

Universidade Federal do Paraná
Programa de Pós-graduação em Física
Tese de Doutorado

Fabiano Alan Serafim Ferrari

**Modelos Matemáticos para Lesões em Redes Neurais
com Padrões Complexos de Conectividade**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Setor de Ciências Exatas da Universidade Federal do Paraná, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de doutor em Física.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Luiz Viana

Curitiba - PR

2015

F375m

Ferrari, Fabiano Alan Serafim

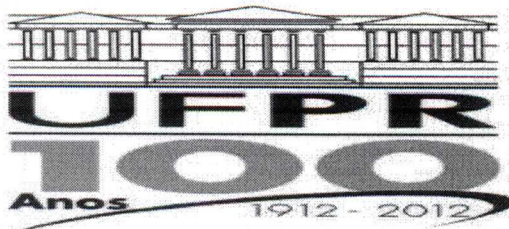
Modelos matemáticos para lesões em redes neurais com padrões complexos de conectividade/ Fabiano Alan Serafim Ferrari. – Curitiba, 2015. 146 f. : il. color. ; 30 cm.

Tese - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-graduação em Física, 2015.

Orientador: Ricardo Luiz Viana .
Bibliografia: p. 139-146.

1. Redes neurais. 2. Sincronização. 3. Osciladores. I. Universidade Federal do Paraná. II. Viana, Ricardo Luiz. 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


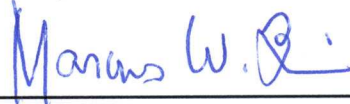


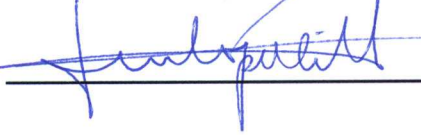
ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

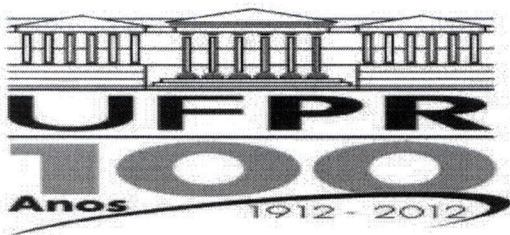
“LESÕES EM REDES NEURAIS COM PADRÕES COMPLEXOS DE CONECTIVIDADE”

ALUNO

FABIANO ALAN SERAFIM FERRARI

Em sessão pública iniciada às nove horas do dia 18 de setembro de 2015, após um seminário sob o título acima e posterior arguição, esta banca examinadora decidiu APROVAR o candidato com o conceito global B.

Banca Examinadora	Assinatura	Conceito
Prof. Dr. Ricardo Luiz Viana (UFPR)		<u>B</u>
Prof. Dr. Marcus Werner Beims (UFPR)		<u>B</u>
Prof. Dr. Antonio Marcos Batista (UEPG)		<u>B</u>
Prof. Dr. Elbert Einstein Nehrer Macau (INPE)		<u>B</u>
Prof. Dr. Mauro Copelli Lopes da Silva (UFPE)		<u>B</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 **FABIANO ALAN SERAFIM FERRARI**, consideram aprovada a redação final da tese, cujo título é: "*Lesões em Redes Neurais com Padrões Complexos de Conectividade*".

Curitiba, 18 de setembro de 2015.

Banca Examinadora

Assinatura

Prof. Dr. Ricardo Luiz Viana (UFPR)

Prof. Dr. Marcus Werner Beims (UFPR)

Prof. Dr. Antonio Marcos Batista (UEPG)

Prof. Dr. Elbert Einstein Nehrer Macau (INPE)

Prof. Dr. Mauro Copelli Lopes da Silva (UFPE)

Dedico este trabalho a minha família que deu as condições e o apoio para que este momento se tornasse realidade.

Agradecimentos

- Gostaria de agradecer ao Programa de Pós-Graduação em Física da UFPR por me conceder a oportunidade de cursar o doutorado.
- Agradeço ao Prof. Ricardo L. Viana pela orientação e sugestão de projeto muito motivador.
- Agradeço ao CNPq pela bolsa concedida.
- Agradeço à Capes pela bolsa de doutorado sanduíche na Suíça.
- Agradeço ao Prof. Ruedi Stoop, assim como ao Instituto de Neuroinformática - UZH e ETHz, por terem me aceitado como estudante visitante no período de março de 2014 até fevereiro de 2015.
- Agradeço aos colegas de trabalho e colaboradores envolvidos direta ou indiretamente no trabalho, em especial, Carlos A.S. Batista, Florian Gomez, Tom Lorimer, Daniela Andres, Sergio R. Lopes e Antônio M. Batista.
- Agradeço também ao professor Sandro E.S. Pinto que me orientou no mestrado e me deu base para realizar o doutorado.
- Agradeço à família, aos amigos e à comunidade bahá'í que forneceram o suporte emocional necessário para a conclusão deste trabalho.
- Agradeço em especial à Crislaine da Cruz, amor da minha vida, que esteve do meu lado e passou por dificuldades junto comigo para que este trabalho acontecesse.

Resumo

O cérebro contém cerca de cem bilhões de neurônios que se conectam através de um padrão complexo de conectividade, que opera no sentido de otimizar o processo de transmissão de informação. Os neurônios, ao estabelecerem uma conexão entre si podem muitas vezes exibir sincronização. A presença de traumas e doenças degenerativas em regiões específicas do cérebro podem, através de efeitos locais, danificar o funcionamento cerebral como um todo. O propósito deste trabalho é tentar responder a questões do tipo: em uma rede neural, quais são as formas de lesões que causam maior impacto na dinâmica da rede? É possível identificar um tipo de lesão a partir do seu efeito? Existem topologias de rede que são mais robustas à lesões? Neste sentido, analisamos a sincronização de fase para uma rede de neurônios com diferentes topologias de rede, comparamos os resultados com um modelo de osciladores e analisamos diferentes tipos de lesões. Nossos resultados apontam que para o estudo de sincronização de fase, os neurônios podem ser considerados como osciladores, porém, o comportamento das frequências no estado sincronizado em redes neurais, em geral, não é similar ao comportamento de osciladores. No estudo das lesões, do ponto de vista dinâmico, para cada tipo de rede existe um comportamento distinto aos diferentes tipos de lesões. Entre neurônios globalmente acoplados, é possível distinguir a partir da dinâmica global se a lesão destrói apenas as conexões ou destrói os neurônios. Em redes complexas, o efeito das lesões é maior quando a lesão afeta os neurônios mais conectados ou com maior centralidade de intermediação. Em redes de pequeno mundo, a diferença entre os tipos de lesão é perceptível, porém, mais sutil do que para redes aleatórias e sem escala.

Abstract

The brain is composed of around one hundred billion of neurons connected through synapses forming a complex pattern of connectivity. This complex connectivity is responsible to optimize the information process. When neurons are connected among themselves they can exhibit synchronization. The presence of traumas and neurodegenerative diseases in some brain areas causes not only local effects, but in the whole brain. The purpose of this work is to answer questions like: which are the type of lesions with bigger dynamical effects in the neural network? Is it possible to identify a type of lesion just looking at its dynamical effects in the network? Are there topologies against lesions which are more robust than others? In this sense, we analyse phase synchronization in a neural network with different network topologies. We compare the obtained results with a model of phase oscillators and we analysed different types of lesions. Our results show that neuronal phase synchronization is similar to phase synchronization in oscillators, however, frequency synchronization usually is different in both models. Related to lesions, from the dynamical point of view, for each type of network there is a distinct behavior for each type of lesion. Among globally coupled neurons, it is possible to dynamically distinguish when the lesion either disrupt or destroy the neurons. For complex networks, the most effective lesions are those that affects the most connected neurons or those with the largest betweenness. For small-world networks, the difference among types of lesions are distinguishable, though, they are subtle in comparison with random and scale-free networks.

Sumário

Agradecimentos	3
Resumo	4
Abstract	5
Sumário	6
1 Introdução	1
2 Modelos de Neurônios: a dinâmica da atividade neural	12
2.1 Atividade elétrica na membrana neuronal	12
2.2 Modelo de Hodgkin-Huxley	18
2.3 Modelo de Huber-Braun	22
2.4 Modelo de Rulkov	26
3 Redes complexas: caracterização e propriedades	35
3.1 Propriedades de redes	37
3.1.1 Matriz de adjacência	37
3.1.2 Distribuição dos graus de conectividade $P(k)$	38
3.1.3 Caminho médio característico L	38
3.1.4 Coeficiente de aglomeração C	40

3.1.5	Centralidade de intermediação	41
3.2	Modelos de redes	42
3.2.1	Redes Regulares	43
3.2.2	Redes de acoplamento aleatório	44
3.2.3	Redes de pequeno mundo	45
3.2.4	Redes sem escala	49
4	Sincronização de fase: Quando neurônios se reduzem a osciladores	51
4.1	Modelo de osciladores de Kuramoto	52
4.2	Sincronização de fase no modelo de Rulkov	61
4.3	Como redes neurais podem ser representadas por osciladores de Kuramoto	62
4.4	Quando neurônios não se reduzem a osciladores	66
5	Lesões em redes neurais: alterações topológicas e dessincronização	72
5.1	Alterações topológicas induzidas por lesões em pacientes com mal de Alzheimer	73
5.2	Lesões em redes de neurônios globalmente acoplados	76
5.3	Lesões em redes neurais complexas	79
6	Conclusões e Trabalhos Futuros	83
A	Artigos publicados	87
A.1	Phase synchronization of coupled bursting neurons and the generalized Kuramoto model	87
A.2	Macroscopic bursting in physiological networks: node or network property?	100
A.3	Two distinct desynchronization processes caused by lesions in globally coupled neurons	109
A.4	Multiple-time-scale framework for understanding the progression of Parkinson's disease	115

A.5 Control of bursting synchronization in networks of Hodgkin-Huxley type neurons with chemical synapses	124
--	-----

Referências Bibliográficas	139
-----------------------------------	------------

Introdução

Em 9 de julho de 1822, Phineas Gage, um operário americano, estava trabalhando em uma obra quando uma explosão fez com que seu cérebro fosse atravessado por uma barra de ferro. Apesar da gravidade da situação, Phineas Gage manteve-se consciente após o acidente e era capaz inclusive de conversar com os paramédicos que o atenderam. Apesar de ter sobrevivido aparentemente sem sequelas, pessoas próximas a Phineas Gage passaram a perceber uma mudança de sua personalidade [1]. No grande prêmio da corrida de fórmula 1 ocorrido no Japão em 2 de outubro de 2014, Jules Bianchi sofreu uma colisão contra um trator e seu cérebro sofreu o impacto de uma desaceleração de 254 vezes a aceleração de gravidade [2]. Em consequência dos efeitos da desaceleração ele veio a falecer. Enquanto Phineas Gage teve perda de massa encefálica, Jules Bianchi teve apenas as conexões cerebrais rompidas, enquanto um sobreviveu, o outro veio a falecer. Neste sentido, é possível construir modelos que nos permitam compreender os efeitos de lesões sobre o funcionamento cerebral? Porque algumas vezes lesões simples levam pessoas à morte, enquanto em alguns casos, mesmo sofrendo lesões aparentemente complicadas, consegue-se viver uma vida normal? Para buscar respostas a estas perguntas, nesta tese realizamos um estudo de simulações computacionais para lesões cerebrais em redes neurais com padrões complexos de conectividade. Usaremos modelos matemáticos para descrever os neurônios e o arranjo no qual estão conectados entre si. As lesões neste estudo serão caracterizadas pela destruição da conexão entre os neurônios e o seu efeito será determinado a partir das alterações na dinâmica que as lesões estruturais podem causar.

Os neurônios são células especializadas em transmitir e propagar sinais elétricos, que são modulados através de correntes iônicas geradas pela entrada e saída de íons da célula [3]. A medida da corrente elétrica através da membrana é difícil de se determinar

experimentalmente, porém, uma medida simples é a diferença de potencial associada, que pode ser determinada através de eletrodos. Situa-se um eletrodo no interior da célula e outro no exterior, quando o neurônio recebe um estímulo externo, a membrana reage a este estímulo. Se o estímulo é forte o suficiente, abrem-se canais contidos na célula permitindo a passagem de íons e causando uma variação abrupta do potencial entre os meios. Chamamos esta variação abrupta de *disparos*¹ ou potenciais de ação. Em alguns casos, a membrana celular, que realiza um papel seletivo com relação à passagem de íons, se abre espontaneamente produzindo potenciais de ação sem estímulos externos. Chamamos os neurônios que realizam este tipo de comportamento de neurônios autônomos. Basicamente existem dois tipos principais de atividades elétricas que os neurônios podem exibir: os potenciais de ação ou disparos, que consistem de uma variação abrupta na membrana, em forma de um pico, como descrito na figura 1.1 (a), e as *rajadas de disparos*², que consistem de sequências de dois ou mais disparos seguidos por um intervalo quiescente longo, figura 1.1 (b).

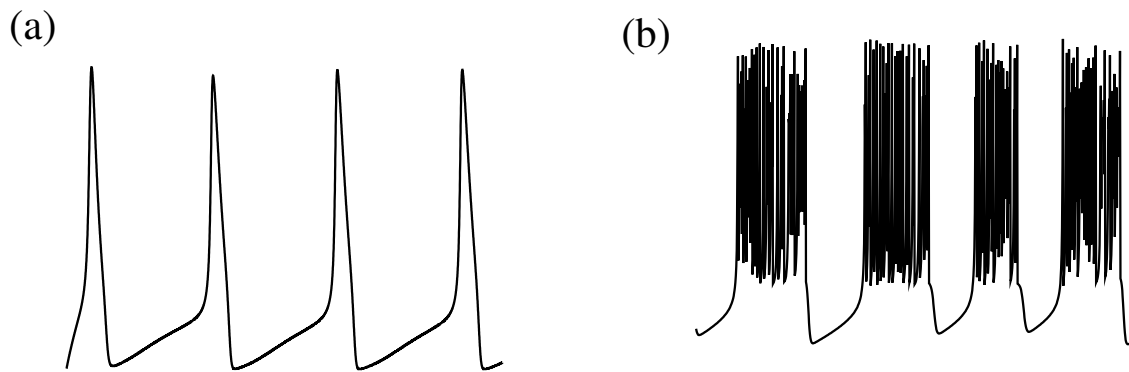


Figura 1.1: Representação dos dois principais comportamentos da evolução temporal do potencial da membrana neuronal: (a) disparos, (b) rajadas de disparos.

Tanto os disparos como as rajadas de disparos estão associados com o processo de transmissão e propagação de informação [4]. As rajadas de disparos são menos frequentes, porém, são fundamentais para reduzir o erro durante o processo de comunicação entre os neurônios [4]. Uma maneira simplificada de estudar as rajadas de disparos é através de uma fase geométrica. Neste caso, define-se uma fase como sendo a função posição que descreve o ângulo em uma circunferência, de forma que a fase percorra uma circunferência completa no intervalo de tempo entre o início de duas rajadas de disparos consecutivas [5]. Quando neurônios que apresentam rajadas de disparos são acoplados eletricamente, à medida que a intensidade de acoplamento aumenta acima de um certo valor de intensidade limiar, o ritmo de oscilação dos neurônios começa a se ajustar e eles passam a sincronizar

¹Tradução do termo técnico da língua inglesa *spikes*.

²Tradução do termo técnico da língua inglesa *bursts*.

entre si [6]. Diferentes tipos de sincronização são encontrados em neurônios, dos quais destacam-se: sincronização em fase [5], sincronização em anti-fase [6] e sincronização completa [7]. Quando apenas o início da rajada de disparos coincide dizemos que ocorreu uma sincronização de fase. Em alguns casos pode existir uma defasagem entre as fases dos neurônios. Quando esta defasagem é de $\pi/2$ dizemos que ocorreu uma sincronização em anti-fase. A sincronização completa ocorre quando a dinâmica dos neurônios coincide [6].

O cérebro humano contém uma rede com aproximadamente cem bilhões de neurônios³ e a comunicação através desta rede extensa só é possível devido a regras complexas de conexão, onde alguns neurônios desempenham papéis protagonistas como encurtadores de distâncias e gerenciadores de sinais que fluem constantemente de diferentes regiões do cérebro. Através do acoplamento, os neurônios podem transmitir pulsos elétricos. Devido a intensidade do acoplamento, em alguns casos, eles podem exibir sincronização, que pode ser tanto em escala de pares de neurônios, como abranger uma comunidade de neurônios em larga escala [9]. Quando os neurônios estão dessincronizados o potencial elétrico resultante, também chamado de campo médio, possui uma amplitude de oscilação muito pequena e em alguns casos desprezível, pois a superposição do potencial de cada neurônio reduz a amplitude de oscilação quando estes não estão sincronizados. Na figura 1.2 (a) mostramos uma representação de como fica a evolução temporal do campo médio resultante para um *ensemble* de neurônios dessincronizados. Nas figuras 1.2 (c) e (e) dois neurônios representativos deste *ensemble* foram escolhidos para comparação e evidenciar a dessincronização. Quando os neurônios estão sincronizados, então o potencial resultante de cada neurônio produz um campo médio não-nulo e oscilatório. Um exemplo deste comportamento é representado na figura 1.2 (b). Nas figuras 1.2 (d) e (f) dois neurônios representativos foram selecionados para demonstrar que se o campo médio é não-nulo, existe uma regularidade entre os comportamentos dos neurônios.

A sincronização pode ser tanto uma característica positiva, relacionada ao correto funcionamento cerebral [10], como uma característica negativa, como no caso de doenças mentais e doenças neurodegenerativas onde sincronização anômala ou excessiva pode ocorrer [11, 12]. Quando existe sincronização entre os neurônios, o campo médio oscila com uma certa frequência. Frequências na banda de frequência gama (entre 25 e 100 Hz) são relacionadas com funções cognitivas e de percepção [13]. Os movimentos de coordenação motora são consequência da sincronização entre neurônios distantes, em diferentes

³Até pouco tempo atrás estimava-se que o cérebro humano fosse composto por algo em torno de cem bilhões de neurônios, porém, estudos recentes mostram que este número pode ser muito menor, na ordem de 80 bilhões de neurônios [8].

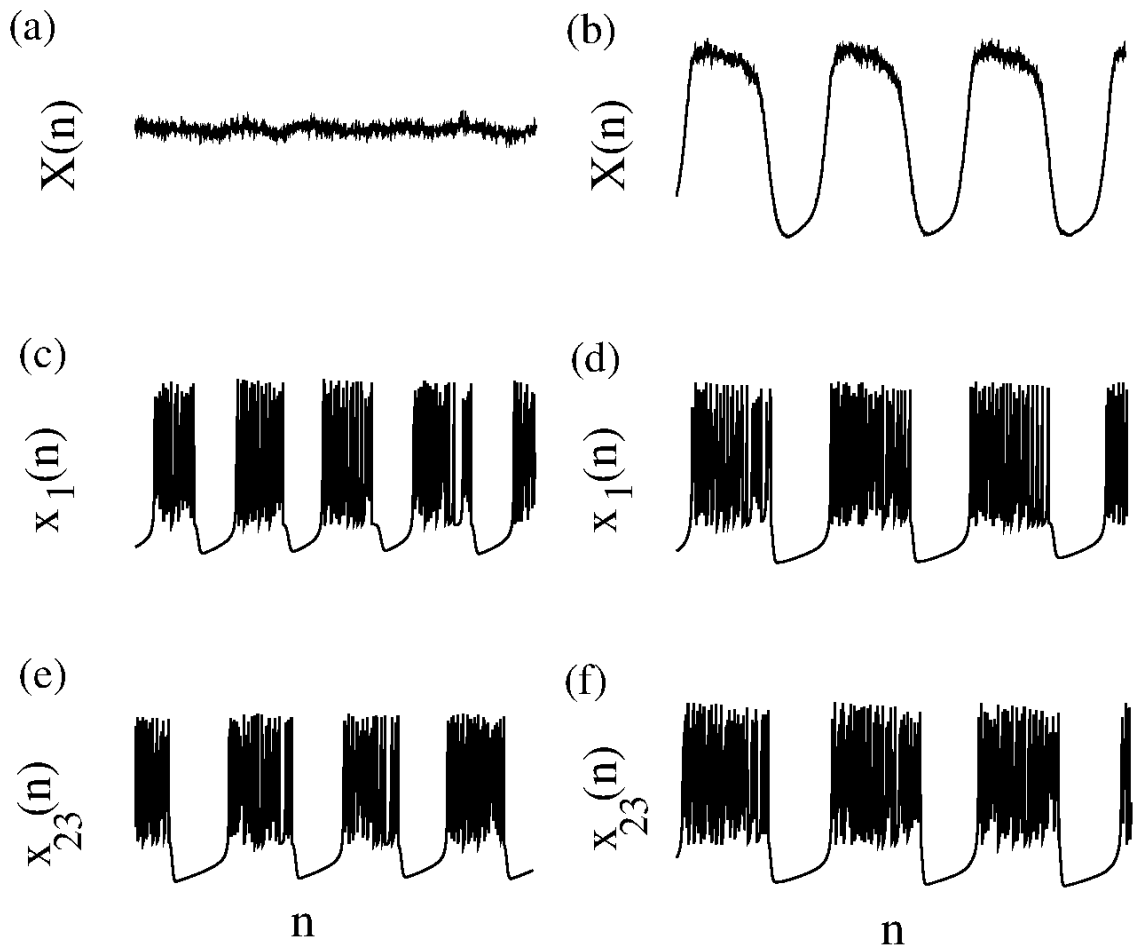


Figura 1.2: Figura esquemática representando as diferenças na evolução temporal n do campo médio $X(n)$ de um *ensemble* de neurônios para os casos: (a) dessincronizado, (b) sincronizado. As figuras (c) e (e) representam a evolução temporal do potencial de membrana de dois neurônios arbitrários ($x_1(n)$ e $x_{23}(n)$, por exemplo) do *ensemble* dessincronizado, e as figuras (d) e (f) representam o mesmo para dois neurônios do *ensemble* sincronizado.

frequências, geralmente abaixo da banda de frequência gama [14]. Uma doença diretamente relacionada com a sincronização é o mal de Parkinson. Esta é uma doença que destrói progressivamente os neurônios responsáveis pela produção de dopamina (uma das substâncias responsáveis pelo controle do movimento). À medida que a quantidade de neurônios afetados pela doença aumenta, surgem problemas como tremores e dificuldades de movimento [15]. Uma das características desta doença é a sincronização de neurônios em uma quantidade maior que a normal nas regiões do cérebro chamadas de basal ganglia e globus pallidus [12]. Outra doença relacionada à sincronização neuronal no sistema motor é a epilepsia. A epilepsia é uma alteração temporária e reversível do estado cerebral, desde que não seja causada por febre, drogas ou distúrbios metabólicos [16]. A epilepsia se manifesta por crises epiléticas repetidas, que podem ser de dois tipos: convulsiva, popularmente conhecida como ataque epilético, onde a pessoa exibe contrações musculares involuntárias ao longo de todo o corpo, mordedura de língua, salivação intensa, respiração ofegante e em alguns casos a pessoa pode urinar; ou do tipo “ausência”, quando a pessoa sofre um apagão momentâneo [16]. Quando a pessoa apresenta um quadro de epilepsia, um dos sintomas é uma quantidade excessiva de neurônios sincronizados em alguma região do cérebro [17].

A parte mais exterior do cérebro é chamada de córtex cerebral, representada na figura 1.3, onde situa-se a maior parte dos neurônios, e é fundamental para o desenvolvimento de funções complexas como a memória, atenção, consciência, linguagem, percepção e pensamento [18]. O córtex pode ser dividido em áreas e sub-áreas, denominadas de áreas corticais e sub-corticais de acordo com a função que cada região desempenha. Existem três tipos de áreas corticais: as sensoriais, as motoras e as associativas. As áreas sensoriais são responsáveis por receber e processar as informações recebidas pelos sentidos, as áreas motoras são responsáveis principalmente pelo controle dos movimentos voluntários, e as áreas associativas são responsáveis por produzir um significado para nossas experiências e percepções do mundo a nossa volta [18]. Na figura 1.3 mostra-se algumas áreas cerebrais e suas funções principais. Estas áreas interagem de acordo com processos de integração e segregação. Cada uma destas áreas é responsável por realizar uma operação específica (segregação), todavia, para que o cérebro realize uma tarefa complexa, é necessário que diferentes áreas trabalhem de forma sincronizada (integração) [19]. Por exemplo, quando nos comunicamos não efetuamos apenas a fala, acessamos também nossa memória, utilizamos gestos para enfatizar palavras, e assim por diante [20].

Podemos representar os neurônios do cérebro através de redes (também chamadas de grafos), onde os neurônios são descritos como sítios e as conexões como as ligações da

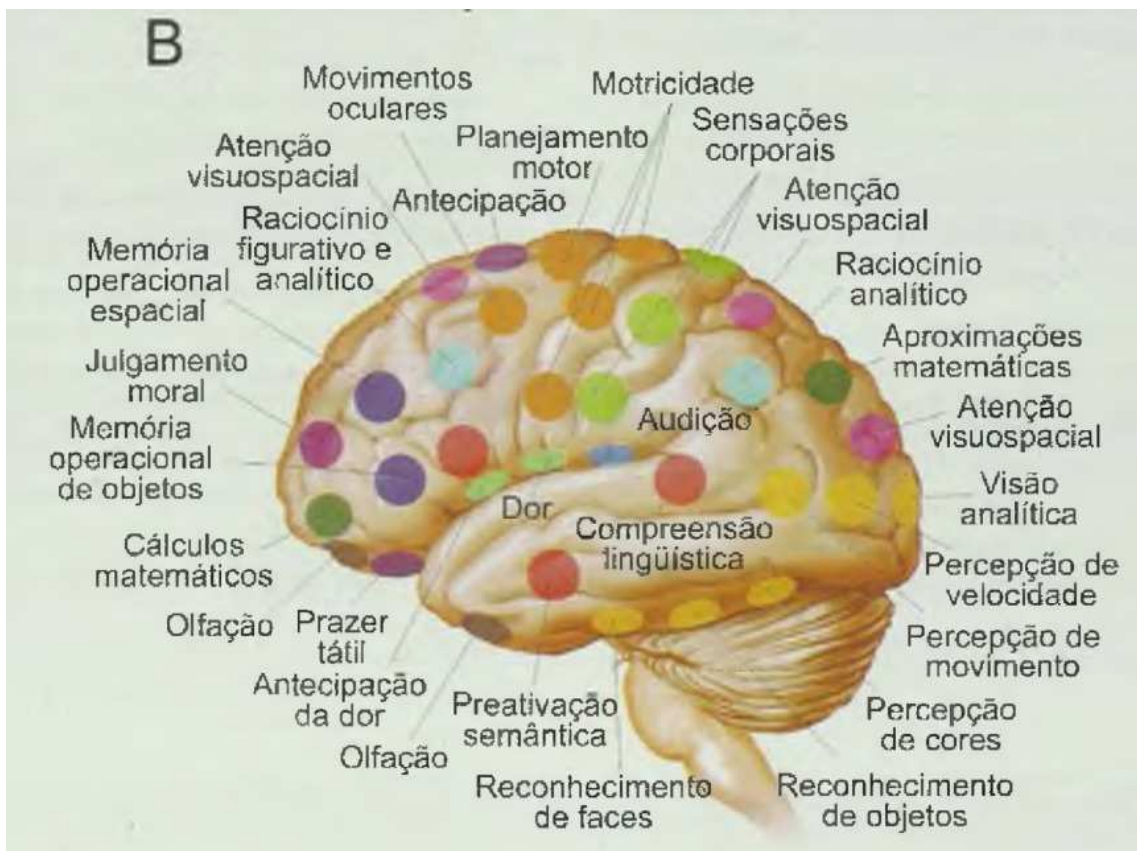


Figura 1.3: Representação do cérebro e identificação de algumas áreas corticais e suas funções. Fonte: R Lent, *Cem Bilhões de Neurônios*, Ed. Atheneu, 2ª ed., 2005.

rede, figura 1.4. Em alguns casos os sítios da rede podem estar associados com uma área ou subárea cortical ao invés de um único neurônio [21]. Redes como as representadas na figura 1.4 podem ser essencialmente de dois tipos: regulares ou complexas. As redes regulares são aquelas onde todos os sítios da rede tem o mesmo número de conexões, já as redes complexas são redes que não podem ser representadas como redes regulares mas cuja estrutura de conexão é obtida a partir de regras robustas [22, 23].

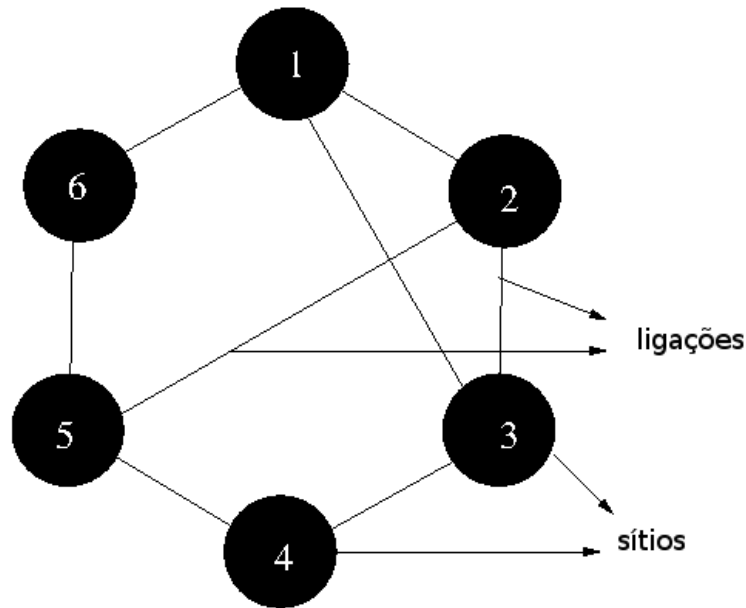


Figura 1.4: Representação de uma rede: sítios e ligações.

As redes complexas são observadas em diferentes sistemas, tais como: a estrutura da cadeia alimentar, na síntese de proteínas, no sequenciamento genético, entre outros [24]. A interação entre as pessoas também pode ser representada por uma rede complexa, chamada de rede social. Outro exemplo clássico de redes complexas são as conexões formadas entre os sites de internet. A estrutura de uma rede social reflete diretamente como a informação entre as pessoas é transmitida, assim como afeta a propagação de doenças [25]. No caso de doenças, quando as pessoas estão dispersas, a propagação é lenta e apenas ocorre se o período de incubação da doença for longo, enquanto que se as pessoas estão muito aglomeradas o processo de propagação de epidemias é rápido. No estudo de epidemias, outro fator importante são as conexões não-locais, que em uma rede social se caracteriza por pessoas de uma localidade conectadas a pessoas de outras localidades. Quando estas conexões não-locais são muito frequentes, elas aceleram ainda mais a propagação de doenças [25]. As mesmas propriedades que se observam na propagação de doenças em seres humanos também podem ser observadas na propagação de vírus em uma rede de computadores, a forma como as pessoas estão trocando informações via internet pode facilitar ou retardar a propagação dos vírus de internet [26].

No estudo da dinâmica cerebral, redes complexas têm sido obtidas tanto do aspecto funcional, através da correlação da atividade elétrica dos neurônios [27], como do aspecto anatômico, através de medidas da quantidade de matéria branca que conectam as áreas corticais [28]. As redes complexas obtidas da análise cerebral são de alta relevância do ponto de vista biológico, pois são sensíveis a fatores como: variabilidade de comportamento, habilidades cognitivas, informações genéticas, gênero, exposição a drogas, doenças, entre outros [29].

Simulações computacionais com neurônios que exibem rajadas de disparos com diferentes tipos de acoplamento, têm apontado que a ocorrência de sincronização de fase em redes neurais possui características universais [5, 30–32]. Numa rede de neurônios acoplados existe um valor mínimo de intensidade de acoplamento para o qual os neurônios começam a sincronizar, chamamos este valor de *valor crítico*. Quando o valor crítico é alcançado, a rede sofre uma transição de fase do estado dessincronizado para o estado parcialmente sincronizado. À medida que a intensidade do acoplamento é aumentada acima do valor crítico, os neurônios tendem a sincronizar cada vez mais até sincronizarem em fase.

Como discutimos anteriormente, a sincronização excessiva tem sido relacionada com o mal de Parkinson. Desta forma, uma estratégia para extinguir e aliviar os sintomas dos portadores do mal de Parkinson poderia ser a supressão da sincronização [33]. Uma forma de suprimir a sincronização é através de um marca passo cerebral, onde pulsos elétricos externos perturbam os neurônios, destruindo a sincronização. Este processo chama-se “*estimulação cerebral profunda*”⁴, que recebe este nome pois o estímulo ocorre em regiões mais profundas do cérebro [34]. Embora técnicas de supressão de sincronização sejam procedimentos clínicos comuns para o tratamento de mal de Parkinson, ainda hoje não se tem um conhecimento completo sobre os mecanismos fundamentais por trás deste fenômeno. Uma forma de suprimir a sincronização pode ser realizada se adicionarmos pulsos periódicos ou reintroduzirmos o próprio sinal produzido pela rede com atraso [35]. Diferentes estratégias podem ser utilizadas para a supressão de sincronização em redes neurais. Aparentemente, esta supressão é facilitada em redes com padrões complexos de conectividade [36]. Um dos facilitadores da supressão de sincronização é o efeito “clube dos ricos”, onde os neurônios com mais conexões recebem pulsos externos e devido seu alto grau de conectividade conseguem causar um efeito global na rede com maior facilidade e intensidade [37].

Outra estratégia mais drástica para a supressão de sincronização é através de cirurgias

⁴Tradução do termo técnico da língua inglesa *deep brain stimulation*.

ablativas, que consistem da remoção ou dano de uma certa área do cérebro [38]. Cirurgias ablativas são cirurgias de alto risco e cercadas de dúvidas do tipo: qual a região mais efetiva para a cirurgia? Qual é o tamanho ideal de lesão? A lesão é melhor do que a estimulação cerebral por pulso externo? Apesar do grande avanço nas pesquisas, o número de questões em aberto ainda é extenso, o que tem levantado o interesse em se construir modelos que possam auxiliar na compreensão e solução dos problemas envolvendo sincronização neuronal [12]. Comparações entre as redes neurais de pacientes saudáveis e pacientes portadores de doenças neurodegenerativas e mentais, têm revelado que as propriedades das redes em ambos os casos são distintas, o que possibilita a caracterização da evolução de doenças ligadas ao cérebro a partir do estudo de redes complexas [39]. No caso do mal de Alzheimer, um dos efeitos da doença é a morte gradativa de neurônios, tendo como consequência a demência. Ao comparar a estrutura das redes de portadores de mal de Alzheimer com pessoas saudáveis, observa-se que a doença progride destruindo tanto os neurônios que estão próximos entre si como neurônios mais distantes [40]. É possível diferenciar as estruturas de conexão entre pacientes com mal de Alzheimer e pessoas saudáveis com uma precisão de até 85% [40].

Uma lesão que ocorre em uma área específica do cérebro tem seu efeito propagado ao longo de toda a rede devido às conexões de longo alcance. Neste sentido, é possível construir um modelo para analisar o efeito de lesões tanto do ponto de vista funcional como estrutural? Qual seria o modelo mais adequado? O modelo proposto por Cabral para estudar lesões, consiste de determinar a estrutura de conexão das áreas cerebrais e como as diferentes áreas estão correlacionadas dinamicamente [41, 42]. Os resultados de Cabral mostram que a existência de lesões cerebrais implica em reorganização nas correlações entre as áreas cerebrais [41, 42]. Considerando que a correlação dinâmica observada entre áreas cerebrais está relacionada com a sincronização, Honey e Sporns utilizaram as matrizes de conexão de áreas cerebrais obtidas experimentalmente e consideraram que cada área se comporta como um oscilador de fase. Ao considerar diferentes tipos de desconexões, observaram que no cérebro uma lesão local causa efeitos não-locais através da dessincronização entre as áreas, mesmo que as áreas não tenham sofrido o efeito da lesão diretamente [43, 44]. Dependendo da topologia da rede o processo de dessincronização pode ser acelerado ou retardado, que depende também do tipo de lesão. Neste sentido, Jalili mostrou que existem diferenças significativas entre os diferentes tipos de lesões e topologias da rede, e que este efeito não parece depender da dinâmica individual dos neurônios [45].

Em uma rede neural, quando o acoplamento entre os neurônios é forte o suficiente,

os neurônios exibem sincronização de fase. O surgimento de lesões cerebrais enfraquece a rede podendo causar dessincronização. Partindo desta conjectura, neste trabalho iremos explorar o efeito de lesões em redes neurais do ponto de vista da sincronização de fase. Com relação a sincronização de fase, exploraremos a equivalência entre o que acontece com uma rede neural com o que é observado em uma rede de osciladores acoplados. Nosso modelo de rede neural é composto de três elementos principais: (i) um conjunto de equações para descrever a dinâmica neuronal, (ii) uma topologia de acoplamento, no caso um tipo de rede complexa, e (iii) uma regra de acoplamento. A partir deste modelo vamos analisar como lesões estruturais causam impacto na sincronização da rede. Vamos analisar também a relação entre os diferentes tipos de lesão e a maneira de como estas lesões alteram a topologia da rede.

O elemento (i) será abordado no capítulo 2, onde será explorada a natureza física envolvida na dinâmica neuronal. A dinâmica neuronal surge da diferença de concentração iônica entre os meios intra e extra-celular dos neurônios que induz um gradiente de potencial elétrico. A membrana neural possui canais que se abrem e se fecham de acordo com a diferença de potencial permitindo o fluxo de íons através da membrana. Essa natureza elétrica da atividade dos neurônios permite que se estude sua dinâmica a partir de uma analogia com um circuito elétrico equivalente. Partindo desta ideia, apresentamos o modelo de Hodgkin-Huxley (HH) que descreve o comportamento do axônio gigante de lulas de forma equivalente ao observado experimentalmente [46–49]. O modelo de HH é muito útil para o estudo de disparos neuronais, porém, ele não descreve todos os tipos de comportamentos observados em neurônios, como o caso das rajadas de disparos. Um modelo que permite estudar rajadas é o modelo de Huber-Braun que consiste de uma modificação do modelo de HH original [50]. Do ponto de vista dinâmico, a atividade neural pode ser descrita a partir de modelos mais simplificados que, embora não sejam biologicamente compatíveis, possuem as mesmas propriedades observadas em neurônios reais. Por isso, no final do capítulo 2 apresentamos o modelo de Rulkov, que embora seja um modelo simples, contém os principais comportamentos observados em neurônios reais [7].

O elemento (ii) será explorado no capítulo 3, onde apresentamos quatro topologias de rede: global, aleatória, sem escala e de pequeno mundo. Apresentamos também quantificadores de rede que nos permitem diferenciar cada topologia: coeficiente de aglomeração, caminho médio característico, centralidade de intermediação e distribuição dos graus de conectividade. O elemento (iii) será analisado no capítulo 4, onde mostraremos o efeito da intensidade de acoplamento para a sincronização de fase. Também faremos um compa-

rativo entre uma rede de neurônios com uma rede de osciladores acoplados, apresentando equivalências e limitações.

Após o estudo detalhado dos três elementos, no capítulo 5 apresentaremos nossos resultados relativos a lesões em redes complexas. Mostraremos que devido a não-linearidades da dinâmica o processo de dessincronização não depende apenas do tamanho da lesão, mas também do tipo de lesão, assim como da topologia da rede.

Para concluir o trabalho, no apêndice A apresentamos os trabalhos que foram desenvolvidos ao longo do doutorado, em ordem decrescente. No trabalho “Phase synchronization of coupled bursting neurons and the generalized Kuramoto model” apresentamos um método para construir uma rede de osciladores, a partir de uma rede de neurônios, com o mesmo parâmetro de ordem para a sincronização de fase. No trabalho “Macroscopic bursting in physiological networks: node or network property?” fazemos uma discussão a respeito das propriedades dinâmicas que são responsáveis pelas rajadas de disparo, onde mostramos que as propriedades dinâmicas impõem restrições para as frequências das rajadas de disparo observadas em neurônios. Esta diferença também limita a representação de neurônios como osciladores de fase, devido a comportamentos distintos para a sincronização de frequências. Ao estudar redes de neurônios globalmente acoplados observamos que quando existe uma lesão se propagando em uma rede de neurônios isso leva à dessincronização, que ocorre de forma distinta se a lesão mata ou apenas desconecta os neurônios. Estes resultados são apresentados no trabalho: “Two distinct desynchronization processes caused by lesions in globally coupled neurons”. Em colaboração entre a Universidade Federal do Paraná (UFPR) e o Instituto de Neuroinformática da Universidade de Zurique (UZH) e do Instituto Federal de Tecnologia da Suíça (ETH) desenvolvemos um modelo para estudar efeitos dinâmicos causados devido a evolução do mal de Parkinson, os resultados estão no trabalho: “Multiple-time scale framework for understanding the progression of Parkinson’s disease”. No trabalho “Control of bursting synchronization in networks of Hodgkin-Huxley type neurons with chemical synapses” apresentamos um estudo sobre diferentes formas de suprimir a sincronização em redes neurais. A supressão de sincronização tem sido indicada para aliviar sintomas em pacientes portadores do mal de Parkinson.

Modelos de Neurônios: a dinâmica da atividade neural

O comportamento dinâmico dos neurônios é consequência dos fluxos iônicos que ocorrem na membrana neuronal. Este comportamento pode de ser descrito através de modelos utilizando equações diferenciais [51], mapas [7] ou ainda utilizando autômatos celulares [52]. Neste capítulo apresentaremos como é possível obter um modelo para a dinâmica neural a partir da comparação entre o que ocorre com a membrana neuronal e o que ocorre em um circuito elétrico equivalente. Apresentaremos ainda um modelo fenomenológico que contem as mesmas propriedades dinâmicas encontradas em neurônios reais.

2.1 Atividade elétrica na membrana neuronal

Os neurônios são células, e como tais compostos por organelas celulares e núcleo que são envoltos por uma membrana responsável por proteger o meio intra-celular do extra-celular e controlar o fluxo de íons entre estes meios. Uma representação simplificada da célula neural é apresentada na figura 2.1 (a). O meio extra-celular contem essencialmente água e íons [3]. Embora a membrana celular possa ser considerada um isolante ela contém proteínas inseridas em sua membrana, representados por pequenas cápsulas na figura 2.1 (b), que formam canais para a passagem de íons e outras substâncias através da membrana. Cada canal na célula possui portões que são abertos ou fechados de acordo com um estímulo específico. Os canais podem ser dependentes de basicamente três fatores: (i) dependentes da voltagem de membrana; (ii) dependentes de agentes intra-celulares, como mensageiros secundários (iii) agentes extra-celulares, como neurotransmissores e neuromodeladores [51]. Em geral, cada canal permite que apenas um tipo exclusivo de

íon passe por ele. Quando a célula possui canais dependentes de voltagem, como no caso dos neurônios, chamamos estas células de excitáveis. Os neurônios em particular são células especializadas em processar e transmitir pulsos elétricos para outros neurônios [53].

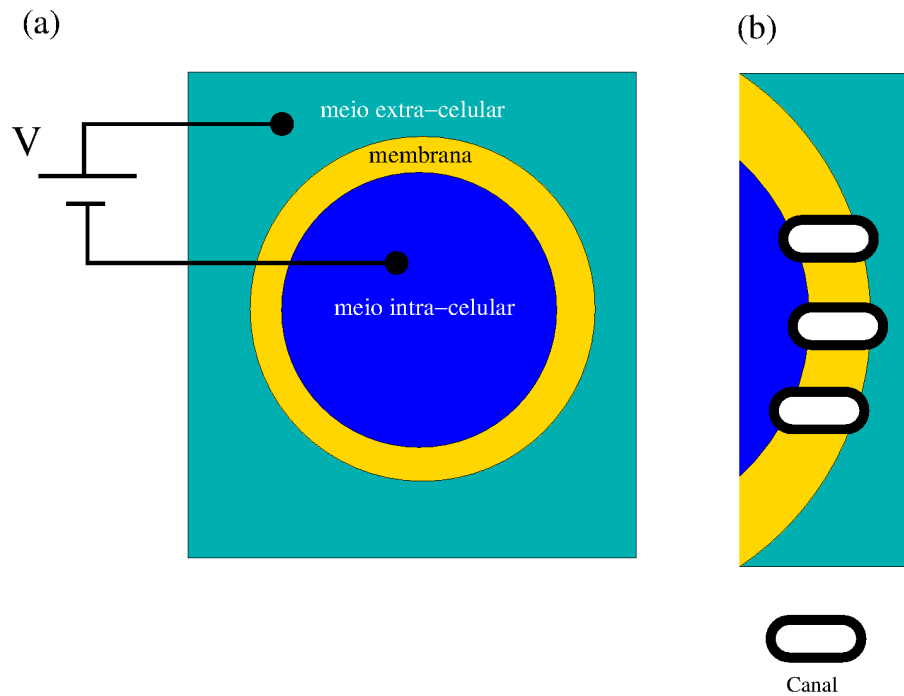


Figura 2.1: Características básicas de uma célula. (a) Esquema básico de uma célula, (b) presença de canais na membrana que permitem a passagem de íons.

A diferença de concentração iônica no interior e no exterior da célula induz um gradiente de potencial químico entre os meios. Se inserirmos dois eletrodos, um no meio interior e outro no meio exterior da célula, será possível medir uma diferença de potencial entre eles. A presença de canais que se abrem e fecham alterando as concentrações iônicas, é responsável pelo comportamento dinâmico do potencial de membrana. Uma das maneiras de estudarmos a dinâmica da membrana celular é associarmos os meios intra e extra-celular a placas metálicas condutoras paralelas separadas por um meio dielétrico formando um capacitor, como mostrado na figura 2.2. Nesta figura o capacitor de placas paralelas está conectado a uma bateria que fornece uma diferença de potencial V e as placas estão separadas por uma distância d . Se o capacitor estiver descarregado as cargas negativas fluirão através do fio da placa superior para a placa inferior até que a diferença de potencial entre as placas seja a mesma da bateria. Deste modo não haverá mais deslocamento de cargas e como as cargas não podem fluir diretamente de uma placa até outra o acúmulo de cargas induz um campo elétrico \vec{E} entre elas.

Para um capacitor ideal podemos tratar este problema a partir das equações da ele-

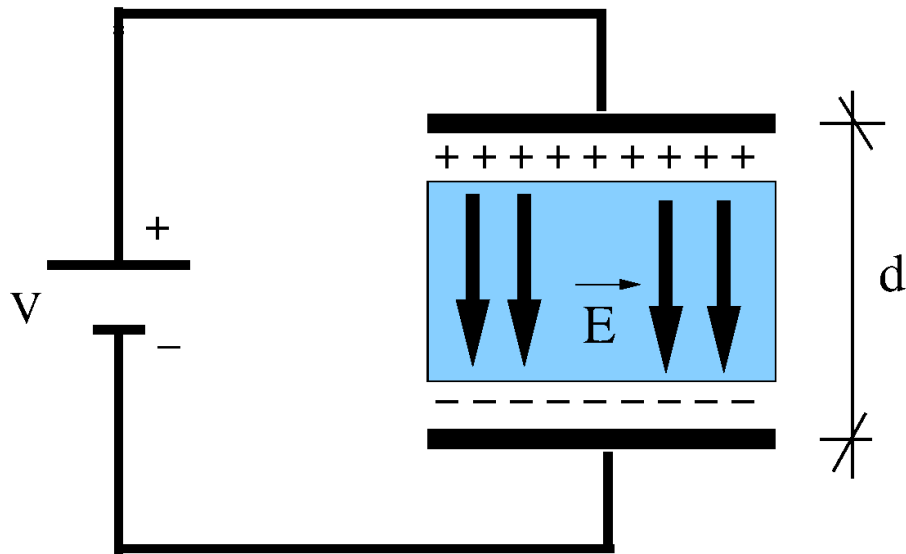


Figura 2.2: Esboço de um capacitor de placas paralelas. A carga elétrica associada a cada placa metálica é indicada pelos sinais + e -, a cor azul indica que o capacitor é preenchido por um material dielétrico. Adaptado de [54].

estática, assim, o potencial entre as placas do capacitor será uniforme e pode ser obtido pela relação

$$V = Ed, \quad (2.1)$$

e da lei de Gauss temos que para um campo uniforme

$$Q = \varepsilon EA, \quad (2.2)$$

onde Q é a carga total em cada placa, ε é a constante de permissividade do material e A é a área da placa. Substituindo o campo elétrico \vec{E} da equação (2.1) na equação (2.2) obtemos uma relação entre Q e V tal que

$$Q = \frac{\varepsilon A}{d} V, \quad (2.3)$$

definimos então a relação

$$C \equiv \frac{Q}{V}, \quad (2.4)$$

$$C = \frac{\varepsilon A}{d}, \quad (2.5)$$

como sendo a capacitância. Se a diferença de potencial é mantida constante a corrente elétrica que flui em um capacitor ideal é nula, mas se houver variação no potencial então

a corrente induzida é dada pela relação

$$I \equiv \frac{dQ}{dt}, \quad (2.6)$$

$$I = C \frac{dV}{dt}. \quad (2.7)$$

Ao compararmos a membrana celular com um capacitor, então da equação (2.7) temos que o fluxo iônico (equivalente a uma corrente elétrica) induz uma variação no potencial elétrico da membrana. Um trecho de membrana celular de área ΔA pode ser representado como um único capacitor C_i . Como todos os capacitores estarão sentindo a mesma diferença de potencial esta associação é em paralelo e a capacitância equivalente para a membrana como um todo será a soma das capacitâncias individuais

$$C_m = \sum_{i=1}^N C_i = N C_i = \frac{A}{\Delta A} C_i. \quad (2.8)$$

Usualmente nos modelos neurais utiliza-se a capacitância específica da membrana, denotada por

$$C_M = \frac{C_m}{A}. \quad (2.9)$$

Os principais íons presentes nos neurônios são: sódio (Na^+), potássio (K^+), cálcio (Ca^{2+}) e cloro (Cl^-) [51]. Para compreender o efeito dos fluxos iônicos na membrana celular a melhor forma é analisar o fluxo de cada íon separadamente. O fluxo de cada íon é dependente de dois fatores: da condução elétrica e da difusão [54].

O fluxo devido a difusão ocorre devido ao movimento browniano das partículas que tendem a sair do meio com maior concentração para o meio de menor concentração, pela equação da difusão, também conhecida como lei de Fick [55]. O fluxo em uma dimensão será

$$J_{X,\text{difusão}} = -Dq \frac{d[X]}{dx}, \quad (2.10)$$

onde X é um íon arbitrário, $[X]$ é a concentração do íon X e D é o coeficiente de difusão. Utilizando a relação de Einstein[54],

$$D = \frac{k_B T \mu_X}{q}, \quad (2.11)$$

então

$$J_{X,\text{difusão}} = -k_B T \mu_X \frac{d[X]}{dx}, \quad (2.12)$$

onde μ_X é a mobilidade do íon e k_B é a constante de Boltzmann.

Na figura 2.3 (a) apresenta-se um íon de carga positiva A com diferentes concentrações no meio intra e extra-celular. Se a concentração é maior do lado de dentro, existe então um gradiente apontando para fora da célula.

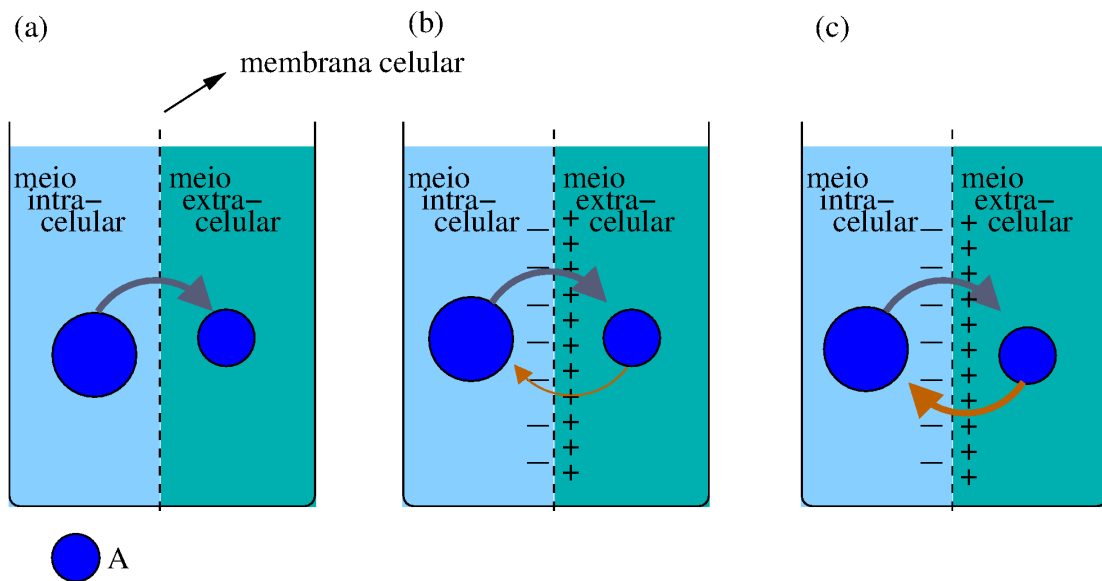


Figura 2.3: Fluxos devido a um único íon A . (a) processo difusivo, (b) geração de uma diferença de potencial na membrana, (c) equilíbrio. As bolas azuis maior e menor indicam os meios com maior e menor concentração do íon, respectivamente. As flechas indicam a direção do fluxo e suas respectivas espessuras a intensidade do fluxo. Adaptado de [56].

Devido à difusão dos íons A do meio interior para o exterior existe um acúmulo de cargas positivas na parede externa da célula, como é mostrado na figura 2.3 (b), que induz um acúmulo de cargas negativas na parede interna da célula. O acúmulo de cargas produz uma diferença de potencial na membrana que faz com que íons A passem a se mover no sentido contrário ao gradiente de concentração. Estes íons se deslocam então devido ao fluxo de corrente induzido pela difusão. Neste caso o fluxo de corrente é dado por [57]

$$J_{X,\text{condução}} = \rho v_{\text{deriva}}, \quad (2.13)$$

$$v_{\text{deriva}} = \mu_X E, \quad (2.14)$$

$$E = -\frac{dV}{dx}, \quad (2.15)$$

onde ρ é densidade de cargas e v_{deriva} é a velocidade de deriva devido as colisões entre os

íons. A densidade de cargas pode ser escrita como

$$\rho = \frac{Q}{\vartheta}, \quad (2.16)$$

onde Q é a carga total e ϑ é o volume. A concentração de um íon pode ser expressa pela relação

$$[X] = n_X/\vartheta, \quad (2.17)$$

onde n_X é o número de partículas. Definindo a carga de um íon isoladamente como q , $q = Q/n_X$ e substituindo a equação (2.17) em (2.16), obtemos

$$\rho = [X]q, \quad (2.18)$$

assim

$$J_{X,\text{condução}} = -q[X]\mu_X \frac{dV}{dx}, \quad (2.19)$$

A condição de equilíbrio ocorre quando não existe fluxo difusivo no meio, ou seja,

$$J_{X,\text{condução}} + J_{X,\text{difusão}} = 0, \quad (2.20)$$

$$-k_B T \mu_X \frac{d[X]}{dx} - q[X]\mu_X \frac{dV}{dx} = 0, \quad (2.21)$$

$$\frac{d[X]}{[X]} = -\frac{q}{K_B T} dV. \quad (2.22)$$

Integrando a equação (2.22) do meio 1 (intra-celular) até o meio 2 (extra-celular)

$$\ln \frac{[X]_2}{[X]_1} = -\frac{q}{k_B T} (V_2 - V_1), \quad (2.23)$$

$$V_X \equiv V_2 - V_1, \quad (2.24)$$

$$V_X = \frac{k_B T}{q} \ln \frac{[X]_1}{[X]_2}. \quad (2.25)$$

A equação (2.25) é chamada de equação de Nernst e fornece o potencial de equilíbrio no qual não existe fluxo de íons na membrana [56]. Na figura 2.3 (c) as flechas de mesma espessura indicam o momento em que o fluxo de íons entrando se iguala ao fluxo de íons saindo da célula.

O fluxo iônico produzido pela diferença de concentração de um íon X entre os meios

intra e extra-celular pode ser definido como

$$J_X = \tilde{G}_X(V)(V - V_X), \quad (2.26)$$

onde V_X é o potencial de equilíbrio e \tilde{G}_X é a condutância por área associada ao íon X .

Este resultado é válido para o fluxo devido a apenas um tipo de íon, todavia na membrana celular existe a difusão de diferentes íons. O fluxo de corrente total será então a superposição das contribuições dos diferentes fluxos de corrente na membrana tal que

$$J = C \frac{dV}{dt} + J_{Na} + J_K + \dots + . \quad (2.27)$$

Deste modo, para estudar a dinâmica neural podemos associar a membrana do neurônio como um capacitor e os fluxos de iônicos como correntes elétricas e construir deste modo um circuito elétrico equivalente.

2.2 Modelo de Hodgkin-Huxley

O modelo de HH foi proposto no ano de 1952 e foi pioneiro em descrever a dinâmica neuronal a partir de um modelo matemático compatível com as evidências experimentais [46–49]. Ao longo dessa série de trabalhos eles estudaram o fluxo de correntes iônicas através da membrana axonal ¹. Utilizaram para seus experimentos o axônio gigante da lula devido ao seu diâmetro incomum em torno de 0,5 mm que facilita a obtenção de resultados experimentais. Este diâmetro pode ser até 200 vezes menor em mamíferos [58]. No modelo de HH a membrana pode ser representada como um circuito elétrico, como na figura 2.4, onde o fluxo de corrente elétrica pode ser dividido em três componentes: o fluxo devido aos íons de sódio J_{Na} , o fluxo devido aos íons de potássio J_K e o fluxo devido às correntes de vazamento J_L . As correntes de vazamento representam a contribuição dos demais íons e substâncias, cuja condutância resultante é constante.

Assim a dinâmica do neurônio neste modelo pode ser escrita como

$$C_M \frac{dV}{dt} = -J_K - J_{Na} - J_L + J_{ext}, \quad (2.28)$$

onde J_{ext} representa os fluxos devido a estímulos externos. A equação (2.28) pode ser

¹O axônio é uma fibra nervosa responsável por transmitir e propagar os pulsos elétricos produzidos pelos neurônios, da mesma forma que o corpo celular do neurônio também é envolvido por uma membrana que separa o meio interior do exterior [3].

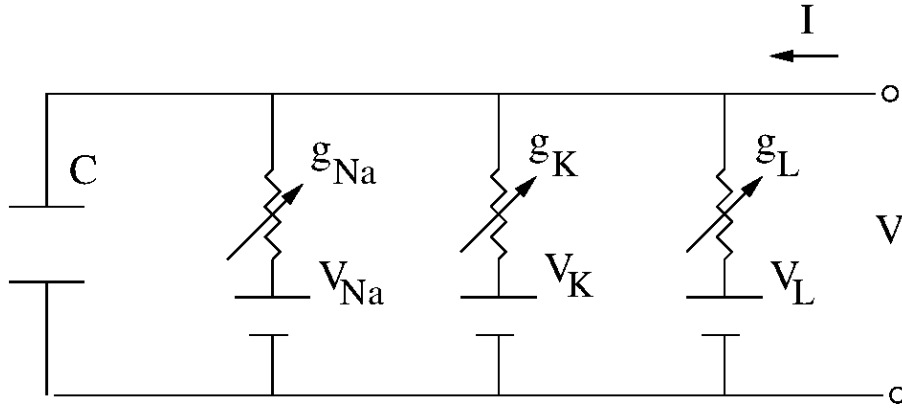


Figura 2.4: Circuito elétrico representando a membrana. $R_K = 1/g_K$, $R_{Na} = 1/g_{Na}$ e $R_L = 1/g_L$. Fonte: [49].

re-escrita em termos de condutâncias e dos potenciais de equilíbrio, assim

$$C_M \frac{dV}{dt} = -g_K(V - V_K) - g_{Na}(V - V_{Na}) - g_L(V - V_L), \quad (2.29)$$

onde $J_{ext} = 0$ (representa o neurônio isolado); g_K , g_{Na} e g_L são as condutâncias e V_K , V_{Na} e V_L são potenciais de equilíbrio associados a cada fluxo, respectivamente. Um dos problemas que foi solucionado no modelo é a determinação da condutância, que é uma função do tempo. Através de técnicas experimentais é possível determinar o valor para a condutância máxima de cada um dos fluxos, denominadas \hat{g}_K , \hat{g}_{Na} e \hat{g}_L , respectivamente. O valor máximo da condutância é atingido quando todos os canais associados ao íon estão abertos e a condutância é nula quando estes canais estão fechados. A ideia original levava em consideração uma transição direta do estado canal fechado para o estado canal aberto, o que não recuperava os resultados esperados. Constatou-se então que alguns canais poderiam ter mais de uma comporta associada à ativação do fluxo, r , e mais de uma comporta associada à inativação do fluxo, h . Neste caso a probabilidade de um canal estar aberto ou fechado deveria satisfazer a relação

$$p = r^a h^b, \quad (2.30)$$

onde a é o número de comportas de ativação e b é o número de comportas de inativação. Os canais de ativação podem ser parcialmente ou completamente ativados ($0 < r < 1$), podem não possuir comportas de ativação ($r = 0$), podem não haver comportas de inativação ($h = 0$) e alguns canais podem ser incapazes de inativação ($h = 1$) [51]. Assim a equação (2.29) pode ser reescrita como

$$C_M \frac{dV}{dt} = -n^4 \hat{g}_K (V - V_K) - m^3 h \hat{g}_{Na} (V - V_{Na}) - \hat{g}_L (V - V_L) \quad (2.31)$$

Potenciais de equilíbrio		
$V_K = -12 \text{ mV}$	$V_{Na} = 120 \text{ mV}$	$V_L = 10,6 \text{ mV}$
Condutâncias		
$\hat{g}_K = 36 \text{ mS/cm}^2$	$\hat{g}_{Na} = 120 \text{ mS/cm}^2$	$\hat{g}_L = 0,3 \text{ mS/cm}^2$

Tabela 2.1: Parâmetros do modelo de Hodgkin-Huxley. Fonte: [49].

onde n , m e h são as variáveis de ativação de potássio, ativação de sódio e inativação de sódio, respectivamente. As variáveis n , m e h obedecem as equações mestras e são descritas por:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (2.32)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (2.33)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (2.34)$$

onde os termos α_X e β_X , onde $X = m, n, h$, são funções dependentes de voltagem que descrevem as transições de estado aberto/fechado para os canais, tal que

$$\alpha_n(V) = 0,01 \frac{10 - V}{e^{(10-V)/10} - 1}, \quad (2.35)$$

$$\beta_n(V) = 0,125 e^{-V/80}, \quad (2.36)$$

$$\alpha_m(V) = 0,1 \frac{25 - V}{e^{(25-V)/10} - 1}, \quad (2.37)$$

$$\beta_m(V) = 4 e^{-V/18}, \quad (2.38)$$

$$\alpha_h(V) = 0,07 e^{-V/20}, \quad (2.39)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{e^{(30-V)/10} + 1}. \quad (2.40)$$

Alguns dos valores numéricos atribuídos foram obtidos a partir de resultados experimentais e outros por questões de conveniência foram ajustados de modo que o potencial de repouso da membrana fosse zero [49]. Os demais parâmetros aparecem na tabela 2.1.

A dinâmica neuronal consiste de alterações abruptas no potencial de equilíbrio, estas alterações tem a forma de um pico. Chamamos este comportamento de disparo ou potencial de ação. Estes disparos observados na dinâmica neuronal são consequências de dois processos: despolarização e repolarização, e ocorrem sempre que o estímulo recebido pelo neurônio é maior do que um certo *limiar*². Neste modelo, quando o estímulo externo for menor do que o limiar, ocorrerá um único disparo e depois disso o potencial convergirá para o potencial de equilíbrio, como mostra a figura 2.5 (a). Geralmente, o potencial de

²Termo traduzido da língua inglesa: *threshold*.

equilíbrio está entre -40 e -80 mV, porém, os parâmetros fornecidos para o modelo de HH foram ajustados para que este potencial fosse deslocado para 0 mV. Quando o neurônio recebe estímulos externos cuja a soma destes estímulos é maior do que o limiar, então o neurônio irá efetuar disparos de forma contínua, figura 2.5 (b).

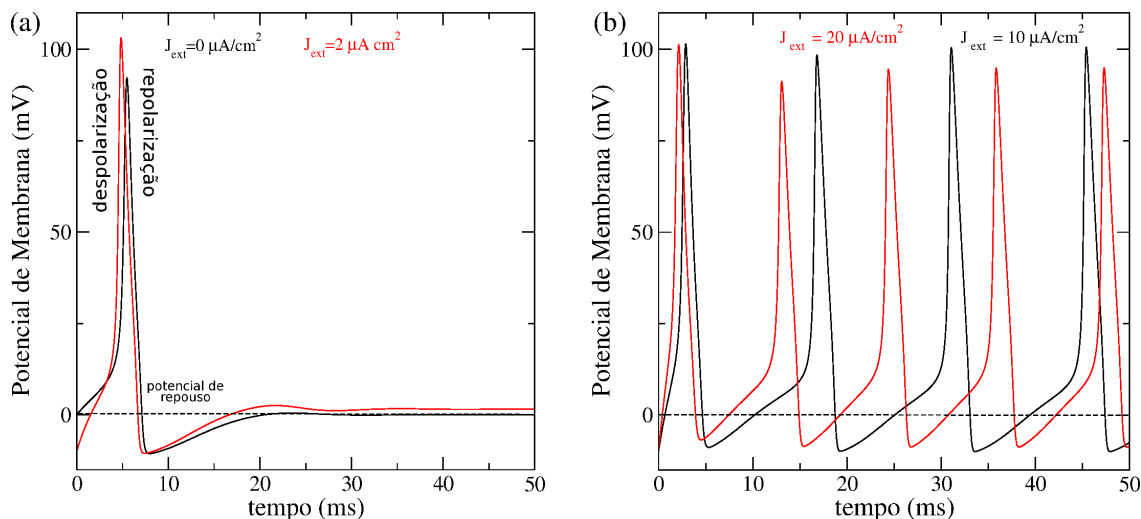


Figura 2.5: Dinâmica neuronal descrita pelo modelo de Hodgkin-Huxley. (a) Estímulos abaixo do limiar, em preto $J_{ext} = 0$ e em vermelho $J_{ext} = 2 \mu A/cm^2$; (b) estímulos acima do limiar, em preto $J_{ext} = 10 \mu A/cm^2$ e em vermelho $J_{ext} = 20 \mu A/cm^2$. Para as simulações foi utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem com $h = 0,01$ ms.

Este comportamento dinâmico ocorre devido às diferenças de concentração iônica dentro e fora da célula. Íons de potássio K^+ são mais concentrados no interior do neurônio, enquanto íons de sódio Na^+ são mais concentrados no meio extra-celular. Os íons de potássio K^+ são pequenos em comparação com íons de sódio Na^+ , assim quando o potencial de membrana está no valor de repouso, íons de potássio K^+ entram e saem da célula frequentemente. Quando os estímulos recebidos pelo neurônio são superiores a um certo limiar ocorre a abertura dos canais de sódio Na^+ , permitindo que estes íons atravessem a membrana neuronal em direção ao interior da célula aumentando abruptamente o potencial da membrana, chamamos este processo de despolarização. Os canais de sódio Na^+ , em geral, fecham-se rapidamente permitindo que o potencial possa retornar para o seu valor de repouso, inicia-se então o processo de repolarização. Quando os canais que permitiam a entrada de Na^+ se fecham, então os canais de potássio K^+ se abrem permitindo a saída de íons de potássio para fora da célula de modo que a repolarização ocorra mais rapidamente. A despolarização, repolarização são indicadas na figura 2.5 (a). Uma vez que o potencial de repouso é recuperado, os canais de potássio K^+ tendem a se fechar. O fechamento destes canais não é instantâneo, a demora no fechamento dos canais de potássio K^+ pode levar ao processo de hiperpolarização, onde o potencial de

membrana permanece por um certo tempo abaixo do seu valor de repouso. Este efeito pode ser observado na figura 2.5 (a) quando o potencial da membrana está abaixo do potencial de repouso.

2.3 Modelo de Huber-Braun

O modelo de HH em sua forma natural não é capaz de descrever por si só todos os comportamentos observados na dinâmica neuronal. Um dos comportamentos que não são observados no modelo de HH, na sua forma original, é o comportamento de rajadas de disparos, denominado *burst*. Uma rajada de disparos consiste de uma sequência de disparos (potenciais de ação) seguidas por um intervalo quiescente. Desta forma a rajada de disparos é caracterizada por duas escalas de tempo, uma escala rápida, determinada pelo tempo entre os disparos e uma escala lenta, devido ao tempo entre as rajadas. Um exemplo de rajadas de disparo é apresentado na figura 2.6. Na parte superior da figura é indicado o tempo entre disparos e na parte inferior o tempo entre rajadas.

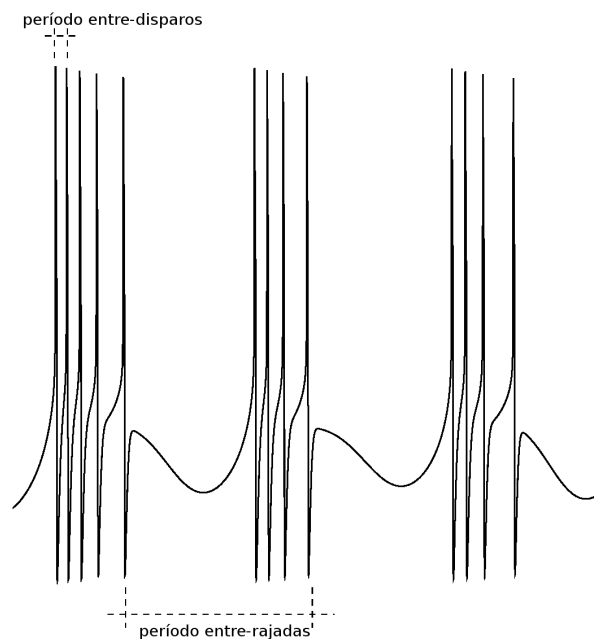


Figura 2.6: Exemplo de rajadas de disparos descritas pelo modelo de Huber-Braun.

Em princípio, qualquer neurônio quando estimulado ou manipulado sob certas condições pode exibir o comportamento de rajadas de disparos, como é o caso dos neurônios piramidais e interneurônios no neocórtex (região mais exterior do cérebro), e neurônios talamocorticais do tálamo (região mais interior do cérebro) [3]. Em alguns casos os neurônios apresentam rajadas de disparos espontaneamente, como no caso das células de Purkinje

no cerebelo (parte do cérebro responsável pelo equilíbrio) [59]. Ainda não se conhece com certeza a real importância da rajada de disparos na comunicação neuronal, mas fortes evidências apontam que uma das funções é a de tornar a comunicação mais confiável [4]. A presença de rajadas de disparos favorece a comunicação seletiva através de ressonância [60]. Também é possível armazenar muito mais informações em uma rajada de disparos do que em um único disparo, pois a rajada funciona como um pacote contendo vários disparos.

No modelo de Huber-Braun, o comportamento de rajadas de disparos é causado pela presença de canais de cálcio na membrana que retardam a membrana de voltar ao estado de repouso [61]. As rajadas de disparos ocorrem como consequência da interação entre fluxos iônicos rápidos (associados aos disparos) e fluxos iônicos lentos (associados às rajadas). O modelo de Huber e Braun é muito parecido com o modelo original de Hodgkin-Huxley, porém, com a adição de duas correntes associadas aos fluxos iônicos lentos e a vibrações abaixo do limiar de ação na membrana. Este modelo leva em consideração as flutuações intrínsecas da membrana de um neurônio, que podem levá-lo a produzir um potencial de ação mesmo sem a presença de um estímulo externo [50]: os chamados neurônios autônomos.

O modelo é expresso pela equação

$$C_M \frac{dV}{dt} = -J_{Na} - J_K - J_{sd} - J_{sa} - J_l, \quad (2.41)$$

onde C_M é a capacitância da membrana por unidade de área, J_{Na} , J_K e J_l são análogos aos do modelo de Hodgkin-Huxley e J_{sa} e J_{sd} são as duas novas correntes incluídas no modelo de Huber-Braun. Podemos escrever os fluxos de corrente como

$$J_{Na} = \rho g_{Na} a_{Na} (V - V_{Na}), \quad (2.42)$$

$$J_K = \rho g_K a_K (V - V_K), \quad (2.43)$$

$$J_{sd} = \rho g_{sd} a_{sd} (V - V_{sd}), \quad (2.44)$$

$$J_{sa} = \rho g_{sa} a_{sa} (V - V_{sa}), \quad (2.45)$$

$$J_l = \rho g_l (V - V_l), \quad (2.46)$$

$$\rho = \rho_0^{(T-T_0)/\tau_0}, \quad (2.47)$$

onde V_X é o potencial de equilíbrio e g_X é a condutância específica de X, ambos associados a corrente X, tal que X=Na, K, sd, sa, l. O coeficiente ρ é um fator de escala dependente da temperatura T, de uma temperatura de referência T_0 , de um parâmetro constante ρ_0 e

Capacitância da Membrana $C_M = 1\mu \text{ F/cm}^2$	
Condutâncias (mS/cm ²)	
$g_{Na} = 1,5$	$g_K = 2,0$
$g_{sd} = 0,25$	$g_{sa} = 0,4$
$g_l = 0,1$	
Tempos Constantes (ms)	
$\tau_{Na} = 0,05$	$\tau_K = 2,0$
$\tau_{sd} = 10$	$\tau_{sa} = 20$
Potencial Reverso (mV)	
$V_{Na} = V_{sd} = 50$	$V_k = V_{sa} = -90$
$V_l = -60$	$V_{syn} = 20$
Constante de Crescimento $\tau_{rise} = 0,5 \text{ ms}$	
Constante de Decaimento $\tau_{decay} = 8 \text{ ms}$	

Tabela 2.2: Parâmetros do Modelo de Huber-Braun [61].

de um tempo constante característico τ_0 . As variáveis de ativação a_{Na} , a_K , a_{sd} e a_{sa} são descritas pelas equações:

$$\frac{da_{Na}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{Na}}(a_{Na,\infty} - a_{Na}), \quad (2.48)$$

$$\frac{da_K}{dt} = \frac{\phi}{\tau_K}(a_{K,\infty} - a_K), \quad (2.49)$$

$$\frac{da_{sd}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sd}}(a_{sd,\infty} - a_{sd}), \quad (2.50)$$

$$\frac{da_{sa}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sa}}(-\eta J_{sd} - \gamma a_{sa}), \quad (2.51)$$

$$\phi = \phi_0^{(T-T_0)/\tau_0}, \quad (2.52)$$

onde ϕ é um outro fator de escala dependente de temperatura, distinto de ρ apenas pelo parâmetro ϕ_0 , $\gamma = 0,17$ é um parâmetro adimensional e $\eta = 0,0012\mu \text{ A}$. As quantidades $a_{Na,\infty}$, $a_{K,\infty}$ e $a_{sd,\infty}$ representam os estados estacionários das variáveis de ativação respectivas.

$$a_{Na,\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_{Na}(V-V_{Na})}}, \quad (2.53)$$

$$a_{K,\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_K(V-V_K)}}, \quad (2.54)$$

$$a_{sd,\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_{sd}(V-V_{sd})}}, \quad (2.55)$$

onde $s_{Na} = s_K = -0,25 \text{ mV}^{-1}$, $s_{sd} = 0,09 \text{ mV}^{-1}$. Os demais parâmetros são apresentados na tabela 2.2.

Neste modelo, ao variar a temperatura T , diferentes comportamentos para o potencial de membrana podem ser obtidos, de forma que podemos considerar T como um parâmetro de bifurcação. É possível observar as bifurcações se realizarmos uma medida do intervalo entre disparos ISI^3 para diferentes temperaturas, como mostrado na figura 2.7 (a). O diagrama de bifurcação apresentado é similar com o observado experimentalmente em células nervosas de lagostas [61], figura 2.7 (b).

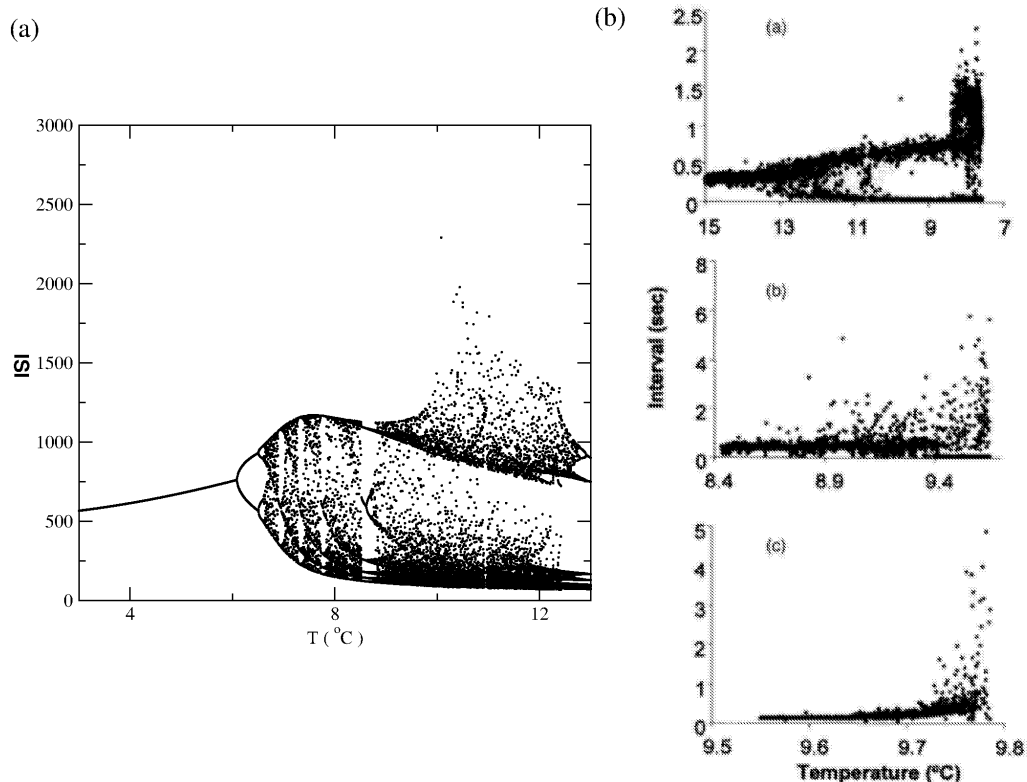


Figura 2.7: (a) Diagrama de bifurcação para o modelo de Huber-Braun, $T_0 = 25^\circ\text{C}$ (b) Intervalo entre disparos obtidos experimentalmente para três células nervosas de lagostas distintas, fonte: [61].

Quando no diagrama de bifurcação o ISI é constante para uma mesma temperatura, então, o potencial de membrana será caracterizado por disparos com uma frequência constante, como no caso $T = 4^\circ\text{C}$, apresentado na figura 2.8 (a). Quando a temperatura aumenta e o ISI começa a bifurcar, então a frequência de disparos deixa de ser constante, figura 2.8 (b). A partir de $T = 10^\circ\text{C}$ o diagrama sofre uma pequena deformação e esta região caracteriza o momento em que o comportamento de rajadas de disparos passa a ser observado, como mostra a figura 2.8 (c).

Embora tenha sido desenvolvido a partir do estudo de células nervosas de animais marinhos, o modelo de Huber-Braun é bastante completo em termos de comportamentos

³Abreviação do termo técnico da língua inglesa: *inter-spike interval*.

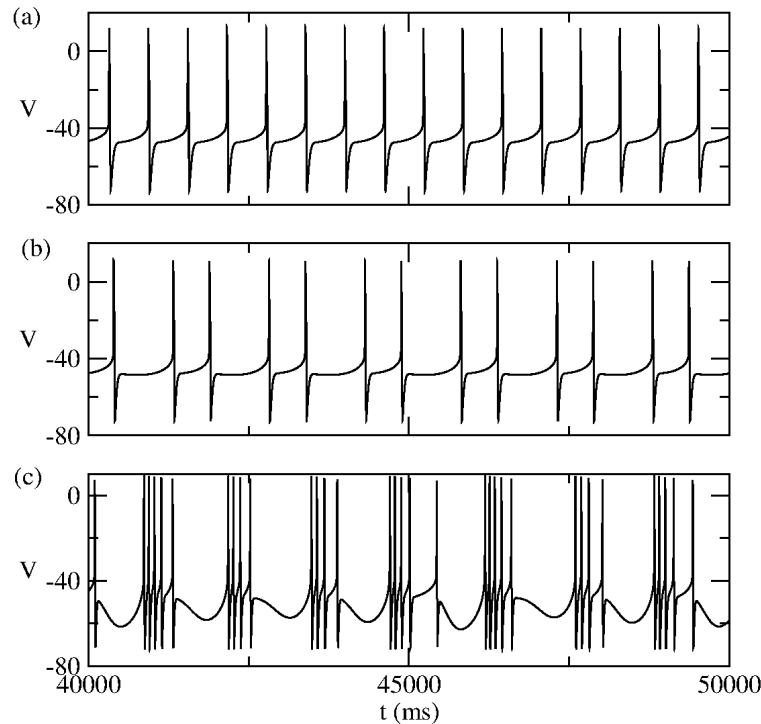


Figura 2.8: Dependência do potencial de membrana V com a temperatura T no modelo de Huber-Braun. (a) $T = 4$ °C, (b) $T = 6,5$ °C e (c) $T = 12$ °C. Simulação produzida utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem com $h = 0,01$ ms, $T_0 = 25$ °C, depois de 4×10^6 iterações transientes.

dinâmicos. Pode apresentar tanto disparos isolados (*spikes*) como rajadas de disparos (*bursts*).

2.4 Modelo de Rulkov

O modelo de Rulkov é um modelo mais recente, foi proposto por Nicolai F. Rulkov em 2001 [7]. Ao contrário dos modelos de Hodgkin-Huxley e Huber-Braun que possuem equivalência experimental, o modelo de Rulkov é um modelo fenomenológico que nos permite estudar as propriedades dinâmicas de neurônios com comportamento de rajadas de disparos. A principal vantagem do modelo de Rulkov é computacional, pois a dinâmica neural passa a ser representada por um mapa ao invés de um conjunto de equações diferenciais. O modelo de Rulkov é um mapa bidimensional composto por uma variável rápida x , que pode ser interpretada como sendo o potencial de membrana neuronal, e uma variável lenta y , que pode ser associada aos fluxos lentos responsáveis pelo comportamento de rajadas

de disparos, as equações do modelo são expressas por

$$x_{n+1} = \frac{\alpha}{1 + x_n^2} + y_n, \quad (2.56)$$

$$y_{n+1} = y_n - \sigma x_n - \beta, \quad (2.57)$$

onde β , σ e α são parâmetros. Quando os parâmetros β e σ são mantidos fixos em 0,001, a variação do parâmetro de controle α resulta em diferentes comportamentos para o potencial de membrana [7]. Dentre os diferentes regimes que podem ser observados, destacam-se quatro tipos:

Regime I $0 < \alpha < 2,0$, neste regime o sistema apresenta comportamento quiescente, figura 2.9 (a).

Regime II $2,0 < \alpha < 2,58$, neste regime o modelo descreve disparos periódicos caracterizados pelo comportamento periódico das variáveis rápida e lenta, figura 2.9 (b).

Regime III $2,58 < \alpha < 4,0$, neste regime o modelo descreve rajadas de disparos, na forma triangular, figura 2.9 (c).

regime IV $4,0 < \alpha < 4,62$, neste regime o modelo descreve rajadas de disparo, na forma quadrangular, figura 2.9 (d).

A emergência de diferentes comportamentos quando variamos o parâmetro de controle α é consequência de bifurcações e crise, que podem ou não existir de acordo com o valor do parâmetro escolhido. No modelo de Rulkov tem sido observado: bifurcação sela-nó, a bifurcação do tipo flip e crise [7, 62]. O regime onde essas bifurcações são possíveis pode ser determinado quantitativamente quando fazemos uma redução do sistema bidimensional para um mapa unidimensional. Esta redução é possível em um sistema de duas variáveis quando a variação de uma das variáveis é lenta em comparação com a outra. No caso do modelo de Rulkov podemos substituir a variável lenta por um parâmetro γ . O modelo de Rulkov reduzido que nos permite determinar as bifurcações é expresso por

$$x_{n+1} = \alpha / (1 + x_n^2) + \gamma. \quad (2.58)$$

Esta redução nos permite determinar as propriedades dinâmicas do sistema para cada ponto (x,y) do modelo bidimensional. No modelo de Rulkov original, a estabilidade dos pontos fixos muda com a evolução temporal. Este comportamento é o que dá origem a variedade de comportamentos dinâmicos que se observa ao variar o parâmetro α . Ao

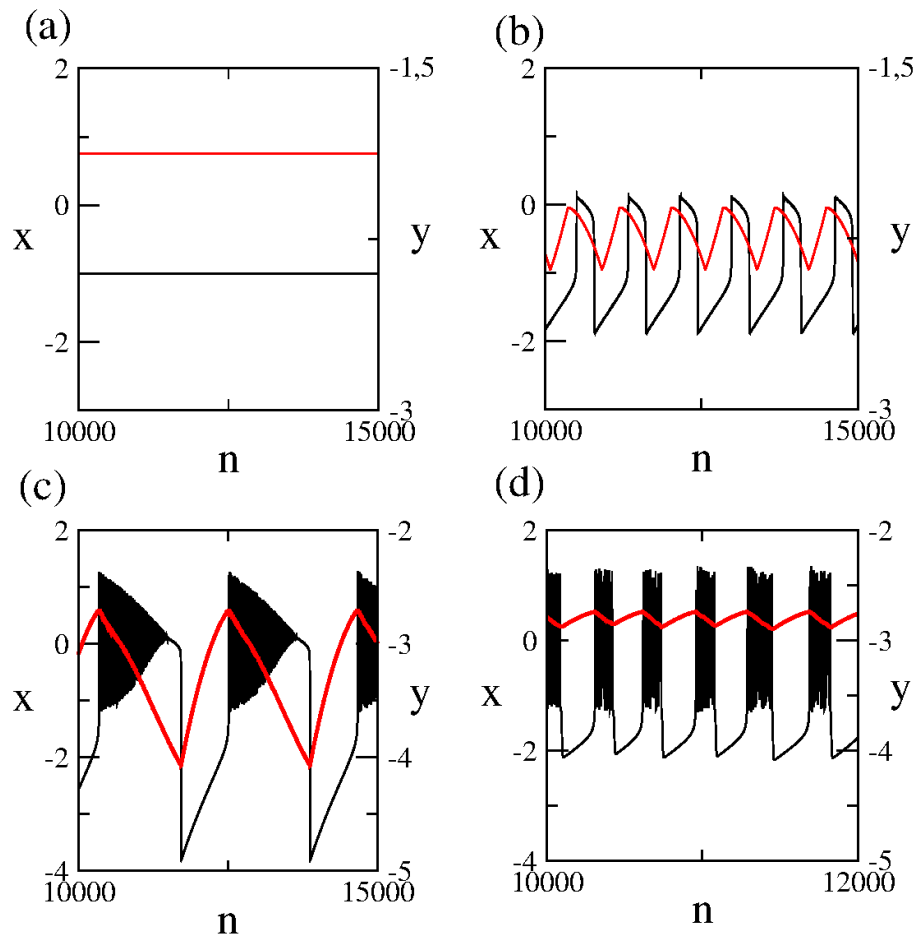


Figura 2.9: Atividade neural dos neurônios de Rulkov de acordo com o parâmetro α : (a) quiescente, $\alpha = 1,75$, (b) disparos periódicos, $\alpha = 2,25$, (c) rajadas de disparos triangular, $\alpha = 3,99$ e (d) rajadas de disparos quadrangular, $\alpha = 4,1$. As linhas em preto representam a variável rápida x (em unidades adimensionais no lado esquerdo) e as linhas em vermelho representam a variável lenta y (em unidades adimensionais no lado direito).

determinar a estabilidade do sistema ponto a ponto a partir da equação (2.58) temos um conhecimento preciso de todas as propriedades dinâmicas que este sistema irá apresentar.

A bifurcação sela-nó, presente neste modelo, consiste da colisão entre um ponto fixo estável e outro instável. Este tipo de bifurcação ocorre quando as seguintes condições são satisfeitas:

- (i) $F(x_0) = x_0$;
- (ii) $\frac{\partial F(x_0, \gamma)}{\partial x} = 1$;
- (iii) $\frac{\partial F(x_0, \gamma)}{\partial \gamma} \neq 0$;
- (iv) $\frac{\partial^2 F(x_0, \gamma)}{\partial x^2} \neq 0$.

Considerando a equação (2.58) como sendo uma função $F(x_0, \gamma)$,

$$F(x_0, \gamma) = \frac{\alpha}{1 + x_0^2} + \gamma, \quad (2.59)$$

então poderemos obter uma relação de α com relação a γ em todos os pontos onde uma bifurcação sela-nó irá ocorrer. Se aplicarmos as condições (i-iv) na equação (2.59) obteremos o sistema de equações:

$$x_0 = \frac{\alpha}{1 + x_0^2} + \gamma, \quad (2.60)$$

$$1 = \frac{-2\alpha x_0}{(1 + x_0^2)^2}. \quad (2.61)$$

O modelo de Rulkov possui três pontos fixos cuja solução é bastante extensa, recomenda-se a utilização de algum software como: python, matlab ou maple, mais detalhes podem ser obtidos em [63]. A solução para este sistema e que satisfaz as quatro condições é dada por:

$$\alpha = (-18\gamma - 2\gamma^3 \pm 2\gamma^2 \sqrt{\gamma^2 - 3})/27. \quad (2.62)$$

Outra bifurcação que ocorre no modelo de Rulkov é a bifurcação do tipo flip, ocorre quando um ponto fixo instável e ponto fixo estável de período dois colidem dando origem a um único ponto fixo. Para que este tipo de bifurcação ocorra quatro condições também precisam ser satisfeitas:

- (i) $F(x_0) = x_0$;

- (ii) $\frac{\partial F(x_0, \gamma)}{\partial x} = -1$;
- (iii) $\frac{\partial F(x_0, \gamma)}{\partial \gamma} \neq 0$;
- (iv) $\frac{\partial^2 F(x_0, \gamma)}{\partial x^2} \neq 0$.

De forma similar ao realizado para a bifurcação sela-nó podemos construir um sistema que satisfaça as condições acima, neste caso:

$$x_0 = \frac{\alpha}{1 + x_0^2} + \gamma, \quad (2.63)$$

$$-1 = \frac{-2\alpha x_0}{(1 + x_0^2)^2}. \quad (2.64)$$

O sistema acima pode ser simplificado se escrevermos α em termos de (2.63),

$$\alpha = (x_0 - \gamma)(1 + x_0^2), \quad (2.65)$$

ao substituir (2.65) em (2.64), obtém-se

$$-1 = \frac{-2(x_0 - \gamma)x_0}{(1 + x_0^2)}. \quad (2.66)$$

A relação entre α e γ onde a equação (2.59) satisfaz as quatro condições para a bifurcação do tipo flip será:

$$\alpha = -2\gamma^3 \pm 2(1 + \gamma^2)\sqrt{\gamma^2 + 1}. \quad (2.67)$$

A crise consiste de uma modificação abrupta do atrator caótico. No caso do modelo de Rulkov, esse processo é caracterizado pelo desaparecimento do atrator [7]. No modelo de Rulkov a crise ocorre quando o valor máximo da variável rápida x é mapeado em cima do ponto fixo instável. Os pontos fixos são obtidos a partir da solução da equação (2.63). A função de mapeamento pode ser escrita como:

$$F(x, \alpha, \gamma) = \frac{\alpha}{1 + x^2} + \gamma, \quad (2.68)$$

e tem valor máximo quando $F(x, \alpha, \gamma) = F(0, \alpha, \gamma) = x_{max} = \alpha + \gamma$. A iteração do mapa é dada por

$$x_{n+1} = F(x_n, \alpha, \gamma), \quad (2.69)$$

o valor máximo da função deverá ser mapeado no ponto fixo instável x^* , logo

$$x^* = F(x_{max}, \alpha, \gamma), \quad (2.70)$$

neste caso a relação entre α e γ que garantem que esta condição seja atingida é dada por:

$$\alpha = (-3\gamma \pm \sqrt{\gamma^2 - 8})/2. \quad (2.71)$$

As relações entre os parâmetros α e γ são curvas, que determinam mudanças no comportamento dinâmico do sistema. As curvas descritas pelas relações apresentadas nas equações (2.62, 2.67, 2.71) são mostradas na figura 2.10. Nesta figura, os diferentes regimes estão divididos por linhas horizontais e o espaço de parâmetros acessível pelo mapa bidimensional é representado pela cor de fundo marrom. O regime I ocorre quando existe apenas bifurcação sela-nó e em apenas um ponto; o regime II ocorre quando existem dois pontos de bifurcação sela-nó no sistema na região de domínio do mapa, neste caso a variável x oscila entre os dois extremos num comportamento periódico; o regime III ocorre quando surge um ponto de bifurcação de flip entre os dois pontos de bifurcação sela-nó; já o regime IV acontece quando o espaço de parâmetros acessível é restringido entre um ponto de crise e um ponto de bifurcação sela-nó. O efeito das curvas de bifurcação é o de restringir a dinâmica do sistema dentro de um certo domínio. Em termos mais gerais, são propriedades deste tipo que permitem que padrões sejam estabelecidos e possam ser caracterizados e modelados. Em um sistema de duas dimensões, por exemplo, existe um número finito de propriedades que são capazes de permitir que um modelo exiba os mesmos comportamentos observados na dinâmica de um neurônio real. É este número finito que nos permite compreender o comportamento de neurônios reais a partir de um modelo fenomenológico [51].

Nas figuras 2.9 (c-d) apresentam-se tipos distintos de rajadas de disparos, as rajadas triangulares e as quadrangulares. A partir das figuras é possível ver que em ambos os casos uma rajada de disparo sempre começa quando a variável lenta y (representada na figura em vermelho) possui um valor de máximo. Se considerarmos o período de tempo entre dois máximos da variável y como sendo um período de oscilação, podemos estudar a rajada de disparos como sendo uma fase φ . Podemos transformar uma rajada de disparos em uma fase φ a partir da relação de transformação

$$\varphi_n = 2\pi k + 2\pi \frac{n - n_k}{n_{k+1} - n_k}, \quad (2.72)$$

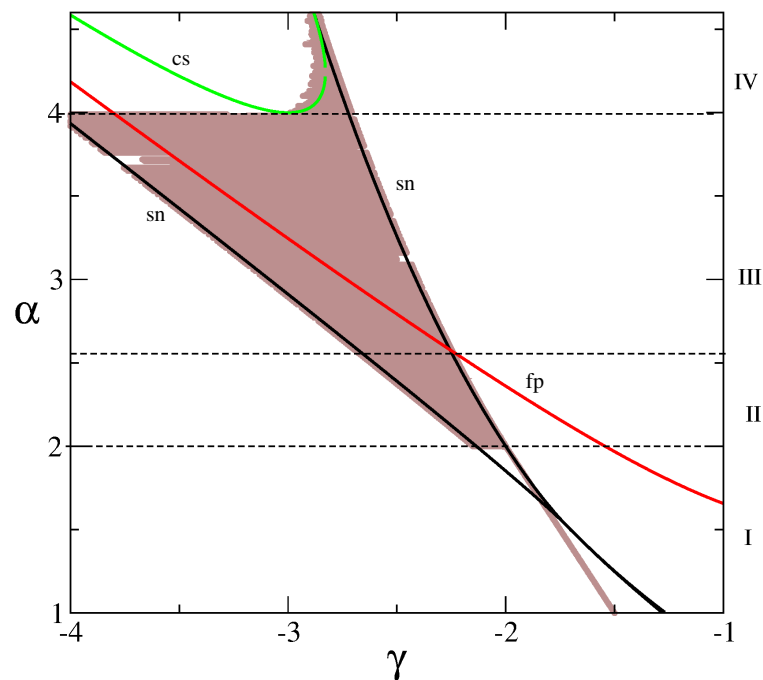


Figura 2.10: Espaço de parâmetros para o modelo de Rulkov em $1D$ de acordo com as relações α e γ descritas pelas equações (2.62, 2.67, 2.71). Em preto: pontos de bifurcação sela-nó (sn), vermelho: pontos de bifurcação de tipo flip (fp) e verde: pontos de crise (cs). O fundo marrom representa a região do espaço de parâmetros acessível pelo modelo de Rulkov $2D$. Os diferentes regimes de comportamento (I: quiescente, II: disparos regulares, III: rajadas triangulares e IV: rajadas quadrangulares) são indicados ao lado direito do gráfico.

onde n_k e n_{k+1} representam o tempo de início da k -ésima e da k -ésima+1 rajada de disparos. O tempo de início de uma rajada é o tempo no qual a variável lenta y atinge um valor de máximo. Uma vez definida a fase, é possível definir a frequência angular de rotação ω ,

$$\omega = \lim_{n' \rightarrow \infty} \frac{\varphi_{n=n'} - \varphi_{n=0}}{n'}. \quad (2.73)$$

A variação do parâmetro de bifurcação α no modelo de Rulkov causa uma variação na frequência angular ω associada. Quando aumentamos α durante o regime de rajada de disparos triangular a frequência angular ω decai linearmente com α . No caso da rajada de disparos triangular, à medida que aumentamos o valor de α a distância entre o ponto de bifurcação de flip e o ponto de bifurcação sela-nó aumenta, figura 2.11 (a). O aumento desta distância aumenta o período entre duas rajadas sucessivas e causa a redução da frequência ω com relação a α , figura 2.11 (b). A relação entre a frequência ω e a distância entre os pontos de bifurcação no caso de rajadas de disparo triangular é aproximadamente linear, figura 2.11 (c). Devido à modificação abrupta que ocorre no sistema quando α passa do regime de rajadas triangular para o regime de rajadas quadrangular, ω muda sua tendência passando a crescer proporcionalmente ao aumento do parâmetro α . O comportamento de ω com relação a α para o modelo de Rulkov é causado pelo aumento ou diminuição da distância entre os pontos de bifurcação envolvidos na dinâmica do sistema. No caso de rajadas de disparos quadrangular a frequência da rajada é modulada pela diferença entre o ponto de crise e o ponto de bifurcação de bifurcação sela-nó. À medida que aumentamos o valor de α , a distância entre os pontos de bifurcação diminui, figura 2.11 (a). Neste caso, a frequência ω não obedece uma relação linear ao longo de todo o intervalo devido a diferentes transformações dinâmicas que ocorrem ao variar α , figura 2.11 (b). De modo similar ao caso das rajadas de disparo triangulares a frequência decai quando a distância entre os pontos de bifurcação diminui, figura 2.11 (c). Alguns efeitos nas extremidades podem ser observados na figura 2.11 (c) e são consequências das transições de fase em $\alpha = 4,0$ e $\alpha = 4,62$.

Neste capítulo, diferentes modelos de neurônios foram apresentados. Modelos construídos a partir de equações diferenciais (tempo e variáveis de estado contínua) são importantes principalmente quando se comparam valores teóricos e experimentais. Quando o interesse maior é a respeito das propriedades dinâmicas, então modelos simples, utilizando mapas (tempo discreto e variáveis de estado contínuas) ou autômatos celulares (tempo discreto e variáveis de estado discretas), podem ser mais interessantes.

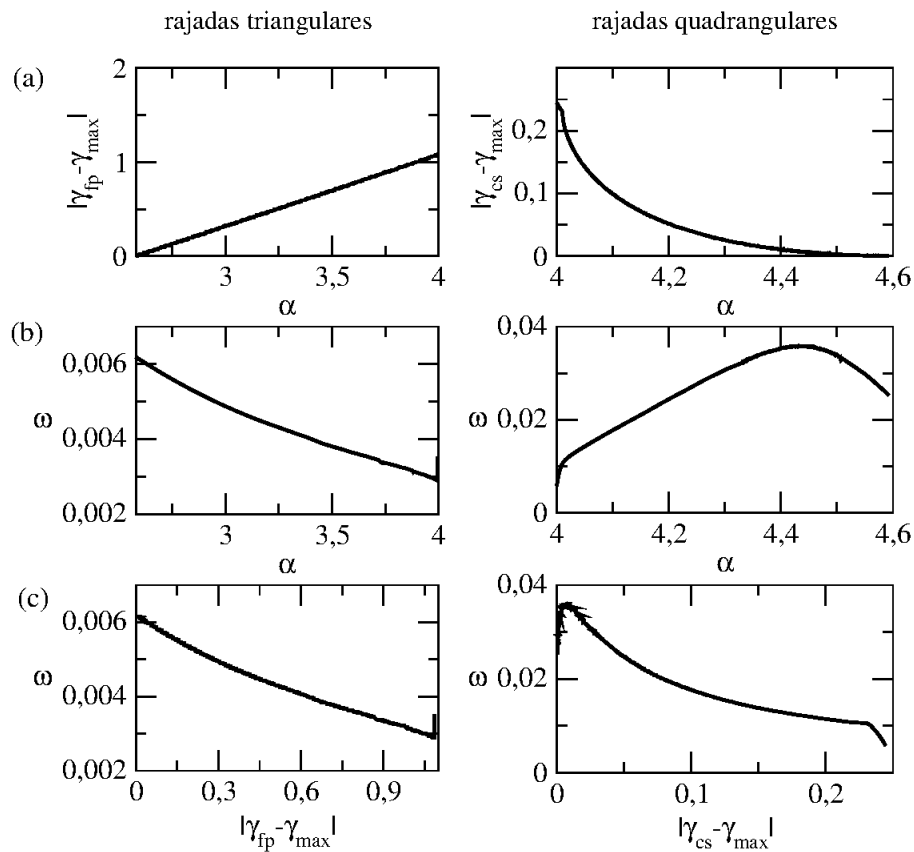


Figura 2.11: Variação da frequência angular ω de acordo com o parâmetro de bifurcação α no modelo de Rulkov para as rajadas de disparo triangulares (coluna da esquerda) e quadrangulares (coluna da direita). (a) Relação da distância entre os pontos de bifurcação envolvidos e o parâmetro α ; (b) Relação da frequência angular ω com o parâmetro α ; (c) Relação da frequência angular ω com relação a distância entre os pontos de bifurcação. O parâmetro γ_{fp} é o valor do ponto de bifurcação de flip entre os dois pontos de bifurcação sela-nó, γ_{cs} é o maior ponto de crise e γ_{max} é o maior ponto de bifurcação sela-nó.

Redes complexas: caracterização e propriedades

Uma rede consiste de um conjunto de sítios (nodos ou vértices) conectados entre si através de ligações (conexões ou arestas). Estas ligações, não necessitam estar associadas a alguma quantidade física, como distância ou força de interação, podem ser utilizadas apenas para representar os vínculos entre sítios de uma maneira geral. Uma rede social, por exemplo, é composta por pessoas, representadas pelos sítios da rede, e como estas pessoas se conhecem ou se comunicam entre si, é representado pelas ligações. As ligações de uma rede podem ser direcionais ou não direcionais. Na internet, um site pode ser direcionado até outro site através de links que formam uma rede direcional. Neste caso, um site A conecta-se com um site B através de um link, porém, não necessariamente o caminho inverso é possível. As redes sociais são um exemplo de redes não-direcionais, pois, quando duas pessoas se conhecem estabelecem uma relação recíproca. As ligações de uma rede podem ainda ser ponderadas, neste caso a intensidade de conexão entre os sítios varia de ligação para ligação. Variações no número e na distância das ligações dos sítios com seus vizinhos produz diferentes topologias de rede. Apesar da variedade de tipos de ligações, ao longo desta tese, iremos considerar apenas conexões não-direcionadas e não-ponderadas, pois nosso objetivo é compreender as diferentes propriedades exibidas por diferentes topologias de rede. Como veremos nas próximas seções deste capítulo, se todos os sítios estão conectados entre si, se estão conectados apenas com seus vizinhos mais próximos ou se estão aleatoriamente conectados, eles podem ter características que os distinguem de outras topologias.

Um dos casos mais antigos de que se tem notícia sobre o uso da teoria de redes foi o seu uso por Leonhard Euler em 1735. Euler utilizou a teoria de redes para resolver o

problema das sete pontes de *Königsberg*¹. A cidade de *Königsberg* era dividida pelo rio *Pregel* e entre as duas partes da cidade haviam duas ilhas, cujo acesso só era possível através das sete pontes que as conectavam, representadas na figura 3.1 (a), onde A e D representam os lados opostos da cidade e C e B representam as ilhas. O problema das sete pontes de *Königsberg* consistia em descobrir se seria ou não possível fazer um passeio passando uma única vez por cada uma das sete pontes. Para resolver este problema, Euler propôs que se construísse uma rede onde considerou cada lado da cidade e cada ilha como sendo os sítios e as pontes considerou como as ligações conectando estes sítios, como mostrado na figura 3.1 (b). Com essa representação, Euler descobriu que só seria possível dar um passeio pela cidade sem repetir nenhuma ponte se o número de ligações de todos os sítios, com exceção dos sítios de chegada e partida, fossem par. Essa conjectura foi posteriormente provada por Carl Hierholzer [64]. Desta forma, provou-se ser impossível o proposto passeio. Uma solução para o problema seria inserir uma oitava ponte, figura 3.1 (c), então seria possível por exemplo sair do ponto A e ir até o ponto B (os dois sítios cujo número de ligações é ímpar) passando por todas as pontes uma única vez.

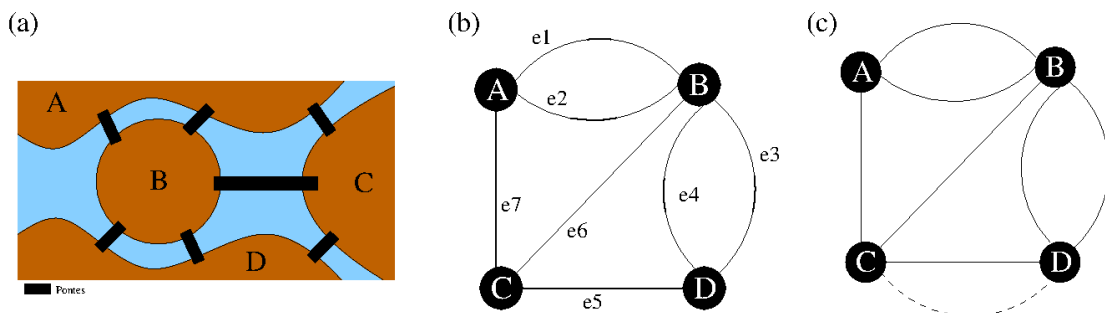


Figura 3.1: (a) descrição das sete pontes de *Königsberg*; (b) grafo associado às pontes; (c) grafo para solucionar o problema.

A solução apresentada por Euler foi pioneira em mostrar como as conexões são importantes para resolver problemas associados ao transporte. As redes possuem diversas aplicações e têm sido observadas em diferentes situações. Dentre as diferentes situações destacam-se as redes formadas pelos websites que conectam-se entre si através de links. Neste caso, os grandes sites, como google e wikipedia, possuem uma grande probabilidade de estarem conectados com outros sites enquanto a maioria dos sites possui poucas conexões. Outro tipo de redes são as redes sociais, que passaram a receber maior interesse após um estudo desenvolvido por Milgram. Milgram realizou um experimento onde selecionou algumas pessoas para receberem uma carta escrita por ele. Porém, ao invés de enviar a carta diretamente para o destinatário, resolveu enviar esta carta para uma outra pessoa, escolhida aleatoriamente. Se a pessoa que recebeu a carta, não conhecesse o destinatário,

¹Atualmente esta cidade é chamada de Kaliningrado, na Rússia.

então, ela deveria enviar a carta para alguém que pudesse conhecer o destinatário. Este procedimento deveria se repetir até que a carta chegasse ao verdadeiro destinatário. Com base neste experimento, as conclusões de Milgram foram de que a distância que separam o remetente de um destinatário aleatório seria de aproximadamente seis pessoas [65]. Este número se torna incrivelmente pequeno se comparado com o número total de habitantes no mundo. Na biologia, redes podem ser utilizadas para descrever proteínas, genes e reações metabólicas [24]. Em neurociência, redes neuronais são muito estudadas devido aos seus comportamentos característicos, seu estudo se aprofundou após o mapeamento da estrutura de conexão de neurônios da minhoca *C. Elegans* que possui apenas 282 neurônios [66].

3.1 Propriedades de redes

As propriedades das redes nos permitem caracterizar diferentes tipos de redes e a partir disso distingui-las.

3.1.1 Matriz de adjacência

Uma das maneiras de representarmos uma rede é através da matriz de adjacência (ou matriz de conexão) A , onde os elementos de matrix a_{ij} determinam se os sítios i e j são adjacentes entre si [67],

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se } i \text{ está conectado com } j \\ 0 & \text{do contrário} \end{cases}. \quad (3.1)$$

Na figura 3.2 (a), apresentamos um exemplo de rede contendo quatro sítios, a matriz de adjacência para este caso será

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (3.2)$$

onde $i, j = 1, 2, 3, 4$.

Matrizes de adjacência também podem ser ponderadas e direcionais (o que implica em matrizes de adjacência não simétricas), todavia, não iremos explorar estas características

das redes.

3.1.2 Distribuição dos graus de conectividade $P(k)$

A distribuição dos graus de conectividade $P(k)$ permite-nos conhecer a forma como os sítios da rede estão conectados entre si. Diferentes distribuições de graus podem estar associadas com diferentes modelos de redes, como veremos mais adiante. Para efetuar o cálculo basta contar o número de conexões k que cada sítio possui e a partir disso construir um histograma normalizado. A distribuição obtida a partir do histograma é a distribuição dos graus de conectividade $P(k)$ que descreve a rede. Na figura 3.2 (a) mostra-se um exemplo de rede, cuja distribuição dos graus de conectividade $P(k)$ obedece a distribuição mostrada na figura 3.2 (b).

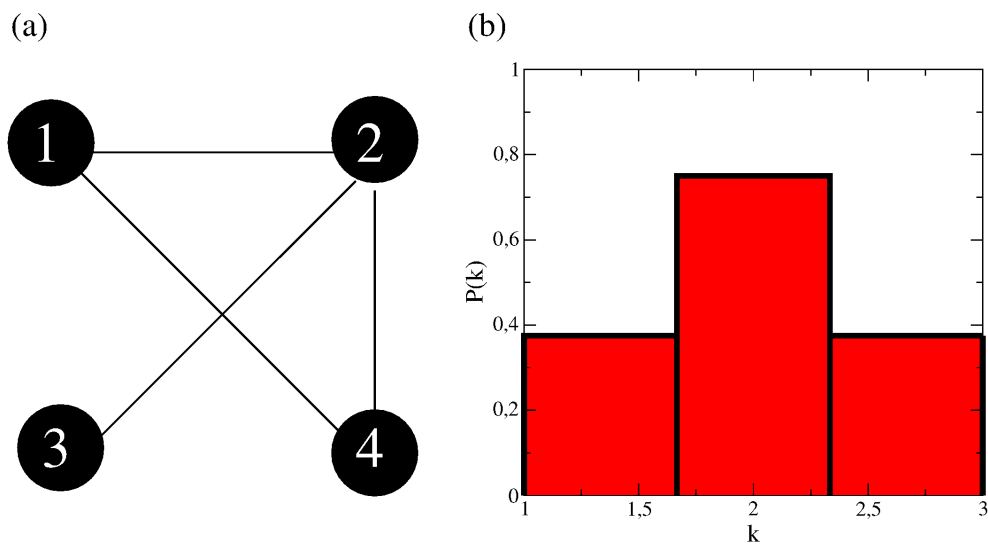


Figura 3.2: (a) Exemplo de Grafo ; (b) Distribuição dos graus de conectividade.

3.1.3 Caminho médio característico L

O caminho médio característico L é a média das menores distâncias entre todos os sítios da rede L_{ij} , desconsiderando-se as conexões de um sítio com ele mesmo. Esta distância não é a distância euclidiana, mas a distância em número de sítios que separam dois sítios arbitrários [68]. Considerando o exemplo de rede da figura 3.2 (a), a distância entre cada par de sítios é

$$\begin{aligned}
L_{12} : 1 \rightarrow 2 = 1, & \quad L_{13} : 1 \rightarrow 3 = 2, & \quad L_{14} : 1 \rightarrow 4 = 1, \\
L_{21} : 2 \rightarrow 1 = 1, & \quad L_{23} : 2 \rightarrow 3 = 1, & \quad L_{24} : 2 \rightarrow 4 = 1, \\
L_{31} : 3 \rightarrow 1 = 2, & \quad L_{32} : 3 \rightarrow 2 = 1, & \quad L_{34} : 3 \rightarrow 4 = 2, \\
L_{41} : 4 \rightarrow 1 = 1, & \quad L_{42} : 4 \rightarrow 2 = 1, & \quad L_{43} : 4 \rightarrow 3 = 2.
\end{aligned} \tag{3.3}$$

O caminho médio característico será a média destes valores, ou seja,

$$L = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N L_{ij}}{N(N-1)}, \tag{3.4}$$

para o exemplo em questão $L = 1,33$. Embora o conceito de caminho médio seja simples, determinar seu valor numericamente à medida que a rede cresce pode exigir muito tempo computacional. Um método razoavelmente simples é o método de Dijkstra para matrizes não ponderadas [69]. Neste caso, considera-se que inicialmente a distância entre qualquer par de sítios para uma rede de tamanho N é $L_{ij} = -1$. Então no primeiro passo, encontram-se os sítios cuja distância de separação é $L_{ij} = 1$, no segundo passo encontram-se os sítios cuja distância de separação é $L_{ij} = 2$ e de maneira geral no passo n encontram-se os sítios cuja distância de separação é $L_{ij} = n$, onde $n = 1, 2, \dots, N-1$. Os menores caminhos são obtidos através da relação de recorrência

$$L_{ij} = L_{ik} + L_{kj}, \tag{3.5}$$

quando existe um k que satisfaz $L_{ij} = n$, do contrário $L_{ij} = -1$. Por exemplo, o algoritmo no caso acima nos forneceria no primeiro passo $n = 1$

$$\begin{aligned}
L_{12} = 1 & \quad L_{13} = -1 & \quad L_{14} = 1 \\
L_{21} = 1 & \quad L_{23} = 1 & \quad L_{24} = 1 \\
L_{31} = -1 & \quad L_{32} = 1 & \quad L_{34} = -1 \\
L_{41} = 1 & \quad L_{42} = 1 & \quad L_{43} = -1
\end{aligned}, \tag{3.6}$$

no segundo passo $n = 2$

$$L_{13} = L_{12} + L_{23} = 2, \tag{3.7}$$

onde $k = 2$ satisfaz $L_{13} = n = 2$. Repetindo este procedimento obtêm-se os valores apresentados em (3.3).

3.1.4 Coeficiente de aglomeração C

O coeficiente de aglomeração C mede a fração de sítios de uma rede que estão aglomerados. Quando o valor do coeficiente de aglomeração é 1 indica que todos os sítios estão conectados entre si. É o que acontece com o acoplamento global, por exemplo. Quando o valor do coeficiente de aglomeração é 0 indica que não existem aglomerações na rede e todos os sítios estão desacoplados [68].

O número total de conexões possíveis entre os vizinhos de um sítio i , T_i , é dado por:

$$T_i = \frac{K_i(K_i - 1)}{2}, \quad (3.8)$$

onde K_i é o número de vizinhos do sítio i . Definimos C_i como sendo a fração das conexões que efetivamente existem entre os sítios envolvidos,

$$C_i = \frac{\text{número de conexões}}{T_i}. \quad (3.9)$$

O coeficiente de aglomeração C será a média de C_i sobre todos os sítios da rede,

$$C = \frac{\sum_{i=1}^N C_i}{N}. \quad (3.10)$$

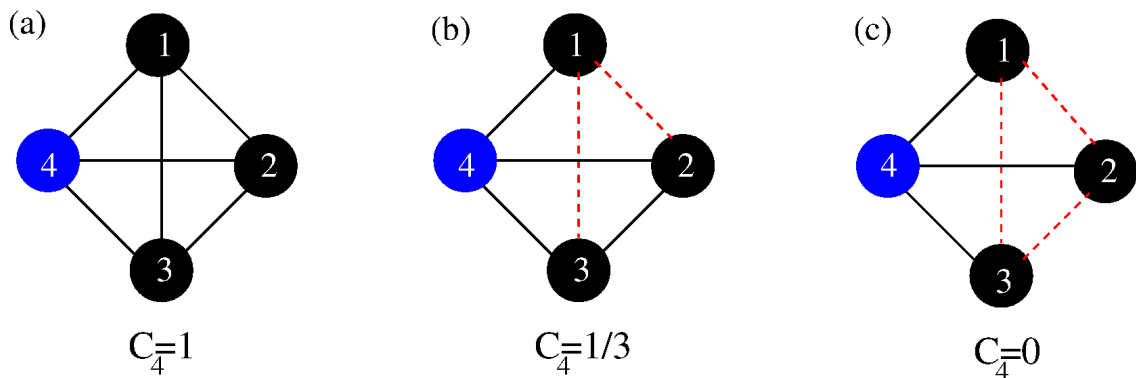


Figura 3.3: Exemplos de coeficiente de aglomeração para três diferentes configurações de acoplamento para uma rede de tamanho 4. O sítio em azul representa o sítio de referência.

Como exemplo, nas figuras 3.3 (a-c) são apresentados três configurações distintas de acoplamento entre sítios de uma rede de tamanho quatro. Na figura 3.3 (a), todos os sítios estão conectados entre si, conseqüentemente o coeficiente de aglomeração será 1. O coeficiente de aglomeração será 1 sempre que $C_i = 1$ para todos os sítios da rede, como no caso da figura 3.3 (a). Na figura 3.3 (b), analisamos o número de conexões possíveis entre os vizinhos do sítio 4, indicado em azul. Das três conexões possíveis que podem

existir, $T_4 = 3$, apenas uma efetivamente existe, implicando em $C_4 = 1/3$. Para a figura 3.3 (c), o coeficiente C_i com relação ao sítio de referência 4 é $C_4 = 0$, pois, os sítios que estão conectados ao sítio 4 não estão conectados entre si. Ou seja, para que os sítios sejam considerados aglomerados, é necessário que exista uma conexão entre pelo menos três sítios, como na figura 3.3 (b) onde os sítios 2, 3 e 4 estão aglomerados.

3.1.5 Centralidade de intermediação

Centralidade de intermediação B_i ² é a razão entre a quantidade de menores caminhos da rede que passam pelo sítio i e conectam dois outros sítios quaisquer j e k com relação ao número total de menores caminhos [70]. A centralidade de intermediação pode ser expressa por:

$$B_i = \sum_{j \neq i \neq k} \frac{\Gamma_{jk}(i)}{\Gamma_{jk}}, \quad (3.11)$$

onde Γ_{jk} é o número total de menores caminhos entre j e k e $\Gamma_{jk}(i)$ é o número destes caminhos que passam por i .

Numericamente o número de menores caminhos pode ser obtido através de uma relação de recorrência. A condição inicial neste caso é o número de menores caminhos entre os sítios que estão diretamente ligados. Ou seja, $\Gamma_{jk} = 1$ se $A_{jk} = 1$, o que implica que o menor caminho entre j e k deve ser um, $L_{jk} = 1$. A partir disso, conta-se o número de menores caminhos para o caso onde a menor distância entre j e k é dois, $L_{jk} = 2$. Neste caso, o número total de menores caminhos será o conjunto de caminhos que vão entre j e k passando por um sítio intermediário l e que satisfaz a relação

$$L_{jk} = L_{jl} + L_{lk}. \quad (3.12)$$

Para $L_{jk} = 2$ os valores de L_{jl} e L_{lk} que satisfazem a igualdade (3.12) são $L_{jl} = L_{lk} = 1$. Para obter o número de menores caminhos para outras distâncias basta repetir este procedimento recorrentemente. Uma vez determinado o número de menores caminhos para todos os pares de sítios da rede pode-se determinar os valores de $\Gamma_{jk}(i)$, eles são obtidos pela relação

²Tradução de termo técnico da língua inglesa: *betweenness centrality*.

$$\Gamma^{(i)}_{jk} = \begin{cases} 0 & \text{se } L_{jk} < (L_{ji} + L_{ik}) \\ \Gamma_{ji}\Gamma_{ik} & \text{do contrário} \end{cases}. \quad (3.13)$$

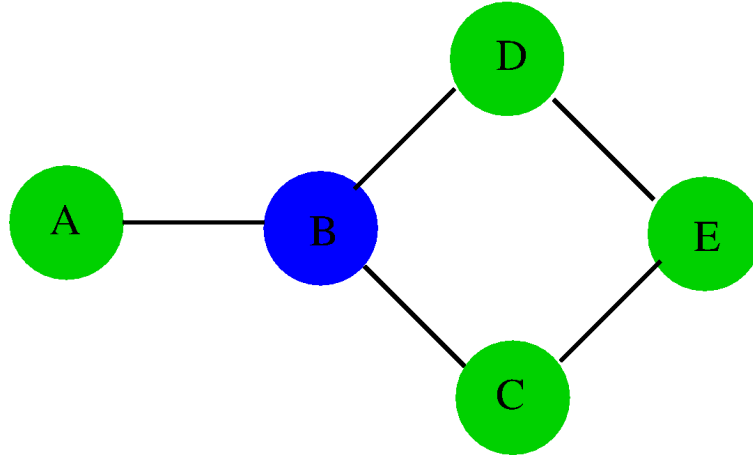


Figura 3.4: Exemplo de rede de cinco sítios para o cálculo da centralidade. O sítio destacado em azul é o sítio para o qual efetuaremos o cálculo da centralidade.

Para a rede mostrada na figura 3.4, a centralidade de intermediação do sítio B, em azul, será fornecida pela equação (3.11). Neste caso, é necessário calcular todos os menores caminhos que ligam os sítios A, C, D e E entre si passando e não passando pelo sítio B. A solução para este problema será:

$$\begin{aligned} B_B &= (\Gamma_{ac}(B)/\Gamma_{ac}) + (\Gamma_{ad}(B)/\Gamma_{ad}) + (\Gamma_{ae}(B)/\Gamma_{ae}) + \\ &\quad (\Gamma_{cd}(B)/\Gamma_{cd}) + (\Gamma_{ce}(B)/\Gamma_{ce}) + (\Gamma_{de}(B)/\Gamma_{de}), \\ B_B &= ((1/1) + (1/1) + (2/2) + (1/2) + 0 + 0)/6 = 3,5. \end{aligned}$$

3.2 Modelos de redes

Até aqui apresentamos diferentes quantificadores utilizados para determinar as propriedades das redes. Nesta tese as redes serão classificadas em duas categorias: redes regulares e redes complexas [71]. As redes regulares são aquelas onde todos os sítios possuem o mesmo número de conexões e as redes complexas são redes onde a conexão entre

os sítios obedece alguma regra, como o caso das redes de pequeno mundo e as redes sem escala que veremos nesta seção [22].

3.2.1 Redes Regulares

Redes regulares (ou redes homogêneas) são redes onde as propriedades de todos os sítios são as mesmas, isto é, mesmo número de ligações, mesmo coeficiente de aglomeração, caminho médio característico e centralidade. O aparecimento de estruturas regulares tem sido observada de diversas formas na natureza, em arranjos de íons, de átomos e moléculas. Arranjos atômicos podem formar estruturas regulares cuja as diferentes estruturas estão associadas com diferentes propriedades dos materiais [72]. Dentre as diferentes formas de redes regulares apresentamos aqui dois casos particulares, as redes de acoplamento local e as de acoplamento global.

Redes de acoplamento local

Estas redes são caracterizadas pelo fato de que cada sítio da rede está conectado apenas com seus vizinhos mais próximos. Quando um sítio i está conectado apenas com os vizinhos imediatos, $j = i - 1, i + 1$ (na representação em anel, vizinho da esquerda e da direita, respectivamente), chamamos este acoplamento de primeiros vizinhos, como representado na figura 3.5 (a). Quando o acoplamento envolve os dois vizinhos da esquerda e os dois vizinhos da direita, $j = i - 2, i - 1, i + 1, i + 2$ então o acoplamento é de primeiros e segundos vizinhos, figura 3.5 (b), e assim sucessivamente.

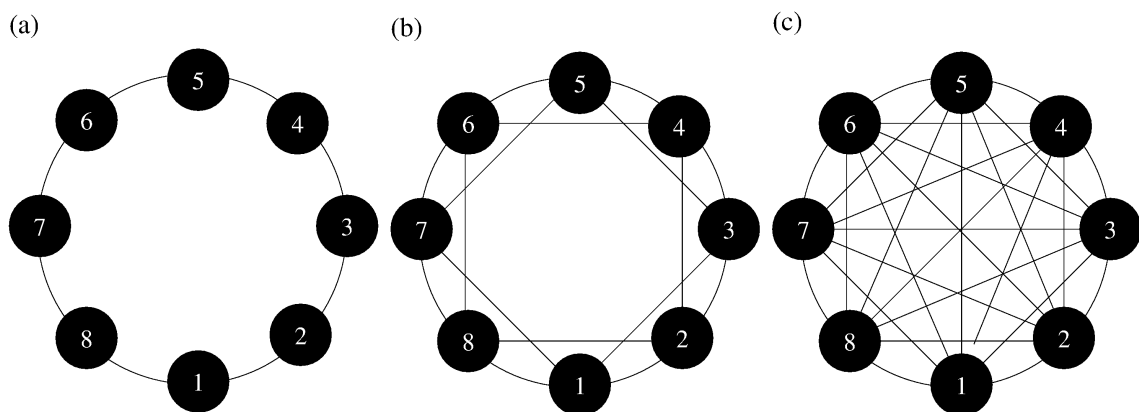


Figura 3.5: Exemplos de redes regulares com condições de contorno periódicas. (a) Acoplamento local do tipo primeiros vizinhos, (b) Acoplamento local tipo primeiro e segundos vizinhos (c) Acoplamento global.

Redes de acoplamento global

As redes de acoplamento global são aquelas onde todos os sítios estão conectados entre

si, conforme ilustrado na figura 3.5 (c).

O coeficiente de aglomeração C em uma rede regular em forma de anel independe do tamanho da rede é dado pela expressão:

$$C_{regular} = \frac{3(2l - 2)}{4(2l - 1)}, \quad (3.14)$$

onde l é o grau de proximidade das conexões, $l = 1$ para redes com apenas os primeiros vizinhos, $l = 2$ para uma rede com primeiros e segundos vizinhos, e assim sucessivamente, quando $l \rightarrow \infty$ então o coeficiente de aglomeração converge para $C_{regular} = 0,75$. O caminho médio característico L é da ordem de N , $L \sim N$. O número total de conexões z em uma rede regular é $z = 2lN$, de modo que a densidade de ligações é

$$\rho_{regular} = \frac{l}{N - 1}, \quad (3.15)$$

e o grau médio de conexões é $\langle k \rangle = 2l$.

3.2.2 Redes de acoplamento aleatório

As redes de acoplamento aleatório são as redes cujas conexões entre os sítios são determinadas aleatoriamente, como exemplificado na figura 3.6 (a). O modelo mais famoso de redes aleatórias é o modelo de Erdős-Rényi que utiliza distribuição uniforme para a conectividade dos sítios [73].

Uma das maneiras de se gerar uma rede aleatória de Erdős-Rényi é: dada uma rede contendo N sítios e sejam i os sítios que estão efetuando uma ligação e j os sítios que estão recebendo uma ligação, o número total de combinações será $\{i, j\} = N(N - 1)$, desconsiderando-se as ligações de um sítio com ele mesmo. Em uma rede aleatória cada ligação possui uma probabilidade p de ocorrer. Sendo z o número médio de conexões por sítio, então a distribuição dos graus de conectividade obedecerá uma distribuição de Poisson dada por

$$p(k) = \binom{N}{k} p^k (1 - p)^{N-k} \quad (3.16)$$

$$p(k) \simeq \frac{z^k e^{-z}}{k!} \quad (3.17)$$

onde k é o número de conexões. A aproximação (3.17) é obtida no limite $N \rightarrow \infty$ [74]. Como exemplo, na figura 3.6 (b) mostramos a distribuição de graus de conexão para uma

rede de tamanho $N = 10^4$ e comparamos o resultado com a função analítica. Os resultados obtidos para a distribuição de graus (em preto na figura 3.6 (b)) e para a função analítica (em vermelho na figura 3.6 (b)) coincidem. O caminho médio característico das redes de Erdős-Rényi para N suficientemente grande é da ordem de $C_{ER} \sim N/z$ e o livre caminho médio pode ser estimado por $L_{ER} \sim \ln N / \ln z$ [68]. O valor médio de conexões z é dado por $z \approx pN$.

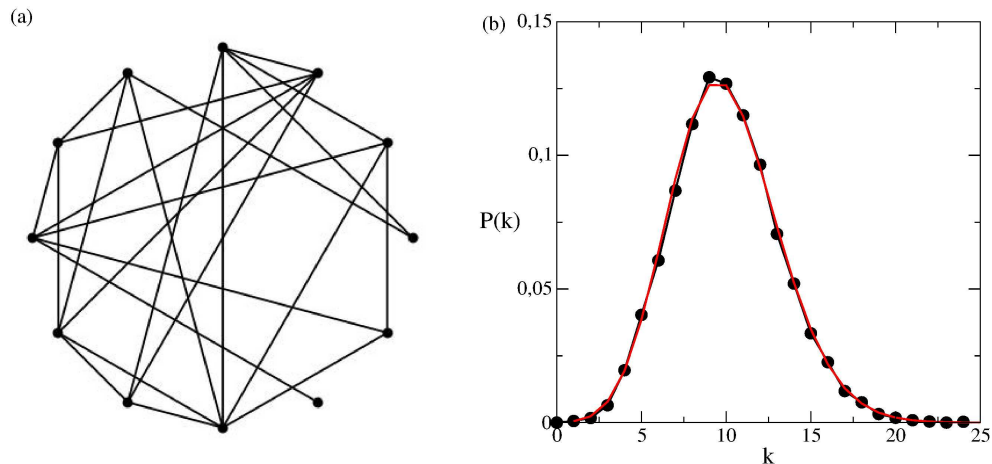


Figura 3.6: (a) Representação de uma rede do tipo Erdős-Rényi, (b) Distribuição de graus de conexão para uma rede aleatória do tipo Erdős-Rényi com $N = 10^4$ e $z = 10$, em preto resultado numérico e em vermelho curva teórica fornecida pela equação (3.17).

A rede de Erdős-Rényi possui muitas propriedades que podem ser extraídas analiticamente no limite de $N \rightarrow \infty$. Uma das aplicações para este tipo de rede é no estudo de percolação. Se começarmos a efetuar ligações aleatoriamente entre os sítios da rede, elas formarão pequenas aglomerações, quando o número médio de conexões z é aumentado acima de um valor crítico essas pequenas aglomerações se unem e formam um grande aglomerado, denominado de componente gigante [75].

3.2.3 Redes de pequeno mundo

Redes de pequeno mundo são redes que possuem algumas propriedades de redes aleatórias e algumas propriedades de redes regulares. Elas se caracterizam por serem redes de tamanho grande $N \gg 1$ onde é possível encontrar um caminho curto que ligue qualquer sítio i a qualquer outro sítio j da rede. É o que acontece no experimento de Milgram, onde uma carta entregue a uma pessoa aleatória passa por apenas algumas pessoas antes de encontrar o seu verdadeiro destinatário. Redes sociais em geral são exemplos típicos de redes de pequeno mundo. Um modelo para descrever este comportamento é o modelo de Watts-Strogatz [68]. Para construir uma rede de acordo com o proposto por Watts e

Strogatz é necessário:

1. Construir uma rede regular de tamanho N com K primeiros vizinhos (neste caso K representa o total de vizinhos de forma que o acoplamento é do tipo $K/2$ primeiros vizinhos), sendo que $N \gg K \gg \ln(N) \gg 1$.
2. Depois de criada a rede regular, cada par ij possui uma probabilidade p de ser desfeita e substituída por uma conexão entre dois sítios aleatórios. Neste caso, p obedece uma distribuição de probabilidade uniforme.

Na figura 3.7 mostramos como o processo de desconexão e reconexão vai mudando progressivamente a topologia da rede à medida que aumentamos a probabilidade p . Quando a probabilidade p de reconexão é nula então obtem-se uma rede regular, figura 3.7 (a), quando $p \rightarrow 1$ obtem-se uma rede aleatória de Erdős-Rényi, figura 3.7 (c).

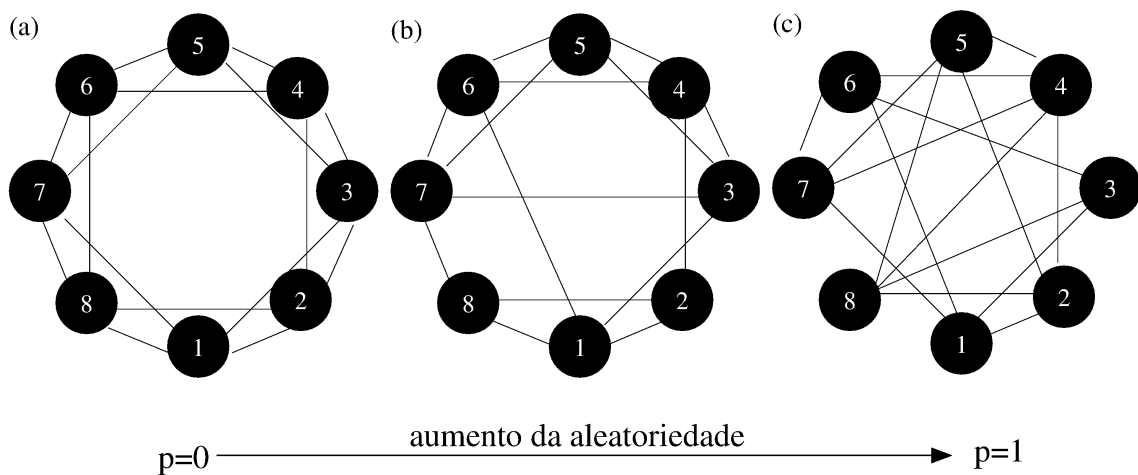


Figura 3.7: Transição de uma rede de acoplamento local para uma rede aleatória de Erdős-Rényi com o aumento da probabilidade p . (a) Rede regular, (b) rede de pequeno mundo, (c) rede aleatória.

Para que uma rede gerada pelo procedimento acima seja considerada uma rede de pequeno mundo são necessárias duas coisas: (i) que o caminho médio característico seja pequeno, (ii) que o coeficiente de aglomeração seja grande. As comparações grande e pequeno podem ser obtidas quando comparamos o caminho médio característico quando $p \neq 0$, $L(p)$, com relação ao caminho médio característico quando $p = 0$, $L(0)$, similarmente para o coeficiente de aglomeração, onde medimos a razão $C(p)/C(0)$. Quando fazemos um gráfico das razões $L(p)/L(0)$ e $C(p)/C(0)$ variando p , tal que $0 < p < 1$, é possível identificar a região onde a rede apresenta o comportamento de pequeno mundo. Como exemplo, analisamos duas situações utilizando redes de tamanho $N = 10^4$ com $K = 10$ e $K = 20$, variamos p fazendo uma média sobre 20 realizações. De acordo com a

figura 3.8 (a), é possível observar que quando $0,001 \ll p \ll 0,1$ as duas características (i) e (ii) são satisfeitas.

Uma forma mais rigorosa para se determinar se uma rede é do tipo pequeno mundo ou não é através do coeficiente de pequeno mundo σ . Como observa-se na figura 3.8 (a), à medida que p aumenta o caminho médio característico diminui de modo que tanto no regime de pequeno mundo quanto no regime aleatório ($p \rightarrow 1$) obtem-se aproximadamente o mesmo valor para L , ou seja, $L(p) \sim L_{\text{aleatório}}$. Definimos então λ como sendo a razão entre estas quantidades tal que

$$\lambda = \frac{L(p)}{L_{\text{aleatório}}}. \quad (3.18)$$

O coeficiente de aglomeração no regime de pequeno mundo é muito maior do que o coeficiente de aglomeração no regime aleatório ($p \rightarrow 1$), ou seja, $C(p) > C_{\text{aleatório}}$, definimos como γ a razão entre $C(p)$ e $C_{\text{aleatório}}$,

$$\gamma = \frac{C(p)}{C_{\text{aleatório}}} \quad (3.19)$$

Como $\lambda \sim 1$ e $\gamma > 1$, o regime de pequeno mundo pode ser obtido quando

$$\sigma \equiv \frac{\gamma}{\lambda} > 1, \quad (3.20)$$

chamamos esta razão de coeficiente de pequeno mundo σ [76], o valor deste coeficiente para uma rede de tamanho $N = 10^4$ utilizando o procedimento de Watts-Strogatz é apresentado na figura 3.8 (b).

A matriz de conexão dos neurônios da minhoca *C. Elegans*, o sistema de rede elétrica dos Estados Unidos, a rede de colaboração dos atores de filmes de Hollywood são exemplos de redes que exibem as características de uma rede de pequeno mundo [68].

Modelo de Newman-Watts

O modelo de Newman-Watts [74] é baseado na ideia posteriormente proposta por Kleinberg [77] que para construir uma rede do tipo pequeno mundo basta que você insira atalhos na rede regular com uma probabilidade p sem fazer nenhum tipo de desconexão. O procedimento para a geração de uma rede de Newman-Watts é:

1. Construir uma rede regular de tamanho N com K primeiros vizinhos (neste caso K representa o total de vizinhos de forma que o acoplamento é do tipo $K/2$ primeiros vizinhos), sendo que $N \gg K \gg \ln(N) \gg 1$.

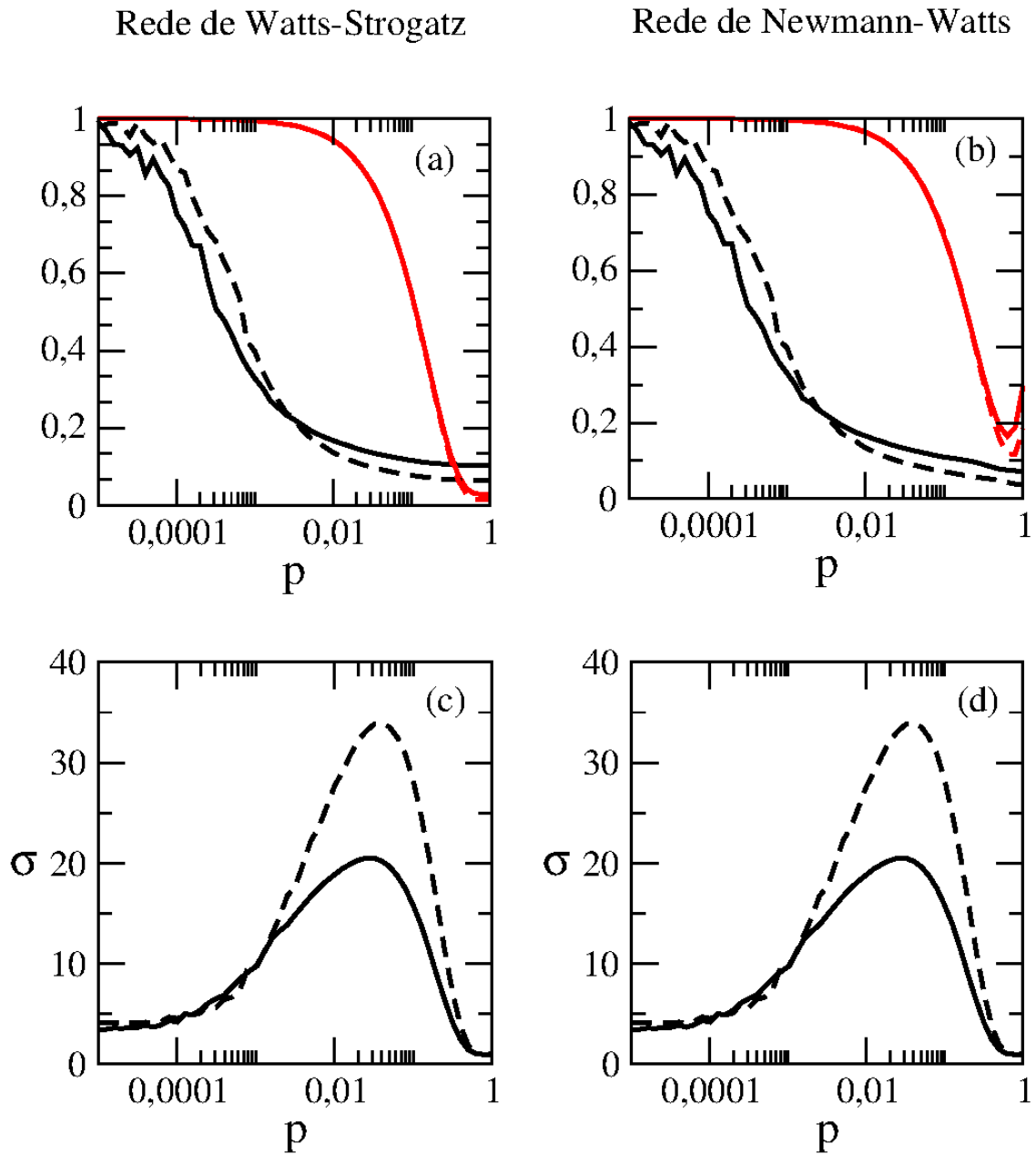


Figura 3.8: Características de redes de pequeno mundo do tipo Watts-Strogatz e Newman-Watts: (a-b) variação do caminho médio característico $L(p)/L(0)$ (na cor preta) e coeficiente de aglomeração $C(p)/C(0)$ (na cor vermelha) em função de p , (c-d) Coeficiente de pequeno mundo σ . Parâmetros: $N = 10^4$, $K = 20$ indicado pelas linhas tracejadas, $K = 10$ indicado pelas linhas contínuas, resultados médios de 20 condições iniciais distintas.

2. Adicionar à rede regular pNK novas conexões aleatórias obedecendo uma distribuição de probabilidades uniforme, desprezando conexões repetidas.

Os resultados do coeficiente de aglomeração C , caminho médio característico L e coeficiente de pequeno mundo σ para um exemplo desta rede, são apresentados nas figuras 3.8 (b) e (d). Ao comparar uma rede gerada pelo procedimento de Newman-Watts com uma rede gerada pelo procedimento de Watts-Strogatz, observa-se que as propriedades das redes são qualitativamente similares. A diferença fundamental entre os dois modelos está quando realizamos o limite $p \rightarrow 1$, então, enquanto o procedimento de Watts-Strogatz resulta em uma rede aleatória o procedimento de Newman-Watts resulta em uma rede regular.

3.2.4 Redes sem escala

Redes sem escala são redes onde parâmetros como o número médio de conexões não convergem à medida que aumentamos o tamanho da rede. Em uma rede sem escala poucos sítios tem muitas conexões e muitos sítios tem poucas conexões, como representado na figura 3.9 (a), onde os sítios mais conectados são indicados pela cor preta. Um exemplo de redes que obedecem esta topologia são os links de internet, onde sites como google, blogs famosos, sites de notícias e de compras estão conectados com muitos links enquanto que a maioria das páginas possuem poucas conexões. Um método para gerar redes com esta propriedade foi proposto por Barabási-Albert [78],

1. Gera-se uma rede aleatória de Erdős-Rényi de tamanho N_0 .
2. Adiciona-se um novo sítio na rede que efetua duas ligações, uma ligação aleatória com algum sítio de N_0 e outra ligação com probabilidade ponderada de acordo com a quantidade de sítios. A ponderação é definida de modo que um novo sítio i possui maior probabilidade de se conectar com os sítios que possuem mais conexões.
3. Repete-se o procedimento número 2 até que a rede alcance o tamanho N desejado.

Para redes de tamanho grande o suficiente, a distribuição dos graus de conectividade decai de acordo com uma lei de potência na forma $P(k) \sim k^{-\gamma}$, onde o expoente em geral se restringe ao intervalo $2 < \gamma < 3$. Como exemplo, mostramos na figura 3.9 (b) a distribuição de graus para uma rede sem escala de tamanho $N = 10^4$.

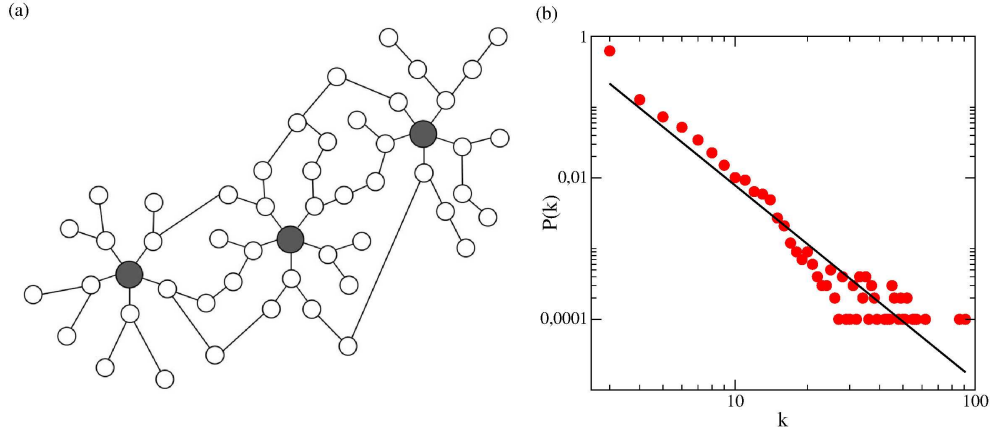


Figura 3.9: (a) Representação de uma rede sem escala. (b) Distribuição dos graus de conectividade de uma rede sem escala; os pontos são os resultados obtidos numericamente para uma rede de tamanho $N = 10^4$ e a linha indica o ajuste à uma lei de potência com expoente $\gamma = 2,75$. Rede aleatória inicial $N_0 = 50$, com 250 pares de conexões aleatórias.

Nas redes sem escala o caminho médio característico L é estimado como:

$$L \sim \frac{\ln N}{\ln \ln N}, \quad (3.21)$$

enquanto o coeficiente de aglomeração no limite $N \rightarrow \infty$ e $\gamma \gg 1$ é dado por [79]:

$$C = \frac{6\gamma^2((\gamma + 1)^2(\ln N)^2 - 8\gamma \ln N + 8\gamma)}{8(\gamma - 1)(6\gamma^2 + 8\gamma + 3)N}. \quad (3.22)$$

Como mostramos até aqui, os quantificadores, como distribuição dos graus de conectividade, caminho médio característico, coeficiente de aglomeração e centralidade de intermediação, nos permitem distinguir os diferentes tipos de rede que iremos estudar ao longo desta tese. Estes quantificadores também nos permitem estudar de que forma uma rede se modifica quando sítios são removidos.

Sincronização de fase: Quando neurônios se reduzem a osciladores

Um metrônomo mecânico é um pêndulo oscilante cuja frequência pode ser ajustada para uma frequência de interesse. Se colocarmos dois metrônomos sobre uma base rígida partindo de condições iniciais distintas, então cada metrônomo irá oscilar em uma frequência particular e fora de fase. Se suspendermos a base de modo que ela possa se mover ligeiramente na horizontal, então os metrônomos passam a transmitir informação de um para o outro através do movimento da base efetuando um acoplamento. Quando dois metrônomos são colocados em uma base suspensa eles irão interagir de modo que ambos os osciladores permaneçam em fase. Chamamos este fenômeno de sincronização de fase. Este comportamento é robusto e se mantém mesmo quando pequenas perturbações são realizadas. A sincronização de osciladores foi observada pela primeira vez no século 17 pelo cientista holandês Christiaan Huygens, quando ele observou que os pêndulos de dois relógios suspensos em um mesmo fio exibiam sincronização em anti-fase. Chamou este fenômeno de “simpatia dos dois relógios”¹ [80]. Em meados do século 19, lord Rayleigh observou o fenômeno de sincronização em sistemas acústicos, onde a sincronização entre tubos de órgãos foi apontada como a causa de problemas de afinação neste tipo de instrumento. Embora relatos envolvendo a sincronização sejam antigos, uma teoria para tentar explicar este comportamento só veio a surgir em 1920 com o estudo teórico e experimental de Appleton e Van der Pol sobre a sincronização de geradores de triodo [80]. A observância de sincronização em sistemas biológicos também é muito antiga e um dos mais importantes exemplos foi descoberto em 1729 pelo matemático e astrônomo Jean-Jacques Dortous de Mairan, o ritmo circadiano. Mairan estudou o comportamento de plantas

¹Tradução do termo original em francês: *sympathie des horloges*.

que se moviam de acordo com a luz do sol. Ao colocá-las em um lugar escuro, observou que as plantas continuavam a realizar seus movimentos de acordo com as horas do dia. Assim verificou que as plantas possuíam um relógio biológico interno que as auxiliava no controle das horas do dia. Processos rítmicos são comuns em fisiologia e estão associados com a comunicação neuronal, batimentos cardíacos, liberação de insulina e respiração. A sincronização nesses processos rítmicos está associada tanto a efeitos negativos como na epilepsia, tremores em pacientes com Mal de Parkinson, como a efeitos positivos, como nos estados de consciência cerebral, batimentos cardíacos, relógio biológico, que dependem da sincronização entre várias células do organismo para acontecerem de forma correta [81].

O fenômeno de sincronização possui propriedades universais e é essencialmente um fenômeno não-linear, ocorre apenas em sistemas auto-sustentáveis, isto é, sistemas que oscilam espontaneamente. Um modelo que nos permite estudar as propriedades de sistemas que exibem sincronização é o modelo de Kuramoto.

4.1 Modelo de osciladores de Kuramoto

O modelo de Kuramoto foi desenvolvido com o intuito de estudar o fenômeno de sincronização coletiva [82]. Este modelo consiste de um conjunto de osciladores lineares conectados entre si através de um acoplamento não-linear. Cada oscilador θ_i possui uma frequência natural de oscilação ω_i que é obtida a partir de uma distribuição de probabilidades $g(\omega)$. De maneira geral, a evolução temporal da fase de cada um destes osciladores é descrita pela equação diferencial [82]

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \sum_{j=1}^N \sigma_{ij} \text{sen}(\theta_j - \theta_i), \quad (4.1)$$

onde σ_{ij} representa a intensidade de acoplamento. Para o caso tradicional $\sigma_{ij} = \varepsilon/N$, $\forall i, j$ desde que $i \neq j$, N é o tamanho da rede e ε é um parâmetro fixo que determina a intensidade do acoplamento. Quando os osciladores estão desacoplados a fase evolui no tempo com uma frequência ω constante, como mostra a figura 4.1 (a). A fase também pode ser entendida como o ângulo descrito pelo oscilador em um círculo unitário, figura 4.1 (b). À medida que a intensidade de acoplamento σ_{ij} é aumentada, os osciladores começam a sincronizar entre si. Para quantificar o comportamento coletivo podemos

utilizar o parâmetro de ordem proposto por Kuramoto

$$re^{i\varphi} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j}, \quad (4.2)$$

onde o módulo de r é a medida da quantidade de comportamento coletivo do sistema, e a fase φ é a fase média de todos os osciladores [82]. Quando o módulo do parâmetro de ordem é 0 indica que os osciladores estão desacoplados, quando o módulo do parâmetro de ordem é 1 indica que os osciladores estão todos sincronizados em fase.

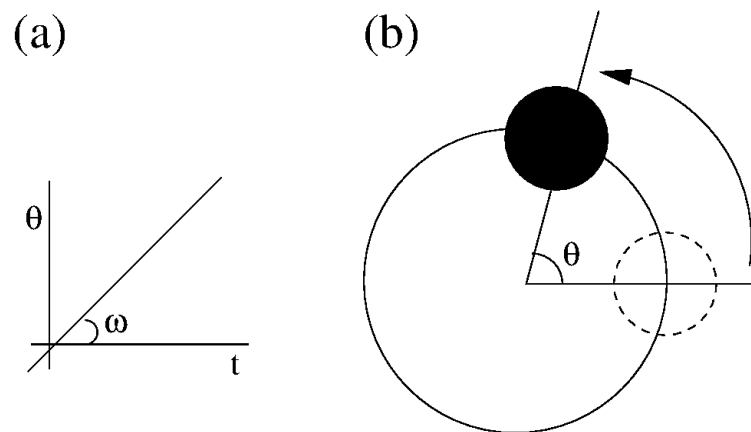


Figura 4.1: Oscilador de Kuramoto desacoplado. (a) Evolução da fase com o tempo, (b) deslocamento da fase no círculo unitário.

Quando os osciladores estão desacoplados estes osciladores estão dessincronizados, de modo que se observarmos uma rede de osciladores em um círculo unitário cada oscilador rotacionará em uma frequência particular, figura 4.2 (a). À medida que a intensidade de acoplamento é aumentada existe um valor crítico σ_c em que a frequência dos osciladores começa a convergir para um valor comum, figura 4.2 (b). Neste caso dizemos que ocorre uma transição de fase do estado dessincronizado para o estado parcialmente sincronizado. Quando a intensidade de acoplamento aumenta, os osciladores começam a sincronizar em fase e começam a se aglomerar, figura 4.2 (c). Quanto maior é a intensidade de acoplamento, maior é a quantidade de osciladores que possuem frequência de oscilação igual a frequência média Ω , figura 4.2 (d). Quando o acoplamento é grande o suficiente o parâmetro de ordem se aproxima muito de 1, a frequência de todos os osciladores converge a um valor comum e dizemos que ocorreu uma sincronização de fase. Quando ocorre sincronização de fase então todos os osciladores se sobrepõem no círculo unitário.

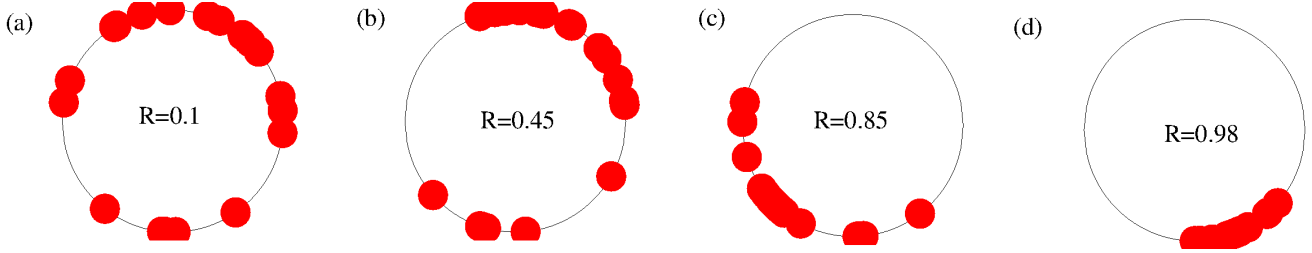


Figura 4.2: Comportamento coletivo dos osciladores de Kuramoto no círculo unitário. (a) acoplamento abaixo do σ_c , (b) acoplamento ligeiramente maior do que σ_c , (c) acoplamento maior do que σ_c , (d) acoplamento muito maior do que σ_c .

Osciladores de Kuramoto globalmente acoplados

Considerando o modelo de Kuramoto para o caso de acoplamento global temos

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{\varepsilon}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(\theta_j - \theta_i), \quad (4.3)$$

se multiplicarmos a equação (4.2) em ambos os lados por $e^{-i\theta_i}$, e expandirmos a equação (4.2) tal que $e^{i\theta} = \cos \theta + i\text{sen} \theta$, a parte imaginária será

$$r\text{sen}(\varphi - \theta_i) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(\theta_j - \theta_i). \quad (4.4)$$

Se substituirmos a equação (4.4) na equação (4.3) então a equação do modelo de Kuramoto para o caso global pode ser simplificada como

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \varepsilon r \text{sen}(\varphi - \theta_i) \quad i = 1, \dots, N. \quad (4.5)$$

Quando o parâmetro de ordem r é constante a equação (4.5) indica que os osciladores se comportam como se fossem osciladores independentes. A solução da equação (4.5) no estado estacionário, $\dot{\theta} = 0$ e $\varphi = 0$, indica que existem dois tipos de comportamento para os osciladores, se $\omega_i \leq \varepsilon r$ então o oscilador será atraído para o ponto fixo estável até atingir uma frequência de oscilação Ω e sua fase entrar em um estado travado. Chamamos estes osciladores de *osciladores travados*. Os osciladores onde $\omega_i > \varepsilon r$ não serão atraídos para o ponto fixo, eles continuarão oscilando de maneira não uniforme. Chamamos estes osciladores de *osciladores de deriva* [26]. À medida que a intensidade de acoplamento aumenta, a quantidade de osciladores de deriva diminui até que todos os osciladores se tornem osciladores travados. Se após a transição de fase formam-se dois grupos de osciladores, travados e de deriva, como os osciladores travados não são afetados pelos osciladores

de deriva? Para resolver esta questão Kuramoto partiu da hipótese (nos seus primeiros trabalhos com osciladores não utilizou simulações) de que se olharmos os osciladores de deriva em um círculo unitário eles formarão uma distribuição estacionária. O centróide desta distribuição deve permanecer constante independente do movimento dos osciladores individuais. Para que a estacionariedade seja obtida, a fração de osciladores $\rho(\theta, \omega)$ deve ser inversamente proporcional a velocidade angular $\rho \sim 1/\omega(\theta)$ [26], neste caso

$$\rho(\theta, \omega) = \frac{C}{|\omega - \varepsilon r \sin(\theta)|}, \quad (4.6)$$

onde C é uma constante de normalização obtida a partir da integração $\int_{-\pi}^{\pi} \rho(\theta, \omega) d\theta = 1$, onde

$$C = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\omega^2 - (\varepsilon r)^2}. \quad (4.7)$$

É possível obter aproximações e em alguns casos até mesmo uma expressão analítica para o parâmetro de ordem. Considerando o parâmetro de ordem r definido pela equação (4.2) podemos separar os osciladores de deriva dos osciladores travados tal que

$$r e^{i\varphi} = \langle e^{i\theta} \rangle_{\text{travados}} + \langle e^{i\theta} \rangle_{\text{deriva}}, \quad (4.8)$$

onde $\langle \rangle$ representam o valor médio. Assumindo $\varphi = 0$, então

$$r = \langle e^{i\theta} \rangle_{\text{travados}} + \langle e^{i\theta} \rangle_{\text{deriva}}. \quad (4.9)$$

Se considerarmos a configuração onde $N \rightarrow \infty$, e que a distribuição $g(\omega)$ é simétrica e unimodal, então a distribuição de fases é simétrica em torno de $\omega = 0$, logo $\langle \sin(\theta_{\text{travados}}) \rangle = 0$. A parte real entretanto será

$$\langle e^{i\theta} \rangle_{\text{travados}} = \langle \cos(\theta) \rangle_{\text{travados}} = \int_{-\varepsilon r}^{\varepsilon r} \cos(\theta(\omega)) g(\omega) d\omega, \quad (4.10)$$

onde $\omega(\theta) = \varepsilon r \sin(\theta)$, assim

$$\langle e^{i\theta} \rangle_{\text{travados}} = \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos(\theta) g(\varepsilon r \sin(\theta)) \varepsilon r \cos(\theta) d\theta. \quad (4.11)$$

A contribuição dos osciladores de deriva será

$$\langle e^{i\theta} \rangle_{\text{deriva}} = \int_{-\pi}^{\pi} \int_{|\omega| > \varepsilon r} e^{i\theta} \rho(\theta, \omega) g(\omega) d\omega d\theta = 0. \quad (4.12)$$

Esta integral se anula devido à simetria de $g(\omega)$ e $\rho(\theta, \omega)$. Assim a equação (4.9) se reduz a

$$r = \varepsilon r \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos^2(\theta) g(\varepsilon r \sin(\theta)) d\theta, \quad (4.13)$$

que admite a solução trivial $r = 0$, esta solução corresponde ao estado completamente dessincronizado. Outra solução pode ser obtida pela solução da integral abaixo no limite $r \rightarrow 0^+$

$$1 = \varepsilon \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos^2(\theta) g(\varepsilon r \sin(\theta)) d\theta. \quad (4.14)$$

O valor crítico ε_c em que o sistema passa do estado dessincronizado para o estado parcialmente sincronizado pode ser obtido se considerarmos que no limite de $r \rightarrow 0^+$ então $g(\omega = 0)$, logo

$$1 = \varepsilon_c g(0) \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \cos^2(\theta) d\theta, \quad (4.15)$$

$$\varepsilon_c = \frac{2}{\pi g(0)}. \quad (4.16)$$

Se considerarmos que a frequência natural dos osciladores de Kuramoto é atribuída de acordo com uma distribuição de Lorentz

$$g(\omega) = \frac{\gamma}{\pi(\gamma^2 + \omega^2)}, \quad (4.17)$$

substituindo (4.17) na equação (4.14) teremos

$$\frac{\pi \varepsilon r^2}{\gamma} = \int_{-\pi/2}^{\pi/2} \frac{\cos^2(\theta)}{((\gamma^2/\varepsilon^2 r^2) + \sin^2(\theta))} d\theta, \quad (4.18)$$

onde a solução da integral é da forma

$$\int_{-\pi/2}^{\pi/2} \frac{\cos^2(\theta)}{(A + \sin^2(\theta))} d\theta = \sqrt{\frac{(A+1)}{A}} \arctg\left(\sqrt{\frac{(A+1)}{A}} \operatorname{tg}(\theta)\right) - \theta. \quad (4.19)$$

Considerando o limite

$$\lim_{\theta \rightarrow \infty} \arctg(\theta) = \pi/2, \quad (4.20)$$

a solução da equação (4.14) neste caso será [83]

$$r = \sqrt{1 - \frac{\varepsilon_c}{\varepsilon}}, \quad (4.21)$$

válida para $\varepsilon > \varepsilon_c$.

Embora em alguns casos o parâmetro de ordem pode ser calculado analiticamente, para a maioria dos casos apenas uma aproximação numérica é possível. O valor médio do parâmetro de ordem \bar{R} é dado pela média do parâmetro de ordem temporal r_n :

$$\bar{R} = \left(\sum_{n=1}^{n'} r_n \right) / n', \quad (4.22)$$

onde n é o tempo e n' é o número total de iterações realizadas.

Para verificar a validade da equação (4.21) realizamos uma simulação com redes de osciladores de tamanhos $N=100, 200, e 1000$, escolhemos $\gamma = 0,5$ o que a partir da equação (4.16) resulta num valor crítico $\varepsilon_c = 1,0$. A comparação entre os resultados numéricos e o resultado analítico é mostrada na figura 4.3. A curva característica do parâmetro de ordem para osciladores de Kuramoto é um crescimento rápido de \bar{R} imediatamente após o valor crítico se aproximando de valores em torno de 0,6 e 0,8 após este regime o parâmetro de ordem converge de forma lenta em direção ao valor unitário.

Modelo de Kuramoto generalizado

Da mesma forma como no caso global é possível extrair expressões analíticas para o parâmetro de ordem r e para o valor crítico de acoplamento σ_c para outras configurações de acoplamento. Se considerarmos o modelo de Kuramoto descrito pela equação (4.1) onde $\sigma_{ij} = A_{ij}\sigma$, neste caso A_{ij} é a matriz de adjacência e σ um parâmetro constante. O modelo de Kuramoto generalizado será:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \sigma \sum_j A_{ij} \text{sen}(\theta_j - \theta_i). \quad (4.23)$$

Definimos o parâmetro de ordem local r_i como

$$r_i e^{i\varphi_i} = \sum_j A_{ij} \langle e^{i\theta_j} \rangle_t, \quad (4.24)$$

onde $\langle \rangle_t$ é a média temporal e espacial, e φ_i é a fase média dos osciladores. O parâmetro

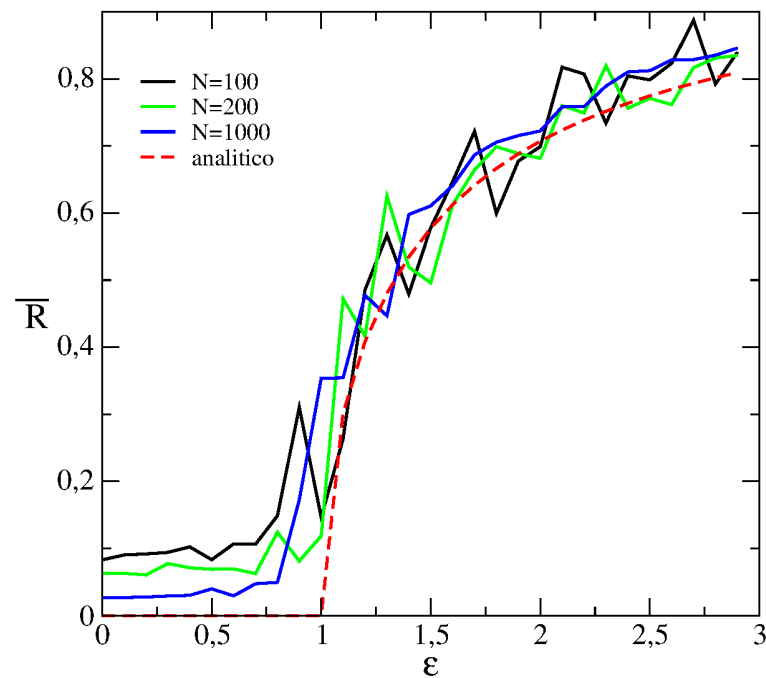


Figura 4.3: Parâmetro de ordem para uma rede de osciladores de Kuramoto globalmente acoplados com distribuição de Lorentz com $\gamma = 0,5$. As cores preto, verde e azul representam diferentes tamanhos de rede e a linha tracejada vermelha o resultado analítico. As simulações foram realizadas utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem com passo de integração $h = 0,01$ (unidades adimensionais), $n' = 10^4$ obtidos após 16×10^4 iterações transientes.

de ordem total será

$$r = \frac{\sum_i r_i}{\sum_i k_i}, \quad (4.25)$$

onde k_i é o número de osciladores conectados ao i -ésimo oscilador. Podemos reescrever a equação (4.24) multiplicando ambos os lados da igualdade por $e^{-i\theta_i}$,

$$r_i e^{i\varphi_i} e^{-i\theta_i} = \sum_j A_{ij} \langle e^{i\theta_j} \rangle_t e^{-i\theta_i}, \quad (4.26)$$

se separarmos a parte real e a parte imaginária, ao comparar com a equação (4.23) obtemos a relação

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \sigma r_i \text{sen}(\varphi_i - \theta_i), \quad (4.27)$$

desprezando as flutuações temporais. No estado estacionário, i.e., $\dot{\theta}_i = 0$ então

$$\omega_i = \sigma r_i. \quad (4.28)$$

Os osciladores onde $\omega_i \leq \sigma r_i$ serão os osciladores travados, enquanto os osciladores onde $\omega_i > \sigma r_i$ serão os osciladores de deriva. Para uma distribuição de frequências $g(\omega)$ unimodal, simétrica e centrada em zero as contribuições dos osciladores de deriva serão desprezíveis, de modo que o parâmetro de ordem local pode ser simplificado como

$$r_i = \sum_{|\omega_j| \leq \sigma r_j} A_{ij} e^{i(\theta_j - \varphi_i)}, \quad (4.29)$$

esta expressão pode ser reescrita se adicionarmos o termo $e^{i\varphi_j} e^{-i\varphi_j}$, então como $\text{sen}(\theta_j - \varphi_j) = \omega_j / (\sigma r_j)$. A parte real da equação (4.29) será

$$r_i = \sum_{|\omega_j| \leq \sigma r_j} A_{ij} \cos(\varphi_j - \varphi_i) \sqrt{1 - (\omega_j / \sigma r_j)^2}, \quad (4.30)$$

o valor crítico de acoplamento σ_c é o menor valor de σ obtido a partir da equação acima que neste caso acontecerá se $\cos(\varphi_j - \varphi_i) = 1$, assim

$$r_i = \sum_{|\omega_j| \leq \sigma r_j} A_{ij} \sqrt{1 - (\omega_j / \sigma r_j)^2}, \quad (4.31)$$

podemos escrever a expressão acima em termos da distribuição de frequências

$$r_i = \sum_j A_{ij} \int_{-\sigma r_j}^{\sigma r_j} g(\omega) \sqrt{1 - (\omega_j/\sigma r_j)^2} d\omega, \quad (4.32)$$

podemos fazer uma substituição de variável $x = \omega/\sigma r_j$, assim

$$r_i = \sigma \sum_j A_{ij} r_j \int_{-1}^1 g(x\sigma r_j) \sqrt{1 - x^2} dx, \quad (4.33)$$

o valor crítico σ_c será obtido no limite de $r \rightarrow 0$ pela direita, podemos então expandir $g(x\sigma r_j)$ em torno de 0, tal que $g(x\sigma r_j) \approx g(0)$, assim

$$r_i = \sigma \sum_j A_{ij} r_j g(0) \int_{-1}^1 \sqrt{1 - x^2} dx, \quad (4.34)$$

a solução da integral acima é da forma

$$I : \int \sqrt{1 - x^2} dx = 1/2(x\sqrt{1 - x^2} + \arcsen(x)) + \text{cte}, \quad (4.35)$$

logo em primeira ordem temos que a solução será

$$r_i^0 = \sigma \sum_j A_{ij} r_j^0 g(0) \pi/2, \quad (4.36)$$

onde $g(0)\pi/2 = \varepsilon_c$ é o valor crítico para o caso global. Se isolarmos σ então

$$\sigma = \frac{r_i^0 \varepsilon_c}{\sum_j A_{ij} r_j^0}, \quad (4.37)$$

onde a conexão entre os valores críticos do caso generalizado para o caso geral estará relacionado com o máximo autovalor da matriz de adjacência λ_{max} . Assim [84]

$$\sigma_c = \frac{\varepsilon_c}{\lambda_{max}}. \quad (4.38)$$

Uma maneira alternativa é utilizar a aproximação de campo médio onde o parâmetro de ordem geral r será

$$r = \frac{r_i}{k_i} = \frac{1}{k_i} \left| \sum_j A_{ij} \langle e^{i\theta_j} \rangle_t \right|, \quad (4.39)$$

se escrevermos r_i em termos da equação (4.32) então

$$r \sum_i k_i = \sum_i r_i, \quad (4.40)$$

se substituirmos $r_i = rk_i$ logo

$$\sum_i k_i = \sigma \sum_i k_i^2 \int_{-1}^1 g(x\sigma rk_i) \sqrt{1-x^2} dx, \quad (4.41)$$

se escrevermos a expressão acima na forma contínua então

$$\int kp(k)dk = \sigma \int k^2 p(k)dk \int_{-1}^1 g(x\sigma rk) \sqrt{1-x^2} dx, \quad (4.42)$$

onde se expandirmos em primeira ordem obtemos uma segunda expressão para o valor crítico do acoplamento tal que [84]

$$\sigma_c = \frac{\varepsilon_c \langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle}. \quad (4.43)$$

4.2 Sincronização de fase no modelo de Rulkov

Sincronização de fase também tem sido observada em redes de neurônios acoplados. Ao reduzir a dinâmica neural para uma fase podemos estudar os neurônios como se fossem osciladores e utilizar o parâmetro de ordem de Kuramoto r descrito na equação (4.2) para quantificar a sincronização de fase. Da mesma forma que acontece com os osciladores de Kuramoto, quando a intensidade de acoplamento entre os neurônios de Rulkov é aumentada acima de um valor crítico ε_c existe uma transição de fase do estado dessincronizado para o estado parcialmente sincronizado.

O acoplamento entre os neurônios de Rulkov pode ser realizado através da adição de um termo de interação na variável rápida x de modo que a dinâmica de cada neurônio é descrita pelas equações:

$$\begin{aligned} x_{n+1}^{(i)} &= \frac{\alpha^{(i)}}{(1+(x_n^{(i)})^2)} + y_n^{(i)} + \sum_{j=1}^N \varepsilon A_{ij} x_n^{(j)}, \\ y_{n+1}^{(i)} &= y_n^{(i)} - \sigma x_n^{(i)} - \beta \end{aligned}, \quad (4.44)$$

onde i representa o i -ésimo sítio da rede e $\alpha^{(i)}$ é escolhido de acordo com alguma dis-

tribuição de probabilidade dentro de um intervalo de interesse, $[\alpha_{min}, \alpha_{max}]$, os demais parâmetros são os mesmos do caso desacoplado, $\sigma = \beta = 0,001$. Diferentes topologias de acoplamento são representadas pelos diferentes valores da matriz de adjacência A_{ij} . As fases de cada oscilador podem ser definidas da mesma forma que para o caso desacoplado:

$$\varphi_n^{(i)} = 2\pi k^{(i)} + 2\pi \frac{n - n_k^{(i)}}{n_{k+1}^{(i)} - n_k^{(i)}}, \quad (4.45)$$

onde $n_k^{(i)}$ e $n_{k+1}^{(i)}$ representam o tempo de início da k -ésima e da k -ésima+1 rajada de disparos associadas a um dado sítio i da rede. A sincronização de fase tem sido observada nas quatro topologias de rede abordadas nesta tese, a rede global, aleatória, de pequeno mundo e sem escala, exemplos para a sincronização de fase nestes casos são apresentados posteriormente nas figuras 4.5 (a-d), respectivamente.

4.3 Como redes neurais podem ser representadas por osciladores de Kuramoto

A sincronização de fase observada em um rede de neurônios de Rulkov acoplados pode ser equivalente a sincronização de fase observada em uma rede de osciladores de Kuramoto [32]. Para que a equivalência entre o modelo de Rulkov e Kuramoto seja construída é necessário que a distribuição de frequências no modelo de Kuramoto obedeça a mesma distribuição de frequências do modelo de Rulkov. Esta construção de equivalência é possível pois no modelo de Rulkov a variação do parâmetro α causa uma variação na frequência ω . Se escolhermos um intervalo de valores para o parâmetro α onde existe uma relação linear entre ω e α , e atribuirmos o valor de α para cada neurônio de acordo com uma distribuição de probabilidade $\tilde{g}(\alpha)$, conseqüentemente a distribuição de frequências $g(\omega)$ desta rede de neurônios obedecerá a mesma distribuição $\tilde{g}()$.

Como vimos na seção anterior, o valor crítico σ_c para a transição de fase no modelo de Kuramoto generalizado pode ser obtido a partir das expressões:

$$\sigma_{c1} = \frac{\varepsilon_c}{\lambda_{max}} \quad (4.46)$$

$$\sigma_{c2} = \frac{\varepsilon_c \langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle} \quad (4.47)$$

onde $\varepsilon_c = 2/\pi g(0)$ é o valor crítico para o caso dos osciladores de Kuramoto globalmente acoplados, λ_{max} é o máximo autovalor da matriz de adjacência, e $\langle k \rangle$ é o valor médio de

conexões por sítio da rede. Os valores λ_{max} , $\langle k \rangle$ e $\langle k^2 \rangle$ dependem da topologia da rede e se escolhermos a mesma topologia para os neurônios de Rulkov e para os osciladores de Kuramoto, então os valores serão os mesmos em ambos os casos. Infelizmente, ainda não existe uma teoria que nos permite obter o valor crítico σ_c analiticamente no caso dos neurônios de Rulkov, deste modo a estratégia é obter numericamente $\sigma_c = \sigma_c(\text{Rulkov})$ e determinar qual o valor de ε_c que nos fornece o mesmo σ_c para a rede de osciladores de Kuramoto. Como $\varepsilon_c \propto 1/g(0)$ uma vez conhecida a distribuição de probabilidades é possível ajustá-la de modo a fornecer o resultado desejado. Para demonstrar a equivalência entre os dois modelos vamos considerar duas distribuições de probabilidades, a distribuição uniforme e a distribuição de Cauchy:

$$g_{uniforme}(\omega) = \begin{cases} \frac{1}{2a} & \text{se } -a \leq \omega \leq a \\ 0 & \text{do contrário} \end{cases}, \quad (4.48)$$

$$g_{Cauchy}(\omega) = \frac{2}{\pi a} \left[1 + \left(\frac{\omega}{a} \right)^2 \right]^{-1} \text{ se } -a \leq \omega \leq a, \quad (4.49)$$

no caso da distribuição de Cauchy consideramos o caso particular $\gamma = a$. Para mostrar a forma das curvas descritas pelas equações (4.48) e (4.49), nas figuras 4.4 (a) e (b) apresentamos exemplos das funções de distribuição de probabilidades.

A escolha de distribuições truncadas é fundamental pois será o parâmetro de truncamento a que nos permitirá ajustar ε_c de modo que ambos os modelos possuam o mesmo valor crítico σ_c . Podemos obter as expressões (4.46) e (4.47) para cada uma das distribuições através da substituição direta:

$$\sigma_{c1}^{(uniforme)} = \frac{4a}{\pi \lambda_{max}}, \quad (4.50)$$

$$\sigma_{c2}^{(uniforme)} = \frac{4a \langle k \rangle}{\pi \langle k^2 \rangle}, \quad (4.51)$$

$$\sigma_{c1}^{(Cauchy)} = \frac{a}{\lambda_{max}}, \quad (4.52)$$

$$\sigma_{c2}^{(Cauchy)} = a \frac{\langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle}. \quad (4.53)$$

A partir das equações acima nosso único parâmetro de controle será o parâmetro a , como queremos que os osciladores de Kuramoto tenham o mesmo valor crítico σ_c da rede de neurônios de Rulkov, precisamos apenas obter o valor correto de a que satisfaz a igualdade $\sigma_c(\text{Rulkov}) = \sigma_c(\text{Kuramoto})$.

Para mostrar a eficiência do método utilizamos quatro topologias de redes distintas: de acoplamento global, aleatória, de pequeno mundo e sem escala, todas com tamanho de rede

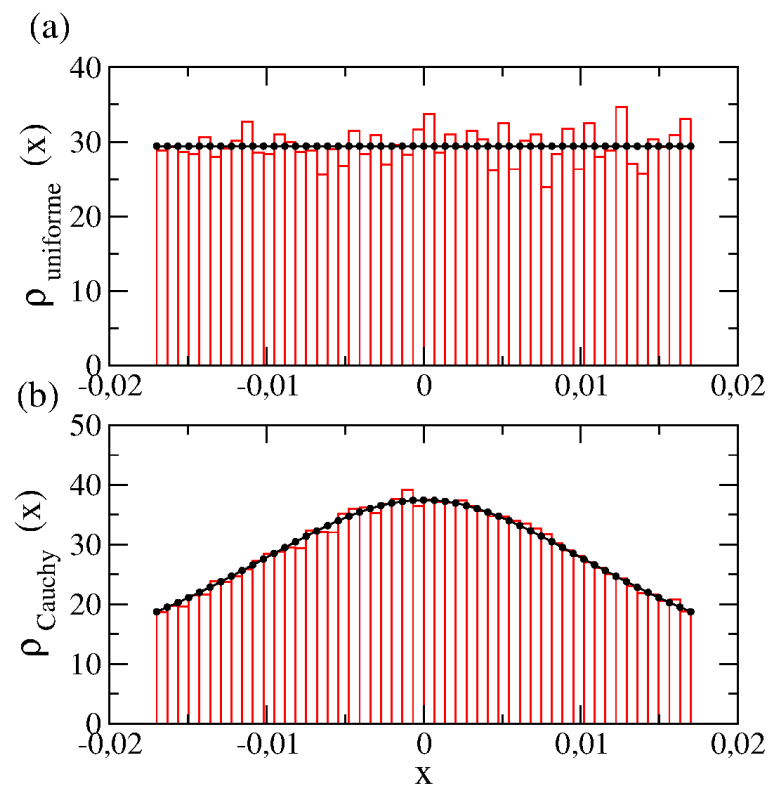


Figura 4.4: Exemplos de função de distribuição de probabilidade: (a) distribuição uniforme (b) distribuição de Cauchy. Em vermelho é mostrado o histograma normalizado dos pontos gerados por um gerador de número aleatório, em preto é apresentado a curva analítica produzidas a partir das equações (4.48) e (4.49), respectivamente. Nestes casos $a = 0,017$.

$N = 1000$. O parâmetro α para os neurônios de Rulkov foram gerados aleatoriamente no intervalo $[4,1:4,3]$. Começamos determinando o valor crítico para cada uma das topologias de neurônios de Rulkov acoplados e depois disso obtivemos os valores a que nos forneceriam osciladores de Kuramoto equivalentes. Os parâmetros para o caso de acoplamento global podem ser obtidos analiticamente:

$$\langle k \rangle = 999, \quad (4.54)$$

$$\langle k^2 \rangle = 999^2, \quad (4.55)$$

$$\lambda_{max} = 999, \quad (4.56)$$

este caso pode ser considerado um caso de teste de consistência. A partir dos parâmetros citados os valores do parâmetro a foram:

$$a_{c1}^{(uniforme)} = a_{c2}^{(uniforme)} = 0,016, \quad (4.57)$$

$$a_{c1}^{(Cauchy)} = a_{c2}^{(Cauchy)} = 0,017. \quad (4.58)$$

Os resultados comparando ambos os modelos para este tipo de acoplamento são apresentados na figura 4.5 (a). A rede de Erdős-Rényi que produzimos possui 5×10^3 conexões aleatórias e os seguintes parâmetros:

$$\langle k \rangle = 10, \quad (4.59)$$

$$\langle k^2 \rangle = 109,30, \quad (4.60)$$

$$\lambda_{max} = 11,019, \quad (4.61)$$

os valores de a obtidos foram:

$$a_{c1}^{(uniforme)} = a_{c2}^{(uniforme)} = 0,017, \quad (4.62)$$

$$a_{c1}^{(Cauchy)} = a_{c2}^{(Cauchy)} = 0,019, \quad (4.63)$$

o comparativo entre as curvas do parâmetro de ordem para o acoplamento aleatório é apresentado na figura 4.5 (b). A rede de pequeno mundo foi gerada de acordo com o procedimento de Newman-Watts com $K = 20$, $p = 0,01$ e possui os seguintes parâmetros:

$$\langle k \rangle = 24,29, \quad (4.64)$$

$$\langle k^2 \rangle = 594,83, \quad (4.65)$$

$$\lambda_{max} = 24,514, \quad (4.66)$$

o que fornece os seguintes valores de a :

$$a_{c1}^{(uniforme)} = a_{c2}^{(uniforme)} = 0,017, \quad (4.67)$$

$$a_{c1}^{(Cauchy)} = a_{c2}^{(Cauchy)} = 0,018, \quad (4.68)$$

os resultados obtidos são apresentados na figura 4.5 (c). Para a rede sem escala escolhemos uma rede aleatória inicial de tamanho $N = 23$ e depois adicionamos novas conexões de acordo com o procedimento apresentado no capítulo 3 até atingirmos uma rede de tamanho $N = 1000$, os parâmetros obtidos para esta rede foram:

$$\langle k \rangle = 3,954, \quad (4.69)$$

$$\langle k^2 \rangle = 25,058, \quad (4.70)$$

$$\lambda_{max} = 6,33, \quad (4.71)$$

os valores obtidos para o parâmetro a foram:

$$a_{c1}^{(uniforme)} = a_{c2}^{(uniforme)} = 0,025, \quad (4.72)$$

$$a_{c1}^{(Cauchy)} = a_{c2}^{(Cauchy)} = 0,025, \quad (4.73)$$

os resultados para a rede sem escala são apresentados na figura 4.5 (d).

Nossos resultados apontam que utilizar diferentes distribuições de probabilidades ou diferentes topologias de rede tem como efeito principal a modificação do valor crítico do acoplamento. Quando as redes são muito esparsas, como redes regulares de primeiros vizinhos, ou redes aleatórias com poucas conexões, então a sincronização de fase pode não ser observada. A correlação obtida entre os modelos de Kuramoto e Rulkov aparenta não ser mero acaso, mas um forte indicativo da universalidade do mecanismo de sincronização de fase.

4.4 Quando neurônios não se reduzem a osciladores

Os resultados associados à sincronização de fase nos mostram que existe uma equivalência entre os modelos de Rulkov e Kuramoto. A questão que permanece é até que ponto a equivalência entre os modelos é mantida? Em um âmbito mais geral essa pergunta pode ser expandida para: até que ponto podemos considerar a dinâmica neuronal equivalente a osciladores? Embora esta equivalência seja observada na sincronização de fase, o comportamento das frequências para os modelos de Rulkov e Kuramoto é comple-

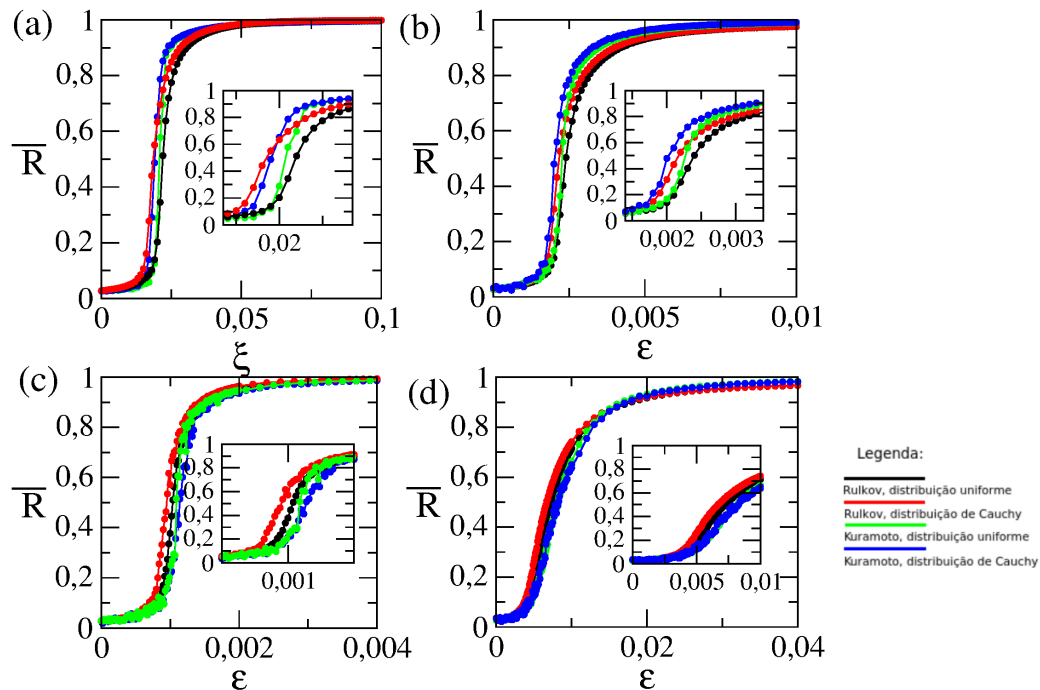


Figura 4.5: Parâmetro de ordem em termos da intensidade de acoplamento para uma rede de neurônios de Rulkov (preto: distribuição uniforme, vermelho: distribuição de Cauchy) e osciladores de Kuramoto (verde: distribuição uniforme, azul: distribuição de Cauchy), com 1000 sítios cada rede, para (a) acoplamento global, $\xi = \varepsilon/N$, (b) rede de Erdős-Rényi (c) rede de pequeno mundo, (d) rede sem escala. Para as simulações foram utilizadas $n' = 10^4$ iterações após 8×10^4 iterações transientes no caso do modelo de Rulkov e 16×10^4 iterações transiente no caso do modelo de Kuramoto, para a integração numérica utilizou-se o método de Runge-kutta de quarta ordem com passo de integração $h = 0,01$ (unidades adimensionais), tamanho das redes $N = 1000$, resultado médio para 20 condições iniciais distintas para o modelo de Rulkov e 50 condições iniciais para o modelo de Kuramoto.

tamente distinto e a essência desta diferença está nas propriedades dinâmicas do modelo de Rulkov. Enquanto no modelo de Kuramoto as frequências em geral convergem para o valor médio no estado sincronizado, como no exemplo da figura 4.6 (a), no modelo de Rulkov a frequência média no estado sincronizado diminui à medida que a intensidade de acoplamento aumenta, figura 4.6 (b).

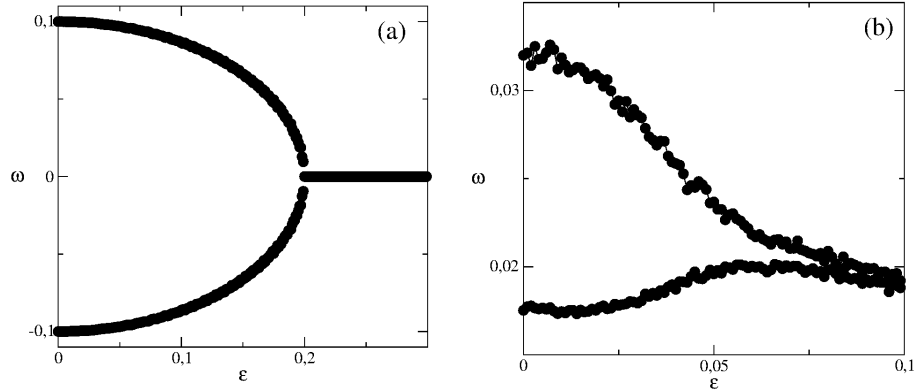


Figura 4.6: Exemplo de sincronização de frequências: (a) dois osciladores de Kuramoto, (b) dois neurônios de Rulkov.

Para entendermos as diferenças entre os modelos de Rulkov e Kuramoto precisamos entender o mecanismo responsável pela sincronização de frequências em ambos os modelos. Para o modelo de Kuramoto podemos considerar um sistema com dois osciladores acoplados:

$$\dot{\theta}_1 = \omega_1 + \frac{\varepsilon}{2} \text{sen}(\theta_2 - \theta_1), \quad (4.74)$$

$$\dot{\theta}_2 = \omega_2 + \frac{\varepsilon}{2} \text{sen}(\theta_1 - \theta_2), \quad (4.75)$$

a diferença de fase será

$$\varphi(t) \equiv \theta_2(t) - \theta_1(t), \quad (4.76)$$

consequentemente

$$\dot{\varphi} = \dot{\theta}_2 - \dot{\theta}_1, \quad (4.77)$$

$$\dot{\varphi} = (\omega_2 - \omega_1) + \frac{\varepsilon}{2} (\text{sen}(\theta_1 - \theta_2) - \text{sen}(\theta_2 - \theta_1)), \quad (4.78)$$

$$\dot{\varphi} = (\omega_2 - \omega_1) - \varepsilon \text{sen}\varphi, \quad (4.79)$$

$$\dot{\varphi} = \Delta - \varepsilon \text{sen}\varphi, \quad (4.80)$$

a solução do estado estacionário $\dot{\varphi} = 0$ possui dois pontos fixos:

$$\begin{aligned}\varphi &= \arcsen\left(\frac{\Delta}{\varepsilon}\right) && \text{estável,} \\ \varphi &= \pi - \arcsen\left(\frac{\Delta}{\varepsilon}\right) && \text{instável.}\end{aligned}\tag{4.81}$$

A segunda solução surge da relação trigonométrica $\text{sen}(\pi - a) = \text{sen}(a)$. Os pontos fixos só existem se $\varepsilon \geq \Delta$, assim o valor crítico ε_c para a sincronização de frequências será

$$\varepsilon_c = \Delta\tag{4.82}$$

a frequência Ω para o qual as frequências convergem é o valor médio, ou seja,

$$\Omega = \frac{\omega_1 + \omega_2}{2},\tag{4.83}$$

no caso dos osciladores de Kuramoto a frequência Ω é invariante para $\varepsilon > \varepsilon_c$.

O comportamento de decaimento da frequência com a intensidade de acoplamento observado em neurônios de Rulkov é consequência das alterações nas propriedades dinâmicas do sistema devido ao acoplamento. É possível demonstrar o efeito do acoplamento nas curvas de bifurcação do mapa de Rulkov considerando os neurônios globalmente acoplados e descritos pela equação (4.44) onde a matriz de adjacência A_{ij} é a do caso de acoplamento global. Quando escolhermos o acoplamento global, podemos determinar as curvas de bifurcação de maneira similar ao que foi feito para o modelo de Rulkov desacoplado. Assim, a dinâmica bidimensional do sistema no caso de acoplamento global pode ser reduzida para um sistema unidimensional, pois a variável y varia muito lentamente se comparada com a variável x . O sistema reduzido, onde y é substituído por um parâmetro γ , é

$$x_{n+1} = \alpha/(1 + x_n^2) + \gamma + \varepsilon x_n.\tag{4.84}$$

Para obtermos as curvas de bifurcação primeiramente precisamos obter os pontos fixos da equação (4.84), serão os pontos que satisfazem a equação abaixo:

$$\alpha/(1 + x^{*2}) + \gamma + (\varepsilon - 1)x^* = 0.\tag{4.85}$$

Os pontos de bifurcação sela-nó são aqueles que além de satisfazerem a equação (4.85) e também satisfazem a equação:

$$-2\alpha x^*/(1 + x^{*2})^2 + (\varepsilon - 2) = 0.\tag{4.86}$$

Para que as equações (4.85) e (4.86) sejam satisfeitas simultaneamente é necessário que:

$$\alpha = \frac{-18\gamma(1-\varepsilon)^2 - 2\gamma^3 \pm (-2\gamma^2 - 6(1-\varepsilon)^2)\sqrt{\gamma^2 - 3(1-\varepsilon)^2}}{27(1-\varepsilon)^2}. \quad (4.87)$$

A bifurcação de flip ocorrerá quando além da equação (4.85), a seguinte equação também seja satisfeita:

$$-2\alpha x^*/(1+x^{*2})^2 + \varepsilon = 0. \quad (4.88)$$

os valores que satisfazem (4.85) e (4.88) simultaneamente são:

$$\alpha = \frac{-18\gamma\varepsilon^3 + 18\gamma\varepsilon^2 + 2\gamma\varepsilon - 2\gamma^3\varepsilon - 2\gamma^3 - 2\gamma}{(3\varepsilon - 1)^3} \pm \frac{(2\gamma^2\varepsilon + 14\varepsilon^2 - 10\varepsilon + 2 + 2\gamma^2 - 6\varepsilon^3)\sqrt{\gamma^2 - (\varepsilon + 1)(3\varepsilon - 1)}}{(3\varepsilon - 1)^3}. \quad (4.89)$$

A crise ocorrerá quando o atrator caótico for extinto, da mesma forma que para o caso desacoplado, isso irá ocorrer quando o valor máximo do mapa de Rulkov 1D x_{max} for mapeado no ponto fixo instável. A relação que satisfaz esta condição é:

$$\alpha = \frac{-\gamma \pm \sqrt{\gamma^2 - 4((1-\varepsilon)^2 + 1)}}{2(1-\varepsilon)^2} - \gamma. \quad (4.90)$$

À medida que o acoplamento aumenta a distância entre os pontos de bifurcação que modulam a frequência aumenta, como mostra a figura 4.7 (a). Como consequência do aumento entre a distância dos pontos de bifurcação a frequência diminui, figura 4.7(b). A relação entre a frequência e a distância dos pontos de bifurcação é quase linear para a rajada de disparos triangular, para a rajada de disparos quadrangular possui um comportamento não-linear, como mostra a figura 4.7(c).

A equivalência entre osciladores e modelos de neurônios são um indicativo de que existe um fenômeno universal para a sincronização de fase. O fato de existir uma discrepância na sincronização de frequências é um fato intrigante, pois, a convergência das frequências para um mesmo valor é fundamental para a sincronização de fase.

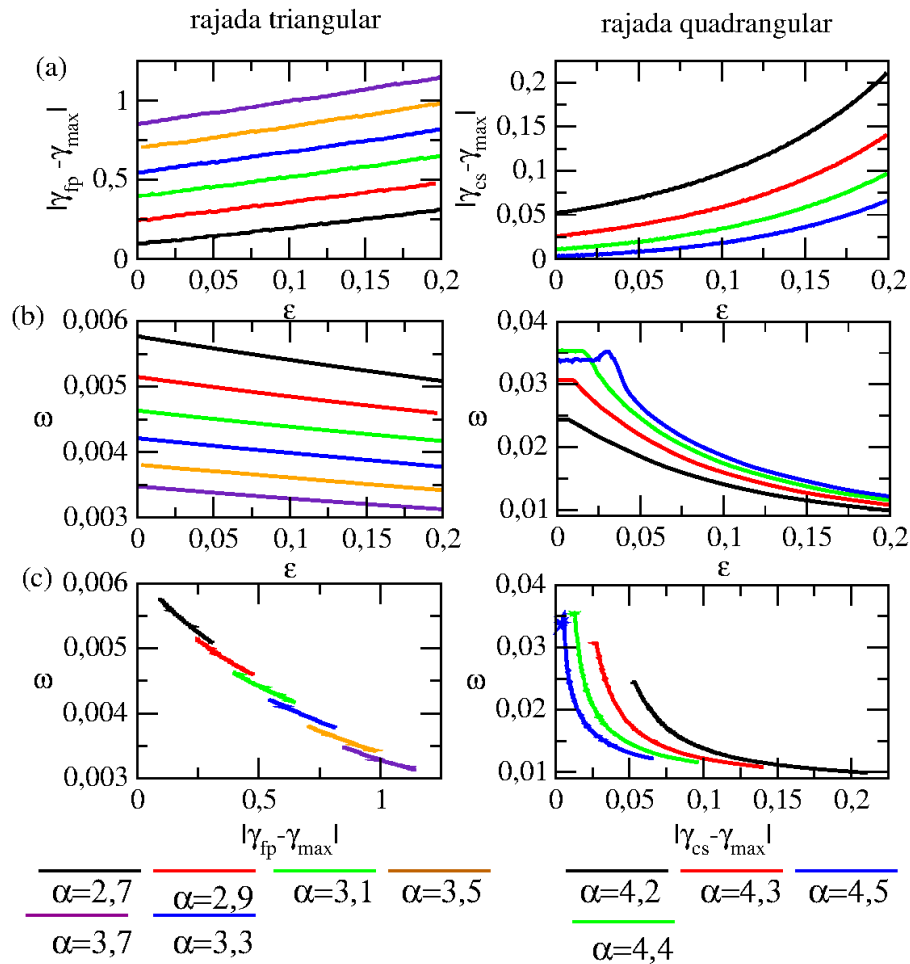


Figura 4.7: Dependência da frequência de rajadas para uma rede de neurônios de Rulkov globalmente acoplados, na primeira coluna neurônios com rajadas de disparo triangulares, na segunda coluna neurônios com rajadas de disparos quadrangulares. (a) Relação entre a distância entre os pontos de bifurcação e a intensidade de acoplamento ϵ , (b) Relação entre a frequência de rajadas de disparos ω e a intensidade de acoplamento, (c) Relação entre a frequência de rajadas ω e a distância entre os pontos de bifurcação. Os pontos de bifurcação são: γ_{cs} , ponto de crise, γ_{fp} , ponto de flip e γ_{max} maior ponto de bifurcação sela-nó.

Lesões em redes neurais: alterações topológicas e dessincronização

O cérebro possui em torno de cem bilhões de neurônios que conectam-se entre si de acordo com um padrão complexo de conectividade que, presumivelmente, os permite otimizar o processo de transmissão de informação ao longo dessa extensa rede. A presença de lesões em redes neurais afeta significativamente este processo. Quando os neurônios estão conectados entre si e sincronizados, a presença de lesões é responsável por diminuir a intensidade do acoplamento efetivo entre os neurônios, causando dessincronização [45]. Todavia, devido à natureza complexa da conectividade, algumas formas de lesão podem causar muito mais danos, do ponto de vista dinâmico, do que outras.

Um modelo de rede capaz de descrever a conexão dos neurônios do cérebro humano de forma completa ainda é desconhecido, porém, evidências apontam que estas conexões podem ser em alguns casos do tipo: mundo pequeno [68] ou uma combinação de rede de pequeno e rede sem escala [85]. Aproximações de redes neurais reais para redes globais, por exemplo, servem como boas aproximações para descrever regiões do cérebro densamente conectadas. Em alguns casos, quando é possível conhecer a quantidade de conexões, porém desconhece-se a sua topologia, as redes aleatórias podem servir como uma aproximação.

Considera-se aqui que as lesões em uma rede neural podem propagar-se de diferentes maneiras. Uma lesão pode se espalhar aleatoriamente na rede ou pode obedecer algum padrão de direcionamento. Por exemplo, uma lesão pode se propagar destruindo preferencialmente os sítios que possuem mais conexões, ou aqueles com a maior centralidade [43, 45]. Como iremos mostrar nas próximas seções, dependendo da estrutura da rede, um tipo de lesão pode ser mais ou menos efetivo. O estudo de diferentes estratégias (ou protocolos) de propagação de uma lesão nos permite explorar a existência de características

específicas que permitam sua caracterização.

5.1 Alterações topológicas induzidas por lesões em pacientes com mal de Alzheimer

O sistema nervoso dos mamíferos é composto de quatro partes principais: córtex cerebral, que consiste da parte mais externa do cérebro e é responsável por atividades como memória, atenção, percepção, linguagem e consciência; cerebelo, responsável pela coordenação dos músculos e equilíbrio; o tronco cerebral, que embora seja uma área pequena é responsável por conectar os nervos cranianos à medula espinhal, assim como coordenar os processos vasculares e de respiração ao estado de consciência; e a medula espinhal, principal responsável na condução de informação da pele, juntas e músculos do corpo para o cérebro. O córtex cerebral pode ser dividido em diferentes partes chamadas áreas corticais, onde cada área está associada a uma função específica, como: visual, moto-sensorial, olfativo, ... [3].

Doenças como mal de Alzheimer e mal de Parkinson estão diretamente associadas à destruição de neurônios, sendo chamadas de doenças neurodegenerativas. O mal de Alzheimer consiste de um estado de demência, ou perda de funções cognitivas, causada pela morte de células cerebrais [86]. Já o mal de Parkinson consiste de uma lesão progressiva que afeta o sistema motor causando tremores e perda da capacidade de movimento [87]. É possível determinar o efeito dessas doenças no cérebro utilizando uma técnica chamada de *imagem do tensor de difusão* (DTI) ¹ que permite caracterizar mudanças microestruturais em pacientes vivos. A imagem do tensor de difusão pode ser utilizada para mapear e caracterizar a difusão da água como uma função da localização espacial [28]. O tensor de difusão descreve a magnitude, o grau de anisotropia, e a orientação da anisotropia da difusão. Através disso, é possível estimar a matriz de conexão utilizando a anisotropia de difusão e as principais direções de difusão [28]. Para construir uma rede neural, Lo e colaboradores dividiram o córtex cerebral em 78 áreas, utilizando o rotulagem anatômica automatizada (AAL) ². Utilizando imagens dos tensores de difusão, obtiveram as matrizes da estrutura de conexão do córtex cerebral para pacientes saudáveis e pacientes portadores de mal de Alzheimer. As matrizes foram ponderadas de acordo com o número de fibras de cada uma das áreas [40]. Ao comparar o cérebro de pacientes saudáveis com pacientes com mal de Alzheimer, Lo e colaboradores constataram que a rede neural de

¹Tradução de termo técnico da língua inglesa *Diffusion Tensor Imaging*.

²Abreviação de termo técnico da língua inglesa *automated anatomical labeling* [88].

pacientes com Alzheimer possui aumento do caminho médio característico e redução da eficiência global em comparação com pacientes saudáveis [40]. Os resultados encontrados são evidências do processo neurodegenerativo dos pacientes com mal de Alzheimer e também reforçam a tese de que as lesões reduzem o poder cognitivo, efeito característico da doença. Uma rede neural de um paciente saudável e uma rede neural de um paciente com mal de Alzheimer foi fornecida por cortesia dos autores para este trabalho. A matriz de conexão de um paciente saudável é mostrada na figura 5.1 (a) e para um paciente com o mal de Alzheimer é mostrada na figura 5.1 (b). Embora existam diferenças entre os dois casos, não é possível caracterizar estas diferenças apenas analisando as imagens, para distingui-las é necessário analisar as propriedades que cada uma das redes possui.

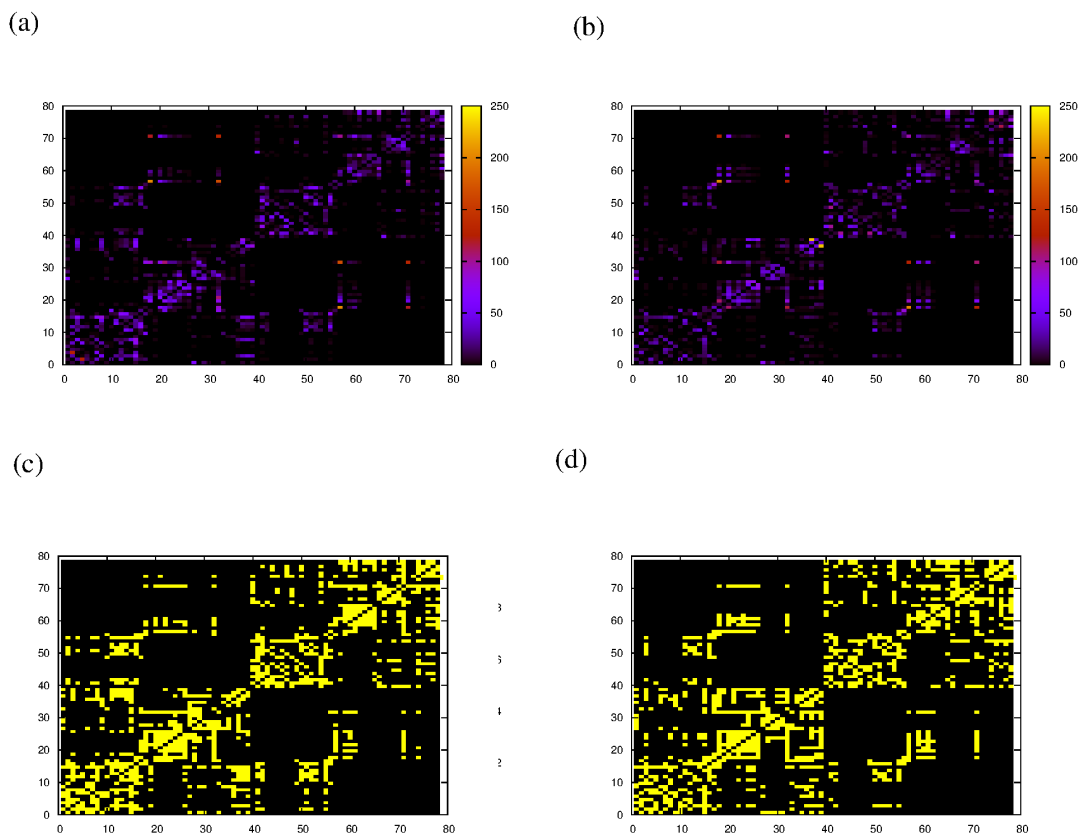


Figura 5.1: Matriz de conectividade anatômica, baseada na técnica de DTI [40]: (a) um paciente saudável, (b) paciente com mal de Alzheimer. Matriz de conectividade binarizada, com limiar=15, para: (c) paciente saudável, (d) paciente com mal de Alzheimer. Em escala de cores é mostrado o número de fibras entre cada par de áreas. Fonte: os resultados foram gentilmente cedidos pelos autores do trabalho [40].

Como pretendemos trabalhar com redes não ponderadas, podemos eliminar a ponderação incluindo um limiar onde a matriz de conectividade será 1 quando maior que este limiar e 0 quando menor que este limiar. As figuras 5.1 (c) e (d) mostram como fica definida a matriz de conexão para um paciente saudável e com mal de Alzheimer, respec-

tivamente, ao retirarmos a ponderação. Quando este procedimento é realizado, o cálculo dos parâmetros da rede se tornam muito mais fáceis, porém, podemos perder informação a respeito da verdadeira natureza da rede. Por isso, é necessário escolher um limiar que preserve as características observadas na rede ponderada. Assim, analisamos a dependência do coeficiente de aglomeração C e do caminho médio característicos L em função do limiar. O coeficiente de aglomeração C entre pacientes saudáveis e pacientes com mal de Alzheimer são muito próximos independentemente do limiar escolhido, como mostra a figura 5.2 (a), enquanto o caminho médio característico L aumenta significativamente se comparado com os pacientes saudáveis, como podemos observar em 5.2 (b). Os resultados do caminho médio característico L também mostram que se o limiar for muito grande, as propriedades da rede binária vão diferir dos resultados com a rede ponderada.

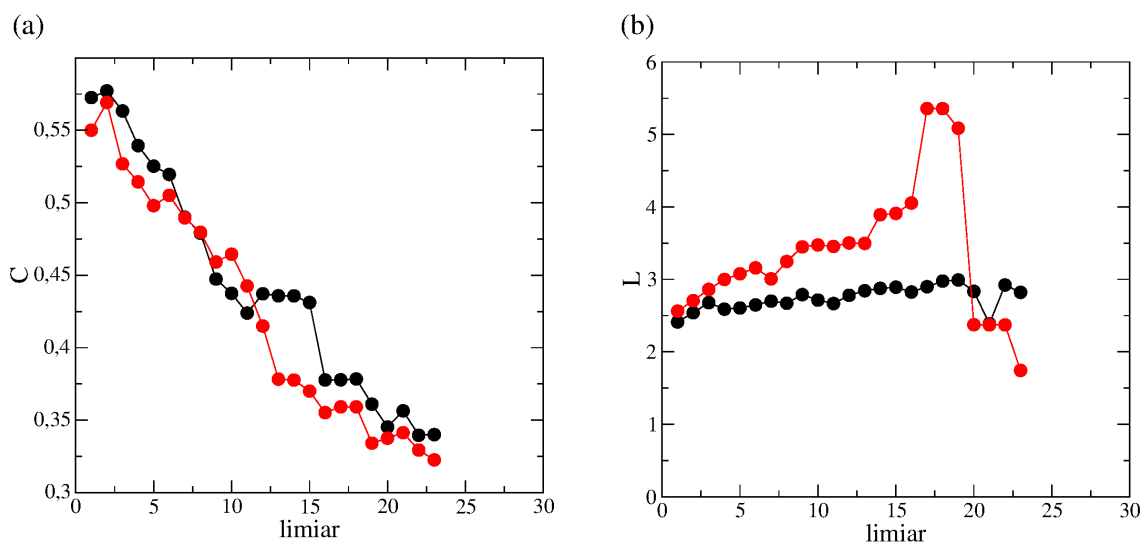


Figura 5.2: Comparação das características da rede entre paciente saudável (representado na cor preta) e paciente com mal de Alzheimer (representado na cor vermelha) em função do limiar. (a) Coeficiente de aglomeração C ; (b) Caminho médio característico L . Os valores do limiar são definidos em termos do número de fibras.

Outra comparação que podemos realizar é com relação à distribuição das conexões dos sítios. Considerando o limiar=15, ao comparar as distribuições observamos que em pacientes saudáveis as áreas corticais podem ter entre 0 e 10 conexões com uma aproximadamente a mesma probabilidade, existe também uma baixa probabilidade de as áreas corticais possuírem entre 10 e 20 conexões, figura 5.3 (a). Enquanto para pacientes com Alzheimer a distribuição da conectividade tem uma forma parecida com uma distribuição binomial, característica de uma distribuição aleatória, figura 5.3 (b).

Os resultados analisados aqui mostram como a propagação de uma lesão no cérebro causa alterações drásticas na topologia da rede. Estas alterações podem ser observadas a partir dos quantificadores da rede como o livre caminho médio L e a distribuição dos

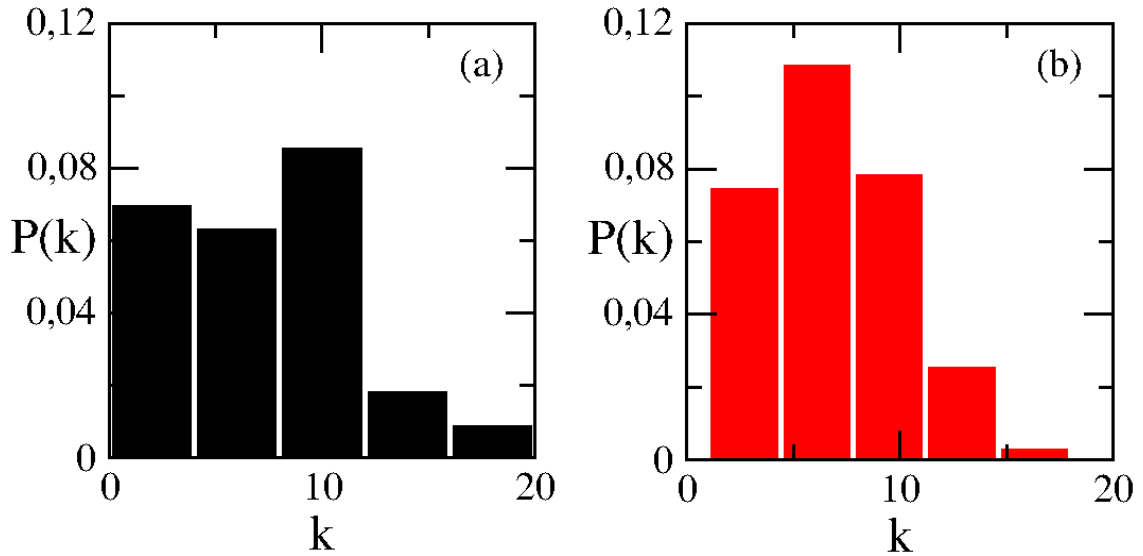


Figura 5.3: Distribuição dos graus de conectividade para um : (a) paciente saudável, (b) paciente com Mal de Alzheimer. Limiar igual a 15.

graus de conectividade $P(k)$. A questão que fica a ser respondida é: como estas alterações alteram o funcionamento dinâmico do cérebro?

5.2 Lesões em redes de neurônios globalmente acoplados

Um dos efeitos dinâmicos causados pelas lesões é a dessincronização. As alterações topológicas podem destruir ou reduzir a capacidade de comunicação entre os neurônios. O primeiro caso que iremos estudar é o efeito de lesões em uma rede de neurônios globalmente acoplados (todos com todos). Considerando que a dinâmica local é descrita pelo mapa de Rulkov (apresentado no capítulo 2),

$$x_{n+1}^{(i)} = \frac{\alpha}{(1 + (x_n^{(i)})^2) + y_n^{(i)}} + \frac{\varepsilon}{N} \sum_{j=1}^N x_n^{(j)}, \quad (5.1)$$

$$y_{n+1}^{(i)} = y_n^{(i)} - \sigma x_n^{(i)} - \beta, \quad (5.2)$$

escolhemos a intensidade de acoplamento de modo que os neurônios da rede sincronizem. Para o acoplamento global podemos escolher como intensidade de acoplamento inicial $\varepsilon = \varepsilon_0 = 0,04$ que caracteriza um regime onde os neurônios estão sincronizados em fase. Consideramos dois protocolos de lesão:

tipo 1: A lesão rompe as conexões entre os neurônios mas eles não são destruídos, figura

5.4 (a).

tipo 2: A lesão provoca a morte dos neurônios, figura 5.4 (b).

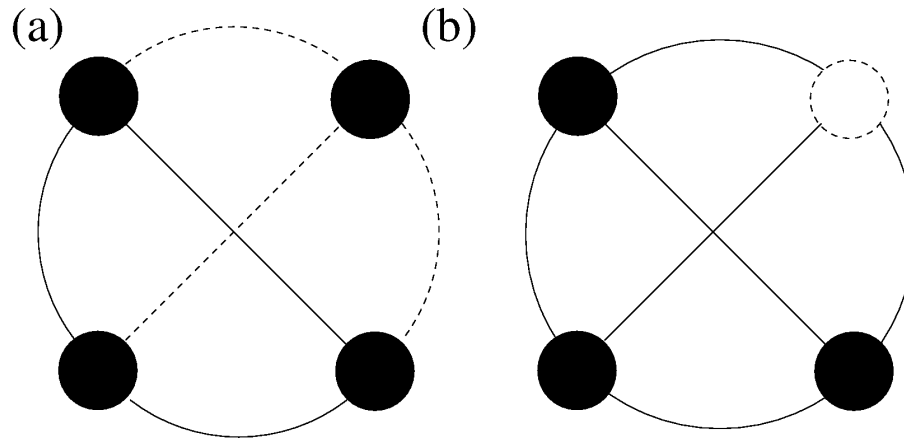


Figura 5.4: (a) exemplo de lesão tipo 1, (b) exemplo de lesão tipo 2.

Além dos dois tipos de lesão estudamos uma outra característica que é a intensidade de acoplamento. Esta abordagem nos permite analisar três casos distintos de impacto na rede:

Acoplamento reforçado: Cada vez que um neurônio é retirado da rede o acoplamento é fortalecido de acordo com a relação $\varepsilon(t) = \varepsilon_0 / (N - N_d)$, onde ε_0 é o acoplamento inicial, N é o tamanho da rede original e N_d é o número de neurônios que foram desconectados ou morreram em função da lesão.

Acoplamento invariante: O acoplamento não muda conforme retiramos neurônios da rede, ou seja, $\varepsilon(t) = \varepsilon_0 / N$.

Acoplamento enfraquecido: Cada vez que um neurônio é retirado da rede o acoplamento é enfraquecido de acordo com a relação $\varepsilon(t) = \varepsilon_0 / (N + N_d)$.

Devido à característica homogênea da rede, ou seja, todos os neurônios possuem o mesmo grau de conexão, coeficiente de aglomeração e caminho médio característico, vamos considerar que os neurônios são aleatoriamente desconectados da rede. Os dois tipos de lesão possuem características muito distintas. Para a lesão do tipo 1, o decaimento do parâmetro de ordem é diretamente proporcional ao tamanho da lesão. Quando o acoplamento efetivo entre os neurônios da rede é menor do que o necessário para manter a sincronização, então a rede como um todo dessincroniza, figura 5.5 (a). Se o acoplamento

é fortalecido cada vez que um neurônio é desconectado da rede não observa-se uma transição para o estado dessincronizado, apenas um decaimento monotônico. Isso acontece porque para uma lesão do tipo 1, o fortalecimento do acoplamento compensa o enfraquecimento devido a lesão, impedindo que o acoplamento efetivo se torne menor do que o valor necessário para a sincronização. Se o acoplamento é invariante ou enfraquecido, existem duas fases, uma onde o decaimento é linear e outra onde o parâmetro de ordem é aproximadamente nulo, indicando uma transição de fase. Podemos dizer então que a redução do acoplamento é um fator importante no processo de dessincronização.

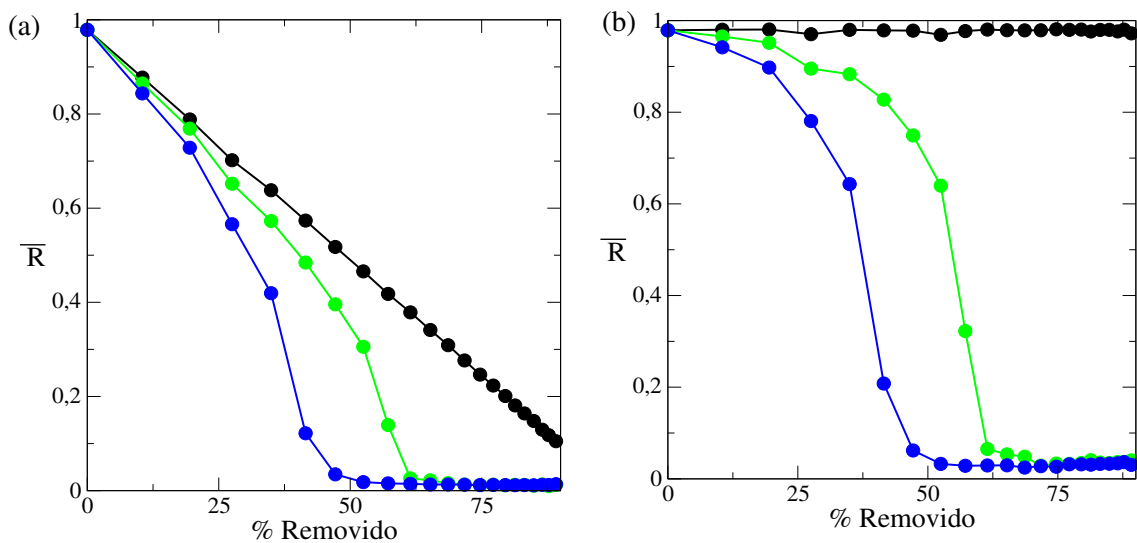


Figura 5.5: Processo de dessincronização em uma rede de neurônios de Rulkov globalmente acoplados, seguindo os protocolos: (a) lesão do tipo 1, (b) lesão do tipo 2. As diferentes cores (preto, verde e azul) indicam os casos de acoplamento fortalecido, invariante e enfraquecido, respectivamente. Para as simulações foram utilizadas $n' = 10^4$ iterações após 8×10^4 iterações transitientes, tamanho das redes $N = 100$ e $\varepsilon_0 = 0,04$, o resultado é a média para 20 condições iniciais distintas.

Para lesões do tipo 2 o processo de dessincronização também é observado. As características porém, são distintas. Quando o acoplamento é reforçado neste caso, a rede se torna robusta ao ataque aleatório, de modo que a rede não dessincroniza. Os casos de acoplamento invariante e enfraquecido apresentam transição para o estado dessincronizado. Enquanto para a lesão do tipo 1 o parâmetro de ordem decai linearmente com o tamanho da lesão, para as lesões do tipo 2 a transição para o estado dessincronizado é mais abrupta. Na lesão do tipo 2 o parâmetro de ordem decai lentamente à medida que o tamanho da lesão aumenta, e quando o acoplamento efetivo da rede se torna menor do que o valor crítico a rede dessincroniza por completo, figura 5.5 (b). A diferença na transição para o estado dessincronizado nos permite claramente distinguir os dois tipos de lesão apenas a partir da análise dinâmica do sistema [89]. Observa-se também que fortalecer ou enfraquecer a rede está associado com a velocidade do processo de dessincronização,

quando mais enfraquecida está a rede mais rápido ela se dessincronizará.

No capítulo anterior a equivalência entre o modelo de Kuramoto e o modelo de Rulkov para a sincronização de fase foi apresentada. Também mostramos que esta equivalência não é válida para a sincronização de frequências. A dúvida que persiste é: o processo de dessincronização no modelo de Kuramoto pode ser utilizado para descrever o processo de dessincronização em neurônios com rajadas de disparos? Para responder a esta pergunta analisamos os dois tipos de lesão descritos acima em uma rede de Kuramoto considerando apenas o caso de acoplamento invariante, comparamos os dois modelos e os resultados são apresentados nas figuras 5.6 (a) e (b). Da mesma forma que para os neurônios de Rulkov, enquanto o parâmetro de ordem decai linearmente com o tamanho da lesão, para uma lesão do tipo 1, na lesão do tipo 2 a transição de fase para o estado dessincronizado é abrupta, mostrando uma equivalência entre os modelos.

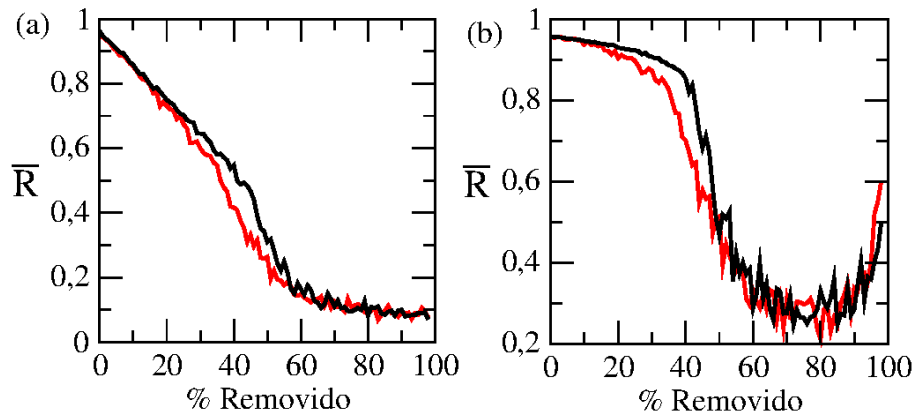


Figura 5.6: Comparação entre os modelos de Rulkov (em vermelho) e Kuramoto (em preto) do processo de dessincronização induzido por lesões: (a) lesão do tipo 1, (b) lesão do tipo 2. Para as simulações foram utilizadas $n' = 10^4$ iterações após 8×10^4 iterações transientes no caso do modelo de Rulkov e 16×10^4 iterações transiente no caso do modelo de Kuramoto, para a integração numérica utilizou-se o método de Runge-Kutta de quarta ordem com passo de integração $h = 0,01$ (unidades adimensionais), tamanho das redes $N = 100$, resultado médio para 20 condições iniciais distintas, para equivalência entre os modelos $a = 0,017$ com distribuição uniforme.

5.3 Lesões em redes neurais complexas

As redes de acoplamento global são úteis para analisar o efeito da intensidade de acoplamento e diferenciar lesões que atacam as conexões de lesões que matam neurônios. Porém, em redes regulares não é possível estudar lesões direcionais. Para isso é necessário que a rede possua algum tipo de heterogeneidade. Vamos considerar cinco protocolos possíveis para a propagação da lesão:

lesão do tipo Al, aleatória: Desconecta-se aleatoriamente um sítio da rede a cada vez. De acordo com uma distribuição de probabilidade uniforme.

lesão do tipo Gr, grau de conectividade: Desconecta-se o sítio com o maior grau de conectividade.

lesão do tipo Cc, caminho médio característico: Desconecta-se o sítio com o maior caminho médio característico da rede.

lesão do tipo Ca, coeficiente de aglomeração: Desconecta-se o sítio com o maior coeficiente de aglomeração da rede.

lesão do tipo Ce, centralidade de intermediação: Desconecta-se o sítio com a maior centralidade de intermediação da rede.

Nosso método consiste em determinar o impacto da lesão no estado estacionário. Desta forma desconecta-se um sítio da rede e mede-se o impacto na sincronização de fase depois de um intervalo transiente suficientemente grande. Os efeitos transientes foram descartados devido a grande flutuação fora do estado estacionário. Os cinco protocolos escolhidos foram analisados para uma rede aleatória, uma rede sem escala e uma rede de mundo pequeno, os resultados são apresentados nas figuras 5.7 (a), (b) e (c), respectivamente. Para cada topologia o processo de dessincronização é distinto, porém, dos cinco protocolos escolhidos o protocolo Ca associado ao coeficiente de aglomeração aparenta ser o menos efetivo e os protocolos Gr e Ce aparentam ser os mais efetivos, sendo aproximadamente equivalentes. No caso da rede aleatória, figura 5.7 (a), para poucos sítios removidos todos os protocolos se comportam de forma equivalente, porém, à medida que o percentual de sítios removidos cresce surge uma “degenerescência”, o coeficiente de aglomeração perde sua efetividade no momento em que não há mais aglomerações na rede. O protocolo Cc se comporta de forma semelhante ao aleatório enquanto que para os protocolos Gr e Ce a dessincronização ocorre mais rapidamente. No caso da rede sem escala, figura 5.7 (b), as aglomerações são rapidamente destruídas, podemos dizer que redes sem escala não são muito afetadas por lesões que obedecem o protocolo Ca, o protocolo Cc se mostra menos eficiente do que o protocolo Al de propagação aleatória, os protocolos Gr e Ce novamente são os mais eficientes. No caso da rede de pequeno mundo o protocolo Cc é o menos eficiente, o protocolo Ca se mostra pouco eficiente com relação ao protocolo Al, enquanto que os protocolos Gr e Ce são onde ocorre a dessincronização de forma mais rápida.

Para estudar se a equivalência entre o modelo de Kuramoto e o modelo de Rulkov para o processo de dessincronização induzido por lesão é independente da topologia da

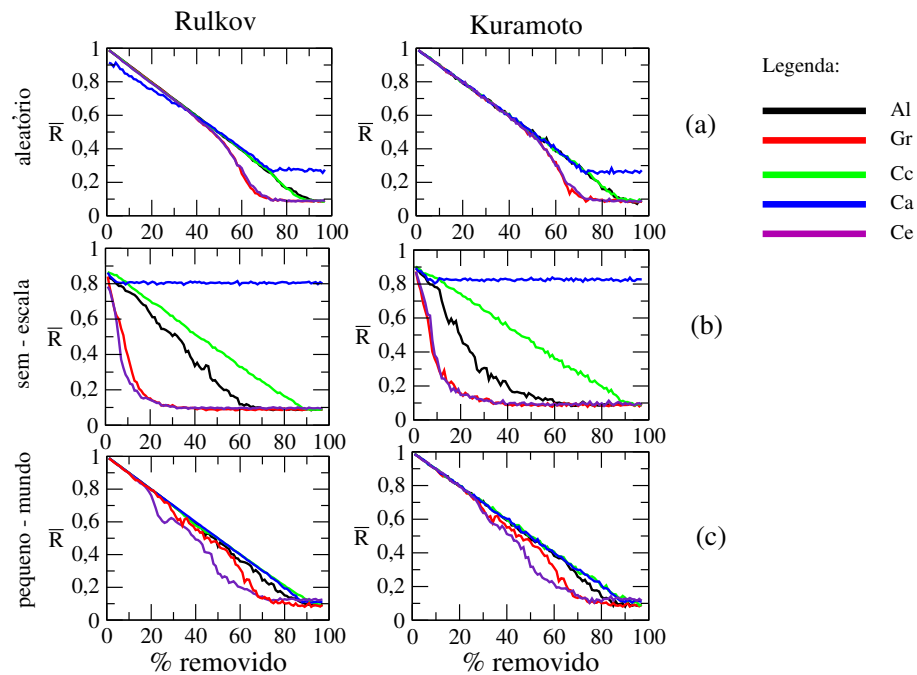


Figura 5.7: Parâmetro de ordem medindo a desincronização induzida por lesões em redes de neurônios de Rulkov acoplados: (a) rede aleatória, (b) rede sem escala, (c) rede de mundo pequeno. Para as simulações foram utilizadas $n' = 10^4$ iterações após 8×10^4 iterações transitentes no caso do modelo de Rulkov e 16×10^4 iterações transitente no caso do modelo de Kuramoto, para a integração numérica utilizou-se o método de Runge-kutta de quarta ordem com passo de integração $h = 0,01$ (unidades adimensionais), tamanho das redes $N = 100$, resultado médio para 20 condições iniciais distintas para o modelo de Rulkov e 50 condições iniciais para o modelo de Kuramoto. Para a equivalência entre os modelos foi escolhida a distribuição de Cauchy com os seguintes valores: $a = 0,016$ para as redes aleatórias, $a = 0,02$ para as redes sem escala, $a = 0,019$ para as redes de pequeno mundo.

rede, comparamos os resultados utilizando os dois modelos nas figuras 5.7 (a), (b) e (c). Os resultados mostram que existe uma forte correlação entre as curvas do parâmetro de ordem dos dois modelos. Parte da flutuação observada é devido à não-linearidades do sistema dinâmico, porém, outra parte é devido ao fato de que algumas lesões direcionais podem fortalecer a sincronização, todavia, são apenas alguns casos e a tendência da rede para a dessincronização é predominante.

Para estudos sobre o efeito de lesões para a dessincronização de redes neurais, a existência de equivalência indicam que os resultados presentes na literatura tanto para redes neurais como para osciladores de Kuramoto devem ser coerentes entre si.

Conclusões e Trabalhos Futuros

Através da redução do modelo de Rulkov bi-dimensional para um mapa unidimensional, as propriedades dinâmicas que caracterizam o mapa podem ser obtidas analiticamente. Ao mesmo tempo que as propriedades dinâmicas garantem as características de um neurônio real para o modelo de Rulkov, estas propriedades impõem restrições com relação aos tipos de comportamento que podem ser observados. À medida que o parâmetro de bifurcação do modelo de Rulkov é variado, a frequência de oscilação da fase associada varia. Porém, à medida que variamos o parâmetro de bifurcação modificam-se também as propriedades dinâmicas do sistema, o que faz com que apenas uma faixa limitada de frequências possa ser observada. Este resultado também é coerente com os resultados experimentais que apontam para a existência de faixas de frequências bem definidas associadas ao correto funcionamento cerebral [81].

Embora cada tipo de rede tenha propriedades específicas, a sincronização de fase pode ser obtida para quase todas as topologias, desde que a rede não seja muito esparsa. A sincronização de fase em uma rede de neurônios é equivalente a sincronização de fase observada em osciladores de Kuramoto (desde que apresentem o mesmo valor crítico de acoplamento). Uma das vantagens desta equivalência é que para o modelo de Kuramoto é possível obter uma expressão analítica para o valor crítico de sincronização. Em alguns casos, como o caso da distribuição lorentziana com acoplamento global, é possível obter uma expressão analítica, não apenas para o valor crítico de acoplamento, como também para o parâmetro de ordem de sincronização.

Como já discutimos anteriormente, a sincronização de fase é frequentemente relacionada com doenças neurodegenerativas. Neste sentido, trabalhos relacionados à sincronização foram realizados e constam no apêndice A desta tese. No apêndice A4, em colaboração com pesquisadores do Instituto de Neuroinformática, simulamos os efeitos da sincroniza-

ção em portadores de mal de Parkinson. Nossos resultados apontaram para uma nova interpretação do fenômeno, onde a sincronização age no sentido de tentar minimizar os efeitos causados pela doença. Em outro estudo, dessa vez envolvendo a supressão de sincronização, comparamos dois tipos de supressão. Um dos procedimentos foi adicionar um pulso periódico externo com frequência constante, e o outro foi utilizar um sinal externo proporcional à diferença entre o potencial no tempo de atuação do pulso e um potencial num tempo anterior τ . Apesar de ambas as estratégias serem eficientes para a supressão de sincronização, a segunda estratégia é a menos nociva, pois a amplitude do sinal neste caso estará sempre restrita a amplitude natural de oscilação da rede, sem causar danos aos neurônios, como vemos no apêndice A5.

Apesar de podermos observar equivalência na sincronização de fase entre os modelos de Rulkov e Kuramoto, curiosamente, a sincronização de frequências nos dois modelos são processos distintos. Esta discrepância ocorre porque enquanto no modelo de Rulkov a faixa de frequências possíveis é limitada pelas propriedades dinâmicas do sistema, no modelo de Kuramoto todas as frequências são possíveis. Nos neurônios reais a frequência de oscilação está associada à diferentes estados de atividade cerebral. Portanto, a diferença observada entre os dois modelos estudados nos fornece uma limitação. A equivalência entre os modelos nos permite determinar quando a sincronização de fase irá ocorrer, porém, os efeitos devido à variação de frequência não podem ser analisados. Ainda que no modelo de Kuramoto o efeito das lesões sobre as frequências não possa ser estudado, a dessincronização também é equivalente para os modelos de Kuramoto e Rulkov. Podemos considerar então que sincronização e dessincronização são processos diretamente relacionados e que o valor da frequência média de sincronização não exerce um efeito significativo sobre a sincronização de fase.

Quando comparamos a rede neural obtida em pacientes portadores de mal de Alzheimer com a rede neural de pessoas saudáveis, verificamos que existem diferenças substanciais entre os dois casos. Em geral, o mal de Alzheimer causa um aumento no caminho médio característico e produz uma distribuição de conectividade com características de distribuição poissoniana, o que indica que o processo neurodegenerativo do mal de Alzheimer torna a rede mais aleatória. Todavia, um estudo mais aprofundado é necessário para confirmar esta evidência.

Os resultados de lesões para uma rede de neurônios globalmente acoplados nos mostram que do ponto de vista dinâmico existe uma diferença quando a lesão causa a morte dos neurônios, lesão do tipo 1, e quando a lesão causa apenas a desconexão entre os neurônios da rede, lesão do tipo 2. Também constata-se que para uma lesão progressiva

do tipo 1, não importa quão forte os neurônios estão acoplados entre si, sempre ocorrerá dessincronização, embora este processo possa ser mais rápido ou mais lento. Já quando a lesão é do tipo 2, dependendo de como os neurônios remanescentes reagem a progressão da lesão, é possível impedir a dessincronização. O estudo com redes globalmente acopladas também mostra que se a intensidade do acoplamento varia à medida que a lesão progride, então o processo de dessincronização pode ser acelerado ou desacelerado. A intensidade de acoplamento está associada com estímulos recebidos de diferentes neurônios e uma forma de aumentar ou reduzir estes estímulos é através de fármacos [90]. A dependência da dessincronização com a variação na intensidade do acoplamento é um indicativo de que, em alguns casos, pode ser possível conter a dessincronização através do uso de medicamentos.

Para redes complexas, o impacto de uma lesão varia de acordo com a topologia da rede, da mesma forma uma topologia de rede específica pode ser mais ou menos sensível a um dado tipo de lesão. Em geral, lesões que destróem os sítios com maior grau de conectividade, ou os de maior centralidade, aparentam ser as lesões mais efetivas no processo de dessincronização. O comportamento observado em redes aleatórias e redes sem escala são similares, porém a dessincronização é precipitada para a rede sem escala devido ao seu caráter mais esperso, o que aumenta a sua vulnerabilidade no caso de ataques direcionados. Ao mesmo tempo em que a complexidade facilita a sincronização da rede, existe uma facilitação para a dessincronização em caso de ataques. Assumindo que a estratégia de funcionamento cerebral é aquela em que o sistema é o mais robusto possível com relação a variados tipos de ataques e também o mais eficiente em termos de transmissão de informação, o modelo que melhor combina as duas características são as redes de pequeno mundo, que podem ser esparsas, eficientes e robustas. Assim, nossos resultados corroboram as evidências experimentais de que em geral os neurônios obedecem uma topologia de rede de pequeno mundo [91].

Constatamos que diferentes topologias de rede possuem diferentes características para um mesmo tipo de lesão. Podemos dizer deste modo que é possível caracterizar lesões a partir de seu progresso dinâmico. Como trabalho futuro nosso objetivo é comparar quantitativamente o impacto estrutural da lesão com o impacto dinâmico, de modo que uma vez conhecido um seja possível inferir o outro. Isso é possível pois os impactos estruturais podem ser mensurados através da medida do maior autovalor da matriz de adjacência. No caso do modelo de Kuramoto existe uma relação direta entre o valor crítico de sincronização e o maior autovalor. Se for possível estabelecer uma conexão direta entre dessincronização e o maior autovalor da rede, devido à equivalência entre os modelos, será possível conhecer toda a informação relativa a sincronização da rede analisando apenas o

maior autovalor.

O fato observado sobre a sincronização de frequências abre um novo campo a ser explorado em termos de comunicação neuronal, pois, os modelos que existem na literatura estão mais direcionados à sincronização de fase. Enquanto os nossos resultados apontam que esta interpretação pode negligenciar efeitos dinâmicos importantes presentes na atividade neuronal, como a sincronização de frequência. Assim, uma possível linha de investigação futura é a relação entre as frequências e o impacto das lesões, até então nunca investigados.

Artigos publicados

A.1 Phase synchronization of coupled bursting neurons and the generalized Kuramoto model

Neste artigo apresentamos como construir uma rede de osciladores de Kuramoto cuja a sincronização de fase é equivalente a sincronização em uma rede de neurônios de Rulkov. Estudamos quatro topologias de redes distintas: rede de acoplamento global, rede aleatória, rede de pequeno mundo e rede sem escala. Nossos resultados dão indícios de que esta equivalência é independente da topologia da rede. Apresentamos também uma expressão empírica para descrever a transição do estado desincronizado para o estado parcialmente sincronizado.



Phase synchronization of coupled bursting neurons and the generalized Kuramoto model



F.A.S. Ferrari^a, R.L. Viana^{a,*}, S.R. Lopes^a, R. Stoop^b

^a Department of Physics, Federal University of Paraná, 81531-990 Curitiba, Paraná, Brazil

^b Institute of Neuroinformatics, University of Zürich and Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, 8057 Zürich, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 October 2014

Received in revised form 24 February 2015

Accepted 3 March 2015

Available online 11 March 2015

Keywords:

Bursting neurons

Synchronization

Complex networks

Kuramoto model

Neuronal networks

Rulkov model

ABSTRACT

Bursting neurons fire rapid sequences of action potential spikes followed by a quiescent period. The basic dynamical mechanism of bursting is the slow currents that modulate a fast spiking activity caused by rapid ionic currents. Minimal models of bursting neurons must include both effects. We considered one of these models and its relation with a generalized Kuramoto model, thanks to the definition of a geometrical phase for bursting and a corresponding frequency. We considered neuronal networks with different connection topologies and investigated the transition from a non-synchronized to a partially phase-synchronized state as the coupling strength is varied. The numerically determined critical coupling strength value for this transition to occur is compared with theoretical results valid for the generalized Kuramoto model.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Neurons are known to exhibit a plethora of dynamical behaviors, represented by the generation of action potential patterns. One of such patterns is bursting, defined by the repeated firing of action potentials followed by quiescent periods. Hence the dynamics of bursting neurons has two timescales: a fast scale related to spiking and a slow scale of bursting itself. These timescales are related to different biophysical mechanisms occurring at the level of neuron membrane: there are fast ionic currents (chiefly Na^+ and K^+) responsible for spiking activity and slower Ca^{++} currents that modulate this activity.

Most neurons exhibit bursting behavior if conveniently stimulated. For example, in the neocortical layer 5 pyramidal neurons, when stimulated with DC current pulses, fire an initial burst of spikes followed by shorter bursts (Blank & Stoop, 1999; Connors & Gutnick, 1990). In layers 2, 3, and 4 chattering neurons fire high-frequency bursts of 3–5 spikes with a short interburst period (Gray & McCormick, 1996; Stoop et al., 2002). Cortical interneurons have been found to exhibit bursting as a response to DC pulses (Markram et al., 2004). Pyramidal neurons in the CA1 region of hippocampus produce high-frequency bursts after current injection (Su, Alroy,

Kirson, & Yaari, 2001). Thalamocortical neurons and reticular thalamic nucleus inhibitory neurons exhibit bursting as well (Ramcharan, Gnadt, & Murray Sherman, 2000). Purkinje cells in cerebellum can burst when their synaptic input is blocked (Womack & Khodakhah, 2002). Bursting is also an important feature of sensory systems, because bursts can increase the reliability of synaptic transmission (Krahe & Gabbiani, 2004). In some systems, bursts improve the signal-to-noise ratio of sensory responses and might be involved in the detection of specific stimulus features (Metzner, Koch, Wessel, & Gabbiani, 1998).

Due to both synaptic coupling and common inputs among neurons there are many types of synchronization, which can be generally regarded as the presence of a consistent temporal relationship between their activity patterns (Elson et al., 1998; Makarenko & Llinás, 1998; Varona, Torres, Abarbanel, Rabinovich, & Elson, 2001). A strong form of the latter relationship is complete synchronization, where neurons spike at the same time, i.e. a precise temporal coincidence of events. A weaker relationship is bursting synchronization, in which only the beginning of bursting is required to occur at the same time, even though the repeated spiking may not occur synchronously.

There has been observed bursting synchronization in cell cultures of cortical neurons, where uncorrelated firing appeared within the first three days and transformed progressively into synchronized bursting within a week (Kamioka, Maeda, Jimbo, Robinson, & Kawana, 1996). Large-scale bursting synchronization in the 7–14 Hz range has been found in the thalamus during slow-wave

* Corresponding author.

E-mail address: viana@fisica.ufpr.br (R.L. Viana).

sleep, partially originated in the thalamus and gated by modulatory input from the brainstem (Steriade, McCormick, & Sejnowski, 1993). Various areas of the basal ganglia have been found to exhibit bursting synchronization related to Parkinson's disease and resting tremor (Bevan, Magill, Terman, Bolam, & Wilson, 2002).

There exists sound neurophysiological evidence that hypokinetic motor symptoms of Parkinson's disease such as slowness and rigidity of voluntary movements are closely related to synchronized bursting in the 10–30 Hz range (Brown, 2007; Hutchison et al., 2004; Park, Worth, & Rubchinsky, 2010; Uhlhaas & Singer, 2006). The connection between bursting synchronization and pathological conditions like Parkinson's disease, essential tremor and epilepsy has led to the proposal of many control strategies aiming to suppress or mitigate bursting synchronization (Hammond, Bergman, & Brown, 2007).

One of such strategies is deep-brain stimulation (DBS), which consists of the application of an external high-frequency (> 100 Hz) electrical signal by depth electrodes implanted in target areas of the brain like the thalamic ventralis intermedialis nucleus or the subthalamic nucleus (Benabid et al., 1991). The effect of DBS would be similar to that produced by tissue lesioning and has proved to be effective in suppression of the activity of the pacemaker-like cluster of synchronously firing neurons, and achieving a suppression of the peripheral tremor (Blond et al., 1992). There is strong clinical evidence that DBS is a highly effective technique for treatment of patients with Parkinson's disease (Albanese & Romito, 2011; Rodriguez-Oroz et al., 2005).

In spite of these results, DBS is yet far from being completely understood. Many results in this field have been obtained from empirical observations made during stereotaxic neurosurgery, but further progress can be obtained with proper mathematical modeling of DBS (Hauptmann, Popovych, & Tass, 2005; Pfister & Tass, 2010; Tass, 2003). The effects of DBS in networks of bursting neurons have been investigated when DBS is implemented through an harmonic external current (Batista, Batista, de Pontes, Viana, & Lopes, 2007) and a delayed feedback signal (Batista, Lopes, Viana, & Batista, 2010).

On modeling the response of a neuronal network to an external perturbation like DBS it is of paramount importance to keep the model simple enough such that large-scale simulations (using a large number of neurons) can be performed in a reasonable computer time. In such reductionist point of view a minimal model could be one in which we can assign a geometrical phase to the bursting activity. The bursting neuron is thus regarded as a phase oscillator undergoing spontaneous oscillations with a given frequency (Rabinovich, Varona, Torres, Huerta, & Abarbanel, 1999). Thus bursting synchronization becomes a special case of phase synchronization, a phenomenon well understood for coupled oscillators with and without external excitation (Pikovsky, Rosenblum, Osipov, & Kurths, 1997).

A simple model for the dynamics of nonlinearly coupled phase oscillators is the Kuramoto model, which in its original version considers a global (all-to-all) coupling (Kuramoto, 1984). It can be generalized by considering an arbitrary coupling architecture (generalized Kuramoto model) (Acebrón, Bonilla, Vicente, Ritort, & Spigler, 2005). The particular interest in such models is that many analytical and numerical results are known for them, specially the global case for which a mean-field theory exists for the transition between a non-synchronized to a (phase-)synchronized behavior (Strogatz, 2000). For generalized Kuramoto models it is possible to derive analytical expressions for the critical value of the coupling strength for which the above mentioned transition occurs (Restrepo, Ott, & Hunt, 2005). Hence such a body of knowledge can be applied to networks of bursting neurons, helping to design strategies of synchronization control and/or suppression like DBS.

The main goal of this paper is to show, using analytical and numerical arguments, that a system of coupled bursting neurons

described by Rulkov's model can be reduced to a generalized Kuramoto model. This reduction is valid as long as phase synchronization is concerned, since for frequency synchronization the behaviors can be quite different. We consider, in particular, some widely used connection topologies, like random (Erdős-Rényi), small-world, and scale-free networks. We show that the analytical results for the critical coupling strength to synchronized behavior, originally derived for the generalized Kuramoto model, can be used to describe the synchronization transition also for networks of bursting neurons.

As a matter of fact, since bursting activity presents two timescales it can be also approached from the point of view of a relaxation oscillator (Wang, 2005). In our work, however, we describe bursting using a single phase. This simplification is justified since phase synchronization of bursting is chiefly related to the slow timescale. In other words, the fast spikes can be nonsynchronized even though the slow dynamics is synchronized.

This paper is organized as follows: in Section 2 we describe the model we used to describe bursting neurons. Section 3 considers networks of coupled bursting neurons and introduces quantifiers to characterize phase synchronization. Section 4 discusses different connection architectures like global, random, small-world, and scale-free networks. In Section 5 we review some results on the generalized Kuramoto model, and Section 6 contains a mathematical discussion on the phase reduction near global phase synchronization of a network of coupled neurons. Section 7 includes the comparisons we made between Kuramoto model and the network of bursting neurons. Our Conclusions are left to the final Section.

2. Models of bursting neurons

The choice of a suitable model describing the dynamics of biological neurons is dictated by some requirements. First the model must take into account the kind of dynamics one wishes to describe (Ibarz, Casado, & Sanjuán, 2011). For example, if all one needs is to describe a spiking neuron, for the sake of neural coding simulations for example, a simple leaky integrate-and-fire (LIF) model would be enough (Koch & Segev, 1999). However if one needs to describe the interplay between different ionic currents flowing through the neuron membrane, the Hodgkin-Huxley (HH) model would be a natural choice (Hodgkin & Huxley, 1952). On the other hand, the HH model would require far more computational power than the LIF since the former involves four complicated first-order differential equations whereas the latter just one simple equation.

With bursting neurons this criterion also holds. Given that bursting results from the interplay between fast and slow ionic currents, Hodgkin-Huxley-type models would need at least one more equation to describe slow Ca modulation (Plant & Kim, 1976; Shorten & Wall, 2000). A model of thermally sensitive neurons exhibiting bursting has been proposed by Huber and Braun (Braun, Eckhardt, Braun, & Huber, 2000; Braun et al., 2001; Braun, Huber, Dewald, Schäfer, & Voigt, 1998), which describes spike train patterns experimentally observed in facial cold receptors and hypothalamic neurons of the rat (Braun et al., 1999), electro-receptor organs of freshwater catfish (Schäfer, Braun, Peters, & Bretschneider, 1995), and caudal photo-receptor of the crayfish (Feudel et al., 2000). However, the Huber-Braun model has 5 differential equations for each neuron, and computational limitations impose restrictions to its use for large networks (Prado, Lopes, Batista, Kurths, & Viana, 2014).

If numerical simulations do not need to take into account the effect of system parameters and only the phenomenological aspects of bursting are relevant, then a good choice is the two-dimensional mapping equations proposed by (Rulkov, 2001)

$$x(n+1) = \frac{\alpha}{1 + [x(n)]^2} + y(n), \quad (1)$$

$$y(n+1) = y(n) - \sigma x(n) - \beta, \quad (2)$$

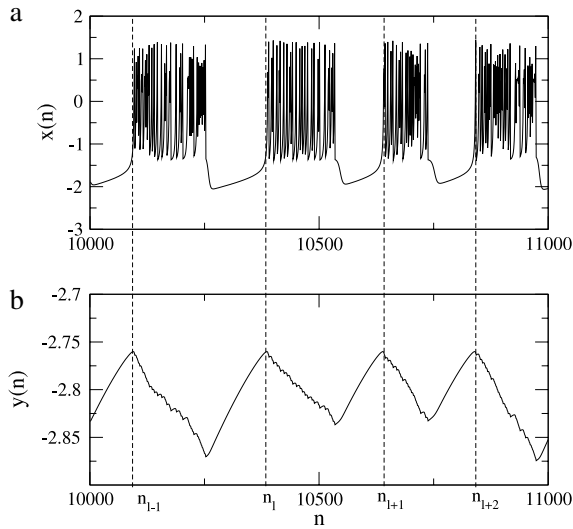


Fig. 1. Time evolution of the (a) fast and (b) slow variables in the Rulkov map (1)–(2) for $\alpha = 4.1$, $\sigma = \beta = 0.001$.

where x is the fast and y is the slow dynamical variable, whose values are taken at discrete time $t = n\tau$, with $\tau = 1$ and $n = 0, 1, 2, \dots$

The parameter α affects directly the spiking timescale, its values being chosen in the interval [4.1, 4.3] so as to produce chaotic behavior for the evolution of the fast variable x_n , characterized by an irregular sequence of spikes. The parameters σ and β , on the other hand, describe the slow timescale represented by the bursts, and take on small values (namely 0.001) so as to model the action of an external dc bias current and the synaptic inputs on a given isolated neuron (Rulkov, Timofeev, & Bazhenov, 2004).

The Rulkov model was derived using dynamical rather than biophysical hypotheses. We choose the parameter α so as to yield chaotic behavior for the characteristic spiking of the fast variable $x(n)$ (Fig. 1(a)). The bursting timescale, on the other hand, comes about the influence of the slow variable $y(n)$, which provide a modulation of the spiking activity due to a saddle-node bifurcation (Fig. 1(b)). On comparing the dynamics of the Rulkov map with similar results of the Huber–Braun model one is led to an approximate correspondence between variables of the Rulkov map and variables with biophysical significance: the discrete time n in the map corresponds to 0.5 ms of the continuous time; and x stands for the membrane potential, in such a way that each unit of x in Fig. 1(a) corresponds to *circa* 20 mV. The Rulkov model has been used in several numerical investigations of coupled neuron models (Batista, Batista, de Pontes, Lopes, & Viana, 2009; Rulkov, 2001; Viana et al., 2012; Yu et al., 2011).

Due to the chaoticity of the x -dynamics of the Rulkov map, the duration of each burst suffers a slight variability. The beginning of each burst can be chosen rather arbitrarily, but it turns out that a useful choice is to consider the local maxima of the variable y : let n_ℓ be the time at which the ℓ th burst begins (see Fig. 1(b)). Hence the duration of this burst is $n_{\ell+1} - n_\ell$. We can define a geometric bursting phase by considering a variable φ that increases by 2π after a bursting event. A linear interpolation gives (Ivanchenko, Osipov, Shalfeev, & Kurths, 2004)

$$\varphi(n) = 2\pi\ell + 2\pi \frac{n - n_\ell}{n_{\ell+1} - n_\ell}, \quad (n_\ell \leq n \leq n_{\ell+1}). \quad (3)$$

We can also define a bursting (angular) frequency, which gives the time rate of the phase evolution:

$$\omega = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\varphi(n) - \varphi(0)}{n}. \quad (4)$$

3. Networks of coupled Rulkov neurons

In the Rulkov model (1)–(2) the variable $x(n)$ plays the role of the membrane potential at discrete time $t = n\tau$, where $\tau = 1$. Hence the difference $x(n+1) - x(n)$ can be interpreted as the time derivative of the potential. If the membrane capacitance is scaled to unity, it amounts to the transmembrane current. Hence the effect of coupling is to inject a synaptic current in the equation for the x -variable (1).

Let us denote by x_i the membrane potential of the i th neuron ($i = 1, 2, \dots, N$). The equations for a network of coupled neurons are

$$x_i(n+1) = \frac{\alpha_i}{1 + [x_i(n)]^2} + y_i(n) + \varepsilon \sum_{j=1}^N A_{ij} x_j(n), \quad (5)$$

$$y_i(n+1) = y_i(n) - \sigma x_i(n) - \beta, \quad (6)$$

in which A_{ij} is the adjacency matrix, which defines the type of synapse which connects the i th and j th neurons (respectively post-synaptic and pre-synaptic).

If the spatial distance between them is taken into account, we can model an electrical synapse by a band-diagonal adjacency matrix which includes only near-neighbors of a given neuron. Chemical synapses are thus represented here by off-band-diagonal elements, since they include the effect of distant neurons. This is a simplified model, though, since it does not take into account the number of open channels in the post-synaptic neuron. For studies of synaptic-dependent phenomena, like plasticity, memory storage, learning, pattern recognition, etc. this simplified form of the coupling term may not be sufficient for numerical simulations. Moreover, we consider all interactions as bidirectional, in such a way that the adjacency matrix is symmetric ($A_{ji} = A_{ij}$), which is more likely to be the case in electrical than chemical synapses. However these simplifications are acceptable in a model as long as we are interested only in the effect of the network topology on the neuron dynamics. An example is the investigation of the DBS effects related to tremor associated with bursting synchronization in the thalamus (Andres et al., 2014).

The only parameter in our model that is to characterize the intensity of the synaptic connections is the coupling strength ε . It takes on positive values for excitatory synapses and negative values for inhibitory ones. Since ε is the same for all neurons in our model we cannot consider here the case in which part of the synapses are excitatory ($\sim 75\%$) and part inhibitory. A modification such as this, although simple to implement in principle, would make the model more difficult to compare with minimal models of phase dynamics. The only restriction on the values of ε is that the coupling term itself cannot be too large so as to drive the neuron dynamics off a bursting state. This parameter must be adjusted by trial-and-error.

Since in neuronal assemblies the neurons are likely to exhibit some diversity, we choose randomly the values of α within the interval [4.1, 4.3] according to a specified probability distribution function (PDF) $\tilde{g}(\alpha)$ (Rulkov, 2002). In spite of this we keep the other parameters with the same values (namely $\sigma = \beta = 0.001$) since this does not change our results in an appreciable way. We can compute the bursting phase $\varphi_n^{(i)}$ and the corresponding angular frequencies $\omega^{(i)}$ using (3) and (4), respectively, for the coupled neurons in the same way as we did for isolated ones.

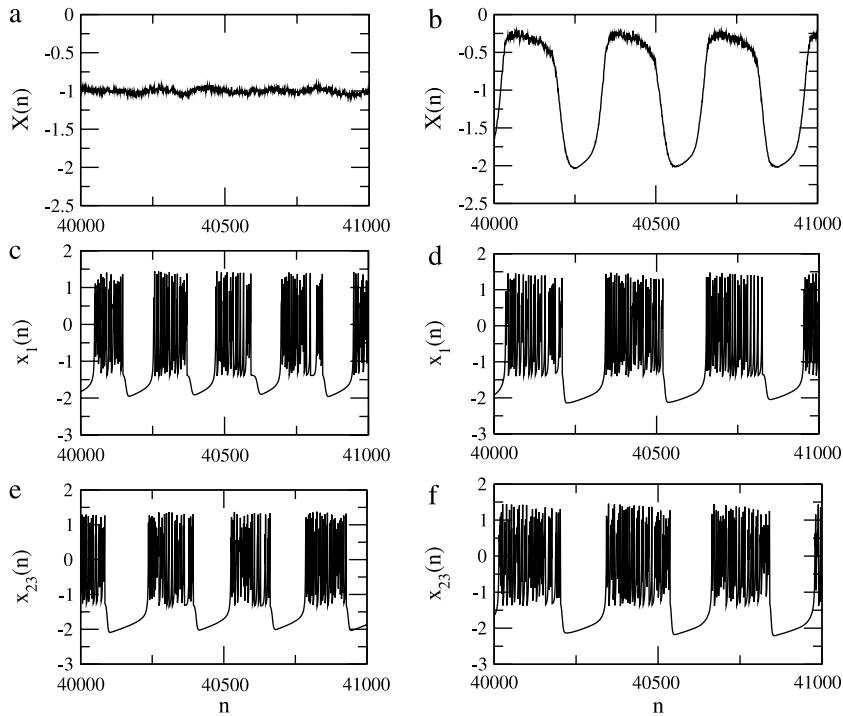


Fig. 2. Time evolution of (a) mean field and (c, e) fast variables of two selected neurons in a network of uncoupled Rulkov neurons. (b, d, f) stand for coupled neurons.

When the α parameter is chosen in the interval $[4.1, 4.3]$ there is a linear relation between α and the mean burst frequency. For this reason when we choose the α parameter for each neuron according with a given PDF $\tilde{g}(\alpha)$ we generate a PDF for the bursting frequency of uncoupled neurons denoted by $g(\Omega)$ with the same shape as $\tilde{g}(\alpha)$. In this work we consider two types of distributions: (i) a waterbag (or uniform) distribution:

$$\tilde{g}_W(\alpha) = \begin{cases} \frac{1}{a-b} & \text{for } b \leq \alpha \leq a \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (7)$$

where $a = 4.1$ and $b = 4.3$; and (ii) a truncated Cauchy distribution:

$$\tilde{g}_T(\alpha) = \frac{1}{\gamma} \left[\tan^{-1} \left(\frac{b-\alpha_0}{\gamma} \right) - \tan^{-1} \left(\frac{a-\alpha_0}{\gamma} \right) \right]^{-1} \times \left[1 + \left(\frac{\alpha-\alpha_0}{\gamma} \right)^2 \right]^{-1}, \quad (8)$$

where $a = 4.1$, $b = 4.3$, $\alpha_0 = 4.2$ is the position of the distribution peak, and $\gamma = 0.1$ is the half-width at half-maximum of the PDF (Nadarajah & Kotz, 2006).

We shall defer the discussion of the nature and properties of the adjacency matrix to the following section. For the moment let us assume that a convenient form of A_{ij} has been given to the system of coupled Rulkov neurons (5)–(6). One distinctive effect of synaptic coupling is bursting synchronization: two or more neurons begin their bursting activity at the same times (up to a given tolerance), regardless of whether or not the ensuing sequence of spikes coincides. An example is provided by Fig. 2, where we consider two randomly selected neurons in a network: in the uncoupled case the neurons burst at different and uncorrelated times (Fig. 2(c) and (e)),

which causes the mean field

$$X(n) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(n), \quad (9)$$

to have small-amplitude fluctuations (Fig. 2(a)). For large enough values of ε the coupled system of neurons present bursting synchronization as illustrated by the two selected neurons (Fig. 2(d) and (f)). The mean field in this case undergoes large-amplitude oscillations with the same frequency as of the bursting neurons (Fig. 2(b)).

Another quantitative characterization is provided by the order parameter magnitude and its time average given, respectively, by (Kuramoto, 1984)

$$R(n) = \frac{1}{N} \left| \sum_{i=1}^N e^{i\varphi_i(n)} \right|, \quad \bar{R} = \frac{1}{n'} \sum_{n=1}^{n'} R(n), \quad (10)$$

where n' is chosen so as to yield stationary values of R . If the neurons burst exactly at the same time their phases coincide and hence the normalized sum in (10) gives $R = 1$. On the other hand, if the neuron bursting is so uncorrelated that the times at which they burst are practically random the summation gives nearly zero and $R \approx 0$ for such an extreme case. In finite networks there are likely to be chance correlations, hence we consider $R = 0.1$ as a threshold for the transition from a non-synchronized to a partially synchronized state. Intermediate cases ($0.1 < R < 1$) thus represent partially synchronized states.

4. Connection architectures of the neuronal network

Neurons are connected by axons and dendrites, so that we can regard those neurons as embedded in a three-dimensional lattice. However, due to the high connectivity of the neurons it is necessary to use complex networks to describe the properties of neuronal

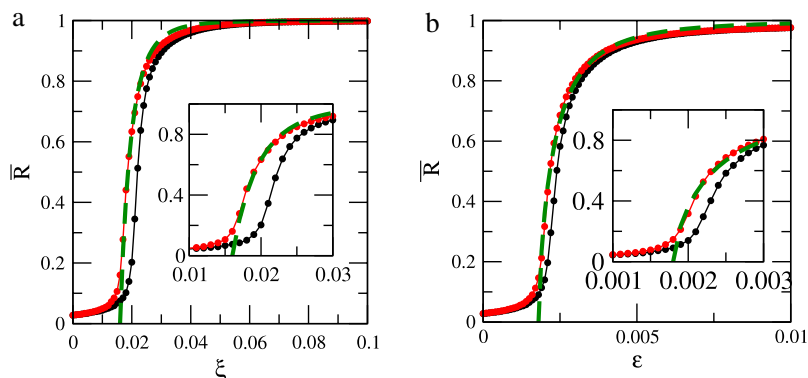


Fig. 3. Variation of the order parameter magnitude with the coupling strength for a globally coupled (a), and a randomly coupled (b) network of $N = 1000$ Rulkov neurons and probability $p = 0.01$. Black and red lines stand, respectively, for a waterbag and a truncated Cauchy distribution of values of the α parameter in the $[4.1 : 4.3]$. The green curves represent a polynomial fit given by Eq. (16). The insets zoom the behavior near the transition to bursting synchronization. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

assemblies. These complex networks can be viewed on two basic levels: a microscopic, neuroanatomic level, and a macroscopic, functional level. Studies on the former level are limited to those few examples in which there is available data on the neuronal connectivity, as the worm *C. Elegans* (Arenas, Fernández, & Gómez, 2008).

On the second (macroscopic) level of description of neural networks, the use of non-invasive techniques as electroencephalography, magnetoencephalography and functional magnetic resonance imaging provides anatomical and functional connectivity patterns between different brain areas (Hilgetag & Kaiser, 2008; Zamora-López, Zhou, & Kurths, 2011). This information provides a way to study cortex, considering the latter as being divided into anatomic and functional areas, linked by axonal fibers. Scannell and coworkers have investigated the anatomical connectivity matrix of the visual cortex for the macaque monkey and the cat (Scannell, Blake-more, & Young, 1995; Scannell & Young, 1993).

The basic elements of a complex network are nodes and links. A link connects two or more nodes, and these connections can be unidirectional or bidirectional. In the language of neuronal networks a node can be either a single neuron or a cortical area, depending on the level of characterization. If we consider a microscopic description the links are synapses (electrical or chemical), whereas they are axonal fibers in networks of cortical areas or simply they stand for the functional relationship between the corresponding regions in the cortex.

A complex network can be characterized by various topological and metrical properties (Albert & Barabási, 2002). For our purposes we will need only two of them: the average path length L and the average clustering coefficient C . The path length between two nodes **a** and **b** is the minimum number of links that must be traversed through the network to travel from **a** to **b**. The average path length L is the path length averaged over all pairs of nodes in the network. The average clustering coefficient C of a network is defined as the average fractions of pairs of neighbors of a given node which happen also to be neighbors of each other (Watts, 2000). For example, if a node **a** is connected to nodes **b** and **c**, and if **b** and **c** are themselves connected, then **a**, **b** and **c** form a triangular cluster. The value of C turns out to be the fraction of triangular clusters that exist in the network with respect to the total possible number of such clusters.

From the graph-theoretical perspective a complex network can be described by an adjacency matrix A_{ij} , whose elements are equal to the unity if the nodes are connected and zero otherwise. In studies of cortical area networks, both on the anatomic and

functional levels, each link is sometimes given a specific weight, which can be even time-varying in investigations of plasticity. Since we discard self-interactions, the diagonal elements of the adjacency matrix are zero.

4.1. Global and random networks

In a globally coupled network all nodes are connected with all other nodes. Since in this case the contribution of the coupling would increase with the number of nodes, the coupling term is usually divided by the number of nodes. In such a network each node can be regarded as being coupled to the mean field of other nodes. The adjacency matrix of global networks is constant: $A_{ij} = 1$ for all $i, j = 1, 2, \dots, N$. There have been numerical investigations of such networks with respect to strategies of DBS (Ivanchenko et al., 2004; Rosenblum & Pikovsky, 2004). The coupling term in (5) will be divided by the number of neurons, hence we shall redefine it as

$$\varepsilon = \frac{\xi}{N}. \quad (11)$$

The variation of the order parameter magnitude of the coupled network with the coupling strength above is depicted in Fig. 3(a), where we plot \bar{R} as a function of ξ when the values taken on by the parameter $\alpha^{(i)}$ are drawn from a waterbag PDF (black line) and a truncated Cauchy distribution (red line). Since we used randomly chosen initial conditions for the neurons ($x_0^{(i)}, y_0^{(i)}$) we considered averages over 100 different realizations of the initial pattern.

In both cases the behavior is qualitatively similar: for small coupling values there is no bursting synchronization and, after a critical coupling value $\xi_c \approx 0.020$ we begin to observe partial synchronization and, further on, complete phase synchronization. The approach to the latter differs with respect to the PDF $\bar{g}(\alpha)$, being slightly faster for a truncated Cauchy distribution than for a waterbag PDF (see the inset of Fig. 3(a)).

The “physical” distance between two neurons does not play any role in globally coupled networks, since the contribution is counted in the same way for all nodes. This deficiency has been circumvented by considering a network in which the coupling strength decreases with the lattice distance as a power-law, with exponent ζ (de Pontes, Viana, Lopes, Batista, & Batista, 2008). If $\zeta \rightarrow 0$ the lattice distance does not matter and we recover the globally coupled case. As the exponent ζ tends to infinity we approach a locally coupled network, where only the nearest-neighbor nodes have to be taken into account.

Unlike global networks, random network present a typically small density of links. Random (Erdős–Rényi) networks are obtained by from N initially uncoupled nodes and building N_K links between randomly chosen pairs with a uniform probability p (avoiding self-interactions) (Erdős & Rényi, 1959). Since the total possible number of links is $N(N - 1)$ one has

$$p = \frac{N_K}{N(N - 1)}. \quad (12)$$

The average path length of ER networks is typically very small since it scales as the logarithm of the network size ($L_{random} \sim \ln N$). Moreover the clustering coefficient of ER networks is likewise small since $C_{random} = 1/N$.

Since the contribution of the coupling term is typically small we do not need here to rescale it as we did before. We show, in Fig. 3(b), the variation of the order parameter magnitude with the coupling strength ε , showing a qualitatively similar picture but with a considerably lower critical coupling strength $\varepsilon_c \approx 0.002$ for the transition from a non-synchronized to a partially synchronized bursting. If the probability p is too small there may not occur bursting synchronization at all, and we require a minimum number of links to observe such phenomenon, as shown in Fig. 3(b), where $p = 0.01$ and we have $pN(N - 1) = 9990$ links.

4.2. Small world networks

Random networks of the Erdős–Rényi type represent one limit case of a spectrum of networks of which the other end comprises regular networks, which are lattices of N nodes for which each node has links to its z nearest and next-to-the-nearest neighbors, hence there are local connections only. The average path length of one-dimensional regular lattices is $L_{regular} \sim N$ and the clustering coefficient is given by $C_{regular} = \lfloor 3(z - 2) \rfloor / [4(z - 1)]$ (Newman, 2000).

In between those limiting cases we have small-world networks, for which we typically have $L \gtrsim L_{random}$ and $C \gg C_{random}$. It is possible to obtain them from regular lattices essentially by two procedures: (i) Watts–Strogatz (WS) and (ii) Newman–Watts (NW) ones. WS networks are obtained from regular lattices by going through each of its links and, with some specified probability p , randomly rewiring that link, moving one of its ends to a new node randomly chosen from the rest of the lattice (Watts & Strogatz, 1998).

The coordination number of the network is still z on average, but the number of links per node may be greater or smaller than z due to the possible existence of nonlocal shortcuts, in addition to the local links. One possible disadvantage of this construction is that, if N is small enough, the rewiring process may create clusters disconnected to the rest of the network, for which nodes the path length would be obviously infinite. The latter problem can be circumvented in NW networks, that are constructed similarly to the WS ones, but the nonlocal shortcuts are added to the lattice with probability p , instead of being rewired (Newman & Watts, 1999).

A small-world network of either WS or NW types is essentially described by the probability of nonlocal shortcuts p . By computing both L and C we can get a range of p for which the small-world property is fulfilled by the network. The small-world property requires the network to exhibit a relatively small path length while retaining an appreciable degree of clustering, i.e. the following conditions $L \gtrsim L_{random}$ and $C \gg C_{random}$ may hold for many different types of networks of the WS or NW types (Watts & Strogatz, 1998). The adjacency matrix for such networks is symmetric and band diagonal (with zero diagonal elements) and the non-diagonal parts are sparse, most of their elements being equal to zero.

If the probability of shortcuts is zero we have the average path length and cluster coefficient of a regular networks, denoted as $L(0)$

and $C(0)$, respectively, for a network of $N = 1000$ neurons with $z = 20$ local connections. In Fig. 4(a) we plot the ratios $C(p)/C(0)$ and $L(p)/L(0)$ as a function of the probability of randomly chosen shortcuts p in the NW procedure. The small-world property holds as long as the ratio $C(p)/C(0)$ is large and $L(p)/L(0)$ is small, which yields an interval $[0.01, 0.1]$. A further confirmation of this interval is provided by the merit figure σ , defined by

$$\sigma = \frac{\kappa}{\lambda}, \quad (13)$$

where

$$\lambda = \frac{L(p)}{L_{rand}}, \quad \kappa = \frac{C(p)}{C_{rand}}, \quad (14)$$

in such a way that the larger σ is the better the small-world property holds for the network. We plot the merit figure as a function of p in Fig. 4(b), which indeed assumes larger values in the interval $[0.01, 0.1]$. The variation of the order parameter magnitude for a small-world network with $p = 0.1$ is depicted in Fig. 4(c) as a function of ε , showing a transition to partial bursting synchronization for $\varepsilon_c \approx 0.001$.

4.3. Scale-free networks

In scale-free networks the connectivity k_i (the number of links per node i) satisfies a power-law PDF

$$P(k) \sim k^{-\gamma}, \quad (\gamma > 1), \quad (15)$$

in such a way that highly connected neurons are connected, on the average, with highly connected ones, a property also found in many social and computer networks (Albert & Barabási, 2002; Barabási & Albert, 1999). Functional magnetic resonance imaging experiments have suggested that some brain activities can be assigned to scale-free networks, with a scaling exponent γ between 2.0 and 2.2, with a mean connectivity $\langle k \rangle \approx 4$ (Chialvo, 2004; Eguiluz, Chialvo, Cecchi, Baliki, & Apkarian, 2005). In fact, this scale-free property is consistent with the fact that the brain network increases its size by the addition of new neurons, and the latter attach preferentially to already well-connected neurons (Sporns, Chialvo, Kaiser, & Hilgetag, 2004).

In this paper we use the Barabási–Albert (BA) coupling prescription through a sequence of steps, starting from an initial random (Erdős–Rényi) network of size $N_0 = 23$ nodes and 23 random connections. Every step we add a new node to the network which makes two connections: the first is determined by a uniform probability of connection among the vertices in the network and the second link is chosen such that the probability of connection decays according with the degree of connectivity of each node. Hence this second link is more likely to be attached to the most connected node in the network than to the less connected one. When the network reaches the desired size N we stop adding new nodes.

We applied the BA procedure until the final network has $N = 1000$ nodes. We then obtained a numerical approximation for the PDF of connections per node $P(k)$, depicted in Fig. 5(a). The solid red line is a least squares fit giving a power-law dependence of the form (15) with an exponent $\gamma = 2.9$, confirming that the network is scale-free indeed. The variation of the order parameter magnitude with ε is plotted in Fig. 5(b), illustrating the transition to bursting synchronization with $\varepsilon_c = 0.004$. The behavior of the average order parameter magnitude with ε after the transition to bursting synchronization at ε_c can be fitted, when the frequency distribution is a truncated Cauchy PDF, by the following expression

$$\bar{r} \approx \left[1 - \left(\frac{\varepsilon_c}{\varepsilon} \right)^r \right]^s, \quad (16)$$

where the exponents are different according to the type of network (Table 1).

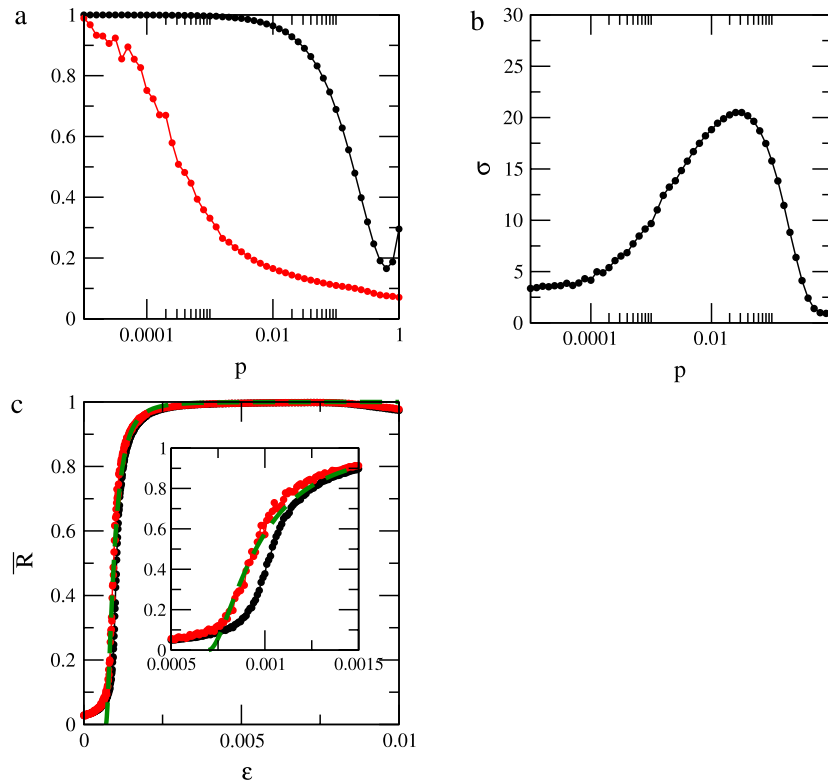


Fig. 4. (a) Dependence of the ratios $C(p)/C(0)$ (black line) and $L(p)/L(0)$ (red line) with the probability of shortcuts in a small-world network of the Newman–Watts type with $N = 1000$ and $z = 20$; (b) Dependence of the merit figure σ with p ; (c) Variation of the order parameter magnitude with the coupling strength for a small-world network of Rulkov neurons with probability $p = 0.1$. Black and red lines stand, respectively, for a waterbag and a truncated Cauchy distribution of values of the α parameter in the [4.1 : 4.3]. The green curve represents a polynomial fit given by Eq. (16). The insets zoom the behavior near the transition to bursting synchronization. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

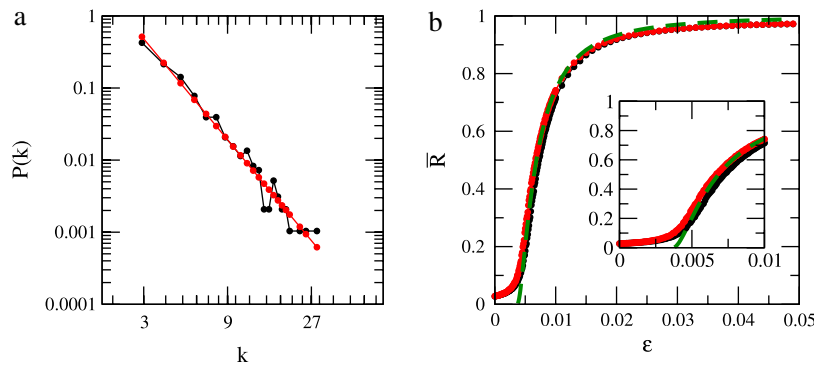


Fig. 5. (a) Probability distribution function for the number of connections per site in a network obtained from BA procedure and $N = 1000$ nodes; (b) Variation of the order parameter magnitude with the coupling strength for a small-world network of Rulkov neurons with probability $p = 0.1$. Black and red lines stand, respectively, for a waterbag and a truncated Cauchy distribution of values of the α parameter in the [4.1 : 4.3]. The green curve represents a polynomial fit given by Eq. (16). The insets zoom the behavior near the transition to bursting synchronization. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 1
Critical coupling strength and fitting parameters for some types of networks with $N = 1000$ nodes and a truncated Cauchy distribution.

Type	ϵ_c	r	s	Obs.
Global	$0.016/N$	4.5	1.0	
Erdős–Rényi	0.0017	2.0	1.0	$K = 10\,000$ links
Small-world	0.00075	4.0	2.0	NW: $p = 0.1, z = 20$
Scale-free	0.004	2.0	0.7	BA: $N_0 = 23, \gamma = 2.9$

5. Generalized Kuramoto model

We can summarize the results of the previous section by stating that, if the coupling strength is large enough in a network of coupled Rulkov neurons, there will be a transition to bursting synchronization when $\epsilon = \epsilon_c$. The critical values of the coupling strength are different, however, depending on the type of network (keeping the network size constant, see Table 1). This leads to the

question of how the type of network might determine the value of ε_c .

The answer to this question is elusive even for minimal models like the network of Rulkov maps considered in this work. However it can be formulated in a simpler model which has the virtue of being amenable to analytical methods like mean field theory, and which is the generalized Kuramoto model. Let us define a phase $\theta_i \in [0, 2\pi)$ for the i th member of an assembly of N oscillators connected by a network of which we know the adjacency matrix A_{ij}

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \sigma \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i), \quad (i = 1, \dots, N) \quad (17)$$

where σ is the coupling strength and ω_i are natural frequencies which we randomly choose from a PDF $g(\omega)$ which we require to be unimodal and symmetric: $g(-\omega) = g(\omega)$. The generalized Kuramoto model (GKM) has been used to study oscillations in cortical circuits (Breakspear, Heitmann, & Daffertshofer, 2010), as well as properties as axonal delay and synaptic plasticity (Timms & English, 2014).

A number of recent works have considered analytically the onset of synchronization in the GKM on complex networks (Arenas, Díaz-Guilera, Kurths, Moreno, & Zhou, 2008; Restrepo et al., 2005). Two basic approximations have been made: (i) the adjacency matrix is symmetric ($A_{ji} = A_{ij}$); (ii) the number of connections per node is large enough ($k_i \gg 1$). In this case the critical coupling is given by

$$\sigma_{c1} = \frac{K_c}{\lambda_{max}}, \quad (18)$$

where λ_{max} is the largest eigenvalue of the adjacency matrix and

$$K_c = \frac{2}{\pi g(0)} \quad (19)$$

is the critical coupling strength of the classical Kuramoto model, which corresponds to the case of a globally coupled network (Acebrón et al., 2005; Kuramoto, 1984; Strogatz, 2000). Indeed, since $A_{ij} = 1$ for them it turns out that $\lambda_{max} = N - 1$ and, at criticality, we have

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{K_c}{N-1} \sum_{j=1}^N A_{ij} \sin(\theta_j - \theta_i). \quad (20)$$

A mean field analysis based on the same assumptions as above furnishes the following estimate for the critical coupling strength in the GKM (Arenas, Díaz-Guilera et al., 2008)

$$\sigma_{c2} = K_c \frac{\langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle}, \quad (21)$$

where $\langle k \rangle$ and $\langle k^2 \rangle$ are the mean connectivity and variance, respectively, or the two first moments of the PDF $P(k)$. The limitations of this formula are clear, though, since it was derived by assuming that $k_i \gg 1$, which is hardly the case for small networks. An example of the possible inadequacy of this formula is the case of a scale-free network, for which the variance

$$\langle k^2 \rangle = \int_1^\infty dk P(k) k^2 \sim \int_1^\infty dk k^{2-\gamma}, \quad (22)$$

which diverges if $\gamma \leq 3$, yielding an infinite value for the critical coupling strength.

6. Phase reduction near global phase synchronization

In the scenario near a phase synchronized regime, one can perform a phase reduction from a network of coupled oscillators to a generalized Kuramoto model, that explains why the properties of a coupled Rulkov neuronal network are similar to the Kuramoto model, a fact that will be used in the next section. We stress that this similarity does not necessarily apply to the situation near a frequency synchronized regime, since the dynamical requirements are different (Ferrari, Gomez, Lorimer, Viana, & Stoop, submitted). Our presentation follows closely that in Ref. (Batista et al., 2012) and the general treatment given in Ref. (Kuramoto, 1984).

Let a general D -dimensional flow be given by

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{x}), \quad (23)$$

where \mathbf{x} is a D -dimensional vector in the system phase space and \mathbf{F} a vector field. We assume that there is a stable period- T orbit

$$\mathbf{x}_0(t) = \mathbf{x}_0(t + T). \quad (24)$$

The “slow” dynamics along this periodic orbit can be described by a phase $\varphi(\mathbf{x})$ which time evolution is given by

$$\frac{d}{dt} \varphi(\mathbf{x}) = \nabla_{\mathbf{x}} \varphi \mathbf{F}(\mathbf{x}) = 1. \quad (25)$$

Now let us consider a network of coupled oscillators with a slight mismatch in their parameters described by

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \mathbf{x}_i &= \mathbf{F}(\mathbf{x}_i) + \mathbf{f}_i(\mathbf{x}_i) + \epsilon \sum_j a_{ij} \mathbf{V}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j), \\ (i &= 1, 2, \dots, N), \end{aligned} \quad (26)$$

where \mathbf{f}_i is different for each oscillator and stands for the vector field part containing slightly mismatched parameters, ϵ is the coupling strength, a_{ij} the adjacency matrix, and $\mathbf{V}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j)$ is a coupling function.

From (25), the slow phase φ_i of the coupled oscillators is implicitly defined by the function

$$\mathbf{Z}(\varphi_i) = \nabla_{\mathbf{x}} \varphi(\mathbf{x}_0(\varphi_i)), \quad (27)$$

where \mathbf{x}_0 is a period- T stable orbit. The time evolution of the phase is then governed by

$$\frac{d}{dt} \mathbf{x} = 1 + \epsilon \sum_j a_{ij} \mathbf{Z}(\varphi_j) \mathbf{V}(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) + \mathbf{Z}(\varphi_i) \mathbf{f}_i(\mathbf{x}_i), \quad (28)$$

for $i = 1, 2, \dots, N$.

On introducing an auxiliary phase $\psi_i = \varphi_i - 1$ and using a time average over a period T , by keeping ψ_i fixed we can write, in a first-order approximation, an equation governing the time evolution of ψ_i :

$$\frac{d}{dt} \psi_i = \tilde{w}_i + \epsilon \sum_j a_{ij} \Gamma(\psi_i, \psi_j), \quad (29)$$

where

$$\tilde{w}_i = \frac{1}{T} \int_0^T \mathbf{Z}(t + \psi_i) \mathbf{f}_i(\mathbf{x}_i) dt, \quad (30)$$

$$\Gamma(\psi_i, \psi_j) = \frac{1}{T} \int_0^T \mathbf{Z}(t + \psi_i) \mathbf{V}(\mathbf{x}_0(t + \psi_i), \mathbf{x}_0(t + \psi_j)) dt, \quad (31)$$

play the roles of frequencies and coupling functions, respectively, for the auxiliary phases ψ_i .

If we are close to a global phase synchronized state, for which $\varphi_i \approx \varphi_j$ for any pairs of oscillators (i, j), we have an approximate

form for the coupling function Γ . Introducing the time-dependent variable $\zeta = t + \psi_j$ and supposing that $\psi_j \ll T$ there results

$$\Gamma(\psi_i, \psi_j) = \frac{1}{T} \int_0^{T+\psi_j} \mathbf{Z}(\zeta + \psi_i - \psi_j) \times \mathbf{V}(\mathbf{x}_0(\zeta + \psi_i - \psi_j), \mathbf{x}_0(\zeta + \psi_j)) dt. \quad (32)$$

By expanding the coupling function \mathbf{V} in a power series and assuming that \mathbf{Z} is nearly constant over the periodic orbit \mathbf{x}_0 , we get

$$\Gamma(\psi_i, \psi_j) \approx a + b(\psi_i - \psi_j), \quad (33)$$

where

$$a = \frac{1}{T} \int_0^T \mathbf{ZV}(\mathbf{x}_0(\zeta), \mathbf{x}_0(\zeta)) d\zeta, \quad (34)$$

$$b = \frac{1}{T} \int_0^T \mathbf{Z}(\nabla_{\mathbf{x}} \mathbf{V}(\mathbf{x}, \mathbf{y}))_{\mathbf{x}=\mathbf{y}=\mathbf{x}_0(\zeta)} \frac{\partial \mathbf{x}_0}{\partial \zeta} d\zeta. \quad (35)$$

Notice that this approximation holds whenever

$$\nabla_{\mathbf{x}} \mathbf{V}(\mathbf{x}, \mathbf{y}) \neq 0 \quad (36)$$

for any \mathbf{x} and \mathbf{y} belonging to the periodic orbit \mathbf{x}_0 .

Substituting (33) into (29) yields

$$\frac{d}{dt} \psi_i \approx \tilde{w}_i + s_i a + \epsilon b \sum_j a_{ij} (\psi_i - \psi_j), \quad (37)$$

where $s_i = \sum_j a_{ij}$ is the intensity of the i th node of the network. As long as we deal with networks for which the intensities s_i present only a small variation over the network, we can take s_i as practically constant, i.e., independent of i .

We would like to emphasize that, since we are by hypothesis near a global phase synchronized state, the phase difference $\psi_i - \psi_j$ is small enough to justify the replacement $\psi_i - \psi_j \approx \sin(\psi_i - \psi_j)$, in such a way that the equation governing the time evolution of the auxiliary phases (near a phase-synchronized situation) is a generalized Kuramoto model

$$\dot{\psi}_i \approx w_i + \epsilon \sum_j a_{ij} \sin(\psi_i - \psi_j), \quad (38)$$

where $w_i = \tilde{w}_i + a s_i$ and $\epsilon = \epsilon b$.

7. Discussion

In this section we will compare results obtained from a network of coupled Rulkov networks and the GKM. Similarities between them have been previously observed but no direct connection between those models has been made so far (Batista et al., 2012; Jalili, 2011; Nordenfelt, Used, & Sanjuán, 2013). The starting point of our discussion is that the Kuramoto phase $\theta_i(t)$ can be identified with the bursting phase of a Rulkov neuron $\varphi_i(n)$. If the time discretization step τ is small enough it is immaterial if the model uses continuous time (like the GKM) or discrete time (like the Rulkov map). The similarity between these models can be proved on general grounds, when one is close to a globally phase synchronized state, as described in the previous section.

The bursting frequencies, which are time rates of the corresponding phases, should be similar in both Rulkov and Kuramoto networks. Hence we adjust the PDF's of the frequencies of the Rulkov model to comply with the symmetry requirements of the GKM. Let us first consider the waterbag distribution with $b = -a$:

$$g_W(\omega) = \begin{cases} \frac{1}{2a} & \text{for } -a \leq \omega \leq a \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (39)$$

Table 2

Properties of the network models used in this paper.

Network	$\langle k \rangle$	$\langle k^2 \rangle$	λ_{\max}
Global	999	999 ²	999
Erdős–Rényi	10	109.30	11.019
Small-world	24.29	594.83	24.514
Scale-free	3.954	25.058	6.33

Table 3

Estimates for the value of parameter a for two different PDFs and some types of networks.

Network	Waterbag	Truncated Cauchy
Global	0.016	0.017
Erdős–Rényi	0.017	0.018
Small-world	0.017	0.018
Scale-free	0.025	0.025

for which $g_W(0) = 1/2a$. The parameter a for the GKM will be chosen so as to yield the same critical coupling strength which we numerically determined for the Rulkov network. For example, using the theoretical estimate (18) we have at the critical point

$$\sigma_{c1}^{(W)} = \frac{2}{\pi g_W(0) \lambda_{\max}} = \frac{4a}{\pi \lambda_{\max}}, \quad (40)$$

or, using (21)

$$\sigma_{c2}^{(W)} = \frac{2}{\pi g_W(0)} \frac{\langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle} = \frac{4a}{\pi} \frac{\langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle}. \quad (41)$$

It is possible to repeat the arguments for the case of a truncated Cauchy distribution with $b = -a$, $\alpha_0 = 0$, and where we have set $\omega_0 = 0$ and $\gamma = a$ in such a way that we have

$$g_T(\omega) = \frac{2}{\pi a} \left[1 + \left(\frac{\omega}{a} \right)^2 \right]^{-1}, \quad (42)$$

with $g_T(0) = 2/(\pi a)$. This yields theoretical estimates for the critical point

$$\sigma_{c1}^{(T)} = \frac{2}{\pi g_T(0) \lambda_{\max}} = \frac{a}{\lambda_{\max}}, \quad (43)$$

$$\sigma_{c2}^{(T)} = \frac{2}{\pi g_T(0)} \frac{\langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle} = a \frac{\langle k \rangle}{\langle k^2 \rangle}. \quad (44)$$

Let us consider a network of $N = 1000$ Rulkov neurons with the following connection topologies: global, random (ER), small-world (NW), and scale-free (BA), whose parameters are listed in Table 2. Using the numerically computed value of the critical coupling strength ϵ_c in the place of the σ_c in Eqs. (40)–(41) and (43)–(44) we can estimate the value of the parameter a of the PDF of natural frequencies using both the waterbag and the Truncated Cauchy models, respectively (cf. Table 3). In the case of a random (ER) network, for example, in which $\epsilon_c = 0.020$ and 0.016 for the waterbag and Cauchy PDFs, respectively, we found $a = 0.016$ and 0.017 . Similar results hold for other network topologies. The values of σ_{c1} and σ_{c2} present only slight differences.

After having chosen adequate values of the parameters appearing in the PDF of both Rulkov and Kuramoto models, we can compare the results for them with respect to the transition to bursting synchronization. In Fig. 6(a)–(d) we compute the order parameter magnitude for the Rulkov (black line: waterbag, red line: Cauchy) and Kuramoto (green line: waterbag, blue line: Cauchy) as a function of the coupling strength for the network topologies considered in this paper. The evolution of R is nearly the same for both models, with small differences. For example the value of R in the GKM reaches its maximum slightly before (i.e. with smaller coupling strengths) the Rulkov network does. This precedence of GKM in comparison with Rulkov is observed for all connection topologies we have considered in this work.

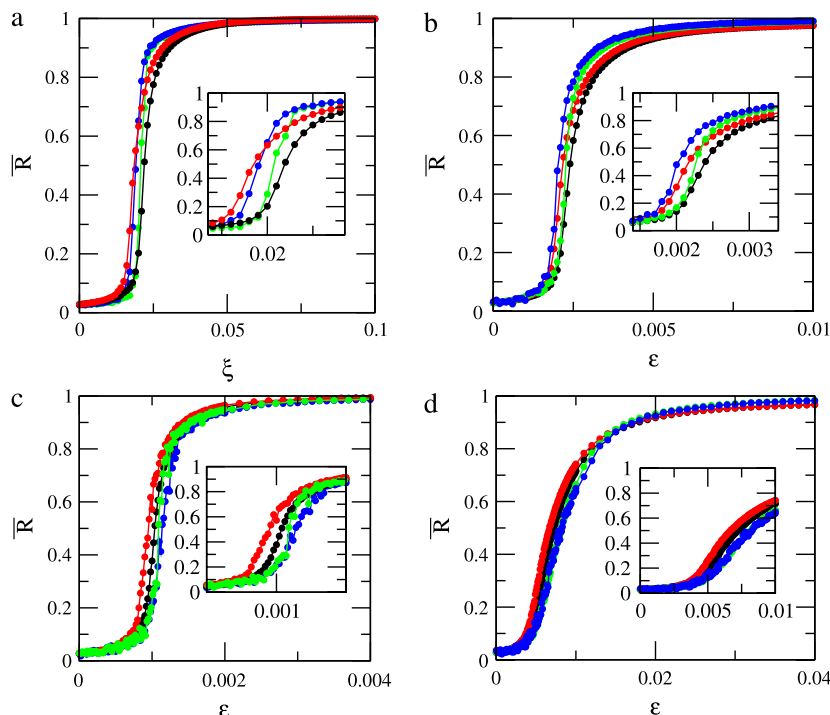


Fig. 6. Order parameter magnitude vs. coupling strength for a network of Rulkov neurons (black: waterbag, red: Cauchy) and Kuramoto oscillators (green: waterbag, blue: Cauchy) with $N = 1000$ nodes, for (a) global coupling, (b) Erdős–Rényi; (c) small-world, and (d) scale-free. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

8. Conclusions

In this work we propose minimal models for the description of bursting neurons using some of the most used connection topologies for neuronal networks which can be used in numerical experiments. One of the simplest models that describe bursting is a two-dimensional discrete-time mapping proposed by Rulkov, and we considered networks of coupled Rulkov neurons using global, random (Erdős–Rényi), small-world (Newman–Watts), and scale-free (Barabási–Albert) topologies. We can define a geometrical phase for coupled Rulkov neurons, such that bursting synchronization is equivalent to some form of phase synchronization. Using the time rate of the bursting phase we can define a bursting frequency and thus investigate frequency synchronization in such networks.

Using a complex order parameter we quantify the state of phase synchronization of the system. As the coupling strength is increased, there is a transition from a non-synchronized to a partially phase-synchronized state, which evolves to a completely phase-synchronized one for larger values of the coupling strength. We computed the corresponding critical values of the coupling strength for the connection topologies considered in this work.

The existence of a phase reduction for the coupled Rulkov neuron system suggests the usefulness of a Generalized Kuramoto model which, in the present context, can be considered a minimal model for bursting neurons. We presented in this paper some quantitative results that justify this claim. In order to compare both models, however, it is necessary to adjust the corresponding probability distribution functions for the natural frequencies. We did so by using theoretical estimates for the critical coupling strength for the Generalized Kuramoto model in different connection topologies. After choosing the PDF parameters in a suitable way the behavior of the order parameter is very similar for both the Rulkov and Kuramoto models.

Acknowledgments

This work was made possible through financial support from the Brazilian Research Agencies, CAPES and CNPq (project number 470552/2012-3). Fabiano Ferrari thanks Ruedi Stoop and the Institute of Neuroinformatics (UZH, ETHZ) for having received him as a visiting student during 2014 through the program “Science without boundaries”. We thank Dr. J.C.P. Coninck for fruitful discussions and helpful suggestions.

References

- Acebrón, J. A., Bonilla, L. L., Vicente, C. J. P., Ritort, F., & Spigler, R. (2005). The Kuramoto model: a simple paradigm for synchronization phenomena. *Reviews of Modern Physics*, 77, 137–185.
- Albanese, A., & Romito, L. (2011). Deep brain stimulation for Parkinson’s disease: where do we stand? *Frontiers in Neurology*, 2, 33.
- Albert, R., & Barabási, A.-L. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 74, 47.
- Andres, D. S., Gomez, F., Ferrari, F. A. S., Cerquetti, D., Merello, M., Viana, R., & Stoop, R. (2014). Multiple-time-scale framework for understanding the progression of Parkinson’s disease. *Physical Review E*, 90, 062709.
- Arenas, A., Díaz-Guilera, A., Kurths, J., Moreno, Y., & Zhou, C. (2008). Synchronization in complex networks. *Physics Reports*, 469, 93–153.
- Arenas, A., Fernández, A., & Gómez, S. (2008). A complex network approach to the determination of functional groups in the neural system of *Caenorhabditis elegans*. *Lecture Notes in Computer Science*, 515, 9–18.
- Barabási, A. L., & Albert, R. (1999). Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286, 509–512.
- Batista, C. A. S., Batista, A. M., de Pontes, J. C. A., Lopes, S. R., & Viana, R. L. (2009). Bursting synchronization in scale-free networks. *Chaos, Solitons and Fractals*, 41, 2220–2225.
- Batista, C. A. S., Batista, A. M., de Pontes, J. C. A., Viana, R. L., & Lopes, S. R. (2007). Chaotic phase synchronization in scale-free networks of bursting neurons. *Physical Review E*, 76, 016218.
- Batista, C. A. S., Lameu, E. L., Batista, A. M., Lopes, S. R., Pereira, T., Zamora-López, G., et al. (2012). Phase synchronization of bursting neurons in clustered small-world networks. *Physical Review E*, 86, 016211.

- Batista, C. A. S., Lopes, S. R., Viana, R. L., & Batista, A. M. (2010). Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free neuronal network. *Neural Networks*, 23, 114–124.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D. M., Hommel, M., et al. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 337, 403–406.
- Bevan, M., Magill, P., Terman, D., Bolam, J., & Wilson, C. (2002). Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends in Neurosciences*, 25, 525–531.
- Blank, D. A., & Stoop, R. (1999). Collective bursting in populations of intrinsically nonbursting neurons. *Zeitschrift für Naturforschung A*, 54, 617–627.
- Blond, S., Caparros-Lefevre, D., Parker, F., Assaker, R., Petit, H., Guieu, J.-D., et al. (1992). Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stereotaxic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Journal of Neurosurgery*, 77, 62–68.
- Braun, H. A., Dewald, M., Schäfer, K., Voigt, K., Pei, X., Dolan, K., et al. (1999). Low-dimensional dynamics in sensory biology 2: facial cold receptors of the rat. *Journal of Computational Neuroscience*, 7, 17–32.
- Braun, W., Eckhardt, B., Braun, H. A., & Huber, M. (2000). Phase-space structure of a thermoreceptor. *Physical Review E*, 62, 6352–6360.
- Braun, H. A., Huber, M. T., Anthes, N., Voigt, K., Neiman, A., Pei, X., et al. (2001). Noise-induced impulse pattern modifications at different dynamical period-one situations in a computer model of temperature encoding. *BioSystems*, 62, 99–112.
- Braun, H. A., Huber, M. T., Dewald, M., Schäfer, K., & Voigt, K. (1998). Computer simulations of neuronal signal transduction: the role of nonlinear dynamics and noise. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 8, 881.
- Breakspear, M., Heitmann, S., & Daffertshofer, A. (2010). Generative models of cortical oscillations: neurobiological implications of the kuramoto model. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 1–14.
- Brown, P. (2007). Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 656–664.
- Chialvo, D. R. (2004). Critical brain networks. *Physica A*, 340, 756–765.
- Connors, B. W., & Gutnick, M. J. (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends in Neurosciences*, 13, 99–104.
- de Pontes, J. C. A., Viana, R. L., Lopes, S. R., Batista, C. A. S., & Batista, A. M. (2008). Bursting synchronization in non-locally coupled maps. *Physica A*, 387, 4417–4428.
- Eguiluz, V. M., Chialvo, D. R., Cecchi, G. A., Baliki, M., & Apkarian, A. V. (2005). Scale-free brain functional network. *Physical Review Letters*, 94, 018102.
- Elson, R. C., Selverston, A. I., Huerta, R., Rulkov, N. F., Rabinovich, M. I., & Abarbanel, H. D. I. (1998). Synchronous behavior of two coupled biological neurons. *Physical Review Letters*, 81, 5692–5695.
- Erdős, P., & Rényi, A. (1959). On the evolution of random graphs. *Bulletin of the International Statistical Institute*, 38, 343–347.
- Ferrari, F.A.S., Gomez, F., Lorimer, T., Viana, R.L., & Stoop, R. Macroscopic bursting in physiological networks: node or network property? *New Journal of Physics* (submitted).
- Feudel, U., Neiman, A., Pei, X., Wojtenek, W., Braun, H., Huber, M., et al. (2000). Homoclinic bifurcation in a Hodgkin–Huxley model of thermally sensitive neurons. *Chaos*, 10, 231–239.
- Gray, C. M., & McCormick, D. A. (1996). Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science*, 274, 109–113.
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in Neurosciences*, 30, 357–364.
- Hauptmann, C., Popovych, O., & Tass, P. A. (2005). Effectively desynchronizing deep brain stimulation based on a coordinated delayed feedback stimulation via several sites: a computational study. *Biological Cybernetics*, 93, 463–470.
- Hilgetag, C. C., & Kaiser, M. (2008). Organization and function of complex cortical networks. In P. B. Graben, C. Zhou, M. Thiel, & J. Kurths (Eds.), *Lectures in supercomputational neuroscience (Dynamics in complex brain networks)*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117, 500–544.
- Hutchison, W. D., Dostrovsky, J. O., Walters, J. R., et al. (2004). Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *Journal of Neuroscience*, 24, 9240–9243.
- Ibarz, B., Casado, J. M., & Sanjuán, M. A. F. (2011). Map-based models in neuronal dynamics. *Physics Reports*, 501, 1.
- Ivanchenko, M. V., Osipov, G. V., Shalfeev, V. D., & Kurths, J. (2004). Phase synchronization in ensembles of bursting oscillators. *Physical Review Letters*, 93, 134101.
- Jalili, M. (2011). Failure tolerance of spike phase synchronization in coupled neural networks. *Chaos*, 21, 033126.
- Kamioka, H., Maeda, E., Jimbo, Y., Robinson, H. P. C., & Kawana, A. (1996). Spontaneous periodic synchronized bursting during formation of mature patterns of connections in cortical cultures. *Neuroscience Letters*, 206, 109–112.
- Koch, C., & Segev, I. (1999). *Methods in neuronal modeling: from ions to networks* (2nd ed.). Cambridge, Mass: The MIT Press.
- Krahe, R., & Gabbiani, F. (2004). Burst firing in sensory systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 13–23.
- Kuramoto, Y. (1984). *Chemical oscillations, waves, and turbulence*. New York: Dover Publications.
- Makarenko, V., & Llinás, R. (1998). Experimentally determined chaotic phase synchronization in a neuronal system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 15747–15752.
- Markram, H., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G., & Wu, C. (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 793–807.
- Metzner, W., Koch, C., Wessel, R., & Gabbiani, F. (1998). Feature extraction by burst-like spike patterns in multiple sensory maps. *Journal of Neuroscience*, 18, 2283–2300.
- Nadarajah, S., & Kotz, S. (2006). A truncated Cauchy distribution. *International Journal of Mathematical Education in Science and Technology*, 37, 605–608.
- Newman, M. E. J. (2000). Models of the small world. *Journal of Statistical Physics*, 101, 819–841.
- Newman, M. E. J., & Watts, D. J. (1999). Renormalization group analysis of the small-world network model. *Physics Letters A*, 263, 341–346.
- Nordenfeldt, A., Used, J., & Sanjuán, Miguel A. F. (2013). Bursting frequency versus phase synchronization in time-delayed neuron networks. *Physical Review E*, 87, 052903.
- Park, C., Worth, R. M., & Rubchinsky, L. L. (2010). Fine temporal structure of beta oscillations synchronization in subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology*, 103, 2717–2716.
- Pfister, J.-P., & Tass, P. A. (2010). STDP in oscillatory recurrent networks: theoretical conditions for desynchronization and applications to deep-brain stimulation. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 4, 22.
- Pikovsky, A. S., Rosenblum, M. G., Osipov, G., & Kurths, J. (1997). Phase synchronization of chaotic oscillators by external driving. *Physica D*, 104, 219–238.
- Plant, R. E., & Kim, M. (1976). Mathematical descriptions of a bursting pacemaker neuron by a modification of Hodgkin–Huxley equations. *Biophysical Journal*, 16, 227–244.
- Prado, T. de L., Lopes, S. R., Batista, C. A. S., Kurths, J., & Viana, R. L. (2014). Synchronization of bursting Hodgkin–Huxley-type neurons in clustered networks. *Physical Review E*, 90, 032818.
- Rabinovich, M. I., Varona, P., Torres, J. J., Huerta, R., & Abarbanel, H. D. I. (1999). Slow dynamics and regularization phenomena in ensembles of chaotic neurons. *Physica A*, 263, 405–414.
- Ramcharan, E. J., Gnadt, J. W., & Murray Sherman, S. (2000). Burst and tonic firing in thalamic cells of unanesthetized, behaving monkeys. *Visual Neuroscience*, 17, 55–62.
- Restrepo, G., Ott, E., & Hunt, B. R. (2005). Onset of synchronization in large networks of coupled oscillators. *Physical Review E*, 71, 036151.
- Rodriguez-Oroz, M. C., Obeso, J. A., Lang, A. E., Houeto, J.-L., et al. (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, 128, 2240–2249.
- Rosenblum, M. G., & Pikovsky, A. S. (2004). Delayed feedback control of collective synchrony: an approach to suppression of pathological brain rhythms. *Physical Review E*, 70, 041904.
- Rulkov, N. F. (2001). Regularization of synchronized chaotic bursts. *Physical Review Letters*, 86, 183–186.
- Rulkov, N. F. (2002). Modeling of spiking–bursting neural behavior using two-dimensional map. *Physical Review E*, 65, 041922.
- Rulkov, N. F., Timofeev, I., & Bazhenov, M. (2004). Oscillations in large-scale cortical networks: map-based model. *Journal of Computational Neuroscience*, 17, 203–223.
- Scannell, J. W., Blakemore, C., & Young, M. P. (1995). Analysis of connectivity in the cat cerebral-cortex. *Journal of Neuroscience*, 15, 1463.
- Scannell, J. W., & Young, M. P. (1993). The connective organization of neural systems in the cat cerebral-cortex. *Current Biology*, 3, 191–200.
- Schäfer, K., Braun, H. A., Peters, R. C., & Bretschneider, F. (1995). Periodic firing pattern in afferent afferent discharges from electroreceptor organs of catfish. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 429, 378–385.
- Shorten, P. R., & Wall, D. J. N. (2000). A Hodgkin–Huxley model exhibiting bursting oscillations. *Bulletin of Mathematical Biology*, 62, 695–715.
- Sporns, O., Chialvo, D. R., Kaiser, M., & Hilgetag, C. C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 418–425.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262, 679–685.
- Stoop, R., Blank, D., Kern, A., Vyver, J. J., Christen, M., Lecchini, S., et al. (2002). Collective bursting in layer IV Synchronization by small thalamic inputs and recurrent connections. *Cognitive Brain Research*, 13, 293–304.
- Strogatz, S. (2000). From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D*, 143, 1–20.
- Su, H., Alroy, G., Kirson, E. D., & Yaari, Y. (2001). Extracellular calcium modulates persistent sodium current-dependent burst-firing in hippocampal pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 21, 4173–4182.
- Tass, P. A. (2003). A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations. *Biological Cybernetics*, 89, 81–88.
- Timms, L., & English, L. Q. (2014). Synchronization in phase-coupled kuramoto oscillator networks with axonal delay and synaptic plasticity. *Physical Review E*, 89, 032906.
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52, 155–168.

- Varona, P., Torres, J. J., Abarbanel, H. D. I., Rabinovich, M. I., & Elson, R. C. (2001). Dynamics of two electrically coupled chaotic neurons: experimental observations and model analysis. *Biological Cybernetics*, 84, 91–101.
- Viana, R. L., Batista, A. M., Batista, C. A. S., de Pontes, J. C. A., dos, F. A., Silva, S., et al. (2012). Bursting synchronization in networks with long-range coupling mediated by a diffusing chemical substance. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 17, 2924–2942.
- Wang, D. L. (2005). The time dimension for scene analysis. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 16, 1401.
- Watts, D. J. (2000). *Small worlds*. Princeton: Princeton University Press.
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393, 440–442.
- Womack, M. D., & Khodakhah, K. (2002). Active contribution of dendrites to the tonic and trimodal patterns of activity in cerebellar Purkinje neurons. *Journal of Neuroscience*, 22, 10603–10612.
- Yu, H., Wang, J., Deng, B., Wei, X., et al. (2011). Chaotic phase synchronization in small-world networks of bursting neurons. *Chaos*, 21, 013127.
- Zamora-López, G., Zhou, C., & Kurths, J. (2011). Exploring brain function from anatomical connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, 5, 83.

A.2 Macroscopic bursting in physiological networks: node or network property?

A sincronização de fase é um fenômeno importante para a transmissão de informação em redes neurais. Porém, um mecanismo de codificação da informação importante é a frequência. Quando osciladores de Kuramoto sincronizam em fase, a frequência de todos os osciladores converge para o valor médio da frequência dos osciladores quando desacoplados. Já os neurônios de Rulkov quando sincronizados em fase possuem um decaimento na frequência média que persiste a medida que a intensidade de acoplamento entre os neurônios é aumentada. Deste modo, a sincronização de frequência nos neurônios obedece um mecanismo distinto do que acontece em osciladores de Kuramoto. Nos osciladores de Kuramoto a sincronização de fase é consequência do acoplamento entre os osciladores, enquanto nos neurônios de Rulkov as propriedades da dinâmica local impõem restrições no comportamento das frequências causando então a discrepância na sincronização das frequências.



OPEN ACCESS

RECEIVED

13 February 2015

REVISED

16 April 2015

ACCEPTED FOR PUBLICATION

28 April 2015

PUBLISHED

27 May 2015

Content from this work
may be used under the
terms of the [Creative
Commons Attribution 3.0
licence](#).

Any further distribution of
this work must maintain
attribution to the
author(s) and the title of
the work, journal citation
and DOI.



PAPER

Macroscopic bursting in physiological networks: node or network property?

Fabiano A S Ferrari¹, Ricardo L Viana^{1,3}, Florian Gomez², Tom Lorimer² and Ruedi Stoop^{2,4}¹ Physics Department, Federal University of Paraná, 81531-990, Curitiba, Brazil² Institute of Neuroinformatics and Institute of Computational Science, University and ETH of Zurich, 8057 Zurich, Switzerland³ <http://fisica.ufpr.br/viana/>⁴ <http://stoop.ini.uzh.ch/>E-mail: viana@fisica.ufpr.br and ruedi@ini.phys.ethz.ch

Keywords: neurons, networks, bursting

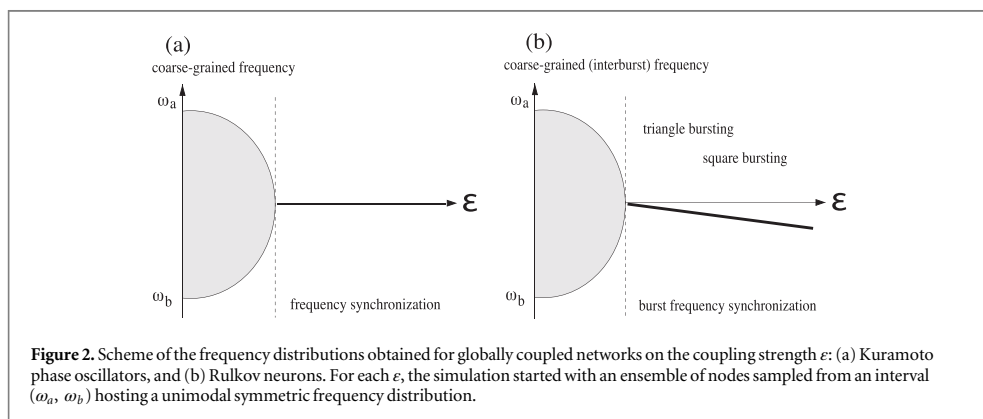
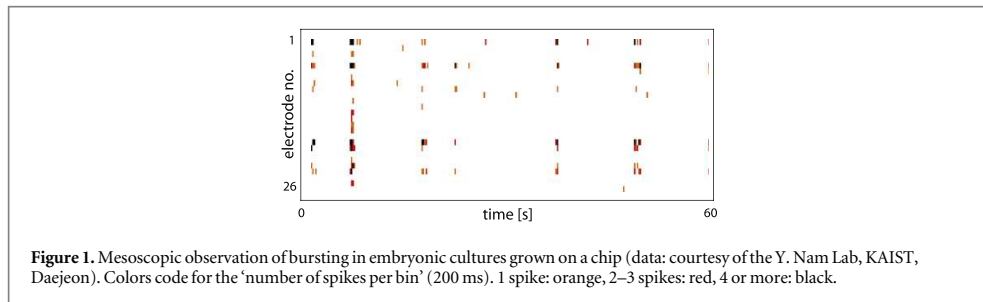
Abstract

Activity pattern modalities of neuronal ensembles are determined by node properties as well as network structure. For many purposes, it is of interest to be able to relate activity patterns to either node properties or to network properties (or to a combination of both). When in physiological neural networks we observe bursting on a coarse-grained time and space scale, a proper decision on whether bursts are the consequence of individual neurons with an inherent bursting property or whether we are dealing with a genuine network effect has generally not been possible because of the noise in these systems. Here, by linking different orders of time and space scales, we provide a simple coarse-grained criterion for deciding this question.

1. Introduction

Neuronal bursting activity is a ubiquitous physiological state described by a precipitate train of spikes followed by a quiescent period. The phenomenon can be observed on the node or on the network level, and it can be produced by neurons bursting by their own virtue ('inherent bursting') or by neurons that individually respond with regular spiking but exhibit a bursting behavior when embedded as a node into a network (possibly conditional on a particular input to the network that drives the latter into a particular functional mode). Bursting has several distinct functional roles. Within the neocortex's layer IV, bursting activity emerges as a collective phenomenon [1], enabling the amplification of weak thalamic input into the network. In neuronal embryonic cultures, we generally observe bursting activity after a few days of implementation, when the neuronal network starts to develop its structure. In this case, bursting is the fingerprint of the search by the network for its optimal configuration, which is indicated by an avalanche structure of the firing events (see figure 1), the size of which has a power-law characteristic [2–5]. The most obvious instance of a functional role of bursting is the neuronal contact to muscles, where bursting is required for muscle contraction [6]. Besides that, frequency features of bursting neurons have also been shown to be important due to their resonant properties, which allow them to transmit reliably selective information between neuronal circuits [7, 8]. Not least, bursting or synchronized activity hallmarks a number of important conditions in human health, as it has been shown to be closely related, e.g., to the emergence of epilepsy [9] and migraine [10] and to pacemaker function [11].

The experimental situation that we focus on in our investigation is a coarse-grained, macroscopic one, where we have no microscopic access to individual neuronal spiking or where we have too many elements to deal with on an individual basis. We will show that the two main alternatives that lead to bursting produce different effects on the network level (that may have physiological relevance), and we will provide a mixed qualitative and quantitative analysis of the difference between the two situations. As bursting is an intrinsically nonlinear phenomenon, we compare two extreme cases of nonlinear models: the weak nonlinear coupling of linear phase oscillators (Kuramoto case [12, 13]) and the coupling of intrinsically nonlinear oscillators ('Rulkov neurons' [14]). Because of their distinguished position among the extant models of neuronal dynamics, both have been



abundantly used for modeling neurons and neuronal networks. Authoritative surveys and examples of their potential use for these tasks are provided, e.g., in [15, 16] for the Kuramoto model and in [17, 18] for the Rulkov model. Due to their prominence, it is, unfortunately, impossible to do justice to the vast literature available. As Rulkov's model recovers essentially all behaviors of neuronal firing observed in physiology (even regular firing), we may see it as the generic nonlinear model covering the whole of the modeling space, beyond simple phase oscillators onwards to the strongly nonlinear behavior of bursting neurons.

Bursting is characterized in all cases by two time scales: a fast one responsible for individual spiking and a slow one responsible for bursting. From a macroscopic and large time-scale point of view, a regular interburst interval between two successive bursts can be considered as the correspondence to one complete oscillation of a regular neuron; i.e., the burst is considered as a single event. The interburst frequency will then be defined by the number of bursts per unit time. In this sense, a phase θ can be associated with the angular position of an equivalent rotating oscillator, and the interburst angular frequency ω is the average of the angular frequencies evaluated over some time series. When coupled, inherently bursting neurons are able to show regular firing and phase synchronization [14]. Based on this, the emergence of neuronal phase synchronization can be seen as equivalent to the mechanism of phase synchronization for coupled Kuramoto oscillators. Regarding phase dynamics, an explicit mapping between the Rulkov model within a given regime of firing, and the Kuramoto model was recently developed [19]. We will see that, surprisingly, this no longer holds if we, instead, consider frequency as the observable; the frequency ω of coupled bursting neurons and the frequency of Kuramoto oscillators depend distinctively on the coupling strength between the neurons.

In contrast to synchronized coupled Kuramoto oscillators, where the coarse-grained frequency (that often displays burst-like characteristics) does not vary with coupling strength (figure 2(a)), for synchronized coupled inherently bursting Rulkov neurons, the mean interburst frequency (MIF) *decreases* if the coupling strength ϵ is increased. This unexpected response of inherently bursting neurons is corroborated by physiological observations of coupled pyloric dilator neurons from the lobster stomatogastric ganglion. (For these neurons, it is well known that when they are coupled with artificial electrical synapses, their MIF changes with the coupling strength [20].) One aim of this paper is to explain this unexpected behavior and to exhibit that for the modeling of certain collective neuronal phenomena, the choice of phase oscillators for node dynamics may be insufficient. To work these points out, we first closely follow and then extend to some point the original analysis provided by Rulkov [14].

2. Frequency dependence of synchronizing Kuramoto neurons

We first recollect how the emergent macroscopic frequency depends on the coupling for the prominent Kuramoto oscillator model of neurons (i.e., weakly coupled linear phase oscillators). It is well known [13] that increased coupling among the oscillators leads to the emergence of synchronized phase behavior. For our investigations, the frequency of oscillation ω_i of the oscillator θ_i , $i = 1, \dots, N$, where N is the network size, will be chosen randomly from a symmetric and unimodal probability density function $g(\omega)$, and the coupling that we shall consider is global:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + \frac{\varepsilon}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i). \quad (1)$$

(θ_i is the temporal phase evolution of the i th neuron, and ε is the global coupling strength.) For the simplest case of the coupling of two oscillators (for the earliest experiments regarding biological neurons see [21, 22]), we may perform the transformation $\varphi = \theta_2 - \theta_1$ so that $\dot{\varphi} = (\omega_2 - \omega_1) - \varepsilon \sin(\varphi)$ and consider the condition to frequency synchronization $\dot{\varphi} = 0$. Frequency synchronization will be achieved for $\varepsilon > \varepsilon_c = \omega_2 - \omega_1$ at mean frequency $\Omega = (\omega_1 + \omega_2)/2$ for all values of the coupling strength $\varepsilon > \varepsilon_c$ [23, 24]. Although for a larger number of oscillators the analytics become increasingly difficult [25], it is known that the frequency average of the coupled Kuramoto oscillators continues to be the average frequency of the uncoupled Kuramoto oscillators, where this property is independent of network topology and network size. This invariance of the mean frequency of Kuramoto oscillators is, however, for most modeling of physiological systems, an unrealistic limitation.

3. Burst-frequency dependence of Rulkov neurons

Most physiological ensembles of neurons that undergo a synchronization process also contain neurons with inherent bursting behavior. (As we will see, neurons may also change from regular to bursting behavior, depending on physiological conditions.) A generic and convenient framework of neurons with different physiological responses is given by Rulkov's two-dimensional (2D) map [14] based on a fast x -variable and a slow y -variable,

$$x_{n+1} = \frac{\alpha}{(1 + x_n^2)} + y_n, \quad (2)$$

$$y_{n+1} = y_n - \sigma x_n - \beta, \quad (3)$$

where n is the discrete time step, α is the nonlinearity parameter, and β and σ are complementary parameters. Upon the variation of the parameter α (that may be associated with physiological influences), this model can assume very different types of neuronal activity (figures 3(a)–(d)). Fixing $\beta = \sigma = 0.001$, for $\alpha \lesssim 2.0$ the model shows a quiescent behavior (figure 3(a)), whereas for $2.0 \lesssim \alpha \lesssim 2.58$, regular spikes are observed (figure 3(b)). For $\alpha \gtrsim 2.58$ we are in the burst regime. The latter regime is divided into two sub-regimes: 'triangle bursting' occurs if $2.58 \lesssim \alpha < 4.0$ (figure 3(c)); and 'square bursting' occurs if $4.0 < \alpha \lesssim 4.62$ (figure 3(d)).

The different behaviors are naturally associated with different relationships between the slow and the fast dynamics of the model. For high values of α ($\alpha \gtrsim 2.58$) the y -variable (red lines in figures 3(a)–(d)) varies slowly in comparison to the x -variable (black lines in figures 3(a)–(d)). Through a decomposition of the fast from the slow time-scale, it is possible to arrive from the 2D system at a 1D system, where the slow variable is replaced by the parameter γ as

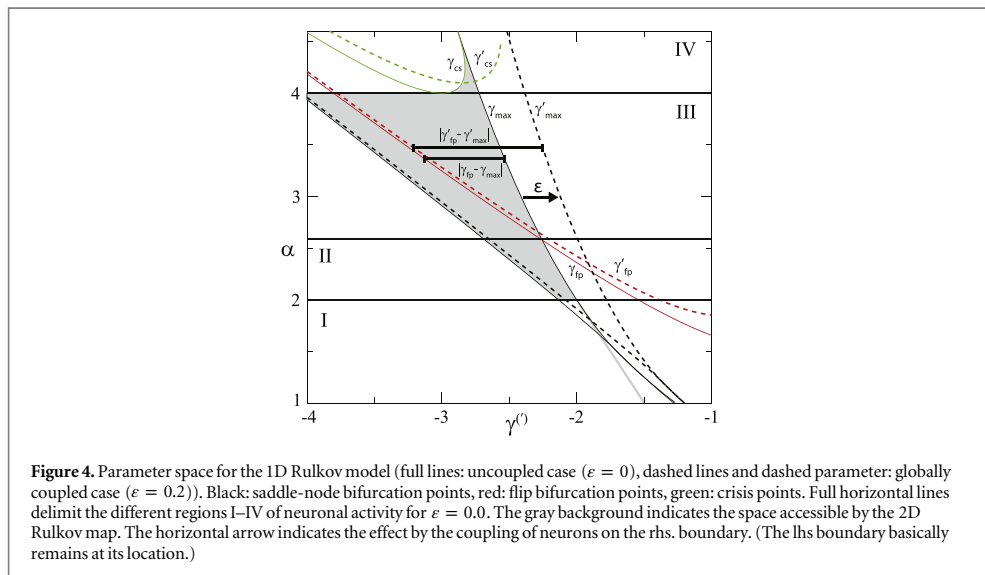
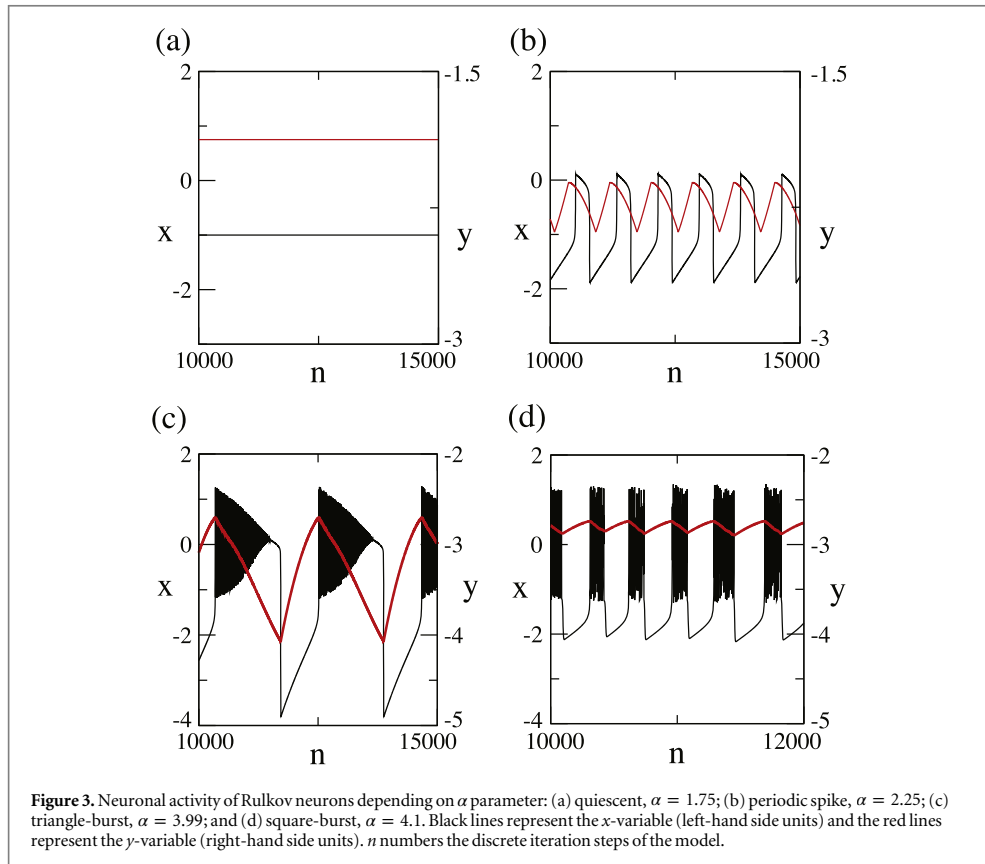
$$x_{n+1} = \alpha/(1 + x_n^2) + \gamma. \quad (4)$$

This dimensional reduction simplifies the bifurcation analysis [14]. As we shall see, the behavior of the 2D system is well described by the simplified system. The gray region in figure 4 shows the accessible parameter space for the 2D Rulkov model. The reduced Rulkov model hosts three important dynamical features: a saddle-node bifurcation, a flip bifurcation, and a crisis [26]. The saddle-node bifurcation, which consists in a collision between a stable and an unstable fixed point, occurs when the following four conditions are satisfied:

(i) $F(x_0) = x_0$; (ii) $\frac{\partial F(x_0, \gamma_0)}{\partial x} = 1$; (iii) $\frac{\partial F(x_0, \gamma_0)}{\partial \gamma} \neq 0$; and (iv) $\frac{\partial^2 F(x_0, \gamma_0)}{\partial x^2} \neq 0$ [27]. From equation (4) for $F(x_0, \gamma_0)$, the α and γ that satisfy the four conditions are given by the relation

$$\alpha = (-18\gamma - 2\gamma^3 \pm 2(\gamma^2 - 3)^{3/2})/27. \quad (5)$$

This relation is represented in figure 4 by a full black line. The flip bifurcation is caused if an unstable fixed point and a stable orbit of period two merge into one single fixed point. The four conditions that must be fulfilled in this case are (i) $F(x_0) = x_0$; (ii) $\frac{\partial F(x_0, \gamma_0)}{\partial x} = -1$; (iii) $\frac{\partial F(x_0, \gamma_0)}{\partial \gamma} \neq 0$; and (iv) $\frac{\partial^2 F(x_0, \gamma_0)}{\partial x^2} \neq 0$ [28]. In this case α and γ must obey the relation



$$\alpha = 2\gamma^3 \pm 2(1 + \gamma^2)\sqrt{\gamma^2 + 1}, \quad (6)$$

which is represented in figure 4 by a full red line. A crisis is a sudden change in the chaotic attractor (here: its disappearance). This happens if the maximum of function $F(x)$ is mapped into a stable fixed point [29]. This condition is satisfied if the relation

$$\alpha = \left(-3\gamma \pm \sqrt{\gamma^2 - 8} \right) / 2 \quad (7)$$

holds, which is represented in figure 4 by the full green line.

From the bifurcations of the reduced Rulkov model, we may understand how the individual dynamics separates into different regimes. Whereas for $\alpha \lesssim 2.0$ the x - and y -trajectories will be attracted to a fixed point (region I in figure 4), for $2.0 \lesssim \alpha \lesssim 2.58$ the y -variable will oscillate between two saddle-node bifurcation points, and the x -variable will be confined to a periodic motion (region II in figure 4). For $2.58 \lesssim \alpha < 4.0$ we have coexistence of the saddle-node bifurcation and of the flip bifurcation points, which produces the triangle bursting. In this case, when the y -variable reaches the largest saddle-node bifurcation point (γ_{\max}), the x -variable starts to oscillate rapidly as the y -variable decreases towards the flip bifurcation point (γ_{fp}), and the amplitude of the oscillation decreases. When the fast oscillations disappear, the bursting terminates, and the trajectory is attracted to the fixed point. After the orbit reaches the stable fixed point, the y -variable slowly increases towards γ_{\max} , which completes the loop (region III in figure 4). The square bursting happens if $4.0 < \alpha \lesssim 4.62$: in this case the y -variable grows up to γ_{\max} . At this point, a chaotic attractor emerges, and the y -variable decreases towards the crisis point (γ_c). At this point the chaotic attractor vanishes, and, consequently, bursting is terminated. After that, the orbit is attracted by the stable fixed point, and the y -variable increases its value towards γ_{\max} again (region IV in figure 4).

Already in Rulkov's original paper [14], a hint can be found that in some area of the parameter space, ω might be basically inversely proportional to the distance $|\gamma_{\text{fp}} - \gamma_{\max}|$. However, no indication was given as to whether this holds generally, or for what network topologies this would be the case. We infer from figure 4 that if the argument holds, then the strength of ε may have a noticeable impact on the burst frequency ω . To pinpoint this, we numerically simulated different network topologies (for diffusive coupling, small-world networks, and scale-free networks) that all exhibit essentially identical behavior. In this paper, though, we restrict ourselves to the case of globally coupled networks. A burst starts whenever $y_n = \gamma_{\max}$. Defining the oscillation period as the time between the beginning of two successive bursts, we obtain a corresponding phase (φ) as

$$\varphi_n = 2\pi k + \frac{2\pi(n - n_k)}{(n_{k+1} - n_k)} \quad (n_k < n < n_{k+1}), \quad (8)$$

where n_k now indicates the time at which the k th burst starts. For the definition of MIF we use an extension of the usual rotation number

$$\omega = \lim_{n' \rightarrow \infty} \frac{(\varphi_{n=n'} - \varphi_{n=0})}{n'}. \quad (9)$$

As is shown in figure 5(a), in the triangle-bursting regime, the distance between the flip bifurcation point (γ_{fp}) and γ_{\max} increases linearly in α . ω , being inversely proportional to the distance between these two points, $\omega \propto |\gamma_{\text{fp}} - \gamma_{\max}|^{-1}$, thus decreases (figures 5(b) and (c)). If we increase α within the square-bursting regime, the distance between the crisis bifurcation point γ_c and γ_{\max} decreases. The mean interburst frequency thus increases until, towards the end of the square-bursting regime, the proximity to another regime of neuronal activity at $\alpha = 8\sqrt{3}/3 \approx 4.62$, and the small distance between the bifurcation points causes other types of modulations that for the interburst frequency become relevant, forcing MIF to decay again.

We proceed from the single-neuron case to the collective behavior by investigating the behavior of a globally coupled set of Rulkov neurons

$$\begin{aligned} x_{n+1}^{(i)} &= \alpha \left/ \left(1 + (x_n^{(i)})^2 \right) \right. + y_n^{(i)} + \frac{\varepsilon}{N} \sum_{j=1}^N x_n^{(j)}, \\ y_{n+1}^{(i)} &= y_n^{(i)} - \eta \left(x_n^{(i)} - \sigma \right), \end{aligned} \quad (10)$$

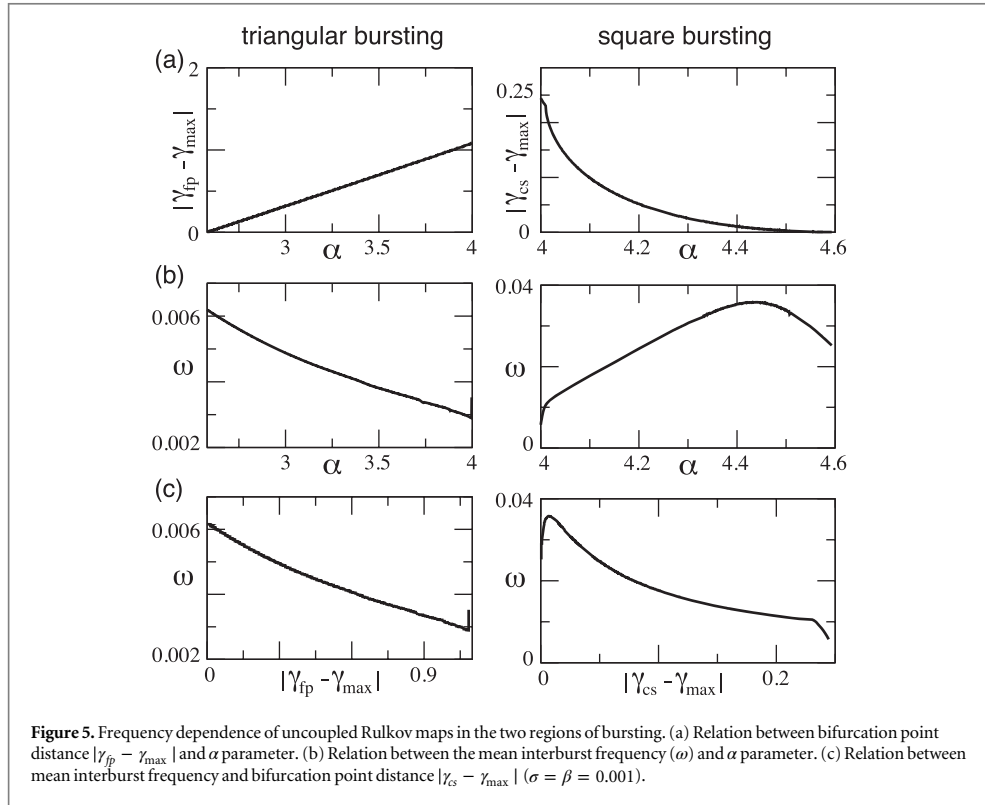
where ε is the coupling strength, N is the network size, and $i = 1, \dots, N$. Also for synchronized Rulkov neurons, a reduction of the 2D model to a 1D model is possible, so that

$$x_{n+1} = \alpha / (1 + x_n^2) + \gamma' + \varepsilon x_n. \quad (11)$$

We may now use the same arguments that we have used for isolated Rulkov neurons. The critical points for global coupling corresponding to equations (5)–(7) are given by (see [26] for more details)

$$\alpha = \frac{-18\gamma'(1 - \varepsilon)^2 - 2\gamma'^3 \pm (2\gamma'^2 - 6(1 - \varepsilon)^2)\sqrt{\gamma'^2 - 3(1 - \varepsilon)^2}}{27(1 - \varepsilon)^2}, \quad (12)$$

$$\alpha = \frac{-18\gamma'\varepsilon^3 + 18\gamma'\varepsilon^2 + 2\gamma'\varepsilon - 2\gamma'^3\varepsilon - 2\gamma'^3 - 2\gamma'}{(3\varepsilon - 1)^3} \quad (13)$$



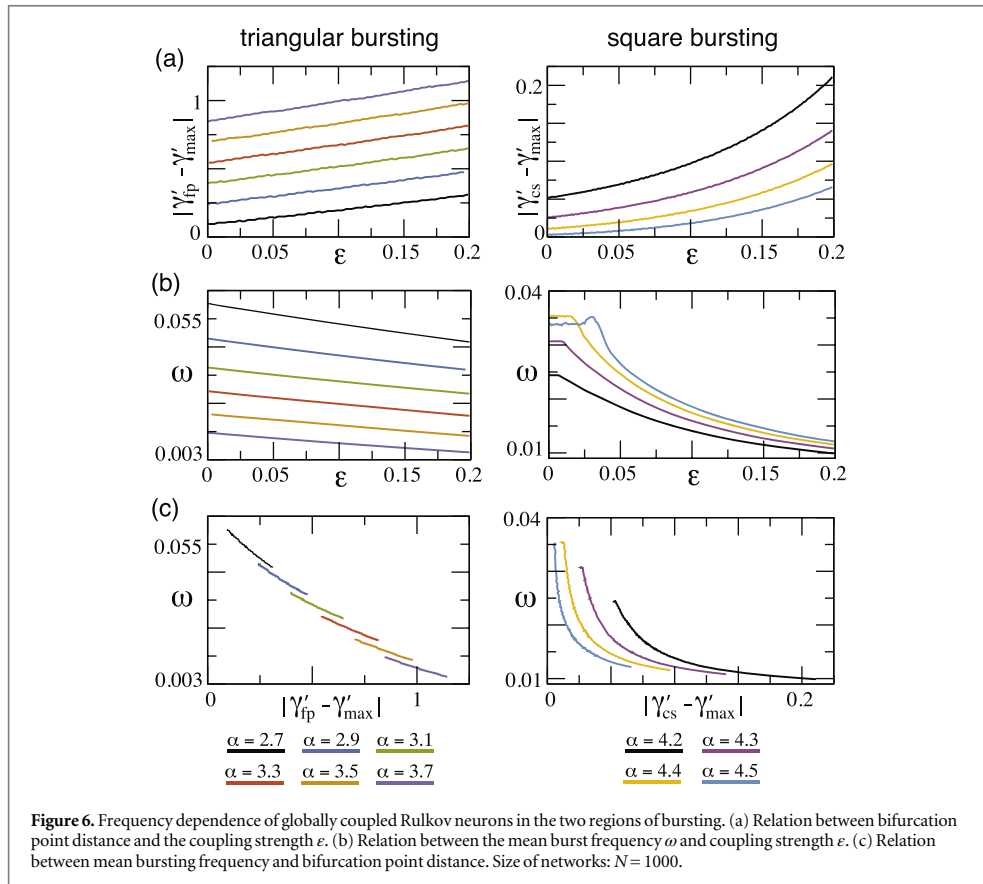
$$\pm \frac{(2\gamma'^2\epsilon + 14\epsilon^2 - 10\epsilon + 2 + 2\gamma'^2 - 6\epsilon^3)\sqrt{\gamma'^2 - (\epsilon + 1)(3\epsilon - 1)}}{(3\epsilon - 1)^3},$$

$$\alpha = \frac{-\gamma' \pm \sqrt{\gamma'^2 - 4((1 - \epsilon)^2 + 1)}}{2(1 - \epsilon)^2} - \gamma', \quad (14)$$

where equation (12) provides the saddle-node bifurcation points γ'_{max} , equation (13) the flip bifurcation points γ'_{fp} , and equation (14) the crisis points γ'_{cs} . According to figure 4, while the coupling increases from $\epsilon = 0$ (full lines) to $\epsilon = 0.2$ (dashed lines), there is a displacement of the bifurcation lines and, as consequence, a change in the MIF. It is now evident that increased coupling increases the distance between the bifurcation points (figure 6(a)). For triangle bursting, MIF decreases almost linearly with the coupling and decreases for square bursting with an approximately quadratic dependence (figure 6(b)). While the dependence between frequency and bifurcation point distances decreases in an approximately linear manner for triangle bursting, for square bursting the decrease is nonlinear (figure 6(c)).

These results demonstrate that, indeed, inside a given neuronal activity regime (triangle bursting, square bursting), the increase of the distance between the bifurcation points in consequence of an increase of ϵ (or of α), decreases the interburst frequency ω . This dependence is observed at the neuronal level (figure 5(c)), as well as if the neurons are coupled (figure 6(c)). If the increase (or decrease) of the coupling strength is too big, there will be additional, non-continuous changes in neuronal activity. Abrupt changes can be seen upon a change between activity regimes, e.g., when, upon the increase of α , we change from triangle bursting into square bursting (figure 5(b)), or in dependence of the coupling strength.

The difference between the simple dependence on the coupling strength ϵ by the Kuramoto model versus the essentially strictly monotonous dependence interrupted by events of bifurcations exhibited by Rulkov neurons should therefore be seen as the hallmark of a preponderance of inherently versus non-inherently bursting neurons.



4. Conclusions

Despite the differences between the Rulkov and Kuramoto neuron models, in the periodic regime $2.0 \lesssim \alpha \lesssim 2.58$ the coupling effect in the spike frequency can be neglected, and the Kuramoto model can be used to model phase and frequency synchronization. In the bursting regime of neurons, $\alpha \gtrsim 2.58$, the differences between the models matter, as for inherently bursting neurons, consistently a decrease of MIF with the coupling strength was observed for global, small-world, and scale-free topologies of sizes varying from $N = 100$ up to $N = 10000$. Related observations made earlier for different systems ([30] for diffusive coupling, [31] for small-world networks, and [32] for scale-free networks) corroborate the interpretation that our observation deals with a general feature of inherently bursting neurons. We have focused on the MIF of Rulkov's model of bursting neurons. This should, however, not be considered a particular modeling case, but rather as a generic framework that reflects dynamical properties essential for both regular and bursting behavior. Neurons that can become inherently bursting may therefore be the more typical case than neurons that do not offer this possibility. The dependence of the MIF on the coupling exhibited by these neurons (figure 6) then would (at least in matters of frequency) prohibit a modeling by simple phase oscillators, which still is the predominant approach. The apparent independence of the observed phenomenon with respect to network topology makes it a rare example of a nontrivial invariant of network topology.

In view of the exhibited different origins that can underlie bursting, we suggest that our observation will be helpful on different levels of physiological coarse-graining. Particularly on higher levels of abstraction of the representation of physiology (i.e., working with higher levels of modularity), it will be to a lesser degree evident whether for modeling subsystems, a phase oscillator model suffices, or whether a bursting model is necessary. Our results provide a simple experimentally accessible indicator for deciding this question. It is conceivable that for neuronal networks with well-controlled architecture, experimental procedures (e.g., the addition of serotonin or related substances) could be developed to mimic an increase or decrease of the coupling strength ϵ

among the nodes of a biological neural network, obtaining in this way the desired information about the dominant nature of the nodes.

Traditionally, most emphasis in the analysis of complex physiological networks has been dedicated to the microscale and the macroscale. Our results, however, put a warning sign against too straightforward an extrapolation from a microscopic level to the macroscopic scale: mesoscale effects, such as the pattern of bursting investigated here from this angle, can generate quite unexpected effects that can cause these extrapolations to fail. This implies that increased efforts on the mesoscale will be necessary to better understand physiological neuronal systems that span different levels of hierarchical organization.

Acknowledgments

This work was made possible by financial support to FF from the Brazilian Research Agencies, from Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (Brazil) (CAPES) and from National Council for Scientific and Technological Development (Brazil) (CNPq).

References

- [1] Stoop R, Blank D, Kern A, Vyver JJ, Christen M, Lecchini S and Wagner C 2002 Collective bursting in layer iv synchronization by small thalamic inputs and recurrent connections *Cognitive Brain Res.* **13** 293–304
- [2] Beggs J M and Plenz D 2003 Neuronal avalanches in neocortical circuits *J. Neurosci.* **23** 11167–77
- [3] Beggs J M and Plenz D 2004 Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for many hours in cortical slice cultures *J. Neurosci.* **24** 5216–29
- [4] Levina A, Herrmann J M and Geisel T 2009 Phase transitions towards criticality in a neural system with adaptive interactions *Phys. Rev. Lett.* **102** 118110
- [5] de Arcangelis L and Herrmann H J 2010 Learning as a phenomenon occurring in a critical state *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **107** 3977–81
- [6] Birmingham J T, Szuts Z B, Abbott L F and Marder E 1999 Encoding of muscle movement on two time scales by a sensory neuron that switches between spiking and bursting modes *J. Neurophysiol.* **82** 2786–97
- [7] Lisman J E 1997 Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable *Trends Neurosci.* **20** 38–43
- [8] Izhikevich E M, Desai N S, Walcott E C and Hoppensteadt F C 2003 Bursts as a unit of neural information: selective communication via resonance *Trends Neurosci.* **26** 161–7
- [9] Lehnertz K and Elger C E 1998 Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity *Phys. Rev. Lett.* **80** 5019
- [10] Angelini L et al 2004 Steady-state visual evoked potentials and phase synchronization in migraine patients *Phys. Rev. Lett.* **93** 038103
- [11] Verheijck E E, Wilders R, Joyner R W, Golod D A, Kumar R, Jongsma H J, Bouman L N and van Ginneken A C 1998 Pacemaker synchronization of electrically coupled rabbit sinoatrial node cells *J. Gen. Physiol.* **111** 95–112
- [12] Kuramoto Y 1975 Self-entrainment of a population of coupled non-linear oscillators *Lect. Notes Phys.* **39** 420–2
- [13] Strogatz S H 2000 From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators *Physica D* **143** 1–20
- [14] Rulkov N F 2001 Regularization of synchronized chaotic bursts *Phys. Rev. Lett.* **86** 183–6
- [15] Acebrón J A, Bonilla L L, Vicente C J P, Ritort F and Spigler R 2005 The Kuramoto model: a simple paradigm for synchronization phenomena *Rev. Mod. Phys.* **77** 137–85
- [16] Cumin D and Unsworth C P 2007 Generalising the Kuramoto model for the study of neuronal synchronisation in the brain *Physica D* **226** 181–96
- [17] Rulkov N F, Timofeev I and Bazhenov M 2004 Oscillations in large-scale cortical networks: Map-based model *J. Comput. Neurosci.* **17** 203–23
- [18] Ibarz B, Casado J M and Sanjuán M A 2011 Map-based models in neuronal dynamics *Phys. Rep.* **501** 1–74
- [19] Ferrari F A S, Viana R L, Lopes S R and Stoop R 2015 Phase synchronization of coupled bursting neurons and the generalized Kuramoto model *Neural Netw.* **66** 107–18
- [20] Elson R C, Selverston A I, Huerta R, Rulkov N F, Rabinovich M I and Abarbanel H D I 1998 Synchronous behavior of two coupled biological neurons *Phys. Rev. Lett.* **81** 5692
- [21] Stoop R, Schindler K and Bunimovich L A 2000 When pyramidal neurons lock, when they respond chaotically, and when they like to synchronize *Neurosci. Res.* **36** 81–91
- [22] Stoop R, Schindler K and Bunimovich L A 2000 Neocortical networks of pyramidal neurons: from local locking and chaos to macroscopic chaos and synchronization *Nonlinearity* **13** 1515–29
- [23] Maistrenko Y L, Popovych O, Burylko O and Tass P A 2004 Mechanism of desynchronization in the finite-dimensional Kuramoto model *Phys. Rev. Lett.* **93** 084102
- [24] Maistrenko Y L, Popovych O V and Tass P A 2005 Desynchronization and chaos in the Kuramoto model *Lect. Notes Phys.* **671** 285–306
- [25] Martignoli S and Stoop R 2008 Phase-locking and Arnold coding in prototypical network topologies *Discrete Cont. Dyn-B* **9** 145–62
- [26] Cao H and Wu Y 2013 Bursting types and stable domains of Rulkov neuron network with mean field coupling *Int. J. Bifurcat. Chaos* **23** 1330041
- [27] Wiggins S 2003 *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos* (Berlin: Springer)
- [28] Rasband S N 1989 *Chaotic Dynamics of Nonlinear Systems* (New York: Wiley)
- [29] Grebogi C, Ott E and Yorke J A 1982 Chaotic attractors in crisis *Phys. Rev. Lett.* **48** 1507
- [30] Viana R L, Batista A M, Batista C A S, Pontes J C A, Silva F A S and Lopes S R 2012 Bursting synchronization in networks with long-range coupling mediated by a diffusing chemical substance *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.* **17** 2924–42
- [31] Yu H et al 2011 Chaotic phase synchronization in small-world networks of bursting neurons *Chaos* **21** 013127
- [32] Batista C A S, Batista A M, Pontes J C A, Lopes S R and Viana R L 2009 Bursting synchronization in scale-free networks *Chaos Soliton. Fract.* **41** 2220–5

A.3 Two distinct desynchronization processes caused by lesions in globally coupled neurons

Quando os neurônios estão sincronizados em fase, a presença de lesões pode levar a desincronização. Neste trabalho utilizamos uma rede de neurônios globalmente acoplados para mostrar que existe uma diferença no comportamento dinâmico que permite distinguir lesões capazes de matar o neurônio de lesões que apenas desconectam neurônios da rede.

Received: 20 November 2014, Accepted: 10 March 2015
Edited by: C. A. Condat, G. J. Sibona
Licence: Creative Commons Attribution 3.0
DOI: <http://dx.doi.org/10.4279/PIP.070002>



ISSN 1852-4249

Two distinct desynchronization processes caused by lesions in globally coupled neurons

Fabiano A. S. Ferrari,^{1*} Ricardo L. Viana¹

To accomplish a task, the brain works like a synchronized neuronal network where all the involved neurons work together. When a lesion spreads in the brain, depending on its evolution, it can reach a significant portion of relevant area. As a consequence, a phase transition might occur: the neurons desynchronize and cannot perform a certain task anymore. Lesions are responsible for either disrupting the neuronal connections or, in some cases, for killing the neuron. In this work, we will use a simplified model of neuronal network to show that these two types of lesions cause different types of desynchronization.

I. Introduction

The neuronal dynamics can be represented as a dynamical system and a population of neurons as a neuronal network. The mean electrical field amplitude of a population of neurons has neglected values when they are uncoupled or weakly coupled. This amplitude is enhanced when the coupling between them is high enough to make them synchronized among themselves [1]. At the synchronized state, it is possible to measure the mean electrical activity of a large number of closed neurons using EEG [2, 3]. Abnormalities or absence of synchronization have been reported as a consequence of neurodegenerative diseases [4, 5]. This dynamical effect is a consequence of topological changes caused by lesions spreading in the brain. However, every disease has its own features and, here, we propose to study the different dynamical effects caused by different types of lesions.

Measures of neuronal functional activity using

*Email: fabianosferrari@gmail.com

EEG [6] and fMRI [7] have shown spatiotemporal patterns formation. An explanation for this behavior is the emergence of a critical state in the neuronal dynamics providing conditions for a formation of distinct clusters at the functional level [8]. When the neuronal population is considered as a complex network structure with a hierarchical-modular architecture, this high heterogeneity is related to a stretching of criticality and consequently increased functionality [9]. Recent papers have shown functional differences between healthy and unhealthy patients with different neuropathologies [4, 10, 11]. Schizophrenia, for example, has been related to neuronal decoupling [12].

Unfortunately, many papers are constrained to the study of functional connections and the comparison between healthy and unhealthy patients. Efforts have been made to explain the dynamical changes caused by lesions and different models have been proposed to connect what happens in the neuronal level to what happens in the macroscopic level [8, 13]. Nevertheless, a complete understanding about the dynamical effect of lesions in the brain is still missing.

From the point of view of electrical activity, when the brain needs to execute a specific task there is

¹ Physics Department, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil.

a group of neurons that synchronize and work together to perform it. When a lesion spreads in the brain, depending on its size, it can disrupt important connections and certain tasks cannot be done anymore. Based on this hypothesis, we present here a simplified neuronal network model of globally coupled neurons to study the effects of the desynchronization induced by a lesion spreading randomly in the brain. We focus on two main cases: one in which the connections among neurons are disrupted and a second one in which the lesion kills the neurons. Despite of the simplicity of the model, the observed phase transitions from synchronized to the desynchronized state have shown different properties for these two types of lesions.

II. Model

In this work, we consider a network of Rulkov neurons globally coupled (mean field). However, other neuronal models could be used and provide similar results, for example: Kuramoto [14], Hindmarsh-Rose [15] and Morris-Lecar [16]. Rulkov neurons are described by a fast variable x and a slow variable y . The dynamic associated with each neuron in the network can be described as

$$x_{n+1}^{(j)} = \frac{\alpha^{(j)}}{(1 + (x_n^{(j)})^2)} + y_n^{(j)} + \frac{\varepsilon}{N} \sum_{i=1}^N x_n^{(i)}, \quad (1)$$

$$y_{n+1}^{(j)} = y_n^{(j)} - \sigma x_n^{(j)} - \beta, \quad (2)$$

where $\sigma = \beta = 0.001$, $\alpha^{(j)}$ is a bifurcation parameter randomly chosen in the interval [4.1, 4.3], exhibiting bursts, N is the network size and ε is the coupling strength [17].

The first step in our analysis is to choose an appropriate coupling strength such that the network becomes synchronized. To characterize phase synchronization, we will define a geometric phase for each neuron. Considering one period of oscillation and the distance between two successive bursts, the phase of each neuron j is given as [1],

$$\varphi_n^{(j)} = 2\pi k + 2\pi \frac{n - n_k^{(j)}}{n_{k+1}^{(j)} - n_k^{(j)}}, \quad (3)$$

where k is the k -th burst and n_k is the time in which the k -th burst started. The phase synchronization can be found through the Kuramoto's

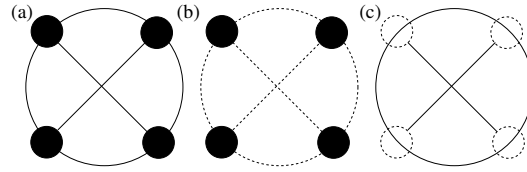


Figure 1: Network representation. Panel (a) shows a fully connected network, panels (b) and (c) show the effect of lesions type 1 and type 2, respectively. The dashed lines show where the damage caused by the lesion type is.

order parameter,

$$r_n = \frac{1}{N} \left| \sum_{j=1}^N \exp(i\varphi_n^{(j)}) \right|, \quad (4)$$

when this value is one, it means the network is fully synchronized in phase and when this value is zero, it means the network is fully desynchronized [14]. It is known that neuronal networks described by Eqs. (1) and (2) exhibit phase synchronization when the coupling strength is increased up to a certain value [1], as we will show in the next section.

The second step in our analysis is to study how lesions spreading in the network cause desynchronization. To study this fact, we will assume two different types of lesions:

Type 1. Lesions that disrupt the connection between the neurons.

Type 2. Lesions that kill neurons.

In Fig. 1 (a), we show a representation for a network of globally coupled neurons; the effect of lesions type 1 are represented in the Figure Fig. 1 (b), while the effect for lesions type 2 are shown in Fig. 1 (c).

We also consider that for each type of lesion, the coupling strength can be affected by three different situations:

Reinforced coupling. For every new damaged neuron, the coupling strength is increased by $\varepsilon(t) = \varepsilon_0 / (N - N_d)$.

Invariant coupling. The coupling strength does not change with the lesion size, so $\varepsilon(t) = \varepsilon_0 / N$.

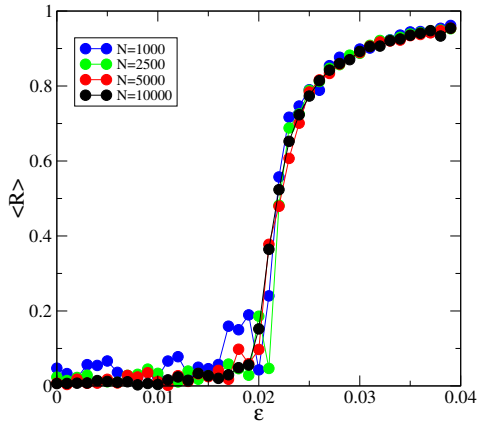


Figure 2: The mean order parameter as a function of the coupling strength. The different colors represent different network sizes. Here, $\langle R \rangle$ is the order parameter averaged over the whole network for a time series of 10000 discrete steps after 80000 transient times.

Reduced coupling. For every new damaged neuron, the coupling strength is decreased by $\varepsilon(t) = \varepsilon_0 / (N + N_d)$.

Here, N_d is the number of disconnected neurons and ε_0 is the initial coupling strength.

III. Results and Discussion

The first step is to find the values for the coupling strength in which the network shows phase synchronization. In Fig. 2, we show that when the coupling strength is below $\varepsilon_c = 0.02$ then the system is completely desynchronized (disregarding fluctuations $\sim 1/\sqrt{N}$). Above this critical value, the order parameter increases, and close to $\varepsilon = 0.04$, the network can be considered fully synchronized. Based on that for our results, we will use as initial coupling strength $\varepsilon_0 = 0.04$. From Fig. 2, we can also see that the transition toward synchronization is invariant with respect to the network size.

For lesions type 1, when $\varepsilon(t)$ is reinforced after each new damaged neuron, the synchronization (characterized by the mean order parameter) decays linearly with the number of disconnected

neurons (N_d) but the network just becomes completely desynchronized when all the neurons are lesioned, see Fig. 3 (a). For the cases where $\varepsilon(t)$ is invariant or reduced, we observe a roughly first order phase transition where the order parameter decreases linearly up to a critical size of lesioned neurons $N_{d,critical}$ and the whole network desynchronizes. This fact is absent for the reinforced case because increasing the coupling strength increases $N_{d,critical}$ such that the first order phase transition is never observed. The three color lines in Fig. 3 (a) indicate that the smaller the coupling strength becomes, the faster the complete phase desynchronization happens.

An interesting effect occurs for lesions type 2, shown in Fig. 3 (b). When the coupling strength is reinforced after each lesion, we do not observe desynchronization. This phenomenon is caused by the fact that when neurons die they do not contribute to the global effect in the network and the remaining neurons being more strongly connected remain synchronized. This fact is not observed for the cases in which the coupling strength remains the same (green line) or is reduced (blue line). For lesions type 2, when the coupling strength decreases toward $N_{d,critical}$, the observed decay follows a roughly second order phase transition, see Fig. 3 (b).

IV. Conclusions

Here, we have investigated two types of lesions and their effects. The presence of phase transition from synchronized to desynchronized state was observed for all cases except for lesions type 2 when the network is reinforced. We have observed that lesions type 1 obey a roughly first order phase transition while lesions type 2 obey a roughly second order phase transition. For both types of lesions, when the coupling strength is continuously reduced after each new damage, then the network desynchronization is faster. Based on that, increasing the coupling strength can be a strategy to compensate the desynchronization effect induced by lesions, but this strategy is more effective for lesions type 2.

The two distinct phase transitions allow us to define a characterization scheme: if the synchronization decays linearly, we could say that we are dealing with a lesion type 1 while if the synchro-

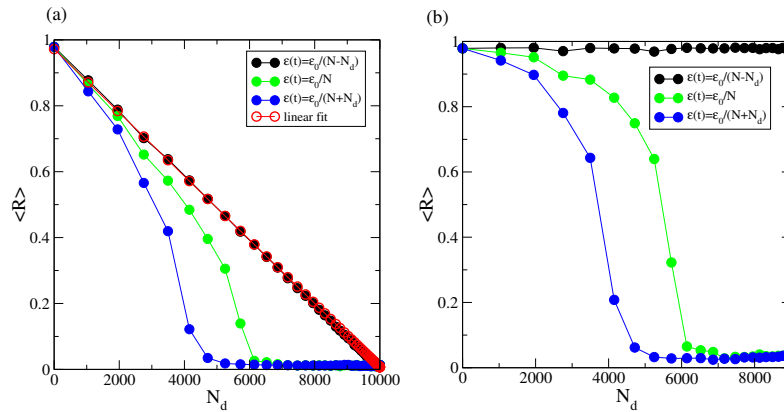
PAPERS IN PHYSICS, VOL. 7, ART. 070002 (2015) / F. A. S. Ferrari *et al.*


Figure 3: The desynchronization process induced by lesions. Panel (a): lesions type 1, panel (b): lesions type 2. The different colors indicate the three different coupling effects: reinforced, invariant and reduced (black, green and blue, respectively). Here, N_d is the number of affected neurons (disrupted for (a) and killed for (b)) and $N = 10000$.

nization decays non-linearly, then a lesion type 2 could be the case. However, a mixture of events could also be observed and then a characterization would become difficult to achieve. Despite this fact, our results show that even simplified models are useful to understand and classify types of lesions and advances in this segment could be helpful to understand the progress of neurodegenerative diseases.

Acknowledgements - This work has financial support from the Brazilian research agencies CNPq and CAPES. We acknowledge Carlos A. S. Batista for relevant discussions.

- [1] C A S Batista, E L Lameu, A M Batista, S R Lopes, T Pereira, G Zamora-López, J Kurths, R L Viana, *Phase synchronization of bursting neurons in clustered small-world networks*, Phys. Rev. E **86**, 016211 (2012).
- [2] W O Tatum, A M Husain, S R Benbadis, P W Kaplan, *Handbook of EEG interpretation*, Demos Medical Publishing, New York (2008).
- [3] P L Nunez, R Srinivasan, *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG*, Oxford University Press, New York (2006).
- [4] C J Stam, B F Jones, G Nolte, M Breakspear, Ph Scheltens, *Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease*, Cereb. Cortex **17**, 92 (2006).
- [5] C Y Lo, P N Wang, K H Chou, J Wang, Y He, C P Lin, *Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease*, Neurobiol. Dis. **30**, 16876 (2010).
- [6] C J Stam, B W van Dijk, *Synchronization likelihood: An unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets*, Physica D **163**, 236 (2002).
- [7] V M Eguiluz, D R Chialvo, G A Cecchi, M Basili, A V Apkarian, *Scale-free brain functional networks*, Phys. Rev. Lett. **94**, 018102 (2005).
- [8] A Haimovici, E Tagliazucchi, P Balenzuela, D R Chialvo, *Brain organization into resting state networks emerges at criticality on a model of the human connectome*, Phys. Rev. Lett. **110**, 178101 (2013).

PAPERS IN PHYSICS, VOL. 7, ART. 070002 (2015) / F. A. S. Ferrari *et al.*

- [9] P Moretti, M A Muñoz, *Griffiths phases and the stretching of criticality in brain networks*, Nat. Comm. **4**, 2521 (2013).
- [10] S C Ponten, P Tewarie, A J C Slooter, C J Stam, E van Dellen, *Neural network modeling of eeg patterns in encephalopathy*, J. Clin. Neurophysiol. **30**, 545 (2013).
- [11] M P Heuvel, O Sporns, G Collin, T Scheewe, R C W Mandl, W Cahn, J Goñi, H E Hulshoff, R S Kahn, *Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia*, JAMA Psy. **70**, 783 (2013).
- [12] J Cabral, M L Kringelbach, *Functional graph alterations in schizophrenia: A result from a global anatomic decoupling?*, Neuroimage **62**, 1342 (2012).
- [13] J Cabral, E Huges, M L Kringelbach, G Deco, *Modeling the outcome of structural disconnection on resting-state functional connectivity*, Neuroimage **62**, 1342 (2012).
- [14] Y Kuramoto, *Self-entrainment of a population of coupled non-linear oscillators*, Lect. Notes Phys. **49**, 420 (1975).
- [15] S Xia, L Qi-Shao, *Firing patterns and complete synchronization of coupled Hindmarsh-Rose neurons*, Chinese Phys. **14**, 77 (2005).
- [16] H Wang, Q Lu, Q Wang, *Generation of firing rhythm patterns and synchronization in the Morris-Lecar neuron model*, Int. J. Nonlinear Sci. Num. **6**, 7 (2005).
- [17] N F Rulkov, *Regularization of synchronized chaotic bursts*, Phys. Rev. Lett. **86**, 183 (2001).

A.4 Multiple-time-scale framework for understanding the progression of Parkinson's disease

Pacientes portadores de mal de Parkinson possuem dificuldade de movimento e um dos sintomas da doença é a presença de sincronização na área do cérebro responsável pelas atividades motoras. Porém, existe uma dúvida se a sincronização é causa ou consequência da doença. Neste sentido é proposto um modelo de rede neural para estudar uma área do cérebro chamada de Globo Pálido interno (GPi), do latim: *Globus Pallidus pars interna*. O modelo foi realizado a partir de uma comparação com resultados experimentais em ratos com mal de Parkinson induzido por medicamentos e em humanos portadores da doença. Enquanto em pacientes saudáveis o GPi possui grande capacidade de performance, caracterizado por uma janela de taxa de codificação (do inglês: *rate code window*) estendida, esta amplitude é reduzida nos portadores de mal de Parkinson. Os resultados apontam que a sincronização pode ser uma estratégia do cérebro de tentar aumentar a performance na execução de movimentos, desta forma a sincronização seria uma tentativa do cérebro de manter o correto funcionamento cerebral.

PHYSICAL REVIEW E **90**, 062709 (2014)**Multiple-time-scale framework for understanding the progression of Parkinson's disease**D. S. Andres,^{1,2,3} F. Gomez,¹ F. A. S. Ferrari,^{1,4} D. Cerquetti,² M. Merello,² R. Viana,⁴ and R. Stoop¹¹*Institute of Neuroinformatics, University of Zurich and ETH Zurich, Winterthurerstrasse 190, 8057 Zurich, Switzerland*²*Institute for Neurological Research Raul Carrea, Fleni Institute, Buenos Aires, Argentina*³*Society in Science, The Branco-Weiss Fellowship, administered by ETH Zurich, Switzerland*⁴*Physics Department, Federal University of Parana, Curitiba, Brazil*

(Received 30 June 2014; published 15 December 2014)

Parkinson's disease is marked by neurodegenerative processes that affect the pattern of discharge of basal ganglia neurons. The main features observed in the parkinsonian globus pallidus pars interna (GPi), a subdomain of the basal ganglia that is involved in the regulation of voluntary movement, are pathologically increased and synchronized neuronal activity. How these changes affect the implemented neuronal code is not well understood. Our experimental temporal structure-function analysis shows that in parkinsonian animals the rate-coding window of GPi neurons needed for the proper performance of voluntary actions is reduced. The model of the GPi network that we develop and discuss here reveals indeed that the size of the rate-coding window shrinks as the network activity increases and is expanded if the coupling strength among the neurons is increased. This leads to the novel interpretation that the pathological neuronal synchronization in Parkinson's disease in the GPi is the result of a collective attempt to counterbalance the shrinking of the rate-coding window due to increased activity in GPi neurons.

DOI: [10.1103/PhysRevE.90.062709](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.90.062709)

PACS number(s): 87.10.Vg, 87.15.A-, 82.39.Rt, 05.45.-a

I. INTRODUCTION

When 50%–70% of the dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta have died, the wide spectrum of symptoms characteristic of Parkinson's disease (PD) becomes apparent [1]. The most evident and best-known symptom is a progressive impairment of the ability to execute voluntary motor plans, which severely affects a patient's normal life. At more advanced stages, also cognitive, autonomic, and psychiatric domains are affected, with dementia at the latest stage of the disease [2,3]. A vast body of evidence demonstrates the correlation between these manifestations of PD and pathologic changes in the neuronal activity of the basal ganglia (BG). For a review on this subject, see, e.g., Ref. [4]. Characteristic alterations of the firing behavior of single cells manifest in abnormal temporal firing patterns as well as in changed network behavior [5], the main features being pathologically increased activity and enhanced neuronal synchronization [6]. Local field potential (LFP) recordings evidence the presence of pathologic oscillatory activities throughout the parkinsonian globus pallidus pars interna and externa (GPi and GPe, respectively), the subthalamic nucleus (STN), and the striatum (Str) [7]. Since LFP signals reflect the averaged activity of neuron populations, these pathologic oscillations indicate an enhanced synchronization among these neurons [8]. The enhanced synchronization increases the power of the β band (13–30 Hz) of the firing frequency spectrum, which is currently considered a hallmark of PD [9]. The presently most prominent explanatory framework for the pathophysiology of PD is the so-called rate model. It offers an interpretation of PD based on the overactivity of the output of the BG, in particular of the GPi and of the substantia nigra pars reticulata (SNr) [10,11], based on the BG-thalamo-cortical circuitry exhibited in Fig. 1. The mentioned centers have inhibitory projections to the motor thalamus; their overall effect is antikinetic (impairing voluntary movement). The effect of dopamine, which is diminished or lost in PD, is the

reduction of the antikinetic activity by exerting an excitatory effect over the BG circuit "direct pathway" and an inhibitory one over the "indirect pathway." GPi is not only the main output center of the BG, it is, moreover, one preferred target for deep brain stimulation (DBS) therapy [12]. In the near future, in-depth knowledge regarding the underlying mechanisms of DBS may lead to a smart brain "pacemaker" [13,14].

Detailed modeling at the level of cellular properties has indicated that DBS can increase the activity at the BG output centers while at the same time regularizing neuronal firing [15]. This would imply that high activity alone might not directly be responsible for the symptoms of the disease [16]. Recently, a new interpretation of parkinsonian akinesia relates the motor impairment in PD to an increased "illegibility" of neuronal information [17]. However, the specific code that BG neurons use to transmit information is yet not well understood, and, moreover, the effects of PD on the neuronal code are unknown. The objective here is to work out what PD's effect on the coding properties of GPi neurons might be. In order to do so, we first concentrate on the full characterization of the firing behavior of the output of a single GPi neuron.

II. CHARACTERIZATION OF SINGLE NEURONAL FIRING

Neuronal firing provides typically temporally highly variable, nonstationary, low-frequency noisy (and often relatively short) time series of interspike intervals (ISI). As early as the beginning of the 1980s, it was observed that "using experimental data subject to noise and drift, we find the structure function can be computed to higher accuracy, yet using less data than the correlation function" [18]. For similar reasons, the method was subsequently used in the context of turbulence [19–21]. Later on, the method has been refined in several directions [22], before becoming the standard method in the study of physiological data [22,23]. We use here

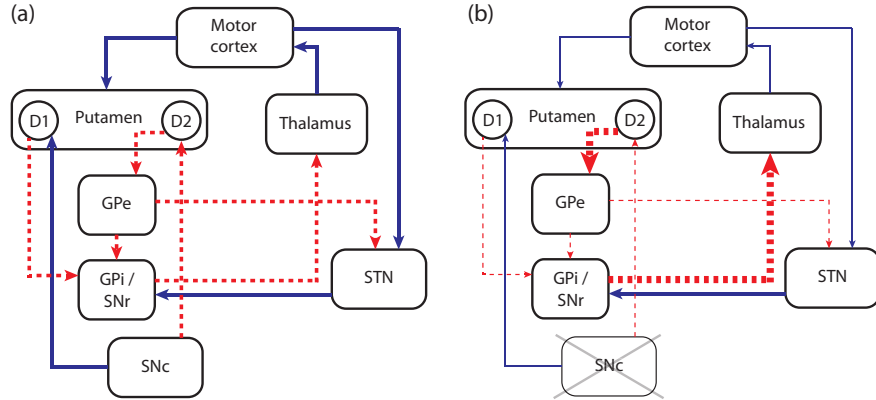


FIG. 1. (Color) Basal ganglia-thalamocortical circuit scheme before (a) and after (b) the emergence of PD. The variation of the arrow thickness from the left to right panel encodes the quantitative changes observed. Blue, excitatory input; red, inhibitory input.

the method in its simplest variant as follows. The structure function of a time series is based on the difference between successive intervals I , $\Delta I_j(\tau) = I(j + \tau) - I(j)$, where j is the index of the interval and $\tau \in \mathbb{N}^+$ is a positive index shift. The structure function $S_q(\tau)$ of order $q \in \mathbb{Q}$ is then defined as the average,

$$S_q(\tau) = \langle |\Delta I_j(\tau)|^q \rangle, \quad (1)$$

evaluated over the time series. The approach thus provides information about how correlated interspike intervals are, over some time that corresponds to a time average obtained for an index increase τ . Exponent q provides a magnifying glass for putting more emphasis on “extreme” than on the “normal” cases when performing the average. If one is only interested in the first order ($q = 1$) structure function, the average is numerically feasible as long as the first order of the distribution exists and more involved preprocessing are not needed (normally, first a wavelet analysis of the data is made and the structure function then is performed on the wavelet coefficients of corresponding order). For a simple generating mechanism, scaling properties can be assumed, which implies that we will have a power-law relationship,

$$S_q(\tau) \sim \tau^{\zeta(q)}. \quad (2)$$

The exponent $\zeta(q)$ then contains the condensed information desired for a distinction of different behaviors of the spike-generating process. Let us exhibit how this happens. For a stationary process with independent increments $\zeta(q) = 0$, which expresses that the mean correlation between successive events does not depend on the event index [24]. Monofractal, nonintermittent time series imply $\zeta'(q) = \text{const}$, multifractal behavior is characterized by $\zeta''(q) < 0$ [22,25]. The zero-slope regime of the structure function (as a function of τ) is of particular interest, since it marks the temporal scale across which only random processes are at work. For neuronal signals, this regime precludes coding schemes other than a rate code, and the zero-slope regime can be assimilated to the temporal window of rate-coding. The ability of the first-order structure function to work out these regimes justifies the particular interest we have in it.

III. DISTINCT NEURONAL CODING REGIMES IN HEALTHY AND PD NEURONS

In a previous work, we showed that the rate-coding window of single GPe neurons is reduced in an animal model of PD [26]. This insight was gained from applying the structure function analysis to neuronal recordings from a group of parkinsonian (6-hydroxydopamine-lesioned) Sprague-Dawley adult rats and comparing the results to those from a healthy control group. The recordings were obtained under two conditions: with animals under deep chloral-hydrate anesthesia and with fully alert animals; both groups were in relaxed, head-restrained conditions. For more detail on our experimental work, the reader is invited to consult Ref. [27]. For the obtained interspike intervals time series, the structure functions of increasing order were calculated. Since for $q \leq 6$ the results show a mild dependence on the order q only, we will therefore restrain the reported results to order one. In the temporal structure function of the majority of the neurons studied, at least two major regimes were evident. The first regime, starting at small values of τ , shows an ascending behavior that terminates abruptly at breakpoint τ_1 (vertical lines in Fig. 3). This regime characterizes the small-scale correlations within the data. The regime is followed by an essentially flat region that is at the focus of our attention, as this flat region represents the rate-coding window of neuronal activity. In the PD group at all alertness levels, this second regime was substantially reduced. The next-following regime (if identifiable) basically encodes long-term memory processes and is mostly ascending. For Fig. 3, smoothing averaging over five consecutive data points from our modeling approach (see below) was applied; for essentially equivalent experimental animal data, see Ref. [26].

Similar results could, alternatively, be obtained through the (first-order) correlation function; the emergence of τ_1 , which is one essential ingredient to our analysis, is, however, enhanced by using the structure function framework. Regarding the cases exhibited in Fig. 3, the value of τ_1 in case I is clearly corroborated. Already in case II, a value of τ_1 becomes more difficult to extract and for the PD cases III and IV, this is virtually impossible (cf. the corresponding autocorrelation

function in our Supplemental Material [28]). In the structure function approach, exhibited in Fig. 3, we have no difficulties in determining an approximate value of τ_1 .

The main changes observed in the temporal structure function of parkinsonian GPi neurons can be summarized as follows: At all alertness levels, PD neurons have a shortened rate-coding window, a prolonged regime I (with a higher τ_1) under anesthesia, and an increasing structure function for almost every τ at full alertness, where the rate-coding window almost disappears. To understand these results on the neuronal level, we investigated a simplified model of the parkinson and the healthy GPi.

IV. A MODEL OF THE PARKINSONIAN AND NONPARKINSONIAN GPi

To obtain insight into the origins of this changed behavior, we simulated the behavior using an abstract model of the GPi, composed of a ring of coupled neurons [26]. The specific network architecture can be seen in Fig. 2.

In the ring, 101 Rulkov neurons were implemented, where each neuron follows the dynamical equations [29],

$$x_{i,n+1} = f(x_{i,n}, y_{i,n} + \beta_{i,n}), \quad (3)$$

$$y_{i,n+1} = y_{i,n} - \mu(x_{i,n} + 1) + \mu\sigma + \mu\sigma_{i,n}, \quad (4)$$

where the index n indicates the iteration step, and where function f is given by

$$f(x_n, y) = \begin{cases} \alpha/(1-x_n) + y, & x_n \leq 0 \\ \alpha + y, & 0 < x_n < \alpha + y \wedge x_{n-1} \leq 0 \\ -1, & x_n \geq \alpha + y \vee x_{n-1} > 0. \end{cases} \quad (5)$$

In this model, x_n represents the membrane voltage of the i th neuron at discrete time $t = 0, 1, 2, \dots, n$ and $y_{i,n}$ is the slow recovery or adaptation variable. External input (from STN or Str) is modeled by the current

$$\sigma = \sigma_u + I_c, \quad (6)$$

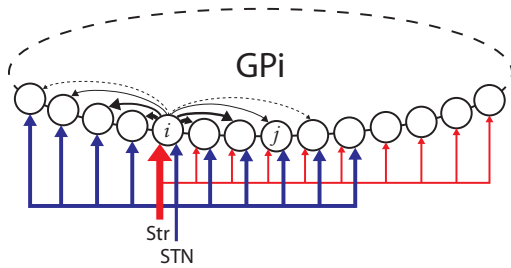


FIG. 2. (Color) Model architecture. GPi neurons are arranged in a ring and diffusively coupled to each other ($n = 101$, circles). The Str afference to the GPi (inhibitory) is modeled with 101 axons, each of which connected to one GPi neuron with a high synaptic weight ($w_{\text{Str-GPi-I}} = 0.9$) and to 9 GPi neurons with a lower weight ($w_{\text{Str-GPi-II}} = 0.01$). STN input, excitatory, is represented by 101 axons, each of which produces 10 collaterals to adjacent GPi neurons with the same synaptic weight ($w_{\text{STN-GPi}} = 0.1$). Small-range interactions are modeled by diffusive coupling among GPi cells.

where σ_u represents the initial excitability of each isolated neuron and I_c models the input to the cell. Rulkov neurons are very general and versatile to model virtually any neuronal firing behavior (cf. Refs. [30,31], where Rulkov neurons have been explicitly related to measured neuronal behavior).

STN and Str inputs to GPi are modeled as excitatory and inhibitory inputs, respectively, and the spatial distribution of both inputs is close to the available histological data [32]: Excitatory input to the GPi is mediated by 101 STN axons, each of which sends collaterals to 10 neighboring cells using identical synaptic weights ($w_{\text{STN-GPi}} = 0.1$). Inhibitory input to the GPi is mediated by 101 Str axons producing also 10 collaterals each (Fig. 2): one central connection to a GPi neuron with a high synaptic weight ($w_{\text{Str-GPi-I}} = 0.9$) and 9 connections to adjacent cells with a lower weight ($w_{\text{Str-GPi-II}} = 0.01$). For every neuron, the parameter values $\alpha = 4.5$ and $\mu = 0.001$ are used. The dynamical coupling from each neuron i to its neighbors has the form ([29], where we set β^e and σ^e to 1)

$$\beta_{i,n} = g_{ji}\beta^e(x_{j,n} - x_{i,n}), \quad (7)$$

$$\sigma_{i,n} = g_{ji}\sigma^e(x_{j,n} - x_{i,n}), \quad (8)$$

where in our case the coupling constants g_{ji} depend in a power-law decay fashion on the distance between the neurons measured along the ring structure,

$$g_{ji} = \frac{D}{|(i-j)|^2}. \quad (9)$$

In neural tissues, diffusive coupling is well-known and also referred to as ephaptic coupling; see Ref. [33]. Inputs I_c were modeled by uniformly distributed random numbers from the unit interval, multiplied by amplitudes A_e and A_i for excitatory and for inhibitory input, respectively. To account for variability in initial neuronal excitation, σ_u was drawn uniformly from $[0.05, 0.15]$. To test the intrinsic behavior of the network, the use of an uncorrelated input seems to be indicated, since, in this way, the specific signatures produced in the signal by the emergent behavior of the network itself can unfold without competing effects.

V. RESULTS OF MODEL SIMULATIONS

After a transient phase, the system was iterated for 180 000 time steps and spikes were extracted to obtain ISI time series. After a suitable choice of the few parameters inherent in the model, our simulation reproduced the experimental animal data very well (Fig. 3, comparable to the experimental data in Ref. [26]). The classical model of PD [10] bases the distinction between the healthy and the PD case on distinct excitatory and inhibitory input levels, which we extended for the distinction between anesthetized and alert conditions [26]. Whereas the anesthetized condition was modeled by $A_i = -1.2$ (-24.5) and $A_e = 1.5$ (25), the alert condition was modeled by $A_i = -1.5$ (-48.5) and $A_e = 2$ (50) [for control (PD), respectively]. This led to $|\frac{A_e}{A_i}|$ ratios of 0.8 (0.98) (anesthesia) and 0.75 (0.97) (alertness) [control (PD), respectively]. To reproduce the temporal structures for the four experimental groups studied (control and PD groups, under deep anesthesia and at full alertness; Fig. 3, panels I-IV), in addition to the classical

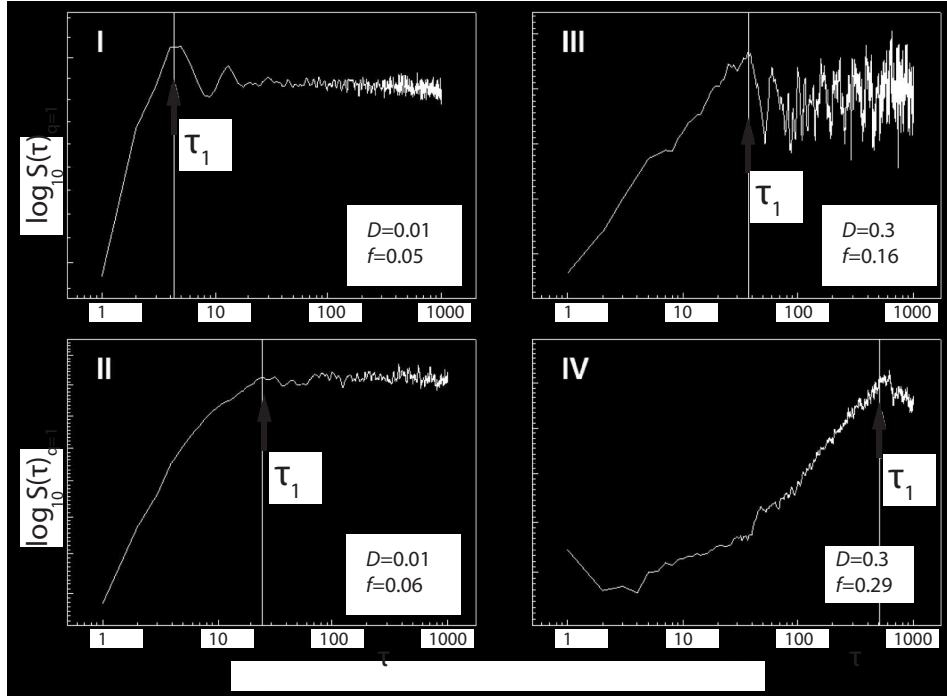


FIG. 3. Order-1 structure functions of the four modeled groups representing our neuronal classes of behavior. (I, II) Control group, deep anesthesia, and alert condition, respectively; (III, IV) PD, deep anesthesia, and alert condition, respectively. With alertness, for groups I to III, the breakpoint moves to the right and finally disappears in group IV, and a progressive reduction of the zero-slope scale range is observed, indicating a loss of the rate-coding capability for PD neurons. f indicates the average frequency connected with the index interval τ and $1/f$ the corresponding “typical” time scale (in the model in units of iterations).

model (see Sec. VI for more details) we also had to use distinct diffusion constants ($D = 0.3$ in the PD versus $D = 0.01$ in the healthy case). The network activity was calculated as the mean across the network of the number of spikes divided by the number of iterations. Figure 4 shows the network activity as a function of the input level, for different coupling strengths and at different $|A_e/A_c|$ ratios. As can be expected, with higher input levels, the network activity increases before it saturates. This also holds with respect to higher levels of D , since higher levels of coupling induce higher levels of g_{ji} [cf. Eq. (9)]. Compared to healthy conditions, at PD input conditions the network saturates at higher external input and at higher activity levels.

The degree of synchronization of neuronal activity, a hallmark of PD, was calculated as the mean [34,35]

$$M_n = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n x_i, \quad (10)$$

where x_i is the fast variable corresponding to the n neurons of the network. In the case of weak neuronal coupling, the mean fluctuates irregularly, because the firing of individual neurons is noncoherent. Conversely, if the neurons start to fire coherently and become synchronized, then regular oscillations of comparatively large amplitudes of M_n emerge. To characterize this, for each simulation a synchronization measure A_m was calculated as the difference between the

highest and lowest values of M_n . As a tendency, increasing D enhances neuronal synchronization [Fig. 5(b)]. When $A_m > 1.0$, we considered a network synchronized, which we then take as the hallmark for a simulated PD network state.

To obtain a network-representative breakpoint τ_1 , we averaged the individual structure functions over the network. The obtained averaged structure function \bar{S} shows behaviors similar to the structure functions of the individual neurons of the respective classes. To evaluate τ_1 we calculated the first derivative of the averaged structure function, \bar{S}' , and defined τ_1 as the smallest τ for which $\bar{S}' < 0$ for three consecutive τ .

In our four experimental groups, the breakpoint τ_1 moves to the right from the control case under deep anesthesia (group I), to the control case at full alertness (group II), and the PD case under anesthesia (group III), and is highest in the PD case at full alertness (group IV). In this last group an increasing temporal structure function at almost every scale is observed, and the zero-slope window essentially disappears. This marks the progressive reduction of the zero-slope scale range, indicating a loss of the rate-coding properties in PD neurons, which are even more deteriorated under the effect of full alertness.

With our modeling framework, we successfully reproduced this behavior; it is worthwhile emphasizing that the distinct behaviors are the emergent consequences of the different global network conditions, expressed at the level of single cells, but are not the intrinsic properties of single neurons.

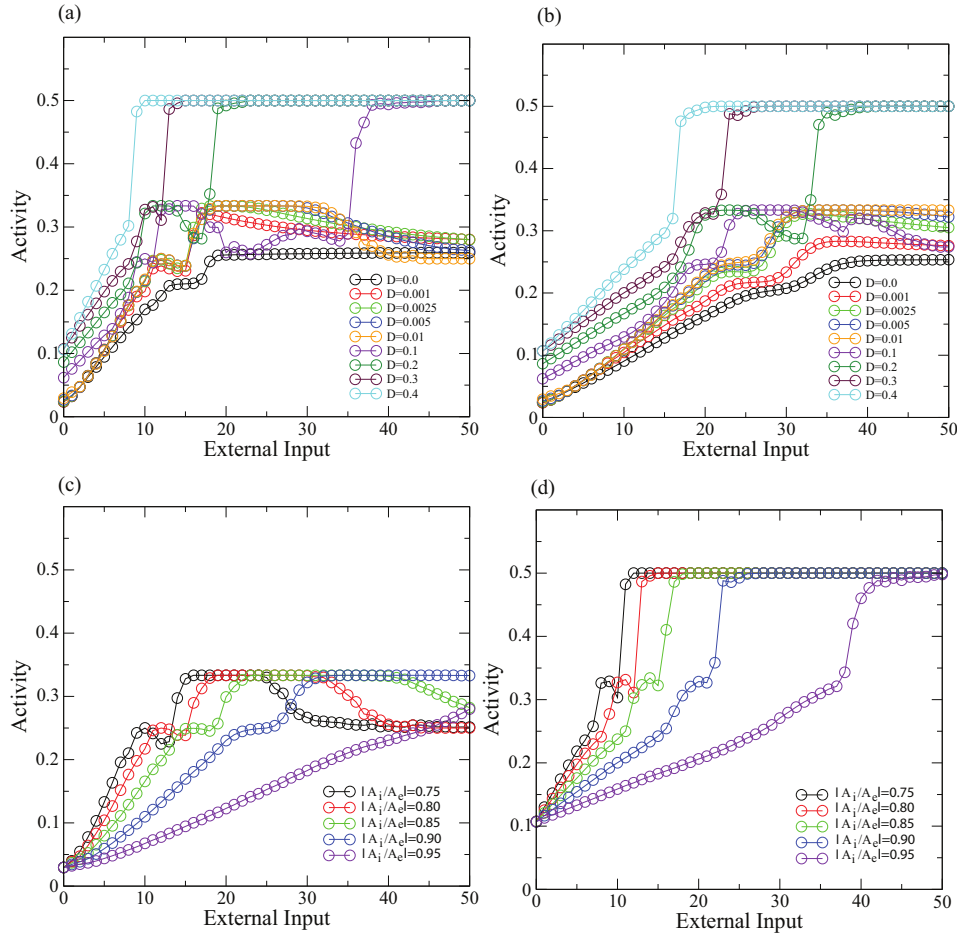


FIG. 4. (Color) Average network activity: Growing external input entrains increased activity (a) healthy conditions [$|A_i/A_e| = 0.8$, external input < 5 , typically $\in (1.5, 2)$], (b) toward parkinsonian conditions [$|A_i/A_e| = 0.9$, external input $\in (25, 50)$], (c) healthy conditions [$D = 0.01$, typically $D < 0.1$, external input < 5 , typically $\in (1.5, 2)$], (d) toward parkinsonian conditions [$D = 0.3$, typically $D \in (0.3, 0.5)$, external input $\in (25, 50)$].

Breakpoint τ_1 limits the size of the rate-coding window from the left-hand side (a higher τ_1 implies a shorter rate-coding window). Understanding the variables that determine its position can help gaining new insights into the network changes that parkinsonian neurons account for. In particular, we focused on the dependence of τ_1 on two main network variables: the coupling strength D and the mean network activity (Fig. 5).

VI. DISCUSSION AND INTERPRETATION OF RESULTS

The traditional rate-mode explanatory framework for the pathophysiology of PD (Fig. 1) offers an interpretation of PD based on the overactivity of the output structures of the BG, namely the GPi and the SNr [10,11]. Since these output centers are connected with an inhibitory projection to the motor thalamus, their overall effect is considered to be antikinetic (impairing voluntary movement). This antikinetic activity is stimulated through the indirect pathway of the

BG, and inhibited through the direct pathway (therefore considered antikinetic and prokinetic, respectively). The effect of dopamine, which is diminished or lost in PD, is to reduce the antikinetic activity by exerting a stimulatory effect over the direct pathway and an inhibitory one over the indirect pathway of the BG circuit. The dopamine loss liberates the spontaneous activity of the GPi. Although there is substantial agreement about the increased activity of the GPi in PD [36,37], a clear causal relationship with the symptoms of the disease has not been established. Accepting the premises of the rate model, the GPi's overactivity could explain bradykinesia. Some major controversies, however, arise between the rate model and several electrophysiological findings obtained during functional neurosurgery in human patients [38]. In the first place, there is evidence showing that high-frequency DBS of the GPi further increases its activity [39–41]. DBS, moreover, provides a benefit for PD patients when applied to different parts of the BG-thalamo-cortical circuitry: a reduction of the symptoms has been observed applying the

D. S. ANDRES *et al.*

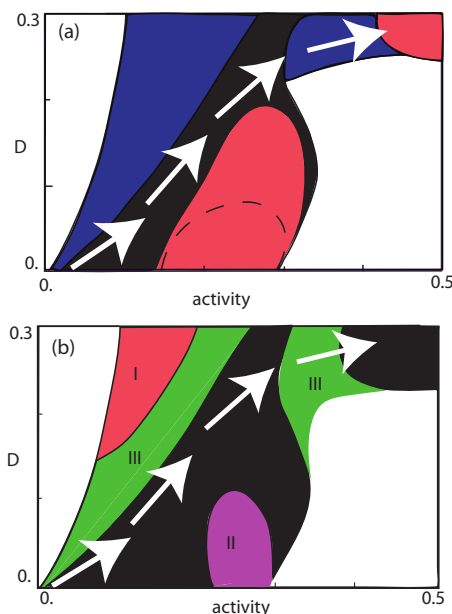
PHYSICAL REVIEW E **90**, 062709 (2014)


FIG. 5. (Color) White arrows: Suggested development of PD. The parameters (activity, D) provide a coherent qualitative description of the situation, although they are not fully independent. (a) τ_1 evaluated as a function of the network activity and D (at $|A_i/A_e| = 0.95$). Blue ($\tau_1 < 100$) and black ($100 < \tau_1 < 500$) indicate viable rate-coding windows. Red: Vanishing rate-coding window ($\tau_1 > 500$). In the course of PD increased activity, to escape a coding window collapse, D must increase as well. From $|A_i/A_e| = 0.90$ to $|A_i/A_e| = 0.95$, the red area increases from the dashed boundary to the final one. (b) Network synchronization as a function of the network activity and on D (at $|A_i/A_e| = 0.9$). The situation remains essentially unchanged for $|A_i/A_e|$ in (0.8, 0.95). White, unaccessible regime; black, viably unsynchronized ($A_m < 1$). Regime I, highly synchronized across all of the interval ($A_m > 2$); Regime II, very strong synchronization at $|A_i/A_e| = 0.8$, subject to a decrease toward $|A_i/A_e| = 0.95$ (from $A_m \approx 4$ to $A_m = 1.5$); Regime III, synchronized across the whole interval ($1 < A_m < 2$). This regime is likely to trigger the typical PD synchronization phenomena.

stimulation to the GPi, the GPe, the STN, motor Thalamus, premotor cortex, and even the zona incerta [42–46]. DBS of the GPi can, moreover, successfully treat hypokinetic PD as well as hyperkinetic movement disorders (dystonia), which according to the rate model are based on oppositional mechanisms.

Our modeling approach suggests that as the GPi network activity increases with the higher input levels present in PD, the length of the rate-coding window progressively shortens and that an appropriate increase in the diffusive coupling D might postpone this effect [Fig. 5(a)]. The price to be paid for this, however, would be the danger of enhanced network synchronization. In fact, the neuronal activity of the BG in PD is known to be pathologically synchronized [9]. Experimental evidence about pathological synchronization in the parkinsonian BG comes mainly from LFP studies that

show an increased power in specific frequency ranges in the BG with PD [47]. Both pharmacological anteparkinsonian treatment and DBS therapy have been shown to normalize the LFP profiles [48,49]. These facts, unfortunately, failed to provide any insight about the organization of neuronal firing in the time-domain.

The results indicate that different time scales may be at work in the healthy and PD GPi. This speaks in favor of a multiple-scale rather than of a scale-free temporal organization of neuronal firing, implying that the transmission of information might be favored in or confined to a limited time-range. As we have seen, PD deteriorates these temporal scales. The high activity induced by the disease (exacerbated in vivo at full alertness) generate a temporal structure where virtually all the scales are positively correlated. As a consequence, in PD, temporally independent stimuli could no longer be transmitted in a long time-window, making PD neurons extremely sensitive to any spurious input. At the different scales, different mechanisms are likely to be relevant. At small time scales, the behavior seems to be more strongly influenced by local interactions, modeled in our approach by diffusive coupling. Experimental evidence supports that the coupling between adjacent PD Str neurons is pathologically increased [50,51]. It is not far stretched to expect that a similar characterization also holds for the parkinsonian GPi. Up to now, the consequences of an increased coupling regarding information coding have not been investigated. We demonstrate that the length of the rate-coding window in GPi neurons (measured by means of τ_1 only), depends qualitatively inversely on activity and directly on the coupling strength D . At activities characteristic for PD, an increased coupling strength may allow GPi neurons to maintain a temporal structure resembling a normal one only at input levels much higher than those observed in the healthy condition. The price to be paid is that of increased neuronal synchronization, accompanied by the well-known abnormal oscillations of parkinsonian neurons. When in PD the limits of the compensatory mechanism are reached by pathologically high activity, GPi neurons are left with a temporal structure growing for almost every scale, which then prohibits largely a rate-coding of information.

These insights into a potential scheme underlying the effects observed in PD emerge from a simple network model that was tuned toward the reproduction of the electrophysiological properties of the basal ganglia under chronic dopamine depletion. Although based on real GPi histology, we deal here with a simplified one-dimensional model. The mammalian GPi has a 3D structure; therefore, a comparison of topological indicators (number of connections, distribution, etc.) can on this level only be of qualitative nature. The developed model reproduces the animal model experiments well, to some extent even reflecting what is found in human PD patients. If a direct relationship between these frequencies to the frequencies of the tremor often shown by PD patients could be made, this would clearly be of interest. However, we would expect such a relationship to be rather complicated, as the transduction from GPi frequencies to frequencies observed on the movement level is far from being trivial, and one needs to be extremely cautious when making comparisons between these cases and human PD. First of all, the discharge frequencies of neurons of the GPi in PD patients depend generally on the state of

activity during which the measurements are taken, and they vary from individual to individual [52]. Second, a distinction needs to be made between the frequencies of discharge of single neurons (such as is done in our modeling) and LFP frequencies. Because the LFP is influenced not only by the frequency of discharge of single cells but also by the (lower) frequency of collective bursting, the LFP power spectrum peak is typically lower than the frequency of discharge of single cells, the latter being around 60–100 Hz [48]. Normally, the LFP peak is found within the β frequency band (13–30 Hz), but we deal also in this respect with considerable variation, even under similar conditions [53]. Under conditions of immobility, the peak value of the distribution has been reported to lie around 20 Hz [54].

For matching the model-obtained frequencies with the generally accepted values observed in human PD, the time step corresponding to one iteration of the Rulkov map [Eqs. (3)–(5)] can be adjusted in an optimal way, the freedom being limited by the fact that all experimental conditions will be affected by such a manipulation in the same manner. Considering a time step equal to 5 ms per iteration, the single-cell frequency of the four groups shown in Fig. 4 would be for the control group 10 Hz (under anesthesia) and 12 Hz (alert), respectively; and for the PD group 32 Hz (under anesthesia) and 58 Hz

(alert). Using this time step, the model would yield a power spectrum peak of the mean field, to be compared to the LFP in humans, around 38 Hz for the PD group. This is in reasonable correspondence with the human data outlined above (58 Hz versus 60–100 Hz for single-cell frequency and 38 Hz versus 13–30 Hz for the spectrum peaks). Most importantly, with this time step, the characteristic bursting of single neurons is faithfully reproduced, as well as the characteristic sizes of the rate-coding windows. This seems to permit the conclusion that, at the level of electrophysiological (emergent) properties, our model provides a reliable reproduction of the biological processes at work in PD.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the technical personnel at the Institute of Neuroinformatics, ETH and UZH, Zürich, Switzerland, and at the laboratories of the Center for Applied Neurological Research, Fleni Institute, Buenos Aires, Argentina. The work at the Federal University of Parana, Curitiba, Brazil, was made possible by financial support from the Brazilian government agencies CNPq and CAPES. F.G. and R.S. acknowledge SNF grant 20020-147010/1.

-
- [1] K. Wirdefeldt, H.-O. Adami, P. Cole, D. Trichopoulos, and J. Mandel, *Eur. J. Epidemiol.* **26**, 1 (2011).
- [2] A. Schrag, *J. Neurol.* **251**, 795 (2005).
- [3] The Guideline Development Group, *Parkinsons Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care* (Royal College of Physicians, London, UK, 2006).
- [4] A. Galvan and T. Wichmann, *Clin. Neurophysiol.* **119**, 1459 (2008).
- [5] J. A. Obeso *et al.*, *Trends Neurosci.* **23**, S8 (2000).
- [6] M. Fillion and L. Tremblay, *Brain Res.* **547**, 142 (1991).
- [7] P. Gatev, O. Darbin, and T. Wichmann, *Mov. Disord.* **21**, 1566 (2006).
- [8] C. Hammond, H. Bergman, and P. Brown, *Trends Neurosci.* **30**, 357 (2007).
- [9] A. A. Kühn *et al.*, *J. Neurosci.* **28**, 6165 (2008).
- [10] R. L. Albin, A. Young, and J. B. Penny, *Trends Neurosci.* **12**, 366 (1989).
- [11] M. R. DeLong, *Trends Neurosci.* **13**, 281 (1990).
- [12] M. C. Rodriguez-Oroz *et al.*, *Brain* **128**, 2240 (2005).
- [13] C. Hauptmann *et al.*, *J. Neural Eng.* **6**, 066003 (2009).
- [14] J. Buhlmann, L. Hofmann, T. A. Tass, and C. Hauptmann, *Front. Neuroeng.* **4**, 15 (2011).
- [15] M. J. Birdno, S. E. Cooper, A. R. Rezaei, and W. M. Grill, *J. Neurophysiol.* **98**, 1675 (2007).
- [16] J. E. Rubin and D. Terman, *J. Comput. Neurosci.* **16**, 211 (2004).
- [17] O. Darbin, D. Dees, A. Martino, E. Adams, and D. Naritoku, *BioMed Res. Int.* **2013**, 742671 (2013).
- [18] E. O. Schuls-DuBois and I. Rehberg, *Appl. Phys.* **24**, 323 (1981).
- [19] R. Benzi, S. Ciliberto, R. Tripicciono, C. Baudet, F. Massaioli, and S. Succi, *Phys. Rev. E* **48**, R29 (1993).
- [20] U. Frisch, *Turbulence, The Legacy of A. N. Kolmogorov* (Cambridge University Press, Cambridge, 1996).
- [21] G. P. Romano, R. A. Antonia, and T. Zhou, *Exp. Fluids* **27**, 368 (1999).
- [22] J. W. Kantelhardt, S. A. Zschiegner, E. Koscielny-Bunde, S. Havlin, A. Bunde, and H. E. Stanley, *Physica A* **316**, 87 (2002).
- [23] P. C. Ivanov, L. A. Nunes Amaral, A. L. Goldberger, S. Havlin, M. G. Rosenblum, Z. R. Struzik, and H. E. Stanley, *Nature* **399**, 461 (1999).
- [24] S. I. Vainshtein, K. R. Sreenivasan, R. T. Pierrehumbert, V. Kashyap, and A. Juneja, *Phys. Rev. E* **50**, 1823 (1994).
- [25] J. Penke, J. Parisi, O. E. Rössler, and R. Stoop, *Encounter with Chaos: Self-Organized Hierarchical Complexity in Semiconductor Experiments* (Springer, Berlin-Heidelberg, 1992).
- [26] D. S. Andres, F. Gomez, D. Cerquetti, M. Merello, and R. Stoop, *Springer CCIS* **438**, 355 (2014).
- [27] D. S. Andres, D. Cerquetti, M. Merello, and R. Stoop, *Front. Neurol.* **5**, 96 (2014).
- [28] See Supplemental Material at <http://link.aps.org/supplemental/10.1103/PhysRevE.90.062709> for elaboration on Fig. 3.
- [29] N. F. Rulkov, *Phys. Rev. E* **65**, 041922 (2002).
- [30] B. Ibarz, J. M. Casado, and M. A. F. Sanjuán, *Phys. Rep.* **501**, 1 (2011).
- [31] S. Martignoli, F. Gomez, and R. Stoop, *Sci. Rep.* **3**, 2676 (2013).
- [32] M. DiFiglia and J. A. Rafols, *J. Electron Microsc. Tech.* **10**, 247 (1988).
- [33] C. A. Anastassiou, R. Perin, H. Markram, and C. Koch, *Nature Neurosci.* **14**, 217 (2011).
- [34] Y. Kuramoto, *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence* (Springer, Berlin, 1984).
- [35] F. Mormann, K. Lehnertz, P. David, and C. E. Elger, *Physica D* **144**, 358 (2000).
- [36] Y. Smith, M. D. Bevan, E. Shink, and J. P. Bolam, *Neuroscience* **86**, 353 (1998).

D. S. ANDRES *et al.*

PHYSICAL REVIEW E **90**, 062709 (2014)

- [37] J. P. Bolam, J. J. Hanley, P. A. C. Booth, and M. D. Bevan, *J. Anat.* **196**, 527 (2000).
- [38] E. B. Montgomery Jr., *Parkinsonism Relat. Disord.* **13**, 455 (2007).
- [39] M. E. Anderson, N. Postupna, and M. Ruffo, *J. Neurophysiol.* **89**, 1150 (2003).
- [40] A. Stefani *et al.*, *Cell Death Dis.* **2**, e154 (2011).
- [41] A. Stefani *et al.*, *Front. Syst. Neurosci.* **5**, 1 (2011).
- [42] E. B. Montgomery Jr. and J. T. Gale, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **32**, 388 (2008).
- [43] W. Koller, *Ann. Neurol.* **42**, 292 (1997).
- [44] J. L. Vitek, T. Hashimoto, J. Peoples, M. R. DeLong, and A. E. Bakay, *Mov. Disord.* **19**, 907 (2004).
- [45] J. E. Arle *et al.*, *J. Neurosurg.* **109**, 133 (2008).
- [46] S. Canavero *et al.*, *J. Neurosurg.* **97**, 1208 (2002).
- [47] J. Dostrovsky and H. Bergman, *Brain* **127**, 721 (2004).
- [48] R. Levy, J. O. Dostrovsky, A. E. Lang, E. Sime, W. D. Hutchison, and A. M. Lozano, *J. Neurophysiol.* **86**, 249 (2001).
- [49] M. Weinberger *et al.*, *J. Neurophysiol.* **96**, 3248 (2006).
- [50] C. Cepeda, J. P. Walsh, C. D. Hull, S. G. Howard, N. A. Buchwald, and M. S. Levine, *Synapse* **4**, 229 (1989).
- [51] S. P. Onn and A. A. Grace, *J. Neurophysiol.* **71**, 1917 (1994).
- [52] P. A. Starr, G. M. Rau, V. Davis, W. J. Marks, Jr., J. L. Ostrem, D. Simmons, N. Lindsey, and R. S. Turner, *J. Neurophysiol.* **93**, 3165 (2005).
- [53] B. Wingeier, T. Tcheng, M. Miller Koop, B. C. Hill, G. Heit, and H. M. Bronte-Stewart, *Exp. Neurol.* **197**, 244 (2006).
- [54] P. Brown, P. Mazzone, A. Oliviero, M. G. Altibrandi, F. Pilato, P. A. Tonali, and V. Di Lazzaro, *Exp. Neurol.* **188**, 480 (2004).

A.5 Control of bursting synchronization in networks of Hodgkin-Huxley type neurons with chemical synapses

A sincronização é característica dos portadores de mal de Parkinson, existem duas estratégias para supressão da sincronização através da intervenção cirurgica ou através de um estímulo externo. Para que um forçamento externo seja capaz de suprimir totalmente ou parcialmente a sincronização é necessário que algumas condições seja satisfeitas, do ponto do vista prático essas quantidades são ajustadas de forma empírica, de acordo com a resposta do paciente. Este forçamento externo consiste de um pulso de corrente elétrica, se este pulso elétrico for muito fraco não causará supressão de sincronização e se este pulso elétrico for muito forte pode causar lesões, por isso modelos computacionais são necessários para estudar quais são as condições necessárias para a supressão de sincronização de forma que se possa aprimorar este procedimento do ponto de vista clínico. Neste trabalho apresentamos e comparamos diferentes estratégias para supressão de sincronização em uma rede neurônios de Huber-Braun.

PHYSICAL REVIEW E **87**, 042713 (2013)

Control of bursting synchronization in networks of Hodgkin-Huxley-type neurons with chemical synapses

C. A. S. Batista,¹ R. L. Viana,^{1,*} F. A. S. Ferrari,¹ S. R. Lopes,¹ A. M. Batista,² and J. C. P. Coninck¹¹*Department of Physics, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil*²*Department of Mathematics and Statistics, State University of Ponta Grossa, Ponta Grossa, Paraná, Brazil*

(Received 6 December 2012; revised manuscript received 18 February 2013; published 16 April 2013)

Thermally sensitive neurons present bursting activity for certain temperature ranges, characterized by fast repetitive spiking of action potential followed by a short quiescent period. Synchronization of bursting activity is possible in networks of coupled neurons, and it is sometimes an undesirable feature. Control procedures can suppress totally or partially this collective behavior, with potential applications in deep-brain stimulation techniques. We investigate the control of bursting synchronization in small-world networks of Hodgkin-Huxley-type thermally sensitive neurons with chemical synapses through two different strategies. One is the application of an external time-periodic electrical signal and another consists of a time-delayed feedback signal. We consider the effectiveness of both strategies in terms of protocols of applications suitable to be applied by pacemakers.

DOI: [10.1103/PhysRevE.87.042713](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.87.042713)

PACS number(s): 87.19.Ig, 87.19.Ij, 87.18.Sn

I. INTRODUCTION

The brain consists of about 100 specialized modules with different functions, each of them a complex network itself, and is thus a paradigmatic example of a complex dynamical system [1]. The network unit, the neuron, receives excitatory inputs from a few thousands of other neurons and processes them according to some deterministic rules [2]. Models of biological neuronal networks must consider both the intrinsic dynamics at each neuron as well as their connection architecture [3]. Moreover, there are both electrical (gap-junction) and chemical synapses, the latter being excitatory or inhibitory and possessing a dynamics of their own depending on the neuron behavior. The synaptic connectivity is dynamically altered by changes in strength as a response to either use or disuse of transmission over the synapse itself and also by changes in the quantity and absorption properties of neurotransmitters [4]. Such mechanisms of synaptic plasticity are key factors explaining such high-level brain activities as memories and learning.

A dynamical description of a bursting neuron requires the use of mathematical models possessing two time scales: (i) a fast time scale characterized by repetitive spiking and (ii) a slow time scale with bursting activity, where neuron activity alternates between a quiescent state and spiking trains [5]. The spiking dynamics of the action potentials can be described by the Hodgkin-Huxley model, which is a conductance-based model of an excitable neuron, its protein molecule ion channels (Na^+ and K^+) being represented by conductances and its lipid bilayer by a capacitor [6]. Bursting activity in Hodgkin-Huxley models of neuronal activity is usually included through additional calcium currents [7]. Moreover, bursting behavior can be also related to persistent Na^+ currents in the pre-Botzinger complex [8–10], in the mesencephalic trigeminal sensory neuron [11], and M -currents in the hippocampus [12]. Other Hodgkin-Huxley-type models in which bursting activity appears can be found in Refs. [13,14].

Bursting activity can be also observed in thermally sensitive neurons: A Hodgkin-Huxley-type model of thermally sensitive neurons has been proposed by Huber and Braun [15–17], which describes spike train patterns experimentally observed in facial cold receptors and hypothalamic neurons of the rat [18], electroreceptor organs of freshwater catfish [19], and caudal photoreceptors of the crayfish [20]. There have been studied time delay- and coupling strength-induced synchronization transitions in scale-free networks of thermally sensitive neurons [21]. The synchronous behavior of two coupled thermally sensitive neurons has been numerically investigated as a function of the coupling strength, exhibiting a transition between a tonic firing and a bursting behavior [22].

The existence of a slow time scale in coupled bursting neurons enables us to define a bursting phase and frequency (its time rate) for each of them, even though on the spiking time scale they behave asynchronously [23]. The adjustment of the bursting phases and frequencies of two or more neurons can be treated as an example of chaotic phase synchronization, or the occurrence of a certain relation between phases of interacting systems, bursting neurons in our case, while the amplitudes (related to the spiking time scales) can remain chaotic and uncorrelated [24]. The presence of synchronized rhythms has been experimentally observed in electroencephalograph recordings of electrical activity in the brain, in the form of an oscillatory behavior generated by the correlated discharge of populations of neurons across the cerebral cortex [25].

Some types of synchronization of bursting neurons are thought to play a key role in Parkinson's disease [26,27], essential tremor [28], and epilepsy [29]. Hence, a possible way to control pathological rhythms would be to suppress the synchronized behavior. This can be obtained through application of an external high-frequency signal, and it constitutes the main goal of the deep-brain stimulation technique [30,31]. Deep-brain stimulation consists of the application of depth electrodes implanted in target areas of the brain like the thalamic *ventralis intermedius* nucleus or the subthalamic nucleus [32]. The overall effects of deep-brain stimulations are similar to those produced by tissue lesioning and have proved to be effective in suppression of the activity of the

*Corresponding author: viana@fisica.ufpr.br

pacemakerlike cluster of synchronously firing neurons, so achieving a suppression of the peripheral tremor [26].

While most progress in this field has come from empirical observations made during stereotactic neurosurgery, methods of nonlinear dynamics are beginning to be applied to understand this suppression behavior. In this work we consider a neuronal network model of thermally sensitive neurons (which display bursting activity) described by the Huber-Braun model [15–17]. We consider the existence of chemical synapses among neurons, for which the transmission times are important factors to be taken into account, when compared with gap-junction (electrical) coupling [33]. Chemical synapses can describe the connections of physically distant neurons, so we describe a connection architecture which enables such long-range couplings. The synaptic dynamics simulates the impulsive effect of a presynaptic neuron on a postsynaptic one when the former fires a spike.

A computational model of a neural network consists of a network architecture, which specifies how neurons are connected, and a neuronal dynamics attached to each unit, or node. The connections among neurons (of electrical or chemical nature) are the links of this network. The network connection architecture we use in a given model depends critically on the level of description we aim to develop for the neural network. The most fundamental level of description is the network of individual neurons. The human brain consists of approximately 10^{11} neurons, linked together by 10^{14} to 10^{15} connections, amounting to nearly 10^4 synapses per neuron [3]. This makes a detailed description of the brain a task yet beyond our ability. It is only in simpler species, like the worm *C. elegans*, that this description is feasible for studies of computational neuroscience [34].

However, neuroanatomic studies reveal that neurons with similar connectional and functional features are grouped into clusters with 10^5 to 10^6 cells with spatial localization. Such clusters form structures called cortical areas or subcortical nuclei [35,36]. A second level of description is, thus, a network whose nodes are the cortical areas, linked by axon fibers. For a few species anatomical data are available, e.g., the cat and the macaque monkey [37–40]. These descriptions have encouraged the use of clustered networks, or networks of networks, each cluster describing a cortical area with a given number of neurons [41].

In any level of description, we expect that the connection architecture of a neural network displays some distinctive statistical properties, related to graph-theoretical concepts. It is known that, in real neural networks, neurons are neither completely nor randomly connected. Studies of connectivity of some neural networks in both the microscopic (*C. elegans*) and the mesoscopic (cat corticocortical matrix) suggest that the networks exhibit the so-called small-world (SW) property, since they display features of both regular and random lattices [42].

Here we consider a SW network, consisting of a lattice in which each neuron has both local and nonlocal connections [43]. A neuron is connected to its nearest and next-to-nearest neighbors, as well as to a small number of randomly chosen nonlocal neurons [42]. It can be shown that the resulting network has a small average path length, in the same way that random networks do, but still retaining an appreciable degree of clustering, as in regular lattices [44].

In this work we consider the control (or suppression) of bursting synchronization using two types of control strategies. The first technique is to apply a time-periodic harmonic signal of fixed frequency and amplitude to one or more selected neurons [45]. Another strategy, proposed by Rosenblum and Pikovsky [46–48], makes this external signal depend on a mean-field behavior of the lattice at nearby times: a time-delayed feedback control procedure. We compare the application of this time-delayed feedback through different protocols. Both types of control procedures have been applied to networks of bursting neurons using Hodgkin-Huxley-type models of thermally sensitive neurons, where the synapses were supposed to be of a chemical nature.

The structure of this paper is as follows. In Sec. II we present the model of thermally sensitive neurons to be used in numerical simulations. Section III deals with the coupled neural network and the existence of bursting synchronization, studied by means of a conveniently defined geometrical phase. Section IV considers the control of bursting synchronization through an external time-periodic signal, and Sec. V studies the control performed by a time-delayed feedback signal. Our conclusions are left to the last section.

II. NEURONAL DYNAMICS

In the following we describe briefly the equations and parameters of the Huber-Braun model for thermally sensitive neurons. More details on the model can be found in Refs. [15,16,20]. The main dynamical variable for the i th neuron, belonging to a given network with $i = 1, 2, \dots, N$, is the membrane potential V_i , whose time evolution is influenced by a number of currents from different sources, in the form (the membrane potential is measured in mV and time in ms)

$$C_M \frac{dV_i}{dt} = -I_{iNa} - I_{iK} - I_{isd} - I_{isa} - I_{i\ell}, \quad (1)$$

where C_M is the membrane capacitance. I_{iNa} , I_{iK} , and $I_{i\ell}$ are, respectively, the Na^+ and K^+ ionic currents and the leak current, like in the Hodgkin-Huxley model (currents, or rather, current densities, are measured in $\mu\text{A}/\text{cm}^2$). The currents I_{isd} and I_{isa} refer to intrinsic subthreshold oscillations: I_{isd} to the intrinsic membrane depolarization current and I_{isa} to the repolarization oscillations.

We associate a given conductance (measured in mS/cm^2) to each current in the following form:

$$I_{iNa} = \rho g_{Na} a_{Na}(V_i - V_{Na}), \quad (2)$$

$$I_{iK} = \rho g_K a_K(V_i - V_K), \quad (3)$$

$$I_{isd} = \rho g_{sd} a_{sd}(V_i - V_{sd}), \quad (4)$$

$$I_{isa} = \rho g_{sa} a_{sa}(V_i - V_{sa}), \quad (5)$$

$$I_{i\ell} = \rho g_\ell (V_i - V_\ell), \quad (6)$$

where g_{Na} , g_K , g_{sd} , g_{sa} , and g_ℓ are the maximal conductances, and the reversal (Nernst) potentials for each ionic current are denoted by V_{Na} , V_K , V_{sd} , V_{sa} and V_ℓ .

It turns out that I_{Na} and I_K are simplified fast Hodgkin-Huxley currents representing Na^+ and K^+ channels, respectively. These fast currents are responsible for spike generation [20]. I_{sd} and I_{sa} are slow currents which are responsible for

TABLE I. Parameter values of the neuronal dynamics model according to Ref. [20].

Membrane capacitance		$C_M = 1.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$		
Conductances (mS/cm ²)				
$g_{\text{Na}} = 1.5$	$g_{\text{K}} = 2.0$	$g_{sd} = 0.25$	$g_{sa} = 0.4$	$g_{\ell} = 0.1$
Characteristic times (ms)				
$\tau_{\text{Na}} = 0.05$	$\tau_{\text{K}} = 2.0$	$\tau_{sd} = 10$	$\tau_{sa} = 20$	
Reversal potentials (mV)				
$V_{\text{Na}} = 50$	$V_{sd} = 50$	$V_{\text{K}} = -90$	$V_{sa} = -90$	$V_{\ell} = -60$
$V_{0\text{Na}} = -25$	$V_{0\text{K}} = -25$	$V_{0sd} = -40$		
Other parameters				
$\rho_0 = 1.3$	$\phi_0 = 3.0$	$T_0 = 20^\circ\text{C}$	$\tau_0 = 10$	$\eta = 0.012 \mu\text{A}$
$\gamma = 0.17$	$s_{\text{Na}} = 0.25$	$s_{\text{K}} = 0.25$	$s_{sd} = 0.09$	

subthreshold activation; i.e., they activate more slowly at lower membrane potentials [15]. These slow currents are necessary to generate bursting behavior.

We would like to remark that I_{sd} represents a generic voltage-gated Ca^{2+} channel and I_{sa} a current with behavior reminiscent of SK channels. However, while real SK channels are Ca^{2+} -sensitive rather than voltage-sensitive, the combination of I_{sa} and I_{sd} present in this model yields a behavior similar to voltage-gated Ca^{2+} channels coupled with SK channels. This procedure of replacing an ion-sensitive with a voltage-gated channel is common in biophysical models of neurons: For example, the inactivation of fast Na^+ channels is not really voltage-gated, but it is modeled this way in many models of neuronal dynamics. Hence, this model represents SK channels as voltage-sensitive because I_{sa} reasonably behaves like SK without the need for keeping track of intracellular Ca^{2+} .

For thermally sensitive neurons ρ is a scale factor depending on the temperature T which, for the kinetic ion model, is

$$\rho = \rho_0 \frac{(\tau - \tau_0)}{\tau_0}, \quad (7)$$

where ρ_0 , T_0 , and τ_0 are parameters.

The activation currents a_{Na} , a_{K} , a_{sd} , and a_{sa} have their evolution described by the differential equations

$$\frac{da_{\text{Na}}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{\text{Na}}} (a_{\text{Na},\infty} - a_{\text{Na}}), \quad (8)$$

$$\frac{da_{\text{K}}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{\text{K}}} (a_{\text{K},\infty} - a_{\text{K}}), \quad (9)$$

$$\frac{da_{sd}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sd}} (a_{sd,\infty} - a_{sd}), \quad (10)$$

$$\frac{da_{sa}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sa}} (-\eta I_{sd} - \gamma a_{sa}), \quad (11)$$

where τ_{Na} , τ_{K} , τ_{sd} , and τ_{sa} are characteristic times, and η , γ are other parameters, and we define a second temperature-dependent scale factor,

$$\phi = \phi_0 \frac{(\tau - \tau_0)}{\tau_0}. \quad (12)$$

Any inactivation of the ionic channels are neglected [15]. The factor η serves for increasing Ca^{2+} concentration following I_{sa} , and γ accounts for active elimination of intracellular Ca^{2+} .

The activation functions in the stable state, namely $a_{\text{Na},\infty}$, $a_{\text{K},\infty}$, $a_{sd,\infty}$, are related to the membrane potential by sigmoid

functions:

$$a_{\text{Na},\infty} = \frac{1}{1 + \exp[-s_{\text{Na}}(V_i - V_{0\text{Na}})]}, \quad (13)$$

$$a_{\text{K},\infty} = \frac{1}{1 + \exp[-s_{\text{K}}(V_i - V_{0\text{K}})]}, \quad (14)$$

$$a_{sd,\infty} = \frac{1}{1 + \exp[-s_{sd}(V_i - V_{0sd})]}, \quad (15)$$

where s_{Na} , s_{K} , and s_{sd} are constants and $V_{0\text{Na}}$, $V_{0\text{K}}$, and V_{0sd} are activation voltages. The parameter values to be used in this paper are listed in Table I. The temperature we use in numerical simulations is $T = 8.0^\circ\text{C}$, for which we find bursting behavior characterized by repetitive spiking and the interspike interval (ISI) exhibits a chaotic evolution, followed by a quiescent regime [49–54]. A detailed analysis of the dependence of the neuron behavior with the temperature can be found in Ref. [20].

A representative example of bursting is shown in Fig. 1(a): The membrane potential of a single neuron described by the

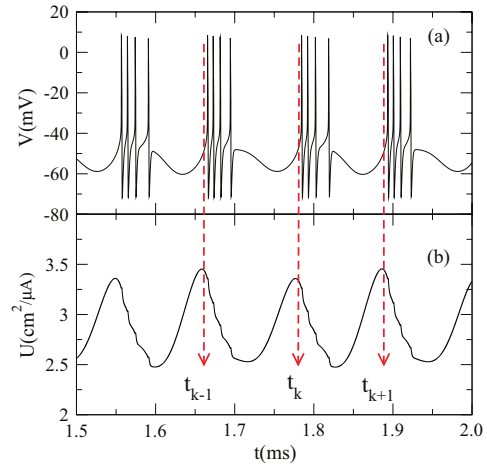


FIG. 1. (Color online) Time evolution of the (a) membrane potential (b) recovery variable (inverse of the subthreshold repolarization current) for an isolated neuron at temperature $T = 8.0^\circ\text{C}$. Other numerical parameters are listed in Table I. The red arrows indicate the times at which bursting cycles begin.

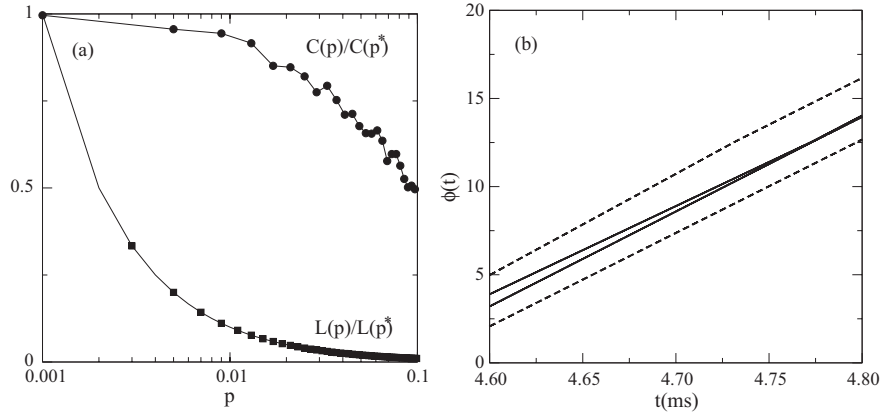


FIG. 2. (a) Normalized clustering coefficient (circles) and normalized average path length (squares) as a function of the probability of nonlocal shortcuts for a network with $N = 2000$ nodes. The reference probability is $p^* = 0.001$, with $L(p^*) = 1.0 \times 10^{-6}$ and $C(p^*) = 2.0 \times 10^{-6}$. (b) Time evolution of the bursting phase of two selected neurons in a SW network with $p = 0.01$. Dashed lines stand for uncoupled neurons; solid lines are for coupled neurons with $g_c = 0.01$ mS/cm².

Huber-Braun model undergoes repetitive spiking after periods of quiescent behavior. The beginning of each outburst of repetitive spiking is also a local maximum of the recovery variable $U = 1/I_{isa}$ and may be considered as the beginning of a bursting cycle [Fig. 1(b)]. This makes it possible to define a geometric phase. Let t_k be the time at which a k th bursting cycle begins. The phase is obtained by simple interpolation as [23]

$$\varphi(t) = 2\pi k + 2\pi \frac{t - t_k}{t_{k+1} - t_k}, \quad (t_k < t < t_{k+1}), \quad (16)$$

and increases monotonically with time. However, due to the chaotic evolution of the membrane potential related to repetitive spiking, it turns out that the interval $t_{k+1} - t_k$ is different for each burst. Hence, a bursting frequency,

$$\Omega = \frac{d\varphi}{dt} \doteq \frac{\varphi(t) - \varphi(0)}{t}, \quad (17)$$

gives the time rate of the phase evolution (in kHz).

III. NETWORK CONNECTIVITY

Two key quantifiers for complex networks are their average distance between nodes L and the clustering coefficient C . The latter, roughly speaking, is the degree of overlap between neighborhoods of different sites. In other words, if we have a given node i connected to two other nodes j and k , C gives a probability that the nodes j and k are themselves connected. Small-world networks are characterized by small L values and a relatively large C value. Regular lattices have large values for C , but they have local connections only, which accounts for a large value of L . In contrast, random networks have small values for both L and C [43]. This suggests that SW networks are between these two limiting situations. We obtained SW networks following a procedure from Newman and Watts [55]: We start from a regular lattice with nearest neighbors and next-nearest neighbors; then we add nonlocal shortcuts in this lattice with a probability p . These shortcuts are ultimately responsible for diminishing the average

path length in the network, whereas the nearest neighbors account for the large clustering coefficient displayed by SW networks.

Hence, the two parameters characterizing the network architecture to be used are the number of neurons N and the probability of nonlocal shortcuts p . The network connectivity can be described by the adjacency matrix a_{ij} whose elements are equal to 1 (0), if the neurons i and j are (are not) connected. If the probability p is small, this matrix is band-diagonal and presents sparse nonzero elements at both sides. In Fig. 2(a) we plot the normalized clustering coefficient $C(p)/C(p^*)$ (where $p^* = 0.001$) and the normalized average path length $L(p)/L(p^*)$ as a function of the probability of nonlocal shortcuts for a network with $N = 2000$ nodes. We have chosen to work with $p = 0.01$, for which $C \sim 0.9$ is relatively large, whereas $L \sim 0.2$ is comparatively small, such that the conditions for a SW network are fairly fulfilled.

The coupling among neurons enters in the model through a synaptic current I_{syn} which is added in the differential equation (1) governing the behavior of the membrane potential for the i th neuron,

$$C_M \frac{dV_i}{dt} = -I_{iNa} - I_{iK} - I_{isd} - I_{isa} - I_{i\ell} - I_{syn}, \quad (18)$$

where

$$I_{syn} = g_c \sum_{j=1}^N a_{ij} r_j(t) (V_{syn} - V_j), \quad (19)$$

where g_c is a coupling strength with conductance dimensions, a_{ij} are the elements of the adjacency matrix, V_{syn} is the synaptic reverse potential, and $r_j(t)$ is the fraction of bond receptors of the j th neuron, whose time evolution is described by the differential equation (“synaptic dynamics”) [56]

$$\frac{dr_j}{dt} = \left(\frac{1}{\tau_r} - \frac{1}{\tau_d} \right) \frac{1 - r_j}{1 + \exp(-V_j + V_0)} - \frac{r_j}{\tau_d}, \quad (20)$$

where V_j is the membrane potential of the postsynaptic neuron and τ_r and τ_d are characteristic rise and decay times,

TABLE II. Parameter values for the synaptic dynamics according to Ref. [21].

Characteristic times (ms)	
$\tau_r = 0.5$	$\tau_d = 8$
Reversal potentials (mV)	
$V_{\text{syn}} = 20$	$V_0 = -20$

respectively, of the chemical synapse. The numerical values of the coupling parameters to be used in the simulations reported in this work can be found in Table II.

In the numerical simulations of SW networks of thermally sensitive neurons we use networks with $N = 2000$, with shortcut probability $p = 0.01$ and coupling strength $g_c = 0.01$ mS/cm², unless stated differently. Solving the coupled system of $5N$ equations (using a fourth-order Runge-Kutta method with fixed step size) yields $V_i(t)$ for each neuron, such that we can trace its time evolution and the times t_k at which the bursting cycles occur. After a sufficiently long integration we can retrace the time series and compute, using Eq. (16), the time evolution of the corresponding phase. The effect of coupling can be observed in Fig. 2(b), where we compare the phase evolution for two neurons when uncoupled (dashed lines) and after coupling (solid lines). It is clear that one of the effects of coupling is to induce phase synchronization of bursting, $\varphi_1(t) = \varphi_2(t) = \dots = \varphi_N(t)$, in such a way that the coupled neurons, even though not fully synchronized, are able to display a collective effect, bursting at the same time. The mean field of a network of synchronized bursters displays large-amplitude oscillations reflecting the coherent behavior of the assembly.

Two useful numerical diagnostics of bursting synchronization are the mean field of the network and Kuramoto's order parameter. The former is obtained by averaging the membrane voltages of all neurons belonging to the network at a given time: $V_m = (1/N) \sum_{i=1}^N V_i$. If the bursters are nonsynchronized, i.e., if they begin their bursting cycles at different times, the corresponding mean field exhibits small-amplitude noisy fluctuations with time. In a synchronized state, however, the mean field time evolution displays large-amplitude oscillations. The expected effect of the control is thus the reduction to minimal levels of the network mean field.

The complex phase order parameter is defined as [57]

$$z(t) = R(t) \exp(i\Phi(t)) \equiv \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \exp(i\varphi_j(t)), \quad (21)$$

where R and Φ are the amplitude and angle, respectively, of a centroid phase vector for a one-dimensional lattice with periodic boundary conditions. If the neurons are uncoupled, for example, their bursting phases $\varphi_i(t)$ are expected to be uncorrelated such that their contribution to the result of the summation in Eq. (21) is typically small (due to statistical coincidences). In the limit of an infinite site ($N \rightarrow \infty$) we expect $R(t)$ to vanish. On the other hand, in a completely phase synchronized state the order parameter magnitude asymptotes the unity, indicating a coherent superposition of the phase vectors at each time. We usually compute the time-averaged order parameter magnitude $\bar{R} = \lim_{T \rightarrow \infty} (1/T) \int_0^T R(t) dt$.

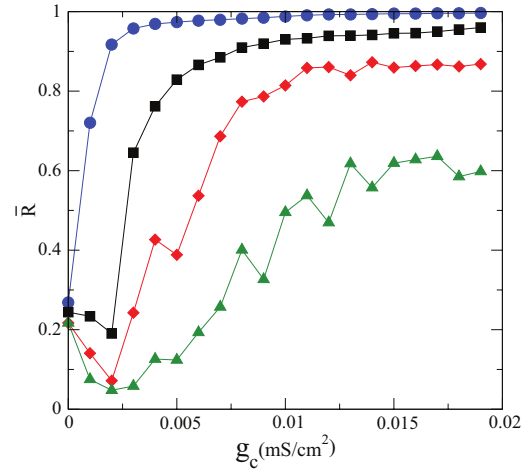


FIG. 3. (Color online) Time-averaged order parameter magnitude as a function of the coupling strength for SW networks with different values of the shortcut probability p : 0.0001 (green triangles), 0.001 (red diamonds), 0.004 (black squares), 0.020 (blue circles).

The time-averaged order parameter magnitude is plotted, in Fig. 3, against the coupling strength g_c , for SW networks with shortcut probabilities ranging from zero to 0.02. When the latter parameter is zero, the network has regular connections only, and thus it is unlikely to display synchronized behavior, if the coupling strength is small enough. In fact, \bar{R} fluctuates between 0.05 and 0.60 in the coupling parameter range considered (green triangles in Fig. 3).

On the other hand, even a small probability is able to make at least part of the neurons to synchronize their bursting phases. For $p = 0.001$ (red diamonds in Fig. 3) and 0.004 (black squares in Fig. 3) a transition from a nonsynchronized to synchronized behavior is observed when g_c increases. The transition may occur for extremely small values of g_c , as when $p = 0.02$ (blue circles in Fig. 3).

From the above results, it is likely that the network (or at least parts of it) will synchronize if the coupling strength and the probability of nonlocal shortcuts is large enough. The synchronization of neuron activity has been related to some pathological rhythms like essential tremor and Parkinson's disease [26,32]. One strategy to diminish or suppress these oscillations is to apply some external intervention so as to take the network out of a synchronized state. This is the subject of the following sections.

IV. CONTROL THROUGH AN EXTERNAL TIME-PERIODIC SIGNAL

Inspired in techniques of deep-brain stimulation, in which an external time-periodic electric signal is applied to a cortical area to mitigate abnormal rhythms appearing in pathological conditions, we can investigate the control of bursting synchronization through a time-periodic signal with a given amplitude and frequency [29–31]. Such perturbation, when applied to an ensemble of Rulkov neurons [58,59] has been shown to produce global bursting frequency locking for scale-free

C. A. S. BATISTA *et al.*

PHYSICAL REVIEW E **87**, 042713 (2013)

networks [60] and nonlocally coupled networks [61,62], as well as clusters of SW networks [45].

A time-periodic signal applied to a given neuron can be represented by an external injected current of amplitude I_0 (in $\mu\text{A}/\text{cm}^2$) and frequency ω (in kHz) of the form

$$I_{\text{ext}} = I_0 \sin(\omega t), \quad (22)$$

which is added to the right-hand side of Eq. (18). In strongly coupled networks (like globally or power-law coupled neurons) this intervention can be made on a single selected neuron. For scale-free networks, where there is a strongly connected hub, the latter can be the target of the intervention. In sparsely connected networks, like SW or random ones, it is unfeasible to randomly select a single neuron, since it is so poorly connected that a modification in its dynamics does not influence the network in a significant way. Hence, we choose to make the intervention in all neurons. This is biologically feasible since the electrodes injecting an ac current into a given region of the brain do modify the extracellular field potentials for a number of nearby neurons.

In order to investigate the effect of this external source we have used coupling strength values for which the unperturbed lattice ($I_0 = 0$) exhibits bursting synchronization. This synchronization between the bursting neurons and the external signal is possible due to the coupling effect on the triggering or termination of a burst in the individual neurons. A burst can be terminated (the neuron is driven to a quiescent state) if the external signal is positive. Conversely, a burst can be delayed if the signal is negative. The combination of these effects leads to the synchronization of the driven neuron with the signal. The effect of coupling, once it takes into account the mutual influences of all neurons in the network, is to change the mean field that each neuron feels.

When the bursting phases φ_i are equal, for a set of neurons, the corresponding frequencies $\Omega_i = \dot{\varphi}_i$ are likewise equal (the opposite is not necessarily true, though, for out-of-phase bursters can synchronize their frequencies, as is well known). The frequency mismatch $\Omega_i - \omega$ is plotted in Fig. 4 against the control frequency ω for different values of the control amplitude I_0 . For each value of ω the bursting frequencies Ω_i are scattered over a relatively narrow interval, generating a fuzzy strip of points. The wider this strip, the less synchronized (in frequency) are the bursters. The difference $\Omega_i - \omega$ vanishes for a narrow interval of frequencies centered at $\omega = \omega_0 \approx 0.005$ kHz, indicating frequency locking with the external signal at frequencies around ~ 5 Hz [Fig. 4(a)].

Increasing the driving amplitude enlarges the frequency-locking interval [Figs. 4(a) and 4(b)]. For driving frequencies larger than those of this interval the strip of bursting frequencies is notably wide, indicating that the bursting neurons switch to frequencies different from those of the driving signal and of the other mutually synchronized bursters [23]. Figures 5(a) and 5(b) depict the time evolution of the external driving signal I_{ext} for $\omega = 8$ Hz, $I_0 = 0.10$ and $0.15 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, respectively. In the former case, the effect of the driving signal is weak, and we observe a small reduction in the mean field amplitude [Fig. 5(c)] and likewise a small decrease of the order parameter magnitude [Fig. 5(e)]. Actually the latter undergoes low-frequency oscillations, characterizing a kind of beat. For larger amplitude, however, the mean field

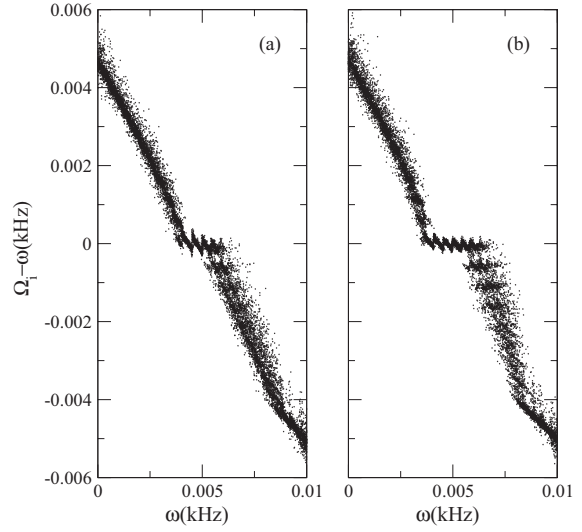


FIG. 4. Frequency mismatch of bursting neurons vs the external driving frequency for a SW network with $g_s = 0.01 \text{ mS}/\text{cm}^2$, $p = 0.01$ and a driving signal with amplitude (a) $I_0 = 0.010 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ and (b) $I_0 = 0.015 \mu\text{A}/\text{cm}^2$.

oscillation amplitudes decrease [Fig. 5(d)], indicating that the synchronized bursting is partially suppressed in this case. This observation is reinforced by the behavior of the order parameter [Fig. 5(f)], although with the same kind of beat.

Now we consider the effect of a driving signal with frequencies inside the locking interval ($\omega = 5$ Hz) and at the left-hand side of it ($\omega = 1$ Hz). These two cases, with the driving amplitude unchanged, are considered in Figs. 6(a) and 6(b),

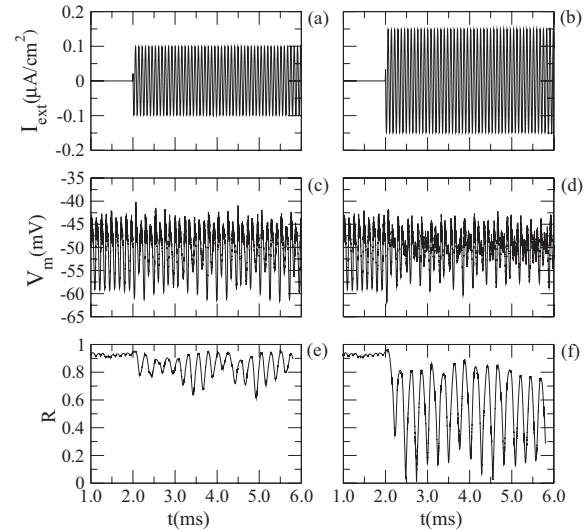


FIG. 5. Time evolution of the external driving signal I_{ext} [(a) and (b)], mean field [(c) and (d)], and order parameter magnitude [(e) and (f)] for $\omega = 8$ Hz, $I_0 = 0.10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ [(a), (c), and (e)], and $I_0 = 0.15 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ [(b), (d), and (f)].

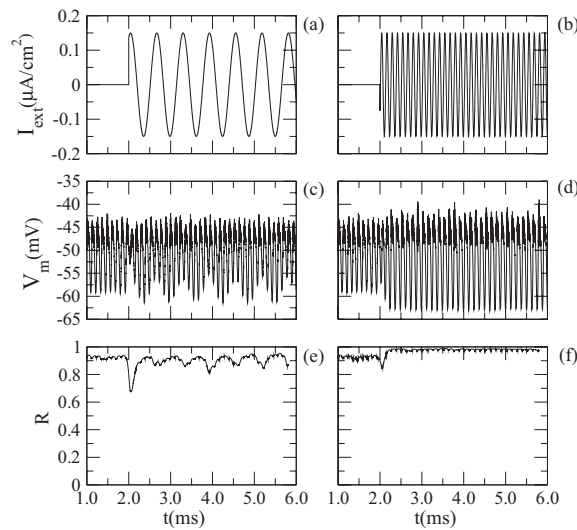


FIG. 6. Time evolution of the external driving signal I_{ext} [(a) and (b)], mean field [(c) and (d)], and order parameter magnitude [(e) and (f)] for $I_0 = 0.15 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ and $\omega = 1 \text{ Hz}$ [(a), (c), and (e)] and $\omega = 5 \text{ Hz}$ [(b), (d), and (f)].

respectively. In both cases there is no noticeable change in the oscillations of the network mean field [Figs. 6(c) and 6(d)], indicating that the synchronized state is not affected by the control signal for such frequencies, a conclusion supported by the order parameter magnitude [Figs. 6(e) and 6(f)].

It turns out that a detailed knowledge of the frequency-locking region, in the amplitude vs frequency diagram, is essential to design a proper application of the external control signal. In this diagram the frequency-locking regions are represented by an Arnold-like tongue similar to that obtained for periodically forced oscillators [Fig. 7(a)]. The width of this Arnold tongue $\Delta\omega$, increases with the signal amplitude [Fig. 7(b)]. The wider the frequency-locking interval is, the more robust is the external driving with respect to imperfect

parameter determination and noise, which is a question of considerable experimental importance.

The tongue is clearly asymmetric for small amplitudes, for its left boundary is steeper than the right one. In order to characterize quantitatively this asymmetry we also define a partial width $\delta\omega$ with respect to the center ω_0 of the locking frequency interval [Fig. 7(b)], which also increases with d , whereas its complement $\Delta\omega - \delta\omega$ practically does not increase with I_0 , as can also be seen in the left boundary of the tongue depicted in Fig. 7(a).

V. CONTROL THROUGH A TIME-DELAYED FEEDBACK SIGNAL

The use of an external input as a control device for neuron bursting involves a number of problems related with the choice of parameters, especially the amplitude and frequency. If the amplitude of the external signal is too large, for example, we could have neuron damage, and if the frequency falls inside a given mode-locking tongue (or, as we have seen, at its left-hand side also) we would have practically no effect in terms of control. Another procedure to accomplish bursting control consists of using a time-delayed feedback signal. This has the advantage of always working with signals of appropriate intensity, and it has been shown to be capable to suppress chaotic bursting synchronization in neuronal networks with several types of coupling: global (all-to-all) [46,47], random [48], and scale-free [63].

According to the value that the mean field takes on for a given time t and its value at an earlier time τ (the control delay), we can design a feedback signal to be applied to the network so as to drive the system out of a synchronized state. This is feasible if a probe is inserted in the network measuring the mean field at different times, and integrating the effect of time-delayed values into a feedback scheme which applies to the network a control signal. The latter is similar in essence to the one studied in the previous section, but its amplitude and frequency are no longer constants but instead determined by the network dynamics itself.

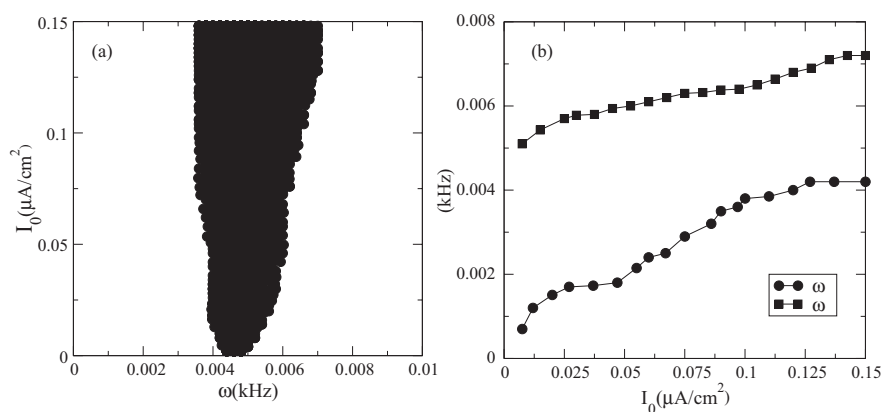


FIG. 7. (a) Arnold-like tongue of frequency locking for coupled bursting neurons in a SW network. (b) Full width (squares) and partial width (circles) of the mode-locking tongue as a function of the driving amplitude.

Let $V_m(t)$ and $V_m(t - \tau)$ be the neuronal mean field measured at two times with a delay τ (measured in ms). The feedback electric signal is

$$I_{\text{feed}} = g_f [V_m(t - \tau) - V_m(t)], \quad (23)$$

where g_f is a control amplitude (also with conductance dimensions), which may or may not vary during the application, according to the protocol used. The intensity of the control signal is thus proportional to the difference between the actual mean field and the time-delayed one. Let us consider first the case in which the network is nonsynchronized: the mean field presents small-amplitude fluctuations during an arbitrarily large time. Hence, the difference $V_m(t - \tau) - V_m(t)$ is likely to be small, and practically no feedback is needed. On the other hand, if the network is synchronized the oscillations in the mean field makes the difference large in general, and the intensity of the control signal is proportional to this difference. As the control drives the network out of a synchronized state, the mean field oscillations become smaller and thus the control signal itself does not need to be as strong as before.

A. Free-running feedback signal

The effect of a free-running time-delayed feedback signal is illustrated by Fig. 8, obtained for two different values of g_f and the same values of the time delay $\tau = 2$ ms. In Figs. 8(a) and 8(b) we plot the time evolution of the feedback signals I_{feed} for $g_f = 0.010$ mS/cm² and 0.015 mS/cm², respectively. We observe that, after the feedback signal is switched on, the oscillations of the mean field V_m are just slightly decreased for $g_f = 0.010$ mS/cm² [Fig. 8(c)] and much more diminished for 0.015 mS/cm² [Fig. 8(d)]. Indeed, after the beginning of the control the order parameter magnitude decreases to 0.8 in

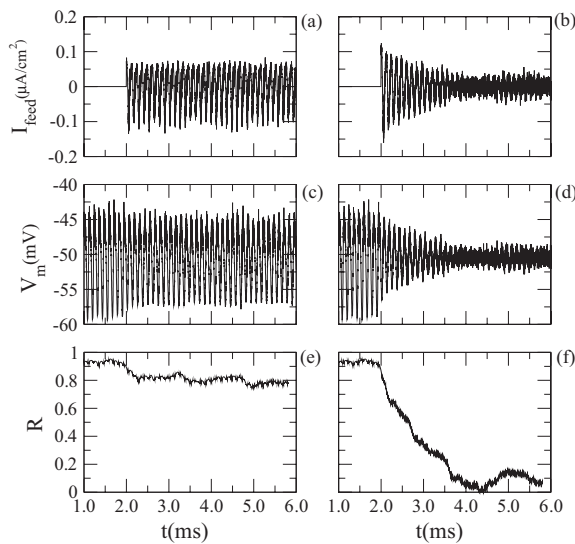


FIG. 8. Time evolution of the free-running time-delayed feedback signal I_{feed} [(a) and (b)], mean field [(c) and (d)], and order parameter magnitude [(e) and (f)] for $g_c = 0.01$ mS/cm² [(a), (c), and (e)] and $g_c = 0.015$ mS/cm² [(b), (d), and (f)]. In both cases $\tau = 2$ ms.

the former case [Fig. 8(e)] and to almost zero in the latter one [Fig. 8(f)].

B. Protocols for a smart feedback signal

Let us assume that the feedback circuitry necessary to the control procedure is designed to work as a kind of “smart” pacemaker. We can, in principle, program this pacemaker to obey a given control protocol, where we wish to comply with two basic characteristics: (i) The external signal must be as low as possible so as not to perturb too much the same neurons we want to control; (ii) the external signal must be kept small so as to conserve energy and prolong the battery life of the pacemaker. The criterion (i) is almost automatically satisfied for a time-delayed feedback signal, since the control signal (being proportional to the mean field) is never larger than the mean field for the values of g_f we used in our simulations. The criterion (ii) is somewhat more difficult to fulfill, so we need to compare different control protocols in order to measure how much energy they need to achieve a determined goal (in our case, an efficient suppression of synchronization).

1. Protocol I

In the free-running operation, the control is always “on.” An alternative procedure would be a pulsed operation, which we now consider. The first protocol (P1) consists on applying the feedback signal at a given time $t = t_i$ and switching it off, a short interval after, at $t = t_f$. As a representative example of the usefulness of this protocol to control bursting synchronization, we depict in Figs. 9(a) and 9(b) the time evolution of the time-delayed feedback signal I_{feed} for $g_f = 0.010$ mS/cm² and 0.015 mS/cm², respectively. In both cases the signal is switched on at $t_i = 2.0$ ms and switched off

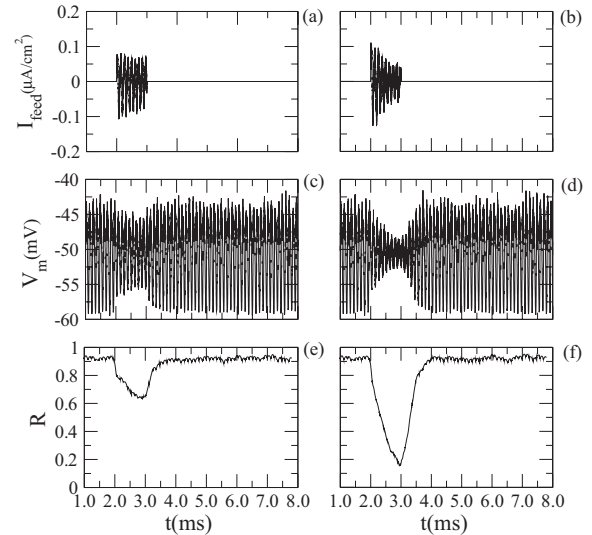


FIG. 9. Time evolution of the time-delayed feedback signal (protocol P1) I_{feed} [(a) and (b)], mean field [(c) and (d)], and the order parameter magnitude [(e) and (f)] for $g_c = 0.010$ mS/cm² [(a), (c), and (e)] and $g_c = 0.015$ mS/cm² [(b), (d), and (f)]. In both cases $\tau = 2$ ms.

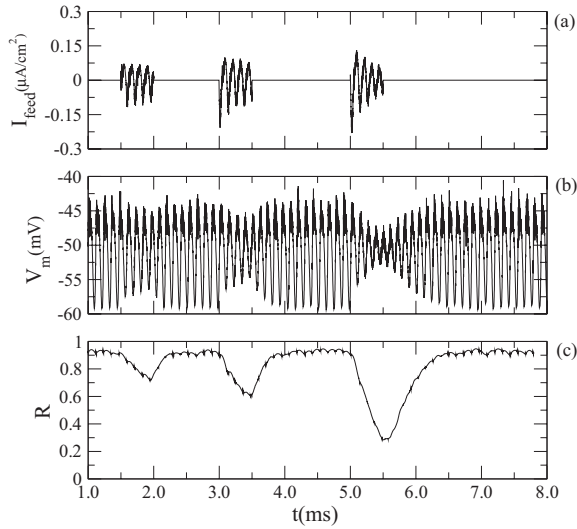


FIG. 10. Time evolution of the (a) time-delayed feedback signal (protocol P1) I_{feed} , (b) mean field, and (c) order parameter magnitude for three different values of the time delay: τ , 2τ , and 3τ , with $\tau = 10$ ms and $g_c = 0.010$ mS/cm².

at $t_f = 3.0$ ms. The corresponding mean field, which has large-amplitude oscillations of ca. 15 mV amplitude (for the uncontrolled network), diminishes its amplitude to ~ 10 mV [Fig. 9(c)] and ~ 5 mV [Fig. 9(d)] as long as the control signal is applied. The order parameter decreases to 0.6 [Fig. 9(e)] and 0.2 [Fig. 9(f)] for these cases.

The control signal is oscillatory but its amplitude decreases during application since the network becomes more synchronized due to the control. Moreover, the network has a certain “inertia”: After the control is switched on it takes a certain time to achieve a significant reduction in the mean field; after the control is switched off it takes a certain time for the network to resume its previous (synchronized) behavior. These effects are enhanced for increasing coupling strength [compare Figs. 9(c) and 9(d)].

In order to examine the influence of the time delay on the effectiveness of the feedback control through protocol P1, we switch on the control at $t_i = 1.5$ ms and switch it off at $t_f = 2.0$ ms, using a time delay $\tau = 1.0$ ms [Fig. 10(a)]. Then we repeat the application of control at times $t_i = 3.0$ and 5.0 ms with the same duration and with time delays 2τ and 3τ , respectively. In Fig. 10(b) we observe that the oscillations of the mean field decrease their amplitudes as τ is increased. Moreover, the order parameter plunges into smaller values as τ increases [Fig. 10(c)].

The results of Fig. 10 suggest that increasing the time delay is an efficient and “nonexpensive” way to achieve desynchronization of the network (instead of increasing the strength parameter g_f). In fact, as shown in Fig. 11, the mean order parameter magnitude of a controlled network decreases, as a general trend, with the time delay τ , for different values of the control amplitude g_f (the mean is computed as long as the control is applied). It is worth noting that, if the latter is too small, there is practically no effect of the time delay,

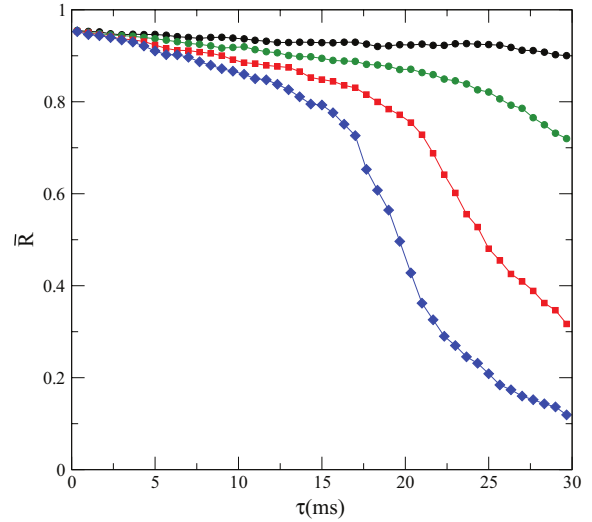


FIG. 11. (Color online) Order parameter magnitude as a function of the time delay for different values of the control amplitude: $g_f = 0.005$ mS/cm² (black circles), $g_f = 0.010$ mS/cm² (green circles), $g_f = 0.015$ mS/cm² (red squares), and $g_f = 0.020$ mS/cm² (blue diamonds).

unless it is so large that it is unfeasible from the point of view of the simulation time (or the time of a hypothetical realistic application). We conclude that, for the time delay to play a significant role in the desynchronizing effect, the amplitude must be higher than ~ 0.015 (indicated by red squares in Fig. 11).

The effectiveness of the control procedure on reducing or suppressing synchronization can be measured by the *suppression coefficient* [47],

$$S = \sqrt{\frac{\text{Var}(V_{m0})}{\text{Var}(V_{mf})}}, \quad (24)$$

where V_{m0} and V_{mf} are the values of the mean field in the absence and presence of the control, respectively, and $\text{Var}(\cdot)$ stands for the variance of the mean field oscillations. The feedback scheme is ideally efficient when the variance of the controlled mean field vanishes, irrespective of its value without control, corresponding thus to an infinite value of S . As a general rule, the larger the value of S , the more efficient the feedback will be on suppressing synchronization. It is convenient to consider regions with large values of S , or domains of control, in the control parameter plane where the control strength g_f is plotted against the time delay τ .

Figure 12 displays the suppression coefficient for a time-delayed control signal as a function of g_f and τ , indicating that a good suppression of bursting synchronization is obtained for $g_f \gtrsim 0.012$ mS/cm² and $\tau \gtrsim 25$ ms. The protocol (P1) has the disadvantage of the control signal being applied irrespective of the value of the order parameter. This means that the control is continually applied even if the order parameter is small. We can devise other protocols to apply the control signal in a smart way from the point of view of energy saving, and

C. A. S. BATISTA *et al.*

PHYSICAL REVIEW E **87**, 042713 (2013)

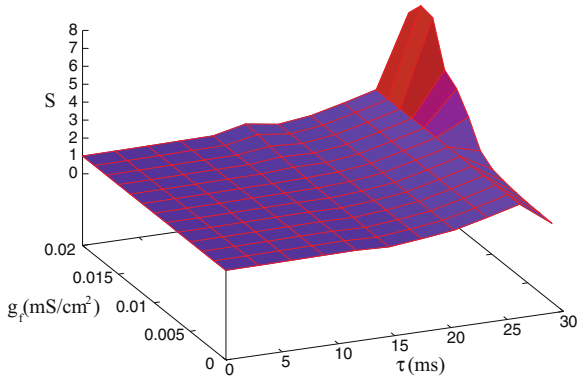


FIG. 12. (Color online) Suppression coefficient as a function of the control parameters (strength and time delay) for time-delayed feedback control (protocol P1).

based on monitoring the actual value of the order parameter. We propose the use of two such “smart” protocols.

2. Protocol 2

Here we establish the order parameter magnitude as a diagnostic tool of synchronization (it involves rather simple arithmetic operations which can be carried out by a microchip in the pacemaker circuitry, for example). We predefine, in a rather arbitrary way, values $\bar{R} > 0.95$ as characterizing a (global) synchronized state and values $\bar{R} < 0.4$ as characterizing a target nonsynchronized state, i.e., the goal which the control procedure is aimed to reach.

The second protocol (P2) is implemented as follows: The control is switched on, with a given strength g_f , only if the network order parameter magnitude becomes less or equal to $R_1 = 0.95$. This is a convenient value since, in practice, a synchronized network has $R \sim 0.95$ most of the time, with small fluctuations. As the neurons become nonsynchronized the order parameter begins to decrease and it is monitored until it reaches $R_2 = 0.40$; then it is switched off. Without control the network tends to resume, after some time, its previously synchronized state. Hence, when R increases past $R_3 = 0.50$ the control is switched on again with the same value of g_f as before.

While the uncontrolled mean field oscillation amplitudes lie in the ~ 15 -mV range, the controlled oscillations have roughly half this value [Fig. 13(a)], and the signal is applied in the form of short pulses of constant amplitude $g_f = g_c$ [Fig. 13(b)] according to the actual value of the order parameter magnitude [Fig. 13(c)], which oscillates between R_2 and R_3 . These limits (but not necessarily their difference) can be lowered if we wish that the mean field oscillation amplitudes become even shorter.

3. Protocol 3

The third protocol (P3) is similar to P2: When $R \leq R_1$ the control is switched on until $R \leq R_2$, when it is switched off, and it is switched on again only if $R \geq R_3$ [Fig. 14(c)], with a similar decrease of the mean field oscillation amplitudes, when compared with P2 [Fig. 14(a)]. The difference with P2 lies in the intensity of the control signal. To further save energy, each

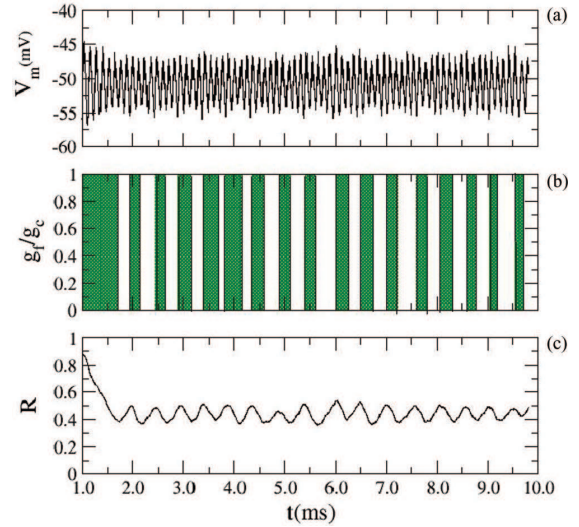


FIG. 13. (Color online) Time evolution of (a) mean field, (b) normalized control signal amplitude, and (c) order parameter magnitude for a time-delayed feedback signal applied according protocol P2, with $g_f = 0.012$ mS/cm² and $\tau = 1$ ms. The area under the control pulses is depicted in green.

time we switch on the control we use initially a very small value of g_f (say, 10% of g_c) and test whether or not R is kept smaller than R_3 : If so, g_f is not altered; if not, we slightly increase g_f and test again, until we reach a satisfactory value, which is usually of the order of 50% of g_c [Fig. 14(b)].

However, since the control pulses in P3 are of lower amplitude than in P2, they have to be applied more often;

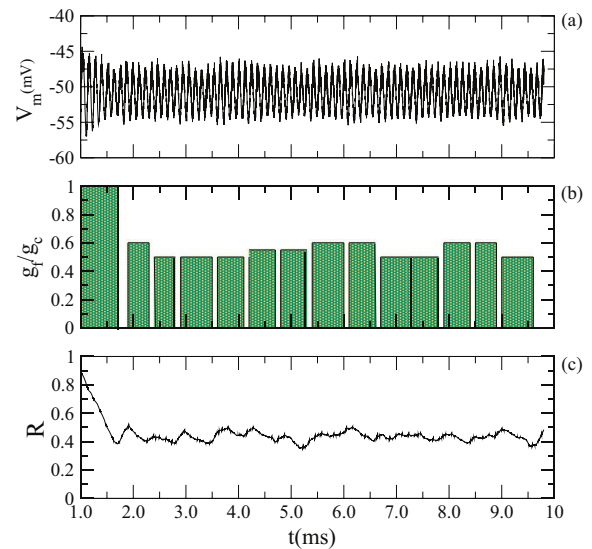


FIG. 14. (Color online) Time evolution of (a) mean field, (b) normalized control signal amplitude, (c) order parameter magnitude, for a time-delayed feedback signal applied according protocol P3, with $\tau = 1$ ms. The area under the control pulses is depicted in green.

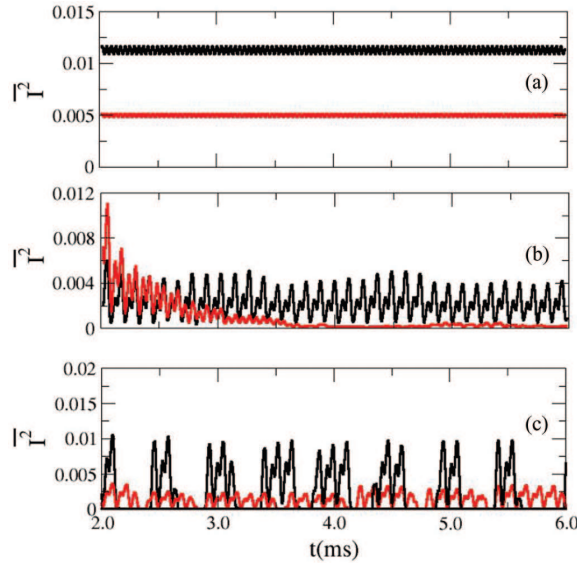


FIG. 15. (Color online) Running averages of the signal current squared $\overline{I^2}$ [measured in $(\mu\text{A}/\text{cm}^2)^2$] for (a) an external time-periodic signal, with $\omega = 8$ Hz, $I_0 = 0.010 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (red) and $I_0 = 0.015 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ (black); (b) a free-running feedback signal, with $g_f = 0.015 \text{ mS}/\text{cm}^2$, $\tau = 1$ ms (black) and 3 ms (red); (c) a feedback signal using the protocols P2 (black), and P3 (red).

i.e., the intervals between two pulses are shorter than for protocol P2. We integrated the area under the curve of the control pulses [depicted in green bars in Figs. 13(b) and 14(b)] in order to evaluate the “energy content” of the control signals according to the protocols P2 and P3, having the same interval $R_2 < R < R_3$ for the order parameter. This quantity has been found to be 36 400 for protocol P2 (Fig. 13) and 36 300 for P3 (Fig. 14), resulting in a slight advantage of P3 over P2.

4. Comparisons among different control procedures

A more direct way to compare the energy expenditure for the different control procedures we have introduced is to compute the power related to the injected currents, both the external time-periodic signal (22) and the time-delayed feedback signal (23). Assuming an effective conductance g_{eff} , the time-averaged power required for each signal is $P = \overline{I^2}/g_{\text{eff}}$. In Fig. 15 we plot the running average of the signal current squared $\overline{I^2}$ for a given time window. The actual energy consumed is proportional to the total area under the curves shown.

For the external signal (22) this quantity can be evaluated explicitly,

$$\overline{I^2} = \frac{I_0^2}{2} \left[1 - \frac{\sin(4\pi T/T_0)}{4\pi T/T_0} \right], \quad (25)$$

where T is the time window used for the running average and $T_0 = 2\pi/\omega$ is the natural period of the signal. When evaluating running averages it often turns out that $T \approx T_0$; hence, it results in a small amplitude oscillation around $I_0^2/4$. As a matter of fact, Fig. 15(a) shows the quantity $\overline{I^2}$ fluctuating around

$0.005 (\mu\text{A}/\text{cm}^2)^2$ for an amplitude $I_0 = 0.10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$, and $0.012 (\mu\text{A}/\text{cm}^2)^2$ for $I_0 = 0.15 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. In Fig. 15(b) we have computed $\overline{I^2}$ for the free-running time-delayed feedback signal with $g_f = 0.015 \text{ mS}/\text{cm}^2$, and $\tau = 1$ ms (red) and $\tau = 3$ ms (black). Since the value of $\overline{I^2}$ decreases exponentially with time for $\tau = 3$ ms it turns out that its effect, besides more efficient for suppressing synchronization, is also more energy saving than for $\tau = 1$ ms.

Finally, in Fig. 15(c) we compare the two protocols: P2 (black) with the $g_f = 0.015 \text{ mS}/\text{cm}^2$ (as in Fig. 13); and P3 (red) (as in Fig. 14). For P2 we must keep in mind that g_f is not constant, whereas the time delay τ is the same for them. The area under the curve for P3 is shorter than for P2, which reinforces our earlier observation that P3 is slightly more energy saving than P2. As for the protocol P1, it cannot be directly compared with P2 and P3 because the times at which the control is switched on and switched off are rather arbitrary and do not follow the behavior of the order parameter magnitude, as P2 and P3 do.

VI. CONCLUSIONS

In this paper we studied the control of bursting synchronization of a neuronal network using a Hodgkin-Huxley-type model of coupled differential equations that mimics the dynamical behavior of signal transmission among thermally sensitive neurons with chemical coupling. We have considered networks of coupled thermally sensitive neurons, whereas most of the existing works on this model considered a small number of neurons. Moreover, up to now only the spiking regime has been investigated, and we found parameter values such that thermally sensitive neurons present a bursting regime with two time scales (a fast spiking scale and a slow bursting scale), in which a geometrical phase was identified, allowing studies of phase and frequency synchronization of the bursting activity.

We used a SW coupling architecture in which we have regular local connections among neighbor neurons as well as nonlocal shortcuts randomly chosen according to a given probability. This probability was chosen such that the average path length of the network is small, due to the nonlocal shortcuts, like in a random network, whereas the clustering coefficient is relatively large due to the local connections as in a regular network. We characterized bursting phase synchronization through: (i) the amplitude of the mean field oscillations of the network and (ii) the bursting phase and its corresponding order parameter magnitude.

We observed a transition between a nonsynchronized and a synchronized bursting as the coupling strength increases past a critical value. This value becomes smaller as the probability of nonlocal shortcuts is increased, and the network is so sensitive to them that, for as few as 3% of nonlocal shortcuts (in a network of $N = 2000$ neurons) the network already exhibits bursting synchronization for small coupling strengths. This suggests the strong influence of nonlocal coupling features in collective phenomena displayed by complex networks.

Synchronized bursting makes the network mean field exhibit large-amplitude oscillations that may be undesirable, as in the case of abnormal rhythms related to Parkinson’s

C. A. S. BATISTA *et al.*PHYSICAL REVIEW E **87**, 042713 (2013)

disease and epileptic seizures. Hence, we studied procedures to control bursting synchronization so as to suppress or reduce it to tolerable levels. In this paper the numerical simulations were performed with a Hodgkin-Huxley-type model of thermally sensitive neurons. The temperature for which the bursting activity was found is lower than the physiological temperatures for Parkinsons disease and epileptic seizures. In spite of this, the model exhibits the same kind of behavior of other models for neuron dynamics where bursting synchronization has been described and studied, as the Hindmarch-Rose equations, the Bonhoeffer-Van der Pol model, and the Rulkov map [47].

One such procedure is to insert an external time-periodic control signal with constant amplitude and frequency. If the network is already synchronized we can view this external signal as a harmonic driving acting on a nonlinear oscillator, thus presenting the same kind of Arnold tongue behavior expected for such systems. In fact, we identified frequency-locking regions (tongues) in the control parameter plane and related their widths to the control amplitude. If we force the systems out of this frequency-locked state we can desynchronize a number of oscillators, in particular using frequencies higher than those belonging to the locking interval.

This external time-periodic signal has the disadvantage of having an amplitude which, if large enough, might damage the neurons on which the signal is being applied. An alternative procedure is to choose the signal amplitude according to the difference between the actual neuronal mean field and the mean field registered earlier (with a time delay τ), i.e., a time-delayed feedback signal which, by construction, has an amplitude typically smaller than the variable it intends to perturb. For example, if the action potential of the synchronized neurons

vary between 0 (just before a spike) and -70 mV (in the refractory postspike state) a feedback control signal amounts to just ~ 0.2 mV amplitude, which not only do not damage the neuron but also do not perturb it so to drive the neuron out of a bursting state.

In principle, the time-delayed feedback signal could be implemented through a pacemaker, and we proposed three different protocols for its use, besides the free-running application, taking into account the energy used to reduce bursting synchronization. In the first protocol we apply the control pulses at well-defined time intervals. We can control bursting synchronization by varying the time delay used in the feedback signal, and we showed that the order parameter can be made to vanish using a suitable value of τ . In particular, we identified the regions (in the control parameter plane) for which good suppression of synchronization is achieved.

Other protocols can be devised to save energy by applying the control signal only when the order parameter of the network is outside a specified range (of low values). In the second protocol we apply constant control pulses such that the order parameter is kept inside this range, and in a third protocol the minimum possible value of pulse amplitude is chosen for the same control goal. The latter protocol displays a slightly shorter energy consumption with respect to the former.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was made possible through partial financial support from the following Brazilian research agencies: CNPq, CAPES, and Fundação Araucária. We acknowledge useful discussions with K. Iarosz (UEPG).

-
- [1] R. F. Thompson, *The Brain: A Neuroscience Primer* (W. H. Freeman, New York, 2000).
 - [2] J. G. Nicholls, A. R. Martin, B. G. Wallace, and P. A. Fuchs, *From Neuron to Brain*, 4th ed. (Sinauer, Sunderland, MA, 2001).
 - [3] E. M. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting* (The MIT Press, Cambridge, MA, 2007).
 - [4] M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradisio, *Neuroscience: Exploring the Brain*, 3rd ed. (Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007).
 - [5] S. Coombes and P. C. Bressloff (eds.), *Bursting: The Genesis of Rhythm in the Nervous System* (World Scientific, Singapore, 2005).
 - [6] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *J. Physiol.* **117**, 500 (1952).
 - [7] P. R. Shorten and D. Wall, *Bull. Math. Biol.* **62**, 695 (2000).
 - [8] R. J. Butera, Jr., J. Rinzel, and J. C. Smith, *J. Neurophysiol.* **82**, 382 (1999).
 - [9] R. J. Butera, Jr., J. Rinzel, and J. C. Smith, *J. Neurophysiol.* **82**, 398 (1999).
 - [10] C. A. Del Negro, N. Koshiya, R. J. Butera, Jr., and J. C. Smith, *J. Neurophysiol.* **88**, 2242 (2002).
 - [11] N. Wu, A. Enomoto, S. Tanaka, C.-F. Hsiao, D. Q. Nykamp, E. Izhikevich, and S. H. Chandler, *J. Neurophysiol.* **93**, 2710 (2005).
 - [12] C. Yue and Y. Yaari, *J. Neurosci.* **24**, 4614 (2004).
 - [13] R. E. Plant and M. Kim, *Biophys. J.* **16**, 227 (1976).
 - [14] D. Roy and V. Jirsa, *Frontiers in Computational Neuroscience* **7**, 1 (2013).
 - [15] H. A. Braun, M. T. Huber, M. Dewald, K. Schäfer, and K. Voigt, *Int. J. Bifurcat. Chaos* **8**, 881 (1998).
 - [16] W. Braun, B. Eckhardt, H. A. Braun, and M. Huber, *Phys. Rev. E* **62**, 6352 (2000).
 - [17] H. A. Braun, M. T. Huber, N. Anthes, K. Voigt, A. Neiman, X. Pei, and F. Moss, *BioSystems* **62**, 99 (2001).
 - [18] H. A. Braun, M. Dewald, K. Schäfer, K. Voigt, X. Pei, K. Dolan, and F. Moss, *J. Comput. Neurosci.* **7**, 17 (1999).
 - [19] K. Schäfer, H. A. Braun, R. C. Peters, and F. Bretschneider, *Pflügers Arch.-Eur. J. Physiol.* **429**, 378 (1995).
 - [20] U. Feudel, A. Neiman, X. Pei, W. Wojtenek, H. Braun, M. Huber, and F. Moss, *Chaos* **10**, 231 (2000).
 - [21] Y. Hao, Y. Gong, L. Wang, X. Ma, and C. Yang, *Chaos Solitons Fractals* **44**, 260 (2011).
 - [22] S. Postnova, K. Voigt, and H. A. Braun, *J. Biol. Phys.* **33**, 129 (2007).
 - [23] M. V. Ivanchenko, G. V. Osipov, V. D. Shalfeev, and J. Kurths, *Phys. Rev. Lett.* **93**, 134101 (2004).
 - [24] A. Pikovsky, M. Rosenblum, and J. Kurths, *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences* (Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2001).

- [25] M. Steriade, F. Amzica, and D. Contreras, *J. Neurosci.* **16**, 392 (1996).
- [26] M. S. Titcombe, L. Glass, D. Guehl, and A. Beuter, *Chaos* **11**, 766 (2001).
- [27] C. Hammond, H. Bergman, and P. Brown, *Trends Neurosci.* **30**, 357 (2007).
- [28] A. Schnitzler, C. Müinks, M. Butz, L. Timmermann, and J. Gross, *Movement Disorders* **24**, 1629 (2009).
- [29] L. B. Good, S. Sabesan, S. T. Marsh, K. Tsakalis, D. Treiman, and L. Iasemidis, *Int. J. Neural Syst.* **19**, 173 (2009).
- [30] J. Y. K. Lee and D. Kondziolka, *J. Neurosurg.* **103**, 400 (2005).
- [31] J. Modolo, J. Henry, and A. Beuter, *J. Biol. Phys.* **34**, 351 (2008).
- [32] A. Beuter, M. S. Titcombe, F. Richer, C. Gross, and D. Guehl, *Thalamus Relat. Syst.* **1**, 203 (2001).
- [33] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 4th ed. (McGraw-Hill, New York, 2000).
- [34] L. R. Varshney, B. L. Chen, E. Paniagua, D. H. Hall, and D. B. Chklovskii, *PLoS Comput. Biol.* **7**, e1001066 (2011).
- [35] C. C. Hilgetag and M. Kaiser, in *Lectures in Supercomputational Neuroscience (Dynamics in Complex Brain Networks)*, edited by P. B. Graben, C. Zhou, M. Thiel, and J. Kurths (Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2008).
- [36] G. Zamora-López, C. Zhou, and J. Kurths, *Chaos* **19**, 015117 (2009).
- [37] J. W. Scannell and M. P. Young, *Curr. Biol.* **3**, 191 (1993).
- [38] J. W. Scannell, C. Blakemore, and M. P. Young, *J. Neurosci.* **15**, 1463 (1995).
- [39] C. C. Hilgetag, G. A. Burns, M. O'Neill, J. W. Scannell, and M. P. Young, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.* **355**, 91 (2000).
- [40] C. C. Hilgetag and M. Kaiser, *Neuroinformatics* **2**, 353 (2004).
- [41] C. A. S. Batista, E. L. Lameu, A. M. Batista, S. R. Lopes, T. Pereira, G. Zamora-López, J. Kurths, and R. L. Viana, *Phys. Rev. E* **86**, 016211 (2012); E. L. Lameu, C. A. S. Batista, A. M. Batista, K. Iarosz, R. L. Viana, S. R. Lopes, and J. Kurths, *Chaos* **22**, 043149 (2012).
- [42] D. S. Bassett and E. Bullmore, *Neuroscientist* **12**, 512 (2006).
- [43] D. J. Watts and S. H. Strogatz, *Nature (London)* **393**, 409 (1998).
- [44] M. E. J. Newman, *J. Stat. Phys.* **101**, 819 (2000).
- [45] H. Yi, J. Wang, B. Deng, X. Wei, Y. K. Wond, W. L. Chan, K. M. Tsang, and Z. Yu, *Chaos* **21**, 013127 (2011).
- [46] M. G. Rosenblum and A. S. Pikovsky, *Phys. Rev. Lett.* **92**, 114102 (2004).
- [47] M. Rosenblum and A. Pikovsky, *Phys. Rev. E* **70**, 041904 (2004).
- [48] M. Rosenblum, N. Tukhlina, A. Pikovsky, and L. Cimponeriu, *Int. J. Bifurcat. Chaos* **7**, 1989 (2006).
- [49] H. Degn, A. V. Holden, and L. F. Olsen (eds.), *Chaos in Biological Systems* (Plenum, New York, 1987).
- [50] L. Glass and M. C. Mackey, *From Clocks to Chaos* (Princeton University Press, Princeton, NJ, 1988).
- [51] T. Elbert, W. J. Ray, Z. J. Kowalik, J. E. Skinner, K. E. Graf, and N. Birbaumer, *Physiol. Rev.* **74**, 1 (1994).
- [52] M. W. Slutzky, P. Cvitanovic, and D. L. Mogul, *Ann. Biomed. Eng.* **29**, 1 (2001).
- [53] H. Korn and P. Faure, *C. R. Biol.* **326**, 787 (2003).
- [54] N. G. Hyun, K.-H. Hyun, K.-B. Hyun, J.-H. Han, K. Lee, and B.-K. Kaang, *Korean J. Physiol. Pharmacol.* **15**, 371 (2011).
- [55] M. E. J. Newman and D. J. Watts, *Phys. Rev. E* **60**, 7332 (1999).
- [56] A. Destexhe, Z. F. Mainen, and T. J. Sejnowski, *Neural Comput.* **6**, 14 (1994).
- [57] Y. Kuramoto, *Chemical Oscillations, Waves and Turbulence* (Dover, New York, 2003).
- [58] N. F. Rulkov, *Phys. Rev. Lett.* **86**, 183 (2001).
- [59] N. F. Rulkov, *Phys. Rev. E* **65**, 041922 (2002).
- [60] C. A. S. Batista, A. M. Batista, J. A. C. de Pontes, R. L. Viana, and S. R. Lopes, *Phys. Rev. E* **76**, 016218 (2007).
- [61] J. C. A. de Pontes, R. L. Viana, S. R. Lopes, C. A. S. Batista, and A. M. Batista, *Physica A* **387**, 4417 (2008).
- [62] R. L. Viana, A. M. Batista, C. A. S. Batista, J. C. A. de Pontes, F. A. dos S. Silva, and S. R. Lopes, *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat.* **17**, 2924 (2012).
- [63] C. A. S. Batista, S. R. Lopes, R. L. Viana, and A. M. Batista, *Neural Networks* **23**, 114 (2010).

PHYSICAL REVIEW E **87**, 069905 (2013)

Erratum: Control of bursting synchronization in networks of Hodgkin-Huxley-type neurons with chemical synapses [Phys. Rev. E **87, 042713 (2013)]**

C. A. S. Batista, R. L. Viana, F. A. S. Ferrari, S. R. Lopes, A. M. Batista, and J. C. P. Coninck
(Received 11 June 2013; published 20 June 2013)

DOI: [10.1103/PhysRevE.87.069905](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.87.069905)

PACS number(s): 87.19.lg, 87.19.lj, 87.18.Sn, 99.10.Cd

In Figs. 1, 2(b), 5, 6, 8, 9, 10, 13, 14, and 15 the values in the horizontal axis representing time (t) should be multiplied by 10^4 , i.e., where it reads (ms), it should read (10^4 ms). In Figs. 11 and 12 the values in the horizontal axis representing time delay (τ) should be multiplied by 10^3 , i.e., where it reads (ms), it should read (10^3 ms).

There are three additional misprints: In Eq. (6) the factor ρ should not appear. On page 4, in the paragraph before Eq. (16), where it reads $U = 1/I_{sa}$, it should read $U = 1/a_{sa}$. In Eq. (18), where it reads $-I_{syn}$, it should read $+I_{syn}$.

Referências Bibliográficas

- [1] M Macmillan. Restoring Phineas Gage: A 150th retrospective. *Journal of the History of Neurosciences*, 9:42, 2000.
- [2] GloboEsporte.com. Impacto no capacete de Bianchi foi de 254 vezes a força de gravidade, diz site, Julho 2015. <http://globoesporte.globo.com/motor/formula-1/noticia/2015/07/impacto-de-acidente-de-jules-bianchi-foi-de-254-vezes-forca-da-gravidade.html>.
- [3] MF Bear, BW Connors, and MA Paradiso. *Neuroscience: Exploring the Brain*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA., 3 edition, 2007.
- [4] JE Lisman. Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends in Neurosciences*, 1997.
- [5] MV Ivanchenko, GV Osipov, Shalfeev VD, and J Kurths. Phase synchronization in ensembles of bursting oscillators. *Physical Review Letters*, 93:134101, 2004.
- [6] RC Elson, AI Selverston, R Huerta, NF Rulkov, MI Rabinovich, and HDI Abarbanel. Synchronous behavior of two coupled biological neurons. *Physical Review Letters*, 81:5692, 1998.
- [7] NF Rulkov. Regularization of synchronized chaotic bursts. *Physical Review Letters*, 86(1):183–186, Janeiro 2001.
- [8] FA Azevedo, LR Carvalho, LT Grinberg, JM Farfel, RE Ferretti, RE Leite, W Jacob Filho, Lent R, and S Herculano-Houzel. Equal number of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scale-up primate brain. *The Journal of Comparative Neurology*, 5:532, 2009.

- [9] R Fitzgerald. Phase synchronization may reveal communication pathways in brain activity. *Physics Today*, 52:17, 1999.
- [10] I Dinstein, K Pierce, L Eyster, S Solso, R Malach, M Behrmann, and E Courchesne. Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Cell Press*, 70:1218, 2011.
- [11] MP van den Heuvel, O Sporns, G Collin, T Scheewe, RCW Mandl, W Cahn, J Goñi, HEH Pol, and RS Kahn. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 70:783, 2013.
- [12] DS Andres, F Gomez, FAS Ferrari, D Cerquetti, M Merello, R Viana, and R Stoop. Multiple time scale framework for understanding the progression of Parkinson’s disease. *Physical Review E*, 90:062709, 2014.
- [13] W Singer. Neuronal synchrony: A versatile code for the definition of relations? *Neuron*, 24:49, 1999.
- [14] A Schnitzler and J Gross. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews: Neuroscience*, 6:284, 2005.
- [15] C Hammond, H Bergman, and P Brown. Pathological synchronization in Parkinson’s disease: networks, models and treatments. *INMED/TINS*, 30:357, 2007.
- [16] Minha vida. O que é epilepsia? <http://www.minhavidacom.br/saude/temas/epilepsia>.
- [17] K Majumdar, PD Prasad, and S Verma. Synchronization implies seizure or seizure implies synchronization? *Brain Topography*, 27:112, 2014.
- [18] S Shipp. Structure and function of the cerebral cortex. *Current Biology*, 17:443, 2007.
- [19] G Zamora-López, C Zhou, and J Kurths. Exploring brain function from anatomical connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, 5:83, 2011.
- [20] O Sporns. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 23:162–171, 2013.
- [21] G Schmidt, G Zamora-López, and J Kurths. Simulation of large scale cortical networks by individual neuron dynamics. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 20:859, 2010.
- [22] R Albert and AL Barabási. Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 74:47, janeiro 2002.

- [23] K Kim and T Wilhelm. What is a complex graph? *Physica A*, 387:2637, janeiro 2008.
- [24] JFF Mendes. Física de redes complexas. *Gazeta de Física*, 28(4):10–16, 2005.
- [25] R Pastor-Satorras, C Castellano, P van Mieghem, and A Vespignani. Epidemic processes in complex networks. *Arxiv*, 2014. arXiv:1408.2701.
- [26] SH Strogatz. Exploring complex networks. *Nature*, 410:268, 2001.
- [27] VK Eguíluz, DR Chialvo, GA Cecchi, M Baliki, and AV Apkarian. Scale-free brain functional networks. *Physical Review Letters*, 94:018102, 2005.
- [28] AL Alexander, JE Lee, M Lazar, and AS Field. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4:316–329, julho 2007.
- [29] DS Bassett. Clinical applications of complex network analysis. page 56, 2010.
- [30] CAS Batista, AM Batista, JAC Pontes, RL Viana, and SR Lopes. Chaotic phase synchronization in scale-free networks of bursting neurons. *Physical Review E*, 76:016218(10), julho 2007.
- [31] JCA de Pontes, RL Viana, SR Lopes, CAS Batista, and AM Batista. Bursting synchronization in non-locally coupled maps. *Physica A*, 387:4417, 2008.
- [32] FAS Ferrari, RL Viana, SR Lopes, and R Stoop. Phase synchronization of coupled bursting neurons and the generalized Kuramoto model. *Neural Networks*, 66:107, 2015.
- [33] ML Kringelbach, N Jenkinson SLF Owen, and TZ Aziz. Translational principles of deep brain stimulation. *Nature Review Neuroscience*, page 623, 2007.
- [34] CAS Batista, RL Viana, FAS Ferrari, SR Lopes, AM Batista, and JCP Coninck. Control of bursting synchronization in networks of Hodgkin-Huxley-type neurons with chemical synapses. *Physical Review E*, 87:042713(13), abril 2013.
- [35] RL Viana, AM Batista, CAS Batista, JCA de Pontes, FAS Silva, and SR Lopes. Bursting synchronization in networks with long-range coupling mediated by a diffusing chemical substance. *Communications in Nonlinear Sciences and Numerical Simulations*, 12:2924, 2012.
- [36] CAS Batista, SR Lopes, RL Viana, and AM Batista. Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free neuronal network. *Neural Networks*, 23:114, 2010.

- [37] EL Lameu, CAS Batista, AM Batista, K Iarosz, and RL Viana. Suppression of bursting synchronization in clustered scale-free (rich-club) neuronal networks. *Chaos*, 22:043149, 2012.
- [38] MS Okun and JL Vitek and. Lesion therapy for Parkinson’s disease and other movement disorders: update and controversies. *Movement Disorders*, 19(4):375, 2004.
- [39] CJ Stam. Modern network science of neurological disorders. *Nature Neuroscience*, 15:682, 2014.
- [40] CY Lo, PN Wang, KH Chou, J Wang, Y He, and CP Lin. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer’s disease. *Journal of Neuroscience*, 15:16876–16885, 2010.
- [41] J Cabral, ML Kringelbach, and G Deco. Functional graph alterations in schizophrenia: A result from a global anatomical decoupling? *Pharmacopsychiatry*, 45:S57–S64, 2012.
- [42] J Cabral, E Hugues, ML Kringelbach, and G Deco. Modeling the outcome of structural disconnection on resting-state functional connectivity. *NeuroImage*, 62:1342–1353, junho 2012.
- [43] C Honey and O Sporns. Dynamical consequences of lesions in cortical networks. *Human Brain Mapping*, 29:802–809, abril 2008.
- [44] J Alstott, M Breakspear, P Hagmann, L Cammoun, and O Sporns. Modelling the impact of lesions in the human brain. *PLoS Computational Biology*, 5(6):1–12, junho 2009.
- [45] M Jalili. Failure tolerance of spike phase synchronization in coupled neural networks. *Chaos*, 21:033126, 2011.
- [46] AL Hodgkin and AF Huxley. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. *The Journal of Physiology*, 116:449–472, 1952.
- [47] AL Hodgkin and AF Huxley. The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. *The Journal of Physiology*, 116:473–496, 1952.
- [48] AL Hodgkin and AF Huxley. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo. *The Journal of Physiology*, 116:497–506, 1952.

- [49] AL Hodgkin and AF Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117:500–544, 1952.
- [50] HA Braun, MT 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(5):881–889, 1998.
- [51] EM Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press, Massachusetts, 2007.
- [52] RL Viana, FS Borges, KC Iarosz, AM Batista, SR Lopes, and IL Caldas. Dynamic range in a neuron network with electrical and chemical synapses. *Communications in Nonlinear Sciences and Numerical Simulations*, 19:164, 2014.
- [53] D Purves, GJ Augustine, D Fitzpatrick, WC Hall, AS LaMantia, JO McNamara, and LW White. *Neuroscience*. Sinauer Associates, Inc., Massachusetts, USA., 4 edition, 2008.
- [54] A Scott. *Neuroscience: A Mathematical Primer*. Springer, Tucson, USA., 2002.
- [55] AN Gorban, HP Sargsyan, and HA Wahab. Quasichemical models of multicomponent nonlinear diffusion. *Mathematical Models of Natural Phenomenals*, 6(5):184–262, 2011.
- [56] D Sterratt, B Graham, A Gillies, and D Willshaw. *Principles of Computational Modelling in Neuroscience*. Cambridge University Press, Cambridge, 2011.
- [57] D.J. Griffiths and R. College. *Introduction to Electrodynamics*. Prentice Hall, New Jersey, USA., 1999.
- [58] DU Silverthorn. *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. Artmed editora, 5 edition, 2010. pg:960.
- [59] EM Izhikevich. Bursting. *Scholarpedia*, 1:1300, 2006.
- [60] EM Izhikevich, NS Desai, EC Walcott, and FC Hoppensteadt. Bursts as a unit of neural information: selective communication via resonance. *TRENDS in Neuroscience*, 26:161, 2003.
- [61] U Feudel, A Neiman, X Pei, W Wojtenek, H Braun, and M Huber. Homoclinic bifurcation in a Hodgkin-Huxley model of thermally sensitive neurons. *Chaos*, 10(1):231–241, march 2000.

- [62] H Cao and Y Wu. Bursting types and stable domains of Rulkov neuron network with mean field coupling. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 23:1330041, 2013.
- [63] FF Carvalho. Esquemas de controle de sincronização em redes neuronais globalmente acopladas. Master's thesis, Universidade Federal do Paraná, 2014.
- [64] C Hierholzer. Ueber die möglichkeit, einen linienzug ohne wiederholung und ohne unterbrechung zu umfahren. *Mathematische Annalen*, 6:30–32, agosto 1873.
- [65] S Milgram. The small world problem. *Psychology Today*, 1(1):61–67, maio 1967.
- [66] JG White, E Southgate, JN Thomson, and TS Brenner. The structure of the nervous system of the Nematode *Caenorhabditis Elegans*. *Philosophical Transactions B*, 314:1165, 1986.
- [67] DB West. *Introduction to Graph Theory*. Rashtriya Printers, Illinois, USA, 2 edition, 2001.
- [68] DJ Watts and SH Strogatz. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393:440–442, junho 1998.
- [69] TH Cormen, CE Leiserson, RL Rivest, and C Stein. *Introduction to Algorithms*. The MIT Press, 2009. p. 1313.
- [70] U Brandes. On variants of shortest-path betweenness centrality and their generic computation. *Social Networks*, 2008.
- [71] MEJ Newman. The sctructure and functions of complex networks. *SIAM Review*, 45(2):167, 2003.
- [72] WD Callister and DG Rethwisch. *Material Science and Engeneering: an Introduction*. John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- [73] P Erdős and A Rényi. On the evolution of random graphs. *Publications of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Sciences*, 5:17–61, 1960.
- [74] MEJ Newman, SH Strogatz, and DJ Watts. Random graphs with arbitrary degree distributions and their applications. *Physical Review E*, 64:026118(17), 2001.
- [75] MEJ Newman. Random graphs as models of networks. *Handbook of graphs and networks: from the genome to the internet*, 2005.

- [76] MD Humphries and K Gurney. Network 'small-world-ness': a quantitative method for determining canonical network equivalence. *Plos One*, 3(4):e0002051, 2008.
- [77] JM Kleinberg. Navigation in a small world. *Nature*, 406:845, agosto 2000.
- [78] AL Barabási and R Albert. Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286:507–512, outubro 1999.
- [79] A Fronczak, P Fronczak, and JA Holyst. Mean-field theory of clustering coefficients in Barabási-Albert networks. *Physical Review E*, 68:046126, 2003.
- [80] M Rosenblum and A Pikovsky. Synchronization: from pendulum clocks to chaotic lasers and chemical oscillations. *Contemporary Physics*, 44:401, 2003.
- [81] L Glass. Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*, 410:277, 2001.
- [82] JA Cebrón, LL Bonilla, CJP Vicente, F Ritort, and R Spigler. The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Reviews of Modern Physics*, 77:137–185, janeiro 2005.
- [83] B Daniels. http://web.stanford.edu/group/brainsinsilicon/documents/kuramoto_paper_lab6.pdf.
- [84] JG Restrepo, E Ott, and BR Hunt. Onset of synchronization in large networks of coupled oscillators. *Physical Review E*, 71:036151, 2005.
- [85] R Stoop, V Saase, C Wagner, B Stoop, and R Stoop. Beyond scale-free small-world networks: Cortical columns for quick brains. *Physical Review Letters*, 110:108105, 2013.
- [86] Associação Brasileira de Alzheimer. O que é Alzheimer, 2015. <http://abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer>.
- [87] Minha Vida. Parkinson, 2015. <http://www.minhavidacom.br/saude/temas/parkinson>.
- [88] N Tzourio-Mazoyer, B Landeau, D Papathanassiou, F Crivello, O Etard, N Celcroix, B Mazoyer, and M Joliot. Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *Neuroimage*, 15:273, 2002.
- [89] FAS Ferrari and RL Viana. Two distinct desynchronization processes caused by lesions in globally coupled neurons. *Papers in Physics*, (070002), 2015.

-
- [90] DS Andres, D Cerquetti, M Merello, and R Stoop. Neuronal entropy depends on the level of alertness in the parkinsonian globus pallidus *in vivo*. *Frontiers in Neurology*, 5:96, 2014.
- [91] JH Downes, MW Hammond, D Xydas, MC Spencer, VM Baccara, K Warwick, BJ Whalley, and SJ Nasuto. Emergence of a small-world functional network in cultured neurons. *Plos Computational Biology*, 8:5, 2012.