

Thiago de Lima Prado



**Dinâmica em Rede de Redes Neurais e
Acoplamentos de Redes Biofísicas**

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Física do Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Física.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Roberto Lopes

Curitiba - Paraná

16 de fevereiro de 2016

P896d

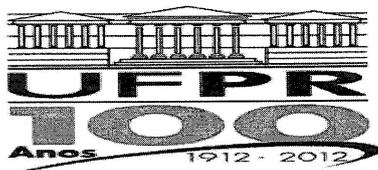
Prado, Thiago de Lima
Dinâmica em rede de redes neuronais e acoplamentos de redes
biofísicas/ Thiago de Lima Prado. – Curitiba, 2016.
87 f. : il. color. ; 30 cm.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas,
Programa de Pós-graduação em Física, 2016.

Orientador: Sergio Roberto Lopes .
Bibliografia: p. 81-87.

1. Sistemas dinâmicos. 2. Redes neurais (Computação). 3. Teoria dos grafos. I. Universidade Federal do Paraná. II. Lopes, Sergio Roberto. III. Título.

CDD: 006.32



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Fone: (41) 3361-3096 Fax: (41) 3361-3418

E-mail: posgrad@fisica.ufpr.br

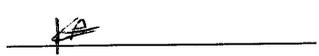
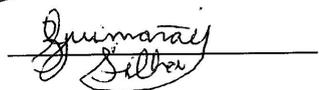
ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

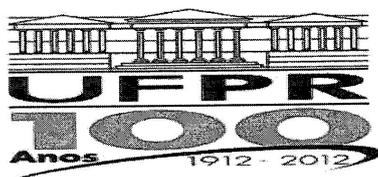
“Dinâmica em Rede de Redes Neurais e Acoplamentos de Redes Biofísicas”.

ALUNO

THIAGO DE LIMA PRADO

Em sessão pública iniciada às quatorze horas do dia 16 de fevereiro de 2016, após um seminário sob o título acima e posterior arguição, esta banca examinadora decidiu Aprovado o candidato com o conceito global A.

Banca Examinadora	Assinatura	Conceito
Prof. Dr. Sergio Roberto Lopes (UFPR)		<u>A</u>
Prof. Dr. Ricardo Luiz Viana (UFPR)		<u>A</u>
Prof. Dr. Kleber Daum Machado (UFPR)		<u>A</u>
Prof. Dr. Gilberto Corso (UFRN)		<u>A</u>
Prof. Dr. Zwinglio de Oliveira Guimarães Filho (USP)		<u>A</u>



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Fone: (41) 3361-3096 Fax: (41) 3361-3418
E-mail: posgrad@fisica.ufpr.br

PARECER

Os abaixo-assinados, membros da banca examinadora de Defesa de Tese de Doutorado do aluno **THIAGO DE LIMA PRADO**, consideram aprovada a redação final da tese, cujo título é: “*Dinâmica em Rede de Redes Neurais e Acoplamentos de Redes Biofísicas*”.

Curitiba, 16 de fevereiro de 2016.

Banca Examinadora

Assinatura

Prof. Dr. Sergio Roberto Lopes (UFPR)

Prof. Dr. Ricardo Luiz Viana (UFPR)

Prof. Dr. Kleber Daum Machado (UFPR)

Prof. Dr. Gilberto Corso (UFRN)

Prof. Dr. Zwinglio de Oliveira Guimarães Filho (USP)

Agradecimentos

- Em primeiro lugar em tudo na minha vida, agradeço a Deus que não cessa de me abençoar.
- A nossa Senhora por ter sido meu refugio e minha alegria por inúmeras vezes nessa caminhada.
- A minha esposa Jaqueline e minha filha Carolina por terem cuidado e aquecido meu coração.
- A minha mãe e meu pai que sempre fizeram tudo e mais um pouco por mim.
- A meus irmãos que ajudaram em minha formação como pessoa e a meu sogro e minha sogra por seus sábios conselhos.
- Ao Prof. Dr. Sergio Roberto Lopes por ter me orientado e auxiliado.
- To Prof. Dr. Dr. hc. Jürgen Kurths for all the support and teachings given during my stay in Germany.
- Um agradecimento particular a minha cunhada Barbara, por me ajudar a corrigir e aperfeiçoar essa produção textual.
- A muitos amigos, amigas, parentes que foram de fundamental importância para a conclusão desse trabalho.
- Ao Prof. Dr. Carlos Carvalho pela infraestrutura computacional.
- A CAPES pelo apoio financeiro.

“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

Inicialmente serão apresentados os conceitos, a teoria e as ferramentas necessárias para a compreensão da pesquisa, a qual será apresentada nesse trabalho em duas frentes distintas. A primeira parte busca estudar e analisar os comportamentos dinâmicos em uma rede complexa com equações modificadas de Hodgkin-Huxley, mais especificamente equações de Huber-Braun. Tal rede será modelada pela matriz de conexão cerebral do gato, e os elementos dessa matriz serão novas redes mas com estrutura de pequeno mundo. Nessa etapa da pesquisa foram constatados efeitos de assincronia e sincronização das fases de estouros, sincronização das fases de disparo e transições dinâmicas com aglomerações locais. A segunda parte da pesquisa busca avaliar séries temporais de camundongos, cujos dados foram obtidos de sensores motor atados aos indivíduos e sensores invasivos conectados no hipocampo cerebral. Com o auxílio de ferramentas quantificadoras de características de recorrência, foram estudados as leves alterações que antecedem um micro despertar durante o estagiamento de sono SWS e os acoplamentos entre os sinais. Será mostrado que há uma leve alteração prévia ao evento captada pelo quantificador de recorrência proveniente do sinal motor, e que tal evento está em sincronia em anti-fase com a detecção do evento pelo sinal do hipocampo. Na parte final do texto, serão apresentadas as próximas abordagens em ambos os tópicos de pesquisa e uma breve consideração sobre os resultados apresentados.

Palavras-chave: Rede, Matriz do Gato, Sincronização, Pequeno-Mundo(SW), Recorrência e Evento.

ABSTRACT

Initially will be presented the concepts, theory and tools used and needed for the comprehension of the research that will be presented in this work as two distinct fronts. The first part analyses the dynamical behaviors in a complex network with modified equations of Hodgkin-Huxley, more specifically equations of Huber-Braun. This network will be modeled using the cat matrix of brain connections, and each element of this matrix will be a small-world (SW) kind matrix. For these complex network will be presented reports of asynchrony and synchronization of bursts phases, synchronization of spike phases and dynamical transitions to local clustering. In the second part of the research, the study focus on the evaluation of temporal series obtained from sensors attached to mice, which one of it capture physical movement signals and another was invasive attached to hippocampus cerebral region. With the use of recurrence quantification analysis tools, it was studied slightly changes that foresee the micro-arousal in SWS sleep stage and coupling between both experimental data. It will be shown that there is a subtle modification on the accelerometer series just before the arousal detection by the recurrence quantifier applied to this physical movement data, and that this event is anti-phase synchronized with the invasive hippocampus data. In the last part of this text it will be presented the future developments in both research fronts, and the final considerations on the shown results.

Keywords: Network, Cat Matrix, Synchronization, Small-World (SW), Recurrence and Event.

Lista de Símbolos

x, y	variável de função.
α	número racional constante.
\mathbf{p}	ponto fixo no espaço de fase.
r	raio no espaço de fase.
ϕ'_1, ϕ'_2	fases em radianos de osciladores.
t	tempo.
π	número irracional equivalente a 180° no círculo trigonométrico.
G	símbolo representando um grafo qualquer.
N	número de vértices (nodos) em um grafo.
E	número de ligações em um grafo.
i, j	índices livres inteiros, nulos ou positivos.
a_{ij}	elemento da matriz a .
L_{ij}	menor caminho em um grafo que liga i e j .
d_G	diâmetro de um grafo.
$\langle L \rangle$	livre caminho médio de um grafo.
k_i	grau do nodo i .
$k_{in,i}$	grau de entrada no nodo i .
$k_{out,i}$	grau de saída no nodo i .
g_i	centralidade do nodo i .
C_i	coeficiente de aglomeração do nodo i .
e_i	número de vizinhos dos vizinhos do nodo i .
$\langle C \rangle$	coeficiente de aglomeração do grafo.
p	probabilidade de existência de conexão entre dois nodos em um grafo aleatório.

σ	figura de mérito para avaliação de regime de rede (SW).
γ	razão de $\langle L \rangle$ da rede pelo $\langle L \rangle$ de uma rede aleatória.
λ	razão do $\langle C \rangle$ da rede pelo $\langle C \rangle$ de uma rede aleatória.
$P(k)$	função distribuição de graus k de um grafo.
Γ	expoente da distribuição de graus relativo a redes livre de escala.
$R(t)$	parâmetro de ordem de Kuramoto no tempo t .
$z(t)$	número complexo relativo as fases no espaço complexo do sistema no tempo t .
$\psi(t)$	fase composta no plano complexo do sistema de osciladores no tempo t .
$\theta_i(t)$	fase do oscilador i no plano complexo em t .
\mathbf{N}	conjunto amostral proveniente de série temporal.
μ	média de um conjunto amostral \mathbf{N} .
Σ	variância de um conjunto amostral \mathbf{N} .
$R_{ij}(\epsilon)$	elemento do gráfico de recorrência obtido com o limiar ϵ .
Θ	função degrau de Heaviside.
ϵ	limiar de recorrência.
ω	velocidade angular.
r	parâmetro de bifurcação do mapa logístico.
K	subconjunto de dados extraído de série temporal/espacial.
S	intervalo entre extração de dados K da série temporal/espacial \mathbf{N} .
$RR(\epsilon)$	taxa de recorrência para um dado ϵ .
$\Lambda(\epsilon)$	laminariedade para um dado ϵ .
v_{min}	tamanho mínimo de vertical contabilizada como recorrente no $R_{ij}(\epsilon)$.
v	tamanho de vertical contabilizada como recorrente no $R_{ij}(\epsilon)$.
$P(\epsilon, v), P(\epsilon, l)$	distribuição de verticais/diagonais recorrentes no $R_{ij}(\epsilon)$.
$TT(\epsilon)$	tempo de aprisionamento recorrente de trajetórias no $R_{ij}(\epsilon)$.
Δ	determinismo para um dado ϵ .
k	índices livres inteiros, nulos ou positivos.
$L(\epsilon)$	tempo médio de permanência dinâmica de trajetórias semelhantes.
l_{min}	tamanho mínimo de diagonal contabilizada como recorrente no $R_{ij}(\epsilon)$.
l	tamanho de diagonal contabilizada como recorrente no $R_{ij}(\epsilon)$.

$J_{X,diff}$	densidade de corrente molar superficial por difusão iônica.
X	tipo iônico do meio neuronal.
D_X	coeficiente de difusão do tipo iônico X .
$\phi_X(\mathbf{x})$	concentração molar do tipo iônico X com relação a difusão na direção \mathbf{x} .
\mathbf{x}	direção no plano cartesiano.
$J_{X,drift}$	densidade de corrente molar superficial devido a diferença de potencial elétrico.
F	constante de Faraday.
R	constante dos gases ideais.
T	temperatura iônica.
z_X	valência iônica do tipo iônico X .
$V(\mathbf{x})$	diferença de potencial através da membrana celular neuronal com relação a \mathbf{x} .
I_X	densidade de corrente superficial por tipo iônico.
I	densidade de corrente superficial.
E_X	diferença de potencial através da membrana celular devido ao tipo iônico X .
g_X	condutância da membrana celular neuronal devido ao tipo iônico X .
\bar{g}_X	módulo da condutância da membrana celular neuronal devido ao tipo iônico X .
n, m	termo de probabilidade de abertura de canais iônicos.
F	estado fechado dos canais iônicos.
A	estado aberto dos canais iônicos.
$\alpha_n, \alpha_h, \alpha_m$	função de abertura de canais.
$\beta_n, \beta_h, \beta_m$	função de fechamento de canais.
τ_X	tempo característico de abertura/fechamento de canais iônicos.
h	termo de probabilidade de inativação dos canais iônicos.
C_m	capacitância da membrana celular neuronal.
$Q_{10}^{(T_2-T_1)}$	termo de alteração na taxa de abertura/fechamento de canais a cada 10° .
ρ	termo dependente da temperatura do modelo de Huber-Braun.
ρ_0	constante base para variações devido a temperatura no modelo de Huber-Braun.
a_N, a_K, a_{sd}, a_{sa}	funções de abertura e fechamento para diferentes tipos iônicos ou disparos rápidos.

ϕ	segundo termo dependente da temperatura do modelo de Huber-Braun.
ϕ_0	segunda constante base para variações devido a temperatura no modelo de Huber-Braun.
η	constante de corrente do modelo de Huber-Braun.
γ', s_X	constantes do modelo de Huber-Braun.
$A_{[i,k]}^j$	elemento i, k da matriz de conexão da rede j do tipo pequeno-mundo (SW).
$I_{[i,j]ext}$	densidade de corrente superficial devido a dinâmica exógena ao elemento i, j .
$I_{[i,j]IN}$	densidade de corrente superficial devido a dinâmica da sub-rede j .
$I_{[j]OUT}$	densidade de corrente superficial devido a dinâmica dos campos médios das sub-redes alheias a j .
g_{IN}	condutância de controle das interações internas às sub-redes.
g_{OUT}	condutância de controle das interações entre às sub-redes.
$r_{[k,j]}$	função de transmissão da densidade de corrente superficial interna às sub-redes via pós-sinapse.
$\mathbb{A}_{[j,l]}$	elemento da matriz de conexão do gato.
S	número de elementos da matriz do gato.
$\langle V^j \rangle$	campo médio dos potenciais de membrana da sub-rede j .
T	termo de liberação de moléculas neurotransmissoras.
$\mathbb{R}_{[k,j]}$	estados desligados dos receptores pós-sinápticos.
$T\mathbb{R}_{[k,j]}$	estados ligados dos receptores pós-sinápticos.
k	pseudo-períodos de oscilação.
R_{mean}	parâmetro de ordem médio das sub-redes.
R_j	parâmetro de ordem da sub-rede j .
R_{global}	parâmetro de ordem do sistema de sub-redes.
Var	variância assim como Σ porém avaliado espacialmente e temporalmente.
A_{cc}	série temporal de dados do acelerômetro extraídos de camundongos.
H_{pp}	série temporal de dados do hipocampo extraídos de camundongos.
$\Psi(\Delta(\epsilon))$	função acumulada do determinismo de uma série para um dado ϵ .

Lista de Figuras

2.1	Imagem da rede de aviação civil das 7 maiores companhias mundiais em 2010.	12
2.2	Figura do problema das pontes de Königsberg.	14
2.3	Ilustração de um grafo direcional e não-direcional.	15
2.4	Ilustração de uma matriz de conexão direcional e não-direcional.	16
2.5	Esquema apresentando a transição de rede regular até aleatória.	19
2.6	Gráfico com curvas de $\langle L \rangle_{\text{mean}}$ e $\langle C \rangle_{\text{mean}}$ por seus estados regulares.	20
2.7	Gráficos de recorrência para 3 casos distintos.	24
3.1	Ilustração da forma e estruturas básicas de um neurônio	29
3.2	Ilustração da membrana celular.	30
3.3	Ilustração do potencial de ação e seus estágios.	31
3.4	Circuito equivalente que representa eletricamente o modelo de Hodgkin-Huxley.	34
3.5	Séries temporais da dinâmica neuronal para diferentes dias.	41
3.6	Dinâmica neuronal do modelo de Huber-Braun para diferentes valores de temperatura.	42
3.7	Diagrama de bifurcação do modelo de Huber-Braun em função da temperatura.	42
4.1	Matriz de conexão do gato.	47
4.2	Esquema de conexões da rede com sub-redes empregada.	48
4.3	Figura comparativa de performance para diferentes arquiteturas de GPUs e uma de CPU.	51
4.4	Marcação das fases de estouro na dinâmica do modelo Huber-Braun.	52

4.5	Figuras com dois sistemas dessincronizados em estouros e outra com dois sistemas sincronizados em estouros.	53
4.6	Parâmetros de ordem local médio e global para rede do gato com sub-redes SW.	54
4.7	Figura apresentando duas regiões diferentes de g_{OUT} , nas quais há o comportamento do parâmetro de ordem médio e global.	55
4.8	Histograma e série temporal do sistema acoplado com $g_{IN} = 1,5 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$ e $g_{OUT} = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$	56
4.9	Histograma e série temporal do sistema acoplado com $g_{IN} = 8,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$ e $g_{OUT} = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$	58
4.10	Histograma e série temporal do sistema acoplado com $g_{IN} = 1,5 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$ e $g_{OUT} = 14,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$	59
4.11	Histograma e série temporal do sistema acoplado com $g_{IN} = 8,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$ e $g_{OUT} = 14,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$	60
4.12	Variância entre os potenciais do sistema para quatro casos.	62
4.13	Imagens com as taxas de recorrência do sistema para quatro casos.	63
4.14	Evolução temporal do sistema para algumas combinações de acoplamentos interno e externo.	64
4.15	Parâmetros de ordem local médio e global para rede SW externa com sub-redes SW internas.	65
5.1	Esquema apresentando análise de polissonografia e a colocação dos sensores.	69
5.2	Ilustração do procedimento experimental com os camundongos [99]	69
5.3	Gráfico de análise do hipnograma de uma série de acelerômetro (A_{cc})	70
5.4	Gráficos com análise da curva e otimização do método.	72
5.5	Análise de séries exemplo dos 5 camundongos, com sinais A_{cc} , $\Delta(A_{cc})$, H_{pp} e $\Delta(H_{pp})$	75
5.6	Visualização de diversos cálculos de Δ com diferentes limiares para os sinais de acelerômetro e hipocampo.	76

Lista de Tabelas

3.1	Os potenciais de repouso para as diferentes correntes do modelo de Hodgkin-Huxley, definidos de acordo com o trabalho [11].	38
3.2	Valores dos parâmetros do modelo de Huber-Braun, definidos como nas referências [76, 79].	44
4.1	Parâmetros do acoplamento interno.	50

Sumário

Lista de Símbolos	xvi
Lista de Figuras	xvii
Lista de Tabelas	xviii
1 Introdução	2
2 Sistemas Dinâmicos	6
2.1 Princípios Conceituais de Sistemas Dinâmicos	7
2.1.1 Definições de Características de Sistemas Dinâmicos	7
2.1.2 Sincronização	9
2.2 Teoria de Sistemas Complexos	11
2.2.1 Descrição de Sistemas Complexos	11
2.2.2 Modelos e Simulações	13
2.2.3 Teoria de Grafos	14
2.2.4 Informações Funcionais e de Estrutura de Redes	16
2.2.5 Tipos de Redes	18
2.2.6 Rede de Redes	21
2.3 Métodos de Análise Dinâmica em Sistemas Complexos	22
2.3.1 Parâmetro de Ordem de Kuramoto	22
2.3.2 Variância	23
2.4 Gráficos de Recorrência	23
2.4.1 Quantificadores de Recorrência	25
3 Apresentação e Desenvolvimento de Modelos Neurais Capacitivos	28
3.1 O Neurônio e as Equações de Hodgkin-Huxley	29

3.1.1	Características Básicas dos Neurônios	29
3.1.2	O Potencial de Nernst	31
3.1.3	Construindo o Modelo de Hodgkin-Huxley	33
3.1.4	A Corrente de Potássio	35
3.1.5	A Corrente Iônica de Sódio	36
3.1.6	A Corrente de Fuga	38
3.1.7	O Modelo Completo de Hodgkin-Huxley e o Efeito da Temperatura	38
3.1.8	Limites da Equação de Hodgkin-Huxley	39
3.2	Outros Comportamentos Neurais e o Modelo de Huber-Braun	40
4	Análises Dinâmicas da Matriz do Gato	45
4.1	Construindo um Sistema Neural Complexo	46
4.2	Os Comportamentos da Rede de Redes	51
4.2.1	Acoplamento Interno e Externo Baixos	56
4.2.2	Acoplamento Interno Alto e Externo Baixo	57
4.2.3	Acoplamento Interno Baixo e Externo Alto	57
4.2.4	Acoplamento Interno e Externo Altos	59
4.2.5	Análises Complementares	60
4.3	Rede Externa em Estrutura SW	64
5	Previsibilidade de Micro Despertar em Sonos SWS	67
5.1	Estágios do Sono	68
5.2	Análise de Sistemas Não-Estacionários via Determinismo	71
5.3	Resultados em Previsibilidade e Acoplamentos Biológicos	73
6	Conclusões e Perspectivas Futuras	77
	Referências Bibliográficas	87

Capítulo 1

Introdução

“É preciso que o discípulo da sabedoria tenha o coração grande e corajoso. O fardo é pesado e a viagem longa.”

Confúcio

A neurociência é uma das fronteiras da ciência moderna. Com diversos grandes projetos científicos pelo mundo, alguns se destacam pela dimensão financeira e desafio quanto aos objetivos que pretendem atingir, sendo os mais preponderantes o projeto **BRAIN Initiative** do governo dos EUA [1] e o projeto europeu **Human Brain Project** [2], ambos com cifras que alcançam os bilhões de dólares. O projeto dos EUA é de responsabilidade da *NIH (National Institutes of Health)* e busca acelerar o desenvolvimento de conhecimento a respeito do cérebro, bem como tecnologias que possam ser capazes de detectar, prever e evitar o surgimento/desenvolvimento de doenças e distúrbios neurológicos, tais como Alzheimer, Parkinson e epilepsia. O projeto europeu é financiado pela comissão europeia e é incorporado nos projetos **FET (Future and Emerging Technologies)**, o qual envolve 135 instituições parceiras em 26 países diferentes. O projeto é dividido em 13 subprojetos diferentes que partem da coleta de dados cerebrais de ratos e de ressonâncias funcionais em humanos até o desenvolvimento de computação de alto desempenho (para lidar com grande volume de dados) e criação de robôs movidos a modelos neuronais. Ambos os projetos são de longo prazo e fornecem uma perspectiva da relevância científica do assunto.

Devido aos muitos processos envolvidos em sistemas neurais, as áreas do

conhecimento envolvidas são muitas e das mais diversas. Assim sendo, existe uma dificuldade intrínseca quanto a uma abordagem multidisciplinar aprofundada, já que cada área do conhecimento possui forma própria de descrever um dado sistema, e essa descrição pode ser conflituosa quando em perspectiva multidisciplinar. Além dessa característica particular da neurociência, outro detalhe que é preciso esclarecer decorre da escala escolhida para análise. Do ponto de vista da escala macroscópica, que é aquela que trabalha com os resultados finais dos processos cerebrais, como o movimento de um braço em resposta ao estímulo cerebral ou mesmo a memorização de longo prazo durante o sono, a neurociência se utiliza de análises via ressonância magnética e funcional [3], tomografia dentre outros. Os mesmos são tratados e estudados via métodos matemáticos em computadores, para se extrair dados médicos ou informações científico-tecnológicas. Uma visão microscópica está mais alinhada com o estudo da biofísica de um único neurônio ou grupo de neurônios, o qual pode ter enfoque na modelagem computacional [4] ou experimentação biológica funcional, os quais buscam uma maior compreensão dos comportamentos dinâmicos e estruturais desses objetos de estudo. No caso do presente trabalho, a abordagem está mais próxima a uma visão mesoscópica do problema, a qual tenta trabalhar com grupos neuronais suficientemente grandes para serem representativos de uma região cerebral, mas que ainda é consideravelmente pequeno, sendo necessário trabalhar com redes de elementos mínimos de representação desse problema (os neurônios). Dentro dessa abordagem mesoscópica é necessário um bom nível de compressão ou expansão do problema, a depender de qual outra abordagem se tome por base, sendo que nos próximos capítulos foi feita uma grande expansão do número de neurônios e criação de grupo dos mesmos, além de uma compressão da quantidade de informação que a matriz biológica de conexão neuronal do gato possui [5].

Com relação ao cérebro humano, sabe-se que uma das possíveis e mais aceitas subdivisões em regiões leva a aproximadamente 100 módulos especializados. Os módulos possuem diferentes funções e cada qual pode ser interpretada como uma rede dinâmica complexa [6]. Por sua vez, os neurônios, como unidades básicas do comportamento cerebral, recebem constantemente sinais de outros neurônios, seguindo regras determinísticas [7] e descrevendo uma dinâmica conhecida. Além disso, sabe-se que o cérebro funciona partindo de duas formas de comunicação, as sinapses elétricas e as sinapses químicas. As sinapses elétricas são menos comuns embora sejam mais rápidas. Elas transportam cargas de um neurônio a outro diretamente, mas dependem do número de canais no neurônio receptor ser suficientemente grande para gerar um potencial de ação. Sinapses químicas começam quando o neurônio que vai transmitir a informação emite uma substância química (neurotransmissor). Esse elemento aglutina-se no neurônio receptor, fazendo com que o mesmo aumente a permeabilidade das proteínas (aumento do número de proteínas aptas) à passagem de íons, permitindo a criação dos potenciais de ação [8, 9] neuronal. Quando integra-se muitos elementos com essas capacidades dinâmicas,

constrói-se o que é chamado em teoria de sistemas complexos de rede neuronal. A rigor, o cérebro trabalha com ambas as sinapses em conjunto, cada qual regulando e controlando tipos específicos de reações e funções cerebrais.

Além da construção biofísica dessa rede neuronal, também é importante o estudo das estruturas topológicas de ligações neuronais. Atualmente estuda-se principalmente três tipos: as redes de pequeno mundo (**SW** - *Small World*); redes livre de escala (**SF** - *Scale Free*); e redes aleatórias. Cada qual possui sua construção topológica própria e características funcionais distintas, mas as estruturas neuronais mapeadas conservam algumas dessas características, tal qual a matriz de conexão do gato e do macaco [10]. A grande maioria dos trabalhos com redes neuronais, utilizam-se de redes individuais para caracterizar comportamentos dinâmicos e/ou estruturais de módulos específicos ou genéricos. Nesse trabalho adotou-se uma estrutura com múltiplas redes interagindo internamente (com seus sub-elementos) e externamente (com as outras redes), e a essa característica estrutural, dá-se o nome rede de redes. A vantagem mais direta dessa escolha vem do ganho objetivo de complexidade, criando a possibilidade direta de construir um sistema com múltiplos módulos tal qual a do cérebro humano. Para os elementos das redes no caso abordado por esse trabalho, foi escolhido um modelo neuronal modificado das equações de Hodgkin-Huxley [11] chamado modelo de Huber-Braun [12], o qual comporta uma gama bastante vasta de comportamentos dinâmicos condizentes com os observados experimentalmente, a despeito de ter sido desenvolvido para uma gama específica de neurônios termicamente sensíveis (com dependência explícita da temperatura).

Na pesquisa foram abordados padrões espaciais de campo neuronal, implicações iterativas ao longo do tempo, desvios regionais do agrupamento neuronal proveniente da matriz do gato e efeitos diversos de dinâmica relacionados à sincronização, dessincronização e aglomeração (*clusterization*) [13].

Uma outra forma de abordar os estudos em neurociência é analisando os muitos dados obtidos de experimentações ou avaliações clínicas. Uma das muitas áreas de interesse está no período de sono, o qual é caracterizado por uma redução marcante dos processos sinápticos, e no caso humano corresponde a aproximadamente um terço de nossas vidas. Durante o período de sono são definidas muitas etapas diferentes, as quais têm diferentes frequências em análises polissonográficas, e são essenciais para o bom funcionamento neurofisiológico. Uma simplificação desse estudo pode ser feita quando se analisa animais como os camundongos. A despeito de suas etapas de sono serem parecidas com as dos seres humanos, elas são compactadas em um número reduzido de fases. Graças a experimentos com sensores motores e sensores invasivos em diferentes partes do cérebro dos camundongos, foi possível aplicar técnicas de análise de séries temporais e detectar comportamentos antes não relatados na literatura. Utilizando a técnica dos quantificadores de recorrência [14], foi possível detectar transições nos sinais do sensor motor antes do micro-despertar próprio do animal, bem como certos acoplamentos intrínsecos dos sinais

dos sensores hipocampais e motor.

Os capítulos do presente trabalho foram divididos de forma progressiva, tendo em vista a contextualização, apresentação metodológica, resultados nos trabalhos realizados e conclusão. No Cap. 2 apresentamos uma breve descrição de sistemas dinâmicos, a caracterização de algumas terminologias, métodos e estruturas necessárias à compreensão do trabalho e utilizados nos resultados da pesquisa. Posteriormente, no Cap. 3 haverá a caracterização biofísica da estrutura neuronal, apresentação das equações e conceitos base. Ao fim desse capítulo será descrito o modelo escolhido para compor o sistema de rede com sub-redes.

Nos capítulos 4 e 5 serão apresentados os resultados, sendo que na primeira parte do Cap. 4 foram feitas a caracterização topológica das redes, a construção base dos acoplamentos sinápticos, uma breve apresentação da infraestrutura de hardware e software utilizados para otimização do desenvolvimento do trabalho e a adaptação do ferramental matemático. Na segunda parte do Cap. 4 serão apresentados e descritos a grande maioria dos resultados obtidos nesse trabalho, tal qual os fenômenos de sincronização e aglomeração de rede. O Cap. 5 inicia com uma breve descrição do fenômeno do sono em mamíferos, apresenta os dados experimentais tratados e de como se deu sua obtenção, e na parcela dos resultados mostra a capacidade dos quantificadores de recorrência em detectar previamente o evento de micro-despertar e o acoplamento de sinais biológicos em camundongos.

Na conclusão presente no Cap. 6, será apresentada uma breve retrospectiva dos resultados já obtidos, os estudos em andamento e as propostas para futuras análises. Também constam apresentações de propostas adicionais de trabalho, cujo rumo baseia-se parcialmente nas novas análises de séries temporais de alto desempenho, avanço na capacidade de detecção de transições dinâmicas muito sutis e caracterização de transições dinâmicas em rede de redes.

Capítulo 2

Sistemas Dinâmicos

*“Você nunca sabe que resultados virão da sua ação.
Mas se você não fizer nada, não existirão resultados.”*

Mahatma Gandhi

Neste capítulo serão apresentados diversos tópicos relevantes que se referem ao estudo proposto. Primeiramente será realizada a caracterização geral de sistemas dinâmicos, apresentando conceitos fundamentais como séries temporais, espaço de fase e de parâmetros, estacionariedade, eventos raros e teoria de recorrência, bem como assuntos sobre o estudo neuronal, tal como sincronização e agrupamentos.

Outro ponto importante que será apresentado e sintetizado é o de sistemas complexos, sua origem matemática na teoria de grafos, alguns de seus diversos aspectos funcionais e topológicos. Ao fim da seção serão apresentados os tipos mais relevantes nos estudos recentes de redes, com a breve caracterização da estrutura usada com seus resultados no Cap. 4, que é a construção rede com sub-redes.

As duas últimas seções do Capítulo foram reservadas para o relato dos métodos relevantes desse estudo. Vários deles foram adaptados posteriormente as necessidades específicas do mesmo, embora mantenham essencialmente as mesmas potencialidades de avaliação.

Seção 2.1

Princípios Conceituais de Sistemas Dinâmicos

Pode-se utilizar uma definição resumida para o conceito de variável em dinâmica: é o conjunto de características modificáveis no tempo e/ou no espaço que possibilitem um dado sistema dinâmico transitar de um estado a outro. Enquanto que o estado de um sistema dinâmico é o conjunto de variáveis e parâmetros que definem o sistema em um dado instante no tempo e/ou posição no espaço [15]. Tal caracterização admite dois tipos de sistemas dinâmicos, aqueles em que o tempo não é contínuo (também conhecidos por mapas), sendo sua evolução dinâmica realizada a partir de uma atualização discreta das variáveis via seu conjunto de regras. Os sistemas dinâmicos a tempo contínuo (ou fluxos) são aqueles cuja evolução é geralmente descrita por um conjunto de equações diferenciais. Apesar dessa categorização simples, quase a totalidade dos fenômenos físicos são descritos a partir de sistemas físicos [16], e um grande número pode ser reduzido a uma descrição de sistemas dinâmicos. Nessa seção será feita a apresentação dos conceitos necessários para esse trabalho, sendo os mesmos apenas um breve resumo da riqueza de conceitos da área.

Subseção 2.1.1

Definições de Características de Sistemas Dinâmicos

Um sistema de equações pode ser enquadrado como linear ou não-linear. Sistemas lineares precisam obedecer duas condições, sendo elas a aditividade e a homogeneidade. Quando um sistema obedece aos dois conceitos, ele é enquadrado no princípio da superposição [16].

A aditividade simplesmente diz que os dados de uma série, quando somado aos de outra série, devem fornecer como resultado final a soma direta de ambos. A homogeneidade diz que tal conjunto de dados, quando inicialmente alterado por uma certa razão, deve fornecer um resultado final que respeite essa razão [16]. As relações expostas a seguir sistematizam as ideias:

$$\textit{Aditividade} : f(x + y) = f(x) + f(y),$$

$$\textit{Homogeneidade} : f(\alpha x) = \alpha f(x).$$

de tal forma que x e y são os dados da série, α um número racional e f uma função linear.

Todo sistema dinâmico reside em uma região que contém todos os possíveis graus de liberdade que definem seu estado, a essa região dá-se o nome de espaço de fase. Devido a limitação humana de visualizações acima de três dimensões, o espaço de fase geralmente é projetado em um sub-espaço que possa ser visualizado, geralmente em duas dimensões, mas em algumas ocasiões em três. Tais projeções apresentam a evolução espaço-temporal do sistema ao longo das variáveis escolhidas, sendo que, para sistemas de alta dimensionalidade, haverá sempre alguma perda de informação [16, 17].

É chamada de trajetória dinâmica a evolução real no tempo do sistema pelo espaço completo [16]. Para cada conjunto diferente de condições iniciais necessário a um dado sistema, gera-se uma trajetória dinâmica única no espaço de fase completo, cuja possível solução assintótica pode ou não ser semelhante para condições iniciais distintas. As equações dinâmicas que regem o sistema também são responsáveis por gerar restrições ou transições bastante específicas à evolução das trajetórias no espaço de fase. Os pontos fixos são pontos no espaço de fase que confinam trajetórias dinâmicas. No caso específico em que a trajetória evolui até assumir os valores precisos que definem o ponto fixo, o sistema fica aprisionado nessa posição do espaço de fase com variação nula de suas variáveis dinâmicas (seja \mathbf{p} o ponto fixo, e $f(x)$ a função que descreve a trajetória dinâmica desse sistema, então $\frac{df(\mathbf{p})}{dt} = 0$). Pode-se ainda distinguir os pontos fixos em posições no espaço de fase como estáveis ou instáveis. Pontos fixos estáveis são aqueles em que pequenas variações que retirem o sistema dessa posição no espaço de fase fazem com que o sistema, depois de algum tempo, retorne ao mesmo (se existe um raio r e que $(r > 0)$ partindo de \mathbf{p} , onde \mathbf{p} é o ponto fixo, então seja dada qualquer condição inicial x a r do ponto e que faça a função $f(x)$ convergir para \mathbf{p} , dizemos então que \mathbf{p} é um ponto fixo estável e um atrator). O outro caso são dos pontos fixos instáveis, os quais uma pequena variação em suas variáveis de estado o retiram da posição específica do ponto fixo no espaço de fase, fazem com que o sistema seja repellido para longe do ponto fixo (considere novamente $(r > 0)$ partindo de \mathbf{p} , então seja dada qualquer condição inicial x a r do ponto e que faça a função $f(x)$ divergir de \mathbf{p} , dizemos então que \mathbf{p} é um ponto fixo instável e um repulsor) [15].

Em alguns sistemas não lineares também é possível observar o chamado ciclo limite, que é caracterizado por uma trajetória fechada no espaço de fase [16], podendo ser estável (atraindo trajetórias próximas para o ciclo) ou instável (expelindo trajetórias próximas para longe do ciclo), de forma muito semelhante aos pontos fixos, com a diferença que o sistema não fica confinado a apenas um ponto no espaço de fase.

Sistemas dinâmicos podem possuir um estado inicial transiente de evolução dinâmica, o qual não necessariamente reflete a dinâmica do sistema como um todo. Normalmente tal estado ocorre para sistemas com uma dinâmica final estacionária apenas no início de sua evolução temporal, devido a uma demora do relaxamento de seu regime

dinâmico. Após esse primeiro intervalo, que não necessariamente precisa ser curto, o sistema pode entrar no regime dinâmico dito estacionário [16–18]. Um sistema estacionário pode ser definido através da não alteração de sua distribuição estatística ao longo do tempo, isso implica em não haver tendência no cálculo de seus momentos estatísticos (tal qual a média ou a variância) com a evolução dinâmica [19].

Em geral, sistemas dinâmicos possuem o que é chamado de parâmetros, essas quantidades dizem respeito a diversas características ponderadoras das variáveis, tal qual a capacitância em sistemas capacitivos, ou a constante de elasticidade em estruturas com molas. Normalmente os mesmos não se alteram (ou se alteram sutilmente) durante a evolução dinâmica de um sistema. Quando, ao invés de analisar a evolução dinâmica do sistema, estuda-se a variação dos parâmetros do mesmo, um dos diversos comportamentos que podem ser visualizados é a perda/ganho de estabilidade de atratores, ao qual dá-se o nome de bifurcação [16]. As mudanças dinâmicas devido às variações de parâmetros em geral não ocorrem de uma forma qualquer, existe um número limitado de tipos diferentes de bifurcações que são capazes de descrever tais mudanças para uma gama grande de sistemas dinâmicos [15]. Uma ferramenta bastante útil para avaliação de bifurcações é o diagrama de bifurcações, que consiste em determinar os pontos visitados assintoticamente (pontos fixos, órbitas periódicas ou atratores caóticos) pelo sistema no espaço de fase, com relação à variação de um parâmetro relevante do sistema.

Sistemas cujas trajetórias dinâmicas são infinitamente sensíveis às condições iniciais, são conhecidos sistemas caóticos [16–18]. O diagrama de bifurcações é uma representação visual, cuja variação de um dado parâmetro apresenta a mudança dos estados assintóticos da variável analisada. Dessa forma, é possível ver que variações pequenas no parâmetro levam a estados de período 1 migrarem para período 2 e eventualmente para estados com muitos períodos. Outra ferramenta bastante utilizada na literatura é o expoente de *Lyapunov* [16–18]. Essa técnica mede o quanto uma trajetória dinâmica diverge de outra, devido à sensibilidade às condições iniciais [16].

O sistema construído nesse trabalho enquadra-se no regime não-linear. Além disso, o parâmetro de controle escolhido faz com que o sistema apresente comportamento caótico.

Subseção 2.1.2

Sincronização

Até o presente momento avaliamos somente características próprias de um único sistema dinâmico, sem entretanto considerar fenômenos devidos à interação entre vários sistemas. Na natureza são bastante raros os sistemas independentes (ou

aproximadamente independentes), de tal forma que os sistemas físicos em geral interagem uns com os outros, com resultados os mais diversos possíveis. Como exemplo de tais interações entre vários sistemas físicos, podemos citar o fenômeno climático natural *El Niño* (*ENSO-El Niño-Southern Oscillation*) (aumento anômalo da temperatura oceânica do Pacífico equatorial) [20], que possui relação com o aumento de precipitação nos estados do sul do Brasil [21] ao mesmo passo que há uma redução média do número de furacões na porção norte do oceano Atlântico [22]. Tanto a região sul do Brasil quanto os furacões em uma área específica do oceano Atlântico são sub-sistemas climáticos terrestres, que, em princípio, não necessariamente precisariam estar fortemente ligados a outro sub-sistema no oceano Pacífico. Outro exemplo de sistemas interagentes são as redes de energia elétrica nacionais. Esses sistemas funcionam de tal forma que a perda de relação (assincronia) entre os diferentes entes (*eg.*: uma usina hidroelétrica de grande porte) que o compõem ou a retirada súbita de algum agente da rede (*eg.*: rompimento de linhas conectando uma grande geradora no sistema elétrico nacional), pode gerar efeitos em cascata com graves consequências para a integridade do sistema [23].

No caso específico de sistemas dinâmicos, essas ligações entre diferentes sistemas são feitas através de acoplamentos. Os acoplamentos podem tomar as mais variadas formas, mas sempre criam uma relação direta entre variáveis ligadas a cada um dos sistemas dinâmicos em questão.

Dado dois sistemas lineares, se o acoplamento entre eles é linear, eles têm como solução geral uma superposição das soluções individuais de ambos os sistemas [17], respeitando o princípio de superposição. Mas, como pode ser observado em diversos casos teóricos [24] e experimentais [17], quando os sistemas possuem alguma forma de não-linearidade, o princípio de superposição não é mais válido e a solução geral dos sistemas acoplados pode ser totalmente distinta. Um dos diversos efeitos que podem surgir nesses casos é a sincronização dos sistemas.

O primeiro relato na ciência moderna de sincronização de sistemas foi feito por Huygens em 1665 observando relógios pendulares. Foram postos dois desses relógios sobre uma superfície de rigidez finita, e depois de algum tempo observou-se que ambos os osciladores sincronizaram. A sincronização nesse exemplo pode ser definida por dois osciladores cujas fases eram $\phi_1'(t)$ e $\phi_2'(t)$, e após o tempo inicial de interação tem-se que $(\phi_1'(t) = \phi_2'(t), \quad \forall t)$.

Existem atualmente diversos tipos diferentes de sincronização, mas para o presente trabalho são mais relevantes a sincronização de fase (total e parcial) e a sincronização completa. A sincronização de fase hoje em dia é apenas uma extensão do conceito de Huygens, no sentido em que é necessário para os sistemas dinâmicos uma caracterização por fase (com periodicidade em 2π com respeito às variáveis dinâmicas escolhidas), e não apenas relativo a oscilação espacial dos sistemas. O termo parcial diz respeito a uma sincronização de fase que não engloba todos os elementos do sistema, mas

uma parcela bem definida de elementos do mesmo, enquanto a total chega ao ponto de englobar todos os elementos do sistema em questão.

A sincronização completa como o próprio nome já diz, ocorre quando os sistemas acoplados entram em fase e têm amplitude (relativo a variável dinâmica oscilante) iguais entre si. Tal tipo de sincronização só pode ser obtido de forma estacionária para sistemas idênticos, já que isso pode gerar no sistema acoplado uma trajetória única, para a qual todos os sistemas podem convergir.

As quantificações de tais fenômenos serão apresentadas no decorrer desse capítulo.

Seção 2.2

Teoria de Sistemas Complexos

Nessa seção será descrito o conceito de redes complexas, bem como sua base matemática ligada a área de grafos, além dos seus diversos mecanismos de caracterização.

Subseção 2.2.1

Descrição de Sistemas Complexos

Em poucas palavras, pode-se definir sistema por uma coleção de elementos interagentes formando um todo. Embora os sistemas complexos tenham essa característica, também se faz necessário que os elementos do sistema, quando observados globalmente, apresentem um comportamento dinâmico diverso do que a simples soma das partes.

Um exemplo clássico são as formigas, que, em geral, não possuem comunicação de longa distância com uma formiga centralizadora, mas possuem capacidade de se comunicar com seus pares próximos, via contato físico e químico [25, 26]. Para assistir às necessidades da colônia, a informação necessária é passada de formiga para formiga, que, em geral, precisa decidir qual função executar a partir da informação recebida. Tal cooperação de uma colônia de formigas, resultado de interações locais e não da existência de um elemento central controlador, é chamado de *comportamento emergente*. O termo é definido por efeitos de larga escala devido a agentes localmente interagentes, cuja macro

resposta é “surpreendente” e de difícil predição [13].

Na natureza, em especial no reino animal, as formigas não são as únicas a apresentar esse comportamento coordenado, sem um agente centralizador. De fato, cardumes de peixes possuem a capacidade coordenada de mudar de direção, devido somente a média direcional de seus vizinhos [27, 28]. Um aglomerado de pássaros conseguem modificar suas atividades, a fim de que os indivíduos alternem para a busca de predadores quando a maioria está se alimentando, ou, caso a maioria esteja procurando por predadores, individualmente começa-se a mudar de tarefa para alimentação [29]. Tais efeitos surgem mesmo que a interação dos elementos seja de forma simples, mas que geram efeitos globais complexos.

Do ponto de vista social, pode-se citar as redes de mobilidade mundial, tal qual a rede de aviação civil, exemplificada pela Fig. (2.1), com sua dinâmica e sincronismo impressionantes. No caso climático é possível gerar uma construção do tipo redes complexas, a qual impõe alguns entraves como assumir que o sistema é composto por um conjunto de equações diferenciais de baixa dimensão, que interagem fisicamente através de uma discretização espacial com seus vizinhos (gerando transferência de energia e momento dos ventos de uma forma simplificada), mas que já é amplamente utilizado mesmo em modelos das ciências tradicionais do clima como os AOGCMs (*atmosphere-ocean general circulation model*) [30]. Do ponto de vista das redes, há um ganho considerável no ferramental a ser utilizado nas análises dessas estruturas bem estabelecidas, gerando conclusões de causalidades antes não verificadas [31].



Figura 2.1: Mapa mundial com os destinos locais e internacionais das 7 maiores companhias de aviação em janeiro de 2010 (imagem obtida de [32]).

Em especial, devido ao escopo do trabalho, não poderia ser esquecido o fato de sistemas neuronais serem redes complexas. A relativa simplicidade do comportamento neuronal individual (embora exista uma grande diversidade do ponto de vista funcional e estrutural), faz com que os processos que o coletivo dessas pequenas estruturas são capazes de realizar (armazenamento, processamento e compressão de informação) os defina como

uma impressionante rede complexa.

Em resumo, todos esses sistemas, bem como outros sociais, econômicos, biológicos e assim por diante, possuem o mesmo conjunto de características quando complexos. Eles surgem devido à interação de um grande número de agentes interagentes, exibem o supracitado efeito de comportamento emergente e não necessitam da existência de um controlador central.

Subseção 2.2.2

Modelos e Simulações

Do ponto de vista da teoria de sistemas dinâmicos, modelos são simplificações matemáticas capazes de representar aspectos importantes de sistemas naturais. Nesse caso prático existe uma diferença sutil entre uma simulação e um modelo. Um modelo deve, em geral, possuir as características consideradas essenciais do sistema modelado, das quais sem essas o sistema perderia toda importância e provavelmente não existiria como é visto ou concebido. Em uma simulação é necessário o maior número de informações possíveis, de modo que este seja capaz de reproduzir com a maior fidelidade o sistema real. Em um modelo, diversas destas características provavelmente seriam irrelevantes, pois o mesmo busca descrever os fenômenos essenciais, e não todos os inúmeros efeitos para maior fidelidade.

O modelo de evolução populacional é clássico e exemplifica bem esse conceito de características essenciais do sistema. Nesse caso, qualquer conjunto de equações que busque modelar evolução populacional, excluindo-se imigração e emigração, deveria levar em consideração duas características, de acordo com *Hutchinson* [33]:

1. Todo organismo vivo precisa possuir pelo menos um pai do mesmo tipo.
2. Em um espaço finito, devido a efeitos ambientais, deve haver um limite superior para o número de organismos no mesmo espaço.

Há muitas outras características caso o objetivo fosse a simulação, mas no caso de um modelo, esses dois podem ser suficientes para crescimento populacional.

Subseção 2.2.3

Teoria de Grafos

A teoria de grafos é uma área muito vasta em matemática, podendo ser traçada desde o trabalho pioneiro de Leonhard Euler, quando resolveu o problema icônico das pontes de Königsberg em 1736. Há sete pontes que ligam a cidade entre suas diferentes regiões, na qual estão incluídas duas grandes ilhas. O problema consistia em atravessar todas as sete sem repetir nem um caminho, sem cruzar até a metade e depois terminar de cruzá-lo pelo outro lado ou utilizar qualquer tipo de caminho que não fossem as pontes esquematicamente representada na Fig. (2.2). Euler, na época, provou que tal solução era impossível, e fez uma descrição matemática rigorosa do problema, revelando que as massas de terra eram irrelevantes ao problema, e assim definindo as bases para a teoria de grafos [34].

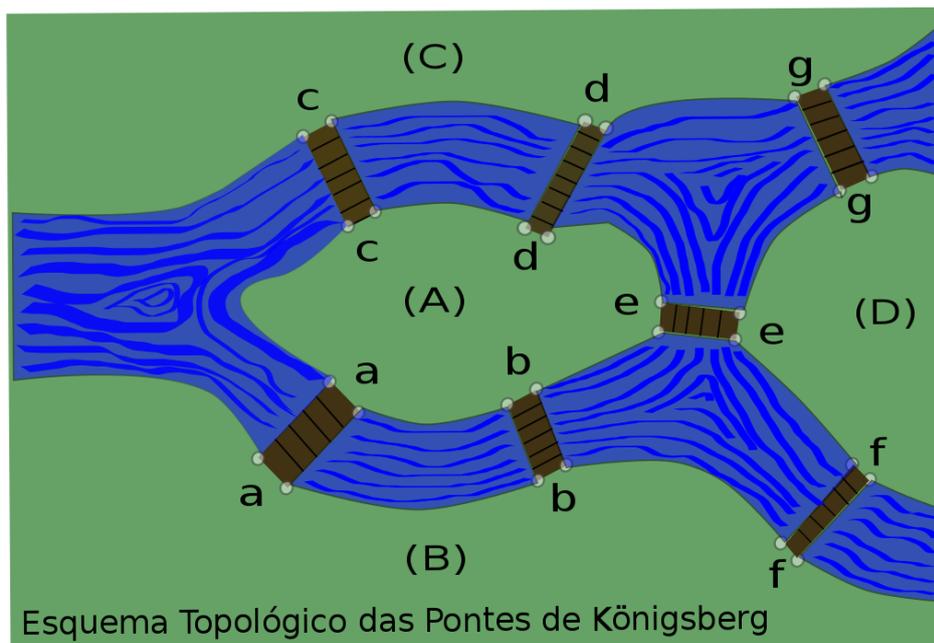


Figura 2.2: A figura apresenta a estrutura geral do problema das pontes de Königsberg (atual Kaliningrado, Rússia), resolvido por Euler em 1736 (imagem adaptada de [35]).

A rigor um grafo G é definido por um conjunto de elementos do tipo $G(N, E)$, onde N é um elemento não nulo e contável chamado vértice (ou nodo), enquanto E define-se por um par de diferentes vértices chamada de ligação. Pode-se construir para o grafo G sua matriz de conexão, também denominada, em casos binários, de matriz de adjacência. Os elementos de uma dada matriz de adjacência serão $a_{ij} = 1$ se, e somente se, os vértices i e j estão conectados entre si. Caso não haja conexão entre o elemento i e j então $a_{ij} = 0$. Para um grafo não direcional também é verdade que, se i está conectado a j , j também vai estar conectado a i na matriz de adjacência. Para grafos direcionados tal

refletividade quanto à diagonal principal da matriz de adjacência não existe, sendo que, no caso de um grafo G' direcional, a matriz comportaria o caso de $a'_{ij} \neq a'_{ji}$ (exemplos nas Fig. (2.3) e (2.4)).

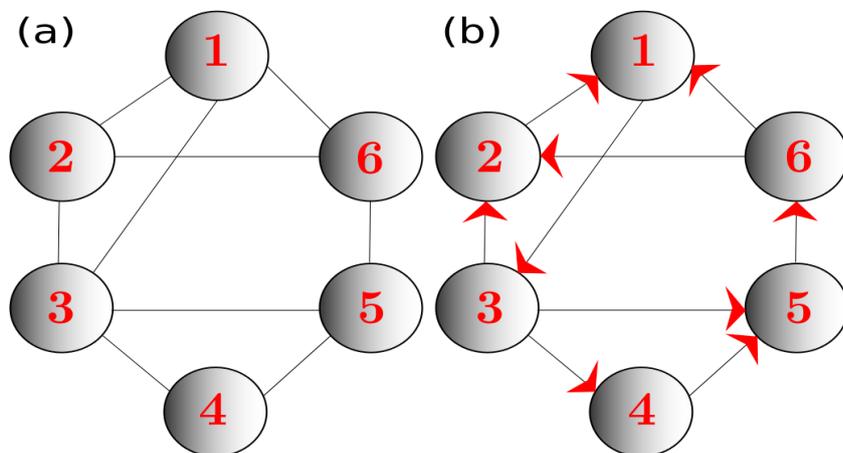


Figura 2.3: Ilustração da típica estrutura de grafos, com 6 nodos e 9 conexões. A Fig. (2.3 - a) ilustra um grafo não direcional, enquanto (b) é direcional.

Outra característica importante na definição do grafo, são os valores dos pesos intrínsecos nos termos de conexão. Isso implica em dizer que há diferenciação entre as intensidades das conexões no grafo. Para grafos com pesos, as conexões entre o vértice i e j podem ter valores diversos do convencional conectado (1) e não conectado (0).

Um grafo é considerado completo quando todos os seus nodos possuem conexões uns com os outros, e desconectado quando pelo menos um de seus nodos não possui conexão com os outros elementos. Quando, partindo de um dado nodo de um grafo e seguindo um caminho pelas conexões que o compõe, é possível retornar ao nodo inicial sem nunca seguir por uma conexão que já foi atravessada, temos um grafo cíclico.

Por fim, há inúmeras outras definições de conceitos próprios de grafos, mas para esse trabalho o conceito de vizinhos é bastante relevante. Um dado nodo é considerado vizinho de ordem n de outro, quando está a no mínimo n nodos de distância do outro. Podemos definir vizinhos de 1^a ordem, que são os que ficam diretamente conectados ao nodo base, de 2^a ordem, que são aqueles que ficam a dois nodos do nodo base, e assim por diante (geralmente não se utiliza mais do que 2 elementos de distância como vizinho).

A seguir serão apresentados conceitos estruturais dos grafos, maiores detalhes podem ser encontrados nas referências [13, 34].

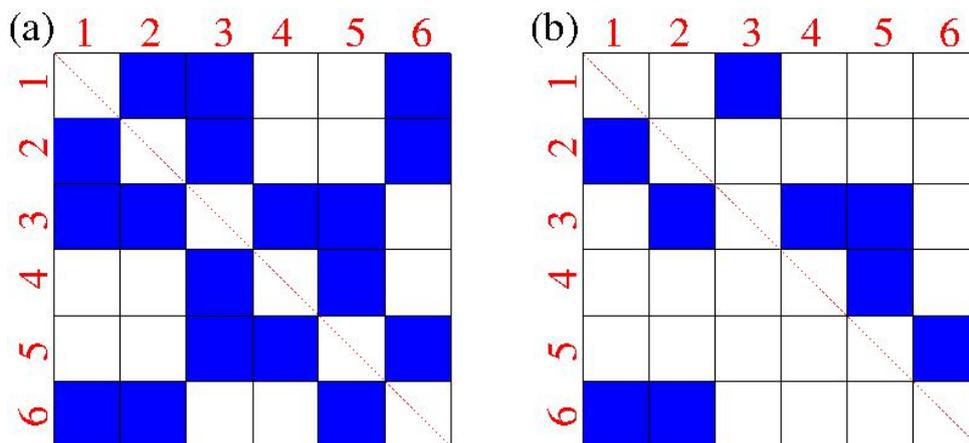


Figura 2.4: Na Fig. (2.4) pode-se ver as matrizes de adjacência, considerando branco (0) e azul (1), do grafo ilustrado na Fig. (2.3).

Subseção 2.2.4

Informações Funcionais e de Estrutura de Redes

Uma das medidas mais importantes proveniente das redes é o livre caminho médio, o qual é uma medida importante para se avaliar a estrutura do grafo. Um dos mais célebres experimentos feitos nesse contexto foi realizado pelo psicólogo Stanley Milgram [36] nos anos 60, o qual enviou 96 pacotes a pessoas “aleatórias” em Omaha (Nebraska - EUA) contendo um livreto com um conjunto de detalhes sobre a quem o pacote deveria chegar, mas os mesmos deveriam enviar os pacotes a pessoas que eles conheciam e que lhes parecia mais próximo do sujeito em questão (no caso o sujeito era amigo do próprio Stanley e morava em Boston (Massachusetts - EUA)). Havia apenas mais um detalhe nessas instruções, a cada pessoa que o pacote passava deveria ser anotado tal informação. Dos 96 pacotes, chegaram ao destino final 18, e o número médio de pessoas que cada pacote “percorreu” foi 5,9. Dependendo de como experimentos dessa natureza são realizados, os números variam mas a média nunca é tão grande levando em consideração o número elevado de elementos. A “distância” entre os pares de pessoas do ponto de vista da teoria de redes é o menor caminho entre eles. Nesse texto, será usado L_{ij} (sendo i e j nodos, com $i \neq j$) para caracterizar o menor caminho entre quaisquer dois nodos (no exemplo acima os nodos são as pessoas, mas podem ser centrais de energia, cidades, pesquisadores, neurônios ou mesmo pontos em séries temporais).

O diâmetro de um grafo pode ser escrito como segue:

$$d_G = \max_{ij}(L_{ij}), \quad (2.1)$$

e, para definir o livre caminho médio, basta fazer a média sobre todos os menores caminhos no grafo de acordo com:

$$\langle L \rangle_G = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{ij} L_{ij}. \quad (2.2)$$

Por construção, necessariamente $d_G \geq \langle L \rangle_G$. Além dessas caracterizações lineares da dimensão de um grafo, há outras como excentricidade ou mesmo o raio ($\frac{d_G}{2}$) de um grafo. Tais conceitos e alguns outros podem ser encontrados nas seguintes referências [13, 34].

Há vários meios de se caracterizar as importâncias específicas de um dado nodo em um grafo, para esse tipo de análise dá-se o nome de centralidade. O grau de um dado nodo é definido pelo número de conexões entrando ou saindo do mesmo. Devido ao fato de haver redes direcionais e não direcionais, é necessário definir dois tipos diferentes de grau. O grau de um grafo pode ser escrito matematicamente pela Eq. (2.3) como segue:

$$k_i = k_{\text{in},i} + k_{\text{out},i}, \quad (2.3)$$

onde $k_{\text{in},i}$ e $k_{\text{out},i}$ são, respectivamente, o grau de conexões de entrada e o de saída. Para um grafo não-direcional (ou bidirecional nesse caso) teremos $k_{\text{in},i} = k_{\text{out},i}$. Eles são dados por (2.4) como segue

$$k_{\text{in},i} = \sum_j a_{ij}, \quad k_{\text{out},i} = \sum_j a_{ji}. \quad (2.4)$$

A centralidade por proximidade avalia a distância média de um nodo a outro nodo, tal qual a Eq. (2.5). Quanto menores as distâncias entre o nodo em questão, e quaisquer outros nodos do grafo, maior será a centralidade desse nodo perante o grafo.

$$g_i = \frac{1}{\sum_{j \neq i} L_{ij}} \quad (2.5)$$

Outros tipos de centralidade podem ser encontrados nas referências [13, 34].

Juntamente com a ideia de centralidade que avalia a relevância de um dado nodo em toda rede, há uma forma de análise que preza pela estrutura local do nodo. O fenômeno estudado por essa análise é conhecido por aglomeração (ou *clustering*). A aglomeração pode ser medida para um gráfico não direcional pelo coeficiente de aglomeração:

$$C_i = \frac{e_i}{k_i(k_i - 1)/2}, \quad k_i > 0 \quad (2.6)$$

que mede a razão entre o número de conexões feitas pelos vizinhos de um dado nodo i , e o número total de conexões possíveis entre eles [37]. Pode-se escrever o número de conexões

entre os vizinhos de i (e_i) como:

$$e_i = \frac{1}{2} \sum_{jl} a_{ij} a_{jl} a_{li}, \quad (2.7)$$

lembrando que esse grafo é não direcional e sem pesos. É fácil ver que tal medida só faz sentido para $k_i > 1$, caso contrário não haveria conexão entre os vizinhos de i , já que existiria apenas 1 ou nenhum vizinho.

Com esses conceitos em mãos é possível definir o coeficiente médio de aglomerações pela Eq. (2.8).

$$\langle C \rangle = \frac{1}{N} \sum_i C_i \quad (2.8)$$

Subseção 2.2.5

Tipos de Redes

A primeira classe de redes são as redes regulares, que podem ser definidas como sendo aquelas em que os nodos têm o mesmo número de ligações (vizinhos), garantindo assim o mesmo grau a cada nodo. Para uma rede regular e direcional, todos os nodos da rede precisam ter o mesmo número de ligações de entrada e saída.

As redes aleatórias são construídas por conexões entre seus nodos tomados com uma probabilidade p (*Erdős-Renyi* ou ER) ao acaso [13]. Via estatística, é possível definir valores aproximados para o coeficiente de aglomeração, diâmetro da rede e livre caminho médio. Quando a dimensão da rede aleatória for grande, e considerando N o número de nodos da rede, $\langle k \rangle = \frac{1}{N} \sum_i k_i$ o número médio dos graus dos nodos e $p \approx \frac{\langle k \rangle}{N}$ a probabilidade que exista uma conexão entre dois nodos, têm-se [13]:

$$\langle C \rangle_{\text{aleatório}} \approx \frac{\langle k \rangle}{N}, \quad (2.9)$$

$$\langle d \rangle_{\text{aleatório}} \approx \frac{\ln N}{\ln \langle k \rangle}, \quad (2.10)$$

$$\langle L \rangle_{\text{aleatório}} \sim \frac{\ln N}{\ln(\ln N)}, \quad (2.11)$$

os quais definem as características típicas de uma rede aleatória.

Para essa pesquisa será de maior valia a classe de redes chamada de redes de pequeno mundo (ou SW - *Small-World*). Os idealizadores da primeira construção do tipo SW [37] basearam-se nas observações feitas por [36, 38] em várias redes sociais, cuja aglomeração era alta e, ao mesmo tempo, exibia um livre caminho médio entre os nodos

baixa. *Duncan J. Watts* e *Steven Strogatz* propuseram uma técnica capaz de sair de uma rede altamente organizada em agrupamentos (alto coeficiente de agrupamento), para uma rede puramente aleatória (com baixo livre caminho médio).

Na rota de obtenção da rede tipo SW proposta por eles e chamada *Watts-Strogatz*, começa-se com um anel de N nodos nos quais cada nodo (i_1, i_2, \dots) é sistematicamente conectado com outros 2 vizinhos, formando assim uma rede regular anelar com grau 4 (garantindo um coeficiente de agrupamento alto Eq. (2.8) e um livre caminho médio alto Eq. (2.2)). A partir disso ajusta-se uma probabilidade de reconexão de cada uma das conexões, de modo que a probabilidade iria variar de 0 (não há reconexões de conexões existentes) até 1 (todas as conexões originais serão reconectadas a outros nodos). As reconexões são feitas a nodos aleatórios. Um pequeno exemplo segue na Fig. (2.5).

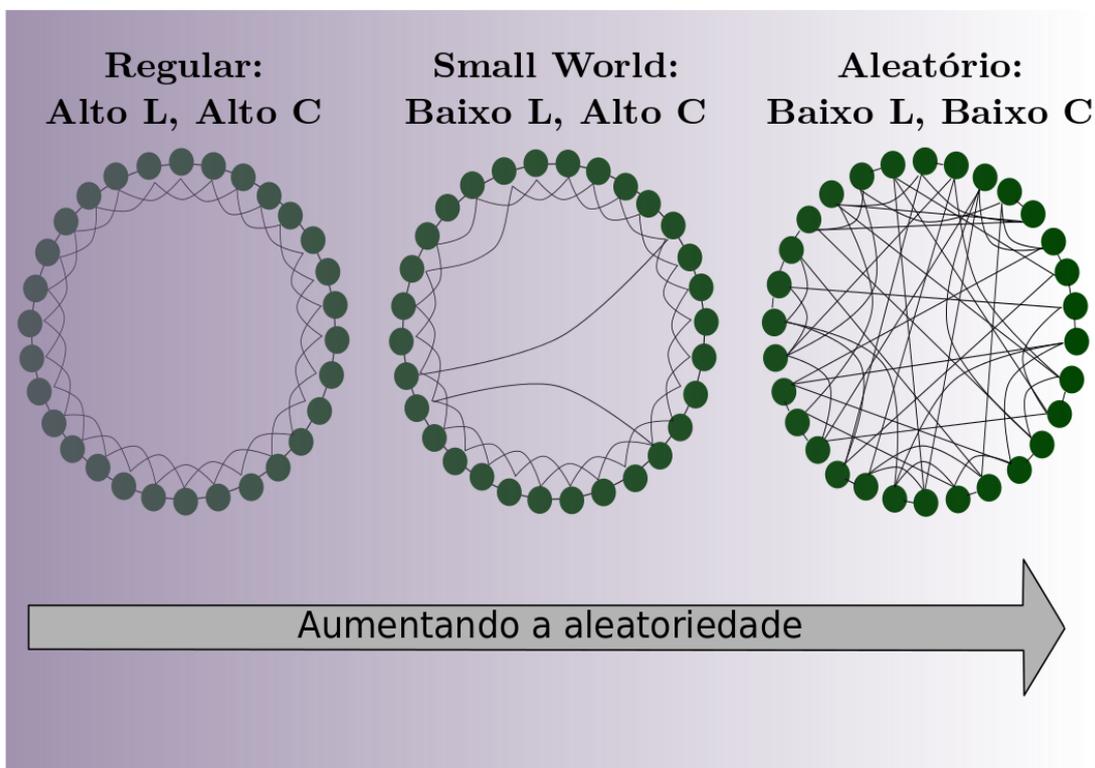


Figura 2.5: Imagem adaptada de [39]. Vemos claramente a transição, indo da esquerda para a direita, de um sistema regular altamente aglomerado e com alto livre caminho médio, para o regime intermediário chamado SW, até uma rede irregular com baixos livre caminho e aglomerações.

O fenômeno SW começa a surgir quando um sistema altamente aglutinado, recebe alguns “atalhos” na rede circular, de modo que o livre caminho médio seja drasticamente reduzido, evitando que o sinal de um dado nodo precise circular toda a rede para chegar ao seu extremo oposto. Para as redes SW utilizadas nesse trabalho, foi feito o gráfico de agrupamentos e de livre caminho médio, de modo a se determinar a probabilidade necessária para estar nesse regime. A Fig. (2.6) mostra tal situação.

De forma mais objetiva, pode-se definir uma variável de mérito σ . Tal variável pode ser descrita como segue:

$$\sigma = \frac{\gamma}{\lambda}, \quad (2.12)$$

$$\gamma = \frac{\langle L \rangle}{\langle L \rangle_{\text{rand}}} \quad \lambda = \frac{\langle C \rangle}{\langle C \rangle_{\text{rand}}}, \quad (2.13)$$

de tal forma que os valores $\langle L \rangle_{\text{rand}}$ e $\langle C \rangle_{\text{rand}}$, podem ser facilmente obtidos para uma rede com o mesmo número de nodos e ligações entre os nodos que a rede avaliada, mas com as ligações entre nodos sendo totalmente aleatórias. Já os valores $\langle L \rangle$ e $\langle C \rangle$ são obtidos do sistema em questão. Caso a variável de mérito $\sigma > 1$, define-se a rede avaliada como no regime de pequeno mundo.

Para o presente trabalho, foi utilizado o procedimento desenvolvido por Neumann-Watts [40], que prevê uma forma um pouco diferente para a construção de tais redes. Ao invés de remanejar as arestas, adiciona-se um número de arestas de acordo com uma probabilidade que se estende desde 0 até 1, o que implica em uma rede sem arestas extras até um grafo onde cada nodo recebeu uma aresta extra conectada aleatoriamente a outro nodo. Logo, o número de arestas extras será $E_{\text{extras}} = E_{\text{original}} * p$.

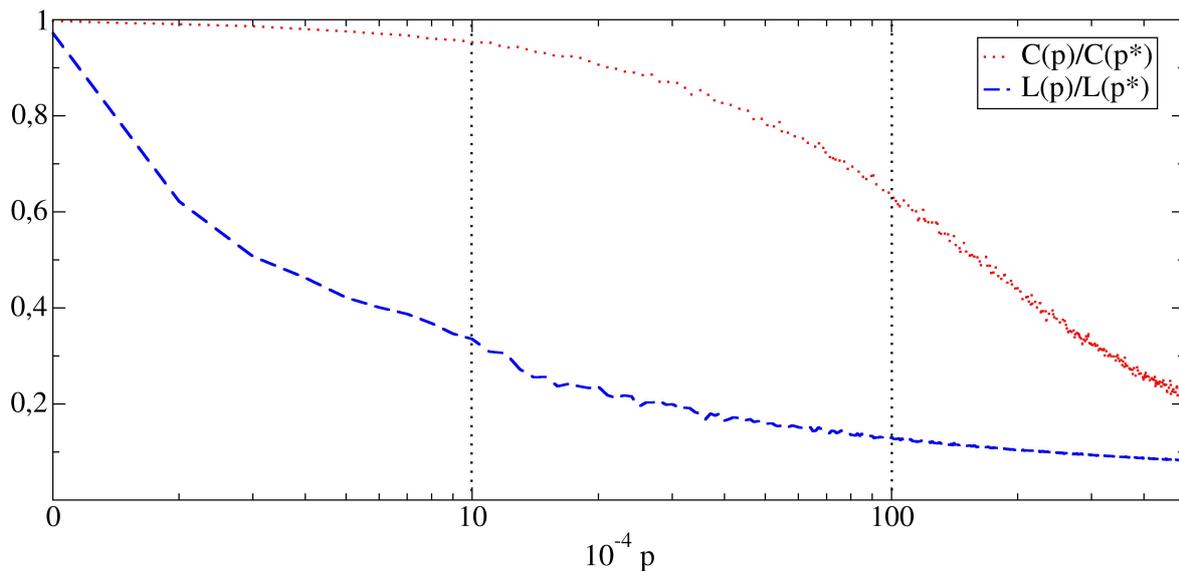


Figura 2.6: A figura apresenta uma rede com $N = 256$ e $E = 32966$ onde apenas 326 são “atalhos”. Nesse caso é mostrado a razão dos agrupamentos e livre caminho médio quando comparados aos mesmos com $p=0$. O regime SW é válido para a região com a maior diferença entre as curvas.

Por fim, existe também a classe de redes livre de escala. Uma das características essenciais para esse tipo de rede é que ele segue uma distribuição do tipo lei de potência para a distribuição dos graus. Matematicamente, descrevemos como

$$P(k) \sim k^{-\Gamma}, \quad (2.14)$$

onde $P(k)$ é a função distribuição para cada grau k dos nodos, e Γ é um expoente que geralmente fica na faixa de $2 < \Gamma < 3$ para redes livre de escala. Esse tipo de estrutura

surge na rede mundial de computadores [41], em citações acadêmicas [42], em colaborações científicas [43], dentre outras.

Esse tipo de rede possui a característica de *hubs*, aglomerações de elementos altamente conectados entre si (e geralmente imprescindíveis para a estrutura geral da rede), e normalmente exibem o que é chamado de clube dos ricos. Esse efeito é decorrente de uma característica estrutural da rede, e diz que nodos altamente conectados tendem a estar conectados a outros nodos altamente conectados, enquanto nodos com baixo número de conexões, tendem a estar conectados também com nodos com baixo número de conexões. Para respeitar a estrutura livre de escala, basta que o número de elementos com poucas conexões sejam a maioria, e aconteça um decréscimo desse número de elementos segundo uma lei de potência para os elementos mais conectados [13].

Subseção 2.2.6

Rede de Redes

Finalizando a presente seção, descreveremos a estrutura usada no presente trabalho de pesquisa.

Uma rede é um conglomerado de nodos ligados entre si por conexões. Para se construir uma estrutura de rede de redes, é preciso trocar os nodos da rede por novas redes. Logo, uma rede de redes nada mais é do que uma rede global, cujos nodos são redes também. Para facilitar a compreensão de tal estrutura, fala-se de rede externa ou global para a rede maior cujos nodos são redes, e para essas últimas dá-se o nome de redes internas ou locais. O tipo de rede interna não necessariamente precisa ser o mesmo da externa, muito menos a quantidade de nodos de cada uma.

Esse tipo de construção é bastante conveniente para a construção de redes neurais, já que, como comentaremos mais a frente, redes neurais normalmente são modulares, ou seja, possuem estruturas menores com comportamentos próprios mas que estão ligados à estrutura cerebral total.

Seção 2.3

Métodos de Análise Dinâmica em Sistemas Complexos

Nesta seção serão apresentadas duas das ferramentas utilizadas adiante nesse trabalho. O primeiro método é o parâmetro de ordem de Kuramoto, e apresenta um diagnóstico de sincronia do ponto de vista das fases do sistema. O próximo método é a variância estatística, que diz respeito a quanto uma amostragem de dados foge de sua média aritmética.

Subseção 2.3.1

Parâmetro de Ordem de Kuramoto

Dado um sistema oscilatório, o parâmetro de ordem de Kuramoto $R(t)$ traduz o grau de sincronia entre os elementos oscilantes no tempo t [44]. Nesse quesito o parâmetro abrange $0 \leq R(t) \leq 1$, onde o valor zero indica total assincronia e o valor um indica total sincronia de fase. A expressão

$$z(t) = R(t)e^{i\psi(t)} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N e^{i\theta_i(t)} \quad (2.15)$$

mostra o cálculo do parâmetro para N elementos oscilantes, cuja fase de cada elemento é $\theta_i(t)$, e o termo ψ é a fase composta pelos osciladores do sistema. Como pode-se ver na expressão (2.15), o agrupamento das fases no plano complexo irá compor a fase global, indicando se o sistema de N osciladores está sincronizado ou dessincronizado em fase. A magnitude do parâmetro de ordem dos N elementos oscilantes pode então ser descrita por:

$$R(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N e^{i\theta_i(t)} \right|. \quad (2.16)$$

Esse método é excelente para caracterizar um sistema dinâmico de muitos elementos com relação à fase, embora não seja um bom quantificador do ponto de vista de outros tipos de sincronização, tal qual a sincronização por atraso (sistema sincronizado

a menos de uma fase “fixa” qualquer dada por ϕ), a anti-sincronização (sistema sincronizado por uma fase de π) e não consegue distinguir um sistema sincronizado em fase de um sistema sincronizado completamente (já que a fase, em geral, não está atrelada a amplitude).

Subseção 2.3.2

Variância

O valor médio de uma amostragem de dados N pode ser descrito por:

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i, \quad (2.17)$$

e com o resultado do valor médio, podemos definir a variância de uma população de elementos como a seguir:

$$\Sigma = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2 = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i^2 \right) - \mu^2. \quad (2.18)$$

A variância funciona como um excelente quantificador de sincronização total. Isso torna-se mais simples devido a condição de todos os elementos serem praticamente iguais na sincronização total, o que acaba por gerar uma média idêntica aos valores que a compõem. O que torna essa técnica importante é que os termos x_i da série em questão não precisam ser fases do oscilador, podendo ser qualquer variável cuja abrangência de seu sinal com relação ao valor médio se deseje saber.

Seção 2.4

Gráficos de Recorrência

Os conceitos básicos de recorrências em sistemas dinâmicos datam originalmente do trabalho de Poincaré [45], no qual enquanto dissertando sobre o problema de três corpos, mostrou que uma trajetória, excluindo alguns casos excepcionais, nos quais a probabilidade de ocorrência é infinitamente improvável, retorna infinitas vezes o quão próximo se deseje de suas condições iniciais [14, 46]. O método dos gráficos de recorrência (ou *RP - recurrence plots*) foi desenvolvido com o intuito de visualizar tais recorrências

[47]. A técnica resume-se à construção de um gráfico de valores 0 e 1. Marca-se o valor 0 sempre que uma dada trajetória dinâmica não passa próxima de si mesma em um instante anterior ou futuro ao avaliado. Em contrapartida, sempre que o sistema passar próximo a si mesmo ao longo da trajetória dinâmica, será marcado o valor 1 no gráfico de recorrência. Assim sendo, o termo “próximo” refere-se a uma variável de limiar ϵ , que determinará se o sistema está “próximo” o suficiente para ser considerado recorrente. Matematicamente podemos expressar os *RPs* como:

$$\mathbf{R}_{ij}(\epsilon) = \Theta(\epsilon - |x_i - x_j|) \quad (2.19)$$

onde Θ é a função degrau de Heaviside (ou também conhecida como função degrau unitário), x_i é a variável dinâmica avaliada do sistema (de uma forma mais geral os mesmos podem ser definidos como vetores), e $i = 1, \dots, N$ (com N sendo o tamanho da série). Algumas das grandes vantagens desse tipo de avaliação são: a variável x pode vir, em princípio, de qualquer conjunto amostral, não é exatamente necessário saber a dimensionalidade (embora existam diversos processos de reconstrução do sistema sendo o mais comum por imersão [14]) para sua aplicação e geralmente é bastante robusto a contaminação por ruído [48–50].

Apesar dessa técnica não ser quantitativa, qualitativamente ela pode oferecer concepções muito acertadas sobre o sistema em questão, como pode ser observado na Fig. (2.7).

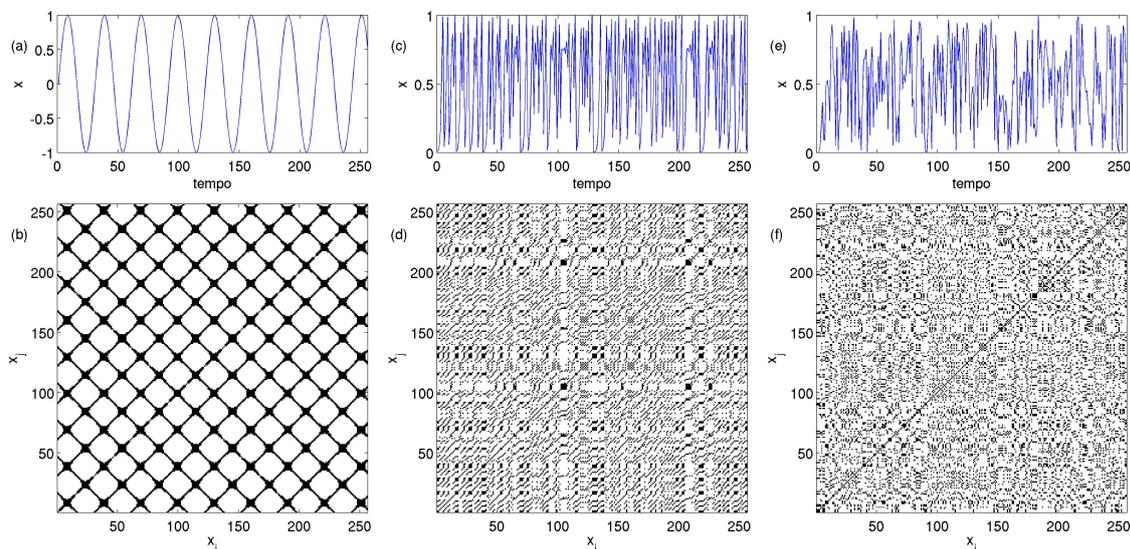


Figura 2.7: Na figura acima têm-se três conjuntos de dados obtidos de diferentes fontes, as figuras (a), (c) e (e) são respectivamente uma função seno $x(t) = \text{sen}(2\pi\omega t)$ (com $\omega = 0.033$), o mapa logístico no regime caótico $x_{t+1} = rx_t(x_t - 1)$ (com $r = 4.0$) e um ruído branco $x = \delta$ (onde δ é uma variável pseudo-aleatória entre 0 e 1). Para os casos mostrados nas figuras (b), (d) e (f), apresentam-se respectivamente os gráficos de recorrência das séries mencionadas previamente com $\epsilon = 0.1$ das mesmas normalizadas.

Na Fig. (2.7 - a) é possível ver um padrão totalmente regular, próprio

de um sistema periódico, como de fato é o caso. Em (b) há diversas estruturas que parecem um pouco regulares, mas que não são em todo espaço, denunciando algum tipo de estrutura determinística mas não regular como no primeiro caso. No último caso há um gráfico totalmente irregular, onde praticamente não é possível notar estruturas. Mesmo sem uma análise mais apurada dos sistemas em questão, foi possível retirar informações qualitativas muito relevantes, que normalmente exigiriam alguns métodos mais complexos.

Um ponto importante a ser ressaltado quanto ao método e tudo que deriva dele, é que a qualidade dos resultados obtidos pela técnica depende sempre de uma boa escolha do parâmetro limiar ϵ . Por boa escolha, diz-se aquele caso em que o gráfico apresenta as estruturas dinâmicas relativas ao seu comportamento. Há diversos trabalhos na literatura que lidam com esse problema [51–54], mas como regra geral utiliza-se um valor que não exceda 10% do diâmetro do espaço de fase, e evita-se um valor pequeno demais com resultados sem recorrência. Além do próprio limiar, é possível definir os gráficos de recorrência de formas distintas visando diferentes propósitos [14].

Para uma caracterização mais precisa de acordo com o princípio de recorrência de Poincaré, tal conjunto amostral de dados em um dado sistema dinâmico deveria estar no regime estacionário [55]. Como, para a grande maioria dos sistemas, caracterizar rigorosamente tal regime nem sempre é algo factível, usa-se algumas táticas, tais como conceber uma quase estacionariedade (com flutuações pequenas na média e variância) ou janelamento (divisão de um conjunto amostral em subconjuntos) da série em sub-séries, as quais possam apresentar tais características em seu subconjunto de dados. Caso haja um conjunto de dados de dimensão M , um subconjunto de dados N que será analisado poderia ser extraído, onde $N \leq M$ e $M > 1$. Quando feito o gráfico de recorrência por janelas, toma-se uma região diminuta do espaço compreendido pelo gráfico de toda a série M . Para alguns casos é interessante tomar várias janelas diferentes em instantes distintos da série de dados, esses instantes em geral são tomados de forma periódica a cada S pontos, onde $S \geq 1$ com $S < N$. Devido ao grande número de janelas que podem ser obtidas dessa forma, as análises visuais acabam por se tornar demasiadamente complicadas, de modo que os quantificadores de recorrências tornam-se muito mais úteis.

Subseção 2.4.1

Quantificadores de Recorrência

Com o objetivo de ir além dos resultados visuais providenciados pelos gráficos de recorrência, muitas medidas de complexidade em estruturas geradas nos gráficos foram criadas [53, 56, 57], e são conhecidas na literatura por análise dos quan-

tificadores de recorrência (ou *RQA - recurrence quantification analysis*). Essas medidas em geral tendem a avaliar a densidade de recorrência ou estruturas horizontais e verticais nos gráficos. A seguir serão apresentados algumas das mais relevantes análises, sendo que muitas outras podem ser encontradas nas referências citadas.

A medida mais simples proveniente dos gráficos de recorrência, é a taxa de recorrência (ou *RR - recurrence rate*). Essa medida pode ser descrita por:

$$RR(\epsilon) = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N \mathbf{R}_{i,j}(\epsilon), \quad (2.20)$$

e quantifica a densidade de pontos recorrentes no $\mathbf{R}_{i,j}$. Por seguinte há as medidas baseadas em estruturas verticais nos *RPs*, sendo a mais simples delas a laminaridade (ou Λ e *LAM - laminarity*). Tal quantificador evidencia o número de verticais maiores do que um limiar (chama-se esse limiar de v_{\min}), quando comparado ao número total de verticais, como pode ser visto na seguinte expressão:

$$\Lambda(\epsilon) = \frac{\sum_{v=v_{\min}}^N vP(\epsilon, v)}{\sum_{v=1}^N vP(\epsilon, v)}. \quad (2.21)$$

Esse método é bastante eficiente na detecção de eventos intermitentes em séries dinâmicas [14]. O termo $P(\epsilon, v)$ diz respeito à frequência de verticais com dimensão v . Mais especificamente, pode-se escrever o histograma de verticais no $\mathbf{R}_{i,j}(\epsilon)$ com verticais v pela relação:

$$P(\epsilon, v) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{N-v-1} (1 - \mathbf{R}_{i,j}(\epsilon))(1 - \mathbf{R}_{i,j+v+1}(\epsilon)) \prod_{k=1}^v \mathbf{R}_{i,j+k+1}(\epsilon). \quad (2.22)$$

A média do tamanho das estruturas verticais do $\mathbf{R}_{i,j}(\epsilon)$ fornece o tempo de aprisionamento (*TT*(ϵ) - *trapping time*), que pode ser escrito como:

$$TT(\epsilon) = \frac{\sum_{v=v_{\min}}^N vP(\epsilon, v)}{\sum_{v=v_{\min}}^N P(\epsilon, v)}, \quad (2.23)$$

e quantifica uma estimativa do tempo que o sistema vai permanecer preso a um estado dinâmico específico. Também é possível fazer o mesmo cálculo para as diagonais no gráfico de recorrência, o procedimento é semelhante ao feito com as verticais, mas a esse quantificador dá-se o nome de determinismo (ou Δ e *DET - determinism*). Esse quantificador especificamente avalia se trajetórias mais longas no espaço de fase, seguem ao longo de diferentes tempos, paralelamente próximas umas das outras. Em resumo, o método busca quantificar o quão determinístico o sistema é com relação a sua evolução temporal recorrente. Matematicamente expressa-se como segue:

$$\Delta(\epsilon) = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(\epsilon, l)}{\sum_{l=1}^N lP(\epsilon, l)}, \quad (2.24)$$

onde agora o termo $P(\epsilon, l)$ funciona como $P(\epsilon, v)$ mas para as diagonais. Analogamente, podemos escrever a Eq. (2.25) para o histograma das diagonais no $\mathbf{R}_{i,j}(\epsilon)$.

$$P(\epsilon, l) = \sum_{i,j=1}^{N-l-1} (1 - \mathbf{R}_{i,j}(\epsilon))(1 - \mathbf{R}_{i+l+1,j+l+1}(\epsilon)) \prod_{k=1}^l \mathbf{R}_{i+k+1,j+k+1}(\epsilon) \quad (2.25)$$

O correspondente do ponto de vista das diagonais com respeito às verticais do tempo de aprisionamento ($TT(\epsilon)$) é a média do tamanho das diagonais e pode ser escrita pela Eq. (2.26). Esse quantificador pode ser interpretado como o tempo médio de permanência da trajetória dinâmica de um sistema em regiões específicas do espaço de fase [14].

$$L(\epsilon) = \frac{\sum_{l=l_{\min}}^N lP(\epsilon, l)}{\sum_{l=l_{\min}}^N P(\epsilon, l)} \quad (2.26)$$

Os avanços em métodos acerca dessa técnica são consideráveis. Especialmente pela sua amplitude de aplicações, que variam desde economia [58] e saúde [59] até sistemas biológicos como trataremos mais a frente nesse trabalho.

Capítulo 3

Apresentação e Desenvolvimento de Modelos Neurais Capacitivos

“Alguém que nunca cometeu erros, nunca tratou de fazer algo novo.”

Albert Einstein

A modelagem computacional de sistemas acontecem em praticamente todas as áreas do conhecimento. Uma das que mais avança e ganha relevância é a modelagem de sistemas biológicos [60]. Há trabalhos em diversas áreas tais como modelagem de doenças infecciosas [61], ecologia [62], evolução celular [63], entre muitos outros. No presente trabalho, a área na qual nos concentramos é a neuronal, mais especificamente de rede de redes neuronais, sendo que, com um conjunto específico de equações diferenciais, é possível simular comportamentos típicos observados experimentalmente. O presente capítulo apresenta os conceitos básicos acerca dos neurônios que são importantes para os modelos, e mostra como tais conceitos são incorporados na abordagem capacitiva de modelagem neuronal, e termina por apresentar o modelo base desse tipo de análise (o modelo de Hodgkin-Huxley) e a extensão que, de fato, foi utilizada nesse trabalho (denominado modelo de Huber-Braun).

Seção 3.1

O Neurônio e as Equações de Hodgkin-Huxley

A presente seção parte da concepção básica acerca dos neurônios, passa pelas primeiras abordagens teóricas do ponto de vista de equações diferenciais capacitivas e mostra a construção do modelo de Hodgkin-Huxley.

Subseção 3.1.1

Características Básicas dos Neurônios

O neurônio é uma célula especializada com capacidade de transmitir informação através de sinais elétricos e químicos. Os sinais são enviados por um processo denominado sinapse, que ocorre entre um neurônio e outro pela conexão entre o axônio do emissor e os dendritos do receptor, como mostra a Fig. (3.1) [9].

Fluxo de informação através dos neurônios

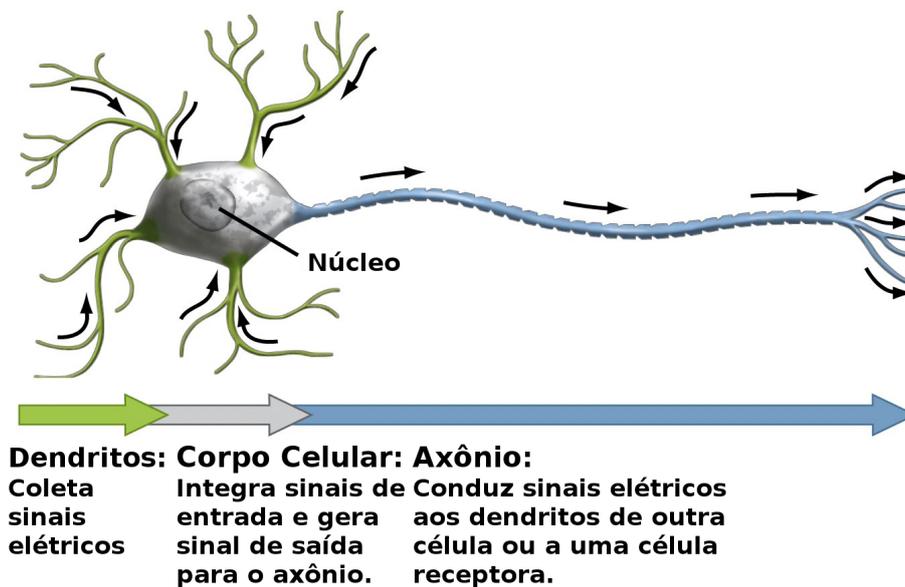


Figura 3.1: Ilustração da forma e estruturas básicas de um neurônio. Imagem obtida de [64].

Tipicamente há neurônios de diversas formas, mas, em geral, todos possuem características comuns como as mencionadas. Em um ambiente neural, há em geral de 10 a 50 vezes mais células gliais do que células neuronais. Tais células realizam diversas

tarefas de suporte ao sistema neural. A rede neuronal humana é composta de aproximadamente 10^{11} elementos, dispostos em diversas regiões funcionais e conectadas entre si por trilhões de sinapses.

A importante característica de transmissão de informação do neurônio, acontece em grande parte devido à membrana celular. Essa importante estrutura celular possui algo entre 3 a 5 nm de espessura, sendo composta essencialmente por uma camada dupla lipídica e por proteínas (Fig. (3.2)), mantidas coesas principalmente por ligações covalentes [9]. Essa composição realiza uma importante função no neurônio impedindo que a maioria dos cátions e ânions (além de diversos outros elementos) a atravessem livremente, agindo como se fosse um capacitor separando as cargas elétricas. Dessa maneira chega-se a um problema de transporte, já que a célula necessita de inúmeras moléculas do meio extracelular. Para tanto, quase todas as tarefas associadas a essa estrutura celular são realizadas por suas proteínas. A quantidade e a diversidade de proteínas depende diretamente da função específica da célula em questão.

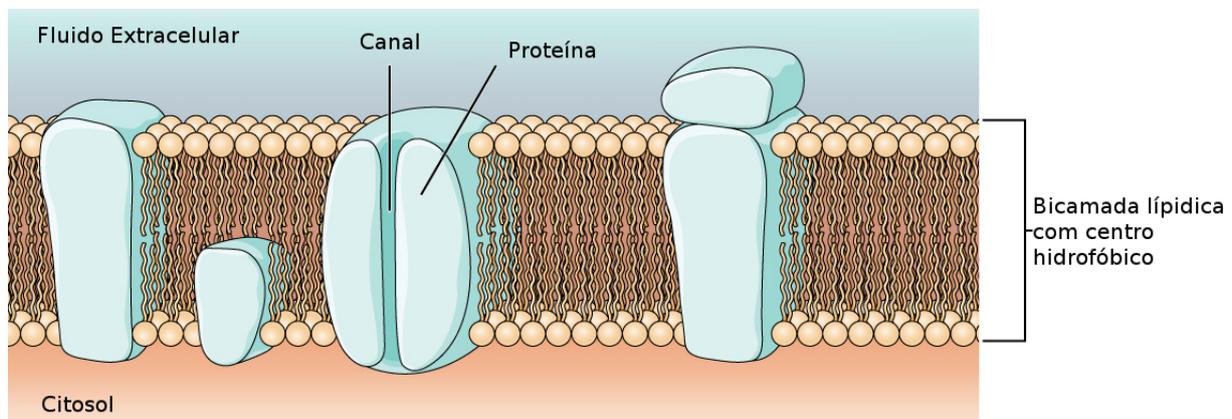


Figura 3.2: Imagem obtida de [65]. Apresenta o aspecto geral da estrutura da membrana celular e seus componentes.

No caso específico dos neurônios, o estudo de potenciais de ação (como são chamadas as variações abruptas da tensão através da membrana celular do neurônio) depende da característica específica de cada tipo de proteína, que, do ponto de vista de modelagem matemática neuronal, são os canais iônicos. Tais canais possuem a capacidade de alterar o chamado potencial de repouso neural, isso é, quando não está havendo transferências bruscas iônicas do meio intracelular para o meio extracelular, temos uma diferença de potencial típica transmembrana. Essas proteínas de transferência de íons podem ser classificadas em dois grandes grupos, as proteínas de chaveamento passivo e ativo (as quais podem estar abertas ou fechadas). A primeira classe não necessita de energia para transferir íons de uma região para outra, enquanto o segundo tipo geralmente gasta energia ativamente, quando quebra ATP (adenosine triphosphate), ou passivamente, quando algum outro mecanismo da membrana usa energia e, conseqüentemente, abre o canal [9]. Ambos os casos de proteína são ativados ou realizam tais tarefas devido à va-

riação de potencial elétrico ou de concentração, o que acaba gerando fluxos iônicos devido a diferença de potencial transmembrana e/ou difusão por diferença de concentração [66].

Dado esse intrincado conjunto de processos, foram realizados diversos estudos para compreensão e modelagem de tal elemento. Das diversas equações criadas para modelar comportamentos neuronais, quase todas partiram do trabalho pioneiro de Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Huxley em 1952 [11], cujo objetivo era explicar os mecanismos iônicos que geravam a propagação de potenciais de ação (um exemplo de potencial de ação pode ser visto na Fig. 3.3) no axônio gigante da lula. Esse trabalho rendeu aos dois pesquisadores o prêmio nobel em fisiologia ou medicina de 1963. Também foi nele que surgiram as chamadas equações de Hodgkin-Huxley (ou simplesmente HH), que são um conjunto de equações diferenciais não lineares baseado em condutâncias. Após esse trabalho pioneiro, muitos foram os modelos desenvolvidos para simplificar os cálculos envolvidos [67, 68], ou para agregar comportamentos neuronais distintos daqueles observados no axônio gigante da lula [12, 69].

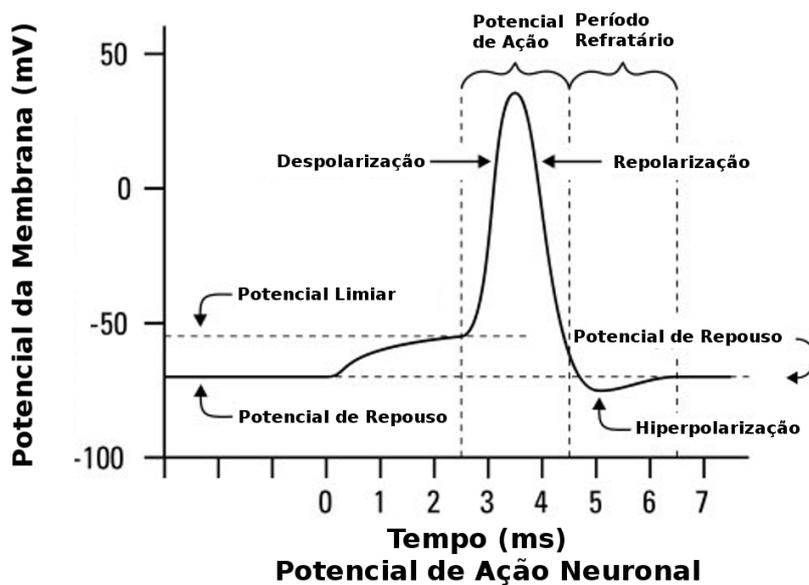


Figura 3.3: Figura obtida de [70]. Apresenta a típica característica de um potencial de ação neuronal, com as nomenclaturas de cada fase. O potencial de repouso ou Nernst é aquele cujas interações eletro-difusivas o mantêm constante, e o potencial limiar define a máxima diferença de potencial transmembrana sem que haja um aumento abrupto do mesmo (despolarização). A repolarização, é o rearranjo devido as relações eletro-difusivas dos íons e influência externas, que levam o sistema novamente ao potencial de repouso após um pequeno momento de hiperpolarização iônica.

Subseção 3.1.2

O Potencial de Nernst

Pouco antes do modelo de Hodgkin-Huxley, previa-se uma estruturação física relativamente simples para um neurônio. O primeiro efeito vem da difusão iônica,

que pode ser modelado pela lei de Fick (1855). A lei de Fick é uma relação para o fluxo molar $J_{X,diff}$ ($\frac{\text{mol}}{\text{cm}^2 \cdot \text{s}}$), para a molécula em questão X pode-se escrever como segue:

$$J_{X,diff} = -D_X \frac{d\phi_X(\mathbf{x})}{d\mathbf{x}}, \quad (3.1)$$

onde o termo D_X ($\frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$) é o coeficiente de difusão da molécula em questão, e o termo de concentração molecular $\phi_X(\mathbf{x})$ ($\frac{\text{mol}}{\text{cm}^3}$) varia unidimensionalmente.

A segunda influência importante no comportamento neuronal deriva das relações entre cargas elétricas. O mesmo é controlado pela separação dos tipos iônicos no meio neural, que por sua vez é realizado pela membrana celular do neurônio. Devido ao fluxo constante de íons pelos canais da membrana celular, deve haver colisões frequentes entre esses elementos, de modo que o deslocamento de cargas elétricas é modelado por um fluxo molar devido a corrente de deriva, tal qual pode ser visto a seguir:

$$J_{X,drift} = -\frac{D_X F}{RT} z_X \phi_X(\mathbf{x}) \frac{dV(\mathbf{x})}{d\mathbf{x}} \quad R = 8,314 \frac{\text{J}}{\text{K} \cdot \text{mol}}; F = 9,648 \times 10^4 \frac{\text{C}}{\text{mol}}, \quad (3.2)$$

sendo R a constante dos gases ideais, F a constante de Faraday, T a temperatura iônica e z_X a valência iônica (como exemplo, para o cálcio (Ca) assume o valor +2, potássio (K) +1 e cloro (Cl) -1). Por fim, a expressão da eletro-difusão em 1D é:

$$J_X = J_{X,diff} + J_{X,drift} = -D_X \left(\frac{d\phi_X(\mathbf{x})}{d\mathbf{x}} + \frac{D_X F}{RT} z_X \phi_X(\mathbf{x}) \frac{dV(\mathbf{x})}{d\mathbf{x}} \right), \quad (3.3)$$

a qual foi desenvolvida por *Walther Hermann Nernst* (1888) e *Max Karl Ernst Ludwig Planck* (1890) e por isso é chamada de equação de Nernst-Planck. Ela descreve como íons carregados movem-se em uma dimensão em solução eletro-difusiva.

A expressão (3.3) apresenta uma fluxo de moles de um tipo iônico atravessando uma determinada unidade de área segundo relações eletro-difusivas, mas na dinâmica neuronal é mais relevante saber sobre o fluxo iônico em um determinado período de tempo. Pode-se então expressar a densidade de corrente iônica pela corrente iônica como segue:

$$I_X = F z_X J_X. \quad (3.4)$$

Caso queiramos avaliar para todos os tipos iônicos, podemos supor a “independência” relacional dos canais iônicos e assim escrever com as Eq. (3.3,3.4) a seguinte expressão:

$$I = I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{Cl}} = F z_{\text{Na}} J_{\text{Na}} + F z_{\text{K}} J_{\text{K}} + F z_{\text{Cl}} J_{\text{Cl}}. \quad (3.5)$$

Na dinâmica neuronal um importante fenômeno é o potencial de repouso (cuja troca de íons via difusão e interação elétrica através da membrana celular, gera um potencial não variável), e para atingir tal objetivo basta igualar a corrente total do sistema a zero por espécie iônica. Lembrando sempre que esses modelos supõem independência dos tipos iônicos. Assim sendo, fazendo alguma álgebra com a Eq. (3.3), obtemos que:

$$E_X = \frac{RT}{z_X F} \ln \left[\frac{\phi_X(\mathbf{x})_{\text{out}}}{\phi_X(\mathbf{x})_{\text{in}}} \right], \quad (3.6)$$

e essa expressão caracteriza o potencial de repouso de Nernst, ou simplesmente a equação de Nernst.

Subseção 3.1.3

Construindo o Modelo de Hodgkin-Huxley

A realidade física da dinâmica neuronal é bastante diversa e complexa, mas é possível fazer uma boa simplificação e resumi-la à eletro-difusão iônica e à volta da diferença de potencial transmembrana ao seu estado de repouso. A diferença de potencial transmembrana pode ser descrita pela Eq. (3.7), onde V_{in} e V_{ext} são respectivamente os potenciais elétricos interno e externo à membrana celular neuronal e V é a diferença entre ambos:

$$V = V_{\text{in}} - V_{\text{ext}}. \quad (3.7)$$

O primeiro mecanismo por trás da eletro-difusão é o efeito elétrico. Tal efeito em ambiente neuronal é composto por diversos tipos iônicos. Dos vários conhecidos, os que possuem comprovadamente maior influência (a depender do sistema neural) são Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} e Cl^- [66]. Nos estudos de Hodgkin-Huxley feitos no axônio gigante da lula, eles notaram primariamente três tipos de correntes elétricas. Uma delas é a corrente de sódio que será chamada de I_{Na} , a outra é a corrente de potássio I_{K} e, por último, há a corrente de fuga I_l . Hoje sabe-se que tal corrente é majoritariamente composta de ânions de cloro Cl^- . Na época do desenvolvimento do modelo, havia equações matemáticas que descreviam tal dinâmica eletro-difusiva (como a equação GHK - Goldman-Hodgkin-Katz [66]), mas essas consideravam as condutâncias da membrana celular constantes com relação à diferença de potencial da mesma. Pelo fato de nas equações de HH elas alterarem seus valores conforme o potencial, apareceu nas expressões a capacidade de tornar os termos matemáticos ativos e desativos (tal qual os canais iônicos).

Modelando o neurônio como se esse fosse um circuito elétrico (representação na Fig. (3.4)), pode-se escrevê-lo matematicamente como

$$I = I_c - I_i = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_i, \quad (3.8)$$

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_l, \quad (3.9)$$

no qual I_i é a corrente iônica total e I_c é a corrente capacitiva, enquanto C_m é a capacitância da membrana celular. Podemos também escrever as expressões das correntes como segue:

$$I_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na}), \quad (3.10)$$

$$I_K = g_K(V - E_K), \quad (3.11)$$

$$I_l = \bar{g}_l(V - E_l), \quad (3.12)$$

onde os termos g_{Na} , g_K e g_l são as condutâncias do sódio, do potássio e da corrente de fuga, enquanto E_{Na} , E_K e E_l são os potenciais de repouso de cada um desses tipos iônicos. Os valores dos potenciais de repouso são todos obtidos experimentalmente, e dizem respeito aos valores da diferença de potencial transmembrana para o qual um dado tipo iônico possui sua corrente nula.

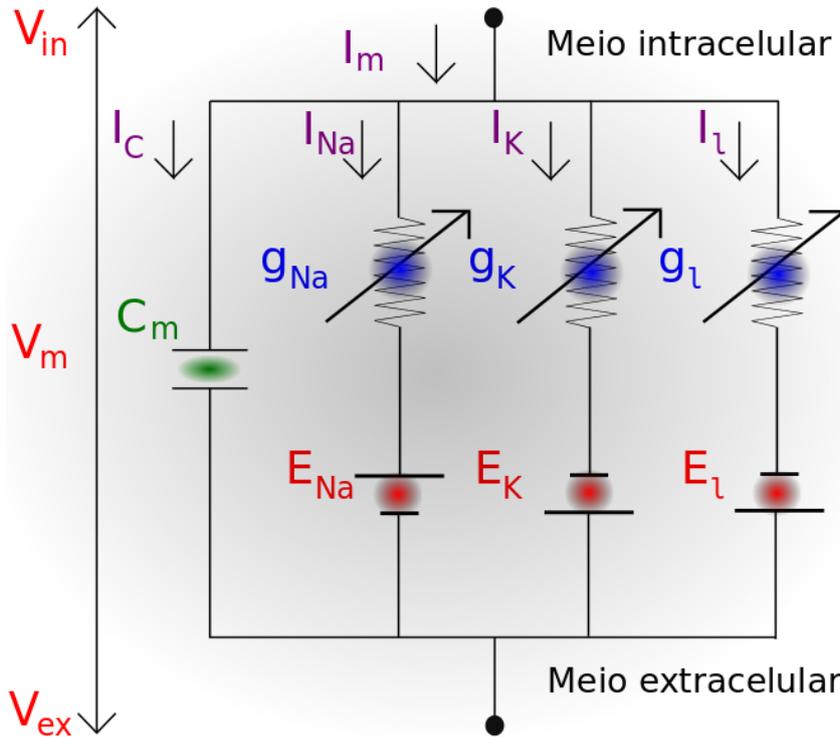


Figura 3.4: Circuito equivalente que representa eletricamente o modelo de Hodgkin-Huxley.

Caso as condutâncias fossem constantes teríamos um sistema de equações lineares e ôhmico, mas elas dependem explicitamente da diferença de potencial transmembrana. Apesar da condutância de fuga não ser constante, sua variação é mínima, de modo que nos experimentos fornecem um valor aproximadamente constante [11, 66].

Subseção 3.1.4

A Corrente de Potássio

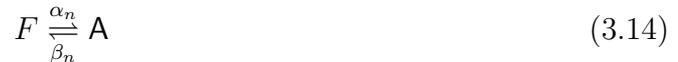
Hodgkin e Huxley fizeram inúmeros testes com a corrente de potássio, até obterem a curva característica da condutância desse tipo iônico. Um de seus modelos, postulava que a membrana celular contém um número de canais que podem estar fechados a todos os íons ou abertos à passagem de íons de potássio. Cada canal seria controlado por um grande número de partículas independentes responsáveis pelo chaveamento, e cada uma delas poderia estar aberta ao transporte iônico ou fechada. Como simplificação do modelo, o potássio só poderia atravessar o canal caso todas as partículas de chaveamento estivessem na posição aberta.

O controle de abertura e fechamento desses canais é realizado pela tensão V_1 aplicada à membrana. A variável de canal n é a probabilidade de uma única partícula de chaveamento do potássio estar em estado aberto. Como essas partículas são supostamente independentes entre si, a probabilidade do canal inteiro estar aberto é n^x , onde x é o número de partículas de chaveamento no canal.

A curva que melhor se ajustava aos dados corresponderia ao número de partículas igual a 4, então a expressão para o potássio é

$$g_K = \bar{g}_K n^4. \quad (3.13)$$

O movimento das partículas de chaveamento nos canais entre os estados aberto e fechado (respectivamente F e A) pode ser descritos pela seguinte reação química reversível



Dado que a fração de partículas de chaveamento estão no estado aberto (A) é n , então as que estão no estado fechado (F) é $(1 - n)$. As variáveis α_n e β_n são coeficientes de taxa dependentes de V . Sabendo esses detalhes podemos escrever a seguinte relação de variação de reação química como segue:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (3.15)$$

onde, de forma geral, para n dependente de t , e introduzindo a variação da tensão podemos também escrever:

$$n(t) = n_\infty(V_1) - (n_\infty(V_1) - n_0)e^{\frac{-t}{\tau_n(V_1)}}, \quad (3.16)$$

sendo o termo n_0 o valor inicial dos estados das partículas de chaveamento, e as variáveis $n_\infty(V_1)$ e $\tau_n(V_1)$ são relacionadas aos coeficientes de taxa $\alpha_n(V_1)$ e $\beta_n(V_1)$, assim têm-se:

$$n_\infty(V_1) = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \quad (3.17)$$

$$\tau_\infty(V_1) = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}. \quad (3.18)$$

Quando a membrana possui uma tensão V_1 aplicada, o sistema $\alpha_n(V_1)$ e $\beta_n(V_1)$ rapidamente assume novos valores, o que significa que n se aproximará de $n_\infty(V_1)$ a uma taxa determinada por $\tau_n(V_1)$. Podemos reescrever a expressão (3.15) como:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}, \quad (3.19)$$

onde τ_n é uma constante de tempo e n_∞ é a probabilidade limite de uma partícula de chaveamento de canal estar aberta, caso o potencial da membrana seja estacionário para $t \rightarrow \infty$ e $\tau_n(V_1) \approx cte$. Os procedimentos para se determinar as expressões relativas às taxas foram essencialmente experimentais [11, 66], sendo que, ao final dos ajustes, foram obtidas as expressões (3.20) e (3.21). Essas expressões em conjunto com as Eq. (3.19), (3.8) e (3.13) fornecem o conjunto necessário para descrever a corrente de potássio no axônio gigante da lula.

$$\alpha_n = 0,010 \frac{V + 55}{1 - e^{\left(\frac{-(V+55)}{10}\right)}} \quad (3.20)$$

$$\beta_n = 0,125e^{\left(\frac{-(V+65)}{80}\right)} \quad (3.21)$$

Subseção 3.1.5

A Corrente Iônica de Sódio

Os estudos da corrente iônica de sódio procederam de forma semelhante aos da corrente de potássio. A mais notável diferença vêm do fato de que a condutância de sódio atinge o seu máximo e decai enquanto a tensão da membrana ainda está despolarizando, ou seja, passando do potencial de repouso típico (≈ -65 mV), para algo próximo a 10 mV. A esse fenômeno deu-se o nome de inativação.

Dada essa mudança dinâmica distinta do potássio, Alan Hodgkin e Andrew Huxley precisaram fazer algumas alterações na estrutura geral dessa espécie iônica. Para tanto, foi introduzido um novo tipo de canal h , que representaria o nível de inativação iônico. Esse elemento poderia estar inativado ou não estar inativado. A transição entre

esses dois estados segue a mesma regra aplicada ao potássio, como pode ser visto equação seguinte:

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h. \quad (3.22)$$

Além desse termo inativador da corrente de sódio, também há o termo que nesse caso será descrito pela variável m . Tal termo diz respeito as partículas de chaveamento para o sódio e segue a mesma estrutura geral da Eq. 3.22, sendo descrita por:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m. \quad (3.23)$$

De forma semelhante, foram ajustadas curvas que melhor adequaram-se aos dados experimentais, obtendo-se assim as diferenças de potencial aplicadas que saturavam a corrente neuronal, até que encontraram as potências para h e m necessárias. Assim foi obtida a expressão

$$g_{\text{Na}} = \overline{g_{\text{Na}}} m^3 h, \quad (3.24)$$

para a condutância dos íons Na^+ .

Finalmente, levando-se em conta o mesmo procedimento adotado para o potássio, foram construídas equações muito semelhantes às do outro tipo iônico, como pode ser visto nas equações seguintes:

$$\alpha_m = 0,10 \frac{V + 40}{1 - e^{\left(\frac{-(V+40)}{10}\right)}}, \quad (3.25)$$

$$\beta_m = 4e^{\left(\frac{-(V+65)}{18}\right)}, \quad (3.26)$$

$$\alpha_h = 0,07e^{\left(\frac{-(V+65)}{20}\right)}, \quad (3.27)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + e^{\left(\frac{-(V+35)}{10}\right)}}. \quad (3.28)$$

Um fato relevante a ser observado nesse conjunto de equações é que os termos de taxa relacionados a m , com exceção das várias constantes, são exatamente iguais ao que temos para as variáveis de taxa de n . Por outro lado, as variáveis de taxa relacionadas às partículas de chaveamento de inativação h , parecem-se muito com as outras duas, desde que sejam invertidos os papéis de α e β . Essa construção matemática serve para agir como um rápido inibidor, já que m está elevado a terceira potência, assim corroborando com os resultados experimentais [11, 66, 71].

Subseção 3.1.6

A Corrente de Fuga

Nos experimentos de Hodgkin e Huxley eles observaram que, mesmo quando as correntes de sódio e potássio cessavam, havia ainda um fluxo de corrente. Tal corrente seria, à época, causada por uma mistura de íons, e eles a chamaram de corrente de fuga. Para modelar essa corrente, eles assumiram ela como uma corrente residual cuja condutância não depende de V . Com uma relação matemática quase ôhmica (3.12), foi construída uma expressão matemática que reproduzia os dados experimentais. Atualmente sabe-se que essa corrente é gerada pelos íons de cloro, embora haja outros elementos atuando com menor influência.

Subseção 3.1.7

O Modelo Completo de Hodgkin-Huxley e o Efeito da Temperatura

Voltando à expressão (3.11) e substituindo nela os termos (3.24) e (3.13), chegamos à equação base que descreve o potencial de ação neuronal do axônio gigante da lula:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\bar{g}_l(V - E_l) - \bar{g}_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - \bar{g}_Kn^4(V - E_K) + I, \quad (3.29)$$

onde a corrente I é a contribuição líquida em um dado instante das conexões elétricas e químicas com os neurônios vizinhos. Os valores para todas as constantes podem ser vistos na Tabela (3.1), os quais são exatamente os valores obtidos pelo trabalho pioneiro dos pesquisadores.

$C_m = 1,0 \mu \text{ Fcm}^{-2}$	
$E_{Na} = 50,0 \text{ mV}$	$\bar{g}_{Na} = 120,0 \text{ mScm}^{-2}$
$E_K = -77,0 \text{ mV}$	$\bar{g}_K = 36,0 \text{ mScm}^{-2}$
$E_l = -54,4 \text{ mV}$	$\bar{g}_l = 0,3 \text{ mScm}^{-2}$

Tabela 3.1: Os potenciais de repouso para as diferentes correntes do modelo de Hodgkin-Huxley, definidos de acordo com o trabalho [11].

A proposta original da construção do modelo era simular um potencial de ação real. Logo, esse conjunto de equações para $I = 0$ descrevem a despolarização da membrana, com a posterior repolarização iônica e entrada no estado quiescente do potencial de repouso (como na Fig. 3.3). Assim, a peça chave do sistema é a corrente externa, que faz com que esses estados de transmissão de informação através do potencial de ação, aconteça diversas vezes, dependendo da entrada externa de informação.

Na época do desenvolvimento dessas equações, os pesquisadores haviam notado que a temperatura alterava consideravelmente as curvas experimentais. Tais valores de parâmetros apresentados na tabela e equações, foram obtidas para temperatura $T \approx 6,3^\circ\text{C}$. Tipicamente eles observaram que as taxas α_X e β_X podiam ser descritas em função da temperatura pelas seguintes relações matemáticas:

$$\alpha_X(V, T_2) = \alpha_X(V, T_1)Q_{10}^{\frac{T_2-T_1}{10}}, \quad (3.30)$$

$$\beta_X(V, T_2) = \beta_X(V, T_1)Q_{10}^{\frac{T_2-T_1}{10}}, \quad (3.31)$$

onde a temperatura de referência para definição do valor de Q_{10} é o termo T_1 , cujo valor (nesse caso $6,3^\circ\text{C}$) também foi obtido experimentalmente conforme supracitado. Com os cálculos feitos para esse valor específico de temperatura T_1 , a alteração das taxas α_X e β_X respeitariam essas relações com o termo $Q_{10} = 3$ (embora esse termo também varie com a temperatura, a variação é muito menos pronunciada do que o termo geral apresentado [72]). Esses resultados foram obtidos de forma empírica e não são válidas para qualquer tipo de neurônio.

Subseção 3.1.8

Limites da Equação de Hodgkin-Huxley

Para haver a construção geral do modelo, foram necessárias várias aproximações. A primeira delas é a noção de que cada canal iônico é permeável a somente um tipo iônico, enquanto na verdade praticamente todos os canais são permeáveis a outros tipos iônicos além do principal àquela proteína. Pesquisas recentes mostram que os canais de sódio no axônio gigante da lula permitem a passagem de aproximadamente 8% de íons de potássio com relação a quantidade de íons de sódio, enquanto canais de potássio são 1% permeáveis a sódio [72].

Outro pressuposto das equações de HH é que a influência das concentrações iônicas é independente entre os íons, quando sabe-se que há interações elétricas diversas entre íons de espécies diferentes. Além disso, para a construção do modelo, não se leva em consideração as dimensões físicas e as variações de interação elétrica devidos à geometria

celular, levando a uma clara alteração do potencial de membrana para diferentes pontos da membrana.

Como o escopo desse trabalho é voltado aos comportamentos dinâmicos gerais entre as interações de muitos elementos, efeitos pontuais serão descartados, por causa da dificuldade de construção de um sistema que leve em consideração tais efeitos. Para informações em outras abordagens na modelagem neuronal ver [66, 71].

Seção 3.2

Outros Comportamentos Neurais e o Modelo de Huber-Braun

Apesar de até agora estarmos desenvolvendo o método criado por HH para descrever um potencial de ação neuronal bastante específico, sabe-se que os neurônios e as formas de seus potenciais de ação são diversos. Pode-se ver alguns dos possíveis potenciais neuronais na Fig. (3.5) [73].

O modelo original de HH não é capaz de, por si só, desenvolver todos esses comportamentos ou outros que aqui não são mencionados. Para tanto, foram realizadas modificações capazes de gerar muitos outros tipos de disparo. Um dos efeitos é denominado estouro (*burst*), sendo caracterizado por um grupo de diversos disparos sequenciais em um curto espaço de tempo, diferentemente do disparo convencional do potencial de ação, que possui um intervalo entre disparos definido pelo tempo em que o potencial da membrana fica abaixo do valor do potencial de repouso.

Nesse trabalho foram utilizadas as equações diferenciais do modelo de Huber-Braun [12], que foi construído partindo do modelo de Hodgkin-Huxley com neurônios termicamente sensíveis. Esse modelo é capaz de descrever sequências de disparo neuronais, experimentalmente observadas nos receptores faciais de frio e do hipotálamo de ratos [74], eletro-receptores de bagres de água doce [75], e eletro-receptores caudais de lagostas [76]. Além dessa notável capacidade, o modelo possui uma ampla variedade de comportamentos neuronais para os potenciais de ação (como pode ser visto na Fig. (3.6)).

Uma das formas de obter esses diferentes regimes ocorre quando altera-se o valor da temperatura no modelo. Outra mudança perceptível aparece na alteração da distribuição de disparos, ou, em outras palavras, no tempo entre dois disparos consecutivos (ISI - *inter spike interval*). Esses eventos de disparo neuronal podem ser periódicos ou caóticos, como pode ser visto no diagrama de bifurcação dos ISI na Fig. (3.7).

A base estrutural matemática do modelo de Huber-Braun é bastante se-



Figura 3.5: Figura obtida de [73]. Os potenciais apresentados são retirados de células estreladas neurais para diferentes dias, mas sempre com o mesmo potencial externo aplicado.

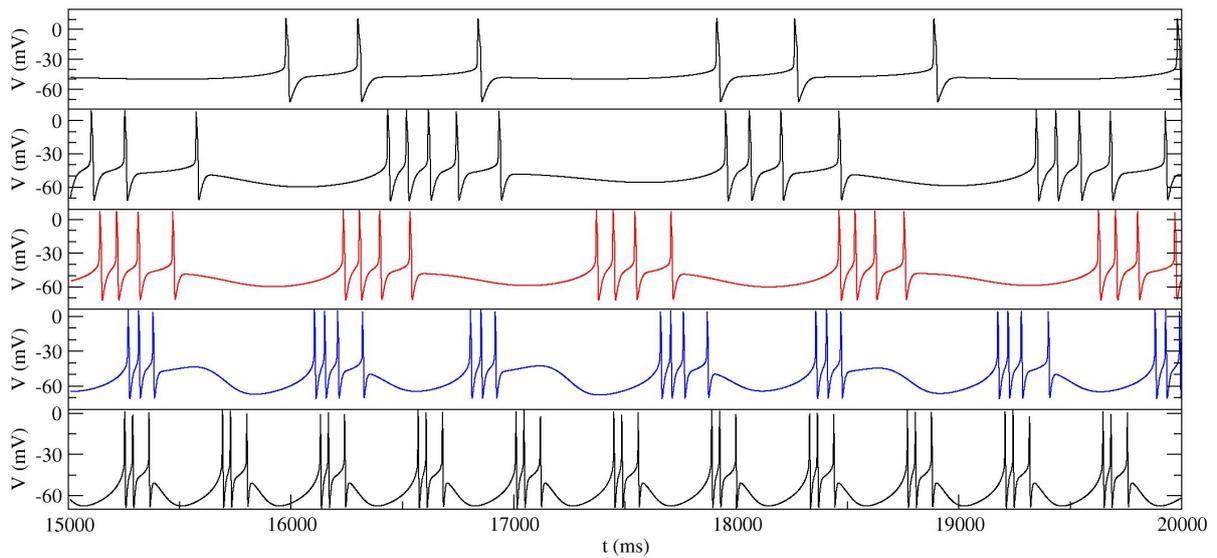


Figura 3.6: Gráficos apresentando diferentes comportamentos dinâmicos do potencial de ação neuronal relativos a equação de Huber-Braun. Os regimes dinâmicos são alterados dependendo da temperatura escolhida (sendo respectivamente de cima para baixo $T = 32^{\circ}\text{C}$, $T = 36^{\circ}\text{C}$, $T = 38^{\circ}\text{C}$, $T = 42^{\circ}\text{C}$ e $T = 46^{\circ}\text{C}$).

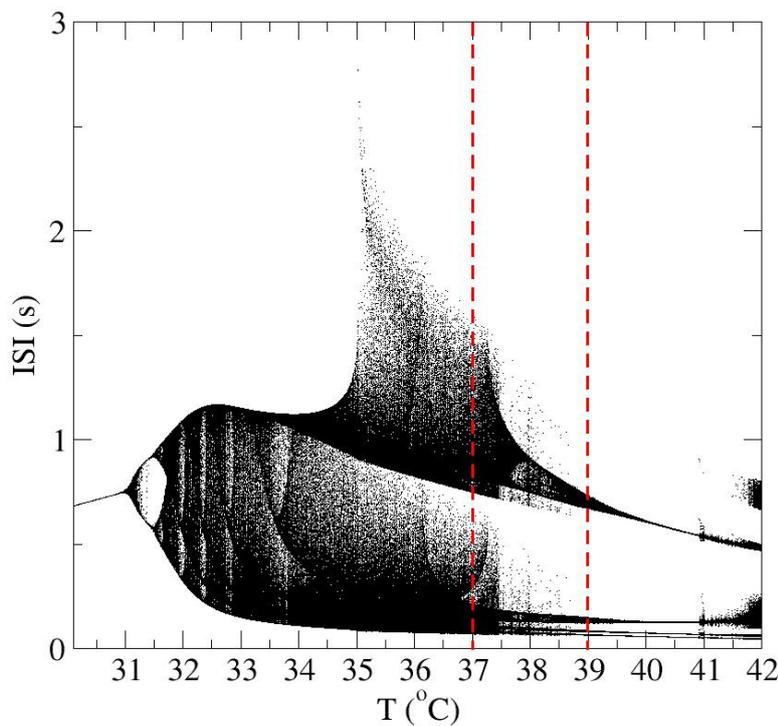


Figura 3.7: Diagrama de bifurcação dos intervalos entre disparos (ISI) para o modelo de Huber-Braun. As temperaturas variam desde uma região de período simples, até as primeira bifurcações e logo em seguida a região caótica escolhida para o desenvolvimento do trabalho. Vale ressaltar que no modelo original de Huber-Braun os valores de temperatura são defasados em 30° para menos do que os apresentados no nosso trabalho, sendo tal alteração devido aos valores de temperatura cerebral médio dos gatos.

melhante ao de Hodgkin-Huxley visto na Eq. (3.29), podendo então ser descrito como segue:

$$C_M \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{sd} - I_{sa} - I_l + I. \quad (3.32)$$

Nesta equação, os termos adicionados são as correntes I_{sd} e I_{sa} , que são respectivamente, a corrente relacionada com as oscilações intrínsecas sub-limiare e a corrente de oscilações da hiperpolarização. Ambas são correntes responsáveis pelo disparo quando o potencial está abaixo do limiar de ativação. As mesmas advêm de um paralelismo entre o modelo de Huber-Braun e os modelos usando canais SK de cálcio [77, 78], onde a diferença conceitual dos modelos reside na mudança da ativação dos canais via potencial de membrana no caso do Huber-Braun, e no caso dos modelos de canais SK de cálcio ele é devido à concentração iônica de Ca^{2+} (levando assim a uma comparação de semelhança de resultados devidos à fontes diferentes).

De qualquer forma, as correntes extras do modelo de Huber-Braun, quando comparadas a do modelo de Hodgkin-Huxley, são necessárias para formar o conjunto de variáveis de oscilação no espaço de fase rápidas (nesse caso I_{Na} e I_K) e lentas (I_{sd} e I_{sa}). Quando se combina esses termos é possível a construção de disparos, estouros e sequências de disparo neuronal. As correntes são descritas pelas equações:

$$I_{Na} = \rho \bar{g}_{Na} a_{Na} (V - V_{Na}), \quad (3.33)$$

$$I_K = \rho \bar{g}_K a_K (V - V_K), \quad (3.34)$$

$$I_{sd} = \rho \bar{g}_{sd} a_{sd} (V - V_{sd}), \quad (3.35)$$

$$I_{sa} = \rho \bar{g}_{sa} a_{sa} (V - V_{sa}), \quad (3.36)$$

$$I_l = \bar{g}_l (V - V_l), \quad (3.37)$$

onde os termos do tipo ρg_x fazem os papéis das condutâncias do modelo de HH, e os termos a_x são as probabilidades de abertura dos canais iônicos. No modelo de Huber-Braun esses termos são chamados de correntes de ativação.

A partir desse ponto as expressões de HH e do modelo de Huber-Braun diferenciam-se mais, já que, para esse último, há dependência desde a sua concepção com a temperatura tanto para as condutâncias quanto para os termos de chaveamento. Pode-se escrever os termo de temperatura para as condutâncias e as correntes de ativação a_x com as seguintes equações:

$$\rho = \rho_0 \frac{T - T_0}{T_0}, \quad (3.38)$$

$$\frac{da_{Na}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{Na}} (a_{Na,\infty} - a_{Na}), \quad (3.39)$$

$$\frac{da_K}{dt} = \frac{\phi}{\tau_K}(a_{K,\infty} - a_K), \quad (3.40)$$

$$\frac{da_{sd}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sd}}(a_{sd,\infty} - a_{sd}), \quad (3.41)$$

$$\frac{da_{sa}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sa}}(-\eta I_{sd} - \gamma' a_{sa}), \quad (3.42)$$

onde o termo de temperatura das correntes de ativação ϕ possui mesma forma, mas o valor constante é diferente, como segue:

$$\phi = \phi_0 \frac{T-T_0}{\tau_0}. \quad (3.43)$$

Outra diferença para o modelo original é que, nesse modelo, negligenciamos qualquer efeito de inativação [12]. O fator η serve para aumentar a concentração de Ca^{2+} seguindo I_{sa} e γ age como um eliminador de Ca^{2+} no meio intracelular [79]. As correntes de ativação em seus estados saturados estão relacionadas ao potencial da membrana por funções sigmóides, tal qual é apresentado nas Eq. (3.44-3.46).

$$a_{Na,\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_{Na}(V-V_{0Na})}} \quad (3.44)$$

$$a_{K,\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_K(V-V_{0K})}} \quad (3.45)$$

$$a_{sd,\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_{sd}(V-V_{0sd})}} \quad (3.46)$$

A Tabela 3.2 apresenta os valores de todas as constantes do modelo, algumas das variáveis possuem os mesmos valores do modelo de HH.

$C_m = 1,0 \mu F.cm^{-2}$					
Condutâncias (mS/cm^2):	$\overline{g_{Na}}=1,5$	$\overline{g_K}=2,0$	$\overline{g_{sd}}=0,25$	$\overline{g_{sa}}=0,4$	$\overline{g_l}=0,1$
Tempos Característicos (ms):	$\tau_{Na}=0,05$	$\tau_K=2,0$	$\tau_{sd}=10$	$\tau_{sa}=20$	
Potenciais de reversão (mV):	$V_{Na}=50$	$V_K=-90$	$V_{sd}=50$	$V_{sa}=-90$	$V_l=-60$
	$V_{0Na}=-25$	$V_{0K}=-25$	$V_{0sd}=-40$		
Outros parâmetros:	$\rho_0=1,3$	$\phi_0=3,0$	$T_0=50^\circ C$	$\tau_0=10^\circ C$	$s_{Na}=0,25$
	$\eta = 0,012 \mu A$	$\gamma' = 0,17$	$s_K=0,25$	$s_{sd}=0,09$	

Tabela 3.2: Valores dos parâmetros do modelo de Huber-Braun, definidos como nas referências [76, 79].

No próximo capítulo serão utilizadas essas equações generalizadas para um sistema com muitas equações acopladas com a correspondente apresentação dos resultados dinâmicos obtidos das simulações.

Capítulo 4

Análises Dinâmicas da Matriz do Gato

“Nunca tenha certeza de nada, porque a sabedoria começa com a dúvida.”

Sigmund Freud

Nesse capítulo aborda-se a construção, estruturação e caracterização dos diversos fenômenos emergentes na matriz do gato (mapeamento neuronal das conexões do cérebro de um felino) segundo nossa estruturação dinâmica e topológica. Primeiramente será apresentada a forma como foi desenvolvida tal estrutura, utilizando redes aleatórias do tipo pequeno mundo, além da forma matemática e funcional que conecta os diversos nodos (que nesse caso são as previamente mencionadas redes SW) presentes na matriz do gato. Na seção seguinte o trabalho será voltado aos comportamentos complexos que emergem, tais como a sincronização de fase e clusterizações. Tal estrutura complexa é propícia ao aparecimento de padrões não triviais quanto a combinação dos acoplamentos externo e interno. Por fim, serão alterados os regimes das sub-redes e sua conexão global para avaliação das influências gerais da matriz do gato.

Seção 4.1

Construindo um Sistema Neural Complexo

A matriz do gato é uma matriz de adjacência (ou conexão) de macrorregiões, com pesos e sem reflexão quanto à diagonal principal. As interações entre as regiões cerebrais do animal são direcionais, ou seja, se a região X está conectada a uma região Y, a região Y não precisa necessariamente estar conectada à região X. Além do mais, os pesos dizem respeito à intensidade e/ou ao número de conexões relativas de uma região à outra.

Matrizes como esta foram obtidas experimentalmente por diferentes pesquisadores na área, com algumas diferenças em relação aos valores dos pesos ou à presença de algumas conexões, mas, tipicamente, todas têm um aspecto topológico semelhante. A matriz utilizada para o desenvolvimento da pesquisa pode ser encontrada em [80].

Para a construção de uma matriz de conexão teórica, basta determinar o número de nodos, conexões e a estrutura geral entre esses elementos. Quando a matriz é construída de relações experimentais, é necessário abstrair quais elementos serão os nodos e o que caracteriza as conexões. Sendo assim, poucos são os animais cujo conectoma (estrutura topológica de conexões neuronais geradora da matriz de adjacência) elétrico e/ou químico foram mapeados, e, notavelmente, o gato é um desses animais. São 53 regiões conectadas entre si por 826 ligações via axônios [5], formando um sistema complexo com um número apreciável de conexões não-locais, aglutinações de conexões em regiões funcionais e áreas intensamente conectadas [81].

Estudos foram realizados via teoria de grafos para caracterizar a matriz do gato, e esses mostram que a mesma possui uma estrutura muito mais rica do que podemos obter de matrizes randômicas (Erdős-Renyi, ER) [82], pequeno mundo (SW) [37] e livres de escala (SF) [83]. Tal característica vem do fato de haver muitas conexões entre estruturas com funções similares, gerando grande número de conexões internas a esses hubs, que é proporcionalmente muito maior do que o número de conexões entre hubs. Foram detectadas 11 regiões corticais na matriz do gato, cujo número interno de conexões é muito maior do que o número de conexões entre essas regiões na rede como um todo [84].

Pode-se subdividir a matriz do gato em quatro agrupamentos funcionais denominado visual (V), auditivo (A), somatossensorial-motor (SM) e fronto límbico (FL), contendo respectivamente 16, 7, 16, e 14 áreas, respectivamente. De todas as 826 conexões, 470 são internas a essas regiões enquanto 356 são externas (entre essas quatro regiões)

[85]. A matriz utilizada no trabalho é reduzida (com menor número de conexões) quando comparada com as obtidas por pesquisadores recentemente, e pode ser visualizada na Fig. (4.1).

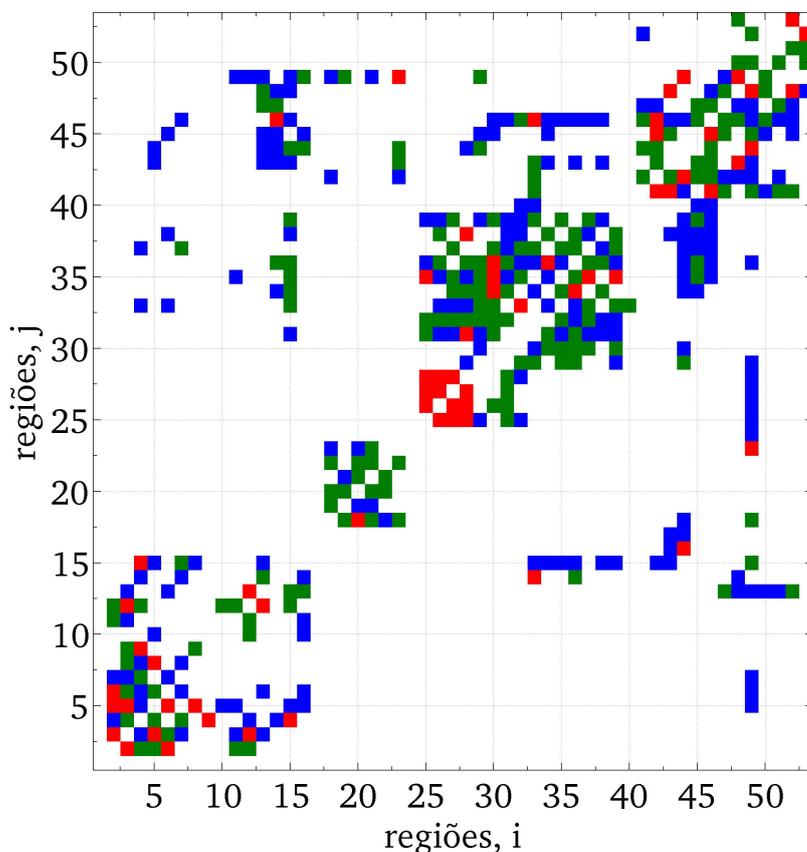


Figura 4.1:

A matriz de adjacência do gato mostrando os pesos relativos de conexão entre regiões. O código de cor na matriz de adjacência segue com o branco sendo zero, o azul é 1, verde 2 e vermelho 3. Os pesos são uma alusão indireta a respectivamente, conexões quase inexistentes, poucas conexões, número intermediário de conexões e muitas conexões.

Devido à complexidade envolvida nesse sistema, o problema foi abordado com uma topologia do tipo rede de redes. Tal estrutura topológica gera inúmeras complicações de desenvolvimento e execução computacionais, mas possui maior semelhança com a estrutura organizacional cerebral.

A rede integradora das sub-redes será a matriz de adjacência do gato. Como pode ser observado na Fig. (4.1), essa possui **53** regiões conectadas pelas ligações e seus pesos como apresentado. Cada sub-rede será integrada pelos seus elementos por diferentes matrizes do tipo SW, embora todas possuam a mesma probabilidade de conexão não local ($p = 0,01$), o mesmo número de conexões locais ($C = 2$) e o mesmo número de elementos ($N = 256$). Como apresentado no Cap. 2, pelas equações (2.12) e (2.13) é possível determinar se uma rede está no regime SW de acordo com a figura de mérito. Os cálculos obtidos para nossas redes fornecem $\sigma \approx 30$, o que a indica como sendo uma rede de pequeno mundo [86], já que a referência para tanto é que σ seja maior que um.

As conexões mais externas (via matriz do gato) serão feitas pelo campo médio das membranas dos neurônios, partindo das redes emissoras até as receptoras, enquanto as conexões internas a cada um dos agrupamentos estarão definidas por conexões pós-sinápticas, ou seja, o neurônio receptor determinará se o potencial é suficiente para

haver transmissão de sinal elétrico [66, 79, 87]. Esquemáticamente, temos como visualizar na Fig. (4.2).

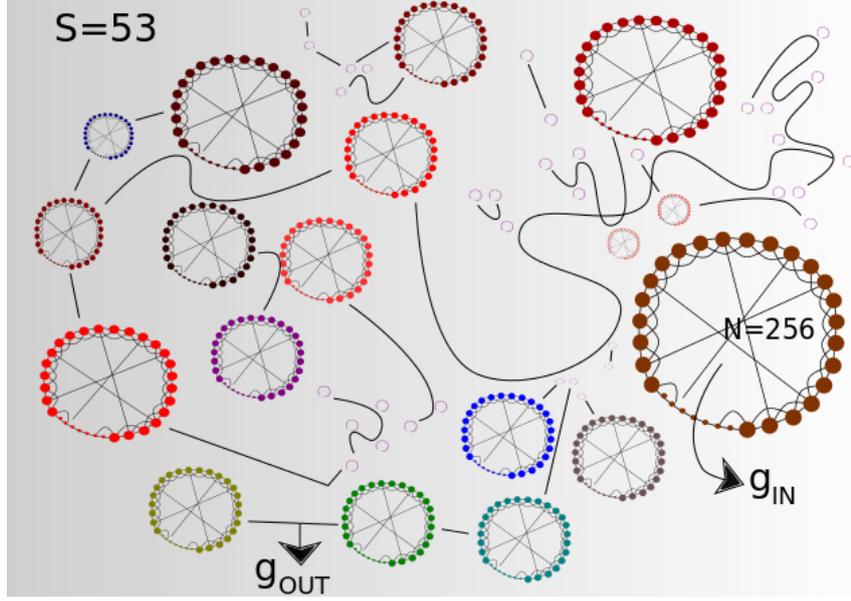


Figura 4.2: Estrutura geral esquemática do sistema de rede de redes. Pode-se ver as conexões internas a cada sub-rede e as conexões externas as sub-redes, todas formando a rede global.

Internamente a cada uma das sub-redes, têm-se que cada elemento será simulado pelas equações de Huber-Braun (3.32-3.46) acrescidos dos termos de acoplamento. Obtivemos o conjunto de expressões que segue:

$$C_M \left(\frac{dV_{[i,j]}}{dt} \right) = -I_{[i,j]Na} - I_{[i,j]K} - I_{[i,j]sd} - I_{[i,j]sa} - I_{[i,j]l} + I_{[i,j]ext}, \quad (4.1)$$

em que o termo $I_{[i,j]ext}$ engloba todas as influências externas ao comportamento neuronal padrão do modelo de Huber-Braun. Podemos escrevê-lo de forma simplificada como:

$$I_{[i,j]ext} = I_{[i,j]IN} + I_{[j]OUT} + I, \quad (4.2)$$

onde

$$I_{[i,j]IN} = g_{IN} \sum_{k=1}^{k=N} A_{[i,k]}^{(j)} r_{[k,j]} (V_{pos-syn} - V_{[k,j]}), \quad (4.3)$$

$$I_{[j]OUT} = \frac{g_{OUT}}{S} \sum_{l=1}^S A_{[j,l]} \langle V^l \rangle, \quad (4.4)$$

com $I_{[i,j]IN}$ caracterizando a corrente pós-sináptica (descrita pela Eq. (4.3)) responsável pela conexão interna às sub-redes e $I_{[j]OUT}$ sendo a corrente responsável pela conexão externa entre as sub-redes (Eq. (4.4)). Os elementos i e k dizem respeito aos neurônios e correm de $1, \dots, N$, sendo para o presente trabalho $N = 256$, enquanto j são as sub-redes,

que para a previamente apresentada matriz do gato faz-se $j, l = 1, \dots, S$ com $S = 53$.

As 53 matrizes $A_{[i,k]}^{(j)}$ são todas do tipo SW e geram as conexões internas das sub-redes, enquanto $A_{[j,l]}$ é a matriz do gato. O campo médio $\langle V^j \rangle$ pode então ser escrito como

$$\langle V^j \rangle = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N V_{[k,j]}. \quad (4.5)$$

Dentro das influências externas a dinâmica neuronal, a corrente I caracteriza a corrente não proveniente de acoplamentos sinápticos neuronais. Nesse trabalho essa corrente é zerada, mas seria o termo responsável por modelar efeitos tal qual o de eletrodos implantados ou impulsos externos ao cérebro.

A variável $r_{[k,j]}$ é um termo diferencial com relação ao tempo, que pode ser descrito e construído através de um modelo cinético tal qual proposto por Destexhe e colaboradores [87]. Em uma sinapse química, após a chegada de um potencial de ação no terminal pré-sináptico, ocorre a liberação de moléculas neurotransmissoras (indicadas por T) na fenda sináptica, e essas moléculas aglutinam-se nos receptores pós-sinápticos. Seja $R_{[k,j]}$ e $TR_{[k,j]}$ descrevendo os estados desligados e ligados dos receptores pós-sinápticos, podemos escrever a sinapse química via um processo cinético [87] como segue:



onde α e β são processos de taxa, ligados aos tempos característicos de crescimento e decaimento da transmissão sináptica, descritos por τ_r e τ_d respectivamente. Assim, escreve-se $r_{[k,j]}$ como a fração de receptores ligados. A ligação dos neurotransmissores e a consequente abertura dos canais de íons nos receptores pós-sinápticos, é caracterizado pela condutância total via transmissões pós-sinápticas modelada por $r_{[k,j]}$ vezes a condutância máxima aqui escrita por g_{OUT} , de acordo com [74]. Conforme $r_{[k,j]}$ alcança a unidade, todos os canais chegam ao estado aberto [86].

A evolução temporal de $r_{k,j}$, quando em modelo cinético, pode ser escrita via equação mestra da seguinte forma [83]:

$$\frac{dr_{[k,j]}}{dt} = \alpha [T]_k^j (1 - r_{[k,j]}) - \beta r_{[k,j]}. \quad (4.7)$$

Na Ref. [87] é suposto que a concentração do neurotransmissor na fenda sináptica ($[T]_k^j$) sobe e desce tão rapidamente que a mesma poderia ser modelada por um pulso quadrado, o que tornaria possível resolver exatamente [75]. Modelos mais complexos podem ser definidos tomando-se em conta uma dependência de $[T]_k^j$ com o potencial de membrana dos neurônios pós-sinápticos $V_{[k,j]}$, tal como feito em [88], podendo ser escrito por

$$\frac{dr_{[k,j]}}{dt} = \left(\frac{1}{\tau_r} - \frac{1}{\tau_d} \right) \frac{1 - r_{[k,j]}}{1 + e^{(-V_{[k,j]} + V_0)}} - \frac{r_{[k,j]}}{\tau_d}, \quad (4.8)$$

sendo τ_r e τ_d tempos característicos e V_0 o potencial característico.

Além dos parâmetros de acoplamento g_{IN} e g_{OUT} , que são condutâncias de controle, todas as outras variáveis definidas nas Eq. (4.1) e (4.8), que não haviam sido definidas no Cap. 3, são constantes, com valores definidos na tabela 4.1.

$V_{\text{pos-syn}} = 20,0 \text{ (mV)}$	$\tau_r = 0,5 \text{ (ms)}$
$V_0 = -20,0 \text{ (mV)}$	$\tau_d = 8,0 \text{ (ms)}$

Tabela 4.1: Parâmetros do acoplamento interno.

Os acoplamentos são somados à expressão Eq. (4.1), de modo a termos um efeito excitatório (estimulando o aumento de disparos neuronais) no cálculo diferencial.

Como temos um macrossistema composto por 53×256 sistemas, cada qual com 6 equações diferenciais acopladas descritas pela Eq. (4.1), foi necessário utilizar algoritmos eficientes e equipamentos de alta performance numérica. Então preferiu-se o método de Adams de 4ª ordem ao tradicional Runge-Kutta de mesma ordem, pelo primeiro mostrar-se mais rápido e com resultados praticamente idênticos na solução das equações diferenciais acopladas. Tal método foi implementado e otimizado para cálculos utilizando placas de vídeo em tecnologia CUDA [89, 90]. As placas usadas são **Geforce GTX 460, GTX 570, GTX 680 e GTX Titan Black** além das **Tesla K10, Tesla M2075**. Como efeito prático e comparativo, a Fig. 4.3 (a) e (b) apresenta cálculos de determinismo como descrito no Cap. 2, para um mesmo conjunto de dados em diferentes configurações de janelamento (o tempo gasto para execução do algoritmo serial aumenta de forma aproximadamente quadrática com o tamanho das janelas).

Os cálculos realizados nesses equipamentos, tornam-se muito eficientes quando o número de equações a se resolver é múltiplo de 2, por isso o valor escolhido para N foi de $N = 256$ equações por sub-rede. Além disso, esse ganho de eficiência torna-se muito maior quanto maior a escala do problema, como pode ser visto nos gráficos da Fig. (4.3). Outro fator decisivo é a dependência de condições anteriores para execução de comandos, e de comandos com muitos controles de fluxo numérico. Tais questões fazem com que a razão de ganho para problemas de equações diferenciais (fluxo), como o das redes neuronais, tenha valores muito mais modestos do que em casos cuja dependência das execuções numéricas é quase inexistente (em meus testes algo como 4 a 11 vezes mais rápido que em uma CPU de alta performance, a depender da placa e do tamanho das sub-redes).

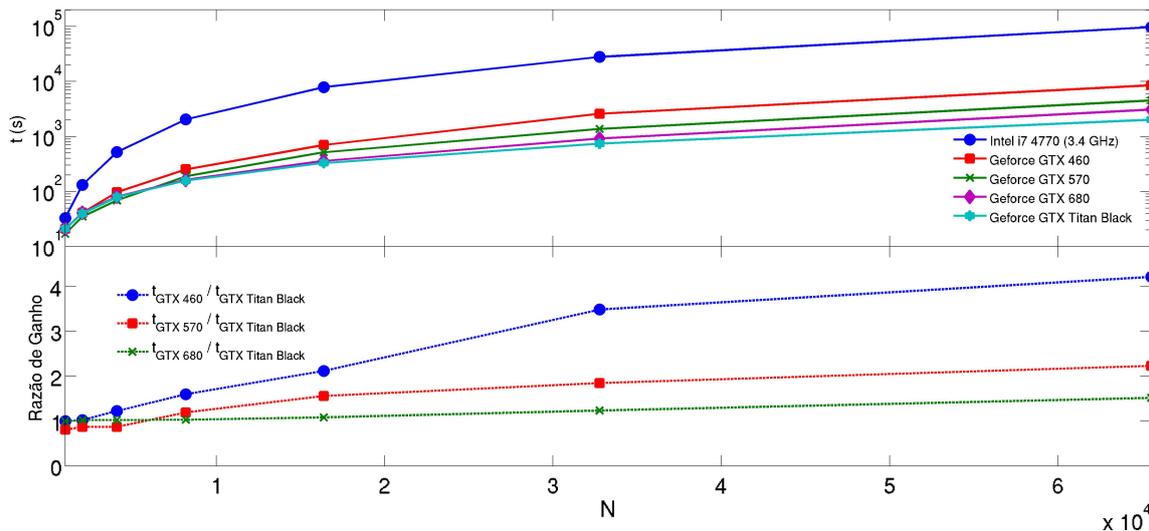


Figura 4.3: O gráfico (a) mostra o tempo gasto por cada uma das plataformas analisadas, para execução de um determinado algoritmo dependente quantidade de dados N . Para esse algoritmo (basicamente o cálculo do determinismo dos gráficos de recorrência) janelado, o tempo de execução do mesmo escala com N^2 , assim quando dobra-se a quantidade de dados por janela N , quadruplica-se o tempo necessário para finalização do mesmo. Olhando a placa de vídeo mais rápida nesse comparativo (*Geforce GTX Titan Black*), chega-se a casos extremos cujo ganho de performance sobre a CPU *intel core i7-4770* em núcleo único é mais de 5000,0%. No gráfico (b) nota-se que mesmo entre as placas gráficas, a diferenças formidáveis de performance, chegando a mais de 400,0% o comparativo entre a (*Geforce GTX 460*) e a (*Geforce GTX Titan Black*)

Seção 4.2

Os Comportamentos da Rede de Redes

De todas as variáveis do modelo, primeiramente foi avaliada a influência direta das condutâncias responsáveis pelos acoplamentos, que são os termos g_{OUT} e g_{IN} . Essas duas variáveis definem importantes comportamentos no sistema, muitos deles com profundas implicações na funcionalidade neuronal.

Para uma melhor avaliação de um sistema tipo rede de redes, é necessário realizar algumas alterações pontuais no parâmetro de ordem de Kuramoto Eq. (2.15). Convencionalmente, a fase do parâmetro de ordem para cada oscilador no instante t vem da posição relativa desse elemento ao seu período de oscilação. Nesse caso o parâmetro de ordem calcularia a sincronia de cada oscilador com cada outro oscilador, a partir de suas fases em seus próprios períodos de oscilação. No caso de sistemas neuronais com estouros, nos interessa definir um pseudo-período de oscilação para estouros, ou seja, qual a fase de cada oscilador relativo a dois estouros consecutivos (como pode ser visto na Fig. 4.4). A Eq. (4.9) descreve a definição das fases segundo o regime de estouros,

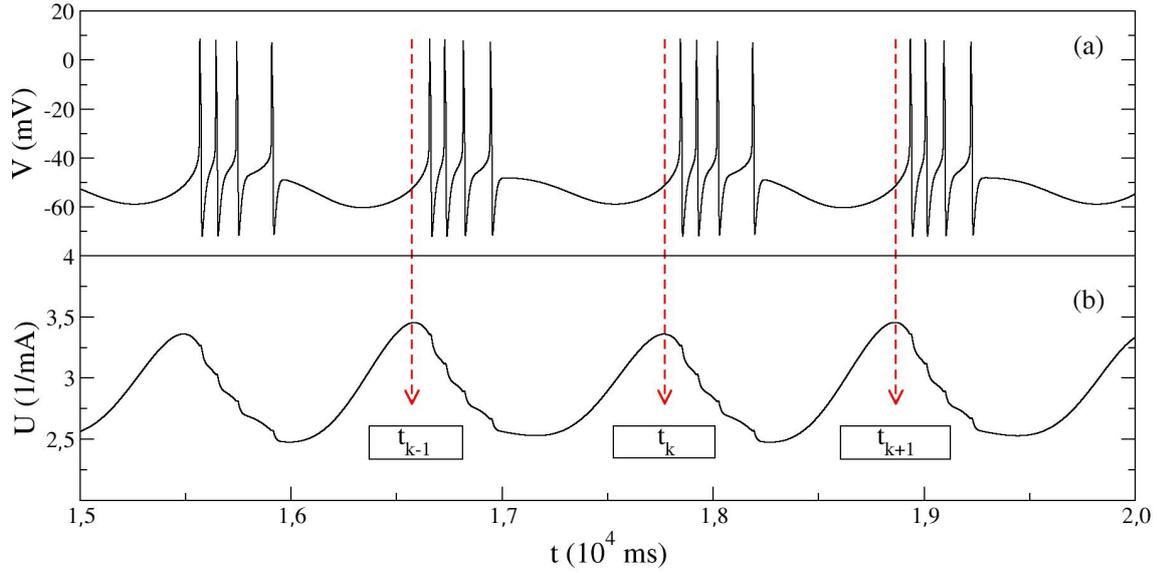


Figura 4.4: Figura (a) mostra o sinal típico de um neurônio de Huber-Braun em regime de estouros, e a figura (b) descreve a curva de $1/I_{sa}$. O máximo local da figura (b) aponta diretamente para o início de um evento de estouros no gráfico de V_M , sendo um bom indicador para a definição dos pseudo-períodos de estouro.

$$\theta(t) = 2\pi k + 2\pi \frac{t - t_k}{t_{k+1} - t_k}, \quad (t_{k+1} > t \geq t_k), \quad (4.9)$$

na qual os valores de k definem os pseudo-períodos de oscilação. Uma estrutura sincronizada se daria por uma evolução dinâmica semelhante do ponto de vista dos estouros, como pode ser visto pela Fig. (4.5 - b), enquanto uma estrutura não sincronizada do ponto de vista dos estouros poderia ser caracterizada por algo como o que se tem na Fig. (4.5 - a). No caso (4.5 - a) o parâmetro de ordem seria muito baixo (em geral tendendo a zero), enquanto no caso (4.5 - b) o mesmo seria bastante próximo de 1, embora as fases dos disparos e consequentemente as tensões de membrana não estejam sincronizados.

Outra extensão importante que foi feita nesse trabalho para a avaliação de um problema como o de rede de redes é o uso de dois tipos diferentes de parâmetro de ordem. O primeiro é a média dos parâmetros de ordem de cada sub-rede (descrito por $R_{\text{mean}}(t)$), definido pela Eq. (4.10) com $S = 53$ e $R_j(t)$ obtido dos $N = 256$ elementos neuronais que compõe cada sub-rede.

$$R_{\text{mean}}(t) = \frac{1}{S} \sum_{j=1}^S R_j(t) \quad (4.10)$$

O outro é o parâmetro de ordem global (definido como $R_{\text{global}}(t)$) da rede. Para obtê-lo é necessário considerar todos os nodos das sub-redes como parte de uma

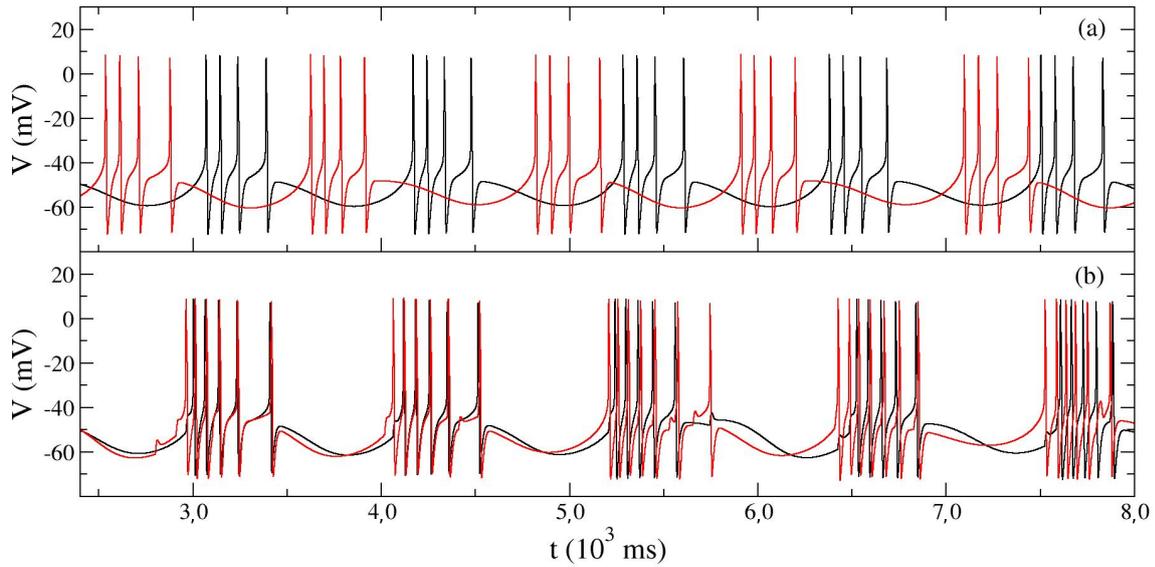


Figura 4.5: A Figura (a) mostra a evolução dinâmica do parâmetro V de dois sistemas Huber-Braun acoplados, mas que não apresenta sincronização das fases de estouros. Em (b) temos uma clara correlação entre os dois sinais, caracterizando uma sincronização de fase por estouros.

única grande rede. Assim, o valor do parâmetro de ordem fornece uma relação geral da sincronização do macro-sistema. Mais precisamente, pode-se escrevê-lo como consta na relação

$$R_{\text{global}}(t) = \left| \frac{1}{S N} \sum_{j=1}^S \sum_{i=1}^N e^{i\theta_{ij}(t)} \right|. \quad (4.11)$$

A Fig. (4.6 - a) apresenta o R_{mean} quando variamos ambos os acoplamentos de intensidade, para um momento no tempo onde as oscilações dinâmicas são quase nulas. Nesse espaço de parâmetros é possível distinguir algumas características. A primeira delas diz respeito ao que já é esperado, ou seja, quanto mais alto se tem os acoplamentos, maior é o grau de sincronização das sub-redes. Mas para o caso de ambos os acoplamentos relativamente baixos, conforme eles aumentam gradativamente, não temos um aumento assintótico instantâneo do parâmetro de ordem médio local, contrário ao que vemos para regimes de acoplamentos mais altos. Tal fenômeno já havia sido reportado na literatura [91], embora para um conjunto de equações bastante distinto e menos realístico.

Mais intrigante é a Fig. (4.6 - b), cuja a irregularidade no R_{global} contrasta fortemente com o que vemos na Fig. (4.6 - a). Observando o sistema conforme aumentamos o g_{OUT} , temos pouquíssima interferência do ponto de vista do acoplamento dos estouros por parte da matriz do gato até aproximadamente $g_{\text{OUT}} = 4,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$. Até esse ponto, o efeito dominante é dos acoplamentos internos às sub-redes. Após isso, a complexa topologia da matriz do gato altera drasticamente o que pode ser observado,

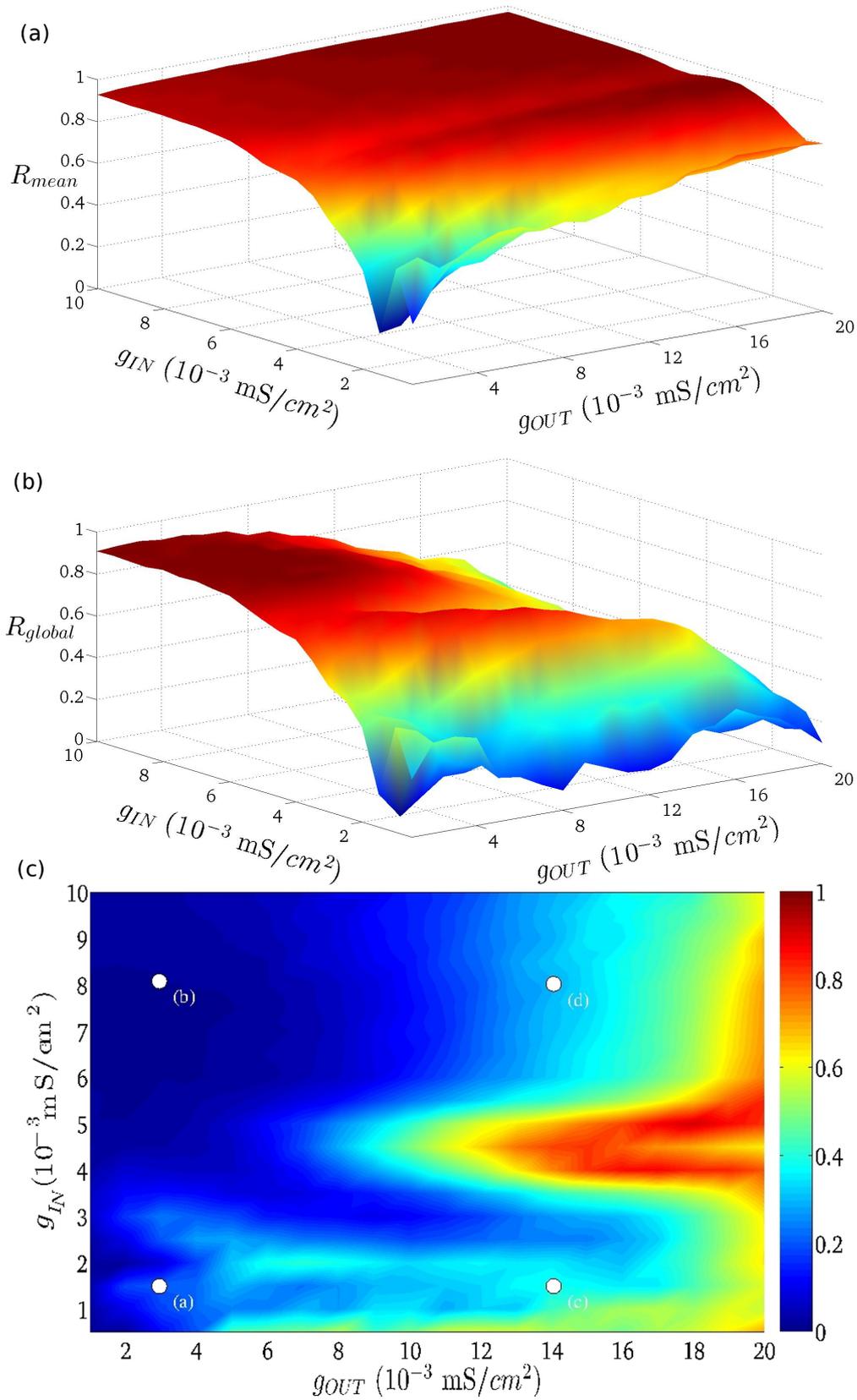


Figura 4.6: Para cada um dos casos supra-mencionados, faz-se a variação dos acoplamentos g_{IN} e g_{OUT} , obtendo os parâmetros de ordem dessas configurações. As figuras são respectivamente o parâmetro de ordem local médio calculado sobre cada sub-rede (conectadas entre si pela matriz do gato) (a), o parâmetro de ordem entre todos os 53×256 elementos (b) e a diferença entre a Fig. (a) e (b).

levando o sistema a uma transição que pode melhor ser observada na Fig. (4.7), e cuja descrição passa por agrupamentos locais e facilidade de mudança de grupos.

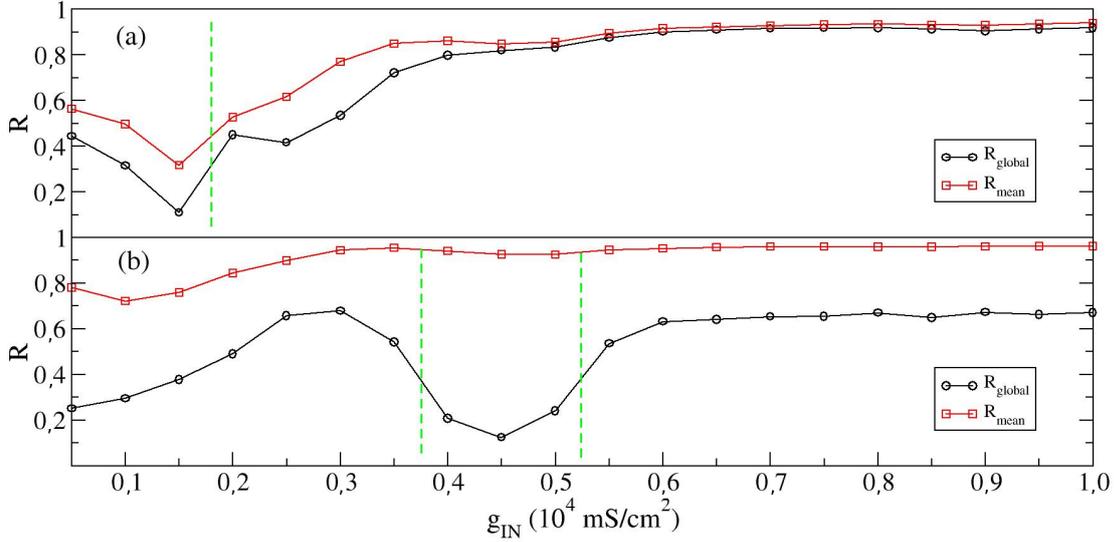


Figura 4.7: Dependência dos parâmetros de R_{mean} e R_{global} com relação ao g_{IN} para dois casos distintos. O gráfico (a) apresenta $g_{\text{OUT}} = 3 \times 10^{-3}$ e (b) com $g_{\text{OUT}} = 14 \times 10^{-3}$. Pode-se notar que a mudança de faixa de g_{OUT} leva a mudança nas transições, especialmente no caso do R_{global} que acaba por ter uma nova transição com g_{IN} de valores intermediários.

Considerando um pseudo-período típico entre estouros de disparos um ciclo de 2π , podemos definir cada neurônio pela fase em que ele se encontra para um dado instante do tempo. Tendo esse conceito em vista, foi realizado o histograma das fases de estouro dos neurônios para um dado instante de tempo, em que o efeito transiente já tinha se extinguido. Essa análise qualitativa do sistema pode ser de grande valia, no intuito de compreender qual a distribuição formada para cada conjunto de acoplamentos. Assim, também pode ser feita uma análise dos campos médios das tensões das sub-redes dadas pela Eq. (4.5), embora, nesse caso, tal quantificador avalie efeitos locais com respeito às sub-redes, ao invés de efeitos globais.

Com esses dois diagnósticos, separamos essas análises em quatro blocos distintos, onde cada bloco será definido por um conjunto diferente de acoplamentos. Cada conjunto avaliará uma área diferente do espaço de parâmetros dos acoplamentos, com efeitos e fenômenos bastante distintos uns dos outros.

Subseção 4.2.1

Acoplamento Interno e Externo Baixos

Pode-se observar na Fig. (4.8) o perfil do sistema para $g_{\text{IN}} = 1,5 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$ e $g_{\text{OUT}} = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$. Avaliando primeiramente a Fig. (4.8 - a) nota-se que a distribuição das fases dos pseudo-períodos é mais ou menos uniforme, ou seja, não existe uma fase preferencial em todo o espectro de fases. Esse tipo de característica segue o mesmo resultado esperado para as variáveis aleatórias de inicialização, levando o sistema a não ter nenhum tipo de comportamento coletivo.

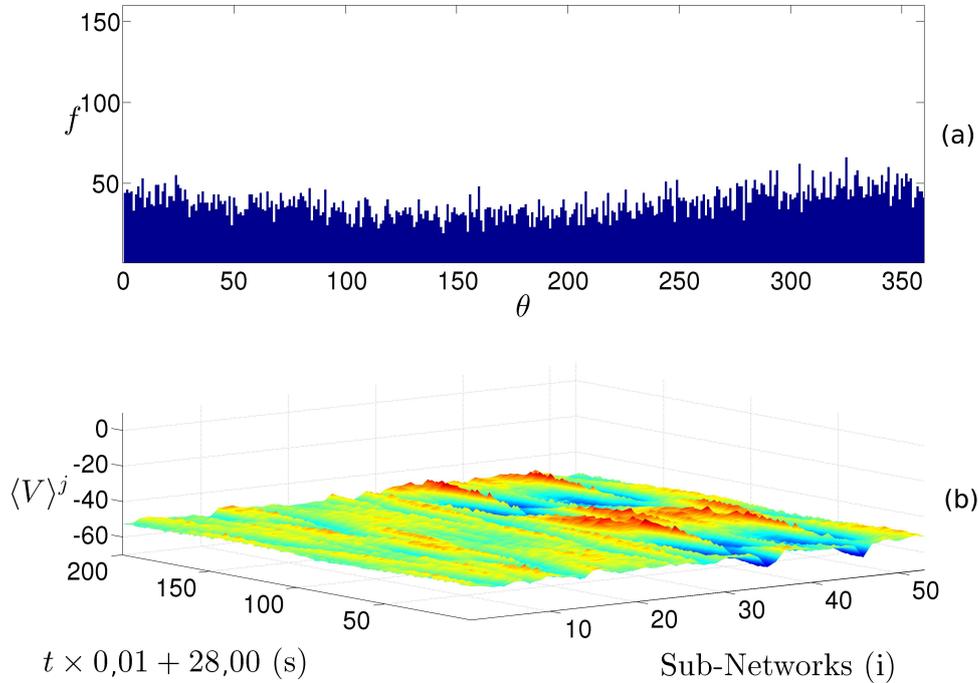


Figura 4.8: De cima para baixo têm-se o histograma das fases do sistema e a evolução temporal dos campos médios de cada uma das sub-redes. A figura dos histogramas foi extraída em $t = 3,0 \times 10^4$ ms, enquanto a segunda compreende o período entre $t = 2,8 \times 10^4$ e $3,0 \times 10^4$ ms. Ambas as imagens possuem o conjunto de acoplamentos $g_{\text{IN}} = 1,5 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$ e $g_{\text{OUT}} = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$.

Do ponto de vista da Fig. (4.8 - b) segue-se a evolução temporal por um curto intervalo de tempo com relação aos campos médios de cada uma das 53 sub-redes. Dois pontos são importantes nessa avaliação, o primeiro diz respeito à amplitude do sinal do campo médio, que, nesse caso em particular, é bastante pequena (quando comparado com a amplitude modular natural de um neurônio de Huber-Braun nesse regime, cujo valor é $\approx 80 \text{ mV}$, enquanto nesse gráfico a amplitude não passa de 10 mV). Isso mostra que há um comportamento cooperativo internamente às sub-redes quanto as tensões são

muito baixas, corroborando com a ideia proveniente do histograma de que as fases dos pseudo-períodos também estão descorrelacionadas. Isso nos permite afirmar que temos um sistema assíncrono. O segundo ponto vem de uma pequena alteração por volta da sub-rede 35. Tal alteração tem uma relação direta com a estrutura topológica da matriz do gato, já que essa região tem intenso número de conexões com outras regiões, embora isso não seja suficiente para gerar efeitos cooperativos.

Esses efeitos colaboram com o que era observado na Fig. (4.6 - a), onde há um “vale” no parâmetro de ordem.

Subseção 4.2.2

Acoplamento Interno Alto e Externo Baixo

Para o conjunto de acoplamentos $g_{IN} = 8,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$ e $g_{OUT} = 3,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$ chega-se a um conjunto de efeitos completamente diferentes. O primeiro efeito é a correlação de fase na sub-rede e entre as sub-redes. Logo transita-se de um conjunto onde havia supressão de correlação das fases tanto dentro das sub-redes quanto entre elas, para uma situação onde ambas sincronizam seus regimes de estouro. É possível ver que agora tem-se algum tipo de amplitude dos campos médios das tensões nas sub-redes, embora essa seja muito pequena se comparada à amplitude convencional de um potencial de ação. Isso acontece pois os disparos individuais dentro dos estouros não estão sincronizados (não há uma sincronização de potenciais de membrana ou sincronização SS - *spike synchronization* [92], mas somente dos pseudo-períodos dos estouros). Mais importante é notar que a sincronização de estouros (ou sincronização BS - *burst synchronization* [92]), acontece tanto internamente às sub-redes quanto entre elas, havendo uma sincronização local e global de estouros.

A Fig. (4.9) apresenta um último detalhe. O histograma não tem mais uma característica aleatória como antes, possuindo uma clara tendência em torno de um único grupo.

Subseção 4.2.3

Acoplamento Interno Baixo e Externo Alto

Talvez o caso mais interessante e importante dessas análises seja para o conjunto de acoplamentos $g_{IN} = 1,5 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$ e $g_{OUT} = 14,0 \times 10^{-3} \text{ mS/cm}^2$. Na

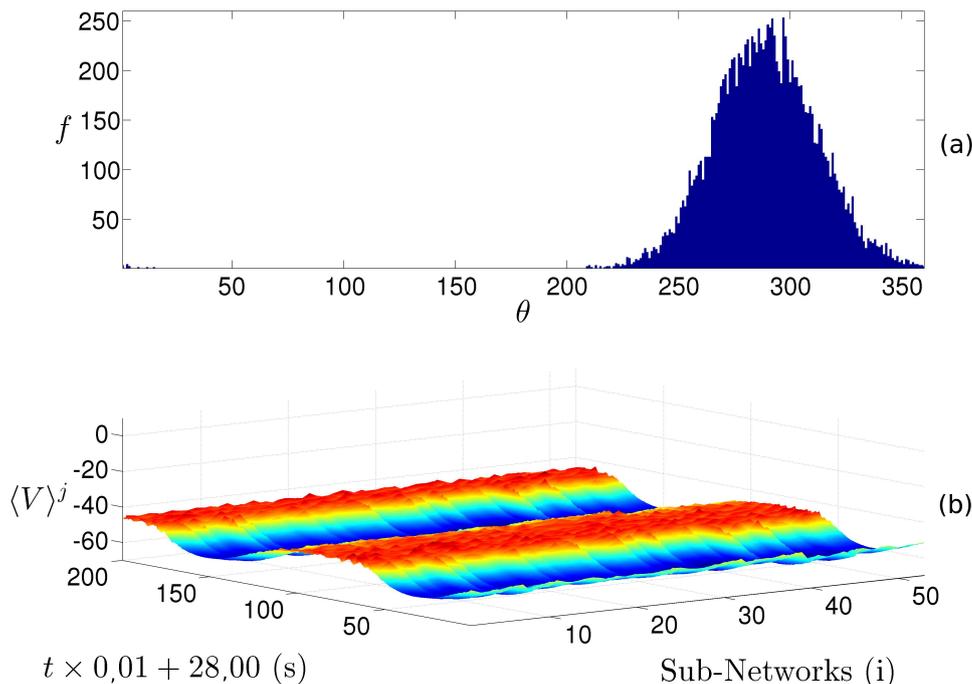


Figura 4.9: De cima para baixo têm-se o histograma das fases da rede de redes e a evolução temporal dos campos médios das sub-redes. Para o primeiro foi feito em $t = 3,0 \times 10^4$ ms, enquanto o segundo compreende o período entre $t = 2,8 \times 10^4$ e $3,0 \times 10^4$ ms. Ambas as imagens possuem o conjunto de acoplamentos $g_{IN} = 8,0 \times 10^{-3}$ mS/cm² e $g_{OUT} = 3,0 \times 10^{-3}$ mS/cm².

Fig. (4.10) é possível verificar o histograma das fases com alguns picos preferenciais, e pelo menos dois outros grupos como o do histograma da Fig. (4.9), mas com menor amplitude e maior dispersão. Esses dois grupos caracterizam uma espécie de elementos cooperantes, enquanto os picos distintos no histograma aproximam-se muito do número individual de elementos por sub-rede. Esses grupos distintos carregam uma intrigante característica de sincronização de disparos e estouros (aqui sempre internamente a algumas sub-redes, como pode ser visto pelo g_{OUT} bastante baixo em Fig. (4.6)). Tais características podem ser claramente observadas na evolução temporal dos campos médios das sub-redes. Há algumas sub-redes com uma grande amplitude de campo médio, o que na prática caracteriza uma SS, ou em outras palavras, uma sincronização de potencial de membrana de cada um dos 256 elementos neuronais que as compõem. Além do mais, pode-se ver que a dispersão no histograma é bastante distinta da de um conjunto aleatório, mostrando diversas tendência para diferentes grupos, muitos dos quais estão assíncronos ou síncronos apenas em estouros (BS).

Outro fato marcante são os elementos com sincronização de disparos, apesar de eles possuírem posição relativa na matriz no gato com grande número de conexões aferentes e deferentes, há outras em situação semelhante que não atingem esse regime. Além do mais, esse efeito já havia sido observado na literatura fazendo uso de tempo de retardo (*time delay*) [92], mas não em um sistema de rede de redes sem o uso dessa

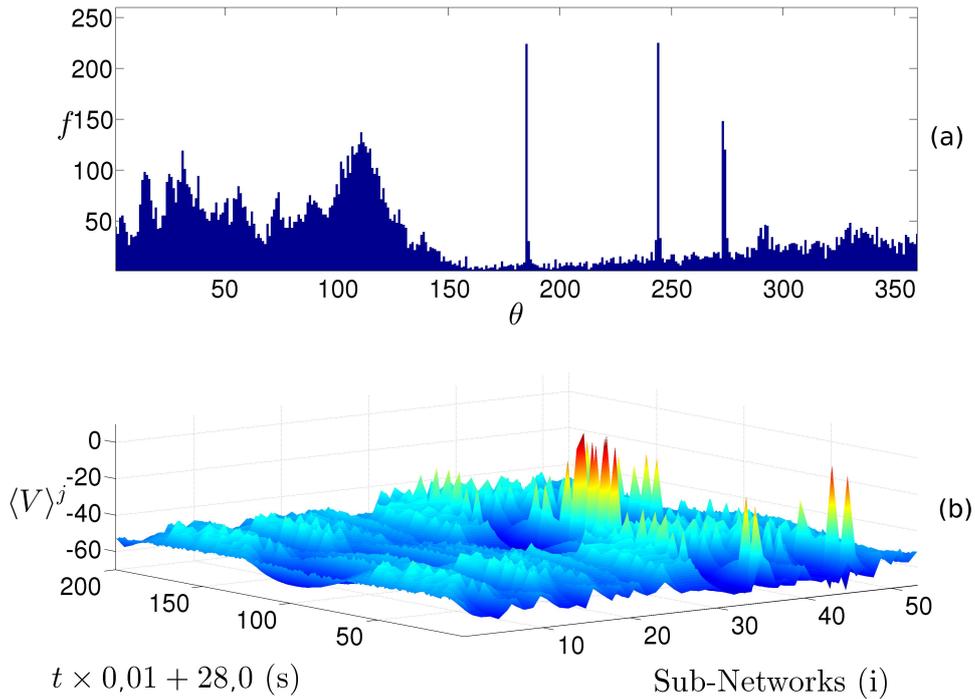


Figura 4.10: De cima para baixo têm-se o histograma das fases da rede de redes e a evolução temporal dos campos médios das sub-redes. Para o primeiro foi feito em $t = 3,0 \times 10^4$ ms, enquanto o segundo compreende o período entre $t = 2,8 \times 10^4$ e $3,0 \times 10^4$ ms. Ambas as imagens possuem o conjunto de acoplamentos $g_{IN} = 1,5 \times 10^{-3}$ mS/cm² e $g_{OUT} = 14,0 \times 10^{-3}$ mS/cm².

ferramenta [91].

Esse regime de diversos agrupamentos é importante, pois simula diferentes áreas interagindo em diferentes níveis, de modo a apresentar a riqueza dinâmica necessária para descrever tais sistemas complexos. O melhor desse caso é que praticamente todos esses efeitos surgem naturalmente da matriz do gato.

Subseção 4.2.4

Acoplamento Interno e Externo Altos

Nesse último caso temos ambos os valores altos. Podemos ver que o acoplamento intra-redes perde um pouco a intensidade relativa no sistema, de modo que a amplitude dos campos médios de tensão baixaram a um nível semelhante da Fig. (4.8). Mas mesmo que isso tenha acontecido, existe um pequeno grupo de elementos altamente conectados na matriz do gato que destoa nas fases, gerando uma situação um pouco diferente da observada anteriormente. Aqui temos uma sincronização nas sub-redes do tipo BS, mas não temos uma sincronização desse tipo global. Pode-se ver que não há picos

preferenciais solitários como na Fig. (4.10), o que caracteriza que não há sincronização do tipo SS. Mas os agrupamentos que no caso anterior eram difíceis de distinguir, nesse caso tornam-se visíveis em ambos os casos da Fig. (4.11).

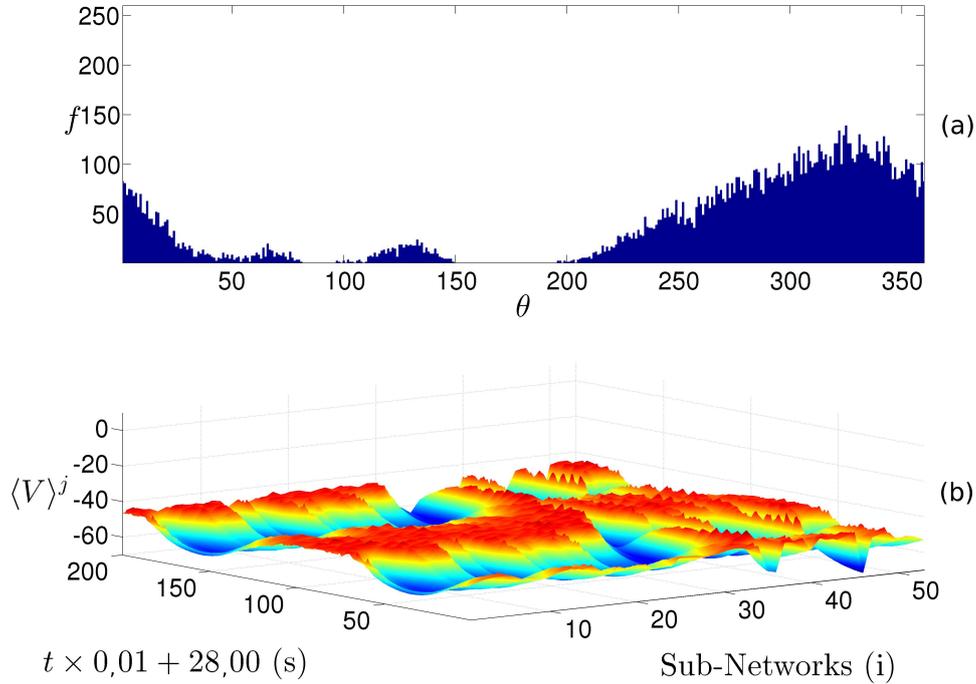


Figura 4.11: De cima para baixo têm-se o histograma das fases da rede de redes e a evolução temporal dos campos médios das sub-redes. Para o primeiro foi feito em $t = 3,0 \times 10^4$ ms, enquanto o segundo compreende o período entre $t = 2,8 \times 10^4$ e $3,0 \times 10^4$ ms. Ambas as imagens possuem o conjunto de acoplamentos $g_{IN} = 8,0 \times 10^{-3}$ mS/cm² e $g_{OUT} = 14,0 \times 10^{-3}$ mS/cm².

Quando comparamos estes dados com aqueles obtidos na literatura com objetivos semelhantes mas abordagens diferentes [91, 92], observamos que, com o uso de um modelo suficientemente realístico, ao adotar uma formatação de rede de redes e utilizar como rede integradora a matriz do gato, foi possível obter efeitos semelhantes aos observados nesses trabalhos apenas mudando a intensidade dos acoplamentos. Tal característica torna-se relevante devido à capacidade da rede em se modelar aos mais diversos tipos de condutâncias neuronais, sem a necessidade de apelar a correntes de atraso ou modelos não realísticos do ponto de vista fisiológico.

Subseção 4.2.5

Análises Complementares

Após realizar essas caracterizações mais minuciosas, foram feitas outras análises globais para corroborar as afirmativas colocadas anteriormente. A primeira, de

fácil visualização, é a variância (cuja expressão é (2.18)). Esse método estatístico foi usado globalmente e em algumas sub-redes escolhidas do macro-sistema. Na prática, foram escolhidas uma sub-rede sem conexão alguma intra-redes, outra com um número mediano de ligações com outras sub-redes e uma com um número bastante alto de ligações intra-redes, sendo tais colocações sempre relativas ao número máximo de conexões intra-redes que um dado nodo desse sistema possa ter. Tais escolhas buscam avaliar a influência dinâmica recebida em cada um desses casos, extraídas por outro quantificador que não seja o parâmetro de ordem. A variância acaba por ser um bom quantificador de sincronização de disparos (SS), e por consequência de estouros (BS) (já que esse é definido por um conjunto de disparos rápidos e concentrados), embora uma sincronização (BS) não garanta uma sincronização (SS).

Para evitar pequenas variações locais do ponto de vista temporal, faz-se uma adaptação tomando-se médias temporais. Pode-se reescrever a expressão da variância Eq. (2.18) para avaliar o potencial médio de membrana de cada sub-rede, como descrito pela seguinte equação:

$$\text{Var}(V^j(t)) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (V_i^j(t) - \langle V^j \rangle(t))^2. \quad (4.12)$$

Partindo da expressão da variância, toma-se a média temporal como:

$$\overline{\text{Var}(V^j)} = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T - T'} \int_{T'}^T dt \text{Var}(V^j(t)), \quad (4.13)$$

onde $T' = 24s$ e $T = 30s$. Assim as variâncias dizem respeito a um intervalo de tempo, e também a um conjunto de elementos específicos, podendo ser qualquer uma das 53 sub-redes ou o conjunto global com todos os elementos do sistema.

Pode-se ver na Fig. (4.12) que a variância global dos potenciais de membrana é bastante alto, independentemente de aumentar ou não ambos os acoplamentos. Isso é fácil de compreender após as diversas análises feitas. O g_{IN} tem grande influência em gerar ou destruir super-agrupamentos, embora esses dificilmente caiam na mesma posição de fase, logo acaba-se obtendo sincronização de estouros e não de disparos. O g_{OUT} pode gerar algumas sub-redes com SS e favorecer a criação ou quebra de pequenos agrupamentos. Como a variância é um ótimo quantificador para detectar SS, obtêm-se então uma avaliação de que em todo espaço de parâmetros estudado nunca chega-se a um SS global.

Observando-se a variância da sub-rede (1) têm-se o comportamento gerado apenas pelo acoplamento interno, já que todos os elementos da matriz do gato para essa sub-rede são nulos. Isso mostra que o acoplamento interno aumenta sutilmente a variância, indicando que, apesar desse termo favorecer sincronizações do tipo BS, ele desfavorece as sincronizações do tipo SS. A variância da sub-rede (5) é um pouco mais complicada, sendo possível ver que o acoplamento externo está reduzindo a mesma, logo favorecendo

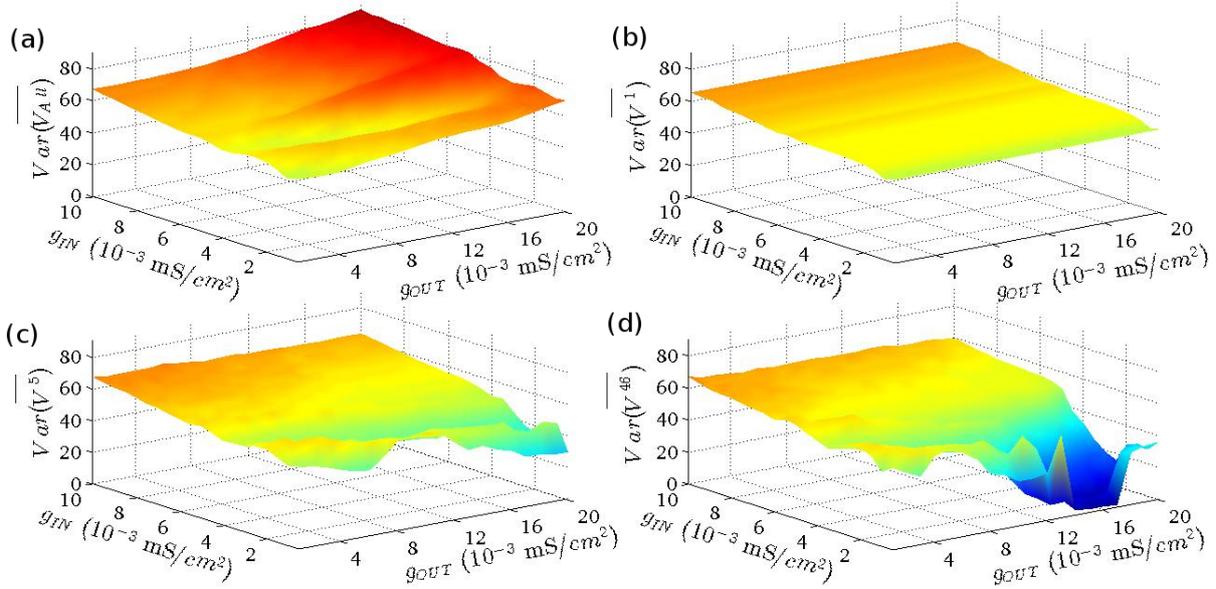


Figura 4.12: Estão localizados nas figuras de (a-d) respectivamente a variância global dos potenciais de membrana, a variância da sub-rede (1), (5) e (46). Globalmente o efeito dos acoplamentos é bastante sutil e reduz o efeito de sincronização dos potenciais, enquanto para algumas sub-redes o efeito pode ser bastante aditivo como o caso da sub-rede 46.

o surgimento de sincronização do tipo SS. Por fim, há a sub-rede (46), e que, para uma pequena área de seu espaço de parâmetros, tem variância quase nula. Isso implica no que já foi observado com mais dificuldade na Fig. (4.10), que o sistema entra em um regime de sincronização do tipo SS.

Vale ressaltar que essa é uma situação muito peculiar, como podemos ver, até mesmo o contínuo aumento do g_{OUT} pode tirar essa sub-rede dessa condição. Aqui notamos a emergência de efeitos extremos (transição abrupta de um estado para outro estado dinâmico), o qual possui semelhança a comportamentos observados em sistemas neurais pela literatura [93], e parece ser fundamental na compreensão de sistemas neurais biológicos.

A variância não é o único quantificador eficiente de sincronização SS, como pode ser visto na Fig. (4.13). O método da taxa de recorrência mostra resultados muito parecidos com os obtidos pela variância, com a sutil, embora não geral, diferença que essa técnica nos fornece um número mais preciso do quão síncrono está o sistema. Como já foi descrito no Cap. 2, o quantificador que nesse caso foi aplicado para os potenciais de membrana, varia de zero (totalmente assíncrono quanto à sincronização SS) até (1) (síncrono no estilo SS com respeito ao raio de tolerância ϵ usado). Logo, para os casos apresentados nessa figura, de forma semelhante ao que foi feito com a variância, temos um caso global (sem sincronia), um caso sem conexões entre sub-redes, um caso com algumas conexões com outros grupos (onde há um claro aumento da taxa de recorrência) e, por fim, uma sub-rede altamente conectada com outras sub-redes (com áreas em regime SS). Um ponto relevante a ser ressaltado é a semelhança entre a Fig. (4.13 - a) e a Fig. (4.6 - c). Pode-se

notar grande semelhança com relação à estrutura geral da figura (esquecendo-se os valores numéricos relativos a cada quantificador), a despeito das diferenças entre os quantificadores, mostrando que a taxa de recorrência de algum modo recobra a característica das diferenças entre os parâmetros de ordem local médio e global.

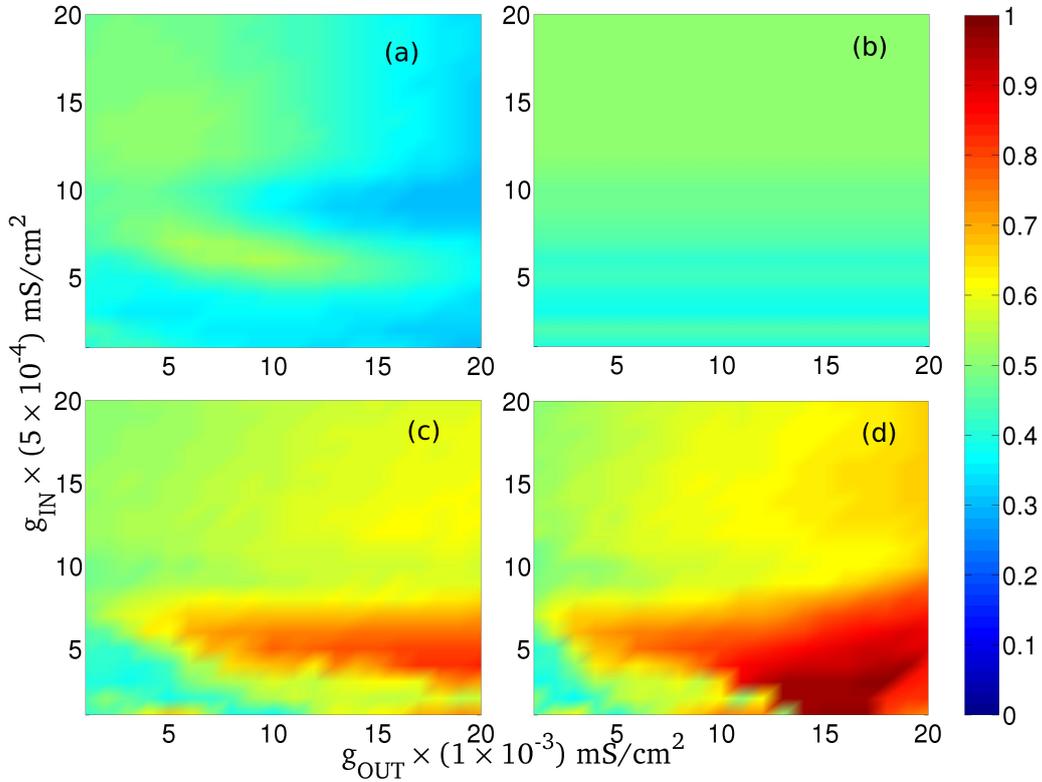


Figura 4.13: Estão localizados nas figuras de (a-d) respectivamente a taxa de recorrência global dos potenciais de membrana, as sub-redes (1), (5) e (46). Globalmente o efeito dos acoplamentos é bastante sutil e reduz o efeito de sincronização dos potenciais, enquanto para algumas sub-redes o efeito pode ser bastante aditivo como o caso da sub-rede (46).

Por fim, a Fig. (4.14) foi construída para apresentar a estabilidade do sistema após a passagem de efeito transiente, e uma compreensão espaço-temporal do comportamento da rede total. Nesse caso estão apenas os campos médios dos potenciais de membrana de cada sub-rede, para os quatro diferentes conjuntos de acoplamentos utilizados anteriormente. É possível ver todos os quatro estágios apresentados nas seções anteriores, e como o sistema mantém tal configuração espacial por períodos relativamente longos de evolução temporal (a rigor praticamente não muda para quase todas as configurações de acoplamentos).

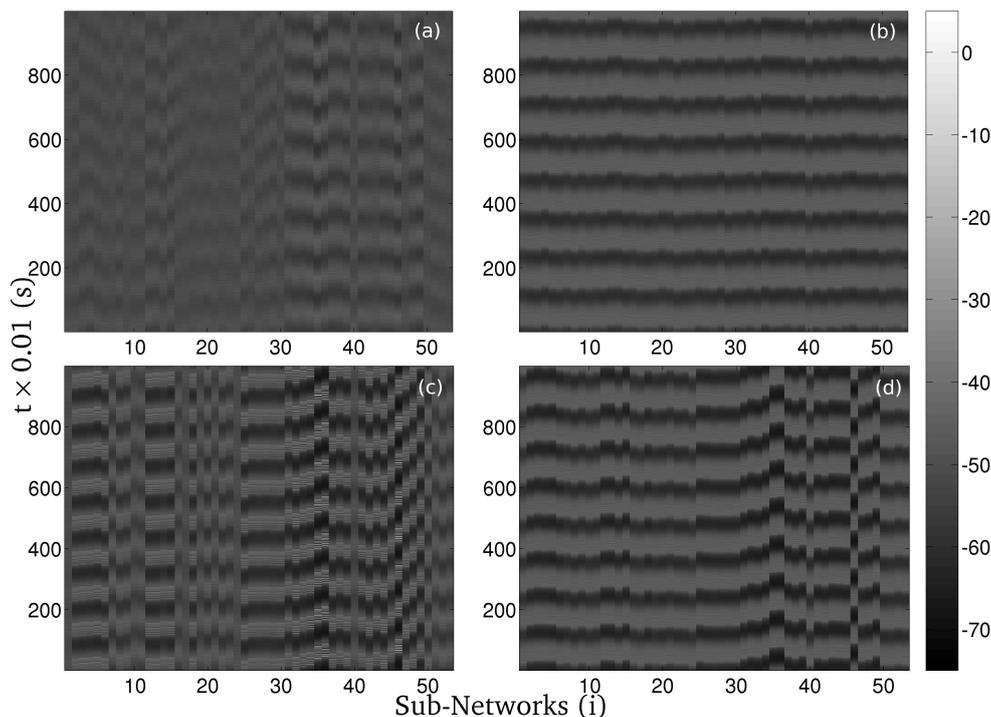


Figura 4.14: Variações das evoluções temporais do campo médio de cada sub-rede, para diferentes regimes de acoplamentos interno e externo às sub-redes. Têm-se o conjunto de condutâncias de acoplamento para (a), (b), (c) e (d) respectivamente os valores de g_{IN} e g_{OUT} , $[1,5 \times 10^{-3}; 3,0 \times 10^{-3}]$, $[8,0 \times 10^{-3}; 3,0 \times 10^{-3}]$, $[1,5 \times 10^{-3}; 14,0 \times 10^{-3}]$ e $[8,0 \times 10^{-3}; 14,0 \times 10^{-3}]$

Seção 4.3

Rede Externa em Estrutura SW

Como primeiro estudo realizado mudando-se a topologia geral da rede, foi feito um trabalho preliminar em cima de uma estrutura bastante distinta da analisada até agora. Ao invés de usar a rede do gato, onde cada elemento é uma sub-rede SW, foi feita uma estrutura de rede do tipo SW e cada elemento dessa rede são outras redes do tipo SW. Quando faz-se isso, perde-se um pouco o viés experimental, mas ganha-se grande compreensão da complexidade inerente ao sistema. Basicamente, saímos de uma matriz obtida experimentalmente e consideravelmente irregular, para um caso onde temos as regras mais restritas do regime SW.

A Fig. (4.15) apresenta o mesmo estudo realizado na Fig. (4.6), mas agora com a estrutura topológica sensivelmente alterada. Devido ao fato desse trabalho basear-se no estudo da influência da matriz do gato como macro-rede, optou-se em haver mais uma avaliação comparativa do que pontual dessa nova estrutura complexa.

Todos os três casos apresentam diferenças grandes quanto à sincronização

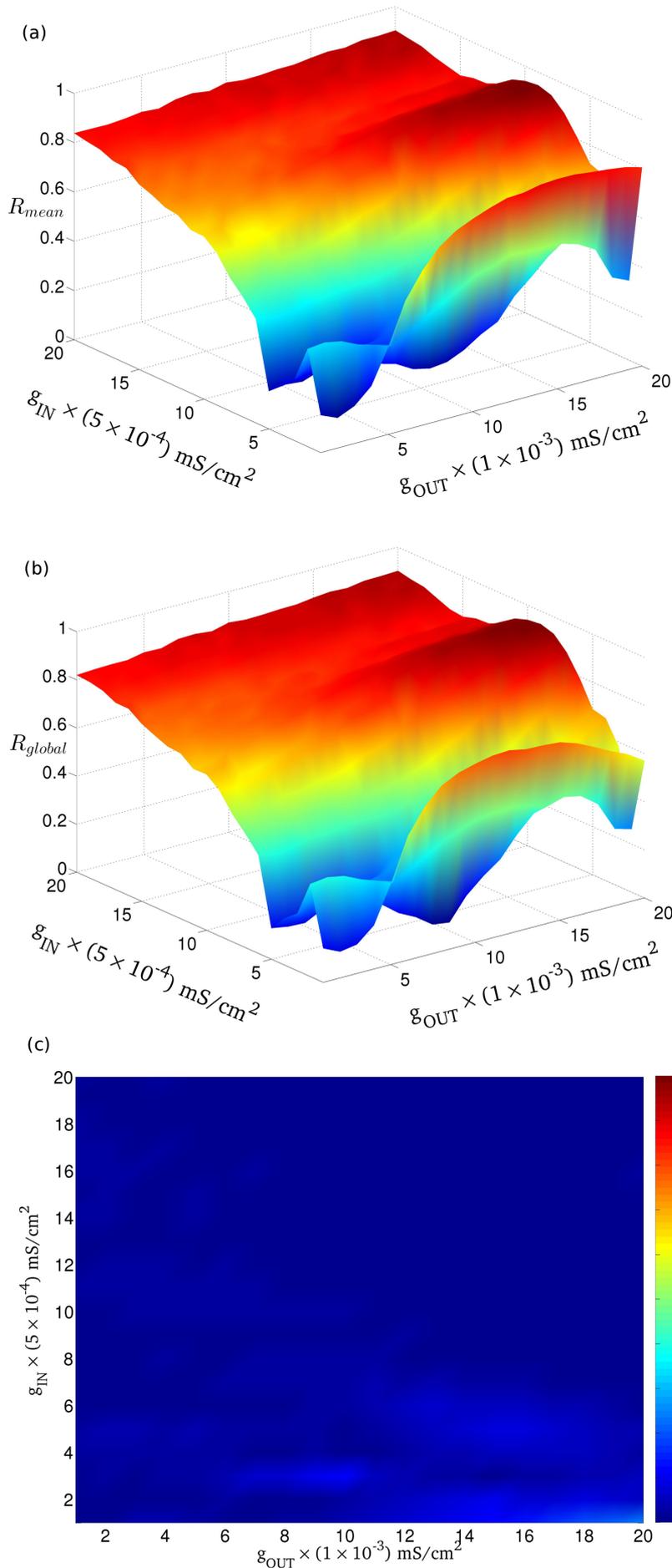


Figura 4.15: As figuras ao lado apresentam respectivamente o parâmetro de ordem local médio calculado sobre cada sub-rede (conectadas via rede externa SW), o parâmetro de ordem entre todos os 53×256 elementos e a diferença entre a Fig. (a) e (b). Todas possuem a variação do acoplamento interno e externo às sub-redes, apresentando os diferentes estágios de cooperação em fase entre todos os membros dessa comunidade neuronal.

BS. O primeiro fato vem da Fig. (4.15 - c). Esse caso apresenta a diferença entre as Fig. (4.15 - a) e Fig. (4.15 - b), e mostra claramente que, para um sistema mais “regular”, as diferenças locais e globais são mínimas. Esse resultado surge, essencialmente, de três características da macro-rede SW. A primeira está na reflexão das conexões com relação à diagonal principal, sendo que a matriz do gato não possui essa refletividade. A segunda característica é a utilização dos pesos nas conexões (nossas redes SW, como já havia sido mencionado, têm conexões com peso igual a 1), na matriz do gato há pesos de valores diferentes e a distribuição dos mesmos segue uma estrutura própria. Por último, a matriz do gato segue uma estrutura de grupos altamente conectados, favorecendo muito a influência dinâmica em alguns locais em detrimento de outros, algo que não acontece em um regime de pequeno mundo.

Comparativamente, a Fig. (4.6 - a) rapidamente converge em quase todo o espaço de parâmetros para uma sincronização BS, enquanto em Fig. (4.15 - a) as médias locais possuem grandes áreas de assincronia em diferentes localidades do espaço. Para a Fig. (4.15 - b) é visível a alteração geral do espaço de parâmetros quando comparada com Fig. (4.6 - b). As maiores diferenças surgem quanto maior g_{OUT} , quando em um caso (matriz SW) temos na maior parte do espaço um aumento da sincronização BS global e no outro (matriz do gato) uma assincronia global.

Com as ferramentas adequadas, descrevemos uma estrutura com tantos graus de liberdade e com tamanha complexidade. Há diversas características e efeitos que necessitam um maior aprofundamento, tal qual as diferentes transições via regimes de sincronização diferentes, para conjuntos bastante variados de acoplamentos, em especial ressalta-se a criação de grupos de aglomerados em diferentes fases e com diferentes frequências angulares. Todos esses efeitos, e alguns mais descritos no texto, acontecem em menor ou maior amplitude em sistemas biológicos, como já citamos, e são de suma importância na compreensão geral de sistemas complexos cada vez maiores.

Capítulo 5

Previsibilidade de Micro Despertar em Sonos SWS

“Não há lugar para a sabedoria onde não há paciência.”

Santo Agostinho

O sono é uma necessidade biológica de diversos seres vivos, mas a necessidade do sono carrega em si diversas teorias. Este capítulo apresenta uma breve descrição sobre o sono, os estagiamentos e seus efeitos. Depois será apresentada a extensão da análise dinâmica (em sua maioria ligada ao quantificador de recorrência *DET*) desenvolvida ao longo da pesquisa, e aplicada a séries experimentais obtidas de sensores ligados a camundongos. Tais sensores foram responsáveis pelo recolhimento do grande volume de dados de alguns camundongos, sendo que aqui serão usados os dados ligados a um estágio específico de sono (SWS - *slow waves sleep*), e intercalados por momentos de despertar de curta duração do animal. Os principais resultados e conclusões foram a detecção desses micro-despertares com alguma antecedência ao fenômeno, a constatação de acoplamento neuronal de diferentes regiões cerebrais via alteração do quantificador de recorrência e a adaptação dessa ferramenta para uma gama ampla de sistemas.

Seção 5.1

Estágios do Sono

Das diversas teorias que existem a respeito do sono, quatro delas são aceitas em algum nível pela comunidade científica. As teorias da inatividade e da conservação de energia são descritas como adaptações evolutivas, sendo que a primeira versa sobre encontrar um local protegido para se esconder, em um momento (noite) que o mesmo estaria mais suscetível a ataques. A segunda teoria, relativa à conservação da energia, relata que em um ambiente com provimento restrito de alimentos, é evolutivamente mais viável economizar energia em um dado período, para aumentar as chances de obtenção de alimentos. Ambas as teorias possuem pontos falhos, mas certamente fazem parte do motivo [94–96].

A teoria da restauração fala em um momento para o cérebro e o organismo se recuperarem do período acordado, já que, ao longo do estado acordado, os neurônios produzem adenosina como um subproduto de sua atividade. Quanto mais concentrada a adenosina, maior a sensação de cansaço. Quando o indivíduo dorme, o cérebro pode retirar a adenosina do organismo, fazendo com que o mesmo fique mais alerta e acordado. Por fim, a teoria da plasticidade do cérebro versa sobre a interferência do sono na plasticidade cerebral. Plasticidade é a capacidade do cérebro em criar novas conexões neuronais, e está diretamente relacionada com a capacidade de aprendizado de um indivíduo [94–96].

O sono é um estado psicofísico que é intercalado com o acordado, suas divisões internas são relativas a diversos processos cerebrais, e geram redução de atividade motora, aumento de atividade hipocampal, redução de atividade cardíaca, redução de consciência, entre vários outros efeitos. Os períodos de sonos podem ser subdivididos em dois grandes agrupamentos, o primeiro é o movimento rápido de olhos (REM - *rapid eye movement*) e o outro sem movimento rápido de olhos (NREM - *non-rapid eye movement*). Ambos são característicos em todos os mamíferos e possuem períodos específicos por espécie, sendo tipicamente para seres humanos entre 90 – 120 min. [97].

O NREM, nos seres humanos, possui quatro estágios, cada qual distinto por causa da variação na frequência de oscilação do padrão adotado em medições nos anos 60 [97]. Esse padrão foi desenvolvido a partir de um conjunto de medidas de alteração biofisiológicas (provenientes de medidas EEG - *electroencephalographic*, EOG - *electrooculographic* e EMG - *electromyographic*) mostrados na Fig. (5.1), que quando geram efeitos concomitantes com respeito à frequência, caracterizam estágios diferentes de sono. As alterações para as caracterizações dos estágios de sono são bastante complexas (podem

ser observadas com mais detalhes em [97]), mas, em resumo, pode-se aglutinar os estágios 3 e 4 em SWS (slow wave sleep). Esses estágios possuem frequência baixa em todos os sensores, por isso é chamado de sono de ondas lentas.

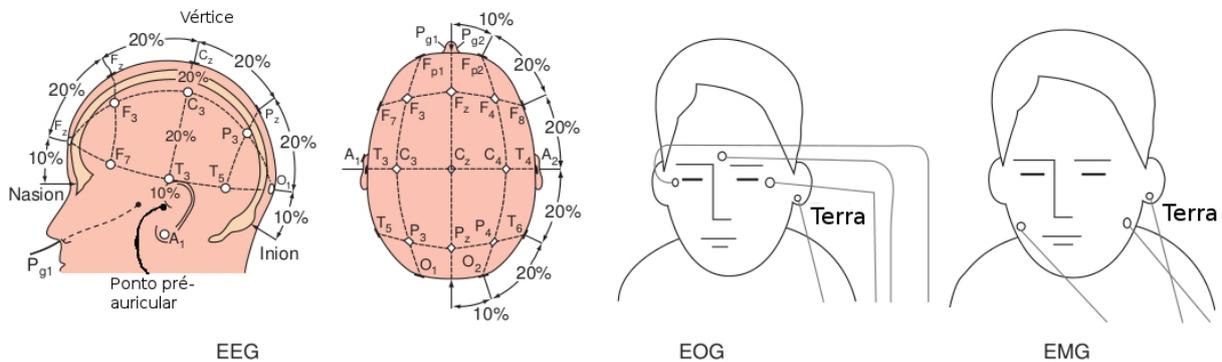


Figura 5.1: A figura (obtida em [97]) apresenta o conjunto e posicionamento de eletrodos na PSG (*polysomnography*), que necessita de três agrupamentos de sensores, EEG, EOG e EMG.

Ao contrário do que acontece em típicos regimes de sonos em humanos, os camundongos possuem um agrupamento reduzido de estágios de sono. Pode-se resumir os estágios de sono ao SWS e o REM, intercalados por eventos de micro despertar. Os momentos de micro despertar (1,5 – 3,0 (s) de atividade [98]) são essenciais durante o sono, pois são eles os reguladores do grau de inatividade cerebral. A inatividade cerebral nunca pode passar de um determinado limite, o qual é essencial para atividades realizadas pelo cérebro mesmo quando dormindo [98].

A Fig. (5.2) mostra um desenho esquemático do experimento realizado por colaboradores da **UFRN** que obteve os dados analisados nesse capítulo [99]. Basicamente, foram utilizados três conjuntos de sensores, sendo eles um conjunto não-invasivo que capta movimentos físicos (acelerômetro - A_{cc}), outro implantado no córtex motor (não utilizado nesse primeiro trabalho) e, por último, um conjunto implantado no hipocampo dos animais (H_{pp}). Os dois últimos necessitaram de uma cirurgia para implantação, enquanto o primeiro é atrelado externamente aos camundongos. O experimento contou com 5 espécimes saudáveis com alimento e água fornecidos regularmente.

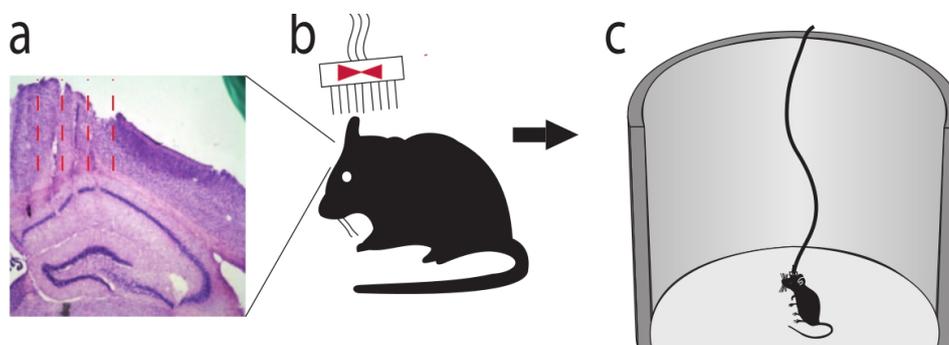


Figura 5.2: A Fig. (a) e (b) mostram o posicionamento dos sensores invasivos no camundongo, enquanto a Fig. (c) ilustra o confinamento e método de coleta dos dados.

Com os dados obtidos, foram realizadas análises de hipnograma (que é uma forma de polissonografia com atribuições por frequência, tal análise tem características próprias de atribuição de estagiamentos [100]), com a finalidade de distinguir as regiões de sono REM e SWS. A Fig. (5.3) apresenta uma ampliação de um sinal de acelerômetro, com o respectivo hipnograma mostrando as diferentes regiões de sono. Com tal procedimento foram extraídas dezenas de regiões em sono SWS, os quais continham eventos de micro-despertar, e que acabamos por analisar em busca de preditores e acoplamentos com relação a tal fenomenologia.

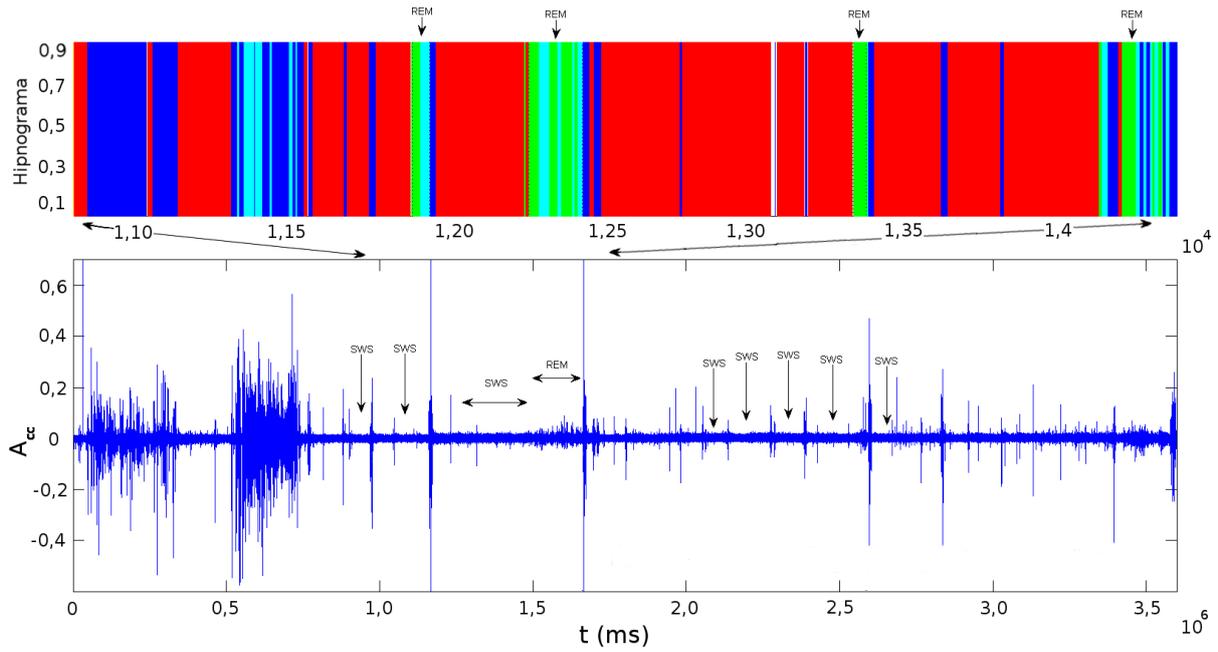


Figura 5.3: O gráfico do hipnograma mostra os diferentes regimes de frequências ao longo do tempo de um intervalo de tempo extraído do sinal A_{cc} . Dessa forma, varrendo todos os elementos da série do acelerômetro, define-se as regiões acordadas, dos sonos NREM (para os camundongos SWS), REM e os micro-despertar nos momentos de sono.

Na próxima seção serão apresentadas as ferramentas utilizadas na análise das séries, e ao final do capítulo os resultados serão discutidos da aplicação dessa ferramenta.

Seção 5.2

Análise de Sistemas Não-Estacionários via Determinismo

Existem alguns métodos numéricos e matemáticos que lidam com conjuntos de dados ruidosos, muitas vezes extraindo dos mesmos parte da componente ruidosa [17]. Para analisar séries complexas como as de dados experimentais de mamíferos (nesse caso, em particular, de camundongos), é necessário utilizar uma ferramenta bastante robusta a alterações sutis na dinâmica. O quantificador de recorrência chamado determinismo, apresentado anteriormente no Cap. 2, possui a capacidade de detectar alterações na evolução espaço-temporal de trajetórias, e com as devidas adaptações, mudanças quase imperceptíveis ao longo de grandes trajetórias.

Um dos grandes problemas do cálculo do determinismo (DET ou Δ , descrito pela Eq. 2.24) via gráficos de recorrência (RP ou R_{ij} descrito pela Eq. 2.19), é o aumento considerável de trabalho computacional relativo à dimensão da série contendo os dados. Um RP de tamanho $(N \times N)$ retirado de uma série com M elementos (onde $N \leq M$), faz com que o número de cálculos necessários para que o DET acabe por crescer quadraticamente. O problema torna-se um pouco maior quando busca-se avaliar a evolução temporal do DET de uma série, pois, para isso, é necessário retirar $(M - N)$ séries da série original com M elementos, e, para cada uma dessas sub-séries, deve-se calcular o DET . Assim sendo, o número geral de cálculos envolvidos para esse tipo de situação envolve algo da ordem de $(M - N) \times (N^2)$ operações de recorrência. A solução para isso foi reduzir a ordem de procedimentos, e implementá-los em um processador gráfico como os mencionados no Cap. 4, com as performances relativas apresentadas nos gráficos da Fig. (4.3).

Outro ponto importante quanto a esse método está na definição da diagonal mínima (l_{\min}). Esse termo geralmente é constante ao longo da aplicação do método, e na bibliografia é mostrado que sua otimização para análise de sistemas acontece para valores suficientemente baixos ($l_{\min} = 2, \dots, 5$) [101]. Isso, na grande maioria dos casos, está correto, conforme mostra o autor do artigo [101], embora existam casos nos quais a aplicação é bastante específica, como é o caso aqui abordado, em que o melhor valor acaba por ser fração relativa ao conjunto amostral N . De forma mais precisa, a forma de reduzir oscilações locais relativas a não-estacionariedade do sistema, foi escolher um valor entre $(1\%N < l_{\min} < 10\%N)$. Assim sendo, o valor do quantificador de recorrência DET muda consideravelmente conforme admite-se apenas trajetórias recorrentes longas,

e é capaz de detectar transições dinâmicas sempre que essas trajetórias longas comecem a desaparecer ou a aparecer.

Por último, é preciso definir um limiar otimizado para as recorrências, caso contrário poderíamos obter resultados pouco conclusivos. A forma que desenvolvemos ao longo desse trabalho pode ser visualizado na Fig. (5.4 - a). Esse método define o melhor limiar segundo ao valor máximo da derivada da curva de $\Psi(\Delta)$, onde $\Psi(\Delta)$ pode ser escrito pela Eq. (5.1).

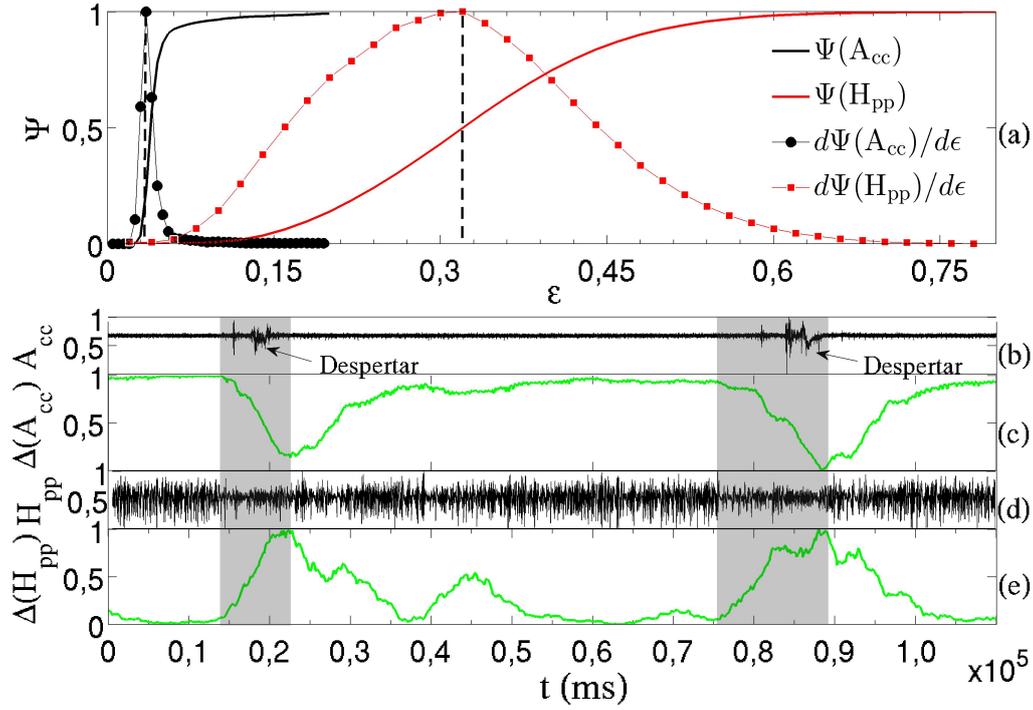


Figura 5.4: A Fig. (a) apresenta os gráficos de otimização (Ψ) e as derivadas com relação a ϵ em função do mesmo. Os máximos das derivadas definem o momento cuja máxima variação no ganho de recorrência de trajetórias (considerando o *DET*) ocorre, esse valor de limiar gera gráficos de determinismo com grande quantidade de detalhes relevantes a compreensão do sistema. As Fig. (b) e (d) são respectivamente os sinais do acelerômetro e hipocampo de um trecho do sono de um camundongo, enquanto as Fig. (c) e (e) são os determinismos (Δ) normalizados das respectivas séries. A região hachurada é a região de interesse, e começa a delimitar aproximadamente o momento em que o $\Delta(A_{cc})$ inicia sua queda, e o $\Delta(H_{pp})$ começa sua subida, assim acontece inversamente no final dessa região.

$$\Psi(\Delta(\epsilon)) = \frac{S}{M - N} \sum_{l=1}^{M-N} \Delta_l(\epsilon) \quad (5.1)$$

onde Δ_l são os termos da série de dados do determinismo, M o tamanho total de elementos da série, N uma sub-série com uma amostragem de M e S o intervalo entre uma sub-série e outra extraídas de M . A derivada deve ser feita com relação ao parâmetro ϵ , e o seu máximo fornecerá o limiar com a maior transição de trajetórias longas não recorrentes para recorrentes.

As séries Δ_l da Fig. (5.4) são obtidas dos sinais do acelerômetro (A_{cc}) (5.4 - b) e do hipocampo (H_{pp}) (5.4 - d), ambas com o camundongo dormindo. As Fig.

(5.4 - c) e (5.4 - e) mostram Δ normalizado com os limiares otimizados da Fig (5.4), e retratam o aparecimento de dois eventos de despertar no camundongo em questão. As áreas hachuradas apresentam o início e o fim, do ponto de vista do *DET*, do evento em questão. Nota-se claramente que os eventos (tanto no quantificador do hipocampo quanto no do acelerômetro) são detectáveis antes do estouro propriamente dito.

Assim sendo, cada conjunto de eventos em estágios de sono do tipo SWS, teve um conjunto diferente de limiares definidos tanto para o hipocampo quanto para o acelerômetro. No total foram analisados 205 eventos extraídos de 5 camundongos. Em cada conjunto de dados M contendo micro-despertar (o tamanho do mesmo é variável e dependente do intervalo de sono SWS), foi feito o cálculo do *DET* com $S = 10$, janelamento amostral $N = 8192$ e diagonal mínima $l_{min} = 200$. Além disso a taxa de amostragem das séries de dados é de 1 kHz (com resolução temporal de 1 ms), sendo que, para cada hora de monitoramento do camundongo, são extraídos $3,6 \times 10^6$ pontos. Para garantir o potencial de previsão de eventos futuros, o conjunto de N dados coletados da série experimental necessários para o cálculo de Δ foi sempre retirado de pontos anteriores aos tempos apresentados nos gráficos. Dessa forma, a série temporal experimental tem pelo menos 8192 pontos que antecedem o zero dos gráficos apresentados nesse capítulo. Esse detalhe garante que não há metodologicamente erros causados pela utilização de pontos futuros.

Na seção seguinte apresentaremos diversos eventos, características e estatística dos mesmos.

Seção 5.3

Resultados em Previsibilidade e Acoplamentos Biológicos

O método adaptado dos quantificadores de recorrência (determinismo), foi aplicado de forma sistêmica para todos os 205 eventos de micro-despertar, os quais foram obtidos de 5 camundongos tanto em horas diurnas quanto em horas noturnas (quando permanecem mais tempo acordado). Os gráficos da Fig. (5.5) mostram um exemplar dos sinais de A_{cc} e H_{pp} e suas respectivas análises via determinismo Δ , para cada um dos 5 camundongos relatados. Os conjuntos de resultados da Fig. (5.5) apresentam áreas hachuradas em cinza, ressaltando as áreas de interesse. Além disso, tais marcadores tentam guiar a observação conjunta de vários eventos ocorrendo concomitantemente. Nota-se que, no início de cada uma das regiões hachuradas, há uma região com (quase)

nenhuma alteração visível no sinal do A_{cc} , embora o sinal do H_{pp} mostre em geral uma redução na amplitude do sinal. O Δ de ambos os sinais apresentam um resultado distinto, e evidencia uma queda no determinismo do acelerômetro enquanto há uma clara subida do determinismo do hipocampo, e ambos os eventos ocorrem com diferenças de tempo mínimas. Tal conjuntura de eventos provenientes de sensores tão distintos, leva a conclusões de grande relevância para a compreensão desse intrincado sistema dinâmico. O primeiro ponto é a inferência de um acoplamento biofísico entre a área cerebral do hipocampo e a área cerebral motora (diretamente responsável pela movimentação física captada pelo acelerômetro), com relação a fenomenologia do sono, mais especificamente com a dinâmica dos micro-despertar. É importante ressaltar que os valores de Δ foram normalizados para facilitar a visualização.

Outra informação que é possível extrair da Fig. (5.5) está contida nessa espécie de sincronização de eventos em anti-fase. Ao fim de cada uma das regiões hachuradas, pode-se ver que, normalmente, o $\Delta(A_{cc})$ atinge um mínimo local (lembrando que foi normalizado) e o $\Delta(H_{pp})$ têm um máximo local, e tais eventos na grande maioria dos fenômenos ocorre de forma aproximadamente síncrona. Com um pouco de atenção na observação dos eventos, é possível notar que, em geral, o sinal do $\Delta(H_{pp})$ precede $\Delta(A_{cc})$, denunciando o que supomos ser uma fenomenologia de causalidade entre os eventos. Tais evidências levam à concepção da ideia de primazia da área do hipocampo com relação a área motora para inicialização do micro-despertar.

Por fim, outro dado importante vem dos tempos entre os eventos. Definimos como τ_1 o tempo entre o início do aumento consistente do determinismo no H_{pp} e a queda do determinismo do A_{cc} , enquanto τ_2 é o tempo entre o início da queda do $\Delta(A_{cc})$ e o evento visível no sinal do acelerômetro de micro-despertar. A Fig. (5.6 - a) mostra o $\Delta(A_{cc})$ calculado para diversos limiares diferentes, com seus respectivos valores no código de cor. Assim acontece na Fig. (5.6 - c) para o sinal do determinismo do hipocampo, enquanto têm-se nos sinais em (5.6 - b) e (5.6 - d) os dados de A_{cc} e H_{pp} . As marcações sobre as figuras apresentam as distinções de tempo entre os eventos, e ele se mantém para a grande maioria dos eventos analisados. O tempo de previsão entre o sinal do determinismo do acelerômetro e o início do micro-despertar como pleno evento, varia consideravelmente de evento para evento, e em alguns casos falha, mas em média têm-se algo como ≈ 4 (s).

As taxas de falha por camundongo gira por volta de 20%, chegando a um mínimo próximo de 15% e a um máximo em torno de 30%. O maior problema nesse caso preditivo não ocorre quanto ao fato de antecedência ou não antecedência do evento, mas sim quanto aos critérios objetivos para definir uma queda do $\Delta(A_{cc})$ como prévia de um evento de micro-despertar. Caso seja utilizado uma queda abrupta do determinismo (algo como 50%), o tempo para tal queda ocorrer aproxima-se ao tempo de antecedência do evento, sendo tal critério inútil como previsão em tempo real. Nessa situação, o

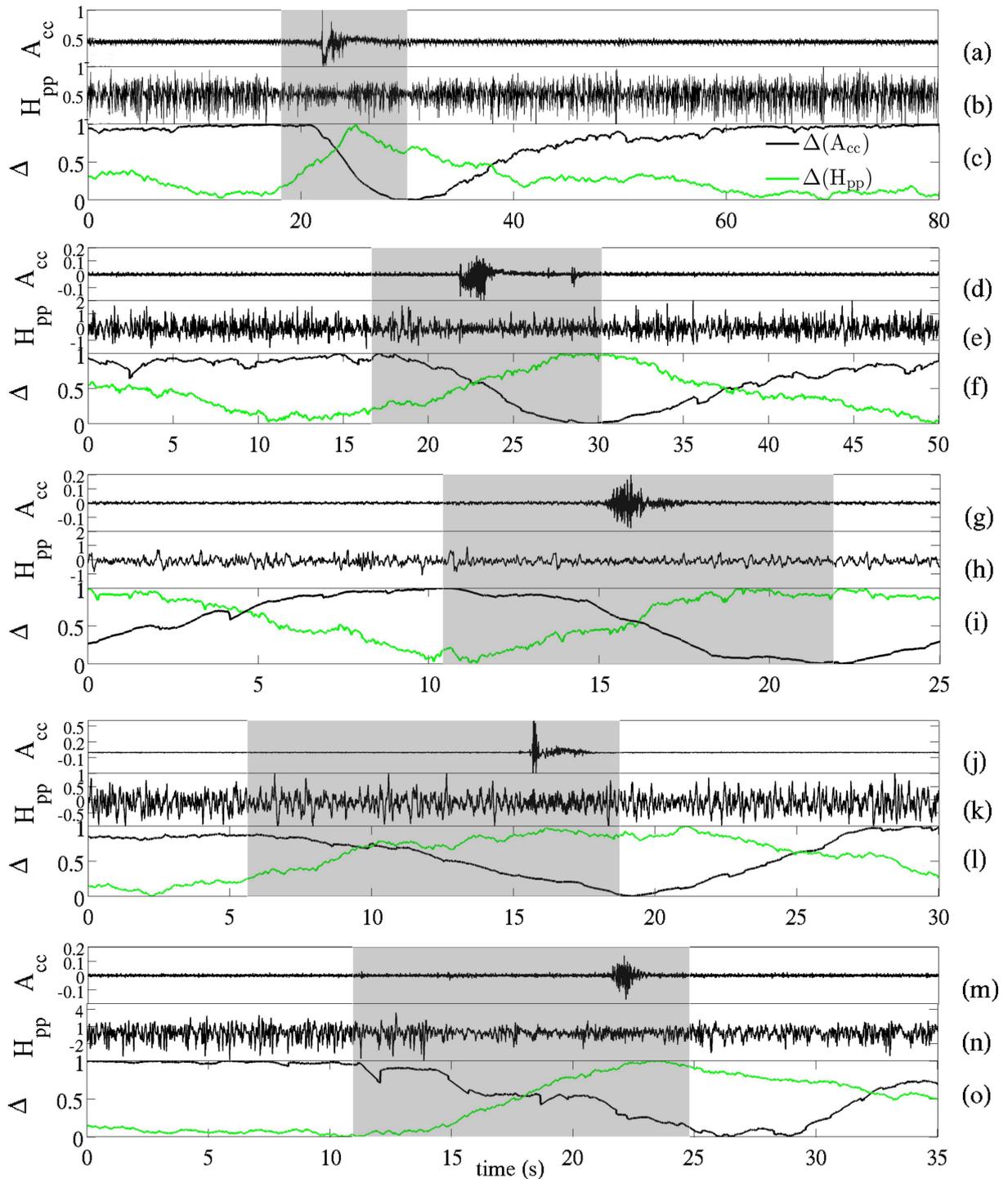


Figura 5.5: Cada um dos cinco conjuntos de gráficos refere-se a um camundongo diferente. Os gráficos de cada grupo apresentam o sinal A_{cc} e o sinal H_{pp} em regimes de sono SWS com eventos de micro-despertar (pequeno estouro na amplitude do sinal), e as curvas do $\Delta(A_{cc})$ e $\Delta(H_{pp})$ com regiões hachuradas nas áreas de interesse. Tais áreas mostram o acoplamento em anti-fase dos sinais de ambos os determinismos, além do pequeno período que antecede o evento propriamente dito do micro acordar.

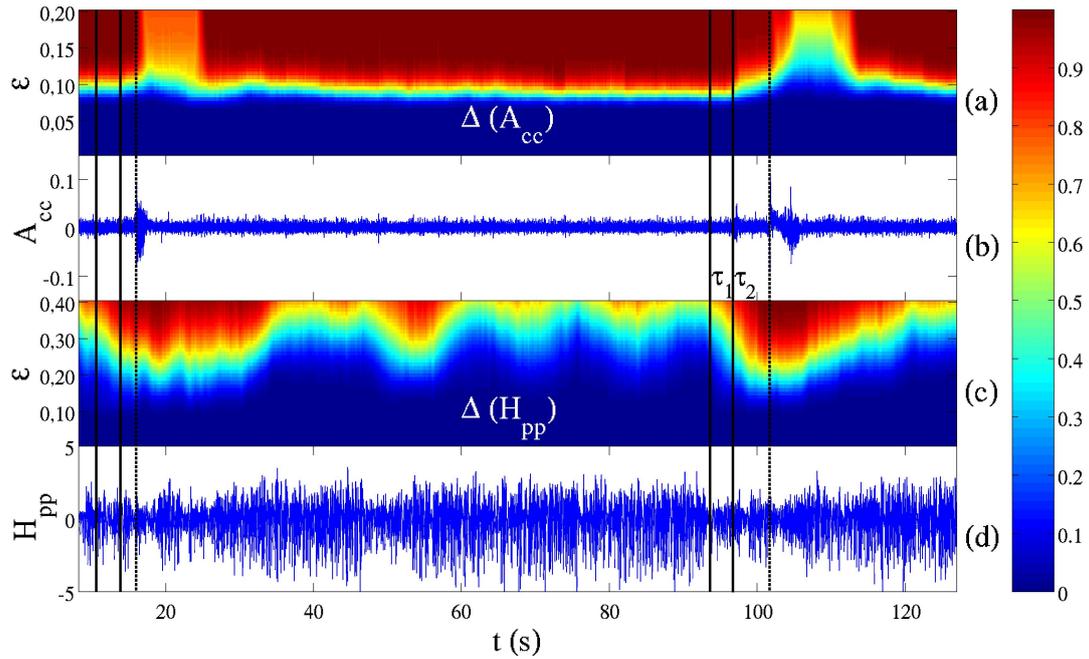


Figura 5.6: Os gráficos (a) e (c) mostram a visualização da evolução temporal do $\Delta(A_{cc})$ e $\Delta(H_{pp})$, para vários valores diferentes de limiar. Nota-se o aumento do determinismo do hipocampo primeiramente e pouco tempo depois uma redução do determinismo do acelerômetro, esse primeiro intervalo de tempo foi intitulado τ_1 , enquanto o tempo de previsibilidade do sinal do acelerômetro para o evento do micro-despertar é τ_2 . Tal gráfico mostra uma procedência causal entre os sinais, e uma leve alteração no sinal do acelerômetro anterior ao evento propriamente dito.

acerto dos eventos seria praticamente 100%, ou seja, todo evento é antecedido por uma queda abrupta do determinismo (conclusão quase óbvia). O outro extremo também não é positivo, se o critério for muito brando (queda de 10%), haverá muitos falsos positivos. Para esses números de acerto fornecidos, foi adotado um critério intermediário, no caso uma queda de 25% do sinal do determinismo do acelerômetro. Mesmo com todos esses detalhes, ainda continua a ser robusto o percentual de acertos, visto que os dados de A_{cc} não precisariam conter traços prévios da fenomenologia do micro-acordar.

Capítulo 6

Conclusões e Perspectivas Futuras

“Combati o bom combate, terminei a minha carreira, guardei a fé.”

Bíblia. II Timóteo, Cap. 4, Vers. 7

Ao longo da pesquisa e na construção desse trabalho foi realizada uma extensa revisão bibliográfica, buscando os desenvolvimentos mais recentes de ferramentas e métodos, bem como discussões relevantes para o embasamento técnico e teórico desse trabalho. Diversas são as abordagens e as linhas de pesquisa na neurociência, mas justamente por esta ser interdisciplinar, margeando diversas outras ciências e usufruindo do desenvolvimento de todas, que houve o aumento considerável do trabalho empenhado na construção desse trabalho. Em um resumo rápido, as áreas envolvidas nesse texto partem da física e informática até biologia, matemática e química, além da área médica e neurofisiológica que analisa o sono humano e de animais.

Após ser realizada uma descrição geral e motivacional do desenvolvimento dessa pesquisa, foram apresentados os principais conceitos envolvidos na construção dos resultados, como a parte da análise e construção de redes (derivada da teoria de grafos) e os métodos de detecção de fenômenos como o parâmetro de ordem de Kuramoto, variância, gráficos de recorrência e seus muitos quantificadores, dando especial atenção ao determinismo.

Em seguida foi feito um resumo do desenvolvimento e da construção dos modelos neuronais atuais, principalmente os que são baseados em condutâncias, como são os casos do Hodgkin-Huxley e Huber-Braun.

Na parcela dos resultados para a estrutura rede de redes (ou rede com sub-redes), foram mostrados os diversos e ricos padrões gerados devido aos acoplamentos internos e externos às sub-redes. Foi possível distinguir os regimes de acoplamento de fase por estouros (BS) locais e global, as regiões altamente localizadas de sincronização de disparos (SS) e inclusive efeitos assincronia de estouros mesmo com aumento da intensidade de acoplamentos. As aglomerações locais são outro comportamento importante que emerge desse sistema complexo, pois leva a cooperação de certos centros neuronais com outros, dentre os quais há relações de atividade ou relação de controle. Por fim, é observado que os sub núcleos são facilmente sincronizáveis dentro de si, facilitando a concordância de atividades que devem ser executadas, embora a sincronização entre sub núcleos precisem de alterações mais bruscas do sistema.

Nos resultados obtidos na análise de séries experimentais, foi possível observar a previsão de eventos conhecidos como micro despertar. Esse fenômeno observado durante a fase de sono de muitos animais, mais especificamente nessa pesquisa de camundongos, foi aqui baseado no estágio de sono chamado SWS. Esses eventos são precedidos por uma redução da atividade no hipocampo (redução da amplitude do sinal do sensor), mas não eram observados indícios relevantes na atividade motora dessa alteração anterior ao micro despertar pelo sinal do acelerômetro. Com algumas adaptações feitas no determinismo, foi possível observar uma leve alteração no sinal motor proveniente do acelerômetro. Além disso foi possível qualificar um tempo médio de previsão tendo por base o grande número de eventos analisados, e também taxas de erro consistentes com um efeito dinâmico robusto. Outro ponto importante observado e caracterizado nesse trabalho, decorre do acoplamento em anti-fase dos Δ com relação ao sinal invasivo obtido do hipocampo e do sinal externo obtido do acelerômetro, além da menção aos tempos entre a queda do $\Delta(A_{cc})$ e a subida do $\Delta(H_{pp})$, denunciando a causalidade entre os eventos. Todas essas evidências e outras melhor descritas no capítulo 5, geram suspeitas quanto a acoplamentos biofísicos cerebrais entre as regiões do hipocampo e motora, com relação a fenomenologia do sono.

Os próximos passos da pesquisa sugerem diversos caminhos diferentes. Para o caso das redes complexas, há uma concentração no estudo da estabilidade provocada pelos acoplamentos quando a rede é provocada por um distúrbio externo ao sistema. Nesse ínterim adiciona-se que existem diferentes níveis de estabilidade nesse caso, e isso mostra-se que há regiões mais suscetíveis a influências externas e outras muito robustas. Tal trabalho está com resultados avançados, mas ainda não concluídos. Outro ponto relevante nesse tipo de sistema, surge no caso em que a rede externa é alterada, como brevemente mencionamos nesse trabalho. Para alguns tipos de alteração, como a adição de elementos sinápticos inibitórios, a estrutura topológica de sincronização BS muda completamente com relação aos acoplamentos. Outro tipo de alteração relevante é o aumento da rede externa, e a adição de conexões ponto a ponto, ao invés de acoplamento de campo

médio, o qual fornece um escopo completamente diferente e mais realístico.

O trabalho com as séries experimentais dos camundongos carregam em si diversos potenciais trabalhos. Os primeiros estão sendo concluídos partindo de diversos resultados apresentados no capítulo 5, baseados nas evidências de acoplamentos biológicos, previsibilidade de eventos e sincronização em anti-fase dos micro-acordar. Os próximos trabalhos previstos para serem desenvolvidos, perpassam por testes com camundongos drogados, os mesmos buscaram testes de validade dos resultados aqui apresentados sob esse conjunto de indivíduos, além de buscar características intrínsecas que os denunciem como não saudáveis. Além disso há a possibilidade de analisar os estágios REM, e avaliar a viabilidade de definir estagiamentos de sono com outra ferramenta que não o hipnograma/polissonografia.

Essa tese produziu um artigo publicado no ***PRE-Physical Review E*** (*Synchronization of bursting Hodgkin-Huxley-type neurons in clustered networks*), e versa sobre o sistema de rede de redes neurais explorado no Cap. 4. Outros dois trabalhos estão em fase final com um já submetido e versam sobre vários resultados apresentados no Cap. 5, além de diversos outros detalhes específicos desenvolvidos em cooperação.

Referências Bibliográficas

- [1] 2013. URL <http://www.nih.gov/science/brain/>.
- [2] 2013. URL <https://www.humanbrainproject.eu/>.
- [3] M. A. Arbib and J. S. Grethe. *Computing the brain: A guide to neuroinformatics*. Academic Press, 2001.
- [4] D. Sterratt, B. Graham, A. Gillies, and D. Willshaw. *Principles of computational modelling in neuroscience*. Cambridge University Press, 2011.
- [5] J. W. Scannell, C. Blakemore, and M. P. Young. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, 15(2):1463–1483, 1995.
- [6] G. Buzsaki. *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, 2006.
- [7] J. G. Nicholls, A. R. Martin, B. G. Wallace, and P. A. Fuchs. *From Neuron to Brain*. Sinauer, Sunderland, MA, 4th edition, 2001.
- [8] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell. *Principles of Neural Science*. McGraw Hill, New York, 4th edition, 2000.
- [9] B. Alberts and et al. *Molecular biology of the cell*. Garland Science, 2008.
- [10] P. J. Menck, J. Heitzig, N. Marwan, and J. Kurths. How basin stability complements the linear-stability paradigm. *Nature Physics*, 9(2):89–92, 2013.
- [11] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500–544, 1952.

- [12] H. A. Braun, M. T. Huber, M. Dewald, K. Schäfer, and K. Voigt. Computer simulations of neuronal signal transduction: the role of nonlinear dynamics and noise. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 8(05):881–889, 1998.
- [13] N. Boccara. *Modeling Complex Systems*. Springer, 2th edition, 2010.
- [14] N. Marwan, M. C. Romano, M. Thiel, and J. Kurths. Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Physics Reports*, 438(5):237–329, 2007.
- [15] J. A. Yorke K. T. Alligood, T. D. Sauer. *CHAOS: An Introduction to Dynamical Systems*. Springer Science & Business Media, 1997.
- [16] S. H. Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering (Studies in Nonlinearity)*. Westview Press, 2001.
- [17] H. Kantz and T. Schreiber. *Nonlinear time series analysis*. Cambridge University Press, 2th edition, 2004.
- [18] E. Ott. *Chaos in dynamical systems*. Cambridge University Press, 2002.
- [19] C. Chatfield. *The Analysis of Time Series: An Introduction*. Chapman & Hall/CRC, 6th edition, 2003.
- [20] J. D. Neelin, D. S. Battisti, A. C. Hirst, F-F Jin, Y. Wakata, T. Yamagata, and S. E. Zebiak. Enso theory. *Journal of Geophysical Research: Oceans (1978–2012)*, 103(C7):14261–14290, 1998.
- [21] A. M. Grimm, S. E. T. Ferraz, and J. Gomes. Precipitation anomalies in southern brazil associated with el niño and la niña events. *Journal of Climate*, 11(11):2863–2880, 1998.
- [22] G. D. Bell and M. Chelliah. Leading tropical modes associated with interannual and multidecadal fluctuations in north atlantic hurricane activity. *Journal of Climate*, 19(4):590–612, 2006.
- [23] P. J. Menck, J. Heitzig, J. Kurths, and H. J. Schellnhuber. How dead ends undermine power grid stability. *Nature communications*, 5, 2014.
- [24] L. M. Pecora and T. L. Carroll. Synchronization in chaotic systems. *Physical review letters*, 64(8):821, 1990.
- [25] D. M. Gordon. Dynamics of task switching in harvester ants. *Animal Behaviour*, 38(2):194–204, 1989.
- [26] D. M. Gordon. The organization of work in social insect colonies. *Nature*, 380 (6570):121–124, 1996.

- [27] J. Toner and Y. Tu. Long-range order in a two-dimensional dynamical xy model: how birds fly together. *Physical Review Letters*, 75(23):4326, 1995.
- [28] T. Vicsek, A. Czirók, E. Ben-Jacob, I. Cohen, and O. Shochet. Novel type of phase transition in a system of self-driven particles. *Physical review letters*, 75(6):1226, 1995.
- [29] D. B. Bahr and M. Bekoff. Predicting flock vigilance from simple passerine interactions: modelling with cellular automata. *Animal Behaviour*, 58(4):831–839, 1999.
- [30] J. F. Donges, Y. Zou, N. Marwan, and J. Kurths. Complex networks in climate dynamics. *The European Physical Journal Special Topics*, 174(1):157–179, 2009.
- [31] N. Boers, B. Bookhagen, H. M. J. Barbosa, N. Marwan, J. Kurths, and J. A. Marengo. Prediction of extreme floods in the eastern central andes based on a complex networks approach. *Nature communications*, 5, 2014.
- [32] 2012. URL <http://spatial.ly/2012/06/mapping-worlds-biggest-airlines/>.
- [33] G. E. Hutchinson. An introduction to population ecology. 1978.
- [34] M. Barthelemy A. Barrat and A. Vespignani. *Dynamical Processes on Complex Networks*. Cambridge University Press, 2008.
- [35] 2015. URL mathworld.wolfram.com.
- [36] S. Milgram. The small world problem. *Psychology today*, 2(1):60–67, 1967.
- [37] D. J. Watts and S. H. Strogatz. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature*, 393(6684):440–442, 1998.
- [38] S. Wasserman and K. Faust. *Social network analysis: Methods and applications*, volume 8. Cambridge university press, 1994.
- [39] 2012. URL <http://www.urbagram.net/v1/revision/Microplexes?rev=7>.
- [40] M. E. J. Newman. The structure and function of complex networks. *SIAM review*, 45(2):167–256, 2003.
- [41] R. Albert, H. Jeong, and A.-L. Barabási. Internet: Diameter of the world-wide web. *Nature*, 401(6749):130–131, 1999.
- [42] S. Redner. How popular is your paper? an empirical study of the citation distribution. *The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems*, 4(2):131–134, 1998.

- [43] A.-L. Barabási, H. Jeong, Z. Néda, E. Ravasz, A. Schubert, and T. Vicsek. Evolution of the social network of scientific collaborations. *Physica A: Statistical mechanics and its applications*, 311(3):590–614, 2002.
- [44] Y. Kuramoto. *Chemical oscillations, waves, and turbulence*, volume 19. Springer Science & Business Media, 2012.
- [45] H. Poincaré. Sur le probleme des trois corps et les équations de la dynamique. *Acta mathematica*, 13(1):A3–A270, 1890.
- [46] E. J. Ngamga, D. V. Senthilkumar, A. Prasad, P. Parmananda, N. Marwan, and J. Kurths. Distinguishing dynamics using recurrence-time statistics. *Physical Review E*, 85(2):026217, 2012.
- [47] J. P. Eckmann, S. O. Kamphorst, and D Ruelle. Recurrence plots of dynamical systems. *World Scientific Series on Nonlinear Science Series A*, 16:441–446, 1995.
- [48] L. Matassini, H. Kantz, J. Holyst, and R. Hegger. Optimizing of recurrence plots for noise reduction. *Physical Review E*, 65(2):021102, 2002.
- [49] M. Thiel, M. C. Romano, J. Kurths, R. Meucci, E. Allaria, and F. T. Arecchi. Influence of observational noise on the recurrence quantification analysis. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 171(3):138–152, 2002.
- [50] M. D. Furman, J. D. Simonotto, T. M. Beaver, M. L. Spano, and W. L. Ditto. Using recurrence quantification analysis determinism for noise removal in cardiac optical mapping. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 53(4):767–770, 2006.
- [51] G. M. Mindlin and R. Gilmore. Topological analysis and synthesis of chaotic time series. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 58(1):229–242, 1992.
- [52] M. Koebbe and G. Mayer-Kress. Use of recurrence plots in the analysis of time-series data. In *Santa fe institute studies in the sciences of complexity-proceedings volume-*, volume 12, pages 361–361. Citeseer, 1992.
- [53] J. P. Zbilut and C. L. Webber. Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots. *Physics letters A*, 171(3):199–203, 1992.
- [54] J. P. Zbilut, J.-M. Zaldivar-Comenges, and F. Strozzi. Recurrence quantification based liapunov exponents for monitoring divergence in experimental data. *Physics Letters A*, 297(3):173–181, 2002.
- [55] Y. Zou, E. E. N. Macau, G. Sampaio, A. M. T. Ramos, and J. Kurths. Do the recent severe droughts in the amazonia have the same period of length? *Climate Dynamics*, pages 1–7, 2015.

-
- [56] N. Marwan, N. Wessel, U. Meyerfeldt, A. Schirdewan, and J. Kurths. Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. *Physical review E*, 66(2):026702, 2002.
- [57] Ch. L. Webber and J. P. Zbilut. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *Journal of applied physiology*, 76(2):965–973, 1994.
- [58] J. A. Hołyst, M. Żebrowska, and K. Urbanowicz. Observations of deterministic chaos in financial time series by recurrence plots, can one control chaotic economy? *The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems*, 20(4):531–535, 2001.
- [59] T. L. Prado, P. P. Galuzio, S. R. Lopes, and R. L. Viana. Spatial recurrence analysis: A sensitive and fast detection tool in digital mammography. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 24(1):013106, 2014.
- [60] T. Ideker, T. Galitski, and L. Hood. A new approach to decoding life: systems biology. *Annual review of genomics and human genetics*, 2(1):343–372, 2001.
- [61] A. B. Lawson. *Statistical methods in spatial epidemiology*. John Wiley & Sons, 2013.
- [62] W. Gurney and R. M. Nisbet. *Ecological dynamics*. Oxford University Press, Oxford, 1998.
- [63] H. Kitano. Looking beyond the details: a rise in system-oriented approaches in genetics and molecular biology. *Current genetics*, 41(1):1–10, 2002.
- [64] 2015. URL www.psychologyinaction.org.
- [65] 1999. URL [//cnx.org/content/m46526/latest/?collection=col11496/latest](http://cnx.org/content/m46526/latest/?collection=col11496/latest).
- [66] D. Sterratt, B. Graham, A. Gillies, and D. Willshaw. *Principles of computational modelling in neuroscience*. Cambridge University Press, 2011.
- [67] N. F. Rulkov. Modeling of spiking-bursting neural behavior using two-dimensional map. *Physical Review E*, 65(4):041922, 2002.
- [68] R. Fitzhugh. Thresholds and plateaus in the hodgkin-huxley nerve equations. *The Journal of general physiology*, 43(5):867–896, 1960.
- [69] D. Noble. A modification of the hodgkin—huxley equations applicable to purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology*, 160(2):317–352, 1962.
- [70] 2013. URL <http://mikeclaffey.com/psyc170/notes/notes-neurons.html>.
-

- [71] G. B. Ermentrout and D. H. Terman. *Mathematical foundations of neuroscience*, volume 35. Springer Science & Business Media, 2010.
- [72] B. Hille et al. *Ion channels of excitable membranes*, volume 507. Sinauer Sunderland, MA, 2001.
- [73] B. G. Burton, M. N. Economo, G. J. Lee, and J. A. White. Development of theta rhythmicity in entorhinal stellate cells of the juvenile rat. *Journal of neurophysiology*, 100(6):3144–3157, 2008.
- [74] H. A. Braun, M. Dewald, K. Schäfer, K. Voigt, X. Pei, K. Dolan, and F. Moss. Low-dimensional dynamics in sensory biology 2: facial cold receptors of the rat. *Journal of computational neuroscience*, 7(1):17–32, 1999.
- [75] K. Schäfer, H. A. Braun, R. C. Peters, and F. Bretschneider. Periodic firing pattern in afferent discharges from electroreceptor organs of catfish. *Pflügers Archiv*, 429(3):378–385, 1995.
- [76] U. Feudel, A. Neiman, X. Pei, W. Wojtenek, H. Braun, M. Huber, and F. Moss. Homoclinic bifurcation in a hodgkin–huxley model of thermally sensitive neurons. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 10(1):231–239, 2000.
- [77] P. R. Shorten and D. J. N. Wall. A hodgkin-huxley model exhibiting bursting oscillations. *Bulletin of Mathematical Biology*, 62(4):695–715, 2000.
- [78] L. F. Olsen and H. Degn. Chaos in biological systems. *Quarterly reviews of biophysics*, 18(02):165–225, 1985.
- [79] C. A. S. Batista, R. L. Viana, F. A. S. Ferrari, S. R. Lopes, A. M. Batista, and J. C. P. Coninck. Control of bursting synchronization in networks of hodgkin-huxley-type neurons with chemical synapses. *Physical Review E*, 87(4):042713, 2013.
- [80] G. Zamora-López, C. Zhou, and J. Kurths. Cortical hubs form a module for multisensory integration on top of the hierarchy of cortical networks. *Frontiers in neuroinformatics*, 4, 2010.
- [81] P. Rakic. Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241(4862):170–176, 1988.
- [82] R. Albert and A.-L. Barabási. Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of modern physics*, 74(1):47, 2002.
- [83] M. Perc. Optimal spatial synchronization on scale-free networks via noisy chemical synapses. *Biophysical chemistry*, 141(2):175–179, 2009.

- [84] E. L. Lameu, C. A. S. Batista, A. M. Batista, K. Iarosz, R. L. Viana, S. R. Lopes, and J. Kurths. Suppression of bursting synchronization in clustered scale-free (rich-club) neuronal networks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 22(4):043149, 2012.
- [85] J. W. Scannell, G. A. P. C. Burns, C. C. Hilgetag, M. A. O’Neil, and M. P. Young. The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat. *Cerebral Cortex*, 9(3):277–299, 1999.
- [86] T. de L. Prado, S. R. Lopes, C. A. S. Batista, J. Kurths, and R. L. Viana. Synchronization of bursting hodgkin-huxley-type neurons in clustered networks. *Physical Review E*, 90(3):032818, 2014.
- [87] A. Destexhe, Z. F. Mainen, and T. J. Sejnowski. Synthesis of models for excitable membranes synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *Journal of computational neuroscience*, 1(3):195–230, 1994.
- [88] C. Morris and H. Lecar. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophysical journal*, 35(1):193, 1981.
- [89] 2015. URL <https://developer.nvidia.com/category/zone/cuda-zone>.
- [90] D. B. Kirk and W. H. Wen-mei. *Programming massively parallel processors: a hands-on approach*. Newnes, 2012.
- [91] X. Sun, J. Lei, M. Perc, J. Kurths, and G. Chen. Burst synchronization transitions in a neuronal network of subnetworks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 21(1):016110, 2011.
- [92] Y. Xie, Y. Gong, Y. Hao, and X. Ma. Synchronization transitions on complex thermo-sensitive neuron networks with time delays. *Biophysical chemistry*, 146(2):126–132, 2010.
- [93] A. Haimovici, E. Tagliazucchi, P. Balenzuela, and D. R. Chialvo. Brain organization into resting state networks emerges at criticality on a model of the human connectome. *Physical review letters*, 110(17):178101, 2013.
- [94] J. M. Siegel. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437(7063):1264–1271, 2005.
- [95] T. Porkka-Heiskanen. Adenosine in sleep and wakefulness. *Annals of medicine*, 31(2):125–129, 1999.
- [96] M. G. Frank. The mystery of sleep function: current perspectives and future directions. *Reviews in the Neurosciences*, 17(4):375–392, 2006.

- [97] R. Stickgold and M. P. Walker. *The neuroscience of sleep*. Academic Press, 2010.
- [98] P. Halász, M. Terzano, L. Parrino, and R. Bódizs. The nature of arousal in sleep. *Journal of sleep research*, 13(1):1–23, 2004.
- [99] G. Z. Lima, S. B. Lobão, G. C. do Nascimento, A. S. Franca, L. Muratori, S. Ribeiro, and G. Corso. Mouse activity across time scales fractal scenarios. *PLoS One*, 2014.
- [100] M. H. Silber, S. Ancoli-Israel, M. H. Bonnet, S. Chokroverty, M. M. Grigg-Damberger, M. Hirshkowitz, S. Kapen, S. A. Keenan, M. H. Kryger, T. Penzel, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, 3(2):121–131, 2007.
- [101] B. Babaei, R. Zarghami, H. Sedighikamal, R. Sotudeh-Gharebagh, and N. Mostoufi. Selection of minimal length of line in recurrence quantification analysis. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 395:112–120, 2014.