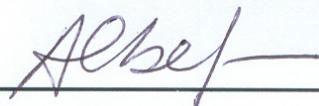


A FISIOLOGIA DO NEURÔNIO E OS MODELOS DE HODGKIN-HUXLEY E FITZHUGH-NAGUMO.

Este exemplar corresponde à redação final da dissertação devidamente corrigida e defendida por **Peterson Taylor Castro Barbosa** e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 27 de Junho de 2007.



Prof. Dr. Alberto V. Saa

Banca Examinadora:

1. Prof. Dr. Alberto Vazquez Saa.
2. Prof. Dr. Hyun Mo Yang.
3. Prof. Dr. Leonardo Paulo Maia.

Dissertação apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de MESTRE em **Matemática Aplicada**.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP
Bibliotecária: Maria Júlia Milani Rodrigues**

Barbosa, Peterson Taylor Castro
B234f A fisiologia do neurônio e os modelos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo / Peterson Taylor Castro Barbosa – Campinas, [S.P.: s.n.], 2007.

Orientador : Alberto Vazquez Saa
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Fisiologia – Matemática. 2. Liapunov, Funções de. 3. Dinâmica simbólica. I. Saa, Alberto Vazquez. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica. III. Título.

Título em inglês: The neuron physiology and Hodgkin-Huxley and FitzHugh-Nagumo models.

Palavras-chave em inglês (Keywords): 1. Physiology - Mathematics. 2. Liapunov functions. 3. Dynamics, Symbolic.

Área de concentração: Biomatemática

Titulação: Mestre em Matemática Aplicada

Banca examinadora: Prof. Dr. Alberto Vazquez Saa (IMECC-UNICAMP)
Prof. Dr. Hyun Mo Yang (IMECC-UNICAMP)
Prof. Dr. Leonardo Paulo Maia (UFABC)

Data da defesa: 27-06-2007

Programa de pós-graduação: Mestrado em Matemática Aplicada

Dissertação de Mestrado defendida em 27 de junho de 2007 e aprovada

Pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.



Prof. (a). Dr (a). ALBERTO VAZQUEZ SAA



Prof. (a). Dr (a). HYUN MO YANG



Prof. (a). Dr (a). LEONARDO PAULO MAIA

Dedicatória

A meus pais,

Milton

&

Adelaide (in Memoriam),

por tudo o que sou.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer aqui a todos que, direta ou indiretamente, me apoiaram ao longo da criação deste trabalho, e, principalmente, aos meus pais Milton e Adelaide, a quem também dedico este trabalho, por todo o empenho na construção de meu caráter e também pelo apoio, sem o qual, eu jamais teria partido na direção em que hoje estou. E gostaria de destacar, principalmente, algumas pessoas que foram de extrema importância, e, sem as quais, não poderia concluir este projeto, como o Prof. Dr. Hyun Mo Yang pela sua infinita paciência em tentar me ajudar com problemas de “última hora”, além do incentivo e encorajamento para o início desta empreitada. Gostaria de agradecer também a meu orientador e amigo, Prof. Alberto V. Saa, que muito me apoiou e incentivou minhas idéias — mas sempre me mantendo com os pés no chão —, e ainda se dispunha a discutir sobre os temas pertinentes a esta monografia e a me guiar na estruturação dessas muitas idéias que surgiam. Agradeço pela compreensão de meus amigos e familiares que mal tiveram notícias minhas enquanto trabalhava neste texto. E aos colegas de laboratório, Josué, Aninha e Luci, pelas muitas “consultorias” informais prestadas e sugestões ao longo desse atabalhoadão semestre. Também ao Prof. Silvio Pagnolatto pela profunda paciência, pelos muitos conselhos e pela fundamental ajuda nos momentos iniciais deste programa de pós-graduação. Agradeço também à Tânia, à Cidinha e ao Ednaldo, todos da secretaria de Pós-graduação, pelo valioso suporte fornecido nos trâmites da inescapável burocracia. A todo o povo da biblioteca, principalmente ao Reginaldo e ao Osvaldino que sempre se prontificaram para resolver meus “biblioproblemas”. Finalmente, agradeço às demais pessoas que, provavelmente por esquecimento meu, não foram aqui citadas mas contribuíram de alguma maneira para a conclusão desta monografia.

Campinas,
28 de agosto de 2007.

Peterson Taylor Castro Barbosa

Abstract

We present in this work some detailed descriptions concerning modeling and physiological concepts on *Hodgkin-Huxley* and *Fitzhugh-Nagumo* models, and after that to compare its main features. We will try to justify the choice for the *Fitzhugh-Nagumo* model as a viable study object for neuronal interactions, and than we introduce a particular kind of interaction in which the reaction of a two-neuron system shows irregular behavior phenomena. In order to achieve this, we also present some results associated to this interaction, called repulsive coupling, described by [Yanagita et al. \(2005\)](#), and afterward, we analyze some facts related to quantitative and qualitative characteristics of the involved equations, such as Liapunov Exponents and the Interspike Interval, based on numerical simulations of interest.

Resumo

Apresentaremos neste trabalho descrições detalhadas da modelagem e conceitos fisiológicos associados aos modelos de *Hodgkin-Huxley* e *Fitzhugh-Nagumo*, para em seguida compararmos suas características. Tentaremos justificar a opção pelo modelo de *Fitzhugh-Nagumo* como objeto de estudo viável pra interações entre neurônios, e em seguida introduziremos um tipo de interação na qual o comportamento do sistema para dois neurônios apresenta fenômenos de comportamento irregular. Para isso, mostraremos alguns resultados referentes à esta interação, chamada acoplamento repulsivo, descrito por [Yanagita et al. \(2005\)](#), e analisaremos fatos relativos às características qualitativas e quantitativas das equações envolvidas, como os Expoentes de Liapunov e o Intervalo entre Disparos, a partir de alguns resultados numéricos pertinentes.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Abstract	ix
Resumo	xi
Introdução	1
1 A Fisiologia do Problema	5
1.1 Introdução.	5
1.1.1 O Neurônio.	6
1.1.2 Conceitos Preliminares.	10
1.2 Propriedades Elétricas dos Neurônios.	15
1.2.1 O Potencial de Membrana.	17
1.2.2 A Resistência Intracelular.	18
1.2.3 Capacitância e Resistência da Membrana.	19
1.2.4 Potenciais de Equilíbrio e Potenciais Reversos.	22
1.2.5 A Corrente de Membrana.	25

1.3	Modelos Uni-Compartimentados.	26
1.4	Condutâncias Dependentes da Tensão.	29
1.4.1	Condutâncias Persistentes.	30
1.4.2	Condutâncias Transientes.	33
1.4.3	Condutâncias Ativadas por Hiperpolarização.	34
1.5	O Modelo de <i>Hodgkin-Huxley</i> .	35
1.5.1	Geração de Disparos.	41
1.5.2	Limiar de Disparos.	42
1.5.3	Períodos Refratários.	46
1.6	A Análise de FitzHugh.	50
1.6.1	Análise Qualitativa.	50
1.6.2	O Plano de Fase Rápido.	51
1.6.3	O Plano de Fase Rápido-Lento.	53
2	<i>Fitzhugh-Nagumo para Um Neurônio.</i>	59
2.1	Introdução.	59
2.1.1	FitzHugh-Nagumo Generalizado.	60
2.1.2	A Idéia de FitzHugh.	61
2.1.3	A Idéia de Nagumo.	63
2.1.4	Outras Variações — McKean I & II e Pushchino	67
2.2	Análise de Estabilidade Local.	74
2.2.1	Modelo de FitzHugh.	74
2.2.2	Modelo de Nagumo.	77
2.2.3	Modelo de FitzHugh-Nagumo Generalizado.	78
2.3	A Bifurcação de Hopf.	80

2.3.1	A Bifurcação em η_1	85
2.3.2	A Bifurcação em η_2	86
2.3.3	A Unicidade da Origem	87
2.3.4	Considerações Fisiológicas	90
2.4	O Método Direto de Liapunov.	92
3	FitzHugh-Nagumo para Dois Neurônios	97
3.1	Introdução	97
3.1.1	O Modelo Acoplado	98
3.1.2	Análise Linear Local	99
3.2	Identificação de Padrões	101
3.2.1	Tratamento Numérico dos Padrões	104
3.2.2	Simulações do Sistema Acoplado	108
3.3	Expoentes de Liapunov	122
3.3.1	Tratamento Numérico dos Expoentes de Liapunov	125
3.3.2	Simulações Numéricas dos LCEs	129
Considerações Finais		135
Referências Bibliográficas		139
Índice Remissivo		144

Listas de Figuras

1.1-1 Diagrama esquemático das partes de um neurônio padrão.	7
1.1-2 Fotografia de uma Célula de Schwann enrolando-se ao redor de um Axônio.	8
1.1-3 Um Canal Genérico de Íons na Membrana.	9
1.1-4 Representação de um Canal de Íons na Membrana.	10
1.1-5 As Sinapses.	11
1.1-6 As conexões sinápticas.	12
1.1-7 O Potencial de Ação no Neurônio.	13
1.2-1 Funcionamento da Bomba de Sódio-Potássio.	16
1.2-2 Tipos diferentes de <i>Canais de Íons</i> .	16
1.2-3 Gradiente Osmótico e Eletrostático na Célula.	17
1.3-1 Circuito Equivalente para modelos neurais uni-compartimentados.	27
1.5-1 Gráficos das funções tensão-dependentes τ_x e x_∞ .	36
1.5-2 Circuito Equivalente para o Modelo Clássico de <i>Hodgkin-Huxley</i> .	38
1.5-3 Dinâmica da solução do sistema de <i>Hodgkin-Huxley</i> durante o disparo de um potencial de ação excitado por um pulso retangular.	40
1.5-4 Gráficos da relação entre a amplitude do pulso (s) e a função auxiliar $\frac{\partial}{\partial s} \Phi_{J_1}(s, f, d)$ (picos de ultrapassagem) na tentativa de um disparo de PA.	42
1.5-5 Gráfico de uma família de soluções do sistema de <i>Hodgkin-Huxley</i> para um único pulso de período unitário variando-se suas amplitudes de corrente.	45

1.5-6 Exemplo de uma função de fonte de corrente $I_e(t)$ e seu respectivo efeito na variável de tensão de <i>Hodgkin-Huxley</i>	46
1.5-7 Gráficos da função auxiliar $\Phi_{J_2}(\Delta I, r, d)$	47
1.5-8 Gráficos da função auxiliar $\frac{\partial}{\partial r}\Phi_{J_2}(\Delta I, r, \Delta t_1)$	48
1.6-1 Plano de Fase do sistema rápido.	53
1.6-2 Plano de Fase do sistema rápido para vários valores de h e n fixos.	54
1.6-3 O Plano de Fase Rápido-Lento destacando-se as nulíclinas do sistema.	55
1.6-4 Gráfico de $(h+n)(t)$ para uma série de soluções, com disparos superlimiares, do sistema completo de <i>Hodgkin-Huxley</i>	56
 2.1-1 O Plano de Fase do sistema de FitzHugh.	63
2.1-2 Circuito Equivalente para o Modelo de Nagumo.	64
2.1-3 O Plano de Fase do sistema de Nagumo.	66
2.1-4 Plano de fase para o sistema de McKean I.	68
2.1-5 Plano de fase do sistema de McKean I com amostra de soluções.	68
2.1-6 Soluções do sistema de McKean I.	69
2.1-7 Soluções do sistema de McKean II.	70
2.1-8 Plano de fase para o sistema de McKean II.	71
2.1-9 Plano de fase do sistema de McKean II com amostra de soluções.	71
2.1-10 Plano de fase do sistema Pushchino com amostra de soluções.	72
2.1-11 Soluções do sistema Pushchino.	73
2.1-12 Plano de fase para o sistema Pushchino.	73
 2.2-1 Plano de Fase do sistema de FitzHugh.	75
2.2-2 Exemplo com várias soluções do sistema de FitzHugh.	76
2.2-3 Plano de Fase do sistema de Nagumo.	78
2.2-4 Exemplo com várias soluções do sistema de Nagumo.	79

2.4-1 Curvas de Nível para a função de Liapunov.	94
2.4-2 Regiões proibidas para as funções V e \dot{V}	95
2.4-3 Curvas de nível para a função V	95
3.2-1 Atrator para o padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2, \mathbf{B}, \mathbf{A}, \star^2\}$, com $K = 0,012$	109
3.2-2 Atrator para o padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2, \mathbf{B}, \mathbf{A}, \star^2\}$, com $K = 0,02$	110
3.2-3 Atrator para o padrão $\{\{\mathbf{B}, \mathbf{A}, \star\}^2, \star^2, \{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star\}^2, \star^2\}$, com $K = 0,093$	111
3.2-4 Atrator para o padrão $\{\mathbf{B}, \mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2, \mathbf{A}, \mathbf{B}, \mathbf{A}, \star^2\}$, com $K = 1,0$	112
3.2-5 Atrator <i>caótico</i> com $K = 0,858\,340$	113
3.2-6 Atrator <i>caótico</i> com $K = 0,74$	114
3.2-7 Atrator para o padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2\}$, com $K=0,5$	115
3.2-8 Atrator para o padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2\}$, com $K = 0,572\,88$	116
3.2-9 Atrator para o padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2\}$, com $K = 0,630\,224$	117
3.2-10 Atrator para o padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2\}$, com $K = 0,639\,256$	118
3.2-11 Atrator para o padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2\}$, com $K = 0,641\,297$	119
3.2-12 Atrator para o padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2\}$, com $K = 0,641\,735$	120
3.2-13 Atrator para o padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2\}$, com $K = 0,642$	121
3.3-1 Gráficos de convergência dos Exponentes Característicos de Liapunov.	130
3.3-2 Zoom dos Gráfico de convergência dos Exponentes Característicos de Liapunov.	131
3.3-3 Gráficos de convergência dos expoentes de Liapunov <i>não-negativos</i>	132
3.3-4 Gráficos de convergência dos expoentes de Liapunov <i>negativos</i>	133

Introdução

A Fisiologia é para os médicos o que a Análise é para nós matemáticos, pois ambas áreas de estudo têm importância capital para suas respectivas aplicações práticas. Isto se deve ao fato destas serem, essencialmente, a tentativa última de compreender os mecanismos mais íntimos de seus objetos de estudo. Sejam os fenômenos bioquímicos ou as estruturas matemáticas, o estudo minucioso dessas engrenagens científicas fundamentais sempre têm muito a nos oferecer. Fazendo uma analogia mais moderna e atual, a Matemática é para a Fisiologia — ou, de forma mais geral, para a Biologia — aquilo que sempre foi para a Física há mais de dois séculos: um guia fundamental para o entendimento aprofundado de fenômenos naturais complexos, além de uma ferramenta de pesquisa indispensável para futuros progressos nessas áreas.

De maneira mais geral, a Fisiologia é, por sua vez, uma das áreas das ciências Biológicas que não consegue ocultar o fato de ser extremamente complexa, isto devido à sua profunda interdisciplinariedade que agrupa áreas como a Física, a Química e, servindo de cimento que sustenta toda a estrutura conceitual, a Matemática. Estudando desde o comportamento de fenômenos bioquímicos associados aos ciclos circadianos até a influência de drogas nos mais variados contextos de sua atuação, seja em organismos vivos ou em tecidos de culturas, a fisiologia forma as bases de toda a Biologia.

O presente trabalho destina-se ao estudo cuidadoso das modelagens de equações diferenciais ordinárias associadas ao comportamento eletroquímico de um neurônio por via dos paradigmas de *Hodgkin-Huxley* e *Fitzhugh-Nagumo*. Ambos modelos são amplamente reconhecidos e estudados desde as décadas de 50 e 60, respectivamente, quando seus criadores os apresentaram ao mundo em seus famosos artigos. Referimo-nos, mais especificamente, aos modelos de *Hodgkin-Huxley* ([Hodgkin and Huxley, 1952d](#)) e *Fitzhugh-Nagumo* ([Fitzhugh, 1961](#); [Nagumo et al., 1962](#)). Hodgkin e Huxley, por seus préstimos, foram

agraciados com o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia pelas suas descobertas no campo da neurociência, e revelaram ao mundo pela primeira vez como um pulso elétrico viaja por um neurônio a partir deste modelo que leva seus nomes.

FitzHugh, alguns anos mais tarde, contribuiu significativamente com seu modelo reduzido e simplificado que foi concebido a partir do modelo original de Hodgkin e Huxley. Este consegue reproduzir os mesmos caracteres encontrados no modelo anterior com a vantagem de revelar os mecanismos básicos por trás das complicadas equações encontradas por Hodgkin e Huxley. No ano seguinte à publicação do artigo de FitzHugh, Nagumo e colaboradores publicam, de forma totalmente independente de FitzHugh, o artigo onde explicam como implementar um equipamento elétrico a partir do qual pode-se simular o comportamento elétrico de um neurônio — mais precisamente, um comportamento excitatório. As equações resultantes desta modelagem, que introduzem um elemento elétrico não-linear ao circuito equivalente, são quase exatamente as mesmas divulgadas e analisadas por FitzHugh, com a vantagem de que, desta vez, podia-se construir uma máquina elétrica que reproduzisse o sinal de um único neurônio. Assim, podiam-se fazer estudos e comparações a partir de medidas reais, além de habilitar o modelo de FitzHugh a uma classe mais ampla de modelos matemáticos: os modelos de fenômenos de excitação.

Ao longo do capítulo um, faremos uma revisão dos termos técnicos em neurociências mais pertinentes ao trabalho, e abordaremos os conceitos básicos envolvendo os principais fenômenos associados ao potencial de ação de um neurônio. Além disso, uma cuidadosa revisão da modelagem que esclareceu como as condutâncias da membrana celular se comportam em um meio aquoso iônico será empreendida. Discutiremos as desvantagens do modelo de Hodgkin-Huxley, apesar de sua essencial importância, e como estas críticas levaram FitzHugh a desenvolver a aproximação do modelo que culminaria na concepção de seu próprio — além de levar a uma melhor compreensão compartimentada dos fenômenos excitativos, os quais são tão comuns na natureza. Apresentamos também uma tentativa de definir matematicamente três fenômenos muito importantes no estudo dos potenciais de ação: o limiar de disparo; e os períodos refratários relativo e absoluto. Definições, estas, baseadas diretamente nas equações de Hodgkin-Huxley e que admitem qualquer função de entrada de corrente nas equações, desde que limitadas para todo tempo.

No capítulo dois, estudaremos os modelos de FitzHugh e de Nagumo pelo ponto de vista dos sistemas dinâmicos em matemática. Explicaremos como foi concebido o modelo de Nagumo através da modelagem do circuito equivalente, e quais as características

principais do elemento não-linear introduzido neste circuito e, ainda, discutiremos o valor teórico do modelo. Valendo-nos de técnicas como a Linearização, Planos de Fase, Bifurcação de Hopf e Funções de Liapunov, analisaremos as características desse sistema de equações com o intuito de compreendermos os mecanismos por trás da geração e disparo de potenciais de ação (o respectivo fenômeno excitativo observado nas células nervosas). Discorreremos a respeito de como estes resultados matemáticos podem ser sustentados pela observação de tais características na natureza, e apresentaremos uma visão matemática do que seria o modelo de FitzHugh-Nagumo em sua forma mais generalizada. Também mostramos rapidamente alguns dos modelos surgidos como uma consequência direta do estudo do comportamento do modelo de FitzHugh-Nagumo, e que corroboram a generalização apresentada.

Finalmente, o capítulo três é dedicado ao estudo da interação entre neurônios com o modelo de Nagumo via Acoplamento Linear Repulsivo. Aplicamos as técnicas de dinâmica simbólica e expoentes de Liapunov ao modelo com o intuito de tentarmos entender como são gerados os padrões de disparos que tal modelo apresenta — gerados via reallimentação mútua. Mostramos que este modelo, associado a determinada configuração de parâmetros, pode ter desde regiões de instabilidade caótica, até multiestabilidade via bifurcações de Hopf e de duplicação de período que, por conseguinte, são gerados por atratores não-triviais. Apresentamos um resumo teórico da dinâmica simbólica e mostramos os algoritmos utilizados na obtenção dos resultados associados a cada configuração de parâmetros.

Ao final do capítulo três, apresentaremos uma revisão dos expoentes de Liapunov, e mostraremos como calcular estes expoentes por meio de um algoritmo muito esclarecedor no que concerne à dinâmica de sistemas não-lineares e à possibilidade destes apresentarem atratores de diversas categorias importantes. Mostraremos, com esta técnica, onde nosso modelo pode se enquadrar em meio a tais características a partir de um exemplo simples, e usamos nossos resultados para confirmar os de Yanagita et al. (2005). E, além disso, discutimos brevemente algumas características da convergência do algoritmo via gráficos de convergência e discutimos nossos resultados em comparação aos resultados da dinâmica simbólica.

Capítulo 1

A Fisiologia do Problema

Este capítulo é reservado ao estudo e compreensão do problema de como um neurônio padrão conduz corrente elétrica, e como podemos interpretar o significado dos fenômenos encontrados a partir da modelagem. Mostraremos, assim, como os modelos de *Hodgkin-Huxley* e *Fitzhugh-Nagumo* enquadram-se na explicação dos processos fisiológicos.

1.1 Introdução.

Por muito tempo o Homem vem tentando entender como a mente funciona. Esse problema é tão importante para nós que desde os tempos mais remotos diversas teorias foram concebidas para tentar compreender os mecanismos por trás da mente humana. Entretanto, a Filosofia, que sempre teve papel fundamental na concepção dessas teorias, há muito cedeu seu lugar às Ciências Naturais, a fim de obter respostas mais diretas e de maior uso prático.

Não podemos creditar nosso entendimento atual dos processos fisiológicos e estruturas nervosas a uma única e exclusiva Ciência. Na verdade, foi a convergência de áreas como Fisiologia, Física, Matemática e Química que nos permitiu um entendimento mais aprofundado dessas estruturas e seus processos até então desconhecidos como a *estrutura de canais iônicos* e os *Potenciais de Ação* que descreveremos ao longo deste capítulo.

O modelo que melhor descreve os fenômenos associados a condução de corrente elé-

trica em células nervosas é o de *Hodgkin-Huxley*. Apesar de sua estrutura matemática complicada — até mesmo para os matemáticos mais audazes! —, esse é atualmente o modelo padrão para a compreensão desses mecanismos e o mais universalmente aceito no meio científico para descrever os fenômenos associados ao fluxo de corrente que percorre uma célula nervosa ao longo do tempo.

1.1.1 O Neurônio.

O Neurônio é a unidade morfológica funcional do sistema nervoso. Dotado de um *Corpo Celular* (ou *Soma* ou *Pericário*); de um prolongamento citoplasmático, o ; existem também pequenas expansões citoplasmáticas da membrana plasmática neuronal formando ramificações chamadas *Dendritos* tanto no soma quanto na extremidade distal do axônio, onde se localizam os *Telodendros* — alguns autores preferem chamar essas estruturas de *Ramificações Terminais do Axônio* ou simplesmente *Terminal Axonal*. É interessante observar que as dimensões do pericário têm uma relação direta com as funções desempenhadas pelo neurônio — um diâmetro de soma típico é da ordem de $20\mu\text{m}$; igualmente, o axônio pode apresentar-se em vários comprimentos nos diferentes tipos celulares neuroniais, podendo medir de $1\mu\text{m}$ até cerca de $25\mu\text{m}$ em humanos, e podendo chegar a 1mm de diâmetro numa lula (Bear et al., 2002). A Figura 1.1-1 traz maiores detalhes sobre essas e outras estruturas do neurônio.

Os neurônios são ainda classificados, segundo suas capacidades de se projetarem através dos sistemas, como tipos *Golgi I* (de axônio longo) ou *Golgi II* (de axônio curto); além disso, o tipo Golgi I apresenta parcias ramificações dendríticas somáticas, em comparação com a abundância das mesmas no tipo Golgi II. Existem ainda verdadeiras condensações de *Neurotúbulos* no *Citoplasma Axonal* (ou *Axoplasma*), aparentemente ligados às funções de transporte entre o *Citoplasma Somático* — onde as estruturas tubulares são bem mais esparsas — e o axoplasma. Há também os chamados *Corpúsculos de Nissl*, formados por substância cromofílica constituída principalmente de retículo endoplasmático granular (material ribossomal ligado à síntese protéica pelo RNA), destacando as suas importantes funções metabólicas de síntese enzimática levadas a cabo pela célula neuronal.

Outro componente de grande interesse é a *Bainha de Mielina*, que reveste praticamente todo o comprimento do axônio com diâmetro da ordem de $1\mu\text{m}$ — daí denominado *Axônio Mielinado* ou *Mielínico*. À exceção desse recobrimento, damos o nome de *Nodos* ou *Nós de*

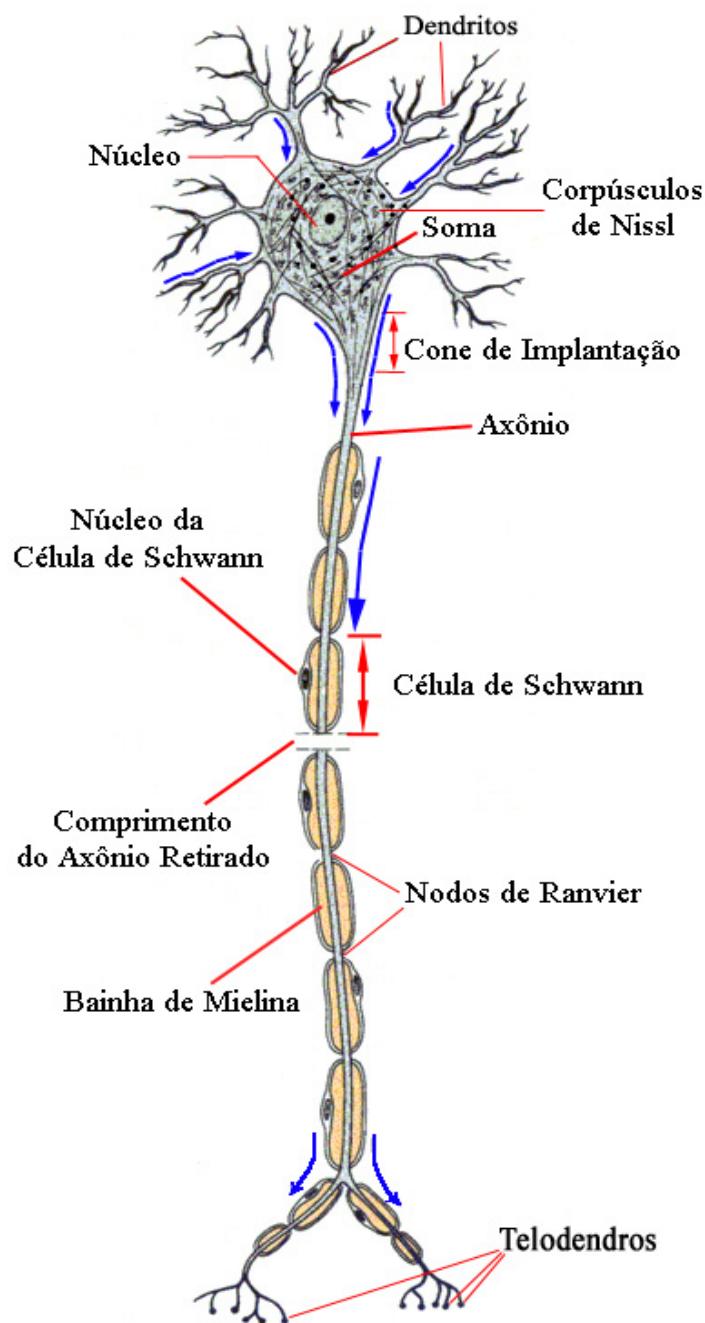


Figura 1.1-1. Diagrama esquemático das partes de um neurônio padrão. As setas azuis representam o sentido do Potencial de Ação.

Ranvier. Esta mielinização é obtida graças à participação das *Células Gliais* ou *Gliócitos*, divididos como *Células de Schwann*, no sistema nervoso periférico, ou *Oligodendrócitos*, no sistema nervoso central. Estas células “enrolam” várias camadas dessa lipoproteína ao

redor do axônio, e esse recobrimento chega às centenas de voltas e fornece propriedades isolantes elétricas muito importantes para a célula. Na realidade, cada célula de Schwann é responsável por um pequeno segmento da bainha de mielina de várias células (veja Alberts, B. et al. (2002), Lent (2005), Dalcin (1999), Wong (1996) ou Gould and Keeton (1996)).

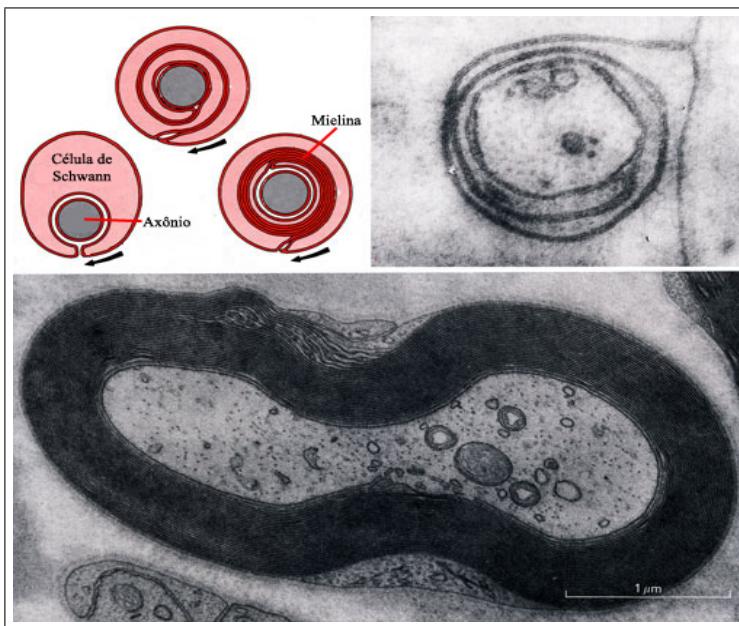


Figura 1.1-2. Fotografia de uma Célula de Schwann enrolando-se ao redor de um Axônio, e o resultado na forma da Bainha de Mielina (Lander and Weinberg, 2006).

Temos ainda outra estrutura do neurônio que merece nota: os *Canais de Íons*. Um canal de íons é uma proteína integral de membrana — *i.e.*, uma molécula de proteína permanentemente presa à membrana celular — ou, mais comumente, um conjunto de várias proteínas aglomeradas num arranjo circular (Figura 1.1-3). Esse arranjo geralmente é de proteínas idênticas ou homólogas unidas ao redor de um poro preenchido de água, normal à superfície da membrana celular (Figura 1.1-4). Enquanto alguns canais permitem a passagem de íons baseados apenas na respectiva carga, o poro de canal arquetípico tem apenas um ou dois átomos de largura. Os canais em geral conduzem tipos específicos de íons como o Sódio ou Potássio, e, enquanto alguns dão passagem à molécula dependendo do tipo específico de íon — graças a uma estrutura interna ao canal chamada de *Filtro de Seletividade* (Cingolani, H.E. et al., 2004), Figura 1.1-4(b) —, outros podem fazê-lo dependendo da tensão medida entre os meios externo e interno a célula (chamados de *tensão-dependentes*), e outros podem ainda abrir ou fechar dependendo de um

ligante (Figura 1.2-2(a) ou Figura 1.1-5(b) números 5 e 6 no diagrama), i.e., uma substância química que funciona como uma “chave” para o canal. Tais canais são chamados de *ligante-dependentes*, e entre esses ainda há os que podem ser ativados por ligantes de dentro da célula, como os que se ativam por ligantes de fora da célula. Isso para citar apenas os mais conhecidos. Entre outros tipos menos importantes para este trabalho podemos citar, por exemplo, os canais *luz-dependentes* e os *nucleotídeo-cíclico-dependente*, que, como os nomes sugerem, agem em contato com a luz e com nucleotídeos cíclicos (dos tipos cAMP ou cGMP), respectivamente. Sempre que for mencionada a *permeabilidade* da membrana à determinada molécula ou íon, devemos sempre ter em mente que esses canais são os principais responsáveis pelo fluxo dessas substâncias na célula, e portanto, essa característica da membrana celular é determinada quase que inteiramente pelo comportamento dessas estruturas.

Os Canais de Íons estão espalhados por toda a membrana celular, com sua densidade dependente da região da membrana. Um neurônio típico pode chegar a ter mais de uma dúzia de tipos diferentes de canais (Figura 1.2-2) e umas poucas centenas de canais num micrôn quadrado (μm^2), e ainda, desde centenas de milhares até milhões de canais em toda a célula. Para maiores detalhes sobre o neurônio veja Alberts, B. et al. (2002), Guyton and Hall (2002), Lent (2005) ou Aires, M.M. et al. (1999).

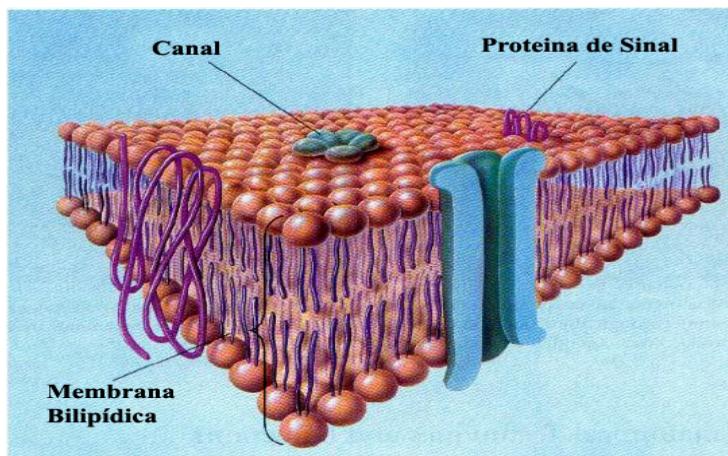


Figura 1.1-3. Um Canal Genérico de Íons na Membrana.

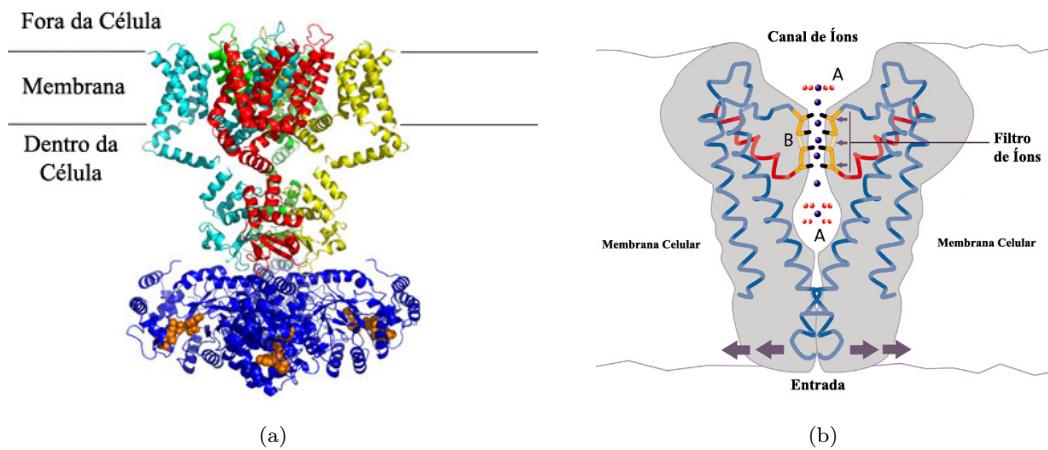


Figura 1.1-4. Representação de um Canal de Íons na Membrana: (a) Estrutura molecular de um canal genérico, (Lander and Weinberg, 2006); (b) Estrutura interna destacando-se um *filtro de Íons*, (Mallery, 2006).

1.1.2 Conceitos Preliminares.

O neurônio é, funcionalmente, uma célula com um pólo *Receptor* (o Soma) e um pólo *Emissor* (os telodendros e o axônio), pois recebe e emite sinais ou mensagens fisiológicas, de ordem elétrica (em forma de íons) ou química (por meio de neurotransmissores). Chamamos os sinais que chegam através do polo receptor de *Estímulo*, e os sinais que deixam o neurônio através do pólo emissor de *Resposta*. A interligação dos diversos neurônios que constituem o sistema nervoso dá-se por meio de *junções* especializadas entre suas membranas plasmáticas, às quais damos o nome de *Sinapses*, e chamamos de *Fenda Sináptica* ao espaço propriamente dito entre o telodendro e a membrana celular do próximo neurônio (que pode ser um dendrito) — veja Lent (2005), Boeree (2003) ou Cardoso (2000). De maneira geral, os neurônios interligados formam cadeias ou sistemas, por onde se dá a passagem dos impulsos nervosos. Observamos ainda a existência de vários tipos morfológicos neuronais, adaptados individualmente ao desempenho de funções específicas. De maneira genérica, cada tipo celular neuronal está morfologicamente adaptado às características funcionais por ele assumidas, apresentando formas e dimensões características do soma, do axônio, dos dendritos e terminais axonais.

Quando estamos nos referindo à transmissão de sinais entre dois ou mais neurônios, os classificamos como: os que enviam o sinal ou *Pré-sinápticos*; e os *Pós-sinápticos*, que são os que recebem o sinal. Como já foi dito, as transmissões podem ser químicas (no caso dos

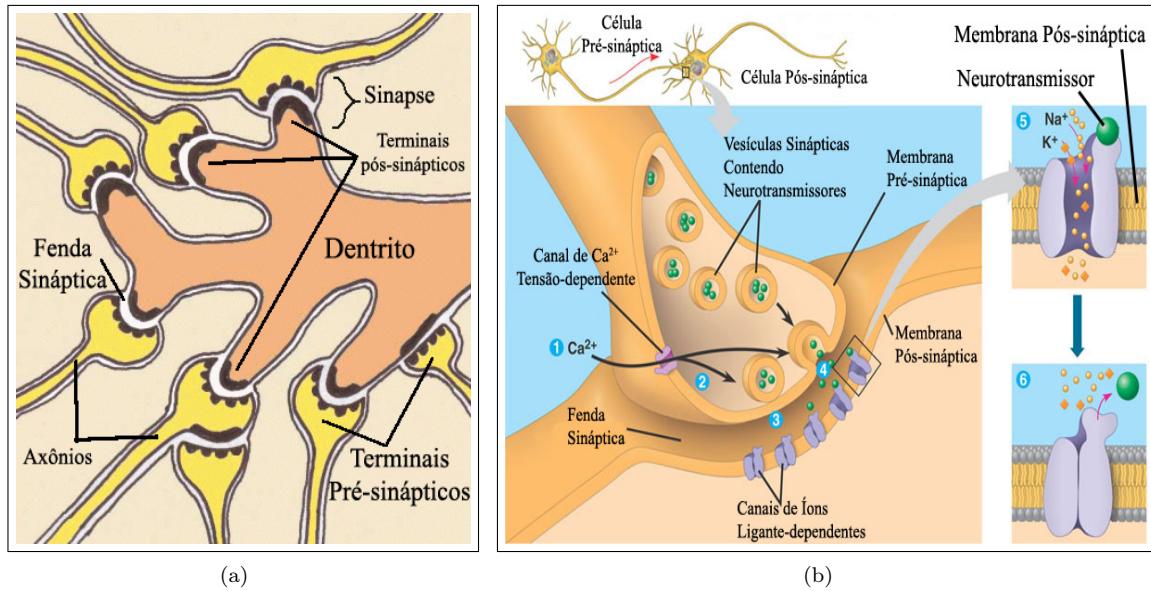


Figura 1.1-5. As Sinapses: (a) Exemplo de como uma célula pode conectar-se a outras por sinapses. Um neurônio normal chega a ter entre 1000 e 10.000 sinapses, SIN (2007); (b) Diagrama de funcionamento de uma sinapse transmitindo um sinal via neurotransmissores, Lander and Weinberg (2006).

neurotransmissores) ou elétricas (como as conexões que ativam os reflexos musculares). Voltamos a frisar que entre neurônios **nunca** existe o contato direto. Sempre há um espaço, como mostrado no diagrama da Figura 1.1-5(b), da ordem de 3,5nm para sinapses elétricas e de 20nm a 40nm para sinapses químicas.

Podemos ainda caracterizar as sinapses quanto às posições das conexões em relação ao telodendro pré-sináptico e o local no neurônio pós-sináptico que ela se fixa (veja a Figura 1.1-6 para exemplificação). Temos as seguintes classificações de sinapses

axodendríticas quando a conexão é do tipo telodendro-dendrito, *i.e.*, quando o terminal axonal pré-sináptico encontra o dendrito pós-sináptico;

axossomáticas quando a conexão é do tipo telodendro-soma, *i.e.*, o terminal axonal pré-sináptico se liga ao corpo celular diretamente; e finalmente as

axoaxônicas quando é do tipo telodendro-axônio, ou seja, a conexão pré-sináptica do telodendro se liga a outro axônio, geralmente próximo ao telodendro pós-sináptico.

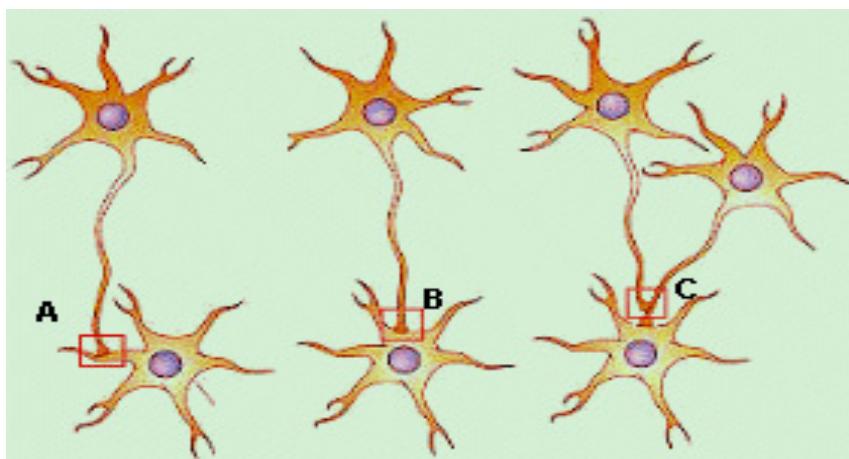


Figura 1.1-6. As conexões sinápticas (Cardoso, 2000): (A) axodendríticas; (B) axossomáticas; (C) axoaxônicas.

Dois conceitos muito importantes neste trabalho são o *Potencial de Membrana* e o *Potencial de Ação* — este último mais comumente conhecido como *Impulso Nervoso*. Um potencial de membrana é qualquer diferença de potencial medida entre o meio intra e extracelular, considerando um ponto de referência fixo na membrana celular, ao longo do tempo. Já o potencial de ação é (localmente na membrana) uma alteração rápida na polaridade da tensão, de negativa para positiva e de volta para negativa, e que assim se propaga (globalmente) ao longo da membrana celular como uma onda graças à dinâmica iônica — um ciclo completo dura poucos milisegundos —, ou seja, um potencial de ação é o Potencial de Membrana que varia ao longo da membrana propagando-se de acordo com a dinâmica elétrica da célula. Cada ciclo — e, portanto, cada potencial de ação num ponto fixo — possui uma fase ascendente, uma fase descendente e, ainda, uma curva de tensão inferior a do *Potencial de Repouso* de membrana. Em fibras musculares cardíacas especializadas, como por exemplo as células de marca-passo cardíaco (como as do Nô Sinoatrial, Cingolani, H.E. et al. (2004)), uma fase de platô, com tensão intermediária, pode preceder a fase descendente.

O *Potencial de Repouso* é definido como o estado elétrico natural constante de uma célula devido a diferença de potencial medida entre o meio interno e externo à célula (por volta de -70mV nos neurônios). O potencial de ação somente ocorre se o estímulo elétrico (ou químico) tiver energia suficiente para superar o *Potencial Limiar* (em torno de 15mV acima do potencial de repouso). O potencial de ação, como vimos, é um *sinal elétrico* unidirecional que se propaga desde uma sinapse (ou um eletrodo), passando pelo soma

e o Cone de Implantação, percorrendo o axônio, e chegando finalmente aos telodendros que se encarregam de retransmitir o sinal à outras células (nervosas ou não) via outras sinapses (a Figura 1.1-1 mostra o caminho percorrido).

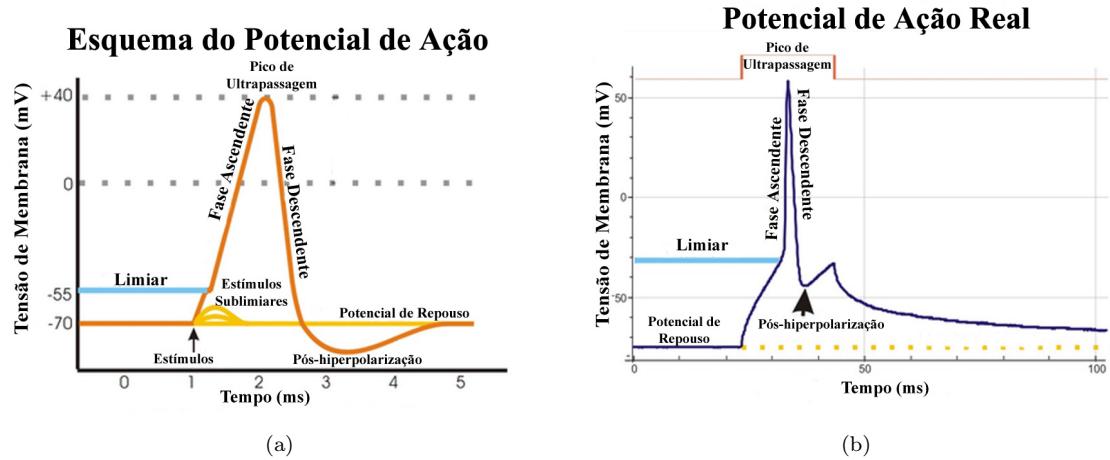


Figura 1.1-7. O Potencial de Ação no Neurônio: (a) Diagrama esquemático: de 1ms a pouco antes de 2ms (em 0mV) temos uma despolarização no sentido positivo; desse ponto até 2ms (no topo da curva 40mV) temos uma hiperpolarização no sentido positivo; daí até 0mV novamente temos outra despolarização mas agora no sentido negativo; e logo após isso, do 0mV até um pouco depois de 3ms (no fundo do vale) temos outra hiperpolarização mas no sentido negativo; para finalmente termos a despolarização final (no sentido positivo) até o potencial de repouso. (b) Um exemplo “real”.

Existem alguns termos técnicos muito importantes na descrição dos fenômenos associados ao Potencial de Membrana — e em última análise do potencial de ação. Estes são a *Despolarização*, a *Hiperpolarização* e a *Repolarização*. No entanto, são termos mal compreendidos por muitos autores, e são geradores de alguma discussão entre os estudiosos da área.

Despolarização é a *diminuição* do valor absoluto do Potencial de Membrana de uma célula, *i.e.*, é a tendência de um potencial em se *aproximar* do valor nulo, tanto à esquerda como à direita.

Hiperpolarização é o *aumento* do valor absoluto do Potencial de Membrana de uma célula, *i.e.*, é a tendência de um potencial em se *afastar* do valor nulo, tanto à esquerda como à direita.

Repolarização é o retorno do Potencial de Membrana para um valor negativo depois de a fase de despolarização de um potencial de ação ter passado por valores positivos.

Na Figura 1.1-7(a), vemos um gráfico esquemático esclarecendo esses conceitos. A fim de que possamos entender os processos associados a um potencial de ação na célula pelo ponto de vista fisiológico, a seguir temos algumas das suas propriedades-chave (Bear et al., 2002).

Limiар (também conhecido como potencial limiar) é o Potencial de Membrana no qual um número suficiente de canais de sódio tensão-dependentes abrem-se de forma que a permeabilidade iônica relativa da membrana favorece o sódio sobre o potássio.

Fase Ascendente ou fase de despolarização, é caracterizada por uma grande e rápida invasão de íons Na^+ para o interior da célula. Isso acontece porque enquanto o lado citosólico da membrana está negativo em relação ao meio externo, há uma grande força potencial sobre esses íons que os impulsiona para dentro. Nesse momento os canais de Potássio começam a se abrir mas seu efeito ainda não pode ser sentido.

Pico de Ultrapassagem é o intervalo de tempo onde o lado de dentro do neurônio está carregado positivamente em relação ao meio externo. Uma vez que a permeabilidade relativa da membrana favorece enormemente o sódio, o Potencial de Membrana atinge um valor próximo do potencial do Sódio (que é maior que zero).

Fase Descendente ou fase de repolarização, é caracterizada pela ação conjunta de dois tipos de canais tensão-dependentes: os canais de Sódio e os canais de potássio. Nessa fase os canais de Sódio são rapidamente desativados e os de Potássio finalmente terminam de se abrir. Como o potencial nesse estágio é positivo existe uma força enorme que empurra o íons K^+ para fora da célula e quando os canais terminam de abrir eles se precipitam para fora da célula bastante rápido. Isso faz com que o Potencial de Membrana volte a ser negativo.

Pós-hiperpolarização é a parte final da fase descendente, onde os canais de potássio tensão-dependentes estão abertos e adicionam, à membrana em repouso, mais permeabilidade ao potássio. Uma vez que há pouca permeabilidade ao sódio, o Potencial de Membrana muda em direção ao potencial do potássio, causando uma hiperpolarização em relação ao Potencial de Membrana de repouso, até que os canais de potássio completem seu fechamento.

Período Refratário Absoluto é o período de tempo no qual não há a possibilidade de se iniciar um potencial de ação — cerca de 1ms para neurônios.

Período Refratário Relativo é o período após o período refratário absoluto que é mais difícil para se iniciar outro potencial de ação. Nesse período, o limiar de potencial é aumentado e decresce com o tempo até chegar ao seu valor original.

A Figura 1.1-7 descreve visualmente alguns dos conceitos vistos até agora associados ao potencial de ação e de membrana do neurônio. Mais adiante tentaremos esclarecer esses conceitos de forma que a modelagem se encaixe nesse contexto.

1.2 Propriedades Elétricas dos Neurônios.

O neurônio, assim como inúmeras outras células, contêm um número muito grande de íons e moléculas em seu interior. Em $1\mu\text{m}^3$ de citoplasma podemos ter cerca de 10^{10} moléculas de água, 10^8 íons, 10^7 moléculas pequenas como aminoácidos e nucleotídeos, e 10^5 proteínas (Dayan and Abbott, 2001), muitas delas com carga positiva ou negativa. Na maior parte do tempo, há um excesso de cargas negativas dentro da célula. Cargas que tem considerável mobilidade, como os íons, repelem-se entre si e acabam aglomeradas na superfície interna da membrana celular. Devido a forças eletrostáticas, uma densidade igual de íons de carga positiva é atraída do exterior da célula para a superfície externa da membrana.

A membrana celular é uma dupla camada de fosfolipídio de 3nm a 4nm de espessura que é essencialmente impermeável à maioria das moléculas carregadas. Esta propriedade isolante da membrana faz com que esta aja como um capacitor, pois separa as cargas que aderem nas superfícies externa e interna da célula, o que gera um campo elétrico. Entretanto, numerosos *canais condutores* (Figura 1.1-3) espalhados ao longo da membrana diminuem a resistência efetiva da membrana para o fluxo de íons da ordem de 10 mil vezes o valor que esta teria se não houvessem tais canais, *i.e.*, caso tivéssemos uma membrana bilipídica pura. Sendo assim, as condutâncias da membrana dependem exclusivamente da densidade e dos tipos de Canais de Íons.

A capacidade dos canais de transportar íons pela membrana celular pode ser alterada por muitos fatores incluindo o *Potencial da Membrana* (para o caso de, *e.g.*, canais dependentes da tensão); a concentração interna de vários mensageiros intracelulares (*e.g.*, canais dependentes de Ca^{2+}); e ainda a concentração celular externa de neurotransmis-

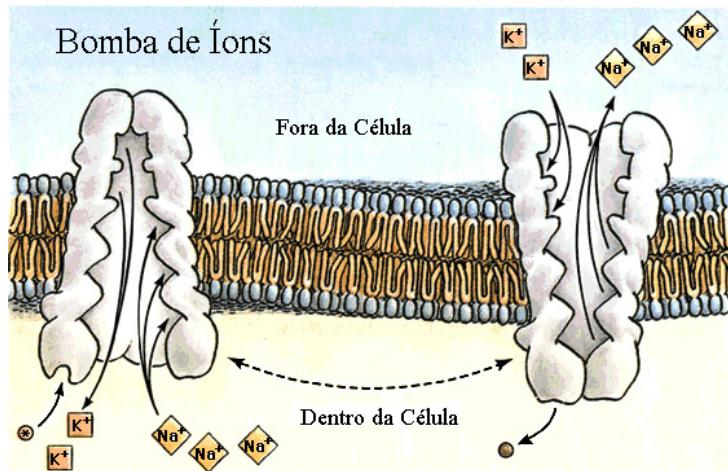


Figura 1.2-1. Funcionamento da Bomba de Sódio-Potássio, Gould and Keeton (1996, p.107).

sores ou neuromoduladores (*e.g.*, canais de receptores sinápticos). A membrana também abriga bombas seletivas (Figura 1.2-1) que gastam energia com o objetivo de equilibrar as diferenças de concentração de íons dentro e fora da célula.

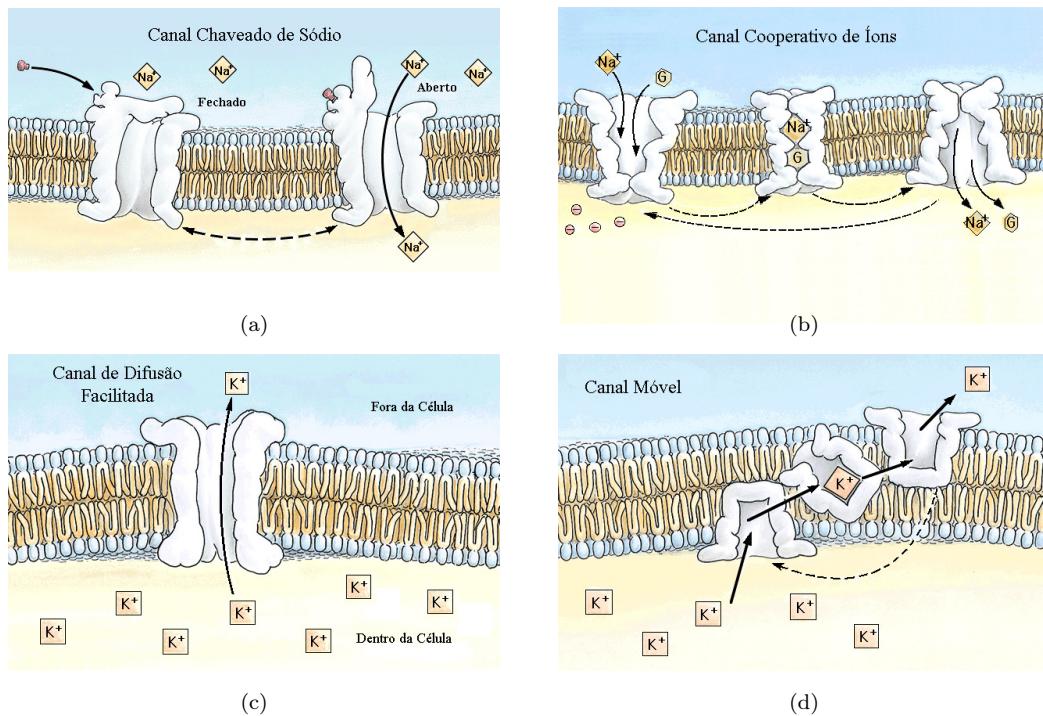


Figura 1.2-2. Tipos diferentes de *Canais de Íons*, Gould and Keeton (1996, p. 104): (a) Canal Chaveado; (b) Canal Cooperativo (G representa uma molécula de Glicose); (c) Canal Facilitador; (d) Canal Móvel.

1.2.1 O Potencial de Membrana.

Por convenção, o potencial do fluido extracelular de um neurônio vale zero. Quando um neurônio está inativo, o excesso de carga negativa interna faz com que o potencial dentro da célula seja negativo. Esse potencial é um ponto de equilíbrio no qual o fluxo de íons que entram na célula iguala-se ao que sai dela (Figura 1.2-3). Esse potencial pode ser alterado se o equilíbrio entre esses fluxos é perturbado pela abertura e/ou fechamento dos Canais de Íons. Sob condições normais, potenciais de membrana neural variam de -90mV até +50mV. A ordem de grandeza desses potenciais pode ser estimada a partir de princípios físicos simples.

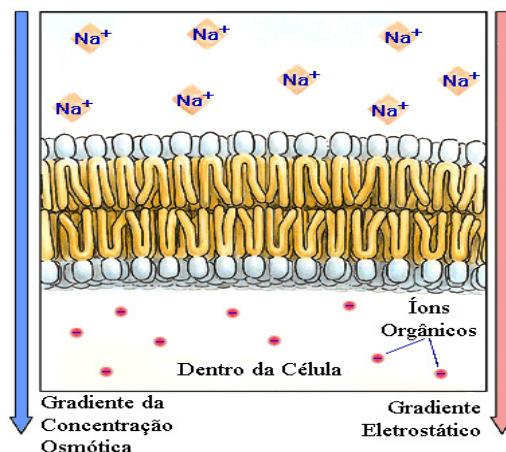


Figura 1.2-3. Gradiente Osmótico e Eletrostático na Célula, Gould and Keeton (1996, p.105).

Os Potenciais de Membrana são pequenos o bastante para permitirem que os neurônios se beneficiem da ajuda da energia térmica para transportar íons através da membrana, e são grandes o suficiente para que as flutuações térmicas não atrapalhem a qualidade do sinal transmitido. Essas condições implicam que as diferenças de potencial através da membrana devem permanecer em um intervalo tal que a energia recebida ou perdida por um íon que atravessa a membrana seja da mesma ordem de grandeza da sua energia térmica. A energia térmica de um íon é aproximadamente $k_B T$ onde k_B é a constante de Boltzmann e T é a temperatura em Kelvin. Para Químicos e Biólogos (mas não para Físicos), é mais comum usar mols de íons do que um único íon. Um mol de íons tem o Número de Avogadro vezes mais energia térmica do que um único íon, ou RT , onde R é a constante universal dos gases ¹. RT equivale a aproximadamente $2500 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$ ou

¹ $R \approx 8,31 \frac{\text{J}}{\text{mol} \cdot \text{K}}$

0,6kCal · mol⁻¹ em temperaturas normais. Para estimarmos um Potencial de Membrana típico, igualamos RT à energia ganha ou perdida quando um mol de íons atravessa a membrana com diferença de potencial V_T . Essa energia equivale a FV_T , onde F é a constante de Faraday², que por sua vez é o Número de Avogadro vezes a carga de um único próton q . Fazemos então $FV_T = RT$ e teremos

$$V_T = \frac{RT}{F} = \frac{k_B T}{q}. \quad (1.2.1)$$

Esse é um parâmetro importante para um grande número de cálculos. V_T está entre 24mV e 27mV para a temperatura de animais de sangue quente e de sangue frio. Esses valores representam a escala completa de potenciais de membranas de células nervosas, que variam desde -3 a 2 vezes o valor de V_T .

1.2.2 A Resistência Intracelular.

Potenciais de Membrana medidos em diferentes pontos ao longo de um neurônio podem apresentar valores diferentes. Por exemplo, os potenciais do Soma, dendritos e axônio podem ser todos diferentes. Diferenças de potencial entre diferentes partes do neurônio força um fluxo de íons para dentro da célula com o objetivo de igualar essas diferenças. O meio intracelular fornece a resistência necessária para isso. Essa resistência é maior para axônios (geralmente em forma de “cabos”) longos e finos, exatamente como um segmento de fio elétrico. Sendo assim, a *Corrente Longitudinal* I_L fluindo pelo cabo pode ser calculada pela *Lei de Ohm*. Para um segmento cilíndrico de dendrito, a Corrente Longitudinal fluindo da direita para esquerda satisfaz $V_{esq} - V_{dir} = I_L R_L$, onde R_L é a *Resistência Longitudinal*, a qual cresce em proporção direta ao comprimento do segmento e inversamente à área da secção do segmento. A constante de proporcionalidade é chamada de *Resistividade Intracelular*, r_L , e está geralmente no intervalo [1, 3] kΩ · mm. Assim, a Resistência Longitudinal do segmento (supondo-se que seja de formato cilíndrico de raio a) é dada por $R_L = r_L / \pi a^2$. Um segmento de, por exemplo, 100 μm de comprimento e 2 μm de raio tem uma Resistência Longitudinal de aproximadamente 8 MΩ. Uma diferença de potencial de 8mV precisaria de 1nA de corrente passando por esse segmento.

Podemos ainda usar a Resistividade Intracelular para estimar grosseiramente a con-

² $F \approx 96,480$ C/mol

dutância de um único canal ou *Condutância de Canal*. A condutância, sendo o inverso da resistência, é igual a área da secção do canal do poro (ou *portal do canal* como na Figura 1.2-1) dividido pelo seu comprimento e por r_L . Supomos que o poro do canal pode ser aproximado por um tubo com 6nm de comprimento e $0,15\text{nm}^2$ de área de abertura. Isso nos dá uma estimativa de $0,15\text{ nm}^2/(1\text{k}\Omega \cdot 6\text{nm}) \approx 25\text{ pS}$, que é a ordem de grandeza correta para a condutância de um canal.³

1.2.3 Capacitância e Resistência da Membrana.

A resistência intracelular ao fluxo de corrente pode causar diferenças substanciais à medida do potencial de membrana em partes diferentes do neurônio, especialmente durante excursões transientes rápidas do potencial da membrana longe de seu valor de repouso, tais como nos *Potenciais de Ação*. Neurônios que possuem poucos segmentos em cabo, os quais produzem altas resistências longitudinais, como já vimos, podem ter potenciais de membrana relativamente uniformes através de suas superfícies. Tais neurônios são considerados como *eletronicamente compactos*. Em neurônios desse tipo — ou em situações onde variações espaciais no Potencial de Membrana não têm muita importância —, o neurônio inteiro pode ser adequadamente descrito por um único potencial de membrana. Assumiremos aqui tais tipos de neurônios, pois os demais tipos requerem uma matemática fundamentada em EDPs (*Equações Diferenciais Parciais*), e o objetivo deste trabalho é estudar as EDOs (*Equações Diferenciais Ordinárias*) associadas a tais modelos.

Mencionamos anteriormente que existe um excesso de densidade de carga negativa na superfície interior da membrana celular do neurônio, e de maneira similar uma contrapartida de densidade de cargas positivas na sua parte externa equilibrando o sistema. Com este arranjo do sistema, a membrana celular gera uma capacitância C_m , (chamada *Capacitância de Membrana*) e a tensão V através da membrana associada a um excesso de carga Q são relacionadas pela equação padrão do Capacitor: $Q = C_m V$. A capacitância da membrana é proporcional à quantidade total de membrana, *i.e.*, à área da superfície da célula. A constante de proporcionalidade, chamada de *Capacitância Específica da Membrana* é a capacitância por unidade de área da membrana, e tem aproximadamente o mesmo valor para todas as células nervosas, $c_m \approx 10\text{nF/mm}^2$. A capacitância total C_m é a área da superfície da membrana A multiplicada pela capacitância específica, $C_m = c_m A$.

³ $1\text{S}=1\Omega^{-1}=1\text{V}$

A superfície das células nervosas tende a ter uma área que está num intervalo que vai desde $0,01 \text{ mm}^2$ até $0,1 \text{ mm}^2$, sendo assim a capacidade para um neurônio inteiro fica entre $0,1\text{nF}$ e $1,0\text{nF}$. Para critério de comparação, um neurônio com capacidade de membrana total de $1,0\text{nF}$, ou seja, $7 \cdot 10^{-11}\text{C}$ ou cerca de 10^9 íons carregados são necessários para produzir um potencial estacionário de -70mV . Isso equivale a cerca de um centésimo de milésimo do total do número de íons em um neurônio, e essa é a quantidade de carga necessária total para fazer passar 0.7nA de corrente num intervalo de 100ms .

Podemos usar a capacidade de membrana para determinar quanta corrente é necessária para mudar o Potencial de Membrana a uma determinada taxa. A derivada no tempo da equação básica relacionando o potencial de membrana e a carga,

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt}, \quad (1.2.2)$$

tem um papel importantíssimo na modelagem matemática de neurônios. A derivada no tempo da carga dQ/dt é igual à corrente fluindo para a célula — *i.e.*, no sentido de fora para dentro —, portanto, a corrente necessária para mudar o Potencial de Membrana de um neurônio com capacidade total de C_m a uma taxa de dV/dt é simplesmente $C_m dV/dt$. Por exemplo, 1nA mudaria o Potencial de Membrana de um neurônio com capacidade de 1nF a uma taxa de 1mV/ms .

A capacidade do neurônio determina quanta corrente é necessária para fazer o Potencial de Membrana mudar a uma certa taxa. Sustentar o Potencial de Membrana longe do seu valor estacionário também requer corrente, mas essa corrente é determinada mais pela resistência da membrana do que pela capacidade da célula. Por exemplo, se uma pequena corrente constante I_e é aplicada a um neurônio via um eletrodo, o Potencial de Membrana deslocar-se-á de seu valor estacionário por um valor total de ΔV dado pela *Lei de Ohm*, $\Delta V = I_e R_m$. Neste contexto, R_m é conhecido como *Resistência de Membrana* ou *Resistência de Entrada*⁴. Note, entretanto, que a restrição a pequenas correntes e ΔV igualmente pequeno é imprescindível, pois as resistências da membrana podem variar em função da tensão, enquanto que a lei de Ohm assume R_m como constante ao longo do intervalo designado por ΔV .

A resistência de membrana é exatamente o inverso da condutância, e, como a capacidade, a condutância de uma parte da membrana celular é proporcional a área da

⁴do Inglês *Input Resistance*.

respectiva superfície. A constante de proporcionalidade é a condutância da membrana por unidade de área, mas escrevemos como $1/r_m$, onde r_m é chamada de *Resistência Específica da Membrana*. Assim, temos que a resistência da membrana R_m é igual a r_m dividida pela área da superfície. Quando um neurônio está num estado estacionário, a resistência específica da membrana fica por volta de $1\text{M}\Omega \cdot \text{mm}^2$. Esse valor é bem mais variável do que a capacidade específica da Membrana. Resistências de membrana variam consideravelmente de célula para célula — além de variar com o tempo!—, dependendo ainda do número, tipo, e estado dos Canais de Íons. Para superfícies com áreas entre $0,01\text{mm}^2$ e $0,1\text{mm}^2$, a resistência de membrana fica geralmente num intervalo de $10\text{M}\Omega$ a $100\text{M}\Omega$. Com $100\text{M}\Omega$ de resistência de membrana, é necessária uma corrente constante de $0,1\text{nA}$ para sustentar o Potencial de Membrana 10mV distante de seu valor estacionário.

O produto entre a capacidade e a resistência de membrana é uma quantidade com unidades de tempo chamada de *Constante de Tempo de Membrana*, $\tau = R_m C_m$. Pelo fato de C_m e R_m terem dependências inversas em relação à área da membrana, a constante de tempo é, obviamente, independente de área e, consequentemente, igual ao produto entre a capacidade e resistência específicas, $\tau_m = r_m c_m$. A constante de tempo de membrana define a escala de tempo para mudanças no Potencial de Membrana e tipicamente fica no intervalo entre 10ms e 100ms . A Tabela 1.1 relaciona os principais conceitos introduzidos nesta seção até agora.

Meio	Tipo	Conceito	Notação	Unidades	Relação
Dendrito ou Axônio	Intracelular	Resistividade	r_L	$\Omega \cdot \text{mm}$	Constante
	Longitudinal	Corrente	I_L	nA	$I_L = \Delta V / R_L$
		Resistência	R_L	k Ω	$R_L = r_L / \pi a^2$
Canal	Único	Condutância	—	pS	R_L^{-1}
Membrana	Total	Resistência	R_m	M Ω	$R_m = r_m / A$
		Capacitância	C_m	nF	$C_m = c_m A$
	Específica	Resistência	r_m	$\text{M}\Omega \cdot \text{mm}^2$	Constante
		Capacitância	c_m	nF/mm 2	Constante
	Tempo	Constante	τ_m	ms	$\tau_m = r_m c_m$

Tabela 1.1. Tabela de fórmulas e conceitos.

1.2.4 Potenciais de Equilíbrio e Potenciais Reversos.

Forças elétricas e de difusão são essencialmente as responsáveis pela introdução de íons nas células através dos poros dos canais. Diferenças de potencial entre o exterior e o interior da célula produzem tais forças, sendo assim, potenciais de membrana *negativos* atraem íons positivos para dentro do neurônio e repelem íons negativos. Além disso, os íons difundem-se pelos canais porque suas concentrações diferem dentro e fora da célula. Essas diferenças são mantidas pelas *Bombas de Íons*, principalmente a de Sódio-Potássio, distribuídas por toda membrana celular (Figura 1.2-1). As concentrações de Na^+ e Ca^{2+} são maiores fora da célula, consequentemente tais íons são bombeados para dentro por difusão, enquanto que íons K^+ são mais concentrados dentro do neurônio e assim tendem a difundir para fora da célula.

É bastante conveniente caracterizarmos o fluxo de corrente devido à difusão em termos de um potencial de equilíbrio. Isso é definido como sendo o *Potencial de Membrana no qual o fluxo de corrente devido às forças elétricas cancela o fluxo difusivo*. O potencial de equilíbrio pode ser calculado facilmente, caso estejamos lidando com canais que conduzem íons de apenas um tipo. A diferença de potencial da membrana limita o fluxo de íons do neurônio (tanto dos que entram como dos que saem). Considere, por exemplo, um íon carregado positivamente e um Potencial de Membrana negativo. Nessa situação, o Potencial de Membrana se opõe ao fluxo de íons que saem da célula, e isso nos diz que somente os íons podem cruzar a membrana e deixar o interior da célula se eles têm energia térmica suficiente para transpor a barreira de energia produzida pelo próprio Potencial de Membrana. Em outras palavras, se o íon tem uma carga elétrica total dada por zq , onde q é a carga do próton, ele deverá ter uma energia térmica de pelo menos $-zqV$ para poder sobrepujar a barreira de potencial e cruzar a membrana celular.⁵ A probabilidade de que um íon tenha uma energia térmica maior ou igual a $-zqV$, quando a temperatura é descrita por T em Kelvins, é dada por $\exp\left(\frac{-zqV}{k_B T}\right)$. Isso é determinado pela integração da distribuição de Boltzmann para energias maiores ou iguais a $-zqV$. Em unidades molares, esse resultado pode ser reescrito como $\exp\left(\frac{zFV}{RT}\right)$, que por sua vez é igual a $\exp\left(\frac{zV}{V_T}\right)$ pela Equação (1.2.1).

O efeito limitador do potencial pode ser transposto por um gradiente de concentração

⁵Essa energia é positiva para $z > 0$ e $V < 0$

oposto. Um concentração de íons do tipo X dentro da célula, $[X]_{\text{dentro}}$, que é suficientemente maior que a concentração fora da célula, $[X]_{\text{fora}}$, pode compensar o fator de probabilidade de Boltzmann⁶. Sabemos que a taxa na qual os íons fluem para dentro da célula é proporcional a $[X]_{\text{fora}}$. Ou seja, o fluxo de íons fora da célula é proporcional a $[X]_{\text{dentro}}$ multiplicado pelo fator de Boltzmann, pois nessa direção somente os íons que detêm energia térmica suficiente podem deixar a célula. O fluxo resultante de íons será zero, sempre que os fluxos *para dentro* e *para fora* forem iguais. Usamos a letra E para denotar esse potencial especial que satisfaz essa condição de equilíbrio, a qual é dada por

$$[X]_{\text{fora}} = [X]_{\text{dentro}} \exp\left(\frac{zE}{V_T}\right). \quad (1.2.3)$$

E resolvendo essa equação para E , encontramos

$$E = \frac{V_T}{z} \ln\left(\frac{[X]_{\text{fora}}}{[X]_{\text{dentro}}}\right). \quad (1.2.4)$$

A Equação (1.2.4) é conhecida como *Equação de Nernst*. Uma característica interessante dessa equação é que esse resultado pode ser derivado tanto da carga iônica como do Potencial de Membrana sem diferença no sinal, implicando que ela vale para qualquer caso. Potenciais de equilíbrio para canais de Potássio K^+ , chamados de E_K , estão geralmente entre -70mV e -90mV. Potenciais de equilíbrio para canais de sódio Na^+ , E_{Na} , valem 50mV ou mais, e E_{Ca} para canais de cálcio Ca^{2+} é maior ainda, por volta de 150mV. Finalmente, potenciais de cloro Cl^- estão comumente na faixa entre -60mV e -65mV, próximo do potencial de equilíbrio de muitos tipos de neurônios (veja Aires, M.M. et al. (1999) ou Alberts, B. et al. (2002)).

Voltamos a frisar que a Equação de Nernst (1.2.4) aplica-se somente quando os canais, que geram uma condutância particular, permitem apenas *um único tipo* de íon atravessando a membrana. Devemos tomar esse cuidado pois alguns canais não são tão seletivos, e nesse caso o potencial E_x não é determinado por aquela equação, e para tais casos, o valor a ser considerado é algo intermediário aos valores dos potenciais de equilíbrio dos tipos de íons individuais que ele conduz. Uma fórmula aproximada, Equação (1.2.5), conhecida como *Equação de Goldman* pode ser usada para estimar E_x para tais condutâncias. Nesse caso, E_x é chamado de *Potencial Reverso* ao invés de potencial de equilíbrio, pois a direção do fluxo através dos canais muda conforme o Potencial de Membrana passa por

⁶ Os colchetes aqui tem o sentido químico, então $[X]_{\text{meio}}$ representa a concentração do íon X .

E_x .

Uma condutância com um potencial de equilíbrio ou reverso E_x tende a deslocar o Potencial de Membrana de um neurônio na direção do próprio valor E_x . Quando $V > E_x$ a corrente positiva flui para fora da célula, e quando $V < E_x$ a corrente positiva fluirá para dentro. Como as condutâncias de Na^+ e Ca^{2+} tem potenciais reversos positivos, eles tendem a *despolarizar* um neurônio positivamente, *i.e.*, fazer o Potencial de Membrana *menos* negativo. Condutâncias de K^+ , com seus valores negativos de E_x , normalmente hiperpolarizam um neurônio no sentido negativo, *i.e.*, fazem o Potencial de Membrana *mais* negativo. Condutâncias de Cl^- com potenciais reversos próximos do potencial de equilíbrio, induzem pouca corrente resultante. Entretanto, seu maior impacto é mudar a resistência total de membrana da célula. Tais condutâncias são chamadas por vezes de *Desviada* ou *Contornada* ou ainda de *Escape*, *i.e.*, aumentam a condutância total do neurônio. Isso se deve à permeabilidade natural da membrana para certos tipos de íons, ou seja, esses íons simplesmente passam através da membrana sem maiores dificuldades. Condutâncias sinápticas são caracterizadas igualmente por potenciais reversos e definidos como *excitativos* ou *inibitórios*. Sinapses com potenciais reversos menores que o *limiar de potencial de ação* são tipicamente chamados inibitórios, enquanto que aqueles com maior potencial reverso despolarizador são chamados excitativos.

A Equação

$$E_x = V_T \ln \left(\frac{\sum_i P_{X_i^+} [X_i^+]_{\text{fora}} + \sum_j P_{Y_j^-} [Y_j^-]_{\text{dentro}}}{\sum_i P_{X_i^+} [X_i^+]_{\text{dentro}} + \sum_j P_{Y_j^-} [Y_j^-]_{\text{fora}}} \right) \quad (1.2.5)$$

representa basicamente a estimativa da condutância para Canais de Íons onde há a passagem de mais de um tipo de íon. A diferença básica entre a equação de Nernst e a de Goldman é que, na primeira, lidamos com o equilíbrio termodinâmico e na segunda com um estado estacionário de *não-equilíbrio*. Além disso, a introdução da *permeabilidade* P_X de cada íon que passa pelo canal é também um fator novo a considerar (note que se supõe o canal deixando passar a mesma quantidade de íons tanto na entrada como na saída). Vemos, assim, que essa equação faz suposições acerca do mecanismo de difusão da célula, e isso torna-a sem utilidade para nossos objetivos. Como analisaremos o sistema dinâmico dessa troca de íons, a equação de Nernst nos será muito mais útil para a modelagem do

que a de Goldman (para detalhes sobre essas Equações, veja Cingolani, H.E. et al. (2004); Bear et al. (2002) para as aplicações, ou Keener and Sneyd (1998) para os detalhes matemáticos). Todavia, mostramos com a Equação (1.2.6) um exemplo de uma aplicação para uma membrana que separa duas soluções distintas de K^+ , Na^+ e Cl^- :

$$E_m = V_T \ln \left(\frac{P_{Na^+}[Na^+]_{fora} + P_{K^+}[K^+]_{fora} + P_{Cl^-}[Cl^-]_{dentro}}{P_{Na^+}[Na^+]_{dentro} + P_{K^+}[K^+]_{dentro} + P_{Cl^-}[Cl^-]_{fora}} \right). \quad (1.2.6)$$

1.2.5 A Corrente de Membrana.

A corrente total fluindo através da membrana por todos os canais é chamada de *Corrente de Membrana* do Neurônio. Por convenção, a corrente de membrana é definida como positiva quando íons positivos deixam a célula, e negativa quando íons positivos entram nela. A corrente total de membrana é determinada pela soma de todas as correntes resultantes de todos os diferentes tipos de canais presentes na membrana celular, incluídos nessa lista os canais dependentes da tensão e os canais sinápticos. A fim de facilitar a comparação entre neurônios de tamanhos diferentes, convenientemente usamos a corrente de membrana por unidade de área da membrana celular — ou *Densidade Superficial de Corrente* —, a qual chamaremos i_m . A corrente de membrana total é obtida de i_m pela sua multiplicação com A , a área total da superfície da célula.

Indicamos os diferentes tipos de canais numa membrana com um índice i . Como mostrado na seção anterior, a corrente conduzida pelos canais do tipo i com potencial reverso E_i , se anula quando o Potencial de Membrana satisfaz $V = E_i$. Para muitos tipos de canais, a corrente aumenta ou diminui aproximadamente de forma linear quando o Potencial de Membrana se desvia deste valor. A diferença $V - E_i$ é chamada de força de deslocamento, a corrente de membrana por unidade de área devida ao canal tipo- i é designada como $g_i(V - E_i)$. O fator g_i é a *condutância por unidade de área* devida a esses canais. E somando em relação aos diferentes tipos de canais, obtemos a corrente de membrana total

$$i_m = \sum_i g_i(V - E_i). \quad (1.2.7)$$

Muito da complexidade e riqueza da dinâmica neural surge do fato de as condutâncias

de membrana mudarem ao longo do tempo. Entretanto, alguns fatores que contribuem para a corrente total de membrana podem ser assumidos como constantes, e esses são geralmente reunidos num termo único chamado de *Corrente de Escape*. As correntes conduzidas por bombas de íon que mantêm o gradiente de concentração (responsável por manter os potenciais de equilíbrio não-nulos) usualmente ficam nessa categoria. Por exemplo, uma bomba usa a energia da hidrólise do ATP para mover três íons de sódio Na^+ para fora da célula para cada dois íons de potássio K^+ que entram (Figura 1.2-1 (a)). Normalmente assumimos que essas bombas trabalham em taxas relativamente constantes para que as correntes que elas geram possam ser introduzidas no termo independente do tempo da condutância de escape. Por vezes, essa condição é deixada de lado e as correntes geradas pelas bombas são modeladas. De qualquer forma, todas as contribuições independentes do tempo são postas juntas em único termo de escape $\bar{g}_L(V - E_L)$. Como esse termo oculta muitos detalhes menores de um potencial constante, o potencial reverso E_L em geral não é igual a nenhum potencial de equilíbrio específico de algum íon. Ao contrário, ele sempre é deixado como um parâmetro livre para ajustar o modelo, e fazer o potencial de equilíbrio do modelo igualar-se ao da célula estudada. Igualmente, \bar{g}_L é ajustado para ser a condutância da membrana em repouso. A notação de barra em \bar{g}_L serve para indicar que o seu valor é constante. A condutância de escape é chamada de *Condutância Passiva* para ser distinguida das condutâncias variáveis que são chamadas de *Ativas*.

1.3 Modelos Uni-Compartimentados.

Modelos que descrevem o Potencial de Membrana por uma única variável V são chamados de *Modelos de Compartimento Único* ou *Uni-Compartimentados* — categoria esta na qual os modelos deste trabalho enquadram-se. A outra categoria é a de Modelos Multi-compartimentados que descreve variações espaciais no Potencial de Membrana, e por isso necessitam de uma abordagem de EDPs para seu estudo.

Os modelos uni-compartimentados descrevem como as cargas que fluem entre o meio externo e interno da célula afetam seu Potencial de Membrana. A Equação (1.2.2) descreve a relação básica que determina o Potencial de Membrana para qualquer modelo uni-compartimentado padrão. Essa equação afirma que a taxa de mudança do Potencial de

Membrana é proporcional à taxa com que a carga aumenta dentro da célula. Esta última, por sua vez, é igual ao montante total de corrente que entra no neurônio. As correntes relevantes são aquelas que surgem de todas condutâncias de membrana e sinápticas mais qualquer corrente introduzida na célula via eletrodos em um arranjo experimental. Como a corrente total de membrana é geralmente caracterizada como uma corrente por unidade de área, i_m , é mais conveniente dividir essa relação pela expressão da área da superfície de um neurônio. Um inconveniente desta técnica é que a corrente do eletrodo, $I_e(t)$, não é comumente expressa como corrente por unidade de área, então devemos dividi-la pela área total da superfície do neurônio. Assim, chegamos a

$$\frac{C_m}{A} \frac{dV}{dt} = \frac{1}{A} \frac{dQ}{dt},$$

e, portanto, temos a equação básica para os modelos uni-compartimentados,

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m + \frac{I_e(t)}{A}. \quad (1.3.1)$$

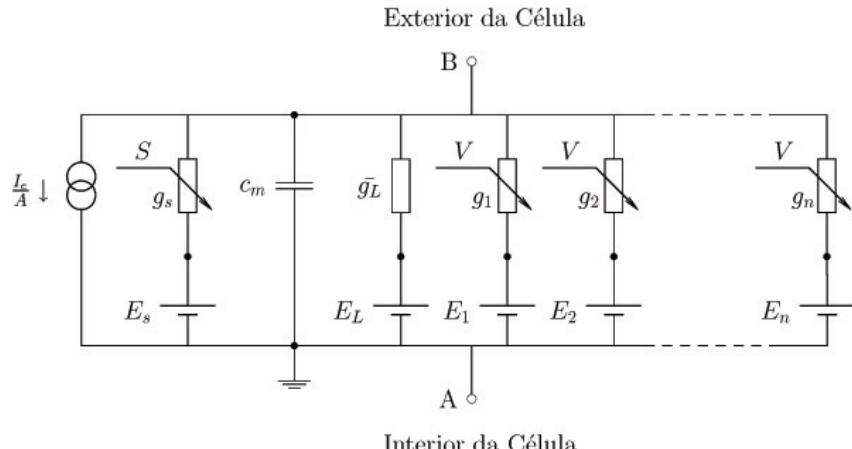


Figura 1.3-1. Circuito Equivalente para modelos neurais uni-compartimentados.

Por convenção, a corrente que entra no neurônio através do eletrodo é definida como positiva no sentido de fora para dentro — o que explica os sinais diferentes na Equação (1.3.1). A corrente total de membrana nessa equação é determinada pela Equação (1.2.7) e equações adicionais que especificam as condutâncias variáveis g_i . A estrutura desses modelos é a mesma de um circuito elétrico, chamado de *Círculo Equivalente*, consistindo de um capacitor e um conjunto resistores: um Ôhmico (constante), e os outros

variáveis correspondendo às diferentes condutâncias de membrana.

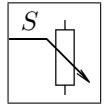
O Circuito Equivalente Generalizado, representado pela Figura 1.3-1, é o padrão para a grande maioria dos modelos uni-compartimentados. Listamos a seguir os componentes desse circuito.



Gerador de Tensão: este componente gera $\frac{I_e(t)}{A}$ nA/mm² de densidade superficial de corrente associada ao eletrodo introduzido na célula;



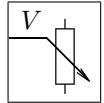
Capacitor: representa as paredes da membrana da célula sem considerar os fluxos de íons, e é associado a capacitância específica de membrana c_m ;



Resistor Variável Sináptico: tem uma condutância variável que depende da atividade de um neurônio pré-sináptico que gera uma tensão E_S ;



Resistor: equilibra a equação toda com a tensão gerada E_L e a condutância de escape \bar{g}_L a fim de que as condutâncias de escape (devidas a íons como o Cl⁻) sejam consideradas, e consequentemente o modelo se adeque à célula real;



Resistores Variáveis de Canal de Íons: finalmente, esses resistores representam Canais de Íons específicos na membrana (*e.g.*, K⁺, Na⁺), dependem da tensão total V que controla sua própria parcela de tensão E_i .

As condutâncias sinápticas não serão discutidas em maior detalhe neste trabalho pois os modelos a serem estudados nos próximos capítulos não assumem as influências dessas estruturas. Para maiores detalhes nesse assunto, veja Dayan and Abbott (2001). As conexões A e B na Figura 1.3-1, representam os meios Interno e Externo respectivamente, e como pusemos o componente terra associado a conexão A , então o valor de V na equação é simplesmente a medida da tensão no lado de fora da célula, ou seja, $V = V_B - V_A = V_B$.

1.4 Condutâncias Dependentes da Tensão.

Grande parte das propriedades elétricas dos neurônios, incluindo sua habilidade de gerar *Disparos e Potenciais de Ação*, surge de não-linearidades associadas às condutâncias ativas da membrana. Na prática, leituras da corrente fluindo através de um único canal indicam que os Canais de Íons abrem e fecham rapidamente de maneira estocástica. Modelos de condutâncias de membrana e condutâncias sináptica devem descrever a probabilidade de que um canal esteja aberto, *i.e.*, conduzindo íons. Esse estado de condução de íons em um determinado tempo depende: do Potencial de Membrana — para uma condutância dependente da tensão (nossa objeto de estudo) —, da presença ou ausência de um neurotransmissor (em uma condutância sináptica), ou de outros fatores como a concentração de Ca^{2+} ou outras moléculas mensageiras dentro da célula.

Apesar do caráter probabilístico que deveria ser muito mais enfatizado nos modelos de neurônios, uma boa parte dos modelos são de descrição determinística — *e.g.*, o modelo de *Hodgkin-Huxley*. Isso se justifica pelo grande número de canais de cada tipo na membrana de um neurônio típico. Se um grande número de canais está presente, e se eles atuam independentemente entre si — o que, na realidade, acontece como uma excelente aproximação! —, então pela *Lei dos Grandes Números*, a fração de canais abertos em qualquer dado momento é aproximadamente igual à probabilidade de que qualquer canal esteja em um estado aberto. Isso nos permite passar de formulações probabilísticas de um único canal para descrições determinísticas macroscópicas de condutâncias de membrana.

Denotamos a condutância por unidade de área de membrana produzida por um conjunto de Canais de Íons de tipo i por g_i . O valor de g_i é determinado a qualquer momento pelo produto entre a condutância de um canal aberto, a densidade de canais na membrana, e a fração de canais que estão abertos naquele dado momento. O produto dos dois primeiros fatores é uma constante, chamada de *Condutância Máxima*, e denotada por \bar{g}_i . Podemos interpretar essa constante com sendo a condutância por unidade de área de membrana se todos os canais do tipo i estão abertos. Tais parâmetros tendem a variar entre $\mu\text{S}/\text{mm}^2$ e mS/mm^2 . A fração de canais no estado aberto, como já mencionamos, é equivalente à probabilidade de encontrar qualquer dado canal aberto, denotada por P_i , é chamada de *Probabilidade Aberta*. Assim sendo, $g_i = \bar{g}_i P_i$. A dependência entre a condutância e a tensão, a concentração de transmissores, ou outros fatores surge a partir dos efeitos da Probabilidade Aberta, *i.e.*, da fração de canais abertos naquele dado momento.

Portanto, a probabilidade aberta de uma condutância tensão-dependente depende, como seu nome sugere, exclusivamente do Potencial de Membrana do neurônio.

1.4.1 Condutâncias Persistentes.

A Figura 1.1-4 mostra as estruturas de um canal de íons. Neste trabalho, precisamos compreender melhor o comportamento dos canais tensão-dependentes para poder modelá-los satisfatoriamente. Sabemos que eles abrem e fecham como uma função do Potencial de Membrana da célula. De nosso ponto de vista, existem dois tipos de canais levando em conta a condutância: os canais de condutâncias *Persistentes* e os de condutâncias *Transientes*. Os canais tensão-dependentes apresentam uma estrutura interna chamada de filtro de seletividade além de outra estrutura na saída do poro (tanto extra como intracelular) chamada de *portão*⁷ a qual decide dar passagem ou não ao íon dependendo do potencial da membrana. Na verdade, esses mecanismos podem envolver mudanças complexas na estrutura conformacional das proteínas do canal ou até o bloqueio da passagem por outro íon, entre outras possibilidades, mas a imagem de um simples portão que abre e fecha é suficiente para tentarmos compreender a capacidade do canal de conduzir corrente. Um canal que age como se tivesse um único tipo de portão produz o que chamamos de *Condutância Persistente* ou *Condutância de Não-inativação*.

Ao ato do canal abrir chamamos *Ativação* da Condutância e ao ato de fechar chamamos *Desativação*. Para os canais de condutância persistente, a probabilidade de ativação, P_k , aumenta quando o neurônio é despolarizado e diminui quando é hiperpolarizado. A *Condutância Retificadora com Retardo*⁸ dos canais de Potássio K⁺ é a responsável pela repolarização de um neurônio depois de um potencial de ação, e tal condutância se enquadra como sendo do tipo persistente.

Como foi mencionado, a abertura do canal pode envolver uma certa quantidade de mudanças conformacionais. Por exemplo, a condutância retificadora com retardo K⁺ é constituída de quatro sub-unidades e aparentemente todas as quatro devem passar por tais mudanças estruturais para que o canal se ative. Em geral, se k eventos idênticos

⁷Estes são chamados de *Canais com Portões* do inglês *Gated channels* devido ao comportamento dessas estruturas em decidir se o canal está aberto ou fechado, em nosso caso, dependendo da tensão.

⁸Do inglês *Delayed Rectifier*.

independentes são necessários para abrir um canal, temos

$$P_{\text{K}^+} = n^k, \quad (1.4.1)$$

onde n é a probabilidade de qualquer um dos k eventos independentes do canal tenham ocorrido. Nesse contexto, n , o qual é adimensional e varia no intervalo $[0, 1]$, é chamado de *Variável de Ativação* ou *Variável de Portão*, e é uma descrição das dependências de tensão e tempo do canal que influenciam na condutância. Podemos interpretar n como a probabilidade de uma sub-unidade independente estar aberta, e $1-n$ como a probabilidade da mesma estar fechada.

Apesar de $k = 4$ ser consistente com as quatro sub-unidades estruturais da condutância retificadora com retardo, na prática, k é um inteiro escolhido para melhor aproximar as medidas, e deve ser interpretado como uma definição funcional de uma sub-unidade e não como o reflexo de um modelo estrutural realista do canal. Como veremos, esta modelagem foi sugerida por Alan Hodgkin e Andrew Huxley, da Universidade de Cambridge, em seu famoso artigo ([Hodgkin and Huxley, 1952d](#)). Àquela época, a estrutura dos canais ainda era desconhecida, o que evidencia todo esse cuidado na interpretação.

Descrevemos a transição de cada sub-unidade do portão por um esquema cinético simples no qual a transição **fechado** → **aberto** ocorre a uma taxa dependente da tensão $\alpha_n(V)$, chamada doravante de *Taxa de Abertura*, e a transição contrária **aberto** → **fechado** ocorre da mesma maneira com $\beta_n(V)$, e a essa chamaremos *Taxa de Fechamento* — note que ambas taxas são positivas e simultaneamente não-nulas. A probabilidade de que uma sub-unidade abra em um curto intervalo de tempo é proporcional a probabilidade de encontrar o portão fechado, $1-n$, multiplicada pela taxa de abertura $\alpha_n(V)$. Analogamente, a probabilidade de que uma sub-unidade de portão feche durante um curto intervalo de tempo é proporcional a probabilidade de encontrar o portão aberto, n , multiplicada pela taxa de fechamento $\beta_n(V)$. A taxa com a qual a *probabilidade aberta* para uma subunidade de portão mude é dada pela diferença entre esses dois termos,

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n. \quad (1.4.2)$$

O primeiro termo descreve o processo de abertura, e o segundo, o de fechamento (por isso o sinal de menos), que diminui a probabilidade de o canal estar na configuração de uma sub-unidade de portão aberta. A Equação (1.4.2) pode ser reescrita de outra forma bem

útil dividindo-a por $\alpha_n(V) + \beta_n(V)$,

$$\tau_n(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n, \quad (1.4.3)$$

onde

$$\tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}, \quad (1.4.4)$$

e ainda

$$n_\infty(V) = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)}. \quad (1.4.5)$$

A Equação (1.4.3) indica que para uma tensão fixa constante V , n se aproxima exponencialmente do valor limite $n_\infty(V)$ com a constante de tempo $\tau_n(V)$.

Os elementos chave na equação que determina n são as funções das taxas de abertura e fechamento, $\alpha_n(V)$ e $\beta_n(V)$. Estas taxas são obtidas pela melhor aproximação de dados experimentais, e vale a pena discutirmos a forma que essas funções devem ter, baseando-nos em argumentos termodinâmicos. As transições de estado descritas por α_n , por exemplo, são certamente limitadas por barreiras de energia térmica. Estas transições envolvem o movimento de componentes carregados do portão através de parte da membrana, assim o limiar dessas barreiras de energia devem ser afetadas pelo potencial da membrana. A transição requer o movimento de uma carga efetiva, a qual denotamos por qB_α , através do potencial V . Isso necessita de uma energia de $qB_\alpha V$. A constante B_α reflete tanto o montante de carga sendo movimentada quanto a distância na qual percorre. A probabilidade na qual flutuações térmicas fornecerão suficiente energia para suplantar a barreira de energia é proporcional ao fator de Boltzmann, $\exp\left(\frac{-qB_\alpha V}{k_B T}\right)$. Baseando-se nesse argumento, esperamos que α_n tenha a seguinte forma

$$\alpha_n(V) = A_\alpha \exp\left(\frac{-qB_\alpha V}{k_B T}\right) = A_\alpha \exp\left(\frac{-B_\alpha V}{V_T}\right), \quad (1.4.6)$$

para alguma constante A_α . A taxa de desativação β_n deve ser expressa igualmente, exceto com diferentes constantes A_β e B_β . Da Equação (1.4.5), deduzimos que a forma de $n_\infty(V)$ é a de uma função *sigmoidal*

$$n_\infty(V) = \frac{1}{1 + \frac{A_\beta}{A_\alpha} \exp\left(\frac{(B_\alpha - B_\beta)V}{V_T}\right)}. \quad (1.4.7)$$

Para uma condutância tensão-ativada, a despolarização provoca o crescimento de n até o valor um (ou seja, à abertura completa dos canais de potássio), e a hiperpolarização leva ao valor zero (analogamente, ao fechamento completos desses canais). Assim, esperamos que a taxa de abertura α_n deve ser uma função crescente de V (e, portanto, $B_\alpha < 0$), e β_n deve ser uma função decrescente de V (e, portanto, $B_\beta > 0$).

Apesar de argumentos termodinâmicos sustentarem as formas apresentadas até agora, elas estão apoiadas em suposições simplistas. Não é raro que as formas funcionais resultantes nem sempre ajustem as medidas reais, e outras alternativas são usualmente empregadas. Essas medidas nas quais os ajustes são baseados são comumente obtidas pela técnica de *Tensão Fixa* ou *Tensão Grampeada*⁹ desenvolvida por Hodgkin e Huxley graças a um dispositivo criado por Kenneth C. Cole. Nesta técnica, este aparato, independentemente da corrente lida pelo eletrodo, mantém a tensão sempre num mesmo patamar. Em outras palavras, esse aparelho era na verdade um amplificador configurado para injetar a quantidade apropriada de corrente por um eletrodo no meio citosólico, a fim de sustentar o Potencial de Membrana em um valor constante ao longo do tempo.

1.4.2 Condutâncias Transientes.

Alguns canais somente se ativam *transientemente* quando o Potencial de Membrana é despolarizado, pois são controlados por dois processos tensão-dependentes ativados por tensões opostas. Isto é, são controlados por dois portões de íons que respondem a duas tensões diferentes. Chamamos o primeiro portão de *Variável de Ativação* m e o segundo de *Variável de Inativação* h . A probabilidade de que m esteja aberto (considerando m similar a n) é dada por m^k , onde k é um inteiro — para seu modelo da condutância rápida do Na^+ , Hodgkin e Huxley usaram $k = 3$. A variável de inativação h é interpretada como a probabilidade de que o segundo portão não bloqueie a passagem no poro. Além disso, sabemos que despolarizações fazem com que m incremente e h decremente, e vice-versa para hiperpolarizações.

Para que este tipo de canal conduza corrente, ambos portões devem estar ativados, e,

⁹Do inglês *Voltage Clamp*.

assumindo-se a independência entre ambos, a sua probabilidade aberta é dada por

$$P_{\text{Na}^+} = m^k h^j, \quad (1.4.8)$$

onde j é um inteiro a ser determinado.

Essa é a forma geral para usada para descrever probabilidades abertas de condutâncias transientes. Para a descrição do modelo de *Hodgkin-Huxley* precisamos de $k = 3$ e $j = 1$, mas ainda frisamos que o ponto de vista abordado por eles é apenas um ponto de partida desta teoria que pode desenvolver modelos mais complexos e elegantes desse tipo de probabilidade. Os portões de ativação h e inativação m , como todas as variáveis de portão, são adimensionais e variam no intervalo $[0, 1]$. Essas variáveis de ativação são descritas por equações idênticas à Equação (1.4.2), exceto que as funções de taxa α_n e β_n são substituídas por α_m e β_m , e α_h e β_h , e vale o mesmo para a análise dessas equações na forma das Equações (1.4.3), (1.4.4) e (1.4.5).

A presença de dois fatores na Equação (1.4.8) fornece à condutância transiente algumas propriedades interessantes. Para que uma condutância transiente se ative ao máximo, seria necessário primeiro hiperpolarizar o neurônio abaixo de seu potencial de repouso e então despolarizá-lo. A hiperpolarização eleva o valor da inativação h , processo este chamado de *desinativação*. O segundo passo, a despolarização, aumenta o valor de m , um processo conhecido como ativação. Somente quando m e h são ambos não-nulos é que a condutância é “ligada”. Perceba que a condutância é reduzida em intensidade sempre que reduzimos m *ou* h . Decrescer h é chamado inativação para distinguirmos da diminuição de m , a qual chamamos desativação.

1.4.3 Condutâncias Ativadas por Hiperpolarização.

Correntes persistentes agem como se fossem controladas por portões de ativação, enquanto correntes transientes agem como se fossem controladas por portões de ativação e inativação. Outra classe de condutâncias, as ativadas por hiperpolarização, comportam-se como se fossem controladas apenas por portões de inativação. Elas são, então, condutâncias persistentes, mas abrem-se somente quando o neurônio é hiperpolarizado. A probabilidade aberta de tais canais é dada apenas por uma variável de inativação similar a h . Estri-

tamente falando, essas condutâncias *desinativam-se*¹⁰ quando são ligadas e *inativam-se* quando são desligadas. Entretanto, a fim de evitar confusão, a maioria das pessoas não se refere a esses processos por desinativação a todo momento, a invés disso dizem que as condutâncias são ativadas por hiperpolarização.

1.5 O Modelo de *Hodgkin-Huxley*.

O modelo de *Hodgkin-Huxley* para a geração do potencial de ação, na sua forma unicompartmentada, é construído através da Equação da Corrente de Membrana (1.3.1) como a soma da Corrente de Escape de Cl^- , a Corrente Retificadora com Retardo de K^+ , e a Corrente Transiente de Na^+ ,

$$i_m = \bar{g}_L (V - E_L) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V - E_{\text{Na}}), \quad (1.5.1)$$

resultando na seguinte Equação de Potencial de Membrana

$$c_m \frac{dV}{dt} = \bar{g}_K n^4 (E_K - V) + \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (E_{\text{Na}} - V) + \bar{g}_L (E_L - V) + \frac{I_e(t)}{A}. \quad (1.5.2)$$

Essa equação descreve como a tensão se comporta dentro do neurônio dependendo ainda das equações da variáveis de ativação n e m , e da variável de inativação h .

$$\begin{cases} \frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n, \\ \frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m, \\ \frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h, \end{cases} \quad (1.5.3)$$

e as Equações de Taxa de Abertura e Fechamento (em unidades de ms^{-1})

¹⁰do inglês *deinactivate*. Note que não é equivalente à ativação.

$$\alpha_n = \frac{\frac{V + 55}{100}}{1 - \text{Exp}\left[\frac{-(V + 55)}{10}\right]} \quad \text{e} \quad \beta_n = \frac{1}{8} \text{Exp}\left[\frac{-(V + 65)}{80}\right], \quad (1.5.4a)$$

$$\alpha_m = \frac{\frac{(V + 40)}{10}}{1 - \text{Exp}\left[\frac{-(V + 40)}{10}\right]} \quad \text{e} \quad \beta_m = 4 \text{Exp}\left[\frac{-(V + 65)}{18}\right], \quad (1.5.4b)$$

$$\alpha_h = \frac{7}{100} \text{Exp}\left[\frac{-(V + 65)}{20}\right] \quad \text{e} \quad \beta_h = \left\{1 + \text{Exp}\left[\frac{-(V + 35)}{10}\right]\right\}^{-1}, \quad (1.5.4c)$$

correspondem às últimas peças que faltavam nesse quebra-cabeça de modelagem fisiológico-matemática. Todas essas equações (e, é claro, toda a argumentação associada) resultaram na primeira tentativa de sucesso com o objetivo de explicar fenômenos fisiológicos associados à condução de sinais elétricos em neurônios. Na verdade, as principais suposições do modelo — acerca dos Canais de Íons que ativam-se ou desativam-se dependendo da tensão — somente foram confirmadas empiricamente mais de 20 anos após a publicação dos artigos originais de Hodgkin e Huxley!

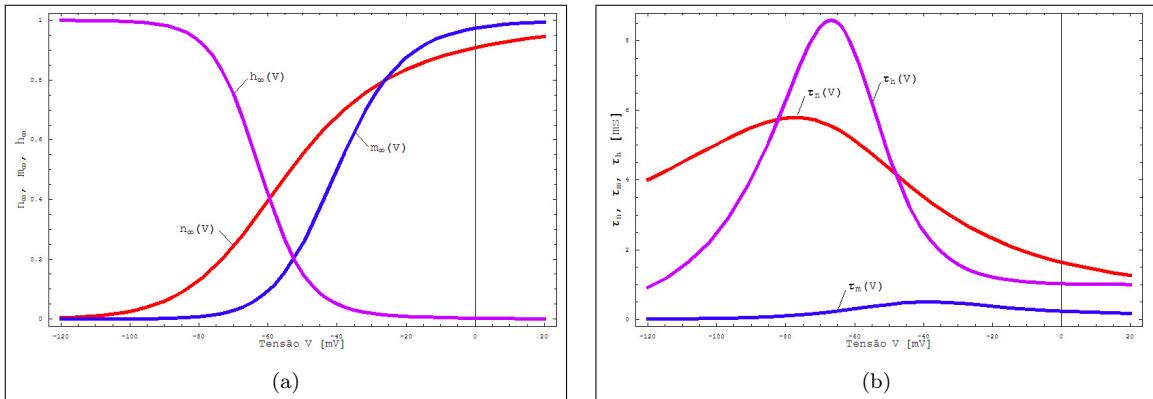


Figura 1.5-1. Gráficos das funções tensão-dependentes τ_x e x_∞ , $x = n, m, h$, de Hodgkin-Huxley: (a) Curvas do regime estacionário dos níveis de ativação e inativação da condutância do Sódio Na^+ e da ativação da condutância do Potássio K^+ ; (b) Curvas do regime estacionário das Constantes de Tempo tensão-dependentes que controlam as taxas nas quais esses níveis são aproximados para as três variáveis de portão.

As funções auxiliares x_∞ e τ_x , $x = n, m, h$, apresentadas na Seção 1.4.1 com as Equações (1.4.5) e (1.4.4) são mostradas na Figura 1.5-1. As funções m_∞ e h_∞ descrevem os níveis de ativação e inativação, respectivamente, em regime estacionário do Sódio, enquanto que n_∞ descreve o nível de ativação do Potássio. Note que, como h_∞ representa

uma inativação, seu gráfico é invertido em relação aos demais, ou seja, quando h_∞ está próximo do valor um os demais estão mais próximos do zero e vice-versa.

A principal diferença que vemos na composição desse modelo em relação às modelagens usuais é a forma como as hipóteses são construídas. Como à época não se conhecia nada a respeito do funcionamento — e até mesmo da existência! — dos Canais de Íons, as Equações 1.5.4 representando as Taxas de Fechamento e Abertura de canais foram “deduzidas” a partir de suposições no formato das equações por argumentos termodinâmicos e por simples ajuste de curvas obtido com os métodos experimentais (como a Tensão Grampeada). Mais precisamente: tendo as medidas dos experimentos em mãos opta-se por uma curva (em geral de formato sigmoidal) que melhor aproxime esses dados — baseando-se nos tais argumentos termodinâmicos. No entanto, somente esses argumentos não são suficientes para explicar a forma de uma determinada curva. Assim sendo, algumas dessas taxas de abertura/fechamento **não** têm qualquer interpretação física, química ou biológica *exata* que possa servir de explicação para outros fenômenos relacionados. Todavia, o modelo como um todo serve de base para explicar outros fenômenos fisiológicos similares ou análogos, com um sucesso inesperadamente muito bom. Em uma tradução livre das próprias palavras de Hodgkin e Huxley em seu artigo (Hodgkin and Huxley, 1952d, p.541):

A corroboração [do modelo] não deve ser tomada como evidência de que nossas equações são mais do que uma descrição empírica das mudanças na permeabilidade [da membrana] ao sódio e ao potássio no decurso do tempo. Uma descrição igualmente satisfatória dos dados da tensão grampeada poderia, sem dúvida, ter sido alcançada com equações de formas muito diferentes, as quais, provavelmente, poderiam ser igualmente bem sucedidas na previsão do comportamento elétrico da membrana [axonial]. Foi destacado na Parte II deste artigo que determinadas características de nossas equações são passíveis de interpretação física, mas o sucesso dessas equações não é uma evidência em favor do mecanismo de mudança de permeabilidade que nós, por tentativa-e-erro, tínhamos em mente quando o formulamos.

O ponto que consideramos como resolvido é o que se refere às mudanças bastante simples em resposta a alterações no potencial de membrana, do tipo deduzido dos resultados da tensão grampeada, as quais são uma explicação suficiente a um amplo espectro de fenômenos que foram ajustados [e confrontados] a partir de soluções dessas equações.

Esses artigos da década de 50 (Hodgkin et al., 1952; Hodgkin and Huxley, 1952a,b,c,d)

constituem uma das maiores empreitadas científicas com o objetivo de explicar uma área da ciência, que começava a ganhar importância naquele período. Esses mesmos artigos, que lhes valeram o prêmio Nobel de Medicina/Fisiologia de 1963 ([Nobel Foundation](#), b), hoje são uma referência básica para qualquer um que queira tentar compreender as bases da eletrofisiologia moderna.

Ion	E_X [mV]	\bar{g}_X [mS/mm ²]
Na^+	≈ 50	12,00
K^+	[-70, -90]	3,60
Ca^{2+}	≈ 120	0,13
Cl^-	[-60, -65]	0,02
L	-54,402*	**0,03

Tabela 1.2. Tabela de Parâmetros das Equações de *Hodgkin-Huxley*. A segunda coluna traz alguns intervalos para os valores mais comuns de cada íon. Para (*) e (**), veja detalhes na Página [25](#).

O circuito equivalente deste modelo é mostrado na Figura 1.5-2, e a Tabela 1.2 nos traz alguns valores e intervalos de parâmetros usados para simular o modelo com dados reais aproximados. Apresentamos o sistema de equações do Modelo de *Hodgkin-Huxley* (1.5.5) para a visualização completa, destacando as suas profundas não-linearidades. Destacamos, a seguir, algumas simulações referentes a fenômenos importantes citados nas primeiras seções, a fim de mostrarmos como este modelo consegue emular tais características.

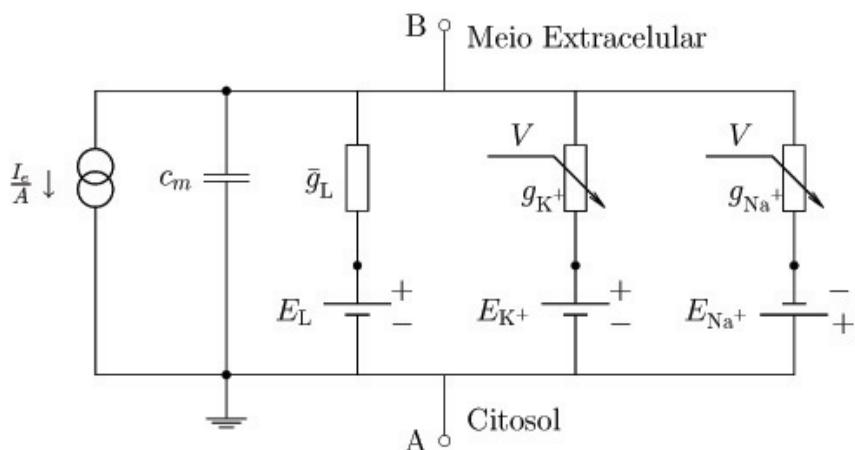


Figura 1.5-2. Circuito Equivalente para o Modelo Clássico de *Hodgkin-Huxley*. Note que a fonte de tensão E_{Na^+} está com os pólos invertidos devido ao sinal do Potencial do Sódio.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = \frac{\bar{g}_K n^4(t)}{c_m} [E_K - V(t)] + \frac{\bar{g}_{Na} m^3(t) h(t)}{c_m} [E_{Na} - V(t)] + \frac{\bar{g}_L}{c_m} [E_L - V(t)] + \frac{I_e(t)}{c_m A}, \\ \frac{dn}{dt} = \frac{(V(t) + 55)(1 - n(t))}{100 \left\{ 1 - \exp \left[\frac{-(V(t) + 55)}{10} \right] \right\}} - \frac{n(t)}{8} \exp \left[\frac{-(V(t) + 65)}{80} \right], \\ \frac{dm}{dt} = \frac{(V(t) + 40)(1 - m(t))}{10 \left\{ 1 - \exp \left[\frac{-(V(t) + 40)}{10} \right] \right\}} - 4m(t) \exp \left[\frac{-(V(t) + 65)}{18} \right], \\ \frac{dh}{dt} = \frac{7(1 - h(t))}{100 \exp \left[\frac{V(t) + 65}{20} \right]} - \frac{h(t)}{1 + \exp \left[\frac{-(V(t) + 35)}{10} \right]}. \end{array} \right. \quad (1.5.5)$$

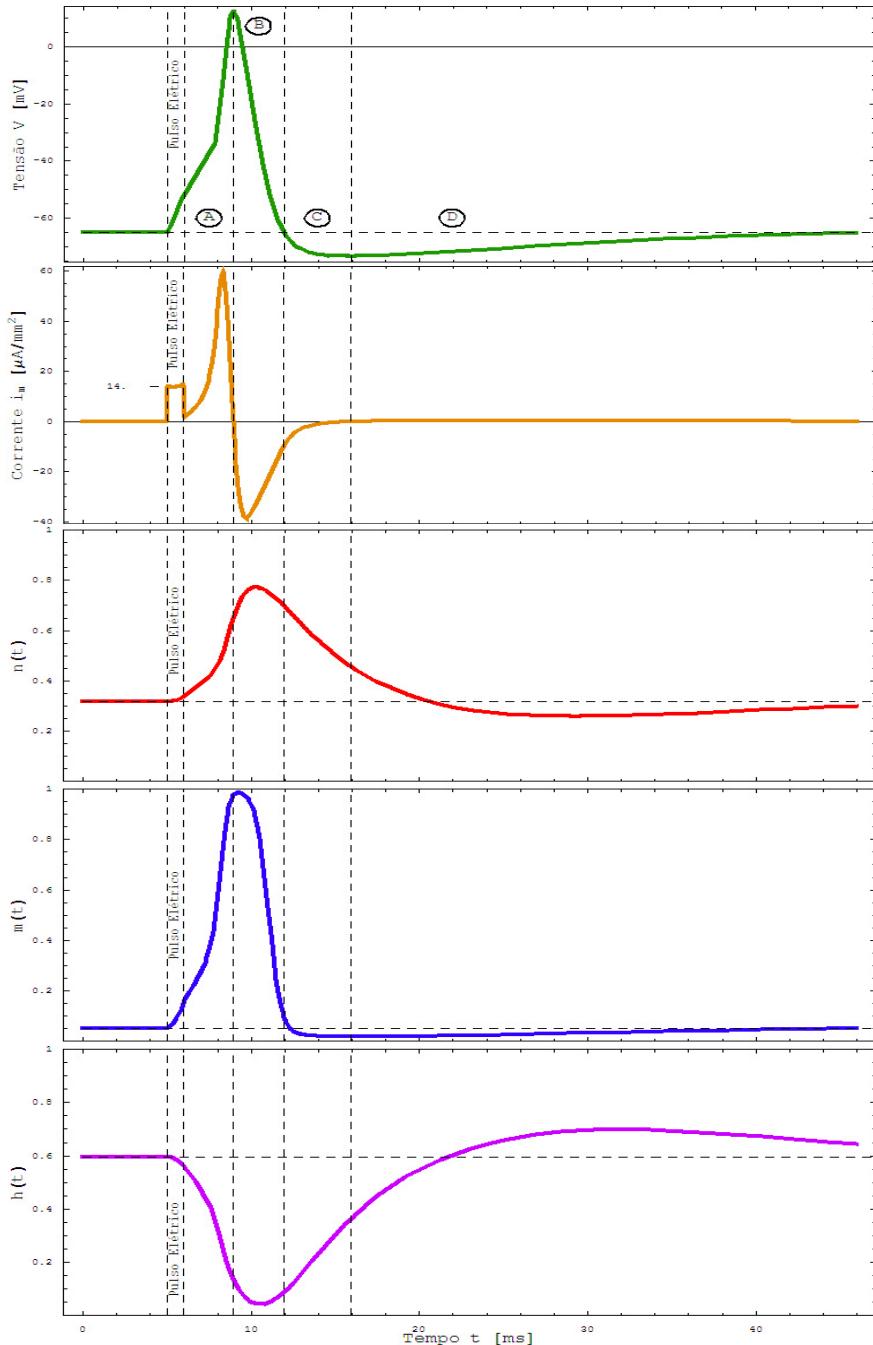


Figura 1.5-3. Dinâmica da solução do sistema de *Hodgkin-Huxley* durante o disparo de um potencial de ação excitado por um pulso retangular ($\Delta I = 15 \mu\text{A}/\text{mm}^2$ e $\Delta t = 1\text{ms}$) iniciando em 5ms. De cima a baixo, temos $V(t)$, $i_m(t)$, $n(t)$, $m(t)$ e $h(t)$, no intervalo que vai de 0 a 46ms. No gráfico de V vemos as regiões destacadas (A) Fase Ascendente; (B) Fase Descendente; (C) Pós-hiperpolarização; e a (D) Despolarização até o repouso. Cada uma dessas fases é indicada também nas outras variáveis que representam as porcentagens de ativação/desativação do Potássio e do Sódio, e na curva de densidade de corrente i_m , juntamente com a região que delimita o pulso elétrico. Os valores encontrados no regime estacionário são $(V_0, m_0, n_0, h_0) \approx (-65, 0,0002; 0,0529; 0,3176; 0,5961)$, e são representados como as retas horizontais pontilhadas. Os valores das constantes do sistema que utilizamos foram $E_K = -77,0$; $E_{\text{Na}} = 50,0$ e $E_L = -54,402$ para os Potenciais de equilíbrio em millivoltos, e para as condutâncias veja a Tabela 1.2,e ainda $c_m = 1,0\text{nF}/\text{mm}^2$.

1.5.1 Geração de Disparos.

Como já foi mencionado, uma característica muito importante esperada do modelo é a geração de disparos, ou a ativação dos Potenciais de Ação. Essa particularidade do modelo é determinada pela influência da corrente de entrada $I_e(t)$ que descreve uma fonte de pulsos elétricos, como um eletrodo introduzido na célula. As influências desse termo podem ser analisadas classicamente de forma numérica como uma seqüência de funções do tipo Heaviside $\mathcal{H}(t)$ (funções degrau), ou mais especificamente pode ser vista como uma seqüência de pulsos retangulares e uma amplitude $\Delta I_i = I_i - I_0$ a ser estudada como

$$I_e(t) = \sum_{i=1}^{N/2} \Delta I_i [\mathcal{H}_{t_{2i-2}}(t) - \mathcal{H}_{t_{2i-1}}(t)], \quad (1.5.6)$$

onde $\{t_0, t_1, \dots, t_{N-1}\}$ é uma seqüência de pontos que determina o início e o fim de cada pulso respectivamente (ou seja, N é Par), $\{\Delta I_1, \dots, \Delta I_{N/2}\}$ suas respectivas amplitudes de corrente, e $\mathcal{H}_a(t) \stackrel{\text{def}}{=} \mathcal{H}(t - a)$. A função de Heaviside é definida como

$$\mathcal{H}(t) = \begin{cases} 1, & \text{se } t > 0 \\ \frac{1}{2}, & \text{se } t = 0 \\ 0, & \text{se } t < 0. \end{cases} \quad (1.5.7)$$

Definindo $I_e(t)$ dessa maneira temos a vantagem de podermos trabalhar tanto com valores de corrente constante como com pulsos de corrente e podemos destacar alguns fenômenos importantes associados ao potencial de ação que o modelo prevê. A fim de facilitar o estudo, fazemos $\Delta I_i \stackrel{\text{def}}{=} \Delta I$ como um valor constante único, e também

$$\Delta t_i \stackrel{\text{def}}{=} t_i - t_{i-1} = \begin{cases} d, & \text{se } i \text{ é Ímpar} \\ f, & \text{se } i \text{ é Par,} \end{cases} \quad (1.5.8)$$

onde $i = 1, 2, \dots, N - 1$; e d é um valor constante representando o período do pulso; e f , também constante, o intervalo entre os pulsos — note que se $N \rightarrow \infty$ essa função tem periodicidade $T = d + f$. Doravante, $V : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$, solução do sistema, é associada à dependência da amplitude s , fase r e duração do pulso q com $V : \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+^3 \rightarrow \mathbb{R}$, $V(t; s, r, q)$. Um exemplo de disparo de um PA é mostrado na Figura 1.5-3, onde a função de injeção de corrente é dada por $I_e(t) = 15 [\mathcal{H}(t - 5) - \mathcal{H}(t - 6)]$.

1.5.2 Limiar de Disparos.

O *Limiar de Disparos* de um sistema de equações de *Hodgkin-Huxley* é, na verdade, — baseando-nos no que já foi definido na Seção 1.1.2 — o limiar de potencial. Contudo, a definição dada naquele momento é do ponto de vista fisiológico, e, pelo ponto de vista desse modelo matemático, podemos redefiní-la como o valor constante de potencial (fornecido pela função de injeção de corrente I_e) tal que, a partir deste, um Potencial de Ação seja disparado. Na realidade, esse valor não é exatamente uma constante, mas uma função dos parâmetros do modelo e dos valores de ΔI , f e d (portanto, dependente também do tempo) tais que a partir dele o potencial consegue ser ativado. Conseqüentemente, para cada conjunto de parâmetros do modelo e para cada função $I_e(t)$ dada temos um valor de limiar associado — note que podemos estender este conceito inclusive para funções $I_e(t)$ com outras formas além da já definida, contanto que estas sejam limitadas e façam algum sentido do ponto de vista da modelagem, *e.g.*,

$$I_e(t) = \Delta I \operatorname{Sen}\left(\frac{1}{d}t + f\right) + I_0.$$

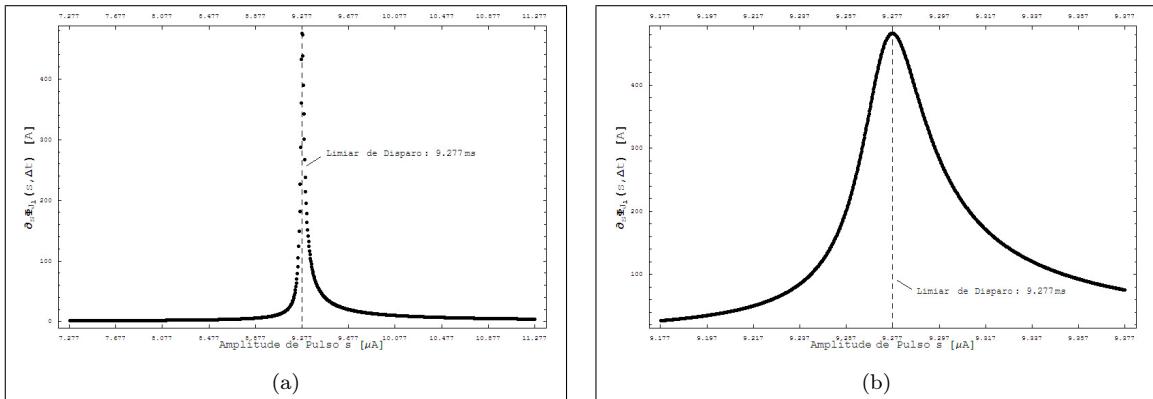


Figura 1.5-4. Gráficos da relação entre a amplitude do pulso (s) e a função auxiliar $\frac{\partial}{\partial s} \Phi_{J_1}(s, f, d)$ (picos de ultrapassagem) na tentativa de um disparo de PA para um período $\Delta t = d = 1\text{ms}$ de atividade. Os pontos foram distribuídos com uma discretização de passo constante no intervalo das amplitudes com 1000 pontos de amostra. A linha vertical pontilhada representa a posição do limiar de potencial. (a) intervalo de amplitude $[\Delta I^* - \varepsilon, \Delta I^* + \varepsilon]\mu\text{A}/\text{mm}^2$ com $\varepsilon = 2,0\mu\text{A}/\text{mm}^2$, podemos observar que a curva em torno do limiar é muito acentuada, lembrando uma descontinuidade; (b) intervalo da amplitude com $\varepsilon = 0,1\mu\text{A}/\text{mm}^2$, aqui nesse gráfico podemos perceber que, na verdade, a curva é suave, mais similar a uma normal.

Apesar dessa abundância de possibilidades, assumiremos aqui neste trabalho limiares

que se associem apenas com funções $I_e(t)$ do tipo descrito anteriormente pelas Equações (1.5.6) e (1.5.8), *i.e.*, dependentes de um tempo t_0 inicial, de uma amplitude de corrente ΔI , de um período de atividade d , de um período de inatividade f , e de um determinado número de pulsos N . Note ainda que, como estamos lidando essencialmente com perturbações do regime estacionário, não importa o quão grande seja N , o sistema sempre se estabilizará se nem d ou ΔI tiverem módulo suficiente para que o oposto ocorra. Indo mais além, vamos definir uma função auxiliar $\Phi : \mathbb{R}_+^3 \rightarrow \mathbb{R}$, que chamaremos de *Função de Pico de Disparo* ou de *Amplitude Máxima de Disparo*, como

$$\Phi(s, r, q) \stackrel{\text{def}}{=} \sup_{t>0} V(t; s, r, q), \quad (1.5.9a)$$

e sua restrição em um intervalo $J = [a, b]$, $0 < a < b$,

$$\Phi_J(s, r, q) \stackrel{\text{def}}{=} \sup_{t \in J} V(t; s, r, q), \quad (1.5.9b)$$

a fim de definirmos, a seguir, duas relações bastante úteis para nossa análise. E assim, para $q > 0$ constante,

$$\frac{\partial}{\partial s} \Phi_J(s, r, q) \stackrel{\text{def}}{=} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left\{ \frac{\Phi_J(s + \varepsilon, r, q) - \Phi_J(s, r, q)}{\varepsilon} \right\}, \quad (1.5.10a)$$

$$\frac{\partial}{\partial r} \Phi_J(s, r, q) \stackrel{\text{def}}{=} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \left\{ \frac{\Phi_J(s, r + \varepsilon, q) - \Phi_J(s, r, q)}{\varepsilon} \right\}, \quad (1.5.10b)$$

onde J é comumente $J_1 = [t_1, t_2]$ para (1.5.10a) e $J_2 = [t_3, \infty)$ para (1.5.10b), para $N = 2$; ou $J_2 = [t_3, t_4]$ para $N \geq 3$. A definição de $\Phi_J(\Delta I, f, d)$, em (1.5.9b), no contexto de nosso sistema, nos fornece o patamar de cada Pico de Ultrapassagem para todos $\Delta I > 0, f \geq 0, d > 0$. E as definições anteriores em (1.5.10a) e (1.5.10b) nos fornecem um meio de estudar o comportamento das soluções do sistema quando variamos os parâmetros associados a função de injeção de corrente $I_e(t)$. Definimos, assim, o Limiar de Disparos para uma seqüência de tempos $0 \leq t_0 < t_1 < \dots < t_i < \dots < t_{2N-1} < \infty$, onde $\Delta t_i = d = 1\text{ms}$, $\forall i$ par, e $J_1 = [t_1, t_2]$, como

$$\Delta I^* = \left\{ \Delta I > 0 : \left. \frac{\partial}{\partial s} \Phi_{J_1}(s, \Delta t_2, \Delta t_1) \right|_{s=\Delta I} \text{é máximo} \right\}. \quad (1.5.11)$$

O valor do Limiar de Potencial encontrado para nosso exemplo da Figura 1.5-5, e

associado aos gráficos da Figura 1.5-4, é de $\Delta I^* \approx 9,277\mu\text{A}/\text{mm}^2$. Esse valor, todavia, não deve ser interpretado como uma espécie de “barreira pontual” na qual qualquer pequena perturbação à direita ou à esquerda desse valor signifique que o Potencial de Ação (PA) será ou não disparado, respectivamente. Como na prática a Constante de Tempo do sistema (veja a Seção 1.2.3) nos fornece a ordem de grandeza para trabalharmos com um experimento real dessa natureza, então esse limiar é melhor interpretado na prática como um intervalo $[\Delta I^* - a \cdot \tau_m, \Delta I^* + a \cdot \tau_m]$ — onde a seria um coeficiente relacionado à sensibilidade do sistema e à influência da precisão da medida nos resultados — todos os valores abaixo dele são chamados *sublimiares* e todos acima, *superlimiares*. O intervalo em si é considerado como sendo de profunda incerteza a respeito do comportamento esperado de um PA. A Figura 1.5-4 nos confirma isso, já que a vizinhança próxima ao limiar se revela como uma região bastante instável, onde as características qualitativas mudam rapidamente entre disparado e não-disparado, de forma muito similar a uma descontinuidade. O patamar máximo nessa figura, $\frac{\partial}{\partial s}\Phi_{J_1}(\Delta I^*, f, d) \approx 482\text{A}$, nos diz que $\theta^* = \text{ArcTan}\left(\frac{\partial}{\partial s}\Phi_{J_1}(\Delta I^*, f, d)\right) \approx 0,4993\pi$, i.e., nesse ponto a inclinação da reta tangente é quase perpendicular. Alguns autores se referem a essa particularidade como *Efeito ou Comportamento Tudo-ou-Nada*.

Podemos ver na Figura 1.5-6 um exemplo de função de entrada de corrente $I_e(t)$, e já podemos observar que, apesar de nossa função fonte de corrente ser razoavelmente “bem comportada”, os seus efeitos resultantes parecem não obedecer a uma certa regularidade. Podemos ver que os Potenciais de Ação não disparam a qualquer momento e por qualquer motivo. As variáveis de portão fazem seu papel de ativadoras do potencial quando isso convém, mas também respondem de forma inibitória em outras situações.

O Teorema que nos permite definir ΔI^* para as equações de *Hodgkin-Huxley*, assim como as próximas definições, é citado ao final desta seção.

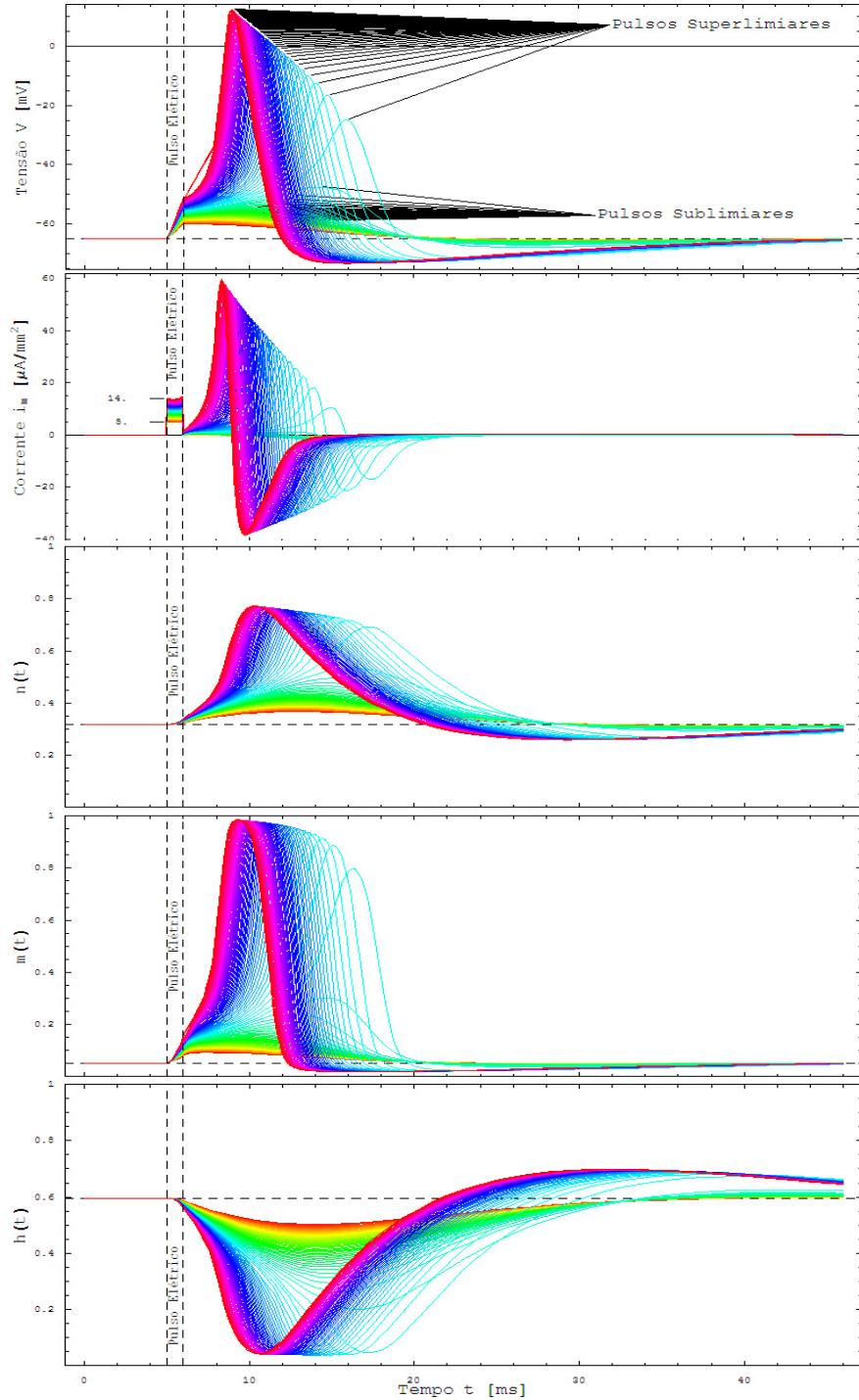


Figura 1.5-5. Gráfico de uma família de curvas com uma amostra de soluções do sistema de *Hodgkin-Huxley* para um único pulso de período unitário variando-se suas amplitudes de corrente. No primeiro gráfico, de cima para baixo, são mostrados quais PAs são considerados como disparados, ou superlimiares, e quais não são, ou sublimiares. A amostra é feita com um intervalo discretizado com passo constante em $[5, 0; 14, 0]\mu\text{A}/\text{mm}^2$ — destacado no segundo gráfico — e com 500 pontos (ou curvas), e cada cor é associada a uma única solução para todos os gráficos. Note a relação entre as distâncias dos picos de ultrapassagem no primeiro gráfico e os gráficos da Figura 1.5-4. Os três últimos gráficos mostram o respectivo efeito das tentativas de se ativar um PA nas variáveis de portão n , m e h . Os valores das constantes do sistema são os mesmos indicados na Figura 1.5-3.

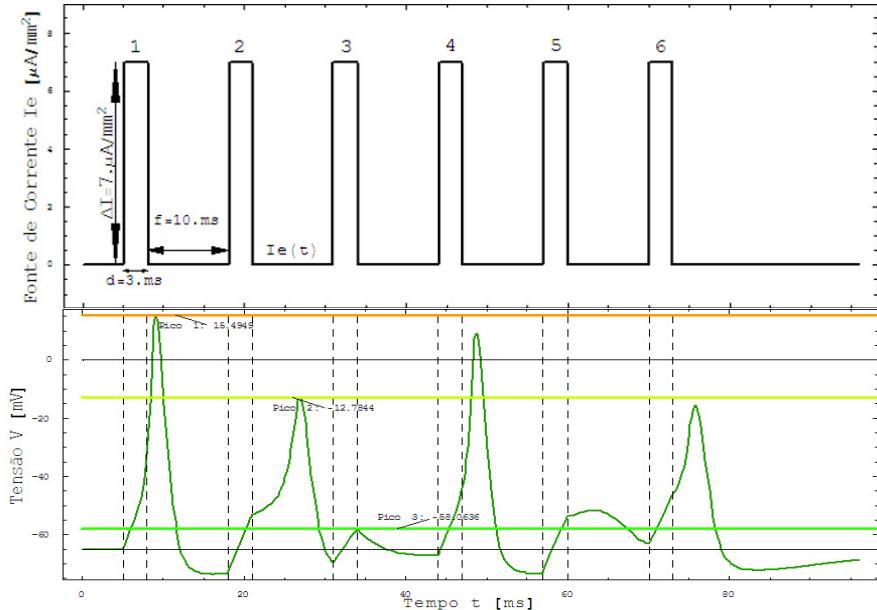


Figura 1.5-6. Exemplo de uma função de fonte de corrente $I_e(t)$ e seu respectivo efeito na variável de tensão de *Hodgkin-Huxley*. O gráfico no topo mostra as características da função de injeção de corrente e o abaixo, os intervalos onde os efeitos dos pulsos estão ativos (linhas verticais pontilhadas). Note que apesar de o primeiro pulso iniciar um PA com sucesso, o segundo pulso tem um nível insuficiente de potencial, enquanto que o terceiro sequer chega a conseguir disparar-se.

1.5.3 Períodos Refratários.

Os Períodos Refratários são divididos em dois: o *Absoluto* e o *Relativo*. Eles foram introduzidos na Seção 1.1.2, dos conceitos preliminares de neurofisiologia, e podem ser conferidos nos Potenciais de Ação do gráfico inferior da Figura 1.5-6. Como é mostrado nesse gráfico, os 3 primeiros Picos de Ultrapassagem têm valores completamente distintos — o Pico de Ultrapassagem número 3, inclusive, nem pode ser considerado com tal pois nesse caso o potencial não é disparado — e podemos notar que o segundo Potencial de Ação sequer chegou a valores positivos. A seguir redefiniremos esses conceitos de forma matemática mais precisa para esse modelo. Entretanto, com o intuito de compreendermos melhor esses fenômenos, destacamos antecipadamente que as definições se passam nos intervalos de tempo compreendidos por $0 \leq t_0 < t_1 < \dots < t_i < \dots < t_{2N-1} < \infty$, onde $\Delta t_i = d = 1\text{ms}$, $\forall i$ ímpar, e $\Delta t_i = f \geq 0$, $\forall i$ par; $J_1 = [t_1, t_2]$ e $J_2 = [t_3, t_4]$ para $N \geq 3$ — ou $J_2 = [t_3, \infty)$ para $N=2$.

Período Refratário Absoluto é o período de tempo no qual não há possibilidade de se

iniciar um novo potencial de ação a partir de um segundo pulso de corrente idêntico ao primeiro, *i.e.*, dados $\Delta I > \Delta I^*$ — pois o primeiro PA deve ser ativado —, e $\Delta t_1 > 0$ constantes, definiremos com a seguinte equação o valor deste limiar

$$\Delta t^- \in \left\{ \Delta t > 0 : \frac{\partial}{\partial r} \Phi_{J_2}(\Delta I, r, \Delta t_1) \Big|_{r=\Delta t} \text{ é máximo} \right\}. \quad (1.5.12)$$

Ou seja, o Período Refratário Absoluto, em si, compreende o intervalo $(t_1, t_1 + \Delta t^-)$.

Período Refratário Relativo é o período após o período refratário absoluto no qual é mais difícil iniciar outro potencial de ação com as mesmas características do primeiro, e portanto, é o intervalo onde precisamos de um ΔI_1 maior que o ΔI inicial para que o PA seja disparado. Assim, dados $\Delta I > \Delta I^*$ e $\Delta t_1 > 0$ constantes

$$\Delta t^+ = \min \left\{ \Delta t > 0 : \Phi_{J_2}(\Delta I, r, \Delta t_1) \Big|_{r=\Delta t} = \Phi_{J_1}(\Delta I, \Delta t, \Delta t_1) \right\}. \quad (1.5.13)$$

Admitindo-se que $\Delta t^- < \Delta t^+$, o Período Refratário Relativo compreende o intervalo $(t_1 + \Delta t^-, t_1 + \Delta t^- + \Delta t^+) = (t_2 - \Delta t^+, t_2)$.

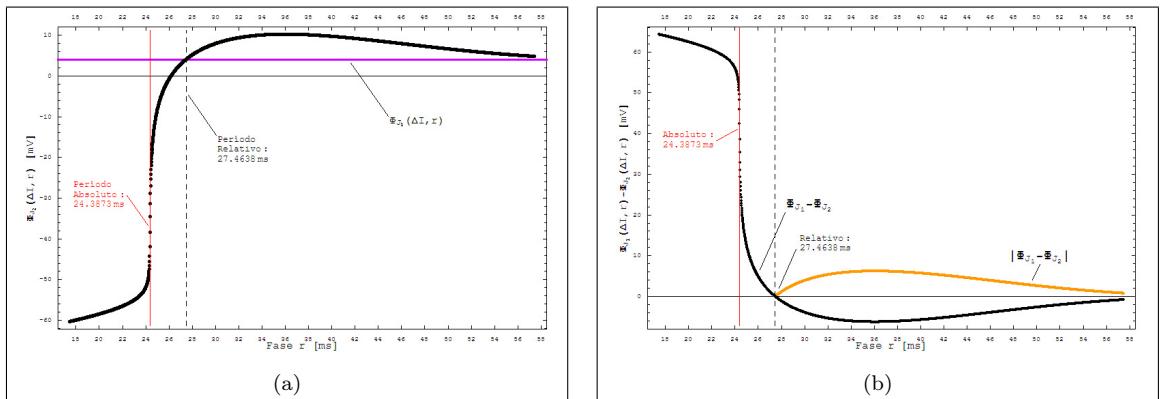


Figura 1.5-7. Gráficos da função auxiliar $\Phi_{J_2}(\Delta I, r, d)$ destacando-se os limiares dos períodos refratários. Ambos gráfico foram construídos com uma discretização de passo constante com 3000 pontos no intervalo de $[\Delta t^+ - 10, \Delta t^+ + 30] \approx [17, 58]\text{ms}$. Os valores dos limiares de período encontrados são de $\Delta t^- \approx 27,4638\text{ms}$ e de $\Delta t^+ \approx 24,3875\text{ms}$, apresentados na figura como as retas perpendiculares pontilhada e vermelha, respectivamente. (a) Neste gráfico mostramos a relação entre os picos alcançados pelo segundo pulso elétrico. Observe que $\Phi_{J_1}(\Delta I, r, d)$ é mostrado como uma reta horizontal (de cor roxa), pois f não influencia no comportamento do primeiro pulso. Note também a curva pós-relativo que cresce e depois vai decrescendo lentamente até o patamar do pulso inicial. (b) Mostramos aqui a mesma função de (a) invertida em relação ao eixo r e deslocada de $\Phi_{J_1}(\Delta I, r, d)$ — juntamente com seu módulo em laranja —, para ilustrarmos como o valor aproximado foi encontrado numericamente.

Perceba que nas definições de ΔI^* , Δt^+ e Δt^- , tomamos o período de injeção de corrente do pulso $\Delta t_1 > 0$ constante, mas na verdade, ele não tem uma participação direta nas definições desses três limiares. Em verdade, para cada $d = \Delta t_1 > 0$ diferente, temos a mudança dos três limiares, ou seja, esse parâmetro deve ser o mesmo para todas as três definições a fim de que façam sentido, e assim estejam interconectadas. Portanto, as definições são sensíveis a esse parâmetro. Em geral, basta que os potenciais máximos sejam iguais para que o fim do período refratário relativo seja confirmado — inclusive por que, após esse período, podemos notar picos maiores que o pico inicial, ativados por um mesmo pulso idêntico (Figura 1.5-7). O Limiar de Potencial para o segundo pulso é aumentado nesse período para depois decrescer lentamente, ou seja, nesse período o PA pode ser disparado, mas somente se a amplitude da corrente injetada no segundo momento é maior que a do primeiro momento, $\Delta I_1 < \Delta I_2$. Portanto, as definições desses períodos são muito frágeis, apesar da grande versatilidade, e merecem muita atenção em sua aplicação em diversos contextos.

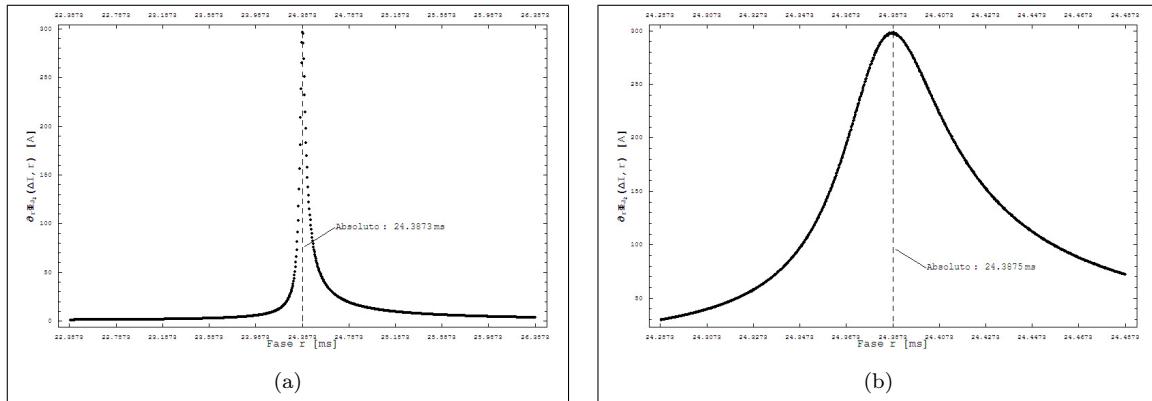


Figura 1.5-8. Gráficos da função auxiliar $\frac{\partial}{\partial r} \Phi_{J_2}(\Delta I, r, \Delta t_1)$ destacando-se o limiar do Período Refratário Absoluto. Ambos gráficos foram construídos com uma discretização de passo constante com 1000 pontos. O valor do limiar de período encontrado é de $\Delta t^- \approx 27,4638\text{ms}$, apresentado na figura como a reta perpendicular pontilhada. (a) O intervalo do gráfico, para $\varepsilon = 2,0\text{ms}$, é de $[\Delta t^- - \varepsilon, \Delta t^- + \varepsilon] \approx [22, 26]\text{ms}$. (b) Intervalo com $\varepsilon = 0,1\text{ms}$. Note que o máximo destes gráficos é notadamente menor que o máximo da Figura 1.5-4, $\frac{\partial}{\partial r} \Phi_{J_2}(\Delta I, \Delta t^-, \Delta t_1) \approx 300,0\text{A}$ (cerca de 38% a menos) apesar da semelhança entre ambos. Entretanto, $\theta^- = \text{ArcTan}(\frac{\partial}{\partial r} \Phi_{J_2}(\Delta I, \Delta t^-, \Delta t_1)) \approx 0,4989\pi$ e o ângulo difere apenas de $4,0 \cdot 10^{-4}\pi$ e não representa grande diferença entre essas inclinações sendo, portanto, também bastante acentuada como pode ser vista na Figura 1.5-7.

Note que, até o momento, definimos indiscriminadamente quantidades baseadas em conceitos reais sem qualquer justificativa matemática para tanto. O seguinte teorema nos garante que nossas definições de ΔI^* , Δt^- e Δt^+ são matematicamente factíveis e ainda que, caso necessário, outros conceitos possam ser definidos a partir dos parâmetros do modelo.

Teorema (Dependência dos Parâmetros). *Seja U um conjunto aberto em $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$, e λ um parâmetro vetor em um subconjunto aberto Λ de \mathbb{R}^m . Se $\mathbf{f} \in \mathcal{C}^k(\Lambda \times U, \mathbb{R}^n)$, i.e., \mathbf{f} é de classe \mathcal{C}^k no espaço todo, com $k \geq 1$, então a solução $\varphi(\lambda, t, t_0, \mathbf{x}^0)$ do problema de valor inicial*

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\lambda, t, \mathbf{x}), \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}^0 \quad (1.5.14)$$

é uma função de classe \mathcal{C}^k sobre $(\lambda, t, t_0, \mathbf{x}^0)$. (Hale and Koçak, 1991, Appendix)

Como o modelo de *Hodgkin-Huxley* se enquadra perfeitamente nas condições do teorema, e a função \mathbf{f} do modelo é inclusive analítica, então os parâmetros são de classe \mathcal{C}^1 no mínimo.

Resumindo, dentro do Período Refratário Relativo, os PAs disparados nunca alcançam os patamares do primeiro disparo utilizando-se o mesmo pulso, mas diferentemente do Período Absoluto, existe uma amplitude de corrente, maior que a amplitude inicial, com a qual podemos iniciar um Potencial de Ação com as mesmas características do primeiro. Isto pode ser interpretado, também, como a ação fortemente inibitória das variáveis de portão no período Absoluto, fracamente inibitória no período relativo, e excitativa no período pós-relativo. A compreensão dessa característica é muito importante para o estudo da interação entre neurônios via sinapses, pois fenômenos de acumulação de Potenciais de Ação consecutivos provenientes dessas sinapses são influenciados diretamente, não somente por esses dois limiares, mas também pelo Limiar de Disparo — pois todos os três representam características similares do Potencial de Ação.

Ainda temos outra possibilidade para analisarmos: como os parâmetros ΔI^* e f influenciam a solução do sistema. Podemos ainda estudar como $\Delta t_i = d$, $\forall i$ ímpar, as influenciam-na também, e podemos adiantar que esse estudo é interessante, pois para valores adequados de d , podemos nos deparar com oscilações periódicas, quase-periódicas e amortecidas.

1.6 A Análise de FitzHugh.

Richard FitzHugh, em alguns artigos publicados na década de 60 (Fitzhugh, 1960, 1961, 1969), deu uma descrição qualitativa particularmente elegante do modelo de *Hodgkin-Huxley* que permite uma melhor compreensão do comportamento deste modelo. A abordagem de FitzHugh é baseada no fato de que algumas variáveis do modelo terem uma “cinética” veloz, enquanto que outras são muito lentas. Em particular, m e V são variáveis rápidas, *i.e.*, os canais de Na^+ ativam rapidamente e o Potencial de Membrana muda rapidamente, enquanto n e h são variáveis lentas, *i.e.*, os canais de Na^+ são inativados lentamente, e os canais de K^+ são ativados lentamente. Sendo assim, durante os estágios iniciais do potencial de ação, n e h permanecem essencialmente constantes enquanto m e V variam. Isso permite que o espaço de fase quadridimensional possa ser quebrado em pedaços menores pela fixação de variáveis lentas, e portanto, considerar o comportamento do modelo como uma função de apenas duas variáveis rápidas. Apesar desta técnica ser preciso somente para os momentos iniciais do potencial de ação, ela fornece uma forma útil de estudar o processo de excitação da membrana.

1.6.1 Análise Qualitativa.

Ao tomarmos as equações (1.5.2) e (1.5.3) (mas no formato de (1.4.3)) iguais a zero, a fim de encontrarmos seus pontos de equilíbrio $P^* \stackrel{\text{def}}{=} (V_*, n_*, m_*, h_*)$, encontraremos o sistema,

$$\left\{ \begin{array}{l} V_* = \frac{\bar{g}_K n_*^4 E_K + \bar{g}_{\text{Na}} m_*^3 h_* E_{\text{Na}} + \bar{g}_L E_L + \frac{I_e}{A}}{\bar{g}_K n_*^4 + \bar{g}_{\text{Na}} m_*^3 h_* + \bar{g}_L}, \\ n_* = \frac{V_* + 55}{V_* + 55 + \frac{100}{8} \text{Exp} \left[\frac{-(V_* + 65)}{80} \right] - \frac{100}{8} \text{Exp} \left[\frac{-(9V_* + 505)}{80} \right]}, \\ m_* = \frac{V_* + 40}{V_* + 40 + 40 \text{Exp} \left[\frac{-(V_* + 65)}{18} \right] - 40 \text{Exp} \left[\frac{-(14V_* + 685)}{90} \right]}, \\ h_* = \frac{1 + \text{Exp} \left[\frac{V_* + 35}{10} \right]}{1 + \text{Exp} \left[\frac{V_* + 35}{10} \right] + \frac{100}{7} \text{Exp} \left[\frac{3V_* + 135}{20} \right]}, \end{array} \right. \quad (1.6.1)$$

que não se revela um sistema muito encorajador. Contudo, observe que $x_* = x_\infty = \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)}$, para $x = n, m, h$; e que x_∞ são todas contínuas e limitadas, $0 < x_\infty(V) < 1$, $V \in \mathbb{R}$, como pode ser notado no gráfico da Figura 1.5-1. O que podemos afirmar a respeito do sistema (1.6.1) é que existe um único ponto de equilíbrio para os parâmetros adotados do modelo, e que este ponto é exatamente o ponto que adotamos como condição inicial em nossas simulações até o momento. Atacar esse modelo a partir da técnica de espaço de fase seria muito custoso e complicado — se pensarmos em fazê-lo a partir das equações completas — pois o espaço de fase quadridimensional não nos ajuda a “enxergar” o que realmente está acontecendo. Mas, como veremos, trabalhar uma abordagem indireta com projeções aproximadas e subsistemas chave a fim de tentarmos entender o sistema completo, pode ser bem mais instrutivo e produtivo do que caso tentássemos uma abordagem direta.

1.6.2 O Plano de Fase Rápido.

Vamos analisar o problema do ponto de vista do chamada *Plano de Fase Rápido*. Para tanto, fixemos as variáveis n e h em seus respectivos estados estacionários, que chamaremos de n_0 e h_0 , e considere como m e V comportam-se em resposta a um estímulo. As suas respectivas equações diferenciais são

$$\begin{cases} c_m \frac{dV}{dt} = \bar{g}_K n_0^4 (E_K - V) + \bar{g}_{Na} m^3(V) h_0 (E_{Na} - V) + \bar{g}_L (E_L - V) + \frac{I_e}{A}, \\ \tau_m(V) \frac{dm}{dt} = m_\infty(V) - m. \end{cases} \quad (1.6.2)$$

Esse é um sistema bidimensional e pode ser estudado mais facilmente no plano de fase (m, v) . As curvas definidas por $\frac{dV}{dt} = 0$ e $\frac{dm}{dt} = 0$ são as *isóclinas nulas* ou *nulíclicas* V^\dagger e m^\dagger respectivamente. A nulíclica m^\dagger é definida como a curva $m^\dagger(V) = m_\infty(V)$, a qual já foi apresentada anteriormente na Figura 1.5-1, e a nulíclica V^\dagger é definida como

$$V^\dagger(m) = \frac{\bar{g}_{Na} m^3 h_0 E_{Na} + \bar{g}_K n_0^4 E_K + \bar{g}_L E_L + \frac{I_e}{A}}{\bar{g}_{Na} m^3 h_0 + \bar{g}_K n_0^4 + \bar{g}_L}, \quad (1.6.3)$$

onde h_0 e n_0 , como já foi dito, são valores constantes estacionários do modelo original. Para os parâmetros do modelo de *Hodgkin-Huxley*, as nulíclicas m e V interceptam-se em três pontos, correspondentes aos três estados estacionários das equações rápidas. Veja que

estas três interseções **não** são pontos estacionários do modelo completo, mas tão somente do subsistema rápido, e, para sermos mais precisos, devemos chamá-los pontos *pseudo-estacionários*. Entretanto, no contexto desta seção, continuaremos a referir-nos a eles como estados estacionários, e os chamaremos de V_r , V_s e V_e — de repouso (*resting*), sela (*saddle*) e excitado (*excited*). É importante notar que o ponto V_r , sendo uma “exceção” ao que foi dito, corresponde exatamente ao estado de repouso do modelo original se associado à n_0 e h_0 , e que os demais pontos, V_s e V_e , desaparecem quando suas respectivas equações são consideradas novamente para o modelo completo.

Pode ser mostrado, a partir da matriz Jacobiana do sistema rápido com os parâmetros do sistema principal e com $I_e = 0$, que os pontos V_r e V_e são pontos assintoticamente estáveis (ambos autovalores são reais e negativos), mas especificamente são nós estáveis, e que V_s é um ponto de sela (os autovalores são reais de sinais opostos), portanto instável. E como V_s é um ponto de sela, ele também tem uma variedade estável unidimensional, mostrada como a curva azul na Figura 1.6-1. Essa variedade estável divide o plano de fase em duas regiões: qualquer trajetória que se inicie à esquerda da variedade estável é impedida de alcançar o ponto V_e e deve eventualmente retornar ao ponto de repouso V_r . Entretanto, qualquer trajetória que se inicie à direita da variedade estável fica impedida de retornar ao ponto de repouso V_r e acaba voltando ao ponto excitado V_e . Sendo assim, a variedade estável juntamente com os dois estados estacionários estáveis são os responsáveis pelo fenômeno de limiar descrito nas Seções 1.5.2 e 1.5.3. Qualquer perturbação do estado de repouso — fazemos a relação entre V_r e (V_0, n_0, m_0, h_0) mais forte aqui — que não seja grande o bastante para que a trajetória cruze a variedade estável, eventualmente se atenua e logo morre no estado de repouso. Todavia, uma perturbação que cruze a variedade estável resulta em uma longa incursão na tensão até o estado excitado. Trajetórias aleatórias são mostradas na Figura 1.6-1.

Se m e V fossem as únicas variáveis no modelo, então V poderia ficar em V_e indefinidamente. Contudo, como já foi esclarecido, V_e não é um estado estacionário do modelo original completo. Sendo assim, a fim de observarmos o que acontece em uma escala de tempo maior, devemos considerar como variações lentas em n e h afetam a natureza qualitativa do plano de fase rápido. Primeiramente, note que como $V_r < V_e$, segue-se que $n_\infty(V_r) < n_\infty(V_e)$ e $h_\infty(V_r) > h_\infty(V_e)$. Assim, enquanto V está no estado excitado, h começa a decrescer, consequentemente inativando a condutância do íon de Sódio Na^+ , enquanto n inicia sua ativação da condutância do Potássio K^+ através do seu aumento.

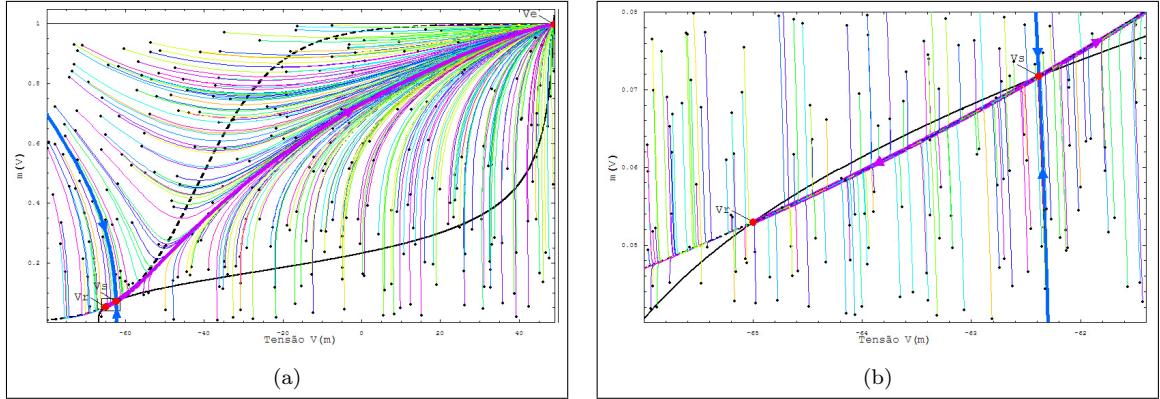


Figura 1.6-1. Plano de Fase do sistema rápido. (a) Os pontos de equilíbrio V_r , V_s e V_e são mostrados em vermelho. A nulíclina m^\dagger é mostrada em preto: a pontilhada corresponde a V^\dagger e a sólida a m^\dagger . A curva azul representa a variedade estável de V_s , e a roxa, a variedade instável. Todas as demais curvas representam trajetórias associadas a soluções do sistema, a partir de condições iniciais indicadas pelos pontos pretos. (b) Zoom da região assinalada pelo retângulo em (a). Note que toda trajetória à esquerda da curva azul termina seu caminho em V_r , enquanto que as que iniciam à direita terminam em V_e .

Agora note que apesar da nulíclina m^\dagger no plano de fase rápido não depender nem de n e nem de h , a nulíclina V^\dagger depende. Quando n cresce e h decresce, a nulíclina V^\dagger se desloca para a esquerda e para cima, como mostrado na Figura 1.6-2. Quando isso acontece, os pontos V_s e V_e deslocam-se um na direção do outro, enquanto que o estado de repouso V_r desloca-se à esquerda, distanciando-se dos outros dois. Durante essa fase a tensão está em V_e e, portanto, decresce lentamente. Eventualmente, V_e e V_s coalescem e somem em uma bifurcação sela-nó. Quando isso acontece, V_r é o único estado estacionário restante. Perceba que como a nulíclina V^\dagger se deslocou para cima à esquerda, V_r não é o ponto estacionário do sistema completo. Entretanto, quando V decresce até V_r , n e h ambas retornam a seus respectivos estados estacionários, e consequentemente, V_r lentamente aumenta até que o estado estacionário do sistema completo é alcançado e o potencial de ação se completa.

1.6.3 O Plano de Fase Rápido-Lento.

Na análise anterior, simplificamos o plano de fase quadridimensional pela sua quebra em seções bidimensionais, com vários valores fixos de n e h . Entretanto, tomando uma seção diferente, podemos destacar outros aspectos do potencial de ação. Em particular, tomando uma seção envolvendo uma variável rápida e uma lenta, obtemos uma descrição

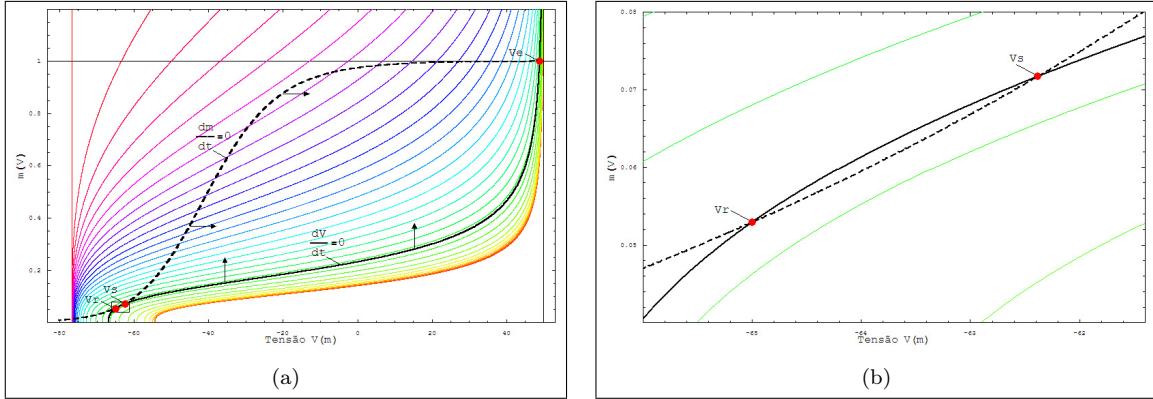


Figura 1.6-2. Plano de Fase do sistema rápido para vários valores de h e n fixos. (a) As curvas coloridas representam as nulíclinas V^\dagger em função de h_i e n_i , onde $n_i = i/32$ para $i = 1, \dots, 32$, e $h_i = 1 - n_i$ — mais especificamente de baixo (curvas alaranjadas) para cima (curvas avermelhadas) — , e a curva sólida preta representa V^\dagger original com n_0 e h_0 . Mostramos a nulíclina m^\dagger como a curva pontilhada em preto. (b) Zoom da região assinalada pelo retângulo em (a).

do modelo de *Hodgkin-Huxley* que provou ser extraordinariamente útil.

Extraímos uma única variável rápida assumindo que m é uma função instantânea de V , e portanto $m = m_\infty(V)$ para todo $t > 0$. Isso é equivalente a assumir que a ativação da condutância do íon Na^+ age em uma escala de tempo mais rápida ainda do que a escala de tempo da própria tensão V . Com isso em mãos, FitzHugh percebeu que durante o curso do potencial de ação poderia assumir a relação: $h + n \approx 0,85$ — veja a simetria aproximada entre $n(t)$ e $h(t)$ na Figura 1.1-7 — e de posse desse fato, h pode ser eliminada definindo-se $h = 0,85 - n$. A Figura 1.6-4 mostra algumas soluções superlimiares da equação completa de *Hodgkin-Huxley* dessa restrição.

Com essas simplificações, o modelo de *Hodgkin-Huxley* contém uma variável rápida V e uma variável lenta n , e agora pode ser reescrito como

$$c_m \frac{dV}{dt} = \bar{g}_K n^4 (E_K - V) + \bar{g}_{\text{Na}} m_\infty^3(V) (0,85 - n) (E_{\text{Na}} - V) + \bar{g}_L (E_L - V) + \frac{I_e}{A} \quad (1.6.4a)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V) (1 - n) - \beta_n(V) n, \quad (1.6.4b)$$

e façamos, por conveniência, $f(V, n)$ denotar o lado direito da Equação (1.6.4a), *i.e.*,

$$f(V, n) = \bar{g}_K n^4 (E_K - V) + \bar{g}_{\text{Na}} m_\infty^3(V) (0,85 - n) (E_{\text{Na}} - V) + \bar{g}_L (E_L - V) + \frac{I_e}{A}. \quad (1.6.5)$$

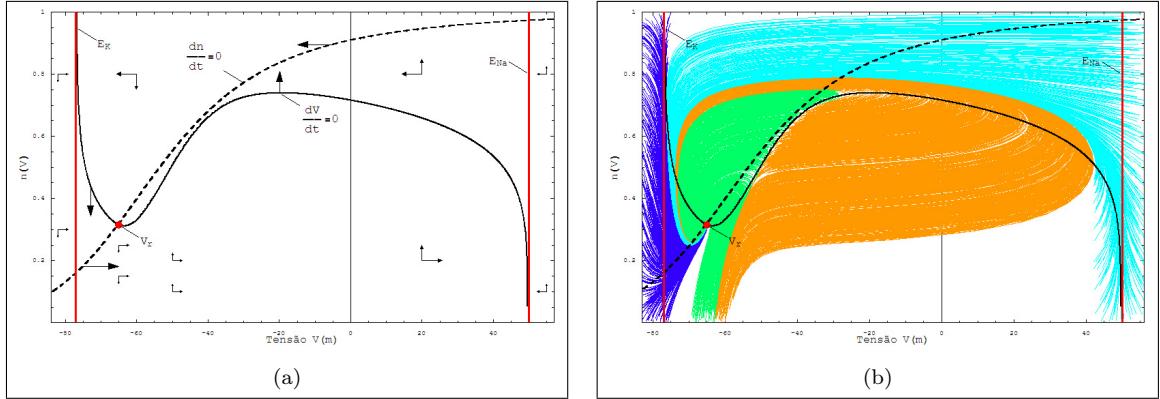


Figura 1.6-3. O Plano de Fase Rápido-Lento destacando-se as nulíclinas do sistema. (a) Gráfico do plano de fase Rápido-Lento no intervalo que inclui os potenciais de membrana do Potássio e do Sódio (retas em vermelho) associadas à variedade lenta para V^\ddagger e de zero a um para n — note o formato “Cúbico” de V^\ddagger entre E_K e E_{Na} . Algumas setas de direções são mostradas no gráfico, com destaque ao canto inferior esquerdo onde temos uma divisão do plano, esta devida a uma variedade estável. (b) Gráfico do plano de fase Rápido-Lento com algumas trajetórias de soluções destacadas: temos em verde e alaranjado as trajetórias sublimiares e as superlimiares, respectivamente; em azul escuro e azul claro, trajetórias iniciando dentro dos retângulos descritos por $[E_K - 5, -75] \times [0, 1]$ e $[42, E_{Na} + 5] \times [0, 1]$, respectivamente. Note a interface entre as trajetórias verdes e alaranjadas, que surge no canto inferior esquerdo, mostrando uma “variedade de limiar”.

As nulíclinas para o sistema Rápido-Lento são mostradas na Figura 1.6-3. A nulíclina V é definida como $f(V, n) = 0$ — note que a equação caracteriza uma aplicação implícita, e a exata definição da curva é $V^\ddagger \stackrel{\text{def}}{=} \{(V, n) \in \mathbb{R}^2 : f(V, n) = 0\}$ —, e tem um formato “cúbico” no intervalo de interesse (E_K, E_{Na}) , enquanto a nulíclina n é definida como $n = n_\infty(V)$ e é monotonicamente crescente. Existe uma única interseção entre elas, para os parâmetros usados no modelo completo, e portanto, um único ponto ou estado estacionário. Como V é uma variável rápida e n lenta, as trajetórias das soluções são quase horizontais com exceção da vizinhança $N_\varepsilon(f)$ para um dado $\varepsilon > 0$, onde

$$N_r(f) \stackrel{\text{def}}{=} \{(V, n) \in \mathbb{R}^2 : |f(V, n)| < r\},$$

para um dado $r > 0$ — *i.e.*, na região do espaço de fase suficientemente próxima da nulíclina V^\ddagger —, pois nessa região as soluções mudam de direção à medida que $\varepsilon \rightarrow 0$.

A curva V^\ddagger é chamada de *Variedade Lenta*, e podemos ver esta variedade como a composição de três ramos no intervalo (E_K, E_{Na}) , separados pelos pontos de máximo e mínimo locais nesse intervalo em relação a n . Ao longo da variedade lenta as soluções se movem lentamente — daí seu nome — na direção determinada pelo sinal de $\frac{dn}{dt}$, contudo, longe dessa variedade as soluções movem-se rapidamente na horizontal. A partir do sinal

de $\frac{dV}{dt}$ segue que as trajetórias movem-se para longe do ramo médio da variedade lenta e na direção dos ramos esquerdo e direito. Assim, o ramo central da variedade lenta é chamado de *Ramo Instável*, e é responsável por atuar como um limiar. Suponha uma perturbação no estado de repouso e pequena o bastante para que V não cruze o ramo instável. Então a trajetória se move horizontalmente para a esquerda e retorna ao estado estacionário em uma espiral estável (trajetórias em verde e azul-escuro na Figura 1.6-3). Entretanto, se a perturbação é grande o suficiente para que V cruze o ramo instável, então a trajetória se move para a direita até que ela alcance o ramo direito da variedade lenta, que corresponde ao estado excitado (trajetórias em cor laranja e azul-claro em 1.6-3). Neste ramo direito $\frac{dn}{dt} > 0$, e assim, as soluções deslocam-se lentamente para a variedade lenta até que o ponto de retorno é alcançado — o análogo ao pico de ultrapassagem. Nesse ponto de retorno, n não pode aumentar mais, pois o ramo direito da variedade lenta cessa de existir, e então a trajetória da solução vai para o ramo esquerdo da variedade lenta. Neste ramo esquerdo $\frac{dn}{dt} < 0$, e então a solução segue descendo por ele até que o estado de repouso V_r seja encontrado, completando o potencial de ação. A Figura 1.6-3(a) mostra, a partir de setas de sentido do fluxo, como cada solução reage nas regiões compreendidas pelas curvas e pelas variedades, e perceba também que a variedade instável se descola do ramo instável de V^\ddagger e continua descendo.

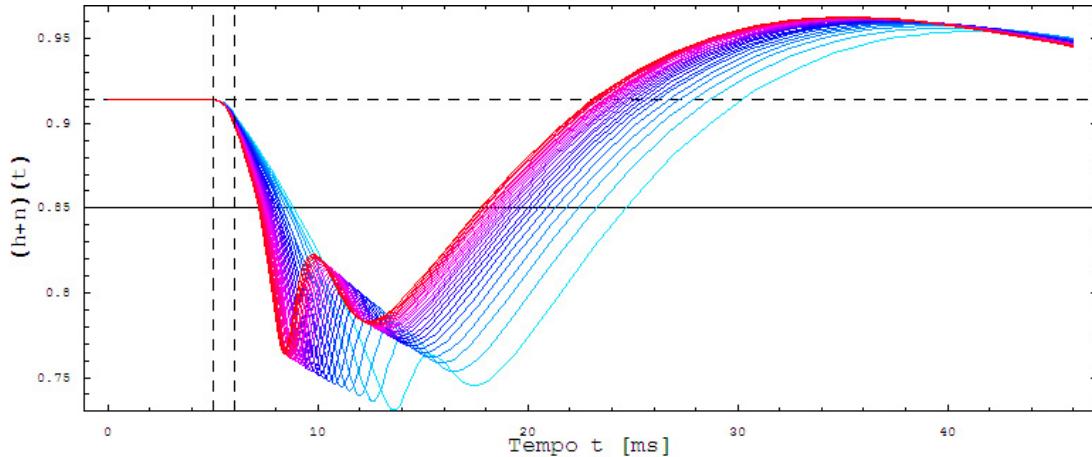


Figura 1.6-4. Gráfico de $(h + n)(t)$ para uma série de soluções, com disparos superlimiares, do sistema completo de *Hodgkin-Huxley*. A reta horizontal pontilhada representa $h_0 + n_0$, e a sólida representa $(h + n)(t) = 0,85$. As cores das curvas, indo do Azul para o Vermelho, indicam um aumento no módulo da amplitude do pulso de corrente injetada, e assim, podemos ver que quanto maior a amplitude mais “achatada” fica a curva, melhorando a aproximação de FitzHugh. Veja que o intervalo em que as curvas estão tem largura de $\approx 20\%$ da largura total do intervalo, e que o valor adotado por FitzHugh para ser a constante é uma média aproximada disso.

Além disso, podemos ver que fora do intervalo $[E_K, E_{Na}]$ a variedade lenta V^\ddagger não está definida em \mathbb{R} , e isso nos habilita a afirmar que, para essa configuração de parâmetros adotada, existe um único ponto de equilíbrio no espaço de fase. Podemos visualizar esse fato com algumas observações sobre f . Inicialmente, redefinimos a Equação (1.6.5) como

$$f(V, n) = An^4 + B(0, 85 - n) + C = 0, \quad (1.6.6a)$$

e teremos

$$A(V) = \bar{g}_K(E_K - V), \quad (1.6.6b)$$

$$B(V) = \bar{g}_{Na}(E_{Na} - V)m_\infty^3(V), \quad (1.6.6c)$$

$$C(V) = \bar{g}_L(E_L - V), \quad (1.6.6d)$$

e agora podemos ver que $\lim_{V \rightarrow E_K} f(V, n_{E_K}) = B(E_K)(0,85 - n_{E_K}) + C(E_K)$ e, sendo assim, teremos

$$n_{E_K} = \frac{0,85 B(E_K) + C(E_K)}{B(E_K)} \approx 265,1;$$

e também vemos que $\lim_{V \rightarrow E_{Na}} f(V, n_{E_{Na}}) = A(E_{Na})n_{E_{Na}}^4 + C(E_{Na})$, mas nesse caso em particular encontramos as seguintes raízes

$$n_{E_K} = \frac{(\pm 1 \mp i)[(E_{Na} - E_K)\bar{g}_K]^{\frac{3}{4}}[(E_{Na} - E_L)\bar{g}_L]^{\frac{1}{4}}}{\sqrt{2}(E_{Na} - E_K)\bar{g}_K} \approx 0,20343 (\pm 1 \mp i)$$

e, portanto, o ponto $(E_K, n_{E_K}) \notin V^\ddagger$ para os parâmetros do modelo, apesar de $(E_{Na}, n_{E_{Na}}) \in V^\ddagger$. E agora, tome $V < E_K$ e teremos $A(V), B(V), C(V) > 0$, já que $E_K < E_L < E_{Na}$, e então $\lim_{V \rightarrow -\infty} \frac{B(V)}{A(V)} = 0$ — pois $m_\infty(V) \rightarrow 0$ sempre que $V \rightarrow -\infty$ — e consequentemente, também teremos $\lim_{V \rightarrow -\infty} \frac{C(V)}{A(V)} = \frac{\bar{g}_L}{\bar{g}_K}$. E como os limites existem, teremos $\bar{g}_Kn^4 + \bar{g}_L \geq 0, \forall n \in \mathbb{R}$, e portanto, a variedade lenta não está definida para todo $V < E_K$. E tomando desta vez $V > E_{Na}$, teremos no limite, analogamente ao caso anterior, $\bar{g}_Kn^4 + \bar{g}_{Na}n + \bar{g}_L \geq 0, \forall n \in \mathbb{R}$, e V^\ddagger não está definida $\forall V \geq E_{Na}$. De posse destas informações, concluímos que existe um único ponto de equilíbrio no plano de fase Rápido-Lento.

As variáveis V e n são normalmente chamadas de *Variáveis de Excitação* e de *Recuperação*, respectivamente: excitação, devido a fato de essa variável governar a subida ao estado excitado; e recuperação, devido ao retorno ao estado estacionário. Na ausência de

n , a solução poderia ficar no estado excitado indefinidamente e o fenômeno do potencial de ação não se completaria.

Existe uma relação estreita entre o plano de fase Rápido e o Rápido-Lento. Observe que no plano de fase Rápido as nulíclinas V^\dagger e m^\dagger têm três pontos de interseção correspondentes aos três ramos da curva V^\ddagger . Em outras palavras, quando n está fixo em n_0 , a equação $f(V, n_0) = 0$ tem três soluções possíveis, correspondentes a V_r , V_s e V_e no plano de fase Rápido. Entretanto, considerando o que a Figura 1.6-3 nos mostra, quando n cresce, os dois ramos mais à direita da variedade lenta coalescem e desaparecem. Isso é análogo ao estreitamento da distância entre V_e e V_s , e consequente desaparecimento, vistos no plano de fase Rápido. O plano de fase Rápido-Lento é, portanto, um meio conveniente de, em poucas palavras, explicar como V_r , V_s e V_e dependem das variáveis lentas.

A partir dessas duas análises feitas por FitzHugh em seus artigos (Fitzhugh, 1960, 1961) do início da década de 60, e também de outras análises posteriormente feitas por outros, podemos inferir com pouca margem para dúvidas que o sistema de *Hodgkin-Huxley* é globalmente estável em relação a V_r , mas perceba que toda a análise feita não é suficiente para uma certeza matemática concreta. A fim de minimizar os efeitos da complexidade do modelo de *Hodgkin-Huxley*, FitzHugh propôs algumas simplificações do modelo, baseadas nessas análises, que ainda mantêm satisfatoriamente as principais características do modelo original de *Hodgkin-Huxley*, e as veremos no Capítulo seguinte.

Capítulo 2

Fitzhugh-Nagumo para Um Neurônio.

Neste Capítulo, veremos a contribuição de FitzHugh — e também a de Nagumo — para o melhor entendimento dos processos neurofisiológicos associados ao potencial de ação. Seguindo os seus argumentos levantados em 1960 e 61 em seus artigos (Fitzhugh, 1960, 1961), e também por Nagumo et al. (1962), faremos uma análise de seu sistema por vários pontos de vista, a fim de nos preparamos para o Capítulo seguinte, onde veremos uma importante extensão dessa modelagem.

2.1 Introdução.

Como foi mostrado no Capítulo anterior, a análise dos cortes do sistema completo de *Hodgkin-Huxley* pode ser mais instrutiva do que uma abordagem direta ao sistema quaternário propriamente dito. Observar o comportamento do modelo em duas variáveis acabou sendo determinante para a compreensão dos processos dinâmicos previstos pelo mesmo, tendo em vista que algumas variáveis do sistema têm comportamento similar entre si, e efeitos que, como mostra seu enorme sucesso, podem ser emulados de maneira mais palatável. Em contrapartida, como este modelo de FitzHugh é uma mera aproximação/corte do sistema original, perde-se pelo caminho a vantagem do confronto com a realidade, *i.e.*, a corroboração de teorias baseadas em sua dinâmica a partir de dados experimentais coletados diretamente de células *in vitro*. Este modelo, ao contrário de tentar explicar fenômenos quantitativamente, tem por objetivo, tão somente, ser um paradigma

o qual pode exibir tipos de interações entre as variáveis que levam a propriedades tais como excitabilidade e oscilação.

Ao longo das próximas seções abordaremos análises matemáticas com pontos de vista diferentes, direcionadas ao sistema que compõem este modelo, com o intuito de desenvolvemos uma melhor percepção das características dinâmicas subjacentes do seu sistema de equações. FitzHugh, em seus artigos, perfaz uma análise de planos de fase extremamente elegante que foi rapidamente absorvida e inúmeras vezes adaptada a outras situações de modelagem por outros autores, fato este devido à simplicidade dos argumentos e equações. Esta análise foi, entretanto, menos instrutiva na descrição das causas de trens de impulsos repetitivos — ou uma seqüência de Potenciais de Ação — pois nesse caso as quatro variáveis são de importância capital para o fenômeno.

No segundo artigo já citado, FitzHugh propôs-se a demonstrar que o modelo de *Hodgkin-Huxley* pertencia a uma classe de sistemas mais geral que exibia as propriedades de excitabilidade e oscilação. Como protótipo fundamental, o *Oscilador de van der Pol* é um exemplo desta classe, e FitzHugh o adaptou às suas necessidades. Abordagem similar foi desenvolvida independentemente por [Nagumo, Arimoto, and Yoshizawa \(1962\)](#), e consequentemente desde então o modelo vem sendo chamado *Fitzhugh-Nagumo*.

2.1.1 FitzHugh-Nagumo Generalizado.

Antes de mostrarmos as idéias por trás do modelo, descrevemos a seguir o que convencionou-se chamar na literatura de *Equações de Fitzhugh-Nagumo Generalizadas*. As seguintes equações

$$\epsilon \frac{dv}{dt} = f(v, w) + I \quad (2.1.1)$$

$$\frac{dw}{dt} = g(v, w), \quad (2.1.2)$$

onde $I > 0$ é a corrente injetada e $f, g : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$, são conhecidas dessa maneira quando as seguintes exigências são todas devidamente satisfeitas:

- (i). a nulíclina definida a partir de $f(v, w) = 0$ como $F^\dagger \stackrel{\text{def}}{=} \{(v, w) : f(v, w) = 0\}$ deve ser de formato “Cúbico”, ou seja, a partir de um intervalo $J = [W_{Min}, W_{Max}] \in \text{Im}(f)$,

devem existir três soluções $v = v(w)$ da equação $f(v, w) = 0$ que dividem F^\dagger em três ramificações, onde cada uma está num intervalo $J \supseteq J_-, J_0, J_+$. Tais ramos são denotados por $v = V_-(w)$, $v = V_0(w)$ e $v = V_+(w)$, e chamados de *ramo esquerdo*, *central* e *direito* de F^\dagger , respectivamente, e, onde cabe a comparação em w — pois tais funções não necessitam existir para o mesmo intervalo de w —,

$$V_-(w) \leq V_0(w) \leq V_+(w);$$

- (ii). os valores W_{Min} e W_{Max} existem, e são definidos de maneira tal que $V_-(W_{Min}) \leq V_-(w), \forall w \in J_-$, e analogamente, $V_+(w) \leq V_+(W_{Max}), \forall w \in J_+$;
- (iii). para valores de w acima da nulíclina F^\dagger , f assume valores negativos, *i.e.*, $f(v, w) < 0$. Assim como para valores de w abaixo da nulíclina F^\dagger , f assume valores positivos, *i.e.*, $f(v, w) > 0$. Isto pode ser traduzido mais compactamente como $\frac{\partial}{\partial w} f(v, w) < 0$;
- (iv). a nulíclina definida a partir de $g(v, w) = 0$ como $G^\dagger \stackrel{\text{def}}{=} \{(v, w) : g(v, w) = 0\}$, deve ter precisamente uma única interseção com a curva F^\dagger — ou um único ponto de equilíbrio do plano de fase- (v, w) ;
- (v). incrementar v acima da curva G^\dagger faz com que g assuma valores positivos, *i.e.*, $\frac{\partial}{\partial v} g(v, w) > 0$, e decrementando w abaixo da curva G^\dagger , $g(v, w)$ aumenta de valor, *i.e.*, $\frac{\partial}{\partial w} g(v, w) < 0$.

As variáveis v e w são classificadas como *rápida* e *lenta*, e são chamadas de *variável de excitação* e *recuperação*, respectivamente, pelos mesmos motivos explicitados no fim da Seção 1.6.3. Por ora, a interpretação dessas condições ainda é bastante críptica, mas seu significado será aos poucos melhor compreendido nas próximas seções.

2.1.2 A Idéia de FitzHugh.

Richard FitzHugh mostrou em seu artigo que, na verdade, o sistema de equações hoje conhecido a partir de seu nome, pertence a uma classe de sistemas chamada de *Equações de Lienard* — a qual também faz parte a *Equação de van der Pol*, como caso particular do sistema de FitzHugh. Devido a isso, este inicialmente cunhou o nome de *Bonhoeffer-van der Pol* ao seu modelo, ou de maneira abreviada BVP, como uma referência ao

artigo de [Bonhoeffer \(1947\)](#), que descrevia um processo eletroquímico com características excitativas bastante similares — inclusive o próprio plano de fase! — ao subsistema analisado na seção [1.6.3](#).

O sistema de equações adotado por FitzHugh — numa versão atualizada em relação à convenção do sentido da corrente — é apresentado pelas equações a seguir:

$$\epsilon \frac{dv}{dt} = p(v) - w + z(t) \quad (2.1.3a)$$

$$\frac{1}{\epsilon} \frac{dw}{dt} = v - b w + a, \quad (2.1.3b)$$

onde

$$p(v) = v - \frac{v^3}{3} = -\frac{1}{3}v(v + \sqrt{3})(v - \sqrt{3}). \quad (2.1.3c)$$

Nessas equações, a variável v representa a excitabilidade do sistema e pode ser identificada com a tensão de membrana; w é a variável de recuperação, representando a combinação de forças que tendem a trazer a dinâmica do sistema de volta para o equilíbrio. Finalmente, $z(t)$ é nosso conhecido *Estímulo Elétrico* (identificado como a corrente de entrada ou injetada) aplicado à célula.

FitzHugh, em seu artigo, com o objetivo de obter condições apropriadas para os parâmetros a , b e ϵ , propôs

$$1 - \frac{2b}{3} < a < 1, \quad 0 < b < 1, \quad 0 < b\epsilon^2 < 1. \quad (2.1.4)$$

Entretanto, deixamos aqui condições diferentes para o sistema, devido às diferenças entre as definições adotadas por FitzHugh e as adotadas aqui neste trabalho. A mesma abordagem analítica feita neste trabalho, mas com o sistema original de equações de FitzHugh, pode ser vista em [Edelstein-Keshet \(2005\)](#). Assim, dados $\epsilon > 0$ e $a > 0$, caso tenhamos

$$0 < b < 1, \quad \text{e} \quad a > 1 - \frac{2b}{3} > \frac{1}{3}, \quad (2.1.5)$$

o sistema terá somente um único ponto de equilíbrio (\bar{v}, \bar{w}) , onde $\bar{v} < -1$, e, indo mais

além, o sistema será estritamente assintoticamente estável $\forall \bar{v} < -1$, caso

$$\epsilon < \frac{\sqrt{b}}{b}, \quad (2.1.6)$$

condição que confirmaremos mais à frente. As Figuras 2.1-1(a) e 2.1-1(b) ilustram bem o comportamento desse sistema a partir do campo de direções e algumas soluções no plano de fase. Observe que, da mesma forma que vimos no Capítulo anterior, o fenômeno de limiar de disparo é mantido pelo sistema.

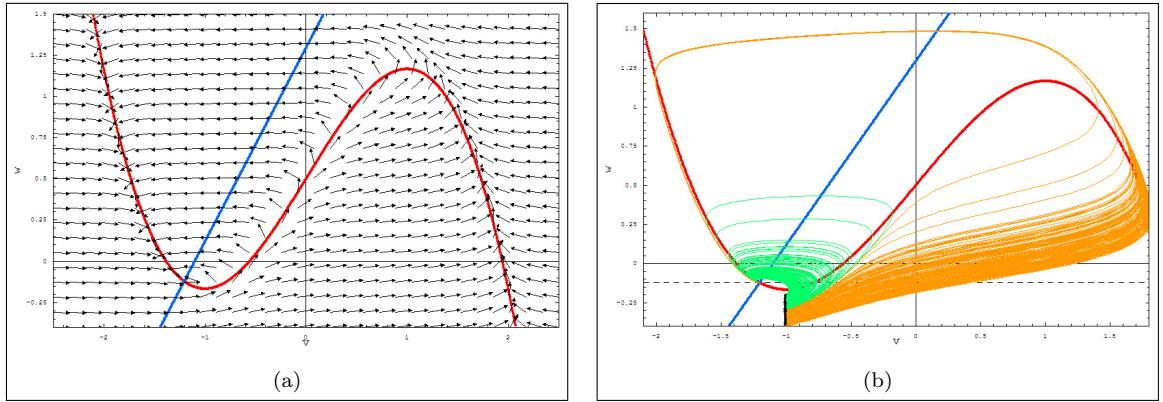


Figura 2.1-1. O Plano de Fase do sistema de FitzHugh para os parâmetros $b = 0,85$; $\epsilon = 0,30$; $a = 1,10$ e $z = 0,50$. (a) O campo de direções associado ao sistema. Nessa figura, a nulíclina F^\dagger é representada pela curva vermelha, e a nulíclina G^\dagger pela azul. (b) Algumas soluções do sistema, com 300 condições iniciais aleatórias na região $v_0 = -1,0$ e $w_0 = [-0,4; -0,2]$, mostrando a existência do fenômeno de limiar — as soluções verdes são sublimiares e as alaranjadas superlimiares, com limiar igual a $v_{Max} = 1,0$. Note que os parâmetros estão dentro das condições de FitzHugh.

2.1.3 A Idéia de Nagumo.

No início da década de 60, Nagumo, um engenheiro eletrônico japonês, juntamente com Arimoto e Yoshizawa propôs e construiu um circuito elétrico a partir de um componente elétrico chamado *Diodo Túnel*, cuja modelagem matemática enquadra-se exatamente nas equações propostas por FitzHugh, pelo simples fato deste componente ter um comportamento elétrico cúbico não-linear em relação à tensão. A Figura 2.1-2, logo a seguir, mostra o circuito de Nagumo. Valendo-no das Leis de Kirchhoff, podemos escrever as equações que descrevem o comportamento deste circuito equivalente para a membrana

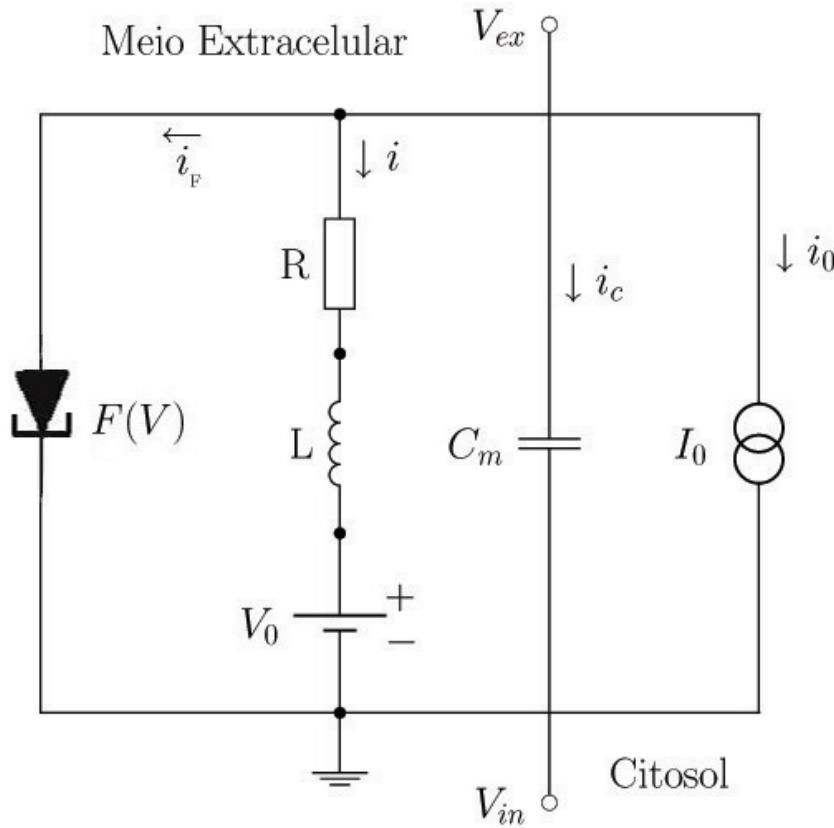


Figura 2.1-2. Circuito Equivalente para o Modelo de Nagumo de um sistema elétrico excitável.

celular. Sabemos que

$$i + \sum_{n=F,c,0} i_n = 0 \quad \text{e} \quad \sum_{n=R,L,0} V_n = V, \quad (2.1.7)$$

onde i é a corrente que flui pelo resistor-indutor; e adotando a convenção para o sentido da corrente a partir do terra, posto propositalmente no lado de dentro da célula, definimos o Potencial de Membrana como $V = V_{in} - V_{ex}$. Encontramos dessa forma

$$i + F(V) + C_m \frac{dV}{d\tau} + I_0 = 0, \quad (2.1.8a)$$

$$R i + L \frac{di}{d\tau} + V_0 = V, \quad (2.1.8b)$$

equações que regem o circuito da Figura 2.1-2, onde I_0 é uma corrente externa que pode, inclusive, variar com o tempo $I_0 = I_0(t)$; e V_0 é o ganho de potencial devido à bateria. Nesse contexto, a variável τ é utilizada para representar o tempo dimensional, isto por que, a seguir, introduziremos uma variável independente adimensional em seu lugar. A

função $F : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ é assumida como de formato “Cúbico”, tendo três raízes as quais, $V = 0$ sendo a menor e $V = V_1$ a maior, são soluções estáveis da equação diferencial $\frac{dV}{d\tau} = -F(V)$, $V(0) = V_0$ ($V = V_2$ é uma solução instável tal que $0 < V_2 < V_1$). Tomamos R_1 como a resistência “passiva” do elemento não-linear tal que $R_1^{-1} = \frac{dI_F}{dV} \Big|_{V=0} = F'(0)$. E introduzimos as variáveis adimensionais,

$$v = \frac{V}{V_1}, \quad w = A i, \quad t = \frac{R_1}{L} \tau, \quad A = \frac{R_1}{V_1}, \quad \text{e a função} \quad f(v) = -A F(V_1 v), \quad (2.1.9)$$

igualmente adimensional, para que juntamente com as Equações (2.1.8) tenhamos

$$\epsilon \frac{dv}{dt} = f(v) - w - w_1, \quad (2.1.10a)$$

$$\frac{dw}{dt} = v - \gamma w - v_1, \quad (2.1.10b)$$

$$\text{onde} \quad \epsilon = \frac{R_1^2 C_m}{L}, \quad w_1 = A I_0, \quad v_1 = \frac{V_0}{V_1} \quad \text{e} \quad \gamma = \frac{R}{R_1}. \quad (2.1.10c)$$

Neste ponto devemos especificar a regra que descreve f . Como discutimos anteriormente, a única restrição adotada é que f tenha os contornos de uma forma cúbica — não necessariamente um polinômio de ordem 3. —, e a escolha clássica é o polinômio

$$f(v) = A v (v - \alpha) (1 - v), \quad \text{com} \quad 0 < \alpha < 1, \quad (2.1.11)$$

para a situação na qual f descreve precisamente o comportamento do Diodo Túnel. Passaremos, assim, a chamar tal função f de *Função de Nagumo*. Conseqüentemente, a função F associada a esse diodo é definida a seguir

$$F(V) = \frac{1}{V_1^3} V (V - V_2) (V - V_1), \quad (2.1.12)$$

onde $V_2 = \alpha V_1$, e a partir de

$$\frac{dF(V)}{dV} \Big|_{V=0} = \frac{\alpha}{V_1}, \quad (2.1.13)$$

e de (2.1.10c), podemos eliminar R_1 das definições dos coeficientes do modelo, e consequentemente $R_1 = \frac{V_1}{\alpha}$. Portanto, saberemos que

$$A = \alpha^{-1} > 1, \quad \epsilon = \frac{V_1^2 C_m}{\alpha^2 L} > 0, \quad w_1 = \frac{I_0}{\alpha} \in \mathbb{R}, \quad v_1 = \frac{V_0}{V_1} > 0 \text{ e } \gamma = \frac{R \alpha}{V_1} > 0. \quad (2.1.14)$$

A Figura 2.1-3, logo abaixo, ilustra que de fato tanto o sistema de Nagumo como o de FitzHugh, são análogos e essencialmente descrevem a mesma dinâmica. Na verdade, a diferença mais significativa entre os modelos é a introdução de um novo parâmetro. A

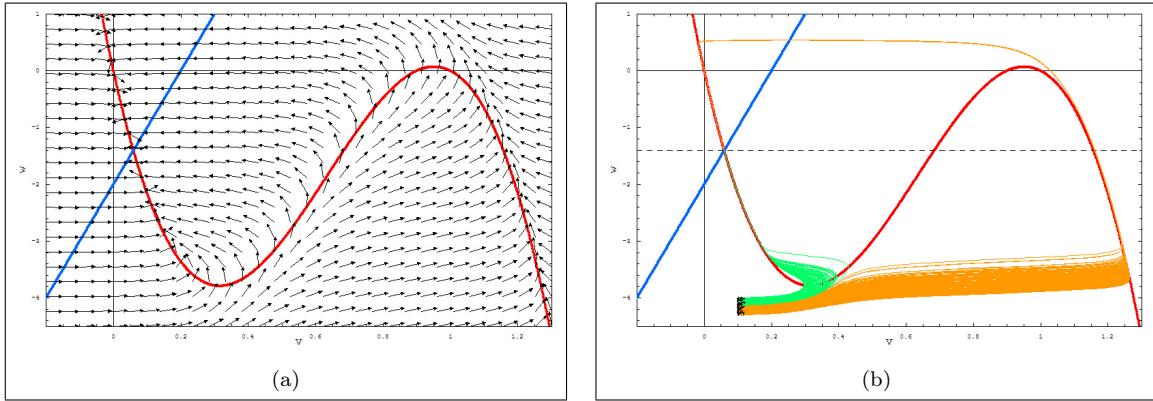


Figura 2.1-3. O Plano de Fase do sistema de Nagumo para os parâmetros $\epsilon = 0,8$; $\gamma = 0,1$; $w_1 = 0,0$ e $v_1 = -0,2$; e os parâmetros adicionais (*i.e.*, sem análogos no sistema de FitzHugh) $A = 30,0$ e $\alpha = 0,9$. (a) O campo de direções associado ao sistema, note a semelhança bastante próxima com a Figura 2.1-1. Aqui, a nulíclina F^\dagger é representada pela curva vermelha, e a nulíclina G^\dagger pela azul. (b) Algumas soluções do sistema, com 300 condições iniciais aleatórias uniformemente distribuídas na região $v_0 = [0, 10; 0, 12]$ e $w_0 = [-4, 3; -4, 0]$, mostrando a existência do fenômeno de limiar — as soluções verdes são sublimiares e as alaranjadas superlimiares, com o valor de limiar igual a $v_{Max} = \frac{1+\alpha+\sqrt{1-\alpha+\alpha^2}}{3}$.

existência deste dispositivo elétrico muito importante para o modelo, o Diodo Túnel, é devido a Leo Esaki, um cientista Japonês, que em 1958 afirmou que se uma junção de diodo semicondutor é profundamente dopada com impurezas — da ordem de mil vezes mais átomos de impurezas do que num diodo comum —, então esta apresentará uma região de *resistência negativa* quando do aumento da tensão em seus terminais. Este é considerado como o primeiro dispositivo eletroquântico a ser construído, e Esaki obteve a sua patente em 1969, e em 1973 recebeu o Prêmio Nobel de Física “por suas descobertas experimentais sobre o fenômeno de tunelamento em semicondutores” (veja mais em [Nobel Foundation, a](#)). O comportamento do dispositivo em relação a corrente deve-se a um fenômeno da Mecânica Quântica conhecido como *Efeito Túnel*, e o circuito de Nagumo faz uso deste comportamento com a finalidade de reproduzir um sistema excitável.

Observe que o sistema de Nagumo não equivale *exatamente* ao modelo de FitzHugh, contudo as dinâmicas são tão similares, e com tão poucas diferenças que podemos, sem muita dificuldade, perceber porque este modelo recebeu o nome de ambos. Com modelagens de origens diferentes mas de comportamentos afins, a confluência destes modelos representou um avanço significativo para uma compreensão mais apurada no campo dos sistemas excitáveis.

2.1.4 Outras Variações — McKean I & II e Pushchino

Outros modelos que guardam as principais características do modelo de *Fitzhugh-Nagumo* mudam, essencialmente, somente a função f de Nagumo — ou a função p de FitzHugh, dependendo do ponto de vista —, descrita nas duas seções anteriores. E os modelos de McKean I, McKean II e o modelo da cinética de Pushchino são os mais conhecidos.

McKean I

O modelo de [McKean \(1970\)](#), por exemplo, é uma variação bem conhecida do modelo original de *Fitzhugh-Nagumo* e um exemplo não-trivial de *Fitzhugh-Nagumo* Generalizada. McKean chamou estes modelos de “*Caricaturas*” do modelo de *Fitzhugh-Nagumo*, e esta expressão é comumente encontrada na literatura para referir-se a esta classe de sistemas *sui generis*. Nestas equações, McKean toma o sistema (2.1.10) e apenas muda f para ser

$$f(v) = -v + \mathcal{H}(v - \alpha), \quad \text{com} \quad 0 < \alpha < 1, \quad (2.1.15)$$

onde \mathcal{H} é a função de Heaviside (1.5.7), com a diferença de que $\mathcal{H}(0) = 1$, e portanto, uma função *descontínua* mas com um forte significado na Teoria de Distribuições. Existem alguns trabalhos a respeito desta variação do modelo como em [Tonnelier \(2002\)](#), que estuda este modelo pelo ponto de vista das Equações de Lienard, *i.e.*, $b = 0$ ou $\gamma = 0$ e $\epsilon = 1$. Essa opção de modelo é bastante atraente pelo simples fato de ser *linear por partes*, permitindo algumas soluções explícitas para muitos problemas interessantes.

Podemos ver a partir da Figura 2.1-4, que a principal característica que salta aos olhos é a falta de continuidade da nulíclina F^\dagger deste sistema, o que resulta numa ruptura bem

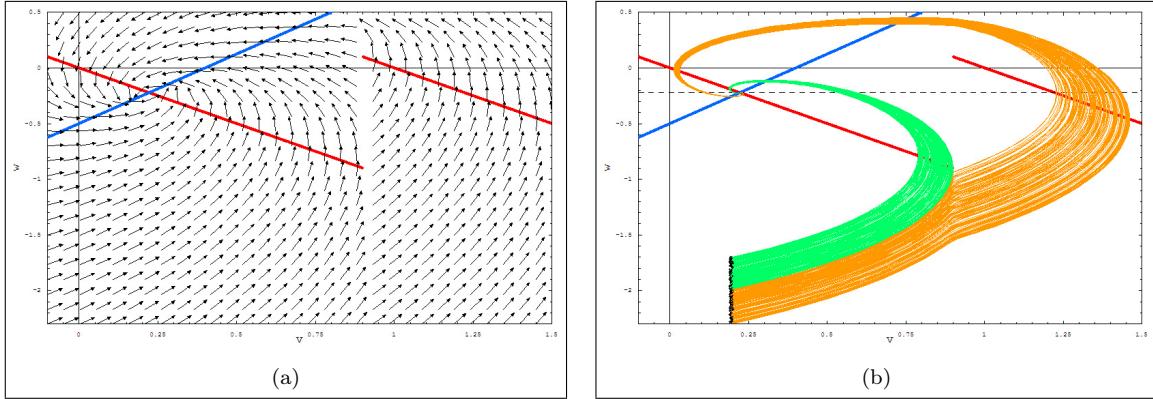


Figura 2.1-4. Plano de fase para o primeiro sistema de McKean para os parâmetros $\epsilon = 0,8$; $\gamma = 0,8$; $w_1 = 0,0$; $v_1 = -0,4$ e $\alpha = 0,9$. (a) Campo de direções do sistema. Note a nítida diferença na interface entre as duas regiões separadas pela reta $v = \alpha$, devido à descontinuidade da função de Heaviside. (b) Soluções do sistema com 300 condições iniciais aleatórias uniformemente distribuídas na região $v_0 = 0,2$ e $w_0 = [-2, 3; -1, 7]$, no intervalo de integração $t = [0; 50]$. As trajetórias verdes são sublimiares, e as alaranjadas são superlimiares, com limiar $v_{Max} = \alpha$.

visível no plano de fase. Entretanto, este é um detalhe menor quando estudamos analiticamente a dinâmica deste sistema e percebemos que existe uma característica residual do que podemos chamar de limiar de disparo, e que, a despeito do que possa parecer, podemos lidar com soluções fechadas e explícitas desse sistema. Na Figura 2.1-4(a), há uma interface visível entre as regiões à esquerda e à direita de $v_{Max} = \alpha$, que determina o destino de cada trajetória através de um “atalho” produzido pela função de Heaviside, e isso se reflete na forma de um salto abrupto visto nas Figuras 2.1-4(b) e 2.1-5(b).

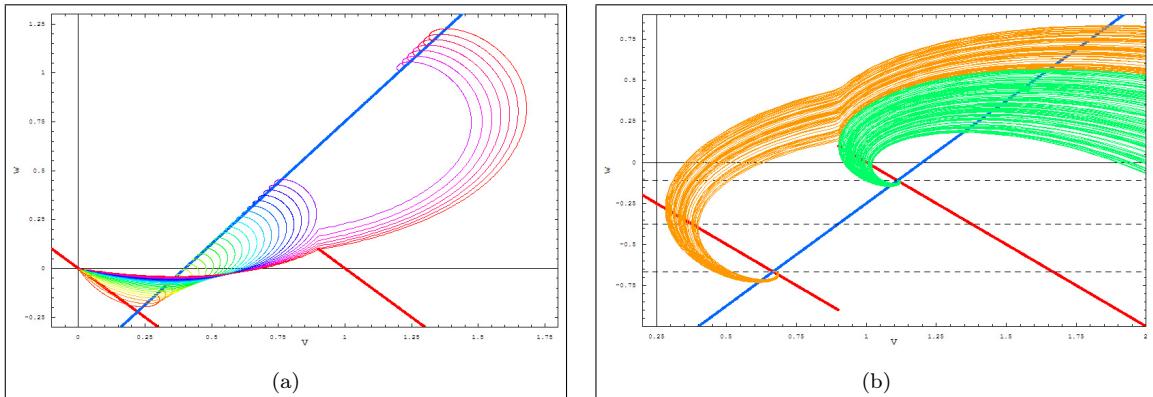


Figura 2.1-5. Plano de fase do sistema de McKean I. (a) Soluções da Figura 2.1-6. (b) Plano de fase com soluções de parâmetros iguais aos da Figura 2.1-4, com a exceção de que $v_1 = -1, 2$; e para a faixa de valores de condições iniciais aleatórias uniformemente distribuídas $v_0 = [0, 1; 0, 2]$ e $w_0 = [-15; -10]$. As trajetórias em verde convergem para o ponto de equilíbrio mais à direita, e as alaranjadas para o mais à esquerda, confirmando que o efeito de limiar continua a vigorar mesmo nessa situação de dois pontos de equilíbrio.

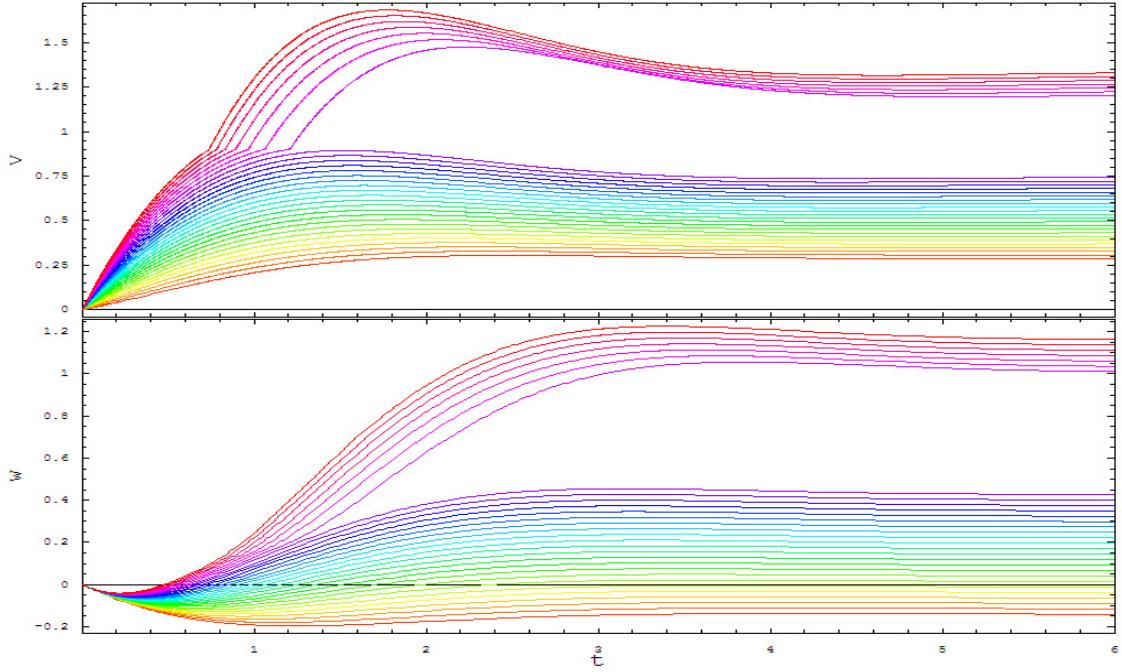


Figura 2.1-6. Soluções do sistema de McKean I com os mesmos parâmetros da Figura 2.1-4, com exceção de w_1 , e condição inicial fixada na origem. Temos 30 amostras de soluções desse sistema para o parâmetro w_1 variando de 0,1 a 1,5 com passo constante. Como pode ser visto no gráfico superior, existe um limiar que ‘ativa’ o sistema a partir de um salto brusco.

As Figuras 2.1-6 e 2.1-5(a) são complementares e mostram o comportamento do parâmetro w_1 na região em que ocorre o salto da nulíclina F^\dagger . Note que a reta “fantasma” determinada por $w \in [-\alpha, 1 - \alpha]$ e $v = \alpha$ ainda é um ramo central de F^\dagger que inclusive é instável, mas que de fato não está definida no sistema, portanto, excluindo a possibilidade de haver mais de dois pontos de equilíbrio no sistema.

McKean II

Outro modelo interessante, também proposto por [McKean \(1970\)](#), e igualmente linear por partes, é o que adota f como sendo

$$f(v) = \begin{cases} -v, & \text{se } v < \frac{\alpha}{2}, \\ v - \alpha, & \text{se } \frac{\alpha}{2} \leq v \leq \frac{1+\alpha}{2}, \\ 1-v, & \text{se } v > \frac{1+\alpha}{2}, \end{cases} \quad \text{com } 0 < \alpha < 1. \quad (2.1.16)$$

A diferença mais marcante entre este modelo e o anterior está no fato deste ser contínuo em todo o domínio do plano de fase, *i.e.*, de Classe $C^0[\mathbb{R}^2]$. Uma importante consequência disso é que, ao contrário do modelo anterior, temos a possibilidade de encontrar 3 pontos de equilíbrio. Isso é tão relevante que mostramos nas Figuras 2.1-9(a) e 2.1-7 que existe uma bifurcação associada ao parâmetro afim w_1 que é responsável por gerar ciclos-limite no sistema. O que nos remete ao fato de que, apesar deste sistema ser linear em essência, fenômenos interessantes podem surgir devido à falta de diferenciabilidade.

E, indo um pouco mais além, podemos ver que o parâmetro γ está intimamente associado à existência desta bifurcação, como mostramos na Figura 2.1-9(b). Na verdade, necessitamos da condição $0 < \epsilon\gamma < 1$ para que o sistema seja capaz de criar esses ciclos, pois somente com essa condição teremos a possibilidade de encontrar um ponto de equilíbrio no ramo central que seja assintoticamente instável, caso contrário excluímos a possibilidade de ciclos.

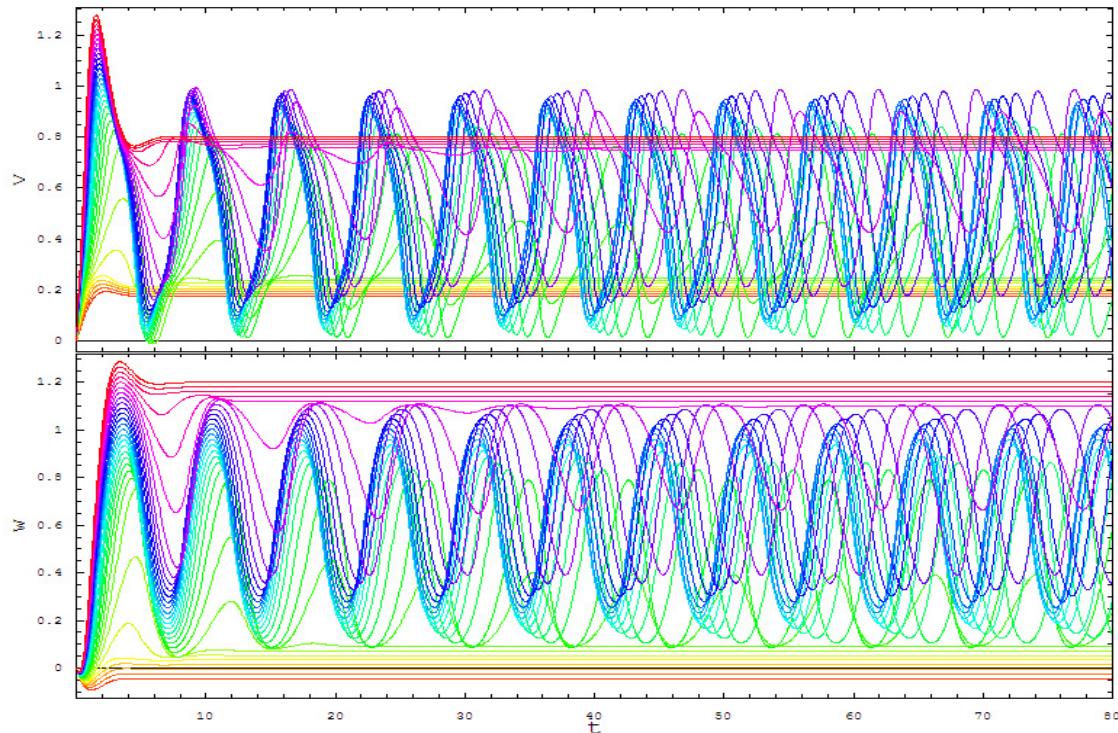


Figura 2.1-7. Soluções do sistema de McKean II com os mesmos parâmetros da Figura 2.1-8, com exceção de w_1 , e condição inicial fixada na origem. Temos 30 amostras de soluções desse sistema para o parâmetro w_1 variando de 0,1 a 1,0 com passo constante. Vemos aqui que, apesar do sistema ser contínuo e linear, encontramos uma bifurcação que resulta em soluções periódicas.

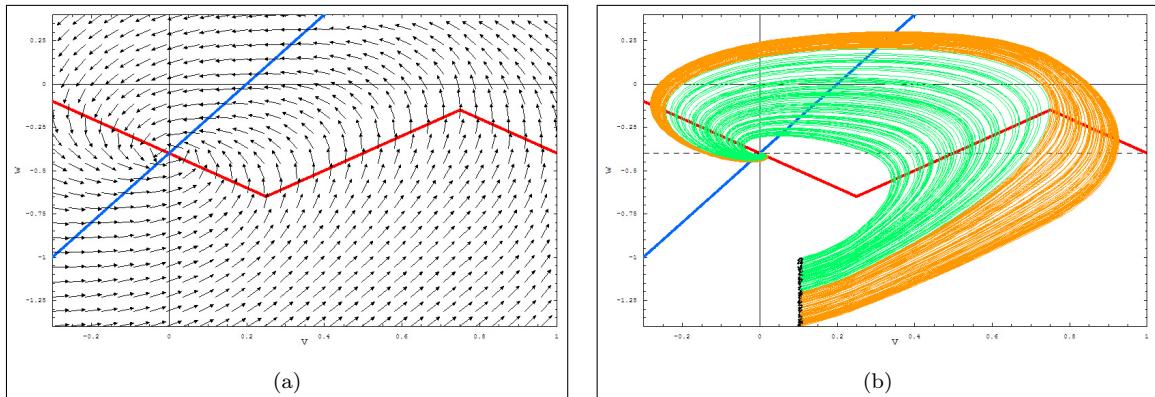


Figura 2.1-8. Plano de fase para o segundo sistema de McKean para os parâmetros $\epsilon = 0,8$; $\gamma = 0,5$; $w_1 = -0,4$; $v_1 = -0,2$ e $\alpha = 0,5$. (a) Campo de direções do sistema. Veja que agora a diferença na interface entre as três regiões separadas pelas retas $v = \frac{\alpha}{2}$ e $v = \frac{\alpha+1}{2}$ não é de forma alguma aparente. (b) Soluções do sistema com 200 condições iniciais aleatoriamente distribuídas na região $v_0 = [0, 10; 0, 11]$ e $w_0 = [-1, 4; -1, 0]$, no intervalo de integração $t = [0; 50]$. As trajetórias verdes são sublimiares, e as alaranjadas são superlimiares, com limiar $v_{Max} = \frac{\alpha+1}{2}$.

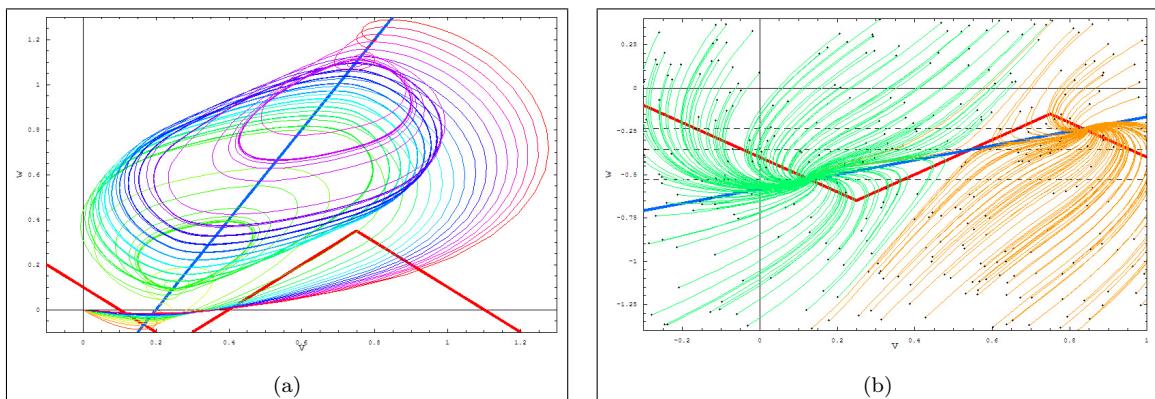


Figura 2.1-9. Plano de fase do sistema de McKean II. (a) Soluções da Figura 2.1-7, onde as nulíclinas têm os mesmos parâmetros excetuando-se $w_1 = 0, 1$. (b) Plano de fase com soluções de parâmetros iguais aos da Figura 2.1-8, com a exceção de que $v_1 = -1, 4$ e $\gamma = 2, 4$; e com 300 condições iniciais na faixa de valores aleatórios uniformemente distribuídos em $v_0 = [-0, 3; 1, 0]$ e $w_0 = [-1, 4; 0, 4]$. As trajetórias em verde convergem para o ponto de equilíbrio mais à esquerda, e as alaranjadas para o mais à direita. Podemos perceber que o limiar agora é caracterizado pela variedade estável associada ao ponto de equilíbrio intermediário.

Pushchino

Um último modelo do tipo linear por partes que abordaremos neste trabalho é o chamado Modelo da “*Cinética de Pushchino*”, (veja [Maree and Panfilov, 1997](#); [Zemlin and Panfilov, 2001](#), para alguns exemplos de aplicações), que ficou conhecido dessa maneira devido a seu estudo e desenvolvimento na cidade de Pushchino (cerca de 110 km ao sul de Moscou), por Krinksy, Panfilov, Pertsov, Zykov, e demais colaboradores. Esta função foi proposta

como modelo para o potencial de ação ventricular, e é descrita como

$$f(v, w) = F(v) - w - w_1, \quad (2.1.17a)$$

$$g(v, w) = \varepsilon(v) (v - \gamma w - v_1), \quad (2.1.17b)$$

$$F(v) = \begin{cases} -C_1 v, & \text{se } v < v^- \\ C_2 v - a, & \text{se } v^- \leq v \leq v^+ \\ -C_3 (v - 1), & \text{se } v > v^+, \end{cases} \quad (2.1.17c)$$

$$\varepsilon(v) = \begin{cases} \varepsilon_1, & \text{se } v \leq v^i \\ \varepsilon_2, & \text{se } v > v^i, \end{cases} \quad (2.1.17d)$$

onde v^i pode ser tanto v^- como v^+ , dependendo do que se pretende; $\gamma > 0$, $C_1, C_2, C_3 > 0$, $\varepsilon_1, \varepsilon_2 > 0$; com $0 < a < C_2$, resultando em $\alpha = \frac{a}{C_2}$; e por fim, v^- e v^+ são respectivamente os pontos de mínimo e máximo locais de F , tais que F seja contínua, ou seja,

$$v^- = \frac{a}{C_1 + C_2}, \quad \text{e} \quad v^+ = \frac{a + C_3}{C_2 + C_3}. \quad (2.1.18)$$

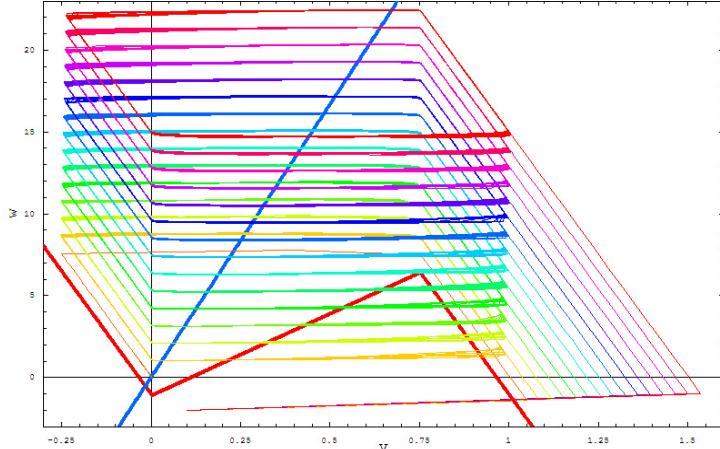


Figura 2.1-10. Plano de fase do sistema Pushchino. Soluções da Figura 2.1-11, onde as nulíclinas têm os mesmos parâmetros excetuando-se $w_1 = -1, 0$.

Podemos ver que as constantes C_1 , C_2 e C_3 são os coeficientes angulares das respectivas retas nos intervalos $(-\infty, v^-)$, $[v^-, v^+]$ e $(v^+, +\infty)$, e, sendo assim, este modelo é simplesmente uma versão mais apurada do modelo anterior que não previa possíveis ajustes das retas. Todavia, a complexidade do sistema como um todo é significativamente maior devido ao conjunto de 9 parâmetros a serem estudados, e em termos práticos isso acaba sendo um transtorno.

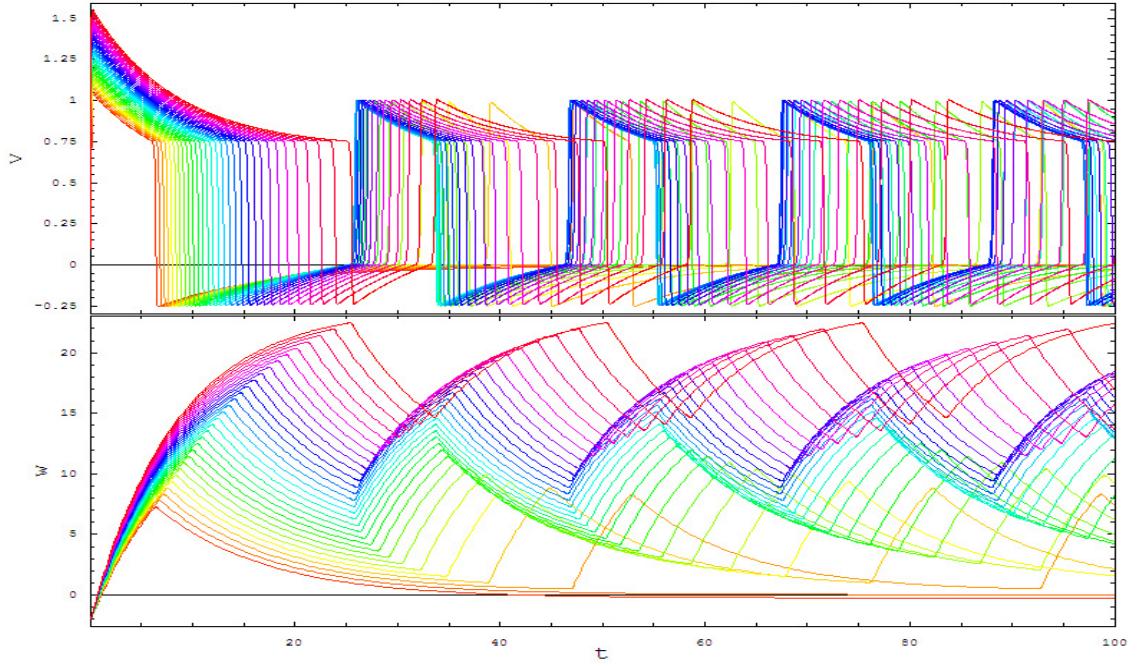


Figura 2.1-11. Soluções do sistema Pushchino com os mesmos parâmetros da Figura 2.1-12, com exceção de w_1 , e condição inicial fixada em $(v_0; w_0) = (0, 1; -2, 0)$. Temos 30 amostras de soluções para o parâmetro w_1 variando de -1,0 a 15,0 com passo constante. Como no modelo anterior, observamos uma bifurcação gerando ciclos-limite num determinado intervalo do parâmetro w_1 .

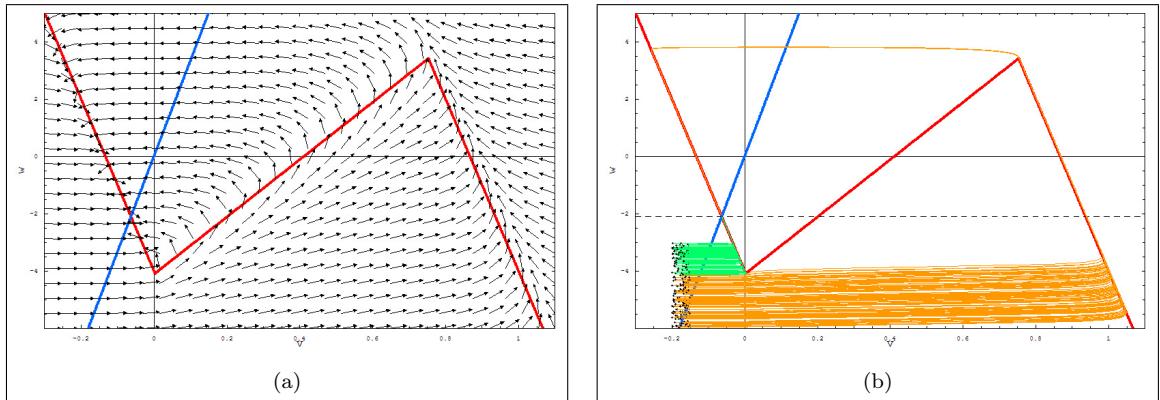


Figura 2.1-12. Plano de fase para o sistema Pushchino com os parâmetros $\epsilon_1 = 1,5$ e $\epsilon_2 = 1,9$; $C_1 = 30,0$; $C_2 = 10,0$ e $C_3 = 30,0$; $\gamma = 0,03$ e $a = 0,12$; $w_1 = -4,0$ e $v_1 = 0,0$; e $v^i = v^-$. Temos, consequentemente, os parâmetros análogos $\alpha = 0,012$, $v^- = 0,003$ e $v^+ = 0,753$. (a) Campo de direções do sistema. Observe que aqui também a diferença na interface entre as três regiões separadas pelas retas $v = v^-$ e $v = v^+$ não é de forma alguma aparente. (b) Soluções do sistema com 200 condições iniciais aleatórias uniformemente distribuídas na região $v_0 = [-0,20; -0,15]$ e $w_0 = [-6,0; -3,0]$, no intervalo de integração $t = [0; 50]$. As trajetórias verdes são sublimiares, e as alaranjadas são superlimiares, com limiar $v_{Max} = v^+$.

2.2 Análise de Estabilidade Local.

Nesta seção, mostramos alguns argumentos que caracterizam as equações do tipo *Fitzhugh-Nagumo* como *excitáveis*, a fim de explicitarmos o significado desta característica notável desta classe de sistemas. Veremos também como o comportamento dinâmico destas equações pode explicar de forma simples alguns dos fenômenos observados no modelo de *Hodgkin-Huxley*.

2.2.1 Modelo de FitzHugh.

As nulíclinas do plano de fase do sistema (2.1.3) são definidas como

$$F^\dagger = \{(v, p(v)) : v \in \mathbb{R}\}, \text{ e} \quad (2.2.1)$$

$$G^\dagger = \left\{ \left(v, \frac{v+a}{\epsilon b} \right) : v \in \mathbb{R} \right\}, \quad (2.2.2)$$

e os pontos de máximo e mínimo locais de F^\dagger estão em $v_{Min} = -1$ e $v_{Max} = 1$. Além disso, os pontos de equilíbrio do sistema são definidos a partir da seguinte equação

$$p(\bar{v}) - \frac{\bar{v}}{b} = \frac{a}{b}, \quad \text{ou seja,} \quad \frac{\bar{v}^3}{3} + \left(\frac{1}{b} - 1 \right) \bar{v} + \frac{a}{b} = 0. \quad (2.2.3)$$

No entanto, as condições (2.1.5) nos garantem que haverá somente uma única raiz real para o polinômio (2.2.3), pois queremos emular a existência do ponto V_r visto no fim do capítulo anterior. A matriz Jacobiana do sistema é dada logo abaixo, assim como seu polinômio característico,

$$J(\bar{v}, \bar{w}) = \begin{pmatrix} \frac{p'(\bar{v})}{\epsilon} & -\frac{1}{\epsilon} \\ \epsilon & -b\epsilon \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1-\bar{v}^2}{\epsilon} & -\frac{1}{\epsilon} \\ \epsilon & -b\epsilon \end{pmatrix}, \text{ e} \quad (2.2.4)$$

$$\begin{aligned} 0 = \sigma_J(\lambda) &= \lambda^2 - \left[\frac{p'(\bar{v})}{\epsilon} - \epsilon b \right] \lambda + [1 - b p'(\bar{v})] \\ &= \lambda^2 - \left[\frac{1-\bar{v}^2}{\epsilon} - \epsilon b \right] \lambda + [1 - b(1-\bar{v}^2)]. \end{aligned} \quad (2.2.5)$$

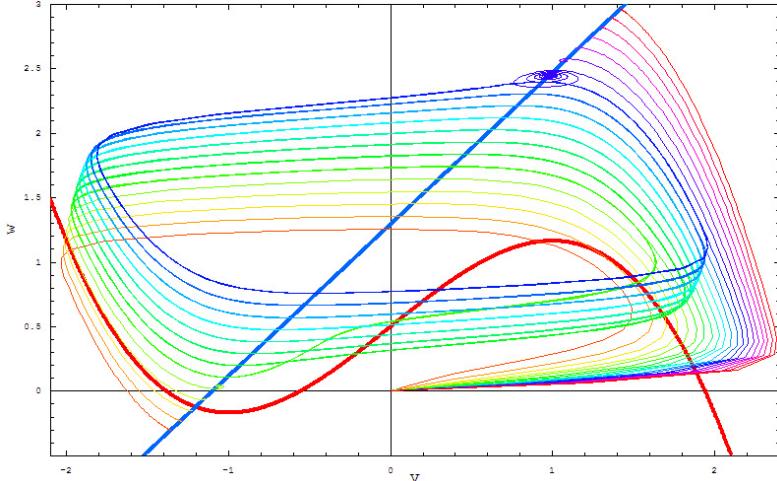


Figura 2.2-1. Plano de Fase do sistema de FitzHugh com 20 soluções no intervalo $[0, 1; 2, 5]$ para o parâmetro z igualmente espaçadas, com os mesmos parâmetros da Figura 2.2-2 e mesma condição inicial. As nulíclinas são do sistema com os mesmos parâmetros, com a exceção de que $z = 0,5$. Note que o fim de cada trajetória é um ponto pertencente a nulíclina G^\dagger , ou o conjunto ω -limite (ciclo-limite) — região do espaço de parâmetros na qual o ponto de equilíbrio é instável.

A partir de $\sigma_J(\lambda)$, usamos a seguinte condição necessária e suficiente para que o ponto de equilíbrio seja localmente assintoticamente estável. Sempre que $\text{tr}[J(\bar{v}, \bar{w})] < 0$ e $\det[J(\bar{v}, \bar{w})] > 0$, as trajetórias numa vizinhança do ponto de equilíbrio comportam-se de forma estável,

$$b\epsilon - \frac{p'(\bar{v})}{\epsilon} > 0 \quad \Leftrightarrow \quad p'(\bar{v}) = 1 - \bar{v}^2 < 0 < b\epsilon^2 \quad (2.2.6a)$$

$$1 - b p'(\bar{v}) > 0 \quad \Leftrightarrow \quad p'(\bar{v}) = 1 - \bar{v}^2 < 0 < \frac{1}{b}. \quad (2.2.6b)$$

E como as condições (2.1.5) e (2.1.6) nos garantem que $\bar{v} < -1$, as implicações de ida e volta em (2.2.6) são confirmadas, portanto, tornando o sistema assintoticamente estável e com um único ponto de equilíbrio. Observe que a condição (2.2.6) nos revela que ϵ , na verdade, não tem papel fundamental na estabilidade do sistema, já que o definimos como maior que zero, e além disso, a condição (2.1.6) nos diz que o que FitzHugh queria com essa restrição era garantir que o sistema apresentasse o mesmo comportamento visto na Seção 1.6.3, onde vimos o plano de fase Rápido-Lento, em outras palavras, que a variável v fosse mais ‘rápida’ que w . O Teorema que nos garante toda essa análise é dado a seguir.

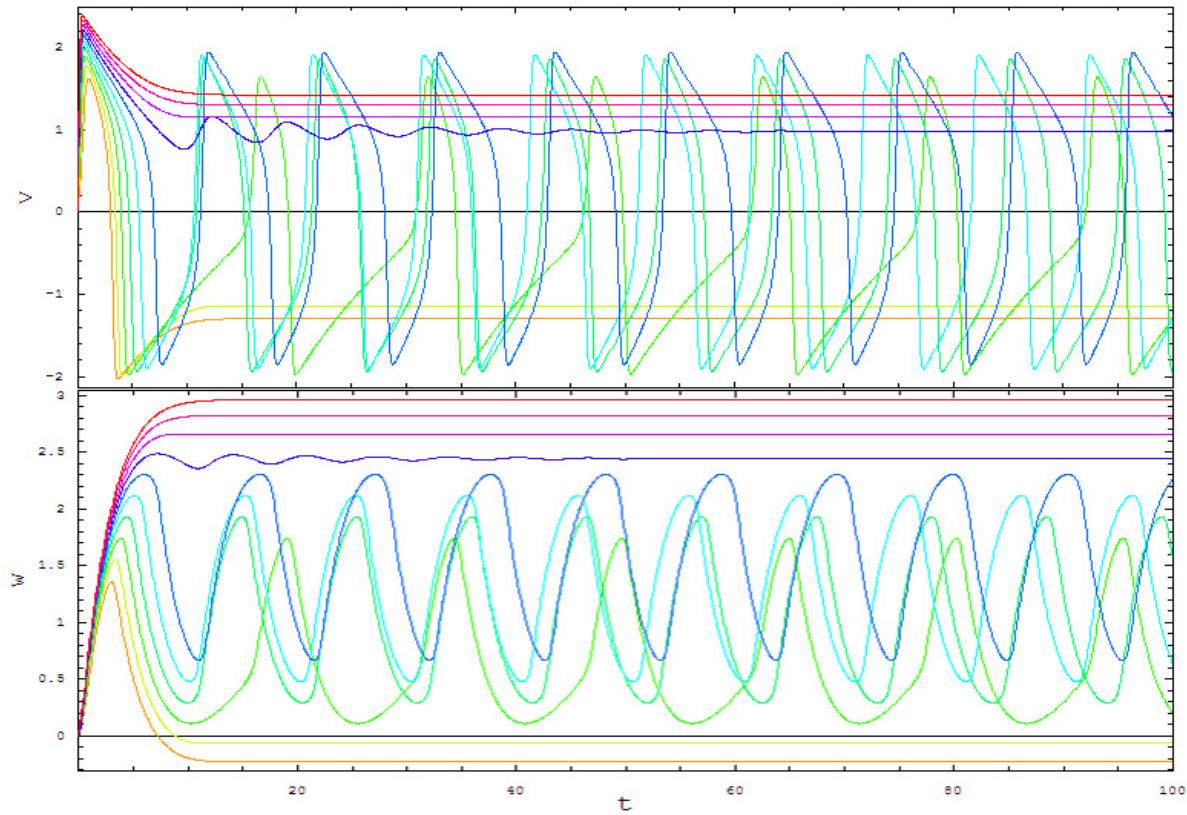


Figura 2.2-2. Exemplo com várias soluções do sistema de FitzHugh, com os seguintes valores de parâmetros: $b = 0,85$; $\epsilon = 0,30$; $a = 1,10$; onde o parâmetro z varia de $0,1$ a $2,5$, com 10 exemplares igualmente espaçados, e condição inicial fixada na origem. Podemos ver nitidamente a existência de uma bifurcação de Hopf nesse intervalo de parâmetros.

Teorema 2.2.1 (Teorema da Linearização). *Seja o sistema não-linear*

$$\frac{d}{dt}\mathbf{y} = \mathbf{F}(\mathbf{y}), \quad (2.2.7)$$

onde $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^n$ é um vetor, e $\mathbf{F} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ um campo de direções, com um ponto de equilíbrio em $\mathbf{y} = \mathbf{0}$. Então, numa vizinhança da origem do espaço de fase do sistema e sua linearização são qualitativamente equivalentes, excetuando-se os casos onde os sistemas linearizados são centros. (*Arrowsmith and Place, 1990*)

Note que o Teorema 2.2.1, apesar de ser enunciado para um ponto de equilíbrio que esteja na origem, pode ser aplicado a qualquer ponto de equilíbrio não-nulo bastando-se uma translação de eixos do ponto de equilíbrio $\bar{\mathbf{y}} = (y_1, \dots, y_n)$ para a origem. Então

fazendo na Equação (2.2.7) a mudança de variáveis $\mathbf{z} = \mathbf{y} - \bar{\mathbf{y}}$, teremos

$$\frac{d}{dt}\mathbf{z} = \mathbf{F}(\mathbf{z} + \bar{\mathbf{y}}) = \mathbf{F}_{\bar{\mathbf{y}}}(\mathbf{z}). \quad (2.2.8)$$

Observe que o Teorema 2.2.1 se refere a uma *vizinhança* da origem, sendo assim, nada pode ser afirmado — pelo menos a partir deste teorema — sobre bacias de atração, e comportamentos globais do sistema. Para um estudo mais apropriado deste ponto de vista, os métodos de Liapunov são mais indicados para o trabalho, os quais serão abordados mais adiante para este mesmo modelo.

2.2.2 Modelo de Nagumo.

Como o modelo de Nagumo é praticamente idêntico ao de FitzHugh, com algumas mudanças decisivas na definição dos parâmetros, a análise de estabilidade é bem similar. A partir do sistema (2.1.10), encontramos a sua Jacobiana e polinômio característico,

$$J(\bar{v}, \bar{w}) = \begin{pmatrix} \frac{f'(\bar{v})}{\epsilon} & -\frac{1}{\epsilon} \\ 1 & -\gamma \end{pmatrix}, \quad \sigma_J(\lambda) = \lambda^2 - \left[\frac{f'(\bar{v})}{\epsilon} - \gamma \right] \lambda + \frac{1}{\epsilon} [1 - \gamma f'(\bar{v})]. \quad (2.2.9)$$

Em seguida, fazemos $\text{tr}[J(\bar{v}, \bar{w})] < 0$ e $\det[J(\bar{v}, \bar{w})] > 0$ a fim de obtermos estabilidade assintótica no ponto de equilíbrio, e assim encontrar a seguinte condição

$$f'(\bar{v}) < \min\{\gamma \epsilon, \gamma^{-1}\}, \quad (2.2.10a)$$

onde

$$f'(\bar{v}) = -A(3\bar{v}^2 - 2(\alpha + 1)\bar{v} + \alpha) \quad (2.2.10b)$$

$$= -A(\bar{v} - \bar{v}_1)(\bar{v} - \bar{v}_2), \text{ com} \quad (2.2.10c)$$

$$\bar{v}_{1,2} = \frac{1}{3}(1 + \alpha \mp \sqrt{1 - \alpha + \alpha^2}), \quad (2.2.10d)$$

e ainda,

$$\bar{v} \in \mathbb{R} : \bar{v}^3 - (\alpha + 1)\bar{v}^2 + \left(\alpha + \frac{1}{A\gamma}\right)\bar{v} + \frac{v_1 - \gamma w_1}{A\gamma} = 0. \quad (2.2.10e)$$

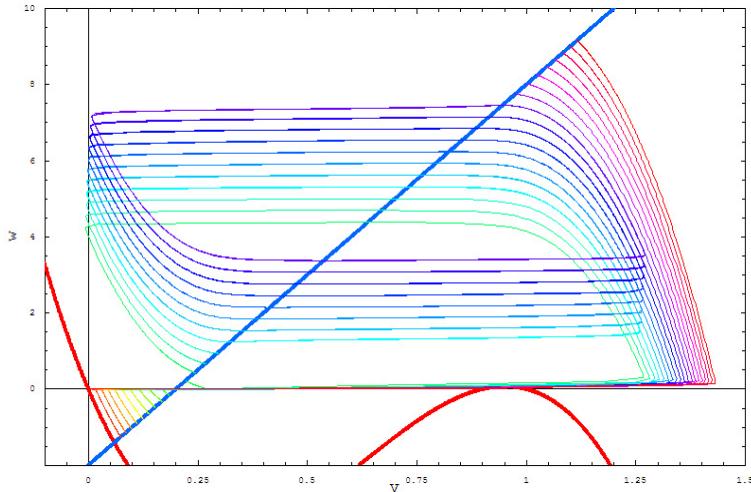


Figura 2.2-3. Plano de Fase do sistema de Nagumo com 30 soluções no intervalo $[0, 1; 10, 0]$ para o parâmetro w_1 igualmente espaçadas, com os mesmos parâmetros da Figura 2.2-4, com condição inicial na origem. As nulíclinas são do sistema com os mesmos parâmetros, com exceção de w_1 que tem valor 0, 1. Nesta Figura, assim como no sistema de FitzHugh, também vemos ciclos-limite associados ao espaço de parâmetros onde o ponto de equilíbrio passa a ser instável.

Note que \bar{v} , na verdade, depende diretamente dos parâmetros do sistema, como podemos ver na Equação (2.2.10e). Portanto, encontramos a região no espaço de parâmetros tal que o sistema é assintoticamente estável. Todavia, esta abordagem nos parece insatisfatória, dado que podemos encontrar regiões no espaço de parâmetros — e mostramos exemplos gráficos disso na Figura 2.2-3 — em que, apesar de o ponto de equilíbrio ser instável, o sistema é globalmente estável devido ao surgimento de ciclos-limite. Reservaremos uma seção mais a frente para discorrermos sobre as características dessa bifurcação que têm papel fundamental no fenômeno da excitabilidade dos sistemas de *Fitzhugh-Nagumo*.

2.2.3 Modelo de FitzHugh-Nagumo Generalizado.

Podemos observar ainda que, não por acaso, a jacobiana do sistema (2.2.4) respeita as condições gerais impostas na seção anterior que definem um sistema de *Fitzhugh-Nagumo* generalizado. Mais especificamente, as condições (*iii*) e (*v*) podem ser vistas como

$$J(v, w) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial v} & \frac{\partial f}{\partial w} \\ \frac{\partial g}{\partial v} & \frac{\partial g}{\partial w} \end{pmatrix} \in \begin{pmatrix} \mathbb{R} & \mathbb{R}_- \\ \mathbb{R}_+ & \mathbb{R}_- \end{pmatrix} \quad (2.2.11)$$

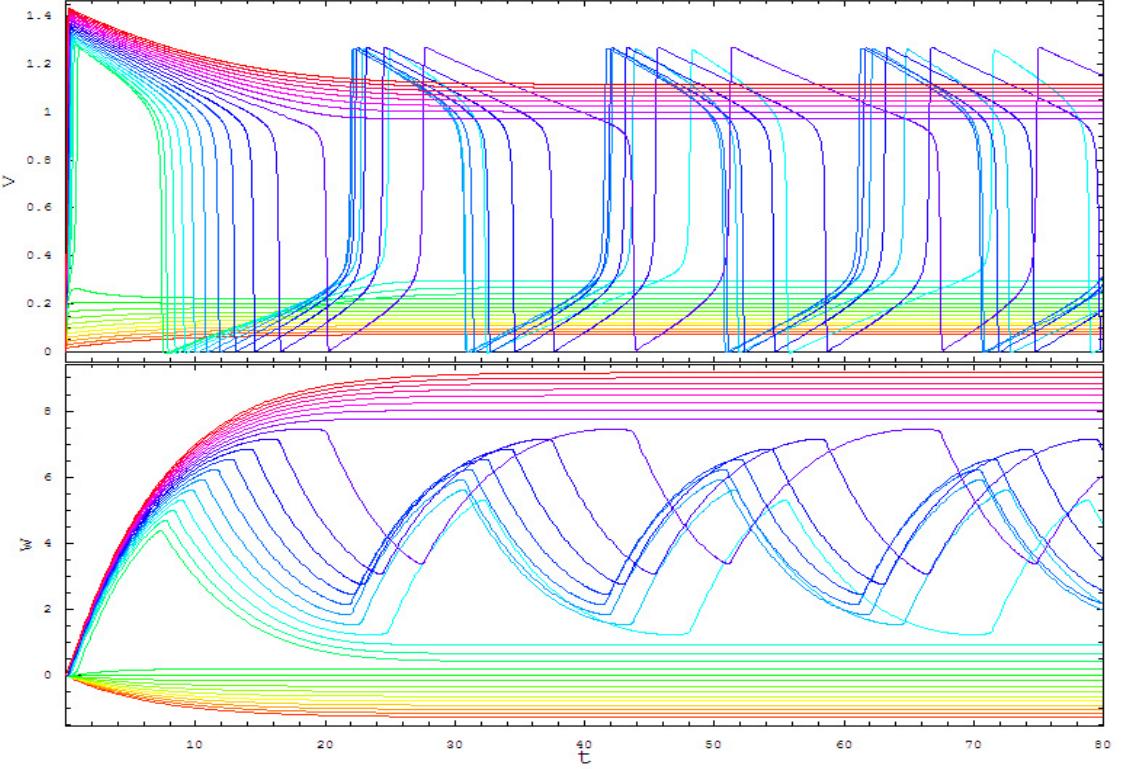


Figura 2.2-4. Exemplo com várias soluções do sistema de Nagumo, com os seguintes valores de parâmetros: $\epsilon = 0,8$; $\gamma = 0,1$; $v_1 = -0,2$; e os parâmetros adicionais (*i.e.*, sem análogos no sistema de FitzHugh) $A = 30,0$ e $\alpha = 0,9$; onde o parâmetro w_1 varia de 0,1 a 10,0, com 30 amostras de pontos igualmente espaçados, e condição inicial fixada na origem. Assim como no sistema de FitzHugh, podemos ver nitidamente a existência de uma bifurcação de Hopf nesse intervalo de parâmetros.

e, com a condição de estabilidade num dado ponto de equilíbrio $V_r = (\bar{v}, \bar{w})$, teremos

$$\det[J(v, w)] = \underbrace{\frac{\partial f}{\partial v}}_{\in \mathbb{R}} \cdot \underbrace{\frac{\partial g}{\partial w}}_{< 0} - \underbrace{\frac{\partial g}{\partial v}}_{> 0} \cdot \underbrace{\frac{\partial f}{\partial w}}_{< 0} > 0 \quad \Rightarrow \quad \frac{\partial f}{\partial v} < \frac{\frac{\partial g}{\partial v} \frac{\partial f}{\partial w}}{\frac{\partial g}{\partial w}} \quad (2.2.12)$$

$$\text{tr}[J(v, w)] = \underbrace{\frac{\partial f}{\partial v}}_{\in \mathbb{R}} + \underbrace{\frac{\partial g}{\partial w}}_{< 0} < 0 \quad \Rightarrow \quad \frac{\partial f}{\partial v} < -\frac{\partial g}{\partial w}. \quad (2.2.13)$$

E, consequentemente, se

$$\left. \frac{\partial f}{\partial v} \right|_{V_r} < \min \left\{ \left. \frac{g_v f_w}{g_w} \right|_{V_r}, -g_w|_{V_r} \right\}, \quad \text{onde } f(V_r) = 0, \quad g(V_r) = 0, \quad (2.2.14)$$

então o sistema é assintoticamente estável na vizinhança de um dado ponto de equilíbrio do sistema. Observe que a desigualdade em (2.2.14) nos fornece uma forma direta de encontrarmos ilhas de estabilidade no espaço de parâmetros do Sistema Geral, de tal forma que as relações entre estes parâmetros *amarre* o sistema à estabilidade assintótica. Entretanto, como também pôde ser observado ao longo desta seção, na maioria dos casos o próprio ponto de equilíbrio V_r se embaraça com os parâmetros em meio a essas relações, o que acaba sendo um pouco incômodo, pois devemos recordar que o ponto V_r sempre depende diretamente desses mesmos parâmetros — e, em geral, estas relações ou não podem ser explicitadas, ou são complicadas demais para que possam ser trabalhadas —, o que acaba apertando fortemente o nó analítico dessas relações. A Equação (2.2.10) é um exemplo bem simples de como essas relações podem se tornar intrincadas, e encontrar essas relações no espaço de parâmetros pode não compensar todo o trabalho, se avaliarmos pelo ponto de vista unicamente do Teorema 2.2.1.

2.3 A Bifurcação de Hopf.

Nesta seção estudaremos a principal bifurcação encontrada no sistema de *Fitzhugh-Nagumo*: a *Bifurcação de Poincaré-Andronov-Hopf*, ou mais comumente conhecida como *Bifurcação de Hopf*. Contudo, para que possamos identificar este espécimen em nossas equações, devemos antes de tudo proceder uma mudança de variáveis adequada para que o sistema apresente seu ponto de equilíbrio — devemos assumir fortemente a existência de apenas um único ponto de equilíbrio, e ao final desta seção retornaremos a este tópico — situado na origem de seu plano de fase. Então, a partir das Equações de Nagumo (2.1.1), procedemos como a seguir. Inicialmente, encontramos os valores $(\eta, \mu) \in \mathbb{R}^2$ tais que o sistema $(f(\eta, \mu), g(\eta, \mu)) = \mathbf{0}$ tenha uma única solução real, pois somente assim teremos um único ponto de equilíbrio, e encontraremos a seguinte equação:

$$\eta^3 - (\alpha + 1)\eta^2 + \left(\alpha + \frac{1}{A\gamma}\right)\eta + \frac{v_1 - \gamma w_1}{A\gamma} = 0, \quad (2.3.1)$$

e, consequentemente, teremos $\mu = \frac{(\eta + v_1)}{\gamma}$. De posse dos valores de η e μ , que doravante serão considerados “parâmetros temporários” para a análise do problema — pois não precisamos, e nem devemos (!) explicitar seus valores em relação aos parâmetros originais

—, efetuamos a mudança de variáveis $(v, w) \rightarrow (x + \eta, y + \mu)$, e encontraremos o novo sistema

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{A}{\epsilon} [(3\eta^2 - 2(\alpha + 1)\eta + \alpha)x - (3\eta - (1 + \alpha))x^2 + x^3] - \frac{y}{\epsilon}, \quad (2.3.2a)$$

$$\frac{dy}{dt} = x - \gamma y, \quad (2.3.2b)$$

que, inclusive, não depende de μ . Sendo assim, teremos a sua respectiva matriz Jacobiana

$$\mathbf{J}_\eta = \mathbf{J}_\eta(0, 0) = \begin{pmatrix} -h(\eta) & -\frac{1}{\epsilon} \\ 1 & -\gamma \end{pmatrix}, \quad (2.3.3)$$

onde $h(\eta) = \frac{A}{\epsilon}(3\eta^2 - 2(\alpha + 1)\eta + \alpha)$. E a seguir definiremos algumas quantidades importantes que deveremos estudar mais adiante,

$$\det[\mathbf{J}_\eta] = \gamma h(\eta) + \frac{1}{\epsilon}, \quad (2.3.4)$$

$$\text{tr}[\mathbf{J}_\eta] = -[h(\eta) + \gamma], \text{ e ainda,} \quad (2.3.5)$$

$$\begin{aligned} \Delta\mathbf{J}_\eta &= \text{tr}[\mathbf{J}_\eta]^2 - 4\det[\mathbf{J}_\eta] = h(\eta)^2 - 2\gamma h(\eta) + \gamma^2 - \frac{4}{\epsilon} \\ &= \left[h(\eta) - \gamma + 2\frac{\sqrt{\epsilon}}{\epsilon}\right] \left[h(\eta) - \gamma - 2\frac{\sqrt{\epsilon}}{\epsilon}\right]. \end{aligned} \quad (2.3.6)$$

Como foi mencionado, estudaremos o comportamento do sistema em relação ao novo parâmetro η , por este motivo o confinamos à nova função $h : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ com o objetivo de estudar seu comportamento. E agora estamos prontos para iniciar o estudo da bifurcação de Hopf, mas antes enunciaremos o teorema o qual é a principal ferramenta que nos habilita à esta análise.

Teorema 2.3.1 (Teste de McCracken para o Plano). *Seja o sistema não-linear (2.3.9) e suas respectivas condições impostas a ele no Teorema 2.3.2. Sendo assim, órbitas periódicas não-triviais ocorrem como descrito, e os seguintes passos nos garantem a informação a respeito da estabilidade destas órbitas. Inicialmente, certifique-se que $\mathbf{J}(\eta_1)$ tenha a seguinte estrutura*

$$\mathbf{J}(\eta_1) = \begin{pmatrix} 0 & |b(\eta_1)| \\ -|b(\eta_1)| & 0 \end{pmatrix}, \quad (2.3.7)$$

e caso não tenha, devemos encontrar uma transformação linear $\mathbf{E} : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ que leve $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{J}^*(\eta_1) \mathbf{x} + \mathbf{F}(\eta_1, \mathbf{x})$, onde $\mathbf{J}^*(\eta_1)$ é uma matriz com dois autovalores complexos, a um novo sistema de coordenadas \mathbf{y} , tal que $\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{J}(\eta_1) \mathbf{y} + \mathbf{F}^*(\eta_1, \mathbf{y})$, onde a matriz $\mathbf{J}(\eta_1)$ terá a forma desejada. Em seguida, calculamos o valor da seguinte expressão

$$\begin{aligned} V_{\eta_1}^{(3)}(\mathbf{y}) \Big|_{\mathbf{y}=\mathbf{0}} &= \frac{3\pi}{4|b(\eta_1)|} \left[\frac{\partial^3}{\partial x^3} F_1^*(\eta_1, \mathbf{y}) + \frac{\partial^3}{\partial x \partial y^2} F_1^*(\eta_1, \mathbf{y}) + \right. \\ &\quad \left. \frac{\partial^3}{\partial x^2 \partial y} F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}) + \frac{\partial^3}{\partial y^3} F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}) \right]_{\mathbf{y}=\mathbf{0}} + \\ &\quad \frac{3\pi}{4|b(\eta_1)|^2} \left[- \frac{\partial^2}{\partial x \partial y} F_1^*(\eta_1, \mathbf{y}) \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} F_1^*(\eta_1, \mathbf{y}) + \frac{\partial^2}{\partial y^2} F_1^*(\eta_1, \mathbf{y}) \right) + \right. \\ &\quad \left. \frac{\partial^2}{\partial x \partial y} F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}) \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}) + \frac{\partial^2}{\partial y^2} F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}) \right) + \right. \\ &\quad \left. \frac{\partial^2}{\partial x^2} F_1^*(\eta_1, \mathbf{y}) \frac{\partial^2}{\partial x^2} F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}) - \frac{\partial^2}{\partial y^2} F_1^*(\eta_1, \mathbf{y}) \frac{\partial^2}{\partial y^2} F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}) \right]_{\mathbf{y}=\mathbf{0}}, \quad (2.3.8) \end{aligned}$$

onde $\mathbf{F}^*(\eta_1, \mathbf{y}) = (F_1^*(\eta_1, \mathbf{y}), F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}))$, e $\mathbf{F}^* = \mathbf{F}$ com $\mathbf{y} = \mathbf{x}$ quando não houver necessidade de transformação, i.e., $E = I_{2 \times 2}$. De posse do valor de $V_{\eta_1}^{(3)}$, que deve ser um escalar Real, podemos concluir com as seguintes alternativas

- (i). Se $V_{\eta_1}^{(3)} < 0$ as órbitas periódicas são Assintoticamente Estáveis ou Atratoras, e ainda, se $a'(\eta_1) > 0$ então as órbitas ocorrem para $\eta > \eta_1$, e caso contrário, se $a'(\eta_1) < 0$ então elas surgem para $\eta < \eta_1$;
- (ii). Se $V_{\eta_1}^{(3)} > 0$ as órbitas periódicas são Instáveis ou Repulsoras, e ainda, se $a'(\eta_1) > 0$ então essas órbitas surgem para $\eta > \eta_1$, e caso contrário, se $a'(\eta_1) < 0$ então elas ocorrem para $\eta < \eta_1$;
- (iii). Se $V_{\eta_1}^{(3)} = 0$ o teste não traz nenhuma informação e é, portanto, inconclusivo, e deve-se tentar encontrar o termo de quinta ordem $V_{\eta_1}^{(5)}$ a fim de se chegar a alguma conclusão. (Veja [Marsden and McCracken, 1976](#), p.132, para mais detalhes.)

O Teorema 2.3.2 é nossa principal ferramenta para a análise do sistema de Nagumo, entretanto, não existe menção nesse Teorema à estabilidade destas órbitas não-triviais. Esta informação é capital para uma caracterização satisfatória de nosso sistema, e para isso temos o próximo resultado encontrado em [Marsden and McCracken \(1976\)](#).

Teorema 2.3.2 (Teorema de Poincaré-Andronov-Hopf). *Seja o sistema não-linear*

$$\frac{d}{dt}\mathbf{x} = \mathbf{J}(\eta)\mathbf{x} + \mathbf{F}(\eta, \mathbf{x}) \quad (2.3.9)$$

de classe \mathcal{C}^k , com $k \geq 3$, um campo vetorial no plano dependente de um parâmetro escalar η tal que $\mathbf{F}(\eta, \mathbf{0}) = \mathbf{0}$ e $D_{\mathbf{x}}\mathbf{F}(\eta, \mathbf{0}) = \mathbf{0}$ para todo $|\eta|$ suficientemente pequeno. Assuma que a parte linear $\mathbf{J}(\eta)$ na origem tem os autovalores $\lambda_{1,2}(\eta) = a(\eta) \pm i b(\eta)$, e que existe um determinado parâmetro η_1 tal que $a(\eta_1) = 0$ e $b(\eta_1) \neq 0$. Além disso, suponha que os autovalores cruzam o eixo imaginário em relação à η com velocidade não-nula, i.e.,

$$\left. \frac{d}{d\eta} a(\eta) \right|_{\eta=\eta_1} \neq 0. \quad (2.3.10)$$

Então, em qualquer vizinhança U da origem em \mathbb{R}^2 e para qualquer η_0 dado tal que $\eta_0 > \eta_1$, existe um $\bar{\eta}$ com $|\bar{\eta}| < \eta_0$ tal que a equação diferencial

$$\frac{d}{dt}\mathbf{x} = \mathbf{J}(\bar{\eta})\mathbf{x} + \mathbf{F}(\bar{\eta}, \mathbf{x}) \quad (2.3.11)$$

tem uma órbita periódica não-trivial em U . (Hale and Koçak, 1991)

Uma primeira observação que fazemos é sobre a transformação linear \mathbf{E} , que faz o sistema adquirir o formato exigido no teste. No sistema original, quando encontramos os autovalores $\lambda_{1,2}(\eta_1) = \pm i b(\eta_1)$, da Jacobiana $\mathbf{J}(\eta_1)$, basta que tomemos

$$\mathbf{E} = \begin{pmatrix} \frac{(v_1+v_2)^T}{2} & i \frac{(v_1-v_2)^T}{2} \end{pmatrix}, \quad (2.3.12)$$

onde v_1 e v_2 são os respectivos autovetores de $\lambda_{1,2}(\eta_1)$ — note que $\mathbf{E} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ é não-singular, e que \mathbf{E} não necessita ser ortogonal, pois isso tornaria a expressão final mais complicada, em relação a η , do que realmente se espera. Conseqüentemente, teremos $\mathbf{J}^* = \mathbf{E} \mathbf{J} \mathbf{E}^{-1}$, com \mathbf{J} no formato desejado, e ao estipularmos $\mathbf{y} = \mathbf{E}^{-1} \mathbf{x}$, chegaremos ao sistema desejado

$$\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{J}(\eta_1) \mathbf{y} + \mathbf{E}^{-1} \mathbf{F}(\eta_1, \mathbf{E} \mathbf{y}), \quad (2.3.13)$$

e por fim, encontraremos $\mathbf{F}^*(\eta_1, \mathbf{y}) = \mathbf{E}^{-1} \mathbf{F}(\eta_1, \mathbf{E} \mathbf{y})$. Essa transformação do sistema de coordenadas é absolutamente imprescindível para a eficácia do Teorema 2.3.1 pois, como a aplicação \mathbf{F} é não-linear por definição, o Teorema 2.3.2 não tem condições suficientes

que garantam a existência das trajetórias de outros sistemas que não se enquadrem nos moldes do termo linear \mathbf{J} .

A partir da matriz \mathbf{J} encontramos $\sigma_{\mathbf{J}_\eta}(\lambda) = \lambda^2 - \text{tr}[\mathbf{J}_\eta]\lambda + \det[\mathbf{J}_\eta]$, seu polinômio característico, e o igualando a zero encontraremos os seus autovalores

$$\lambda_{1,2}(\eta) = a(\eta) \mp i b(\eta) = \frac{1}{2} \text{tr}[\mathbf{J}_\eta] \mp \frac{i}{2} \sqrt{-\Delta \mathbf{J}_\eta}, \quad (2.3.14)$$

onde $\Delta \mathbf{J}_\eta$ deve ser negativo e, a fim de usarmos os Teoremas desta seção, tomamos $\text{tr}[\mathbf{J}_\eta] = 0$ resultando nos seguintes dois pontos de bifurcação de Hopf

$$\eta_{1,2} = \frac{1+\alpha}{3} \mp \frac{1}{3} \sqrt{1-\alpha+\alpha^2 - \frac{3\gamma\epsilon}{A}} = \frac{1+\alpha \mp \kappa_1}{3}. \quad (2.3.15)$$

Como pode ser visualizado diretamente a partir da definição (2.3.6), $\Delta \mathbf{J}_\eta < 0$ se, e somente se,

$$\gamma - 2 \frac{\sqrt{\epsilon}}{\epsilon} < h(\eta) < \gamma + 2 \frac{\sqrt{\epsilon}}{\epsilon}. \quad (2.3.16)$$

Contudo, encontramos $h(\eta_{1,2}) = -\gamma$, o que pode parecer contraditório à desigualdade apresentada em (2.3.16), mas na verdade disso resulta nossa conhecida condição de estabilidade, agora também de existência de ciclos-limite, para a equação de Nagumo

$$0 < \gamma^2 \epsilon < 1, \quad (2.3.17)$$

corroborando as análises anteriores. Ou seja, sempre que a condição (2.3.17) se confirmar, haverá a possibilidade de surgirem ciclos-limites. Observe que outra forma de visualizar isso é lembrar que quando o Traço da Jacobiana se anula, temos $\Delta \mathbf{J}_\eta = -4 \det[\mathbf{J}_\eta]$, e sempre que $\det[\mathbf{J}_{\eta_{1,2}}] = \gamma(-\gamma) + \frac{1}{\epsilon} > 0$, a condição se confirma igualmente como era de se esperar. Como esta quantidade é importante para nossa análise, e a mesma também se repete incansavelmente ao longo desta análise, definiremos

$$0 < \kappa_2 = \sqrt{\frac{1}{\epsilon} - \gamma^2}, \quad \text{e portanto,} \quad \lambda_{1,2} = \mp i \kappa_2. \quad (2.3.18)$$

Por seu turno, estudaremos agora $a'(\eta)$, para confirmar a última exigência do Teorema

de Hopf. Sem muito esforço, encontramos

$$a'(\eta) = \frac{1}{2} \frac{d}{d\eta} \text{tr}[\mathbf{J}_\eta] = \frac{A}{\epsilon}(1 + \alpha - 3\eta) \Rightarrow a'(\eta_{1,2}) = \pm \frac{A\kappa_1}{\epsilon}, \quad (2.3.19)$$

que definitivamente é diferente de zero nos pontos de bifurcação. A esta altura, uma observação importante sobre κ_1 é que devemos sempre tê-lo como real positivo, pois a outra possibilidade, *i.e.*, κ_1 imaginário puro, não é prevista pelo Teorema Hopf pois teríamos, se esse fosse o caso, pontos de bifurcação complexos. Sendo assim, surge mais uma condição necessária de existência de ciclos-limite, e complementar pelo Teorema 2.3.2,

$$0 < \frac{3\gamma\epsilon}{A} < 1 - \alpha + \alpha^2 < 1,$$

(2.3.20)

pois sabemos que $0 < \alpha < 1$, e assim $\frac{3}{4} \leq 1 - \alpha + \alpha^2 < 1$, e ainda $\epsilon, \gamma, A > 0$. E além disso, a igualdade também não é uma opção pois sempre que $\frac{3\gamma\epsilon}{A} = 1 - \alpha + \alpha^2$, $a'(\eta_{1,2}) = 0$. Em outras palavras, caso tenhamos coeficientes que respeitem a condição (2.3.17) mas não a condição (2.3.20) ainda existe a possibilidade de se encontrarem órbitas não-triviais. Simplesmente não podemos fazê-lo baseando-nos pelo Teorema de Hopf, pois ele não nos fornece garantias para isso. Sendo assim, supomos a partir daqui que ambas as condições (2.3.17) e (2.3.20) são satisfeitas.

Antes de dividirmos a análise entre os dois pontos de bifurcação $\eta_{1,2}$, explicitamos a seguir a transformação linear que utilizamos para calcular os valores de $V_{\eta_1}^{(3)}$ e $V_{\eta_2}^{(3)}$,

$$\mathbf{E} = \begin{pmatrix} \gamma & \kappa_2 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad \text{e sua inversa} \quad \mathbf{E}^{-1} = \frac{1}{\kappa_2} \begin{pmatrix} 0 & \kappa_2 \\ 1 & -\gamma \end{pmatrix}, \quad (2.3.21)$$

e por fim, as condições $\mathbf{F}(\eta, \mathbf{0}) = \mathbf{0}$ e $D_{\mathbf{x}}\mathbf{F}(\eta, \mathbf{0}) = \mathbf{0}$ são triviais de se mostrar.

2.3.1 A Bifurcação em η_1

Após alguns cálculos, encontramos o sistema transformado para o ponto η_1 .

$$\dot{x} = \kappa_2 y \quad (2.3.22a)$$

$$\dot{y} = -\kappa_2 x + F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}), \quad (2.3.22b)$$

onde

$$F_2^*(\eta_1, \mathbf{y}) = \frac{A}{\epsilon} \left(+\kappa_1 \kappa_2 y^2 - \kappa_2^2 y^3 + 2\gamma \kappa_1 x y - 3\gamma \kappa_2 x y^2 + \frac{\kappa_1 \gamma^2}{\kappa_2} x^2 - 3\gamma^2 x^2 y - \frac{\gamma^3}{\kappa_2} x^3 \right),$$

e podemos perceber facilmente que, de fato, este novo sistema encaixa-se perfeitamente no pré-requisito do Teste de McCracken, dado que $|\kappa_2| = \kappa_2$ — note ainda que $\nabla F_2^*(\eta_1, \mathbf{0}) = \mathbf{0}$. Finalmente, após alguma diferenciação parcial, temos como resultado

$$V_{\eta_1}^{(3)} = \frac{-3A \pi (\kappa_2^2 + \gamma^2)(2A \kappa_1^2 \gamma + 3\kappa_2^2 \epsilon)}{2\kappa_2^3 \epsilon^2} < 0, \quad (2.3.23)$$

e podemos notar que este valor é negativo para quaisquer valores $\kappa_1, \kappa_2 > 0$; e $\gamma, \epsilon, A > 0$. E, desse modo, no ponto $\eta = \eta_1$ existe uma bifurcação de Hopf supercrítica, *i.e.*, à direita de η_1 , dado que $a'(\eta_1) > 0$, e assintoticamente estável devido ao item (*i*) do Teorema 2.3.1.

2.3.2 A Bifurcação em η_2

Para o ponto $\eta = \eta_2$ fazemos o mesmo que anteriormente, e assim, o sistema transformado para este ponto é representado como

$$\dot{x} = \kappa_2 y \quad (2.3.24a)$$

$$\dot{y} = -\kappa_2 x + F_2^*(\eta_2, \mathbf{y}), \quad (2.3.24b)$$

onde

$$F_2^*(\eta_2, \mathbf{y}) = \frac{A}{\epsilon} \left(-\kappa_1 \kappa_2 y^2 - \kappa_2^2 y^3 - 2\gamma \kappa_1 x y - 3\gamma \kappa_2 x y^2 - \frac{\kappa_1 \gamma^2}{\kappa_2} x^2 - 3\gamma^2 x^2 y - \frac{\gamma^3}{\kappa_2} x^3 \right),$$

e, assim como no sistema transformado anterior, percebemos facilmente que este novo sistema enquadra-se na condição do Teste de McCracken, com $|\kappa_2| = \kappa_2$. E após uma cuidadosa diferenciação parcial, temos como resultado

$$V_{\eta_2}^{(3)} = V_{\eta_1}^{(3)} = \frac{-3A \pi (\kappa_2^2 + \gamma^2)(2A \kappa_1^2 \gamma + 3\kappa_2^2 \epsilon)}{2\kappa_2^3 \epsilon^2} < 0, \quad (2.3.25)$$

que é idem ao caso anterior. No entanto, observe que os valores de $V_{\eta_1,2}^{(3)}(\mathbf{0})$ são os mesmos devido à simetria intrínseca da fórmula de McCracken, e também considerando-se o

fato de as transformações serem semelhantes com exceção dos sinais trocados nos termos polinomiais de segunda ordem x^2 , $x y$, e y^2 , em $F_2^*(\eta_{1,2}, \mathbf{y})$. Isto resulta num bem-vindo acaso de os dois valores serem idênticos e, portanto, ambos são negativos.

Por conseguinte, no ponto $\eta = \eta_2$ existe uma bifurcação de Hopf subcrítica, *i.e.*, à esquerda de η_2 dado que $a'(\eta_2) < 0$, e assintoticamente estável devido ao item (*i*) do Teorema 2.3.1. Portanto, com esse resultado em relação a η_2 e o resultado anterior para η_1 , concluímos que as órbitas ocorrem na verdade para um η^* tal que $\eta_1 < \eta^* < \eta_2$. Mas isto significa que para um dado η^* dentro desse intervalo, ao substituí-lo na Equação (2.3.1), teremos uma nova condição que finalmente amarra os parâmetros v_1 e w_1 — às duas condições de Hopf (2.3.17) e (2.3.20) —, e isto nos garante a existência de órbitas não-triviais a partir de três relações que envolvem todos os parâmetros do modelo.

Partindo dos resultados do Teste de McCracken para os pontos η_1 e η_2 , temos agora uma boa noção do que acontece no sistema de Nagumo com relação aos ciclos-limite. Como sabemos que o sistema 2.3.1 é simplesmente uma translação de eixos do sistema original de Nagumo, e que o novo parâmetro η é tão somente uma “engrenagem” alimentada pelos parâmetros originais do modelo, precisamos saber quais são as suas principais características.

2.3.3 A Unicidade da Origem

Como mencionamos no início desta seção, o Sistema (2.3.2) associado à Equação (2.3.1) deve apresentar uma única raiz situada na origem. No entanto, com uma olhada mais cuidadosa, as coisas não parecem ser tão precisas assim, pois quando fazemos $(\dot{x}, \dot{y}) = \mathbf{0}$ a fim de encontrar os pontos (\bar{x}, \bar{y}) , e eliminando a dependência de \bar{y} , chegamos à

$$\bar{x} : -\bar{x} \left[\bar{x}^2 - (1 + \alpha - 3\eta)\bar{x} + \left(\alpha + \frac{1}{A\gamma} - 2(\alpha + 1)\eta + 3\eta^2 \right) \right] = 0, \quad (2.3.26)$$

ou seja, sem sombra de dúvida a origem é um ponto de equilíbrio, mas ao contrário do desejado, não é o único. Os demais pontos de equilíbrio são dados pela seguinte relação.

$$\bar{x}_{1,2} = \frac{1}{2} \left[1 + \alpha - 3\eta \mp \sqrt{(1 - \alpha)^2 + 2(1 + \alpha)\eta - 3\eta^2 - \frac{4}{A\gamma}} \right]. \quad (2.3.27)$$

E o que podemos fazer para que a unicidade da origem seja garantida é forçar $\bar{x}_{1,2}$ a serem complexos conjugados com a seguinte situação

$$-3\eta^2 + 2(1+\alpha)\eta + (1-\alpha)^2 - \frac{4}{A\gamma} < 0, \quad (2.3.28)$$

Isto é, devemos encontrar a condição necessária e suficiente em relação a η tal que a origem seja o único ponto de equilíbrio. Mas antes, definiremos outras quantidades. Chamaremos

$$\omega_1 = \frac{3\gamma\epsilon}{A}, \quad \omega_3 = \frac{3}{A\gamma}, \quad \text{e} \quad \kappa_3 = \sqrt{1 - \alpha + \alpha^2 - \omega_3}, \quad (2.3.29)$$

e agora podemos enunciar o seguinte resultado.

Teorema 2.3.3 (Unicidade da Origem). *Seja o sistema não-linear descrito pelas Equações (2.3.2) e associado à Equação (2.3.1), onde $\gamma, \epsilon, A > 0$, $v_1 > 0$, $w_1 \in \mathbb{R}$ e $0 < \alpha < 1$. Sendo assim, as afirmações a seguir são verdadeiras e não admitem outra possibilidade.*

(i). Caso $\frac{3}{4} \leqslant 1 - \alpha + \alpha^2 < \omega_3$, então a Origem é o único ponto de equilíbrio $\forall \eta \in \mathbb{R}$;

(ii). Caso contrário, se $0 < \omega_3 \leqslant 1 - \alpha + \alpha^2 < 1$, então a Origem será o único ponto de equilíbrio se, e somente se, η é tal que $|3\eta - (\alpha + 1)| > 2\kappa_3$;

(iii). A Origem não é o único ponto de equilíbrio no Sistema de Nagumo (pode haver um ou dois pontos distintos além da Origem).

Demonstração. A fim de fatorarmos o polinômio da desigualdade (2.3.28), temos as seguintes raízes

$$\eta_{1,2} = \frac{1}{3} \left[\alpha + 1 \mp 2 \sqrt{1 - \alpha + \alpha^2 - \frac{3}{A\gamma}} \right] = \frac{\alpha + 1 \mp 2\kappa_3}{3}. \quad (2.3.30)$$

Caso este discriminante seja estritamente negativo, então para quaisquer valores de η a desigualdade (2.3.28) será sempre verdadeira pois o sinal do termo quadrático em η é negativo. Caso contrário, se o discriminante for não-negativo, então a inequação (2.3.28) será satisfeita sempre que $\eta < \eta_1$ ou $\eta_2 < \eta$, e então

$$[3\eta - (\alpha + 1) < -2\kappa_3] \vee [3\eta - (\alpha + 1) > 2\kappa_3]$$

e, portanto, $|3\eta - (\alpha + 1)| > 2\kappa_3$. Note agora que o ponto de mínimo global da função contínua e compacta definida como $\alpha \in [0, 1] \mapsto \alpha^2 - \alpha + 1$ é exatamente o ponto $\alpha_{Min} = \frac{1}{2} \mapsto \frac{3}{4}$, e que $\alpha_{Max} = 1 \mapsto 1$, e portanto, os itens (*i*) e (*ii*) estão provados.

Para finalizarmos a demonstração, basta notar que se os itens (*i*) e (*ii*) não são verdadeiros é porque a Equação (2.3.28) é falsa qualquer que seja $\eta \in \mathbb{R}$, e por conseguinte, os valores de (2.3.27) não seriam mais complexos, e assim o item (*iii*) é a única possibilidade restante portanto. \square

Esse resultado nos mostra, principalmente, que a unicidade da Origem é mais a regra do que a exceção, *i.e.*, existe apenas um determinado intervalo fechado e limitado em η no qual isso pode acontecer — isso quando uma condição mais forte entre α , γ e A se satisfizer, caso contrário nem assim isso é possível.

Observemos agora as semelhanças entre as condições descritas pelo Teorema (2.3.3) e as descritas em meio à análise do sistema (2.3.2) pelo Teorema de Hopf. Uma consequência muito interessante, derivada a partir das Condições de existência de ciclos-limite (2.3.17) e (2.3.20), diz respeito ao subconjunto dessa região do espaço de parâmetros na qual se garante a unicidade da origem como ponto de equilíbrio.

Corolário 2.3.4 (Unicidade da Origem Para Ciclos-limite). *Seja o Sistema não-linear (2.3.2) associado à Equação (2.3.1) juntamente com as hipóteses do Teorema 2.3.3 sobre seus parâmetros. Desse modo, se os parâmetros são tais que $4\gamma\epsilon < A$ e $A\gamma < 3$ então as condições de existência de ciclos-limite (2.3.17) e (2.3.20) são satisfeitas, e a Origem é o único ponto de equilíbrio do sistema.*

Demonstração. Sejam $4\gamma\epsilon < A$ e $A\gamma < 3$. Observe que, como foi visto no Teorema 2.3.3, $\frac{3}{4} \leq 1 - \alpha + \alpha^2 < 1$, e assim teremos

$$\begin{aligned} \omega_1 &= \frac{3\gamma\epsilon}{A} < \frac{3}{4} \leq 1 - \alpha + \alpha^2 < 1 < \frac{3}{\gamma A} = \omega_3 \quad \Rightarrow \quad \omega_1 < 1 - \alpha + \alpha^2 < \omega_3 \\ &\Rightarrow \quad \omega_1 - (1 - \alpha + \alpha^2) < 0 < \omega_3 - (1 - \alpha + \alpha^2) \\ &\Rightarrow \quad \kappa_3^2 = 1 - \alpha + \alpha^2 - \omega_3 < 0 < 1 - \alpha + \alpha^2 - \omega_1 = \kappa_1^2. \end{aligned}$$

E como $\kappa_3^2 < 0$, pelo Teorema 2.3.3, a Origem é o único ponto de equilíbrio $\forall \eta \in \mathbb{R}$. Mas por outro lado, como $\kappa_1^2 > 0$, a primeira condição é satisfeita, e ao olharmos às nossas

hipóteses veremos que

$$4\gamma\epsilon < A < \frac{3}{\gamma} \Rightarrow 0 < \gamma^2\epsilon < \frac{3}{4} < 1 \Rightarrow \kappa_2^2 > 0,$$

e, portanto, a demonstração está concluída. \square

Percebemos com essa demonstração do Corolário 2.3.4 que as condições impostas são restritivas, pois temos uma infinidade de possibilidades a partir das condições complementares $A < 4\epsilon\gamma$ e $A\gamma > 3$. Note que nas condições do Corolário, sempre que o parâmetro $A \rightarrow \infty$ ou $A \rightarrow 0$, encontramos $\gamma \rightarrow 0$, *i.e.*, o parâmetro γ sempre tende a ficar “*esmagado*” por A , considerando ϵ constante; por outro lado, para as condições complementares, $3/A < \gamma$ e $A < 4\epsilon\gamma$, o papel se inverte e, sempre que $A \rightarrow \infty$ ou $A \rightarrow 0$, temos $\gamma \rightarrow \infty$, ou seja, γ sempre é “*empurrado*” por A . Além disso, esses dois pares de condições dividem a condição (2.3.20), — ou seja, $1 - \gamma^2\epsilon > 0$ — em duas partes: a primeira, que é garantida pelo Corolário, $0 < \gamma^2\epsilon < \frac{3}{4}$; e a segunda $\frac{3}{4} < \gamma^2\epsilon < 1$ que é satisfeita apenas para intervalos disjuntos de η , como garante o Teorema 2.3.3. Observe também que não cabe a discussão quando $\gamma^2\epsilon = \frac{3}{4}$, pois apesar de termos $\kappa_3^2 < 0 \forall \alpha \in (0, 1)$ — e por isso a Origem é o único ponto de equilíbrio nesta situação —, também temos o mesmo para κ_1^2 , *i.e.*, $\kappa_1^2 < 0$ sempre que $\alpha \in (0, 1)$, e, como já foi discutido, o Teorema de Hopf não se aplica ao caso.

2.3.4 Considerações Fisiológicas

O fenômeno inerente aos sistemas excitáveis é consequência direta da existência de ciclos-limite nesses sistemas, entretanto, estes ciclos ou oscilações nunca são encontrados em indivíduos isolados. Estas oscilações por si próprias resultam unicamente das interações mútuas entre estes indivíduos, ou em nosso caso, entre as células.

Ao olharmos o comportamento isolado de um indivíduo, este não tem a capacidade de oscilar por si próprio porque os parâmetros envolvidos representam condições fisiológicas bem definidas num dado meio. Isto é, não podemos esperar que um indivíduo tenha uma resposta rápida a um estímulo, se para isso ele precise “reconfigurar” todo o seu estado fundamental, *i.e.*, seus parâmetros. Em outras palavras, suponha que os parâmetros de um determinado indivíduo estejam calibrados para oscilar. Então este indivíduo somente

poderia parar esta oscilação com uma nova mudança de parâmetros, *i.e.*, uma alteração significativa, e as vezes completa, em seu estado fisiológico para cada vez que fosse responder a algum estímulo. Isto é inaceitável em princípio porque, da forma que os conhecemos, indivíduos tendem a reagir a um estímulo — *i.e.*, gastar energia — somente quando este é suficientemente grande para disparar um *gatilho* interno, caso contrário não há a necessidade do gasto. Um indivíduo que hipoteticamente oscile sozinho estará fadado a gastar energia não importando o estímulo que receba. Ao contrário do que de fato acontece, quando este suposto indivíduo recebesse o estímulo, seria mais provável que a oscilação cessasse. Este fenômeno em questão seria o equivalente da célula ficar *ligada* em regime estacionário, e sua resposta mais significativa seria *desligar* as oscilações quando recebesse um estímulo. Entretanto, pelo menos em tese, apenas o contrário é observado na natureza.

Entretanto, se um indivíduo qualquer não pode ficar *ligado* o tempo todo, qual a relação entre a excitabilidade e a possibilidade de existência de ciclos-limite num sistema fisiológico? A resposta para essa questão está assentada em outra mais específica: *quão distante a configuração de parâmetros de um sistema está de oscilar?* Isto é, em relação a um único parâmetro de entrada e dada uma configuração de parâmetros, qual a distância que separa o estado inicial em regime estacionário e o estado oscilatório?

Como já foi mostrado no Capítulo anterior, um neurônio recebe um estímulo a partir de um parâmetro de entrada, e responde com um impulso elétrico que outros neurônios ligados a este receberão. Os parâmetros z de FitzHugh ou w_1 de Nagumo são exatamente estes parâmetros de entrada. Ou seja, podem variar com o tempo — e na prática é o que acontece — e são os responsáveis pela ativação ou não de um neurônio.

Algumas considerações que podemos tirar de nossa análise de estabilidade dos ciclos-limite no sistema de Nagumo são essencialmente as seguintes

- as condições de existência de ciclos-limite encontradas para o espaço de parâmetros, na verdade, devem ser vistas como regiões que devem ser evitadas em geral. Isto é, quando $w_1 = 0$ não podem haver ciclos e o ponto de equilíbrio deve ser assintoticamente estável, mas para um estímulo que ultrapasse um limiar dado $w_1 = w^* > 0$, os ciclos assintoticamente estáveis começam a surgir e a origem tornar-se-á instável;
- no sistema de Nagumo, o qual pode gerar ciclos-limite, caso este apresente mais de

um ponto de equilíbrio, não podemos garantir a existência destes e, portanto, os mesmos podem não apresentar características tais como limiares de disparo;

- um modelo de sistema excitável, a fim de que possa representar coerentemente um sistema real, deve ser globalmente estável.

Este último item nos parece ter uma natureza mais *ad hoc* que os dois primeiros e, portanto, exigente demais para fins de corroboração da modelagem com a realidade. Um modelo a princípio deve estar coerente apenas nas regiões do plano de fase nas quais a realidade modelada pode ser comparada. Entretanto, do ponto de vista matemático, um modelo globalmente estável pode representar uma grande vantagem de condições de factibilidade das regiões do espaço de fase. Além disso, tal característica num modelo nos traz a certeza de não se poder encontrar quantidades infinitas numa dada solução. Na seção seguinte, tentaremos mostrar a veracidade desse último item mostrado para o sistema de Nagumo.

2.4 O Método Direto de Liapunov.

O método de Liapunov é uma técnica bastante conhecida que estuda a estabilidade de sistemas dinâmicos e ainda fornece uma boa estimativa das bacias de atração do sistema. Contudo, antes de iniciarmos, enunciaremos o Teorema que é a espinha dorsal desta análise, e em seguida apresentaremos duas definições pertinentes.

Teorema 2.4.1 (Liapunov). *Seja $\mathbf{x}^* = \mathbf{0}$ um ponto de equilíbrio de $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{F}(\mathbf{x})$ e V uma função definida positiva de classe \mathcal{C}^1 em uma vizinhança U de $\mathbf{0}$.*

- (i). *Se $\dot{V}(x) \leq 0$ para $\mathbf{x} \in U \setminus \{\mathbf{0}\}$, então $\mathbf{0}$ é **estável**.*
- (ii). *Se $\dot{V}(x) < 0$ para $\mathbf{x} \in U \setminus \{\mathbf{0}\}$, então $\mathbf{0}$ é **assintoticamente estável**.*
- (iii). *Se $\dot{V}(x) > 0$ para $\mathbf{x} \in U \setminus \{\mathbf{0}\}$, então $\mathbf{0}$ é **instável**.*

Definição 2.4.1. Seja U um subconjunto aberto de \mathbb{R}^2 contendo a origem. Uma função Real de Classe C^1 , $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ onde $\mathbf{x} \mapsto V(\mathbf{x})$, é dita **Definida Positiva** em U caso

- (i). $V(\mathbf{0}) = 0$;
- (ii). $V(\mathbf{x}) > 0$ para todo $\mathbf{x} \in U$ com $\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$.

Uma função Real V de Classe C^1 é **Definida Negativa** se $-V$ é definida positiva.

Definição 2.4.2. Uma função V positiva definida numa vizinhança aberta da origem U é chamada de **Função de Liapunov** para $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{F}(\mathbf{x})$ se $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $\mathbf{x} \in U \setminus \{\mathbf{0}\}$. Quando $\dot{V}(x) < 0 \forall \mathbf{x} \in U \setminus \{\mathbf{0}\}$, a função V é chamada de **Função de Liapunov Estrita**.

Esta é a função de Liapunov que utilizamos para analisar o sistema de Nagumo:

$$V(x, y) = \frac{\epsilon x^4}{4A} + \frac{\epsilon xy}{2A} + \frac{y^4}{4\gamma}, \quad (2.4.1)$$

onde $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ e seu domínio U é dado por

$$U \stackrel{\text{def}}{=} \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : V(x, y) > L, \text{ para um } L \in \mathbb{R}_+\} \cup \{\mathbf{0}\}. \quad (2.4.2)$$

A definição do domínio U de V pode parecer forçada, mas como sabemos que $\forall L > 0, V(x, y) = L$ é um curva de nível fechada simples e limitada desta função, então podemos afirmar que $V(x, y) < 0$ é um conjunto fechado e limitado em \mathbb{R}^2 — $V(x, y) = 0$ é uma curva fechada mas não é simples, e qualquer curva de nível com algum $L < 0$ resulta em duas curvas fechadas simples e, portanto, não conectadas. Sendo assim, V é uma função Definida Positiva em $U \setminus \{\mathbf{0}\}$ aberto. A Figura 2.4-1 nos dá uma boa idéia da forma que V adquire para alguns valores de L_0 .

A derivada $\dot{V}(\mathbf{x}) = \nabla V(\mathbf{x}) \cdot \dot{\mathbf{x}}$ em relação ao sistema de Nagumo é dada por

$$\begin{aligned} \dot{V}(x, y) = & -x^6 - \rho x^5 + \frac{\epsilon}{A} (\text{tr}[\mathbf{J}_\eta] + \gamma) x^4 + \frac{\epsilon}{2A} x^2 + \\ & - y^4 - \frac{1}{2A} y^2 - \frac{A+2}{2A} x^3 y + \frac{1}{\gamma} x y^3 + \frac{\epsilon}{2A} \text{tr}[\mathbf{J}_\eta] x y - \frac{\rho}{2} x^2 y, \end{aligned} \quad (2.4.3)$$

e apesar de \dot{V} parecer ser uma função polinomial relativamente complicada, podemos perceber alguns sinais de que existe um $L_0 > 0$ tal que teremos $\dot{V} < -L_0$ para qualquer

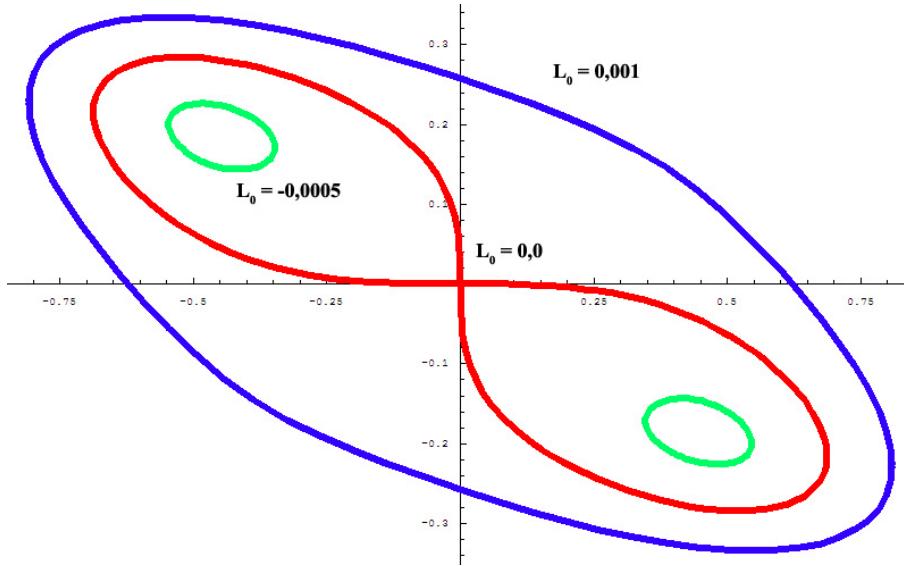


Figura 2.4-1. Curvas de Nível para a função de Liapunov (2.4.2), para os parâmetros $\epsilon = 0,8$, $\gamma = 1,1$ e $A = 30,0$. Observe que sem a origem a curva de nível $L_0 = 0,0$ forma duas curvas simples fechadas e não-conexas.

$\mathbf{x} \in \mathbb{R}^2$, e este $L_0 > 0$ é exatamente o que define o conjunto em \mathbb{R}^2 tal que o sistema de Nagumo é globalmente estável. Numa primeira perscrutação de \dot{V} podemos ver que sempre que $x \rightarrow \pm\infty$ ou $y \rightarrow \pm\infty$, temos $\dot{V} \rightarrow -\infty$, pois os coeficientes dos termos de maior grau em x e y são negativos e o grau deles é par. Isto significa, na verdade, que

$$U_{L_0}^C = \mathbb{R}^2 \setminus U_{L_0} \stackrel{\text{def}}{=} \left\{ (x, y) \in \mathbb{R}^2 : \dot{V}(x, y) \geq -L_0, \text{ para um } L_0 \in \mathbb{R}_+ \right\} \quad (2.4.4)$$

é um conjunto limitado fechado que contém a origem, e portanto, U_{L_0} é um conjunto aberto ilimitado em \mathbb{R}^2 e, consequentemente, $\dot{V} : U_{L_0} \cup \{\mathbf{0}\} \rightarrow \mathbb{R}$ é uma função Definida Negativa. Os conjuntos $U_{L_0}^C$ e U^C são as regiões proibidas da análise de Liapunov sobre as quais nada podemos afirmar — a Figura 2.4-2 nos mostra um exemplo dessas regiões para um sistema com mais de um ponto de equilíbrio.

Assim sendo, como sempre existe um $L > 0$ tal que $V(x, y) = L$ é uma curva fechada simples, basta que encontremos um $L_0 > 0$ tal que $L_0 > L$, e além disso, que

$$U^C = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : V(x, y) \leq L\} \subseteq \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : \dot{V}(x, y) \geq -L_0\} = U_{L_0}^C,$$

para que o domínio U — desta vez representado por U_{L_0} — seja associado à função V com $V : U_{L_0} \cup \{\mathbf{0}\} \rightarrow \mathbb{R}$, e ao Teorema 2.4.1, e assim tenhamos nossa região globalmente assintoticamente estável para o sistema de Nagumo. Veja que independentemente da

complexidade que \dot{V} possa ter em relação aos coeficientes do sistema de Nagumo sempre haverá uma região ilimitada, que nos garanta uma estabilidade global.

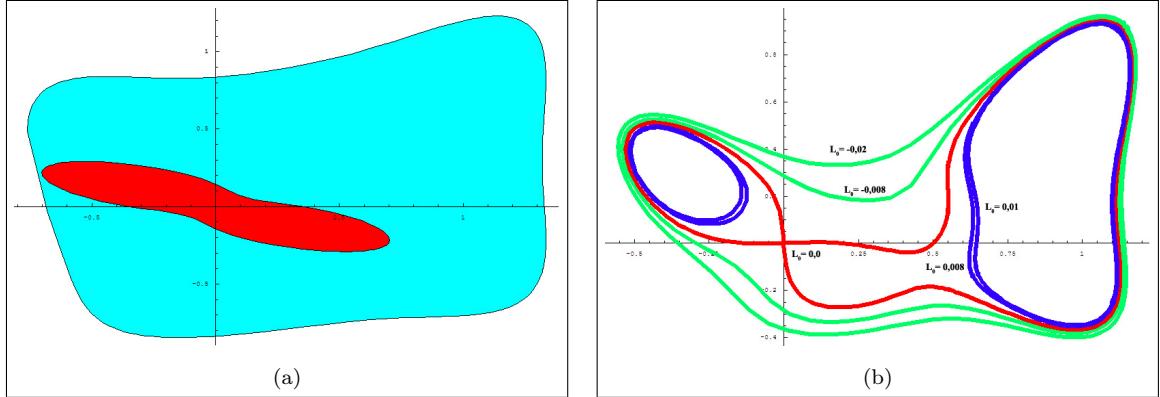


Figura 2.4-2. Regiões proibidas para as funções V e \dot{V} . Exemplo para uma situação em que teremos três pontos de equilíbrio, com os parâmetros $\epsilon = 0,8$; $\gamma = 1,1$; $A = 30,0$; $\alpha = 0,9$; $v_1 = -0,2$ e $w_1 = 1,5$. (a) Região em vermelho representa $V(x,y) < 0,0001$, e a região em azul claro $\dot{V}(x,y) > -0,5$. (b) Curvas de nível para \dot{V} .

A Figura 2.4-2 nos traz um exemplo em que a região delimitada é satisfatoriamente pequena para tirarmos conclusões interessantes da estabilidade global das soluções. Perceba que a região proibida está dentro de uma bola fechada de raio $r = 2,0$, então se houver ciclos-limite nessa configuração de parâmetros saberemos onde eles se encontram.

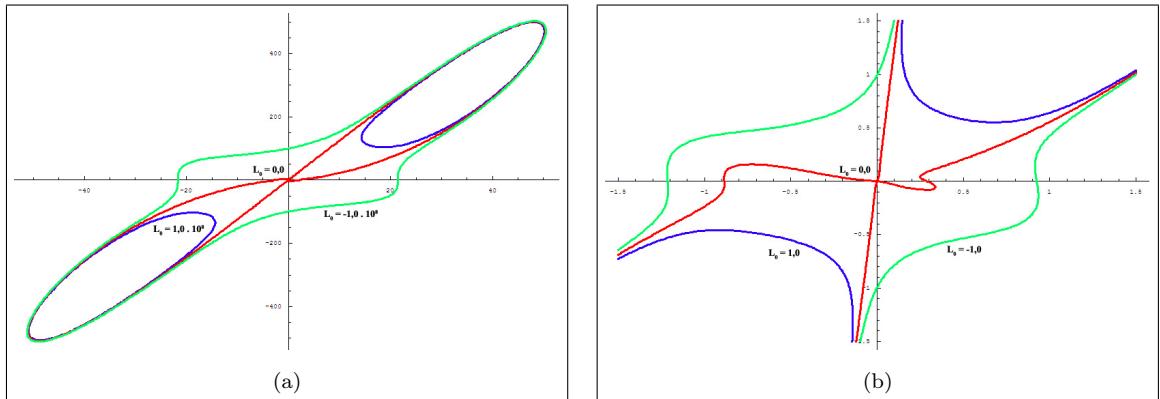


Figura 2.4-3. Curvas de nível para a função V . Exemplo para uma situação em que teremos as duas condições de Hopf satisfeitas e com a origem como único ponto, com os parâmetros $\epsilon = 0,8$; $\gamma = 0,08$; $A = 30,0$; $\alpha = 0,9$; $v_1 = -0,2$ e $w_1 = 8,5$. (a) A curva em vermelho representa $\dot{V}(x,y) = 0,0$; em verde $\dot{V}(x,y) = -10^8$, e em azul $\dot{V}(x,y) = 10^8$. (b) Curva em vermelho representa $\dot{V}(x,y) = 0,0$; em verde $\dot{V}(x,y) = -1,0$; e em azul $\dot{V}(x,y) = 1,0$.

Já a Figura 2.4-3 nos mostra um exemplo sintomático, onde a região limitada é muito grande e desta vez não temos muita informação a respeito da localização das órbitas

não-triviais. Contudo, esta região proibida ainda é limitada e, portanto, o sistema é globalmente assintoticamente estável. Note aqui também que, desta vez, a região está contida em uma bola fechada de raio $r = 515,0$; veja a diferença entre as escalas da Figura 2.4-3(a) e 2.4-2(b). Comparando-se as Figuras 2.4-3(a) e (b) podemos ver que quando L_0 está próximo de $-1,0$ as alterações somente são percebidas próximas da origem, e para que essas alterações sejam percebidas na escala de $U_{L_0}^C$, L_0 deve ser várias ordens de grandeza menor que $-1,0$ — em nosso caso específico, $L_0 = -1,0 \cdot 10^8$.

Capítulo 3

FitzHugh-Nagumo para Dois Neurônios

A maior vantagem que o modelo de *Fitzhugh-Nagumo* traz para o estudo da eletrofisiologia dos neurônios é a simplicidade das funções principais $f(x, y)$ e $g(x, y)$, em comparação aos modelos originais de *Hodgkin-Huxley* para a dinâmica do potencial de ação. Em particular, o artigo de [Yanagita et al. \(2005\)](#) nos serviu como um farol de idéias que nos guiou por este tema, e é nossa principal fonte de informações a respeito deste assunto. Este Capítulo se dedica ao estudo de dois sistemas de Nagumo acoplados linearmente, e alguns de seus fenômenos resultantes, a partir de dinâmicas simbólicas e Exponentes Característicos de Liapunov .

3.1 Introdução

Em tese, pelo menos, os fenômenos observados em sistemas do tipo *Fitzhugh-Nagumo* serão refletidos no estudo dos sistemas de *Hodgkin-Huxley*. Com essa idéia, podemos nos dedicar a estudar o primeiro sistema que, por este ser uma excelente aproximação do segundo, muito provavelmente teremos os possíveis resultados qualitativos bastante próximos da realidade descrita pelo modelo original de *Hodgkin-Huxley*.

Fenômenos associados a seqüências rítmicas de impulsos neurais, tais como padrões de disparo rítmico produzido por geradores de padrão central, são de importância fundamental para o controle de funções dinâmicas do corpo. É de grande interesse tentar

compreender o mecanismo de redes neurais que provocam e sustentam tamanha variedade de atividades periódicas encontradas no sistema nervoso. Um modelo considerado como “mínimo” — no sentido de simplicidade no tipo de interação entre indivíduos — para se encontrar um zoológico interessante de fenômenos é descrito a seguir.

3.1.1 O Modelo Acoplado

O modelo escolhido para ser estudado é o que opta por uma interação do tipo *Acoplamento Linear Repulsivo*, ou seja, sempre que em cada instante de tempo o primeiro indivíduo aumenta sua tensão acima do valor da tensão do segundo indivíduo, isto provoca no primeiro indivíduo um incremento da sua corrente proporcional à distância entre essas tensões, e no segundo indivíduo, um decremento da sua corrente desta mesma proporção — *i.e.*, as correntes, a cada instante, tendem a se afastar sempre que as tensões são diferentes entre si —, e *mutatis mutandis* para quando a corrente do primeiro é menor que a do segundo.

Supomos ainda que ambos indivíduos compartilham das mesmas características fisiológicas de forma *idêntica*, *i.e.*, ambos são de natureza idêntica. E também assumimos que ambos estejam isolados em um meio, sob as mesmas condições externas, sem a influência de qualquer tipo de interferência que possa ocorrer. O sistema que descreve este tipo de acoplamento repulsivo ideal é dado a seguir.

$$\frac{d}{dt}v_1 = f(v_1, w_1, v_2) = p(v_1) - w_1 + \frac{K}{2}(v_1 - v_2) \quad (3.1.1a)$$

$$\frac{d}{dt}w_1 = g(v_1, w_1) = \tau(v_1 - \gamma w_1) \quad (3.1.1b)$$

$$\frac{d}{dt}v_2 = f(v_2, w_1, v_1) = p(v_2) - w_2 + \frac{K}{2}(v_2 - v_1) \quad (3.1.1c)$$

$$\frac{d}{dt}w_2 = g(v_2, w_2) = \tau(v_2 - \gamma w_2), \quad (3.1.1d)$$

onde as variáveis $v_i(t)$ são chamadas *variáveis ativadoras*, e as $w_i(t)$ são chamadas *variáveis inibidoras*; $K > 0$ é a Constante de Acoplamento Repulsivo — quando temos $K < 0$ o acoplamento é atrativo —; p é a conhecida função de Nagumo $p(v) = v(v - \alpha)(1 - v)$, $p : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ com $A = 1$; $\gamma \geq 0$ é uma “*resistência relativa*” do sistema; e $0 < \tau < 1$ é o fator de escala de velocidade do modelo — seria o equivalente de ϵ , mas desta vez influenciando

na escala do inibidor.

Perceba que o próprio acoplamento faz as vezes de parâmetro de entrada do sistema (mais exatamente, o parâmetro z de FitzHugh visto no Capítulo anterior). Como neste modelo não existe nenhuma influência externa ao acoplamento, não há a necessidade do termo não-autônomo do sistema. Sendo assim, a condição inicial, por sua vez, é a responsável por colocar o sistema em movimento e os impulsos são gerados a partir da interação mútua entre os indivíduos. Desta vez, o parâmetro de acoplamento K é o responsável pela intensidade da resposta esperada por esta interação.

3.1.2 Análise Linear Local

Uma primeira abordagem quase natural a qualquer sistema dinâmico é analisá-lo sob a ótica da linearização dos seus pontos de equilíbrio. Lembrando o que foi visto no Capítulo anterior, sabemos que no sistema de Nagumo há a possibilidade de existirem três pontos de equilíbrio — incluída aí a origem. Como em nosso caso temos dois sistemas de Nagumo acoplados, este número sobe para nove possibilidades de pontos de equilíbrio. A complexidade desse tipo de acoplamento, portanto, é amplificada de forma exponencial em relação ao número de indivíduos acoplados, mas precisamente para cada n indivíduos associados entre si, teremos 3^n pontos de equilíbrio. Desta forma, analisá-los um-a-um é uma tarefa literalmente impraticável mesmo em termos computacionais, pois, resolver eficientemente ou satisfatoriamente $n/2$ sistemas polinomiais de terceira ordem ainda é um difícil problema a ser contornado — mesmo problemas envolvendo sistemas de ordem quadrática ainda são de grande complexidade (veja [Hiriart-Urruty, 2007](#), probl. 12 e 13). Além disso, para $n \geq 2$, grande parte das soluções não pode ser encontrada analiticamente, isto é, a situação de encontrar pontos de equilíbrio do sistema se transforma, em parte, num problema numérico de busca por raízes que em nada pode nos ajudar a compreender melhor os mecanismos por trás dos fenômenos que por ventura encontraremos. Sabendo disso, podemos de imediato eleger a Origem como o ponto de equilíbrio mais importante para este tipo de sistema, e aquele que tentaremos compreender melhor.

A seguir, mostramos a matriz Jacobiana na Origem do sistema de Nagumo acoplado,

e também algumas quantidades importantes para o problema.

$$\mathbf{J} \stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{J}(\mathbf{0}) = \begin{pmatrix} \frac{K}{2} - \alpha & -1 & -\frac{K}{2} & 0 \\ \tau & -\gamma\tau & 0 & 0 \\ -\frac{K}{2} & 0 & \frac{K}{2} - \alpha & -1 \\ 0 & 0 & \tau & -\gamma\tau \end{pmatrix}, \quad (3.1.2)$$

juntamente com os respectivos autovalores

$$\lambda_{\pm}^1 = \frac{1}{2} \left[-\alpha - \gamma\tau \pm \sqrt{-4\tau + (\alpha - \gamma\tau)^2} \right], \quad (3.1.3)$$

$$\lambda_{\pm}^2 = \frac{1}{2} \left[K - \alpha - \gamma\tau \pm \sqrt{-4\tau + (K - \alpha + \gamma\tau)^2} \right], \quad (3.1.4)$$

e os seus traço e determinante

$$\text{tr}[\mathbf{J}] = K - 2(\alpha + \gamma\tau), \quad (3.1.5)$$

$$\det[\mathbf{J}] = -[(K - \alpha)\gamma - 1](\alpha\gamma + 1)\tau^2. \quad (3.1.6)$$

Note que podemos analisar o sistema pelo ponto de vista da bifurcação de Hopf. Contudo, podemos ver que isto somente é possível a partir da constante de acoplamento K em relação ao demais parâmetros para o segundo par de autovalores λ_{\pm}^2 , dado que, ao olharmos para o primeiro par, as condições do Teorema de Hopf não são satisfeitas no intervalo fundamental dos parâmetros tanto em α como em $\gamma\tau$. E, sendo assim, a única bifurcação de Hopf acontece para o ponto $K_{HP} = \alpha + \gamma\tau$, além de ser subcrítica.

Outro quesito importante a ser esclarecido é o que diz respeito à opção pelo intervalo de K ser $(0, +\infty)$. Ou seja, *por que supor o acoplamento repulsivo ($K > 0$) ao invés de atrativo ($K < 0$)?* Ao olharmos para os dois pares de autovalores de \mathbf{J} , podemos perceber que sempre quando $K < 0$, os termos de fora da raiz sempre serão negativos. Além disso, se supusermos que haja uma configuração de parâmetros tal que todos os pares de autovalores sejam nulos (um par por vez), concluiremos que tal fato é impossível para λ_{\pm}^1 , e apenas factível para λ_{\pm}^2 se, e somente se, $K > 0$. Ou seja, não há possibilidade de os autovalores mudarem de sinal de forma contínua em relação a qualquer parâmetro, e portanto, uma vez que a parte real é negativa, ela sempre permanecerá negativa. Isto significa que em termos de estabilidade local a origem passa a ser estável quando $K < 0$, pois os autovalores nesta situação somente poderão apresentar dois estados: ou serão reais

negativos, ou complexos conjugados com parte real negativa.

Outra forma de interpretar isso é notarmos que ao integrarmos o sistema a partir de uma pequena e finita perturbação da origem, ocorre de início uma grande excursão devido ao caráter excitativo do sistema, mas, devido ao acoplamento atrativo, ocorre o fenômeno de sincronização do sistema — *i.e.*, os dois indivíduos tendem a oscilar num mesmo compasso em tempo finito, ou simplesmente passam a apresentar os mesmos valores para qualquer instante de tempo. Como não existe qualquer influência externa ao sistema, após a sincronização, o sistema passa a não receber nenhum sinal de entrada devido ao fato de um indivíduo “*imitar*” o outro e, consequentemente, ambos retornam simultaneamente ao estado de repouso na origem.

Por esta razão, optamos pelo estudo deste sistema com acoplamento repulsivo. Indo mais além, o lado interessante disso tudo é que este sistema pode apresentar padrões caóticos de comportamento, como ilustraremos adiante.

3.2 Identificação de Padrões

No artigo de (Yanagita et al., 2005), encontramos uma abordagem bastante útil que visa identificar padrões de disparos cíclicos a partir de critérios bem definidos de comportamento das soluções de cada indivíduo do Sistema (3.1.1). Apesar deste tipo de abordagem ser inteiramente numérica, identificar regiões de caos — ou regiões onde os padrões são grandes demais para se computar — é uma tarefa fácil de se programar.

A seguir definiremos os símbolos que nos auxiliarão na busca por estes padrões. Sejam $v_1 = v_1(t, \mathbf{x}_0)$, $w_1 = w_1(t, \mathbf{x}_0)$, $v_2 = v_2(t, \mathbf{x}_0)$ e $w_2 = w_2(t, \mathbf{x}_0)$ soluções do Sistema (3.1.1), onde \mathbf{x}_0 é uma condição inicial que não seja do tipo $\mathbf{x}_0 = \beta(a, b, a, b)$, com $b \in \mathbb{R}$ e $a, \beta \neq 0$ — pois essa configuração inicial deixaria o sistema sincronizado de início, colapsando a solução diretamente na origem. E seja $V_c > 0$ um *parâmetro de limiar*, que adotaremos para se saber se o pulso foi disparado ou se não obteve impulso suficiente para tanto.

Assim sendo, definimos os símbolos **A**, **B** ou \star , com os seguintes critérios.

$$\mathbf{A} \stackrel{\text{def}}{=} \left\{ t^* \in (t_0, +\infty) : (v_1(t^*) = V_c) \wedge \left(\frac{d}{dt} v_1(t) \Big|_{t=t^*} > 0 \right) \right\}, \quad (3.2.1)$$

$$\mathbf{B} \stackrel{\text{def}}{=} \left\{ t^* \in (t_0, +\infty) : (v_2(t^*) = V_c) \wedge \left(\frac{d}{dt} v_2(t) \Big|_{t=t^*} > 0 \right) \right\}, \quad (3.2.2)$$

onde t_0 é o tempo inicial para a integração do sistema, e definimos ainda

$$\star \stackrel{\text{def}}{=} \left\{ t^* \in (t_0, +\infty) : \left[\left(\frac{d}{dt} v_1(t) \Big|_{t=t^*} = 0 \right) \wedge (v_1(t^*) < 0) \wedge (v_2(t^*) < 0) \right] \vee \left[\left(\frac{d}{dt} v_2(t) \Big|_{t=t^*} = 0 \right) \wedge (v_1(t^*) < 0) \wedge (v_2(t^*) < 0) \right] \right\}. \quad (3.2.3)$$

Estas definições, à primeira vista, nos parecem um tanto complicadas demais, contudo uma verificação mais detalhada nos revela algumas analogias interessantes. Inicialmente, observe que estes padrões são, na verdade, situações específicas em instantes de tempo especiais. O padrão **A** é o exato momento no qual o *primeiro* indivíduo supera seu limiar de disparo e está numa fase ascendente de tensão. O padrão **B** diz a mesma coisa mas desta vez para o *segundo* indivíduo. O padrão \star é o chamado momento *quiescente* do sistema, ou seja, um momento no qual os indivíduos estão com as forças em equilíbrio e assim, se “*preparam*”, ou “*esperam*” pelo melhor momento para uma próxima investida contra a barreira limiar. Literalmente falando, o padrão \star é o exato momento no qual encontramos uma corrente nula em qualquer um dos indivíduos e a tensão de ambos abaixo de zero. Lembremo-nos sempre de que ao nos referirmos à tensão/corrente de um indivíduo em particular, estamos na verdade nos referindo especificamente à tensão/corrente do *ativador* deste indivíduo, pois o elemento inibidor tem sempre um papel secundário na interpretação de um sistema excitável do tipo *Fitzhugh-Nagumo*. Mesmo o modelo neural mais simples apresenta uma enorme complexidade que emerge da interação de elementos não-lineares excitáveis.

Como já devemos ter notado, as definições para os símbolos **A**, **B** e \star , na realidade são definições de conjuntos discretos enumeráveis de instantes de tempo — já que entendemos sua utilização em funções periódicas — e portanto, incutem uma certa ordem para cada entrada. E, assim sendo, como cada um destes conjuntos é na realidade uma seqüência ordenada de Reais, *i.e.*, existe uma bijeção entre ela e os Naturais, e desta forma podemos utilizar a notação S_n para designar o n -ésimo elemento da série, então definimos uma

aplicação que leva uma seqüência de Reais a uma seqüência indexada $(\cdot) : S \rightarrow (S)$, $S_n \mapsto S_{S_n}$, com a finalidade de ordenar nosso resultado. Posto desta forma, um *Padrão de Disparos* é definido como o conjunto, também ordenado,

$$P \stackrel{\text{def}}{=} (\mathbf{A}) \cup (\mathbf{B}) \cup (\star) \quad (3.2.4)$$

onde o primeiro elemento de P , P_1 , é dado pelo menor índice de um dos elementos do conjunto; o segundo elemento, o segundo menor índice; e o i -ésimo elemento, P_i , o i -ésimo menor índice de um determinado elemento. Ordenar o conjunto P a partir dos demais é bastante simples de fato, pois, por continuidade das soluções do sistema de Nagumo, apenas uma única dentre as três condições que definem respectivamente os conjuntos \mathbf{A} , \mathbf{B} ou \star , podem ocorrer para cada tempo t — insistimos mais uma vez que a solução seja periódica para que P seja infinito, mas mesmo que isso não ocorra o conjunto P ainda está bem definido apesar de não ser infinito.

Exemplificaremos tais definições mostradas para uma seqüência infinita de tempos $T = \{t_0, t_1, \dots, t_n, \dots\}$ na qual cada elemento respeita um único dos três critérios dos símbolos \mathbf{A} , \mathbf{B} e \star . Por simplicidade, façamos

$$\begin{aligned} \mathbf{A} &= \{t_i \in T : i \bmod 3 = 0\}, & \mathbf{B} &= \{t_i \in T : i \bmod 3 = 1\} \\ \text{e} \quad \star &= \{t_i \in T : i \bmod 3 = 2\}, \end{aligned}$$

então teríamos o conjunto $(\mathbf{A}) = \{\mathbf{A}_{t_i} : (t_i \in T) \wedge (i \bmod 3 = 1)\}$, e idem para os demais. Portanto, teríamos como resultado

$$P = \{\mathbf{A}_{t_0}, \mathbf{B}_{t_1}, \star_{t_2}, \mathbf{A}_{t_3}, \mathbf{B}_{t_4}, \star_{t_5}, \dots, \mathbf{A}_{t_{n-2}}, \mathbf{B}_{t_{n-1}}, \star_{t_n}, \dots\},$$

o que nos forneceria o *Padrão Fundamental* ordenado $P^F = \{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star\}$. Um ponto importante para se notar com essas definições é que dois padrões fundamentais podem representar, na verdade, a mesma solução periódica, *e.g.*, $P_1^F = \{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star\}$ e $P_2^F = \{\mathbf{B}, \mathbf{A}, \star\}$.

Outro conceito importante, para caracterizarmos alguns comportamentos dinâmicos em sistema oscilatórios do tipo Nagumo Acoplado, é o de *Intervalo Entrepicos* ou *entre disparos* (Interspike Interval - ISI), que nos informa a respeito da estrutura da seqüência de períodos entre cada tentativa de o potencial ativar. Definimos, assim, o ISI como a

seguinte seqüência.

$$T_{ISI}^i \stackrel{\text{def}}{=} \left\{ \Delta t_n = t_{n+1} - t_n : t_{n+1}, t_n \in T_*^i \right\}, \text{ onde} \quad (3.2.5)$$

$$T_*^i \stackrel{\text{def}}{=} \left\{ t^* \in (t_0, +\infty) : (v_i(t^*) = 0) \wedge \left(\frac{d}{dt} v_i(t) \Big|_{t=t^*} > 0 \right) \right\}, \quad (3.2.6)$$

onde $i = 1, 2$, e podemos interpretar o conjunto T_*^i como sendo a seqüência de instantes de tempo nos quais a tensão do indivíduo i dá sinais de que pode disparar um impulso. Estritamente falando, o ISI na verdade é apenas um elemento do conjunto T_{ISI}^i , mas ao mencionarmos o ISI, doravante, estaremos nos referindo à seqüência e não a um único elemento da seqüência.

A seqüência ISI é uma forma extremamente comum de caracterização de atividades neurais (veja Dayan and Abbott (2001) para as definições, ou Clay (2003) para exemplos), e podemos utilizá-la como um guia para comparação de resultados qualitativos de modelos do tipo *Fitzhugh-Nagumo* com outros modelos mais realistas ou até mesmo com resultados empíricos. Quando uma seqüência ISI é extraída de resultados reais medidos e queremos compará-la com modelos matemáticos, geralmente usamos o *Histograma de Intervalos Entrepicos* (ou Interspike Interval Histogram - ISIH) como uma ponte viável para tal comparação. Que, como o próprio nome revela, é o histograma construído a partir de uma seqüência ISI com a finalidade de descrever estatisticamente uma distribuição de intervalos entrepicos.

3.2.1 Tratamento Numérico dos Padrões

A partir das definições dadas para a geração de padrões em sistemas do tipo *Fitzhugh-Nagumo*, podemos implementar algoritmos que identifiquem tais padrões. Dado um conjunto de parâmetros para o sistema de *Fitzhugh-Nagumo* Acoplado (3.1.1) e uma condição inicial \mathbf{x}_0 como descrita no início desta seção, podemos integrar numericamente este sistema — para este passo do processo indicamos o algoritmo de Runge-Kutta-Fehlberg de quinta ordem devido à existência de variáveis lentas no sistema — e como resultado temos as soluções $v_1 = v_1(t_i, \mathbf{x}_0)$, $w_1 = w_1(t_i, \mathbf{x}_0)$, $v_2 = v_2(t_i, \mathbf{x}_0)$ e $w_2 = w_2(t_i, \mathbf{x}_0)$, para uma dada seqüência finita e discreta de tempos $T = \{t_0, t_1, \dots, t_{N-1}\}$ com N elementos.

Sabemos que apenas uma fração ínfima de valores dessa seqüência entrará para os

conjuntos **A**, **B** e \star , pois a precisão na interação numérica deve ser suficientemente grande para que possamos avaliar cada um desses pontos quando estes cruzam o zero ou o limiar de disparo V_c . Baseamo-nos, em parte, no método da bissecção de busca por raízes reais de uma função para decidirmos qual ponto escolher para fazer parte dos conjuntos **A**, **B** e \star . Um detalhe técnico, mas não menos importante deste algoritmo é decidir, antes de mais nada, qual ponto será o escolhido para entrar nos conjuntos: o *anterior* ou o *posterior*. Na verdade, isso pode ser deixado para uma decisão por comparação de precisões — que foi nossa opção —, mas isso é irrelevante dado que supomos uma precisão satisfatoriamente grande para a integração. O algoritmo (3.2-1) dessa busca em pseudocódigo é descrito na Página 106.

Observe que sempre que um símbolo é identificado no algoritmo há uma comparação entre o elemento atual e o anterior. Esta comparação é exatamente ao que nos referíamos com relação à comparação de precisão de cada ponto, ou seja, ela apenas faz a escolha pelo ponto que mais estiver próximo do objetivo (que pode ser o zero ou o limiar de disparo V_c).

Veja também que não criamos explicitamente os conjuntos **A**, **B** ou \star , ou seus associados (**A**), (**B**) e (\star). Retornamos como resultado apenas o padrão propriamente dito e suas respectivas posições dentro do vetor T , dessa forma toda informação pode ser recuperada sem problemas. Note ainda que os vetores PADRÃO e SEQÜÊNCIA tem seus tamanhos definidos por um número fixo de padrões n a ser passado ao algoritmo, pois não se pode ter certeza de quantos padrões podemos encontrar num dado intervalo de tempo.

Outro conjunto de valores importante para nosso estudo é a seqüência de ISIs, que também é facilmente encontrada de forma similar ao que foi achar os símbolos que formarão o padrão de cada solução. Inclusive, os algoritmos podem ser fundidos para que a busca seja simultânea. Observe que como já supomos ter de antemão as soluções $v_n(t_i, \mathbf{x}_0)$ e $w_n(t_i, \mathbf{x}_0)$ para cada $t_i \in T$, consequentemente teremos os valores de $\dot{v}_n(t_i) = f(v_n(t_i), w_n(t_i), v_{n+1}(t_i))$ e $\dot{w}_n(t_i) = g(v_n(t_i), w_n(t_i))$, para $n = 1, 2$, e então a precisão numérica dos algoritmos é de fato a mesma da integração numérica, e não há maiores problemas para se encontrar os padrões.

Tendo em mãos o resultado do Algoritmo (3.2-2), na página 107, podemos criar um histograma para gerar seu respectivo ISIH e, assim, caracterizá-lo de acordo com um dado critério pré-determinado. Com efeito, o ISI por si só não nos provê muita informação,

Algoritmo 3.2-1 Procura pelos padrões **A**, **B** e \star , e retorna duas listas, sendo uma de símbolos PADRÃO e a outra SEQÜÊNCIA com suas respectivas posições em T .

Entrada: $T = \{t_0, t_1, \dots, t_{N-1}\}$, $v_1(T_i)$, $v_2(T_i)$, $\dot{v}_1(T_i)$, $\dot{v}_2(T_i)$, V_c , N , n .

Saída: Padrão, Seqüência.

```

1: Declarar  $i, j$ : INTEIRO;
2: Declarar Padrão: VETOR DE CARACTERES  $[1, \dots, n]$ ;
3: Declarar Seqüência: VETOR DE INTEIROS  $[1, \dots, n]$ ;
4: Padrão  $\leftarrow \{\}$ ; Seqüência  $\leftarrow \{\}$ ;
5:  $i \leftarrow 2$ ;  $j \leftarrow 1$ ;
6: Enquanto  $i \leq N$  e  $j \leq n$  Faça
7:   Se  $(v_1(T_{i-1}) - V_c)(v_1(T_i) - V_c) \leq 0$  e  $\dot{v}_1(T_i) > 0$  e  $\dot{v}_1(T_{i-1}) > 0$  Então
8:     Se  $|v_1(T_i) - V_c| \leq |v_1(T_{i-1}) - V_c|$  Então
9:       Seqüência( $j$ )  $\leftarrow i$ ;
10:      Senão
11:        Seqüência( $j$ )  $\leftarrow i - 1$ ;
12:      Fim
13:      Padrão( $j$ )  $\leftarrow 'A'$ ;  $j \leftarrow j + 1$ ;
14:    Senão Se  $(v_2(T_{i-1}) - V_c)(v_2(T_i) - V_c) \leq 0$  e  $\dot{v}_2(T_i) > 0$  e  $\dot{v}_2(T_{i-1}) > 0$  Então
15:      Se  $|v_2(T_i) - V_c| \leq |v_2(T_{i-1}) - V_c|$  Então
16:        Seqüência( $j$ )  $\leftarrow i$ ;
17:      Senão
18:        Seqüência( $j$ )  $\leftarrow i - 1$ ;
19:      Fim
20:      Padrão( $j$ )  $\leftarrow 'B'$ ;  $j \leftarrow j + 1$ ;
21:    Senão Se  $\dot{v}_1(T_{i-1}) \dot{v}_1(T_i) \leq 0$  e  $v_1(T_i) < 0$  e  $v_2(T_i) < 0$  Então
22:      Se  $|\dot{v}_1(T_i)| \leq |\dot{v}_1(T_{i-1})|$  Então
23:        Seqüência( $j$ )  $\leftarrow i$ ;
24:      Senão
25:        Seqüência( $j$ )  $\leftarrow i - 1$ ;
26:      Fim
27:      Padrão( $j$ )  $\leftarrow '\star'$ ;  $j \leftarrow j + 1$ ;
28:    Senão Se  $\dot{v}_2(T_{i-1}) \dot{v}_2(T_i) \leq 0$  e  $v_1(T_i) < 0$  e  $v_2(T_i) < 0$  Então
29:      Se  $|\dot{v}_2(T_i)| \leq |\dot{v}_2(T_{i-1})|$  Então
30:        Seqüência( $j$ )  $\leftarrow i$ ;
31:      Senão
32:        Seqüência( $j$ )  $\leftarrow i - 1$ ;
33:      Fim
34:      Padrão( $j$ )  $\leftarrow '\star'$ ;  $j \leftarrow j + 1$ ;
35:    Fim
36:     $i \leftarrow i + 1$ ;
37:  Fim
```

Algoritmo 3.2-2 Procura pelos Intervalos Entrepicos (ISIs) a partir da solução numérica do sistema de *Fitzhugh-Nagumo* Acoplado (3.1.1), e retorna o conjunto T_{ISI}^i na variável ISI e as posições de cada tentativa de gerar um pico T_*^i na variável TISI. n é o indivíduo a ser analisado; M é o tamanho máximo dos vetores de resposta; e $N \leq M$ é o tamanho da seqüência que se quer.

Entrada: $n, T = \{t_0, t_1, \dots, t_{N-1}\}, v_n(T_i), \dot{v}_n(T_i), N, M$.

Saída: ISI, TISI.

```

1: Declarar ISI: VETOR DE PONTO FLUTUANTE  $[1, \dots, M - 1]$ ;
2: Declarar TISI: VETOR DE INTEIROS  $[1, \dots, M]$ ;
3: Declarar  $i, j, k$ : INTEIRO;
4: TISI  $\leftarrow \{\}$ ;
5:  $i \leftarrow 2$ ;
6:  $j \leftarrow 1$ ;
7: Enquanto  $i \leq N$  e  $j \leq M$  Faça
8:   Se  $v_n(T_{i-1}) v_n(T_i) \leq 0$  e  $\dot{v}_n(T_i) > 0$  e  $\dot{v}_n(T_{i-1}) > 0$  Então
9:     Se  $|v_n(T_i)| \leq |v_n(T_{i-1})|$  Então
10:      TISI( $j$ )  $\leftarrow i$ ;
11:    Senão
12:      TISI( $j$ )  $\leftarrow i - 1$ ;
13:    Fim
14:     $j \leftarrow j + 1$ ;
15:  Fim
16:   $i \leftarrow i + 1$ ;
17: Fim
18:  $k \leftarrow 1$ ;
19: Enquanto  $k < i - 1$  e  $k < j - 1$  Faça
20:   ISI( $k$ )  $\leftarrow T(\text{TISI}(k + 1)) - T(\text{TISI}(k))$ ;
21:    $k \leftarrow k + 1$ ;
22: Fim
```

inclusive porque a seqüência resultante do Algoritmo (3.2-2) não tem uma ordem natural a princípio. O ISI não passa de uma coleção, bastante grande em geral, de distâncias que deve ser avaliada sob a ótica de distribuições. A suposição básica de que a distribuição do ISI deve respeitar uma distribuição do tipo Exponencial é amplamente utilizada para dados extraídos empiricamente. Ela assenta-se no fato de que um trem de picos — ou Potenciais de Ação — em dados reais empíricos respeitam uma distribuição de Poisson homogênea, e portanto, os intervalos mais prováveis são os mais curtos, e os intervalos muito maiores vêm sua probabilidade diminuindo exponencialmente em função da sua duração.

Assim como o ISIH, o Padrão Fundamental também é uma ferramenta de informação bem importante para o estudo desse tipo de sistema. Encontrar o padrão fundamental é uma tarefa quase instintiva ao se olhar uma seqüência de símbolos, contudo, deve-se ter em mente que para uma caracterização por padrões é preciso encontrar, caso haja, seu padrão fundamental de uma lista bastante grande de símbolos. Computacionalmente, é uma tarefa complexa pois um algoritmo que faça isso não é de ordem polinomial. A idéia básica por trás disso é a quebra do padrão em seqüências menores e uma subsequente comparação termo a termo com as outras demais até que se ache alguma seqüência menor que *sempre* se repita, caso exista alguma. Isto é, o algoritmo deve percorrer o padrão todo, com todos os blocos de subseqüências, até o menor deles — que é uma seqüência mínima de dois símbolos. No entanto, em nosso caso, assumir uma subseqüência mínima de três símbolos é o suficiente, pois apesar de os conjuntos $\{A, B, \star\}$ e $\{B, A, \star\}$ serem distintos e qualquer outra permutação das posições é invariante por um dos dois conjuntos, eles na realidade são invariantes entre si em relação aos indivíduos, os quais são exatamente iguais pelas hipóteses de modelagem. E o mais crítico nisso, é o fato de, mesmo encontrando um bloco de subseqüência que se repete, deve-se quebrá-lo da mesma forma como no padrão inicial, e analisá-lo para ver se existem outras subseqüências. E além disso tudo, devemos considerar o período transiente do padrão inicial encontrado que, apesar de ser bem pequeno em geral, pode acabar atrapalhando a seleção de padrões.

3.2.2 Simulações do Sistema Acoplado

O sistema de *Fitzhugh-Nagumo* acoplado (3.1.1), uma vez integrado numericamente, é nossa fonte de dados para um estudo via dinâmica simbólica e subsequente comparação. Com o objetivo de simplificarmos nossas escolhas de valores de parâmetros, optamos por fazer esta análise para $\gamma = 0,0$, além disso, esse valor de γ parece apresentar uma riqueza maior de comportamentos — simulações preliminares sugerem que, ao variarmos γ , o padrão que se sobressai é $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}\}$ e, *aparentemente*, outros padrões além desse não surgem. Segundo os resultados de Yanagita et al. (2005), os padrões encontrados na região do espaço de parâmetros (α, K) , determinada por $K \geq \alpha + \gamma \tau$ com $0 < \alpha < 1$, é formada, em geral, por vários blocos de ilhas de padrões separadas por pequenas faixas de comportamento caótico, como uma colcha de retalhos. Ao nos aproximarmos cada vez mais da origem em (α, K) , os blocos começam a escassear e as regiões começam a se mesclar às regiões caóticas — e evidências de outros atratores surgem. Ao passo que esses

blocos se expandem ao nos afastarmos.

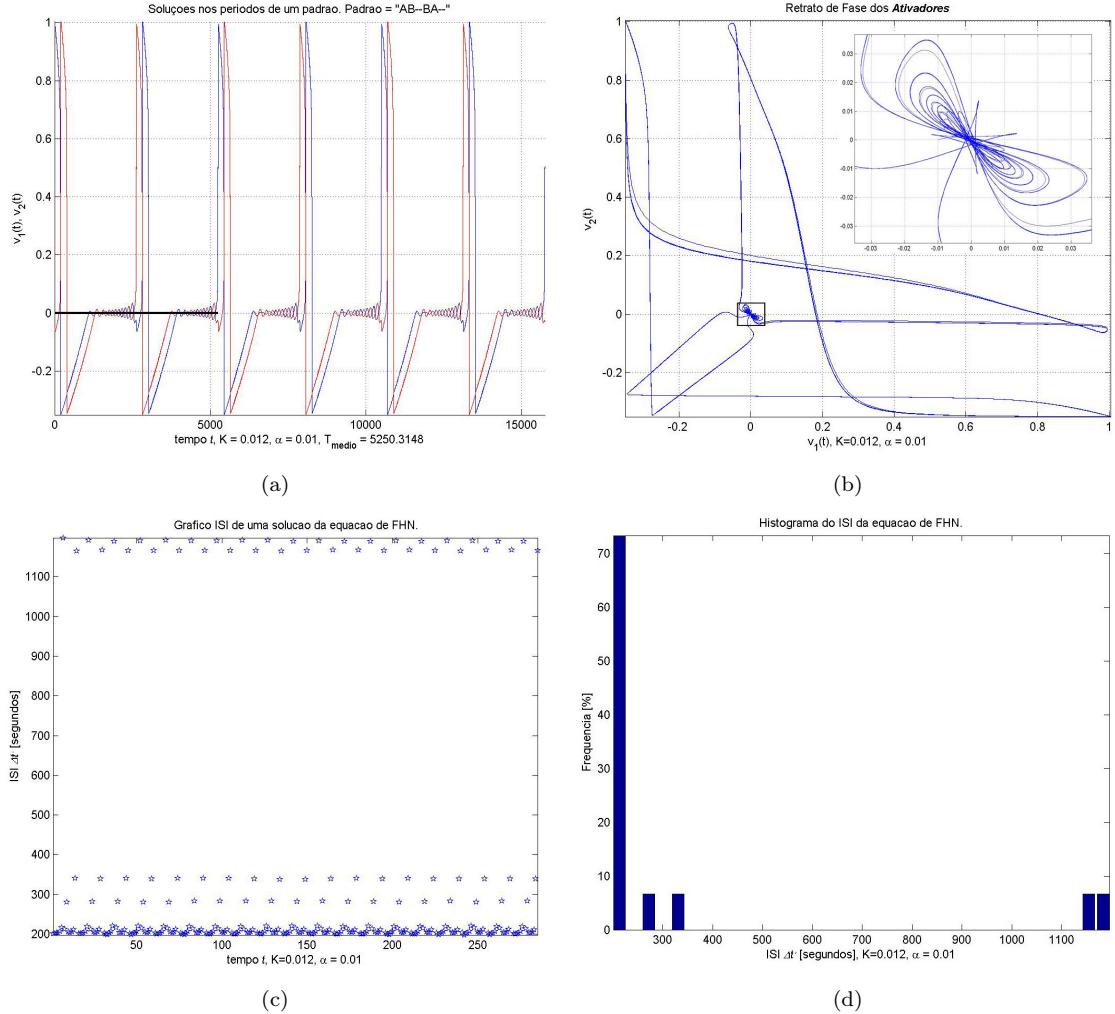


Figura 3.2-1. Atrator para o padrão fundamental $\{A, B, \star^2, B, A, \star^2\}$, com $K = 0,012$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores com zoom na origem. (c) ISI do sistema. (d) HISI.

As Figuras de 3.2-1 à 3.2-13 representam algumas soluções estáveis do sistema (3.1.1), para uma condição inicial $\mathbf{x}_0 = (-0,1; 0,0; 0,0; 0,0)$ suficientemente próxima da origem (que é instável), para que possamos observar os seus atratores.

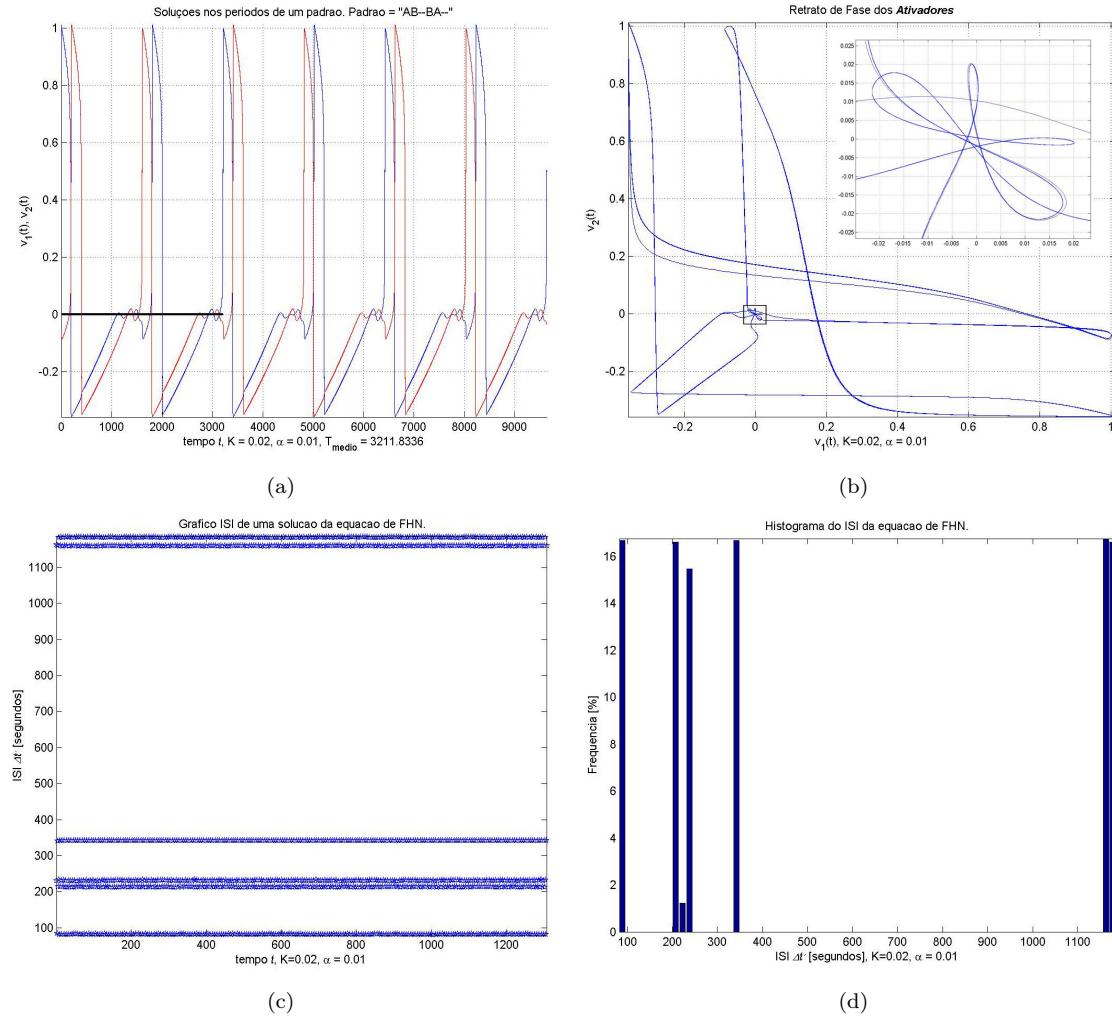


Figura 3.2-2. Atrator para o padrão fundamental $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2, \mathbf{B}, \mathbf{A}, \star^2\}$, com $K = 0.02$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores com zoom na origem. (c) ISI do sistema. (d) HISI.

As Figuras de 3.2-1 à 3.2-4 nos apresentam a alguns padrões que encontramos ao variarmos K — os superíndices dos padrões fundamentais representam repetições consecutivas —, e às suas respectivas projeções de seus atratores sobre os ativadores de cada indivíduo, mostrados nos gráficos (b) de cada figura. Note a complexidade de cada projeção e sua simetria em relação a reta $v_2 = v_1$. Cada uma dessas figuras mostra também seus respectivos ISIs nos gráficos (c), e consequentes HISIs nos gráficos (d). Observe que, apesar da grande complexidade do atrator associado a cada padrão, os ISIs e HISIs são bastante simples e não nos trazem mais informações do que já temos, apesar de ainda poderem caracterizar o sistema.

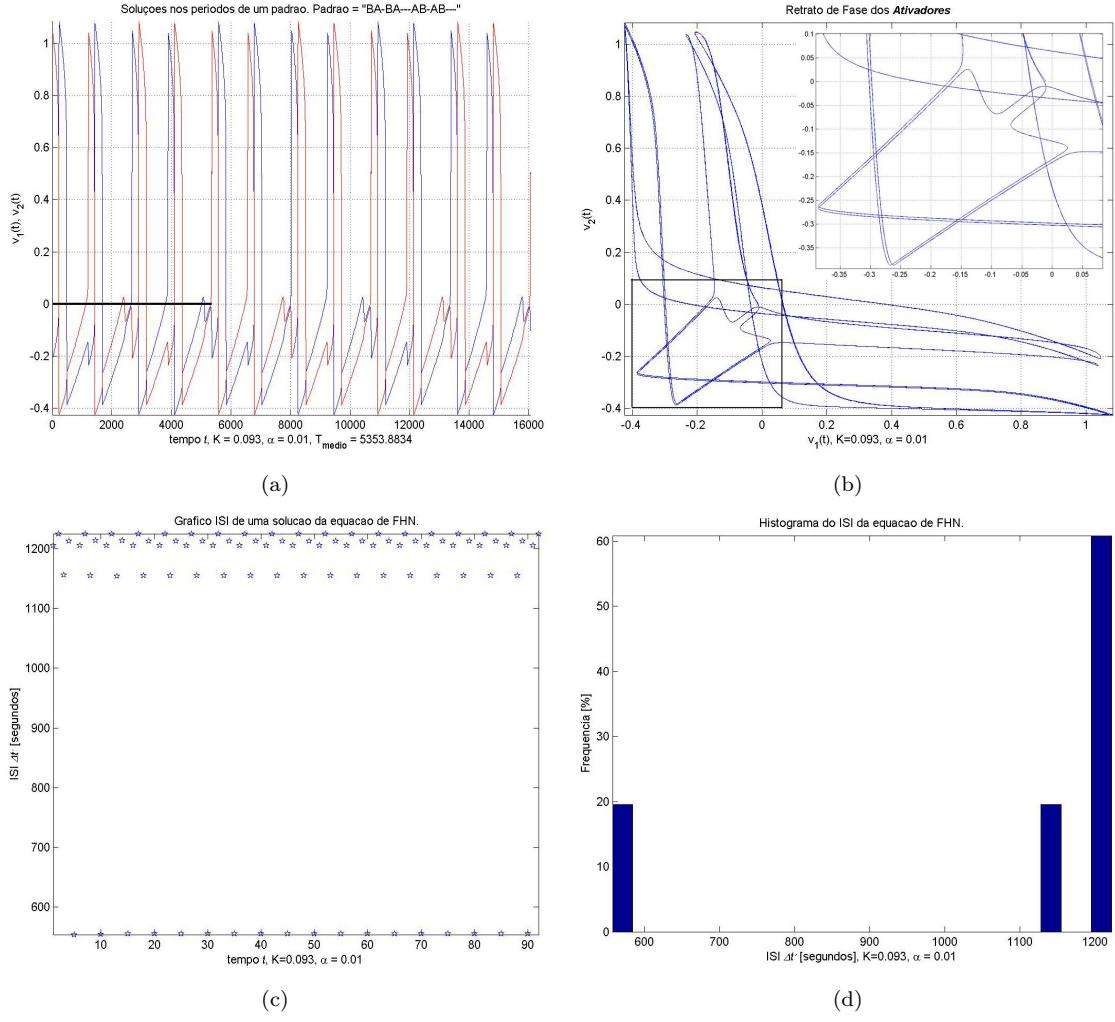


Figura 3.2-3. Atrator para o padrão fundamental $\{\{B, A, \star\}^2, \star^2, \{A, B, \star\}^2, \star^2\}$, com $K = 0,093$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota ativador 1; curva vermelha ativador 2; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores com zoom. (c) ISI do sistema. (d) HISI.

As Figuras 3.2-6 e 3.2-5 são dois exemplos onde o parâmetro K gera um comportamento caótico, no qual não se pode prever uma seqüência bem definida de símbolos para qualquer solução que caia no atrator. Veja que no gráfico 3.2-6(b) a região delimitada pelo atrator está completamente recoberta pela sua solução, sugerindo que a dimensão desse atrator é maior que dois, e que este é o provável destino do gráfico da figura 3.2-5(b). Desta vez os respectivos ISIs apresentam uma enorme discrepância qualitativa entre os mostrados anteriormente, e os HISIs começam a assumir a forma de uma distribuição característica para cada parâmetro K .

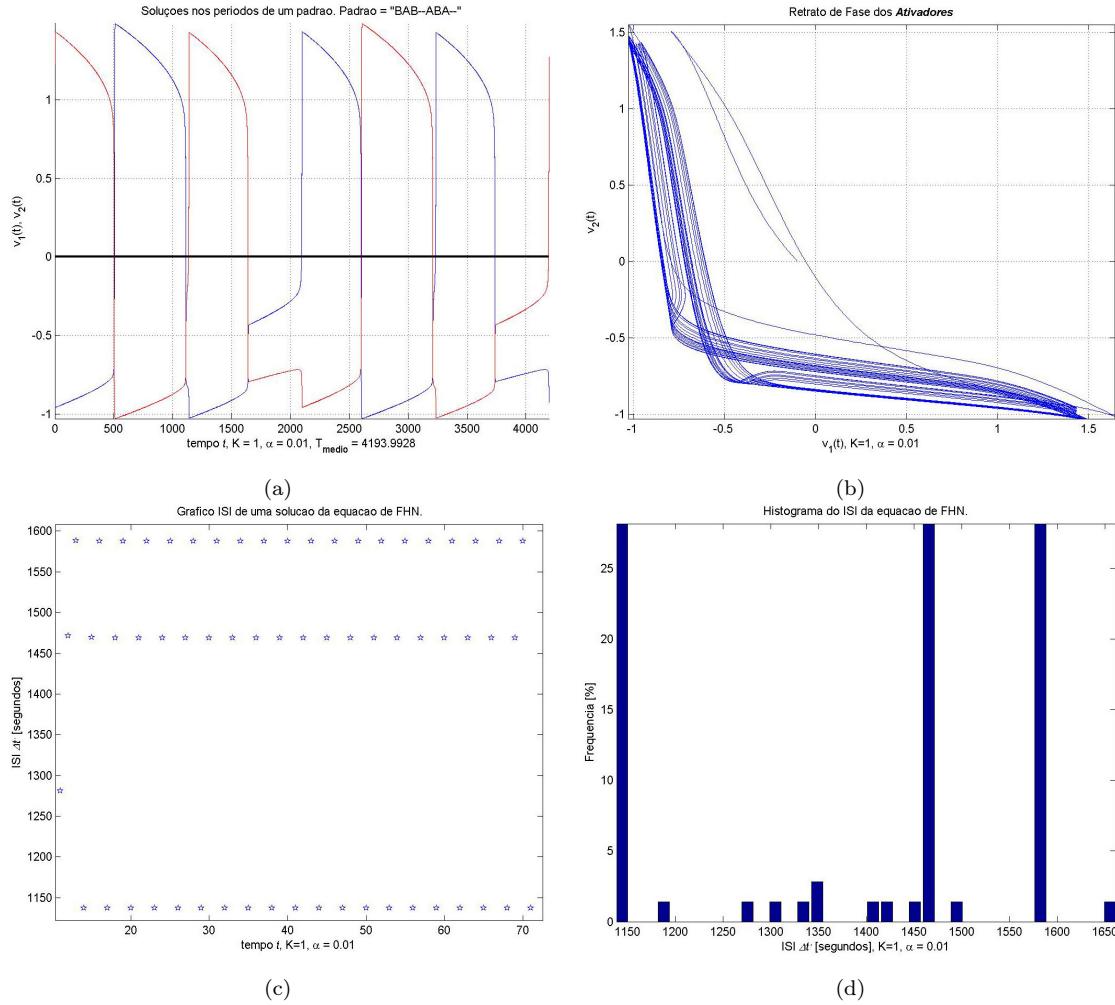


Figura 3.2-4. Atrator para o padrão fundamental $\{\mathbf{B}, \mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2, \mathbf{A}, \mathbf{B}, \mathbf{A}, \star^2\}$, com $K = 1,0$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores. (c) ISI do sistema. (d) HISI.

Finalmente, as Figuras de 3.2-7 até 3.2-13, todas apresentam o mesmo padrão fundamental $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star\}$, contudo, cada uma delas se comporta de forma completamente singular em relação aos seus ISIs e HISIs. Além disso, as projeções de seus atratores vistas nos gráficos (b) de cada uma das figuras têm uma forma muito similar. Estas figuras mostram uma seqüência de bifurcações via duplicação de período que após essa faixa de valores de K — mais especificamente em $K_\infty = 0,642$ — culmina com a região caótica observada nas figuras 3.2-6 e 3.2-5.

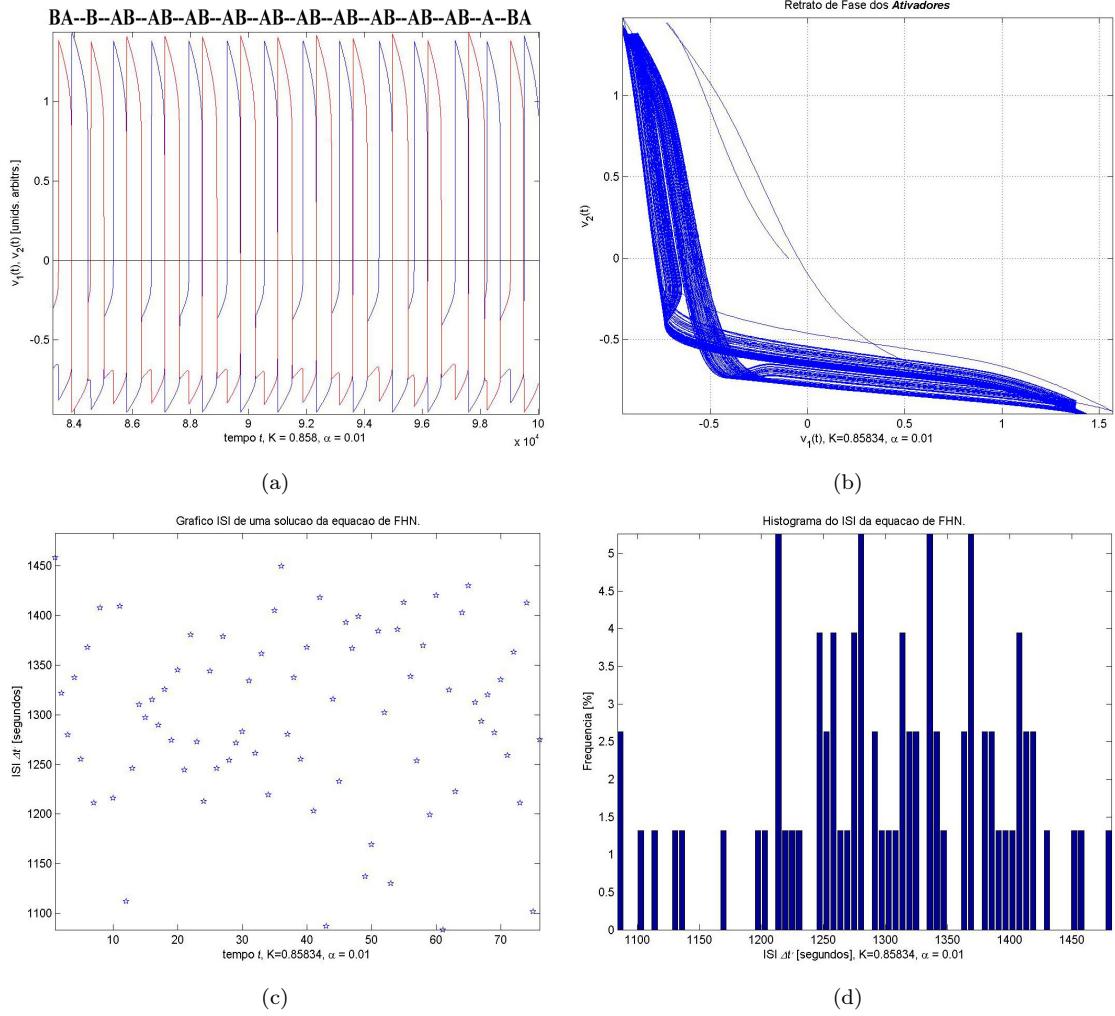


Figura 3.2-5. Atrator *caótico* com $K = 0,858\,340$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*. Padrão caótico com $\{\cdot\}$ representando \star . (b) Plano de fase dos ativadores com atrator quase todo recoberto por soluções. (c) ISI do sistema. (d) HISI.

Ou seja, $K_{d0} = 0,5 \rightarrow d_0 = 2^0$, $K_{d1} = 0,572\,88 \rightarrow d_1 = 2^1$, $K_{d2} = 0,630\,224 \rightarrow d_2 = 2^2$, $K_{d3} = 0,639\,256 \rightarrow d_3 = 2^3$, $K_{d4} = 0,641\,297 \rightarrow d_4 = 2^4$, $K_{d5} = 0,641\,735 \rightarrow d_5 = 2^5$ e $K_\infty = 0,642 \rightarrow d_\infty = \text{caos}$, e a cada “*passo*” os períodos mostrados nos gráficos de ISI e HISI são duplicados (Yanagita et al., 2005). E além disso, a constante de Feigenbaum pode ser aproximada por $(K_{d4} - K_{d3})/(K_{d5} - K_{d4}) = 4,659\,82$, como previsto teoricamente (Ott, 2002).

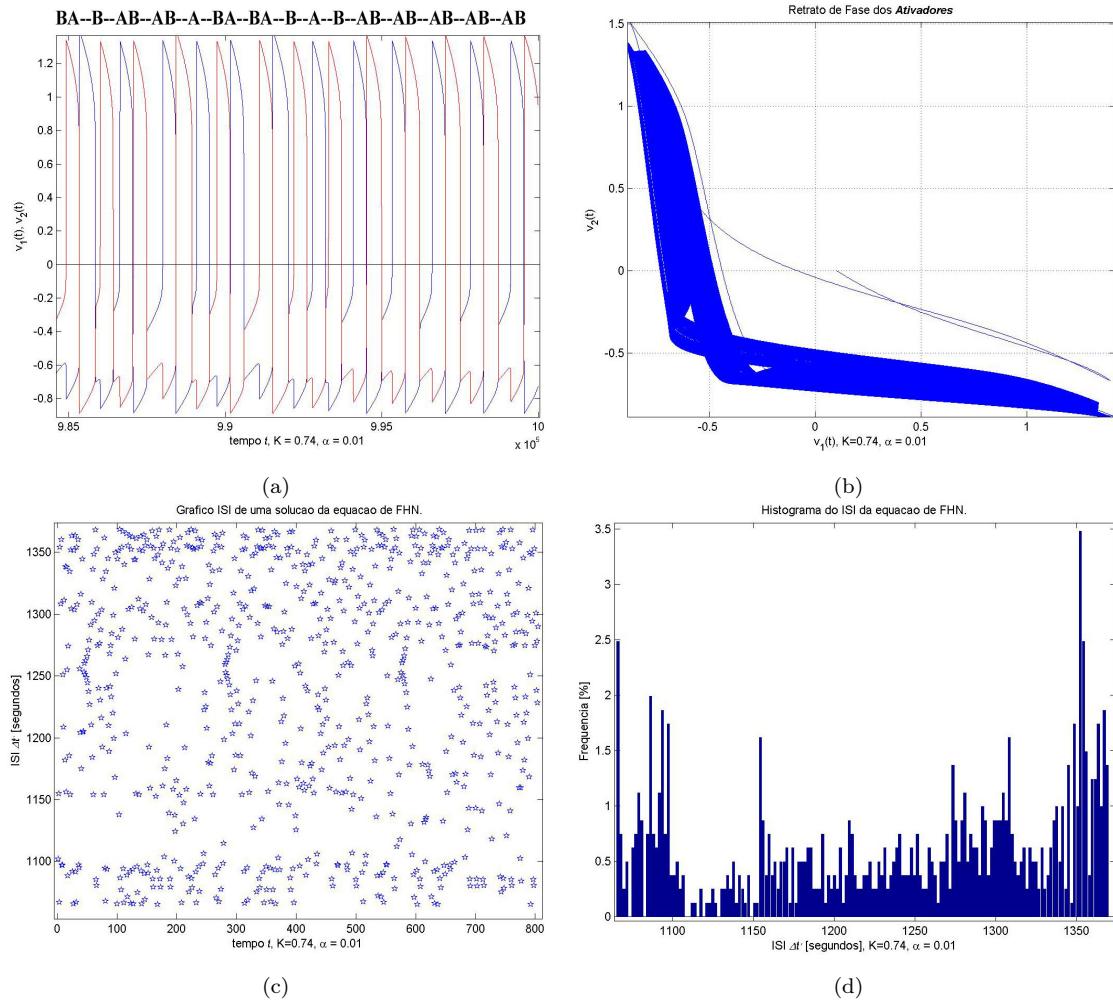


Figura 3.2-6. Atractor *caótico* com $K = 0,74$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*. Padrão caótico com $\{\cdot\}$ representando \star . (b) Plano de fase dos ativadores com atrator recoberto por soluções. (c) ISI do sistema. (d) HISI.

Note que apesar de $K_\infty = 0,642$ em 3.2-13 gerar algumas regiões de incerteza devido as bifurcações (provavelmente resultando em caos) em seu ISI, a estabilidade do padrão $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2\}$ ainda não foi quebrada. Todavia, há uma mudança qualitativa considerável no atrator que agora apresenta seis faixas de incerteza em seu ISI, e, muito provavelmente, qualquer solução em sua bacia de atração recobrirá todas estas faixas.

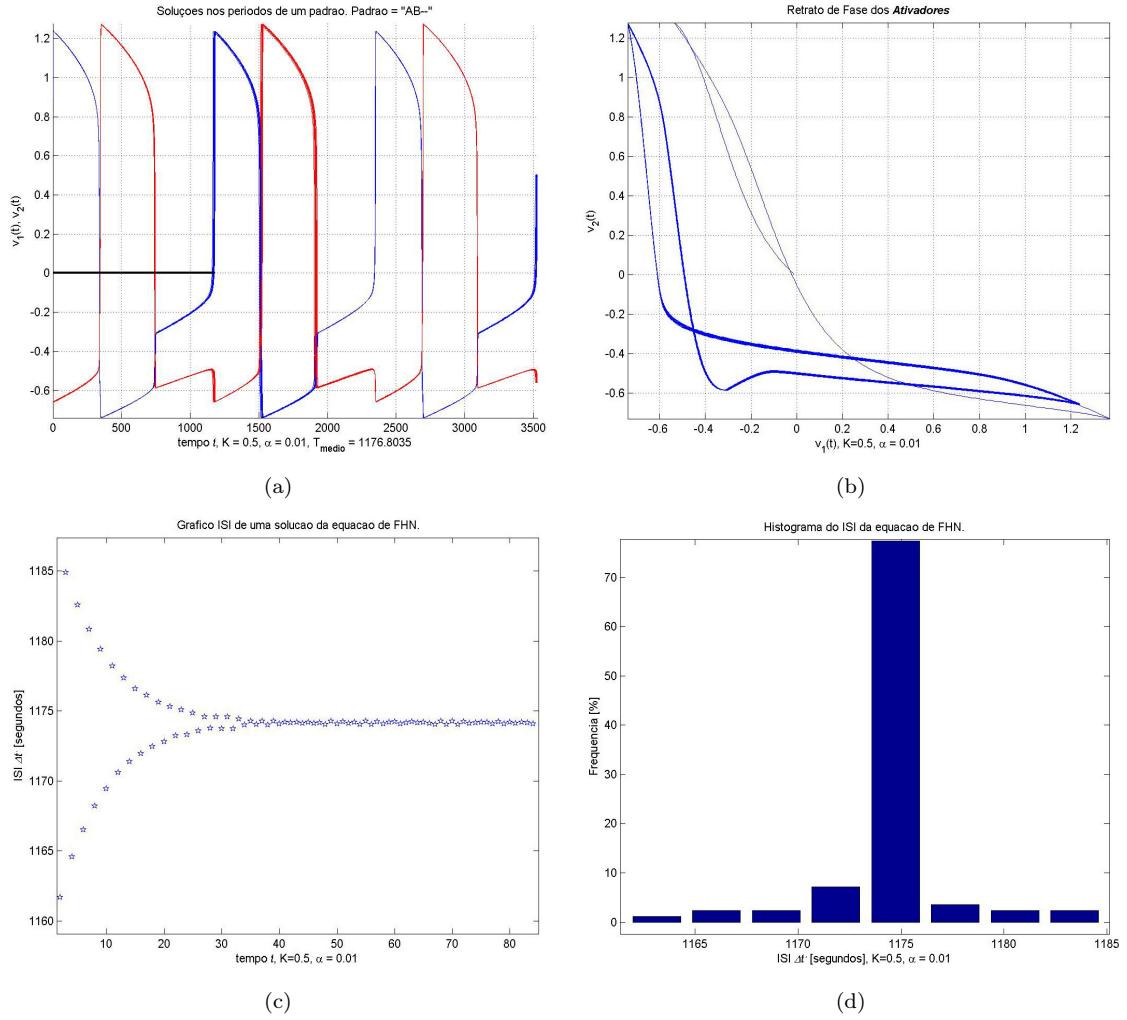


Figura 3.2-7. Atrator para o padrão fundamental $\{\mathbf{A}, \mathbf{B}, \star^2\}$, com $K=0.5$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores com zoom na origem. (c) ISI do sistema. (d) HISI.

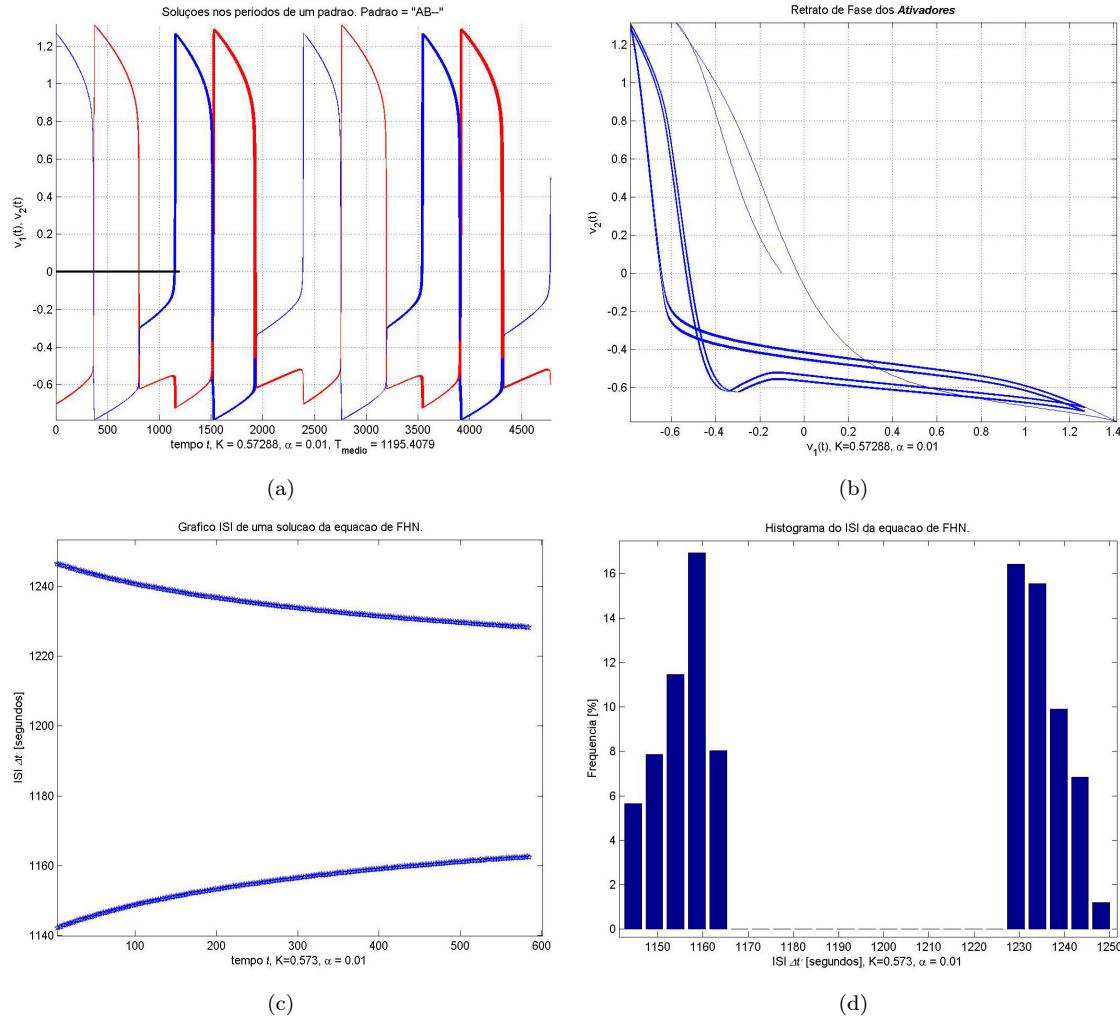


Figura 3.2-8. Atractor para o padrão fundamental $\{A, B, \star^2\}$, com $K = 0,572\,88$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores. (c) ISI do sistema. (d) HISI.

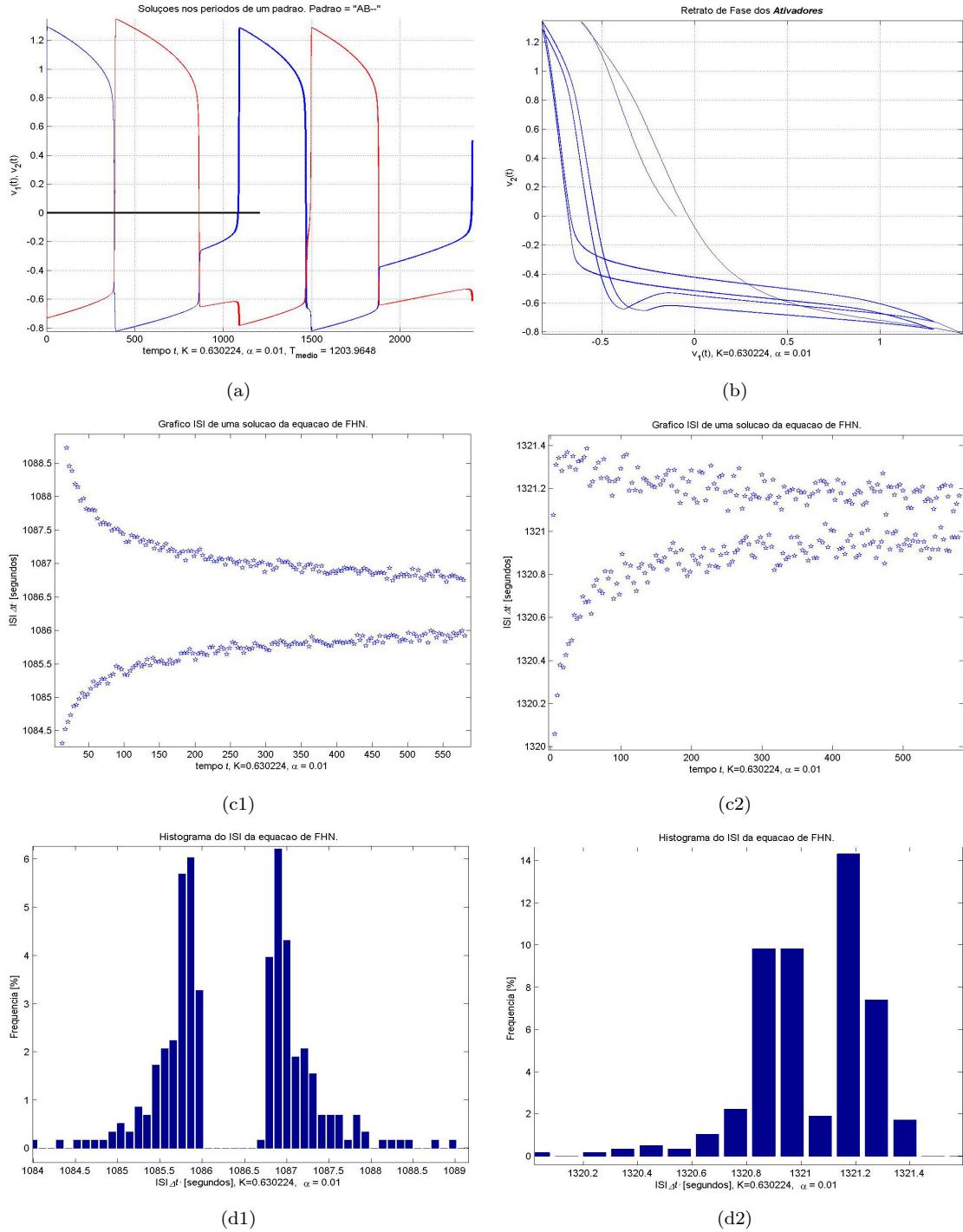


Figura 3.2-9. Atrator para o padrão fundamental $\{A, B, \star^2\}$, com $K = 0,630\,224$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores. (c1) e (c2) são as partes inferior e superior do ISI do sistema, respectivamente. (d1) e (d2) são os respectivos HISIs de (c1) e (c2).

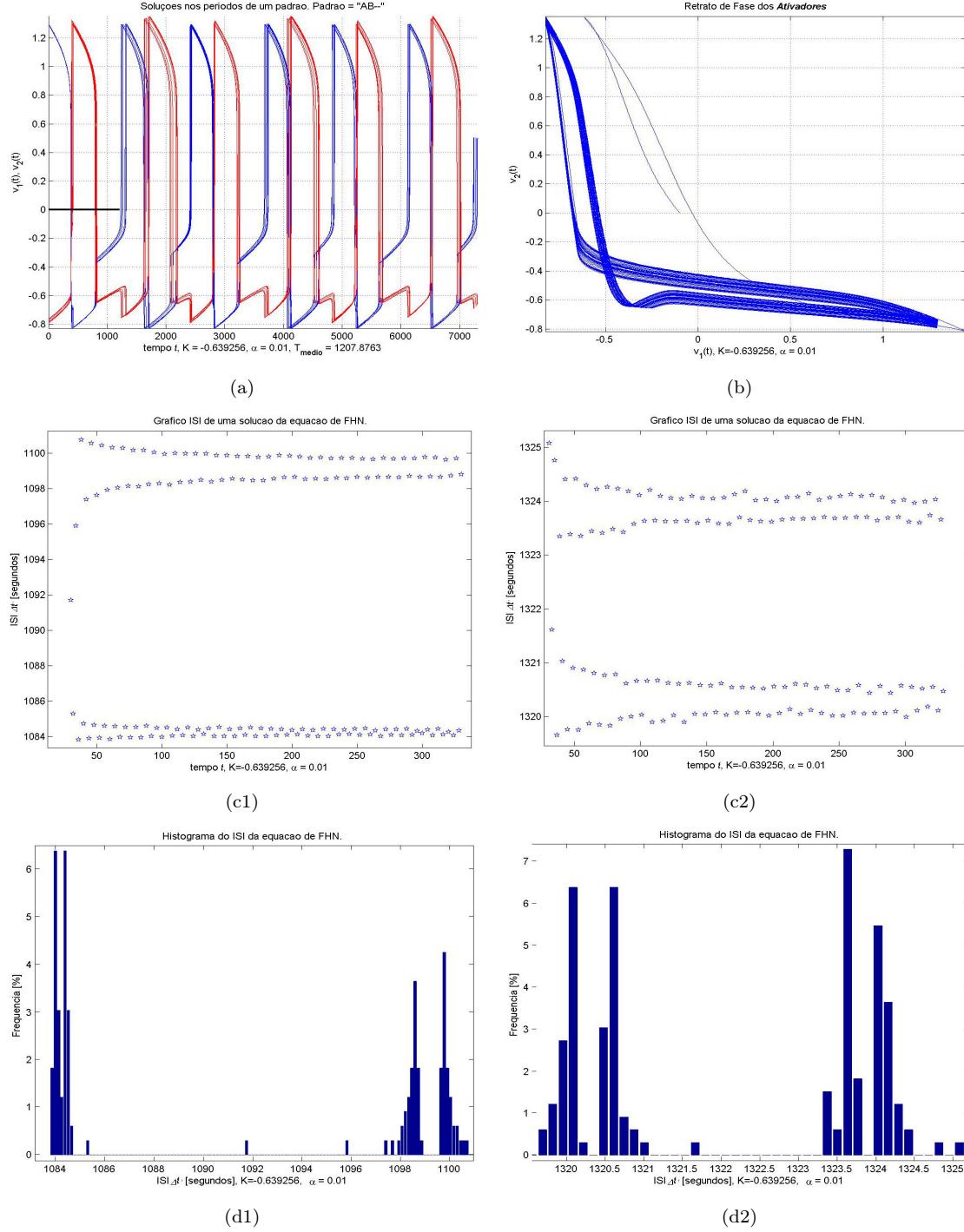


Figura 3.2-10. Atrator para o padrão fundamental $\{A, B, \star^2\}$, com $K = 0,639\,256$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores. (c1) e (c2) são as partes inferior e superior do ISI do sistema, respectivamente. (d1) e (d2) são os respectivos HISIs de (c1) e (c2).

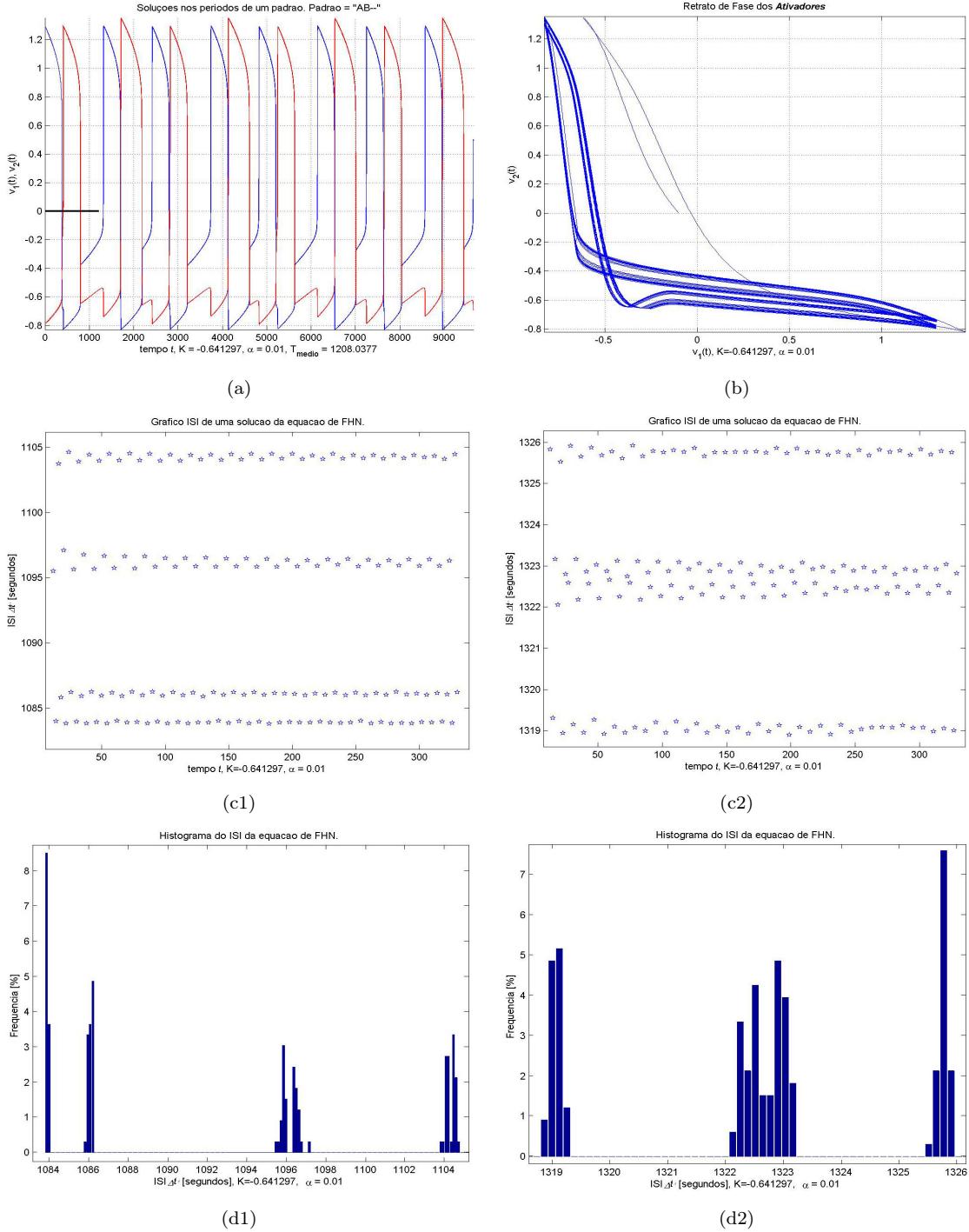


Figura 3.2-11. Atrator para o padrão fundamental $\{A, B, \star^2\}$, com $K = 0,641\,297$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores. (c1) e (c2) são as partes inferior e superior do ISI do sistema, respectivamente. (d1) e (d2) são os respectivos HISIs de (c1) e (c2).

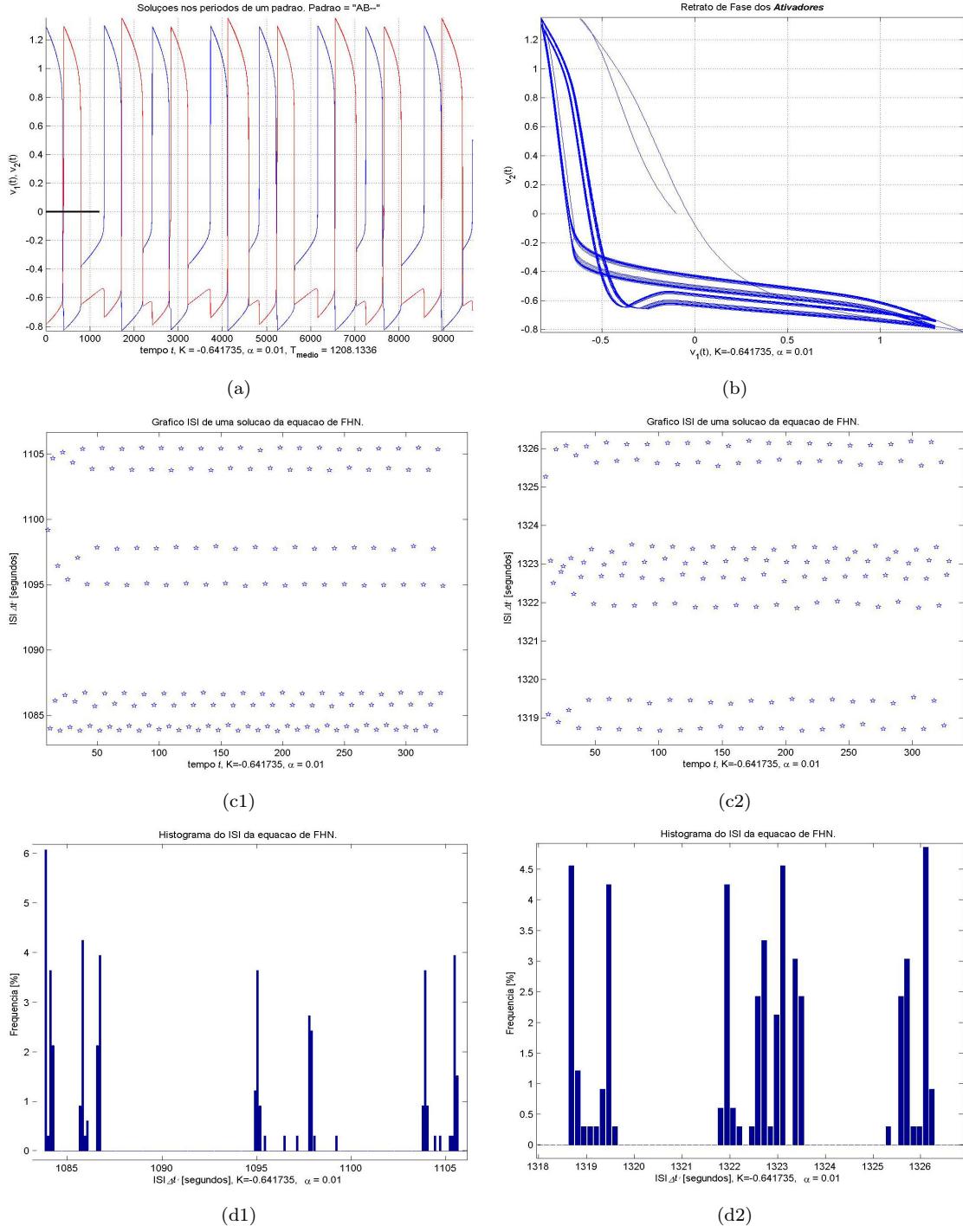


Figura 3.2-12. Atrator para o padrão fundamental $\{A, B, \star^2\}$, com $K = 0,641\,735$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores. (c1) e (c2) são as partes inferior e superior do ISI do sistema, respectivamente. (d1) e (d2) são os respectivos HISIs de (c1) e (c2).

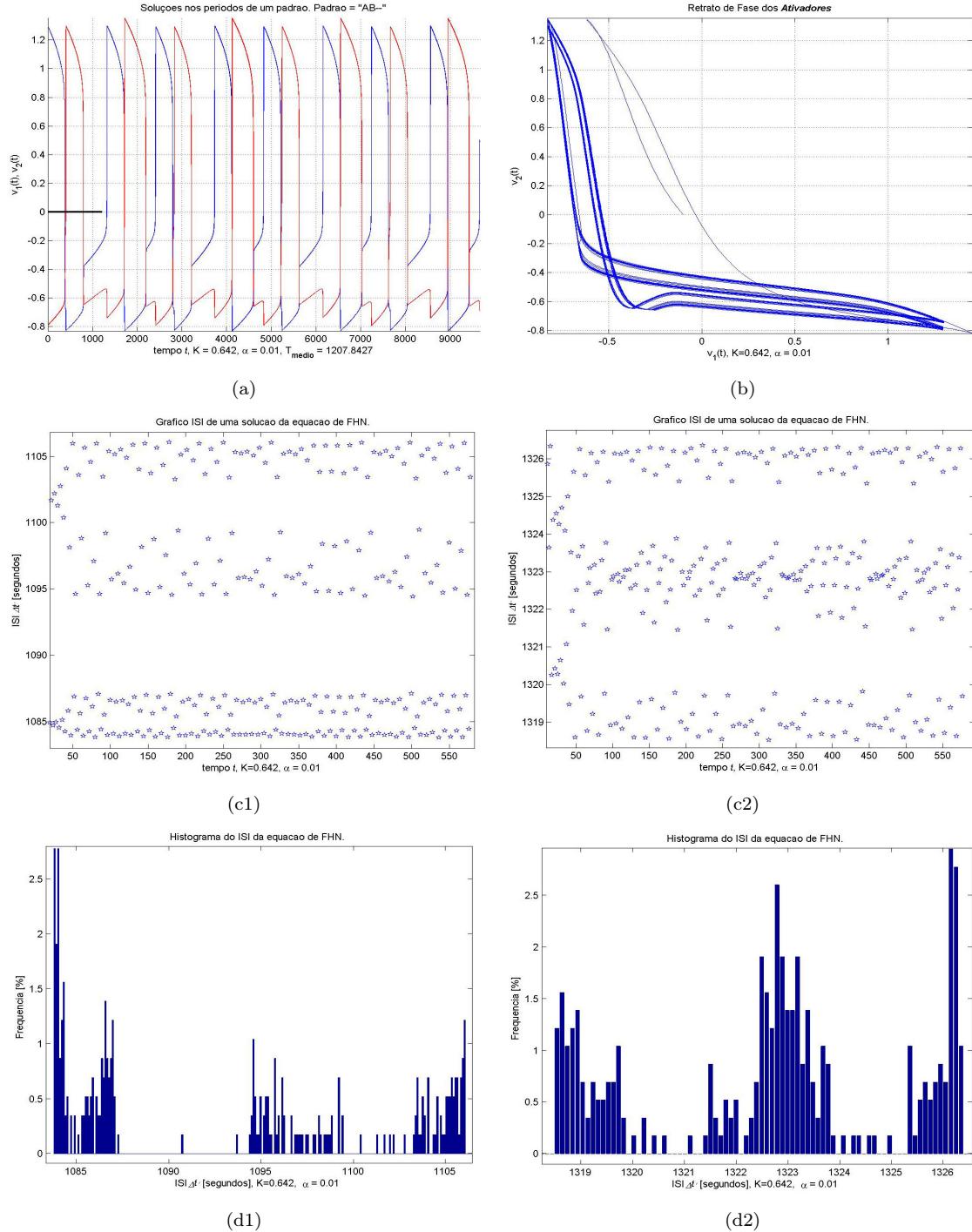


Figura 3.2-13. Atrator para o padrão fundamental $\{A, B, \star^2\}$, com $K = 0,642$. (a) Solução do sistema (3.1.1). Curva azul denota *ativador 1*; curva vermelha *ativador 2*; traço preto determina o período. (b) Plano de fase dos ativadores. (c1) e (c2) são as partes inferior e superior do ISI do sistema, respectivamente. (d1) e (d2) são os respectivos HISIs de (c1) e (c2).

3.3 Expoentes de Liapunov

Os Expoentes de Liapunov são outra ferramenta matemática muito utilizada em sistemas de equações diferenciais de ordem superior ou igual a três. Estes expoentes fornecem meios de caracterizar as dilatações e contrações características de atratores e outros conjuntos invariantes (veja Ott, 2002). Definimos estes expoentes para um sistema de EDOs de primeira ordem $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{F}(\mathbf{x})$, com $\mathbf{F} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, como

$$\begin{aligned} h(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \left(\frac{\|\mathbf{y}(t)\|}{\|\mathbf{y}_0\|} \right) \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \|\Phi(\mathbf{x}_0, t) \cdot \mathbf{u}_0\| \end{aligned} \quad (3.3.1)$$

onde $\dot{\mathbf{y}}(t) = D_{\mathbf{x}}\mathbf{F}(\mathbf{x}(t)) \cdot \mathbf{y}(t)$, $\mathbf{x}_0 = \mathbf{x}(0)$, $\mathbf{y}_0 = \mathbf{y}(0)$, $\mathbf{u}_0 = \frac{\mathbf{y}_0}{\|\mathbf{y}_0\|}$, e $\Phi(\mathbf{x}_0, t)$ é a matrix solução da equação

$$\frac{d}{dt} \Phi = D_{\mathbf{x}}\mathbf{F}(\mathbf{x}(t)) \cdot \Phi \quad (3.3.2a)$$

sujeita a condição inicial

$$\Phi(\mathbf{x}_0, 0) = \mathbf{I}. \quad (3.3.2b)$$

E assim, a partir da Definição (3.3.2), encontramos $\mathbf{y}(t) = \Phi(\mathbf{x}_0, t) \cdot \mathbf{y}_0$.

Num sistema de $N \geq 3$ dimensões, teremos N ou menos expoentes de Liapunov distintos para um dado \mathbf{x}_0 , que são por conveniência ordenados de tal forma que $h_1(\mathbf{x}_0) \geq h_2(\mathbf{x}_0) \geq \dots \geq h_N(\mathbf{x}_0)$. O valor de cada um desses expoentes depende da orientação inicial do vetor \mathbf{u}_0 . Na verdade, N não necessariamente precisa ser maior que dois para definirmos os expoentes, no entanto, para sistemas contínuos, os conjuntos realmente interessantes somente se observam a partir desta ordem.

A fim de mostramos que os Expoentes dependem da orientação de \mathbf{u}_0 , suponha que n é grande o suficiente e aproximemos $h(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0)$ por

$$h(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0) \simeq \bar{h}_n(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0) \stackrel{\text{def}}{=} \frac{1}{n} \ln \|\Phi(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0\| \quad (3.3.3)$$

$$= \frac{1}{2n} \ln [\mathbf{u}_0^T \cdot \mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0], \quad (3.3.4)$$

onde $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) = [\Phi(\mathbf{x}_0)]^T \Phi(\mathbf{x}_0)$. Como $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0)$ é uma matriz real hermitiana e semi-definida positiva, seus autovalores são reais e não-negativos, e seus autovetores são reais. Escolhendo um \mathbf{u}_0 tal que sua direção coincida com um autovetor de $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0)$, obtemos valores aproximados do Expoente de Liapunov correspondente a cada autovetor. Denotamos tais valores por $\bar{h}_{jn} = \frac{1}{2n} \ln H_{jn}$, onde H_{jn} denota o j -ésimo autovalor de $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0)$, sob a ordem tal que $\bar{h}_{1n}(\mathbf{x}_0) \geq \bar{h}_{2n}(\mathbf{x}_0) \geq \dots \geq \bar{h}_{Nn}(\mathbf{x}_0)$. Portanto, \bar{h}_{1n} é o maior expoente e \bar{h}_{Nn} o menor (ou, caso $\bar{h}_{Nn} < 0$, o mais negativo), e fazendo $n \rightarrow \infty$, a aproximação de cada j -ésimo expoente obedece a $\bar{h}_{jn}(\mathbf{x}_0) \rightarrow h_j(\mathbf{x}_0)$. Na literatura, comumente, encontramos referência aos *Números de Liapunov*, $\lambda_j(\mathbf{x}_0)$, que são definidos em termos dos Expoentes a partir de $\lambda_j(\mathbf{x}_0) = \exp[h_j(\mathbf{x}_0)]$.

Observe que ao tomarmos \mathbf{u}_0 arbitrário, podemos em geral representá-lo como uma combinação linear de componentes dos autovetores

$$\mathbf{u}_0 = \sum_{j=1}^N a_j \mathbf{e}_j, \quad (3.3.5)$$

onde \mathbf{e}_j são os autovetores de $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0)$ nos quais os tornamos ortonormais. Então

$$\mathbf{u}_0^T \cdot \mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0 = \sum_{j=1}^N a_j^2 \exp[2n\bar{h}_{jn}(\mathbf{x}_0)]. \quad (3.3.6)$$

Para um n suficientemente grande, o termo dominante na soma é $j = 1$ o qual corresponde ao maior expoente (assuma que os $\bar{h}_{jn}(\mathbf{x}_0)$ são distintos)

$$\mathbf{u}_0^T \cdot \mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0 \simeq a_1^2 \exp[2n\bar{h}_{1n}(\mathbf{x}_0)], \quad (3.3.7)$$

e quando o substituímos em (3.3.3) resulta em $\bar{h}_{1n}(\mathbf{x}_0)$. Assim, uma escolha arbitrária de \mathbf{u}_0 em (3.3.1) invariavelmente resulta em $h_1(\mathbf{x}_0)$. Para obtermos $h_2(\mathbf{x}_0)$, podemos restringir \mathbf{u}_0 a permanecer no subespaço ortogonal à \mathbf{e}_1 ; ou seja, $a_1 = 0$ em (3.3.5), o que nos fornece

$$\mathbf{u}_0^T \cdot \mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0 \simeq a_2^2 \exp[2n\bar{h}_{2n}(\mathbf{x}_0)], \quad (3.3.8)$$

contanto que n seja suficientemente grande e $a_2 \neq 0$, a qual também substituímos em (3.3.3) para disso encontrarmos $\bar{h}_{2n}(\mathbf{x}_0)$. A princípio, poderíamos obter todos os expoentes de Liapunov por meio desta técnica, contudo, na prática, esta é uma técnica delicada e

muito instável devido à natureza das matrizes envolvidas.

Não precisamos nos preocupar com a existência dos limites utilizados nas definições (3.3.1), pois o Teorema Ergódico Multiplicativo de Oseledec (1968) garante a existência desses limites sob circunstâncias bastante gerais. Em particular, se μ é uma medida ergódica, os valores dos expoentes de Liapunov $h_i(\mathbf{x}_0)$ obtidos via (3.3.1) e (3.3.2) são o mesmo conjunto de valores para quase todo \mathbf{x}_0 com respeito a medida μ . Para o caso da medida natural num atrator, disso implica que os expoentes de Liapunov com respeito a medida também são os mesmos para todo \mathbf{x}_0 na bacia de atração do atrator, exceto por um conjunto de medida de Lebesgue nula. Sendo assim, podemos ignorar o \mathbf{x}_0 na dependência de $h_i(\mathbf{x}_0)$ e escrever simplesmente h_i , com o entendimento de que os h_i são os expoentes de Liapunov que correspondem a quase todo \mathbf{x}_0 com respeito a medida de Lebesgue na bacia de atração do atrator. Portanto, podemos nos referir aos expoentes de Liapunov de um atrator sem nos preocupar com a condição inicial. Definimos um *atrator caótico* como aquele que tem um expoente de Liapunov positivo, *i.e.*, $h_1 > 0$. Nesse caso típico, a distância entre duas condições iniciais distintas, separadas inicialmente por perturbações infinitesimais, crescem exponencialmente com o tempo, com as distâncias entre elas crescendo em média da ordem de $\exp(n h_1)$. Um ótimo texto introdutório a respeito desse assunto pode ser encontrado em Viana (2007).

Um resultado interessante para atratores — caóticos ou não — fornecido por Haken (1983), nos diz que pelo menos um expoente de Liapunov se anula se uma trajetória de um atrator não contém um ponto fixo. Ou seja, **todo** atrator com exceção do ponto fixo tem um expoente de Liapunov nulo.

Outra definição importante para a caracterização de um sistema dinâmico é o conceito de *Dimensão de Liapunov* (veja Farmer and Ott, 1983). Seja M o maior inteiro tal que

$$\sum_{j=1}^M h_j \geq 0.$$

A Dimensão de Liapunov é definida como a quantidade

$$D_L \stackrel{\text{def}}{=} M + \frac{1}{|h_{M+1}|} \sum_{j=1}^M h_j. \quad (3.3.9)$$

Detalhes sobre outras definições de dimensões podem ser aprofundados em Ott (2002),

ou em [Weisstein \(a,b,c\)](#) para uma rápida consulta.

3.3.1 Tratamento Numérico dos Exponentes de Liapunov

Uma importante técnica para computar numericamente os expoentes de Liapunov para órbitas caóticas foi proposta por [Benettin et al. \(1980\)](#). Inicialmente, considere o cálculo do maior expoente h_1 . Escolhendo \mathbf{y}_0 arbitrariamente — para que haja uma componente na direção de máximo crescimento exponencial —, e encontrando-se uma solução para (3.3.2) para um tempo suficientemente grande, $\|\mathbf{y}(t)\|$ invariavelmente torna-se tão grande que encontraremos um erro de *Numeric Overflow*, i.e., um número maior que a capacidade numérica da máquina, caso tenhamos $h_1 > 0$. Este problema pode ser contornado pela sucessiva renormalização de $\|\mathbf{y}\|$. Em [Sandri \(1996\)](#), encontramos uma opção desse algoritmo numérico proposto por [Benettin et al.](#), para a plataforma *Mathematica*®. A estrutura do método é mostrada a seguir.

Antes de mais nada, dado o sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{F}(\mathbf{x})$ de primeira ordem, dizemos que o campo vetorial $\mathbf{F} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ gera um *Fluxo* $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$, onde $\mathbf{f}(\mathbf{x}, t)$ é uma função de classe \mathcal{C}^r , $r \geq 1$ definida $\forall \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ e $t \in \mathbb{R}$, tal que

$$\frac{d}{dt} \mathbf{f}(\mathbf{x}, t) = \mathbf{F}(\mathbf{f}(\mathbf{x}, t)), \quad \forall \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, t \in \mathbb{R}. \quad (3.3.10)$$

Então, dada uma condição inicial $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n$, uma *Solução* do sistema inicial é definida como a função $\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, t) : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ tal que $\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, 0) = \mathbf{x}_0$. O conjunto $\{\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, t) : t \in \mathbb{R}\}$ é chamado de *Trajetória* do sistema que passa pelo ponto \mathbf{x}_0 . Considere agora uma condição inicial \mathbf{x}_0 e sua perturbação $\mathbf{x}_0 + \delta\mathbf{x}_0$ no espaço de fase. Após um tempo t , suas imagens sob o fluxo serão $\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, t)$ e $\mathbf{f}(\mathbf{x}_0 + \delta\mathbf{x}_0, t)$, e a perturbação resultante no sistema será então

$$\delta\mathbf{x}(t) \stackrel{\text{def}}{=} \mathbf{f}(\mathbf{x}_0 + \delta\mathbf{x}_0, t) - \mathbf{f}(\mathbf{x}_0, t) = D_{\mathbf{x}}\mathbf{f}(\mathbf{x}, t) \Big|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_0} \cdot \delta\mathbf{x}_0, \quad (3.3.11)$$

onde o último termo foi obtido via linearização de $\mathbf{f}(\mathbf{x}, t)$. E, assim, a definição dos expoentes de Liapunov resulta naturalmente da taxa de divergência ou convergência entre duas trajetórias ao longo do tempo, como a seguir

$$h(\mathbf{x}_0, \delta\mathbf{x}_0) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \frac{\|\delta\mathbf{x}(t)\|}{\|\delta\mathbf{x}_0\|} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \|D_{\mathbf{x}_0}\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, t) \cdot \delta\hat{\mathbf{x}}_0\|; \quad \delta\hat{\mathbf{x}}_0 = \frac{\delta\mathbf{x}_0}{\|\delta\mathbf{x}_0\|}. \quad (3.3.12)$$

Essa equação encerra todos os expoentes de Liapunov de ordem um, ou seja, todos os expoentes estão “aprisionados” nessa definição esperando para serem descobertos, via algum método. Neste exato momento nossa abordagem muda um pouco de figura, e, como o ponto de vista geométrico é a linha mestra, definamos os expoentes de ordem j , $1 \leq j \leq n$, os quais descrevem a taxa média de crescimento de um volume j -dimensional no espaço tangente. Considere um paralelepípedo U_0 nesse espaço tangente no qual os vértices são definidos pelos j vetores $\{\mathbf{u}_1, \dots, \mathbf{u}_j\}$ no \mathbb{R}^n . Então os Expoentes Característicos de Liapunov ou LCEs (do inglês *Lyapunov Characteristics Exponents*) de ordem j são definidos como

$$h^j(\mathbf{x}_0, \mathbf{U}_0) = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln [\text{Vol}^j(D_{\mathbf{x}_0} \mathbf{f}(\mathbf{U}_0, t))], \quad (3.3.13)$$

onde $\text{Vol}^j(\cdot) : \mathbb{R}^{j \times j} \rightarrow \mathbb{R}$ é o volume j -dimensional definido no espaço tangente. E, pelo Teorema de Oseledec (1968), existem j vetores L.I. $\{\mathbf{u}_1, \dots, \mathbf{u}_j\}$ tais que

$$h^j(\mathbf{x}_0, \mathbf{U}_0) = h_1 + \dots + h_j. \quad (3.3.14)$$

Ou seja, cada LCE de ordem j é igual a soma dos j maiores LCEs de ordem 1. A Tabela 3.1 trás informações a respeito dos atratores de sistemas autônomos contínuos, e os caracteriza a partir de seus expoentes de Liapunov juntamente com suas respectivas dimensões de Hausdorff.

Seja uma condição inicial \mathbf{x}_0 na bacia de atração do conjunto limite alvo. O vetor tangente definido em (3.3.11) evolui de acordo com a chamada de *Equação Variacional*

$$\frac{d}{dt} \Phi(\mathbf{x}_0, t) = D_{\mathbf{x}} \mathbf{F}(\mathbf{f}(\mathbf{x}_0, t)) \cdot \Phi(\mathbf{x}_0, t), \quad \Phi(\mathbf{x}_0, 0) = \mathbf{I}. \quad (3.3.15)$$

onde $\Phi(\mathbf{x}_0, t)$ é a derivada de $\mathbf{f}(\mathbf{x}, t)$ com respeito a \mathbf{x}_0 no ponto \mathbf{x}_0 , i.e., $\Phi(\mathbf{x}_0, t) = D_{\mathbf{x}_0} \mathbf{f}(\mathbf{x}_0, t)$. A equação (3.3.15) é exatamente a mesma de (3.3.2), e portanto, é uma EDO linear matricial cujos coeficientes dependem da evolução do sistema original. Por conseguinte, para se computar a trajetória, devemos integrar o sistema combinado

$$\frac{d}{dt} \begin{Bmatrix} \mathbf{x} \\ \Phi \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} \mathbf{F}(\mathbf{x}) \\ D_{\mathbf{x}} \mathbf{F}(\mathbf{x}) \cdot \Phi \end{Bmatrix}, \quad \begin{Bmatrix} \mathbf{x}(t_0) \\ \Phi(t_0) \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} \mathbf{x}_0 \\ \mathbf{I} \end{Bmatrix}, \quad (3.3.16)$$

onde $\Phi = \Phi(t_0) = \Phi(\mathbf{x}_0, t_0) = D_{\mathbf{x}_0} \mathbf{f}(\mathbf{x}_0, t_0)$ é uma matriz constante, e é chamada de

Dimensão Topológica	Dinâmica do Atrator	Espectro dos LCEs	Dimensão de Hausdorff
1	Ponto Fixo	—	0
2	Movimento Periódico	0 —	1
3	Toro \mathbf{T}^2	00 —	2
	Caos \mathbf{C}^1	+0 —	$2 < D < 3$
	Hipertoro \mathbf{T}^3	000 —	3
4	Caos \mathbf{T}^3	+0—	$2 < D < 4$
	Caos \mathbf{T}^3	+00 —	$3 < D < 4$
	Hipercaos \mathbf{C}^2	++0 —	$3 < D < 4$
	Ponto Fixo	— ··· —	0
N	Movimento Periódico	0 — ··· —	1
	(N-1)-toro	$\underbrace{0 \cdots 0}_{i \geq 2} \underbrace{- \cdots -}_{N-i}$	i
	(N-2)-caos	$\underbrace{+ \cdots +}_{k \geq 1} \underbrace{0 \cdots 0}_{i \geq 1} \underbrace{- \cdots -}_{N-i-k}$	$i + k < D < N$

Tabela 3.1. Espectro dos Exponentes de Liapunov para atratores de tempo contínuo ([Sandri, 1996](#)).*Equação Variacional Combinada.*

Calcular o espectro completo de expoentes de Liapunov não é uma tarefa das mais simples, como mencionamos no início desta seção. Dissemos também que para se computar os expoentes de Liapunov segundo [Oseledec \(1968\)](#), deveríamos encontrar primeiro $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0, T) = \Phi^\dagger \Phi$, onde \dagger é a operação de transposição, e usar o fato de que os autova-lores de \mathbf{H}_n comportam-se como $\{\text{Exp}[2T h_1], \dots, \text{Exp}[2T h_n]\}$. Infelizmente, para T de tamanho razoavelmente grande, a matriz \mathbf{H} é extremamente mal-condicionada, pois suas colunas tendem a se alinhar ao autovetor de maior autovalor. Conseqüentemente, os pequenos erros relativos no maior autovalor podem contaminar os menores autovalores, fornecendo-nos estimativas duvidosas. Sendo assim, superamos esse obstáculo graças a [Benettin et al.](#) e sua técnica de utilizar a equação (3.3.13) associada aos volumes j -dimensionais e à repetida aplicação do processo de ortonormalização de Gram-Schmidt. Relembremos deste processo. Seja $\{\mathbf{u}_1, \dots, \mathbf{u}_j\} \subset \mathbb{R}^n$ um conjunto ordenado de j vetores L.I. Então este algoritmo cria um conjunto ortonormal de vetores $\{\mathbf{v}_1, \dots, \mathbf{v}_j\}$, o qual gera o mesmo subespaço gerado pelos vetores originais. Os vetores v_i são definidos a partir da

seguinte seqüência ordenada

$$\begin{aligned} \mathbf{w}_1 &= \mathbf{u}_1 \quad \dashrightarrow \quad \mathbf{v}_1 = \frac{\mathbf{w}_1}{\|\mathbf{w}_1\|}, \\ \mathbf{w}_i &= \mathbf{u}_i - \sum_{k=1}^{i-1} \langle \mathbf{u}_i, \mathbf{v}_k \rangle \mathbf{v}_k \quad \dashrightarrow \quad \mathbf{v}_i = \frac{\mathbf{w}_i}{\|\mathbf{w}_i\|}, \end{aligned} \quad (3.3.17)$$

para $2 \leq i \leq j$, onde $\langle \cdot, \cdot \rangle : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ é o produto interno usual. É fácil mostrar que o volume do paralelepípedo gerado por $\{\mathbf{u}_1, \dots, \mathbf{u}_j\}$ é

$$\text{Vol}(\mathbf{u}_1, \dots, \mathbf{u}_j) = \prod_{i=1}^j \|\mathbf{w}_i\|. \quad (3.3.18)$$

Continuando o raciocínio do algoritmo de Benettin et al., escolhemos uma condição inicial \mathbf{x}_0 e uma matriz $\mathbf{U}_0 = [\mathbf{u}_1^0, \dots, \mathbf{u}_n^0] \in \mathbb{R}^{n \times n}$. E, usando o procedimento de Gram-Schmidt, calculamos a sua matriz correspondente com colunas ortonormalizadas $\mathbf{V}_0 = [\mathbf{v}_1^0, \dots, \mathbf{v}_n^0]$ e integramos a equação variacional (3.3.16) partindo de $\{\mathbf{x}_0, \mathbf{V}_0\}$ para um intervalo curto de tempo T , para em seguida obtermos $\mathbf{x}_1 = \mathbf{f}(\mathbf{x}_0, T)$, e assim temos a primeira iteração do algoritmo

$$\mathbf{U}_1 \stackrel{\text{def}}{=} [\mathbf{u}_1^1, \dots, \mathbf{u}_n^1] = D_{\mathbf{x}_0} \mathbf{f}(\mathbf{U}_0, T) = \Phi(\mathbf{x}_0, T) \cdot [\mathbf{u}_1^0, \dots, \mathbf{u}_n^0]. \quad (3.3.19)$$

Prosseguimos iterando a partir de \mathbf{U}_1 e integrando novamente a equação variacional combinada com $\{\mathbf{x}_1, \mathbf{V}_1\}$ até T para obtermos \mathbf{x}_1 e \mathbf{U}_2 . Repetimos, assim, este processo de integração-ortonormalização por K vezes.

No k -ésimo passo, o volume j -dimensional Vol^p , definido em (3.3.18), cresce a uma taxa de $\|\mathbf{w}_1^k\| \cdots \|\mathbf{w}_j^k\|$, onde $\{\mathbf{w}_1^k, \dots, \mathbf{w}_j^k\}$ é o conjunto ortogonal de vetores computado de \mathbf{U}_k utilizando-se (3.3.17). Aplicando-se a definição (3.3.13) ao resultado teremos

$$h^j(\mathbf{x}_0, \mathbf{U}_0) = \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{1}{kT} \sum_{i=1}^k \ln (\|\mathbf{w}_1^i\| \cdots \|\mathbf{w}_j^i\|). \quad (3.3.20)$$

Subtraindo-se h^{j-1} de h^j , e valendo-nos de (3.3.14), obtemos o j -ésimo Exponente Carac-

terístico de Liapunov de ordem 1.

$$h_j = \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{1}{kT} \sum_{i=1}^k \ln \|\mathbf{w}_j^i\|. \quad (3.3.21)$$

Esta relação sugere uma forma simples de calcular o espectro de expoentes de Liapunov. Para um valor apropriado de T , calcule sucessivamente as quantidades

$$\frac{1}{KT} \sum_{i=1}^K \ln \|\mathbf{w}_1^i\| \approx h_1, \quad \dots, \quad \frac{1}{KT} \sum_{i=1}^K \ln \|\mathbf{w}_n^i\| \approx h_n, \quad (3.3.22)$$

até que elas mostrem convergência ou até um máximo de iterações previamente estipulado. E, assim, concluímos nosso algoritmo de busca pelo espectro de expoentes característicos de Liapunov.

Existem basicamente três algoritmos utilizados na obtenção dos Expoentes Característicos de Liapunov, mas todos são essencialmente variações do primeiro que foi proposto por Benettin et al. (1980). Ramasubramanian and Sriram (2000) mostram em seu artigo que as diferenças computacionais entre eles, apesar de sensíveis, não produzem resultados satisfatórios a ponto de se eleger um que seja realmente melhor que os demais. Na verdade, os autores acabam cedendo a vitória ao algoritmo original no quesito eficiência, apesar de um empate técnico ser uma resultado mais apropriado. Levando-se em conta que o espectro de testes não foi suficiente para um resultado conclusivo, ainda o algoritmo de Benettin et al. continua sendo uma opção bastante atraente.

3.3.2 Simulações Numéricas dos LCEs

Segundo Yanagita et al. (2005), existe uma faixa de valores para o parâmetro K onde existe um único expoente de Liapunov positivo, $0,6420 < K < 0,9863$, significando que nesse intervalo existe caos. Fizemos algumas simulações utilizando o algoritmo de Benettin, descrito em Sandri (1996), para $\alpha = 0,01$; $\gamma = 0,0$; $\tau = 0,001$ e $K = 0,85834$, e obtivemos os gráficos das Figuras 3.3-1, 3.3-2, 3.3-3, 3.3-4.

Como, para cada integração de comprimento total T , a condição inicial do sistema variacional a cada passo é o último ponto da integração anterior, então nunca abandonamos uma trajetória uma vez estando nela. Com efeito, como os gráficos foram integrados para

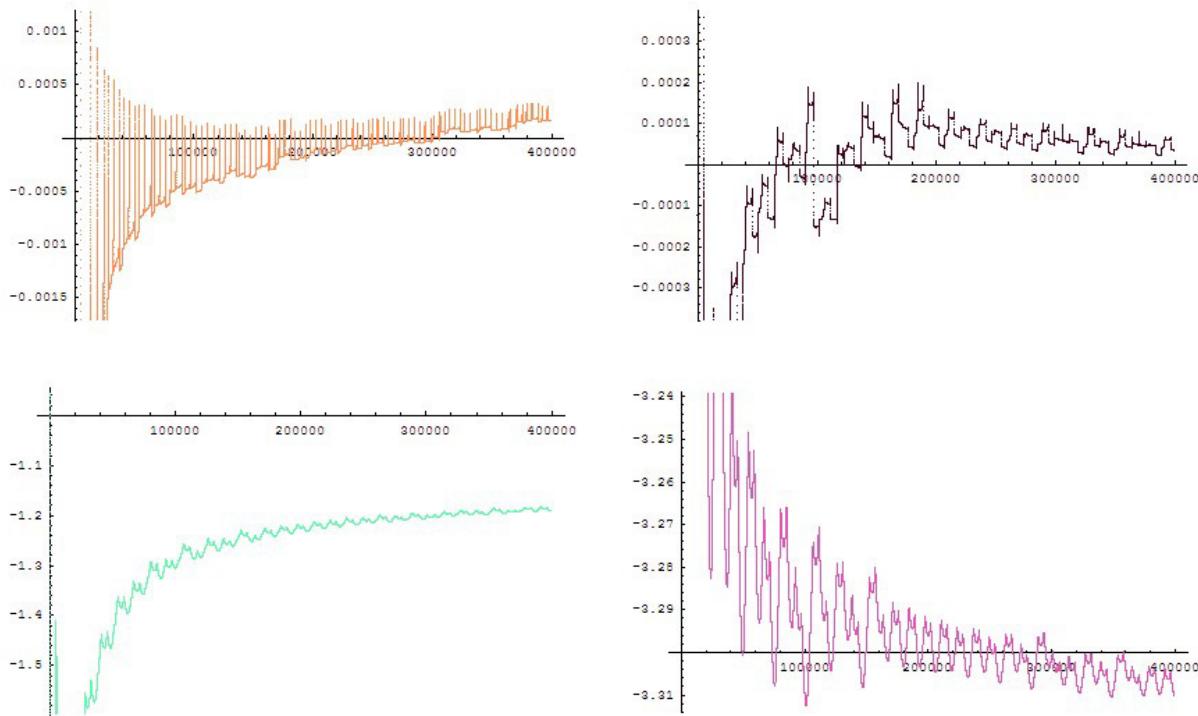


Figura 3.3-1. Gráficos de convergência dos Expoentes Característicos de Liapunov. No alto, as convergências dos expoentes positivo(esquerda) e nulo(direita), e em baixo, os expoentes negativos. Todos os gráficos foram computados para 400.000 pontos resultantes das somas parciais do limite (3.3.21), e integrados em intervalos de comprimento $T = 0,1$. A condição inicial utilizada foi $\mathbf{x}_0 = (-0,1; 0,0; 0,0; 0,0)$.

$K = 400.000$ em intervalos de comprimento $T = 0,1$, temos uma integração num intervalo total de $t_{fim} = 40.000\text{ms}$.

Podemos notar pela Figura 3.3-1 que os expoentes negativos têm uma convergência mais “*bem comportada*” do que a dos expoentes positivo e o nulo. Isso se deve ao fato de muitos pontos nos expoentes não-negativos ficarem mais acumulados em picos — mais especificamente nas regiões de crescimento “*explosivo*” que lembram retas verticais — em curtos espaços de tempo, para logo em seguida continuarem de forma “*quase*” linear. Veja na Figura 3.3-2 como, após cada pico, os gráficos dos expoentes não-negativos seguem em intervalos do gráfico que lembram retas até que o próximo pico apareça. Observe também que entre cada pico dos expoentes negativos existem um curvas que se assemelham muito a cortes de parábolas positivas.

Este comportamento linear-quadrático sugere uma convergência global, quadrática para os expoentes negativos, e linear para os não-negativos, o que justificaria a demora na convergência dos expoentes positivo e nulo. As Figuras 3.3-3 e 3.3-4 mostram os gráficos

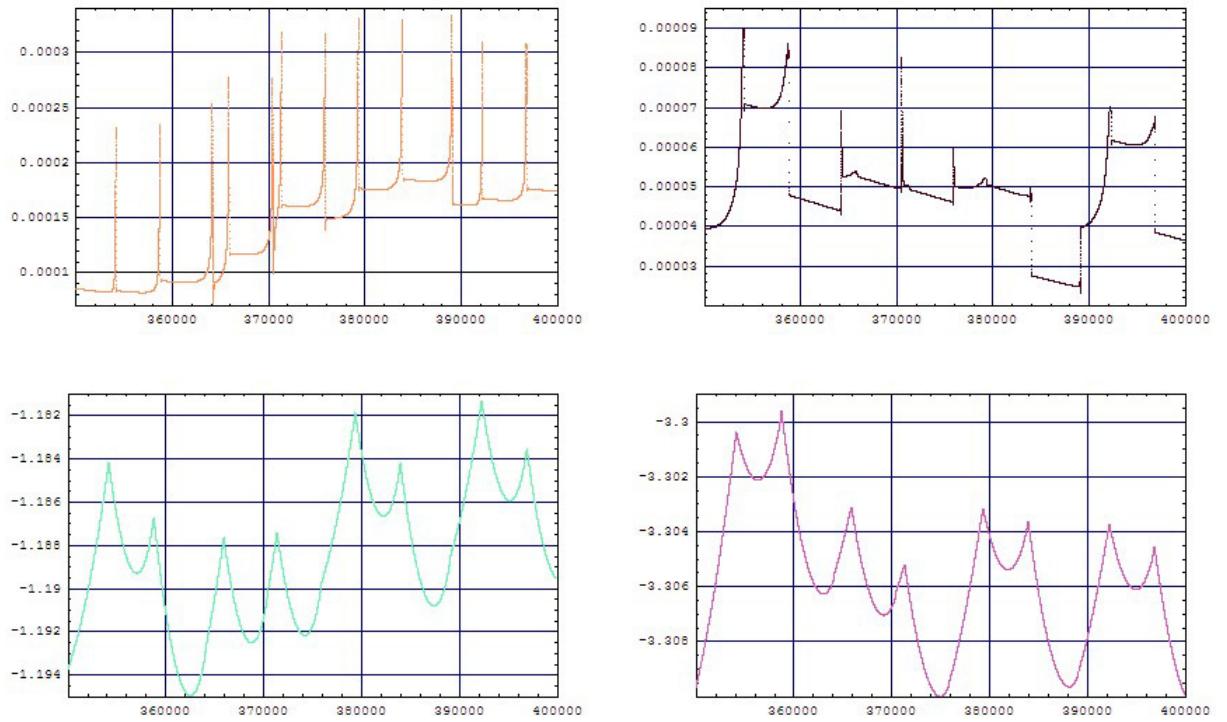


Figura 3.3-2. Zoom dos Gráfico de convergência dos Exponentes Característicos de Liapunov 3.3-1. No alto, as convergências dos expoentes positivo(esquerda) e nulo(direita), e em baixo, os expoentes negativos. Os intervalos dos gráficos vão de $K = 350.000$ a $K = 400.000$ para as somas parciais do limite (3.3.21). Observe a complexidade da convergência dos expoentes positivo e nulo, e como a velocidade da convergência é prejudicada devido a isso.

de convergência dos expoentes não-negativos e negativos superpostos, respectivamente. Veja que os picos dos gráficos dos expoentes não-negativos parecem coincidir, e podemos notar que o expoente positivo (em alaranjado) acaba por ultrapassar o nulo, enquanto que este cada vez mais se aproxima do zero.

Podemos observar também que a convergência dos expoentes negativos se completa, no gráfico da Figura 3.3-4, no mesmo intervalo em que os não-negativos lutam para sair do lugar. A principal dificuldade na convergência dos expoentes não-negativos ainda é a existência desses picos rompantes que, apesar de parecerem diminuir suas amplitudes com o tempo, ainda podem levar a escolhas bastante imprecisas dos expoentes de Liapunov dependendo do ponto em se pare o algoritmo.

Na verdade, apenas com os dois gráficos de convergência em mãos não podemos afirmar categoricamente qual dos dois expoentes não-negativos é o nulo. Com efeito, sem o resultado de Haken (1983) nem poderíamos afirmar que um deles é nulo. Para tanto,

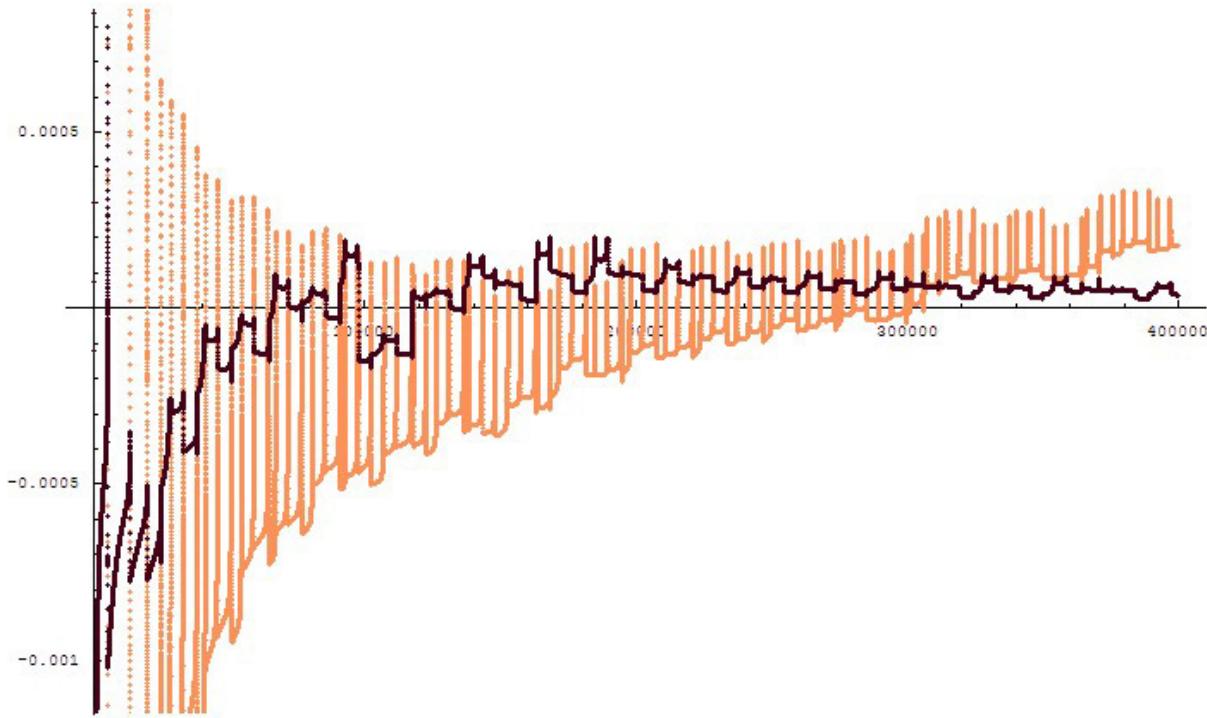


Figura 3.3-3. Gráficos de convergência dos expoentes de Liapunov *não-negativos*. Gráfico do expoente positivo em laranja, e do nulo em marrom escuro. Veja que por volta de $K = 320.000$ o expoente positivo finalmente ultrapassa o nulo(!) revelando o quanto lenta é a convergência.

foram necessárias 400.000 iterações do algoritmo para começarmos a perceber sua respectivas tendências — cerca de 8 horas de máquina em um *Intel® Pentium® M 1.40GHz* com 512MB de RAM. E, por fim, chegamos a um resultado aproximado dos expoentes

$$\{h_1, h_2, h_3, h_4\} \approx \{0,000175765; 0,0000367287; -1,18948; -3,30988\}, \quad (3.3.23)$$

e, portanto, a partir da Tabela 3.1, corroboramos o resultado de Yanagita et al. (2005) mostrando a existência de uma atrator caótico para o sistema de equações de *Fitzhugh-Nagumo Acoplado Repulsivo*, e com uma respectiva Dimensão de Liapunov de

$$D_L = 2 + \frac{h_1 + h_2}{|h_3|} \approx 2,00018. \quad (3.3.24)$$

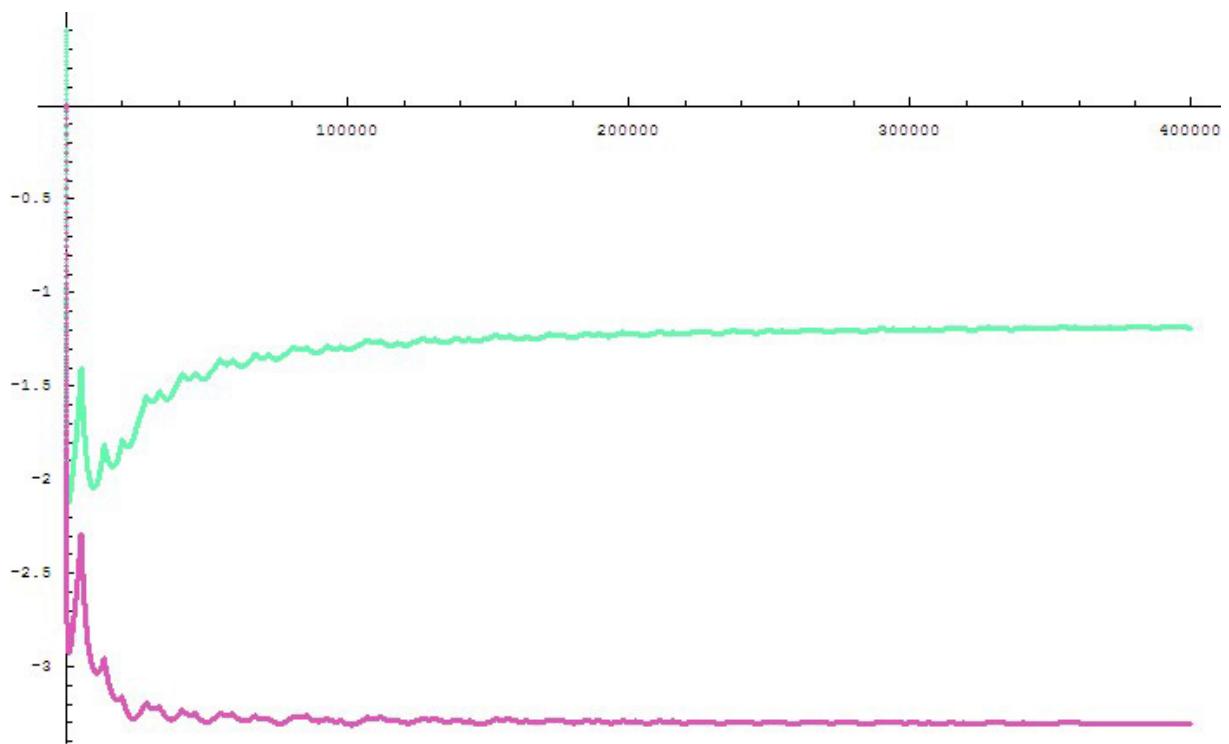


Figura 3.3-4. Gráficos de convergência dos expoentes de Liapunov negativos.

Considerações Finais

Vimos ao longo deste trabalho as principais características de sistemas excitáveis aplicados ao comportamento eletrofisiológico do neurônio via modelos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo. O modelo de FitzHugh-Nagumo, ao contrário do Hodgkin-Huxley, é um modelo de uma classe conhecida como *Modelos de Brinquedo*, do inglês *Toy Models*, que tem como único fim o estudo e entendimento de um comportamento em particular de um determinado fenômeno a partir da máxima simplificação do modelo que o descreve. Esta simplificação deve ser de tal forma suficiente para que a característica alvo não se perca e as equações resultantes tenham uma estética mais palatável para os métodos atuais conhecidos de análise matemática. A simplificação esperada por tais modelos dá-se comumente por meio da redução do número de dimensões, do número de variáveis ou restringindo o modelo a uma simetria em particular.

Sob esta ótica, um estudo completo do modelo de FitzHugh-Nagumo não nos habilita a fazer previsões numéricas reais a respeito do comportamento do neurônio, apesar do enorme entendimento qualitativo dos fenômenos que este modelo pode nos fornecer. Isto significa que cada previsão, mesmo que seja apenas qualitativa, que o modelo nos apresente deve ser primeiro interpretada pelo modelo de HH, e posteriormente confrontada com a realidade para confirmar sua veracidade. O paradigma de Hodgkin-Huxley, por outro lado, não carece deste cuidado. Como este ainda é uma simplificação da realidade, na pior das hipóteses as equações podem apenas não prever outros fenômenos em particular que venham a ser observados em experimentos reais. Contudo, o tempo provou e ainda dá provas de que todo fenômeno previsto pelas equações de HH é confirmado no campo experimental.

Temos aqui então um impasse teórico. Vemo-nos ainda — ao menos até este momento — num período incipiente da compreensão dos meios matemáticos para atacar as equações

de HH. Ou seja, sabemos analisar o Toy Model mas não sabemos como fazê-lo no modelo original. Na verdade, outros podem argumentar que a situação aparenta ser ainda pior: mesmo o Toy Model acoplado da forma mais simples traz inúmeras dificuldades teóricas. Resumindo, este é um problema extremamente complicado e que não vê uma resolução definitiva nem a médio prazo. Podemos nos questionar ainda se algum dia este problema estará matematicamente resolvido no sentido de se conseguir lidar e entender satisfatoriamente suas soluções, a partir dos seus parâmetros e condições iniciais. Contudo, o que podemos fazer é continuar tentando elucidar as questões mais básicas antes de tentarmos abordar outras questões mais globais.

As frentes de estudo desta área vislumbram situações onde uma rede neural via equações de FHN podem ser compreendidas do ponto de vista de distribuições e, assim, tentar extrair resultados *macroscópicos*. Isto é, resultados que possam ser interpretados em conceitos mais elaborados como *memória*, *computabilidade*, ou ainda *inteligência* e *adaptabilidade*. Tais conceitos são muito estudados nas neurociências pela ótica dos *padrões de estímulo versus resposta*, e comparativamente, são de um enorme valor científico agregado.

Os resultados descritos no capítulo três mostram-se num caminho que tenta convergir os pontos de vista macro e microscópico, *i.e.*, fazer com que o estudo de grandes aglomerados ou conjuntos específicos de células nervosas via teorias de distribuições, probabilidades e medidas em experimentos reais, comece a contribuir qualitativamente para o estudo de modelos do tipo FHN acoplado por meio de simulações numéricas, e vice-versa. Os métodos mostrados têm por finalidade tentar simplificar este estudo a partir de uma visão mais compartimentada dos sistemas, ou seja, subdividindo as características intrínsecas do modelo e as descrevendo assentando cada resultado qualitativo em uma quantidade pré-definida como portadora de algum tipo de informação, ou conjunto de símbolos que descrevem algum fato recorrente.

Todavia, ainda estamos engatinhando na compreensão da matemática associada à micro-dinâmica neural, e este encontro com a macro-dinâmica ainda é um cenário distante dado que ainda devemos sobrepujar obstáculos técnicos como a computabilidade das equações acopladas em grandes redes de neurônios. Problema, este, extremamente delicado pois, junte-se a isso, o fato de que sistemas neurais acoplados via FHN têm uma dinâmica cuja complexidade cresce de forma exponencial em relação ao número de indivíduos e conexões entre os mesmos. Além disso, a topologia das conexões é fundamental para se caracterizar qualquer sistema como um todo. Enfim, inúmeros problemas entre-

laçados a serem superados para que possamos ver avanços mais palpáveis neste campo do conhecimento.

Podemos afirmar ainda, que mesmo que encontremos uma forma viável de explicar o comportamento de grandes redes de sistemas FHN acoplados, computacionalmente ainda seria um desastre, pois os resultados seriam submetidos à lentidão de integrações e de possíveis análises numéricas do sistema, além do fato de sabermos muito pouco a respeito de conceitos como atratores caóticos, e como podemos lidar com eles de maneira prática e eficaz. Contudo, as conclusões qualitativas que ainda podemos tirar de sistemas que apresentem tais estruturas são-nos tão úteis que, mesmo nessas condições, grandes avanços podem ser alcançados em diversos campos correlatos do conhecimento como a psicologia, psicanálise, pedagogia, medicina entre outras. Outro exemplo de área da ciência que pode se beneficiar muito com resultados fortes sobre redes desse tipo é a *etologia*. Ciência, esta, que estuda o comportamento dos animais em seus habitats assumindo que esses mesmos comportamentos foram os responsáveis pela sobrevivência dos mesmos via seleção natural.

Ainda assim, nosso trabalho enquadra-se num ponto bastante incipiente no que diz respeito ao contexto mais amplo dos sistemas eletrofisiológicos. Ele tenta apontar para uma direção natural no desenvolvimento desses estudos, que seja o tratamento de modelos de EDOs de redes neurais acopladas via dinâmica simbólica, de tal forma que possamos tentar caracterizar tais dinâmicas por algum tipo de generalização. Este texto, entretanto, anseia apenas em ser um suporte básico para uma teoria que pode se desenvolver bastante e gerar muitos frutos no porvir.

Os trabalhos nos quais baseamo-nos para estudar esses sistemas são relativamente muito recentes mas os avanços começam a crescer bastante se comparados com os resultados de algumas décadas atrás. E é nesta tendência de avanços e desenvolvimentos que tentamos, com este estudo, compreender os diversos contextos associados a este campo do conhecimento que tenta desvendar as bases do próprio conhecimento humano *per se*.

Referências Bibliográficas

- Spinal cord injury treatment research. Internet Webpage, 2007. URL <http://www.sci-recovery.org/sci-research.htm>.
- Aires, M.M. et al. *Fisiologia*. Guanabara Koogan, 2nd edition, 1999. ISBN 85-277-0539-7.
- Alberts, B. et al. *Molecular Biology of THE CELL*. Garland Science, 4th edition, 2002. ISBN 0-8153-4072-9.
- D.K. Arrowsmith and C.M. Place. *An Introduction to Dynamical Systems*. Cambridge University Press, 1st edition, 1990. ISBN 0-521-30362-0.
- M.F. Bear, B.W. Connors, and M.A. Paradiso. *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. ArtMed, 2nd edition, 2002. ISBN 85-7307-911-8.
- G. Benettin, L. Galgani, A. Giorgilli, and J. Strelcyn. Lyapunov characteristic exponents for smooth dynamical systems and for hamiltonian systems; a method for computing all of them. part 1: Theory. *Meccanica*, 15(1):9–20, Sept 1980. doi: 10.1007/BF02128236.
- C.G. Boeree. General psychology: The neuron. Via Internet Homepage, 2003. URL <http://webspace.ship.edu/cgboer/theneuron.html>.
- K.F. Bonhoeffer. Activation of passive iron as a model for the excitation of nerve. *J. of General Physiology*, 32:69–91, Nov 1947.
- S.H. Cardoso. A comunicação entre as células nervosas. Revista OnLine: Cérebro & Mente, 2000. URL http://www.cerebromente.org.br/n12/fundamentos/neurotransmissores/neurotransmitters2_p.html.
- Cingolani, H.E. et al. *Fisiologia Humana de Houssay*. Artmed, 7th edition, 2004. ISBN 85-363-0076-0.

- J.R. Clay. A novel mechanism for irregular firing of a neuron in response to periodic stimulation: Irregularity in the absence of noise. *Journal of Computational Neuroscience*, 15(1):43–51, jul 2003. doi: 10.1023/A:1024470718603.
- J. Cronin. *Mathematical Aspects of Hodgkin-Huxley Neural Theory*. Cambridge, 1st edition, 1987. ISBN 0-521-33482-9.
- B. Dalcin. Texto de apoio em neurociência: Morfologia do sistema nervoso. Via Internet: Jornal Existencial OnLine, Maio 1999. URL <http://www.existencialismo.org.br/jornalexistencial/brunomorfologiadossn.htm>.
- P. Dayan and L.F. Abbott. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. MIT Press, 1st edition, 2001. ISBN 0-262-04199-5.
- L. Edelstein-Keshet. *Mathematical models in biology*. Number 46 in Classics in Applied Mathematics. SIAM: Society for Industrial and Applied Mathematics, new edition, Feb 2005. ISBN 0-89-871554-7. First published by Random House, 1988.
- J.D. Farmer and E. Ott. The dimension of chaotic attractors. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 7(1-3):153–180, May 1983.
- R. Fitzhugh. Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations. *Journal of General Physiology*, 43:867–896, 1960.
- R. Fitzhugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysics Journal*, 1:445–465, Mar 1961.
- R. Fitzhugh. Mathematical models of excitation and propagation in nerve. In: *Biological Engineering*, 1969.
- W. Gerstner and W.M. Kistler. *Spiking Neuron Models – Single Neurons, Populations, Plasticity*. Cambridge, 1st edition, Aug 2002. ISBN 978-0521890793.
- J. Gould and W. Keeton. *Biological Science*. W.W. Norton and Co., New York, 6th edition, 1996.
- A.C. Guyton and J.E. Hall. *Tratado de Fisiologia Médica*. Guanabara Koogan, 10th edition, 2002. ISBN 85-277-0713.
- H. Haken. At least one lyapunov exponent vanishes if the trajectory of an attractor does not contain a fixed point. *Physics Letters*, 94A(2):71–72, Feb 1983.

- J. Hale and H. Koçak. *Dynamics and Bifurcations*, volume 3 of *Texts in Applied Mathematics*. Springer-Verlag, 1st edition, 1991. ISBN 0-387-97141-6.
- J. Hiriart-Urruty. Potpourri of conjectures and open questions in nonlinear analysis and optimization. *SIAM Review*, 49(2):255–273, May 2007. doi: 10.1137/050633500.
- M.W. Hirsch, S. Smale, and R. Devaney. *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos*. Pure and Applied Mathematics. Academic Press, 2nd edition, 2003. ISBN 0-12-349703-5.
- A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 116:449–472, 1952a. URL <http://www.sfn.org/skins/main/pdf/HistoryofNeuroscience/hodgkin2.pdf>.
- A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 116:473–496, 1952b. URL <http://www.sfn.org/skins/main/pdf/HistoryofNeuroscience/hodgkin3.pdf>.
- A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 116:497–506, 1952c. URL <http://www.sfn.org/skins/main/pdf/HistoryofNeuroscience/hodgkin4.pdf>.
- A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117(4):500–544, 1952d. URL <http://www.sfn.org/skins/main/pdf/HistoryofNeuroscience/hodgkin5.pdf>. reprinted by Springer in Bull. of Math. Bio., V.52, N.1-2, Jan, 1990.
- A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, and B. Katz. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 116:424–448, 1952. URL <http://www.sfn.org/skins/main/pdf/HistoryofNeuroscience/hodgkin1.pdf>.
- J. Keener and J. Sneyd. *Mathematical Physiology*, volume 8 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer-Verlag, 1st edition, 1998. ISBN 0-387-98381-3.
- E. Lander and R. Weinberg. Study materials for the 7.012 - introductory biology course. OnLine Webpage, Julho 2006. URL <http://mit.edu/7.01x/7.012/study.html>.
- S. Lang. *Undergraduate Analysis*. Undergraduate Text in Mathematics. Springer-Verlag, 1st edition, 1983. ISBN 3-540-90800-5. Rev. ed. of: Analysis I. 1968.

- R. Lent. *Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência*. Atheneu, 2nd edition, 2005. ISBN 85-7379-383-X.
- H. Li and Y. Guo. New exact solutions to the fitzhugh-nagumo equation. *Applied Mathematics and Computation*, 180(2):524–528, Sep 2006.
- T.Y. Li and J.A. Yorke. Period three implies chaos. *Amer. Math. Monthly*, 82(1):985–992, 1975.
- C.H. Mallory. Lecture notes on bio150-introductory biological science. Internet Homepage, Department of Biology, University of Miami, Coral Gables, FL 33124, August 2006. URL http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/150/memb/ion_channels.htm.
- A.F.M. Maree and A.V. Panfilov. Spiral breakup in excitable tissue due to lateral instability. *Physical Review Letters* 3, 78(9):1819–1822, Mar 1997.
- J.E. Marsden and M. McCracken. *The Hopf Bifurcation and Its Applications*, volume 19 of *Applied Mathematical Sciences*. Springer-Verlag, 1st edition, 1976. ISBN 0-387-90200-7.
- H.P. McKean. Nagumo’s equation. *Advances in Mathematics*, (4):209–223, 1970.
- O.G. Mustafa and Y.V. Rogovchenko. Global existence os solutions for a class os nonlinear differential equations. *Applied Mathematics Letters*, 16(5):753–758(6), Jul 2003.
- J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of Institute of Radio Engineers*, 50:2061–2070, 1962.
- The Nobel Foundation. The nobel prize in physics 1973. Internet Webpage, a. URL http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1973/.
- The Nobel Foundation. The nobel prize in physiology or medicine 1963. Internet Webpage, b. URL http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1963/.
- V.I. Oseledec. A multiplicative ergodic theorem: Lyapunov characteristic numbers for dynamical systems. *Trudy Mosk. Obsch.*, (19):179–210, 1968. English transl. Trans. Moscow Math. Soc.
- E. Ott. *Chaos in Dynamical Systems*. Cambridge University Press, 2nd edition, 2002. ISBN 0-521-81196-1.

- T.S. Parker and L.O. Chua. *Practical Numerical Algorithms for Chaotic Systems*. Springer-Verlag, 1st edition, 1991. ISBN 0-38-796689-7.
- K. Ramasubramanian and M.S. Sriram. A comparative study of computation of lyapunov spectra with different algorithms. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 139(1-2):72–86, May 2000.
- M. Sandri. Numerical calculation of lyapunov exponents. *The Mathematica Journal*, 6(3):78–84, 1996.
- A. Tonnelier. The mckean's caricature of the fitzhugh-nagumo model i. the space-clamped system. *SIAM J. Appl.Math.*, 63(2):459–484, Mar 2002.
- M. Viana. Lectures on Lyapunov exponents: Impa summer school. Internet Homepage, 2007. URL <http://w3.impa.br/~viana>.
- E.W. Weisstein. Capacity dimension. Internet Webpage, a. URL <http://mathworld.wolfram.com/CapacityDimension.html>.
- E.W. Weisstein. Hausdorff dimension. Internet Webpage, b. URL <http://mathworld.wolfram.com/HausdorffDimension.html>.
- E.W. Weisstein. q-dimension. Internet Webpage, c. URL <http://mathworld.wolfram.com/q-Dimension.html>.
- H.K. Wong. Internet biology education (bio-ed) project. OnLine Website, 1996. URL http://www.botany.uwc.ac.za/sci_ed/grade10/mammal/nervous.htm.
- T. Yanagita, T. Ichinomiya, and Y. Oyama. Pair of excitable fitzhugh-nagumo elements. synchronization, multistability, and chaos. *Physical Review E*, 72(5):056218/(1–6), Nov 2005. doi: 10.1103/PhysRevE.72.056218.
- C.W. Zemlin and A.V. Panfilov. Spiral waves in excitable media with negative restitution. *Phys. Rev. E*, 63(4):041912, Mar 2001. doi: 10.1103/PhysRevE.63.041912.

Índice Remissivo

- acoplamento repulsivo, 100
amplitude
 máxima de disparo, 43
ativação, 30, 40
atrator caótico, 124
axônio, 6
 axônio mielinado, 6
 axoaxônicas, 11
 axodendríticas, 11
 axoplasma, 6
 axossomáticas, 11

bainha de mielina, 6
Benettin,
 algoritmo de, 127, 129
Boltzmann
 constante de, 17
 distribuição de, 22
 fator de, 23, 32
 probabilidade de, 23
bombas de íons, 22
Bonhoeffer-van der Pol, 61

célula de Schwann, 8
canais
 condutores, 15
 de íons, 5, 8, 9, 15, 17, 21, 24, 28, 29, 36, 37
 de íons, resistor variável de, 28
 de Cálcio, 23
 de Potássio, 14, 23, 30, 33, 50
 de Sódio, 14, 23, 50
 tensão-dependentes, 8, 14, 30
capacitância
 de membrana, 19–21, 28
capacitor, 28

caricaturas, 67
ciclos-limite, 70, 73, 78, 84, 85, 87, 89–91, 95
cinética de Pushchino, 71
circuito equivalente, 27, 64
comportamento Tudo-ou-Nada, 44
condutância
 de canal, 19
 de não-inativação, 30
 do Potássio, 52
 do Sódio, 52
 máxima, 29
 passiva, 26
 persistente, 30
 Retificadora com Retardo, 30
 retificadora com retardo, 31
 tensão-dependente, 30
 transiente, 30
cone de implantação, 13
constante
 de acoplamento repulsivo, 98
 de tempo, 21, 44
corpo celular, 6
corrente
 de escape, 26, 35
 de membrana, 25
 longitudinal, 18
 retificadora com retardo, 35
 transiente de Na^+ , 35

dendritos, 6, 10, 18
dependência dos parâmetros, 49
desativação, 30, 34, 40
desinativação, 34, 35
despolarização, 13, 14, 24, 30, 33, 34, 40
dinâmica simbólica, 108

- diodo túnel, 63, 65, 66
disparo, 29, 41, 49

emissor, 10
equação variacional, 126
 combinada, 127
estímulo, 10, 62, 90, 91

fase
 ascendente, 12, 14, 40
 descendente, 12, 14, 40
fenda sináptica, 10
filtro de seletividade, 8
fluxo, 125
função
 de Heaviside, 41, 67
 de injeção de corrente, 41–43, 46
 de Liapunov, 93
 de Nagumo, 65
 de pico de disparo, 43
 sigmoidal, 32

Goldman
 Equação de, 23
Gram-Schmidt
 ortonormalização de, 127

Hausdorff
 dimensão de, 126
hiperpolarização, 13, 24, 30, 33, 34
HISI, 104

impulso nervoso, 12
intervalo entrepicos, 103
ISI, 103

junções, 10

Lebesgue,
 medida de, 124
Lei de Ohm, 18, 20
Leis de Kirchhoff, 63
Leo Esaki, 66
Liapunov
 dimensão de, 124

expoentes característicos, 126
expoentes de, 122
método de, 92
números de, 123
Lienard
 Equações de, 61, 67
limiar, 14
 de disparos, 42, 43
 de potencial, 43
linear por partes, 67

matriz mal-condicionada, 127
McKean I, 67
McKean II, 67, 69
momento quiescente, 102

nós de Ranvier, 6
Nernst, equação de, 23
nulíclina, 51, 53–55, 58, 60, 61, 63, 66, 67, 69, 71, 72, 74, 75, 78

pós-hiperpolarização, 14, 40
pós-sinápticos, 10
padrão de disparos, 103
padrão fundamental, 103, 108
padrões fundamentais, 110
parâmetro de limiar, 101
paralelepípedo,
 volume do, 128
período refratário
 absoluto, 14, 46
 relativo, 15, 46, 47
pericárdio, 6
pico de ultrapassagem, 14
plano de fase
 rápido, 51, 52, 54
 rápido-Lento, 53, 55, 57, 58, 75
Poincaré-Andronov-Hopf, 80, 83
pontos pseudo-estacionários, 52
poro, 30
portão, 30
portões,
 canais com, 30
portal, 19

- potencial
- de ação, 5, 7, 12, 19, 29, 41, 44, 46, 49, 60, 107
 - de equilíbrio, 22
 - de membrana, 12–14, 17–26, 29, 30, 33, 35, 50, 64
 - de repouso, 12
 - limiar, 12
 - reverso, 22, 23
- pré-sinápticos, 10
- prêmio Nobel
- de Física, 66
 - de Medicina/Fisiologia, 38
- probabilidade
- aberta, 29, 31
- ramo
- central, 61, 69, 70
 - direito, 56, 61
 - esquerdo, 56, 61
 - instável, 56
 - médio, 56
- receptor, 10
- repolarização, 13, 14, 30
- resistência
- de membrana, 20
 - longitudinal, 18
 - passiva, 65
- resistividade
- intracelular, 18
- resistor, 28
- variável sináptico, 28
- resposta, 10
- Richard FitzHugh, 50
- sinapses, 10
- Soma, 6, 10, 12, 18
- sublimiares, 44, 45, 55
- superlimiares, 44, 45, 54–56
- taxa
- de abertura, 31–33, 35
 - de desativação, 32
 - de fechamento, 31, 32, 35, 37
- telodendros, 6
- tensão
- fixa, 33
 - grampeada, 33
 - gerador de, 28
- Teorema da Linearização, 76
- trajetória, 125
- uni-Compartimentados, 26
- van der Pol
- Equação de, 61
 - Oscilador de, 60
- variável
- ativadora, 98
 - de ativação, 31, 33, 35
 - de excitação, 57, 61
 - de inativação, 33, 35
 - de portão, 31
 - de recuperação, 57
 - inibidora, 98
 - lenta, 61
 - rápida, 61
 - recuperação, 61
- variedade
- lenta, 55