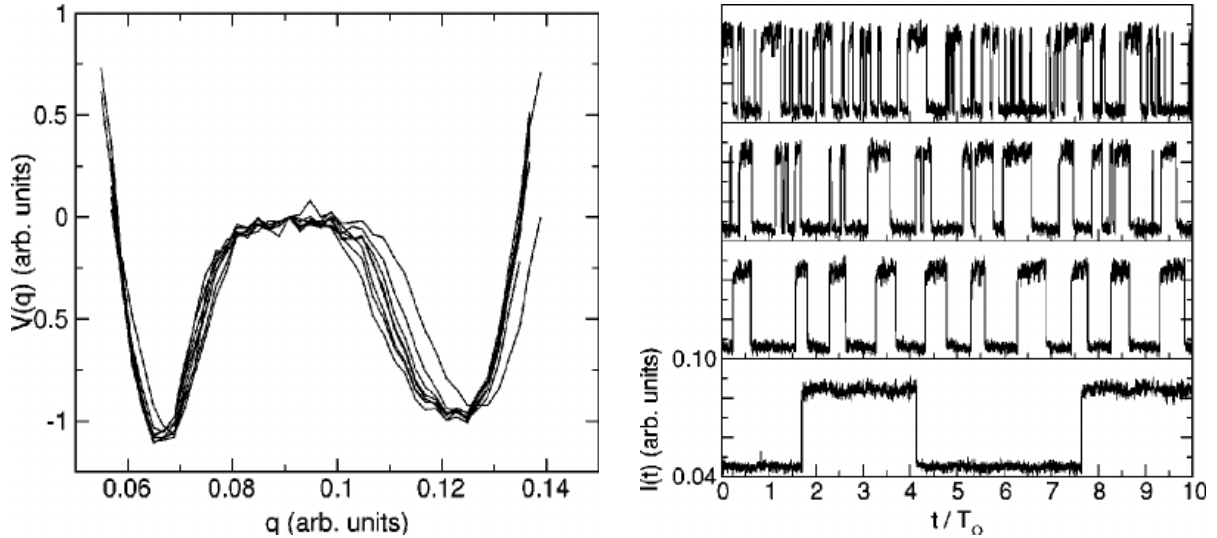
1.2.4 Bi-estabilidade

Nesse tipo de regime existem dois pontos fixos estáveis onde o sistema pode estar em equilíbrio. É necessária, por exemplo, a adição de um ruído externo para que haja transições de um ponto fixo para o outro. Como já foi dito, tais regimes são exemplos de sistemas dinâmicos e como é esperado tem diversas aplicações. Para ilustrar o fenômeno, consideremos o exemplo com lasers utilizado por Barbay e colaboradores (7) representado na Fig.7.

No modelo, um laser pode emitir com dois modos de polarização diferentes, podendo ser caracterizados como dois estados estáveis (ver Fig. 7), na presença de um ruído adicionado intencionalmente para causar uma mudança de um estado para outro. No trabalho foi observado saltos frequentes entre os dois níveis, correspondendo a diferentes configurações da emissão de laser(7) . De um modo simplificado pode-se considerar o modelo como uma partícula num potencial bi-estável. Pode-se pensar portanto que um ruído de baixa intensidade dificilmente altera o estado da partícula, enquanto que com um ruído maior há mais transições entre o poço da esquerda e o da direita.

O aumento do ruído faz com que os estados do sistema tendam a sincronização, mas ao aumentar o ruído a sincronização é perdida devido aos saltos ficarem muito frequentes, havendo então saltos estocásticos entre um nível e outro, esse exemplo pode ser visto na Fig. 7 a direita, e a forma que essa mudança de ruído ocorre tornando o sistema

Figura 7: Exemplo de bi-estabilidade. A esquerda é possível observar um potencial com dois estados estáveis, o ruído é o responsável por induzir transições irregulares entre os dois estados, fazendo com que o potencial varie periodicamente. O potencial efetivo $V(q)$ é obtido a partir de experiências com laser mudando os modos de polarização. A direita é visto a série temporal da intensidade laser ao longo do tempo. Diminuindo o ruído, o tempo em que o sistema fica em cada estado aumenta. (7)



sincronizado e após o aumento dessincronizando é chamado de ressonância estocástica ou ainda coerência estocástica (34, 35).

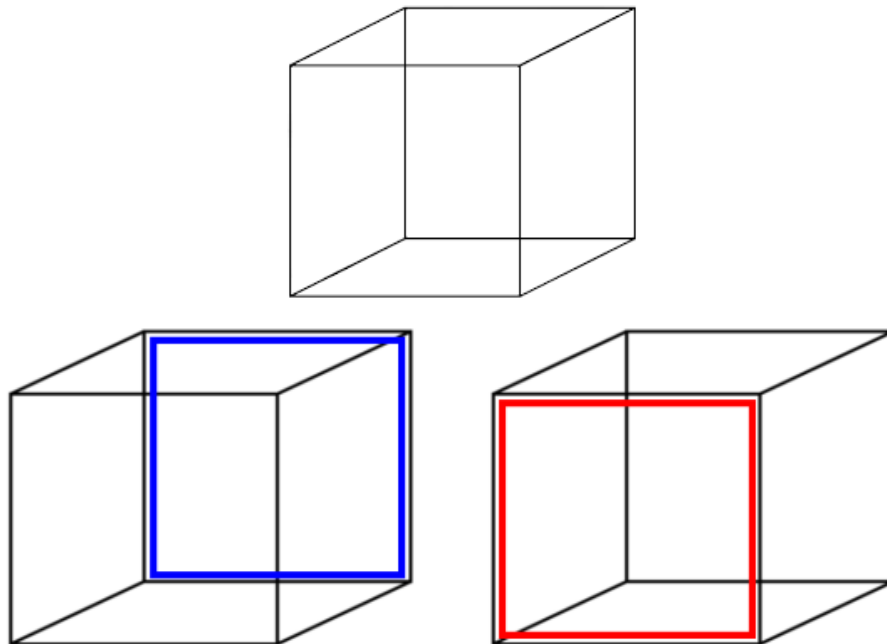


Figura 8: O cubo de Necker(8), apesar da imagem não mudar ao observar o cubo com atenção se observa que a figura possui duas interpretações, uma onde a parede destacada em azul estivesse mais próxima e a outra como se a parte vermelha estivesse mais próxima.

Exemplos de biestabilidade também ocorrem na neurociência cognitiva, por exemplo, no estudo da bi-estabilidade perceptiva, que em muitos casos esta ligada à percepção

visual. Normalmente são as figuras popularmente conhecidas como ilusões de ótica, onde os padrões visuais são fixos, mas nosso cérebro codifica padrões ambíguos, com uma alternância entre dois ou mais padrões. Um dos exemplos que representam esses fenômenos é cubo de Necker (8) (ver Fig.8).



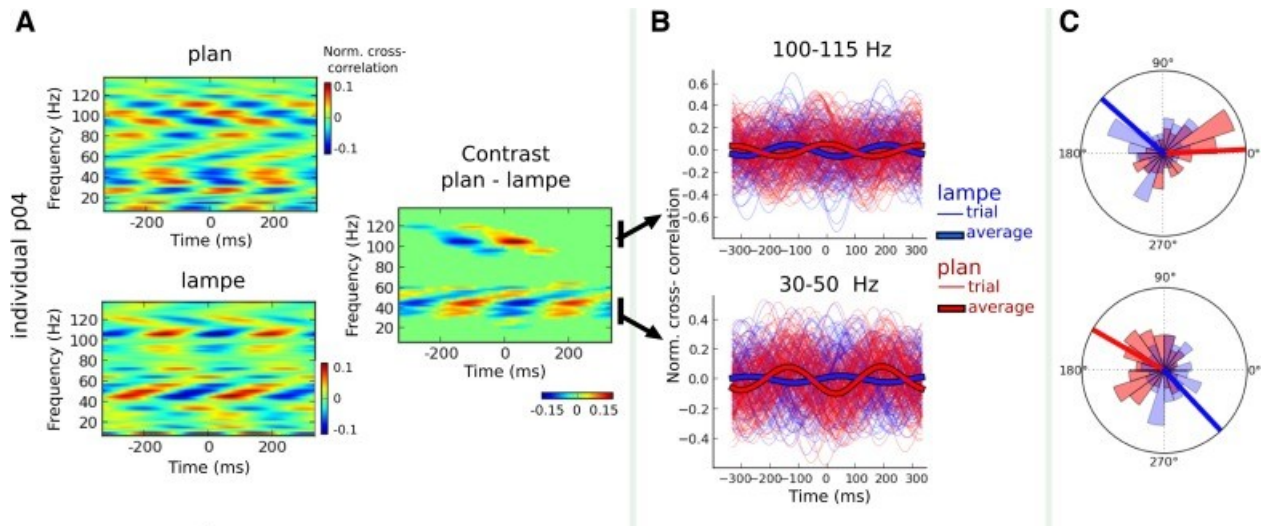
Figura 9: Rivalidade de estímulo. Dado um estímulo externo fixo, o cérebro é capaz de alternar entre dois estados distintos de percepção. Por exemplo, quando escutamos repetidas vezes a sequencia de sílabas concatenadas JA CA JA CA JA ... em algum momento escutamos a palavra jaca e em outros cajá.

Esse tipo de ambiguidade também pode ocorrer com estímulos sonoros(36, 37). Já haviam estudos sobre a ambiguidade quando se repetia uma palavra diversas vezes, de uma maneira que os fonemas que são ditos tem uma percepção diferente com o tempo. Um exemplo em inglês é repetir a palavra "life"seguidamente e em algum momento escutar "fly"(38). Um estudo francês (39), feito por quatro mulheres foi além, elas fizeram um estudo medindo a atividade eletromagnética do cérebro dos voluntários utilizando um magnetoencefalograma (MEG), enquanto ouviam repetidamente a palavra "plan"e em algum momento ouviam a palavra "lampe". As autoras mostraram que durante o entendimento da palavra "plan"as oscilações corticais apresentam uma diferença de fase em relação a atividade cortical durante o entendimento da palavra "lampe"como é visto em Fig. 10

Uma maneira para se entender melhor esse fenômeno é usando o nosso idioma, pode-se fazer uma brincadeira de repetir diversas vezes a palavra jaca, em algum momento se ouve a palavra cajá (ver Fig. 9). Ou seja, a partir de um mesmo estímulo externo somos capazes de ter interpretações distintas. Uma possível forma de ler a nossa mente seria observar a atividade eletromagnética do nosso cérebro e notar que quando há uma mudança de fase das oscilações do cérebro é quando ocorre uma mudança no entendimento de uma palavra para a outra (40, 41).

Assim, através desse estudo é possível permitir "ler a mente"e dizer quando a pessoa está percebendo as palavras "caja"e quando está percebendo "jaca". A partir dessa biestabilidade de percepção, é feita a sugestão que esta diferença de fase está ligada com

Figura 10: (A) É possível observar a correlação cruzada entre o envelope de onda durante o estímulo da fala e a atividade cerebral durante as sequências de repetições de "lampe" para dois pacientes (p04 e p05). A esquerda a correlação cruzada para cada percepção e a direita a diferença de fase entre os dois estados de percepção. (B) Correlação cruzada entre o estímulo sonoro externo e a atividade cerebral para as faixas de frequências em que a diferença era mais significativa. (C) Distribuições de fase, onde há uma diferença de fase entre as percepções, para frequências médias entre 100-115 Hz, os sinais estão para a palavra "plan" e para frequências de 135 Hz para a palavra "lampe".



o mecanismo biológico das correntes sinápticas do cérebro e suas respectivas condutâncias excitatórias e inibitórias bem como o ruído que seria responsável pela transição de um estado de sincronização atrasada para uma sincronização antecipada via uma biestabilidade.

2 Modelos neuronais biologicamente plausíveis

2.1 Neurônios

Pode-se considerar que as unidades básicas que formam cada órgão são as células. No caso particular do encéfalo, existe um tipo diferente de célula, chamada de neurônio. O encéfalo humano possui cerca de 86 bilhões de neurônios (42). A principal função do neurônio é processar a informação que está a nossa volta, e a forma como esses neurônios se comunicam está relacionada com o que pensamos ou fazemos.

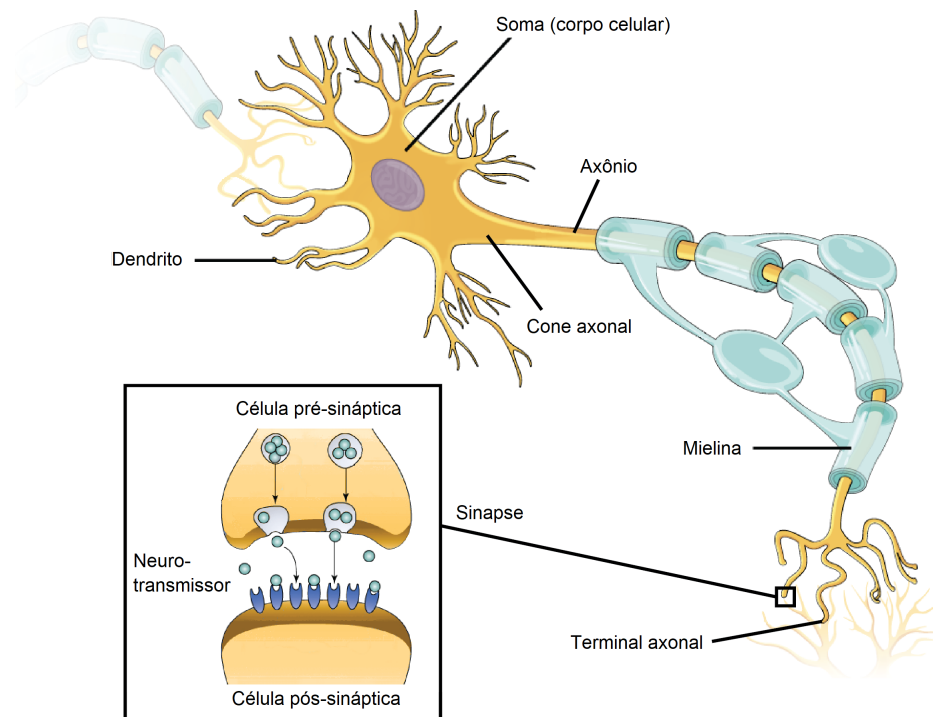


Figura 11: Esquema ilustrativo do neurônio.(9)

Sendo assim a principal característica do neurônio é a transmissão sináptica, ou seja, a forma como a informação acaba sendo passada de um neurônio para o próximo, e existem dois tipos de processo com esse objetivo, os elétricos e os químicos, sendo assim existem dois tipos de sinapses as elétricas onde a corrente elétrica (iônica) flue diretamente do terminal pré-sináptico para o elemento pós-sináptico através de canais de baixa resistência que unem as duas células na região de contato sináptico, e as sinapses mais abundantes e complexas que são as químicas, onde é feita através de um transmissor químico (neurotransmissor) liberado pelo elemento pré-sináptico que acaba por se diluir pelo líquido extracelular da fenda até alcançar a membrana pós-sináptica e interagir com

os seus receptores farmacológicos dando início a resposta pós-sináptica(43).

A Fig.11 ilustra a constituição típica de um neurônio: um (soma)corpo celular onde está o núcleo e os genes da célula; os dendritos, que são extensões ramificadas do corpo celular responsáveis pela comunicação com outros neurônios; e um axônio, que é uma única extensão do corpo celular que percorre longas distâncias para entrar em contato com outros neurônios(44). A célula também possui uma membrana com canais iônicos seletivos que podem ser abertos por eventos elétricos ou ligados por neurotransmissores, no caso da Fig.11 temos uma sinapse química. E basicamente o que ocorre é que na região em que dois neurônios se encontram pode ocorrer uma sinapse. As sinapses são formadas por um neurônio pré-sináptico (que envia os neurotransmissores) e por um neurônio pós-sináptico (que os recebem pela abertura dos canais iônicos (45)).

Um neurônio dispara quando existe uma mudança abrupta e transitória no potencial da membrana. Essa mudança que gera um potencial de ação ou ("spike") em uma sinapse elétrica se propaga através do axônio e pode ser transmitida para outros neurônios através das sinapses. Quando um neurônio recebe um estímulo, ele pode ou não, gerar o potencial de ação. Um exemplo disso é que se for dado o mesmo estímulo a dois neurônios, em um neurônio pode ocorrer o potencial de ação e em outro não. Além disso, eles podem ter a mesma resposta para estímulos diferentes(12, 11).

2.1.1 Modelo de Hodgkin-Huxley

Imagine colocar elétrodos dentro de um neurônio e com isso medir sua atividade elétrica, parece algo muito complicado, pois estas células são muito pequenas, mas foi isso que Alan Hodgkin e Andrew Huxley fizeram(46). Para isso eles tiveram que encontrar um animal ideal, na época uma lula, com um axônio gigante, que possuía nervos grandes, tão grossos quanto o grafite de um lápis, e era possível colocar elétrodos em seu interior. A lula estava morta, mas os nervos ainda estavam vivos. Através de impulsos elétricos enviados eles viam a reação do neurônio da lula. Após uma longa pesquisa experimental, eles propuseram um modelo matemático para descrever os potenciais de ação da célula e, por esse trabalho, junto com John eccles receberam o prêmio Nobel de medicina de 1963. Além disso observaram que a atividade elétrica do neurônio pode ser comparada a um circuito elétrico com uma certa capacitância e diferentes condutâncias para cada íon (10, 44, 47) (ver Fig.12)

Em geral, as células e os neurônios também possuem uma diferença de voltagem entre o interior da membrana celular e o meio externo. De forma rudimentar pode-se imaginar que fora da célula se têm uma polaridade positiva e dentro dela negativa, os elementos que são mais abundantes são sódio fora da célula e potássio dentro da célula. Quando um impulso elétrico vem e muda de forma rápida o potencial elétrico da membrana, ou seja, por milissegundos a carga interior fica positiva e a exterior negativa, ocorre

um potencial de ação a membrana celular, que é constituída basicamente por lipídeos (que são dielétricos) e existe uma diferença de voltagem, em que passa corrente elétrica, pode ser tratada como um capacitor (48). Portanto a corrente da membrana é dada pela soma da corrente capacitiva e de uma corrente iônica como descrito na equação abaixo(48, 10):

$$I_m(t) = I_{ion}(t) + C \frac{dV_m}{dt}(t). \quad (2.1)$$

A corrente iônica total é a soma de correntes de íons específicos. A corrente de um dado íon é independente das correntes iônicas de outros íons, o que Hodgkin-Huxley consideraram basicamente é que existe três correntes responsáveis pelo potencial de ação: um devido a íons de sódio, outra de potássio e por fim uma de vazamento:

$$I_{ion}(t) = I_{Na}(t) + I_K(t) + I_{Vaz}(t). \quad (2.2)$$

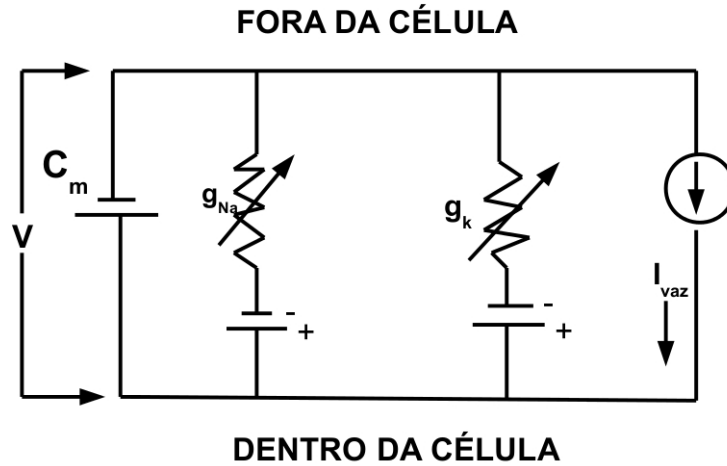


Figura 12: Circuito elétrico representado o modelo de Hodgkin-Huxley para a membrana do axônio da lula gigante, onde temos a presença de íons de sódio, potássio e a corrente de vazamento, que foi considerada pela interferência do eletrodo posto na célula.(10)

Para descrever como o potencial de membrana V depende de todas essas correntes, Hodgkin-Huxley propuseram quatro equações diferenciais ordinárias acopladas(48, 10):

$$C_m \frac{dV}{dt} = \bar{G}_{Na} m^3 h (E_{Na} - V) + \bar{G}_K n^4 (E_K - V) + G_m (V_{rest} - V) + I + \sum I_{syn}, \quad (2.3)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m) - \beta_m(V_m)m, \quad (2.4)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n) - \beta_n(V_m)n, \quad (2.5)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h) - \beta_h(V_m)h, \quad (2.6)$$

onde n, m e h são valores adimensionais entre 0 e 1 que estão associados com a ativação do canal de potássio, a ativação dos canais de sódio, e a inativação do canal de sódio, respectivamente. C_m é a capacitância da membrana, I é a corrente constante que define a excitabilidade do neurônio, $\sum I_{syn}$ é a corrente devido a interação com outros neurônios, E_{Na} e E_k são potenciais de restauração da membrana, e \bar{G}_{Na} \bar{G}_K são as máximas condutâncias. α e β são constantes de velocidade de abertura ou fechamento para cada canal iônico, que dependem da voltagem, mas não do tempo (48, 49, 10).

2.1.2 Modelo de Izhikevich

Izhikevich em seu livro sobre sistemas dinâmicos em neurociência (14), faz alguns adendos sobre a forma que os estudiosos tratam como os neurônios funcionam. Muitas vezes os neurônios são tratados em termos de íons e canais, como ocorre na biologia, e também de modelos teóricos que se preocupam com uma relação quantitativa de entrada e saída de corrente através dos canais iônicos da membrana celular. E faz questionamentos intrigantes, como por exemplo, "o que faz um neurônio disparar?" e "onde está o limiar de disparo?" (12). Tais questões ainda não possuem uma resposta definitiva, mas o estudo de sistemas dinâmicos pode ajudar a respondê-las.

importante também mencionar que existem diversos tipos de modelos neuronais, e com características distintas, uns que levam em conta a morfologia neuronal, querendo ser bem detalhistas quanto a um estudo de fisiologia e distribuição destes íons e modelos que fazem o caminho oposto, sendo bem reducionistas, e isso ocorre que cada modelo serve para responder problemas específicos, ou seja, o modelo a ser escolhido depende do que o estuda esta a buscar. E em um artigo (11) Izhkevich defende o seu modelo, por pois ele é um modelo de um custo computacional bastante reduzido quando comparado aos outros, como é visto no eixo horizontal da Fig. 13 mais a esquerda e biologicamente plausível eixo vertical mais abaixo. E quando é caracterizado os tipos de parâmetros que um bom modelo de neurônio deve possuir ela é apenas não biologicamente significativo, mas atende a todos os outros parâmetros com um custo computacional mais baixo.

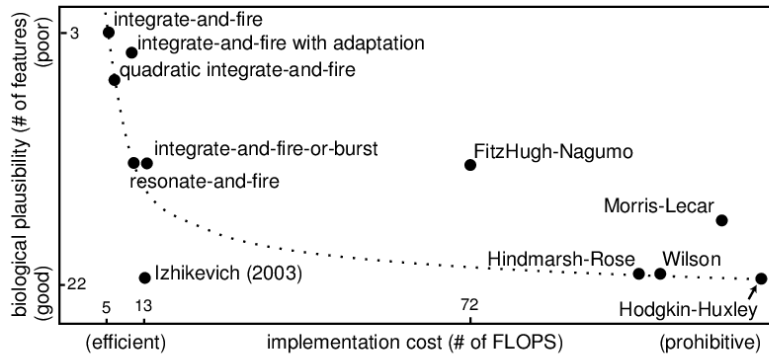
Um neurônio de Izhikevich pode ser representado pelo conjunto de equações diferenciais abaixo:

$$\frac{dv}{dt} = 0.04v^2 + 5v + 140 - \sum_x I_x \quad (2.7)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u). \quad (2.8)$$

Aqui v é o potencial da membrana e u é a variável de recuperação da molécula(11). I_x é a corrente recebida devido à interação com outros neurônios e entradas externas. Se $v \geq 30$

Figura 13: Diferentes modelos de neurônios e comparações com suas respectivas plausibilidades biológicas e eficiências computacionais (11).



Models	biophysically meaningful	tonic spiking	phasic spiking	tonic bursting	phasic bursting	mixed mode	spike frequency adaptation	class 1 excitable	class 2 excitable	spike latency	subthreshold oscillations	resonator	integrator	rebound spike	rebound burst	threshold variability	DAP	accommodation	inhibition-induced spiking	inhibition-induced bursting	chaos	# of FLOPS
integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
integrate-and-fire with adapt.	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	10
integrate-and-fire-or-burst	-	+	+		+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-		13
resonate-and-fire	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	10
quadratic integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	7
Izhikevich (2003)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13
FitzHugh-Nagumo	-	+	+	-		-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	72
Hindmarsh-Rose	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	120
Morris-Lecar	+	+	+	-		-	-	+	+	+	+	+	+		+	+	-	+	+	-	-	600
Wilson	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+				180
Hodgkin-Huxley	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	1200

mV v é resetado para c e u para $u + d$. Os valores dos parâmetros a, b, c e d determinam o tipo de disparo dos neurônios representados na Fig.14.

O modelo de neurônio de Izhikevich é rico, pois tem um custo computacional mínimo comparado com outros modelos (11), mas consegue reproduzir muitos tipos de padrões de disparo. Assim, apesar de não descrever diretamente os aspectos fisiológicos de um neurônio, a plausibilidade é garantida por seu repertório dinâmico. Ou seja, variando os parâmetros a, b, c, d , o modelo reproduz disparos do tipo regular spiking(RS), intrinsically bursting(IB), chattering(CH), fast-spiking(FS), low-threshold spiking(LTS), thalamocortical(TC), ou resonator(RZ) e outros (ver Fig.14).

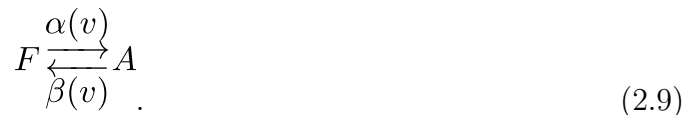
Para se entender a importância desses tipos de disparos para a plausibilidade biológica do modelo, considere que existe variáveis que descrevem a dinâmica neuronal. Dentre

essas variáveis, existe uma de adaptação, tais como a ativação de correntes dependentes de baixa tensão, que acontecem com íons de cálcio, estas variáveis acumulam-se durante a geração do potencial de ação prolongado, e o tipo de potencial de ação ligado a ela normalmente é o bursting(50).

É importante dizer que existem diversos tipos de modelos, e com características distintas. Alguns modelos levam em conta a morfologia neuronal, sendo bem detalhistas quanto a um estudo de fisiologia e distribuição destes íons. Outros modelos fazem o caminho oposto, sendo bem reducionistas e computacionalmente eficientes (ver Fig.14). Isso ocorre porque cada modelo serve para responder problemas específicos, ou seja, o modelo a ser escolhido depende do que o estudo esta a buscar. Izhikevich descreve estes pontos em um artigo denominado "Which model to use for cortical spiking neurons?"(11), (em tradução livre "Que modelo utilizar para descrever neurônios corticais?").

2.2 Sinapses químicas

Uma das formas mais simples de estudar as propriedades de ativação dos canais iônicos é representar esses canais por modelos cinéticos com apenas dois estados(45): aberto (A) ou fechado (F). Ou seja, pode-se imaginar um esquema em que o canal pode estar aberto (A) ou fechado (F), e onde as mudanças de estado são moduladas por taxas de transição que são dependentes da tensão $\alpha(V)$ e $\beta(V)$:



Existem diversos modelos a serem considerados(51), pois na ocorrência de sinapses além de íons de sódio e potássio, existem muitos outros íons como o cálcio e magnésio. A transmissão sináptica convencional no sistema nervoso central é mediada por neurotransmissores excitatórios e inibitórios que em sua maioria são o glutamato e o ácido amino butírico (GABA) respectivamente(44). Sendo que o glutamato ativa os receptores AMPA/Kainate, responsáveis pela transmissão excitatória rápida, e os receptores NMDA, cuja ativação é muito mais lenta que a dos AMPA. De forma semelhante acontece o GABA ativa duas classes de receptores: $GABA_A$ que possui uma cinética mais rápida e $GABA_B$ que são mais lentos.

A corrente sináptica deve obedecer a lei de Ohm,

$$I^{(i)} = g_i r^{(i)} (V - E_i), \quad (2.10)$$

onde V é o potencial pós-sináptico, g_i é a condutância sináptica, E_i é o potencial de restauração da membrana e a parte de $r^{(i)}$ são os receptores sinápticos da corrente, ou

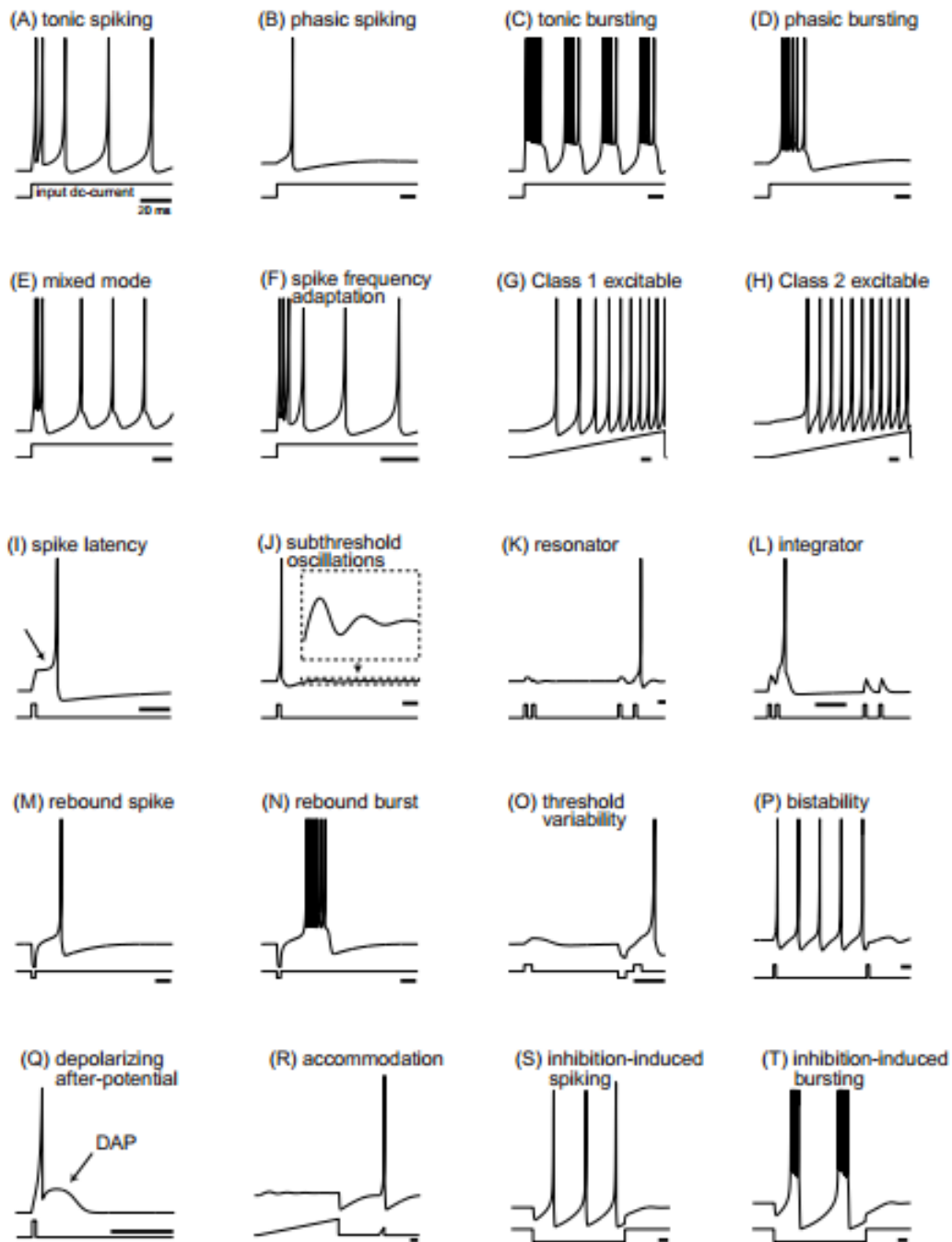


Figura 14: Esquema ilustrativo do modelo de neurônio de Izhikevich(12)

seja, $i = \text{AMPA}, \text{NMDA}, \text{GABA}_A, \text{GABA}_B$. E os receptores sinápticos são representados por equações diferenciais de primeira ordem(45):

$$\frac{dr^{(i)}}{dt} = \alpha_i [T](1 - r^{(i)}) - \beta_i r^{(i)}, \quad (2.11)$$

onde $\alpha_A, \beta_A, \alpha_B, \beta_B$, modulam a dinâmica de ativação e desativação dos receptores e a, podem ser uma função instantânea do potencial pré-sináptico. A concentração de

neurotransmissor $[T]$ na fenda sináptica é dada por:

$$[T](V_{pre}) = \frac{T_{max}}{1 + \exp\left(-\frac{V_{pre}-V_p}{K_p}\right)}, \quad (2.12)$$

onde K_p é a inclinação do sigmoide e V_p define o valor no qual a função é semi-ativada. Então, entendido como ocorre a dinâmica de ativação dos receptores, é possível calcular a corrente recebida pelo neurônio.

2.3 Modelo de populações corticais

Para descrever o comportamento dos neurônios nas populações corticais foi escolhido o modelo de neurônio de Izhikevich(12). Com este modelo é possível investigar as propriedades oscilatórias e de sincronização de populações representando regiões corticais. Além disso, é possível incluir a heterogeneidade natural dos neurônios presentes nas populações corticais variando os parâmetros do modelo. Por exemplo podemos simular populações com neurônios do tipo *regular spiking* (RS), *bursting*, *chattering*, *fast spiking*, entre outros. Isto garante a plausibilidade do modelo, fazendo ele ter uma boa eficiência eletrofisiológica e uma excelente eficiência computacional.

Os parâmetros sem dimensão são distribuídos aleatoriamente para cada neurônio excitatório simulado: $(a,b) = (0.02, 0.2)$ e $(c,d) = (-65, 8) + (15, -6)\sigma^2$. Para os neurônios inibitórios utilizamos: $(a,b) = (0.02, 0,25) + (0.08, -0.05)\sigma$ e $(c,d) = (-65, 2)$, onde o σ é uma variável uniformemente distribuída no intervalo $[0,1]$. Utilizamos o método de Euler como passos de 0.05 ms para resolver numericamente as equações diferenciais.

As conexões entre neurônios em cada população são assumidas como sendo sinapses químicas, unidirecionais e rápidas. As sinapses químicas excitatórias são mediadas por AMPA, enquanto as inibitórias são mediadas por $GABA_A$. As correntes sinápticas podem ser descritas por(45):

$$I_{(x)} = g_x r_{(x)}(v - V_x) \quad (2.13)$$

onde $x = E, I$ (excitatório e inibitório mediado por AMPA e $GABA_A$, respectivamente), $V_E = 0$ mV, $V_I = -65$ mV, g_x é a máxima condutância sináptica e r_x é a fração de receptores sinápticos ligados cujo a dinâmica é dada por:

$$\tau_x \frac{dr_x}{dt} = -r_x + D \sum_k \delta(t - t_k) \quad (2.14)$$

Onde a soma sobre k representa os disparos (spikes) pré-sinápticos no tempo t_k . O tempo que decai é $\tau_E = 5,26$ ms $\tau_I = 5,6$ ms. D é tomado, sem perda de generalidade, igual a 0,05. Neste modelo cada neurônio recebe sucessivos disparos de ruído externo, simulando

sinapses excitatórias vindas de outras regiões cerebrais, que obedecem uma distribuição de Poisson. E esse ruído que imita as sinapses excitatórias (com condutâncias g_P) de n neurônios pré-sinápticos externos à população, cada um com uma taxa R/n de Poisson que, junto com uma corrente externa constante I_c , que determinam a frequência principal do potencial médio de membrana de cada população. Salvo indicação em caso contrário, empregamos $R = 2400$ Hz e $I_c = 0$.

O modelo está representado pela Fig.15,(18) que representa a conexão entre duas regiões corticais, uma dessas regiões se designa transmissor (Sender) e a outra o receptor (Receiver). O modelo considera uma transmissão de informação de forma unidirecional, sempre o sinal enviado é do transmissor para o receptor. Cada população é composta por 500 neurônios de Izhikevich, desses são considerados 400 como sendo neurônios excitatórios e 100 como sendo inibitórios, em uma proporção semelhante ao que acontece em um córtex. Definimos a atividade média $V(t)$ de cada população como a media do potencial de membrana $v(t)$ de todos os 500 neurônios em cada instante de tempo.

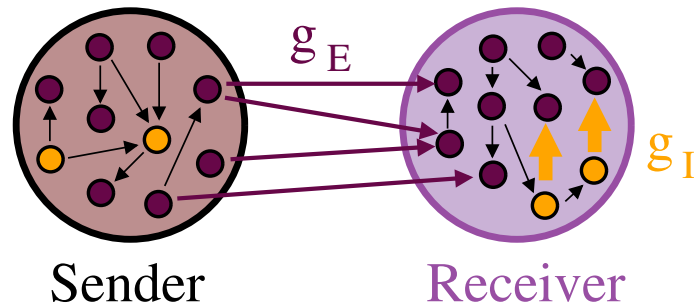


Figura 15: Modelo de populações de neurônios representando duas regiões corticais acopladas em um sistema transmissor-receptor. Círculos roxos representam os neurônios excitatórios e os amarelos os neurônios inibitórios. O sinal é enviado unidirecionalmente do transmissor para o receptor através de sinapses excitatórias com condutância g_E . A inibição na população R é mediada por sinapses com condutância g_I

A conectividade dentro de cada população possui como proposta uma aleatoriedade em 10% dos neurônios, onde se fixam as condutâncias excitatórias em um valor de $g_E^S = g_E^R = 0,5\text{nS}$. As condutâncias inibitórias são fixadas pela população do transmissor em um valor de $g_I^S = 4,0\text{nS}$ e g_I do receptor tem o valor variado ao longo do estudo (veja a Fig.15). Cada neurônio na população R recebe 20 sinapses rápidas (com condutâncias g_E) de neurônios excitatórios escolhidos de forma aleatória na população S.

3 Dinâmica de populações neuronais

Utilizamos o modelo de populações de neurônio de Izhikevich descrito no capítulo anterior para estudar os regimes de sincronização que podem ocorrer no cérebro, em particular, entre regiões corticais conectadas unidirecionalmente. Reproduzimos os resultados obtidos por Matias e colaboradores(18), e verificamos que estas redes podem apresentar regimes de sincronização atrasada (DS) e antecipada (AS), bem como deriva de fase (PD). Além disso, explorando uma maior região de parâmetros do modelo, mostramos que o sistema pode exibir um regime de bi-estabilidade (BI) entre AS e DS, caracterizado por saltos entre períodos com diferença de fase negativa e outros com diferença de fase positiva.

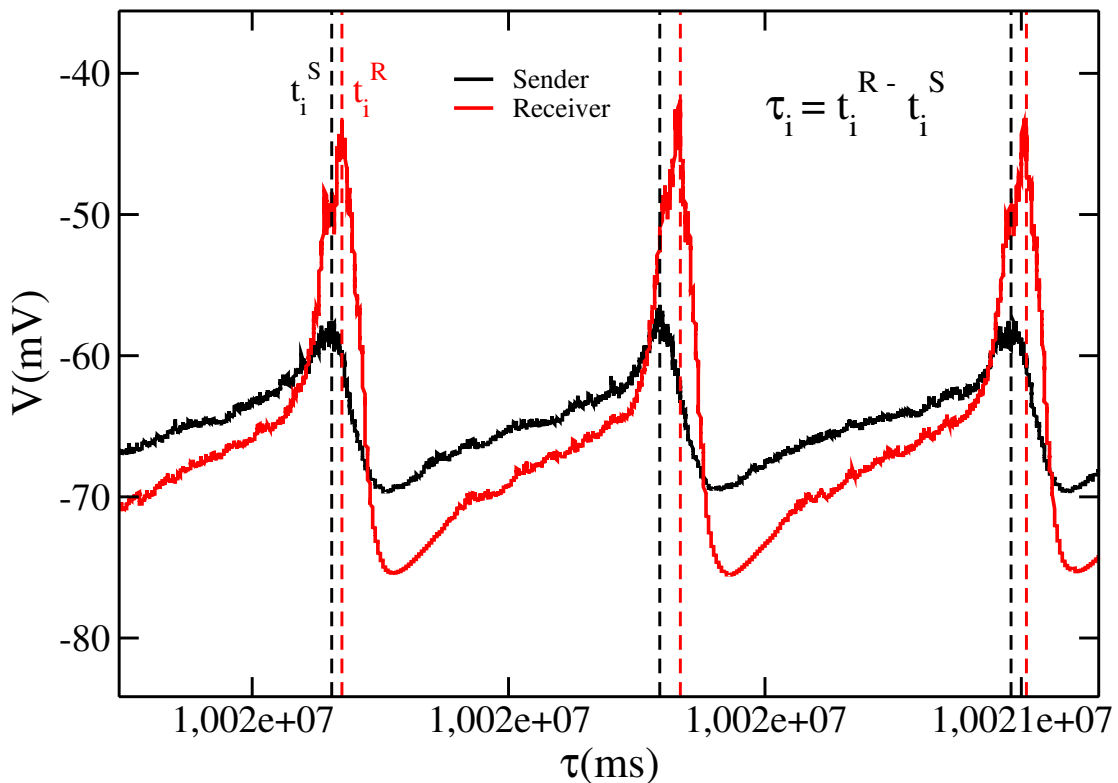


Figura 16: Caracterização do tempo de atraso, associado a diferença de fase entre as populações. Neste exemplo de DS, observa-se o pico da atividade coletiva da população receptora t_i^R após o pico da transmissora t_i^S (indicados pelas linhas tracejadas vermelha e preta respectivamente).

Um exemplo de série temporal da atividade oscilatória dessas populações pode ser observado na Fig. 16, onde a curva preta representa a atividade da população transmissora (Sender) e a vermelha a receptora (Receiver). O instante em que ocorrem os picos nos períodos observados estão indicados pelas linhas tracejada. A fim de caracterizar a dinâmica do sistema, definimos o tempo de atraso entre as populações em cada ciclo como:

$$\tau_i = t_i^R - t_i^T, \quad (3.1)$$

onde t_i^R (t_i^T) é o momento em que ocorre o i -ésimo pico na atividade do receptor (transmissor). Definimos τ como a média de τ_i em todos os ciclos após um certo transiente. Se $\tau > 0$ temos uma sincronização com atraso (o pico da região T ocorre antes da região R). Se $\tau < 0$ temos uma sincronização antecipada (4) (o pico de R ocorre antes de T). O tempo de atraso está relacionado com a diferença de fase entre as populações através da relação $\Delta\phi = 2\pi\tau/T$ e portanto sempre possuem o mesmo sinal.

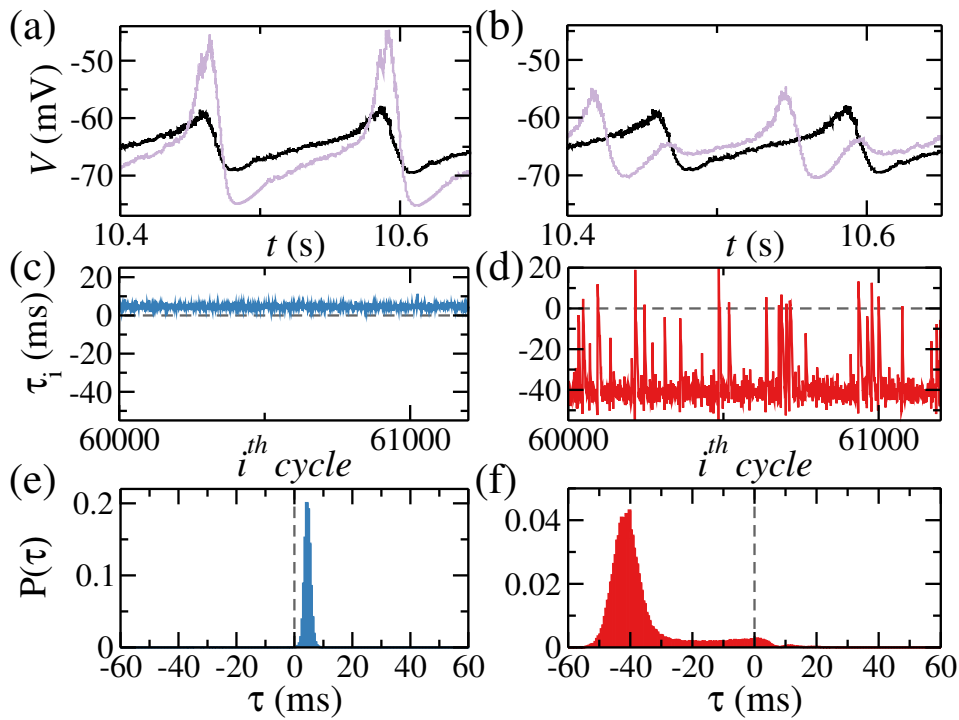


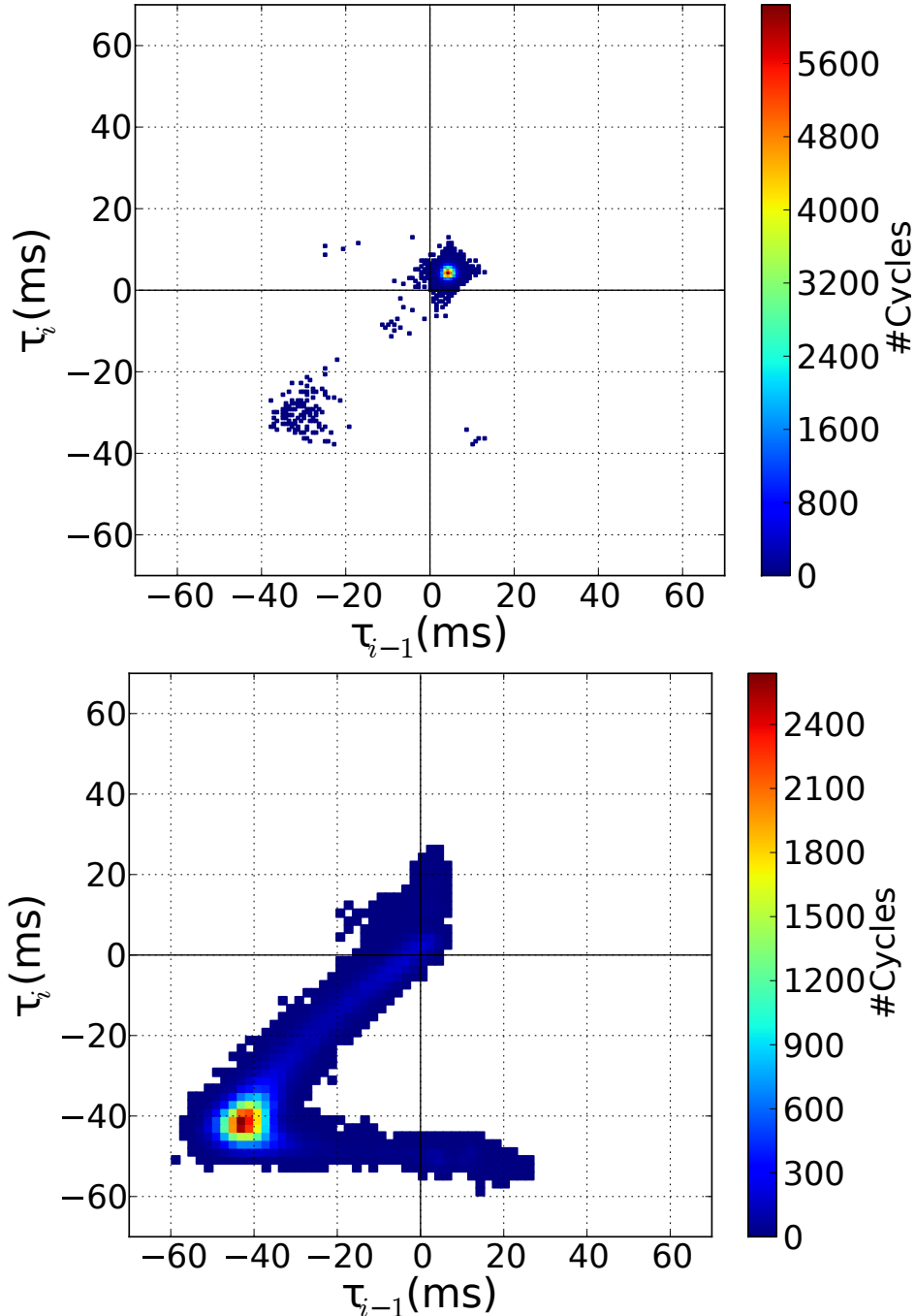
Figura 17: Comparação entre os resultados encontrados entre um regime DS (esquerda) e um AS (direita) para condutâncias excitatórias e inibitórias relativamente pequenas. Para os casos do regime de sincronização com atraso $g_I = 0.02$ nS e $g_E = 0.8$ nS, e para sincronização antecipada temos $g_I = 0.8$ nS e $g_E = 0.5$ nS, nos dois casos $g_P = 0.5$ nS. (a,b) Série temporal da atividade de cada população. (c,d) Comportamento do tempo de atraso em cada ciclo. (e,f) Distribuição de probabilidade encontrar um ciclo com um dado τ_i .

3.1 Sincronização entre populações neuronais

3.1.1 Sincronização atrasada (DS)

A fim de imitar a atividade oscilatória que ocorre nas regiões corticais, foi simulado a população transmissora de uma forma que o ruído externo e o acoplamento interno

Figura 18: Mapa de retorno para os casos de sincronização atrasada e antecipada respectivamente, note que na imagem acima, os pontos estão quase todos localizados no primeiro quadrante caracterizando um regime DS. Na imagem abaixo, a maior parte dos pontos estão localizados no terceiro quadrante caracterizando um regime AS, mesmo que neste caso ele ainda se espalhe por estas regiões podemos dizer que isto é desprezível.



fossem suficientes para permitir a oscilação do potencial da membrana com $f \simeq 8$ Hz. Dependendo do potencial interno e dos parâmetros da população receptora, o acoplamento transmissor-receptor pode sincronizar a atividade de ambas as áreas. Estes regimes de travamento de fase podem apresentar diferenças de fase não nulas Fig.17. Observamos que para uma condutância excitatória relativamente grande g_E é observado um tempo

médio de atraso τ positivo, o que indica que a população transmissora lidera a receptora. Este é o habitual regime de sincronização atrasada (DS). Pode ser observado nos painéis da esquerda da Fig. 17 um exemplo de DS para a condutância excitatória $g_E = 0,8$ nS e uma condutância inibitória de $g_I = 0.02$ nS.

A atividade média de cada população, representada por V , em função do tempo é mostrada na Fig. 17 (a). A linha preta representa o transmissor e a linha roxa representa o receptor. Estas séries temporais mostram o caráter oscilatório de cada populações. Para distinguir os regimes AS e DS, é feito uma análise sobre os picos das atividades de cada população. O pico do transmissor aparece antes do pico do receptor indicando um regime DS. No entanto, para assegurarmos que temos um regime de DS é necessário se esse comportamento se mantenha ao longo do tempo.

Na Fig. 17 (c) mostramos o tempo de atraso que ocorre a cada ciclo τ_i ao longo dos ciclos. Cada ciclo aqui é definido como o período entre dois picos do transmissor. Na Fig. 17 (e) se encontra o histograma normalizado dos τ_i . Note que ele aumenta de forma considerável entre valores maiores que zero e menores que dez, o que indica que na maior parte ciclos τ_i se encontra nesse intervalo. Para o acoplamento de valores de condutância utilizados, temos um travamento de fase com um tempo de atraso médio bem definido e desvio padrão relativamente pequeno.

Na Fig. 18 (a) encontra-se um mapa de retorno representando o caso de sincronização atrasada (DS). O eixo vertical representa a i -ésima diferença de fase τ_i e no eixo horizontal temos τ_{i-1} , ou seja, um ciclo anterior a i -ésima diferença de fase. A barra de cores representa a quantidade de ciclos com aquele valor de τ_i . Quanto mais próximo do vermelho maior a densidade de pontos, e quanto mais próximo do azul menor a densidade de pontos. Note que com isso é mostrado onde a maior parte dos pontos se encontram no primeiro quadrante, ou seja, $\tau_i - 1 > 0$ e $\tau_i > 0$ confirmando assim um regime de sincronização atrasada.

3.1.2 Sincronização antecipada (AS)

Aqui é mostrado que para valores intermediários de inibição g_I a população receptora lidera a transmissora na média caracterizando um regime de AS. Este regime pode ser caracterizado por um $\tau < 0$ (4). As colunas da direita da Fig. 17 mostram um exemplo de AS para os valores de $g_E = 0,5$ nS e $g_I = 0,8$ nS. A antecipação não ocorre necessariamente em todos os ciclos, mas na média ocorrem mais ciclos em que o pico de R ocorre antes de T do que o contrário.

Na Fig. 17 (d) quando se olha o valor de τ_i pela quantidade de ciclos se vê que ela acontece quase sempre para valores de uma antecipação, e a diferença de fase ocorre de maneira significativa, note que a maior parte dos τ s ocorre para valores próximos de

-40ms. Ainda assim existem alguns pontos em que ocorrem uma diferença de fase positiva, por isso em (b) é possível ver essa diferença de fase de forma explícita.

Na mesma figura, quando se olha o histograma em (f) pode-se confirmar a afirmativa anterior, é um regime onde a maior parte da diferença de fase ocorre com o receptor liderando o transmissor, sendo uma sincronização antecipada, no entanto diferentemente da sincronização com atraso, o histograma possui uma largura maior, indo de valores próximos de -60 ms até valores positivos, porém, esses valores positivos aparecem pouco e a maior parte dos ciclos se encontram entre valores próximos de -60 ms até -30 ms.

Na Fig. 18 (b) está representado um mapa de retorno, para o caso de sincronização antecipada, note que a maior parte dos pontos estão no terceiro quadrante. Note que existe um ponto de alta densidade representado pela região em vermelho, indicando que existe um travamento de fase nessa região. Ainda assim no regime de AS existem muitos pontos espalhados pelo gráfico, o que está condizente com as Figs. 17(d) e (f).

3.2 Bi-estabilidade de fase

Verificamos que dependendo da relação entre o ruído e as condutâncias excitatórias e inibitórias o sistema pode apresentar um regime biestável entre um regime DS e um AS. Isso significa que a densidade estacionária dos atrasos de tempo entre as duas populações é representada por uma curva bi-gaussiana com um pico positivo e um negativo. Diferentemente de estudos anteriores(52, 18), aqui, a transição de DS para AS ocorre via regime biestável.

Na Fig. 19 (a) está representado a simulação do sinal eletrofisiológico de uma região cortical para um acoplamento excitatório $g_E = 0.6$ nS e para uma condutância inibitória na região receptora de $g_I = 0.4$ nS. Note que ocorre uma mudança na ordem dos picos das duas populações. A série temporal está um pouco maior para ver esta transição com o tempo, note que entre 807s e 808s há uma transição de AS para DS, onde a curva roxa estava na frente da preta e depois esta ordem se inverte.

Para observar o quão comum são essas mudanças de ordem é necessário observar τ_i ao longo de diversos períodos. Na Fig. 19 (b) temos o tempo de atraso por ciclo. Vemos que o sistema pode estar num estado atrasado com um tempo de atraso médio próximo de 5s, ou em um outro estado com antecipação e tempo de atraso médio aproximadamente -38mS. Os dois estados se alternam de forma sucessiva e estocástica, o que representa um regime bi-estável. Note a semelhança desse caso com o da Fig. 7 representando uma mudança da polarização do laser.

O histograma que mostra da distribuição dos possíveis valores de τ_i pode ser visto na Fig. 19 (c). Dessa forma é possível identificar que a distribuição se comporta como uma

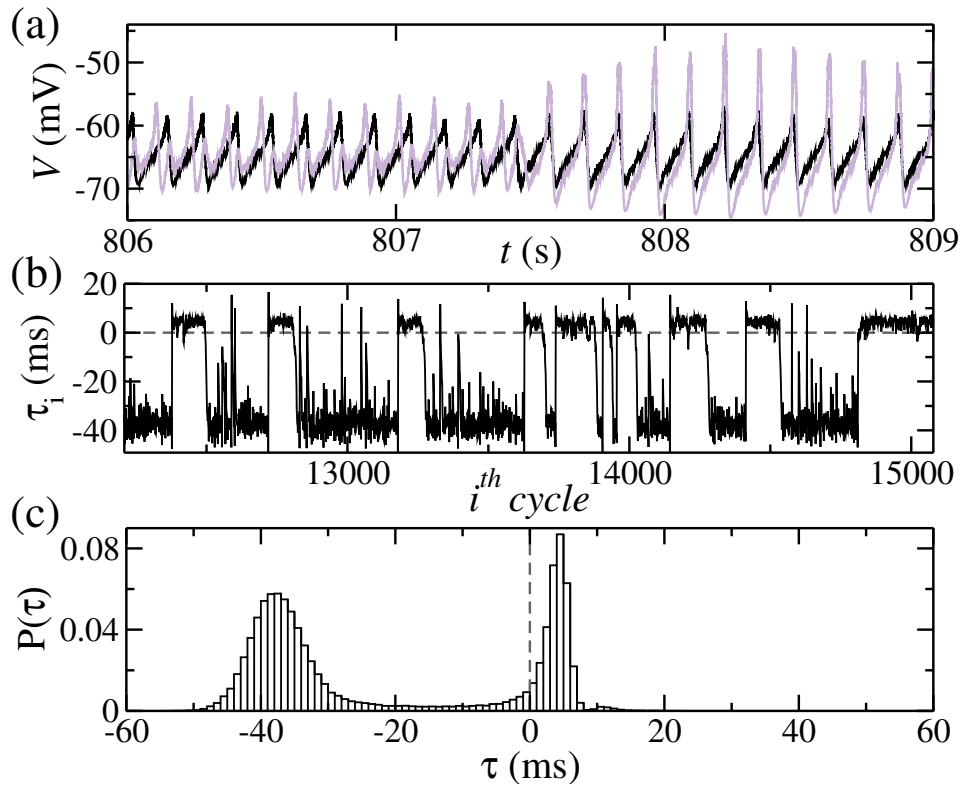


Figura 19: Representação do regime de bi-estabilidade para, $g_I = 0.4$ nS, $g_E = 0.6$ nS e o ruído de Poisson $g_P = 0.5$ nS. (a) Série temporal representando o potencial de membrana médio de cada população. (b) É observado um período longo de ciclos em um determinado regime e após a mudança para outro regime que também perdura e varia de forma cíclica. (c) A probabilidade de encontrar τ_i , note que forma uma bi-gaussiana com probabilidades quase iguais de ter períodos de AS e de DS.

bi-gaussiana, em que existem duas regiões com alta probabilidade de serem encontradas. Neste exemplo específico cada gaussiana está centrada em torno de $\tau = -38$ ms e $\tau = 5$ ms. Existe uma certa quantidade de pontos intermediários entre os valores mais prováveis de τ_i , devido ao ruído do sistema.

Na Fig. 20 se encontra um mapa de retorno que representa o caso de bi-estabilidade. Novamente, nesta figura podemos verificar duas regiões de estabilidade: uma de valor negativo (AS) e outra de valor positivo (DS). Note que a a densidade de pontos na parte AS é mais espalhada que a de DS, mas menos intensa. Isto também pode ser verificado através do histograma da Fig. 19 (b), onde o caso de AS é uma curva com um desvio padrão maior, porem uma altura menor que a região de DS.

3.3 Deriva de fase

A deriva de fase assim como falado no capítulo 1, é um tipo de fenômeno onde a fase do receptor varia a cada ciclo em relação ao transmissor transmissor e o sistema não atinge um travamento de fase(24). Portanto não ocorre sincronização. Este tipo de regime foi verificado entre as populações neuronais quando o acoplamento excitatório entre a

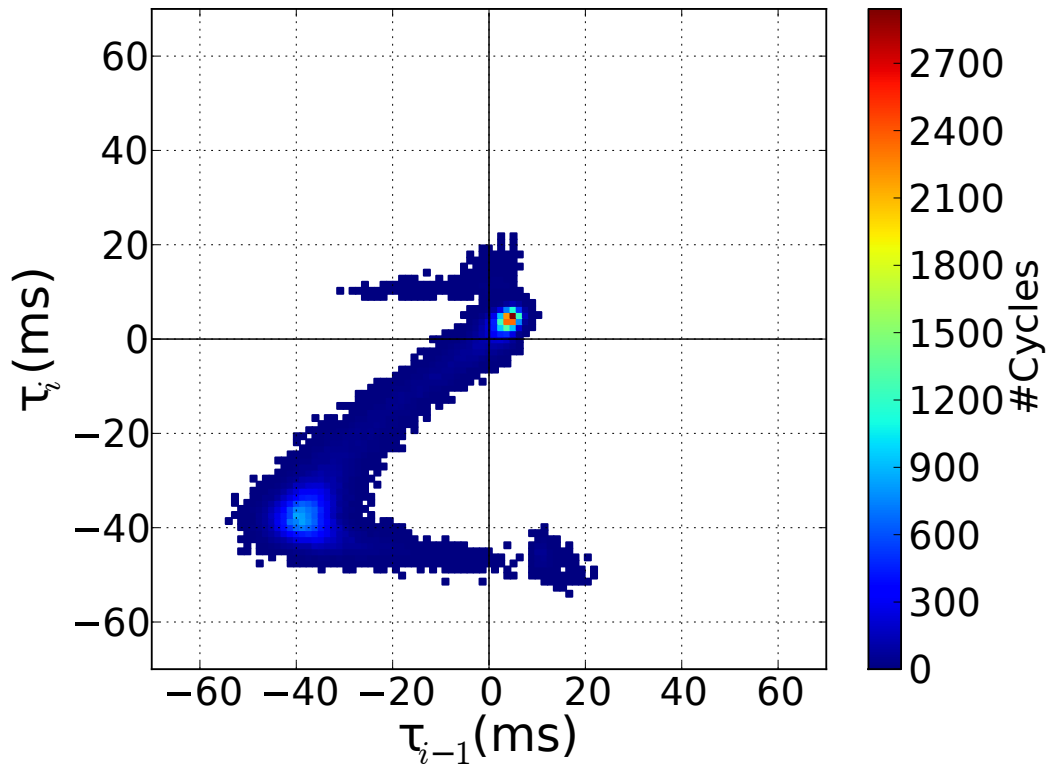


Figura 20: Mapa de retorno do regime de bi-estabilidade, com os parâmetros de condutância inibitória e excitatória $g_I = 0.4$ nS, $g_E = 0.6$ nS e o ruído de Poisson $g_P = 0.5$ nS. É possível observar a existência de dois pontos fixos que caracterizam os regimes, um no primeiro quadrante que caracteriza DS e um no terceiro quadrante de caracteriza AS.

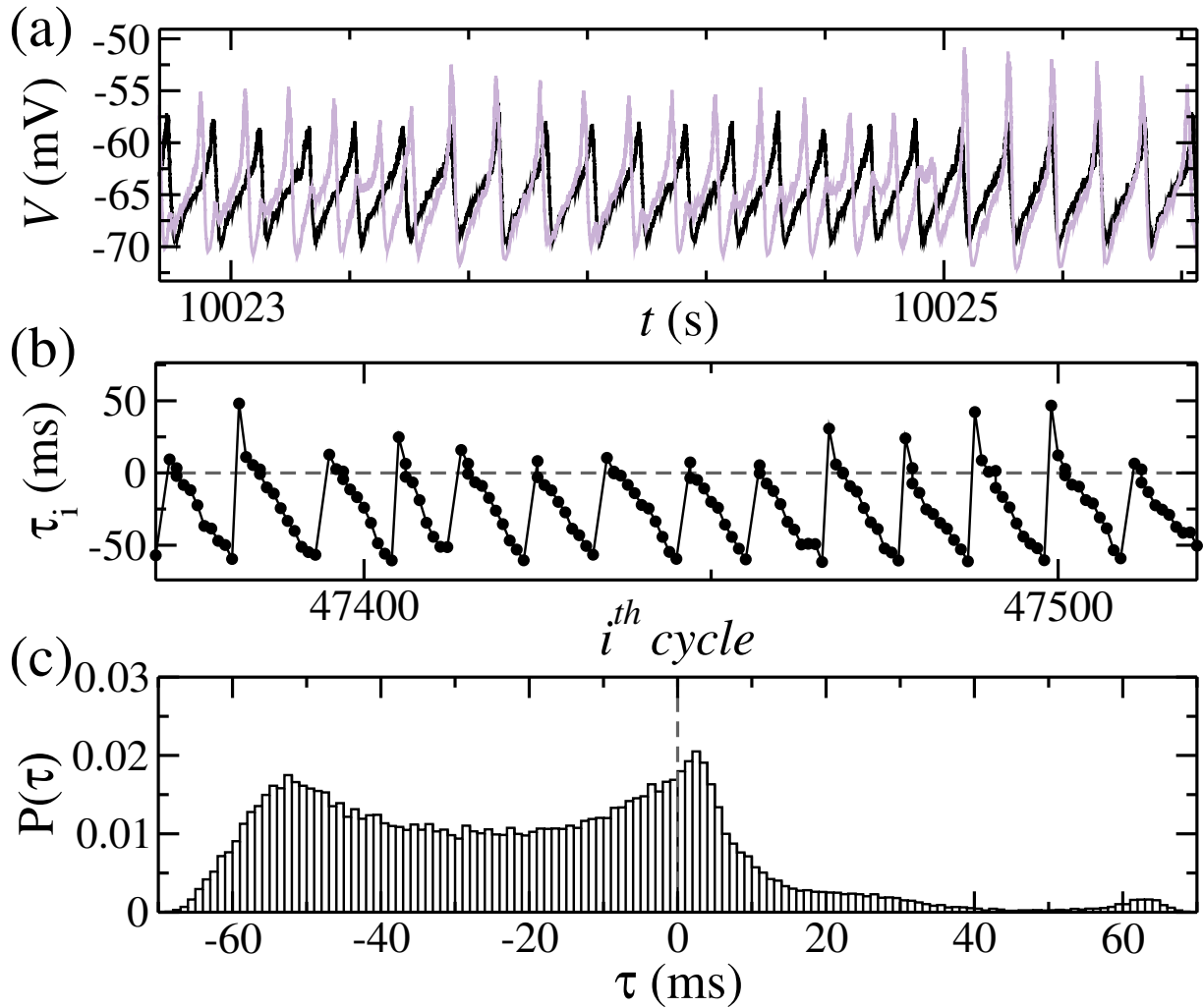
transmissora e a receptora é mais baixo que a s condutâncias excitatórias internas em cada região ($g_E < 0.5$ nS). No caso da Fig. 21 usamos uma condutância excitatória de $g_E = 0.3$ nS e uma condutância inibitória de $g_I = 0.4$ nS.

Na Fig. 21 (a) está representando como o potencial da membrana varia no tempo. Assim como no regime de bi-estabilidade, é mostrado um intervalo de tempo maior para poder verificarmos que a distancia entre os picos muda a cada ciclo. Na figura, inicialmente o receptor lidera o transmissor, mas após alguns ciclos esta ordem se inverte e o transmissor volta a liderar o receptor. Essa mudança ocorre de forma cíclica.

Na mesma Fig. 21 (b) acontece um exemplo bastante similar ao caso do vaga-lume citado no capítulo 1, onde o receptor tenta acompanhar o ritmo do transmissor, mas a mudança de fase não aumenta uniformemente, existe uma diminuição contínua e lenta, mas em determinado momento acontece um pulo completo do ciclo, que pode ser visto nos saltos que o gráfico apresenta, onde ele inicia o regime com uma diferença de fase negativa, após determinado tempo, passa a ocorrer um aumento na diferença de fase, fazendo com que a mesma se torne positiva após um período curto, porém este processo é cíclico e se reinicia.

E na Fig. 21 (c) temos a representação do histograma para este tipo de regime. Note que diferente dos outros mostrados aqui, ele não tem uma localização definida, ou

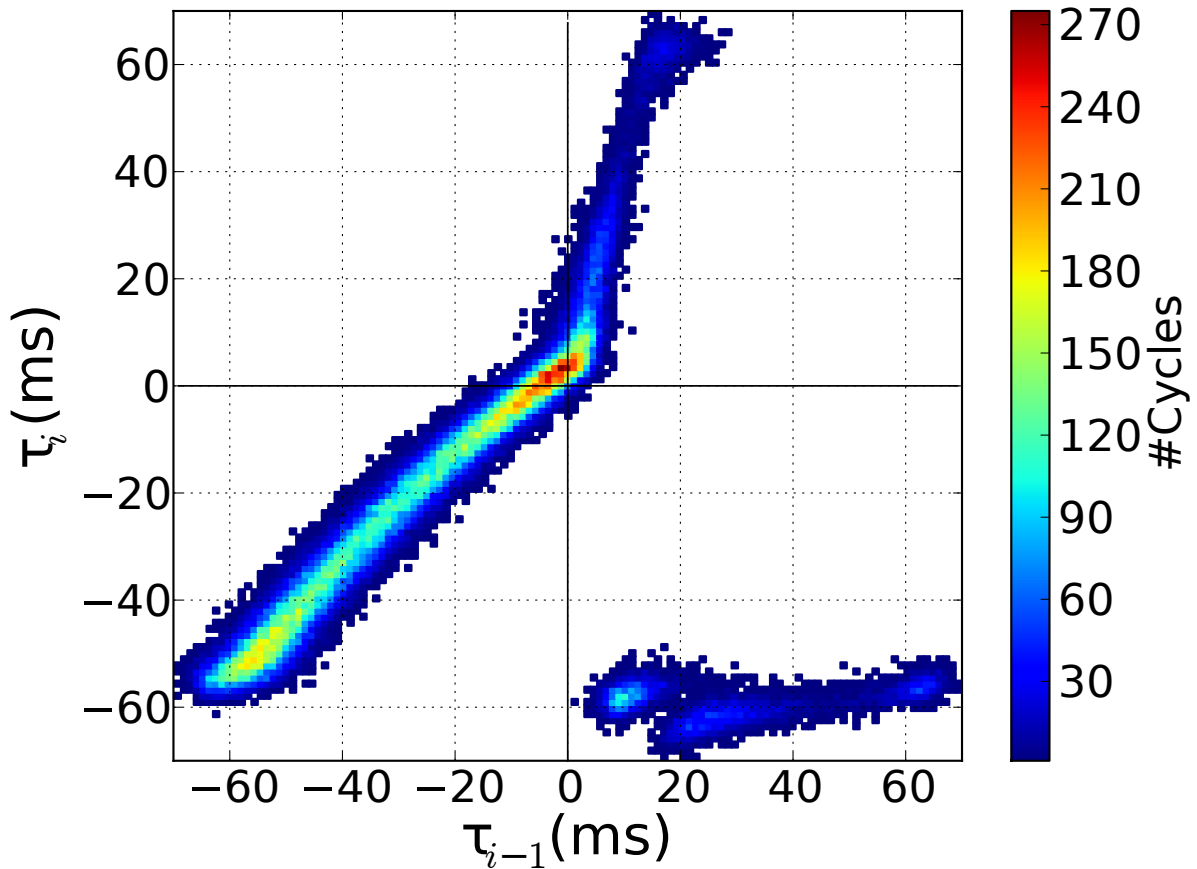
Figura 21: Caso de deriva de fase, onde $g_I = 0.4$ nS e $g_E = 0.3$ nS, e ruído de Poisson $g_P = 0.5$ nS. Note que em (a) mostra o receptor se aproximando do transmissor, entrando em uma sincronização completa e após voltando a estar em AS e isso ocorre de maneira cíclica. (b) mostra como os ciclo que é o período entre dois picos do transmissor acontecem, é notável como a fase começa em AS, chega a um DS, e volta ao seu estado inicial, indo sucessivamente de um valor aproximado de $\tau = -50$ ms para um valor aproximado de $\tau = 4$ ms. (c) A probabilidade de ocorrência de τ_i percorre muitos valores com quase mesma probabilidade, o que fica evidente, já que ele é uma mudança suave na diferença de fase.



seja a distribuição se aproxima de uma equiprovável. De fato, isso ocorre no limite em que as populações estão desacopladas. A distribuição dos tempos de atraso se espalha desde valores muito negativos perto de -60 ms até valores próximos de 60 ms, a diferença é que quando o regime vai para um caso de atraso positivo, ele não permanece muito tempo como é visto em (b), o que significa uma densidade de pontos menor para a parte positiva.

Na Fig. 22 se encontra o mapa de retorno para este tipo de regime, e o que é observado é a existência de pontos quase uniformemente dispostos na curva em mesma intensidade. Mesmo aparecendo com uma maior intensidade, nos pontos em vermelho se nota a uniformidade pode-se perceber que eles são coerentes com os outros gráficos apresentados na Fig. 21.

Figura 22: Mapa de retorno de um caso de deriva de fase, note que os pontos estão dispostos por toda uma região, diferente da bi-estabilidade que possui pontos fixos de maior aglomeração, o que caracteriza bem um regime de deriva de fase.



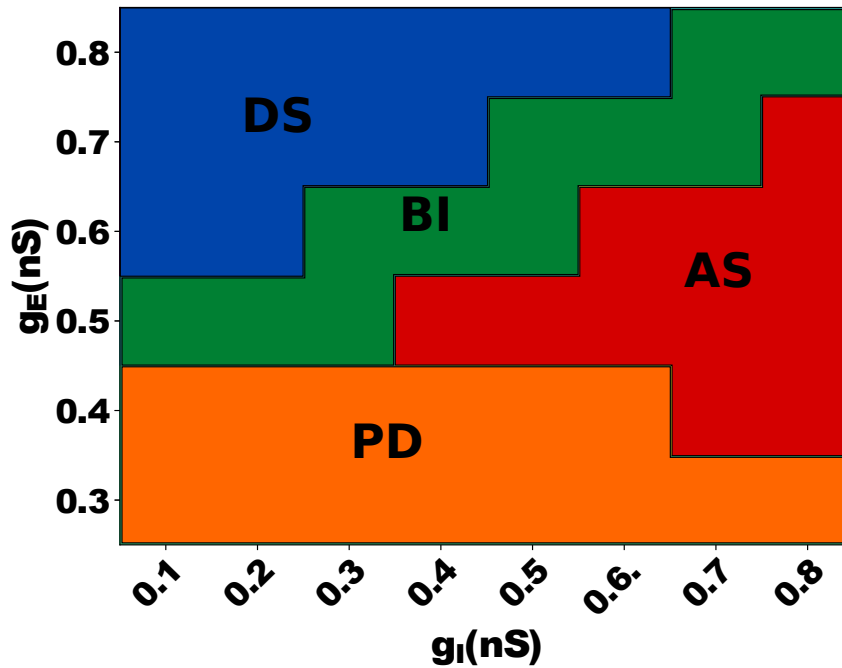
3.4 Efeitos da relação entre acoplamento sináptico e ruído

Na Fig. 23 podemos ver os diferentes regimes do sistema projetado em um plano bidimensional com os valores das condutâncias excitatórias e inibitórias nos eixos vertical e horizontal respectivamente. Os regimes são distinguidos pelas cores: azul é um regime DS ($\tau > 0$), vermelho para AS ($\tau < 0$), PD laranja (há uma mudança contínua na diferença de fase e não há uma sincronização) e os biestáveis em verde (onde os regimes acabam transitando entre regimes AS e DS).

Vemos que para baixas condutâncias excitatórias ($g_E = 0.3$ nS) o sistema apresenta uma deriva de fase, mesmo quando se aumenta a condutância inibitória. A partir do momento que condutância excitatória aumenta, o sistema ainda é PD para $g_E = 0.4$ nS, para condutâncias inibitórias baixas, mas passa para AS quando $g_I > 0.7$ nS.

É possível observar ainda na Fig. 23 que quando se aumenta o valor da condutância excitatória o regime tende a um regime DS. No entanto, quando a condutância inibitória cresce suficientemente temos AS. É interessante notar que na transição entre DS e AS mediada pelo aumento da inibição surge o regime de bi-estabilidade. Nos estudos anteriores(18) a transição de AS para DS havia sido verificada via um regime com diferença

Figura 23: Diagrama de fase baseado nos comportamento dinâmico de τ_i em função das condutâncias inibitórias e excitatórias (g_I, g_E) projetadas no mapa. Os seguintes regimes são observados: de DS (azul), AS (vermelho), PD (laranja) e biestável (verde). A transição de DS para AS ocorre via bi-estabilidade. .



de fase nula.

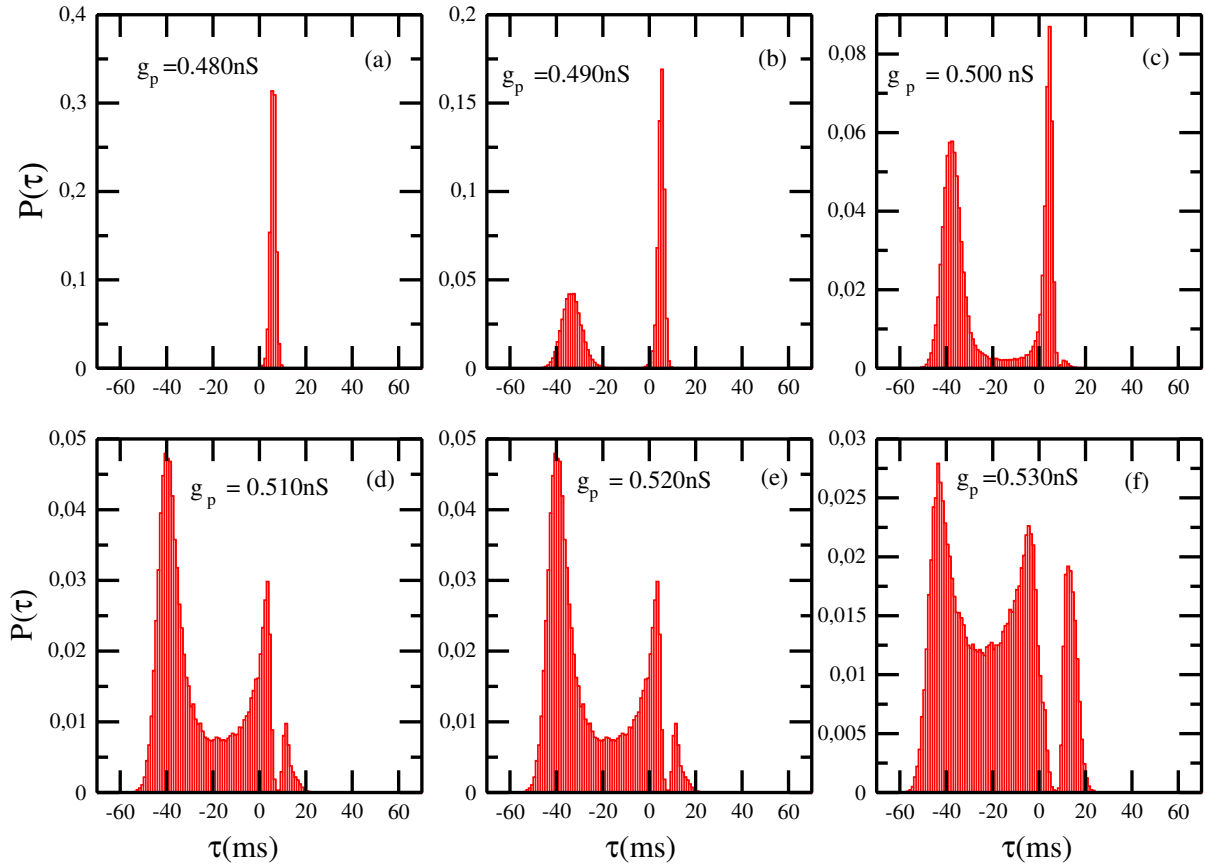
Com o objetivo de entender o efeito do ruído na bi-estabilidade, escolhemos os parâmetros de um caso típico de BI e variamos a condutância excitatória do ruído de Poisson g_P recebido por cada neurônio da população receptora. Não variamos o ruído da população transmissora. Na Fig. 24 (c) é usado o mesmo exemplo de bi-estabilidade apresentado na Fig. 19 (c) com condutâncias $g_P = 0.5$ nS, $g_I = 0.4$ nS e $g_E = 0.6$ nS.

Dessa forma, ao considerar a Fig. 24 (c) como referência, se observa que quando o ruído é diminuído um pouco (b), ocorre uma bi-estabilidade ainda mais visível, onde não há ciclos com τ_i intermediário entre AS e DS. Porém, se continuarmos diminuindo o ruído (a), o que é observado é o surgimento de um regime DS, onde não há muita variação nos valores de τ_i .

Por outro lado, se aumentarmos o ruído, por exemplo para $g_p = 0.510$ nS (d), ocorre um aumento do regime AS, e existe um aumento na região de transição de AS para DS. Contudo, consideramos que ainda é possível observar o regime de bi-estabilidade. No entanto, quando o aumento vai para $g_p = 0.520$ nS, dada a semelhança com a Fig. 21 (c) temos algo intermediário entre bi-estabilidade e a deriva de fase (PD). Para valores ainda maiores de ruído o sistema ganha características de um regime de deriva de fase, com um detalhe que quase não existe ciclos com $\tau_i = 10$ ms possivelmente devido ao período refratário dos neurônios.

Na Fig. 25 também é tomado como referência a partir de (c) $g_P = 0.500$ nS e

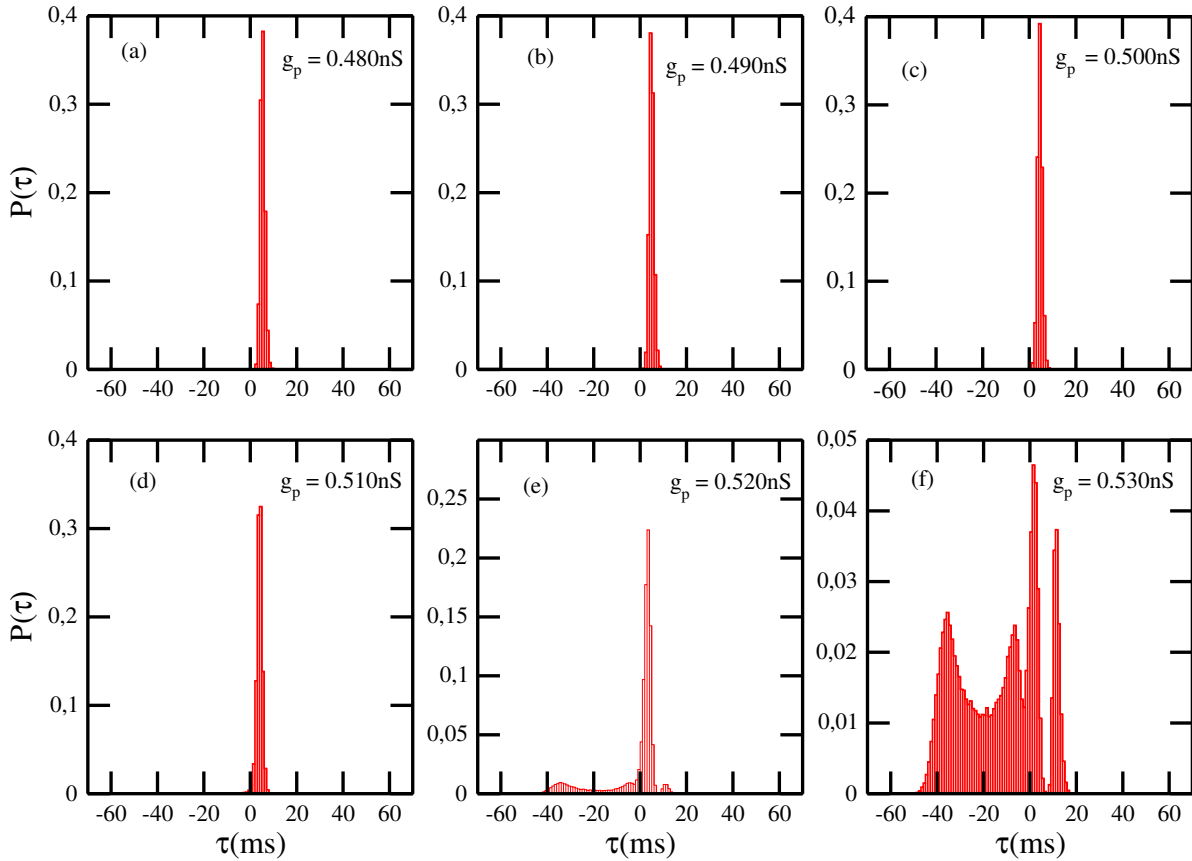
Figura 24: Mudança do comportamento do regime com a modificação do ruído de Poisson, tomando como referência $g_I = 0.4$ nS e $g_E = 0.6$ nS. Diminuindo o ruído $g_P = 0.490$ nS (b) o sistema melhora a bi-estabilidade, ficando apenas com dois pontos de estabilidade (um AS e outro DS) não há mais transições de um estado para outro, mas quando se diminui mais $g_P = 0.480$ nS (a) o regime passa a ser um DS. No sentido oposto aumentando a partir para $g_P = 0.510$ nS (d) o sistema continua em uma bi-estabilidade, aumentando a região em AS e as regiões que transitam, e em $g_P = 0.530$ nS (f) o sistema ganha a característica de um PD.



variarmos o ruído a partir de um caso de DS. Quando diminuimos o ruído é observado um deslocamento do pico da gaussiana indicando uma mudança na média dos tempos de atraso, mas o sistema permanece num regime DS. Quando aumentamos um pouco o ruído $g_P = 510$ nS (d), ainda é notado uma resistência para a mudança de regime. Então quando para $g_P = 0.520$ nS (e) surgem mais ciclos com tempo de atraso negativo pontos em AS, mas ainda é majoritariamente DS. Finalmente quando se aumenta ainda mais o ruído $g_P = 0.530$ nS (f), ele se espalha por toda uma região e cria uma característica de deriva de fase.

Na Fig. 26 também estamos analisando o como o ruído altera a estabilidade do nosso sistema, considerando um regime AS, com parâmetros de $g_I = 0.8$ nS e $g_E = 0.5$ nS como referência com o ruído de Poisson de $g_P = 0.500$ nS (c). Note que para esse caso quando se diminui um pouco o ruído $g_P = 0.490$ nS (b) se nota um aumento de uma característica AS, e todos os ciclos apresentam $\tau_i < 0$ ms. No entanto quando se diminui um pouco mais o ruído $g_P = 0.480$ nS (a) se obtém um regime DS, com alguns apenas pontos de $\tau < 0$ ms. Ao aumentarmos o ruídos novamente temos um aumento das

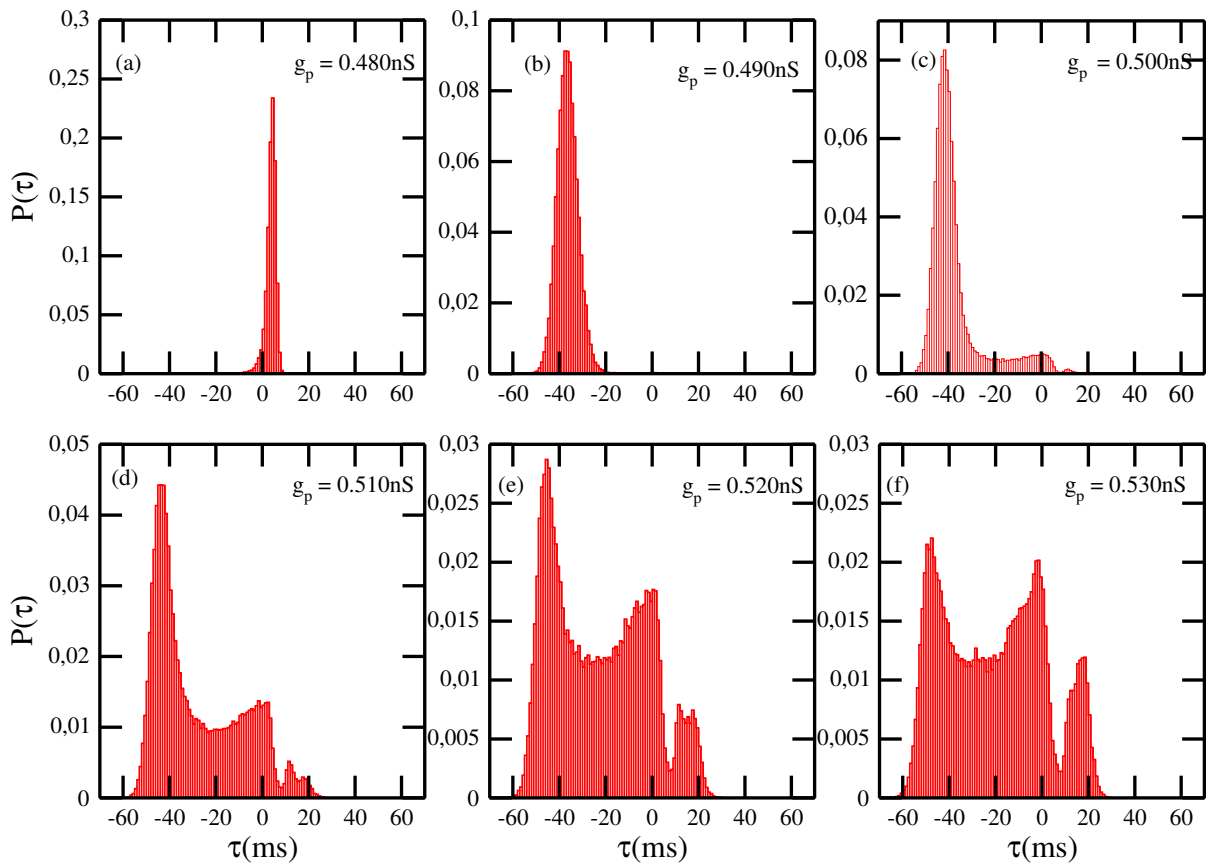
Figura 25: Mudança do comportamento dos regimes com a modificação do ruído de Poisson para $g_I = 0.02$ nS e $g_E = 0.8$ nS. Considerando como referência $g_P = 0.500$ nS temos um regime DS. Diminuindo o ruído em (b) e (a) com respectivamente $g_P = 0.490$ nS e $g_P = 0.480$ nS, quase não há mudanças e o regime permanece DS. No caminho oposto com um pouco de aumento (d) $g_P = 0.510$ nS há uma resistência e o sistema continua em DS. com um aumento maior $g_P = 0.520$ nS (e) existe um aumento na região AS, mas quando se aumenta ainda mais o ruído $g_P = 0.530$ nS (f) o sistema aumenta muito AS, mas fica com uma característica PD.



características de phase-drift.

É necessário explorar mais detalhadamente o espaço de parâmetros do modelo, no entanto quando analisamos as três figuras da mudança do comportamento do regime com as variações de valores do ruído duas características se repetem. Quando o ruído é suficientemente pequeno, o sistema vai para um regime de DS. Quando o ruído é suficientemente grande, há tendência a um regime PD.

Figura 26: Mudança do comportamento dos regimes com a modificação do ruído de Poisson g_P para $g_I = 0.8$ nS e $g_E = 0.5$ nS. Para $g_P = 0.500$ nS onde se tem um regime AS bem caracterizado. com pode-se diminuir um pouco o ruído $g_P = 0.490$ nS (b) o sistema fica mais AS, não há diferenças de fase positivas, mas se diminui ainda mais o ruído $g_P = 0.480$ nS (a) o sistema passa a um sistema DS, com apenas mínimos pontos em $\tau < 0$, no sentido inverso, quando se aumenta um pouco o ruído $g_P = 0.510$ (d) há um aumento na região DS, mas este parece mais um regime PD que biestável, o que se confirma com o aumento de (e) e (f) com $g_P = 0.520$ nS e $g_P = 0.530$ nS respectivamente, o sistema fica cada vez mais PD.



4 Conclusões e Perspectivas

O estudo da neurociência computacional abrange diversas áreas do conhecimento (53) e integra ao estudo do cérebro cientistas de diversas áreas como física, matemática, engenharia e ciência da computação. Sendo assim, é possível, a partir do estudo e da simulação de um neurônio isolado e de populações com vários neurônios, investigar diversas características do sistema nervoso. O trabalho desenvolvido durante esta dissertação, teve como objetivo estudar o regime de bi-estabilidade entre regimes de sincronização atrasada (AS) e antecipada (DS), utilizando um modelo de populações corticais compostas por neurônios Izhikevich. Vale salientar que o regime de AS é um tipo contra-intuitivo de sincronização, mas que já foi verificado em sistemas biológicos(18). Nestes sistemas, há uma influência unidirecional que é enviada de um transmissor para um receptor, mas o receptor lidera o transmissor no tempo. No regime usual de DS, o transmissor lidera o receptor.

Aqui mostramos que para valores de acoplamento relativamente baixos entre as duas populações, o sistema pode ser encontrado alternadamente em DS e AS. Para isso, exploramos os parâmetros relacionados a condutâncias excitatórias e inibitórias. Também variamos a força do ruído de Poisson recebido por cada neurônio da rede. Observamos a existência de quatro possíveis regimes: AS, DS, deriva de fase (PD) e a bi-estabilidade. A fim de caracterizar tais regimes nos baseamos nas diferenças de fase entre os picos do receptor e do transmissor. Além disso, mostramos que diferente do que havia sido verificado anteriormente (18), a transição de DS para AS pode ocorrer via bi-estabilidade e não apenas via sincronização a zero-lag.

Regimes bi-estáveis são comuns em sistemas dinâmicos, mas pouco explorados com relação a regimes de sincronização em populações neuronais. Portanto, sugerimos que essa alternância entre dois estados sincronizados sendo um com diferença de fase negativa e outro positiva pode ser um modelo simples mas biologicamente plausível para a atividade cortical durante percepção de estímulos ambíguos(39). Sendo a neurociência uma área profunda e de alta complexidade, existem muitas outras ferramentas computacionais e métodos físicos, matemáticos e estatísticos que podem ser usados para caracterizar de uma forma mais ampla o fenômeno da bi-estabilidade. Como perspectivas esperamos explorar variações nas medidas de entropia e complexidade (54) das séries temporais durante a transição de DS para AS via bi-estabilidade. E como estes regimes dependem de outros parâmetros do modelo de populações corticais. Finalmente pretendemos estudar em mais detalhes a distribuição das taxas de transição entre AS e DS durante o regime bi-estável e compará-las com as taxas verificadas em experimentos de percepção de estímulos ambíguos.

Referências

- 1 YANG, J. et al. Huygens' synchronization experiment revisited: luck or skill? European Journal of Physics, IOP Publishing, v. 39, n. 5, p. 055004, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 24.
- 2 BUCK, J. et al. Control of flashing in fireflies. Journal of comparative physiology, Springer, v. 144, n. 3, p. 287–298, 1981. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 25.
- 3 STROGATZ, S. H. Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering. [S.l.]: CRC Press, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 15, 25 e 27.
- 4 VOSS, H. U. Anticipating chaotic synchronization. Physical review E, APS, v. 61, n. 5, p. 5115, 2000. Citado 5 vezes nas páginas 15, 27, 29, 46 e 48.
- 5 AL, S. et. Anticipating, complete and lag synchronizations in rc phase-shift network based coupled chuas circuits without delay. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, American Institute of Physics, v. 22, n. 2, p. 023124, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 28.
- 6 BOCIAN, M. et al. From phase drift to synchronisation–pedestrian stepping behaviour on laterally oscillating structures and consequences for dynamic stability. Journal of Sound and Vibration, Elsevier, v. 392, p. 382–399, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 30.
- 7 BARBAY, S.; GIACOMELLI, G.; MARIN, F. Stochastic resonance in vertical cavity surface emitting lasers. Physical Review E, APS, v. 61, n. 1, p. 157, 2000. Citado 3 vezes nas páginas 16, 30 e 31.
- 8 NECKER, L. A. Lxi. observations on some remarkable optical phænomena seen in switzerland; and on an optical phænomenon which occurs on viewing a figure of a crystal or geometrical solid. The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science, Taylor & Francis, v. 1, n. 5, 1832. Citado 3 vezes nas páginas 16, 31 e 32.
- 9 KHANACADEMY. Visaogeraldaestruturadoneuronioeasuafunção. Disponível em: <<https://pt.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system-/a/overview-of-neuron-structure-and-function>>. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 35.
- 10 KOCH, C. Biophysics of computation: information processing in single neurons. [S.l.]: Oxford university press, 2004. Citado 4 vezes nas páginas 16, 36, 37 e 38.
- 11 IZHIKEVICH, E. M. Which model to use for cortical spiking neurons? IEEE transactions on neural networks, Ieee, v. 15, n. 5, p. 1063–1070, 2004. Citado 5 vezes nas páginas 16, 36, 38, 39 e 40.
- 12 IZHIKEVICH, E. M.; MOEHLIS, J. Dynamical systems in neuroscience: The geometry of excitability and bursting. SIAM review, v. 50, n. 2, p. 397, 2008. Citado 5 vezes nas páginas 17, 36, 38, 41 e 42.

- 13 LENT, R. Neurociência da mente e do comportamento. [S.l.]: Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2000. Citado na página 23.
- 14 AL.], E. R. K. **Princípios de neurociências**. Porto alegre: Ana Lúcia Severo Rodrigues...[et al., 2014. Citado na página 23.
- 15 CARLOS, J. A. D.; BORRELL, J. A historical reflection of the contributions of cajal and golgi to the foundations of neuroscience. Brain research reviews, Elsevier, v. 55, n. 1, p. 8–16, 2007. Citado na página 23.
- 16 BUZSAKI, G. Rhythms of the Brain. [S.l.]: Oxford University Press, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.
- 17 BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. Nature reviews neuroscience, Nature Publishing Group, v. 10, 2009. Citado na página 23.
- 18 MATIAS, F. S. et al. Modeling positive granger causality and negative phase lag between cortical areas. NeuroImage, Elsevier, v. 99, p. 411–418, 2014. Citado 9 vezes nas páginas 23, 24, 27, 29, 43, 45, 49, 53 e 59.
- 19 LUFT, C.; ANDRADE, A. A pesquisa com eeg aplicada à área de aprendizagem motora. Revista Portuguesa de Ciências do desporto, Faculdade de Desporto da Universidade do Porto, v. 6, n. 1, p. 106–115, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 26.
- 20 HART, L. A.; HART, L. Human brain and human learning. [S.l.]: Longman New York, 1983. Citado na página 23.
- 21 POPPER, K. R.; ECCLES, J. C. The self and its brain. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. Citado na página 23.
- 22 STROGATZ, S. H.; STEWART, I. Coupled oscillators and biological synchronization. Scientific American, JSTOR, v. 269, n. 6, p. 102–109, 1993. Citado na página 24.
- 23 MONTEIRO, L. H. A. Sistemas dinâmicos complexos. 2010. Citado na página 25.
- 24 PIKOVSKY, A. et al. Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences. [S.l.]: Cambridge university press, 2003. Citado 4 vezes nas páginas 25, 26, 27 e 50.
- 25 MIROLLO, R. E.; STROGATZ, S. H. Synchronization of pulse-coupled biological oscillators. SIAM Journal on Applied Mathematics, SIAM, v. 50, n. 6, 1990. Citado na página 25.
- 26 SHI, L. et al. Lag synchronisation of master–slave dynamical systems via intermittent control. International Journal of Systems Science, Taylor & Francis, v. 49, n. 16, p. 3346–3353, 2018. Citado na página 27.
- 27 VOSS, H. U. Anticipating chaotic synchronization. Physical review E, APS, v. 61, 2000. Citado na página 27.
- 28 CISZAK, M. et al. Anticipating the response of excitable systems driven by random forcing. Physical review letters, APS, v. 90, n. 20, p. 204102, 2003. Citado na página 29.

- 29 MATIAS, F. S. et al. Anticipated synchronization in a biologically plausible model of neuronal motifs. Physical Review E, APS, v. 84, n. 2, p. 021922, 2011. Citado na página 29.
- 30 HANSON, F. E. Comparative studies of firefly pacemakers. [S.l.: s.n.], 1978. 2158–2164 p. Citado na página 29.
- 31 BOCIAN, M. et al. Experimental identification of the behaviour of and lateral forces from freely-walking pedestrians on laterally oscillating structures in a virtual reality environment. Engineering structures, Elsevier, v. 105, p. 62–76, 2015. Citado na página 30.
- 32 MACDONALD, J. H. Lateral excitation of bridges by balancing pedestrians. Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, The Royal Society London, v. 465, n. 2104, p. 1055–1073, 2009. Citado na página 30.
- 33 MCROBIE, F. Long-term solutions of macdonald’s model for pedestrian-induced lateral forces. Journal of Sound and Vibration, Elsevier, v. 332, n. 11, p. 2846–2855, 2013. Citado na página 30.
- 34 BENZI, R.; SUTERA, A.; VULPIANI, A. The mechanism of stochastic resonance. Journal of Physics A: mathematical and general, iOP Publishing, v. 14, n. 11, p. L453, 1981. Citado na página 31.
- 35 SIMONOTTO, E. et al. Visual perception of stochastic resonance. Physical review letters, APS, v. 78, n. 6, p. 1186, 1997. Citado na página 31.
- 36 DING, N.; SIMON, J. Z. Cortical entrainment to continuous speech: functional roles and interpretations. Frontiers in human neuroscience, Frontiers, v. 8, p. 311, 2014. Citado na página 32.
- 37 GHITZA, O. Linking speech perception and neurophysiology: speech decoding guided by cascaded oscillators locked to the input rhythm. Frontiers in psychology, Frontiers, v. 2, p. 130, 2011. Citado na página 32.
- 38 SCHWARTZ, J.-L. et al. Multistability in perception: binding sensory modalities, an overview. [S.l.]: The Royal Society, 2012. Citado na página 32.
- 39 KÖSEM, A. et al. High-frequency neural activity predicts word parsing in ambiguous speech streams. Journal of neurophysiology, American Physiological Society Bethesda, MD, v. 116, n. 6, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 32 e 59.
- 40 BASTOS, A. M. et al. Visual areas exert feedforward and feedback influences through distinct frequency channels. Neuron, Elsevier, v. 85, n. 2, p. 390–401, 2015. Citado na página 32.
- 41 ARNAL, L. H.; WYART, V.; GIRAUD, A.-L. Transitions in neural oscillations reflect prediction errors generated in audiovisual speech. Nature neuroscience, Nature Publishing Group, v. 14, n. 6, p. 797, 2011. Citado na página 32.
- 42 HERCULANO-HOUZEL, S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. Frontiers in human neuroscience, Frontiers, v. 3, p. 31, 2009. Citado na página 35.

- 43 OLIVEIRA, L. F. de. Transmissão sináptica. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 44, n. 1, p. 25–33, 1994. Citado na página 36.
- 44 KANDEL, E. et al. Princípios de neurociências-5. [S.l.]: AMGH Editora, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 36 e 40.
- 45 DESTEXHE, A.; MAINEN, Z. F.; SEJNOWSKI, T. J. Kinetic models of synaptic transmission. Methods in neuronal modeling, Citeseer, v. 2, p. 1–25, 1998. Citado 4 vezes nas páginas 36, 40, 41 e 42.
- 46 BODANIS, D. Universo elétrico. Gradiva. Bohm, David, 2008. Citado na página 36.
- 47 LENT, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. In: Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. [S.l.: s.n.], 2004. Citado na página 36.
- 48 NELSON, M.; RINZEL, J. The hodgkin—huxley model. In: The book of genesis. [S.l.]: Springer, 1998. p. 29–49. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 38.
- 49 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. Propagation of electrical signals along giant nerve fibres. Proceedings of the Royal Society of London. Series B-Biological Sciences, The Royal Society London, v. 140, n. 899, p. 177–183, 1952. Citado na página 38.
- 50 GUCKENHEIMER, J. et al. Bifurcation, bursting, and spike frequency adaptation. Journal of computational neuroscience, Springer, v. 4, n. 3, p. 257–277, 1997. Citado na página 40.
- 51 PATNEAU, D. K.; MAYER, M. L. Kinetic analysis of interactions between kainate and ampa: evidence for activation of a single receptor in mouse hippocampal neurons. Neuron, Elsevier, v. 6, n. 5, p. 785–798, 1991. Citado na página 40.
- 52 MIRASSO, C. Exploring the phase-locking mechanisms yielding delayed and anticipated synchronization in neuronal circuits. Frontiers in systems neuroscience, Frontiers, v. 13, p. 41, 2019. Citado na página 49.
- 53 PENG. Citado na página 59.
- 54 MONTANI, F. et al. A symbolic information approach to determine anticipated and delayed synchronization in neuronal circuit models. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, The Royal Society Publishing, v. 373, n. 2056, p. 20150110, 2015. Citado na página 59.