

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS**

Felipe Lucas Gewers

**Transferência de frequência em modelos de neurônios de
disparo**

São Carlos

2019

Felipe Lucas Gewers

**Transferência de frequênciā em modelos de neurônios de
disparo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Física Básica

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa

Versão corrigida

**São Carlos
2019**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Gewers, Felipe Lucas

Transferência de frequência em modelos de neurônios de disparo / Felipe Lucas Gewers; orientador Luciano da Fontoura Costa - versão corrigida -- São Carlos, 2019.
139 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Física Básica) -- Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2019.

1. Neurônios de disparo. 2. Transferência de frequência. 3. Modelo integra-e-dispara. 4. Modelo de Izhikevich. 5. Função de ganho. I. Costa, Luciano da Fontoura, orient. II. Título.

*Dedico este trabalho à minha família por todo o apoio e compreensão.
Em especial, dedico-o a minha mãe pela enorme dedicação com minha educação
e pelo apoio incondicional em todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Universidade de São Paulo, seu corpo docente e administração pela oportunidade que tive de aprender e trabalhar em um ambiente de altíssimo nível acadêmico.

Agradeço profundamente o professor Dr. Luciano da Fontoura pela sua orientação e acolhimento durante a minha estadia em seu grupo. Foram diversos almoços, cafés e reuniões onde tivemos longas conversas, que, por fim, levaram a construção desse trabalho. Agradeço também aos professores Drs. Odemir Martinez e Diogo de Oliveira por ministrarem as disciplinas que participei durante esse período, todas elas foram muito bem preparadas e aprendi muito assistindo-as.

Agradeço imensamente a toda minha família, em especial a minha mãe, Carla Lucas, meu pai, Luiz Gewers, e minha vó, Luzia Costa, por todo apoio, compreensão e amor, que tiveram uma importância inestimável em todo esse trajeto. Agradeço a minha namorada Mariana por sua compreensão nos momentos difíceis e seu auxílio sempre presente.

Agradeço também aos membros da equipe do cluster Euler por disponibilizarem o acesso ao cluster, fornecendo o processamento computacional que foi essencial para muitos dos resultados obtidos. Não poderia deixar de agradecer os funcionários da biblioteca do IFSC-USP que forneceram todo o suporte para a elaboração da dissertação seguindo as regras da instituição.

Por fim, agradeço às agências financiadoras CNPq, CAPES e FAPESP pelo financiamento da minha bolsa de estudos, do projeto associado ao grupo e da ciência brasileira como um todo.

“As únicas leis da matéria são aquelas que nossas mentes devem fabricar, e as únicas leis da mente são fabricadas para ela pela matéria.”

James Clerk Maxwell

RESUMO

GEWERS, F.L. **Transferência de frequência em modelos de neurônios de disparo.** 2019. 139p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2019.

Este trabalho trata sobre a transferência de frequência em neurônios de disparo, especificamente neurônios integra-e-dispara com escoamento e neurônios de Izhikevich. Através de análises matemáticas analíticas e sistemáticas simulações numéricas é obtida a função de ganho, a transferência de frequência estacionária e dinâmica dos neurônios utilizados, para diversos valores dos parâmetros do modelo. Desse modo, são realizados múltiplos ajustes às curvas obtidas, e os coeficientes estimados são apresentados. Com base em todos esses dados, são obtidas diversas características dessas relações de transferência de frequência, e como suas propriedades variam com relação aos principais parâmetros do modelo de neurônio e sinapse utilizados. Diversos resultados interessantes foram apresentados, incluindo evidências de que a função ganho do neurônio integra-e-dispara pode se comportar de modo bastante semelhante à função de ganho e transferência estacionária do neurônio de Izhikevich, dependendo dos parâmetros adotados; a divisão do plano de parâmetros do modelo integra-e-dispara de acordo com a linearidade da transferência de frequência dinâmica; o limiar da intensidade de corrente contínua e de frequência de spikes pré-sinápticos de um neurônio de Izhikevich é determinado apenas pelo parâmetro b , no intervalo de parâmetros usual; modelos de sinapses distintos tendem a não alterar a forma da transferência de frequência estacionária de um neurônio de Izhikevich.

Palavras-chave: Neurônios de disparo. Transferência de frequência. Modelo integra-e-dispara. Modelo de Izhikevich. Função de ganho.

ABSTRACT

GEWERS, F.L. **Frequency transfer of spiking neurons models.** 2019. 139p.
Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2019.

This work is about the frequency transfer of spiking neurons, specifically integrate-and-fire neurons and Izhikevich neurons. Through analytical and systematic numerical simulations the gain function, the stationary and dynamic frequency transfer of the adopted neuron models, are obtained for several values of the model parameters. Thus, multiple fits are made to the curves obtained, and the estimated coefficients are presented. Based on all these data, several characteristics of the frequency transfer relations are obtained, and information is obtained about how their properties vary with respect the parameters of the adopted neuron and synapse model. Several interesting results have been presented, including evidences that the integrate-and-fire neuron's gain function can behave quite similarly to the Izhikevich neuron's stationary transfer and gain function, depending of the adopted parameters. We also obtained the division of the parameters plane of integrate-and-fire model according to the linearity of the dynamic frequency transfer. It was also verified that the thresholds of the presynaptic spikes' current intensity and frequency of an Izhikevich neuron are determined only by the parameter b , in the usual parameter range. In addition, it was observed that the considered distinct synapses models tend not to depart from the stationary frequency transfer of an Izhikevich neuron.

Keywords: Spiking neurons. Frequency transfer. Integrate-and-fire model. Izhikevich model. Gain function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação do neurônio típico.	33
Figura 2 – O circuito esquemático do modelo de Hodgkin-Huxley.	45
Figura 3 – Gráficos do valor assintótico $x_0(v)$ e da constante de tempo $\tau_x(v)$ para as três variáveis m, n e h . Escala potencial de repouso zero.	48
Figura 4 – Resposta do modelo de Hodgkin-Huxley estimulado por um pulso quadrado de duração de $1ms$ e amplitude de (a) $6.85\mu A$ e (b) $6.86\mu A$. Em (b) ocorre um potencial de ação de modo a evidenciar o comportamento de limiar crítico.	49
Figura 5 – Dinâmica da corrente pós-sináptica após um único potencial de ação pré-sináptico em $t = 0ms$. É representado a corrente pós-sináptica gerada através de sinapses $GABA_A$, $GABA_B$, $AMPA$ e $NMDA$ sem o bloqueio de magnésio, com amplitude da condutância $\bar{g}_{syn} = 1nS$ e o neurônio pós-sináptico constantemente em repouso ($v_r = -65mV$). . .	53
Figura 6 – Classificação dos neurônios de acordo com o padrão de disparo em resposta a um estímulo degrau de corrente contínua. O degrau de corrente ocorre aos $50ms$	54
Figura 7 – Circuito equivalente do potencial da membrana do modelo integra-e-dispara com escoamento.	57
Figura 8 – Evolução do potencial da membrana de um neurônio integra-e-dispara, $v_{as} = v_r = 0$ e $\tau_{abs} = 0ms$, estimulado por um degrau de corrente contínua que ocorre aos $50ms$. (a) Potencial da membrana. (b) Potencial da membrana com funções deltas adicionadas aos spikes.	58
Figura 9 – Relação ilustrativa dos parâmetros do modelo de Izhikevich durante um potencial de ação. (a) O potencial da membrana v . (b) A variável de recuperação da membrana u	60
Figura 10 – Função de ganho de um neurônio integra-e-dispara, onde $v_r = v_{as} = 0mV$, $\vartheta = 20mV$, $R = 10M\Omega$, $\tau_m = 20ms$ e τ_{abs} assumindo valores $0ms$ (vermelho) e $4ms$ (azul).	66
Figura 11 – Transferência de frequência estacionária de um neurônio integra-e-dispara, onde $v_r = v_{as} = 0mV$, $\vartheta = 20mV$, $\tau_{abs} = 0ms$, $\alpha_E = 1mV$ e τ_m assumindo valores diversos (legenda).	69
Figura 12 – Esquerda: As correntes pós-sinápticas. Direita: respectiva alteração do potencial da membrana. Considerando uma janela de frequência $\Delta t = 20ms$ os dois trens de spikes de entrada possuem mesma frequência instantânea em $t = 0$, mas geram saídas com frequências instantâneas diferentes.	71

Figura 13 – Esquerda: As correntes pós-sinápticas. Direita: respectiva alteração do potencial da membrana. Considerando uma janela de frequência $\Delta t = 20ms$ os dois trens de spikes de entrada possuem frequências instantâneas diferentes em $t = 0$, mas geram saídas com mesma frequência instantânea.	72
Figura 14 – Esquerda: gráficos da frequência instantânea de entrada e saída pelo tempo. Direita: respectivo gráfico de dispersão dos valores da frequência instantânea de entrada e saída no mesmo instante de tempo. A simulação foi realizada com $\tau_m = 20ms$, janela de frequência $\Delta t = 10ms$, e a amplitude α_E variando em cada gráfico: (a) $3mV$, (b) $5mV$, (c) $10mV$, (d) $15mV$.	74
Figura 15 – Gráficos de diversas medidas obtidas a partir da transferência de frequência dinâmica, pela janela de frequência Δt . A transferência de frequência dinâmica utilizada foi gerada através de um neurônio com os parâmetros $\tau_m = 20ms$ e $\alpha_E = 5mV$. Os valores de Δt variam de $5ms$ até $200ms$, em intervalos de $5ms$.	76
Figura 16 – Gráfico do coeficiente de correlação de Pearson por α_E e τ_m em dois ângulos diferentes. Foi utilizado a janela de frequência $\Delta t = 80ms$.	78
Figura 17 – Gráfico das curvas ajustadas da Tabela 4. Cada curva delimita o plano (α_E, τ_m) de acordo com o coeficiente de Pearson de mesma cor encontrado na legenda.	80
Figura 18 – (a) Gráfico do coeficiente angular ajustado ϵ_1 em termos de α_E e τ_m , em três ângulos diferentes. (b) Gráfico do coeficiente linear ajustado ϵ_2 em termos de α_E e τ_m , em três ângulos diferentes. Foi utilizado janela de frequência $\Delta t = 80ms$	81
Figura 19 – A figura apresenta gráficos de medidas de qualidade do ajuste realizado, utilizando o método dos mínimos quadrados lineares. Os gráficos são todos em termos de α_E e τ_m , e são apresentados em dois ângulos. (a) Gráfico do erro padrão do coeficiente angular ajustado ϵ_1 . (b) Gráfico do erro padrão do coeficiente linear ajustado ϵ_2 . (c) Gráfico da raiz do erro quadrático médio. (d) Gráfico do coeficiente de determinação adaptado.	82
Figura 20 – (a) Coeficiente angular ajustado em função de α_E . (b) Coeficiente linear ajustado em função de α_E . Em ambos, foi utilizado $\tau_m = 20ms$. α_E varia de $0,5mV$ até $30mV$ em intervalos de $0,05mV$ (quadrados verdes). Os pontos azuis que definem o traçado, são calculados através da média dos valores de α_E em um intervalo de $0,5mV$. O traço pontilhado é o erro padrão da média.	84

Figura 21 – Gráfico da informação mútua normalizada da transferência de frequência dinâmica, em termos de α_E e τ_m . Foi utilizado janela de frequência $\Delta t = 80ms$	86
Figura 22 – Função de ganho de um neurônio de Izhikevich típico de disparo regular para diferentes valores da janela de frequência Δt . Em (b) foi omitido as janelas $\Delta t = 100ms$ e $200ms$ para melhor visualização.	89
Figura 23 – Gráfico do erro quadrático médio (MSE), do ajuste sobre os pontos obtidos para a função de ganho de um neurônio típico de Izhikevich de disparo regular, pela janela de frequência Δt	90
Figura 24 – Gráficos da função de ganho do modelo de Izhikevich para os parâmetros típicos referentes a diferentes tipos de neurônios. Foram retiradas certas curvas das figuras (b), (c) e (d) para melhor visualização.	92
Figura 25 – Potencial da membrana de um neurônio Izhikevich, uma corrente contínua de $10nA$ foi injetada em $t = 50ms$. Os parâmetros utilizados foram: $a = 0,02$, $b = 0,2$, $c = -65$ e $d = 2$	94
Figura 26 – Esquerda: Gráficos por a e b , com $c = -65$ e $d = 2$. Direita: Gráficos por c e d , com $a = 0,02$ e $b = 0,2$. Cada linha apresenta gráficos de medidas relacionadas a função de ganho e do ajuste realizado: (a) limiar da intensidade da corrente I_θ , (b) coeficiente angular ajustado ϵ_1 , (c) erro padrão de ϵ_1 , (d) raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE), (e) coeficiente de determinação adaptado R^2	95
Figura 27 – Gráfico de I_θ por b , em que para cada valor de b estão associados todos os valores de I_θ obtidos para todas as combinações de a,b e c . Os dados utilizados foram os mesmos da simulação que gerou a Figura 26	96
Figura 28 – Gráficos da transferência de frequência estacionária do modelo de Izhikevich para os parâmetros típicos referentes a diferentes tipos de neurônios. Foram retiradas certas curvas das figuras (b), (c) e (d) para melhor visualização.	101
Figura 29 – Transferência de frequência de um neurônio de Izhikevich típico de disparo regular (RS) para diferentes valores da intensidade da corrente I_0	102
Figura 30 – Gráfico da frequência de disparos realizados pelo neurônio pela intensidade da corrente pós-sináptica de cada spike, para diferentes tipos de neurônios. Spikes pré-sinápticos chegam regularmente com uma frequência de $\nu_i = 2kHz$. (a) Neurônios do tipo RS, IB, CH e FS. (b) Neurônios do tipo LTS e TC.	103

Figura 31 – Esquerda: Gráficos por a e b , com $c = -65$, $d = 2$ e $I_0 = 20nA$. Direita: Gráficos por c e d , com $a = 0,02$, $b = 0,2$ e $I_0 = 20nA$. Cada linha apresenta gráficos de medidas relacionadas a transferência de frequência estacionária e do ajuste realizado: (a) limiar da intensidade da corrente ν_θ , (b) coeficiente angular ajustado ϵ_1 , (c) erro padrão de ϵ_1 , (d) raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE), (e) coeficiente de determinação adaptado R^2	105
Figura 32 – Gráfico de ν_θ por b e I_0 , em dois ângulos distintos, em que para cada dupla (b, I_0) está associado todos os valores de ν_θ obtidos para todas as combinações de a, b e c . Os dados utilizados foram os mesmos das simulações que geraram a Figura 31	106
Figura 33 – Gráfico de ν_θ por b e I_0 , em dois ângulos distintos. Exibe somente pontos da Figura 32 em que $b \leq b_\theta(I_0)$, e somente um para cada combinação de (b, I_0)	108
Figura 34 – Gráfico de ν_θ por b e I_0 , em dois ângulos distintos. O ajuste foi realizado utilizando o método dos mínimos quadrados, sobre os pontos da figura 32 em que $b \leq b_\theta(I_0)$, e para os pontos em que a função ajustada assume valores negativos, foi definido que $\nu_\theta = 0$	110
Figura 35 – Gráficos de medidas relacionadas a transferência de frequência estacionária e do ajuste realizado, em termos da intensidade da corrente pós-sináptica gerada por cada spike I_0 , com $a = 0,02$, $b = 0,2$, $c = -65$ e $d = 2$. (a) limiar da intensidade da corrente ν_θ , (b) coeficiente angular ajustado ϵ_1 , (c) erro padrão de ϵ_1 , (d) raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE), (e) coeficiente de determinação adaptado R^2	111
Figura 36 – Gráficos do coeficiente de correlação de Pearson, da curva Figura 35b. (a) Em termos de a e b . (b) Em termos de c e d . Em que existem pontos representando todas as configurações de a , b , c e d simuladas. Os dados utilizados foram os mesmos das simulações que geraram a Figura 31	112
Figura 37 – Gráfico da frequência média instantânea do modelo de Izhikevich com diferentes modelos de sinapses, sendo estimulado por um trem de spikes regular. Foi utilizado janela de frequência $\Delta t = 400ms$. (a) $\nu_i = 2kHz$. (b) $\nu_i = 7kHz$	115
Figura 38 – Corrente injetada no neurônio a cada instante de tempo. Foi utilizado o modelo de sinapse em que a corrente pós-sináptica possui um valor fixo I_0 , que atua por somente um passo da simulação. (a) A frequência do trem de spikes pré-sinápticos é $\nu_i = 2kHz$. (b) A frequência do trem de spikes pré-sinápticos é $\nu_i = 7kHz$	116

Figura 39 – Gráficos da transferência de frequência estacionária do modelo de Izhikevich sujeito a uma entrada sináptica controlada por receptores AMPA, com diferentes configurações de parâmetros referentes aos típicos neurônios corticais. Foram retiradas certas curvas das figuras (b) e (c) para melhor visualização.	118
Figura 40 – Gráficos da corrente injetada em um neurônio de Izhikevich, sujeito a uma entrada sináptica controlada por receptores AMPA, para (a-b) neurônios de disparo regular e (c-d) de disparo rápido. (a) e (c) Frequência de spikes pré-sinápticos de $2kHz$. (b) e (d) Frequência de spikes pré-sinápticos de $7kHz$	120
Figura 41 – Gráficos da transferência de frequência estacionária do modelo de Izhikevich sujeito a uma entrada sináptica controlado por receptores NMDA, com diferentes configurações de parâmetros referentes aos típicos neurônios corticais. Foram retiradas certas curvas das figuras (b) e (c) para melhor visualização.	122
Figura 42 – Gráficos da corrente injetada em um neurônio de Izhikevich, sujeito a uma entrada sináptica controlada por receptores NMDA, para (a-b) neurônios de disparo regular e (c-d) de disparo rápido. (a) e (c) Frequência de spikes pré-sinápticos de $2kHz$. (b) e (d) Frequência de spikes pré-sinápticos de $7kHz$	123
Figura 43 – Gráficos da transferência de frequência estacionária do modelo de Izhikevich sujeito a uma entrada sináptica controlado por receptores NMDA sem bloqueio de Mg^{2+} , com diferentes configurações de parâmetros referentes aos típicos neurônios corticais. Foram retiradas certas curvas das figuras (b) e (c) para melhor visualização.	125
Figura 44 – Gráficos da corrente injetada em um neurônio de Izhikevich, sujeito a uma entrada sináptica controlada por receptores NMDA sem bloqueio de Mg^{2+} , para (a-b) neurônios de disparo regular e (c-d) de disparo rápido. (a) e (c) Frequência de spikes pré-sinápticos de $2kHz$. (b) e (d) Frequência de spikes pré-sinápticos de $7kHz$	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores dos potenciais reversos e condutâncias do modelo de Hodgkin-Huxley. Escala potencial de repouso zero.	46
Tabela 2 – Funções empíricas α e β ajustadas por Hodgkin e Huxley. Escala potencial de repouso zero.	47
Tabela 3 – Parâmetros do modelo de Izhikevich para os principais neurônios neocorticais, e o neurônio tálamo-cortical.	61
Tabela 4 – A tabela apresenta os parâmetros das curvas que delimitam regiões no plano definido por α_E e τ_m , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associada a cada ajuste. Para valores de α_E e τ_m maiores que uma das curvas, a correlação de Pearson da transferência de frequência dinâmica é maior do que o valor fixado. Foi utilizada a janela de frequência $\Delta t = 80ms$	79
Tabela 5 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a função de ganho de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.	91
Tabela 6 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a função modelo $y = \epsilon_1 x + \epsilon_2$, aos pontos da Figura 27 para $b < 0, 3$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste ϵ_1 e ϵ_2 , seus respectivos erros padrões, a raiz do erro quadrático médio e o coeficiente de determinação ajustado.	97
Tabela 7 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a transferência de frequência estacionária de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich. Foi utilizado $I_0 = 20nA$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.	100

Tabela 8 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados da transferência de frequência estacionária de um neurônio de disparo regular (RS) para diferentes valores de I_0 . Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.	102
Tabela 9 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.21, aos resultados para a limiar de frequência ν_θ em termos de b e I_0 , para $b \leq b_\theta(I_0)$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ e λ_4 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado ao ajuste.	109
Tabela 10 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a transferência de frequência estacionária de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich utilizando sinapse AMPA. Foi utilizado $E_{AMPA} = 0mV, \bar{g}_{AMPA} = 30nS$ e $\tau_{AMPA} = 3,5ms$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz erro quadrático médio associado a cada ajuste.	119
Tabela 11 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a transferência de frequência estacionária de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich utilizando sinapse NMDA. Foi utilizado $\bar{g}_{NMDA} = 20nS$, $\tau_{rise} = 9ms$, $\tau_{decay} = 70ms$, $\alpha = 0,062mV^{-1}$, $\beta = 1/(3,57mM)$ e $[Mg^{2+}]_0 = 1,2mM$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.	123
Tabela 12 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a transferência de frequência estacionária de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich utilizando sinapse NMDA sem bloqueio de Mg^{2+} . Foi utilizado $\bar{g}_{NMDA} = 1,5nS$, $\tau_{rise} = 9ms$, $\tau_{decay} = 70ms$, $\alpha = 0,062mV^{-1}$, $\beta = 1/(3,57mM)$ e $[Mg^{2+}]_0 = 1,2mM$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.	126

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RER	Retículo endoplásmatico rugoso
REL	Retículo endoplásmatico liso
PSP	Potencial pós-sináptico (postsynaptic potential)
EPSP	Potencial pós-sináptico excitatório (excitatory postsynaptic potential)
IPSP	Potencial pós-sináptico inibitório (inhibitory postsynaptic potential)
ISP	Período entre spikes (interspike period)
PRA	Período refratário absoluto
PSC	Corrente pós-sináptica (postsynaptic current)
EPSC	Corrente pós-sináptica excitatória (excitatory postsynaptic current)
IPSC	Corrente pós-sináptica inibitória (inhibitory postsynaptic current)
GABA	Ácido gama-aminobutírico
NMDA	N-metil D-Aspartato
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
RS	Disparo regular (regular spiking)
IB	Bursting intrínseco (intrinsically bursting)
CH	Chattering
FS	Disparo rápido (fast spiking)
LTS	Disparo a baixo limiar (low-threshold spiking)
TC	Tálamo-cortical (thalamo-cortical)
LIF	Integra-e-dispara com escoamento (leaky integrate-and-fire)
RMSE	Raiz do erro quadrático médio (root mean square error)

LISTA DE SÍMBOLOS

v	Potencia da membrana	(mV)
v_r	Potencial de repouso	(mV)
v_{as}	Potencial de restabelecimento	(mV)
t	Tempo	(ms)
$t^{(f)}$	Instante de disparo	(ms)
τ_m	Constante de tempo da membrana	(ms)
τ_{abs}	Período refratário absoluto	(ms)
I	Entrada de corrente através da membrana	(nA)
R	Resistência da membrana	(MΩ)
C	Capacitância da membrana	(μF)
ϑ	Limiar de disparo	(mV)
u	Variável de recuperação da membrana	(mV)
a, b, c, d	Parâmetros do modelo de Izhikevich	adimensional
ν	Frequênciā média de disparos	(kHz)
Δt	Janela de frequênciā	(ms)
n_{sn}	Número de disparos em uma janela de frequênciā	adimensional
I_0	Intensidade da corrente constante	(nA)
T	Período entre spikes pós-sináptico	(ms)
T'	ISP pós-sináptico de um neurônio LIF com $\tau_{abs} > 0$	(ms)
P	Período entre spikes pré-sináptico	(ms)
ν_i	Frequênciā média de disparos pré-sinápticos	(kHz)
ν_o	Frequênciā média de disparos pós-sinápticos	(kHz)
$t^{(a)}$	Instante de formação da corrente pós-sináptica	(ms)
α_E	Amplitude do PSP da PSC delta de Dirac em LIF	(mV)

N	Número de spikes pré-sinápticos para disparar	adimensional
φ_1, φ_2	Coeficientes de ajuste da Equação 4.15	circunstancial
ϵ_1, ϵ_2	Coeficientes de ajuste da função modelo linear	circunstancial
ρ	Coeficiente de correlação de Pearson	adimensional
R^2	Coeficiente de determinação ajustado	adimensional
I_ϑ	Limiar da intensidade da corrente contínua	(nA)
$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	Coeficientes de ajuste da Equação 4.18	circunstancial
κ	Forma da PSC no modelo de sinapse simplificado	(nA)
ν_ϑ	Limiar da frequência média pré-sináptica	(kHz)
$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$	Coeficientes de ajuste da Equação 4.21	circunstancial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	27
2	O NEURÔNIO	31
2.1	Apresentação do Sistema Nervoso	31
2.2	O Nível Celular do Sistema Nervoso	31
2.3	A Morfologia do Neurônio Típico	32
2.3.1	O Soma	33
2.3.2	A Membrana Neuronal e o Citoesqueleto	34
2.3.3	O Axônio	35
2.3.4	Os Dendritos	36
2.4	Classificações Estruturais dos Neurônios	36
2.5	A Fisiologia Neuronal	37
2.5.1	Recepção	37
2.5.2	Integração	38
2.5.3	Sinalização	39
2.5.4	Secreção	39
2.6	Redes Neuronais e Neuroplasticidade	40
3	MODELOS MATEMÁTICOS DE NEURÔNIOS BIOLÓGICOS	41
3.1	Noções Básicas	42
3.2	Potencial Reverso e Potencial de Repouso	42
3.3	Modelo de Hodgkin-Huxley	44
3.3.1	Dinâmica	48
3.4	Sinapses	50
3.4.1	Sinapses Inibitórias	51
3.4.2	Sinapses Excitatórias	51
3.5	Classificação Neuronal com Base no Padrão de Disparo	53
3.6	Modelo Integra-e-Dispara	56
3.6.1	Limitações do Modelo	58
3.7	Modelo de Izhikevich	59
3.8	Codificação Neuronal	61
4	TRANSFERÊNCIA DE FREQUÊNCIA EM NEURÔNIOS DE DISPARO	63
4.1	Transferência de Frequência do Neurônio Integra-e-Dispara	64
4.1.1	Função de Ganho	65

4.1.2	Transferência de Frequênci a Estacionária	66
4.1.3	Transferência de Frequênci a Dinâmica	69
4.2	Transferência de Frequênci a do Neurônio de Izhikevich	87
4.2.1	Função de Ganho	88
4.2.2	Transferência de Frequênci a Estacionária	98
4.2.3	Comparação de Modelos de Sinapses	113
5	CONCLUSÃO	129
	REFERÊNCIAS	133

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, é amplamente aceito pela comunidade científica que todas as faculdades mentais do ser humano, e também de outros animais, possuem intrínseca relação com o sistema nervoso. É portanto que as capacidades da consciência, senciência, cognição, e imaginação do ser, são manifestações da performance do sistema nervoso, e sendo assim, também é o fator de todos os distúrbios mentais. O desafio final dos estudos relacionados a neurociência, é o entendimento pleno de como os sinais elétricos de uma rede neuronal, pode originar a mente consciente.^{1,2}

O sistema nervoso é fundamentalmente complexo, possuindo ao longo da história diversas hipóteses, muitas vezes antagônicas, a respeito de seu funcionamento. Apesar disso, nas últimas décadas foi realizado um grande progresso no entendimento dos mecanismos por detrás do sistema nervoso, e seus efeitos. Em parte, esse avanço foi devido a um grande número de abordagens que foram surgindo para atacar a questão. Essas aproximações variam tanto em termos materiais e psicológicos quanto em escala, no caso material indo desde a dinâmica proteica dos neurônios até o sistema nervoso como um todo, e no caso psicológico desde o comportamento de um indivíduo até a dinâmica de populações inteiras.^{3,4}

Uma dessas abordagens que ganhou bastante atenção nas últimas décadas devido ao enorme progresso computacional, foi a utilização de modelos matemáticos que se propõem a reproduzir as principais características de neurônios e populações neuronais. Os modelos que descrevem as características de um único neurônio tendem a se dividir principalmente em duas categorias: modelos de neurônio baseados em condutância e modelos de neurônio de disparo. Modelos de neurônio baseados em condutância incorporam os fundamentos da atividade eletroquímica neuronal, e por conta disso costumam ter grande realismo biológico ao custo de uma enorme complexidade. Modelos de neurônio de disparo, por sua vez descrevem apenas o comportamento geral do neurônio, sem incorporar explicitamente as causas, e por isso são consideravelmente mais simples. Este trabalho possui como foco somente modelos de neurônios de disparo, sendo utilizado o modelo integra-e-dispara com escoamento e o modelo de Izhikevich.⁵⁻⁷

O modelo integra-e-dispara com escoamento é relativamente antigo, e um dos mais conhecidos e utilizados pela neurociência computacional. É bastante simples sendo descrito por apenas uma equação diferencial e uma condição de disparo, devido a essa simplicidade é possível simular redes com elevado número de neurônios integra-e-dispara.⁸⁻¹⁰ Mas esse modelo só teve tanto sucesso, porque apesar de sua enorme simplicidade, redes integra-e-dispara se provaram capazes de descrever um amplo espectro de dinâmicas e funções corticais, e do sistema nervoso em geral.^{11-21,21-26}

O modelo de Izhikevich é bastante recente, proposto em 2003 por Eugene M. Izhikevich, que nos últimos anos vem ganhando bastante popularidade entre os neurocientistas computacionais. É marcado pela capacidade de descrever diversos tipos de dinâmicas neurais com bastante acurácia e simplicidade. É descrito por um conjunto de duas equações diferenciais e uma condição de disparo.^{27,28} É capaz de reproduzir praticamente todos os resultados obtidos com neurônios integra-e-dispara, e ainda, devido ao seu maior realismo biológico, descrever um maior conjunto de dinâmicas e funções do sistema nervoso.^{29–31,31–38}

Ao longo dos anos, diversos experimentos mostraram uma alta correlação entre a frequência de disparos dos neurônios e respostas motoras, sensoriais e mentais associadas.^{39–41} Apesar disso, existem diversos indícios de que a frequência de disparos não é a única codificação utilizada pelo sistema nervoso.^{5,42,43} Mas em uma grande quantidade de casos, a frequência é uma excelente maneira de quantificar alguma resposta do sistema nervoso, principalmente nos sistemas próximos aos sensoriais e motores.⁴²

Dado isso, o trabalho aqui desenvolvido se propõem a investigar a transferência de frequência nos neurônios integra-e-dispara e Izhikevich. O conceito de função de transferência é amplamente conhecido e utilizado em assuntos relacionados a eletrônica como, por exemplo, transistores, em que sua entrada $x(t)$ e saída $y(t)$ são frequentemente caracterizados em termos de uma função de transferência $y(t) = F(x(t))$. Essa abordagem é bastante útil por fornecer resumidamente, o modo de operação do dispositivo em termos de uma simples relação funcional. Consequentemente, se torna particularmente mais simples simular a operação do dispositivo em termos dessa metodologia. Além disso, a forma da função de transferência pode fornecer diversas informações a respeito do modo em que o processamento é realizado pelo dispositivo, incluindo sua linearidade.^{44,45}

Desse modo, a transferência de frequência determina completamente o modo que a dinâmica da frequência de disparos se dá através de um neurônio. Além de fornecer informações a respeito da dinâmica do modelo, a função de transferência fornece uma ferramenta alternativa, para quando se deseja trabalhar apenas com codificação de frequência média. Além disso, é uma maneira de caracterizar os modelos de neurônios utilizados, permitindo comparações entre eles e com os resultados obtidos de neurônios biológicos, possibilitando definir regimes de validade do modelo.

Para obter a função de transferência, o neurônio foi estimulado por apenas uma entrada sináptica, e a transferência de frequência construída através da relação entre essa entrada e a frequência dos disparos de saída. Devido aos distintos modos de construir as entradas sinápticas que estimulam o neurônio, diferentes definições de transferência de frequência foram tomadas, sendo elas: função de ganho, transferência de frequência estacionária e transferência de frequência dinâmica. Além disso, por conta do neurônio possuir adaptação e memória, a transferência de frequência que relaciona a entrada e saída a cada instante, não pode ser descrita por uma função, mas apesar disso é possível

caracterizar essa transferência com relação as suas propriedades.

Essa dissertação começa apresentando as principais características biológicas do neurônio, focando em sua morfologia e fisiologia. Em seguida, é apresentado o funcionamento do neurônio através de modelos matemáticos, sua classificação de acordo com a dinâmica de disparos, os modelos integra-e-disparo e de Izhikevich e uma breve discussão sobre codificação neuronal. Por fim, são apresentados os métodos utilizados e discutido os resultados obtidos.

2 O NEURÔNIO

Neste capítulo será apresentada a base biológica do neurônio, incluindo sua morfologia e suas principais características fisiológicas. Esses conceitos serão necessários para um entendimento pleno do que será apresentado mais a frente neste trabalho.

2.1 Apresentação do Sistema Nervoso

O *sistema nervoso* é a estrutura do organismo que coordena suas ações pela transmissão de sinais para diferentes regiões do corpo e, a nível celular, é determinado pela presença de células especializadas chamadas *neurônios*. Os neurônios possuem um arranjo especial que permite enviar sinais rapidamente e de maneira precisa para outras células. Conexões entre neurônios podem gerar caminhos, circuitos e até grandes redes que geram a consciência e a percepção de mundo do organismo e de seu comportamento.⁴

O sistema nervoso possui três componentes neurais que geram os comportamentos: entrada sensorial, processamento interneuronal e saída motora, e é dividido em *sistema nervoso periférico* e *sistema nervoso central*. O sistema nervoso periférico é o responsável pela entrada sensorial, receber informações do meio externo, e pela saída motora, mover o corpo do organismo. O sistema nervoso central realiza todo o processamento interneural, e portanto, o processamento que gera as capacidades mentais e comportamentais do organismo.

O sistema nervoso central é constituído da *medula espinhal* e do *encéfalo*. A medula espinhal recebe toda a informação sensorial do corpo, e alguma da cabeça, e realiza o processamento inicial e a transmissão dessa informação para o encéfalo. O encéfalo recebe essas informações sensoriais e as processa, gerando as ações correspondentes de modo a prover de forma autônoma a sobrevivência do organismo.⁴⁶

Atualmente há um consenso entre a comunidade científica em relação a localidade das funções do encéfalo. Regiões específicas do encéfalo atuam como unidades de processamento especializadas. Desse modo, faculdades mentais complexas como consciência, linguagem, percepção, memória, entre outras, são resultados do processamento de várias regiões encefálicas distintas, que são complexamente interligadas.¹

2.2 O Nível Celular do Sistema Nervoso

As células que compõem o sistema nervoso podem ser divididas em duas classes principais: os neurônios e as *células gliais* ou *glias*. Apesar da disseminada crença de que no encéfalo humano há um número bem maior de glias do que de neurônios, estudos recentes mostram que o número de glias e neurônios presentes no encéfalo é aproximadamente

o mesmo, porém a proporção de neurônios e glias varia bastante de uma região para outra.^{47–49}

Os neurônios são células nervosas especializadas em transmitir informação, e são as unidades básicas de processamento do sistema nervoso. Existem da ordem de 10^{11} neurônios no encéfalo humano.^{50,51} Um neurônio individual possui uma morfologia relativamente simples, portanto os comportamentos complexos observados como resultado do processamento nervoso se devem mais a topologia das conexões entre os neurônios do que ao processamento de um único neurônio em si.

As células gliais não estão envolvidas diretamente no processamento da informação, mas são fundamentais para o funcionamento do sistema nervoso possuindo funções de suporte. As células gliais fornecem esse suporte de diversas maneiras: atuando na sustentação dos neurônios, gerando estrutura ao sistema nervoso; no isolamento de um neurônio do outro, ou de uma rede de neurônios das demais; na destruição de patógenos; na remoção de células mortas; no fornecimento de nutrientes e oxigênio para os neurônios; na produção de mielina, que isola os axônios; na formação da barreira hematoencefálica, que impede a entrada de toxinas presentes no sangue para o encéfalo; na manutenção do ambiente extracelular para uma comunicação correta entre os neurônios; no direcionamento dos axônios em crescimento e dos neurônios em migração e diversas outras.^{52–54}

2.3 A Morfologia do Neurônio Típico

O neurônio típico é constituído de três partes: o *soma*, o *axônio* e os *dendritos*. A Figura 1 ilustra um neurônio típico e seus principais componentes. A membrana que separa o interior do neurônio do exterior é denominada *membrana neuronal* e se sustenta sobre um esqueleto bastante complexo chamado de *citoesqueleto*.²

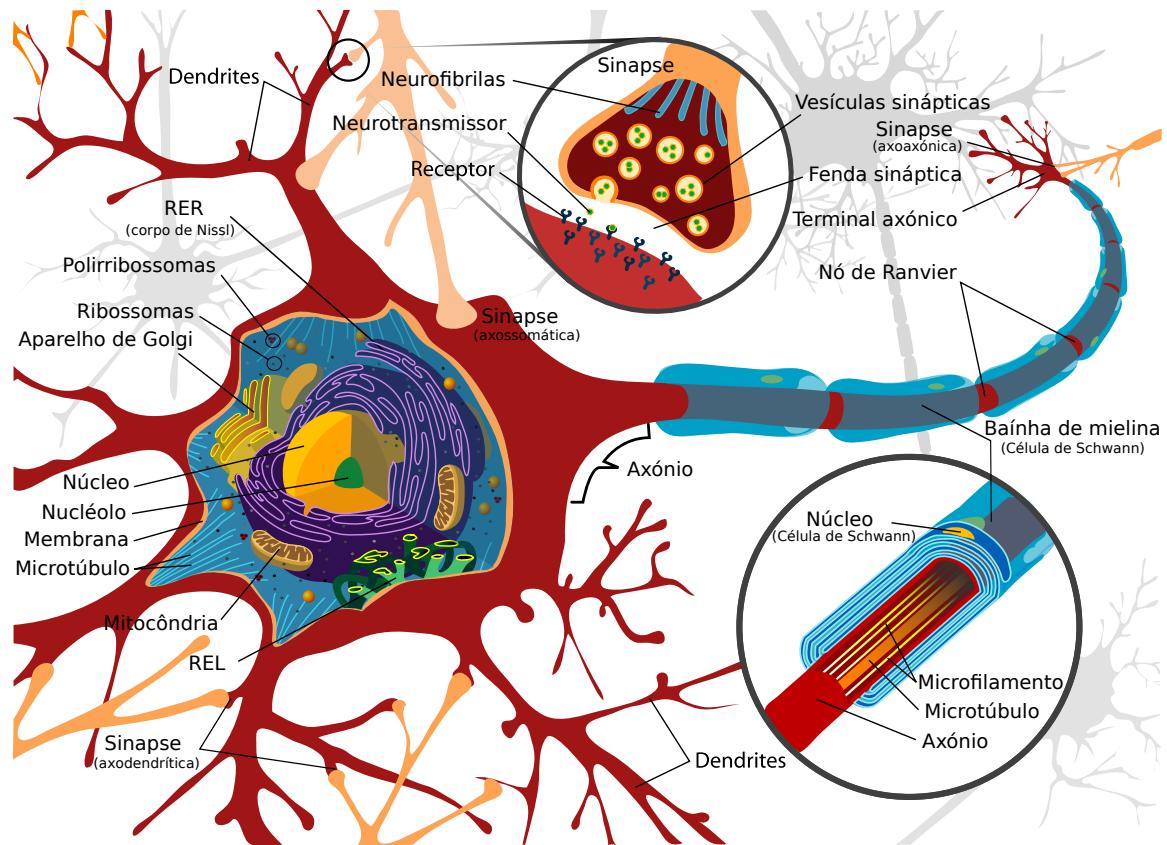


Figura 1 – Representação do neurônio típico.

Fonte: VILLAREAL.⁵⁵

2.3.1 O Soma

O soma é o corpo celular do neurônio, a parte central da célula aproximadamente esférico com cerca de $20\mu m$ de diâmetro.⁵⁶ Dentro da célula existe um fluido aquoso e salgado rico em potássio denominado *citosol*. No citosol existem diversas estruturas delimitadas por membrana que são chamadas de *organelas*. Tudo dentro da membrana celular, incluindo as organelas, mas excluindo o núcleo, é dado o nome de *citoplasma*. Do soma tipicamente originam-se dois tipos de prolongamentos: os dendritos, curtos e ramificados, e um axônio longo e tubular.

As organelas no interior do soma possuem funções específicas e cruciais para o funcionamento da célula. O neurônio possui as mesmas organelas que qualquer outra célula animal, sendo as principais delas: o *núcleo*, o *retículo endoplásmatico rugoso (RER)*, o *retículo endoplásmatico liso (REL)*, o *aparelho de Golgi* e as *mitocôndrias*.³

O núcleo de uma célula possui formato esférico com cerca de $5\mu m$ a $10\mu m$ de diâmetro, e se localiza aproximadamente no centro da célula. Dentro do núcleo encontram-se os *cromossomos* que contêm o material genético da célula: o *DNA*. Seguimentos do DNA que são interpretados pela célula recebem o nome de *genes*. *Expressão genética* é o nome

dado ao processo de leitura de algum gene, que tem como resultado moléculas chamadas *proteínas*. Existem diversas proteínas com uma grande variedade de formatos e tamanhos que cumprem diferentes funções e são as responsáveis por todas as características únicas dos neurônios e pela diferença entre os neurônios.⁵⁷

A síntese de proteínas ocorre no citoplasma dentro de estruturas globulares, de cerca de 30nm de diâmetro, chamadas *ribossomos*. Nos neurônios muitos ribossomos estão aderidos a vesículas de membrana achatadas que são denominadas de *retículo endoplásmatico rugoso (RER)*. O retículo endoplásmatico rugoso é bem mais presente nos neurônios do que nas demais outras células do corpo humano. Por motivos históricos o RER nos neurônios também é conhecido como *corpúsculos de Nissl*. As proteínas que tem como destino final o citosol do neurônio são sintetizadas nos ribossomos livres. Já aquelas que tem como destino final a membrana celular ou as organelas são sintetizadas no RER. Isso explica porque o RER é tão abundante nos neurônios, uma vez que as proteínas da membrana são essenciais para a sinalização neuronal.⁵⁸

O *retículo endoplásmatico liso (REL)* é composto por um sistema de túbulos cilíndricos constituídos de membrana e recebe esse nome por não possuir ribossomos, que são o motivo da aparência granulado do RER. O REL pode atuar em diversas funções, como na síntese de lipídios e na desintoxicação do ambiente celular. Alguns REL são contínuos ao RER e criam as vesículas de transporte para as proteínas sintetizadas. Essas vesículas desacoplam do REL e partem para o *aparato de Golgi*. O aparato de Golgi é um conjunto de discos membranosos que localiza-se distante do núcleo. Tem como principal função a coleta, modificação, separação e a distribuição das proteínas.⁵⁹

As *mitocôndrias* são organelas elipsoides abundantes no soma, nos neurônios possuem cerca de $1\mu\text{m}$ de comprimento. São essenciais para a respiração celular, processo que gera como produto moléculas de *ATP*, que são utilizadas como fonte de energia química para muitas das reações bioquímicas do neurônio.

2.3.2 A Membrana Neuronal e o Citoesqueleto

A membrana neuronal separa o citoplasma do meio externo. Possui cerca de 5nm de espessura e é coberta de proteínas. Essas proteínas têm como principal função regular a entrada, saída e concentração de determinadas substâncias dentro da célula, a essa capacidade é dado o nome de *permeabilidade seletiva*. Nos neurônios, a composição das proteínas da membrana varia dependendo da região da célula e é de fundamental importância para o processamento de informação neuronal.⁶⁰

O citoesqueleto é responsável pela sustentação da célula, e é constituído de *microtúbulos*, *microfilamentos* e *neurofilamentos*. Microtúbulos são túbulos relativamente largos com cerca de 20nm de diâmetro, formados por proteínas globulares chamadas *tubulinas* que se arranjam de modo a formar os túbulos. Os microfilamentos possuem cerca de 5nm

de diâmetro e são formados por proteínas chamadas *actinas*, que são uma das proteínas mais abundantes em uma célula. Os neurofilamentos possuem um diâmetro de 10nm possuindo um tamanho intermediário entre os microfilamentos e os microtúbulos.

Além de preencherem o soma, os microtúbulos, microfilamentos e neurofilamentos são abundantes nos dendritos e no axônio, preenchendo-os principalmente de maneira axial. Os microtúbulos e microfilamentos são constantemente construídos e decompostos, sendo esse processo controlado pelo neurônio.³

2.3.3 O Axônio

O axônio é uma estrutura encontrada unicamente nos neurônios. É responsável pela transmissão de informação até músculos e outros neurônios, podendo se estender por distâncias que variam de milímetros até metros. A composição proteica da membrana do axônio difere bastante daquela encontrada no soma, permitindo-o enviar os sinais elétricos sem praticamente nenhuma perda. O diâmetro do axônio pode variar entre $1\mu\text{m}$ a $25\mu\text{m}$ em humanos. Essa variação é importante porque a velocidade do sinal elétrico, o chamado *potencial de ação*, que atravessa o axônio depende do diâmetro, de modo que quanto maior o diâmetro mais rápido o impulso trafega.

No axônio não há presença de Retículo Endoplasmático Rugoso e de praticamente nenhum ribossomo, e portanto, não há síntese proteica, o que faz com que seja necessário o transporte das proteínas sintetizadas no soma. O transporte de material proteico entre o soma e o axônio é chamado de *transporte axoplasmático*. Este processo ocorre principalmente através de *proteínas motoras*, que utilizam-se dos microtúbulos, que percorrem de forma axial o axônio, para realizar o transporte.⁶¹

O axônio emerge do soma em uma região chamada de *cone de implantação*. Em alguns casos os axônios podem se dividir ao longo de seu trajeto, essas ramificações são chamadas de *axônios colaterais*. Próximo do término, frequentemente o axônio se ramifica em diversos ramos pequenos para se conectar com muitos neurônios na região, essa ramificação é chamada de *telodendro*. A dilatação no término do axônio, ou de seus ramos, que realiza a comunicação com a célula alvo é chamado de *terminal axônico*. Os microtúbulos que percorrem o axônio não se estendem ao terminal axônico. Dentro do terminal axônico há diversas mitocôndrias e inúmeras esferas de membranas chamadas *vesículas sinápticas* que carregam moléculas chamadas de *neurotransmissores*.

A região em que o terminal axônico se conecta com a célula alvo é chamada de *sinapse*. A sinapse possui dois lados: o *pré-sináptico* e o *pós-sináptico*. Essa nomenclatura leva em conta o sentido em que a informação é passada: da célula pré-sináptica à pós-sináptica. Na maioria das sinapses não há um contato direto entre o terminal axônico e a célula alvo, a comunicação é feita através de uma fenda denominada *fenda sináptica*. Nessas sinapses os potenciais de ação que trafegam pelo axônio são convertidos em sinais

químicos por meio dos *neurotransmissores* que são lançados na fenda sináptica. As sinapses ocorrem geralmente nos dendritos ou no soma da célula pós-sináptica.

Axônios que se estendem por distâncias consideráveis normalmente possuem um revestimento isolante formado principalmente de lipídios denominado *bainha de mielina*. A bainha de mielina não é contínua, ela possui interrupções em intervalos praticamente regulares que são chamados de *nódulos de Ranvier*.⁶²

2.3.4 Os Dendritos

Os dendritos são prolongamentos ramificados que partem do soma do neurônio. Tendem a não se distanciar muito do soma e o padrão da ramificação varia bastante entre os neurônios. O conjunto de todos os dendritos de um neurônio é chamado de *árvore dendrítica*. São cobertos por centenas de sinapses, atuando na recepção de sinais nervosos de outros neurônios. Na região das sinapses a membrana dos dendritos possui diversas proteínas, chamadas *receptores*, que detectam neurotransmissores na fenda sináptica. O citoplasma dentro dos dendritos é semelhante ao dos axônios, sendo preenchido principalmente de elementos do citoesqueleto e mitocôndrias.

Algumas classes de dendritos podem possuir pequenas projeções, chamadas de *espinhas dendríticas*, que tipicamente recebem uma única sinapse. As espinhas dendríticas isolam uma única sinapse em específico, facilitando ao neurônio realizar alterações bioquímicas que afetem somente aquela sinapse e não outras. São bastante sensíveis a atividade sináptica podendo modificar seu formato, volume e quantidade em um período curto de tempo. Por conta disso são ditas serem de grande importância para o aprendizado.^{63,64}

2.4 Classificações Estruturais dos Neurônios

Os neurônios do sistema nervoso podem ser categorizados de diversas maneiras, com relação a diferentes aspectos de sua estrutura. Algumas dessas classificações são utilizadas mais frequentemente pelos neurocientistas:³

- **Classificação pelo número de prolongamentos.** Neurônios podem ser classificados de acordo com o número de prolongamentos que partem do soma. O neurônio é dito ser *unipolar* quando possui somente um prolongamento, *bipolar* quando possui dois e *multipolar* quando possui três ou mais.
- **Classificação pela extensão do axônio.** Neurônios que possuem axônios longos que partem de uma região para outra do sistema nervoso são chamados de *neurônios de projeção* ou de tipo *Golgi I*. Os que possuem axônios curtos que se comunicam localmente são chamados de *neurônios locais* ou de tipo *Golgi II*.

- **Classificação pelas conexões realizadas.** Neurônios que realizam conexões com as superfícies sensoriais do corpo são chamados de *neurônios sensoriais*. Os neurônios sensoriais convertem estímulos do ambiente em sinais nervosos, e transmitem essa informação para o restante do sistema nervoso. Neurônios que realizam conexões com músculos, e portanto transmitem os sinais para o movimento, são chamados de *neurônios motores*. Os *interneurônios* são a categoria mais numerosa dessa classificação pois compreendem todos os neurônios que não são sensoriais ou motores.

2.5 A Fisiologia Neuronal

O processamento de informação de um neurônio pode ser dividido em quatro etapas sequenciais: recepção, integração, sinalização e secreção. Cada uma dessas etapas ocorre em um local distinto da célula e a cada uma delas pode ser associado um tipo de sinal característico. Quase todos os neurônios podem ser representados por um neurônio modelo que possui quatro componentes responsáveis por cada uma dessas etapas, sendo eles: componente de entrada local (sinapses), componente disparador (segmento inicial do axônio), componente de condução de longo alcance (axônio) e componente de saída (terminais axônicos).¹

A capacidade do neurônio de gerar diferentes tipos de sinais está associado com as propriedades elétricas da membrana celular. Todas as células possuem uma diferença de potencial elétrico entre os lados de sua membrana plasmática. É usual calcular a diferença de potencial (ddp) entre o lado externo e o lado interno da membrana plasmática, denominado *potencial da membrana*, tomando o potencial zero como sendo o lado externo da membrana. No caso de neurônios em repouso essa diferença de potencial se dá entre $-60mV$ e $-70mV$ e é chamado de *potencial de repouso*. Essa diferença de potencial elétrico ocorre principalmente devido a distribuição desigual de íons carregados, especialmente de íons K^+ e Na^+ , em cada lado da membrana celular.

Células excitáveis, como os neurônios e as células musculares, possuem a distinta característica de seus potenciais da membrana poderem ser rapidamente e significantemente alterados. É essa variação do potencial da membrana que é utilizada como sinalização, com o potencial de repouso sendo a linha de base desses sinais. No caso de um estímulo causar um aumento do potencial da membrana ele é dito ser um estímulo de *despolarização* ou *excitatório*. No caso do estímulo causar uma diminuição do potencial da membrana ele é dito ser um estímulo de *hiperpolarização* ou *inibitório*.⁶⁵

2.5.1 Recepção

Normalmente em um neurônio em repouso não há nenhum grande fluxo de cargas entre as partes do neurônio, de modo que toda a célula está sob o mesmo potencial de repouso. O potencial de ação de um neurônio pré-sináptico faz com que ele libere um

sinal químico, neurotransmissores, na fenda sináptica. Esses neurotransmissores ligam-se a proteínas receptoras na membrana do neurônio pós-sináptico de modo a gerar um fluxo de íons e consequentemente uma alteração do potencial da membrana do neurônio pós-sináptico. Essa mudança do potencial da membrana é chamada de *potencial pós-sináptico* (*PSP* ou *postsynaptic potential*, em inglês). O potencial pós-sináptico é o sinal de entrada do neurônio e é um sinal graduado. A amplitude e a duração do potencial pós-sináptico são proporcionais a quantidade de neurotransmissores liberados da fenda sináptica e a duração da liberação.

O fluxo de íons responsável pelo potencial pós-sináptico ocorre principalmente através de *canais iônicos*, que são ativados na presença dos neurotransmissores. Esses canais permitem a passagem de tipos específicos de íons por *transporte passivo*, ou seja, de modo a aumentar a entropia do sistema, não sendo necessário o gasto de energia celular. Em sinapses excitatórias normalmente o potencial pós-sináptico é gerado pela entrada de íons de Na^+ no neurônio.

O potencial pós-sináptico é uma mudança local do potencial da membrana que se espalha passivamente, por meio de difusão, pelo neurônio. Desse modo a amplitude do sinal decresce com a distância. As sinapses tendem a ocorrer na árvore dendrítica ou no soma, e portanto o potencial pós-sináptico ocorre normalmente nesses locais. O sinal não se difunde para além do axônio, a menos que gere um potencial de ação.

2.5.2 Integração

A despolarização do potencial da membrana ativa canais iônicos dependentes de voltagem de Na^+ , o que normalmente acarreta em um fluxo de íons de Na^+ para dentro da célula, que acaba por despolarizar ainda mais o potencial da membrana. Essa despolarização pode ativar ainda mais canais iônicos, iniciando uma reação em cadeia que culmina no potencial de ação. O potencial de ação possui normalmente uma duração de cerca de 1ms a 2ms, após isso o potencial da membrana retorna ao valor de repouso. Os mecanismos exatos que coordenam o potencial de ação serão discutidos em detalhes na próxima seção com a apresentação do modelo de Hodgkin-Huxley.

Os canais iônicos dependentes de voltagem de Na^+ são concentrados principalmente em uma região adjacente ao cone de implantação, no segmento inicial do axônio. Por conta disso esse segmento possui o menor limiar para gerar um potencial de ação. E portanto é mais provável que um potencial pós-sináptico se espalhe passivamente e gere um potencial de ação no segmento inicial do axônio em vez de outros locais da célula. Por esse motivo essa região é denominada *zona disparadora*. É nessa região que normalmente todos os potenciais sinápticos são integrados, e o neurônio dispara um potencial de ação se a despolarização atingir um determinado limiar crítico, denominado *limiar de disparo*. Nos neurônios sensoriais a zona disparadora normalmente ocorre no primeiro nódulo de

Ranvier do axônio em vez do segmento inicial.⁶⁶

Os neurônios podem diferir um dos outros com relação aos canais iônicos de sua membrana. A quantidade, variedade e localidade dos canais iônicos de um neurônio determina o seu limiar de disparo, o seu padrão de disparo e a sua excitabilidade. Portanto neurônios com padrões de canais iônicos diferentes respondem ao mesmo estímulo de maneiras diferentes.

2.5.3 Sinalização

O potencial de ação é um sinal do tipo *tudo-ou-nada*, o que significa que estímulos despolarizantes abaixo do limiar de disparo não geram nenhum sinal e estímulos acima do limiar geram sempre os mesmos sinais. Diferentemente do potencial pós-sináptico que se propaga de maneira passiva, e portanto perde amplitude com a distância, o potencial de ação é propagadoativamente de modo que sua amplitude não decai enquanto é transportado pelo axônio até os terminais axonais. Durante a condução em um axônio mielinizado, o potencial de ação se regenera nos nódulos de Ranvier, processo chamado *condução saltatória*, que aumenta significantemente o ganho de energia e a velocidade de transmissão.⁶²

Os potenciais de ação são sinais altamente estereotipados, o que significa que sua forma de onda varia muito pouco de um neurônio para o outro. Possuem durações entre 1ms e 2ms, e uma amplitude de cerca de 100mV. Com isso tem-se que a informação não está contida na forma do sinal, já que todos são praticamente iguais. Na verdade a informação está toda contida no tempo de chegada dos potenciais.⁶⁵

2.5.4 Secreção

Quando o potencial de ação chega ao terminal axônico ele estimula a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. Neurotransmissores são substâncias químicas endógenas que permitem a comunicação de um neurônio com o outro. O exato número de neurotransmissores ainda é desconhecido, mas já foram identificados mais de 200 tipos diferentes.⁶⁷ Os neurônios diferem um dos outros nos tipos de neurotransmissores que são utilizados para transmitir informações. No terminal axônico os neurotransmissores são mantidos em organelas de formato esférico chamadas vesículas sinápticas. Com a chegada de um potencial de ação as vesículas movem-se em direção a membrana plasmática do terminal e por um processo de fusão chamado *exocitose* elas liberam os neurotransmissores na fenda sináptica.

A liberação de neurotransmissores é o sinal de saída do neurônio, e do mesmo modo que o sinal de entrada, o potencial pós-sináptico, ela é graduada. O número de potenciais de ação que chegam ao terminal axônico em um determinado período de tempo determina a quantidade de neurotransmissores que são liberados. Após serem

liberados, os neurotransmissores se difundem pela fenda sináptica até alcançarem os receptores na membrana do neurônio pós-sináptico. Os neurotransmissores quando ligados aos receptores ativam canais iônicos que geram um fluxo de íons através da membrana da célula pós-sináptica. Esse fluxo de íons altera o potencial da membrana plasmática gerando o potencial pós-sináptico, portanto ocorrendo uma conversão do sinal químico de saída da célula pré-sináptica em um sinal elétrico de entrada na célula pós-sináptica. O que determina se o potencial pós-sináptico será inibitório ou excitatório são os receptores da célula pós-sináptica, e não o neurotransmissor em particular.

2.6 Redes Neuronais e Neuroplasticidade

Nenhum comportamento complexo é gerado por um só neurônio. Comportamentos são gerados pela ação de muitas células em conjunto. Como visto anteriormente, o encéfalo processa informações de modo localizado, o que significa que funções específicas são processadas em regiões distintas. Essas regiões se conectam de modo a processar um grande conjunto de dados e gerar comportamentos complexos. O que torna o encéfalo uma máquina de processamento de informações tão avançada não é a complexidade de seus elementos, mas sim a quantidade e a complexidade das conexões entre eles. Os neurônios não se conectam indiscriminavelmente uns com os outros de modo a formar uma rede aleatória, muito pelo contrário, eles se conectam de maneira bastante precisa de modo a gerar redes complexas que possuem funcionalidades bastante sofisticadas. Para essa característica é dado o nome de *princípio da especificidade conectiva*. O processamento no encéfalo se dá principalmente de maneira paralela com um elevado grau de redundância, o que termina por estabelecer um processamento em alta velocidade e robusto a falhas.¹

É um fato conhecido que o encéfalo pode se adaptar e aprender através da vida de um indivíduo. A essa capacidade do encéfalo de se alterar é dado o nome de *neuroplasticidade*. A neuroplasticidade pode ocorrer pela alteração da eficácia da sinapse, possivelmente removendo ou criando novas sinapses, entre dois neurônios (*plasticidade sináptica*) ou pela alteração da excitabilidade do próprio neurônio (*plasticidade não sináptica*). Essas mudanças podem ser de curta e de longa duração, e ocorrem principalmente por *alterações anatômicas*: mudanças nas árvores dendríticas, espinhas dendríticas, criação e remoção de sinapses, e por *alterações fisiológicas*: mudanças nos tipos, quantidades, localização de canais iônicos, neurotransmissores e outras proteínas utilizadas na dinâmica neuronal e na comunicação sináptica.⁶⁸

3 MODELOS MATEMÁTICOS DE NEURÔNIOS BIOLÓGICOS

Como já foi visto na última seção, as unidades de processamento elementares do sistema nervoso central são os neurônios, que se conectam entre si com padrões bastante complexos. No córtex cerebral os neurônios estão tão densamente localizados que existem mais de 10^4 corpos celulares e diversos quilômetros de prolongamentos em uma região de apenas um milímetro cúbico.⁵ O padrão de conexão dos neurônios pode diferir entre as diversas regiões do sistema nervoso, sendo possível encontrar neurônios com formatos e tamanhos diferentes, formando os elementos básicos. Vale também relembrar que os neurônios não são as únicas células presentes no córtex, há também células gliais, que proporcionam suporte e nutrição aos neurônios.

Os sistemas neuronais têm sido intensamente investigados nas últimas décadas, por conta do seu papel fundamental no entendimento da consciência humana e dos distúrbios mentais, para esse fim são utilizadas diversas abordagens que variam em muitos aspectos, focando em diferentes escalas de detalhes, tempo e espaço. Por conta do neurônio ser o elemento básico do sistema nervoso, ele recebe atenção especial tanto de teóricos quanto de experimentais. Uma abordagem que tem sido frequentemente adotada consiste em modelar a atividade eletroquímica de um único neurônio em termos de um conjunto de equações matemáticas. Resultados desses modelos muitas vezes são validados por constatações experimentais, tornando-os um método de estudo válido para descobrir os fundamentos de como a informação é tratada em um neurônio ou em redes de neurônios.^{7,69,70}

Os modelos matemáticos que tem como propósito reproduzir o comportamento de um neurônio costumam se dividir principalmente entre duas abordagens: *modelos de neurônio baseados em condutância* e *modelos de neurônio de disparo (spiking neuron models)*, em inglês). Os modelos de neurônio baseados em condutância incorporam diversos mecanismos que geram a dinâmica neuronal, como por exemplo o fluxo de íons através de cada canal iônico. Por conta disso, costumam reproduzir as características eletrofisiológicas com bastante acurácia e detalhes. Porém, são intrinsecamente complexos, o que leva a uma alta dificuldade de serem analisados e um grande custo computacional para serem simulados. Modelos de neurônio de disparo são modelos puramente fenomenológicos, explicam as alterações do potencial da membrana sem incorporar os mecanismos que geram essas alterações. Costumam ser bem mais simples do que os modelos de condutância, de modo a ser mais fácil de tratar analiticamente e menos custoso para ser simulado. Possuem limitações com relação a diversos aspectos da dinâmica neuronal, mas apesar disso, são extremamente úteis para o estudo da codificação neuronal e da dinâmica de redes neuronais.

3.1 Noções Básicas

O sinal de saída dos neurônios, como já apresentado, é um sinal elétrico que pode ser medido por um eletrodo posicionado nas proximidades do axônio. Esse sinal elétrico recebe o nome de potencial de ação, mas também é comumente chamado de *spike*, principalmente na abordagem dos modelos de neurônios de disparo. Uma sequência de potenciais de ação emitidas por um único neurônio é chamada de *trem de pulsos* ou *trem de spikes*. Essa nomenclatura reflete ao fato do trem de spikes ser uma sequência de eventos estereotipados ocorrendo em intervalos regulares ou irregulares. O intervalo de tempo entre os spikes de um trem de pulsos é chamado de *período entre spikes* (*ISP* ou *interspike period*, em inglês). Vale reforçar que o potencial de ação é o elemento básico de transferência de informação, e devido a ser um sinal estereotipado a informação está contida na quantidade e no intervalo de tempo entre os spikes.

Os efeitos de um spike no neurônio pós-sináptico podem ser avaliados com um eletrodo intracelular, que mede a diferença de potencial $v(t)$ entre o lado interno e o externo da membrana celular. Sem nenhuma entrada sináptica o potencial da membrana de um neurônio assume o valor do potencial de repouso. Na chegada de uma entrada, despolarizante ou hiperpolarizante, o potencial da membrana se altera, podendo ou não gerar um potencial de ação, e depois tende a retornar ao seu valor de repouso. A alteração do potencial da membrana gerada por um spike, o potencial pós-sináptico, é comumente chamado também de *potencial pós-sináptico excitatório* ou *inibitório* (*EPSP* ou *IPSP*, *excitatory or inhibitory postsynaptic potential*, em inglês), caso seja despolarizante ou hiperpolarizante, respectivamente.

O neurônio dispara um potencial de ação quando o seu potencial da membrana se despolariza de modo a alcançar o valor do limiar de disparo ϑ . Normalmente é definido o instante do disparo como sendo o momento em que o potencial da membrana cruza o limiar, mas pode também ser definido com sendo o instante em que o potencial da membrana atinge valor máximo. Após o disparo o potencial da membrana não retorna imediatamente para o valor de repouso, antes disso ele passa por uma fase de hiperpolarização abaixo do potencial de repouso, chamada de *pós-hiperpolarização*.

3.2 Potencial Reverso e Potencial de Repouso

Tal como apresentado anteriormente, a membrana neuronal separa o meio intraceletal do extracelular, os quais possuem concentrações iônicas diferentes. Essa diferença de concentração gera um potencial elétrico que é essencial para a dinâmica neuronal.

De acordo com a termodinâmica, um sistema físico de muitas moléculas em equilíbrio que está em contato com um reservatório térmico de temperatura fixa, no qual o número de moléculas e o volume são constantes, pode ser representado pelo ensemble canônico.

Desse modo, a probabilidade de uma molécula estar com energia E é proporcional ao fator de Boltzmann:⁷¹

$$p(E) \approx e^{\frac{-E}{kT}}, \quad (3.1)$$

onde k é a constante de Boltzmann e T a temperatura.

Considerando que as moléculas são íons positivos com carga q em um campo eletrostático, suas energias dependem da posição e são dadas por $E(x) = qv(x)$, onde x é a posição do íon e $v(x)$ o potencial elétrico associado a essa posição. Devido a energia ter dependência espacial, a probabilidade de uma molécula estar com energia E , é portanto, a probabilidade de uma molécula estar na posição x . Assumindo que o sistema contém uma quantidade enorme de íons, a densidade de íons em uma determinada posição pode ser aproximada pela probabilidade de um íon estar nessa posição. Desse modo, a relação entre as densidades em duas posições diferentes x_1 e x_2 é dada por:

$$\frac{n(x_1)}{n(x_2)} = \exp -\frac{qv(x_1) - qv(x_2)}{kT}, \quad (3.2)$$

onde $n(x)$ é a densidade de íons na posição x . A diferença de potencial $\Delta v = v(x_1) - v(x_2)$ gera, portanto, uma diferença de densidades. Devido esse resultado corresponder a um sistema em equilíbrio, o oposto também é verdade, diferenças de densidades iônicas geram uma diferença de potencial Δv . Considerando duas regiões com densidades iônicas diferentes n_1 e n_2 , a diferença de potencial gerada por elas pode ser obtida isolando Δv na Equação 3.2:

$$\Delta v = \frac{kT}{q} \ln \frac{n_2}{n_1}, \quad (3.3)$$

essa equação é chamada de *potencial de Nernst*.⁷²

A membrana celular é praticamente um isolante perfeito. Existem diversas proteínas cravadas na membrana celular que atuam como *bombas iônicas* ou *canais iônicos*. Bombas iônicas realizam o *transporte ativo* de íons de um lado para o outro, ou seja, é necessário o gasto de energia celular para realizar o transporte. Como resultado, a concentração iônica é diferente no meio intracelular e extracelular. A concentração de íons de sódio (Na^+) no interior da célula é de aproximadamente $60mM/l$, muito menor do que no exterior, que é cerca de $440mM/l$. Por outro lado, a concentração de íons de potássio (K^+) no interior da célula é em torno de $400mM/l$, maior que no meio externo que é aproximadamente $20mM/l$.⁵

No equilíbrio essa diferença de concentrações de sódio causa um potencial de Nernst E_{Na} de cerca de $+50mV$, a temperatura ambiente (Equação 3.3). Na membrana celular

há canais iônicos de Na^+ que permitem transferência passiva de íons de um lado para o outro. No caso da diferença de potencial Δv entre um lado e outro da membrana for menor do que o potencial de Nernst do sódio, íons de Na^+ fluirão, através desses canais, para dentro da célula, de modo a reduzir a diferença da concentração. No caso de Δv for maior que E_{Na} , íons de Na^+ fluirão para fora da célula, de modo a aumentar a diferença da concentração. Portanto, a direção do fluxo de íons é revertida quando Δv passa por E_{Na} , por esse motivo E_{Na} é chamado de *potencial reverso do sódio*.

Utilizando a Equação 3.3 para a diferença de concentração do potássio, obtém-se o potencial reverso E_K de aproximadamente $-77mV$, a temperatura ambiente.

Nos neurônios reais diversos íons além do sódio e potássio estão presentes, em diferentes concentrações, dentro e fora da célula. Todos eles contribuem simultaneamente para a diferença de potencial entre o meio interno e externo da membrana. É encontrado experimentalmente que em um neurônio em repouso a diferença de potencial da membrana é de cerca de $v_r \approx -65mV$. Como $E_k < v_r < E_{Na}$, íons de potássio tendem, no potencial de repouso, a sair da célula, enquanto íons de sódio tendem a entrar. As bombas iônicas balançam esse fluxo, transportando a mesma quantidade de íons que atravessa os canais iônicos. Desse modo, o potencial de repouso v_r é definido pelo equilíbrio dinâmico dos íons que fluem através dos canais iônicos (transporte passivo) e das bombas iônicas (transporte ativo).⁵

3.3 Modelo de Hodgkin-Huxley

Em uma extensiva série de experimentos utilizando o axônio gigante da lula, Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Huxley propuseram em 1952 o modelo que hoje recebe seus nomes. Potenciais de ação são resultados de correntes iônicas que passam através dos canais iônicos da membrana neuronal, Hodgkin e Huxley conseguiram medir essas correntes e descrever sua dinâmica em termos de equações diferenciais. Os pesquisadores receberam em 1963 o Premio Nobel em Fisiologia ou Medicina por esta contribuição. As equações de Hodgkin-Huxley são o ponto de partida para modelos de neurônio baseados em condutância mais detalhados, podendo ser adicionado diversos canais iônicos e incorporado a geometria espacial do neurônio ao modelo.⁶⁹

O modelo pode ser entendido com ajuda do circuito esquemático da Figura 2:

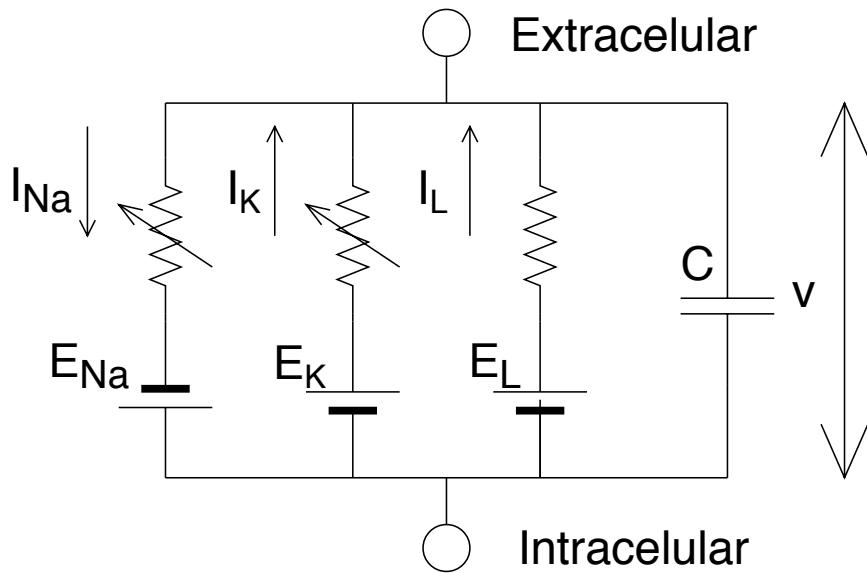


Figura 2 – O circuito esquemático do modelo de Hodgkin-Huxley.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A membrana celular isolante, que separa o meio intracelular do extracelular, atua como um capacitor. Quando uma corrente $I(t)$ é injetada na célula ela pode tanto adicionar cargas ao capacitor, quanto ser escoada pelos canais iônicos da membrana celular. O potencial de Nernst gerado pela diferença de concentração iônica é representado por uma célula de bateria. Pela conservação das cargas elétricas, a corrente $I(t)$ pode se dividir em uma corrente capacitiva I_C que carrega o capacitor C , e em componentes de corrente I_k que fluem através dos canais iônicos:

$$I(t) = I_C(t) + \sum_k I_k(t), \quad (3.4)$$

em que a somatória se dá sobre todos os canais iônicos. No modelo de Hodgkin-Huxley padrão há três tipos diferentes de canais iônicos: de sódio (Na^+), potássio (K^+) e um canal de escoamento não específico com resistência R , que consiste principalmente de íons de Cl^- . Da definição de capacitância $C = Q/v$, onde Q é a carga e v é a diferença de potencial através do capacitor, tem-se que a corrente capacitativa pode ser escrita como $I_C = Cdv/dt$. Aplicando isso na Equação 3.4 temos:

$$C \frac{dv(t)}{dt} = - \sum_k I_k(t) + I_C(t) \quad (3.5)$$

Os canais são categorizados pela sua resistência, ou de modo equivalente, por sua condutância. O canal de escoamento é descrito por uma condutância independente

da voltagem $g_L = 1/R$, diferentemente os outros dois canais têm suas condutâncias dependentes da voltagem e do tempo. Se todos os canais de sódio e potássio estão abertos eles possuem condutâncias g_{Na} e g_K , respectivamente, no entanto, normalmente alguns dos canais estão fechados. A probabilidade de um canal estar aberto é descrita pelos parâmetros m, n e h , que são dependentes do potencial da membrana. A ação combinada dos parâmetros m e h controlam os canais de Na^+ , enquanto o parâmetro n controla os canais de K^+ . Hodgkin e Huxley formularam as três correntes iônicas de modo que:⁵

$$\sum_k I_k(t) = g_{Na}m^3h(v - E_{Na}) + g_Kn^4(v - E_k) + g_L(v - E_L), \quad (3.6)$$

onde os parâmetros E_{Na}, E_k e E_L são os potenciais reversos.

É possível fazer um deslocamento de todas as medidas de voltagem do modelo, de modo ao potencial de repouso v_r possuir valor zero. As condutâncias e os potenciais reversos são parâmetros empíricos do modelo. Os valores apresentados no trabalho original de Hodgkin e Huxley são exibidos na Tabela 1. É importante notar que os valores estão na escala de voltagem em que o potencial de repouso é zero. A capacidade da membrana é cerca de $C = 1\mu F/cm^2$.

Tabela 1 – Valores dos potenciais reversos e condutâncias do modelo de Hodgkin-Huxley.
Escala potencial de repouso zero.

x	E_x	g_x
Na	$115mV$	$120mS/cm^2$
K	$-12mV$	$36mS/cm^2$
L	$10,6mV$	$0,3mS/cm^2$

Fonte: HODGKIN; HUXLEY.⁶⁹

Os parâmetros m, n e h são adimensionais e possuem valores entre 0 e 1, e evoluem temporalmente de acordo com as equações diferenciais:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(v)(1 - m) - \beta_m(v)m \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(v)(1 - h) - \beta_h(v)h \end{aligned} \quad (3.7)$$

As variáveis α e β são funções empíricas do potencial da membrana v . A Tabela 2 exibe as funções α e β ajustadas por Hodgkin e Huxley. Em conjunto, as Equações 3.5-3.7 definem o modelo de Hodgkin-Huxley.

Tabela 2 – Funções empíricas α e β ajustadas por Hodgkin e Huxley. Escala potencial de repouso zero.

x	$\alpha_x(v/mV)$	$\beta_x(v/mV)$
m	$\frac{0,1(v-25)}{\exp \frac{v-25}{10}-1}$	$4 \exp \frac{v}{18}$
n	$\frac{0,01(v-10)}{\exp \frac{v-10}{10}-1}$	$0,125 \exp \frac{v}{18}$
h	$0,07 \exp \frac{v}{20}$	$\frac{1}{\exp \frac{v-30}{10}+1}$

Fonte: HODGKIN; HUXLEY.⁶⁹

De modo a facilitar seu entendimento, as Equações 3.7 podem ser reescritas:

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{1}{\tau_x(v)}[x - x_0(v)], \quad (3.8)$$

onde x atua como m, n ou h . Para v constante, a variável x tende ao valor x_0 com a constante de tempo τ_x . Dependendo do valor de τ_x a variável é dita ser rápida ou lenta. O valor assintótico x_0 e a constante de tempo τ_x são obtidos a partir da relação:⁵

$$\begin{aligned} x_0(v) &= \frac{\alpha_x(v)}{\alpha_x(v) + \beta_x(v)} \\ \tau_x(v) &= \frac{1}{\alpha_x(v) + \beta_x(v)} \end{aligned} \quad (3.9)$$

Utilizando os valores da Tabela 2 pode-se construir os gráficos das funções $x_0(v)$ e $\tau_x(v)$, que estão ilustrados na Figura 3.

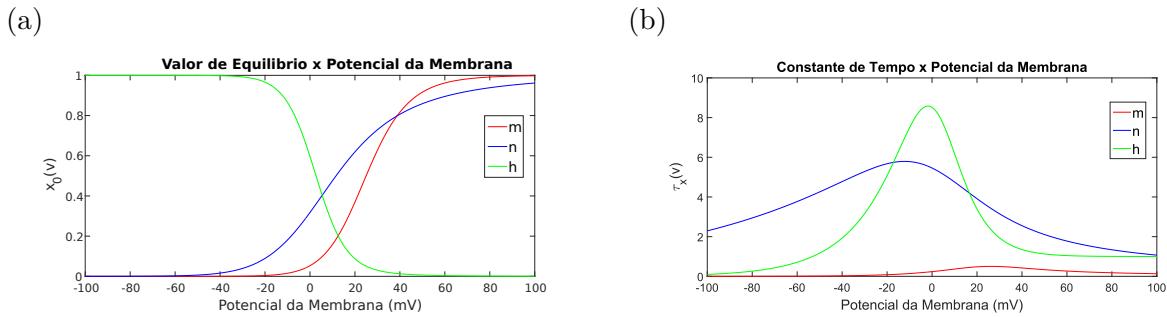


Figura 3 – Gráficos do valor assintótico $x_0(v)$ e da constante de tempo $\tau_x(v)$ para as três variáveis m,n e h . Escala potencial de repouso zero.

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.3.1 Dinâmica

É possível ver na Figura 3 que dado um incremento em v os valores assintóticos m_0 e n_0 aumentam e h_0 diminui. Desse modo, um estímulo externo que causa um aumento no potencial da membrana v , faz com que a condutância dos canais de sódio aumente, em virtude do aumento de m . Isso resulta em um aumento do fluxo de íons de sódio para dentro da célula, causando o potencial da membrana aumentar ainda mais. Caso esse feedback positivo for intenso o suficiente um potencial de ação tem início.⁵

Quando o potencial da membrana v atinge valores altos, h assume valores muito próximos de zero, o que faz com que a condutância dos canais de sódio seja cortada. Esses efeitos relacionados a m e h ocorrem nessa ordem por conta da constante de tempo τ_h ser maior que τ_m , e portanto, a variável h responde mais demoradamente ao potencial da membrana que a variável m . A constante de tempo τ_h possui um pico nas proximidades de $v = 0$ mostrando que no começo da reação de feedback positivo o h demora muito para agir, porém quando v sofre um grande aumento durante um potencial de ação é possível ver uma clara redução de τ_h , simultaneamente com $x_h \approx 0$, indicando um mecanismo mais rápido de fechamento.

Mesmo com os canais iônicos de Na^+ fechados, seria necessário uma quantidade de tempo razoável para as bombas iônicas retornarem a membrana ao potencial de repouso, o que não ocorre, já que o potencial de ação tem uma duração bastante rápida. Em uma escala de tempo lenta semelhante ao do h , a condutância do potássio se eleva, resultando em um fluxo de íons positivos (K^+) para fora da célula, o que acarreta em uma diminuição do potencial. Devido aos efeitos de h e n serem lentos, o fluxo de íons de potássio demora para cessar, de modo que o estado final da célula é hiperpolarizado, próximo do potencial reverso do potássio, posteriormente retornando ao estado de repouso pela ação das bombas iônicas e entrada de Na^+ . Portanto, o potencial da membrana não retorna imediatamente para o valor de repouso após o disparo, antes disso, ele passa por uma fase hiperpolarizada

abaixo do potencial de repouso, a chamada pós-hiperpolarização.

A Figura 4a ilustra a resposta do modelo de Hodgkin-Huxley, simulado utilizando os valores apresentados acima, a um estímulo pulso quadrado de duração de 1ms e amplitude de $6,85\mu A$. Verifica-se que o estímulo gera uma despolarização que pouco tempo depois é escoada. Utilizando o mesmo estímulo, porém com um pequeno incremento na amplitude de $0,01\mu A$, a resposta do sistema muda abruptamente gerando um potencial de ação (Figura 4b). Isso evidencia o limiar critico para a geração de um potencial de ação.

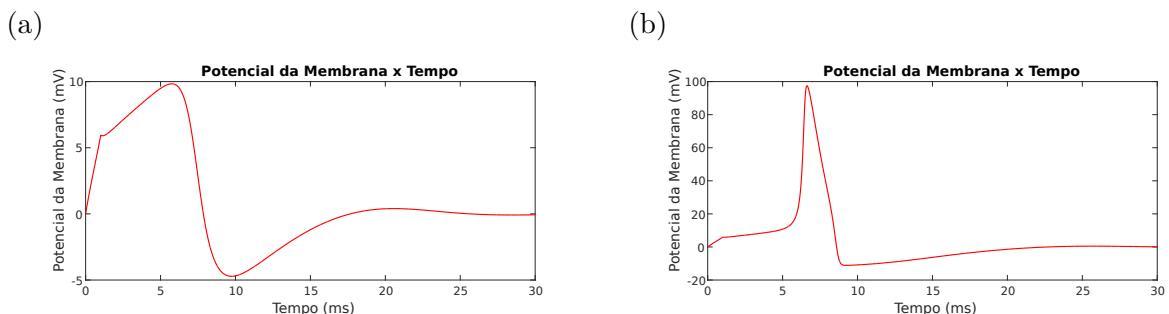


Figura 4 – Resposta do modelo de Hodgkin-Huxley estimulado por um pulso quadrado de duração de 1ms e amplitude de (a) $6.85\mu A$ e (b) $6.86\mu A$. Em (b) ocorre um potencial de ação de modo a evidenciar o comportamento de limiar critico.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Durante a primeira etapa do potencial de ação, enquanto os canais de Na^+ estão abertos, qualquer despolarização vinda de outros estímulos não tem efeito, o mesmo ocorre logo após quando $h \approx 0$. É denominado *período refratário absoluto (PRA)* o intervalo de tempo após o início de um potencial de ação em que não é possível gerar um outro.

Após o período refratário absoluto ocorre o chamado *período refratário relativo* em que é difícil, mas não impossível, gerar um potencial de ação, sendo necessário um estímulo muito mais intenso. Isso ocorre por dois motivos. O primeiro é por conta da pós-hiperpolarização, que faz com que seja necessário uma maior despolarização para o potencial da membrana alcançar o limiar. O segundo é devido as variáveis n e h serem lentas o que faz com que logo após o potencial de ação o h ainda seja muito pequeno e o n tenha um valor razoável, dificultando assim o feedback positivo com os canais de Na^+ que inicia um potencial de ação.

O modelo de Hodgkin-Huxley original descreve muito bem a dinâmica do axônio gigante de uma lula. As equações incorporam o básico do mecanismo de geração do potencial de ação: um influxo de íons de sódio, seguido de um efluxo de íons de potássio. Esse mecanismo é preservado em organismo mais complexos, no entanto, neurônios corticais de vertebrados exibem características eletrofisiológicas muito mais complexas. Essas características se devem principalmente a uma grande variedade de canais iônicos diferentes.

É possível alterar o modelo de Hodgkin-Huxley de modo a incorporar esses canais iônicos e assim descrever neurônios corticais com boa precisão.⁵

3.4 Sinapses

A sinapse é a estrutura que permite os neurônios transmitir sinais para outras células. Existem dois tipos de sinapses: *elétricas* e *químicas*. Na sinapse elétrica, a membrana das células pré-sinápticas e pós-sinápticas estão conectadas por canais especiais que permitem a passagem dos íons de uma célula a outra. Durante a transmissão de um potencial de ação pela célula pré-sináptica, o fluxo de íons de Na^+ consegue atravessar os canais e despolarizar a célula pós-sináptica. As sinapses elétricas possuem diversas características interessantes, contudo são menos abundantes e flexíveis do que as químicas. Por esses motivos, neste trabalho, serão tratadas detalhadamente apenas as sinapses químicas.^{73,74}

As sinapses químicas são aquelas descritas no capítulo anterior, que funcionam com base na liberação de neurotransmissores. A ativação do neurônio pré-sináptico faz com que ele libere neurotransmissores na fenda sináptica, que se difundem até a membrana pós-sináptica. Ao chegarem lá, ativam receptores que estão ligados a membrana, o que resulta na abertura de certos canais iônicos, que por conta disso são chamados de *canais iônicos dependentes de transmissores*. A abertura desses canais acarreta em uma corrente de íons na célula pós-sináptica, que é chamada de *corrente pós-sináptica excitatória ou inibitória (EPSC ou IPSC, excitatory or inhibitory postsynaptic current, em inglês)*, dependendo se é despolarizante ou hiperpolarizante, respectivamente.

Os canais iônicos dependentes de transmissores podem ser descritos por uma condutância dependente do tempo $g_{syn}(t)$, que incorpora as respostas temporais de cada potencial pré-sináptico. A corrente através desses canais depende do potencial da membrana v e do potencial reverso da sinapse E_{syn} :

$$I_{syn}(t) = g_{syn}(t)(v - E_{syn}) \quad (3.10)$$

Os parâmetros $g_{syn}(t)$ e E_{syn} podem ser usados para caracterizar diversos tipos de sinapses. A função $g_{syn}(t)$ descreve a forma da corrente pós-sináptica, e normalmente é representado por somas de exponenciais. Uma escolha simples para $g_{syn}(t)$ seria um decaimento exponencial com constante de tempo τ :⁶

$$g_{syn}(t) = \sum_f \bar{g}_{syn} e^{-(t-t^{(a)})/\tau} \Theta(t - t^{(a)}), \quad (3.11)$$

onde \bar{g}_{syn} é a amplitude da condutância, $t^{(a)}$ são os tempos de chegada dos neurotransmissores pré-sinápticos a membrana pós-sináptica e $\Theta(t)$ é a função degrau de Heaviside. A

função degrau de Heaviside é descontinua e costuma ser definida como:

$$\Theta(t) = \begin{cases} 0, & t < 0 \\ \frac{1}{2}, & t = 0 \\ 1, & t > 0 \end{cases} \quad (3.12)$$

Para alguns tipos de sinapses é necessário um modelo mais complexo do que o decaimento exponencial. Nesses casos é necessário levar em conta duas componentes do decaimento da corrente pós-sináptica, uma rápida que decai em poucos milissegundos, e outra lenta que demora até dez vezes mais para decair. Além disso pode-se considerar a subida suave da corrente. Levando isso em conta, a condutância pós-sináptica pode possuir a forma:

$$g_{syn}(t) = \sum_f \bar{g}_{syn} [1 - e^{-(t-t^{(a)})/\tau_{rise}}] [ae^{-(t-t^{(a)})/\tau_{fast}} + (1-a)e^{-(t-t^{(a)})/\tau_{slow}}] \Theta(t-t^{(a)}), \quad (3.13)$$

onde a determina o peso do decaimento rápido com relação ao lento, e os parâmetros τ_{rise} , τ_{fast} e τ_{slow} são as constantes de tempo de subida, decaimento rápido e decaimento lento, respectivamente.

3.4.1 Sinapses Inibitórias

Existem diversos tipos de neurônios inibitórios, seus efeitos no sistema nervoso central dos vertebrados maiores é coberto majoritariamente por um neurotransmissor chamado *ácido gama-aminobutírico* ou *GABA*. O potencial reverso E_{syn} das sinapses inibidoras costuma ser na faixa de -70mV a -75mV . As sinapses inibitórias costumam ser classificadas de acordo com seus receptores em duas categorias maiores: $GABA_A$ e $GABA_B$, ambas usam neurotransmissor *GABA*. Os receptores $GABA_A$ abrem canais de cloreto (Cl^-) e os $GABA_B$ de potássio (K^+).⁷⁵

Sinapses $GABA_A$ são rápidas e podem ser descritas pela Equação 3.13, com $a = 1$, constante de tempo de subida $\tau_{rise} \approx 1\text{ms}$ e constante de tempo de decaimento rápido $\tau_{fast} \approx 6\text{ms}$. As sinapses $GABA_B$ são bem lentas, podendo também ser descritas pela Equação 3.13, com $a = 0,8$, constante de tempo de subida τ_{rise} entre 25ms e 50ms , constante de tempo de decaimento rápido τ_{fast} entre 100ms e 300ms e constante de tempo de decaimento lento τ_{slow} entre 500ms e 1000ms .^{76,77}

3.4.2 Sinapses Excitatórias

A maioria das sinapses excitatórias no sistema nervoso central dos vertebrados utilizam de *glutamato* como neurotransmissor. Existem diversos tipos de receptores pós-sinápticos de glutamato que possuem propriedades bastante diferentes. Os diversos tipos

de receptores são classificados utilizando moléculas artificiais que possuem a capacidade de ativar esses receptores como: *NMDA* (*N-metil D-Aspartato*) e *AMPA* (*alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico*). O potencial reverso E_{syn} das sinapses excitatórias costuma ser aproximadamente $0mV$.⁷⁸

Os canais controlados por *NMDA* costumam ser lentos e são bloqueados por magnésio dependendo da voltagem. Íons de sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{2+}) fluem através dos canais. Canais controlados por *AMPA* são caracterizados por sua resposta e decaimento rápido, íons de sódio e potássio fluem através desses canais. Em alguns casos os canais controlados por *AMPA* podem também ser permeáveis ao cálcio.

Canais controlados por *NMDA* não são regulados apenas pela presença de glutamato, mas também pelo potencial da membrana. No potencial de repouso, os canais de *NMDA* são bloqueados por íons de magnésio (Mg^{2+}), que são bastante comuns no meio extracelular, mesmo na presença de glutamato. Se a membrana se despolarizar além de $-50mV$, o bloqueio de Mg^{2+} é removido e os canais são abertos na presença de glutamato, permanecendo abertos entre $10ms$ e $100ms$. A condutância dos canais controlados por *NMDA* pode ser descrita pela equação:⁷⁶

$$g_{NMDA}(t) = \sum_f \bar{g}_{NMDA} [1 - e^{-(t-t^{(a)})/\tau_{rise}}] e^{-(t-t^{(a)})/\tau_{decay}} g_\infty(v, [Mg^{2+}]_0) \Theta(t - t^{(a)}), \quad (3.14)$$

em que:

$$g_\infty(v, [Mg^{2+}]_0) = (1 + \beta e^{-\alpha v} [Mg^{2+}]_0)^{-1}, \quad (3.15)$$

com τ_{rise} entre $3ms$ e $15ms$, τ_{decay} entre $40ms$ e $100ms$, $\alpha = 0,062mV^{-1}$, $\beta = 1/(3,57mM)$, e concentração extracelular de magnésio de $[Mg^{2+}]_0 = 1,2mM$.

A condutividade dos canais controlados por *AMPA* podem ser descritos pela Equação 3.11, com constante de tempo de decaimento τ entre $2ms$ e $5ms$. A Figura 5 ilustra a corrente pós-sináptica gerada através de sinapses *GABA_A*, *GABA_B*, *AMPA* e *NMDA* sem o bloqueio de magnésio, com amplitude da condutância $\bar{g}_{syn} = 1nS$ e o neurônio pós-sináptico em repouso ($v_r = -65mV$).⁷⁹

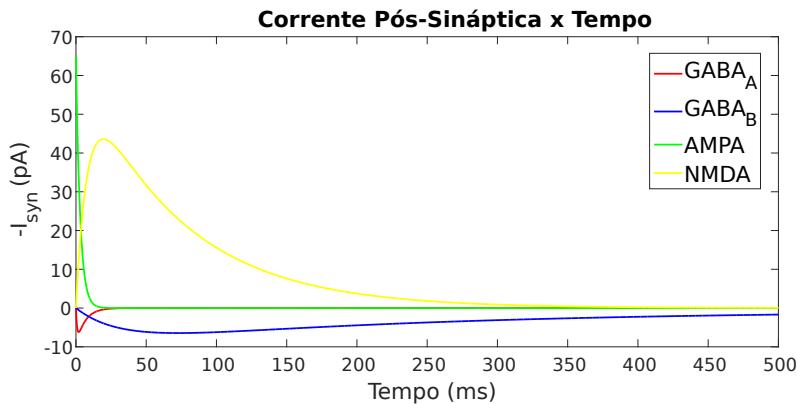


Figura 5 – Dinâmica da corrente pós-sináptica após um único potencial de ação pré-sináptico em $t = 0\text{ms}$. É representado a corrente pós-sináptica gerada através de sinapses $GABA_A$, $GABA_B$, $AMPA$ e $NMDA$ sem o bloqueio de magnésio, com amplitude da condutância $\bar{g}_{syn} = 1\text{nS}$ e o neurônio pós-sináptico constantemente em repouso ($v_r = -65\text{mV}$).

Fonte: Elaborada pelo autor.

O potencial de repouso do neurônio é por volta de -65mV , e o limiar critico normalmente possui valores entre 15mV e 25mV acima do potencial de repouso. Como o potencial reverso E_{syn} das sinapses excitatórias é próximo de 0mV , bastante distante dos valores do limiar critico, é possível aproximar $v - E_{syn}$ por uma constante. Desse modo, a corrente pós-sináptica excitatória (Equação 3.10) não depende mais do potencial da membrana, acarretando em uma resposta linear as entradas sinápticas. Essa simplificação é utilizada com bastante frequênciа em estudos analíticos e simulações de neurônios de disparo, e será utilizada no trabalho desenvolvido.

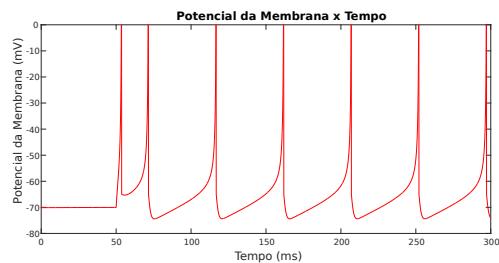
Mesmo duas sinapses, excitatórias ou inibitórias, que utilizam os mesmos tipos de receptores podem gerar correntes pós-sinápticas diferentes. Isso ocorre, principalmente, devido à quantidade e localidade dos receptores serem diferentes em cada sinapse. É denominado *eficácia sináptica* o fator de uma sinapse que determina o quanto efetivas vão ser as correntes pós-sinápticas geradas através dela. Aprendizado e adaptação estão associados a mudanças da eficácia sináptica, que podem permanecer por curtos períodos de tempo, de dezenas de milissegundos até um minuto, até longos períodos, que duram de minutos até alterações permanentes. A eficácia sináptica é incorporada na amplitude da condutância \bar{g}_{syn} e muda de sinapse para sinapse.^{3,5}

3.5 Classificação Neuronal com Base no Padrão de Disparo

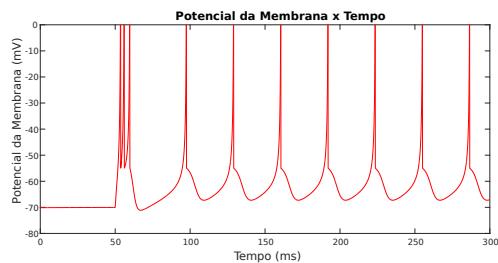
Para estudar a dinâmica neuronal, pode-se analisar a resposta de um neurônio isolado sendo estimulado por um eletrodo intracelular. Os neurônios podem então ser classificados de acordo com o seu padrão de disparo a certos estímulos. A resposta de um

neurônio a um degrau de corrente contínua, um estímulo utilizado com bastante frequência em experimentos do tipo, define uma das mais relevantes dessas categorias. A Figura 6 ilustra os principais padrões de neurônios neocorticais e do tálamo que costumam se conectar ao córtex, dessa classificação.

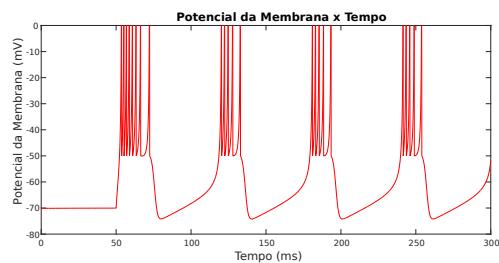
(a) Neurônio de Disparo Regular



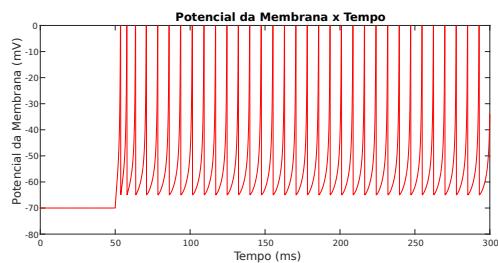
(b) Neurônio de Bursting Intrínseco



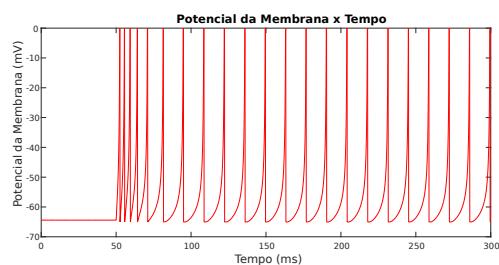
(c) Neurônio de Chattering



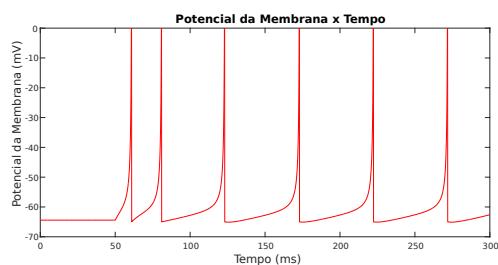
(d) Neurônio de Disparo Rápido



(e) Neurônio de Disparo a Baixo Limiar



(f) Neurônio Cortical do Tálamo



(g) Neurônio Cortical do Tálamo

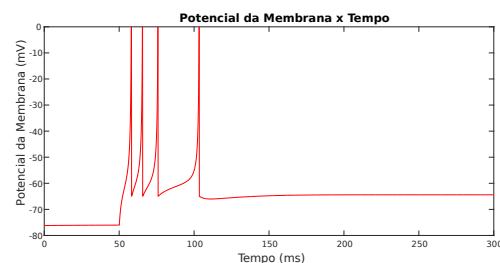


Figura 6 – Classificação dos neurônios de acordo com o padrão de disparo em resposta a um estímulo degrau de corrente contínua. O degrau de corrente ocorre aos 50ms.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Desse modo, os neurônios neocorticais excitatórios podem ser divididos nos seguintes

três tipos:^{80,81}

- **Neurônio de disparo regular (RS ou regular spiking, em inglês).** Dessa classificação é o tipo mais comum de neurônio no córtex. Ao ser estimulado com um degrau de corrente contínua prolongada o neurônio dispara alguns pulsos com curto intervalo de tempo entre eles, que aumenta com o passar do tempo até que se torna constante (Figura 6a). Essa variação do período entre spikes é denominada *adaptação da frequência de disparos*. A frequência dos disparos aumenta com o incremento da intensidade da corrente contínua injetada, porém nunca atinge valores muito altos devido a alta pós-hiperpolarização.
- **Neurônio de bursting intrínseco (IB ou intrinsically bursting, em inglês).** Quando estimulado por um degrau de corrente contínua dispara uma sequência rápida de potenciais de ação, denominado *burst de spikes* ou apenas *bursts*. Após o burst inicial, o neurônio responde com potenciais de ação únicos, com período entre spikes constante (Figura 6b).
- **Neurônio de chattering (CH ou chattering, em inglês).** Em resposta ao degrau de corrente contínua o neurônio dispara *bursts* de spikes típicos, que são espaçados por intervalos de tempo semelhantes (Figura 6c).

Os neurônios neocorticais inibitórios podem ser divididos nos seguintes dois tipos:⁸²

- **Neurônio de disparo rápido (FS ou fast spiking, em inglês).** Esse tipo de neurônio dispara potenciais de ação em alta frequência, sem praticamente nenhum período de adaptação da frequência de disparos (Figura 6d).
- **Neurônio de disparo a baixo limiar (LTS ou low-threshold spiking, em inglês).** São parecidos com os neurônios de disparo rápido, podendo também disparar potenciais de ação em alta frequência, no entanto possuem um certo período de adaptação (Figura 6e).

Os neurônios do tálamo que fazem conexões corticais também possuem um padrão de resposta bem definido:

- **Neurônio tálamo-cortical (TC ou thalamo-cortical, em inglês).** O neurônio possui dois regimes de disparo. O primeiro pode ser evidenciado quando está inicialmente em repouso (v próximo de $-60mV$) e recebe um estímulo contínuo despolarizante, o neurônio exibe então uma característica de disparos espaçados com um certo período de adaptação (Figura 6f). O segundo regime pode ser visto quando o neurônio está submetido a um estímulo que o torna hiperpolarizado (v próximo de

$-90mV$) e o estímulo cessa, o que causa o neurônio disparar um *burst* de potenciais de ação antes de estabilizar no repouso (Figura 6g).

3.6 Modelo Integra-e-Dispara

O modelo *integra-e-dispara com escoamento* (*LIF* ou *leaky integrate-and-fire*, em inglês), também chamado simplesmente de *integra-e-dispara*, é provavelmente o modelo de neurônio de disparo mais conhecido e foi amplamente utilizado no começo da neurociência computacional.

No modelo integra-e-dispara o estado do neurônio é determinado apenas pelo seu potencial da membrana, que é alterado pelas entradas sinápticas e pela corrente injetada, cada uma dessas sinapses é ponderada pela respectiva eficácia sináptica. Quando despolarizado o potencial da membrana decai exponencialmente até o valor de repouso com uma constante de tempo característica, denominada *constante de tempo da membrana*, por conta desse decaimento o neurônio é dito ser “com escoamento”. Um neurônio integra-e-dispara é um *neurônio pontual*, já que suas estruturas espaciais não são consideradas.^{8,9}

Sintetizando tudo o que foi apresentado, o potencial da membrana de um neurônio integra-e-dispara é descrito pela equação diferencial:

$$\tau_m \frac{dv(t)}{dt} = v_r + RI(t) - v(t), \quad (3.16)$$

onde $v(t)$ é o potencial da membrana, v_r é o potencial de repouso e $I(t)$ é entrada de corrente na membrana. O parâmetro τ_m é a constante de tempo da membrana, R a resistência da membrana e C a capacidade da membrana, com a seguinte relação entre eles:

$$\tau_m = RC \quad (3.17)$$

Essas equações podem ser representadas pelo circuito equivalente da Figura 7:

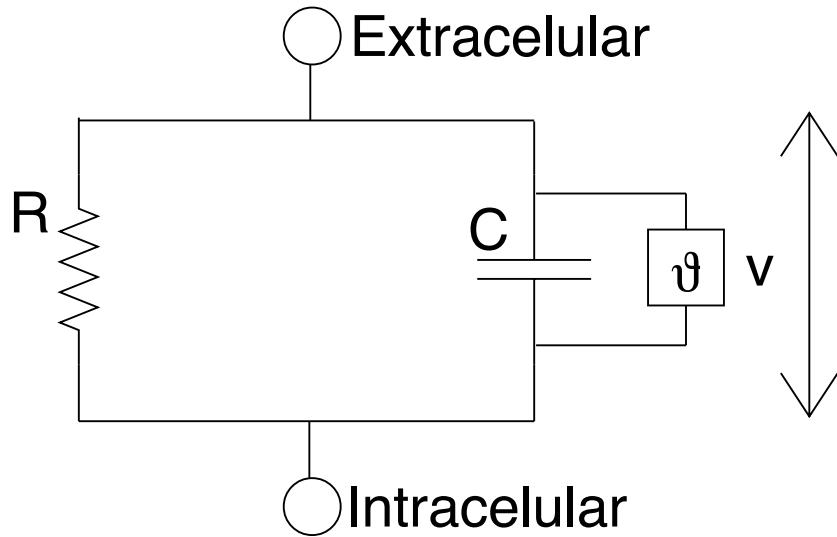


Figura 7 – Circuito equivalente do potencial da membrana do modelo integra-e-dispara com escoamento.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O potencial de ação de um neurônio integra-e-dispara não é descrito explicitamente. Durante a dinâmica do modelo não há alteração do potencial da membrana de modo a gerar a forma do potencial de ação, o modelo apenas fornece o instante em que um potencial de ação é gerado. Quando se deseja apresentar graficamente o potencial da membrana, é comum adicionar um pulso delta no instante em que um spike é gerado para exibir o potencial de ação. Quando, devido a entrada de corrente, o potencial da membrana alcança o valor do limiar de disparo ϑ , é gerado um potencial de ação:

$$t^{(f)} : \quad v(t^{(f)}) = \vartheta \quad (3.18)$$

Após o disparo do potencial de ação, o potencial da membrana é imediatamente alterado para o valor do potencial de restabelecimento v_{as} :

$$\lim_{t \rightarrow t^{(f)}^+} v = v_{as} \quad (3.19)$$

O potencial de restabelecimento é normalmente tomado como sendo o valor do potencial reverso do potássio $\approx -75mV$, para simular a pós-hiperpolarização, ou do próprio potencial de repouso v_r . Pode-se estabelecer que após um disparo ser realizado, o potencial da membrana não se altere por um período de tempo correspondente ao período

refratário absoluto τ_{abs} :

$$v(t + t^{(f)}) = v_{as}, \quad 0 \leq t \leq \tau_{abs} \quad (3.20)$$

É apenas relevante para a dinâmica do modelo, a diferença entre o potencial da membrana e o potencial de repouso. Em vista disso, pode-se deslocar os valores dos potenciais de modo que $v_r = 0$. Nesse caso ϑ e $v(t)$ são as respectivas distâncias entre seus valores reais e o potencial de repouso.

A Figura 8a ilustra a evolução do potencial da membrana de um neurônio integra-e-dispara, sob o estímulo de um degrau de corrente contínua aos 50ms, em escala de potencial de repouso zero. O valor do potencial de restabelecimento foi tomado como sendo o potencial de repouso $v_{as} = v_r = 0mV$ e não há período refratário absoluto $\tau_{abs} = 0ms$. Para melhor visualização, a Figura 8b contém funções deltas adicionadas aos spikes.

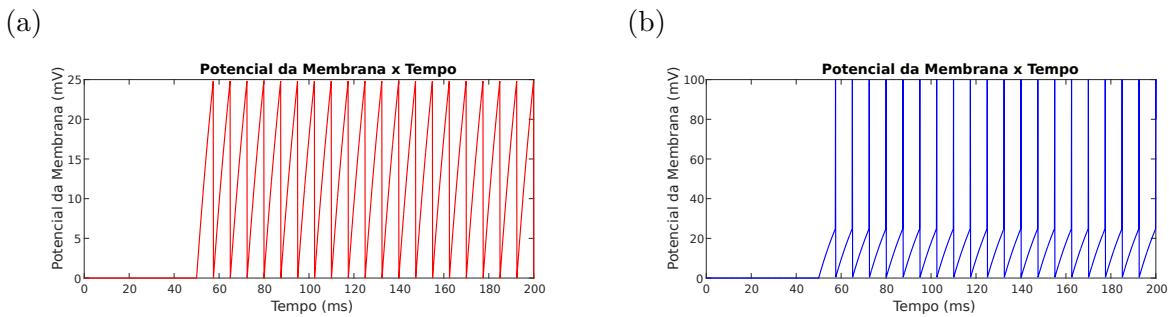


Figura 8 – Evolução do potencial da membrana de um neurônio integra-e-dispara, $v_{as} = v_r = 0$ e $\tau_{abs} = 0ms$, estimulado por um degrau de corrente contínua que ocorre aos 50ms. (a) Potencial da membrana. (b) Potencial da membrana com funções deltas adicionadas aos spikes.

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.6.1 Limitações do Modelo

A simplicidade do modelo integra-e-dispara tem seu custo, ele possui diversas limitações quando comparado com diferentes tipos de neurônios biológicos. Apesar disso, o modelo incorpora o básico do comportamento neuronal e necessita de pouquíssimo processamento computacional, desse modo, se tornando muito útil para o estudo de propriedades dinâmicas de redes neurais populosas.

Como mostrado na Seção 3.5, quando submetidos a um degrau de corrente contínua, diferentes tipos de neurônios corticais respondem de maneiras distintas. Em particular muitos deles apresentam adaptação da frequência de disparos, o que significa que o período entre disparos aumenta com a duração do estímulo até alcançar um valor estável. Devido ao modelo integra-e-dispara retomar o valor do potencial da membrana ao valor de

restabelecimento após cada potencial de ação gerado, para assim recomeçar o processo de integração, nenhuma memória é mantida a não ser do último spike disparado. Portanto, o integra-e-dispara não é capaz de incorporar adaptação da frequência de disparos.

Existem também neurônios que respondem a estímulos com bursts de spikes. Novamente, devido ao integra-e-dispara não possuir memória além do último spike disparado, não é possível para o modelo reproduzir bursts. No entanto, os neurônios de disparo rápido não apresentam adaptação e não disparam bursts, o que faz com que sejam bem aproximados pelo modelo integra-e-dispara.

Outras limitações maiores podem decorrer do modelo de sinapses que é utilizado, porém estas não são inerentes do modelo integra-e-dispara.

3.7 Modelo de Izhikevich

Em 2003 Izhikevich propôs um modelo de neurônio de disparo que recebeu seu nome. O modelo de Izhikevich é marcado por conseguir reproduzir diferentes características da dinâmica neuronal com grande eficiência computacional. Para simular 1ms do modelo é necessário cerca de 13 operações de ponto flutuante que contrasta com as 5 operações necessárias para simular um neurônio integra-e-dispara e com as 1200 necessárias para simular um neurônio de Hodgkin-Huxley.²⁸

O modelo é dado por um sistema de equações diferenciais ordinárias de duas dimensões:²⁷

$$\frac{dv(t)}{dt} = 0.04v(t)^2 + 5v(t) + 140 - u(t) + I(t) \quad (3.21)$$

$$\frac{du(t)}{dt} = a(bv(t) - u(t)), \quad (3.22)$$

com a relação auxiliar pós disparo:

$$\text{Se } v(t) \geq 30mV, \text{ então } \begin{cases} v(t) \leftarrow c \\ u(t) \leftarrow u(t) + d \end{cases}, \quad (3.23)$$

onde $v(t)$ é o potencial da membrana e $u(t)$ é a variável de recuperação da membrana, que atua como sendo a ativação de correntes iônicas de potássio (K^+) e a desativação de correntes iônicas de sódio (Na^+). As equações foram ajustadas para v ser dado em mV e o tempo t em ms , os parâmetros a , b , c e d são adimensionais. O potencial de repouso no modelo está entre $-70mV$ e $-60mV$ dependendo do valor de b . Assim como muitos neurônios reais, o neurônio de Izhikevich não possui um potencial limiar fixo, dependendo do passado do potencial da membrana o limiar critico pode ser baixo como $-55mV$ ou alto como $-40mV$.

O parâmetro a determina a escala temporal da variável de recuperação da membrana u , um valor típico é de $a = 0,02$. O parâmetro b descreve a sensibilidade da variável de recuperação u com relação a alterações do potencial da membrana v . Valores elevados podem resultar em oscilações do potencial da membrana abaixo do limiar de disparo, e uma dinâmica de neurônio de disparo a baixo limiar, um valor típico é de $b = 0,2$. O parâmetro c determina o valor em que o potencial da membrana vai ser restabelecido após um disparo, um valor típico é de $c = -65mV$. O parâmetro d determina o restabelecimento da variável de recuperação u após um disparo, um valor típico é de $d = 2$ (Figura 9).²⁸

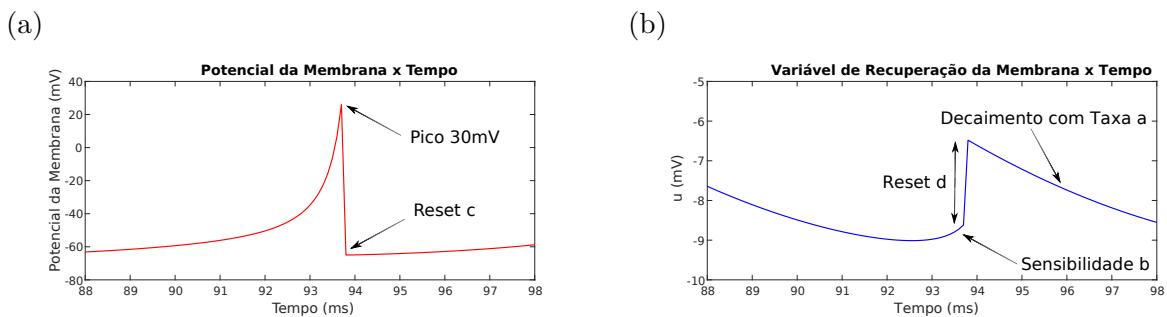


Figura 9 – Relação ilustrativa dos parâmetros do modelo de Izhikevich durante um potencial de ação. (a) O potencial da membrana v . (b) A variável de recuperação da membrana u .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Dependendo da escolha dos valores para os parâmetros, diversos padrões de disparos podem ser obtidos, incluindo alguns exibidos por tipos conhecidos de neurônios neocorticais e do tálamo. A Figura 6 da Seção 3.5 foi obtida através da simulação do modelo de Izhikevich. Nos neurônios neocorticais o estímulo utilizado foi um degrau de corrente contínua de $10nA$ aos $50ms$. Na primeira ilustração do neurônio tálamo-cortical (Figura 6f) foi utilizado um degrau de corrente contínua de $1nA$ aos $50ms$, e na segunda (Figura 6g) um degrau de corrente contínua de $-10nA$, que foi aplicado anteriormente até o neurônio estabilizar, e então retirado aos $50ms$.

Para reproduzir o comportamento de cada um dos tipos de neurônios apresentados, alguns parâmetros do modelo de Izhikevich devem possuir valores bem definidos. Desse modo, os parâmetros usuais utilizados para modelar cada padrão de disparo são exibidos na Tabela 3. Dependendo do caso, para obter um melhor ajuste pode ser necessário alterar alguns dos parâmetros. O modelo consegue ainda simular outras dinâmicas, e outros tipos de neurônios de outras regiões do sistema nervoso.²⁷

Tabela 3 – Parâmetros do modelo de Izhikevich para os principais neurônios neocorticais, e o neurônio tálamo-cortical.

Tipo de Neurônios	a	b	c	d
Disparo Regular (RS)	0,02	0,2	-65	8
Bursting Intrínseco (IB)	0,02	0,2	-55	4
Chattering (CH)	0,02	0,2	-50	2
Disparo Rápido (FS)	0,1	0,2	-65	2
Disparo a Baixo Limiar (LTS)	0,02	0,25	-65	2
Neuronio Tálamo-Cortical (TC)	0,02	0,25	-65	0,02

Fonte: IZHIKEVICH.²⁷

3.8 Codificação Neuronal

Como já visto, todas as informações do processamento neuronal são transmitidas de neurônio para neurônio através de trens de spikes. Desse modo, surgem naturalmente questões sobre como essa informação está contida no trem de spikes, e como outros neurônios, ou populações de neurônios, decodificam essa informação. Essas questões compõem o problema da *codificação neuronal*.

O conceito de *frequência média de disparos* é bastante expressivo nos estudos da codificação neuronal. A frequência média de disparos ν , nada mais é do que a média temporal do número de disparos n_{sn} do neurônio, que ocorrem durante um determinado período de tempo Δt :

$$\nu = \frac{n_{sn}(\Delta t)}{\Delta t} \quad (3.24)$$

Ao longo dos anos o conceito de frequência média de disparos foi aplicado em diversos experimentos, conseguindo boas validações.^{1,39} Como exemplo, foi mostrado uma alta correlação entre a frequência média de disparos de neurônios sensoriais mecanorreceptores musculares e a força aplicada nos músculos correspondentes.^{40,41} O conceito de frequência média carrega a ideia de que o neurônio transforma o estímulo de entrada em um único valor de saída ν . Nesse conceito os spikes seriam apenas um modo conveniente de transmitir a informação do valor de ν através de longas distâncias. Diante disso, a melhor maneira de se transmitir essa informação seria com um trem de spikes regular com o intervalo de tempo entre os spikes de $\frac{1}{\nu}$, o que faria com que fosse possível captar a informação com apenas dois spikes consecutivos. Portanto, neste ponto de vista as irregularidades encontradas nos trens de spikes são ruídos, e para eliminar os ruídos é necessário tomar a média temporal de um número razoável de spikes.

Normalmente para o cálculo da frequência média de disparos são utilizados períodos Δt entre $50ms$ e $500ms$, podendo ser maiores ou menores dependendo da atividade do neurônio. No entanto, experimentos comportamentais mostram que o tempo de reflexo de diversos organismos é regularmente menor ou equivalente a esses períodos. Como exemplo, uma mosca consegue reagir a um estímulo e mudar sua direção de voo em cerca de $30ms$ a $40ms$, adicionalmente, o ser humano consegue visualmente reconhecer cenas em apenas algumas centenas de milissegundos.^{5, 42, 43}

Se em cada etapa linear do processamento de um reflexo for necessário realizar uma média temporal por dezenas ou centenas de milissegundos, seria improvável gerar reflexos tão rápidos. Portanto, a codificação neuronal não é tão simples quanto o conceito de frequência média de disparos de neurônios individuais. Contudo, a frequência média apresenta bons resultados para estímulos constantes e que não requerem reações rápidas do organismo.⁸³⁻⁸⁷

Pode-se associar a frequência média de disparos a cada instante de tempo, e com isso definir a *frequência média instantânea* do neurônio:

$$\nu(t) = \frac{n_{sn}(t + \Delta t)}{\Delta t}, \quad (3.25)$$

essa definição de frequência instantânea será a base para o cálculo da transferência de frequência dinâmica no trabalho desenvolvido.

4 TRANSFERÊNCIA DE FREQUÊNCIA EM NEURÔNIOS DE DISPARO

Nesse capítulo serão apresentados os aspectos gerais do trabalho desenvolvido, assim como as metodologias utilizadas e os resultados obtidos.

Como já visto na Seção 3.8, a frequência dos disparos de um neurônio corresponde a um importante aspecto da transmissão e processamento da informação em redes neuronais. O trabalho desenvolvido consiste, resumidamente, no estudo sistemático da frequência de disparos através de simulações numéricas e análises analíticas, dos modelos matemáticos de neurônios de disparo que são frequentemente utilizados pelos neurocientistas computacionais.

O principal objetivo do trabalho é caracterizar a transferência de frequência por um único neurônio, isto é, dado o estímulo de entrada quantificar o que se pode dizer sobre a frequência dos potenciais de ação pós-sinápticos. Essa abordagem é bastante útil por fornecer resumidamente, o modo de operação do neurônio em termos de sua frequência de disparos. Ademais, a forma da transferência de frequência pode fornecer diversas informações a respeito do modo em que o processamento é realizado pelo neurônio, incluindo sua linearidade.

Além do critério investigativo, esta abordagem traz benefícios para a descrição e validação dos modelos neuronais, através da comparação dos resultados obtidos com os equivalentes biológicos, para a formulação de uma metodologia baseada somente em codificação por frequência média de disparos, dado que os resultados obtidos permitem associar as frequências de entrada e saída diretamente, e para a simulação de experimentos neuronais que utilizam do conceito de frequência média, devido a fornecer uma maneira mais eficiente para se obter a frequência de saída do neurônio do que computar toda a dinâmica neuronal.

A ideia de transferência de frequência pode ser interpretada de diversas maneiras, cada qual com suas respectivas vantagens e desvantagens. Nesse trabalho será investigada a transferência de frequência utilizando principalmente três diferentes conceitos: *função de ganho*, *transferência de frequência estacionária* e *transferência de frequência dinâmica*. A função de ganho relaciona a intensidade da corrente contínua injetada no neurônio, com a frequência de disparos pós-sinápticos. A transferência de frequência estacionária associa a frequência média de disparos de um trem de pulsos regular pré-sináptico, com a frequência de disparos pós-sinápticos resultante. Por último, a transferência de frequência dinâmica relaciona a frequência média instantânea de um trem de pulsos irregular pré-sináptico, com a frequência média instantânea pós-sináptica, em cada instante de tempo.

O trabalho desenvolvido também associa as relações de frequências obtidas, com os

principais parâmetros dos modelos utilizados, de modo a explicitar diversas características dinâmicas desses sistemas com relação ao seu espaço de parâmetros. Desse modo, é possível evidenciar a dependência das transferências de frequência com os parâmetros do modelo, investigar e delimitar regiões no espaço dos parâmetros, de acordo com seu comportamento dinâmico e equivalência biológica, e estudar como se dá a transição de um regime dinâmico para outro.

Para as análises realizadas, foram utilizados os modelos integra-e-dispara e Izhikevich. O modelo integra-e-dispara é um modelo antigo que é amplamente utilizado em diversos experimentos de neurociência computacional. Foi escolhido trabalhar com ele, pelos inúmeros resultados obtidos em concordância com redes neurais biológicas, e pela sua simplicidade. O modelo de Izhikevich foi escolhido por estar em crescente utilização em experimentos de neurociência computacional mais recentes, e por possuir a capacidade de simular diversos tipos de dinâmicas neurais, a um baixo custo de processamento computacional.

4.1 Transferência de Frequência do Neurônio Integra-e-Dispara

Redes de neurônios integra-e-dispara são ferramentas para o estudo das funções cerebrais já muito bem estabelecidas.^{88,89} As equações que descrevem o modelo integra-e-dispara são simples (Seção 3.6), o que permite simulações de redes com um grande número de neurônios e tratamento analítico.^{10,90} Apesar de sua simplicidade redes integra-e-dispara se provaram capazes de descrever um amplo espectro de dinâmicas e funções corticais, desde surgimento de estados up-down,^{11–13} estados síncronos e assíncronos autossustentados,^{14–17} memória de trabalho,^{18–20} atenção,^{21,22} tomada de decisão,²³ ritmogênese²⁴ e codificação da informação sensorial.^{21,25,26}

Dado a grande eficiência e resultados do modelo integra-e-dispara, e a importância da codificação com base na frequência média, o trabalho aqui apresentado realiza um estudo sistemático da transferência de frequência através de um neurônio integra-e-dispara. Em diversos trabalhos utilizando integra-e-dispara os autores utilizam período refratário absoluto nulo e corrente pós-sináptica delta de Dirac sem dependência do potencial da membrana, pelo maior ganho computacional e facilidade de tratamento analítico, e obtêm resultados adequados, que descrevem características corticais.^{9,15,91,92}

O período refratário absoluto nulo não tem muito impacto na distribuição dos períodos entre spikes se os estímulos são fracos ou bem espaçados. Como pode ser visto na Seção 3.4 correntes pós-sinápticas geradas através de canais controlados por *GABA_A* e *AMPA* podem ser bem aproximadas por pulsos delta, e devido ao alto potencial reverso das sinapses excitatórias é possível aproximar o termo de dependência do potencial da membrana por zero. Em visto disso, foi utilizado majoritariamente um único neurônio integra-e-dispara sujeito a apenas uma entrada, com período refratário absoluto nulo e

corrente pós-sináptica delta de Dirac sem dependência do potencial da membrana.

4.1.1 Função de Ganho

A função de ganho é um conceito frequentemente utilizado para a caracterização da dinâmica neuronal. Para obtê-la se prossegue da seguinte maneira: injeta-se uma corrente contínua com intensidade I_0 no neurônio alvo, e após um período suficiente de adaptação é calculada a frequência média de disparos ν do neurônio. Repetindo o experimento diversas vezes, é possível construir a função de ganho $\nu(I_0)$ da frequência média pela amplitude da corrente contínua. A função de ganho em neurônios biológicos pode ser facilmente construída, e portanto é bastante útil para a caracterização de um neurônio. Porém, a função de ganho possui uma carência de interpretação biológica direta, devido a correntes contínuas não ocorrerem naturalmente em sistemas neuronais biológicos.

Utilizando um neurônio integra-e-dispara é possível obter a função de ganho de maneira puramente analítica. Sujeito a apenas uma entrada de corrente constante $I(t) = I_0$ e a condição inicial $v(t^{(1)}) = v_{as}$, pode-se resolver a Equação 3.16 de modo a obter:

$$v(t) = RI_0 + v_r + (v_{as} - v_r - RI_0) \exp\left(-\frac{t - t^{(1)}}{\tau_m}\right) \quad (4.1)$$

Sem perda de generalidade será utilizada a escala de potencial de repouso nulo $v_r = 0$, de modo que:

$$v(t) = RI_0 + (v_{as} - RI_0) \exp\left(-\frac{t - t^{(1)}}{\tau_m}\right) \quad (4.2)$$

O potencial da membrana (Equação 4.2) se aproxima para $t \rightarrow \infty$ do valor assintótico $v(\infty) = RI_0$. Portanto, para $RI_0 < \vartheta$ nenhum disparo ocorre. Para $RI_0 > \vartheta$, o potencial da membrana alcançará o limiar crítico ϑ no tempo $t^{(2)}$, que pode ser obtido através de $v(t^{(2)}) = \vartheta$, ou:

$$\vartheta = RI_0 + (v_{as} - RI_0) \exp\left(-\frac{t^{(2)} - t^{(1)}}{\tau_m}\right) \quad (4.3)$$

Considerando $t^{(1)}$ como o instante de um disparo, o período entre spikes (ISP) $T = t^{(2)} - t^{(1)}$ é dado por:

$$T = \tau_m \ln\left(\frac{RI_0 - v_{as}}{RI_0 - \vartheta}\right) \quad (4.4)$$

Após o disparo em $t^{(2)}$ o potencial da membrana vai ser restabelecido para v_{as} , e o processo de integração começa novamente. Devido ao neurônio integra-e-dispara não possuir adaptação, se a corrente contínua $I(t) = I_0$ continuar estimulando o neurônio,

outro disparo ocorrerá após outro intervalo de duração T . Portanto, para um estímulo corrente contínua I_0 , com $RI_0 > \vartheta$, o neurônio continuará disparando regularmente com período entre spikes T . Para um neurônio com período refratário absoluto o intervalo entre os disparos é dado por $T' = T + \tau_{abs}$.

A frequência média de disparos de um trem de pulsos regular com período entre spikes T , é definida como sendo $\nu = 1/T$. Desse modo, a frequência média de disparos de um neurônio integra-e-dispara em função da intensidade do estímulo corrente contínua I_0 , ou seja, a função de ganho é dada por:

$$\nu(I_0) = \left[\tau_{abs} + \tau_m \ln \left(\frac{RI_0 - v_{as}}{RI_0 - \vartheta} \right) \right]^{-1} \quad (4.5)$$

A Figura 10 ilustra a função de ganho do neurônio integra-e-dispara. No limite de $I_0 \rightarrow \infty$, a frequência média se aproxima do valor assintótico $\nu(\infty) = 1/\tau_{abs}$, e portanto no caso de $\tau_{abs} = 0$ não há limite superior para o valor da frequência média. Devido a corrente contínua ser um estímulo que atua a todo instante, a dinâmica gerada por ela é a mais afetada pelo valor do período refratário absoluto.

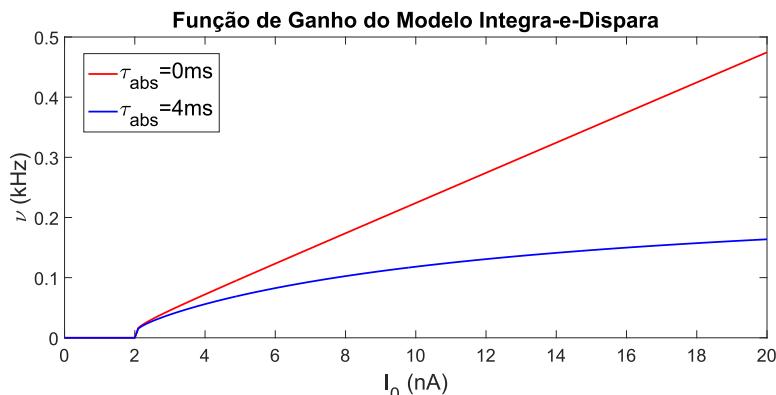


Figura 10 – Função de ganho de um neurônio integra-e-dispara, onde $v_r = v_{as} = 0mV$, $\vartheta = 20mV$, $R = 10M\Omega$, $\tau_m = 20ms$ e τ_{abs} assumindo valores $0ms$ (vermelho) e $4ms$ (azul).

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1.2 Transferência de Frequência Estacionária

A transferência de frequência estacionária pode ser obtida da seguinte maneira: estimula-se o neurônio com um trem de spikes de ISP constante P , após um período suficiente de adaptação toma-se a frequência média de disparos ν_o do neurônio. Repetindo o experimento diversas vezes é possível construir a função transferência de frequência estacionária $\nu_o(1/P)$ da frequência média dos disparos pelo inverso do período entre spikes do estímulo. Essa função fornece a resposta, em termos de frequência média, do neurônio quando estimulado por um trem de spikes de período entre spikes constantes.

A partir deste ponto será utilizado um neurônio integra-e-dispara com período refratário absoluto nulo $\tau_{abs} = 0ms$, sujeito a apenas uma entrada sináptica excitatória de correntes pós-sinápticas deltas de Dirac, que não dependem do potencial da membrana. Essas condições são uma boa aproximação para um neurônio cortical do tipo disparo rápido, devido ao modelo integra-e-dispara não possuir adaptação ou bursts, estimulado por um único trem de spikes espaçado que gera correntes pós-sinápticas através de canais controlados por *AMPA*. Porém, pode também ser utilizado, com menor grau de precisão, para representar outros tipos de dinâmicas neuronais.

Nessas circunstâncias, o trem de spikes que estimula o neurônio gera uma corrente pós-sináptica da forma:

$$I(t) = C \sum_a \alpha_E \delta(t - t^{(a)}), \quad (4.6)$$

onde $t^{(a)}$ são os tempos de chegada dos neurotransmissores pré-sinápticos a membrana pós-sináptica e α_E é um fator multiplicativo devido à intensidade da corrente. A corrente pós-sináptica de um único potencial de ação pré-sináptico $I(t) = C\alpha_E \delta(t - t^{(s)})$, atuando em um neurônio em repouso $v(0) = v_r$, gera uma alteração no potencial da membrana, de modo que:

$$v(t) = v_r + \alpha_E \exp\left(-\frac{t - t^{(s)}}{\tau_m}\right) \Theta(t - t^{(s)}), \quad (4.7)$$

onde foi utilizada a Equação 3.16, e $\Theta(t)$ é a função degrau de Heaviside (Equação 3.12).

Portanto, uma única entrada sináptica gera um potencial pós-sináptico $\epsilon(t, t^{(s)}) = \alpha_E \exp(-(t - t^{(s)})/\tau_m) \Theta(t - t^{(s)})$. Devido a equação 3.16 ser linear e os estímulos sinápticos não dependerem do potencial da membrana, é possível utilizar o princípio da superposição linear para o potencial pós-sináptico gerado por cada potencial de ação pré-sináptico. Desse modo, o potencial da membrana em um instante t é dado pelas soma do potencial de repouso com os potenciais pós-sinápticos gerados por cada potencial de ação pré-sináptico do trem de spikes:

$$v(t) = v_r + \alpha_E \sum_a \exp\left(-\frac{t - t^{(a)}}{\tau_m}\right) \Theta(t - t^{(a)}) \quad (4.8)$$

Novamente aqui será tomado sem perda de generalidade a escala de potencial de repouso nulo $v_r = 0mV$. Além disso, o potencial de restabelecimento será definido como sendo igual ao potencial de repouso $v_{as} = v_r = 0mV$. Considerando que o neurônio esteja inicialmente em repouso, e que o trem de spikes de entrada tenha período entre spikes constante de valor P , o número N de potenciais de ação pré-sinápticos necessários para

gerar um potencial de ação pós-sináptico, é dado pelo menor valor de N que satisfaz a relação:

$$\sum_{i=0}^{N-1} \alpha_E \exp\left(-\frac{iP}{\tau_m}\right) \geq \vartheta \quad (4.9)$$

Reescrevendo a Equação 4.9 de modo a eliminar a somatória, obtém-se:

$$\sum_{i=0}^{N-1} \alpha_E \exp\left(-\frac{iP}{\tau_m}\right) = \frac{\alpha_E \exp\left(\frac{P-PN}{\tau_m}\right) \left[\exp\left(\frac{PN}{\tau_m}\right) - 1\right]}{\exp\left(\frac{P}{\tau_m}\right) - 1} \geq \vartheta \quad (4.10)$$

No limite de $N \rightarrow \infty$ a lado esquerdo da Equação 4.10 se torna:

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=0}^{N-1} \alpha_E \exp\left(-\frac{iP}{\tau_m}\right) = \frac{\alpha_E \exp\left(-\frac{P}{\tau_m}\right)}{\exp\left(-\frac{P}{\tau_m}\right) - 1} \quad (4.11)$$

No caso do valor da Equação 4.11 for menor ou igual ao limiar crítico ϑ o neurônio não realiza nenhum disparo, dado que seria necessário pelo menos uma infinidade de potenciais de ação pré-sinápticos para gerar um único potencial de ação pós-sináptico.

Considerando que o trem de spikes é capaz de estimular um potencial de ação pós-sináptico, é possível isolar N na Equação 4.10, de modo que:

$$N = \text{ceil} \left\{ \frac{P - \tau_m \ln \left[-\frac{\left(1 - \exp \frac{P}{\tau_m}\right) \left(-\frac{\alpha_E \exp \frac{P}{\tau_m}}{1 - \exp \frac{P}{\tau_m}} - \vartheta \right)}{\alpha_E} \right]}{P} \right\}, \quad (4.12)$$

onde a função $\text{ceil}(x)$ retorna o menor inteiro que é maior que x .

Após um potencial de ação pós-sináptico ser gerado, o potencial da membrana é restabelecido para o valor de repouso e o processo de integração começa novamente. No caso do trem de spikes regular continuar estimulando o neurônio, o mesmo número N de potenciais de ação pré-sinápticos vão ser necessários para gerar outro potencial de ação. Desse modo, como o intervalo entre cada um desses N spikes possui o valor P , o período entre cada potencial de ação pós-sináptico é dado por $T = NP$. Portanto, a frequência média de saída $\nu_o = 1/T$ em função da de entrada $\nu_i = 1/P$, ou seja, a transferência de frequência estacionária, é dada por:

$$\nu_o(\nu_i) = \frac{\nu_i}{N(\nu_i)}, \quad (4.13)$$

onde $N(\nu_i)$ é obtido da Equação 4.12.

A Figura 11 ilustra a transferência de frequência estacionária de um neurônio integra-e-dispara para diferentes valores de τ_m . Quanto maior o τ_m mais próximo de um integrador perfeito o modelo se torna, por conta disso as curvas na Figura 11 estão se aproximando com o aumento de τ_m , elas estão tendendo a curva assintótica de um integrador perfeito.

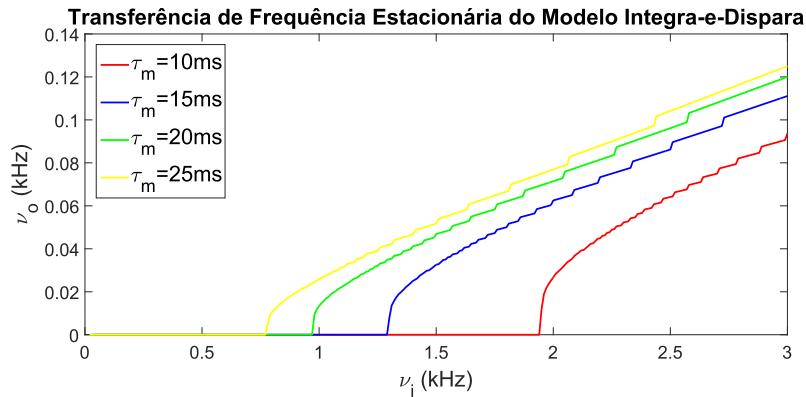


Figura 11 – Transferência de frequência estacionária de um neurônio integra-e-dispara, onde $v_r = v_{as} = 0mV$, $\vartheta = 20mV$, $\tau_{abs} = 0ms$, $\alpha_E = 1mV$ e τ_m assumindo valores diversos (legenda).

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.1.3 Transferência de Frequência Dinâmica

Na dinâmica neuronal biológica o período entre spikes pode até ser aproximadamente constante em alguns casos, mas normalmente está em constante mudança. Utilizando do conceito de frequência média instantânea, pode-se construir a transferência de frequência dinâmica, de modo a levar em conta essas alterações do período entre spikes. Normalmente prossegue-se do seguinte modo: estimula-se o neurônio com um trem de spikes de período entre spikes irregular, e a cada instante de tempo calcula-se a frequência média instantânea do estímulo $\nu_i(t)$ e dos potenciais de ação pós-sinápticos $\nu_o(t)$, após um longo tempo de simulação relaciona-se as frequências médias instantâneas de entrada e saída calculadas no mesmo instante de tempo, essa relação é denominada transferência de frequência dinâmica. Da maneira que foi proposta aqui, a transferência de frequência dinâmica informa, dado a frequência instantânea da entrada, algumas possíveis frequências instantâneas da saída do neurônio. É uma relação pontual no tempo, no sentido em que ela relaciona medidas instantâneas, não levando em conta o passado do neurônio.

Para analisar a transferência de frequência dinâmica, será adotado um neurônio integra-e-dispara nas mesmas circunstâncias do utilizado para a transferência de frequência estacionária. Isto é, período refratário absoluto nulo $\tau_{abs} = 0ms$, potencial de restabeleci-

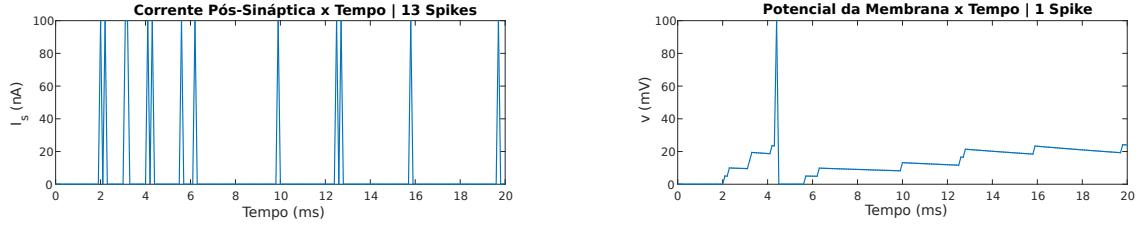
mento igual ao potencial de repouso nulo $v_{as} = v_r = 0mV$, sujeito a apenas uma entrada sináptica excitatória, que gera correntes pós-sinápticas deltas de Dirac que não dependem do potencial da membrana $I(t) = C \sum_a \alpha_E \delta(t - t^{(a)})$.

Em ordem de construir a relação de transferência de frequência dinâmica é necessário definir a frequência média instantânea utilizada. Há mais de uma maneira de definir a frequência média instantânea de um trem de spikes,⁴² aqui será utilizado o método apresentado anteriormente na Equação 3.25:

$$\nu(t) = \frac{n_{sn}(t + \Delta t)}{\Delta t} \quad (4.14)$$

Neste contexto, não é possível obter uma função que associe a frequência instantânea de saída a de entrada do neurônio. Os exemplos das Figuras 12 e 13 ilustram essa incapacidade. Considerando uma janela de frequência $\Delta t = 20ms$, a Figura 12 mostra que dois trens de spikes que possuem mesma frequência instantânea em $t = 0$ podem gerar saídas com frequências instantâneas diferentes, e a Figura 13 mostra o inverso, trens de spikes com frequências instantâneas diferentes podem gerar saídas com mesma frequência instantânea. Isso ocorre principalmente pelo sistema possuir memória, ele não depende somente da entrada do instante t para gerar sua saída, mas também das entradas dos instantes anteriores. Portanto, não é possível construir uma função entre as frequências instantâneas, mas como será mostrado adiante ainda é possível obter uma relação entre elas.

(a)



(b)

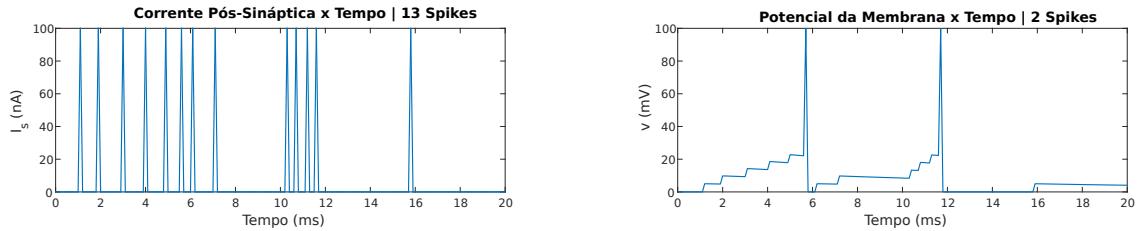
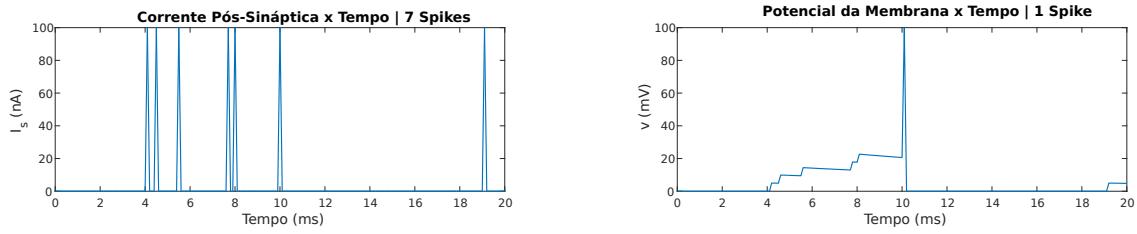


Figura 12 – Esquerda: As correntes pós-sinápticas. Direita: respectiva alteração do potencial da membrana. Considerando uma janela de frequência $\Delta t = 20ms$ os dois trens de spikes de entrada possuem mesma frequência instantânea em $t = 0$, mas geram saídas com frequências instantâneas diferentes.

Fonte: Elaborada pelo autor.

(a)



(b)

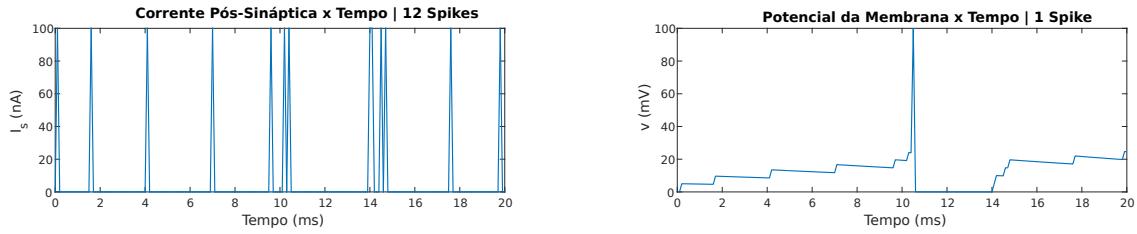


Figura 13 – Esquerda: As correntes pós-sinápticas. Direita: respectiva alteração do potencial da membrana. Considerando uma janela de frequência $\Delta t = 20ms$ os dois trens de spikes de entrada possuem frequências instantâneas diferentes em $t = 0$, mas geram saídas com mesma frequência instantânea.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para analisar a transferência de frequência dinâmica será necessário realizar simulações do modelo integra-e-dispara, diferentemente do caso estacionário e da função de ganho que puderam ser deduzidas funções de forma puramente analítica. A dinâmica do modelo integra-e-dispara foi simulada utilizando a Equação 4.8, a cada passo da simulação o valor do potencial da membrana é calculado e comparado com o limiar crítico ϑ , que foi fixado em $25mV$, para definir se um potencial de ação foi gerado ou não.

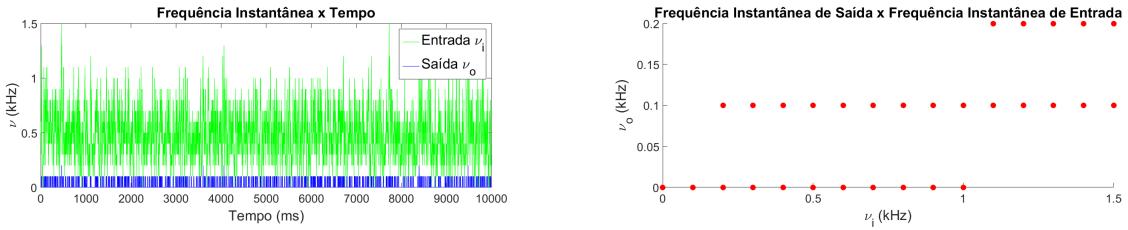
As simulações foram realizadas com um tempo total de execução de $t_{tot} = 10000ms$ e com resolução temporal de $dt = 0,1ms$, ou seja, a cada $0,1ms$ todas as variáveis eram calculadas e as condições checadas. O trem de spikes que estimula o neurônio foi gerado através de um processo de Poisson homogêneo,^{93–95} no qual a cada intervalo dt da simulação existe 5% de chance de um potencial de ação pré-sináptico ser gerado. Desse modo, a distribuição do período entre spikes é uma exponencial. Esse processo foi escolhido por gerar um trem de spikes com amplo espectro de períodos entre spikes, ao mesmo tempo que atua com enfase em curtos períodos entre spikes, permitindo uma janela de frequência estável menor.

O pressuposto de que o neurônio recebe somente uma entrada sináptica não possui muito realismo biológico, já que um neurônio normalmente recebe de centenas a milhares de sinapses.^{1,4} Porém essa situação pode ser aproximada em casos como, quando um dos

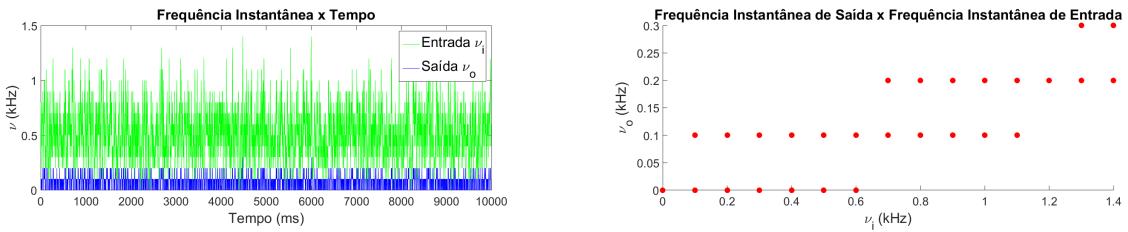
neurônios pré-sinápticos é bem mais ativo e possui uma eficácia sináptica consideravelmente maior do que os demais, ou quando em um pequeno intervalo de tempo o neurônio recebe muitas entradas cuja soma de suas despolarizações é aproximadamente constante, o que ocorre com certa frequência já que redes de neurônios podem se sincronizar.

Desse modo, a amplitude do potencial pós-sináptico excitatório α_E e a constante de tempo da membrana τ_m são os principais parâmetros do modelo, que podem ser alterados para estudar sua dinâmica. A Figura 14 representa o gráfico da frequência instantânea de saída pela entrada em cada instante de tempo, para diferentes valores de α_E , que foi obtido executando o modelo nas condições descritas acima. Os possíveis valores da frequência instantânea são obtidos em intervalos discretos, como consequência da Equação 4.14 que assume valores com intervalo de $1/\Delta t$.

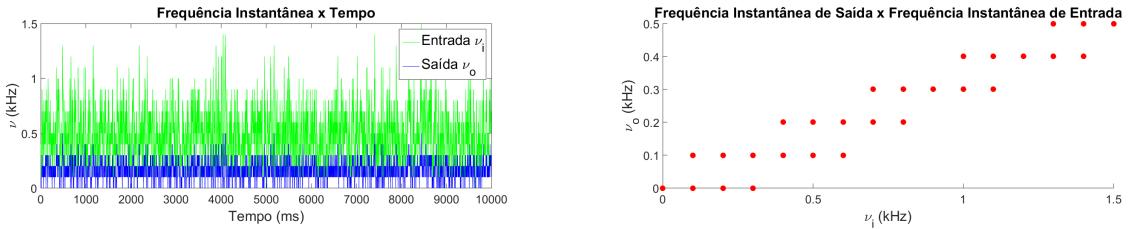
(a)



(b)



(c)



(d)

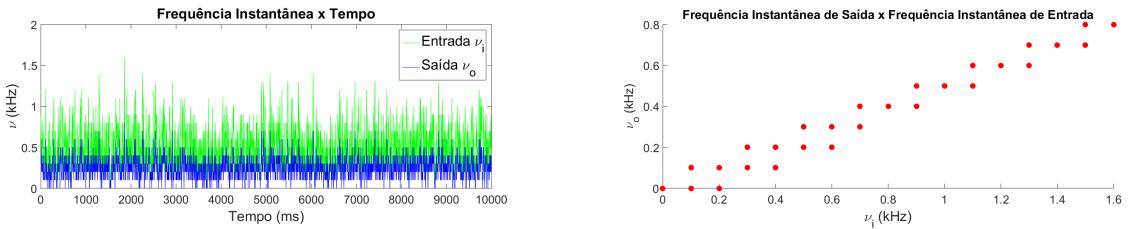


Figura 14 – Esquerda: gráficos da frequência instantânea de entrada e saída pelo tempo. Direita: respectivo gráfico de dispersão dos valores da frequência instantânea de entrada e saída no mesmo instante de tempo. A simulação foi realizada com $\tau_m = 20ms$, janela de frequência $\Delta t = 10ms$, e a amplitude α_E variando em cada gráfico: (a) $3mV$, (b) $5mV$, (c) $10mV$, (d) $15mV$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

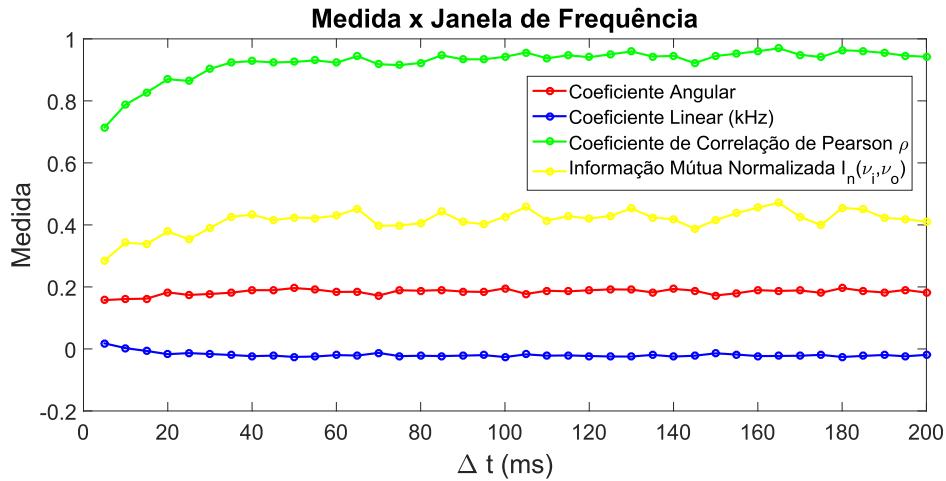
É possível identificar na Figura 14 uma certa relação linear entre as frequências, que se torna mais definida com o aumento de α_E . Esse comportamento faz sentido se analisarmos o que é esperado para quando $\alpha_E = \vartheta = 25mV$, nesse cenário o sistema é completamente determinado já que cada potencial de ação pré-sináptico gera um potencial

de ação pós-sináptico, o que faz com que a relação entre as frequências instantâneas seja uma reta com coeficiente angular $a = 1$.

Devido à transferência de frequência dinâmica não poder ser expressa em termos de uma função, e não haver um método simples de captar todas as informações das relações entre as frequências instantâneas, é adotado, neste trabalho, a estratégia de caracterizar essa transferência de acordo com sua linearidade. Entre os diversos modos de se tentar caracterizar uma relação multi-valorada, a linearidade foi escolhida por conta do sistema possuir uma tendência natural de se linearizar com o incremento de seus parâmetros. Essa caracterização irá se dar pela expressão da linearidade da transferência de frequência dinâmica para um amplo espectro de valores de α_E e τ_m , pela delimitação do espaço de parâmetros em relação a sua linearidade, e pela expressão dos parâmetros das funções lineares que melhor aproximam a transferência.

É necessário escolher Δt em uma região estável, ou seja, que alterações razoáveis em Δt não alterem os resultados obtidos. Devido a distribuição dos períodos entre spikes ser uma exponencial, existem muitos valores ISP baixos e médios no trem de spikes da entrada, o que permite uma zona de estabilidade de Δt mais baixa. A Figura 15 ilustra o valor de diversas medidas obtidas a partir da transferência de frequência dinâmica, que serão tratadas em detalhes mais a frente no texto. A Figura 15a evidencia que os valores de Δt , entre $5ms$ e $200ms$, não alteram significantemente os valores obtidos para as medidas, no entanto a Figura 15b ilustra que a dispersão de algumas medidas decai com o aumento de Δt . Em vista disso, será adotado $\Delta t = 80ms$ por apresentar estar em uma região estável, e com pouca dispersão.

(a)



(b)

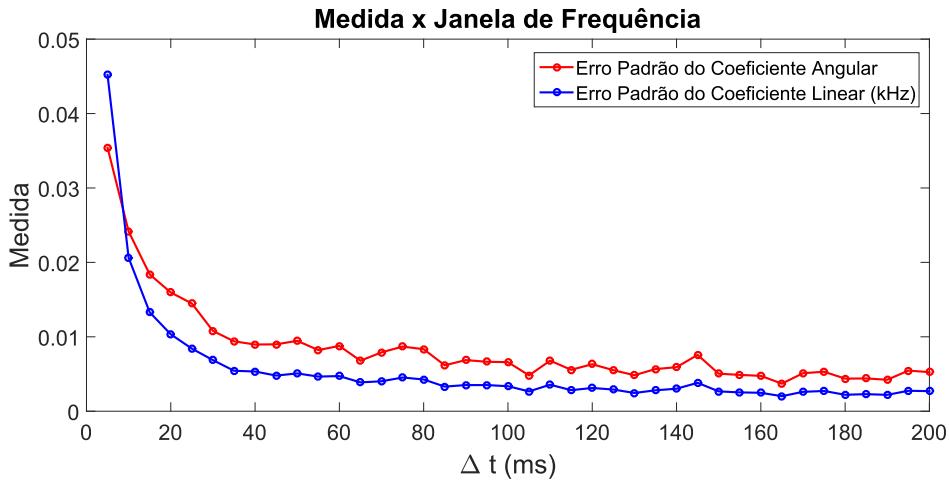


Figura 15 – Gráficos de diversas medidas obtidas a partir da transferência de frequência dinâmica, pela janela de frequência Δt . A transferência de frequência dinâmica utilizada foi gerada através de um neurônio com os parâmetros $\tau_m = 20ms$ e $\alpha_E = 5mV$. Os valores de Δt variam de $5ms$ até $200ms$, em intervalos de $5ms$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A maneira como a frequência foi definida implica que ela assume apenas valores discretos. Após uma simulação, a quantidade de pontos encontrados com uma combinação particular de frequência instantânea de entrada e saída depende da distribuição de probabilidade do período entre spikes da entrada. Dado que essa distribuição determina a quantidade de vezes que diferentes padrões de spikes da entrada ocorrem no intervalo de tempo Δt . Porém, a possibilidade de uma combinação particular de frequência instantânea de entrada e saída existir depende apenas da dinâmica do modelo e seus parâmetros.

Será considerada a hipótese de que o tempo total de simulação, a densidade de

probabilidade dos spikes de entrada, a janela de frequência e os parâmetros do modelo utilizados são o suficiente para gerar pelo menos um resultado, da maior parte das combinações possíveis de frequência instantânea de entrada e saída, para pequenos e médios valores de frequência. Essa hipótese ganha força por ser utilizado uma pequena janela de frequência Δt , e portanto existir uma menor quantidade de possibilidades dos spikes estarem arranjados dentro dela, além disso diversos padrões diferentes geram a mesma combinação de frequência instantânea de entrada e saída. Portanto, para um estudo da transferência de frequências dinâmica que não dependa da distribuição do período entre spikes, dependa apenas da dinâmica e parâmetros do modelo, será utilizado somente um valor de cada combinação frequência instantânea de entrada e saída obtidos através de simulações.

Como foi exemplificado, a relação entre as frequências instantâneas de entrada e saída possuem uma forma linear que depende dos parâmetros do modelo. Um neurônio em que a transferência de frequência dinâmica é uma linha reta, atua como um simples atenuador (coeficiente angular da reta $a < 1$) ou amplificador ($a > 1$) de frequência. Porém a dinâmica do modelo impede uma transferência de frequência com $a > 1$, em vista que não é possível um spike de entrada gerar mais de um potencial de ação pós-sináptico, e portanto um único neurônio integra-e-dispara não pode atuar como amplificador de frequência.

A fim de descobrir quando a transferência de frequência dinâmica de um neurônio integra-e-dispara pode ser aproximado por uma reta, um atenuador de frequência, é necessário medir a linearidade da relação entre as frequências instantâneas do neurônio. Para isso, é utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ρ como uma medida do quão linear é uma relação, altos valores da correlação de Pearson indicam que o sistema pode ser bem representado por uma função linear.⁹⁶

O gráfico do coeficiente de correlação de Pearson em função da amplitude do potencial pós-sináptico α_E e da constante de tempo da membrana τ_m é apresentado na Figura 16 para janela de frequência $\Delta t = 80ms$. O gráfico mostra um comportamento crescente do coeficiente de Pearson com α_E e τ_m . Isso é esperado, dado que quanto maior o α_E , mais próximo o neurônio está da saturação que possui comportamento linear, e quanto maior o τ_m , mais próximo o neurônio está de se tornar um integrador perfeito, sem escoamento.

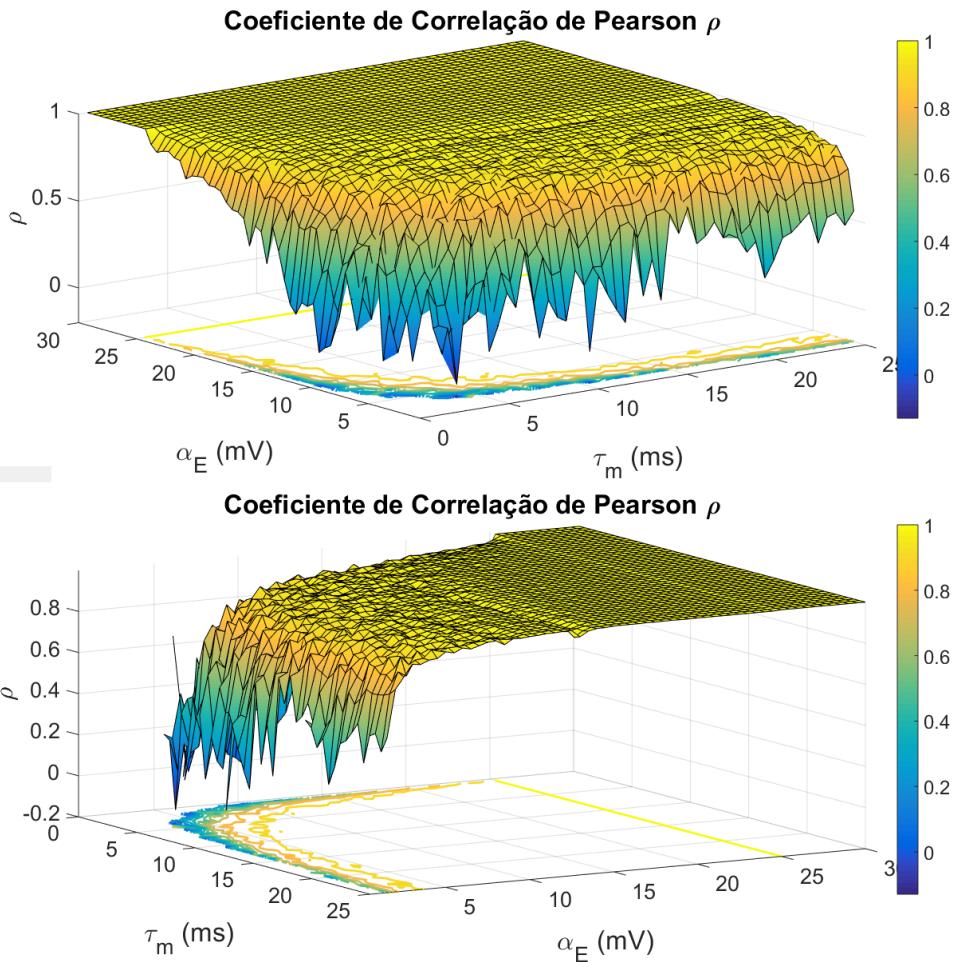


Figura 16 – Gráfico do coeficiente de correlação de Pearson por α_E e τ_m em dois ângulos diferentes. Foi utilizado a janela de frequência $\Delta t = 80ms$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O coeficiente de correlação de Pearson possui a característica importante de medir a qualidade de uma regressão linear através do método dos mínimos quadrados. Nesse contexto, a correlação de Pearson é denominada coeficiente de correlação R , e seu quadrado é chamado de coeficiente de determinação R^2 , ambos os valores são medidas da qualidade de uma regressão linear de mínimos quadrados, cada um com suas respectivas vantagens.⁹⁷

Pode-se dividir o espaço de parâmetros (α_E, τ_m) de acordo com a linearidade da transferência de frequência dinâmica. Tomando um valor fixo para o coeficiente de Pearson, é possível ajustar uma curva de α_E por τ_m , sobre os pontos que possuem a menor correlação que é maior do que o valor fixado. Devido a correlação de Pearson ser crescente com α_E e τ_m , pode-se inferir que para valores de α_E e τ_m superiores a curva, o coeficiente de Pearson da transferência de frequência será maior do que o valor fixado inicialmente para gerar a curva. Desse modo, divide-se o espaço de parâmetros com relação ao coeficiente de Pearson.

Para ajustar essa curva foi utilizado o método dos mínimos quadrados, sendo empregado a função modelo:

$$y = \varphi_1 x^{-\varphi_2}, \quad (4.15)$$

onde φ_1 e φ_2 são os coeficientes de ajuste. Os resultados são apresentados na Tabela 4 e as curvas na Figura 17. A tabela apresenta os valores estimados para os coeficientes φ_1 e φ_2 , seguido do intervalo de confiança de 95% que é baseado na distribuição t de Student, e por último a raiz do erro quadrático médio do ajuste (RMSE), que é dado por:⁹⁸

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N-p} \sum_i^N (y_i - y'_i)^2}, \quad (4.16)$$

onde N é o número de observações, p é o número de coeficientes de ajuste, y_i é o valor observado para um determinado valor de x_i e y'_i é o valor obtido por x_i aplicado na função ajustada.

Tabela 4 – A tabela apresenta os parâmetros das curvas que delimitam regiões no plano definido por α_E e τ_m , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associada a cada ajuste. Para valores de α_E e τ_m maiores que uma das curvas, a correlação de Pearson da transferência de frequência dinâmica é maior do que o valor fixado. Foi utilizada a janela de frequência $\Delta t = 80ms$.

Coeficiente de Pearson	φ_1	φ_2	Raiz do Erro Quadrático Médio (mV)		
$\rho \geq 0,95$	21,5	$\pm 1,1$	0,41	$\pm 0,03$	1,29
$\rho \geq 0,9$	17,9	$\pm 0,6$	0,50	$\pm 0,02$	0,71
$\rho \geq 0,8$	14,8	$\pm 0,4$	0,54	$\pm 0,02$	0,50
$\rho \geq 0,7$	12,7	$\pm 0,4$	0,56	$\pm 0,02$	0,50
$\rho \geq 0,6$	10,5	$\pm 0,4$	0,51	$\pm 0,03$	0,51

Fonte: Elaborada pelo autor.

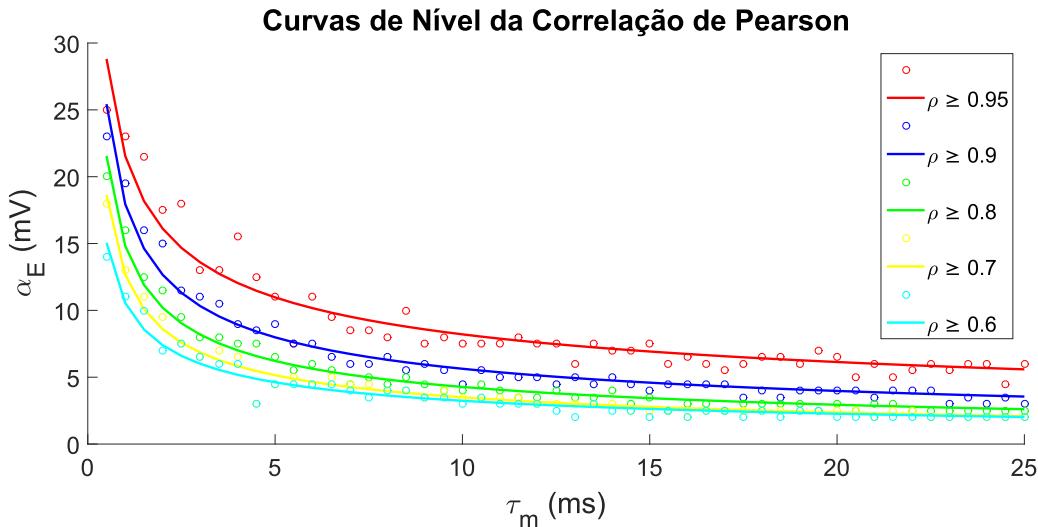


Figura 17 – Gráfico das curvas ajustadas da Tabela 4. Cada curva delimita o plano (α_E , τ_m) de acordo com o coeficiente de Pearson de mesma cor encontrado na legenda.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Desse modo, foi exposta a linearidade da transferência de frequência dinâmica para valores diferentes dos parâmetros do modelo (α_E e τ_m), e foi apresentado um método para dividir o espaço de parâmetros em regiões de acordo com sua linearidade. Para analisar os parâmetros da função linear que aproxima a transferência de frequência dinâmica, foi utilizado o método dos mínimos quadrados na relação de transferência, com a função modelo $y = \epsilon_1 x + \epsilon_2$, onde ϵ_1 e ϵ_2 são coeficientes de ajuste. A Figura 18 ilustra os resultados obtidos por esse ajuste para diferentes valores de α_E e τ_m , a qualidade do ajuste pode ser avaliada pelas medidas apresentadas na Figura 19. É possível observar na Figura 18a regiões bem delimitadas, em que o coeficiente angular ajustado possui valor praticamente constante. A Figura 19d apresenta o coeficiente de determinação adaptado (ou ajustado), que pode ser obtido através da equação:

$$\bar{R}^2 = 1 - (1 - R^2) \frac{N - 1}{N - p - 1} \quad (4.17)$$

onde \bar{R}^2 é o coeficiente de determinação adaptado, R^2 é o coeficiente de determinação usual, que no caso dos mínimos quadrados linear é dado pelo quadrado do coeficiente de Pearson. Devido ao coeficiente de determinação usual aumentar com o incremento do número de coeficientes de ajuste p , ele não é uma boa medida para comparar regressões feitas com número de coeficientes diferentes. O coeficiente de determinação adaptado é sempre menor ou igual a R^2 , e leva em conta os valores de p de modo a penalizar a inclusão de coeficientes de ajuste pouco explicativos.

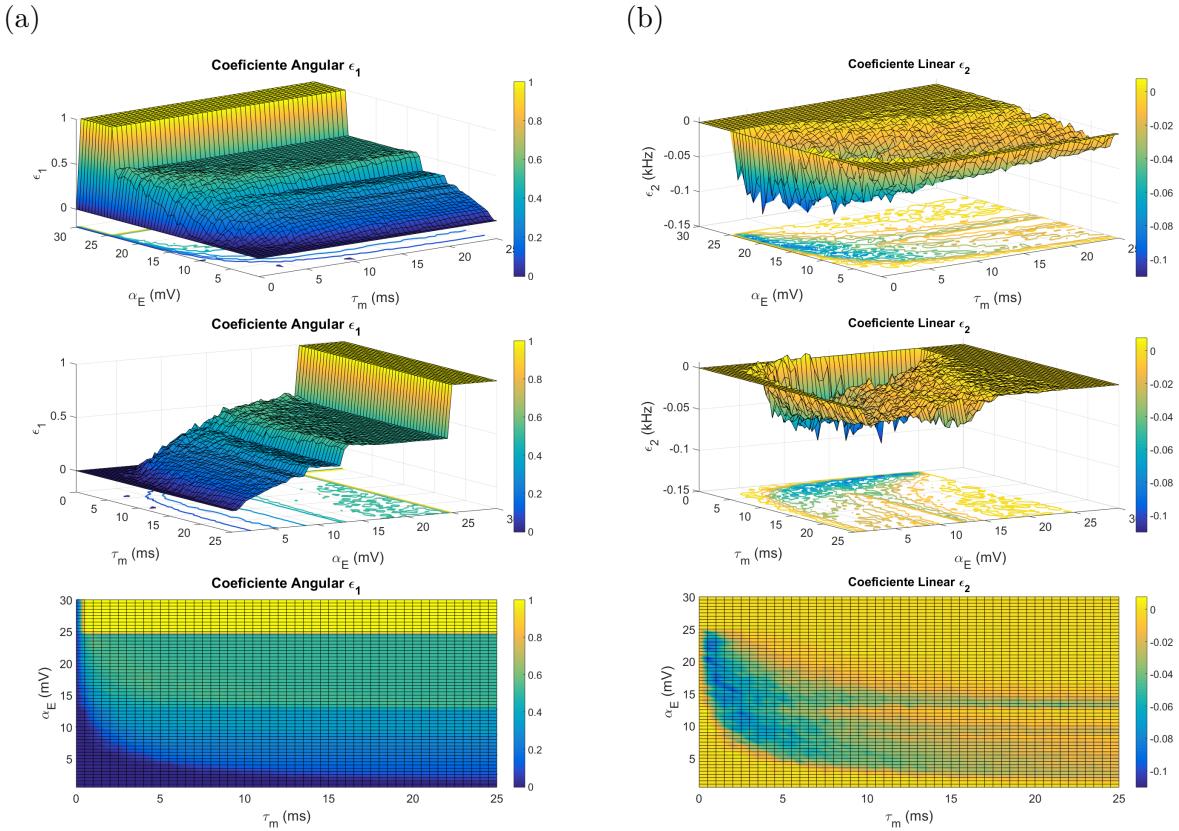


Figura 18 – (a) Gráfico do coeficiente angular ajustado ϵ_1 em termos de α_E e τ_m , em três ângulos diferentes. (b) Gráfico do coeficiente linear ajustado ϵ_2 em termos de α_E e τ_m , em três ângulos diferentes. Foi utilizado janela de frequência $\Delta t = 80ms$

Fonte: Elaborada pelo autor.

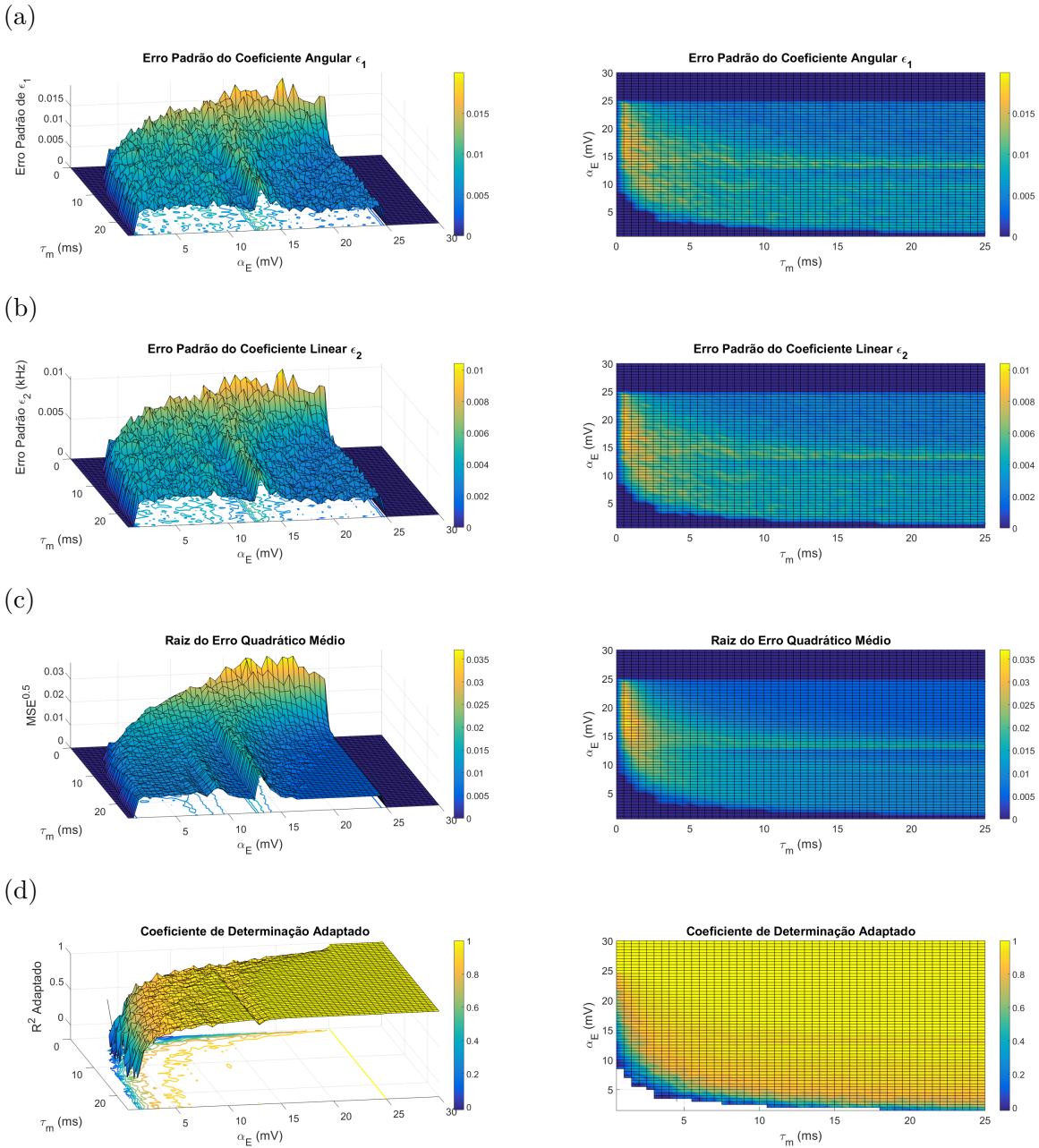


Figura 19 – A figura apresenta gráficos de medidas de qualidade do ajuste realizado, utilizando o método dos mínimos quadrados linear. Os gráficos são todos em termos de α_E e τ_m , e são apresentados em dois ângulos. (a) Gráfico do erro padrão do coeficiente angular ajustado ϵ_1 . (b) Gráfico do erro padrão do coeficiente linear ajustado ϵ_2 . (c) Gráfico da raiz do erro quadrático médio. (d) Gráfico do coeficiente de determinação adaptado.

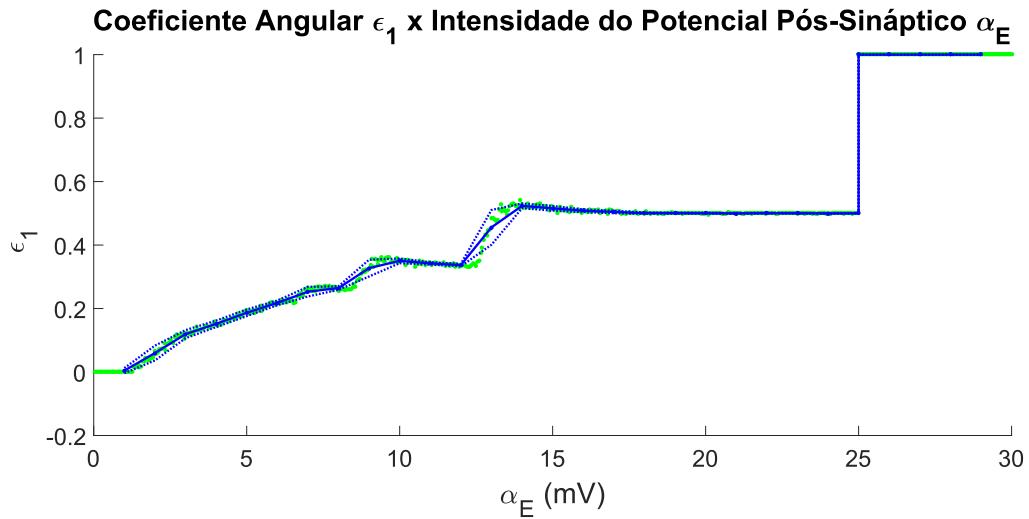
Fonte: Elaborada pelo autor.

Analisando as Figuras 16, 18 e 19, pode-se perceber que as medidas realizadas variam apenas para pequenos valores de τ_m , se tornando praticamente constantes com relação a valores mais altos. Isso ocorre porque, dado a intensidade (α_E) e a frequência

dos spikes pré-sinápticos, valores de τ_m superiores a uma certa faixa, não fornecem o escoamento suficiente através da membrana para alterar o padrão de potenciais de ação gerados pelos neurônios.

Em diversos experimentos realizados para quantificar o escoamento de um neurônio biológico, frequentemente encontra-se valores para τ_m superiores a $10ms$.^{99,100} Levando isso em consideração, nas circunstâncias apresentadas, pode-se estudar a transferência de frequência dinâmica de um neurônio integra-e-dispara, na região em que seu comportamento é constante com relação a τ_m . Dado isso, a Figura 20 exibe os coeficientes angular ϵ_1 e linear ϵ_2 , da função linear que melhor aproxima a transferência de frequência dinâmica de um neurônio integra e dispara, em termos da amplitude do potencial pós-sináptico gerado por cada spike de entrada α_E , com a constante de tempo da membrana $\tau_m = 20ms$.

(a)



(b)

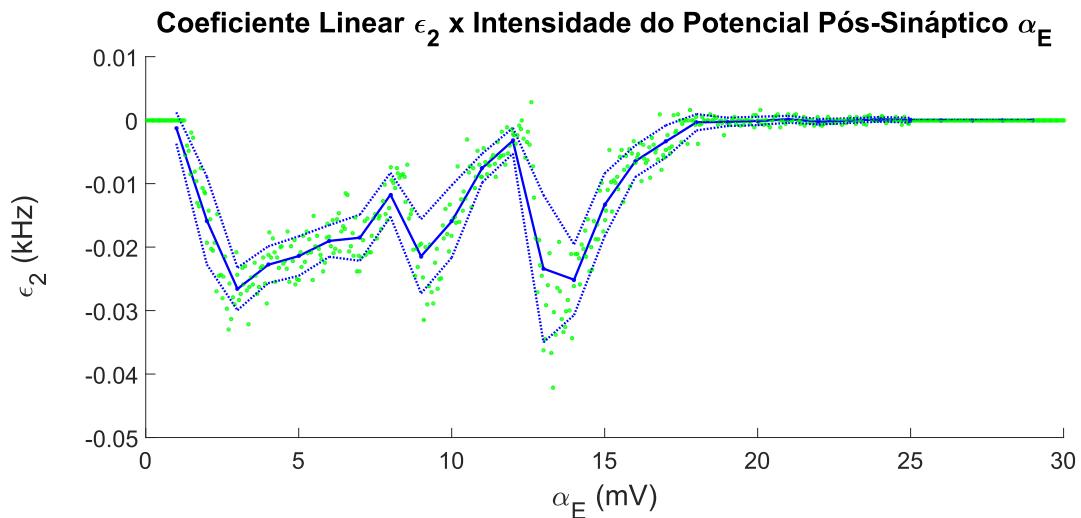


Figura 20 – (a) Coeficiente angular ajustado em função de α_E . (b) Coeficiente linear ajustado em função de α_E . Em ambos, foi utilizado $\tau_m = 20ms$. α_E varia de $0,5mV$ até $30mV$ em intervalos de $0,05mV$ (quadrados verdes). Os pontos azuis que definem o traçado, são calculados através da média dos valores de α_E em um intervalo de $0,5mV$. O traço pontilhado é o erro padrão da média.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Analizando a Figura 20a, nota-se que o coeficiente angular ϵ_1 possui uma dispersão pequena, e um comportamento característico de platôs, com uma transição especialmente abrupta em $\alpha_E = 25mV$. Isso ocorre porque a quantidade de spikes necessários para gerar um potencial de ação é um fator muito importante para a transferência de frequência, como exemplificado no caso estacionário pela Equação 4.13. Desse modo, os platôs tendem a surgir nos valores de α_E iguais a ϑ/N , onde N é o número de spikes necessários para

um disparo, como no caso apresentado o limiar critico está fixado em $25mV$, os platôs surgem principalmente em $25mV$, $12,5mV$, $8,3mV$ e $6,25mV$. Com o aumento do número de spikes N , as transições entre os platôs vão se tornando menores e menos abruptas. Para valores pequenos de α_E são necessários muitos spikes para gerar um potencial de ação, e devido ao escoamento ter mais tempo para atuar sobre o potencial da membrana, o período entre os spikes se torna um fator mais importante para a ocorrência de um disparo, o que acaba por suavizar o comportamento de platôs.

Com base na Figura 20b, verifica-se que o coeficiente linear ϵ_2 possui uma grande dispersão e varia bastante com α_E . Seus valores são normalmente abaixo de zero, isso ocorre devido a ser possível spikes de entrada não gerarem saída, mas impossível spikes de saída ocorrerem sem entradas. Além disso, os valores de ϵ_2 são extremamente pequenos. Como foi utilizado $\Delta t = 80ms$, os valores possíveis da frequência instantânea são dados em intervalos de $1/\Delta t = 0,0125ms$, valor na mesma faixa que os valores assumidos por ϵ_2 . Portanto, o coeficiente linear pode ser desconsiderado da função linear que ajusta a transferência de frequência dinâmica, podendo ser descrita simplesmente por $y = \epsilon_1 x$.

Uma outra maneira, mais geral, de exibir a dependência, na transferência de frequência dinâmica, entre as frequências de entrada e saída, é através da informação mútua. A informação mútua quantifica o quanto de incerteza (entropia) o conhecimento de uma das frequências, de entrada ou saída, remove da outra, em outras palavras, é uma medida de quanta informação a frequência de entrada e saída compartilham.

A Figura 21 apresenta a informação mútua normalizada da transferência de frequência dinâmica, com relação às frequências instantâneas de entrada e saída. Devido a informação mútua estar normalizada, $I(\nu_i, \nu_o) = 1$ indica que o conhecimento de uma das frequências determina completamente o valor da outra, e $I(\nu_i, \nu_o) = 0$ indica que o conhecimento de uma das frequências não fornece nenhuma informação sobre a outra, elas não compartilham informação.

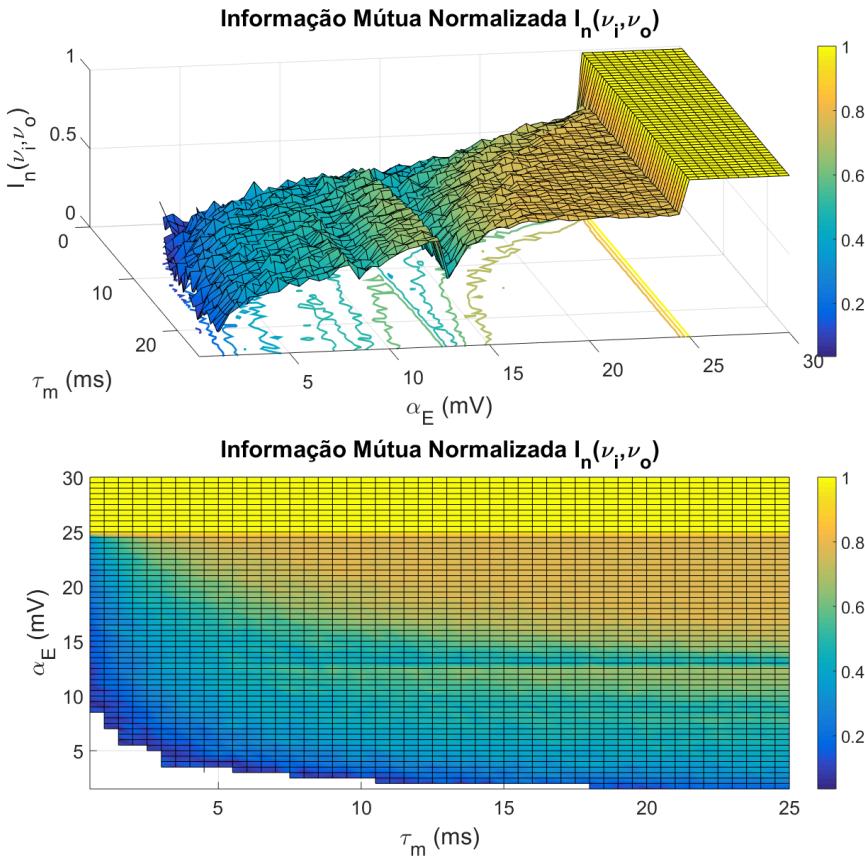


Figura 21 – Gráfico da informação mútua normalizada da transferência de frequência dinâmica, em termos de α_E e τ_m . Foi utilizado janela de frequência $\Delta t = 80ms$

Fonte: Elaborada pelo autor.

É notável que para valores muito baixos de α_E e τ_m as frequências de entrada e saída, nas circunstâncias tomadas, praticamente não compartilham informação, e para valores de $\alpha_E \geq 25mV$, como já visto, o sistema é completamente determinístico, com relação tanto à entrada quanto à saída. Mais do que isso, fixando um valor qualquer de α_E , pode-se perceber que a informação mútua é crescente com relação a τ_m , indicando que incrementos de τ_m normalmente aumentam a informação compartilhada, sem nunca diminuí-la.

Concluindo, foi exibido que a transferência de frequência dinâmica de um neurônio integra-e-dispara não é determinística, e portanto não pode ser expressa em termos de funções. No entanto, a relação de transferência exibe bastante linearidade, que varia de acordo com os parâmetros dos modelo. Para quantificar essa linearidade foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson para diferentes valores dos parâmetros do modelo: α_E e τ_m .

Baseado nessa informação, foi aplicado o método dos mínimos quadrados para

relacionar regiões do espaço de parâmetros, a qualidade do ajuste da transferência de frequência dinâmica por uma reta. Desse modo, caracterizando a transferência de frequência dinâmica por sua capacidade de ser aproximada por uma reta. Definindo em quais regimes o neurônio pode ser aproximado por um atenuador de frequência, e qual o erro associado a essa aproximação.

Além disso, foram determinados os parâmetros da função linear que melhor ajustam a transferência de frequência, de acordo com o método dos mínimos quadrados, para diferentes valores dos parâmetros do modelo. Fornecendo uma ferramenta rápida para caso se queira aproximar o neurônio por um atenuador de frequência.

Finalmente, foi obtido de modo geral a maneira que as frequências instantâneas de entrada e saída compartilham informação, e portanto, como o conhecimento de uma das frequências instantâneas, de entrada ou saída, do neurônio afeta o conhecimento da outra.

4.2 Transferência de Frequência do Neurônio de Izhikevich

Nesta seção é investigada a transferência de frequência do neurônio de Izhikevich, um modelo de neurônio de disparo proposto em 2003 por Eugene M. Izhikevich.^{27,101} O modelo é bastante recente, e possui maior realismo biológico do que o modelo integra-e-dispara, sendo capaz de simular com alta precisão diversos tipos de neurônios corticais.²⁸ O modelo é composto por duas equações diferenciais (Seção 3.7) que determinam a dinâmica do potencial da membrana. É capaz de reproduzir praticamente todos os resultados encontrados utilizando o modelo integra-e-dispara, já que dependendo dos parâmetros pode se comportar de maneira muito semelhante.¹⁰²

Desse modo, consegue descrever diversas funções corticais como: estados síncronos e assíncronos autossustentados,^{29–31} estados up-down,³¹ memória de trabalho e associativa,^{32,33} sistema de recompensa,³⁴ reconhecimento de padrões,^{35–37} é capaz de gerar sistemas que exibem ritmos e ondas propagantes, que possuem velocidades e distribuições semelhantes ao encontrado em mamíferos,³⁸ entre outros.

A seção inicia com a análise da função de ganho do neurônio de Izhikevich, em seguida a investigação da transferência de frequência estacionária, e por último uma análise da transferência de frequência estacionária para diferentes modelos de sinapses. Em todas essas investigações foram utilizadas simulações computacionais, para coletar os dados e realizar as análises relevantes. Devido a maior complexidade do neurônio de Izhikevich não foi tratada a transferência de frequência dinâmica, podendo ser alvo de estudos em futuros trabalhos.

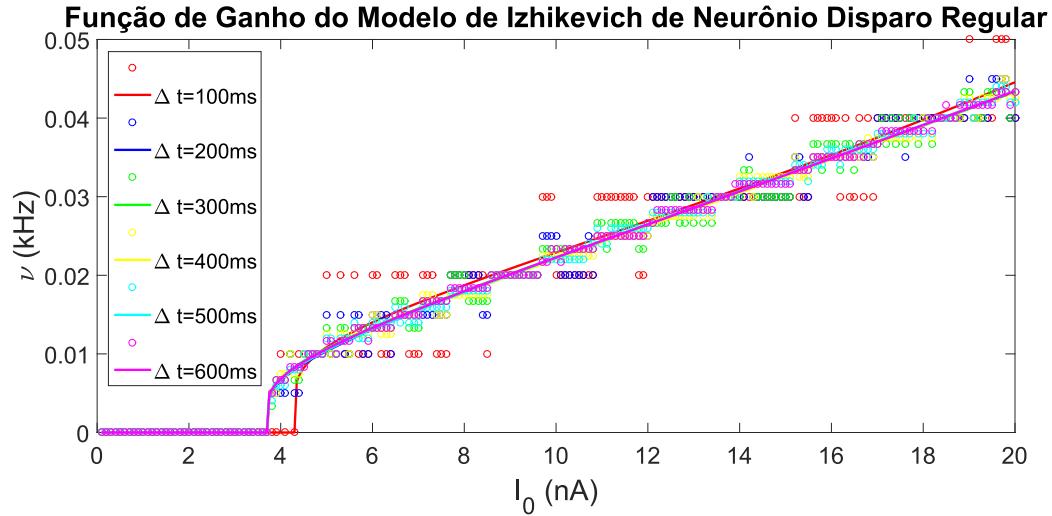
4.2.1 Função de Ganho

Diferente do neurônio integra-e-dispara, o fato do neurônio de Izhikevich possuir memória além do último disparo realizado, dificulta a obtenção da função de ganho de maneira puramente analítica. Desse modo, foram utilizadas simulações computacionais para se determinar as características da função de ganho de um neurônio de Izhikevich.

Nessas simulações, uma corrente constante de intensidade I_0 é injetada no neurônio, e após um longo período de tempo para a adaptação é calculada a frequência média de disparos ν , utilizando a Equação 4.14. Por conta disso, é necessário definir qual será a janela de frequência Δt utilizada para esse cálculo, buscando sempre um valor para a janela que gere resultados consistentes e que esteja em uma região estável, isto é, pequenas alterações do valor da janela não mudam os resultados obtidos.

A Figura 22 apresenta os resultados obtidos para a função de ganho de um neurônio de disparo regular (RS), para diferentes valores de Δt . Os critérios que foram utilizados para o desenvolvimento dessa figura serão discutidos mais adiante. É possível ver que para todos os valores da janela de frequência utilizados a curva ajustada é praticamente a mesma, porém os pontos flutuam consideravelmente mais para $\Delta t = 100ms$ e $200ms$, a Figura 22b ilustra os mesmos dados, porém sem a presença dessas janelas para melhor visualização. As demais curvas são muito semelhantes, estando praticamente sobrepostas.

(a)



(b)

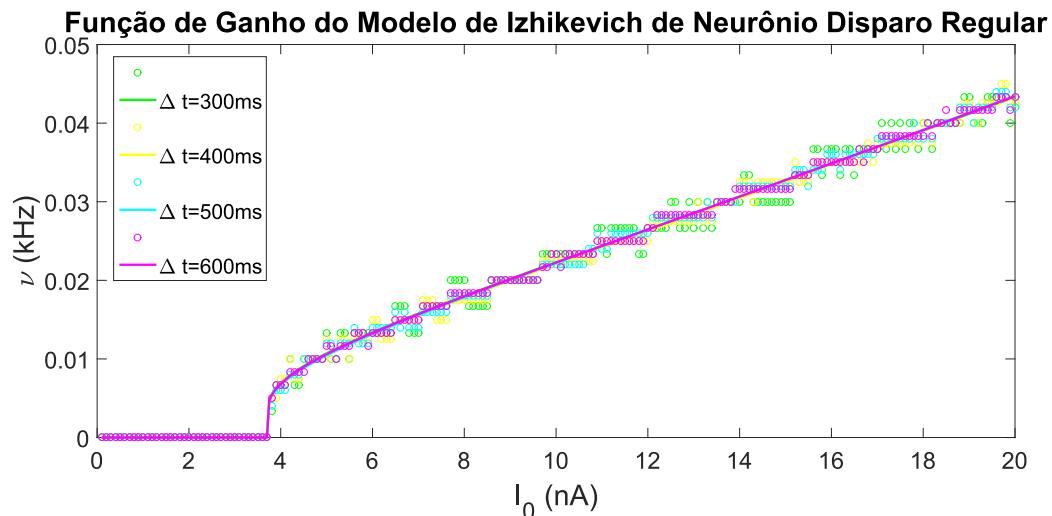


Figura 22 – Função de ganho de um neurônio de Izhikevich típico de disparo regular para diferentes valores da janela de frequência Δt . Em (b) foi omitido as janelas $\Delta t = 100ms$ e $200ms$ para melhor visualização.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Figura 23 apresenta o erro quadrático médio (MSE) do ajuste de cada curva da Figura 22. Pode-se ver que os valores de Δt entre $300ms$ e $600ms$ já se encontram em uma região praticamente estável, com um erro muito próximo de zero. Portanto, foi decidido trabalhar com a janela de frequência $\Delta t = 400ms$, por ser um valor intermediário desses.

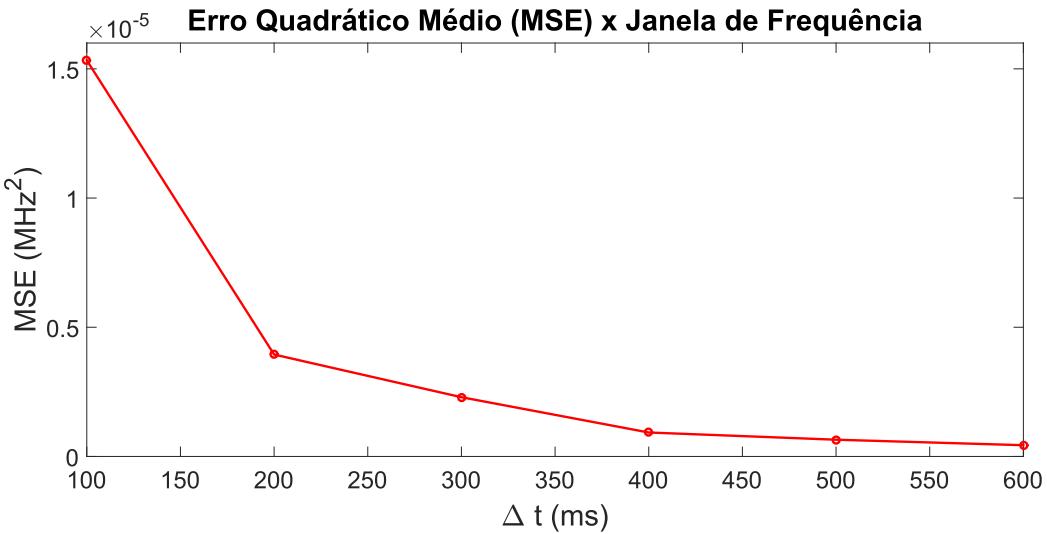


Figura 23 – Gráfico do erro quadrático médio (MSE), do ajuste sobre os pontos obtidos para a função de ganho de um neurônio típico de Izhikevich de disparo regular, pela janela de frequência Δt .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para a elaboração da função de ganho foram utilizados valores para a intensidade da corrente contínua injetada I_0 entre $0nA$ e $20nA$, com intervalos de $0,1nA$. O tempo total de cada simulação foi de $5000ms$ com intervalos de $0,1ms$, sendo calculada a frequência média nos últimos $\Delta t = 400ms$. O limiar da intensidade da corrente em que o neurônio começa a realizar disparo, ou seja, o maior valor de I_0 que a função de ganho ν é zero, é representado por I_ϑ . Para ajustar uma curva os pontos obtidos foi utilizada uma função modelo baseada na função de ganho do modelo integra-e-dispara (Equação 4.5):

$$y = \left[\beta_1 \ln \left(\frac{x - \beta_2}{x - I_\vartheta} \right) + \beta_3 \right]^{-1}, \quad (4.18)$$

onde β_1, β_2 e β_3 são coeficientes de ajuste.

Para ajustar a curva sobre os pontos (I_0, ν) , obtidos através das simulações, foi usado o método dos mínimos quadrados. Sendo considerado para o ajuste somente pontos com I_0 assumindo valores entre $I_0 = I_\vartheta$ até $20ms$, para valores de $I_0 < I_\vartheta$ foi atribuído $\nu = 0$ já que o neurônio não realiza disparos.

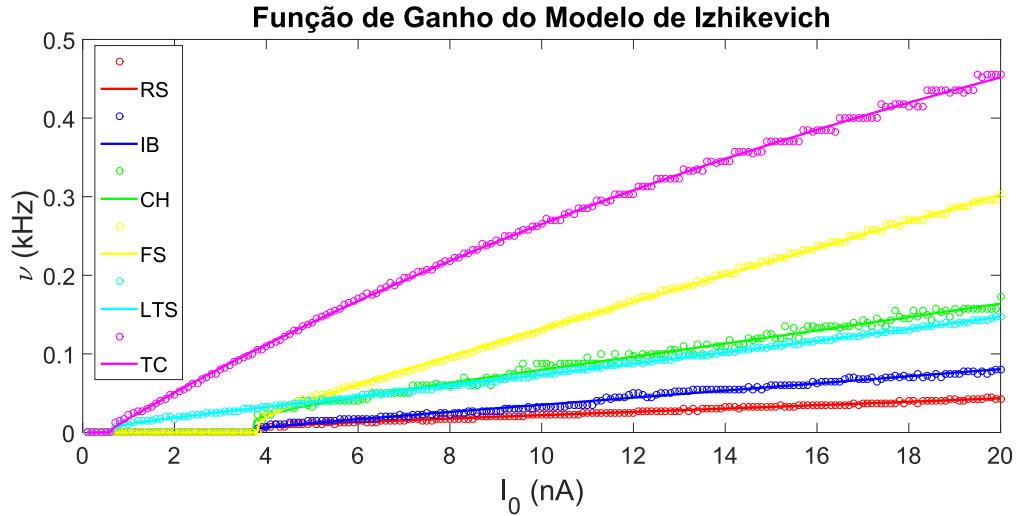
A Tabela 5 e Figura 24 apresentam os resultados obtidos para a função de ganho do neurônio de Izhikevich, utilizando os valores de parâmetros típicos do modelo de Izhikevich (Tabela 3) referentes a cada tipo de neurônio apresentado na Seção 3.5. A Tabela 5 apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.¹⁰³

Tabela 5 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a função de ganho de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.

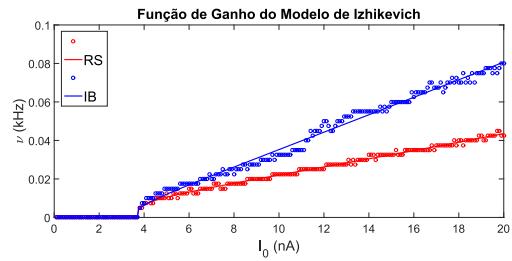
Categoria de Neurônio	β_1	β_2	β_3	RMSE (kHz)
Disparo Regular (RS)	$36,9 \pm 3,6$	$-14,4 \pm 5,4$	$-4,6 \pm 3,4$	$9,6 \cdot 10^{-4}$
Bursting Intrínseco (IB)	$61,7 \pm 15,4$	$0,0 \pm 1,3$	$-0,3 \pm 1,2$	$2,4 \cdot 10^{-3}$
Chattering (CH)	$12,7 \pm 1,7$	$-7,8 \pm 3,6$	$-0,7 \pm 0,8$	$4,4 \cdot 10^{-3}$
Disparo Rápido (FS)	$18,2 \pm 1,3$	$0,6 \pm 0,3$	$0,0 \pm 0,1$	$2,4 \cdot 10^{-3}$
Disparo a Baixo Limiar (LTS)	$38,2 \pm 2,3$	$-3,8 \pm 0,4$	$-0,9 \pm 0,2$	$1,1 \cdot 10^{-3}$
Tálamo-Cortical (TC)	$113,9 \pm 51,3$	$0,3 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$3,5 \cdot 10^{-3}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

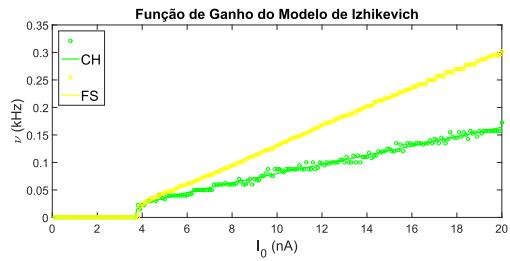
(a)



(b)



(c)



(d)

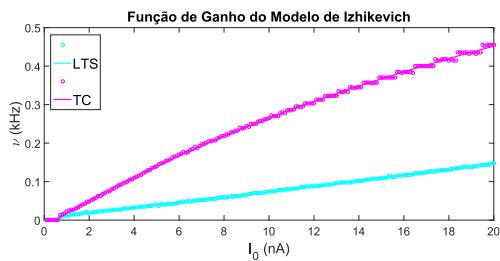


Figura 24 – Gráficos da função de ganho do modelo de Izhikevich para os parâmetros típicos referentes a diferentes tipos de neurônios. Foram retiradas certas curvas das figuras (b), (c) e (d) para melhor visualização.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Pode-se perceber que a Equação 4.18 ajusta muito bem os dados obtidos para a função de ganho do modelo de Izhikevich. Como essa função de modelo foi baseada no resultado analítico da função de ganho do modelo integra-e-dispara (Equação 4.5), pode-se inferir que o ganho dos dois modelos se comporta da mesma forma, podendo assumir valores aproximadamente iguais dependendo dos parâmetros tomados.

Os valores típicos, para cada tipo de neurônio, apresentados na Tabela 3, não são

os únicos possíveis de apresentar as características dinâmicas que definem a categoria do neurônio. Além disso, outras dinâmicas neuronais interessantes e com realismo biológico podem ser obtidas, através de outras combinações de parâmetros. Para expor totalmente as características da função de ganho do modelo de Izhikevich, é necessário então obter suas características para diferentes valores dos seus parâmetros. Desse modo, pode-se também analisar a transição dessas características a respeito dos parâmetros do modelo.

Para isso será realizado o cálculo da função de ganho para diversos parâmetros a , b , c e d do modelo de Izhikevich. Foram escolhidos os parâmetros de modo a incluírem a maioria dos valores da Tabela 3. Desse modo, a varia entre 0,02 até 0,16 em intervalos de 0,02; b varia entre 0 até 0,5 em intervalos de 0,05; c varia entre -75 até -35 em intervalos de 5 e d varia entre 1 até 10 em intervalos de 1. Desejava-se que os valores dos parâmetros fossem separados de maneira igual, o valor do coeficiente d típico de um neurônio tálamo-cortical $d_{TC} = 0,02$ é muito destoante dos demais, e por conta disso não foi incluído no intervalo dos parâmetros utilizados.

Apesar dos coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 da Equação 4.18 realizarem um ótimo ajuste sobre a função de ganho, eles não apresentam de forma imediata características sobre ela. Para uma interpretação facilitada do grande conjunto de dados que será obtido das simulações, é estabelecido que o ajuste da função de ganho será dado por uma reta, utilizando novamente somente os pontos $I_0 \geq I_\vartheta$. Os valores utilizados para a intensidade da corrente contínua são estendidos em $10nA$, para aumentar a quantidade de pontos distantes da subida inicial, e assim fortalecer o aspecto linear da função de ganho. As demais variáveis da simulação permanecem as mesmas. Desse modo, a função modelo para o ajuste da função de ganho é dada por:

$$y = \epsilon_1(x - I_\vartheta), \quad (4.19)$$

onde ϵ_1 é o coeficiente de ajuste.

Devido ao modelo de Izhikevich possuir quatro parâmetros, é impossível retratar graficamente os valores obtidos através das simulações em termos dos parâmetros do modelo. Para possibilitar uma representação gráfica, em cada figura serão fixados alguns valores para os parâmetros a , b , c e d e os demais serão representados graficamente. Analisando a Tabela 3, que exibe os parâmetros típicos para diferentes tipos de neurônios corticais, é possível observar que os valores $a = 0,02$, $b = 0,2$, $c = -65$ e $d = 2$ ocorrem consideravelmente mais vezes que os demais, portanto por serem mais presentes, foi definido que seriam os valores fixados. A Figura 25 ilustra o potencial da membrana de um neurônio de Izhikevich com esses parâmetros, respondendo a um degrau de corrente contínua em $t = 50ms$. Pode-se perceber que o neurônio apresenta dinâmica de disparo regular.

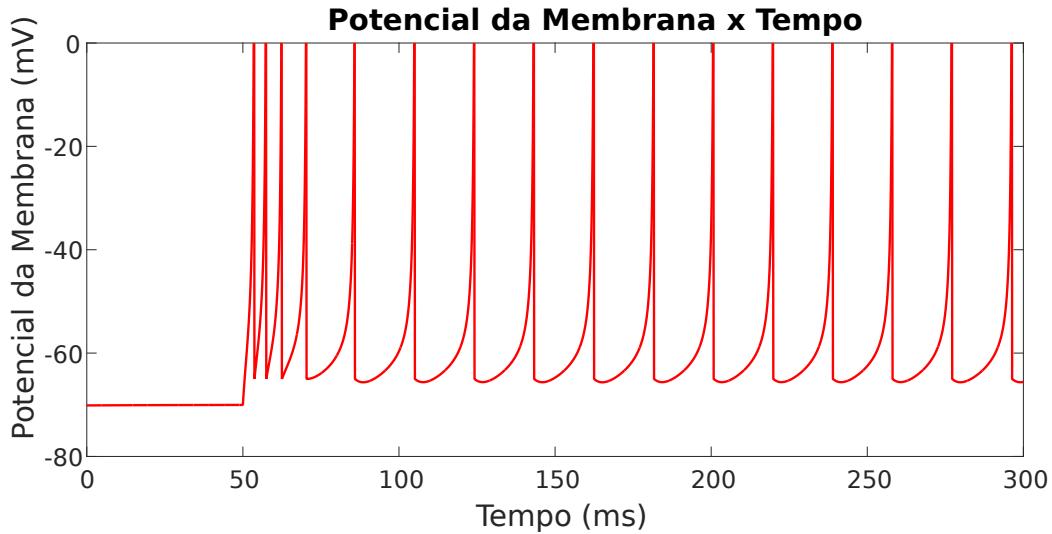


Figura 25 – Potencial da membrana de um neurônio Izhikevich, uma corrente contínua de $10nA$ foi injetada em $t = 50ms$. Os parâmetros utilizados foram: $a = 0,02$, $b = 0,2$, $c = -65$ e $d = 2$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A Figura 26 apresenta os resultados obtidos através das simulações e do ajuste da função de ganho, após $I_0 \geq I_\vartheta$, pela Equação 4.19. As medidas apresentadas na figura são: o limiar da intensidade da corrente I_ϑ ; o coeficiente angular ajustado pelo método dos mínimos quadrados ϵ_1 ; o erro padrão do coeficiente angular ϵ_1 ; a raiz do erro quadrático médio do ajuste (RMSE) e o coeficiente de determinação ajustado R^2 .

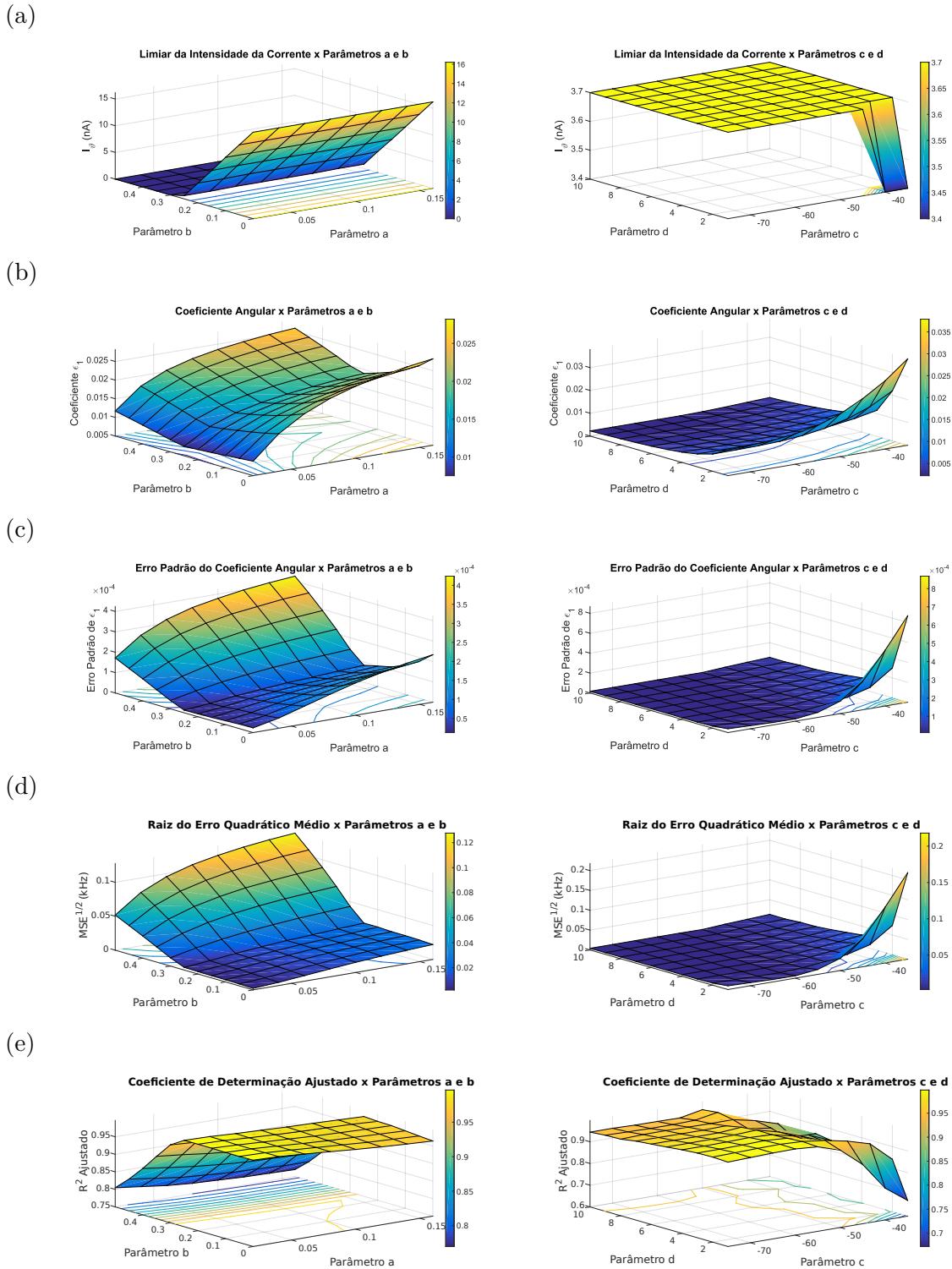


Figura 26 – Esquerda: Gráficos por a e b , com $c = -65$ e $d = 2$. Direita: Gráficos por c e d , com $a = 0,02$ e $b = 0,2$. Cada linha apresenta gráficos de medidas relacionadas a função de ganho e do ajuste realizado: (a) limiar da intensidade da corrente I_θ , (b) coeficiente angular ajustado ϵ_1 , (c) erro padrão de ϵ_1 , (d) raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE), (e) coeficiente de determinação adaptado R^2 .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Analizando a Figura 26a do limiar da intensidade da corrente, nota-se que aparentemente os parâmetros a , c e d não interferem em I_ϑ . Para investigar esse comportamento de maneira mais geral, não limitado a valores fixos de alguns parâmetros, é construído o gráfico de I_ϑ por b , em que para cada valor de b esteja associado todos os valores de I_ϑ obtidos para todas as combinações de a, b e c . A Figura 27 ilustra esse gráfico.

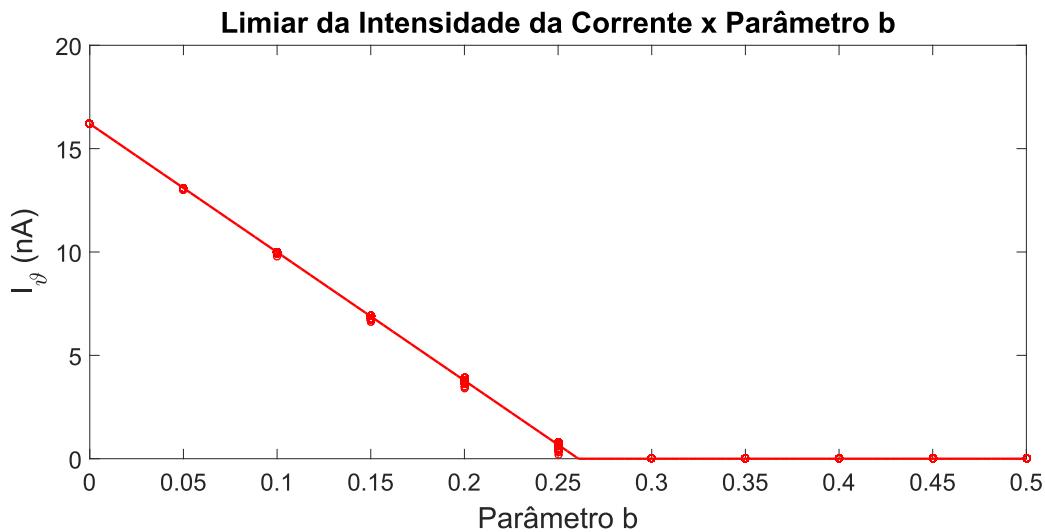


Figura 27 – Gráfico de I_ϑ por b , em que para cada valor de b estão associados todos os valores de I_ϑ obtidos para todas as combinações de a, b e c . Os dados utilizados foram os mesmos da simulação que gerou a Figura 26

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para realizar o ajuste da Figura 27 foi utilizado o método dos mínimos quadrados, com função modelo $y = \epsilon_1 x + \epsilon_2$, onde ϵ_1 e ϵ_2 são coeficientes de ajuste. Para o ajuste foi considerado apenas os pontos em que $b < 0,3$, e foi estabelecida uma função constante nula para valores de b superiores à raiz da reta ajustada. As medidas relativas ao ajuste são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a função modelo $y = \epsilon_1 x + \epsilon_2$, aos pontos da Figura 27 para $b < 0, 3$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste ϵ_1 e ϵ_2 , seus respectivos erros padrões, a raiz do erro quadrático médio e o coeficiente de determinação ajustado.

Medida	Valor
ϵ_1	-62,1
Erro Padrão de ϵ_1	0,1
ϵ_2	16,2
Erro Padrão de ϵ_2	0,1
Raiz do Erro Quadrático Médio (RMSE)	0,05
Coeficiente de Determinação Ajustado (R^2)	0,99

Fonte: Elaborada pelo autor.

Analizando a Figura 27 vemos portanto que o único parâmetro que influência em I_ϑ é b . Considerando a Equação 3.23, é fácil perceber porque c e d não interferem no limiar de corrente para gerar o primeiro disparo, já que eles atuam apenas após um disparo ser realizado. Porém, o fato de a não influenciar de maneira significativa, no intervalo de valores que são tipicamente utilizados para simulação neuronal, não é algo imediato. A Tabela 6 evidencia um erro padrão pequeno para os coeficientes de ajuste e $R^2 \approx 1$, o que indica que a curva entre os pontos é de fato uma reta. Desse modo, tem-se que o limiar da intensidade da corrente injetada em um neurônio de Izhikevich varia entre $0nA$ e $16,2nA$, dependendo linearmente de b nesse intervalo.

A Figura 26b deixa claro que todos os parâmetros do modelo influenciam no coeficiente angular ϵ_1 , da reta ajustada as funções de ganho. Mais que isso, ϵ_1 é aparentemente crescente para a e c , decrescente para d , e possui um aspecto de V com relação a b . Pode-se ver que o comportamento de ϵ_1 é de fato crescente com c e decrescente com d através da Equação 3.23. Quando $v(t) \geq 30mV$, $v(t)$ recebe o valor de c , portanto quanto maior o c mais próximo de $30mV$ o potencial da membrana vai ser restabelecido, dado que o estímulo é constante isso reduzirá o tempo necessário para o neurônio realizar o próximo disparo, consequentemente aumentando a frequência de saída. Também quando $v(t) \geq 30mV$, o valor de $u(t)$ é acrescentado em d , pelas Equações 3.21 da dinâmica do modelo é possível perceber que $u(t)$ dificulta o aumento do potencial da membrana $v(t)$. Portanto, quanto maior o d , maior o incremento pós-disparo em $u(t)$ que acarretará em uma maior dificuldade para o aumento de $v(t)$, desse modo aumentando os intervalos entre disparos, e portanto diminuindo a frequência de saída.

Resolvendo $u(t)$ da Equação 3.21 para um intervalo bem curto de tempo, de modo

que $v(t)$ seja aproximadamente constante $v(t_0)$, tem-se:

$$u(t) = c_1 \exp(-at) + bv(t_0), \quad (4.20)$$

onde c_1 é um parâmetro que depende das condições iniciais. Pode-se perceber que com o aumento de a há uma diminuição no valor de $u(t)$, que termina por aumentar a frequência de saída. Desse modo encontra-se respaldo nas equações da dinâmica do modelo para o comportamento crescente e decrescente da inclinação da função de ganho.

Concluindo, foi definido uma janela de frequência Δt para se trabalhar com os neurônios de Izhikevich, de modo a ser consistente e estável, através de um estudo dos valores da frequência média para uma ampla região de Δt . Utilizando disso, foi obtido a função de ganho de um neurônio de Izhikevich através de simulações numéricas, e utilizou-se de uma função modelo baseada na função de ganho do neurônio integra-e-dispara, que foi obtida analiticamente, para realizar o ajuste sobre os pontos.

Com isso, foram apresentados os parâmetros do ajuste da função de ganho para os principais tipos de neurônios corticais. Devido a função modelo ajustar muito bem os pontos, pode-se inferir que a função de ganho de um neurônio integra-e-dispara se comporta como a função de ganho de um neurônio de Izhikevich, dependendo dos parâmetros utilizados.

De modo a não se limitar a apenas alguns parâmetros do modelo de Izhikevich, foram construídas as funções de ganho para um amplo espectro de parâmetros, contendo os valores usualmente utilizados.²⁷ Ajustando essas funções por uma reta, foram obtidos o comportamento do limiar da intensidade da corrente, a inclinação da reta e a qualidade do ajuste, para os diversos parâmetros do modelo.

Através desses dados pode-se concluir certas características gerais a respeito da função de ganho, no intervalo de parâmetros considerado. Como o fato do limiar da intensidade da corrente somente depender do parâmetro b de forma linear e com um intervalo de valores possíveis bem definido, e a inclinação da função de ganho ser crescente com a e c , e decrescente com d .

4.2.2 Transferência de Frequência Estacionária

Será utilizado novamente simulações computacionais, para obter a transferência de frequência estacionária de um neurônio de Izhikevich, e explicitar suas principais características. Nessas simulações um trem de spikes com período entre spikes constante P é injetado no neurônio, e após um longo período de tempo para a adaptação é calculada a frequência média de disparos ν_o , utilizando a Equação 4.14. Definindo a frequência de entrada $\nu_i = 1/P$, obtém-se a transferência de frequência estacionária $\nu_o(\nu_i)$.

As circunstâncias gerais para essas simulações são praticamente as mesmas do estudo da função de ganho de um neurônio de Izhikevich. Desse modo, foi adotado tempo

total de simulação de $5000ms$ com intervalos de $0,1ms$, com a frequência média sendo calculada nos últimos $\Delta t = 400ms$ da simulação, correspondendo ao valor da janela de frequência adotada.

A corrente pós-sináptica utilizada é composta de spikes que ocorrem em intervalos iguais. No momento em que um spike chega ao neurônio a corrente pós-sináptica assume um valor fixo I_0 que atua por somente um passo da simulação, no restante do tempo ela é zero. Diferente do caso do neurônio integra-e-dispara, em que foram resolvidas as equações da dinâmica do modelo analiticamente para uma corrente pós-sináptica delta de Dirac, neste caso o potencial da membrana é definido pela resposta do método de Euler a um valor fixo I_0 de corrente que atua por somente um passo da simulação.

Para um ajuste que não priorize certas regiões do espectro da frequência de entrada, é desejado que os valores utilizados para ν_i sejam igualmente espaçados. Devido ao passo da simulação computacional, para os períodos entre spikes P serem exatamente constantes eles devem ser múltiplos de dt . Isso limita muito os valores mais altos de $\nu_i = 1/P$, e os dispõem de modo a não serem igualmente espaçados, no caso de $dt = 0,1ms$ os valores mais elevados de ν_i seriam $10kHz$, $5kHz$, $3,3kHz$,

A fim de resolver essas limitações, para um determinado período entre spikes da corrente pós-sináptica $P = 1/\nu_i$, será atribuído o tempo de cada spike pré-sináptico como sendo o primeiro instante dos valores discretos da simulação a ser superior a um dos múltiplos de P . Com isso, o instante de cada spike é dado com $\pm 0,1ms$ do respectivo múltiplo de P , porém a média dos períodos entre spikes do trem de pulsos pré-sináptico possui valor P . Em vista disso, são adotados valores de ν_i entre $0kHz$ e $10kHz$ com intervalos de $0,1kHz$, para a determinação da transferência estacionária. Como ao final das simulações irá ser realizada uma média temporal sobre um grande período de tempo ($400ms$), as alterações no trem de spikes, devido a valores sucessivos de ν_i , são sentidas nos resultado obtidos.

Novamente recorrendo aos resultados obtidos para o modelo integra-e-dispara, comparando as Equações 4.12 e 4.13 da transferência estacionária com a Equação 4.5 da função de ganho, pode-se perceber que ambas são funções inversas de logaritmo natural. Além disso, observa-se que a curva da Figura 11 se assemelha à obtida para a função de ganho. Por conta disso, será utilizada aqui novamente a função modelo da Equação 4.18 para o ajuste da transferência de frequência estacionária, com ν_θ no lugar de I_θ .

Foi utilizado o método dos mínimos quadrados para realizar o ajuste da curva sobre os pontos (ν_o, ν_i) . O limiar de frequência de entrada ν_i em que o neurônio começa a realizar disparos, ou seja, o maior valor de ν_i em que a transferência estacionária é zero, é representado por ν_θ . O ajuste foi realizado sobre os pontos em que $\nu_i \geq \nu_\theta$, para valores $\nu_i < \nu_\theta$ foi atribuída uma função constante nula $\nu_o = 0$, já que o neurônio não realiza disparos.

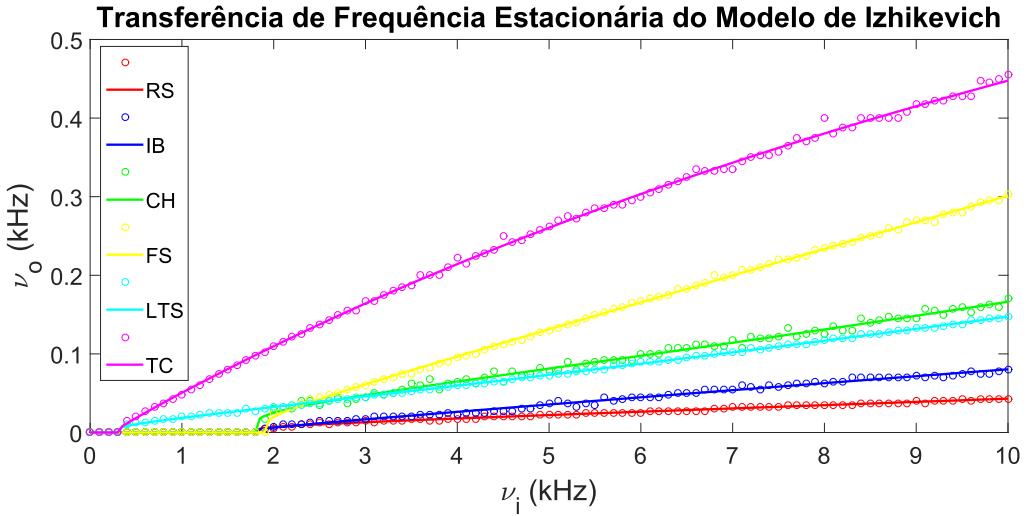
Com base em tudo isso, a Tabela 7 e Figura 28 apresentam os resultados obtidos para a transferência de frequência estacionária do neurônio de Izhikevich, para diferentes tipos de neurônios, utilizando os valores de parâmetros típicos do modelo de Izhikevich (Tabela 3). A Tabela 7 apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.¹⁰³

Tabela 7 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a transferência de frequência estacionária de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich. Foi utilizado $I_0 = 20nA$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.

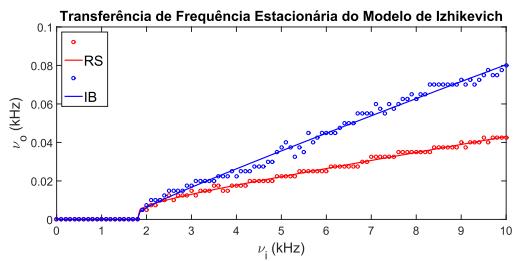
Categoria de Neurônio	β_1	β_2	β_3	RMSE (kHz)
Disparo Regular (RS)	$43,4 \pm 6,7$	$-4,4 \pm 2,4$	$-0,7 \pm 3,7$	$9,9 \cdot 10^{-4}$
Bursting Intrínseco (IB)	$80,9 \pm 35,0$	$0,5 \pm 0,7$	$-0,6 \pm 1,4$	$2,4 \cdot 10^{-3}$
Chattering (CH)	$11,3 \pm 1,8$	$-5,6 \pm 3,2$	$-1,3 \pm 1,3$	$4,0 \cdot 10^{-3}$
Disparo Rápido (FS)	$17,8 \pm 1,8$	$0,2 \pm 0,2$	$0,0 \pm 0,1$	$2,5 \cdot 10^{-3}$
Disparo a Baixo Limiar (LTS)	$39,4 \pm 3,6$	$-1,8 \pm 0,3$	$-1,0 \pm 0,2$	$1,1 \cdot 10^{-3}$
Tálamo-Cortical (TC)	$82,3 \pm 45,5$	$0,1 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$4,1 \cdot 10^{-3}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

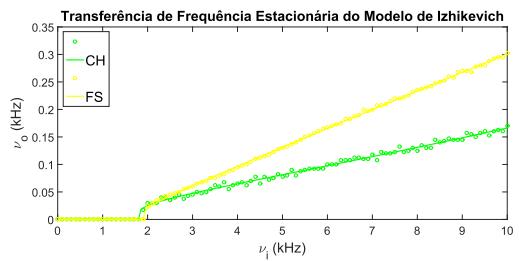
(a)



(b)



(c)



(d)

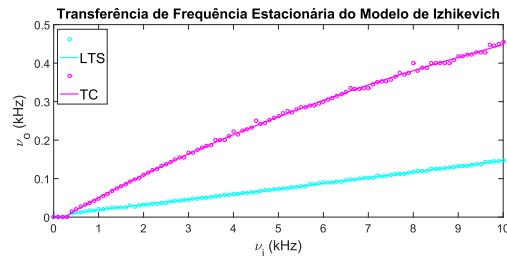


Figura 28 – Gráficos da transferência de frequência estacionária do modelo de Izhikevich para os parâmetros típicos referentes a diferentes tipos de neurônios. Foram retiradas certas curvas das figuras (b), (c) e (d) para melhor visualização.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Novamente é possível ver que a Equação 4.18 realizou um excelente ajuste sobre os dados. Evidenciando que a função de ganho e a transferência de frequência estacionária do modelo integra-e-dispara e Izhikevich possuem comportamentos semelhantes, dependendo dos parâmetros utilizados.

Além dos parâmetros que regem a dinâmica do modelo, a intensidade da corrente pós-sináptica I_0 devido a cada spike pré-sináptico é um parâmetro bastante impactante

na transferência de frequência estacionária. A Tabela 8 e a Figura 29 apresentam a transferência de frequência de um neurônio típico de disparo regular para diferentes valores de I_0 . As circunstâncias utilizadas para a geração dos gráficos e ajustes são as mesmas apresentadas anteriormente, com alteração somente de I_0 .

Tabela 8 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados da transferência de frequência estacionária de um neurônio de disparo regular (RS) para diferentes valores de I_0 . Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.

Intensidade da Corrente I_0	β_1	β_2	β_3	RMSE (kHz)
10nA	$39,6 \pm 11,8$	$-6,2 \pm 12,5$	$8,2 \pm 21,2$	$1,0 \cdot 10^{-3}$
20nA	$37,1 \pm 5,8$	$-8,1 \pm 4,7$	$-6,4 \pm 5,8$	$1,0 \cdot 10^{-3}$
40nA	$39,6 \pm 4,0$	$-2,5 \pm 0,6$	$-1,0 \pm 0,7$	$9,9 \cdot 10^{-4}$
60nA	$41,1 \pm 3,8$	$-1,5 \pm 0,3$	$-0,9 \pm 0,3$	$1,1 \cdot 10^{-3}$
80nA	$50,7 \pm 4,4$	$-0,8 \pm 0,1$	$-0,4 \pm 0,1$	$9,4 \cdot 10^{-4}$
100nA	$54,1 \pm 5,2$	$-0,6 \pm 0,1$	$-0,3 \pm 0,1$	$1,0 \cdot 10^{-3}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

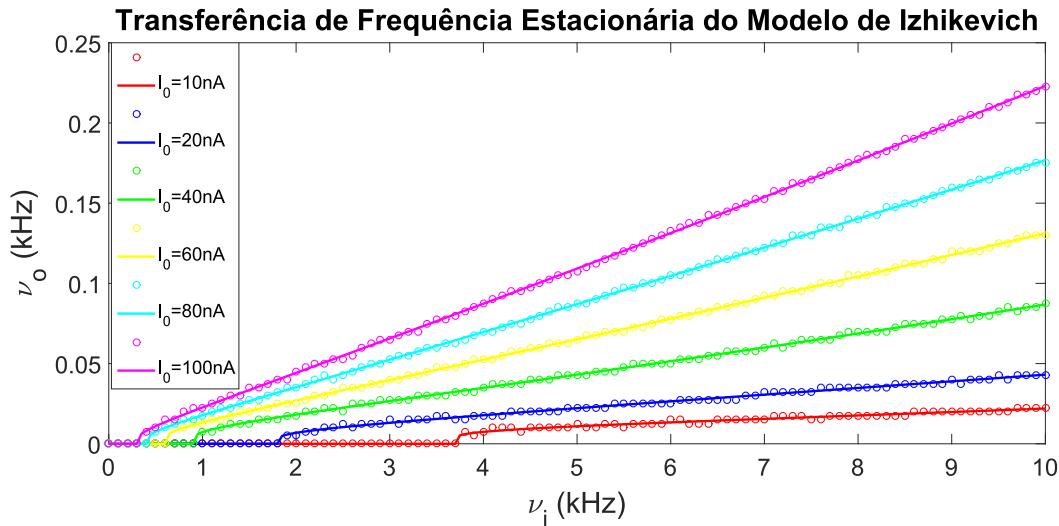


Figura 29 – Transferência de frequência de um neurônio de Izhikevich típico de disparo regular (RS) para diferentes valores da intensidade da corrente I_0 .

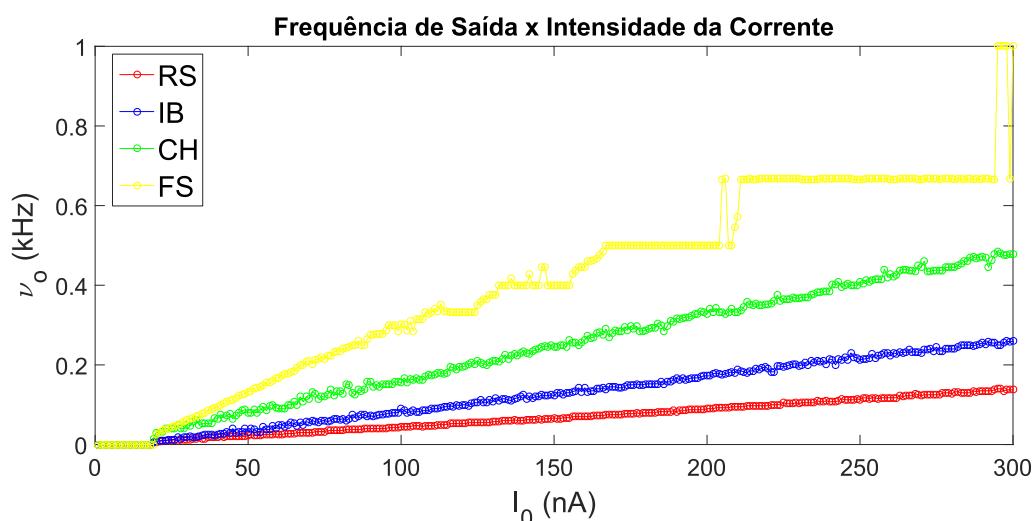
Fonte: Elaborada pelo autor.

Analizando a Figura 29 pode-se perceber que a intensidade da corrente I_0 tem um grande impacto sobre o valor de ν_0 e sobre a inclinação da transferência, e como era de se

esperar, o valor de I_0 é crescente com relação a ambas. Afinal quanto mais intensas são as correntes pós-sinápticas geradas por cada spike pré-sináptico, menos deles são necessários para gerar um potencial de ação pós-sináptico.

Para uma análise melhor do comportamento dos tipos de neurônios tratados com relação a I_0 , a Figura 30 apresenta um gráfico de ν_o por I_0 para os diferentes tipos de neurônios, onde foi adotado um valor fixo para $\nu_i = 2kHz$. Não foi realizado nenhum ajuste para os pontos do gráfico, as retas entre os pontos são uma simples ligação.

(a)



(b)

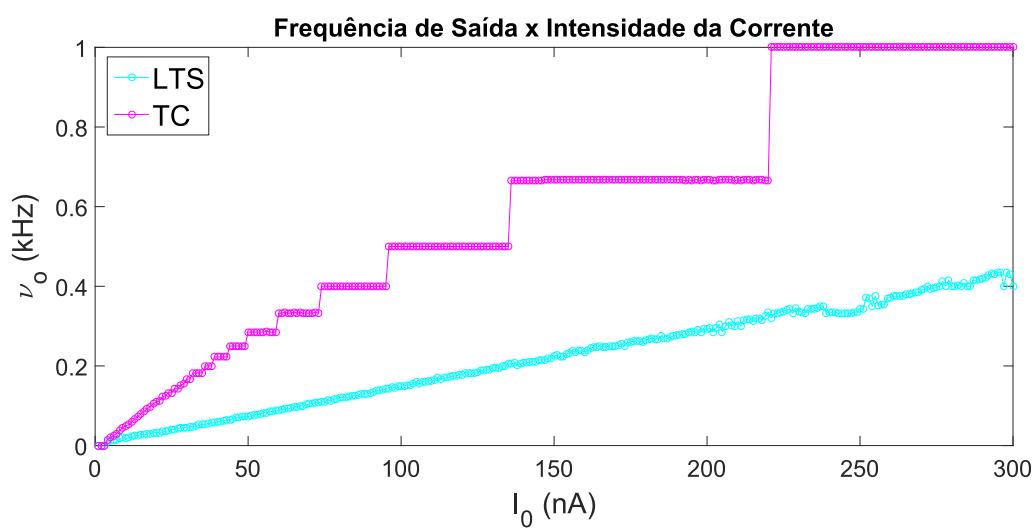


Figura 30 – Gráfico da frequência de disparos realizados pelo neurônio pela intensidade da corrente pós-sináptica de cada spike, para diferentes tipos de neurônios. Spikes pré-sinápticos chegam regularmente com uma frequência de $\nu_i = 2kHz$. (a) Neurônios do tipo RS, IB, CH e FS. (b) Neurônios do tipo LTS e TC.

Fonte: Elaborada pelo autor.

É possível ver na Figura 30 que os neurônios de disparo rápido e tálamo-cortical exibem um comportamento de platôs semelhantes ao visto para o neurônio integra-e-dispara. Os demais tipos de neurônios se comportam de maneira muito próxima do linear, no intervalo considerado. No caso da função de ganho da seção anterior, não há o aparecimento de platôs por mais que também haja uma relação de frequência de saída em termos da intensidade da corrente de entrada. Isso ocorre porque o estímulo é constante, e como já foi discutido para o integra-e-dispara, o aparecimento de platôs indica que o neurônio está sendo estimulado por um trem de spikes.

Para expor totalmente as características do neurônio de Izhikevich, com relação a transferência de frequência estacionária, esta será construída para diversos valores dos parâmetros do neurônio e da sinapse: a , b , c , d e I_0 . Será utilizado o mesmo espectro de valores para os parâmetros do neurônio, que foram utilizados na construção da função de ganho de Izhikevich. Portanto, a varia entre 0,02 até 0,16 em intervalos de 0,02; b varia entre 0 até 0,5 em intervalos de 0,05; c varia entre -75 até -35 em intervalos de 5 e d varia entre 1 até 10 em intervalos de 1. Além disso, é estabelecido que o parâmetro da sinapse I_0 varia entre $10nA$ até $300nA$ em intervalos de $10nA$.

Para melhor interpretação, as transferências de frequência serão ajustadas por uma reta através do método dos mínimos quadrados. Será utilizada a Equação 4.19 como função modelo para o ajuste, com ν_θ no lugar de I_θ . O ajuste será novamente sobre os pontos $\nu_i \geq \nu_\theta$, sendo definido a função constante nula $\nu_o = 0$ para os pontos $\nu_i < \nu_\theta$.

Dado o número de parâmetros envolvidos, para poder representar graficamente os resultados das simulações é necessário fixar o valor de certos parâmetros, representando os demais graficamente. Os valores fixados para os parâmetros do neurônio são os mesmos utilizados no caso da função de ganho, ou seja, $a = 0,02$, $b = 0,2$, $c = -65$ e $d = 2$, e o parâmetro da sinapse foi fixado em $I_0 = 20nA$.

A Figura 31 apresenta os resultados obtidos através das simulações e dos ajustes realizados. As medidas apresentadas na figura são: o limiar da frequência de spikes pré-sinápticos ν_θ ; o coeficiente angular ajustado pelo método dos mínimos quadrados ϵ_1 ; o erro padrão do coeficiente angular ϵ_1 ; a raiz do erro quadrático médio do ajuste (RMSE) e o coeficiente de determinação ajustado R^2 .

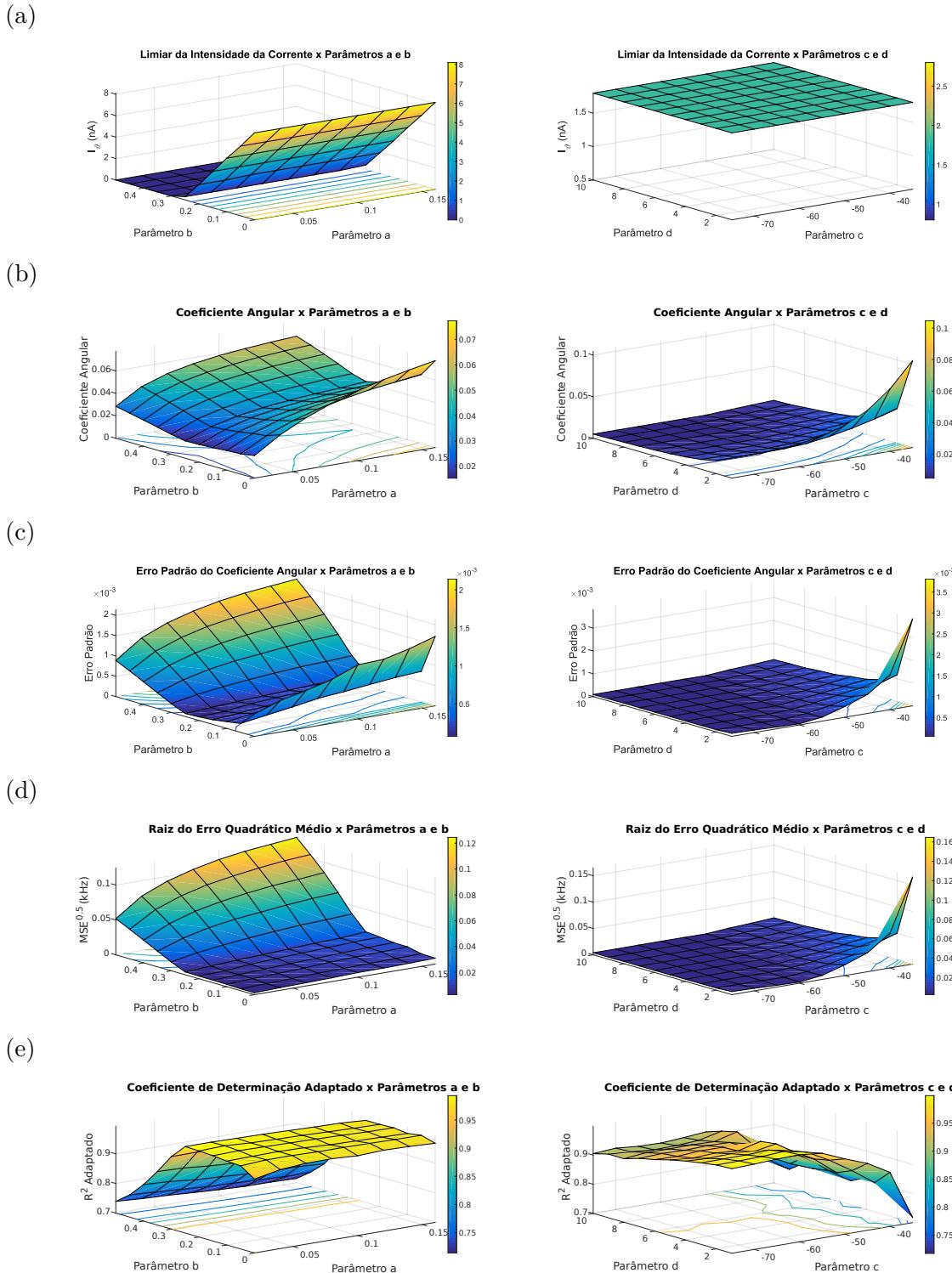
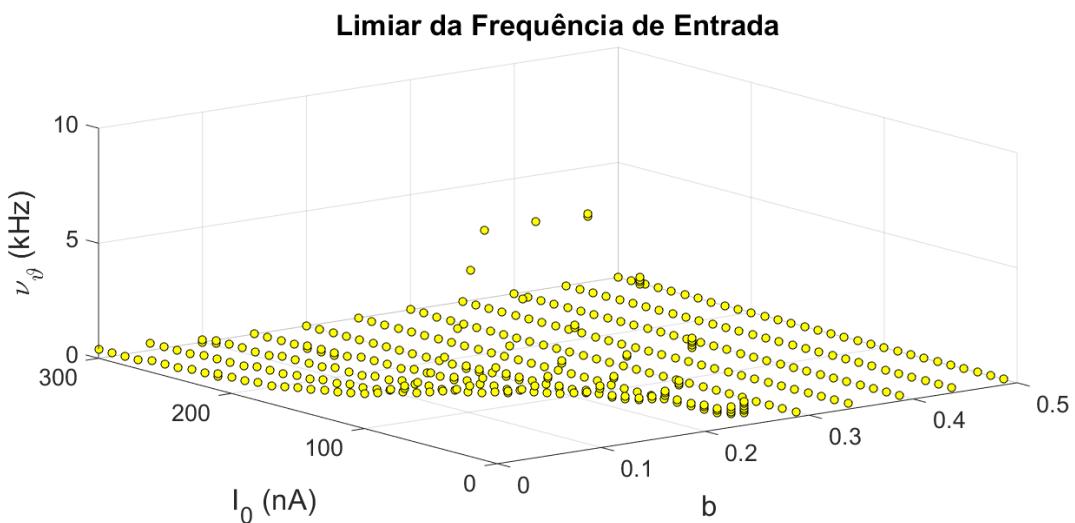


Figura 31 – Esquerda: Gráficos por a e b , com $c = -65$, $d = 2$ e $I_0 = 20\text{nA}$. Direita: Gráficos por c e d , com $a = 0,02$, $b = 0,2$ e $I_0 = 20\text{nA}$. Cada linha apresenta gráficos de medidas relacionadas a transferência de frequência estacionária e do ajuste realizado: (a) limiar da intensidade da corrente ν_θ , (b) coeficiente angular ajustado ϵ_1 , (c) erro padrão de ϵ_1 , (d) raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE), (e) coeficiente de determinação adaptado R^2 .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Pela Figura 31a aparentemente o limiar de frequência ν_ϑ não depende de a , c e d , como no caso para a função de ganho. Nesse caso, ν_ϑ depende apenas de b e, como pode ser visto na Figura 29, de I_0 . Para garantir que isso seja realmente verdade para todos os parâmetros, e não algo exclusivo do caso especial com valores fixos apresentado, é construído um gráfico de ν_ϑ por b e I_0 , em que cada ponto representa o sistema com as demais combinações de a , c e d . A Figura 32 apresenta o gráfico construído, em dois diferentes ângulos.

(a)



(b)

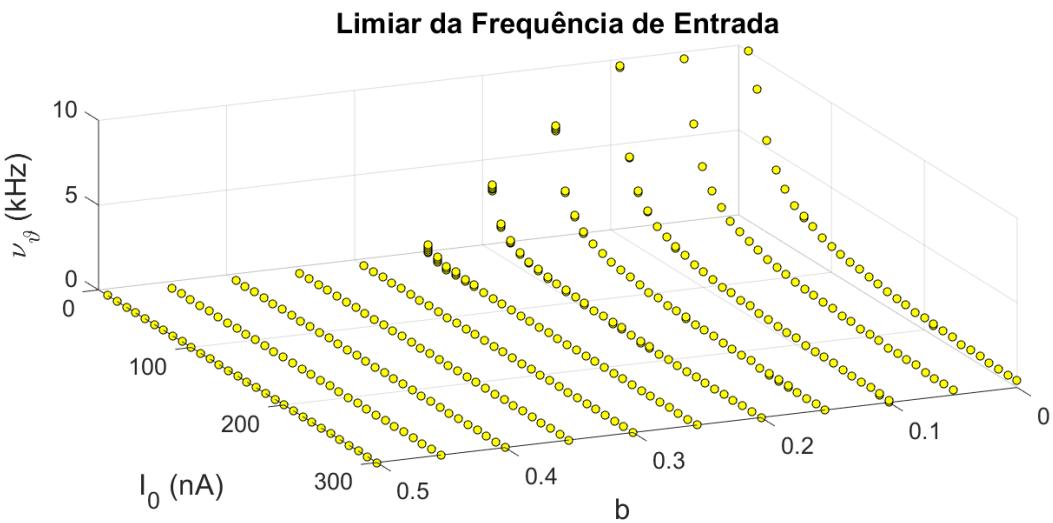


Figura 32 – Gráfico de ν_ϑ por b e I_0 , em dois ângulos distintos, em que para cada dupla (b, I_0) está associado todos os valores de ν_ϑ obtidos para todas as combinações de a, b e c . Os dados utilizados foram os mesmos das simulações que geraram a Figura 31

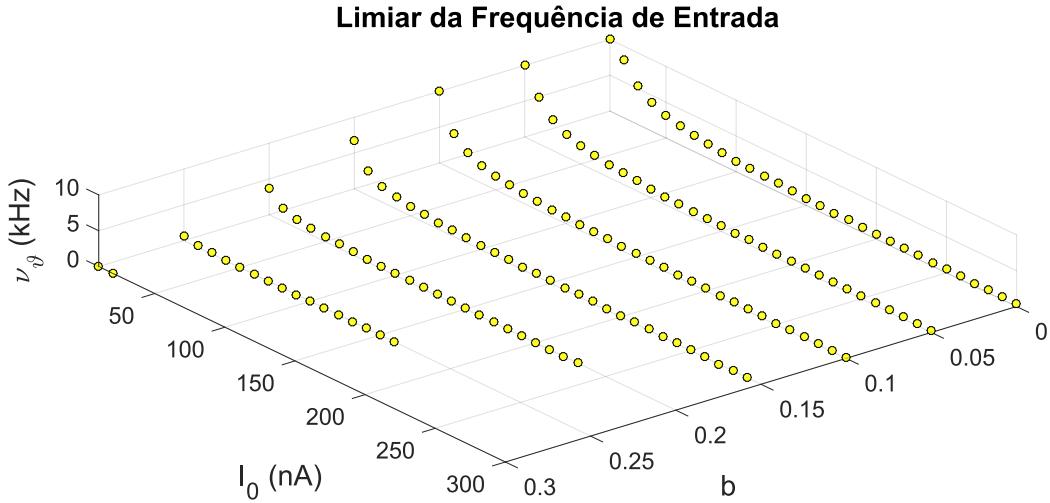
Fonte: Elaborada pelo autor.

Pode-se ver na Figura 32 que todos os pontos estão aproximadamente na mesma localização para cada combinação de b e I_0 , comprovando que o limiar da frequência de entrada ν_ϑ depende somente de b e I_0 , e não dos demais parâmetros. Realizando um ajuste sobre os pontos, é possível obter uma função que relaciona o limiar da frequência com b e I_0 .

Na análise realizada para a função de ganho, mostrou-se que o limiar da intensidade da corrente I_ϑ varia linearmente com b até o ponto em que $b = 0$, mantendo-se então constante (Figura 27 e Tabela 6). Devido as similaridades dos dados representados pela Figura 26 da função de ganho, e pela Figura 31 da transferência de frequência estacionária, pode-se tomar como uma primeira hipótese que no caso aqui apresentado, ν_ϑ também varia linearmente com b .

É possível ver na Figura 32 que após um determinado ponto, todos os valores de ν_ϑ são zeros. Para cada valor de I_0 , o menor valor de b em que $\nu_\vartheta = 0$ é representado por $b_\vartheta(I_0)$. De modo ao ajuste realizado não ser influenciado pela região em que ν_ϑ é nulo, serão utilizados somente os pontos em que $b \leq b_\vartheta(I_0)$. A Figura 33 ilustra os pontos da Figura 32 em que $b \leq b_\vartheta(I_0)$.

(a)



(b)

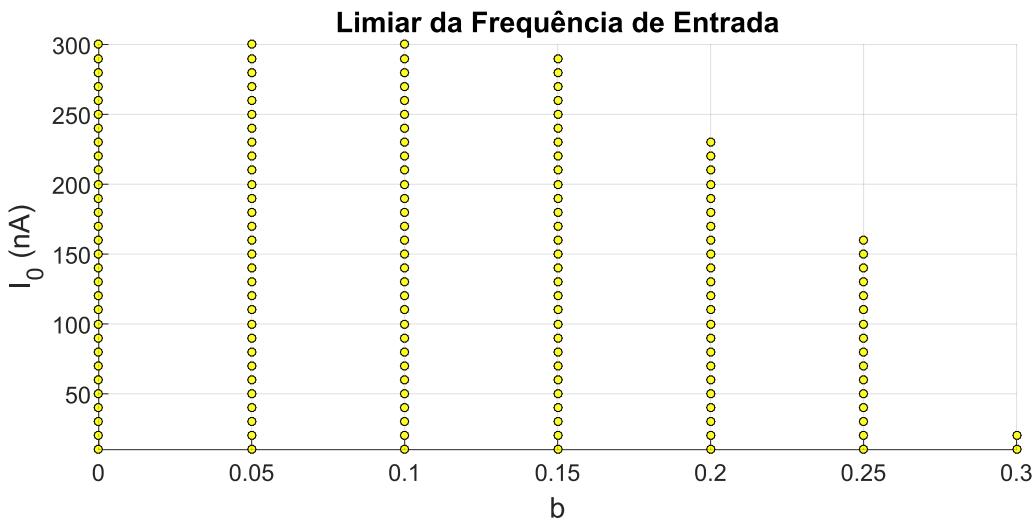


Figura 33 – Gráfico de ν_θ por b e I_0 , em dois ângulos distintos. Exibe somente pontos da Figura 32 em que $b \leq b_\theta(I_0)$, e somente um para cada combinação de (b, I_0) .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Quando a intensidade da corrente pós-sináptica I_0 é zero, o neurônio não realiza disparos e portanto não há um valor para o limiar da frequência, de modo que $\nu_\theta = \infty$. No caso de $I_0 \rightarrow \infty$, o neurônio realiza disparos com maior facilidade, de modo que ν_θ aproximadamente tende a zero. Pode-se interpretar esse comportamento como uma função inversa $f(x) = 1/x^a$. Considerando tudo o que foi discutido, uma primeira tentativa para a função modelo do ajuste seria então $z = (\lambda_1 x + \lambda_2)/y^{\lambda_3}$, com x e y representando b e I_0 , respectivamente. Porém esse tipo de ajuste, fixa o valor de b em que a função cruza o plano $z = 0$ em $b = -\lambda_2/\lambda_1$, o que vai contra o apresentado na Figura 33. Pela dinâmica do sistema, espera-se que o valor de b em que a função cruza o plane $z = 0$, seja crescente

com I_0 , e tenda para zero quando $I_0 \rightarrow 0$. Com já dito, será considerado para o ajuste os pontos em que $b \leq b_\vartheta(I_0)$, e para os pontos em que a função ajustada assume valores negativos, será definido que $\nu_\vartheta = 0$. Tendo em consideração essas observações, o ajuste será realizado utilizando a função modelo:

$$z = \frac{\lambda_1 x}{y^{\lambda_3}} + \frac{\lambda_2}{y^{\lambda_4}}, \quad (4.21)$$

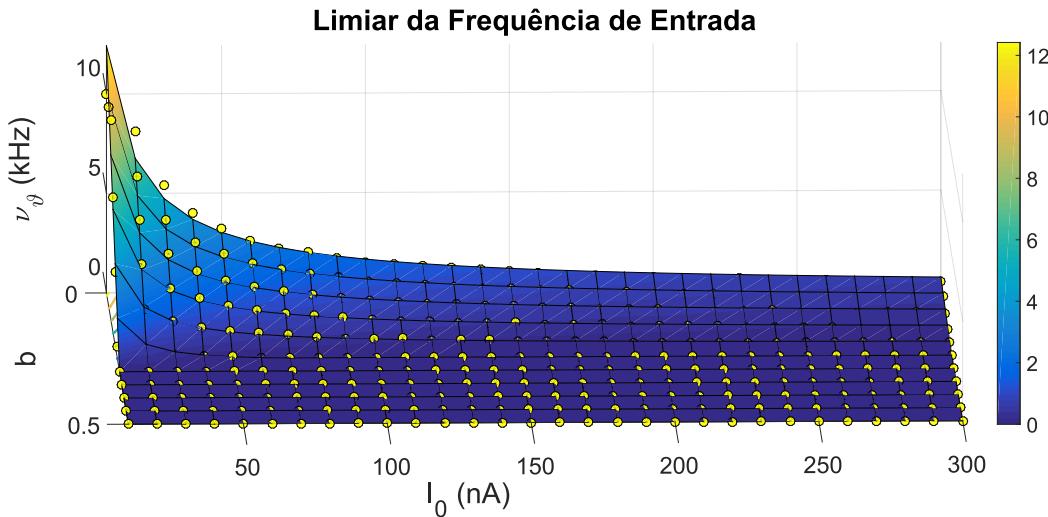
onde $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ e λ_4 são coeficientes de ajuste. Desse modo, o valor de b em que a função cruza o plano $z = 0$ é dado por $b = -\lambda_2/\lambda_1 y^{\lambda_3-\lambda_4}$, o que satisfaz os critérios apresentados anteriormente. A Tabela 9 e a Figura 34 apresentam os resultados desse ajuste, que foi obtido através do método dos mínimos quadrados.

Tabela 9 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.21, aos resultados para a limiar de frequência ν_ϑ em termos de b e I_0 , para $b \leq b_\vartheta(I_0)$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ e λ_4 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado ao ajuste.

Medida	Valor
λ_1	$-251,2 \pm 1,5$
λ_2	$93,6 \pm 0,3$
λ_3	$0,78 \pm 0,01$
λ_4	$0,88 \pm 0,01$
Raiz do Erro Quadrático Médio (kHz)	0,34

Fonte: Elaborada pelo autor.

(a)



(b)

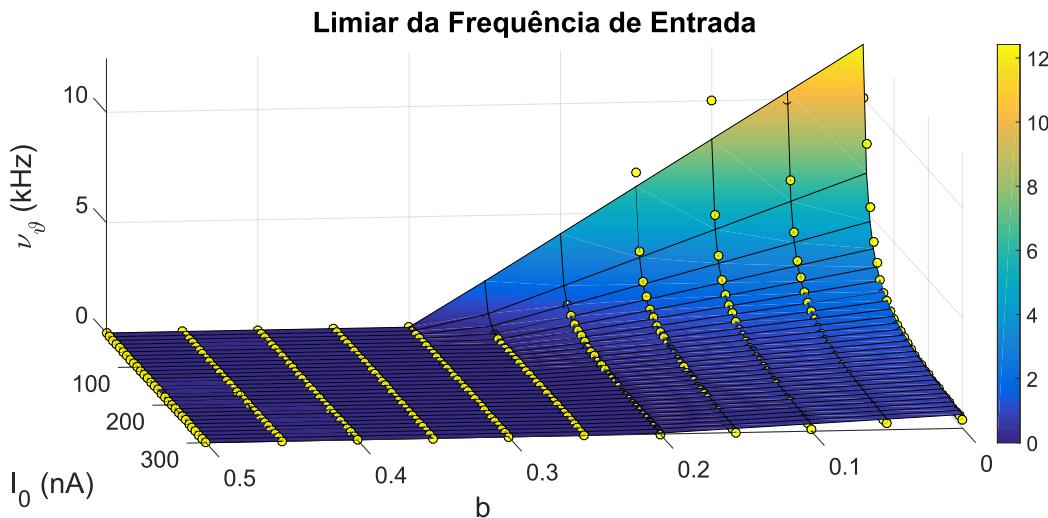


Figura 34 – Gráfico de ν_θ por b e I_0 , em dois ângulos distintos. O ajuste foi realizado utilizando o método dos mínimos quadrados, sobre os pontos da figura 32 em que $b \leq b_\theta(I_0)$, e para os pontos em que a função ajustada assume valores negativos, foi definido que $\nu_\theta = 0$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Analizando a Figura 31b, que apresenta o coeficiente angular da reta ajustada a transferência estacionária, observa-se um comportamento bastante semelhante ao obtido para o coeficiente angular da função de ganho (Figura 26b). Os argumentos apresentados para o coeficiente angular ser crescente com a e c , e decrescente com d , para o caso da função de ganho, também são válidos para a transferência estacionária, já que um acréscimo tanto da intensidade da corrente contínua I_0 , no caso da função de ganho, quanto da frequência dos spikes pré-sinápticos, da transferência estacionária, tendem a incrementar a

despolarização gerada no neurônio a cada instante de tempo.

A Figura 35 apresenta os resultados obtidos a partir da transferência de frequência estacionária em termos da intensidade da corrente pós-sináptica gerada por cada spike I_0 , com os parâmetros do neurônio fixados. É possível ver que a intensidade da corrente I_0 influencia bastante a transferência estacionária, tendo um comportamento decrescente com o limiar da frequência ν_ϑ , e crescente com o coeficiente angular da reta ajustada.

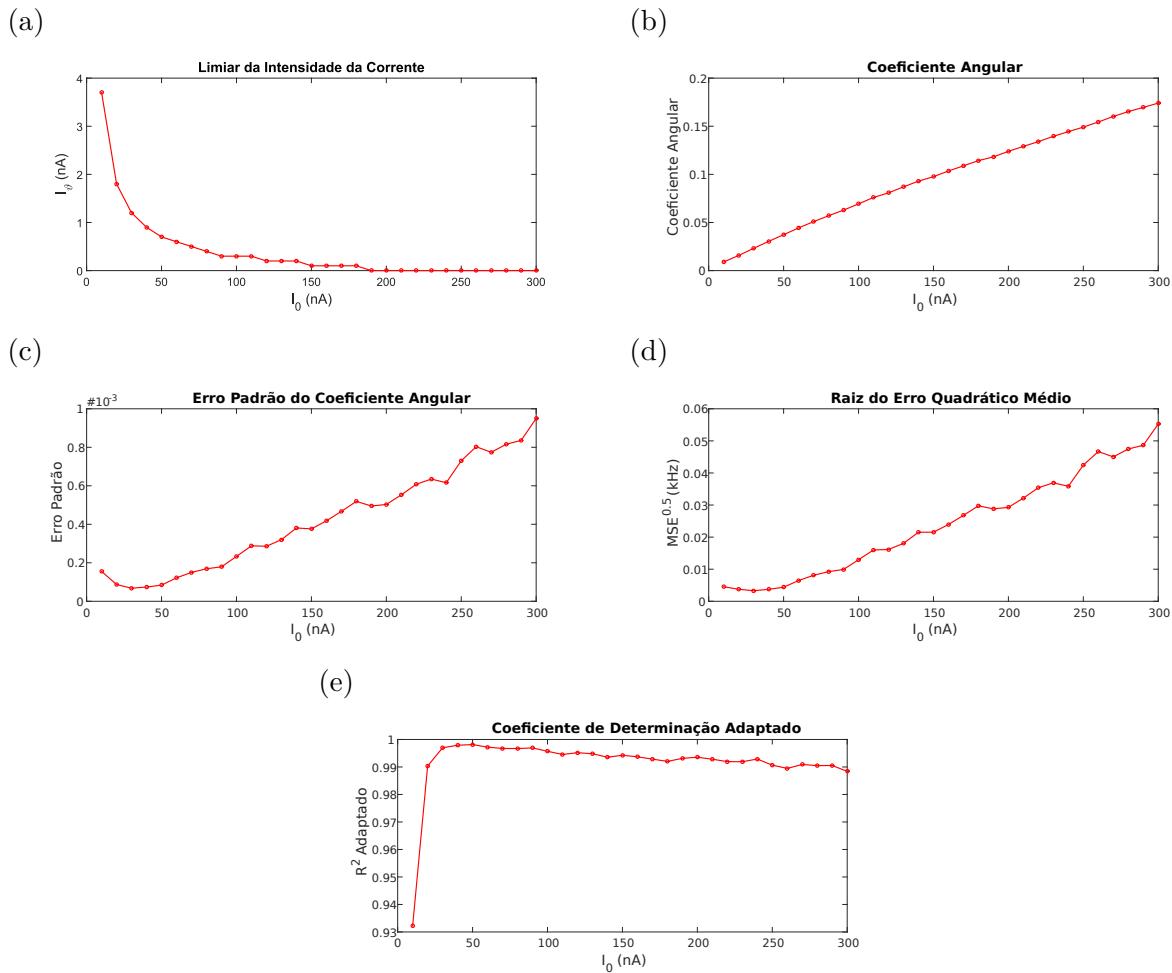


Figura 35 – Gráficos de medidas relacionadas a transferência de frequência estacionária e do ajuste realizado, em termos da intensidade da corrente pós-sináptica gerada por cada spike I_0 , com $a = 0, 02$, $b = 0, 2$, $c = -65$ e $d = 2$. (a) limiar da intensidade da corrente ν_ϑ , (b) coeficiente angular ajustado ϵ_1 , (c) erro padrão de ϵ_1 , (d) raiz quadrada do erro quadrático médio (RMSE), (e) coeficiente de determinação adaptado R^2 .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Observando a Figura 35b, é possível ver que a relação entre a intensidade da corrente pós-sináptica I_0 e o coeficiente angular ajustado ϵ_1 é próxima do linear. Para averiguar a qualidade dessa linearidade, e verificar sua presença em outras configurações

do modelo do neurônio, foram construídos gráficos do coeficiente de correlação de Pearson, da curva da Figura 35b, em termos de a , b , c e d . Seguindo a mesma estratégia usada anteriormente, para representar características do sistema de modo geral, sem ficar limitado a valores fixos, os pontos, em cada gráfico, representam todas as configurações de a , b , c e d simuladas. A Figura 36 apresenta os gráficos do coeficiente de Pearson em termos de a e b , e de c e d , em dois ângulos diferentes.

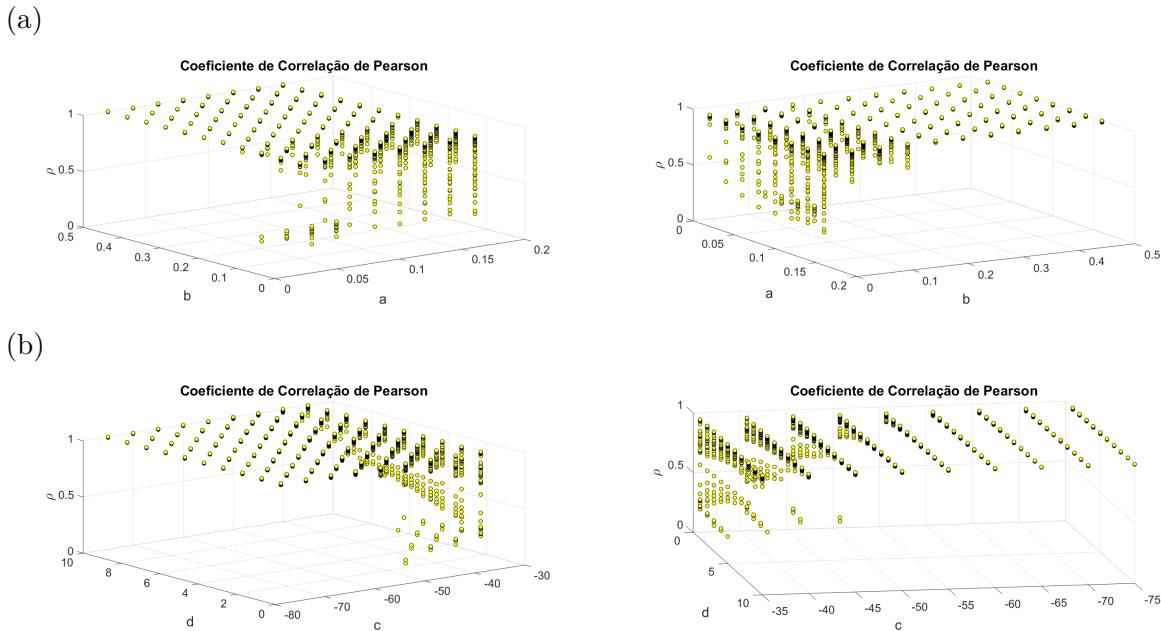


Figura 36 – Gráficos do coeficiente de correlação de Pearson, da curva Figura 35b. (a) Em termos de a e b . (b) Em termos de c e d . Em que existem pontos representando todas as configurações de a , b , c e d simuladas. Os dados utilizados foram os mesmos das simulações que geraram a Figura 31

Fonte: Elaborada pelo autor.

Verificando a Figura 36 pode-se perceber que os parâmetros b e c possuem uma grande importância na linearidade de I_0 com ϵ_1 . Para valores de $c \leq -60$ ou de $b \geq 0,2$ a relação possui coeficiente de Pearson ρ muito próximo de um, independente dos valores dos demais parâmetros. Desse modo, o valor de c , ou de b , pode determinar completamente se a intensidade da corrente pós-sináptica I_0 irá alterar a inclinação da transferência de frequência estacionária de maneira perfeitamente linear.

Concluindo, foi obtido a transferência de frequência estacionária para os principais tipos de neurônios corticais, estimulados de modo que a intensidade da corrente pós-sináptica fosse de $20nA$. E utilizando o método dos mínimos quadrados com novamente a função modelo baseada na função de ganho do neurônio integra-e-dispara, foi realizado ajustes sobre essas transferências e seus parâmetros obtidos, de modo a fornecer uma descrição quantitativa da transferência estacionária. Devido a função modelo ajustar

muito bem os pontos, pode-se inferir que a função de ganho do neurônio integra-e-dispara e de Izhikevich e a transferência estacionária se comportam de maneiras semelhantes, dependendo dos parâmetros tomados. Foi apresentado também, o modo como a intensidade da corrente pós-sináptica afeta a frequência de saída do neurônio, para a frequência de entrada $\nu_i = 2kHz$.

De modo a não se limitar a apenas alguns parâmetros do modelo de Izhikevich e da sinapse, foram construídas transferências de frequência estacionária para um amplo espectro de parâmetros. Ajustando essas transferências de modo linear, a partir do ponto de limiar ν_θ , foram obtidos o comportamento do limiar da frequência de entrada, inclinação da reta ajustada e a qualidade do ajuste, para os diversos parâmetros. Através desses dados pode-se concluir diversas características, no intervalo de parâmetros considerado, a respeito da transferência estacionária do neurônio de Izhikevich.

Foi evidenciado que o limiar da frequência de entrada ν_θ depende apenas do parâmetro b do modelo de Izhikevich, e da intensidade da corrente pós-sináptica I_0 . Além disso, foi determinado uma função modelo para ajustar ν_θ em termos de b e de I_0 . Os parâmetros do ajuste foram obtidos e apresentados, fornecendo um método para determinar o limiar da frequência de entrada facilmente. Foi discutido também, o modo como o coeficiente angular da reta ajustada varia com os parâmetros do modelo de Izhikevich.

Mostrou-se que certos valores dos parâmetros b ou c determinam se a relação entre a intensidade da corrente pós-sináptica I_0 e a inclinação da transferência de frequência estacionária ϵ_1 é linear. No entanto, valores de b ou c diferentes destes, não são o suficiente para afirmar que a relação não é linear. Unindo estas conclusões, é possível ter uma boa ideia de como a transferência estacionária varia com os parâmetros do sistema. É possível também a partir de um conjunto de parâmetros do sistema, estimar rapidamente os parâmetros da transferência estacionária através da interpolação dos dados obtidos.

4.2.3 Comparação de Modelos de Sinapses

Para a caracterização da transferência de frequência estacionária desenvolvida na seção anterior (Seção 4.2.2), foi utilizado como modelo de sinapse uma simples corrente pós-sináptica de valor fixo I_0 , atuando durante um passo da simulação. Como foi visto na Seção 3.4, modelos de sinapses com maior realismo biológico são bem diferentes, a corrente pós-sináptica depende do valor do potencial da membrana, e possui um comportamento prolongado, que decai com o tempo.

Essa seção se dedica a investigar a transferência de frequência estacionária do neurônio de Izhikevich, utilizando de modelos de sinapses com maior realismo biológico, e com isso, comparar o quanto diferentes modelos de sinapses afetam de forma geral o comportamento da transferência estacionária.

Como as correntes pós-sinápticas decaem exponencialmente, com o passar do tempo elas se tornam muito próximas de zero, porém sem nunca atingi-lo. Apesar disso, para determinar a corrente total injetada no neurônio no instante t , foi decidido contabilizar a influência de todos os spikes pré-sinápticos anteriores a t . Por conta disso, e do fato das sinapses com maior realismo biológico serem intrinsecamente mais complexas, o custo computacional para determinar a transferência de frequência estacionária nas mesmas condições da seção anterior, se tornou muito elevado.

Na seção anterior, cada simulação da dinâmica do neurônio de Izhikevich possuía uma duração total de $5000ms$ com intervalos $dt = 0,1ms$, em que nos últimos $\Delta t = 400ms$ era calculado a frequência média de saída. Portanto, todo intervalo de tempo entre $0ms$ até $4600ms$ era apenas para a adaptação do neurônio ao estímulo de entrada, de modo a estabilizar sua resposta. Como na seção anterior, o modelo de sinapse era simples, não havia um grande custo computacional associado a esse longo período de adaptação, diferente do que ocorre para as sinapses mais realistas. A Figura 37 exibe a frequência média instantânea (Equação 4.14), calculada para cada instante entre $0ms$ até $4600ms$ em intervalos de $0,1ms$, com janela de frequência $\Delta t = 400ms$, para diferentes modelos de sinapses e frequências de entrada de $\nu_i = 2kHz$ e $\nu_i = 7kHz$.

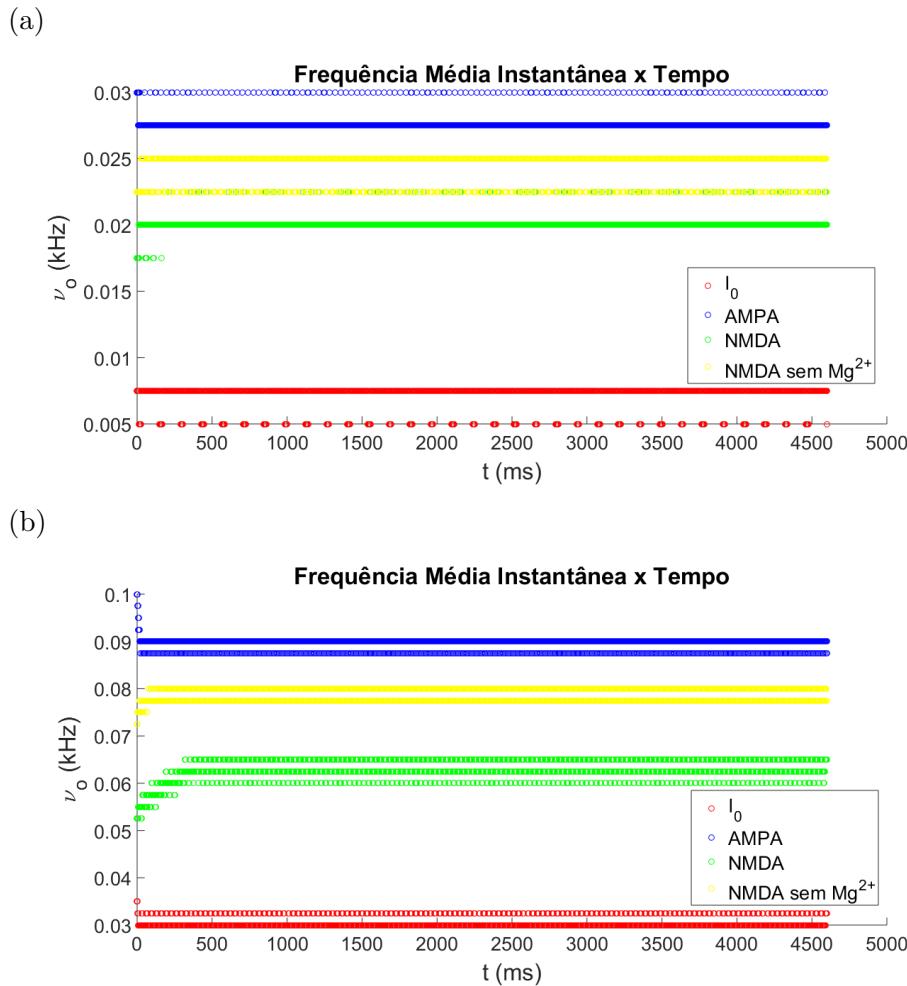


Figura 37 – Gráfico da frequência média instantânea do modelo de Izhikevich com diferentes modelos de sinapses, sendo estimulado por um trem de spikes regular. Foi utilizado janela de frequência $\Delta t = 400ms$. (a) $\nu_i = 2kHz$. (b) $\nu_i = 7kHz$.

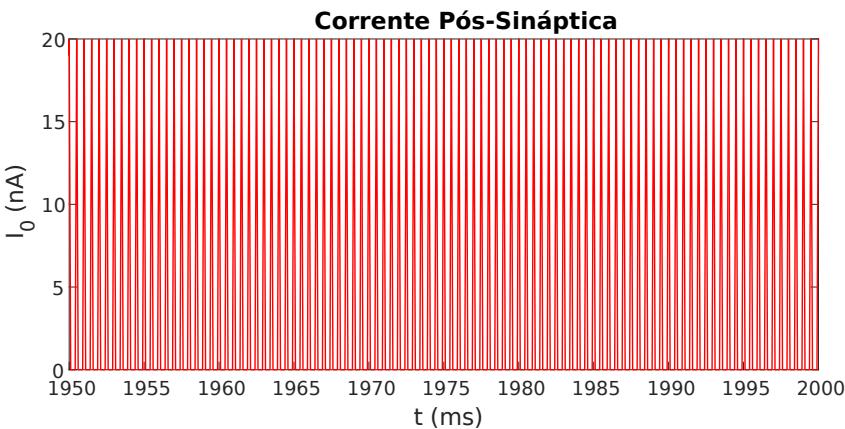
Fonte: Elaborada pelo autor.

Na Figura 37 variações de $0,0025kHz$ equivalem a uma diferença de um único spike no intervalo correspondente a janela de frequência Δt . Pode-se perceber que o período de adaptação da frequência de saída, para os estímulos utilizados, é muito menor do que os $4600ms$. Dado isso, para reduzir o custo computacional para a geração da transferência de frequência estacionária, cada simulação da dinâmica do neurônio de Izhikevich foi realizada com tempo total de simulação de $2000ms$ com intervalos de $0.1ms$, e foi construído a transferência com valores para a frequência de entrada entre $0kHz$ até $8kHz$ em intervalos de $0.1kHz$.

A corrente injetada no neurônio a cada instante de tempo varia bastante com o modelo de sinapse utilizado. A título de comparação, a Figura 38 ilustra a corrente injetada no neurônio para o modelo de sinapse simples da seção anterior, quando a frequência do

trem de spikes pré-sinápticos é de 2kHz e 7kHz . Por conta do modelo da sinapse não variar com o potencial da membrana, a corrente injetada não depende da dinâmica do neurônio, apenas dos instantes dos spikes pré-sinápticos.

(a)



(b)

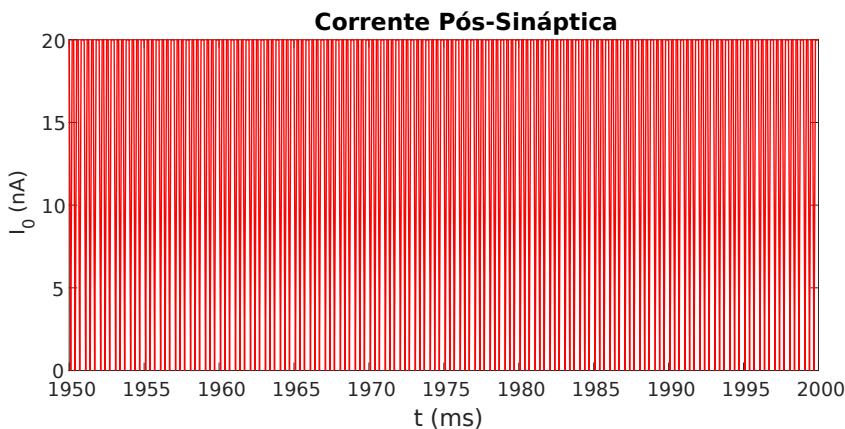


Figura 38 – Corrente injetada no neurônio a cada instante de tempo. Foi utilizado o modelo de sinapse em que a corrente pós-sináptica possui um valor fixo I_0 , que atua por somente um passo da simulação. (a) A frequência do trem de spikes pré-sinápticos é $\nu_i = 2\text{kHz}$. (b) A frequência do trem de spikes pré-sinápticos é $\nu_i = 7\text{kHz}$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Recordando a estrutura dos modelos de sinapses biológicas, apresentados na Seção 3.4, temos que a corrente injetada varia com o potencial da membrana, de acordo com a equação:

$$I_{syn}(t) = g_{syn}(t)(v - E_{syn}), \quad (4.22)$$

em que g_{syn} é a condutância dependente do tempo e E_{syn} é o potencial reverso da sinapse.

Para os casos excitatórios tratados aqui será considerado $E_{syn} = 0mV$. O modelo de uma sinapse em que os canais iônicos são controlados unicamente por receptores do tipo AMPA, será o primeiro a ser investigado sob a perspectiva da transferência estacionária. A condutância dependente do tempo de uma sinapse desse tipo, possui a forma:

$$g_{AMPA}(t) = \sum_f \bar{g}_{AMPA} e^{-(t-t^{(a)})/\tau_{AMPA}} \Theta(t - t^{(a)}), \quad (4.23)$$

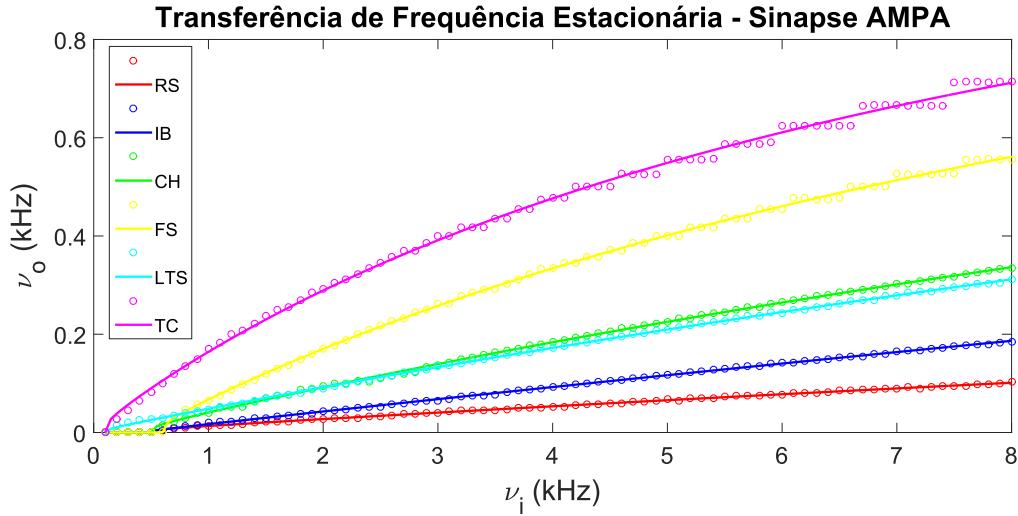
onde \bar{g}_{AMPA} é a amplitude da condutância, e τ_{AMPA} é a constante de decaimento da corrente pós-sináptica.

Na seção anterior, cada spike pré-sináptico gerava uma corrente pós-sináptica de valor I_0 , que em muitas circunstâncias foi fixada em $20nA$. Devido a dinâmica dos modelos de sinapses serem completamente diferentes, não é possível realizar uma comparação direta entre eles, já que os parâmetros de cada modelo são distintos e possuem impactos diferentes na corrente injetada no neurônio.

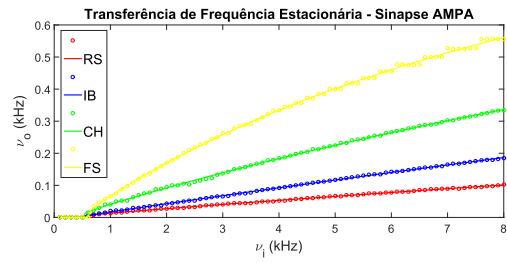
Sendo assim, para expressar a função de transferência, a amplitude da condutância foi considerada de modo ao valor da corrente injetada possuir máximos normalmente entre $10nA$ e $20nA$ para uma entrada de $2kHz$, em vista disso, foi tomado $\bar{g}_{AMPA} = 30nS$. Como dito na Seção 3.4.2 a constante de decaimento τ_{AMPA} normalmente possui valores entre $2ms$ e $5ms$, desse modo foi considerado o valor intermediário de $\tau_{AMPA} = 3,5ms$. Devido ao rápido decaimento, sinapses AMPA são mais próximas da sinapse simples, que atua por somente um passo.

Dadas as circunstâncias apresentadas, foram realizadas simulações computacionais para obter a transferência de frequência estacionária dos neurônios corticais típicos, utilizando o modelo de Izhikevich, sujeitos a uma entrada sináptica controlada por receptores AMPA, a Figura 39 apresenta os resultados obtidos.

(a)



(b)



(c)

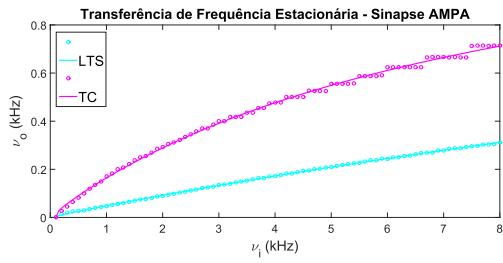


Figura 39 – Gráficos da transferência de frequência estacionária do modelo de Izhikevich sujeito a uma entrada sináptica controlada por receptores AMPA, com diferentes configurações de parâmetros referentes aos típicos neurônios corticais. Foram retiradas certas curvas das figuras (b) e (c) para melhor visualização.

Fonte: Elaborada pelo autor.

É possível ver que a forma das curvas são muito semelhantes às obtidas na seção anterior para a sinapse simplificada. Como as transferências estacionárias anteriores foram bem ajustadas pela função modelo da Equação 4.18, foi utilizada a mesma equação para realizar o ajuste nesse caso. O ajuste foi feito através do método dos mínimos quadrados, e os resultados obtidos constam na Tabela 10.

Tabela 10 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a transferência de frequência estacionária de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich utilizando sinapse AMPA. Foi utilizado $E_{AMPA} = 0mV$, $\bar{g}_{AMPA} = 30nS$ e $\tau_{AMPA} = 3,5ms$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1 , β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz erro quadrático médio associado a cada ajuste.

Categoria de Neurônio	β_1	β_2	β_3	RMSE (kHz)
Disparo Regular (RS)	$62,1 \pm 9,9$	$-0,66 \pm 0,24$	$0,88 \pm 0,40$	$1,0.10^{-3}$
Bursting Intrínseco (IB)	$110,9 \pm 28,7$	$0,15 \pm 0,10$	$0,36 \pm 0,12$	$1,3.10^{-3}$
Chattering (CH)	$30,2 \pm 5,1$	$-0,10 \pm 0,12$	$0,63 \pm 0,07$	$2,6.10^{-3}$
Disparo Rápido (FS)	$20,0 \pm 4,7$	$0,18 \pm 0,11$	$0,69 \pm 0,04$	$5,1.10^{-3}$
Disparo a Baixo Limiar (LTS)	$63,1 \pm 13,0$	$-0,24 \pm 0,07$	$0,57 \pm 0,05$	$1,8.10^{-3}$
Tálamo-Cortical (TC)	$17,7 \pm 6,9$	$-0,22 \pm 0,13$	$0,70 \pm 0,03$	$9,3.10^{-3}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

Analizando a Figura 39 e os valores da Tabela 10, é possível ver que o ajuste realizado representou muito bem os dados obtidos. A Figura 40 ilustra a corrente injetada no neurônio de Izhikevich sujeito a uma entrada sináptica controlada por receptores AMPA, para a frequência de spikes pré-sinápticos de $2kHz$ e $7kHz$. Por serem os tipos de neurônios mais abundantes no córtex, foram representadas apenas as correntes injetadas em neurônios de disparo regular e disparo rápido.

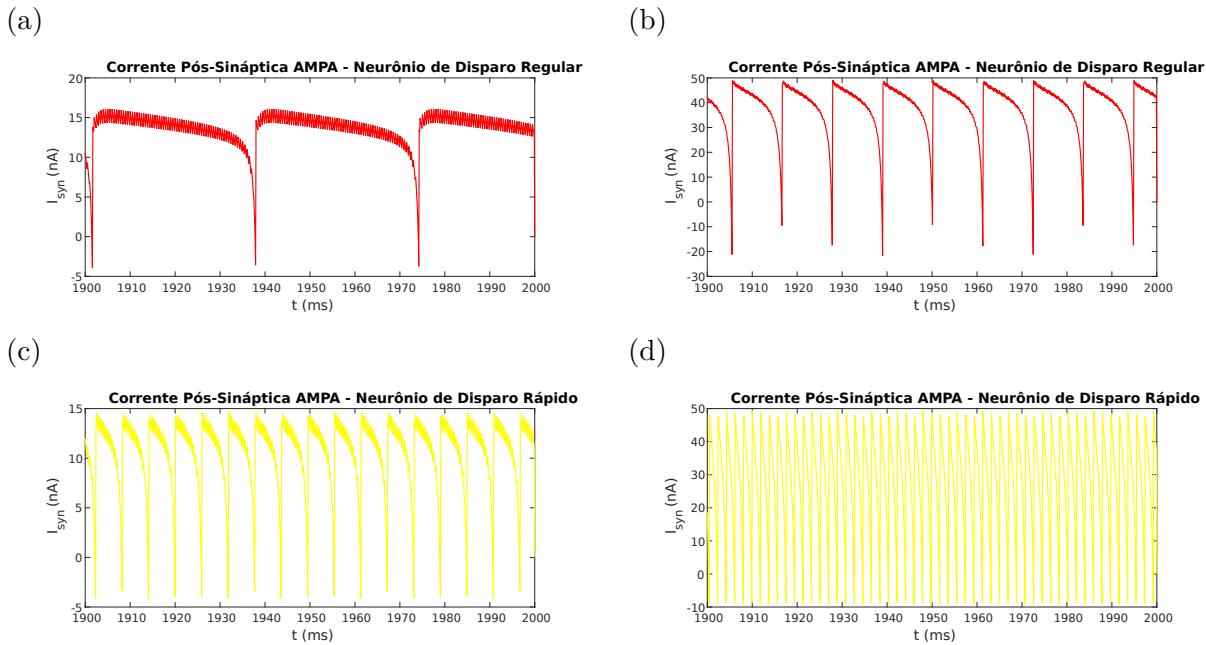


Figura 40 – Gráficos da corrente injetada em um neurônio de Izhikevich, sujeito a uma entrada sináptica controlada por receptores AMPA, para (a-b) neurônios de disparo regular e (c-d) de disparo rápido. (a) e (c) Frequência de spikes pré-sinápticos de 2kHz . (b) e (d) Frequência de spikes pré-sinápticos de 7kHz .

Fonte: Elaborada pelo autor.

Comparando as Figuras 38 e 40 é possível ver que as correntes injetadas são completamente diferentes. Além da forma das correntes serem diferentes, a corrente injetada através de uma sinapse AMPA depende do potencial da membrana do neurônio, e portanto do tipo do neurônio pós-sináptico.

Pode-se ver na Figura 40 um padrão de pulsos bastante regular, que possui uma frequência bem abaixo da frequência dos spikes pré-sinápticos (2kHz e 7kHz). Esses momentos de grande variação negativa da corrente injetada são os instantes em que o neurônio pós-sináptico realiza um disparo, já que o potencial da membrana sofre um rápido aumento que ultrapassa o valor do potencial reverso.

Apesar das diferenças relativas as correntes injetadas, a transferência de frequência de ambos os modelos possuem formas bastante semelhantes, e são bem representadas pela mesma função modelo. As grandes variações da corrente injetada não possuem tanta influência, devido ao fato de ocorrem quando o neurônio está no processo de geração do potencial de ação. Nos demais instantes, a corrente injetada possui valor aproximadamente constante, com pequenas oscilações rápidas, devido aos spikes pré-sinápticos, e um suave declínio, devido ao acréscimo do potencial da membrana.

Comparando as Figuras 40a e 40c, com as Figuras 40b e 40d, respectivamente,

é possível observar que um incremento na frequência dos spikes pré-sinápticos gera um aumento na intensidade da corrente injetada, e consequentemente uma redução no período entre spikes pós-sináptico. Isso se deve ao decaimento finito das correntes pós-sinápticas, que com uma maior frequência de spikes pré-sinápticos, se somam e elevam a intensidade da corrente injetada. Portanto, a frequência de entrada é diretamente associada à intensidade da corrente, e devido ao caráter aproximadamente constante da corrente injetada, a transferência de frequência da sinapse AMPA pode ser comparada com a função de ganho, que como foi apresentado na Seção 4.2.1 possui a mesma forma da transferência estacionária da sinapse simplificada.

Outro tipo de modelo de sinapse excitatória bastante relevante, são as sinapses em que os canais iônicos são controlados por receptores NMDA. Esses receptores são consideravelmente mais lentos que os AMPA, e tem a diferente propriedade de serem bloqueados por magnésio dependendo do valor do potencial da membrana. Por sua relevância, será obtido também as transferências de frequência referentes a esse modelo de sinapse. A condutância dependente do tempo de uma sinapse desse tipo, possui a forma:

$$g_{NMDA}(t) = \sum_f \bar{g}_{NMDA} [1 - e^{-(t-t^{(a)})/\tau_{rise}}] e^{-(t-t^{(a)})/\tau_{decay}} g_\infty(v, [Mg^{2+}]_0) \Theta(t - t^{(a)}) \quad (4.24)$$

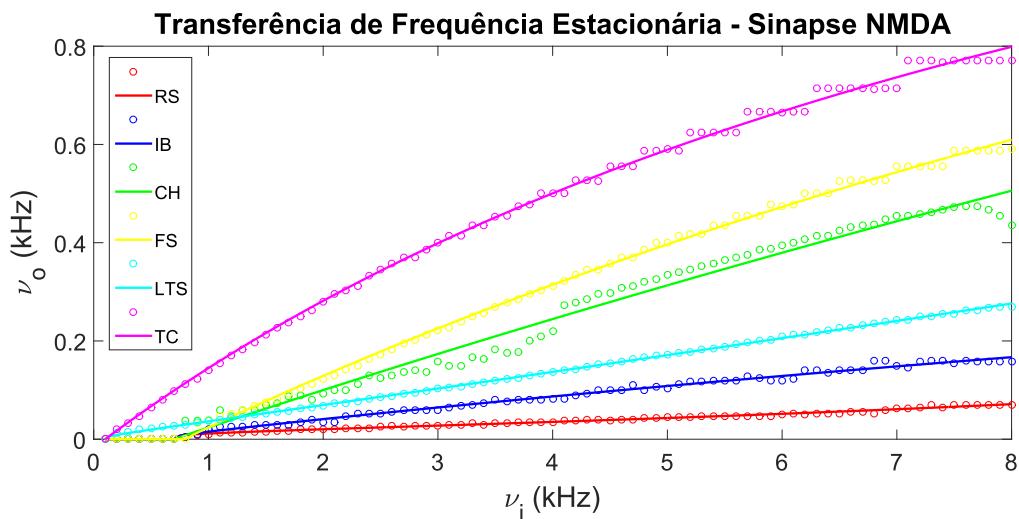
$$g_\infty(v, [Mg^{2+}]_0) = (1 + \beta e^{-\alpha v} [Mg^{2+}]_0)^{-1}, \quad (4.25)$$

onde \bar{g}_{NMDA} é a amplitude da condutância, τ_{rise} a constante de tempo de subida, τ_{decay} a constante de tempo de decaimento, α e β são parâmetros do bloqueio de magnésio, e $[Mg^{2+}]_0$ é a concentração extracelular de magnésio. Foi adotado para esses parâmetros valores condizentes com os encontrados na literatura (Seção 3.4.2), de modo que, $\tau_{rise} = 9ms$, $\tau_{decay} = 70ms$, $\alpha = 0,062mV^{-1}$, $\beta = 1/(3,57mM)$ e $[Mg^{2+}]_0 = 1,2mM$. Normalmente nas sinapses biológicas ocorre canais iônicos controlados por receptores AMPA e NMDA simultaneamente, porém para um estudo simplificado em que seja possível distinguir as características de cada tipo de receptor, será utilizado apenas sinapses puramente AMPA e NMDA.⁷⁸

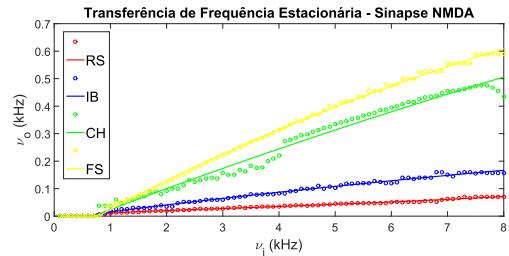
Com o intuito de investigar o quanto o bloqueio de magnésio influência na transferência estacionária e na dinâmica da corrente pós-sináptica, serão considerados o modelo da condutância dependente do tempo, com e sem o termo $g_\infty(v, [Mg^{2+}]_0)$ referente ao bloqueio de magnésio. Devido ao termo do bloqueio reduzir consideravelmente o valor da corrente pós-sináptica, é necessário adotar diferentes valores para a amplitude da condutância \bar{g}_{NMDA} nos dois casos. Visando novamente uma amplitude da condutância de modo ao valor da corrente injetada possuir máximos normalmente entre $10nA$ e $20nA$ para uma entrada de $2kHz$, foi tomado $\bar{g}_{NMDA} = 20nS$, e para a versão sem bloqueio de magnésio $\bar{g}_{NsMg} = 1,5nS$.

Sendo assim, a Figura 41 apresenta a transferência de frequência estacionária dos típicos neurônios corticais, sujeitos a uma entrada sináptica controlada por receptores NMDA. A Tabela 11 contém as informações referentes aos ajustes realizados utilizando o método dos mínimos quadrados, com a função modelo da Equação 4.18. A Figura 42 apresenta a corrente injetada correspondente, entre $t = 1900ms$ e $2000ms$ para os neurônios de disparo regular e rápido, e frequências dos spikes pré-sinápticos de $2kHz$ e $7kHz$.

(a)



(b)



(c)

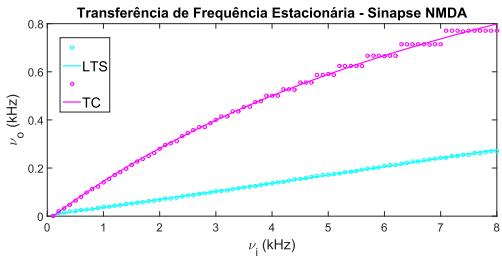


Figura 41 – Gráficos da transferência de frequência estacionária do modelo de Izhikevich sujeito a uma entrada sináptica controlado por receptores NMDA, com diferentes configurações de parâmetros referentes aos típicos neurônios corticais. Foram retiradas certas curvas das figuras (b) e (c) para melhor visualização.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 11 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a transferência de frequência estacionária de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich utilizando sinapse NMDA. Foi utilizado $\bar{g}_{NMDA} = 20nS$, $\tau_{rise} = 9ms$, $\tau_{decay} = 70ms$, $\alpha = 0,062mV^{-1}$, $\beta = 1/(3,57mM)$ e $[Mg^{2+}]_0 = 1,2mM$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1, β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.

Categoría de Neurônio	β_1	β_2	β_3	RMSE (kHz)
Disparo Regular (RS)	$27,5 \pm 5,2$	$-8,83 \pm 5,93$	$-8,98 \pm 5,72$	$2,0 \cdot 10^{-3}$
Bursting Intrínseco (IB)	$52,0 \pm 29,7$	$-0,04 \pm 0,51$	$0,96 \pm 0,58$	$4,8 \cdot 10^{-3}$
Chattering (CH)	$1222,1 \pm 0,1$	$0,69 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,16$	$2,1 \cdot 10^{-2}$
Disparo Rápido (FS)	$282,2 \pm 1049,1$	$0,77 \pm 0,12$	$0,40 \pm 0,05$	$7,9 \cdot 10^{-3}$
Disparo a Baixo Limiar (LTS)	$67,2 \pm 15,7$	$-0,36 \pm 0,12$	$-0,17 \pm 0,10$	$2,0 \cdot 10^{-3}$
Tálamo-Cortical (TC)	$12217 \pm 0,1$	$0,10 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,02$	$1,0 \cdot 10^{-2}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

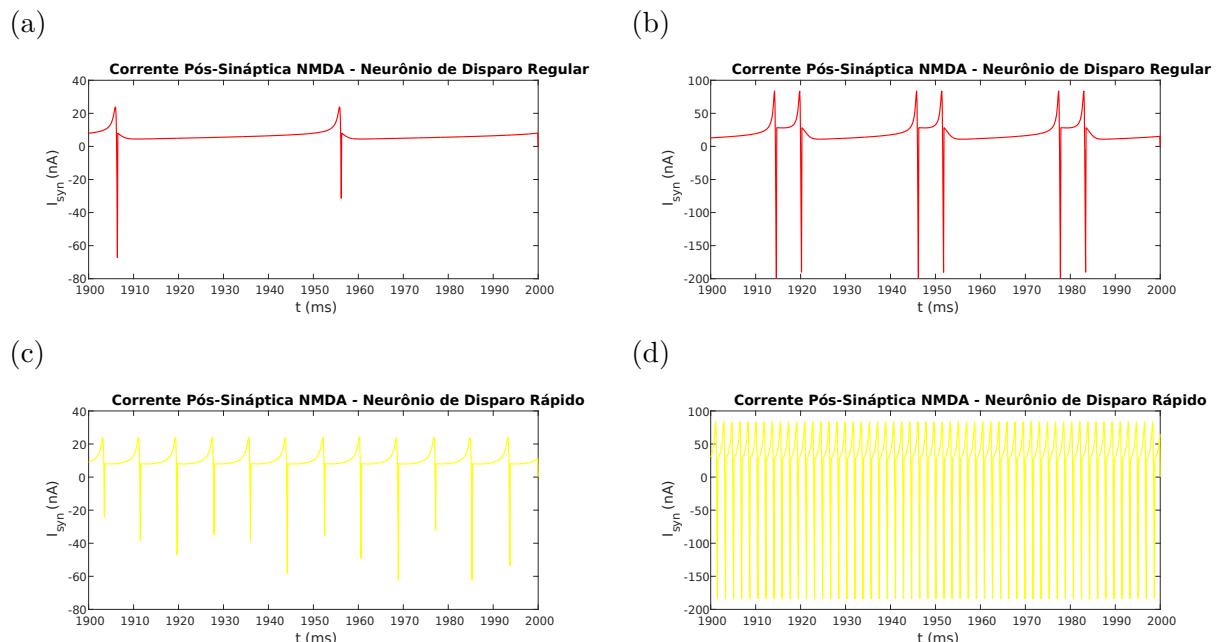


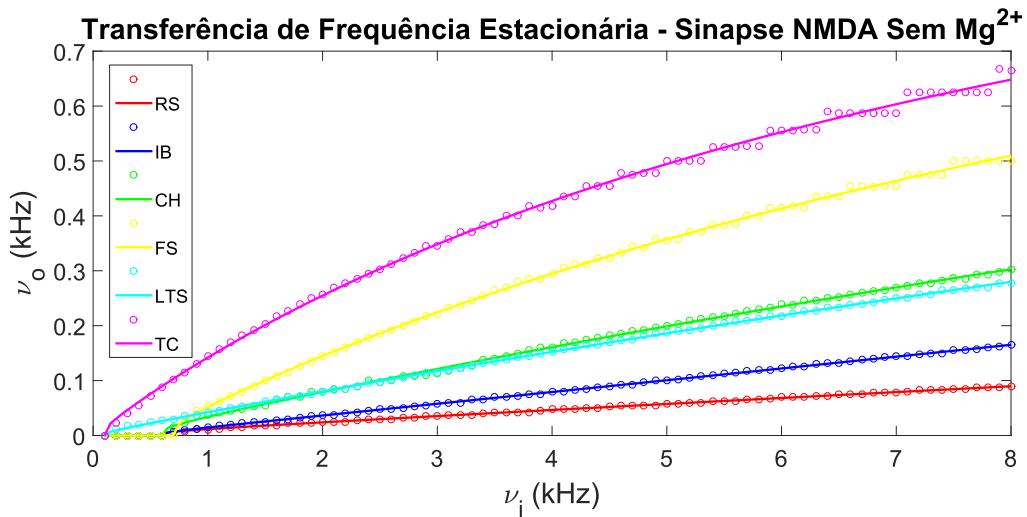
Figura 42 – Gráficos da corrente injetada em um neurônio de Izhikevich, sujeito a uma entrada sináptica controlada por receptores NMDA, para (a-b) neurônios de disparo regular e (c-d) de disparo rápido. (a) e (c) Frequência de spikes pré-sinápticos de $2kHz$. (b) e (d) Frequência de spikes pré-sinápticos de $7kHz$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

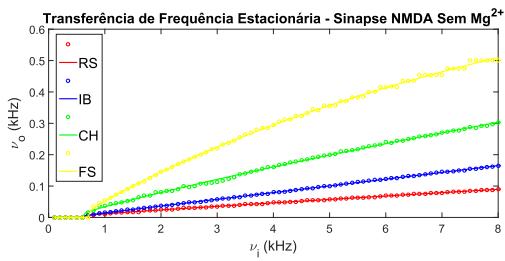
Analisando a Figura 41 e a Tabela 11, pode-se perceber que apesar do comportamento geral da transferência de frequência ser compatível com o que foi observado anteriormente para as outras sinapses, a qualidade do ajuste foi inferior as anteriores. Pelo comportamento da corrente injetada representado na Figura 42, fica claro o mecanismo do bloqueio por magnésio. A corrente injetada possui valor praticamente constante até conseguir despolarizar o potencial da membrana o suficiente para retirar o bloqueio de magnésio, por volta de $v = -50mV$, então que ocorre um rápido incremento na corrente, que resulta em um potencial de ação.

A Figura 43 e a Tabela 12 apresentam a transferência de frequência estacionária e os parâmetros do ajuste realizado, para os típicos neurônios corticais, sujeitos a uma entrada sináptica controlada por receptores NMDA sem o termo de bloqueio por magnésio, nas circunstâncias discutidas anteriormente. A Figura 44 apresenta a corrente injetada neste caso, para os neurônios de disparo regular e rápido, e frequências dos spikes pré-sinápticos de $2kHz$ e $7kHz$.

(a)



(b)



(c)

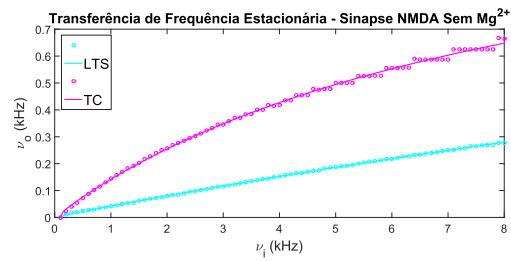


Figura 43 – Gráficos da transferência de frequênci a estacionária do modelo de Izhikevich sujeito a uma entrada sináptica controlado por receptores NMDA sem bloqueio de Mg^{2+} , com diferentes configurações de parâmetros referentes aos típicos neurônios corticais. Foram retiradas certas curvas das figuras (b) e (c) para melhor visualização.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 12 – Tabela contendo os valores obtidos através do ajuste pelo método dos mínimos quadrados, utilizando a Equação 4.18, aos resultados para a transferência de frequência estacionária de diferentes tipos de neurônios de Izhikevich utilizando sinapse NMDA sem bloqueio de Mg^{2+} . Foi utilizado $\bar{g}_{NMDA} = 1,5nS$, $\tau_{rise} = 9ms$, $\tau_{decay} = 70ms$, $\alpha = 0,062mV^{-1}$, $\beta = 1/(3,57mM)$ e $[Mg^{2+}]_0 = 1,2mM$. Apresenta os valores obtidos para os coeficientes de ajuste β_1 , β_2 e β_3 , seguido dos seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e por último a raiz do erro quadrático médio associado a cada ajuste.

Categoría de Neurônio	β_1	β_2	β_3	RMSE (kHz)
Disparo Regular (RS)	$51,8 \pm 6,8$	$-1,11 \pm 0,33$	$0,35 \pm 0,55$	$9,8 \cdot 10^{-4}$
Bursting Intrínseco (IB)	$68,6 \pm 9,8$	$-0,09 \pm 0,12$	$-0,07 \pm 0,15$	$1,0 \cdot 10^{-3}$
Chattering (CH)	$25,3 \pm 4,7$	$-0,25 \pm 0,19$	$0,53 \pm 0,12$	$3,1 \cdot 10^{-3}$
Disparo Rápido (FS)	$18,5 \pm 3,6$	$0,18 \pm 0,12$	$0,69 \pm 0,04$	$4,4 \cdot 10^{-3}$
Disparo a Baixo Limiar (LTS)	$71,6 \pm 14,9$	$-0,24 \pm 0,08$	$0,53 \pm 0,06$	$1,6 \cdot 10^{-3}$
Tálamo-Cortical (TC)	$25,0 \pm 10,3$	$-0,15 \pm 0,11$	$0,74 \pm 0,03$	$7,4 \cdot 10^{-3}$

Fonte: Elaborada pelo autor.

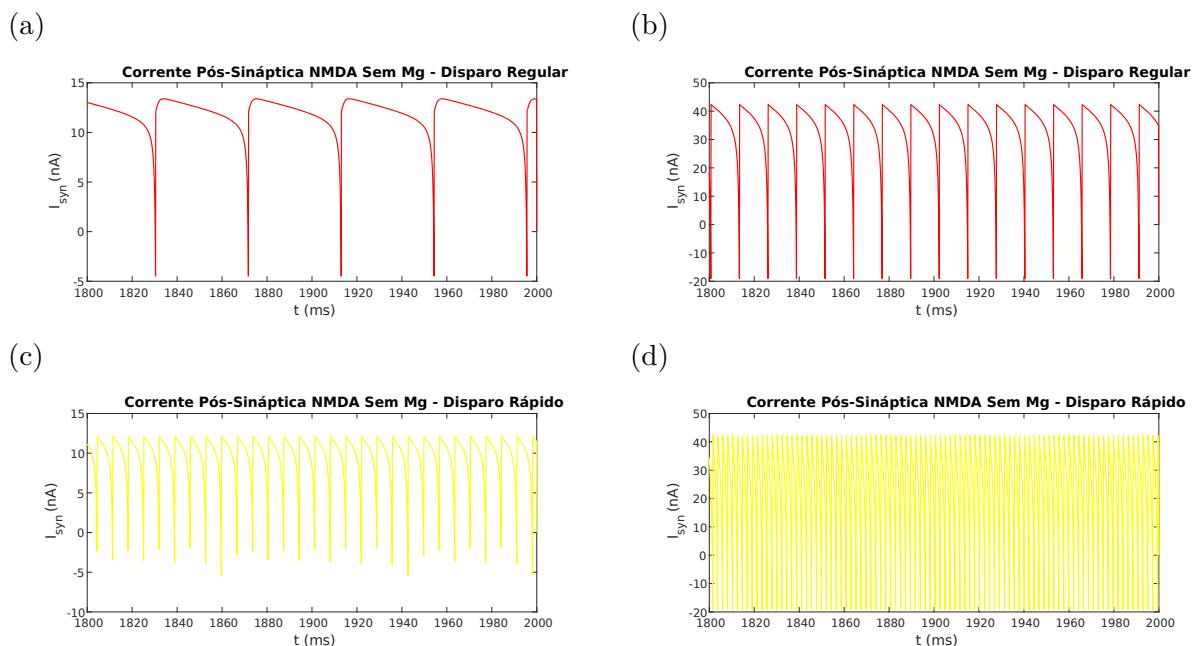


Figura 44 – Gráficos da corrente injetada em um neurônio de Izhikevich, sujeito a uma entrada sináptica controlada por receptores NMDA sem bloqueio de Mg^{2+} , para (a-b) neurônios de disparo regular e (c-d) de disparo rápido. (a) e (c) Frequência de spikes pré-sinápticos de $2kHz$. (b) e (d) Frequência de spikes pré-sinápticos de $7kHz$.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Novamente pode-se perceber a mesma forma para a curva da transferência de frequência estacionária, e uma boa qualidade de ajuste para a função modelo da Equação 4.18. A corrente injetada pela sinapse NMDA sem o bloqueio por magnésio (Figura 44), é bastante semelhante a corrente injetada obtida para a sinapse AMPA, o que vem a ser a forma padrão para a corrente injetada no caso de uma corrente pós-sináptica com decaimento exponencial, e apenas a dependência do potencial da membrana do termo do potencial reverso.

Concluindo, foi apontado que para o neurônio de Izhikevich sujeito as entradas sinápticas utilizadas, o período de adaptação do neurônio ao estímulo, isto é, o período em que a resposta do neurônio ao estímulo se torna estável, não excede os $500ms$, com relação a frequência média de disparos com janela $\Delta t = 400ms$.

Utilizando de simulações computacionais, foi obtido a transferência de frequência estacionária, dos típicos neurônios corticais de Izhikevich, para modelos de sinapses puramente AMPA, NMDA e NMDA sem bloqueio por Mg^{2+} . Além disso, foi apresentado a frequência média instantânea da corrente injetada no neurônio através dessas sinapses, para alguns tipos de neurônios e condições de spikes pré-sinápticos.

Os resultados para a corrente injetada do modelo de sinapse simplificado da Seção 4.2.2 (Figura 38), do modelo sinapse AMPA e NMDA sem o bloqueio por Mg^{2+} (Figuras 40 e 44), e do modelo de sinapse de NMDA (Figura 42), apresentaram padrões bastante diferentes. Apesar disso, a curva da transferência de frequência estacionária são bastante semelhantes, sendo bem ajustadas pela mesma função modelo da Equação 4.18, baseada na função de ganho do neurônio integra-e-dispara.

A hipótese levantada para explicar esse resultado, é que a corrente injetada observada para os modelos de sinapses mais realistas possui valor praticamente constante na maior parte do tempo, com exceção dos momentos em que um potencial de ação pós-sináptico é disparado, porém devido a dinâmica do potencial de ação, as grandes variações da corrente injetada nesses momentos não possuem tanta influência. Ademais, pode-se perceber que um incremento na frequência dos spikes pré-sinápticos causa um aumento da intensidade da corrente injetada , devido a soma dos decaimentos. Finalmente, em virtude da corrente injetada ser praticamente constante, e um incremento da frequência de entrada causar um aumento na intensidade da corrente, a transferência de frequência estacionária para esses modelos de sinapses pode ser comparada com a função de ganho, que como já visto (Seção 4.2.1), é bem representada pela função modelo da Equação 4.18.

5 CONCLUSÃO

Nos últimos anos houve um grande aumento no interesse e na utilização de modelos matemáticos que descrevem neurônios biológicos, que são frequentemente utilizados para investigar certas características do sistema nervoso, através de análises analíticas, e mais frequentemente de simulações numéricas. Isso se deve de forma geral, ao sucesso dessa abordagem sob certas circunstâncias, e ao grande crescimento da capacidade de processamento computacional.^{5–7, 70}

Neste trabalho foi aplicado o formalismo da função de transferência, para as relações de frequência de um único neurônio de disparo. Foram adotados os modelos integra-e-dispara com escoamento e de Izhikevich, por suas simplicidades e pelo fato de terem sido utilizados de maneira sistemática em diversos estudos anteriores, obtendo muitas vezes descrições compatíveis com o observado em sistemas biológicos.^{8, 27}

As relações de transferência de frequência utilizadas foram: função de ganho, transferência de frequência estacionária e transferência de frequência dinâmica. A função de ganho relaciona a intensidade da corrente contínua injetada no neurônio, com a frequência de disparos pós-sinápticos. A transferência de frequência estacionária associa a frequência média de disparos de um trem de spikes regular pré-sináptico, com a frequência de disparos pós-sinápticos resultante. E por último, a transferência de frequência dinâmica que relaciona a frequência média instantânea de um trem de pulsos irregular pré-sináptico, com a frequência média instantânea pós-sináptica, em cada instante de tempo.^{39, 42}

Desse modo, utilizando como estímulo uma corrente constante, foi obtido de forma analítica a função de ganho do neurônio integra-e-dispara. De modo semelhante, foi determinado, de forma analítica, a transferência de frequência estacionária do neurônio integra-e-dispara com período refratário absoluto nulo $\tau_{abs} = 0ms$, potencial de restabelecimento igual ao repouso $v_{as} = v_r$ e sujeito a apenas uma entrada sináptica excitatória de correntes pós-sinápticas deltas de Dirac, que não dependem do potencial da membrana $I(t) = C \sum_a \alpha_E \delta(t - t^{(a)})$. Por serem deduções analíticas, determinam completamente a frequência de saída de um neurônio integra-e-dispara, sob as circunstâncias adotadas.

Utilizando um neurônio integra-e-dispara, nas mesmas circunstâncias da transferência estacionária, foi obtido, através de sistemáticas simulações numéricas, a transferência de frequência dinâmica, que é a relação entre as frequências instantâneas de entrada e saída no mesmo instante de tempo, para diferentes parâmetros do modelo. Para a obtenção dessa relação foi necessário escolher a janela para o cálculo da frequência, foi evidenciado que $\Delta t = 80ms$ é um valor estável nas circunstâncias adotadas. Por conta do modelo integra-e-dispara possuir memória, essa relação não é determinística, e portanto, é possível

ter uma frequência instantânea de entrada associada a mais de uma frequência instantânea de saída. Apesar disso, os possíveis valores dessa relação de transferência exibem bastante linearidade, que varia de acordo com os parâmetros do modelo.

Para quantificar essa linearidade foi obtido o coeficiente de correlação de Pearson para diferentes valores dos parâmetros do modelo: amplitude do potencial pós-sináptico excitatório α_E e a constante de tempo da membrana τ_m . Baseado nesses dados, foi possível aplicar o método dos mínimos quadrados para relacionar regiões do plano de parâmetros, com a linearidade da transferência de frequência dinâmica. Desse modo, se tornando possível determinar a qualidade da aproximação da transferência de frequências instantâneas por uma reta, que corresponde a situação em que o neurônio atua como um atenuador de frequência perfeito.

Também foram determinados os parâmetros dessa reta que melhor aproxima a transferência de frequência dinâmica, através do método dos mínimos quadrados, em termos dos parâmetros do modelo. A partir desses dados, foi possível evidenciar que o coeficiente linear é normalmente menor ou igual a zero, e possui valores muito pequenos com grandes dispersões, desse modo não sendo muito relevante para o modelo. Também foi mostrado, que o coeficiente angular possui valores praticamente constantes em diferentes regiões bem delimitadas. Além disso, mostrou-se que a constante de tempo da membrana apenas possui relevância na transferência dinâmica para valores relativamente pequenos, abaixo até mesmo de valores de τ_m estimados em neurônios biológicos.

De modo mais geral, foi obtido a informação mútua da transferência de frequência dinâmica, ou seja, a maneira que as frequências instantâneas de entrada e saída compartilham informação, e portanto, como o conhecimento de uma das frequências instantâneas, de entrada ou saída, do neurônio afeta o conhecimento da outra. Com base nesses dados, pode-se evidenciar que para baixos valores de α_E e τ_m as frequências instantâneas praticamente não compartilham informação, e que a informação mútua é crescente com τ_m .

Para a investigação acerca da função de ganho e da transferência de frequência estacionária do neurônio de Izhikevich, foi determinado uma janela de frequência $\Delta t = 400ms$, de modo a ser consistente e estável, através de uma análise da frequência média para um amplo espectro de valores de Δt . Dessa forma, através de simulações numéricas foi obtido a função de ganho e a transferência estacionária de um neurônio de Izhikevich, onde foi utilizada uma função modelo baseada no resultado analítico da função de ganho do neurônio integra-e-dispara, para realizar o ajuste sobre os pontos através do método dos mínimos quadrados.

Com isso, foram apresentados os parâmetros do ajuste da função de ganho e da transferência estacionária para os parâmetros típicos dos principais neurônios corticais. Devido a função modelo ajustar muito bem os pontos em ambos os casos, foi possível

inferir que a função de ganho de um neurônio integra-e-dispara se comporta como a função de ganho e a transferência estacionária de um neurônio de Izhikevich, dependendo dos parâmetros utilizados.

De modo a não se limitar a apenas alguns parâmetros do modelo de Izhikevich, foram construídas as funções de ganho e transferências estacionárias para um amplo espectro dos parâmetros a , b , c , d e I_0 , para o caso estacionário, contendo os valores que são usualmente utilizados. Ajustando essas relações por uma reta, para os pontos após o valor de limiar, foi obtido o comportamento do limiar da intensidade da corrente I_ϑ ou da frequência de entrada ν_ϑ , inclinação da reta e qualidade do ajuste para os múltiplos parâmetros do modelo. Através desses dados pode-se concluir diversas características gerais a respeito da função de ganho e da transferência estacionária.

Para função de ganho, foi demonstrado que limiar da intensidade da corrente I_ϑ depende somente do parâmetro b do modelo, e que essa dependência é otimamente linear em um intervalo, se tornando nula após isso. Desse modo, o limiar da intensidade possui um intervalo de valores possíveis bem definido entre $0nA$ e $16,2nA$. Além disso, foi evidenciado que a inclinação da função de ganho é crescente com relação aos parâmetros a e c , e decrescente com d .

No caso da transferência estacionária, foi obtido que o limiar da frequência de entrada ν_ϑ depende apenas do parâmetro b do modelo de Izhikevich, e da intensidade da corrente pós-sináptica I_0 . Além disso, foi determinado uma função modelo para ajustar ν_ϑ em termos de b e de I_0 . Os parâmetros do ajuste foram obtidos e apresentados, fornecendo um método para determinar o limiar da frequência de entrada facilmente. Foi apresentado também, que o coeficiente angular da reta ajustada é crescente com relação aos parâmetros a e c , e decrescente com d , de modo equivalente ao da função de ganho.

Também com relação a transferência estacionária, foi demonstrado que para os valores dos parâmetros $c \leq -60$ ou $b \geq 0,2$, a relação entre a intensidade da corrente pós-sináptica I_0 e a inclinação da transferência de frequência estacionária é perfeitamente linear. No entanto, valores de b ou c que não pertencem a esses intervalos, não determinam se a relação é perfeitamente linear ou não.

Utilizando de simulações computacionais, foi obtido a transferência de frequência estacionária, dos típicos neurônios corticais de Izhikevich, para modelos de sinapses puramente *AMPA*, *NMDA* e *NMDA* sem bloqueio por Mg^{2+} , por serem modelos biologicamente mais realistas do que a sinapse simples, utilizada previamente. Além disso, foi apresentado a corrente injetada no neurônio através dessas sinapses, para neurônios de disparo regular e rápido.

Foi apontado que para o neurônio de disparo regular sujeito as entradas sinápticas referentes aos diferentes modelos de sinapses utilizados, o período de adaptação do neurônio

ao estímulo, isto é, o período em que a resposta do neurônio ao estímulo se torna estável, não excede os $500ms$, com relação a frequência média de disparos com janela $\Delta t = 400ms$.

Os resultados para a corrente injetada do modelo de sinapse simplificado, do modelo sinapse *AMPA* e *NMDA* sem o bloqueio por Mg^{2+} , e do modelo de sinapse de *NMDA*, apresentaram padrões bastante diferentes. Apesar disso, a curva da transferência de frequência estacionária são bastante semelhantes, sendo bem ajustadas pela mesma função modelo da Equação 4.18, baseada na função de ganho do neurônio integra-e-dispara. Indicando que na abordagem de transferência estacionária é possível utilizar o modelo de sinapse simplificado, que as características gerais do sistema serão preservadas.

De modo geral, foi caracterizado a transferência de frequência em diversos casos nos neurônios de disparo de Izhikevich e integra-e-dispara. Foi evidenciado diversas características dessas transferências de frequência, e como suas propriedades variam com relação aos principais parâmetros do modelo de neurônio e sinapse utilizados.

Em futuros desenvolvimentos, seria interessante obter a transferência de frequência dinâmica para o neurônio de Izhikevich, e analisar suas propriedades com relação a diferentes parâmetros do modelo. Também seria de valor investigar como se dá a transferência de frequência entre neurônios de uma rede, com relação a diferentes características topológicas e valores de eficácia sinápticas. Além disso, estudar o comportamento da transferência dinâmica para o caso em que o neurônio possui duas ou mais entradas sinápticas com diferentes valores de frequência e eficácia sináptica.

REFERÊNCIAS

- 1 KANDEL, E. R. et al. **Principles of neural science**. New York: McGraw-hill, 2000. v. 4.
- 2 SQUIRE, L. et al. **Fundamental neuroscience**. Boston: Academic Press, 2012.
- 3 BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neuroscience**. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- 4 PURVES, D. et al. **Cognitive neuroscience**. Sunderland: Sinauer Associates, Inc, 2008.
- 5 GERSTNER, W.; KISTLER, W. M. **Spiking neuron models**: single neurons, populations, plasticity. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
- 6 GERSTNER, W. et al. **Neuronal dynamics**: from single neurons to networks and models of cognition. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.
- 7 PAUN, G.; ROZENBERG, G.; SALOMAA, A. **The Oxford handbook of membrane computing**. Oxford : Oxford University Press, 2010.
- 8 BURKITT, A. N. A review of the integrate-and-fire neuron model: I. homogeneous synaptic input. **Biological Cybernetics**, v. 95, n. 1, p. 1–19, 2006.
- 9 HANSEL, D. et al. On numerical simulations of integrate-and-fire neural networks. **Neural Computation**, v. 10, n. 2, p. 467–483, 1998.
- 10 BRUNEL, N. Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 183–208, 2000.
- 11 COMPTE, A. et al. Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (< 1 hz) in a cortical network model. **Journal of Neurophysiology**, v. 89, n. 5, p. 2707–2725, 2003.
- 12 PARGA, N.; ABBOTT, L. F. Network model of spontaneous activity exhibiting synchronous transitions between up and down states. **Frontiers in Neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 57–66, 2007.
- 13 HOLCMAN, D.; TSODYKS, M. The emergence of up and down states in cortical networks. **PLoS Computational Biology**, v. 2, n. 3, p. e23, 2006.
- 14 KRIENER, B. et al. Dynamics of self-sustained asynchronous-irregular activity in random networks of spiking neurons with strong synapses. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 8, p. 136, 2014. doi: 10.3389/fncom.2014.00136.
- 15 HOPFIELD, J. J.; HERZ, A. V. Rapid local synchronization of action potentials: Toward computation with coupled integrate-and-fire neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, n. 15, p. 6655–6662, 1995.

- 16 GRIFFITH, J. On the stability of brain-like structures. **Biophysical Journal**, v. 3, n. 4, p. 299–308, 1963.
- 17 BOUSTANI, S. E.; DESTEXHE, A. A master equation formalism for macroscopic modeling of asynchronous irregular activity states. **Neural Computation**, v. 21, n. 1, p. 46–100, 2009.
- 18 COMpte, A. et al. Synaptic mechanisms and network dynamics underlying spatial working memory in a cortical network model. **Cerebral Cortex**, v. 10, n. 9, p. 910–923, 2000.
- 19 WANG, X.-J. Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of nmda receptors to working memory. **Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 21, p. 9587–9603, 1999.
- 20 MONGILLO, G.; BARAK, O.; TSODYKS, M. Synaptic theory of working memory. **Science**, v. 319, n. 5869, p. 1543–1546, 2008.
- 21 BUEHLMANN, A.; DECO, G. Optimal information transfer in the cortex through synchronization. **PLoS Computational Biology**, v. 6, n. 9, p. e1000934, 2010.
- 22 DECO, G.; THIELE, A. Cholinergic control of cortical network interactions enables feedback-mediated attentional modulation. **European Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 1, p. 146–157, 2011.
- 23 WANG, X.-J. Probabilistic decision making by slow reverberation in cortical circuits. **Neuron**, v. 36, n. 5, p. 955–968, 2002.
- 24 BRUNEL, N.; WANG, X.-J. What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? i. synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. **Journal of Neurophysiology**, v. 90, n. 1, p. 415–430, 2003.
- 25 MAZZONI, A. et al. Encoding of naturalistic stimuli by local field potential spectra in networks of excitatory and inhibitory neurons. **PLoS Computational Biology**, v. 4, n. 12, p. e1000239, 2008.
- 26 _____. Cortical dynamics during naturalistic sensory stimulations: experiments and models. **Journal of Physiology**, v. 105, n. 1-3, p. 2–15, 2011.
- 27 IZHIKEVICH, E. M. Simple model of spiking neurons. **IEEE Transactions on Neural Networks**, v. 14, n. 6, p. 1569–1572, 2003.
- 28 _____. Which model to use for cortical spiking neurons? **IEEE Transactions on Neural Networks**, v. 15, n. 5, p. 1063–1070, 2004.
- 29 TAKEKAWA, T.; AOYAGI, T.; FUKAI, T. Synchronous and asynchronous bursting states: role of intrinsic neural dynamics. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 23, n. 2, p. 189–200, 2007.
- 30 IZHIKEVICH, E. M.; GALLY, J. A.; EDELMAN, G. M. Spike-timing dynamics of neuronal groups. **Cerebral Cortex**, v. 14, n. 8, p. 933–944, 2004.
- 31 DESTEXHE, A. Self-sustained asynchronous irregular states and up–down states in thalamic, cortical and thalamocortical networks of nonlinear integrate-and-fire neurons. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 27, n. 3, p. 493, 2009.

- 32 SZATMÁRY, B.; IZHIKEVICH, E. M. Spike-timing theory of working memory. **PLoS Computational Biology**, v. 6, n. 8, p. e1000879, 2010.
- 33 OSAWA, Y.; KOHNO, T. Associative memory with class i and ii izhikevich model. **Journal of Robotics, Networking and Artificial Life**, v. 1, n. 4, p. 312–315, 2015.
- 34 IZHIKEVICH, E. M. Solving the distal reward problem through linkage of stdp and dopamine signaling. **Cerebral Cortex**, v. 17, n. 10, p. 2443–2452, 2007.
- 35 VAZQUEZ, R. Izhikevich neuron model and its application in pattern recognition. **Australian Journal of Intelligent Information Processing Systems**, v. 11, n. 1, p. 35–40, 2010.
- 36 RICE, K. L. et al. Fpga implementation of izhikevich spiking neural networks for character recognition. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON RECONFIGURABLE COMPUTING AND FPGAS, 2009, QUINTANA ROO. **Proceedings...** Quintana Roo: IEEE, 2009. p. 451–456.
- 37 BHUIYAN, M. A.; JALASUTRAM, R.; TAHA, T. M. Character recognition with two spiking neural network models on multicore architectures. In: COMPUTATIONAL INTELLIGENCE FOR MULTIMEDIA SIGNAL AND VISION PROCESSING, 2009, NASHVILLE. **Proceedings...** Nashville: IEEE, 2009. p. 29–34.
- 38 IZHIKEVICH, E. M.; EDELMAN, G. M. Large-scale model of mammalian thalamocortical systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 9, p. 3593–3598, 2008.
- 39 GERSTNER, W. et al. Neural codes: firing rates and beyond. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n. 24, p. 12740–12741, 1997.
- 40 ADRIAN, E. D. The impulses produced by sensory nerve endings. **Journal of Physiology**, v. 61, n. 1, p. 49–72, 1926.
- 41 ADRIAN, E. D.; BRONK, D. W. The discharge of impulses in motor nerve fibres. **Journal of Physiology**, v. 67, n. 2, p. 9–151, 1929.
- 42 RIEKE, F. et al. **Spikes**: exploring the neural code. Cambridge: The MIT Press, 1999.
- 43 THORPE, S.; FIZE, D.; MARLOT, C. Speed of processing in the human visual system. **Nature**, v. 381, n. 6582, p. 520, 1996.
- 44 MITRA, S. K.; KUO, Y. **Digital signal processing**: a computer-based approach. New York: McGraw-Hill, 2006.
- 45 KEESMAN, K. J. **System identification**: an introduction. London: Springer Verlag, 2011.
- 46 FINLAY, B. L.; DARLINGTON, R. B.; NICASTRO, N. Developmental structure in brain evolution. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 24, n. 2, p. 263–278, 2001.
- 47 HILGETAG, C. C.; BARBAS, H. Are there ten times more glia than neurons in the brain? **Brain Structure and Function**, v. 213, n. 4, p. 365–366, 2009.

- 48 AZEVEDO, F. A. et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. **Journal of Comparative Neurology**, v. 513, n. 5, p. 532–541, apr 2009.
- 49 BARTHELD, C. S. von; BAHNEY, J.; HERCULANO-HOUZEL, S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: a review of 150 years of cell counting. **Journal of Comparative Neurology**, v. 524, n. 18, p. 3865–3895, 2016.
- 50 WILLIAMS, R. W.; HERRUP, K. The control of neuron number. **Annual Review of Neuroscience**, v. 11, n. 1, p. 423–453, 1988.
- 51 HERCULANO-HOUZEL, S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 3, p. 31, 2009. doi: 10.3389/neuro.09.031.2009.
- 52 TURNER, D. A.; ADAMSON, D. C. Neuronal-astrocyte metabolic interactions: understanding the transition into abnormal astrocytoma metabolism. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 70, n. 3, p. 167–176, 2011.
- 53 BAUMANN, N.; PHAM-DINH, D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 2, p. 871–927, 2001.
- 54 BHATHEJA, K.; FIELD, J. Schwann cells: origins and role in axonal maintenance and regeneration. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 38, n. 12, p. 1995–1999, 2006.
- 55 VILLAREAL, M. R. **Complete neuron cell diagram**. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete_neuron_cell_diagram_pt.svg>. Acesso em: 23 jan. 2017.
- 56 FIALA, J. C.; HARRIS, K. M. Dendrite structure. **Dendrites**, v. 2, p. 1–11, 1999.
- 57 LODISH, H. et al. **Molecular cell biology**. New York: WH Freeman, 1995. v. 3.
- 58 WILSON, D. N.; CATE, J. H. D. The structure and function of the eukaryotic ribosome. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 4, n. 5, p. a011536, 2012.
- 59 ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2010.
- 60 LOMBARD, J. Once upon a time the cell membranes: 175 years of cell boundary research. **Biology Direct**, v. 9, n. 1, p. 32, 2014.
- 61 GALLO, G.; LETOURNEAU, P. C. Different contributions of microtubule dynamics and transport to the growth of axons and collateral sprouts. **Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 10, p. 3860–3873, 1999.
- 62 PITTA, M. D. Myelin and saltatory conduction. 2017. Disponível em: <<https://arxiv.org/pdf/1708.00534.pdf>>. Acesso em: 18 jan. 2019.
- 63 KOCH, C.; ZADOR, A. The function of dendritic spines: devices subserving biochemical rather than electrical computation. **Journal of Neuroscience**, v. 13, n. 2, p. 413–413, 1993.

- 64 ALVAREZ, V. A.; SABATINI, B. L. Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. **Annual Review of Neuroscience**, v. 30, p. 79–97, 2007. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094222.
- 65 BARNETT, M. W.; LARKMAN, P. M. The action potential. **Practical Neurology**, v. 7, n. 3, p. 192–197, 2007.
- 66 CLARK, B. D.; GOLDBERG, E. M.; RUDY, B. Electrogenic tuning of the axon initial segment. **Neuroscientist**, v. 15, n. 6, p. 651–668, 2009.
- 67 WANG, Y. et al. Neuropep: a comprehensive resource of neuropeptides. **Database**, v. 2015, 2015. doi: 10.1093/database/bav038.
- 68 SHOUVAL, H. Z. et al. Converging evidence for a simplified biophysical model of synaptic plasticity. **Biological Cybernetics**, v. 87, n. 5-6, p. 383–391, 2002.
- 69 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **Journal of Physiology**, v. 117, n. 4, p. 500–544, 1952.
- 70 POSPISCHIL, M. et al. Minimal hodgkin-huxley type models for different classes of cortical and thalamic neurons. **Biological Cybernetics**, v. 99, n. 4-5, p. 427–441, 2008.
- 71 SALINAS, S. R. **Introdução a física estatística**. São Paulo: Edusp, 1997. (Acadêmica, n. 9).
- 72 HILLE, B. et al. **Ion channels of excitable membranes**. Sunderland: Sinauer, 2001.
- 73 BENNETT, M. V. Gap junctions as electrical synapses. **Journal of Neurocytology**, v. 26, n. 6, p. 349–366, 1997.
- 74 CONNORS, B. W.; LONG, M. A. Electrical synapses in the mammalian brain. **Annual Review of Neuroscience**, v. 27, p. 393–418, 2004. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131128.
- 75 MARKRAM, H. et al. Interneurons of the neocortical inhibitory system. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 10, p. 793, 2004.
- 76 MCCORMICK, D. A.; WANG, Z.; HUGUENARD, J. Neurotransmitter control of neocortical neuronal activity and excitability. **Cerebral Cortex**, v. 3, n. 5, p. 387–398, 1993.
- 77 DESTEXHE, A.; MAINEN, Z. F.; SEJNOWSKI, T. J. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 1, n. 3, p. 195–230, 1994.
- 78 GONZALEZ-BURGOS, G. et al. Functional maturation of excitatory synapses in layer 3 pyramidal neurons during postnatal development of the primate prefrontal cortex. **Cerebral Cortex**, v. 18, n. 3, p. 626–637, 2007.
- 79 GABBIANI, F.; MIDTGAARD, J.; KNOPFEL, T. Synaptic integration in a model of cerebellar granule cells. **Journal of Neurophysiology**, v. 72, n. 2, p. 999–1009, 1994.

- 80 CONNORS, B. W.; GUTNICK, M. J. Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. **Trends in Neurosciences**, v. 13, n. 3, p. 99–104, 1990.
- 81 GRAY, C. M.; MCCORMICK, D. A. Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. **Science**, v. 274, n. 5284, p. 109–113, 1996.
- 82 GIBSON, J. R.; BEIERLEIN, M.; CONNORS, B. W. Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. **Nature**, v. 402, n. 6757, p. 75, 1999.
- 83 FERSTER, D.; SPRUSTON, N. Cracking the neuronal code. **Science**, v. 270, n. 5237, p. 756–757, 1995.
- 84 BADDELEY, R. et al. Responses of neurons in primary and inferior temporal visual cortices to natural scenes. **Proceedings of the Royal Society of London B**, v. 264, n. 1389, p. 1775–1783, 1997.
- 85 SALINAS, E. et al. Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. **Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 14, p. 5503–5515, 2000.
- 86 LU, T.; LIANG, L.; WANG, X. Temporal and rate representations of time-varying signals in the auditory cortex of awake primates. **Nature Neuroscience**, v. 4, n. 11, p. 1131, 2001.
- 87 COLGIN, L. L. et al. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. **Nature**, v. 462, n. 7271, p. 353, 2009.
- 88 BRUNEL, N.; ROSSUM, M. C. V. Lapicque's 1907 paper: from frogs to integrate-and-fire. **Biological Cybernetics**, v. 97, n. 5-6, p. 337–339, 2007.
- 89 QUIROGA, R. Q.; PANZERI, S. **Principles of neural coding**. New York: CRC Press, 2013.
- 90 VREESWIJK, C. v.; SOMPOLINSKY, H. Chaotic balanced state in a model of cortical circuits. **Neural Computation**, v. 10, n. 6, p. 1321–1371, 1998.
- 91 CAMPBELL, S. R.; WANG, D. L.; JAYAPRAKASH, C. Synchrony and desynchrony in integrate-and-fire oscillators. **Neural Computation**, v. 11, n. 7, p. 1595–1619, 1999.
- 92 ZILLMER, R.; BRUNEL, N.; HANSEL, D. Very long transients, irregular firing, and chaotic dynamics in networks of randomly connected inhibitory integrate-and-fire neurons. **Physical Review E**, v. 79, n. 3, p. 031909, 2009.
- 93 COX, D. R. **The theory of stochastic processes**. Londres: Routledge, 2017.
- 94 JOHNSON, D. H. Point process models of single-neuron discharges. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 3, n. 4, p. 275–299, 1996.
- 95 PERKEL, D. H.; GERSTEIN, G. L.; MOORE, G. P. Neuronal spike trains and stochastic point processes: II. simultaneous spike trains. **Biophysical Journal**, v. 7, n. 4, p. 419–440, 1967.
- 96 BENESTY, J. et al. Pearson correlation coefficient. In: _____. **Noise reduction in speech processing**. Berlin: Springer, 2009. p. 1–4.

- 97 NAGELKERKE, N. J. et al. A note on a general definition of the coefficient of determination. **Biometrika**, v. 78, n. 3, p. 691–692, 1991.
- 98 BJÖRCK, Å. Least squares methods. In: **Handbook of numerical analysis**. 1990. v. 1, p. 465–652.
- 99 RAUCH, A. et al. Neocortical pyramidal cells respond as integrate-and-fire neurons to in vivo-like input currents. **Journal of Neurophysiology**, v. 90, n. 3, p. 1598–1612, 2003.
- 100 LANSKY, P.; SANDA, P.; HE, J. The parameters of the stochastic leaky integrate-and-fire neuronal model. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 21, n. 2, p. 211–223, 2006.
- 101 IZHIKEVICH, E. M. **Dynamical systems in neuroscience**. Cambridge: MIT Press, 2007.
- 102 _____. Hybrid spiking models: mathematical, physical and engineering sciences. **Philosophical Transactions of the Royal Society A**, v. 368, n. 1930, p. 5061–5070, 2010.
- 103 KASS, R. E. Nonlinear regression analysis and its applications. **Journal of the American Statistical Association**, v. 85, n. 410, p. 594–596, 1990.