

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

**Oscilações Subliminares de Células Estreladas
na Camada II do Córtex Entorrinal¹**

Robson Kalata Nazareth

*Dissertação elaborada sob orientação
do Prof. Dr. Marco Aurélio Pires
Idiart e apresentada ao Instituto de
Física da UFRGS em preenchimento
do requisito parcial para obtenção de
título de Mestre em Física.*

Porto Alegre
Julho de 2013

¹Trabalho financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Prof. Marco Idiart pela dedicação e paciência e a todos aqueles que me apoiaram durante a realização desta dissertação.

Resumo

Este trabalho propõe uma metodologia onde usamos experimentos numéricos para determinar os parâmetros de um modelo neural mais simples e, a partir deste modelo assim ajustado, tentamos estudar suas propriedades dinâmicas com a intenção de achar leis mais gerais que possam ser aplicadas a modelos mais complexos. Para este fim, os experimentos que medem a resistência, a corrente de reobase do neurônio e o decaimento do potencial de SAG se apresentam como bons candidatos para ajustar os parâmetros do modelo a dados experimentais, onde a consistência desse ajuste pode ser testada usando tanto o experimento de ressonância do potencial da membrana, como a frequência de oscilações subliminares induzidas por ruído, comparando os resultados obtidos com resultados experimentais.

Abstract

This work proposes a methodology where we use numerical experiments to determine the parameters of a simple neural model, and from this model thus adjusted, try to study its dynamic properties with the intention of finding the most general laws that can be applied to more complex models. To this end, experiments measuring resistance, rheobase current and the SAG potential decay are good candidates to adjust the parameters of the model to experimental data, where the consistency of the adjustment can be tested using both the experiment of resonance membrane potential and the frequency of subthreshold oscillations induced by noise, by comparing the results with experimental results.

Sumário

1	Introdução	2
2	Modelos de Células de Grade e Células Estreladas	5
2.1	Modelos de Células de Grade	5
2.1.1	Modelos de Interferência Oscilatória	6
2.1.2	Modelos de Redes Atratoras Contínua	8
2.2	Modelos de Células Estreladas	9
3	Modelos de Condutância e o Modelo de Izhikevich	11
3.1	O Modelo de Hodgkin-Huxley	11
3.2	Modelos Mínimos de Condutância	19
3.3	O Modelo de Izhikevich	24
4	Resultados	31
4.1	Gradiente dorso-ventral	31
4.1.1	Resistência	32
4.1.2	Reobase	34
4.1.3	Resistência x Reobase	36
4.1.4	Frequência de Ressonância	37
4.2	Oscilações Subliminares	40
5	Conclusões	44

Capítulo 1

Introdução

Entender os mecanismos neurais responsáveis por processos cognitivos é um dos grandes desafios da neurociência. Na área de cognição espacial de roedores, muito se avançou neste sentido desde a idéia proposta por Edward Tolman nos anos 40. Tolman propôs o uso de mapas cognitivos para representação espacial, onde esses mapas permitiriam criar uma representação interna do ambiente, auxiliando na navegação espacial e também na capacidade de associar eventos a lugares [1].

Em 1971, a idéia proposta por Tolman ganhou sólidas evidências experimentais com a descoberta das células de lugar, feita por O'Keefe e Dostrovsky [2]. Células de lugar são neurônios localizados no hipocampo de roedores que disparam preferencialmente em uma determinada região (campo de disparo) do ambiente explorado livremente. Mais tarde, foram descobertos no tálamus anterior e no presubiculum, neurônios que disparam preferencialmente quando a cabeça do rato esta direcionada em uma determinada orientação, chamados de células de direção, revisado em [3]. No córtex entorrinal foram encontrados neurônios que disparam preferencialmente nas bordas do ambiente explorado, chamados de células de bordas [4], também foram encontradas células de direção [5] e, em 2004 foram descobertos neurônios que apresentam vários campos de disparo [6], onde foi observado em 2005 que esses campos de disparo estavam organizados topograficamente em uma grade hexagonal projetada no ambiente e, portanto, esses neurônios receberam o nome de células de grade [7].

O córtex entorrinal é o principal canal de entrada e saída do hipocampo, onde as camadas superficiais enviam estímulos ao hipocampo e as camadas mais profundas recebem estímulos do hipocampo, formando um laço entre as conexões como mostra a Figura 1.1. Acredita-se que esses neurônios com funções espaciais especializadas encontrados no córtex entorrinal, formam o substrato neural para a representação espacial feita pelas células de lugar

dentro do hipocampo.

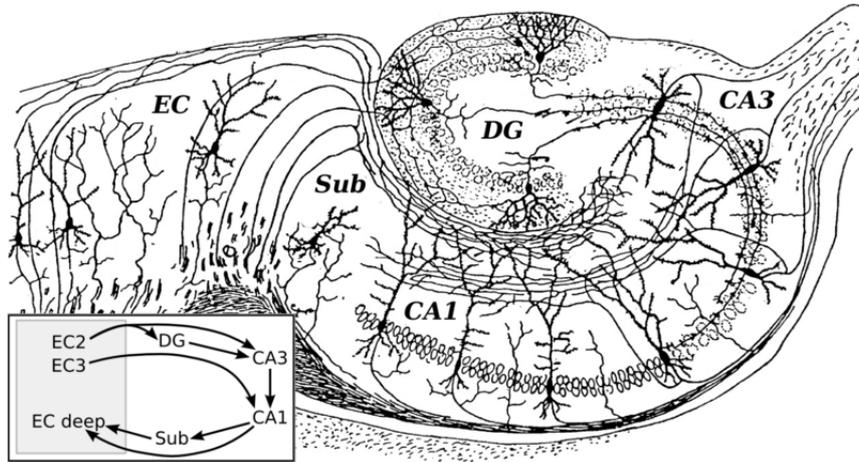


Figura 1.1: *Circuito básico do hipocampo (DG, CA3 e CA1), subículo (Sub) e córtex entorrinal (EC) desenhado por Santiago Ramon y Cajal [8].*

As células de grade atraíram muita atenção desde sua descoberta, devido ao seu improvável padrão de disparos que formam campos de disparos organizados hexagonalmente no ambiente, apresentando diferentes escalas de espaçamento entre os campos de disparos ao longo do eixo dorso-ventral, variando de ~ 30 cm na parte mais dorsal até alguns metros na parte mais ventral, como mostra a figura 1.2. Diversos modelos foram propostos para tentar explicar a formação do padrão de disparos das células de grade, revisados em [9, 10], no entanto, ainda não foi esclarecido como funciona o mecanismo neural responsável pela formação do padrão espacial das células de grade.

Células estreladas (neurônios com formato de estrela) na camada II do córtex entorrinal formam a maior parte de neurônios principais encontrados nessa região e são os principais candidatos a apresentarem o padrão de disparos das células de grade. Além disso, foi observado que a variação na frequência das oscilações subliminares das células estreladas se correlacionam com a variação do espaçamento entre os campos de disparos das células de grades ao longo do eixo dorso-ventral do córtex entorrinal [11]. Portanto, entender essas oscilações subliminares parece ser fundamental para compreender o mecanismo responsável pelo padrão de disparos das células de grade.

Neste trabalho usaremos o modelo de Izhikevich para estudar a variação das propriedades de células estreladas ao longo do eixo dorso-ventral e acrescentaremos ruído aditivo ao modelo para simular as oscilações subliminares. No capítulo 2 será apresentado uma revisão dos principais modelos que ten-

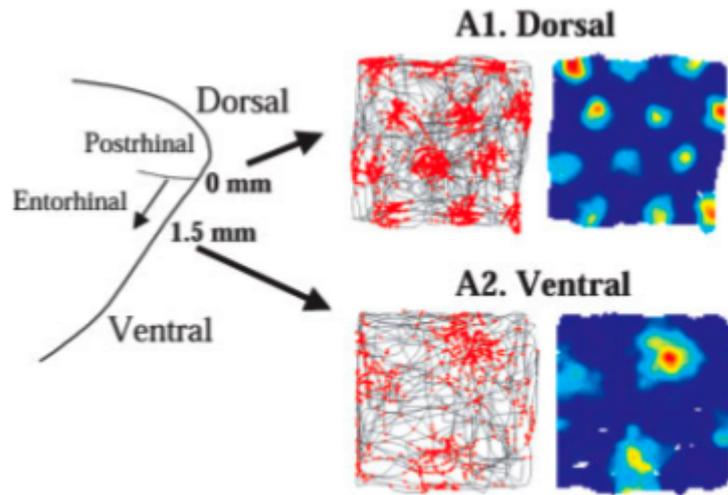


Figura 1.2: Registro de disparos de uma célula de grade localizada na parte dorsal e outra na parte ventral do córtex entorrinal, extraídos *in vivo* de um rato explorando livremente o ambiente. Pontos vermelhos mostram o local no ambiente onde a célula disparou e em cinza está a trajetória do rato. Figura com dados publicados em [7].

tam explicar o padrão de disparos das células de grade. No capítulo 3 falaremos um pouco sobre modelos de condutância e será apresentado o modelo de Izhikevich. No capítulo 4 serão descritos os resultados e por fim serão apresentadas as conclusões no capítulo 5.

Capítulo 2

Modelos de Células de Grade e Células Estreladas

Neste capítulo serão brevemente apresentados dois grupos de modelos com objetivos distintos. O primeiro, é baseado em modelos de taxa de disparo e modelos do tipo integra e dispara, usados para simular células de grade. O segundo é baseado em modelos de condutância, usados para simular propriedades de células estreladas da camada II do córtex entorrinal.

2.1 Modelos de Células de Grade

A partir da descoberta das células de grade em 2005 [7], surgiram diversos modelos, com o objetivo de tentar explicar os mecanismos responsáveis pelo seu padrão hexagonal de disparos [9, 10]. Esses modelos podem ser divididos em duas classes principais: a classe dos modelos de interferência oscilatória, onde o padrão hexagonal surge através do processo de um único neurônio e, a classe dos modelos de redes atratoras contínuas, onde o padrão hexagonal surge através de um processo de rede.

Embora proponham mecanismos distintos para criar o padrão hexagonal de disparos, esses modelos compartilham o fato de usarem o conceito de integração de caminho para criar o seu padrão de disparos, onde a posição é atualizada a cada movimento baseada na direção e velocidade do rato. Apesar de todos esses modelos reproduzirem o padrão de disparos das células de grade, ainda não foi esclarecido o mecanismo responsável por tal padrão, devido ao fato desses modelos usarem mecanismos biologicamente implausíveis ou difíceis de serem comprovados experimentalmente. A seguir será apresentado o princípio básico de cada classe de modelo. Uma revisão mais aprofundada pode ser encontrada em [9, 10].

2.1.1 Modelos de Interferência Oscilatória

Vários modelos propuseram mecanismos para criar o padrão hexagonal de disparos através de interferências de oscilações. Todos esses modelos tem em comum o fato de utilizarem integradores lineares (integradores de caminho unidimensionais), onde o padrão hexagonal surge através de algum processo de combinação de dois ou mais integradores lineares com orientações distintas. Esses modelos podem ser divididos entre modelos de interferência espacial e modelos de interferência temporal.

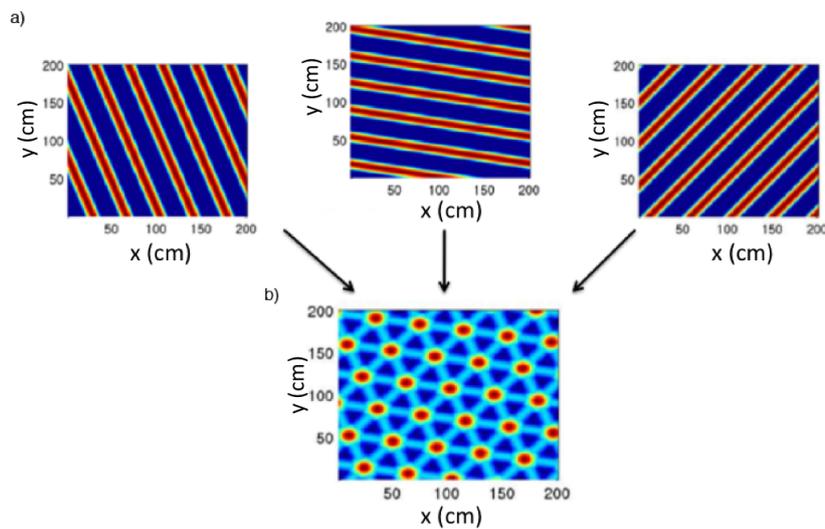


Figura 2.1: a) Campos de disparos de células de listra projetado no ambiente formando listras igualmente espaçadas e perpendiculares a direção preferencial de cada célula. b) Padrão hexagonal resultante da combinação de três células de listra com diferenças de 60 e 120 graus entre suas direções preferenciais.

Os modelos de interferência espacial são baseados na suposição da existência de células de banda ou células de listra, responsáveis por fazer a integração linear da velocidade em uma determinada direção preferencial, formando campos de disparos igualmente espaçados ao longo de sua direção preferencial. Quando visto em duas dimensões, esses campos de disparos formam listras paralelas igualmente espaçadas, como mostra a figura 2.1a, que dão origem ao padrão hexagonal de disparos através da sobreposição de três ou mais células com diferenças de 60 graus em suas direções preferenciais, como mostra a figura 2.1b. O padrão hexagonal de disparos pode ser extraído através de algum processo de aprendizagem capaz de selecionar três integradores, com direções preferenciais que diferem em 60 graus entre si [12, 13].

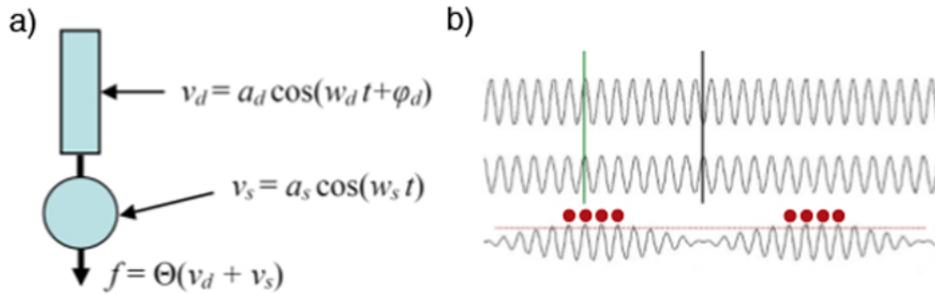


Figura 2.2: a) Modelo de integrador linear baseado em interferência oscilatória, onde a oscilação do soma interfere com a oscilação do dendrito modulada pela velocidade e a resposta do neurônio é dada pela imposição de um limiar. b) Padrão de batimentos formado por duas oscilações com frequências diferentes.

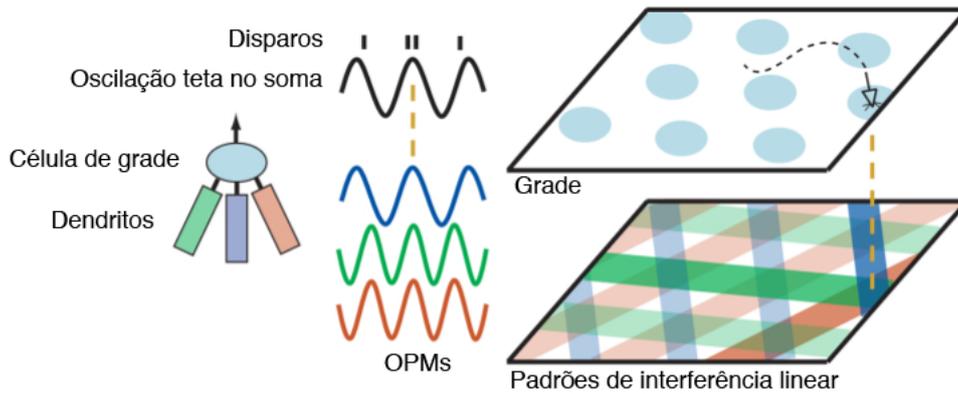


Figura 2.3: Modelo de interferência oscilatória bidimensional onde a oscilação do soma interfere com as oscilações dos dendritos integrando a velocidade em suas direções preferenciais com diferenças de 60 e 120 graus. A grade de atividade hexagonal é lida através da imposição de um limiar.

Os modelos de interferência temporal assumem a existência de uma oscilação base com frequência constante no soma da célula de grade, onde a integração linear de caminho é feita através da diferença de fase entre a oscilação base do soma e a oscilação de dendritos com a frequência modulada pela velocidade do rato em sua direção preferencial. A frequência do dendrito se afasta da frequência da oscilação base, proporcionalmente a velocidade do rato na direção preferencial integrada pelo dendrito, de maneira que ocorra interferências construtivas entre o dendrito e o soma, em locais igualmente

espaçados no ambiente, como mostra a figura 2.2.

Ao serem combinadas três unidades de dendritos, fazendo integração linear do caminho em direções com diferenças de 60 e 120 graus, é possível obter o padrão hexagonal através da interferência das oscilações desses dendritos, que pode ser extraído através da imposição de um limiar [14, 11], como mostra a figura 2.3. Algumas críticas com relação a neurônios se comportarem como senóides perfeitos [15] e o fato de dendritos tenderem a entrar em fase e portanto não exibirem oscilações independentes, demonstrado em [16], fez surgir novos modelos baseados no mesmo princípio de interferência porém, as oscilações no potencial da membrana de dendritos foram substituídas por neurônios disparando periodicamente com sua frequência modulada pela velocidade [17, 18].

2.1.2 Modelos de Redes Atratoras Contínua

Modelos de redes atratoras contínuas consistem em uma rede topograficamente organizada em um plano bidimensional periódico (torus), com conexões do tipo chapéu mexicano, onde os neurônios próximos são excitados e os mais afastados inibidos, como mostra a figura 2.4a. Essa rede apresenta múltiplas regiões de atividade que se auto organizam de forma hexagonal devido a simetria radial das conexões, como mostra a figura 2.4b.

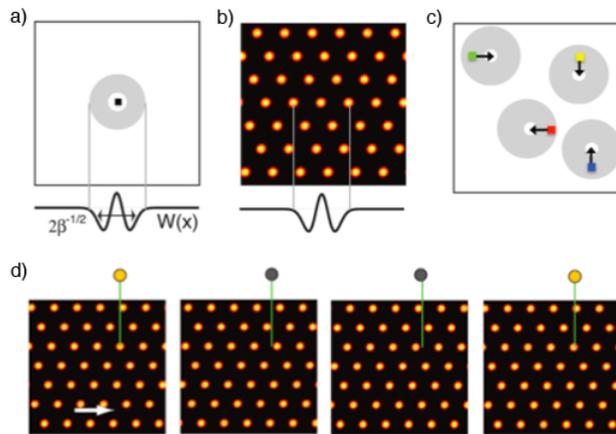


Figura 2.4: a) Conexões do tipo chapéu mexicano onde as células próximas são excitadas e as mais afastadas inibidas. b) Estado estacionário da rede com focos de atividade organizados hexagonalmente devido a simetria radial das conexões. c) Células com suas conexões deslocadas de acordo com suas direções preferenciais. d) Deslocamento da atividade da rede devido a assimetria nas conexões.

Neste tipo de rede, a integração de caminho pode ser feita através de uma alteração dinâmica nas conexões, modulada pela velocidade onde o centro de excitação das conexões é deslocado na direção do movimento do rato, causando um deslocamento nos atratores da rede [19], como mostra a figura 2.4d. Outra maneira proposta para a integração de caminho, foi distribuir homogeneamente células com direções preferenciais com diferenças de 90 graus, onde suas conexões já estariam deslocadas na direção de sua orientação preferencial, figura 2.4c, portanto, o movimento do rato tornaria as células com a orientação correspondente à direção do movimento mais ativa fazendo os atratores da rede se deslocarem [20, 21].

Nas duas formas propostas, o movimento dos atratores da rede acompanha o movimento do rato explorando a ambiente, figura 2.4d e, o padrão hexagonal da rede é impresso no ambiente ao se observar a atividade de um único neurônio. Essa classe de modelo é baseada estritamente na conectividade da rede para gerar o padrão de disparos, atribuindo um papel secundário à propriedades individuais de neurônios.

2.2 Modelos de Células Estreladas

Os modelos de condutância usados para simular células estreladas do córtex entorrinal surgiram antes da descoberta das células de grade, com o objetivo de estudar oscilações subliminares na frequência teta (4 – 12 Hz) reportados por Alonso em [22, 23].

Esses modelos exploraram o papel da corrente-h (corrente de cátion não seletora) e da corrente retificadora de potássio, nas oscilações subliminares. Em [24] foi feita a análise de bifurcação de um sistema bidimensional formado pelas corrente de sódio permanente, corrente de vazamento e uma corrente lenta retificadora de potássio, ou uma corrente lenta para dentro do neurônio retificadora de cátions, chamada corrente-h, onde foi estudado em quais valores das condutâncias o sistema apresenta oscilações subliminares. O efeito do ruído nos canais iônicos sobre as oscilações do sistema foi estudado em [25]. Em [26] foi feito um estudo de um sistema em três dimensões formado pela corrente de sódio permanente, a corrente de vazamento e a corrente-h com uma componente rápida e outra lenta, onde foi analisado a estrutura canard como mecanismo para gerar as oscilações subliminares. Em [27] foi analisado a organização dorso-ventral da frequência de oscilação do potencial da membrana devido a flutuações estocásticas na corrente.

Todos esses trabalhos tem em comum o fato de usarem uma corrente ressonante (corrente que se opõe a uma variação no potencial da membrana), o que permite o sistema funcionar como um ressonador, apresentando os-

cilações no potencial da membrana e preferência a estímulos em uma determinada frequência. Portanto, neste trabalho iremos identificar no espaço de parâmetros do modelo de Izhikevich, onde o sistema opera como ressonador e depois identificaremos em que região desse espaço de parâmetros está o conjunto de parâmetros ajustado aos dados experimentais.

Capítulo 3

Modelos de Condutância e o Modelo de Izhikevich

Neste capítulo discutiremos o Modelo de Hodgkin e Huxley e suas simplificações. Introduziremos os conceitos de correntes ressonantes e amplificadoras e demonstraremos o seu papel na formulação dos modelos simplificados de condutância. Finalmente discutiremos o Modelo de Izhikevich e suas propriedades dinâmicas.

3.1 O Modelo de Hodgkin-Huxley

Em 1952 Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Huxley [28] usando a técnica de fixação de voltagem, considerada pioneira para a época, desenvolveram um modelo para explicar o mecanismo iônico responsável pela geração do potencial de ação no axônio da lula gigante. Considerado um dos modelos mais importantes da neurociência computacional, o modelo consiste em um conjunto de quatro equações diferenciais não lineares usadas para descrever o potencial da membrana e os mecanismos dos canais iônicos do axônio gigante da lula.

Hodgkin e Huxley [28] determinaram experimentalmente as três principais correntes do axônio da lula: a corrente persistente de potássio, I_{K^+} , dependente da voltagem com quatro portas de ativação, a corrente transitente de sódio, I_{Na^+} , dependente da voltagem com três portas de ativação e uma porta de inativação e, uma corrente linear de vazamento, I_L , com sua maior parte composta por ions de Cl^- . O Modelo de Hodgkin-Huxley é

descrito pelo conjunto de equações abaixo,

$$C\dot{V} = I - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L) \quad (3.1)$$

$$\dot{n} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (3.2)$$

$$\dot{m} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (3.3)$$

$$\dot{h} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (3.4)$$

onde V é o potencial da membrana, C a capacitância da camada lipídica, I a corrente aplicada, n a variável de ativação do potássio, m e h são as variáveis de ativação e inativação do sódio, \bar{g}_k , \bar{g}_{Na} e \bar{g}_L são as condutâncias máximas e E_K , E_{Na} e E_L são os potenciais reversos das correntes de potássio, sódio e vazamento, respectivamente.

O número de “portas” dos canais iônicos foi determinado através de experimentos de fixação de voltagem, que consistia em aplicar, a partir do repouso, uma corrente no neurônio que fixe o potencial de sua membrana em uma voltagem V_c desejada. Portanto, para o canal de potássio a equação 3.2 é resolvida para o potencial da membrana fixado em V_c ,

$$\dot{n} = \alpha_n(V_c)(1 - n) - \beta_n(V_c)n \quad , \quad (3.5)$$

usando como condição inicial o estado estacionário no repouso ($V = V_r$),

$$n_\infty(V_r) = \frac{\alpha_n(V_r)}{\alpha_n(V_r) + \beta_n(V_r)} \quad , \quad (3.6)$$

onde $n_\infty(V_r)$ é o valor estacionário de $n(V_r, t)$ para $t \rightarrow \infty$.

Portanto, resolvendo a equação 3.5 para a condição inicial 3.6, se obtém a expressão que descreve a evolução temporal de $n(V_c, t)$, em termos dos valores estacionários de n em V_r e V_c , com o potencial da membrana pulando instantaneamente do repouso V_r para o potencial fixado V_c ,

$$n(V_c, t) = n_\infty(V_c) - [n_\infty(V_c) - n_\infty(0)]e^{-t/\tau_n} \quad (3.7)$$

onde,

$$\tau_n(V_c) = \frac{1}{\alpha_n(V_c) + \beta_n(V_c)} \quad . \quad (3.8)$$

Com a equação 3.7, que descreve a evolução temporal de n em resposta à uma mudança na voltagem do potencial da membrana e, usando uma constante de normalização \bar{g}_k que determina a condutância máxima, foi possível encontrar os valores de $n_\infty(0)$, $n_\infty(V_c)$ e $\tau_n(V_c)$ que melhor ajustam uma curva aos dados do experimento de fixação de voltagem, para cada valor de V_c usado, como mostra a Figura 3.1. No entanto, embora seja possível

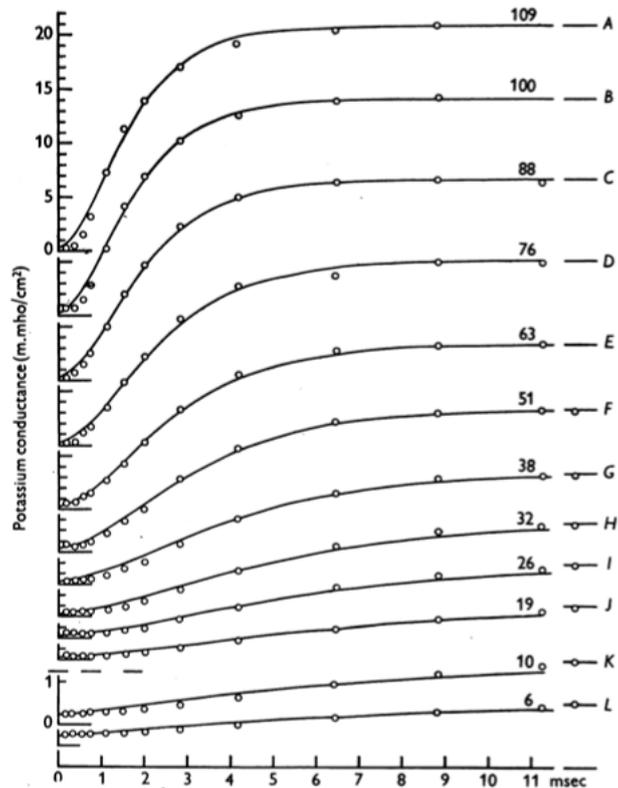


Figura 3.1: *Dados do experimento de fixação de voltagem descrevendo a dependência da condutância da corrente de potássio em função do potencial da membrana. Os dados experimentais são indicados pelos círculos abertos e a linha sólida descreve a equação 3.7 elevada na quarta potência e multiplicada pela condutância máxima, com os valores de $n_{\infty}(0)$, $n_{\infty}(V_c)$ e $\tau_n(V_c)$ que melhor ajustam os dados. No lado direito da figura está os valores de V_c usados no experimento. Esta figura foi retirada de [28].*

ajustar a curva aos dados razoavelmente bem, a expressão exponencial de $n(V_c, t)$ falha em reproduzir a forma sigmoidal dos dados. Então Hudgkin e Huxley perceberam que a forma sigmoidal poderia ser gerada considerando a condutância proporcional a uma potência mais alta de n , e portanto o número de portas do canal iônico foi convenicionado como sendo a potência de n que melhor se ajustava aos dados na Figura 3.1, no caso da condutância do potássio foi usado a potência 4 de n . Usando o mesmo raciocínio foi determinado a potência da ativação m e inativação h do canal de sódio.

Tendo determinado os valores de $n_{\infty}(V_c)$ e $\tau_n(V_c)$ que melhor se ajustam aos dados, foi possível encontrar os valores de $\alpha(V)$ e $\beta(V)$, que descrevem as taxas de transição entre os estados aberto/fechado e fechado/aberto, res-

pectivamente, dos canais iônicos, através das seguintes relações:

$$\alpha_n(V) = \frac{n_\infty(V)}{\tau_n(V)} \quad (3.9)$$

$$\beta_n(V) = \frac{1 - n_\infty(V)}{\tau_n(V)} \quad (3.10)$$

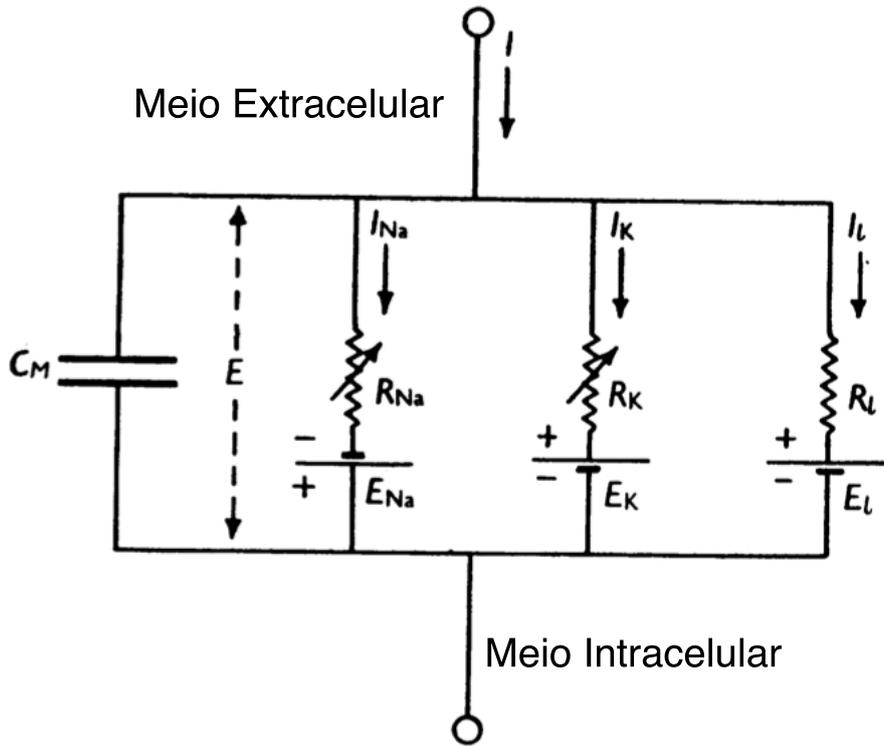


Figura 3.2: *Circuito elétrico representando o potencial da membrana para o modelo de Hodgkin e Huxley. A capacitância C_m representa a camada lipídica. As resistências R_{Na} e R_K representam o inverso das condutâncias não lineares g_K e g_{Na} dos canais iônicos dependentes da voltagem e a resistência R_L representa o inverso da condutância linear g_L do canal de vazamento. As baterias E_{Na} , E_K e E_L representam os gradientes eletroquímicos conduzindo o fluxo de íons. Esta figura foi retirada de [28].*

Assim, as taxas de transição entre estados aberto/fechado e fechado/aberto,

$\alpha(V)$ e $\beta(V)$ respectivamente, foram empiricamente determinadas como:

$$\alpha_n(V) = 0.01 \frac{10 - V}{\exp(\frac{10-V}{10}) - 1} \quad (3.11)$$

$$\beta_n(V) = 0.125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right) \quad (3.12)$$

$$\alpha_m(V) = 0.1 \frac{25 - V}{\exp(\frac{25-V}{10}) - 1} \quad (3.13)$$

$$\beta_m(V) = 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right) \quad (3.14)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right) \quad (3.15)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{\exp(\frac{30-V}{10}) + 1} \quad (3.16)$$

Na Figura 3.2 podemos ver o circuito análogo ao sistema biofísico, representado pelas equações 3.1-3.4, onde a bicamada lipídica é representada pela capacitância C_m , a condutância dos canais iônicos dependentes da voltagem são representados pelas condutâncias elétricas não lineares g_K e g_{Na} dado pelo inverso das resistências R_K e R_{Na} , a condutância do canal de vazamento é representado pela condutância linear g_L dado pelo inverso da resistência R_L , os gradientes eletroquímicos conduzindo o fluxo de ions são representados pelas baterias E_K , E_{Na} e E_L , onde seus valores são especificados pelo Potencial de Nerst, que define o equilíbrio entre as forças do gradiente de concentração iônico e o gradiente do potencial elétrico.

Algumas convenções usadas no trabalho original de Hodgkin e Huxley (1952) causaram confusão com o passar do tempo, como a convenção do sinal para as correntes iônicas “inward negative”, significando que o fluxo de ions positivos para dentro do neurônio é considerado uma corrente negativa, devido ao fato que no experimento de fixação de voltagem a corrente medida é a “currente clamp” necessária para contrabalançar a corrente iônica. Outro assunto que gerou confusão foi o fato do potencial de repouso ser colocado em 0 mV e portanto ter que reescalar os potenciais de Nerst para os canais iônicos e também o fato de que a despolarização faz a membrana ficar mais negativa [29].

Redução Dimensional do Modelo de Hodgkin-Huxley

Em 1973, Krinskii e Kokoz [30] mostraram através de simulações computacionais que existe uma relação entre a variável de ativação do potássio

$n(V, t)$ e a variável de inativação do sódio $h(V, t)$, Figura 3.3c, que pode ser aproximada por,

$$n(V, t) + h(V, t) \approx 0.84 \quad (3.17)$$

e melhor aproximado por

$$h = 0.89 - 1.1n \quad . \quad (3.18)$$

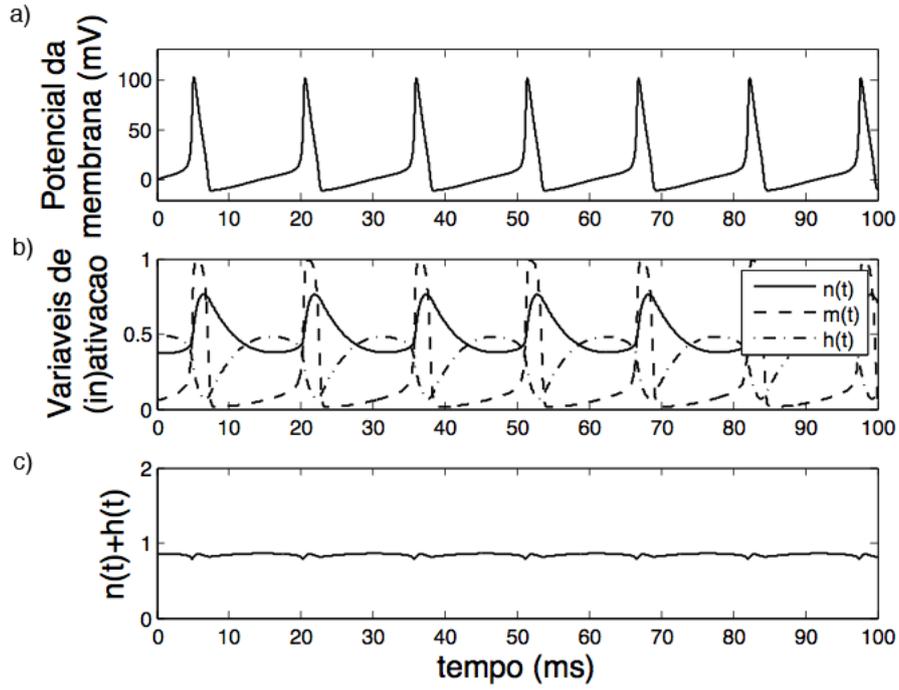


Figura 3.3: a) Potencial de ação gerado pelo Modelo de Hodgkin-Huxley. b) Variáveis de ativação e inativação do sódio, $m(V, t)$ e $h(V, t)$ respectivamente e, variável de ativação do potássio, $n(V, t)$. c) Soma das variáveis de ativação do potássio e inativação do sódio.

Usando essa relação entre a ativação do potássio e a inativação do sódio e, assumindo que a ativação do sódio pode ser considerada instantânea e portanto, substituindo a dinâmica de $m(V, t)$ por $m_\infty(V)$, podemos reduzir o Modelo de Hodgkin e Huxley a um sistema bidimensional,

$$C\dot{V} = I - g_K n^4 (V - E_K) - g_{Na} m_\infty^3 (V) (0.89 - 1.1n) (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L) \quad (3.19)$$

$$\dot{n} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \quad . \quad (3.20)$$

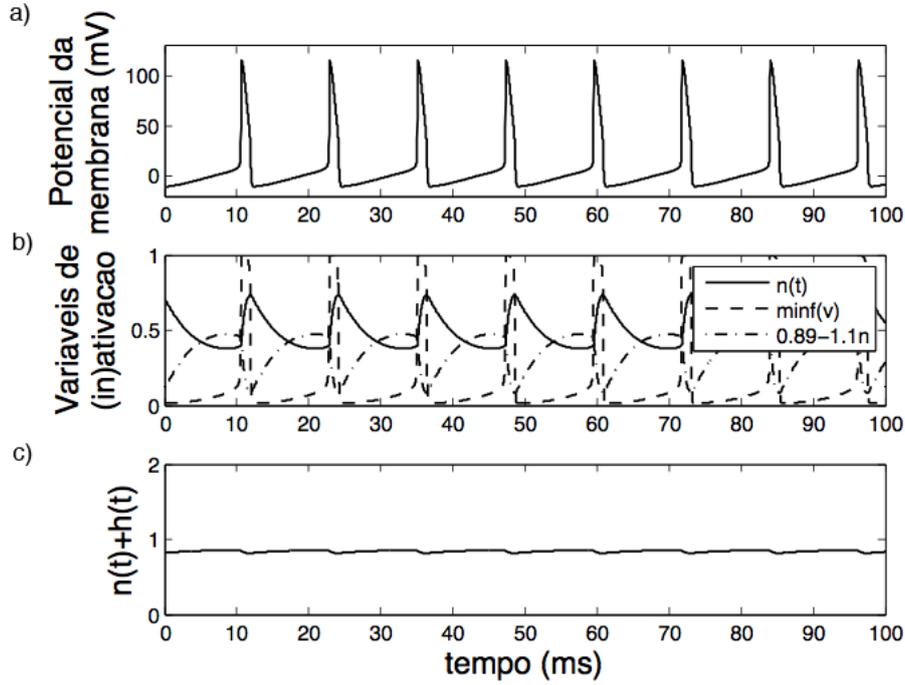


Figura 3.4: a) Potencial de ação gerado pelo Modelo de Hodgkin-Huxley reduzido para duas dimensões. b) Ativação do potássio $n(V, t)$, ativação instantânea do sódio $m_\infty(V)$ e inativação do sódio em função da ativação do potássio. c) Soma da variável de ativação do potássio e da nova inativação do sódio.

Assim, obtemos um sistema equivalente ao sistema original como pode ser visto comparando a evolução temporal do potencial da membrana do sistema original, Figura 3.3a, com a evolução temporal do potencial da membrana do sistema reduzido, Figura 3.4a. Onde podemos observar uma alteração no intervalo entre os disparos, que pode ser corrigida alterando no modelo reduzido a capacitância C , que está relacionada com a constante de tempo do potencial da membrana V .

Agora que temos um sistema bidimensional, podemos encontrar as trajetórias onde a variação temporal de V e n é nula (nullclines), construir o retrato de fases e analisar o tipo de bifurcação (mudança qualitativa no espaço de fases, por exemplo: mudança da estabilidade, criação ou aniquilação de um ponto fixo) sofrida pelo sistema. A partir da equação 3.19, igualando \dot{V} a zero, podemos encontrar numericamente a nullcline de V usando a função `contour(...)` do Matlab, para desenhar no espaço de estados ($V \times n$), a trajetória que satisfaz,

$$I - g_K n^4 (V - E_K) - g_{Na} m_\infty^3 (V) (0.89 - 1.1n) (V - E_{Na}) - g_L (V - E_L) = 0 \quad (3.21)$$

e, igualando \dot{n} a zero na equação 3.20 encontramos a nullcline de n , dada por $n = n_\infty(V)$. Podemos ver na Figura 3.5 que a nullcline de V lembra uma cúbica, o que é característico de sistemas excitáveis (sistemas perto de uma transição entre um ponto de equilíbrio e um ciclo limite). Além disso, para $I = 0$ existe apenas um ponto de equilíbrio estável, na intersecção das duas nullclines e, conforme o parâmetro de bifurcação I aumenta, esse ponto de equilíbrio perde a estabilidade via bifurcação subcrítica de Andronov-Hopf e para valores grandes de I o sistema apresenta um ciclo limite atrator correspondente a disparos periódicos.

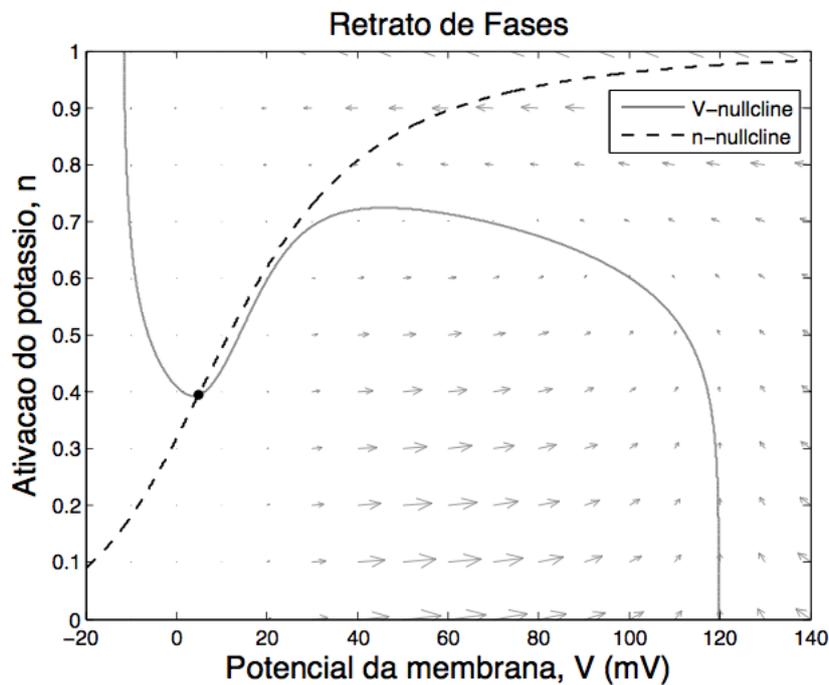


Figura 3.5: *Retrato de estado do Modelo de Hodgkin-Huxley reduzido. Pode ser observado a forma cúbica da nullcline de V e a forma sigmoideal da nullcline da ativação do potássio, n .*

Na próxima seção serão apresentados os modelos mínimos de condutância, derivados da simplificação do Modelo de Hodgkin-Huxley e será mostrado que esses modelos preservam o formato, similar a uma cúbica, da nullcline de V .

3.2 Modelos Mínimos de Condutância

Modelos mínimos de condutância são modelos que apresentam um conjunto mínimo de correntes e variáveis de ativação/inativação, que conferem ao modelo a capacidade de gerar potencial de ação.

Existem duas maneiras de encontrar os modelos mínimos. Uma é fazendo uma aproximação de cima para baixo. Parte-se de um modelo de condutância, como o Modelo de Hodgkin-Huxley por exemplo, capaz de apresentar disparos periódicos, ou seja, contendo um ciclo limite atrator, removemos uma corrente ou uma variável de ativação/inativação e verificamos se esse modelo ainda apresenta um ciclo limite atrator. Repetimos esse processo até o limite em que na próxima corrente ou variável de ativação/inativação removida, o modelo deixe de ter um ciclo limite atrator, e portanto, o modelo é considerado um modelo mínimo de disparo.

A segunda maneira de encontrar modelos mínimos é fazendo uma aproximação de baixo para cima usando o fato de que a combinação de uma corrente com uma variável de ativação/inativação amplificadora e uma corrente com uma variável de ativação/inativação ressonante, mais uma corrente Ohmica de vazamento, resulta em um modelo mínimo.

Uma variável de ativação/inativação é considerada amplificadora quando uma pequena despolarização do potencial da membrana resulta em um aumento na ativação de uma corrente para dentro (ativação m da corrente de sódio aumenta), ou no aumento da inativação de uma corrente para fora (inativação h_{kir} da corrente de potássio aumenta), amplificando a despolarização. No caso de uma pequena hiperpolarização (aumento da diferença de potencial da membrana), uma corrente amplificadora é caracterizada por uma diminuição na ativação de uma corrente para dentro (ativação m da corrente de sódio diminui), ou uma diminuição na inativação de uma corrente para fora (inativação h_{kir} da corrente de potássio retificadora diminui), resultando na amplificação da hiperpolarização do potencial da membrana.

Uma variável de ativação/inativação é considerada ressonante quando resistem a uma mudança no potencial da membrana gerando uma resposta contrária ao sentido da mudança na voltagem. Portanto, em uma corrente ressonante, uma pequena despolarização aumenta a ativação de uma corrente para fora (ativação n da corrente potássio aumenta) e aumenta a inativação de uma corrente para dentro (inativação h da corrente de sódio aumenta), produzindo uma corrente resultante para fora que se opõe a despolarização do potencial da membrana. Quando ocorre uma hiperpolarização da membrana as correntes ressonantes são caracterizadas por terem um aumento na ativação de corrente para dentro (inativação h da corrente-h diminui) e um aumento na inativação de corrente para fora (ativação n do potássio diminui),

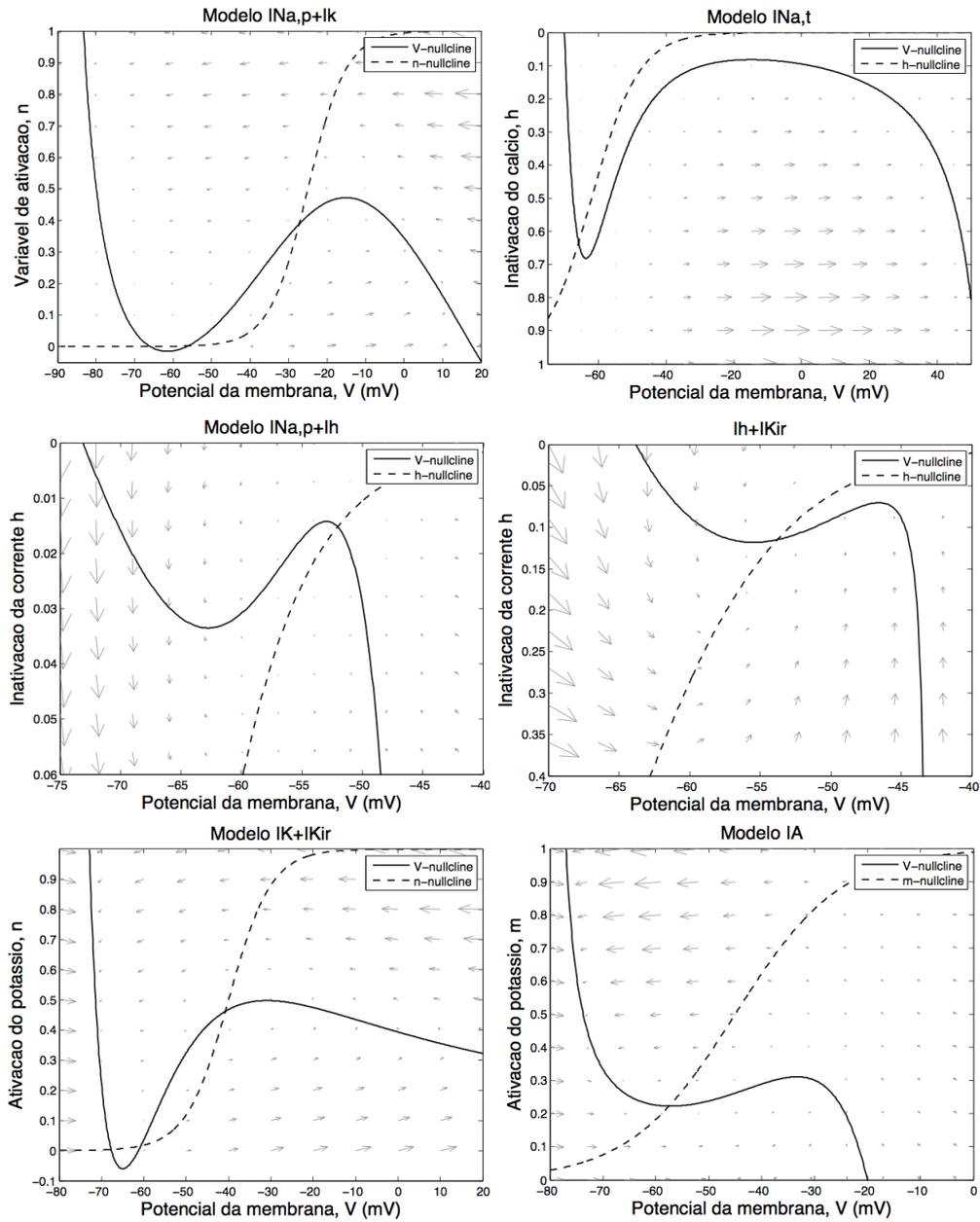


Figura 3.6: Retrato de estados dos seis modelos mínimos de condutancia, resultantes da combinação de variáveis de ativação/inativação amplificadoras e ressonantes nas correntes de $I_{Na,p}$, I_{Kir} , I_K , I_A , I_h , $I_{Na,t}$, calculado usando Matlab.

resultando em uma corrente para dentro.

Portanto, com a combinação de uma corrente amplificadora (ativação da corrente para dentro, $I_{Na,p}$ ou, inativação da corrente para fora, I_{Kir}) e uma corrente ressonante (ativação da corrente para fora, I_K ou I_A ou, inativação de corrente para dentro, I_h ou $I_{Na,t}$) podemos obter um total de seis modelos mínimos de condutância dependentes da voltagem, como mostra a Figura 3.6.

Todos os modelos da Figura 3.6 são capazes de exibir as bifurcações do tipo sela-nó e Andronov-Hopf, dependendo do conjunto de parâmetros escolhidos. Também podemos observar que apesar de conterem correntes iônicas diferentes, estes modelos apresentam nullclines e comportamentos dinâmicos similares.

Na Figura 3.6 podemos observar que todos retratos de fase dos seis modelos mínimos de condutância dependentes da voltagem, apresentam a nullcline de V que lembra uma cúbica. Destes seis modelos, o Modelo $I_{Na,p} + I_K$ e o Modelo $I_{Na,p}$ apresentam maior relevância biológica, e portanto, a seguir será descrito em mais detalhes o Modelo $I_{Na,p} + I_K$ do qual será derivado o Modelo de Izhikevich na próxima seção. Mais informações sobre os modelos mínimos de condutância podem ser encontradas em [31].

O Modelo $I_{Na,p} + I_K$

O modelo de sódio persistente mais potássio $I_{Na,p} + I_K$, consiste em uma corrente rápida de sódio Na^+ para dentro e uma corrente relativamente mais lenta de potássio K^+ para fora e, é descrito por um conjunto de três equações diferenciais formando um sistema de três dimensões descrito por,

$$C\dot{V} = I - g_L(V - E_L) - g_{Na}m(V - E_{Na}) - g_Kn(V - E_K) \quad (3.22)$$

$$\dot{m} = \frac{m_\infty(V) - m}{\tau_m(V)} \quad (3.23)$$

$$\dot{n} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \quad (3.24)$$

Para estudar a dinâmica do modelo $I_{Na,p} + I_K$, pode-se reduzir o conjunto de equações acima a um conjunto de equações bidimensional, assumindo que a dinâmica de ativação do sódio $m(t)$ é muito mais rápida que a dinâmica do potencial da membrana $V(t)$, ao ponto de poder considerar que $m(t)$ atinge instantaneamente o seu valor assintótico $m_\infty(V)$, resultando no sistema bidimensional dado por,

$$C\dot{V} = I - g_L(V - E_L) - g_{Na}m_\infty(V)(V - E_{Na}) - g_Kn(V - E_K) \quad (3.25)$$

$$\dot{n} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \quad (3.26)$$

Agora é possível esboçar o retrato de fases do sistema planar acima, encontrando as nullclines de V e n , onde a nullcline de V , pode ser encontrada através da equação,

$$I - g_L(V - E_L) - g_{Na}m_\infty(V)(V - E_{Na}) - g_Kn(V - E_K) = 0 \quad (3.27)$$

que pode ser resolvida para n ,

$$n = \frac{I - g_L(V - E_L) - g_{Na}m_\infty(V)(V - E_{Na})}{g_K(V - E_K)} \quad (3.28)$$

e também, pode-se encontrar a trajetória nula de n , através da equação,

$$n_\infty(V) - n = 0 \quad (3.29)$$

onde resolvendo para n se obtém,

$$n = n_\infty(V) \quad (3.30)$$

Com isso, é possível desenhar o retrato de fase e analisar o comportamento qualitativo do sistema. Na Figura 3.7 pode-se observar que a nullcline de V tem o formato de um polinômio cúbico e a nullcline de n tem o formato sigmoidal. Esse sistema pode ter dois tipos de comportamentos dependendo de como a nullcline de n cruza a nullcline de V . Na Figura 3.7a, vemos que elas se cruzam em três vezes, formando três pontos de equilíbrio: um nó estável no ramo esquerdo da cúbica, um ponto de sela na parte inferior do ramo central e um foco instável na parte superior do ramo central. O ponto de equilíbrio estável perde a estabilidade via bifurcação de sela-nó, conforme aumenta-se o parâmetro de bifurcação I , a nullcline de V é transladada para cima, fazendo com que o ponto de sela do ramo central colida com o nó estável do ramo esquerdo, formando um ponto de equilíbrio sela-nó no momento da bifurcação, que desaparece conforme aumenta-se o valor do parâmetro de bifurcação.

Se a dinâmica da corrente de potássio for rápida, para um determinado valor de I ela desativará muito rápido após o neurônio disparar e não conseguirá fazer o sistema voltar para o estado de repouso, formando uma órbita homoclínica (trajetória fechada em cima de um ponto fixo) em cima do ponto de sela, que derá origem a um ciclo limite estável ao redor do foco instável, via bifurcação de órbita homoclínica de sela e, o sistema portanto irá apresentar biestabilidade (coexistência de dois estados estacionários: um ponto fixo estável e um ciclo limite estável). Se a dinâmica da corrente de potássio for lenta, ela conseguirá trazer o sistema de volta ao repouso após o disparo e, o sistema irá apresentar uma órbita heteroclínica (trajetória que liga dois

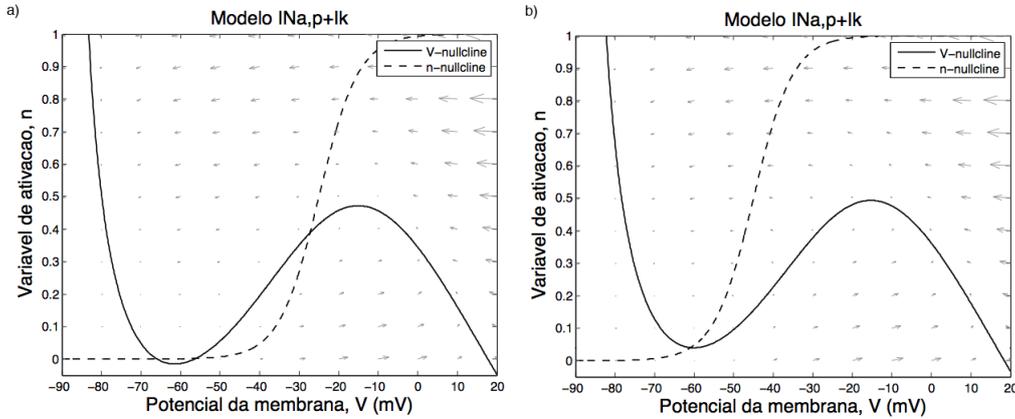


Figura 3.7: Retrato de estados do modelo de $I_{Na,p} + I_K$. a) Modelo operando como integrador, onde o sistema sofre a bifurcação de sela-nó. b) Modelo operando como ressonador, onde o sistema sofre a bifurcação de Andronov-Hopf.

pontos fixos) entre o ponto de sela e o nó estável, que se tornará uma órbita homoclínica quando esses dois pontos colidirem, dando origem a um ciclo limite estável via bifurcação de sela-nó sobre o círculo invariante e o sistema será monoestável (não há coexistência de estados estacionários: ou existe um ponto fixo estável, ou um ciclo limite estável).

Também pode-se ter o caso, descrito pela Figura 3.7b, onde a nullcline de n cruza a nullcline de V apenas uma vez formando um foco estável no ramo esquerdo da cúbica. Aumentando o parâmetro de bifurcação I , a nullcline de V é transladada para cima, fazendo com que o foco estável do ramo esquerdo avance em direção ao ramo central da cúbica e, com isso, para um determinado valor de I , ele irá perder a estabilidade via bifurcação de Andronov-Hopf. Essa perda de estabilidade do foco pode resultar em um foco instável e o surgimento de um ciclo limite estável via bifurcação supercrítica de Andronov-Hopf e o sistema será monoestável ou, o surgimento de um ciclo limite estável e outro instável, via bifurcação de ciclo limite sela-nó, antes de acorrer a bifurcação de Andronov-Hopf, fará o sistema apresentar biestabilidade, onde o aumento do parâmetro de bifurcação I fará com que o ciclo limite instável diminua até colidir com o foco estável, fazendo ele perder a estabilidade via bifurcação subcrítica de Andronov-Hopf. Mais informações sobre os tipos de bifurcações sofrido pelos modelos mínimos de condutância pode ser encontrado em [31].

Com isso então, Izhikevich [31] divide os modelos de condutância em duas classes principais, a de integradores e a de ressonadores e, duas subclasses, a

de monoestáveis e biestáveis, dependendo do tipo de bifurcação que o sistema sofre, como mostra a figura 3.8.

Integradores (não oscila)		Resonadores (oscila)	
Bifurcação sela-nó (SN)		Bifurcação AH	
Biestável	Monoestável	Biestável	Monoestável
SN	SNCI	subAH	supAH

Figura 3.8: *Divisão do comportamento apresentado pelos modelos mínimos de condutância em duas classes principais, integradores e ressonadores, mais duas subclasses, monoestáveis e biestáveis, de acordo com o tipo de bifurcação que o sistema sofre.*

Na próxima seção veremos como simplificar este modelo, mantendo o mesmo repertório dinâmico e estudaremos o caso em que o sistema sofre a bifurcação subcrítica de Andronov-Hopf.

3.3 O Modelo de Izhikevich

Através do retrato de fases do modelo $I_{Na,p} + I_K$, pode-se observar que a região que determinará se o neurônio irá disparar está no entorno do ponto de equilíbrio estável (potencial de repouso), localizado no ramo esquerdo da nullcline de V com formato cúbico, como mostra a figura 3.9a. Portanto, o comportamento subliminar do sistema e a subida do potencial de ação, pode ser modelado considerando apenas essa região ao redor do potencial de repouso e, desconsiderando o restante do espaço de fases responsável pelo pico e a descida do potencial de ação.

As nullclines de V e n , podem ser aproximadas por uma parábola e por uma linha reta respectivamente, como mostra a Figura 3.9c, que podem ser descritas por,

$$u = u_{min} + p(V - V_{min})^2 \quad \Rightarrow \quad 0 = p(V - V_{min})^2 - (u - u_{min}) \quad (3.31)$$

$$u = s(V - V_0) \quad \Rightarrow \quad 0 = s(V - V_0) - u \quad (3.32)$$

onde V_{min} e u_{min} é o mínimo local da nullcline de V do sistema original, que está maximizado na Figura 3.9b, p é o coeficiente de escala, V_0 é o local da intersecção das duas nullclines que dão origem ao potencial de repouso e s é a inclinação da reta.

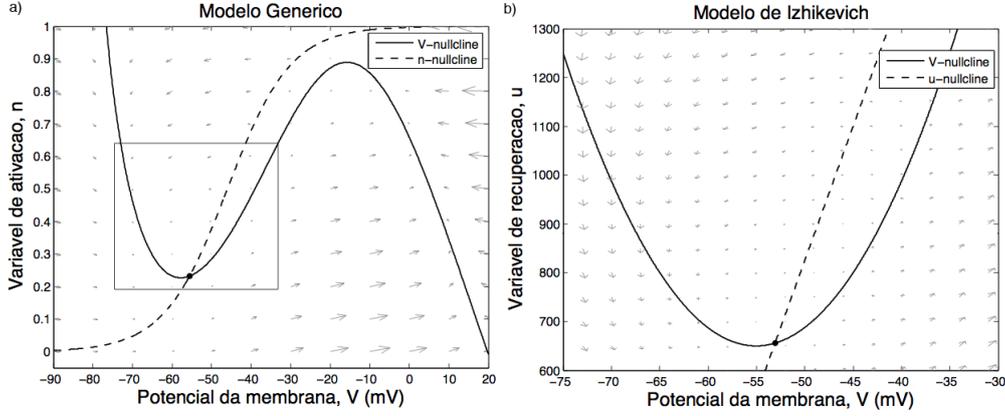


Figura 3.9: a) Retrato de estados de um modelo de condutância genérico. b) Aproximação das nullclines de V e n , na região ao entorno do ponto fixo, por uma parábola e uma reta respectivamente.

O sistema de equações que descreve a dinâmica no entorno do potencial de repouso, pode ser derivado a partir da aproximação das nullclines feito acima e descrito por,

$$\dot{V} = \tau_f [p(V - V_{min})^2 - (u - u_{min})] \quad (3.33)$$

$$\dot{u} = \tau_s [s(V - V_0) - u] \quad (3.34)$$

onde os parâmetros τ_f e τ_s representam a escala de tempo rápida e lenta respectivamente. Como o potencial da membrana V tende a infinito em um tempo finito devido ao termo $(V - V_{min})^2$, isso pode ser usado para simular a subida do potencial de ação. Para simular a descida, pode-se assumir que V_{max} é o pico do potencial de ação e o potencial da membrana é ajustado a mão quando ele atingir esse valor e é colocado de volta a um valor perto do repouso,

$$(V, u) \rightarrow (V_{reset}, u + u_{reset}), \quad \text{quando } V = V_{max} \quad (3.35)$$

onde V_{reset} é o valor atribuído ao potencial da membrana após o potencial de ação e u_{reset} é o valor incrementado a variável de recuperação u correspondente a alterações na corrente restauradora ocorridas durante o potencial de ação.

O sistema de equações acima pode ser reescrito de forma mais conveniente, dando origem ao Modelo de Izhikevich [31], descrito por,

$$C\dot{v} = k(v - v_r)(v - v_t) - u + I \quad \text{se } v \geq v_{peak}, \text{ então} \quad (3.36)$$

$$\dot{u} = a[b(v - v_r) - u] \quad v \rightarrow c, u \rightarrow u + d \quad (3.37)$$

onde v é o potencial da membrana, u é a corrente restauradora, C é a capacitância da membrana, v_r é o potencial de repouso e v_t é o potencial de limiar instantâneo, ou seja, uma despolarização instantânea acima de v_t resulta em um disparo. O parâmetro b determina se u representa uma corrente amplificadora ($b < 0$) ou uma corrente ressonante ($b > 0$). A constante de tempo da variável de recuperação u , está relacionada com o parâmetro a , v_{peak} é o valor de corte do disparo, c é o valor para qual o potencial da membrana é ajustado após o disparo e d descreve o produto resultante de correntes para dentro e para fora ativadas durante o disparo e que afetam o comportamento após o disparo. Os polinômios $-k(v - v_r)(v - v_t)$ e $-k(v - v_r)(v - v_t) + b(v - v_r)$ representam a corrente instantânea $I_0(V)$ e a corrente assintótica $I_\infty(V)$ do sistema, respectivamente.

O modelo descrito pelas equações 3.36 e 3.37 também pode ser pensado como um modelo de condutância com uma corrente rápida e uma corrente lenta descrito por,

$$C\dot{v} = I_{fast}(v, k, \Delta v = v_t - v_r) + I_{slow}(v, a, b, v_r) + I \quad (3.38)$$

onde,

$$I_{fast}(v, k, \Delta v = v_t - v_r) = k(v - v_r)(v - v_t) \quad (3.39)$$

$$I_{slow}(v, a, b, v_r) = -u(v, t), \quad \dot{u} = a[b(v - v_r) - u] \quad (3.40)$$

com I_{fast} representando o resultado da combinação de todas as correntes rápidas e I_{slow} a combinação das correntes lentas.

Como descrito na seção anterior, os modelos de condutância podem desempenhar o papel de integrador ou ressonador, dependendo do tipo de bifurcação que o sistema sofre. No modelo de Izhikevich, o valor do parâmetro b , responsável pela inclinação da trajetória nula de u , irá determinar o tipo de bifurcação sofrido pelo sistema e, portanto, determinará se o modelo está operando no modo integrador ou ressonante. Onde no primeiro caso o potencial de repouso do sistema será um nó estável e portanto o potencial da membrana não apresentará oscilações subliminares e o sistema irá disparar mais facilmente para estímulos de alta frequência, enquanto que no segundo caso, que é o que nos interessa, o potencial de repouso será um foco estável e o sistema irá apresentar oscilações subliminares e responderá melhor a estímulos que tenham sua mesma frequência natural.

Equilíbrio, Estabilidade e Bifurcação

Os pontos de equilíbrio do sistema podem ser encontrados igualando a zero as equações 3.36 e 3.37, ou seja, usando as relações $\dot{v} = f(v, u) = 0$ e $\dot{u} =$

$g(v, u) = 0$, onde a primeira relação pode ser resolvida para u e fornece a nullcline do potencial da membrana V ,

$$k(v - v_r)(v - v_t) - u + I = 0 \quad (3.41)$$

$$u = k(v - v_r)(v - v_t) + I \quad (3.42)$$

e, a segunda relação também pode ser resolvida para u , fornecendo a nullcline da variável de recuperação u ,

$$b(v - v_r) - u = 0 \quad (3.43)$$

$$u = b(v - v_r) \quad (3.44)$$

Os pontos de equilíbrio serão dados pela intersecção dessas duas funções, onde substituindo a equação 3.44 na equação 3.42 e um pouco de álgebra, é obtido suas expressões em termos dos parâmetros do sistema, descritas por,

$$v_{\pm}^* = \bar{v} + \frac{b}{2k} \pm \frac{1}{2} \sqrt{\left(\Delta v + \frac{b}{k}\right)^2 - \frac{4I}{k}} \quad (3.45)$$

$$u_{\pm}^* = b(v_{\pm}^* - v_r) \quad (3.46)$$

onde $\bar{v} = \frac{v_t + v_r}{2}$ e $\Delta v = v_t - v_r$.

A estabilidade desses pontos de equilíbrio pode ser analisada através da matriz jacobiana do sistema, que corresponde a linearização do sistema perto do ponto fixo, dado por,

$$M = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial v} = \frac{2k}{C}(v - \bar{v}) & \frac{\partial f}{\partial u} = \frac{-1}{C} \\ \frac{\partial g}{\partial v} = ab & \frac{\partial g}{\partial u} = -a \end{bmatrix} \quad (3.47)$$

de onde podem ser encontrados os autovalores da matriz jacobiana, calculados em $v = v_{\pm}^*$, usando o traço e o determinante da matriz jacobiana,

$$\tau_{\pm} = trL = \frac{2k}{C} \left[v_{\pm}^* - \bar{v} - \frac{Ca}{2k} \right] \quad (3.48)$$

$$\Delta_{\pm} = detL = -\frac{2ka}{C} \left[v_{\pm}^* - \bar{v} - \frac{b}{2k} \right] \quad (3.49)$$

$$\lambda_{+} = \frac{\tau_{\pm} + \sqrt{\tau_{\pm}^2 - 4\Delta_{\pm}}}{2} \quad \lambda_{-} = \frac{\tau_{\pm} - \sqrt{\tau_{\pm}^2 - 4\Delta_{\pm}}}{2} \quad (3.50)$$

que irão determinar o tipo e a estabilidade dos pontos de equilíbrio. O ponto de equilíbrio poderá ser um nó estável se os dois autovalores forem reais e negativos, ou um nó instável se os dois autovalores forem reais e positivos, ou um ponto de sela se os dois autovalores forem reais e de sinais opostos, ou um

foco estável se os autovalores forem complexos conjugados com a parte real negativa, ou um foco instável se forem complexos conjugados com a parte real positiva.

A bifurcação do sistema irá ocorrer quando a parte real do autovalor for igual a zero e poderá ser uma bifurcação de sela-nó para o caso de autovalores reais ou uma bifurcação de Andronov-Hopf para o caso de autovalores complexos conjugados. Podemos verificar se o autovalor é um número real puro ou complexo conjugado através do sinal do termo $\tau^2 - 4\Delta$, onde observa-se que,

$$\tau^2 - 4\Delta = \left(\frac{2k}{C} \left(v^* - \bar{v} + \frac{Ca}{2k} \right) \right)^2 - \frac{4ba}{C} \quad (3.51)$$

portanto, os autovalores sempre serão reais puros para $b \leq 0$, já que os parâmetros C e a são sempre positivos. Para $b > 0$ os autovalores serão complexos conjugados se o potencial da membrana estacionário estiver dentro da região dada por,

$$\bar{v} - \frac{Ca}{2k} - \sqrt{\frac{Cab}{k^2}} < v^* < \bar{v} - \frac{Ca}{2k} + \sqrt{\frac{Cab}{k^2}} \quad (3.52)$$

Substituindo a equação 3.45 na expressão anterior, podemos encontrar a região da corrente aplicada para qual os auto valores são complexos conjugados que é dada por,

$$\frac{k}{4} \left[\left(\Delta v + \frac{b}{k} \right)^2 - \left(\frac{(\sqrt{Ca} + \sqrt{b})^2}{k} \right)^2 \right] < I < \frac{k}{4} \left[\left(\Delta v + \frac{b}{k} \right)^2 - \left(\frac{(\sqrt{Ca} - \sqrt{b})^2}{k} \right)^2 \right] \quad (3.53)$$

Portando, se a bifurcação do sistema ocorrer dentro do intervalo acima, ela será uma bifurcação de Andronov-Hopf, dada pelo momento em que a parte real do autovalor é igual a zero, o que é equivalente ao traço da matriz jacobiana igual a zero, portanto igualando a equação 3.48 a zero,

$$\tau = trL = \frac{2k}{C} \left[v^* - \bar{v} - \frac{Ca}{2k} \right] = 0 \quad (3.54)$$

podemos encontrar o valor do parâmetro de bifurcação I para a qual a bifurcação ocorre, em função dos parâmetros do sistema, que é dado por,

$$I_b = \frac{k}{4} \left[\left(\Delta v + \frac{b}{k} \right)^2 - \left(\frac{b - Ca}{k} \right)^2 \right] \quad (3.55)$$

Substituindo a equação 3.55 na desigualdade 3.53, encontramos a condição para que a bifurcação de Andronov-Hopf ocorra, dada por,

$$C * a < b \quad (3.56)$$

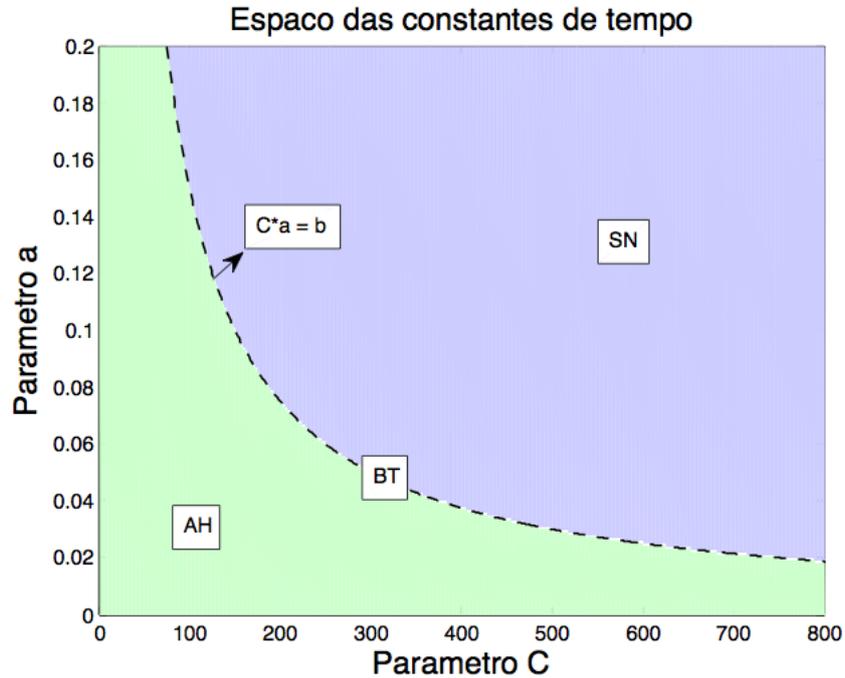


Figura 3.10: Diagrama de bifurcações no espaço dos parâmetros ($C \times a$), contendo a região onde o sistema sofre a bifurcação de Andronov-Hopf (AH), a bifurcação de sela-nó (SN) e a bifurcação de Bogdanov-Tokens (BT) marcado pela linha pontilhada.

Além disso, como o autovalor é complexo conjugado para a região que estamos considerando, podemos calcular a frequência de oscilação ao redor do foco, dada pela parte imaginária do auto valor, portanto, da equação 3.51, obtemos

$$w = \frac{k}{C} \sqrt{\frac{Cab}{k^2} - \left(v^* - \bar{v} + \frac{Ca}{2k}\right)^2} \quad (3.57)$$

Para $C*a > b$ a bifurcação irá ocorrer fora do intervalo em que o autovalor é complexo conjugado, portanto será uma bifurcação do tipo sela-nó, onde a parte real do autovalor igual a zero é equivalente ao determinante da matriz jacobiana igual a zero. Logo, igualando a equação 3.49 a zero, podemos encontrar o valor do parâmetro de bifurcação I para o qual a bifurcação ocorre, que é dado por

$$I_b = \frac{k}{4} \left(\Delta v + \frac{b}{k}\right)^2 \quad (3.58)$$

No caso de $C * a = b$, tanto o traço da matriz jacobiana quanto o determinante é igual a zero e, portanto, o sistema sofre a bifurcação de Bogdanov-

Takens, onde os dois autovalores são iguais a zero no momento da bifurcação. Nesse caso, o valor do parâmetro de bifurcação I para o qual a bifurcação ocorre será dado tanto pela equação 3.58 quanto pela equação 3.55, que serão iguais para $C * a = b$. A bifurcação de Bogdanov-Takens marca a transição no espaço de parâmetros C e a , entre a bifurcação de Andronov-Hopf e a bifurcação de sela-nó, como mostra a figura 3.10. Por um lado ($C * a < b$), o sistema sofre a bifurcação de Andronov-Hopf, que tem a parte imaginária dos autovalores complexo conjugados indo para zero no momento da bifurcação, conforme o produto entre os parâmetros C e a se aproxima do valor do parâmetro b e, pelo outro lado ($C * a > b$), o sistema sofre a bifurcação de sela-nó com o autovalor diferente de zero indo para zero no momento da bifurcação, conforme o produto entre os parâmetros C e a se aproximam do valor do parâmetro b .

Como queremos estudar, no capítulo a seguir, o comportamento subliminar de células estreladas, que apresentam oscilações no potencial da membrana, o modelo de Izhikevich sofrendo a bifurcação de Andronov-Hopf e, portanto, operando como ressonador se torna mais adequado para se aplicar nesse caso. Além disso, como essas células também apresentam rajadas de disparos, podemos inferir a partir disso que elas apresentam biestabilidade, tornando a bifurcação subcrítica de Andronov-Hopf mais adequada para este caso, como mostra a figura 3.8.

Capítulo 4

Resultados

Neste capítulo usaremos o modelo de Izhikevich para interpretar a variação nas propriedades de células estreladas ao longo do eixo dorso-ventral na camada II do córtex entorrinal e para entender como essa mudança de propriedades se relaciona com o gradiente de frequências das oscilações subliminares ao longo do eixo dorso-ventral.

4.1 Gradiente dorso-ventral

Desde a descoberta das células de grade na camada II do córtex entorrinal [7], foi reportado na literatura que o espaçamento entre os campos de disparo de uma célula de grade varia de acordo com a localização da célula no eixo dorso-ventral, aumentando da parte dorsal para a parte ventral [7, 5, 32]. Além disso, outros estudos mostram que também existe um gradiente na frequência das oscilações subliminares de células estreladas localizadas ao longo do eixo dorso-ventral, onde essas frequências diminuem no sentido dorso-ventral [11, 33, 34], correlacionando-se com a variação no espaçamento entre os campos de disparo.

Para estudar o efeito das variações das propriedades de células estreladas da camada II do córtex entorrinal sobre a frequência de oscilação das mesmas, usou-se dados extraídos de [35], onde foi reportado um aumento ao longo do eixo dorso-ventral de aproximadamente três vezes na resistência da célula e na constante de tempo da membrana e, uma diminuição de aproximadamente quatro vezes na corrente de reobase, que é o estímulo mínimo necessário para um neurônio disparar, estimulado por uma corrente com formato de degrau. Outras propriedades das células como o potencial de repouso, o potencial limiar para disparo e o pico do potencial de ação, não apresentaram variações ao longo do eixo dorso-ventral mantendo-se dentro de uma mesma faixa.

Também foi extraído dados de [36], que mostram através do decaimento do potencial de SAG que existe um aumento na constante de tempo da corrente lenta da região dorsal para ventral.

O primeiro fato a observar é que a capacitância parece se manter dentro de uma mesma faixa, não variando ao longo do eixo dorso-ventral, já que ela é determinada pela relação $\tau_m = RC_m$ e tanto a resistência quanto a constante de tempo da membrana variam na mesma proporção ao longo do eixo dorso-ventral. Portanto o aumento da constante de tempo da membrana ao longo do eixo dorso-ventral parece ser uma consequência do aumento da resistência para manter a capacitância aproximadamente constante e, a diminuição da corrente de reobase também parece ser uma consequência do aumento da resistência já que isso irá afetar a diferença de potencial resultante de uma corrente aplicada. Com isso, será analisado em conjunto o efeito que a variação da resistência e da corrente de reobase produz sobre a frequência de ressonância do neurônio. O efeito produzido pela constante de tempo da corrente lenta será analisado independentemente.

Portanto, determinamos de [35], que as células localizadas na parte dorsal tem uma resistência entre 20 M Ω e 30 M Ω e uma corrente de reobase entre 300 pA e 400 pA e, as células localizadas na parte ventral tem uma resistência entre 50 M Ω e 70 M Ω e uma corrente de reobase entre 100 pA e 200 pA. As outras propriedades foram consideradas as mesmas para os neurônios das duas regiões, com a capacitância da membrana de 330 pF, o potencial de repouso de -65 mV e o potencial limiar de disparo de -45 mV. Além disso, determinamos de [36] que a constante de tempo da corrente lenta na parte dorsal é de 20 ms e na parte ventral é de 50 ms.

Com o modelo de Izhikevich, identificamos as regiões dentro do espaço de parâmetros do modelo, onde estão localizadas essas faixas de parâmetros que definem o neurônio dorsal e ventral. Para isso estimamos através de simulações, a resistência e a corrente de reobase do modelo como mostraremos a seguir.

4.1.1 Resistência

Experimentalmente, a resistência do neurônio é determinada aplicando uma corrente negativa com o formato de degrau, que altera o potencial da membrana e, portanto, a resistência é dada pela razão entre a diferença de potencial resultante e a amplitude da corrente aplicada. Usando o modelo de Izhikevich, simulamos o mesmo procedimento como mostra a figura 4.1.

Como a diferença de potencial usada para calcular a resistência é dada pelo potencial estacionário, resultante de uma corrente aplicada, menos o potencial de repouso, obtemos a seguinte expressão para a resistência do

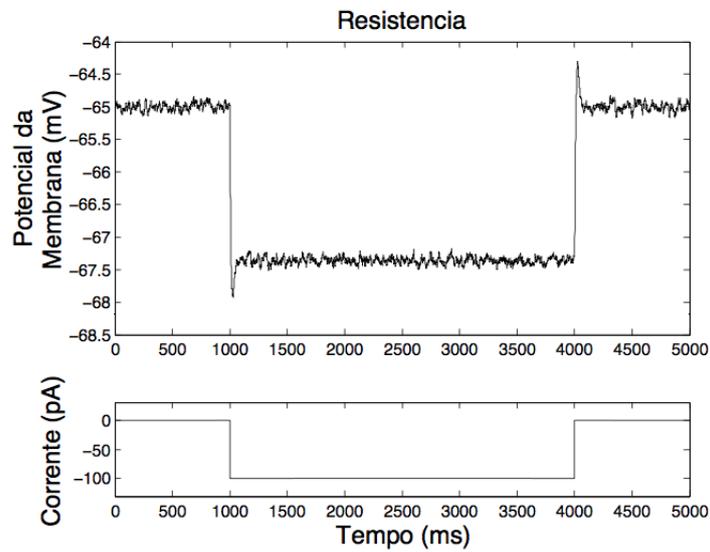


Figura 4.1: *Simulação do experimento usado para estimar a resistência do neurônio. Uma etapa de corrente negativa com o formato de degrau é aplicada, resultando em uma alteração no potencial da membrana onde a resistência é dada pela razão entre a diferença de potencial resultante e a amplitude da corrente aplicada.*

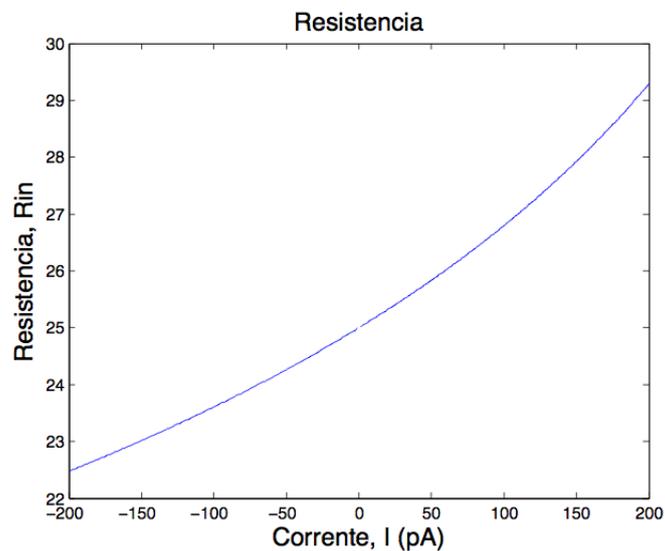


Figura 4.2: *Varição da resistência em função da amplitude da corrente aplicada.*

neurônio,

$$R_{in} = \frac{v^* - v_r}{I} \quad (4.1)$$

onde v^* é determinado pela equação 3.45, portanto,

$$R_{in} = \frac{1}{2I} * \left[\Delta v + \frac{b}{k} - \sqrt{\left(\Delta v + \frac{b}{k} \right)^2 - \frac{4I}{k}} \right] \quad (4.2)$$

Da equação 4.2, podemos observar que a resistência depende da amplitude a corrente aplicada, como mostra a figura 4.2, portanto para este trabalho a resistência foi calculada usando uma amplitude de corrente de -100 pA.

Tendo definido a corrente para qual o experimento é realizado, podemos observar que a equação 4.2 depende apenas dos parâmetros k e b do modelo e portanto podemos construir o gráfico da resistência no espaço de parâmetros k e b como mostra a figura 4.3a e, com isso definir dentro do espaço de k e b a região de resistência correspondente aos neurônios localizados na parte dorsal e na parte ventral, marcados por D e V na figura 4.3b.

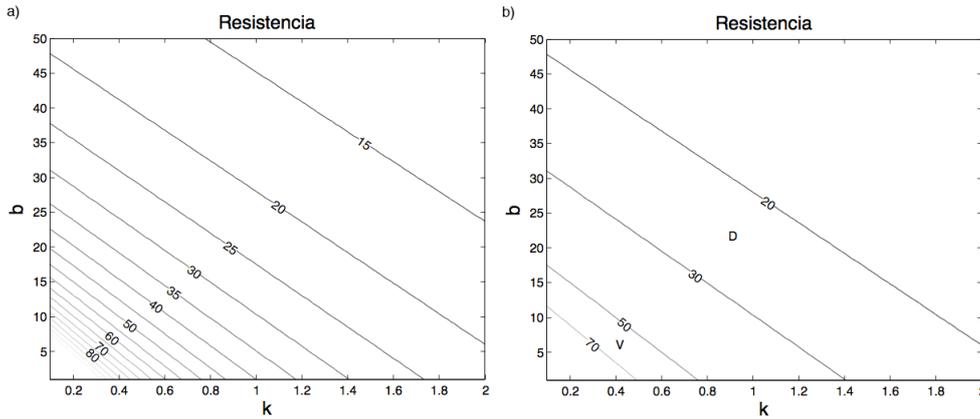


Figura 4.3: a) Linhas de mesmo valor da resistência, calculada no espaço de parâmetros ($k \times b$). b) Regiões no espaço de parâmetros ($k \times b$) de valores da resistência determinados para os neurônios dorsais e ventrais marcadas por D e V.

4.1.2 Reobase

A corrente de reobase do modelo foi determinada através da simulação do experimento onde se aplica uma corrente com o formato de degrau por um tempo suficientemente longo, que no caso o tempo de aplicação da corrente foi de 3 segundos, onde a cada experimento realizado se aumenta gradativamente

a amplitude da corrente aplicada, até a amplitude de corrente capaz de fazer o neurônio disparar, que será considerada a corrente de reobase do neurônio, como mostra a figura 4.4.

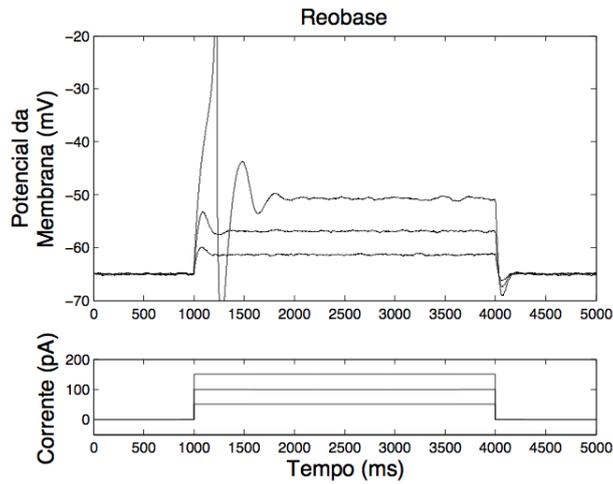


Figura 4.4: Simulação do experimento usado para determinar a corrente de reobase do neurônio. Uma etapa de corrente com formato de degrau é aplicada por um tempo suficientemente logo (3 segundos), com a amplitude aumentando a cada experimento, onde a corrente de reobase é a amplitude mínima necessária para o neurônio disparar.

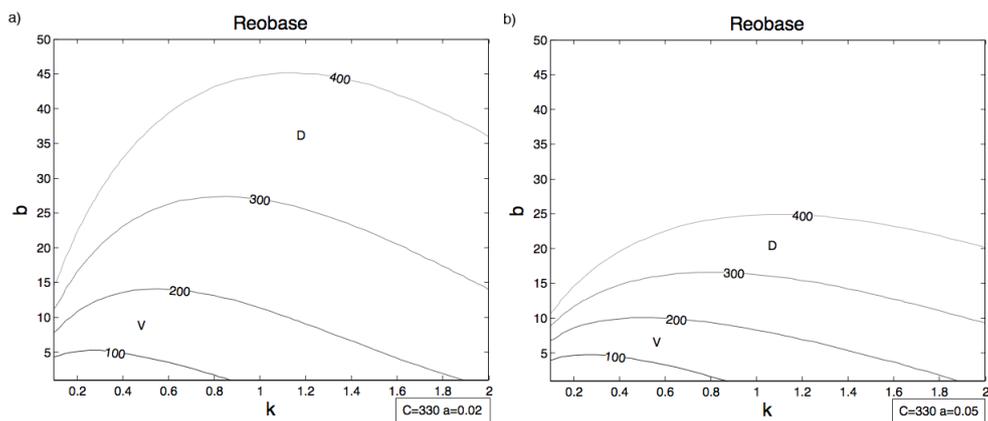


Figura 4.5: Regiões no espaço de parâmetros ($k \times b$) de valores da corrente de reobase determinados para neurônios na região dorsal e ventral marcados por D e V respectivamente, calculados com a contante de tempo determinada para o neurônio ventral a) e dorsal b).

Diferente da resistência, a corrente de reobase não depende apenas dos parâmetros k e b , já que o tempo de ativação da corrente lenta irá influenciar na altura do pico no potencial da membrana em resposta a uma corrente na forma de degrau, que pode ser observado na figura 4.4. Portanto, realizamos o experimento no espaço de parâmetros k e b tanto para a constante de tempo da corrente lenta determinada para o neurônio dorsal como para a que foi determinada para o neurônio ventral, como mostra a figura 4.5.

Com isso, determinamos as regiões no espaço dos parâmetros k e b onde está localizada as correntes de reobase que foram determinadas para o neurônio dorsal e para o neurônio ventral, marcadas por D e V na figura 4.5.

4.1.3 Resistência x Reobase

Através da sobreposição das figuras 4.3 e 4.5 podemos determinar, no espaço de parâmetros k e b , a região onde o modelo de Izhikevich apresenta a mesma faixa de resistência e reobase determinadas para os neurônios dorsais e ventrais, tanto para a constante de tempo da corrente lenta determinada para o neurônio dorsal como para a que foi determinada para o neurônio ventral, como mostra a figura 4.6.

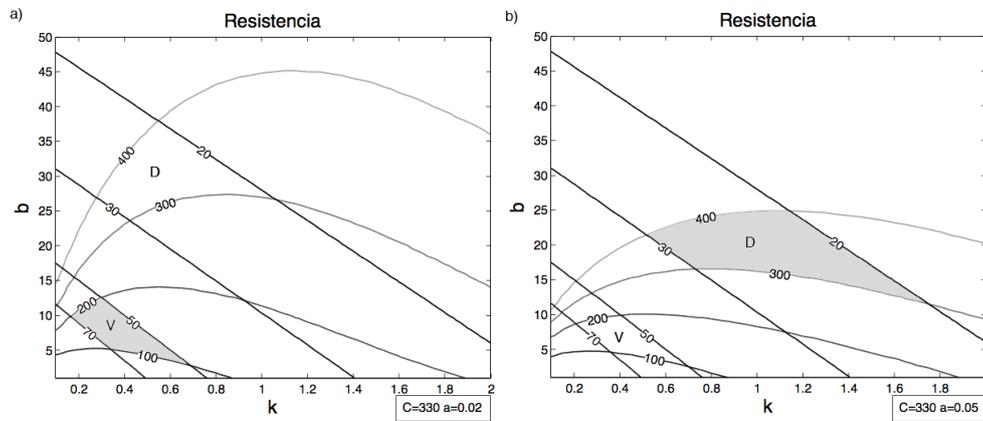


Figura 4.6: Sobreposição da resistência e da corrente de reobase para a faixa de valores determinados para a região dorsal e ventral, simulados com a constante de tempo da corrente lenta definida para o neurônio ventral em a) e para o neurônio dorsal em b).

Portanto, tomando-se os valores de k e b localizados no centro geométrico de cada região, determinamos que o neurônio dorsal é representado pelos parâmetros $k = 1$ nS/mV, $b = 20$ nS, $a = 0.05$ 1/ms e $C = 330$ pF e, o neurônio ventral é representado pelos parâmetros $k = 0.35$ nS/mV, $b = 8$ nS,

$a = 0.02$ 1/ms e $C = 330$ pF. Além disso, para analisar como a frequência de ressonância varia em função da constante de tempo da corrente lenta na próxima seção, determinamos através de simulações como os parâmetros k e b variam em função do parâmetro a . Portanto, através do gráfico contendo a sobreposição da resistência e da corrente de reobase, extraímos os parâmetros k e b onde ocorrem os pontos de intersecções entre as linhas de resistência e corrente de reobase consideradas, para diferentes valores do parâmetro a e graficamos k e b em função de a , como mostra a figura 4.7. Neste caso escolhemos os valores de resistência e de corrente de reobase localizados nas extremidades dorsal e ventral para poder visualizar como a frequência de ressonância varia de uma extremidade à outra. Portanto o neurônio na extremidade dorsal, foi representado pela resistência de $20\text{ M}\Omega$ e a corrente de reobase de 400 pA e o neurônio na extremidade ventral, foi representado pela resistência de $70\text{ M}\Omega$ e a corrente de reobase de 100 pA .

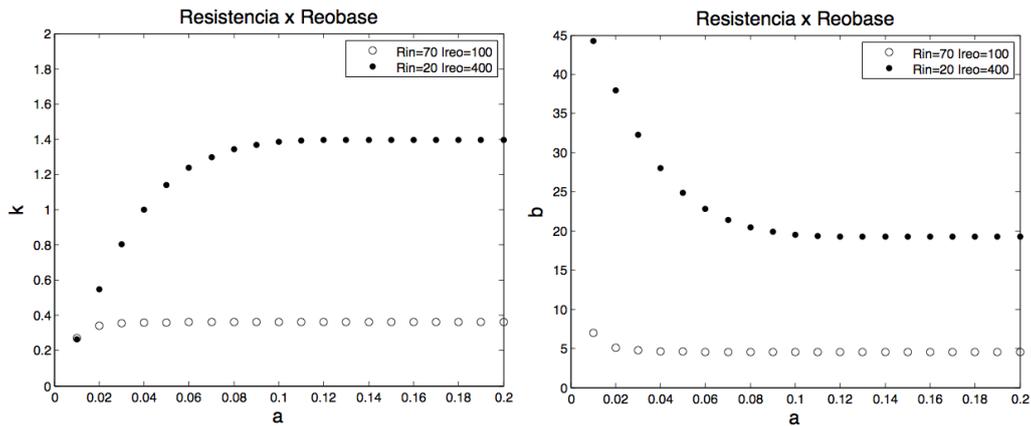


Figura 4.7: Parâmetros k e b extraídos da intersecção das linhas de resistência e reobase, para diferentes valores do parâmetro a .

Agora que determinamos os parâmetros do modelo que representam os neurônios dorsais e ventrais e, como os parâmetros k e b variam em função do parâmetro a , podemos analisar como a frequência de ressonância varia de uma região para a outra e em função do parâmetro a , que será apresentado na próxima seção.

4.1.4 Frequência de Ressonância

Para determinar a frequência de ressonância, reproduzimos o experimento chamado ressonância do potencial da membrana, onde é aplicada durante 20 segundos uma corrente chamada corrente ZAP, onde essa corrente tem

o formato de uma senóide com amplitude de 40 pA e, com a frequência aumentado linearmente de 0 à 20 Hz durante o experimento. A frequência de ressonância será dada pela frequência da corrente de entrada que provocar a maior flutuação no potencial da membrana, como mostra a figura 4.8.

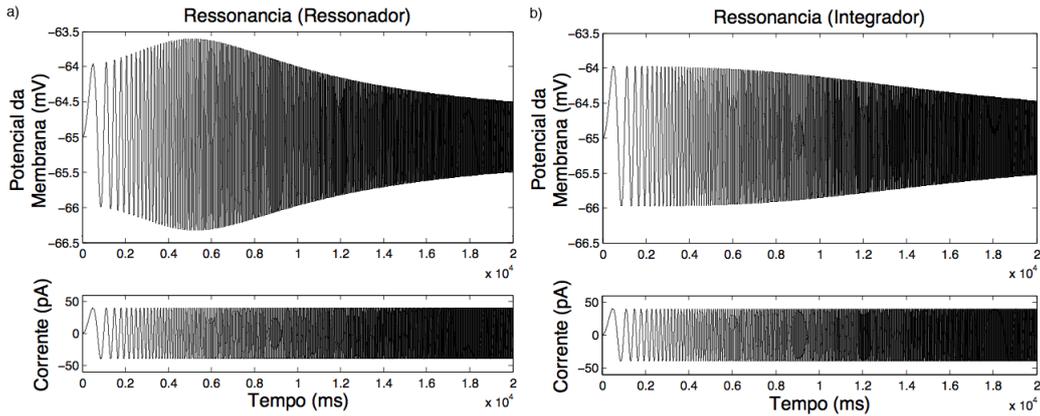


Figura 4.8: *Experimento para medir a frequência de ressonância do modelo, aplicando uma corrente com formato senóide, amplitude de 40 pA e frequência variando linearmente de 0 à 20 Hz. a) Modelo funcionando como ressonador, $C = 330$ pF, $a = 0.05$ 1/ms, $k = 1$ nS/mV e $b = 20$ nS. b) Modelo funcionando como integrador, $C = 330$ pF, $a = 0.2$ 1/ms, $k = 1$ nS/mV e $b = 20$ nS.*

Com isso, calculamos para os neurônios localizados na extremidade dorsal e ventral, a frequência de ressonância para diferentes valores do parâmetro a , como mostra a figura 4.9, onde foram usados os valores de k e b que se encontram na figura 4.7.

Podemos observar na figura 4.9 que para o caso do neurônio na extremidade ventral ($R_{in} = 70$ M Ω e $I_{reo} = 100$ pA), o aumento do parâmetro a (diminuição da constante de tempo da corrente lenta) não é suficiente para fazer a frequência de ressonância do neurônio aumentar. Isso ocorre devido ao fato do parâmetro b ser pequeno para o neurônio ventral, o que faz com que o sistema esteja muito próximo da transição entre a bifurcação de Andronov-Hopf e a bifurcação de sela-nó, para o valor de $a = 0.01$ 1/ms. Portanto, aumentando o valor do parâmetro a fará com que o sistema passe para a região onde ocorre a bifurcação de sela-nó, passando de ressonador para integrador e com isso perdendo a sua preferência de frequência. Já para o caso do neurônio da extremidade dorsal ($R_{in} = 20$ M Ω e $I_{reo} = 400$ pA), o parâmetro b é maior e portanto o sistema está mais longe da transição entre os dois tipos de bifurcações e portanto o parâmetro a pode aumentar até

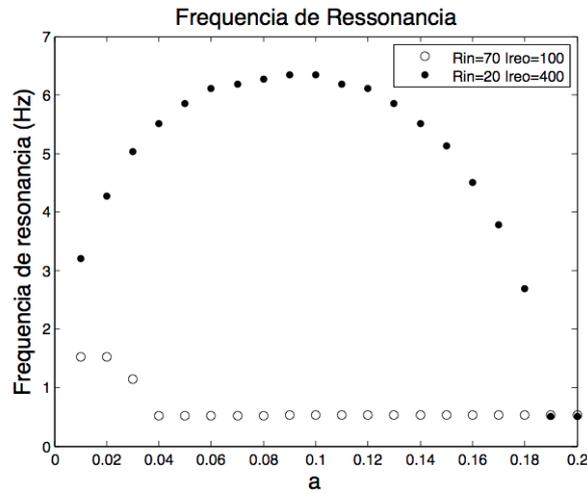


Figura 4.9: *Frequência de ressonância calculada para diferentes valores do parâmetro a , usando os valores de k e b que se encontram na figura 4.7.*

um determinado valor sem que o sistema passe para a região da bifurcação de sela-nó, aumentando conseqüentemente a frequência de ressonância, como mostra a figura 4.10.

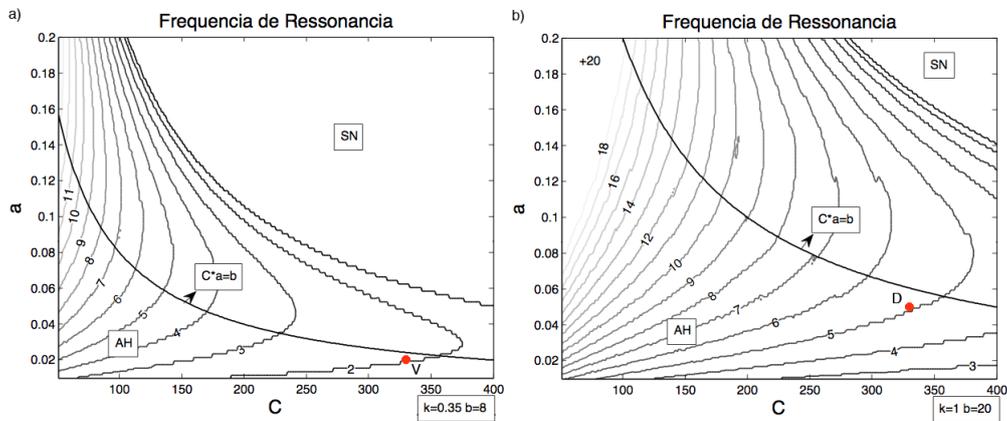


Figura 4.10: *Frequência de ressonância calculada no espaço de parâmetros $(C \times a)$. Os números em cima das linhas indicam o valor da frequência de ressonância em Hertz. A linha preta indica a transição entre as bifurcações dada por $C*a = b$. Experimento realizado para: a) o neurônio da extremidade ventral marcado por V, com $C = 330$ pF, $a = 0.02$ 1/ms, $k = 0.35$ nS/mV e $b = 8$ nS e b) o neurônio da extremidade dorsal marcado por D, com $C = 330$ pF, $a = 0.05$ 1/ms, $k = 1$ nS/mV e $b = 20$ nS.*

Na figura 4.10, podemos observar que mesmo na região onde o sistema sofre a bifurcação de sela-nó ($C * a > b$) e teoricamente funcionaria como um integrador, ele ainda apresenta preferência de frequência. Isso se dá devido ao fato do ponto fixo do sistema ainda ser um foco estável para o valor da corrente em que o experimento é realizado, se tornando um nó estável somente para valores maiores de I , na região próxima a bifurcação.

Outro fato a se observar é que a frequência de ressonância diminui conforme o potencial da membrana despolariza. Isso pode ser visto, variando a corrente média no experimento da ressonância, como mostra a figura 4.11.

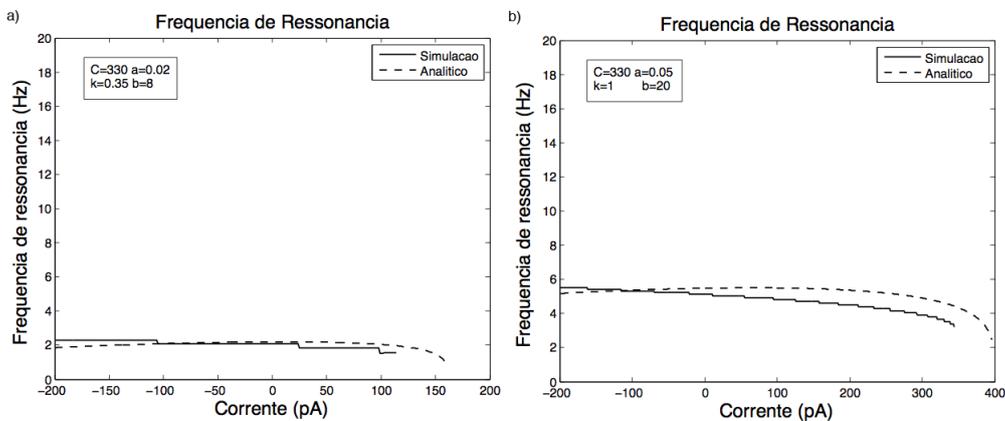


Figura 4.11: *Variação da frequência de ressonância em função da corrente média aplicada, para conjunto de parâmetros representando: a) o neurônio ventral e b) o neurônio dorsal. A linha tracejada representa a frequência dada pela equação 3.57.*

Essa diminuição da frequência com a despolarização da membrana também foi reportada experimentalmente [37]. Uma possível explicação é que o campo vetorial enfraquece com a despolarização, diminuindo a magnitude de atração do ponto fixo, fazendo com que a frequência diminua. Também podemos observar na figura 4.11, que a frequência de ressonância para o neurônio ventral em $I = 0$ pA é de ~ 2 Hz e para o neurônio dorsal de ~ 5 Hz, o que está um pouco abaixo do que foi observado experimentalmente [37], mas ainda sim está consistente com o aumento observado de uma região para a outra.

4.2 Oscilações Subliminares

No modelo determinístico descrito pelas equações 3.36 e 3.37, o sistema não apresenta oscilações sustentadas, ou seja, o potencial da membrana pode

oscilar, com a amplitude das oscilações diminuindo monotonamente até zero se $I < I_b$ e se o estado do sistema estiver dentro da bacia de atração do foco estável, onde I_b é dado pela equação 3.55, ou ele pode oscilar com a amplitude das oscilações aumentando monotonamente até o sistema chegar ao disparo, quando o foco não for mais estável para $I > I_b$.

Portanto, para simular oscilações subliminares sustentadas no sistema, foi adicionado ruído branco aditivo à equação 3.36, com a intenção de desmascarar essas oscilações, como reportado anteriormente na literatura [25]. A adição do ruído nos leva ao seguinte conjunto de equações,

$$C\dot{v} = k(v - v_r)(v - v_t) - u + I + \eta \quad \text{se } v \geq v_{peak}, \text{ então} \quad (4.3)$$

$$\dot{u} = a[b(v - v_r) - u] \quad v \rightarrow c, u \rightarrow u + d \quad (4.4)$$

onde η é o ruído branco gaussiano dado por,

$$\eta = \sqrt{dt * D} * randn() \quad (4.5)$$

sendo dt o passo de tempo usado na simulação, D a variância do ruído branco e $randn()$ uma função do matlab que retorna um valor dado por uma distribuição normal gaussiana.

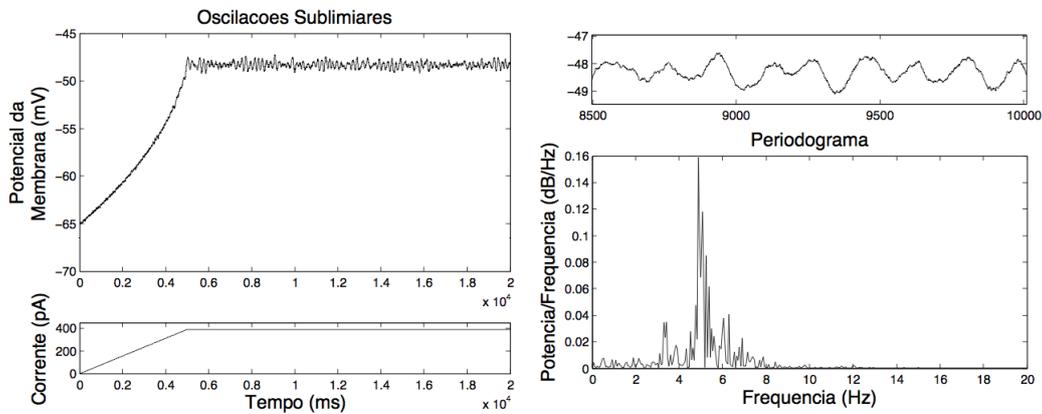


Figura 4.12: *Periodograma de oscilações próximas ao limiar.*

Para estudar então as oscilações subliminares, foi aplicado ao sistema descrito pelas novas equações 4.3 e 4.4, uma corrente com o formato de rampa durante 5 segundos, para levar suavemente o potencial da membrana até a região que desejamos estudar e, após isso, a corrente foi mantida constante por mais 15 segundos e foi calculado o periodograma, usado para estimar a densidade do espectro de potências calculado pela função *periodogram()* do matlab, na região que vai de 6 à 20 segundos, como mostra a figura 4.12. A

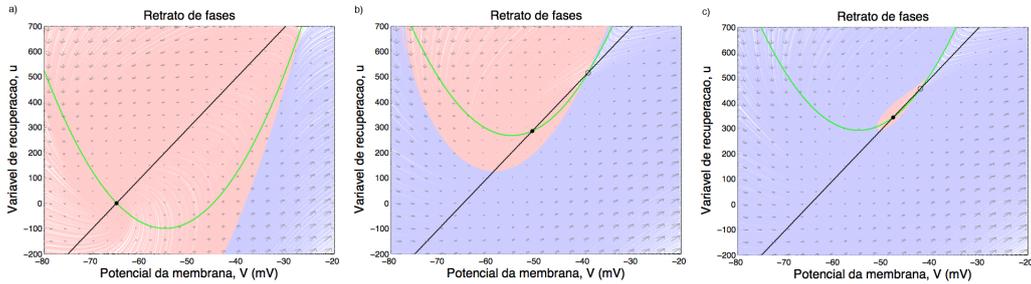


Figura 4.13: Retrato de fases com a bacia de atração do ponto fixo em vermelho, para diferentes valores da corrente aplicada. a) $I = 0 \text{ pA}$, b) $I = 365 \text{ pA}$ e c) $I = 390 \text{ pA}$

evolução do retrato de estados durante a aplicação da corrente com formato de rampa pode ser visto na figura 4.13.

Primeiramente, foi estudado o efeito do ruído branco sobre as oscilações subliminares e, para isso, o experimento descrito anteriormente foi feito para diferentes valores da variância do ruído branco gaussiano e foi tirado uma média sobre 1000 experimentos simulados. Com isso, foi observado que a variância do ruído não afeta a média das frequências das oscilações subliminares e nem o desvio padrão, como mostra a figura 4.14, alterando apenas a amplitude dessas oscilações.

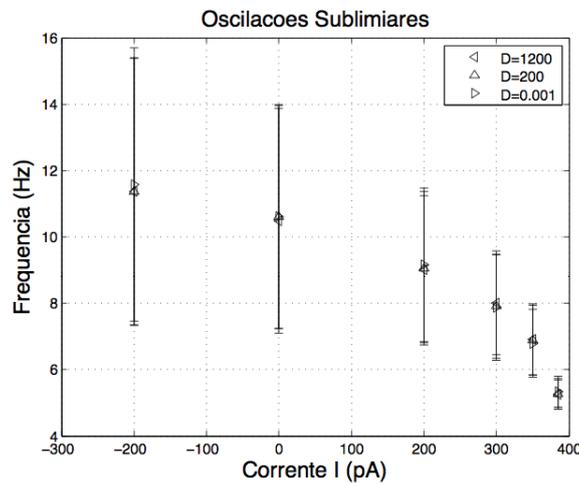


Figura 4.14: Média e desvio padrão da frequência das oscilações subliminares usando diferentes valores para a variância D . Parâmetros definidos para o neurônio dorsal, $C = 330 \text{ pF}$, $a = 0.05 \text{ 1/ms}$, $k = 1 \text{ nS/mV}$ e $b = 20 \text{ nS}$.

Após isso, foi feito o experimento das oscilações subliminares para o con-

junto de parâmetros que descrevem o neurônio dorsal e ventral, tirando uma média sobre 1000 experimentos simulados e foi observado que a frequência das oscilações e o desvio padrão aumentam quando o potencial da membrana está mais hiperpolarizado e diminuem quando o potencial da membrana está mais despolarizado, em concordância com o que foi encontrado para o experimento da ressonância do potencial da membrana, com a diferença de que agora a frequência das oscilações encontradas foram maiores, como mostra a figura 4.15.

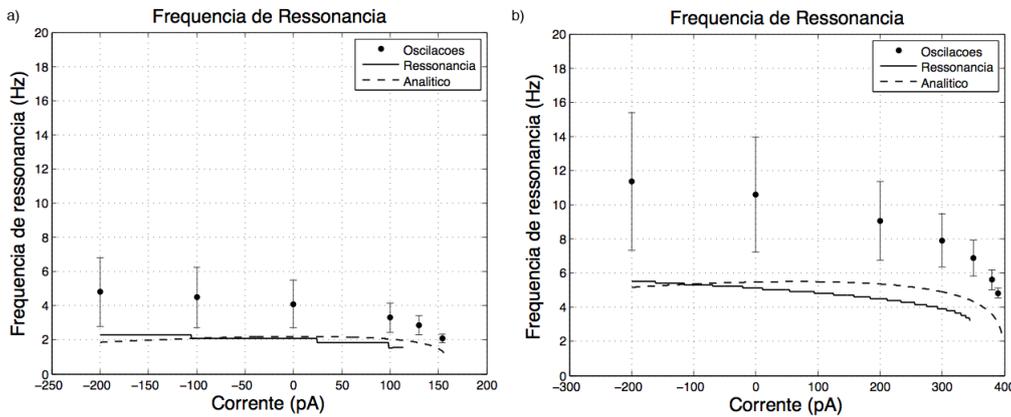


Figura 4.15: Média e desvio padrão da frequência das oscilações subliminares induzidas pelo ruído com variação $D = 200$. Na linha contínua está a frequência de ressonância calculada anteriormente e na linha tracejada a frequência dada pela equação 3.57 a) Simulação feita para neurônio ventral definido pelos parâmetros $C = 330$ pF, $a = 0.02$ 1/ms, $k = 0.35$ nS/mV e $b = 8$ nS. b) Simulação feita para o neurônio dorsal definido pelos parâmetros $C = 330$ pF, $a = 0.05$ 1/ms, $k = 1$ nS/mV e $b = 8$ nS.

Consistente com o que foi reportado em [38], podemos observar na figura 4.15, que a frequência de ressonância medida no repouso (corrente média $I = 0$ pA) é a mesma que a frequência das oscilações subliminares perto do limiar. Portanto, assim como descrito anteriormente para a frequência de ressonância, existe uma aumento da frequência de oscilações subliminares perto do limiar da região ventral para dorsal, de ~ 2 Hz para ~ 5 Hz, consistente com o que foi observado experimentalmente [34]. Além disso, consistente com [34], as oscilações subliminares induzidas pelo ruído apresentam uma grande banda de frequências na região hiperpolarizada, onde essa banda de frequências começa a se estreitar a medida que o neurônio é despolarizado, como mostra a figura 4.15.

Capítulo 5

Conclusões

Neste trabalho, usamos o modelo de Izhikevich para simular células estreladas da camada II do córtex entorrinal. As células estreladas contêm as correntes de sódio, I_{Na} , de potássio, I_K , uma corrente de cátions não seletiva chamada corrente-h, I_h e, a corrente ôhmica de vazamento, I_L , que foram aproximadas através da corrente rápida e lenta do modelo de Izhikevich, como mostra a figura 5.1, que descreve a corrente rápida e lenta do sistema e as correntes do neurônio real que elas estariam representando.

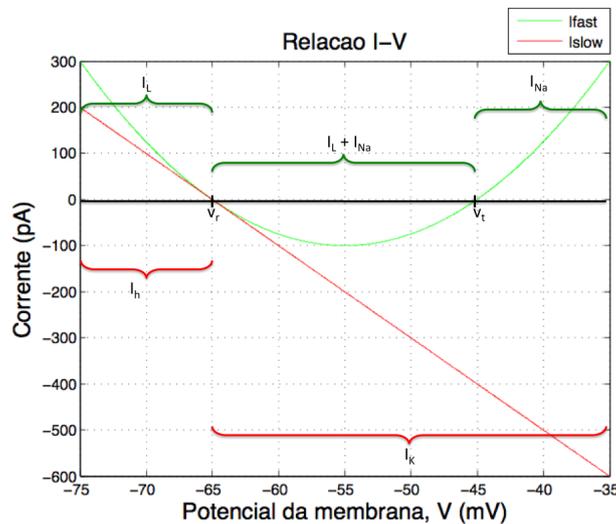


Figura 5.1: Relação da corrente em função da voltagem para o modelo de Izhikevich, onde a corrente rápida é dada por $I_{fast} = k(v - v_r)(v - v_t)$ e a corrente lenta por $I_{slow} = b(v - v_r)$. As chaves verdes e vermelhas mostram a relação das correntes rápidas e lentas, respectivamente, do neurônio real estudado.

Vimos que os experimentos que medem a resistência e a corrente de rebase e, dados extraídos do decaimento do potencial de SAG se mostram como bons candidatos para ajustar os parâmetros do modelo. Portanto, através da variação das propriedades dos neurônios ao longo do eixo dorso-ventral [35, 36], como a resistência, a constante de tempo da membrana, a corrente de rebase e o decaimento do potencial de SAG, foi possível estimar os parâmetros para o modelo de Izhikevich que representam os neurônios dorsais e ventrais. Obtemos que o neurônio ventral pode ser representado pelos parâmetros $C = 330$ pF, $a = 0.02$ 1/ms, $k = 0.35$ nS/mV e $b = 8$ nS e, o neurônio dorsal pode ser representado por $C = 330$ pF, $a = 0.05$ 1/ms, $k = 1$ nS/mV e $b = 20$ nS. Esses valores foram escolhidos como valores típicos e sua precisão pode ser retirada do gráfico 4.6

Os experimentos numéricos com o modelo de Izhikevich mostram que, quando o sistema é estimulado pela corrente ZAP, os neurônios apresentam ressonâncias que são compatíveis com o observado experimentalmente em [37]. Estas frequências decrescem no sentido dorsal para ventral, assim como para um mesmo neurônio elas decrescem com a despolarização, estando de acordo com o que foi reportado em [37].

A simulação dos neurônios de Izhikevich com ruído, para os valores propostos de parâmetros, apresentam o mesmo padrão de decrescimento da média e do desvio padrão de frequências, em função da despolarização do neurônio, apresentando uma larga banda de frequências quando o neurônio está hiperpolarizado e, conforme o neurônio é despolarizado essa banda de frequências começa a se estreitar, como mostra a figura 4.15 e, conforme observado em experimentos [34]. E os intervalos de variação das frequências medidas são compatíveis com o observado experimentalmente tanto para células mais dorsais como para células ventrais [34]. Observe que não ajustamos mais parâmetros. Todos os parâmetros foram ajustados usando a variação das resistências, suas correntes de rebase e o decaimento do potencial SAG. O experimento da distribuição de frequências obtidas pela excitação do neurônio com ruído serve então para testar a consistência dos resultados obtidos.

Observamos que as frequências médias que saem dos experimentos numéricos onde o neurônio é estimulado por uma corrente variável (periódica ou aleatória), acompanham qualitativamente a tendência observada na análise do neurônio de Izhikevich quando a corrente é constante. Quando a corrente é constante podemos fazer a análise em torno dos pontos fixos e obter um resultado fechado para a parte imaginária dos autovalores da matriz jacobiana, equação 3.57. No caso de correntes variáveis (sistema não autônomo) uma análise mais aprofundada da dinâmica deste sistema deve ser feita para explicar quantitativamente o papel de cada parâmetro nos resultados obtidos. Este é um possível desenvolvimento para trabalhos futuros.

Do ponto de vista de neurociência, duas importantes contribuições podem advir deste trabalho. Primeiro a caracterização de células estreladas usando neurônios de Izhikevich que ao mesmo tempo são ricos em propriedades, mas simples de simular, podendo ser um passo importante para a construção de modelos numéricos de redes neurais do córtex entorrinal. Estas redes podem ser usadas para o estudo de como as propriedades espaciais destas células emergem. A outra contribuição seria do estudo das propriedades dinâmicas destes neurônios que nos ajudaria entender que tipo de ingrediente devemos adicionar aos neurônios mais realistas, tipo Hodgkin-Huxley, para obtermos as propriedades observadas no eixo dorso-ventral do córtex entorrinal.

Referências Bibliográficas

- [1] E. C. Tolman. Cognitive maps in rats and men. *The Psychological Review*, 55:189–208, 1948.
- [2] O’Keefe J. and Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.*, 34:171–175, 1971.
- [3] J. S. Taube. The head direction signal: Origins and sensory-motor integration. *Annu. Rev. Neurosci.*, 30:181–207.
- [4] T. Solstad, C. N. Boccara, E. Kropff, M. B. Moser, and E. I. Moser. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science*, 332:1865–1868, 2008.
- [5] F. Sargolini, M. Fyhn, T. Hafting, B. L. McNaughton, M. P. Witter, M. B. Moser, and E. I. Moser. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science*, 312:758–762, 2006.
- [6] M. Fyhn, S. Molden, M. P. Witter, E. I. Moser, and M. B. Moser. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*, 305:1258–1264, 2004.
- [7] T. Hafting, M. Fyhn, S. Molden, M. B. Moser, and E. I. Moser. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436:801–806, 2005.
- [8] Santiago Ramon y Cajal. *Histologie du Systeme Nerveux de l’Homme et des Vertébrés*. A. Maloine, Paris, 1911.
- [9] L. M. Giocomo, M. B. Moser, and E. I. Moser. Computational models of grid cells. *Neuron*, 71:589–603, 2011.
- [10] E. A. Zilli. Models of grid cell spatial firing published 2005-2011. *Frontiers in Neural Circuits*, 6(16), 2012.

- [11] L. M. Giocomo, E. A. Zilli, E. Fransén, and M. E. Hasselmo. Temporal frequency of subthreshold oscillations scales with entorhinal grid cell field spacing. *Science*, 315:1719–1722, 2007.
- [12] P. Gaussier, J. P. Banquet, F. Sargolini, C. Giovannangeli, E. Save, and B. Poucet. A model of grid cells involving extra hippocampal path integration, and the hippocampal loop. *J. Integr. Neurosci.*, 6:447–476, 2007.
- [13] H. Mhatre, A. Gorchetchnikov, and S. Grossberg. Grid cell hexagonal patterns formed by fast self-organized learning within entorhinal cortex. *Hippocampus*, 22:320–334, 2012.
- [14] N. Burgess, C. Barry, and J. O’Keefe. An oscillatory interference model of grid cell firing. *Hippocampus*, 17:801–812, 2007.
- [15] L. M. Giocomo and M. E. Hasselmo. Computation by oscillations: implications of experimental data for theoretical models of grid cells. *Hippocampus*, 18:1186–1199, 2008a.
- [16] M. W. Remme, M. Lengyel, and B. S. Gutkin. Democracy-independence trade-off in oscillating dendrites and its implications for grid cells. *Neuron*, 66:429–465, 2010.
- [17] N. Burgess. Grid cells and theta as oscillatory interference: theory and predictions. *Hippocampus*, 18:1157–1174, 2008.
- [18] M. E. Hasselmo. Grid cell mechanisms and function: contributions of entorhinal persistent spiking and phase resetting. *Hippocampus*, 18:1213–1229, 2008.
- [19] A. Guanella, D. Kiper, and P. Verschure. A model of grid cells based on a twisted torus topology. *Int. J. Neural Syst.*, 17:231–240, 2007.
- [20] M. C. Fuhs and D. S. Touretzky. A spin glass model of path integration in rat medial entorhinal cortex. *J. Neurosci.*, 26:4266–4276, 2006.
- [21] Y. Burak and I. R. Fiete. Accurate path integration in continuous attractor network models of grid cells. *PLoS Comput. Biol.*, 5(2):e1000291, 2009.
- [22] A. Alonso and R. R. Llinás. Subthreshold na^+ -dependent theta-like rhythmicity in stellate cells of entorhinal cortex layer ii. *Nature*, 342:175–177, 1989.

- [23] A. Alonso and R. M. Klink. Differential electroresponsiveness of stellate and pyramidal-like cells of medial entorhinal cortex layer ii. *J. Neurophysiol.*, 70:128–143, 1993.
- [24] J. A. White, T. Budde, and A. R. Kay. A bifurcation analysis of neuronal subthreshold oscillations. *Biophysical Journal*, 69:1203–1217, 1995.
- [25] J. A. White, R. Klink, A. Alonso, and A. R. Kay. Noise from voltage-gated ion channels may influence neuronal dynamics in the entorhinal cortex. *J. Neurophysiol.*, 80:262–269, 1998.
- [26] H. G. Rotstein, T. Oppermann, J. A. White, and N. Kopell. The dynamic structure underlying subthreshold oscillatory activity and the onset of spikes in a model of medial entorhinal cortex stellate cells. *J. Comput. Neurosci.*, 21:271–292, 2006.
- [27] P. D. Dodson, H. Pastoll, and M. F. Nolan. Dorsal-ventral organization of theta-like activity intrinsic to entorhinal stellate neurons is mediated by differences in stochastic current fluctuations. *J. Physiol.*, 589:2993–3008, 2011.
- [28] Hodgkin A. L. and Huxley A. F. A quantitative description of membrane current and application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117:500–544, 1952.
- [29] Mark Nelson and John Rinzel. *The Book of Genesis: Chapter 4 - The Hodgkin-Huxley Model*. TELOS/Springer, 1998.
- [30] Krinskii V. I. and Kokoz Yu. M. Analysis of equations of excitable membranes - i. reduction of the hodgkin-huxley equations to a second order system. *Biofizika*, 18:506–511, 1973.
- [31] E. M. Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience. The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2007.
- [32] V. H. Brun, T. Solstad, K. B. Kjelstrup, M. Fyhn, M. P. Witter, E. I. Moser, and M. B. Moser. Progressive increase in grid scale from dorsal to ventral medial entorhinal cortex. *Hippocampus*, 18:1200–1212, 2008.
- [33] L. M. Giocomo and M. E. Hasselmo. Time constants of h current in layer ii stellate cells differ along the dorsal to ventral axis of medial entorhinal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 28:9414–9425, 2008b.

- [34] M. Yoshida, L. M. Giocomo, I. Boardman, and M. E. Hasselmo. Frequency of subthreshold oscillations at different membrane potential voltages in neurons at different anatomical positions on the dorsoventral axis in the rat medial entorhinal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 31:12683–12694, 2011.
- [35] D. L. F. Garden, P. D. Dodson, C. O’Donnell, M. D. White, and M. F. Nolan. Tuning of synaptic integration in the medial entorhinal cortex to the organization of grid cell firing fields. *Neuron*, 60:875–889, 2008.
- [36] Pastoll H., Ramsden H. L., and Nolan M. F. Intrinsic electrophysiological properties of entorhinal cortex stellate cells and their contribution to grid cell firing fields. *Frontiers in Neural Circuits*, 6(17), 2012.
- [37] Anne Boehlen, Uwe Heinemann, and Irina Erchova. The range of intrinsic frequencies represented by medial entorhinal cortex stellate cells extends with age. *J. Neuroscience*, 30(13):4585–4589, 2013.
- [38] I. Erchova, G. Kreck, U. Heinemann, and A. V. M. Herz. Dynamics of rat entorhinal cortex layer ii and iii cells: characteristics of membrane potential resonance at rest predict oscillation properties near threshold. *J. Physiol.*, 560:89–110, 2004.