

## **CONTROLE E SINCRONIZAÇÃO EM REDES NEURAIIS OSCILATÓRIAS E A CODIFICAÇÃO DE INFORMAÇÕES DINÂMICAS**

### **RELATÓRIO FINAL DE PROJETO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA (PIBIC/CNPq/INPE)**

Lucas Campanari Simplicio dos Santos (USP, Bolsista PIBIC/CNPq)  
E-mail: lucas.campanari.santos@usp.br

Dr. Elbert Einstein Nehrer Macau (LAC/CTE/INPE, Orientador)  
E-mail: elbert@lac.inpe.br

#### **COLABORADORES**

Dr. Epaminondas Rosa Jr (Physics Department, Illinois State University)

Julho de 2013

# Controle e Sincronização em Redes Neurais Oscilatórias e a Codificação de Informações Dinâmicas

Lucas Campanari Simplicio dos Santos (Bolsista PIBIC/CNPq)

Dr. Elbert Einstein Nehrer Macau (LAC/INPE)

10 de julho de 2013

## Resumo

Nesta etapa do projeto, para estudar a sincronia de uma rede neural, utilizou-se o modelo de Huber-Braun (HB) para simular três neurônios individuais, elétrica e bidirecionalmente acoplados. Para se obter diferentes comportamentos neurais, variou-se o parâmetro relativo à repolarização lenta do potencial de ação. As simulações numéricas do modelo de HB indicam como o acoplamento entre neurônios pode levá-los a um estado sincronizado, ou não, dependendo dos estados dinâmicos de cada neurônio e da força de acoplamento. Foi encontrado que uma constante de acoplamento suficientemente alta faz com que os neurônios que experimentam essa conexão se sincronizem. Em uma rede de três neurônios, linearmente acoplados, os elementos das extremidades influenciam um ao outro, embora estejam conectados indiretamente por um neurônio central. Analisando o mapa de sincronia desses três neurônios, observou-se que - para determinados valores de constante de acoplamento - pode haver sincronia entre os neurônios das extremidades sem que haja sincronia com o neurônio que os conecta.

## 1 Introdução

A dinâmica de neurônios acoplados é de interesse em diversas situações práticas, desde convulsões e distúrbios do sono até Mal de Alzheimer e depressão. Neurônios em sincronia, por exemplo, seriam desejáveis nos estágios do sono, mas não seriam bem-vindos em casos relacionados a neuropatologias, como o Mal de Parkinson. O objetivo dessa etapa atual do trabalho é obter um melhor entendimento por trás da dinâmica de neurônios acoplados que pode, eventualmente, levá-los à sincronia, ou não.

Foi necessário a definição de “sincronia” no contexto desse estudo. Criou-se um conjunto de condições que se aplica diretamente à análise de sincronia de dois, e apenas dois, neurônios. No caso de uma rede de três (ou mais) elementos, situação aqui abordada, é necessário dissociar os casos de sincronia que envolvem mais de dois neurônios. Por exemplo, para concluir se os neurônios 1, 2 e 3 satisfazem todas as condições desse conjunto que define sincronia (isto é, se estão em sincronia), é preciso notar que se os neurônios 1, 2 e 3 estão simultaneamente sincronizados, então há a sincronia simultânea entre 1 e 2; 1 e 3; e 2 e 3. Daí, basta testar as condições de sincronia para cada um desses casos. Se esses três casos satisfazem todas as condições, tem-se que os neurônios 1, 2 e 3 estão sincronizados.

A simulação do modelo de Huber-Braun (HB) [3], que é uma modificação das equações de Hodgkin-Huxley [2], é capaz de reproduzir atividade neural em uma vasta gama de configurações de parâmetros [5]. Todos os parâmetros e variáveis do modelo de HB são fisiologicamente relevantes.

As simulações são fundamentais para relacionar os estados dinâmicos de cada neurônio e o acoplamento (elétrico e bidirecional) entre neurônios aos estados sincronizados, ou não-sincronizados. Para obter diferentes comportamentos neurais (regimes tônico, bursting, caótico, e oscilações *subthreshold*, embora este último não tenha sido utilizado neste estudo) com o modelo de HB, é necessário variar o conjunto de parâmetros do modelo. Em particular, variou-se apenas o parâmetro relativo à repolarização lenta do potencial de ação, que se mostrou suficiente na geração das atividades neurais necessárias na abordagem deste trabalho.

## 2 Modelo

A dinâmica de neurônios individuais foi simulada utilizando o modelo (de um compartimento) de Huber-Braun, que é uma simplificação das equações de Hodgkin-Huxley (HH). As células são tratadas como neurônios de HH, isto é, a atividade neural é resultado da representação fisiologicamente realista atribuída às correntes iônicas dependente da voltagem e do tempo [5].

O caso aqui estudado é o de três neurônios acoplados linearmente, como mostra a Figura 1. Todos os acoplamentos são elétricos (via *gap junction*) e bidirecionais, de modo que a voltagem  $V$  na membrana de cada um dos dois neurônios satisfaz a equação diferencial:

$$C_M \frac{dV}{dt} = - \sum_i I_i - I_l - I_{\text{syn}} - I_{\text{couple}} \quad (1)$$

em que  $C_M$  é a capacitância da membrana. A corrente sináptica  $I_{\text{syn}}$  é uma corrente externa constante, e foi utilizado  $I_{\text{syn}} = 0$ . A corrente que considera o vazamento (*leakage*), é dada por

$$I_l = g_l(V - V_l) \quad (2)$$

E as correntes iônicas são

$$I_i = \rho g_i a_i (V - V_i) \quad (3)$$

com  $i = d, r, sd, sr$ , iniciais de despolarização, repolarização, despolarização lenta (*slow depolarization*) e repolarização lenta (*slow repolarization*), respectivamente;  $g_i$  sendo as condutâncias; e  $a_i$  as funções ativação, governas por

$$\frac{da_i}{dt} = \phi \frac{(a_{i\infty} - a_i)}{\tau_i} \quad (4)$$

$$a_{i\infty} = \frac{1}{1 + \exp(-s_i(V - V_{0i}))} \quad (5)$$

Exceto a ativação relativa à despolarização, que é assumida ser instantânea:

$$a_{sr} = a_{sr\infty} \quad (6)$$

e a função ativação relativa à repolarização lenta, que satisfaz

$$\frac{da_{sr}}{dt} = \frac{(-\eta I_{sr} - \kappa a_{sr})}{\tau_{sr}} \quad (7)$$

em que a constantes  $\eta$  e  $\kappa$  representam a acumulação e diminuição de  $\text{Ca}^{++}$ , respectivamente. Os parametros  $\phi$  e  $\rho$  são dependentes da temperatura, na forma:

$$\rho = 3^{\frac{(T-25)}{10}} \quad (8)$$

$$\phi = 1.3^{\frac{(T-25)}{10}} \quad (9)$$

A temperatura foi mantida constante em  $T = 10^\circ$ , de modo que  $\rho = 0.1925$  e  $\phi = 0.6747$ . A corrente de acoplamento para dois neurônios,  $I_{\text{couple}}$ , é dada por

$$I_{\text{couple}_{m,n}} = g_c(V_{m,n} - V_{n,m}) \quad \text{com } n = m + 1; \quad m = 1, 2. \quad (10)$$

em que  $g_c$  é a constante de acoplamento e  $n$  representa o número do neurônio (ver Figura 1). Uma tabela com os valores de todos os parâmetros utilizados está no Apendice A.

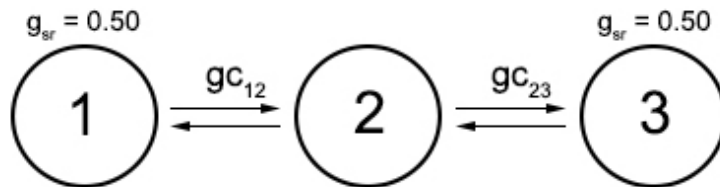


Figura 1: Esquema mostrando o acoplamento bidirecional (indicado por duas setas entre os mesmos neurônios) e elétrico de três neurônios, representados por circunferências e numerados de 1 a 3. A força de acoplamento está representada por  $g_c$ , e a constante de repolarização lenta, por  $g_{sr}$  (em  $\text{mS}/\text{cm}^2$ ).

### 3 Atividade neural

Pode-se obter diferentes dinâmicas neurais variando-se o conjunto de parâmetros do modelo de HB. Em particular, verificou-se que o regime de disparo de um neurônio é sensível à condutância de repolarização lenta,  $g_{sr}$ . Isto é, é possível obter diferentes atividades neurais variando apenas o parâmetro  $g_{sr}$ . O caso estudado é aquele em que os neurônios 1 e 3 da Figura 1 têm o mesmo  $g_{sr} = 0.50 \text{ mS}/\text{cm}^2$ , e portanto atuam no mesmo regime. O estudo de sincronia dos elementos dessa rede (Figura 1) foi realizado para diferentes dinâmicas do neurônio 2, a saber, (em  $\text{mS}/\text{cm}^2$ )  $g_{sr} = 0.30$  (regime tônico),  $0.45$  (bursting),  $0.50$  (caótico),  $0.60$  (tônico). A identificação dos regimes foi obtida pela referência XXX, e corroborada pelas séries temporais das atividades neurais, que podem ser vistas nas Figuras 2(a)-(d).

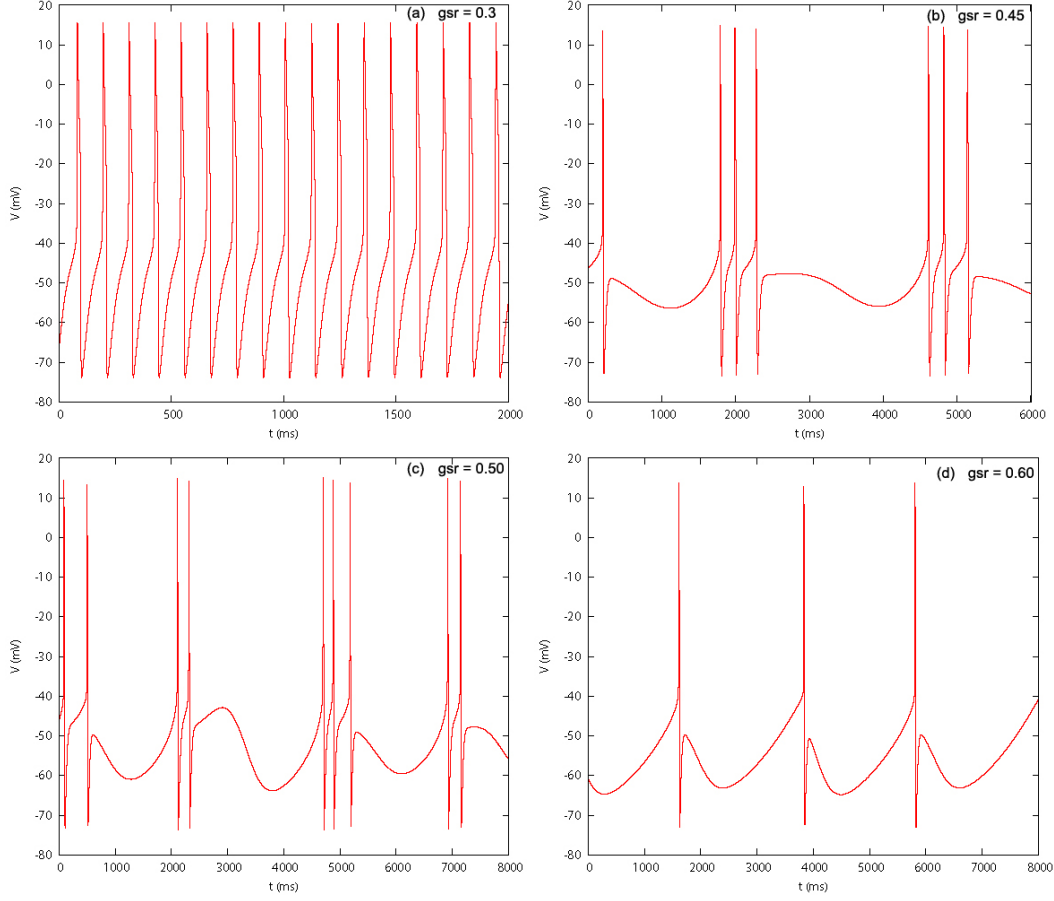


Figura 2: Séries temporais geradas a partir de um neurônio não-acoplado para as seguintes configurações de  $g_{sr}$ , em  $\text{mS}/\text{cm}^2$ : (a) 0.30; (b) 0.45; (c) 0.50; (d) 0.60.

## 4 Sincronia

Diz-se que dois neurônios estão em sincronia dentro de um intervalo de tempo se, e somente se, as seguintes condições são satisfeitas:

- (i) O número de potenciais de ação gerados pelo neurônio 1 e 2,  $S_{n_1}$  e  $S_{n_2}$ , são tais que  $|S_{n_1} - S_{n_2}| \leq 1$ .

A expressão *Interspike Interval* (ISI) é comumente utilizada para se referir ao intervalo de tempo entre potenciais de ação consecutivos gerados por um mesmo neurônio. Entretanto, nesse estudo, refere-se à diferença de instantes de tempo de potenciais de ação gerados por neurônios distintos. Segue então a condição seguinte:

- (ii)  $|ISI| = |\tau_k^{(n_1)} - \tau_{k'}^{(n_2)}| \leq ISI_{\max}$ , em que  $\tau_k$  e  $\tau_{k'}$  referem-se aos instantes do  $k$ -ésimo e do  $k'$ -ésimo potenciais de ação,  $n_1$  e  $n_2$  aos neurônios 1 e 2, e  $ISI_{\max}$  à uma constante.
- (iii) Sendo SIS (*Spikes in Synchrony*) a porcentagem dos potenciais que satisfazem a condição (ii),  $SIS \geq SIS_{\min}$ , em que  $SIS_{\min}$  é a porcentagem mínima de potenciais de ação que deve satisfazer (ii).

Quando determinados potenciais de ação satisfazem a condição (ii), diz-se que esses potenciais estão sincronizados. Durante todo o estudo foram utilizados os valores

$$ISI_{\max} = 20.0 \text{ ms} \quad (11)$$

$$SIS_{\min} = 0.99 \quad (12)$$

O conjunto de condições apresentado é aplicável de forma direta apenas no caso de dois neurônios. Para o estudo de sincronia em uma rede neural com três elementos (Figura 1), é necessário dissociar todos os casos possíveis de sincronia dos potenciais de ação. As possibilidades de sincronização para essa rede são:

- (a) Apenas 1-2;  
(b) Apenas 1-3;  
(c) Apenas 2-3;

(d) Todos (1-2-3), que equivale à 1-2 e 1-3 e 2-3;

(e) Nenhum;

A condição (ii) e a expressão (11) possibilitam também os seguintes casos:

(f) 1-2 e 1-3.

(g) 1-2 e 2-3.

(h) 1-3 e 2-3.

Na Figura 3, que ilustra o caso (f), as diferenças entre os instantes dos potenciais de ação são  $|\tau_k^{(n1)} - \tau_{k'}^{(n2)}| = |\tau_k^{(n1)} - \tau_{k''}^{(n3)}| = 20$  ms. Portanto,  $|\tau_k^{(n1)} - \tau_{k'}^{(n2)}| + |\tau_k^{(n1)} - \tau_{k''}^{(n3)}| = 40$  ms  $>$   $ISI_{\max} = 20$  ms, o que viola a condição (ii). Segue que os potenciais de ação dos neurônios 2 e 3 não estão sincronizados, embora 1-2 e 1-3 estejam.

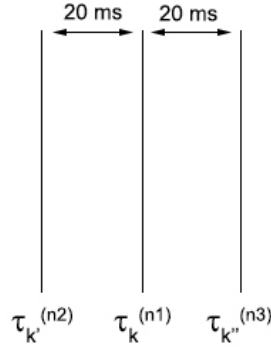


Figura 3: Esquema ilustrando três potenciais de ação (representados pelas linhas verticais), cada tal gerado por um neurônio ( $n_1$ ,  $n_2$  e  $n_3$ ), e espaçados por 20 ms.

#### 4.1 Mapas de sincronização

A partir das condições de sincronização apresentadas, foi possível construir mapas que mostram os casos de sincronia da rede (Figura 1) no espaço dos parâmetros  $g_c$  (de 0 à 0.1), ou constantes de acoplamento, relativos às conexões entre os neurônios 1 e 2 ( $g_{c_{12}}$ ), e 2 e 3 ( $g_{c_{23}}$ ). As Figuras 4(a)-(d) mostram esses mapas para as configurações (em mS/cm<sup>2</sup>) de  $g_{sr_2}$ : (a) 0.30; (b) 0.45; (c) 0.50; (d) 0.60. Como os neurônios 1 e 3 possuem a mesma condutância de repolarização lenta,  $g_{sr_1} = g_{sr_3} = 0.50$ , espera-se que haja uma simetria nos mapas de sincronia.

As Figuras 4(a)-(d) mostram diversas regiões de transição entre estados de sincronia. Por exemplo, fixando-se  $g_{c_{12}} = 0.08$  no mapa em que  $g_{sr_2} = 0.30$  (Figura 4(a)), e percorrendo  $g_{c_{23}}$  de 0 à 0.1, inicia-se em uma região onde não há nenhum caso de sincronia, até que em  $g_{c_{23}} = 0.05$  os neurônios 1 e 2 se sincronizam. Em  $g_{c_{23}} = 0.06$ , o neurônio 3 se sincronia com o neurônio 1, mas não com o 2. Finalmente, à partir de  $g_{c_{23}} = 0.07$ , todos permanecem em sincronia.

É intuitivo pensar que o aumento da força de acoplamento,  $g_c$ , gera apenas o aumento dos casos de sincronia. Entretanto, nas situações em que  $g_{sr_2} = 0.30$ , para o valor fixo de  $g_{c_{12}} = 0.05$ , percebe-se que há a sincronia 1-3 no ponto onde  $g_{c_{23}} = 0.06$ , mas nenhum neurônio está sincronizado em  $g_{c_{23}} = 0.07$ . Outro caso em que esse fato fica ainda mais evidente é naquele em que  $g_{sr_2} = 0.60$ . Fixando-se  $g_{c_{12}} = 0.03$ , nota-se que todos os elementos estão sincronizados em  $g_{c_{23}} = 0.04$ . No entanto, ao aumentar esse valor para  $g_{c_{23}} = 0.05$ , perde-se a sincronia 1-3. Aumentando  $g_{c_{23}}$  para 0.07, perde-se a sincronia 1-2.

Em particular, focou-se esse estudo nas regiões de transição onde  $g_{c_{12}} = g_{c_{23}} \equiv g_c$  dos casos  $g_{sr_2} = 0.30$  (Figura 4(a)) e  $g_{sr_2} = 0.60$  (Figura 4(d)). Em ambas as situações, em um momento inicial, não há sincronia de nenhum elemento da rede. Após o incremento de  $g_c$ , apenas os neurônios das extremidades, 1 e 3, entram em sincronia. Até que, finalmente, para uma constante de acoplamento suficientemente grande, o neurônio intermediário, 2, se sincroniza com os neurônios 1 e 3, caracterizando a sincronia de todos os elementos.

Para um melhor entendimento do que ocorre nessas transições de sincronia, as regiões delimitadas por um retângulo nas Figuras 4(a) e 4(d) foram refinadas, como mostram as Figuras 5(a) e 5(b).

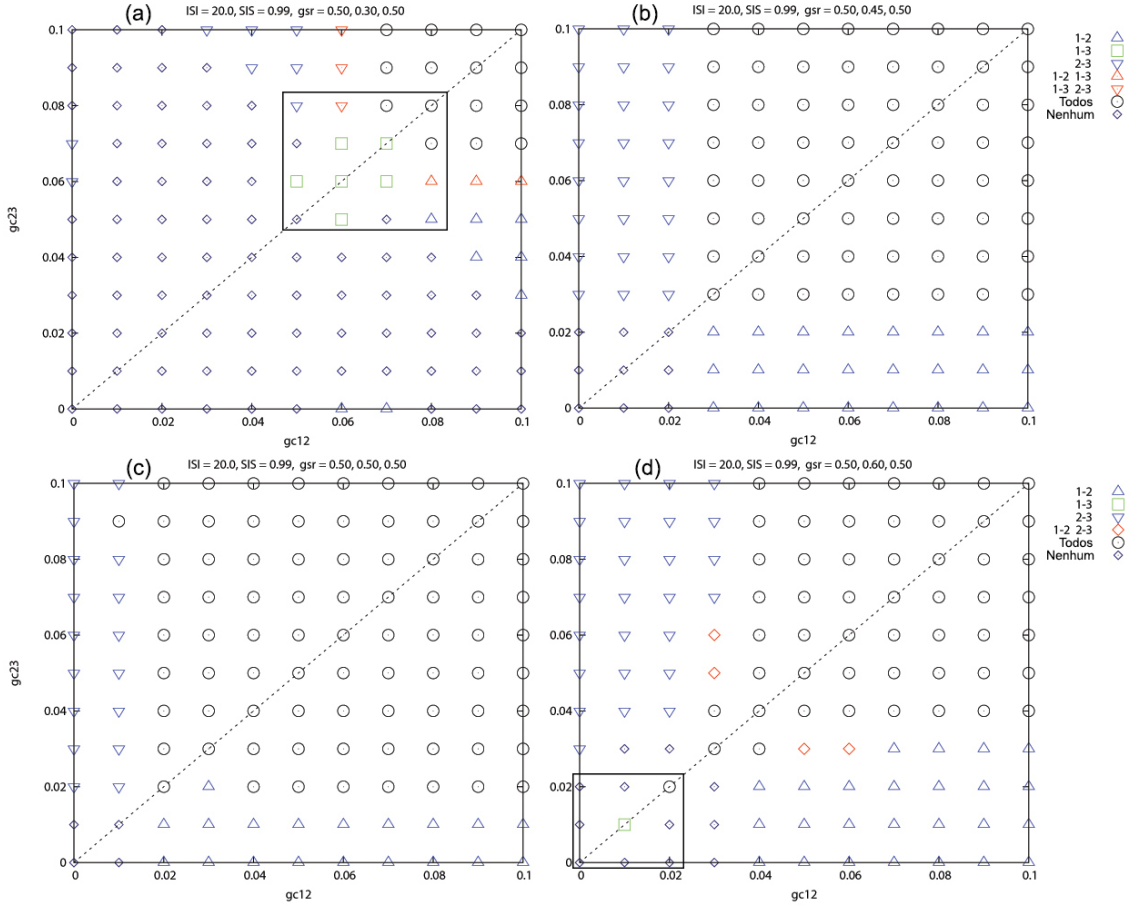


Figura 4: Mapas de sincronia relativos aos seguintes valores, em  $\text{mS}/\text{cm}^2$ , de  $g_{\text{SR}_2}$ : (a) 0.30; (b) 0.45; (c) 0.50; (d) 0.60. A linha diagonal pontilhada foi adicionada para facilitar a visualização da simetria. Os retângulos nos casos (a) e (d) destacam as regiões de interesse.

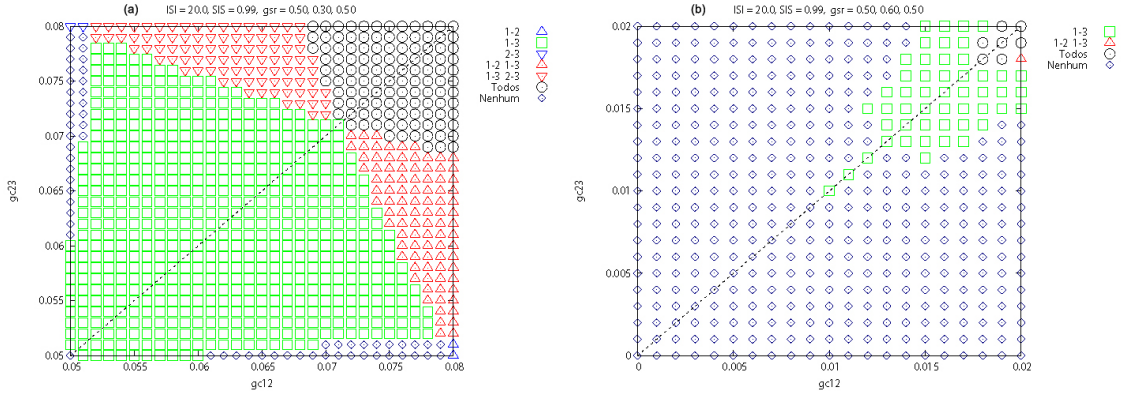


Figura 5: Regiões refinadas dos mapas de sincronia dos casos (a)  $g_{\text{SR}_2} = 0.30$  ( $\text{mS}/\text{cm}^2$ ), região  $0.05 \leq g_c \leq 0.08$  e (b)  $g_{\text{SR}_2} = 0.60$  ( $\text{mS}/\text{cm}^2$ ), região  $0 \leq g_c \leq 0.02$ .

## 5 Comportamento neural nas transições de sincronia

A partir das regiões refinadas dos mapas de sincronia (Figuras 5(a) e 5(b)), construiu-se as séries temporais dos três neurônios (Figura 1) relativas às duas configurações ( $g_{\text{SR}_2} = 0.30$  e  $g_{\text{SR}_2} = 0.60$ ) para pontos exatamente antes e exatamente depois de ocorrer uma transição (na diagonal  $g_{c12} = g_{c23}$ ).

No caso em que  $g_{\text{SR}_2} = 0.30$  (Figura 5(a)), o ponto exatamente antes de ocorrer a primeira transição se dá em  $g_c = 0.050$ , e o ponto exatamente posterior à transição, em  $g_c = 0.051$  (transição “Nenhum”  $\rightarrow$  1-3). A transição seguinte ocorre entre os pontos  $g_c = 0.071$  e  $g_c = 0.072$  (1-3  $\rightarrow$  “Todos”). As Figuras 6(a) e 6(b) mostram as séries temporais relativas aos pontos da primeira transição (“Nenhum”  $\rightarrow$  1-3), e as Figuras 6(c) e 6(d), relativas aos pontos da segunda transição

(1-3→“Todos”) da situação em que  $g_{sr_2} = 0.30$ .

No caso em que  $g_{sr_2} = 0.60$  (Figura 5(b)), as transições ocorrem entre  $g_c = 0.009$  e  $g_c = 0.010$  (“Nenhum”→1-3); e entre  $g_c = 0.017$  e  $g_c = 0.018$  (1-3→“Todos”). As Figuras 7(a) e 7(b) mostram as séries temporais relativas aos pontos da primeira transição (“Nenhum”→1-3), e as Figuras 7(c) e 7(d), relativas aos pontos da segunda transição (1-3→“Todos”) da situação em que  $g_{sr_2} = 0.60$ .

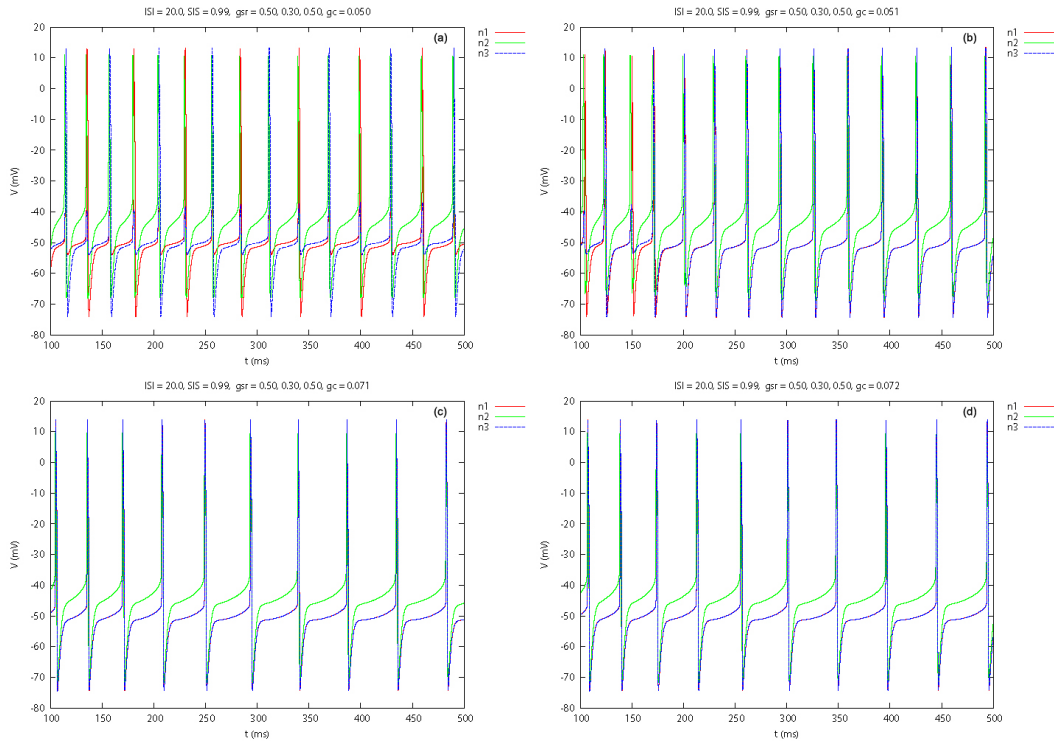


Figura 6: Séries temporais dos neurônios  $n_1$ ,  $n_2$  e  $n_3$  acoplados, com  $g_{sr_2} = 0.30$  mS/cm<sup>2</sup>, para as seguintes configurações de  $g_c$ : (a) 0.050; (b) 0.051; (c) 0.071; (d) 0.072.

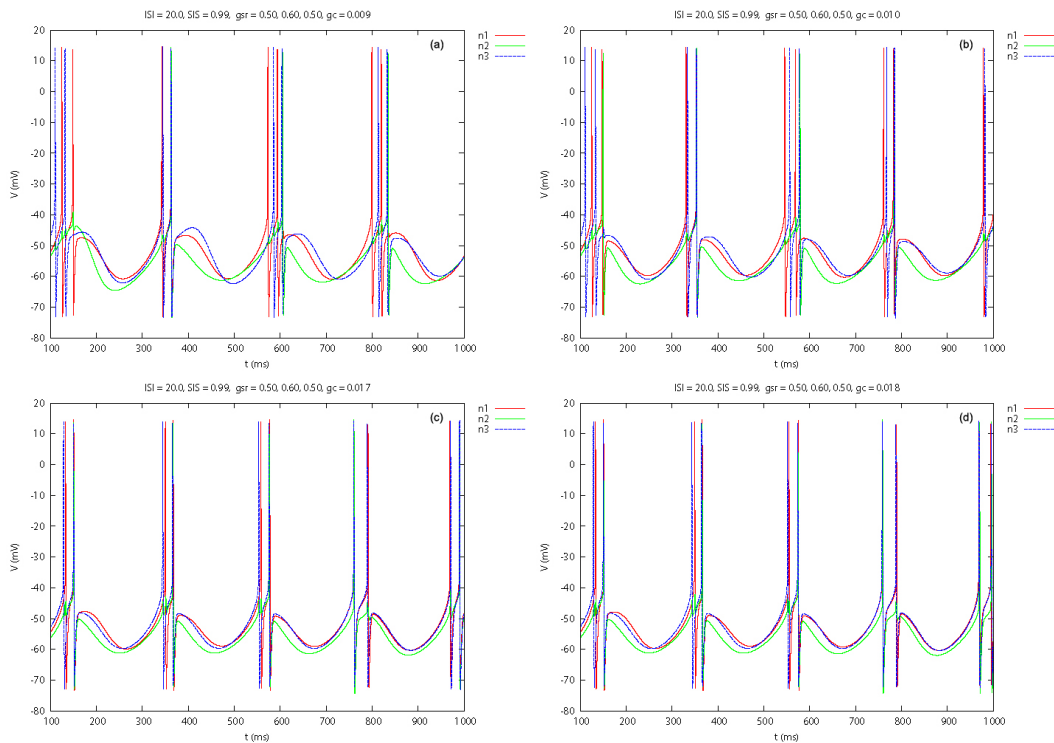


Figura 7: Séries temporais dos neurônios  $n_1$ ,  $n_2$  e  $n_3$  acoplados, com  $g_{sr_2} = 0.60$  mS/cm<sup>2</sup>, para as seguintes configurações de  $g_c$ : (a) 0.009; (b) 0.010; (c) 0.017; (d) 0.018.

Devido às condições criadas para a definição de sincronização, não é uma tarefa direta verificar visualmente, a partir das séries temporais, os estados sincronizados, como mostram as Figuras 6(a)-(d) e 7(a)-(d).

A situação mais simples de análise é quando há eliminação da possibilidade de sincronia por violação da condição (ii),  $|S_{n_1} - S_{n_2}| \leq 1$ . Isso é visível nos casos em que  $g_{sr} = 0.30$  e  $g_c = 0.050$  (Figura 6(a)), e  $g_{sr} = 0.60$  e  $g_c = 0.009$  (Figuras 7(a)), que mostram que não há sincronia de nenhum elemento.

As séries temporais (Figuras 6(a)-(d) e Figuras 7(a)-(d)) e os mapas de sincronização (Figuras 5(a)-(d)) permitem afirmar que o sistema evolui gradualmente para o estado sincronizado (quando há) com o aumento da constante de acoplamento.

## 6 Conclusão

Nesta etapa do projeto, para estudar a sincronia de uma rede neural, utilizou-se o modelo de Huber-Braun (HB) para simular três neurônios individuais, elétrica e bidirecionalmente acoplados. Para se obter diferentes comportamentos neurais, variou-se o parâmetro relativo à repolarização lenta do potencial de ação. As simulações numéricas do modelo de HB indicam como o acoplamento entre neurônios pode levá-los à um estado sincronizado, ou não, dependendo dos estados dinâmicos de cada neurônio e da força de acoplamento. Foi encontrado que uma constante de acoplamento suficientemente alta faz com que os neurônios que experimentam essa conexão se sincronizem.

Em uma rede de três neurônios, linearmente acoplados, os elementos das extremidades influenciam um ao outro, embora estejam conectados indiretamente por um neurônio central. Analisando o mapa de sincronia desses três neurônios, observou-se que - para determinados valores de constante de acoplamento - pode haver sincronia entre os neurônios das extremidades sem que haja sincronia com o neurônio que os conecta. Foi observado também que o aumento de uma das constantes de acoplamento, enquanto mantendo a outra fixa, pode implicar na perda de alguns casos de sincronia, o que contradiz a idéia intuitiva de que o aumento da força de acoplamento apenas aumento os casos de sincronia. A partir dos mapas de sincronia que foram refinados para intervalos específicos de  $g_c$ , notou-se que a evolução do sistema para um estado de sincronia (quando há) é gradual, no sentido de que as séries temporais de cada neurônio tendem a se sobrepor umas às para algumas variações da constante de acoplamento.

## Apêndice A

Tabela 1: Parâmetro utilizados na simulação numérica do modelo de Huber-Braun.

Parâmetro	Valor
$\phi$	0.124
$\rho$	0.607
$\kappa$	0.17
$\eta$	0.012
$C_M$ ( $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ )	1
$g_l$ ( $\text{mS}/\text{cm}^2$ )	0.1
$g_r$ ( $\text{mS}/\text{cm}^2$ )	1.5
$g_d$ ( $\text{mS}/\text{cm}^2$ )	2
$g_{sd}$ ( $\text{mS}/\text{cm}^2$ )	0.25
$\tau_d$ (ms)	2
$\tau_{sd}$ (ms)	10
$\tau_{sr}$ (ms)	20
$S_r$ ( $\text{mV}^{-1}$ )	0.25
$S_d$ ( $\text{mV}^{-1}$ )	0.25
$S_{sd}$ ( $\text{mV}^{-1}$ )	0.09
$V_{0r}$ (mV)	-25
$V_{0d}$ (mV)	-25
$V_{0sd}$ (mV)	-40
$V_i$ (mV)	-60
$V_r$ (mV)	50
$V_d$ (mV)	-90
$V_{sd}$ (mV)	50
$V_{sr}$ (mV)	-90
T ( $^{\circ}\text{C}$ )	10



## Referências

- [1] C. Finke, J. A. Freund, E. Rosa Jr, P.H. Bryant, H. Braun, and U. Feudel. Temperature-dependent stochastic dynamics of the huber-braun model. *Chaos*, 21(047510):1–9, 2011.
- [2] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117(4):500–544, 1952.
- [3] M. T. Huber, J.C. Krieg, M. Dewald, K. Voigt, and H. A. Braun. Stimulus sensitivity and neuromodulatory properties of noisy intrinsic neuronal oscillators. *Biosystems*, 48(1-3):95–104, 1998.
- [4] S. Postnova, E. Rosa Jr, and H. Braun. Neurones and synapses for systemic models of psychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry*, 43(Suppl 1):S82–91, 2010.
- [5] S. Postnova, B. WollWeber, K. Voigt, and H. Braun. Impulse pattern in bi-directionally coupled model neurons of different dynamics. *Biosystems*, 89(1-3):135–142, 2007.