

# Universidade Federal de Alagoas

Instituto de Física

RESSONÂNCIA ESTOCÁSTICA INDUZIDA POR RUÍDO NÃO GAUSSIANO

EM UM MODELO PARA A DINÂMICA DO NEURÔNIO

**José Ricardo Rodrigues Duarte**

Dissertação apresentada ao Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Leite Lyra

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcos Vinícius D. Vermelho

Alagoas - Brasil

Fevereiro - 2007



**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

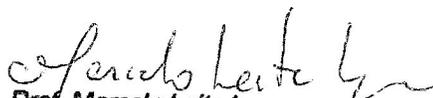
*"Ressonância Estocástica induzida por ruído não Gaussiano em um Modelo  
para a Dinâmica do Neurônio"*

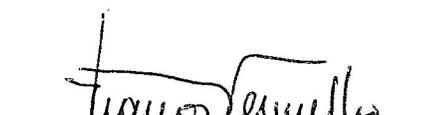
**por**

*José Ricardo Rodrigues Duarte*

A Banca Examinadora composta pelos professores Marcelo Leite Lyra (Orientador), do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, Marcos Vinícius Dias Vermelho, do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas e Uriel Medeiros de Souza Costa, da FUNESA, consideram o candidato aprovado com grau "A".

Maceió, 27 de fevereiro de 2007

  
Prof. Marcelo Leite Lyra

  
Prof. Marcos Vinicius Dias Vermelho

  
Prof. Uriel Medeiros de Souza Costa

Dedico este trabalho a meus pais, Joaquim e Edite,  
pelos exemplos de vida, de coragem  
e, principalmente, de dignidade.

## AGRADECIMENTOS

Minha caminhada até aqui só foi possível com a ajuda de Deus e de várias pessoas dispostas a colaborar comigo. Não poderia deixar de expressar meus agradecimentos a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Em particular, quero agradecer:

Aos meus pais Joaquim e Edite, minha esposa Regina, minhas irmãs Irene e Ioneide, meu irmão Rogério, minha sobrinha Laysa e meus amigos no Piauí. Jamais esquecerei o amor e o apoio de minha mãe e minha esposa durante minha vida e, em especial, durante o período no qual estive em Alagoas. Sou eternamente grato a elas.

Aos Profs. Marcelo Lyra e Marcos Vermelho, por todas as orientações e discussões para o bom desenvolvimento do trabalho e ainda por seus exemplos de ética e profissionalismo.

Aos amigos da “Bat-Caverna” (Marcelo, Adriano, Ildemir e Adelino), ao colega do LAFEST, Leonardo, pela valiosa ajuda em relação à parte experimental e a todos os outros alunos da Pós-Graduação, pelo companheirismo no trabalho e pela acolhida neste Instituto.

A todos os professores e servidores do Instituto de Física da UFAL, pelas atividades desempenhadas com dedicação.

Aos Profs. Pimentel, Paulo Henrique e Francisco Barbosa pelos incentivos e orientações durante minha graduação que resultaram na motivação para a realização deste trabalho e pela dedicação à formação dos alunos visando o crescimento do Departamento de Física da UFPI.

À CAPES, à FAPEAL, e ao CNPq pela oportunidade e apoio financeiro.

## Resumo

Sistemas dinâmicos não lineares podem apresentar uma diversidade de características não convencionais quando perturbados por ruídos externos, tais como uma otimização das propriedades de transporte, estabilização de padrões espaciais e transições de fase. Em particular, o ruído pode melhorar a resposta do sistema a pulsos periódicos externos fracos, um fenômeno conhecido como ressonância estocástica devido a sua similaridade com o fenômeno de ressonância mostrado por sistemas dinâmicos determinísticos. A idéia de ressonância estocástica foi largamente aplicada para se entender o comportamento de muitos sistemas físicos, químicos e biológicos, tais como sistemas magnéticos, ópticos, eletrônicos, reações químicas, assim como vários aspectos neurofisiológicos de sistemas sensoriais. Nesta dissertação, nós estudamos o fenômeno de ressonância estocástica em um modelo integra-dispara para resposta neuronal estimulada por um sinal periódico sub-limiar. No enfoque tradicional, o nível de limiar de disparo é alcançado por uma superposição de um ruído gaussiano com um estímulo periódico. Como ruídos não gaussianos surgem em sistemas naturais com elevada frequência, nós investigamos a sensibilidade da condição de ressonância estocástica em relação à função distribuição de probabilidade do ruído. Para gerarmos um ruído distribuído tipo lei de potência, nós consideramos um processo estocástico com ruído multiplicativo e aditivo que permite o ajuste fino do expoente de decaimento assintótico da lei de potência. Utilizamos tanto solução analógica quanto digital de equações diferenciais estocásticas que produzem resultados similares. A dependência da intensidade ótima de ruído para a condição de ressonância estocástica com o expoente da lei de potência de um ruído não gaussiano é relatada. Em particular, obtivemos que a condição de ressonância é atingida com o mínimo ruído possível para ruídos que apresentam um expoente da lei de decaimento finito. Portanto, a natureza não gaussiana do ruído pode ser explorada para otimizar a identificação de sinais sub-limiares por sistemas neuronais.

## Abstract

Non linear dynamical systems can present a diversity of unconventional features when perturbed by an external noise, such as an enhancing of transport properties, stabilization of spatial patterns and noise induced phase transitions. In particular, the external noise can improve the system's response to weak external periodic pulses, a phenomenon termed as stochastic resonance due to its similarity with the resonance phenomena displayed by deterministic dynamical systems. Stochastic resonance ideas have been widely applied to better understand the behavior of many physical, chemical and biological systems, such as optical, electronic and magnetic systems, chemical reactions, as well as several features regarding neuro-physiological aspects of sensory systems. In this work, we study the stochastic resonance phenomenon in the integrate-fire model for the neuronal response by a sub-threshold periodic signal. In the traditional approach the threshold level is reached by superposing a gaussian noise to the periodic drive. As non gaussian noises have been shown to be quite overspread in natural systems, we investigate the sensitivity of the stochastic resonance condition upon the noise's probability distribution function. To generate a power-law distributed noise, we considered a stochastic process with both additive and multiplicative noises which allows for a fine tuning of the asymptotic power-law decay exponent. We employed both analogical and computational solutions of the stochastic differential equations which produced similar results. The dependence of the optimal noise intensity for the stochastic resonance condition on the power-law exponent of the non gaussian noise is reported. Our main finding is that the stochastic resonance condition is achieved with a minimum intensity of the input noise when it has a probability distribution with a finite decay exponent. Therefore, neural systems can explore the non gaussian character of the input noise to improve the ability to identify sub-threshold signals.

# Sumário

Dedicatória .....	i
Agradecimentos .....	ii
Resumo .....	iii
Abstract .....	iv
<b>1 Introdução Geral</b> .....	<b>1</b>
1.1 Introdução .....	1
1.2 O movimento browniano como um processo estocástico .....	2
1.3 Flutuações, ruídos e algumas aplicações .....	4
1.4 Objetivos .....	6
<b>2 Ressonância estocástica e equações diferenciais estocásticas</b> .....	<b>8</b>
2.1 Ressonância estocástica .....	8
2.1.1 Caracterização da ressonância estocástica .....	10
2.1.2 Um modelo para ressonância estocástica .....	12
2.2 Processo multiplicativo aleatório .....	14
2.3 Equações diferenciais estocásticas .....	16
2.3.1 Processos estocásticos .....	17

---

2.3.2	Termo de ruído aditivo . . . . .	20
2.3.3	Termo de ruído multiplicativo . . . . .	21
2.3.4	Simulação digital . . . . .	24
2.3.5	Simulação analógica . . . . .	25
<b>3</b>	<b>Modelos para a dinâmica neuronal</b>	<b>34</b>
3.1	Os neurônios e o sistema nervoso . . . . .	33
3.1.1	Geração de um potencial de ação . . . . .	36
3.2	Modelos para dinâmica neuronal . . . . .	39
3.2.1	O modelo de Hodgkin-Huxley . . . . .	39
3.2.2	O modelo de FitzHugh-Nagumo . . . . .	41
3.3	O modelo integra-dispara . . . . .	44
<b>4</b>	<b>Ressonância estocástica induzida por ruído não gaussiano no modelo integra-dispara</b>	<b>48</b>
4.1	Séries temporais . . . . .	50
4.2	Distribuição dos tempos de primeira passagem . . . . .	54
4.3	Curvas de ressonância . . . . .	55
4.4	Intensidade ótima de ruído . . . . .	57
<b>5</b>	<b>Conclusão</b>	<b>60</b>
5.1	Conclusões e comentários . . . . .	60
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>63</b>

# Capítulo 1

## Introdução Geral

### 1.1 Introdução

Um dos principais objetivos da ciência teórica desenvolvida no final do século XIX era o estudo de equações diferenciais e a modelagem de sistemas naturais por soluções determinísticas dessas equações. Acreditava-se nessa época que, com o conhecimento preciso de todas as condições iniciais a respeito dessas equações, seria possível prever o comportamento futuro do sistema com uma certeza absoluta. Com o surgimento da Mecânica Quântica e da teoria do Caos viu-se, no entanto, que o determinismo sugerido pelas equações estava em desacordo com estas novas teorias. Com o advento da Mecânica Quântica vimos surgir uma nova ciência baseada em elementos cuja essência é puramente estatística. Posteriormente, o conceito de Caos surgiu quando alguns sistemas, aparentemente simples, apresentavam comportamentos imprevisíveis frente a pequenas mudanças nas condições iniciais. A previsibilidade sobre o comportamento destes sistemas tornou-se praticamente impossível devido à sensibilidade em relação às condições iniciais que apresentavam. Qualquer erro inerente à medida nas condições iniciais resultaria em comportamentos futuros bastante distintos entre si.

Felizmente, essas teorias também impõem limites de previsibilidade e, com isso, podemos realizar previsões acerca desses fenômenos naturais dentro de uma barra de erro aceitável. Mais recentemente, o estudo de flutuações e processos estocásticos em sistemas dinâmicos não lineares vêm contribuindo para a compreensão de outras propriedades físicas desses fenômenos naturais. Muitos trabalhos recentes relatam a influência dessas flutuações e de processos estocásticos na modelagem de sistemas físicos e biológicos. Podemos ressaltar que o interesse despertado por estes trabalhos deve-se, em grande parte, ao estudo realizado por Einstein sobre o movimento browniano, o qual é considerado como um dos mais importantes estudos sobre sistemas com flutuações.

## 1.2 O movimento browniano como um processo estocástico

Em 1827 Robert Brown realizou a primeira observação do comportamento de sistemas com flutuações. Este fenômeno ficou conhecido como movimento browniano devido ao trabalho original de Brown. Foi somente em 1905 que Einstein [1] descreveu satisfatoriamente o fenômeno. O trabalho sobre as leis que governam o movimento browniano e sua confirmação experimental por Perrin *et al* [2] alguns anos depois foram decisivos para a aceitação da realidade de átomos e moléculas.

Nesse fenômeno, partículas macroscopicamente pequenas em suspensão, mas muito maiores que as moléculas do fluido puro, estão descrevendo um movimento incessante, errático, de vai-e-vem, que podia ser observado (e poderia ser medido) nos ultramicroscópios da época. Brown observou o movimento incessante de partículas de pólen dissolvidas em água. O mesmo tipo de movimento também foi observado em partículas inorgânicas de cinza, convencendo Brown sobre a natureza física do fenômeno. Ao contrário das flutuações invisíveis das moléculas de um gás, no movi-

mento browniano, as flutuações das partículas bem maiores em suspensão tornam-se visíveis no microscópio, as quais são incessantemente bombardeadas pelas partículas microscopicamente menores do solvente fluido.

A teoria de Einstein do movimento browniano é baseada na semelhança entre o comportamento de soluções e suspensões diluídas, na relação entre o coeficiente de difusão e a viscosidade do meio, que já havia sido obtida em sua tese de doutoramento, e numa dedução probabilística da equação da difusão, antecipando-se às teorias modernas de cadeias markovianas. Através desse raciocínio probabilístico, Einstein obtém a expressão do percurso quadrático médio no movimento browniano,

$$\langle x^2 \rangle = 2Dt = \frac{RT}{3\pi N_A a \eta} t \quad (1.1)$$

onde  $D$  é o coeficiente de difusão,  $R$  a constante universal dos gases,  $T$  a temperatura absoluta,  $a$  o raio das partículas em estudo (consideradas como esféricas) e  $\eta$  a viscosidade do fluido. O percurso quadrático médio  $\langle x^2 \rangle$  e o tempo  $t$  podem ser medidos (conhecendo-se  $T$ ,  $\eta$  e  $a$ ), sendo possível, desta forma, determinar o número de Avogadro  $N_A$ .

Uma equação diferencial para o movimento browniano foi escrita por Langevin [3] em 1908, recuperando a relação obtida por Einstein sobre o percurso quadrático médio de uma partícula com movimento browniano. A equação diferencial estocástica associada à “dinâmica de Langevin” tem sido fartamente utilizada a fim de introduzir um comportamento dinâmico no contexto de sistemas estatísticos clássicos, como, por exemplo, no modelo de Ising. Esta dinâmica de Langevin é considerada como a descrição mais simples do movimento na presença de flutuações estocásticas. Há um número crescente de aplicações contemporâneas, em vários problemas de física, química ou biologia (um mecanismo de Langevin foi proposto para explicar o funcionamento dos “motores moleculares”, reponsáveis pelo metabolismo biológico [4]), onde as flutuações desempenham um papel muito relevante. Por esse motivo comentaremos na seção seguinte algumas das aplicações de sistemas com flutuações ou submetidos a ruídos externos.

### 1.3 Flutuações, ruídos e algumas aplicações

Ruídos ou flutuações têm importâncias diferentes de acordo com o período histórico da ciência. Podemos destacar três estágios diferentes [5]: O primeiro, no final do século XIX, onde o ruído foi considerado como algo incômodo e que deveria ser minimizado ou eliminado a todo custo. O segundo estágio, no início do século XX, onde o estudo de flutuações via relações Onsager, teoria da flutuação-dissipação e outras possibilitaram extrair mais informações de sistemas físicos a partir de seus comportamentos estocásticos. O terceiro período ocorreu nas duas últimas décadas do século XX, com o surgimento de muitas situações nas quais o ruído poderia induzir novos fenômenos quando aplicado a sistemas dinâmicos não lineares. Alguns exemplos são: transições de fase fora do equilíbrio induzidas por ruído [6, 7, 8], formação de padrões mantidos por ruídos [9], fenômenos de transporte induzidos por ruídos [10, 11, 12] e Ressonância Estocástica (RE) [13].



Figura 1.1: Otimização da percepção visual humana através de ressonância estocástica. Um ruído é adicionado a cada pixel da figura acima após seu processo de digitalização. A intensidade desse ruído aumenta da esquerda para a direita. A otimização acontece quando o ruído, com uma intensidade intermediária (figura do meio), colabora para que cada pixel revele a informação que possui sobre o ponto correspondente da figura original.

O conceito de RE foi utilizado pela primeira vez no trabalho seminal de Benzi e seus colaboradores [14, 15, 16], quando estudavam o problema da recorrência de eras glaciais. Uma análise estatística das variações do gelo continental nos últimos

$10^6$  anos mostrou que as seqüências de eras glaciais possuíam uma periodicidade média em torno de  $10^5$  anos. Esta conclusão é intrigante porque tal periodicidade é comparável somente à escala temporal de dinâmica da Terra, ou seja, ao período de modulação de sua excentricidade orbital, que é causado por perturbações gravitacionais planetárias. Neste modelo o clima global é representado como um potencial biestável, onde um dos mínimos representa a temperatura que identifica a era glacial. A modulação da excentricidade da órbita terrestre é representada por um sinal periódico fraco e as flutuações anuais da radiação solar são modeladas como um ruído branco gaussiano.

A primeira verificação experimental de RE foi obtida por Fauve e Heslot [17], que estudaram a dependência com o ruído das linhas espectrais de uma fonte de alimentação tipo *Schmitt trigger* (cujo funcionamento envolve a conversão de um sinal periódico senoidal em um sinal de onda quadrada). Outro trabalho pioneiro foi o de observação de RE em um laser de cavidade tipo anel [18]. Esta cavidade consiste de um interferômetro formado por três ou mais espelhos em formato de anel e a biestabilidade consiste no fato de que a luz possa propagar-se nos sentidos horário e anti-horário. Existem ainda vários outros trabalhos experimentais em óptica que mostram comportamentos tipo RE [19]-[23].

Até o início da década de 90 acreditava-se que RE era um fenômeno associado a um potencial biestável ou alguma forma de limiar energético. Porém, Stocks *et al* [24, 25] descobriram uma forma de RE em sistemas monoestáveis, um oscilador sobreamortecido. Desde então verificou-se que o fenômeno de RE está geralmente presente em sistemas dinâmicos para os quais, considerando uma determinada faixa de frequência, exibem um aumento na sensibilidade em relação a pequenas perturbações. Este aumento também está relacionado a um nível ótimo de ruído. Em contraste aos sistemas biestáveis, os sistemas excitáveis possuem somente um estado estável (o estado de repouso), mas, por outro lado, possuem um limiar de disparo e um estado excitado. Após o cruzamento do limiar de disparo, o estado excitado decai, depois de um tempo relativamente longo (em comparação à taxa de relaxação

de pequenas perturbações em torno do estado estável), ao estado de repouso.

Em neurofisiologia [26, 27], as modelagens de neurônios são tratadas como sistemas dinâmicos que exibem três pontos básicos: uma entrada (dendrito central), o processamento (corpo celular) e a saída do sinal (axônio). Estes sistemas são caracterizados principalmente por um potencial limiar de disparo, resultado do armazenamento de sinais na membrana da célula enviados por várias outras células. O armazenamento dos sinais só é possível até que a célula não atinja o limiar de disparo pois, a partir daí, não conseguirá mais armazenar nenhum sinal, então ela libera sua energia na forma de outro sinal para as células vizinhas através dos axônios. Sistemas como este são ditos como sistemas dinâmicos não lineares e exibem frequentemente fenômenos de RE [28]-[32].

Mais recentemente surgiram trabalhos que relatam o fenômeno de RE em sistemas complexos, tais como as sensações do tato humano [33], redes de neurônios do cérebro de mamíferos [34], no sistema de controle da pressão sanguínea [35], na otimização da percepção visual humana [36], em células neurais da pele de ratos [37] e na área de processamento da visão no cérebro humano [38].

## 1.4 Objetivos

A forma de distribuição do ruído na maioria dos trabalhos citados acima era de natureza gaussiana e o ruído não apresentava correlação temporal (ruído branco). A aproximação de ruído branco é apropriada para modelagem de sistemas onde a escala de tempo que caracteriza a relaxação da auto-correlação do ruído é muito menor que a escala de tempo característica do sistema. O efeito do tempo de correlação finito do ruído em sistemas biestáveis foi investigado por Gammaitoni *et al* [39]. Mostrou-se que o fenômeno de RE é apreciavelmente degradado na presença de ruídos correlacionados temporalmente devido à competição entre o tempo de correlação do ruído e o tempo médio de espera entre duas transições induzidas no

sistema.

Mais recentemente observamos um aumento no interesse em estudos de sistemas submetidos a ruídos externos cuja distribuição é não gaussiana. Esse aumento se justifica pelo surgimento de algumas evidências experimentais, particularmente em sistemas sensores e sistemas biológicos [29, 40, 41], indicando que as fontes de ruídos de tais sistemas possuem uma distribuição não gaussiana, ou seja, utilizam um ruído com distribuição tipo lei de potência.

Partindo destas e de outras observações pertinentes ao tema, realizaremos neste trabalho um estudo da influência de processos estocásticos, como a ressonância estocástica provocada por ruído com uma distribuição não gaussiana, na dinâmica de um modelo neuronal. Utilizando simulações analógicas e digitais de equações diferenciais estocásticas, investigaremos o fenômeno da ressonância estocástica usando a distribuição dos tempos de primeiro disparo como ferramenta principal. Faremos ainda considerações sobre o expoente da lei de potência que governa a distribuição do ruído não gaussiano e seus efeitos na otimização da resposta do sistema.

Com estes objetivos em mente detalharemos, no capítulo seguinte, o processo de ressonância estocástica e os processos que envolvem equações diferenciais estocásticas, assim como as simulações analógica e digital, empregadas para resolvê-las. No capítulo 3 faremos uma abordagem sobre os principais modelos de dinâmica neuronal e apresentaremos o modelo utilizado nesta dissertação. Por fim, faremos uma análise dos resultados no capítulo 4 e exporemos nossas conclusões em seguida.

## Capítulo 2

# Ressonância estocástica e equações diferenciais estocásticas

### 2.1 Ressonância estocástica

Alguns dispositivos eletrônicos modernos de comunicação podem apresentar um desempenho insatisfatório quando expostos a fontes de ruídos durante o processo de transmissão dos dados. No entanto, sob certas circunstâncias, uma dose extra de ruído pode, até certo ponto, otimizar o desempenho desses dispositivos. Nesses tipos de dispositivos, o ruído é usado como uma fonte de energia para amplificar o sinal de saída. Esse fenômeno é conhecido atualmente como Ressonância Estocástica (RE). A ocorrência de RE, ou seja, a amplificação de respostas de meios não-lineares a estímulos externos devido a presença de fontes de ruído, tem sido relatada em várias áreas do conhecimento humano [13, 18, 21, 22, 33, 35, 38].

O princípio básico que gera o fenômeno de ressonância estocástica é simples de ser explicado. Considere uma partícula muito pesada de massa  $m$  movendo-se em um meio de viscosidade  $\Gamma$  na presença de um potencial duplo simétrico  $V(x)$  (veja a Fig.2.1(a)). Essa partícula está sujeita a forças com características aleatórias que

são, por exemplo, induzidas por um acoplamento térmico. A força estocástica causa transições entre os mínimos do potencial a uma taxa dada pela regra de Kramers [42], isto é,

$$r_K(D) = \frac{\omega_0 \omega_b}{2\pi\Gamma} e^{(-\frac{\Delta V}{D})} \quad (2.1)$$

onde  $\omega_0^2 = V''(x_m)/m$  é a frequência angular quadrática no mínimo do potencial em  $\pm x_m$  e  $\omega_b^2 = V''(x_b)/m$  a frequência angular quadrática no topo da barreira localizado em  $x_b$ ,  $\Delta V$  é a altura da barreira separando os dois mínimos. Desde que  $D = \kappa_B T$ , há uma relação entre a intensidade do ruído e o efeito térmico.

Se aplicarmos um pequeno sinal periódico à partícula, o duplo potencial é inclinado assimetricamente de cima para baixo, de uma maneira periódica, contribuindo para um aumento ou diminuição da barreira de potencial de acordo com a frequência do sinal periódico, como mostra a Fig.2.1(b). Devido a amplitude do sinal periódico ser pequena comparada à barreira de potencial, a partícula só pode saltar entre um mínimo e outro impulsionada pelo ruído. Entretanto, a frequência dos saltos pode ser sincronizada com a frequência do sinal periódico. Esta sincronização estatística só pode ocorrer quando a média temporal do tempo de salto entre os mínimos,  $T_K(D) = 1/r_K$ , for igual à metade do período do sinal periódico,  $T_\Omega/2$ . Esta escala de tempo marca a condição para a ressonância estocástica, isto é,

$$2T_K(D) = T_\Omega \quad (2.2)$$

onde  $T_\Omega$  e  $\Omega$  são o período e a frequência do sinal periódico, respectivamente.

De uma forma geral, o fenômeno de RE, considerando um potencial biestável, manifesta-se pela sincronização da ativação dos saltos entre os mínimos do potencial em relação à frequência do sinal periódico aplicado [43]. Para um dado sinal periódico com período  $T_\Omega$ , dado pela condição da Eq.(2.2), existe uma certa intensidade de ruído  $D_{RE}$  que sincroniza o sistema.

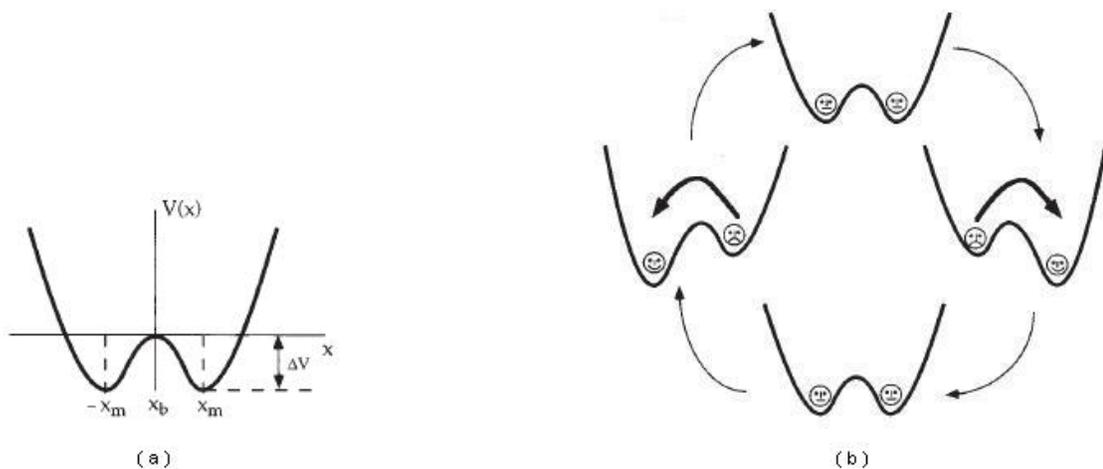


Figura 2.1: Fenômeno de ressonância estocástica na presença de um poço de duplo potencial simétrico. O potencial é mostrado em (a) e é dado por  $V(x) = x^4/4 - x^2/2$ . Os mínimos são localizados em  $+x_m$  e  $-x_m$ , onde  $x_m = (a/b)^{1/2}$ . Os mínimos são separados por uma barreira de potencial de altura dada por  $\Delta V = a^2/(4b)$ . O topo da barreira está localizado em  $x_b = 0$ . Na presença de uma força periódica, o duplo potencial  $V(x, t) = V(x) + A_0 \cos(\Omega t)$  é inclinado periodicamente, erguendo e baixando sucessivamente a barreira de potencial de um lado e de outro de uma maneira assimétrica. A variação cíclica é mostrada em (b).

### 2.1.1 Caracterização da ressonância estocástica

Na seção anterior discutimos os principais aspectos da ocorrência de RE. Faremos a seguir uma discussão sobre alguns observáveis utilizados com maior frequência para caracterizar esse fenômeno. Devemos destacar que o uso desses observáveis para a caracterização depende da relevância física, da técnica empregada ou, ainda, da facilidade com que são medidos. No trabalho seminal de Benzi *et al* [14], a RE foi quantificada pela intensidade dos picos no espectro de potência. Observações sobre espectros de potência são relevantes, tanto do ponto de vista experimental quanto teórico, uma vez que o espectro de potência tem um significado intuitivo imediato e pode ser medido diretamente. A medição desse espectro de potência pode ser

realizada através da transformada de Fourier da série temporal gerada da variável estocástica de interesse. Se o fenômeno de ressonância estiver ocorrendo o espectro revelará a frequência na qual ocorrem os picos de ganho do sistema. Ainda de posse do espectro de potência podemos saber se a frequência na qual ocorrem os picos tem alguma relação com a frequência do sinal periódico aplicado ao sistema, caso esse sinal esteja presente no modelo. Em aplicações neurofisiológicas, no entanto, outros observáveis são mais convenientes. Nestes casos utiliza-se como observável a distribuição dos tempos entre dois disparos sucessivos do neurônio ou o tempo gasto para cruzar a barreira de potencial energético (chamado de tempo de primeira passagem) gerada pela distribuição de íons no meio intra e extracelular [29, 30, 31]. O tempo de primeira passagem representa, em outras palavras, o intervalo de tempo transcorrido desde que o neurônio começou a receber os sinais captados nos dendritos até a retransmissão dessas informações aos neurônios vizinhos.

Neste trabalho utilizamos a abordagem da distribuição dos tempos de primeira passagem, ao invés da análise direta do espectro de potência. A forma desta distribuição é importante porque nos mostra, por exemplo, se os tempos de primeira passagem coincidem com submúltiplos e múltiplos do período do sinal periódico que aplicamos ao modelo de dinâmica neural. Quando ocorrer essa sincronização, devemos observar uma otimização dos disparos no modelo, caracterizando, dessa forma, o fenômeno de RE. Ainda de posse das distribuições desses tempos, podemos encontrar as curvas de ressonância e assim determinar se existe um valor ótimo de ruído capaz de estimular os disparos no neurônio. Podemos, ainda, determinar se existe um expoente ótimo para a lei de potência que governa a distribuição de probabilidades do ruído multiplicativo que empregamos nas simulações numéricas (na seção 2.2 detalharemos o processo multiplicativo).

A seguir discutiremos as principais propriedades de um modelo genérico de RE; o modelo de uma biestabilidade periódica em um sistema de dois níveis <sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup>Usaremos este modelo por um motivo didático. Nosso foco, no entanto, é direcionado a um modelo com um estado estável e uma barreira energética de ativação.

### 2.1.2 Um modelo para ressonância estocástica

Consideremos um movimento super-amortecido, isto é, o termo de inércia ( $md^2x/dt^2$ ) é considerado desprezível em relação ao termo de velocidade ( $dx/dt$ ), de uma partícula browniana em um potencial biestável na presença de um ruído e de uma força periódica. Esse sistema pode ser descrito por uma equação do tipo:

$$\frac{dx}{dt} = V'(x) + A_0 \cos(\Omega t + \varphi) + \xi(t) \quad (2.3)$$

onde  $V'(x) = -\nabla V$  e  $V(x)$  é um potencial simétrico dado por

$$V(x) = -\frac{a}{2}x^2 + \frac{b}{4}x^4 \quad (2.4)$$

Utilizando uma transformação de escala apropriada, os parâmetros  $a$  e  $b$  podem ser eliminados tal que a Eq.(2.4) fique de uma forma adimensional dada por

$$V(x) = -\frac{1}{2}x^2 + \frac{1}{4}x^4 \quad (2.5)$$

Na Eq.(2.3),  $\xi(t)$  corresponde a um ruído branco gaussiano, isto é

$$\langle \xi(t) \rangle = 0 \quad , \quad \langle \xi(t)\xi(t') \rangle = 2D\delta(t - t') \quad (2.6)$$

onde  $D$  indica a intensidade do ruído. O potencial  $V(x)$  é biestável com mínimos localizados em  $\pm x_m$  e  $x_m = 1$ . A altura da barreira de potencial entre os mínimos é dada por  $\Delta V = 1/4$ .

Na ausência da força periódica,  $x(t)$  flutua em torno dos estados estáveis, com uma variância estatística proporcional à intensidade média do ruído  $D$ . Os saltos entre os estados de equilíbrio induzidos pelo ruído, que ocorrem à uma taxa de Kramers dada por

$$r_\kappa = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{(-\frac{\Delta V}{D})}, \quad (2.7)$$

forçam o valor de  $\langle x(t) \rangle$  a se anular.

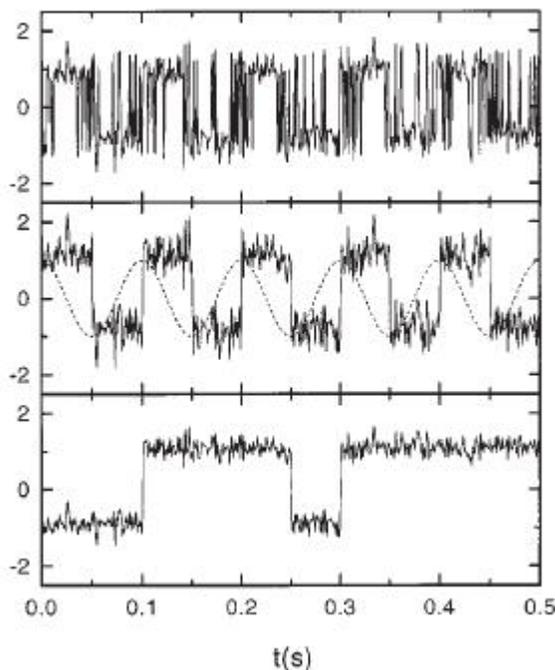


Figura 2.2: Exemplo de sincronização no sistema biestável simétrico definido pelas Eqs.(2.3) e (2.4). A figura mostra a solução numérica para a Eq.(2.3) mantendo-se a frequência do sinal  $\Omega$  constante e variando-se a intensidade do ruído  $D$ . O valor de  $D$  aumenta de baixo para cima. Note (figura do meio) a sincronização entre o sinal de entrada, com amplitude  $A_0$ , e o ruído, evidenciando a relação de ressonância (Eq.(2.2)). Os parâmetros usados são:  $A_0 x_m / \Delta V = 0.1$ ,  $a = 10^4 s^{-1}$  e  $x_m = (a/b)^{1/2} = 1.0$ .

Na presença da força periódica, a simetria do sistema é quebrada e o valor médio  $\langle x(t) \rangle$  não é mais nulo. Isso pode ser entendido intuitivamente como consequência de um direcionamento periódico para um ou outro ponto estável do potencial.

Filtrando toda informação sobre  $x(t)$ , exceto a que identifica em que lado da barreira de potencial a partícula se encontra no tempo  $t$  (isto é conhecido como filtragem de dois estados), o sistema pode ser colocado em uma base binária  $[-x_m, +x_m]$ . Este procedimento é conhecido como modelo de dois estados [44]. O ponto inicial para o modelo de dois estados é a equação mestra das probabilidades

$n_{\pm}$  de encontrarmos a partícula em um dos estados  $\pm x$ , isto é,

$$\frac{dn_{\pm}(t)}{dt} = -W_{\mp}(t)n_{\pm} + W_{\pm}(t)n_{\mp}, \quad (2.8)$$

onde  $W_+(W_-)$  é a taxa de transição saindo do estado  $+(-)$ .

O fenômeno de RE para estes modelos ocorre quando a Eq.(2.2) é satisfeita, isto é, quando o sinal periódico é sincronizado com o tempo médio de escape induzido pelo ruído de intensidade  $D_{RE}$ .

## 2.2 Processo multiplicativo aleatório

Descreveremos agora um método, chamado de Processo Multiplicativo Aleatório (PMA), utilizado para a geração do ruído não gaussiano a partir do ruído branco gaussiano. O processo é descrito pela equação de Langevin [45]:

$$\frac{dv}{dt} = \lambda(t)v(t) + \eta(t), \quad (2.9)$$

onde  $v(t)$  é a variável estocástica final desejada (o ruído não gaussiano),  $\lambda(t)$  um ruído multiplicativo e  $\eta(t)$  um ruído aditivo. Ambos,  $\lambda(t)$  e  $\eta(t)$ , são assumidos como descorrelacionados (ruído branco) e gaussianos, com média e variância dadas por

$$\langle \lambda(t) \rangle = \lambda \quad , \quad \langle (\lambda(t) - \lambda)(\lambda(t') - \lambda) \rangle = 2D_{\lambda}\delta(t - t') \quad (2.10)$$

e

$$\langle \eta(t) \rangle = 0 \quad , \quad \langle \eta(t)\eta(t') \rangle = 2D_{\eta}\delta(t - t'). \quad (2.11)$$

A equação de Fokker-Planck satisfeita pela função distribuição de probabilidades  $P(v, t)$  de  $v(t)$  é dada por [45, 46]

$$\frac{\partial}{\partial t}P(v, t) = -\frac{\partial}{\partial v} \left[ (\lambda + D_{\lambda})vP(v, t) - \frac{\partial}{\partial v} [(D_{\lambda}v^2 + D_{\eta})P(v, t)] \right], \quad (2.12)$$

e possui uma solução estacionária do tipo

$$P(v) \propto \left[ 1 + \left( \frac{v}{s} \right)^2 \right]^{-(\beta+1)/2}, \quad (2.13)$$

onde  $s = \sqrt{D_\eta/D_\lambda}$  e  $\beta = -\lambda/D_\lambda$ . A intensidade do ruído gerado é dada por  $2D_v = \langle v^2 \rangle = D_\eta/[D_\lambda(\alpha - 3/2)]$ . Nós assumimos uma condição de fraco ruído aditivo ( $D_\eta \ll D_\lambda$ ), o que implica em  $s \ll 1$  com o sinal estocástico possuindo uma distribuição assintótica tipo lei de potência  $P(v/s \ll 1) \propto (v/s)^{-2\alpha}$ . O expoente característico na lei de potência  $\alpha = (\beta + 1)/2$  é, portanto, determinado somente por características estatísticas do ruído multiplicativo.

O processo de geração do ruído multiplicativo com as características apresentadas acima pode ser realizado tanto por via computacional (digital) quanto por via analógica (com o uso de circuitos eletrônicos específicos que envolvem amplificadores operacionais). Em ambas as simulações, o ruído multiplicativo é tomado como possuindo média negativa  $\lambda < 0$ , desta forma podemos ajustar continuamente a distribuição do sinal estocástico gerado na saída, variando desde um sinal gaussiano ( $\alpha \rightarrow \infty$ ) até um sinal com decaimento assintótico tipo lei de potência.

O ruído branco gaussiano que utilizaremos neste trabalho, para a geração de um ruído não gaussiano, possui uma distribuição de probabilidade dada por

$$P(v) = \frac{1}{\sqrt{2\pi D^2}} \exp\left(-\frac{v^2}{2D^2}\right). \quad (2.14)$$

A abordagem do ruído gaussiano é bastante utilizada devido a suas propriedades estatísticas, que simplificam os cálculos analíticos, e por se tratar de uma distribuição bastante freqüente na natureza, uma vez que o teorema do limite central prevê que esta distribuição é bastante comum a uma grande classe de variáveis estocásticas.

Problemas envolvendo ruídos não gaussianos envolvem técnicas mais elaboradas, utilizando simulações analógicas ou digitais [47, 48, 49] para a resolução das equações diferenciais estocásticas que envolvem processos dessa natureza. Neste

trabalho utilizaremos um ruído não gaussiano (gerado através do processo multiplicativo aleatório descrito anteriormente) com distribuição de probabilidade do tipo [50]:

$$P(v) = \frac{1}{Z_\alpha} \frac{1}{[1 + \frac{v^2}{s^2}]^\alpha}, \quad (2.15)$$

onde  $\alpha$  é o expoente de decaimento da lei de potência e  $Z_\alpha$  é uma constante de normalização da função distribuição de probabilidade dada por

$$Z_\alpha = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{[1 + \frac{v^2}{s^2}]^\alpha} dv. \quad (2.16)$$

Podemos recuperar o ruído branco gaussiano no limite  $\alpha \rightarrow \infty$ . A intensidade média desse ruído pode ser finita apenas quando  $\alpha > 3/2$ , o que irá determinar o intervalo de valores que exploraremos nas simulações.

## 2.3 Equações diferenciais estocásticas

As equações diferenciais apresentadas neste trabalho apresentam um termo que resulta de processos estocásticos. Por esse motivo, recebem a denominação de equações diferenciais estocásticas (EDE). A fim de resolvermos tais equações, devemos utilizar métodos diferentes daqueles usados no cálculo de equações diferenciais ordinárias comuns, pois os termos de ruído impõem regras que diferem do cálculo infinitesimal usual em relação à diferenciação e integração.

Processos estocásticos são aqueles cuja classe de variáveis envolvidas no processo dependem explicitamente do tempo. A ocorrência de tais processos na natureza é muito comum devido à presença inevitável do ruído em sistemas físicos que interagem entre si. Em reações químicas, por exemplo, o ruído resulta de efeitos de tamanho finito, enquanto que em mudanças na dinâmica climática o ruído se origina de flutuações anuais da radiação solar [14, 15, 16]. Nos neurônios, o ruído vem de muitas fontes diferentes, tais como da relaxação quase aleatória de neurotransmissores através de sinapses, da comutação aleatória entre canais iônicos e,

a mais importante delas, das entradas sinápticas vindas de outros neurônios. Em virtude da importância do estudo desses processos para a compreensão de sistemas como a dinâmica neural, nós discutiremos a seguir os processos estocásticos, como o ruído branco e o processo de Wiener [51], assim como os métodos utilizados para a resolução das equações que envolvem termo estocástico.

### 2.3.1 Processos estocásticos

O ruído branco é um dos principais processos estocásticos (PE) encontrados na natureza. A intensidade espectral de um processo estocástico é a transformada de Fourier da função de auto-correlação. A transformada de Fourier da delta de Dirac é uma constante, ou seja, todas as frequências estão presentes com a mesma intensidade, o que caracteriza a luz branca. Notemos que o tempo de correlação do ruído branco é zero. Na natureza não existe ruído rigorosamente branco, pois todo PE tem um tempo de correlação finito. Mas existem, entretanto, circunstâncias em que o tempo de correlação de um determinado PE é tão curto que poderemos tratá-lo como ruído branco, de acordo com a escala de tempo de interesse.

De forma a caracterizarmos melhor o ruído branco  $\eta(t)$ , vamos relacioná-lo ao Processo de Wiener  $\chi(t)$  através da seguinte definição [51]:

$$\chi(t) = \int_0^t \eta(t') dt'. \quad (2.17)$$

De acordo com as propriedades e a definição do processo de Wiener, o incremento usado no processo,  $\Delta\chi = \chi(t + \Delta t) - \chi(t)$ , possui uma largura na distribuição dada por

$$\sigma_{\Delta\chi} = \sqrt{\Delta t}. \quad (2.18)$$

Nesse caso, o processo de Wiener possui características incomuns que o diferem dos demais processos encontrados na natureza. Uma das principais é que

$\chi(t)$  não possui derivada, pois se tentarmos derivá-lo de maneira usual, nós teremos:

$$\frac{d\chi}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta\chi(\Delta t)}{\Delta t} \propto \frac{\sqrt{\Delta t}}{\Delta t} \rightarrow \infty. \quad (2.19)$$

Com uma análise rápida podemos constatar que a derivada de  $\chi(t)$  não é  $\eta(t)$ , o que parece uma contradição. No entanto, a Eq.(2.17) é a definição comumente usada em virtude de sua importância física no contexto dos processos estocásticos.

Dessa forma, um processo estocástico,  $\chi(t)$ , não é uma função, no sentido usual, e o que se entende pela derivada

$$\frac{d\chi(t)}{dt} \quad (2.20)$$

é que  $d\chi(t)/dt$  representa o processo estocástico cujas realizações são as derivadas das realizações do PE  $\chi(t)$ .

Uma das principais classes de equações que envolve dinâmica estocástica é a equação de Langevin. A equação de Langevin mais simples é a que descreve o movimento de uma partícula em um fluido sujeita a uma força viscosa proporcional à sua velocidade e a uma força de caráter aleatório devido ao impacto da partícula com as moléculas do fluido. Para exemplificarmos, vamos considerar um movimento unidimensional ao longo de um eixo preferencial  $x$ . Nesse caso, podemos reescrever a Eq.(2.9) da seguinte maneira:

$$\frac{dv}{dt} = U'(v) + \frac{1}{m}\eta(t), \quad (2.21)$$

onde  $\eta(t)$  é a força aleatória que possui as propriedades dadas pela Eq.(2.11). Aqui consideramos que os impactos são totalmente independentes e, em média, a força devido aos choques com as moléculas é nula.  $v$  é a velocidade da partícula no fluido e  $U'(v) = -\nabla U$ , onde  $U(v)$  é um potencial viscoso dado por

$$U(v) = \frac{\Gamma}{2m}v^2, \quad (2.22)$$

com constante de viscosidade  $\Gamma/m$ . Podemos obter uma solução para esta equação de Langevin da seguinte maneira: começamos escrevendo  $v(t)$  como [46]:

$$v(t) = u(t)e^{-\frac{\Gamma t}{m}}, \quad (2.23)$$

onde  $u(t)$  é uma função a ser definida. Substituindo-a na Eq.(2.21) temos

$$\frac{du}{dt} = \frac{1}{m} e^{\frac{\Gamma t}{m}} \eta(t), \quad (2.24)$$

cuja solução, para as condições iniciais  $v(t=0) = v_0$  e  $u(t=0) = u_0$ , é dada por

$$u(t) = u_0 + \frac{1}{m} \int_0^t e^{\frac{\Gamma t'}{m}} \eta(t') dt'. \quad (2.25)$$

Temos, portanto

$$v(t) = v_0 e^{-\frac{\Gamma t}{m}} + \frac{1}{m} e^{-\frac{\Gamma t}{m}} \int_0^t e^{\frac{\Gamma t'}{m}} \eta(t') dt'. \quad (2.26)$$

Em seguida, podemos usar as propriedades dadas na Eq.(2.11) do ruído  $\eta(t)$  para determinarmos a média e a variância da velocidade:

$$\langle v \rangle = v_0 e^{-\frac{\Gamma t}{m}}. \quad (2.27)$$

Dessa forma temos,

$$(v - \langle v \rangle)^2 = e^{-\frac{2\Gamma t}{m}} \frac{1}{m^2} \int_0^t \int_0^{t'} \eta(t') \eta(t'') e^{\frac{\Gamma(t'+t'')}{m}} dt' dt'', \quad (2.28)$$

$$\Rightarrow \langle (v - \langle v \rangle)^2 \rangle = e^{-\frac{2\Gamma t}{m}} \frac{1}{m^2} \int_0^t \int_0^{t'} \langle \eta(t') \eta(t'') \rangle e^{\frac{\Gamma(t'+t'')}{m}} dt' dt'' \quad (2.29)$$

$$\Rightarrow \langle v^2 \rangle - \langle v \rangle^2 = \frac{D}{\Gamma m} (1 - e^{-\frac{2\Gamma t}{m}}), \quad (2.30)$$

$$\Rightarrow \langle v^2 \rangle = \frac{D}{\Gamma m} (1 - e^{-\frac{2\Gamma t}{m}}) + v_0^2 e^{-\frac{2\Gamma t}{m}}. \quad (2.31)$$

Podemos observar que, para tempos longos  $\langle v(t \rightarrow \infty) \rangle = 0$ , isto é, no estado estacionário, a velocidade quadrática média torna-se

$$\langle v^2 \rangle = \frac{D}{\Gamma m}. \quad (2.32)$$

A partir de agora, podemos integrar a velocidade em relação ao tempo e obtermos o deslocamento, observando a condição inicial  $x(t=0) = x_0$ ,

$$x(t) = x_0 + v_0 \frac{m}{\Gamma} (1 - e^{-\frac{\Gamma t}{m}}) + \frac{1}{\Gamma m} \int_0^t \eta(t') (1 - e^{-\frac{\Gamma(t-t')}{m}}) dt'. \quad (2.33)$$

Utilizando novamente as relações na Eq.(2.11) podemos calcular o deslocamento médio e o deslocamento quadrático médio

$$\langle x \rangle = x_0 + v_0 \frac{m}{\Gamma} (1 - e^{-\frac{\Gamma t}{m}}), \quad (2.34)$$

$$\langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2 = \frac{2m^2 D}{\Gamma^2} \left[ t - \frac{2m}{\Gamma} (1 - e^{-\frac{\Gamma t}{m}}) + \frac{2m}{\Gamma} (1 - e^{-\frac{2\Gamma t}{m}}) \right]. \quad (2.35)$$

Para o estado estacionário ( $t \rightarrow \infty$ ) podemos ver que o primeiro termo é dominante, de forma que podemos escrever

$$\langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2 = \frac{2m^2 D t}{\Gamma^2}, \quad (2.36)$$

onde nós notamos que o desvio quadrático médio cresce linearmente com o tempo, o que reflete uma das características do movimento browniano.

A generalização para a Eq.(2.21) é dada por

$$\frac{dv}{dt} = A(v, t) + B(v, t)\eta(t), \quad (2.37)$$

onde  $v$  é a variável estocástica de interesse,  $B(v, t)$  é uma função conhecida,  $\eta(t)$  é o ruído branco e  $A(v, t) = U'(v, t) = -\nabla U$  sendo  $U(v, t)$  um potencial que caracteriza o sistema físico. Esta equação descreve o movimento super-amortecido unidimensional de uma partícula, uma vez que o termo inercial foi desconsiderado. O termo  $B$  pode ser constante, como no exemplo acima, ou ser uma função de  $v$ . Quando  $B$  é constante, dizemos que o termo de ruído na Eq.(2.37) é aditivo e quando  $B = B(v, t)$  dizemos que o termo é de ruído multiplicativo.

### 2.3.2 Termo de ruído aditivo

Colocando a Eq.(2.37) na forma diferencial, vamos integrá-la de  $t$  a  $t + \Delta t$  e depois tomaremos o limite  $\Delta t \rightarrow dt$ :

$$\int_t^{t+\Delta t} dv(t') = \int_t^{t+\Delta t} A(v, t') dt' + B \int_t^{t+\Delta t} \eta(t') dt', \quad (2.38)$$

ou seja,

$$dv(t) = A(v, t)dt + Bd\chi(t), \quad (2.39)$$

onde nós usamos a definição do processo de Wiener, Eq.(2.17), e desprezamos termos com ordem maior que  $dt^{(1)}$ .

Ao tentarmos resolver numericamente esta equação, devemos dar atenção especial ao termo  $Bd\chi(t)$ , que não aparece nos algoritmos de integração de equações diferenciais ordinárias (ou seja, que não possuem termo estocástico). Devemos lembrar que o incremento de Wiener,  $d\chi(t)$ , é um PE gaussiano, de largura  $\sigma = \sqrt{dt}$ . Por isso, a cada passo de integração temos que sortear  $d\chi(t)$  e normalizar o resultado apropriadamente. Escolhendo um número aleatório  $R_G$ , com distribuição gaussiana, centrada em  $R_G = 0$  e de largura 1, o último termo da Eq.(2.39) pode ser escrito como

$$Bd\chi(t) = \sqrt{dt}BR_G. \quad (2.40)$$

Nesse ponto, ao utilizarmos uma linguagem de programação e um algoritmo apropriado (como o de Euler) para a resolução numérica desta equação, temos (em Fortran, por exemplo):

$$d\chi = \text{sqrt}(dt) * RG(1, n). \quad (2.41)$$

onde  $RG(1, n) = R_G$  e o  $j^{\text{ésimo}}$  passo de integração será, então,

$$v(j+1) = v(j) + A(v(j), j) * dt + B * d\chi(j). \quad (2.42)$$

### 2.3.3 Termo de ruído multiplicativo

Como já mencionamos, a forma mais geral para a equação diferencial estocástica na Eq.(2.37) é obtida se permitirmos que  $A$  e  $B$  dependam de  $v$  e possam também ter dependência explícita em  $t$ :

$$\frac{dv}{dt} = A(v, t) + B(v, t)\eta(t), \quad (2.43)$$

Quando  $B$  depende de  $v$  a Eq.(2.37) é denominada equação diferencial estocástica com ruído multiplicativo. Colocando-a na forma diferencial temos:

$$\Delta v(t) = \int_t^{t+\Delta t} A(v(t'), t') dt' + \int_t^{t+\Delta t} B(v(t'), t') \eta(t') dt'. \quad (2.44)$$

Observando agora que a primeira integral na Eq.(2.44) pode ser tratada da mesma forma como tratamos o termo análogo da Eq.(2.38), ou seja, no limite  $\Delta t \rightarrow dt$  nós o substituímos por  $A(v(t), t)dt$ . Para a segunda integral, no entanto, devemos lembrar que, de acordo com a Eq.(2.18) (que define a largura da distribuição para o processo de Wiener),  $\Delta\chi(t) \propto \sqrt{\Delta t}$ . Então  $\Delta v$  também pode conter termo  $O(\sqrt{\Delta t})$  e o erro que se comete substituindo a integral por  $B(v(t), t)\Delta\chi(t)$  pode ser igual ou maior do que  $O(\Delta t)$ . Por isso, as equações diferenciais estocásticas que envolvem ruído multiplicativo devem ser tratadas por um cálculo diferente. Existem alguns métodos, como o cálculo de Ito e o de Stratonovich [51], utilizados para esse fim. A seguir, exporemos, resumidamente, as regras gerais para o cálculo de Ito por ser o método utilizado neste trabalho para a resolução da EDE que apresentaremos no próximo capítulo<sup>2</sup>.

O cálculo de Ito é baseado em relações diferenciais que visam a resolução de EDE's onde o erro que envolve o termo de ruído multiplicativo é minimizado a cada passo de integração. As relações diferenciais são definidas por:

$$\begin{aligned} (d\chi(t))^2 &= dt \\ d\chi(t)dt &= 0 \\ (d\chi(t))^m &= 0, \quad \text{para } m > 2. \end{aligned} \quad (2.45)$$

Considerando novamente a equação de Langevin na forma integrada, Eq.(2.44), e a fim de minimizarmos o erro em substituir  $B(v(t'), t')$  por  $B(v(t), t)$ , podemos utilizar a seguinte substituição [51]:

$$B(v(t'), t') \Rightarrow B\left(\frac{v(t) + v(t + \Delta t)}{2}, t\right), \quad (2.46)$$

---

<sup>2</sup>A EDE que governa a dinâmica do neurônio no modelo integra-dispara.

ou seja, tomamos como argumento de  $B$  a média entre os valores de  $v$  no início e no fim do intervalo de integração, o que certamente corresponde a uma aproximação melhor para a integral. Neste caso

$$\Delta v(t) = A(v(t), t)\Delta t + B\left(v(t) + \frac{1}{2}\Delta v(t), t\right)\Delta\chi(t), \quad (2.47)$$

pois

$$v(t + \Delta t) = v(t) + \Delta v(t) \quad (2.48)$$

e

$$\int_t^{t+\Delta t} \eta(t')dt' = \Delta\chi(t). \quad (2.49)$$

Iterando a Eq.(2.47) em  $\Delta v$ , expandindo  $B$  em série de Taylor, tomando o limite infinitesimal,  $\Delta t \rightarrow dt$ ,  $\Delta v \rightarrow dv$ ,  $\Delta\chi \rightarrow d\chi$  e desprezando termos de ordem maior que  $dt^{(1)}$ , ficamos com

$$\begin{aligned} dv(t) &= A(v(t), t)dt + B(v(t), t)d\chi(t) + \\ &+ \frac{1}{2} \frac{\partial B}{\partial v} B(v(t), t)(d\chi(t))^2, \end{aligned} \quad (2.50)$$

ou seja,

$$dv(t) = A^{(W)}(v(t), t)dt + B(v(t), t)d\chi(t), \quad (2.51)$$

com a definição:

$$A^{(W)}(v(t), t) = A(v(t), t) + \frac{1}{2} \frac{\partial B}{\partial v} B(v(t), t). \quad (2.52)$$

A Eq.(2.51) passa a contemplar então o termo de ruído multiplicativo. Com isso podemos utilizar novamente o algoritmo de Euler para a discretização e integração de todos os termos da Eq.(2.51). A seguir detalhamos este processo.

### 2.3.4 Simulação digital

O procedimento do cálculo de Ito foi empregado para resolvermos numericamente a equação diferencial estocástica de Langevin (Eq.(2.9)) a fim de introduzirmos o resultado final do PMA na equação para a dinâmica do neurônio no modelo integra-dispara. Utilizando a linguagem Fortran90 podemos discretizar esta equação, em uma dimensão, como segue:

- $ra = \sigma_1 * (\text{dsqrt}(-2.0d0 * \text{dlog}(r1)) * \text{dcos}(2.0d0 * \pi * r2))$
- $rm = \lambda + \sigma_2 * (\text{dsqrt}(-2.0d0 * \text{dlog}(r3)) * \text{dcos}(2.0d0 * \pi * r4))$
- $x = x_0 + (\lambda * x_0 + x_0 * (\sigma_2^2 * 2.0d0) / 2.0d0) * dt + (rm - \lambda) * x_0 * \text{dsqrt}(dt) + ra * \text{dsqrt}(dt)$

onde  $ra$  e  $rm$  são o ruído aditivo e multiplicativo respectivamente (ambos gaussianos),  $\sigma_1^2$  e  $\sigma_2^2$  suas intensidades,  $\lambda$  é o valor médio do ruído multiplicativo (tomado nas simulações como negativo, variando entre  $-20.0$  (fortemente gaussiano) e  $-2.1$  (fortemente não gaussiano))  $r1$ ,  $r2$ ,  $r3$  e  $r4$  são números aleatórios com distribuição uniforme entre 0 e 1 gerados pelo compilador. O ruído final obtido,  $x$ , possui uma distribuição de acordo com a Eq.(2.13) e o ajuste desta distribuição se dá por conta do fator  $\lambda$ . Nesse último item, podemos observar os termos que possuem  $\sqrt{dt}$ , devido à largura da distribuição para o incremento de Wiener descrito anteriormente (Eq.(2.18)). O segundo e o terceiro termo para a equação do ruído final,  $(\lambda * x_0 + x_0 * (\sigma_2^2 * 2.0d0) / 2.0d0) * dt$ , são exatamente o primeiro e o terceiro termo na Eq. (2.50), onde esses termos surgem a partir da expansão em série de Taylor da função considerada até a ordem  $dt^{(1)}$  e as regras de integração impostas pelo cálculo de Ito. O ruído, assim obtido, é inserido na equação principal para a dinâmica neuronal e o processo de discretização continua, agora com todos os termos na equação principal (no próximo capítulo detalharemos melhor esta equação).

### 2.3.5 Simulação analógica

O computador analógico eletrônico é uma ferramenta importante na solução das equações diferenciais onde o tempo é uma variável independente, na simulação de problemas físicos e no controle dos processos físicos. Ele consiste de uma coleção de componentes eletrônicos que podem ser interconectados de várias maneiras a fim de produzir um conjunto definido de voltagens que variam no tempo, correspondendo ao comportamento da equação em estudo. Os elementos básicos usados num computador são: o resistor, o capacitor e o amplificador operacional (AO). O método consiste em construir um circuito eletrônico (modelo eletrônico) simulando o comportamento do sistema físico a ser investigado. A resposta desse sistema é medida com tensões elétricas, adquiridas através de um conversor analógico/digital (placa AD), digitalizados e analisados em computadores digitais.

Em seguida vamos mostrar algumas operações matemáticas que esses computadores podem executar.

- **Ganho DC**

A operação de ganho DC é dada pelo circuito mostrado na Fig.2.3 que é também a configuração básica do amplificador operacional.

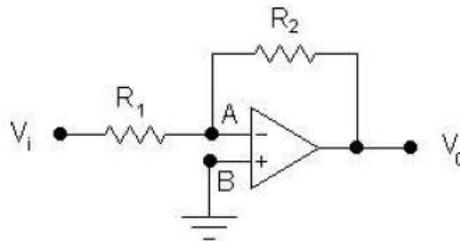


Figura 2.3: Diagrama eletrônico que representa a operação básica do AO conhecida como ganho DC.

O seu princípio básico de operação pode ser descrito por: os pontos A e B são as entradas do amplificador, esses pontos apresentam uma impedância muito

alta, considerada infinita para efeitos práticos. Essa elevada impedância não permite haver corrente elétrica entrando no amplificador. Uma das características do amplificador operacional é seu alto ganho. Isto permite assumir que o potencial elétrico em A seja o mesmo que em B. A equação seguinte relaciona os potenciais com o ganho do circuito  $G$  e o ganho do amplificador operacional  $G_{AO}$  (devido à alta impedância de entrada).

$$G = (V_B - V_A)G_{AO} \quad (2.53)$$

### • Seguidor de sinais

Outra configuração muito utilizada é o seguidor de sinais. Esta consiste em transmitir para a saída do amplificador operacional um sinal com as mesmas características que ele apresenta na entrada. O utilizamos quando, por exemplo, necessitamos conectar um instrumento de leitura ao circuito, porém esse instrumento não pode interferir no comportamento do circuito. Isto é possível devido a sua alta impedância de entrada. Sua configuração é a mostrada na Fig.2.4:

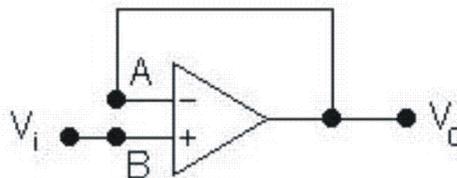


Figura 2.4: Diagrama eletrônico que representa a operação seguidor de sinais.

Para o seguidor de sinais temos que  $V_B = V_i$  e  $V_A = V_0$ , como  $V_A = V_B$  implica que na saída temos  $V_0 = V_i$ .

### • Soma

A operação de soma consiste em aplicarmos um ou mais sinais em uma das entradas do amplificador. No circuito que mostramos a seguir, Fig.2.5, temos em  $V_1$

um sinal senoidal e em  $V_2$  um ruído branco (sinal aleatório). A equação que obtemos do circuito é:

$$V_0 = -\left(\frac{1}{2}V_1 + V_2\right) \quad (2.54)$$

nesse caso foi determinado um ganho de meio para  $V_1$  e um ganho unitário para  $V_2$ , logo, em  $V_0$  esperamos que a amplitude do sinal senoidal seja reduzido a metade e que o ruído branco esteja somado a essa senóide. Chamamos a atenção para a limitação dos valores das tensões aplicadas, pois, o amplificador operacional utilizado nas simulações foi alimentado com sinais contínuos de +15 ou -15 Volts, conseqüentemente só podemos trabalhar com tensões de entrada e saída que se enquadrem neste intervalo. Caso apliquemos valores fora desses limites o amplificador satura e não responde corretamente. Em relação aos resistores utilizados, seus valores estão na ordem de  $10^2$  à  $10^6 \Omega$ .

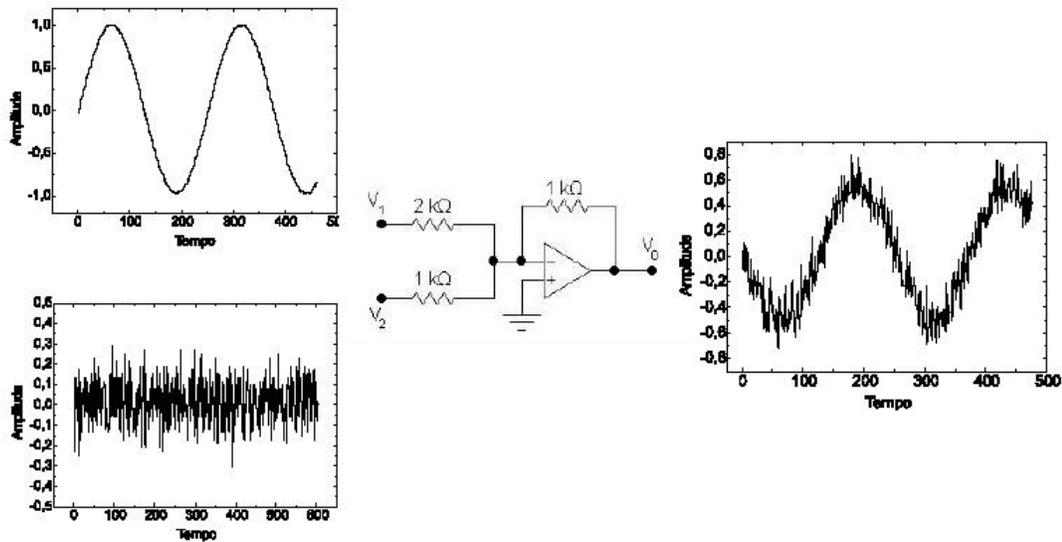


Figura 2.5: Computador analógico realizando uma operação de soma entre um sinal senoidal ( $V_1$ ) e um ruído branco ( $V_2$ ), a resposta ( $V_0$ ) é a superposição das duas entradas com seus respectivos ganhos.

O sinal de saída está com a fase invertida em relação à entrada, como mostrado na Eq.(2.54).

## • Integração em relação ao tempo

A integração de uma entrada é obtida com o uso de um capacitor na realimentação do amplificador, Fig.2.6(B).

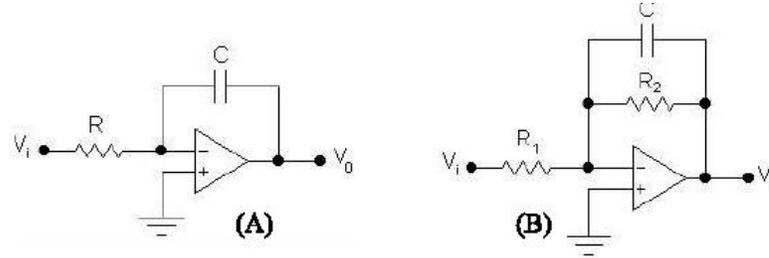


Figura 2.6: (A) Circuito padrão Integrador. (B) Integrador com ganho DC.

A função desse capacitor é de acumular as cargas que chegam do potencial  $V_i$ . A dedução da equação do circuito é fácil de ser obtida, como já sabemos que toda a corrente que vem de  $V_i$  é transmitida para  $V_0$ , temos:

$$i_R = -i_C \Rightarrow \frac{V_i}{R} = -\frac{dq}{dt} \Rightarrow \frac{V_i}{R} = -C \frac{dV_0}{dt} \Rightarrow dV_0 = -\frac{1}{RC} V_i dt \quad (2.55)$$

Integrando ambos os membros da última etapa acima, chegamos a

$$V_0 = -\frac{1}{RC} \int_0^t V_i(t') dt' \quad (2.56)$$

O termo  $RC$  é a constante de tempo do circuito definida por  $\tau = RC$ . Alterando essa constante estamos determinando o período de tempo sob o qual o integrador vai agir no sinal de entrada e, da mesma forma, modificando seu valor podemos escalar temporalmente um processo físico no computador analógico, ou seja, fazer com que ocorra mais apressadamente ou mais lentamente que seu tempo real, para que possam ser feitas as observações ou registros de interesse.

## • Diferenciação em relação ao tempo

Conseguimos obter também a operação matemática de diferenciação, seu circuito é semelhante ao do integrador com a diferença que invertemos a posição do resistor pelo capacitor, temos seu esquema na Fig.2.7:

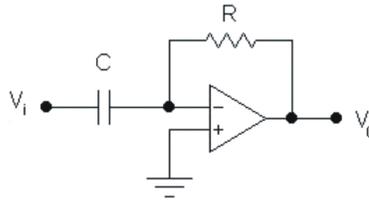


Figura 2.7: Diagrama eletrônico que representa a operação do diferenciador analógico.

A dedução da sua equação segue o mesmo procedimento do cálculo do integrador, e será dada por:

$$V_0 = -\tau \frac{dV_i}{dt} \quad (2.57)$$

onde  $\tau = RC$ . Portanto, na saída estaremos diferenciando o sinal de entrada em relação ao tempo. A constante de tempo  $\tau$  tem as mesmas características que a do integrador e, da mesma forma, a expressão para o ganho do circuito é:

$$G(\omega) = j\omega CR \quad (2.58)$$

onde  $\omega$  é a frequência angular do sinal senoidal aplicado à entrada e  $j$  é a unidade imaginária.

Estas são as principais operações realizadas pelo computador analógico. Tendo em mente essas funções, podemos construir os circuitos eletrônicos específicos para nossas simulações. Na Fig.2.8 mostramos uma fonte de ruído construída para gerar ruídos com distribuições tipo lei de potência e que são resultantes de um processo multiplicativo aleatório [52].

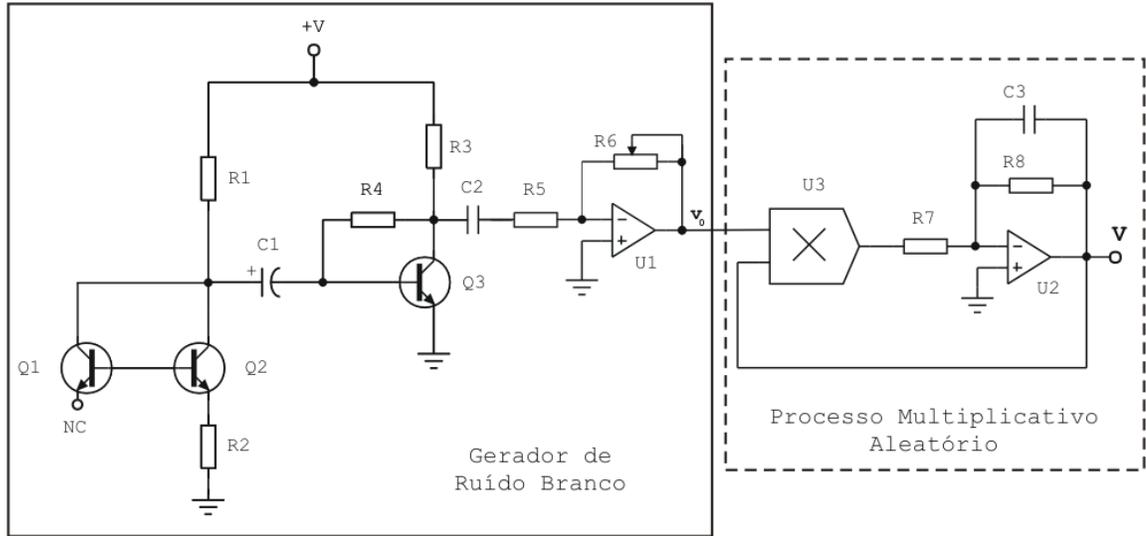


Figura 2.8: Diagrama em bloco do circuito analógico empregado na geração de ruído com lei de potência. O primeiro bloco é o gerador do ruído branco, idealizado para trabalhar com uma larga banda de frequência. O ruído térmico intrínseco combinado com o ruído das forças externas age como um ruído aditivo.

Esta fonte foi construída a fim de reproduzir o PMA descrito pela equação de Langevin:

$$\frac{dv}{dt} = \lambda(t)v(t) + \eta(t), \quad (2.59)$$

que, passando para a forma da equação analógica equivalente, fica:

$$\tau \frac{dv}{dt'} = -\left(v_0 + \frac{R_7}{R_8}\right)v(t') + \eta(t'), \quad (2.60)$$

com  $\tau = C_3 R_7$ . Embora o termo aditivo não seja explicitamente adicionado ao circuito, ele deriva do próprio ruído térmico dos componentes do circuito ou do ruído eletromagnético externo.

O sistema de aquisição de dados empregado na caracterização dessa fonte de ruído consiste de uma placa analógica-digital (ADC)-NI6036E de 16-bits com uma taxa de aquisição máxima de 200 kHz, conectada a um computador com programas apropriados para a aquisição e processamento desses dados. Os valores dos demais componentes passivos utilizados foram:  $R_1 = 15k\Omega$ ,  $R_2 = 100\Omega$ ,  $R_3 = 1.1k\Omega$ ,  $R_4 = 15k\Omega$ ,  $R_5 = 1k\Omega$ ,  $R_6 = 10k\Omega$ ,  $R_7 = 1k\Omega$ ,  $R_8 = 50k\Omega$ ,  $C_1 = 0.47\mu F$ ,

$$C_2 = 0.1\mu F, C_3 = 39pF.$$

A fonte consiste de dois blocos principais: a fonte de ruído branco com intensidade variável e um estágio multiplicativo. O último é responsável por obter a realimentação positiva e negativa de acordo com a teoria do ruído multiplicativo. A origem do ruído branco é obtida através da polarização reversa da junção PN do transistor Q1 (BC338). O sinal resultante de Q1 é então amplificado pela corrente de base de Q2 (BC338) e logo em seguida por Q3 (BF494), esse último transistor possui uma larga banda de frequências, possibilitando, então, que o ruído tenha uma frequência de corte próxima de 4 MHz (superior à frequência de aquisição da placa, de 200 kHz). O sinal resultante de Q3 é por fim amplificado via o amplificador operacional U1 (LF356), onde seu ganho DC é dado pela razão entre os resistores R6 e R5. R6 é um potenciômetro. Variando-o obtemos intensidades diferentes em  $v_0$ , com ganho máximo de aproximadamente 10 em relação ao sinal de entrada.

Por fim, temos o circuito anológico usado para gerar as séries temporais [52] correspondendo às tensões no neurônio, Fig.2.9 (região tracejada), cuja equação diferencial estocástica teórica é dada por<sup>3</sup>:

$$\frac{dx}{dt} = -\gamma x + \mu + A \cos(\omega t) + v(t) \quad (2.61)$$

e a equação analógica correspondente é dada por:

$$\tau \frac{dv_0}{dt'} = - \left[ \frac{R_5 R_7 - R_4 R_6}{R_6 R_7} \right] v_0(t') + \frac{R_4}{R_3} \mu' + \frac{R_4}{R_1} A' \cos(\omega' t') + \frac{R_4}{R_2} F(t'), \quad (2.62)$$

com  $\tau = C_1 R_5$  e os demais valores:  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_7 = 1k\Omega$ ,  $R_5 = R_6 = 5.6k\Omega$  e  $C_1 = 560pF$ . Desta forma  $\tau = C_1 R_5 = 3.14\mu s$ . A relação com a Eq.(2.61) é obtida através das transformações:

- $v_0 \rightarrow x$  ,  $t' \rightarrow \tau t$  ,  $\omega' \rightarrow \omega/\tau$  ,  $\frac{R_4}{R_3} \mu' \rightarrow \mu$
- $\left[ \frac{R_5 R_7 - R_4 R_6}{R_6 R_7} \right] \rightarrow \lambda$  ,  $\frac{R_4}{R_1} A' \cos(\omega' t') \rightarrow A \cos(\omega t)$  e  $\frac{R_4}{R_2} F(t') \rightarrow v(t)$ .

---

<sup>3</sup>Discutiremos detalhadamente esta equação na seção 3.3.

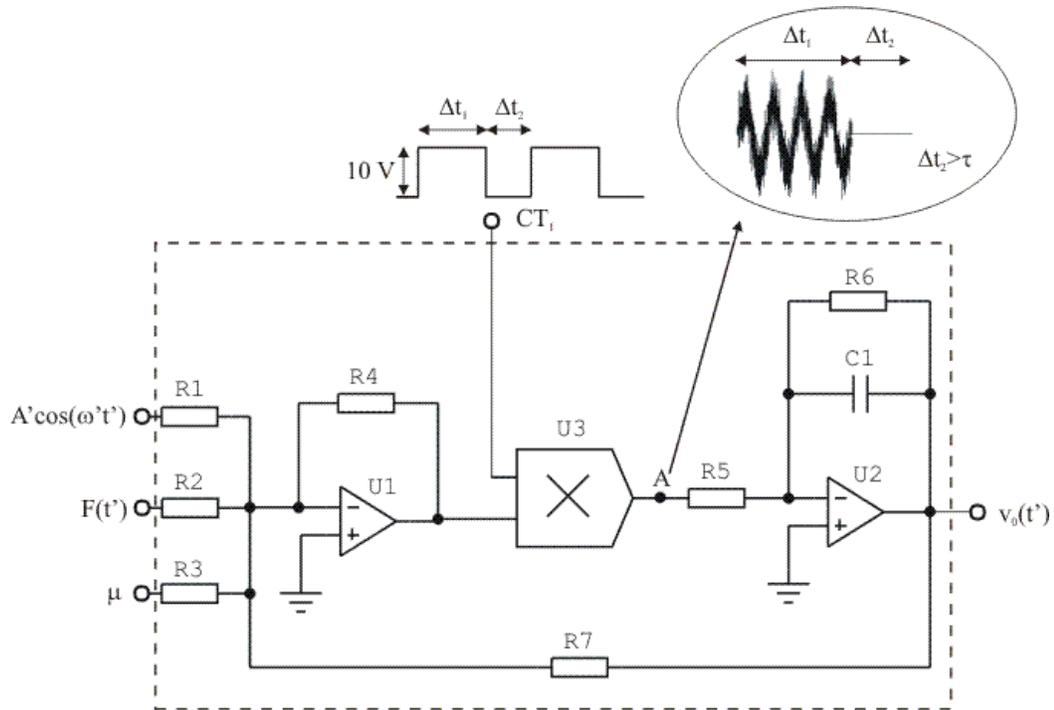


Figura 2.9: Diagrama em bloco do circuito analógico empregado para estudar o sistema de integração por disparo do neurônio. Na entrada temos a superposição de um sinal periódico, um ruído com lei de potência e um valor constante de tensão.

Neste circuito, o sinal periódico é alimentado por um gerador de funções (Agilent 33220A), a entrada do ruído é coletada através do gerador de ruído com lei de potência e o valor constante  $\mu$  é fornecido por uma fonte de tensão contínua. As variáveis  $A'$ ,  $\omega'$  e  $t'$  são utilizadas para distinguir tempos e frequências no circuito (em unidades de  $s$  e  $Hz$ , respectivamente) das correspondentes dimensões de tempo e frequência na Eq.(2.61). Temos ainda um quarto sinal de entrada, que nada mais é que uma realimentação da saída  $v_0(t')$ , esta entrada dá ao circuito uma referência para uma próxima integração.

No modelo teórico, a variável de estado  $x(t)$ , representando a tensão na membrana celular, cruza o limiar de disparo sob a influência do termo constante ou “drift”  $\mu$ , do ruído  $v(t)$  e do sinal periódico  $A\cos(\omega t)$ . Logo que o limiar é estabelecido um evento de disparo ocorre e o neurônio é redirecionado para o ponto inicial. Com a finalidade de reproduzir este comportamento o sinal somado depois de  $U1$  foi

multiplicado através de  $U3$  por uma tensão constante, com dois valores distintos (0 V ou +10 V) alimentados por uma das saídas analógicas ADC da placa utilizada na aquisição dos dados (este estágio é chamado de controle 1 - CT1). Portanto, sob condições normais, a tensão de saída é estabelecida em +10 V, e esta se estenderá durante o intervalo  $\Delta t_1$ , como vemos no detalhe mostrado no ponto *A* da Fig.2.9. Quando um limiar é alcançado, essa tensão é subitamente modificada para 0 V e mantida por um período de tempo  $\Delta t_2$ , aproximadamente três vezes maior do que a constante de integração  $\tau$  ( $= R_6 C_1$ ) responsável pela descarga do capacitor  $C_1$ . Desta forma, todos os demais pontos de potencial elétrico encontrados no circuito possuem valor 0 V. Isso assegura que todos os componentes eletrônicos suscetíveis a armazenamento de energia estarão totalmente descarregados até o início de uma próxima medida. Esse tempo entre o início da excitação do sistema até acontecer o evento de disparo será caracterizado como o tempo de primeira passagem.

Neste trabalho utilizamos prioritariamente as simulações digitais. No entanto, é interessante mencionarmos a simulação analógica como um método paralelo para a resolução das EDE's. Em nossas análises finais constam alguns resultados obtidos através desse método. Uma análise comparativa direta, entre os resultados obtidos pelos dois métodos, deve ser cuidadosa (pelo fato de que estaremos trabalhando com uma equação que é adimensional, a da simulação digital, e outra que envolve diretamente os parâmetros do circuito). No entanto, para uma análise qualitativa, é conveniente usarmos os dois métodos a fim de observarmos o resultado geral. E, na medida da tolerância permitida pelos componentes eletrônicos, fazermos as comparações necessárias.

# Capítulo 3

## Modelos para a dinâmica neuronal

### 3.1 Os neurônios e o sistema nervoso

O sistema nervoso é formado por um conjunto de células funcionais que permitem ao sistema fisiológico dos animais responder eficientemente aos estímulos externos do meio ambiente. Os neurônios são as principais células funcionais formadoras do sistema nervoso. Estima-se que existem em torno de  $10^{11}$  neurônios no sistema nervoso do ser humano, além de um número ainda mais elevado de células de suporte (células gliais ou neuroglias) [53]. Esse sistema tem a função de recolher as informações oriundas dos meios interno e externo e usá-las para coordenar o funcionamento do corpo. A estrutura do sistema nervoso é baseada na interconexão entre todos esses neurônios, que trabalham cooperativamente. Apesar da enorme rede de neurônios, cada um possui uma estrutura própria e complexa para o recolhimento, processamento e retransmissão dos sinais que são captados na rede. Essas interconexões são chamadas de circuitos neuronais, e suas conexões são análogas em vários aspectos aos circuitos elétricos [54]. Todas as funções exercidas pelo sistema nervoso – coordenação dos movimentos, percepção, aprendizagem, memória e consciência – provêm de processos físicos e químicos da atividade neuronal [55].

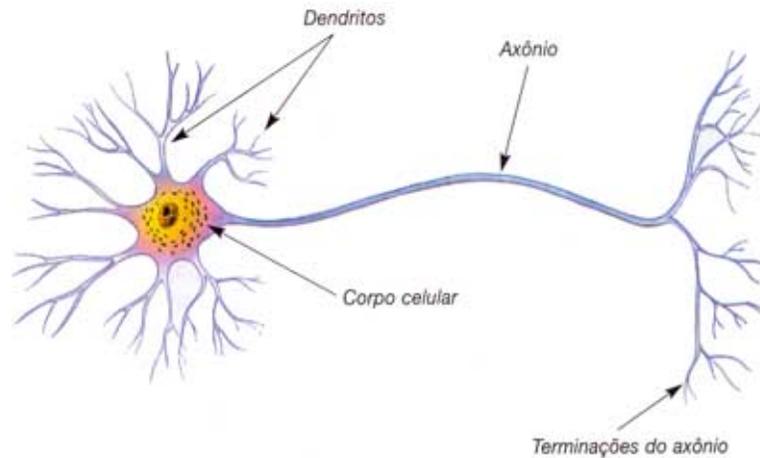


Figura 3.1: Esquema fisiológico de um neurônio.

O neurônio pode ser dividido em três partes: os dendritos, o corpo celular e o axônio (Fig.3.1). Os dendritos consistem de uma arborização altamente ramificada da membrana celular, cuja função é receber os estímulos enviados por outros neurônios e levá-los ao corpo celular. No corpo celular, situam-se o núcleo celular e as organelas citoplasmáticas, que realizam os processos metabólicos necessários para a sobrevivência da célula. O corpo celular também é responsável pelo processamento da informação trazida pelos dendritos. O axônio é uma fibra alongada que conduz os pulsos de tensão gerados pelo corpo celular em direção a outras células.

Funcionalmente, os neurônios são classificados em neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores. Os neurônios sensoriais são aqueles que transmitem as informações captadas de estímulos externos (como o som, a luz, a pressão e sinais químicos) aos interneurônios. Os interneurônios são aqueles que conectam outros neurônios dentro do sistema nervoso central e os neurônios motores são aqueles que conduzem sinais aos órgãos efetores, causando contração de músculos ou secreção de células glandulares [56].

### 3.1.1 Geração de um potencial de ação

Um neurônio é envolvido por uma espécie de membrana ou barreira superficial muito fina que controla a difusão de substâncias iônicas para dentro e para fora da célula. A membrana neuronal é formada basicamente por lipídeos e proteínas [57]. Os lipídeos estão arranjados em uma camada dupla na qual as proteínas estão imersas. Alguns íons de proteínas (Sódio e Potássio) atravessam a membrana de um lado ao outro, formando canais ou poros. A membrana possui uma bomba de Sódio-Potássio que produz uma alta concentração de Sódio em seu exterior e uma baixa concentração no seu interior. Para o Potássio esta função se inverte; concentração elevada no interior e reduzida no exterior da membrana [56].

No estado de repouso, a membrana de um neurônio é permeável ao Potássio e praticamente impermeável às demais espécies iônicas. Nessa situação de repouso, a concentração de Potássio é cerca de 20 vezes maior no interior da célula e a concentração de íons  $Na^+$  é cerca de 10 vezes maior no fluido extracelular. Como a membrana é permeável ao Potássio nos dois sentidos, as concentrações interna e externa poderiam se equilibrar por difusão. Mas isso não ocorre em virtude de uma força de natureza elétrica, cujo potencial  $V$  é obtido através da equação deduzida em 1889 por W.H. Nernst [58]. A equação de Nernst estabelece que o potencial  $V$  é dado por:

$$V = -\frac{\kappa_B T}{e} \ln\left(\frac{C_i}{C_e}\right) \simeq (-27 \text{ mV}) \ln\left(\frac{C_i}{C_e}\right) \quad (3.1)$$

sendo  $\kappa_B \simeq 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$  a constante de Boltzmann;  $T$  a temperatura absoluta do meio ( $\simeq 310 \text{ K}$ );  $e \simeq 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ C}$  a carga do elétron;  $C_i$  a concentração interna do íon e  $C_e$  sua concentração externa. Para o Potássio e o Sódio tem-se:

$$V_{K^+} \simeq (-27 \text{ mV}) \ln(20) \simeq -80 \text{ mV} \quad (3.2)$$

$$V_{Na^+} \simeq (-27 \text{ mV}) \ln\left(\frac{1}{10}\right) \simeq +60 \text{ mV} \quad (3.3)$$

Há, portanto, uma diferença de potencial  $V_m$  (denominada de potencial de membrana) cujo valor está em torno de  $-75 \text{ mV}$ , devido à alta concentração de

Potássio no interior da célula quando esta se encontra no estado de repouso, admitindo um valor nulo como referência para o meio externo. Isso ocorre porque a parte interna da membrana está negativamente carregada e a parte externa, positivamente carregada, assim como acontece com as placas de um capacitor.

Para um neurônio em repouso, portanto, as forças geradas pelo campo elétrico e pela pressão osmótica estão em equilíbrio, de modo que o número de íons  $K^+$  que entram na célula, por unidade de tempo, é igual ao número de íons que saem. Devido à impermeabilidade às demais espécies iônicas, o potencial de membrana que se mede é um valor próximo do potencial do  $K^+$ .

Entretanto, quando um neurônio é excitado por um estímulo de qualquer natureza (químico, térmico, elétrico ou mecânico), os canais de  $Na^+$  abrem-se rapidamente [57]. Quando os canais de  $Na^+$  se abrem, íons  $Na^+$  fluem para dentro do neurônio, aumentando localmente o potencial de membrana (processo chamado de despolarização). Ou seja, o potencial passa a ter um valor positivo, aproximando-se do potencial de equilíbrio do  $Na^+$ .

Os canais de  $K^+$  abrem-se mais ainda, em resposta ao estímulo, só que de uma forma mais lenta. Isso permite que íons  $K^+$  saiam da célula, o que diminui o potencial de membrana (processo chamado de repolarização). Após o pico, as permeabilidades aos íons  $K^+$  e  $Na^+$  tendem a seus valores originais e a polarização inicial é restaurada.

Nesse caso, o potencial de membrana muda, localmente, em resposta à abertura dos canais. Esse pulso, chamado de *potencial de ação* (PA), propaga-se ao longo do axônio. A Fig.3.2 mostra a mudança no potencial de membrana durante a geração de um potencial de ação.

A principal causa da geração de um potencial de ação é o aumento localizado na facilidade com que os íons  $Na^+$  entram passivamente na célula, se comparada à facilidade com que os íons  $K^+$  deixam passivamente essa célula. Após o potencial de ação, os íons  $Na^+$  são removidos por transporte ativo, ou seja, através de um processo que envolve custo energético. Os outros íons presentes no interior e no exterior

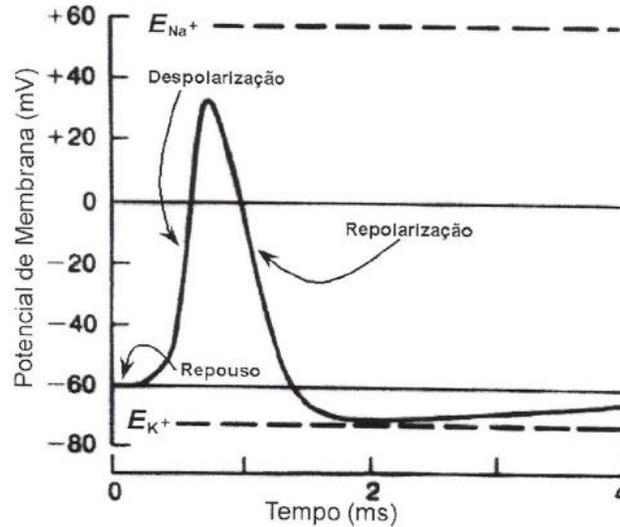


Figura 3.2: Variação do potencial de membrana durante a geração de um potencial de ação.

do neurônio, como o  $Cl^-$ , não têm suas concentrações modificadas significativamente pelo potencial de ação.

A intensidade dos estímulos recebidos via dendritos deve superar um certo valor limite, chamado de limiar de polarização, para que o neurônio possa gerar um potencial de ação. A geração de um potencial de ação tem um caráter “tudo ou nada”: se o limiar não é atingido, então não há potencial de ação, caso contrário, há potencial de ação.

Analisando essas características, podemos dizer que o processo de codificação e transmissão da informação neuronal segue uma determinada lógica: (i) eventos provocam a chegada de correntes aos dendritos de um determinado neurônio; (ii) a soma das correntes dendríticas que chegam a esse neurônio deve superar o limiar de excitabilidade do corpo celular, a fim de que ocorra a geração de um potencial de ação; (iii) esse potencial é conduzido ao longo do axônio, podendo ser transmitido para o dendrito de um próximo neurônio. Nessa transmissão, porém, deve-se superar um intervalo físico, chamado de sinapse.

A terminação do axônio é chamada de botão pré-sináptico. Nesse botão, existem vesículas que se deslocam até a superfície, com a chegada de um potencial de

ação, e liberam neurotransmissores que interagem com a membrana pós-sináptica do outro neurônio. Dois neurônios estão fisicamente separados por uma fenda sináptica da ordem de poucas centenas de Angstroms.

Em relação à função desempenhada pelos neurotransmissores, podemos considerar duas ações: excitatória (pode levar o neurônio pós-sináptico a disparar) ou inibitória (dificulta o disparo, ao elevar o limiar de polarização). Outra característica interessante dos impulsos nas sinapses é que os mesmos só se propagam em uma única direção.

Até aqui nos detivemos em uma descrição da fisiologia do neurônio. Baseados em descrições como estas vários pesquisadores tentam modelar o funcionamento de neurônios, sob certas circunstâncias. Obviamente, esses modelos devem reproduzir uma boa parte das características reais dos mesmos. Nem sempre isso é uma tarefa fácil, em virtude do grande número de variáveis a serem levadas em consideração, como descrevemos anteriormente. Porém, existem modelos que, apesar de omitirem alguns aspectos fisiológicos, reproduzem as principais características da funcionalidade dos neurônios. Exporemos, nas seções seguintes, a descrição de alguns dos principais modelos para a dinâmica neuronal.

## 3.2 Modelos para dinâmica neuronal

### 3.2.1 O modelo de Hodgkin-Huxley

O primeiro modelo matemático relativamente completo da dinâmica da membrana neuronal, foi publicado por A. L. Hodgkin e A. F. Huxley em 1952 [60]. Este trabalho fortaleceu o desenvolvimento de uma aproximação quantitativa para se entender o mecanismo biofísico da geração do potencial de ação. Os mecanismos iônicos responsáveis pela geração de um potencial de ação foram elucidados pelo

trabalho de Hodgkin e Huxley aplicado ao axônio gigante da lula, que tem cerca de 1 *mm* de diâmetro.

Hodgkin e Huxley modelaram esse comportamento considerando que a membrana tem a propriedade de armazenar carga, da mesma forma como um capacitor faz, e a propriedade de resistir ao fluxo de cargas através dela, como se fosse um resistor. Dessa forma, eles assumiram que a membrana é semelhante a um circuito RC em paralelo [59](veja Fig.3.3).

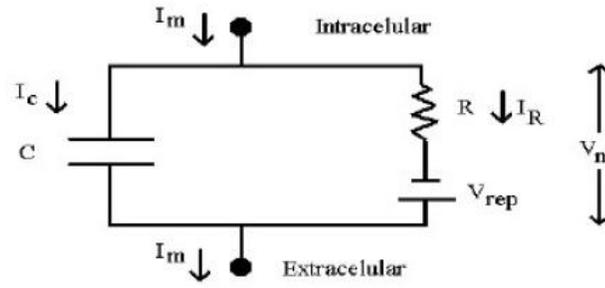


Figura 3.3: Circuito proposto por Hodgkin e Huxley para descrever a dinâmica do potencial de membrana.

Aplicando a lei das correntes de Kirchoff ao nó superior do circuito na Fig.3.3 temos:

$$I_m = I_C + I_R = C \frac{dV_m(t)}{dt} + \frac{V_m(t) - V_{rep}}{R} \quad (3.4)$$

onde  $I_m$ ,  $V_m$  e  $V_{rep}$  são: a corrente de membrana, o potencial de membrana e o potencial de repouso da membrana, respectivamente. Multiplicando ambos os lados da Eq.(3.4) por  $R$  e usando  $\tau = RC$  temos:

$$\tau \frac{dV_m(t)}{dt} = -V_m(t) + V_{rep} + RI_m \quad (3.5)$$

Hodgkin e Huxley propuseram que a corrente total  $I_m$  fosse constituída por espécies iônicas, como o  $Na^+$ , o  $K^+$  e outros íons  $L$ . Cada espécie iônica- $j$  contribuiria para a corrente total com um termo do tipo  $I_j = g_j(V_m(t), t)[V_m(t) - V_j]$ , que equivale à lei de Ohm. A variável  $g_j = g_j(V_m(t), t)$  é a condutância da membrana relacionada à espécie- $j$ . A constante  $V_j$  é o potencial de equilíbrio da espécie- $j$

calculado a partir da equação de Nernst. A condutância, que é o inverso da resistência, depende explicitamente do potencial de membrana  $V_m(t)$  e do tempo  $t$  e a forma geral para a Eq.(3.4) é dada por:

$$C \frac{dV_m(t)}{dt} + (\bar{g}_{Na^+} + m^3 h)(V_m(t) - V_{Na^+}) + (\bar{g}_{K^+} + n^4)(V_m(t) - V_{K^+}) + \bar{g}_L(V_m(t) - V_L) = I_m \quad (3.6)$$

onde  $C$  é a capacitância da membrana. Os potenciais de equilíbrio para  $Na^+$ ,  $K^+$  e outros íons  $L$  valem, respectivamente,  $V_{Na^+}$ ,  $V_{K^+}$  e  $V_L$  (são considerados constantes, uma vez que as variações da concentração interna e externa, durante um potencial de ação, são desprezíveis). Os termos  $\bar{g}_{Na^+} + m^3 h$ ,  $\bar{g}_{K^+} + n^4$  e  $\bar{g}_L$  representam a condutância da membrana em relação ao  $Na^+$ ,  $K^+$  e outros íons  $L$ , sendo  $\bar{g}_{Na^+}$ ,  $\bar{g}_{K^+}$  e  $\bar{g}_L$  constantes. As variáveis  $m$ ,  $n$  e  $h$  são governadas por:

$$\frac{d\mu}{dt} = \alpha_\mu(V_m)(1 - \mu) - \beta_\mu(V_m)\mu, \quad \mu = m, n, h. \quad (3.7)$$

As expressões para as funções  $\alpha$  e  $\beta$  foram determinadas por Hodgkin e Huxley a partir dos dados experimentais:  $\alpha_m$  e  $\alpha_n$  são semelhantes a  $V_m/(e^{-V_m} - 1)$ ;  $\alpha_h$ ,  $\beta_m$  e  $\beta_n$  assemelham-se a  $e^{-V_m}$  e  $\beta_h$  é do tipo  $1/(e^{-V_m} + 1)$ .

O modelo de Hodgkin e Huxley consiste de 4 equações diferenciais não-lineares acopladas, envolvendo 6 funções (as funções  $\alpha$  e  $\beta$ ) e 7 constantes ( $C$ ,  $V_j$  e  $\bar{g}_j$ ). Normalmente, em simulações de redes neurais biológicas, evita-se o uso de modelos como este por causa da complexidade envolvida. Nesse sentido, utilizamos versões mais simplificadas. Nesta dissertação não trataremos do modelo de Hodgkin e Huxley. No entanto, toda a formulação do modelo serve de base para outras formulações. Vamos, a seguir, apresentar alguns outros modelos simplificados e discutir, por fim, o modelo integra-dispara que foi utilizado em nossas simulações.

### 3.2.2 O modelo de FitzHugh-Nagumo

O modelo de FitzHugh-Nagumo [61, 62, 63], também chamado de modelo Van der Pol-Bonhoeffer [64, 65], é um exemplo simples de dinâmica excitável bidimen-

sional e foi proposto como uma versão simplificada da dinâmica de Hodgkin-Huxley. Esse modelo descreve, qualitativamente, a resposta de um neurônio, que apresenta um mecanismo de recuperação e a existência de diferentes estados refratários após a excitação, a uma corrente de estímulo externa [66].

Eles notaram que, durante um potencial de ação,  $V_m(t)$  e  $m(t)$ , as variáveis “rápidas”, evoluem de maneira similar. As variáveis “lentas”,  $n(t)$  e  $1-h(t)$ , também apresentam uma evolução temporal semelhante. Por isso, eles sugeriram representar a atividade neuronal usando apenas duas variáveis:  $v(t)$ , que faz o papel de  $V_m(t)$  e  $m(t)$ ; e  $w(t)$ , que equivale a  $n(t)$  e  $1-h(t)$ . Nesse modelo, as variáveis ficam:

$$\dot{v} = v(a - v)(v - 1) - w + I \quad (3.8)$$

e

$$\dot{w} = b(v - cw), \quad (3.9)$$

onde  $v$  representa a variável rápida (potencial de ação),  $w$  representa a variável lenta (variável de ganho do Sódio), os parâmetros  $a$ ,  $b$  e  $c$  são constantes positivas com  $0 < a < 1$  e  $b \ll 1$  (correspondendo às cinéticas lentas do Sódio).  $I$  representa a intensidade do estímulo aplicado ao neurônio. A primeira equação é similar à equação para  $dV_m/dt$ , e a segunda é similar à equação para  $dn/dt$ . O comportamento desse sistema bidimensional é qualitativamente parecido com aquele obtido com o modelo tetradimensional de Hodgkin e Huxley.

Uma versão estocástica para o modelo de FitzHugh-Nagumo (modelo FN) foi estudada pela primeira vez por Treutlein e Schulten [67]. A noção de sinais cíclicos induzidos por ruído branco e um sinal periódico superpostos tornou-se popular na última década do século XX em virtude do contexto da ressonância estocástica. Nesta versão estocástica assume-se que as variáveis são governadas por

$$\epsilon_t \dot{x} = f(x) - y, \quad (3.10)$$

$$\dot{y} = \gamma x - \beta y + b - s(t) + \xi(t). \quad (3.11)$$

Aqui, as duas variáveis adimensionais  $x$  e  $y$  representam as variáveis de ativação e inibição, respectivamente.  $s(t)$  é um sinal periódico e  $\xi(t)$  é um ruído branco gaussiano. Nos modelos neuronais, a escala temporal  $\epsilon_t$  é muito menor que 1 ( $\epsilon_t \approx 10^{-2}$ ), implicando que  $x(t)$  é a variável rápida e  $y(t)$  é a variável lenta. A função não linear  $f(x)$  representa a mudança gradual no potencial de ação e normalmente é tomada como uma função cúbica do tipo:

$$f(x) = x - dx^3, \quad (3.12)$$

onde o parâmetro  $d$  assume os valores de 1 ou de  $1/3$ . Diz-se, portanto, que este modelo exhibe uma bifurcação tipo Hopf<sup>1</sup> para ciclos limite e, para  $\beta = 1$ , a dinâmica passa a ter um caráter biestável [66]. Em 1962, Nagumo [63] construiu um circuito usando um diodo túnel para o elemento não linear, representando a função cúbica. Com isso, as Eqs.(3.10) e (3.11) passaram a representar a dinâmica estocástica do modelo de FitzHugh-Nagumo.

Outros modelos encontrados na literatura tentam se aproximar das características biológicas reais de neurônios que interagem com outros neurônios. Em alguns estudos matemáticos sobre aspectos neurofisiológicos, assume-se que a unidade básica não é um neurônio isolado; mas sim um conjunto de neurônios, como por exemplo uma coluna cortical.

Um modelo desenvolvido por H.R. Wilson e J.D. Cowan [72] em 1972 consiste de duas equações diferenciais não-lineares, representando as interações entre duas populações de neurônios que são distinguidas pelo fato de que seus axônios terminam em sinapses que são ou excitatórias ou inibitórias. Outro modelo que segue essa metodologia é o modelo de rede neural proposto por J.J. Hopfield em 1984 que pode ser visto como uma variante das equações de Wilson-Cowan, no sentido em que os parâmetros relacionados ao período refratário são tomados como nulos.

O modelo de Hopfield possui uma importante relevância do ponto de vista

---

<sup>1</sup>Nesta dissertação, não abordaremos o aspecto de atratores caóticos para as dinâmicas neuronais. No entanto, maiores detalhes podem ser encontrados nas referências [68]-[71].

biológico porque, pela primeira vez, chegou-se a um modelo capaz de armazenar determinados padrões. Estes padrões são identificados (recuperados) a partir de versões incompletas. Armazena-se um padrão escolhendo adequadamente os pesos que definem a localização dos pontos de equilíbrio; identifica-se um padrão quando se parte de uma condição inicial pertencente à bacia de atração de um desses pontos. Essa condição inicial faz o papel da versão incompleta de um padrão conhecido; e a identificação acontece quando, com o passar do tempo, atinge-se o ponto de equilíbrio correspondente. Apesar de interessante, a rede de Hopfield não se mostrou muito eficiente para a resolução de tarefas relacionadas à recuperação de informação a partir de versões ruidosas. Nesse sentido, o modelo apresentado a seguir, além de reunir as principais características biológicas do neurônio, se mostrou mais eficiente.

### 3.3 O modelo integra-dispara

Em 1907, Lapicque [73] construiu um modelo do potencial de membrana em termos de um circuito elétrico consistindo de um resistor e um capacitor em paralelo, representando a resistência e a capacitância da membrana. Neste modelo, o capacitor é carregado até que se atinja um certo valor limite, depois descarrega e um potencial de ação é gerado. Imediatamente após a geração do potencial de ação, o potencial de membrana vai a zero. Este modelo determinístico simples permitiu a Lapicque calcular a taxa de disparo de um neurônio que foi ligado a um eletrodo estimulado por uma voltagem fixa. Uma das chaves para a compreensão do comportamento neuronal que este modelo apresentou foi a separação, em escala temporal, entre a integração de sinais sub-limiáres (relativamente lenta) e a geração (muito rápida) de picos de potencial. Esta aproximação mostrou-se muito útil porque as mudanças rápidas da voltagem durante a geração de um potencial de ação possuem uma forma mais ou menos fixa. Uma versão estocástica para o modelo foi proposta por Stein [74, 75] e um número grande de outros autores in-

vestigaram as propriedades do modelo usando equações diferenciais estocásticas e técnicas numéricas [76]-[80].

Um dos modelos mais simples que resume as principais características da dinâmica neural para estudos teóricos é o modelo integra-dispara com vazamento<sup>2</sup> (ou LIF, *Leaky Integrate-and-Fire*). Este modelo é comumente utilizado em estudos computacionais na neurobiologia teórica [78, 81, 82].

O modelo LIF é um modelo unidimensional com realimentação e a voltagem através da membrana é determinada por uma corrente de base de forma que:

$$C \frac{dX}{dt} = -X/R_{vaz} + I(t) \quad (3.13)$$

onde  $C$  é a capacitância da membrana celular e  $R_{vaz}$  é a resistência de vazamento. Para a corrente de entrada  $I(t)$ , ou sinal de entrada, é usualmente utilizada uma superposição de um ruído branco gaussiano e um sinal periódico. Assim como no caso do modelo de FitzHugh-Nagumo, o ruído vem ou de flutuações intrínsecas ou da superposição de muitas sinapses externas. O processo de ativação nesse modelo é implementado por uma regra de acumula-e-dispara: (i) toda vez que o nível de limiar é atingido, um sinal é “disparado” para o(s) neurônio(s) vizinho(s), (ii) a partir daí a voltagem retorna a um valor fixo  $X_{fixo}$  e, (iii) após um período refratário absoluto (período no qual o neurônio não dispara, mesmo recebendo muitos estímulos intensos)  $\tau_{abs}$ , o sistema evolui novamente de acordo com a Eq.(3.13) até que se atinja novamente o limiar de disparo e, assim, o ciclo possa repetir-se mais uma vez. Usando a variável adimensional  $x = (X - X_{fixo})/(X_{limiar} - X_{fixo})$  e medindo o tempo em unidades da constante temporal de membrana  $\tau_{mem} = R_{vaz}C$ , nós podemos reescrever a Eq.(3.13) da seguinte maneira:

$$\frac{dx}{dt} = -\gamma x + \mu + A \cos(\omega t) + \xi(t) \quad (3.14)$$

onde  $x$  é o sinal de saída ou potencial de membrana,  $\gamma$  é uma taxa de decaimento do sinal de entrada (positiva),  $\mu$  é um termo constante denominado de corrente de

---

<sup>2</sup>O termo “vazamento” está associado à taxa de decaimento  $\gamma$  do sinal de entrada processado no modelo.

base ou “drift”,  $A\cos(\omega t)$  é o sinal periódico de amplitude  $A$  e frequência angular  $\omega$ ,  $\xi(t)$  o ruído branco gaussiano de intensidade  $D_\xi$  (que foi substituído, neste trabalho, pelo ruído colorido não gaussiano  $v(t)$  de intensidade  $D_v$  resultante do processo multiplicativo aleatório). Com essas transformações, o valor de limiar é assumido como  $x_T = 1$ , o de restauração é de  $x_R = 0$  e o período refratário absoluto é dado por  $\tau_{abs} = \tau_{ABS}/\tau_{mem}$ .

Na saída do neurônio temos uma sucessão de pulsos,  $\sigma(t)$ , que representam os potenciais de ação:

$$\sigma(t) = \sum_{t_i} \sigma(t - t_i) \quad (3.15)$$

O parâmetro  $\mu$  determina o valor de restauração da voltagem, ou seja, o valor “estacionário” (de equilíbrio) para o qual o sistema evolui caso eliminemos os estímulos externos (sinal periódico e ruído). Para o caso em que  $\mu < 1$  o modelo LIF apresenta excitabilidade, disparando somente com ajuda do sinal periódico ou do termo de ruído.

O comportamento geral do modelo LIF é mostrado na Fig.3.4, onde a trajetória da voltagem e o pulso gerado são mostrados.

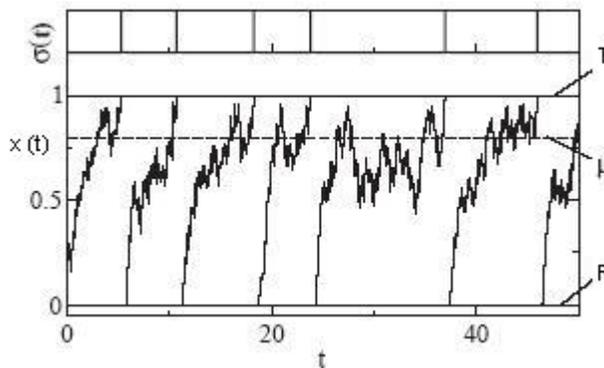


Figura 3.4: Trajetória da variável  $x(t)$  no modelo integra-dispara com vazamento e uma sucessão de potenciais de ação para  $\mu = 0.8$ ,  $D = 0.015$  e  $\tau = 0.5$ .

Para  $\mu < 1$  o modelo exibe três escalas de tempo com dependências no ruído distintas. Uma escala de tempo é a passagem da voltagem de restauração para a

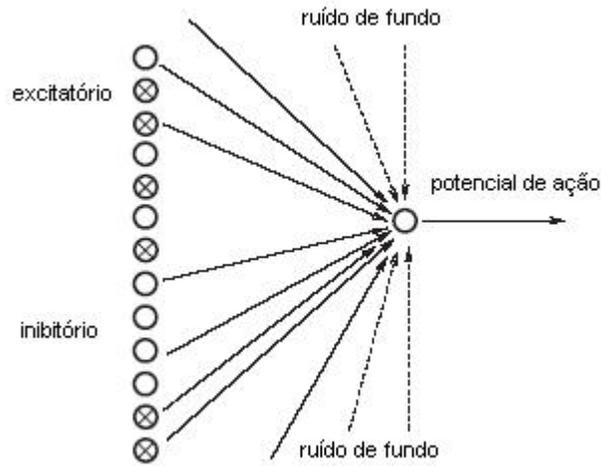


Figura 3.5: O sinal de entrada em um neurônio LIF é gerado por ruídos de fundo e por uma população de neurônios excitatórios e inibitórios disparando a uma taxa dependente do tempo  $s(t) = s_0 + \epsilon \cos(\omega t)$ .

voltagem de ativação do sistema, onde há um período refratário absoluto, uma vez que cruzamentos pelo limiar são bastante improváveis nesse período. A segunda escala de tempo é determinada pelo escape de ruído gerado pelo nível de ativação do limiar (o tempo de ativação), que exibe uma forte dependência em relação à intensidade de ruído. Finalmente, o terceiro tempo é dado pelo período refratário absoluto; por definição, ele não depende da intensidade do ruído. Na Eq.(3.14), como já mencionado, o padrão do sinal de entrada e do ruído é devido a uma série de pulsos vindos de todos os outros neurônios.

Podemos estender as características de um modelo simples como este em relação a muitos aspectos da dinâmica neuronal com a inclusão de processos estocásticos. Há um número crescente de trabalhos na literatura que exploram o caráter gaussiano desta distribuição, através de um processo Ornstein-Uhlenbeck, e seu efeito sobre dinâmicas neuronais. Adotaremos, no entanto, a abordagem estocástica do modelo integra-dispara neste trabalho com a intenção de verificarmos o efeito da distribuição não gaussiana do ruído sobre as propriedades de resposta do sistema a estímulos externos.

## Capítulo 4

# Ressonância estocástica induzida por ruído não gaussiano no modelo integra-dispara

O estudo do fenômeno de ressonância estocástica tem sido usado para investigar muitos sistemas físicos, químicos e biológicos em uma série de trabalhos recentes [13, 32, 38, 83]. Estudos numéricos e analíticos desse fenômeno normalmente consideram um ruído descorrelacionado no tempo (branco) e gaussiano como uma boa aproximação para modelos de sistemas onde o tempo de relaxação da autocorrelação do ruído é muito curto comparado ao tempo de escala característico do sistema dinâmico. O efeito do tempo de correlação do ruído em um sistema biestável foi primeiramente investigado por Gammaitoni *et al* [84], mostrando uma degradação no efeito da ressonância devido à competição entre o tempo de correlação do ruído e o tempo médio de espera das transições entre dois mínimos de um potencial considerado. A correlação também exerce um importante papel para a ressonância estocástica de modelos neurais [85, 86, 87]. Um estudo experimental do efeito do ruído colorido na ressonância estocástica de neurônios sensoriais mostrou que, para baixas frequências do sinal periódico, o ruído branco convencional pro-

move uma baixa intensidade ótima de ruído e uma alta relação sinal-ruído quando comparado com o ruído colorido [37]. No entanto, o mesmo estudo sugere que o ruído colorido  $1/f$  pode ser melhor que o ruído branco a altas frequências, tornando possível uma explicação para a vasta ocorrência de ruído  $1/f$  em sistemas biológicos, efeito comprovado por outros trabalhos mais recentes [88, 89].

Motivados por essa nova fenomenologia, surgiram vários trabalhos recentes [90, 91, 92] mostrando uma otimização na relação sinal-ruído quando o ruído se distancia do comportamento gaussiano. Há um grande interesse no estudo de sistemas dinâmicos excitados por ruídos não gaussianos que apresentam uma distribuição tipo lei de potência com decaimento lento, uma vez que este tipo de distribuição está presente em quase todos os fenômenos naturais.

Diante destas motivações e possibilidades, nós realizamos um estudo sobre a resposta dinâmica do modelo neural integra-dispara (dada pela Eq.(3.14) com o termo de ruído branco gaussiano substituído pelo termo de ruído colorido não gaussiano, como mencionado no capítulo 3),

$$\frac{dx}{dt} = -\gamma x + \mu + A \cos(\omega t) + v(t) \quad (4.1)$$

quando o submetemos a um potencial periódico sub-limiar superposto a um termo de ruído não gaussiano  $v(t)$  gerado por um processo multiplicativo aleatório, descrito pela equação de Langevin (mencionada no capítulo 2):

$$\frac{dv}{dt} = \lambda(t)v(t) + \eta(t), \quad (4.2)$$

Utilizando o processo multiplicativo aleatório nas simulações analógicas e digitais para a resolução das equações diferenciais estocásticas envolvidas no processo, nós iremos estudar o fenômeno da ressonância estocástica neste modelo usando como principal resposta do sistema a distribuição dos tempos de primeira passagem. Esta distribuição apresenta picos que sinalizam a escala característica do sinal harmônico sub-limiar cuja intensidade passa por um máximo em função da intensidade do ruído de alimentação do neurônio. Estaremos particularmente interessados em investigar

como a natureza não gaussiana do sinal de alimentação pode influenciar na condição de ressonância. Os parâmetros fixos usados nas simulações digitais, foram:  $\gamma = 2.0$ ,  $A = 0.3$ ,  $\mu = 0.1$ ,  $\omega = 1.0$ ,  $D_\lambda = 1.0$ ,  $\Theta = 0.23$ .  $\lambda$  variou com os valores:  $-20.0(\alpha = 10.5)$ ,  $-16.0(\alpha = 8.5)$ ,  $-12.0(\alpha = 6.5)$ ,  $-9.0(\alpha = 5.0)$ ,  $-8.0(\alpha = 4.5)$ ,  $-7.0(\alpha = 4.0)$ ,  $-6.0(\alpha = 3.5)$ ,  $-5.0(\alpha = 3.0)$ ,  $-4.0(\alpha = 2.5)$ ,  $-3.0(\alpha = 2.0)$ ,  $-2.5(\alpha = 1.75)$  e  $-2.0(\alpha = 1.5)$ . Os demais parâmetros envolvidos no processo serão quantificados à medida que forem surgindo. Para comparação com dados experimentais deve-se tomar  $1/\gamma$  como o tempo característico da membrana e usar unidades para o potencial de forma a normalizar a intensidade do ruído multiplicativo  $D_\lambda = 1$ .

## 4.1 Séries temporais

Para resolvermos as equações diferenciais estocásticas e assim caracterizarmos a dinâmica do modelo, nós empregamos tanto métodos analógicos quanto digitais. A simulação analógica possui grandes vantagens em termos de facilidade de implementação. O computador analógico produz sinais contínuos, não existe o conceito de taxa de amostragem envolvido nas suas operações básicas. Toda computação realiza-se simultaneamente, continuamente e em tempo real, todas as variáveis são sempre contínuas e disponíveis. Tais flexibilidades não são acessíveis em simulação digital. Por outro lado, o computador analógico impõe restrições em relação aos componentes eletrônicos utilizados. Todas as variáveis calculadas devem estar dentro de um conjunto de valores permitidos entre um máximo e um mínimo determinado pelos amplificadores operacionais (AO) utilizados. Isso requer apropriadas escalas na voltagem para assegurar que cada variável utilize voltagens disponíveis no limite de funcionamento do AO. A precisão de qualquer coeficiente da equação resultante do circuito está intimamente determinada pela tolerância dos componentes usados.

Já na simulação digital existe uma liberdade muito maior na escolha da escala dos parâmetros utilizados, ou seja, uma grande faixa de valores pode ser explorada sem a preocupação da tolerância imposta pelos componentes numa simulação

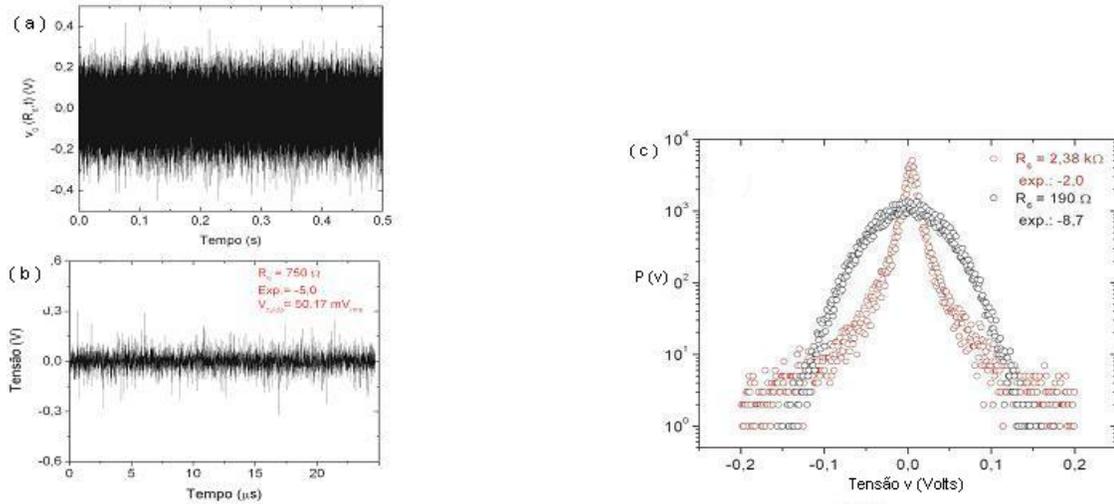


Figura 4.1: Séries temporais e distribuições do ruído empregadas nas simulações analógicas. Em (a) é mostrada a série para o ruído branco gaussiano. Em (b) temos um ruído colorido não gaussiano e em (c) suas distribuições superpostas.

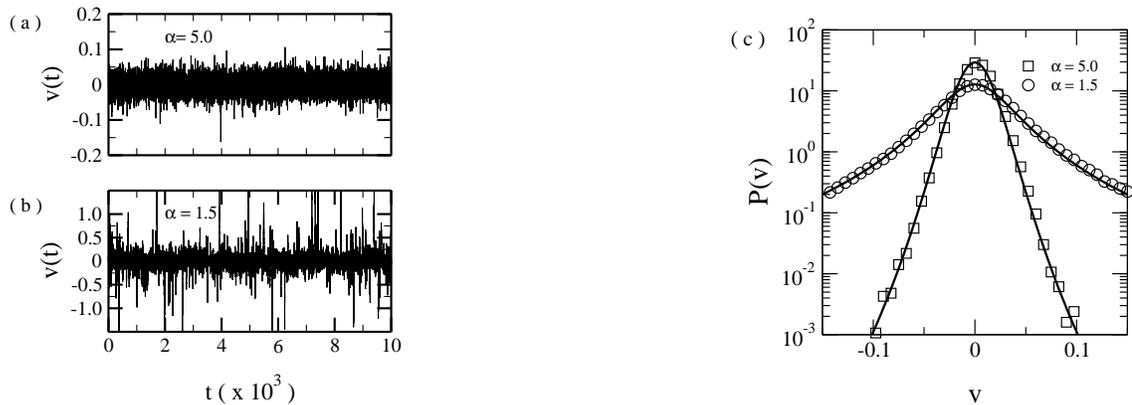


Figura 4.2: Séries temporais e suas respectivas distribuições geradas nas simulações digitais. Em (a) é mostrada a série para um ruído aproximadamente branco gaussiano caracterizado por um valor de expoente  $\alpha = 5.0$ . Logo abaixo, em (b), temos um ruído colorido fortemente não gaussiano com  $\alpha = 1.5$  e em (c) suas respectivas distribuições superpostas. O ajuste das curvas está em perfeito acordo com a Eq.(2.13). O aspecto não gaussiano do ruído colorido é caracterizado por eventos raros (picos longos) que ocorrem ao longo da série, contribuindo na média final para uma abertura maior em sua curva de distribuição.

analógica. Além disso, na simulação digital é possível acompanhar melhor o processo de geração do ruído, mesmo com uma fonte “artificial”, como os geradores de números aleatórios, examinando com maior facilidade sua fidelidade ao caráter não gaussiano da distribuição de probabilidade. Devido à liberdade de exploração das grandezas envolvidas na simulação digital e pelos motivos expostos antes, utilizamos prioritariamente a simulação digital para as equações diferenciais estocásticas. As simulações analógicas que iremos expor são de caráter ilustrativo, como uma forma de reforçar, até certo ponto, os resultados obtidos. Os resultados das simulações analógicas se estendem até a obtenção dos histogramas do tempo de primeira passagem e das curvas de ressonância. A partir daí, continuamos mostrando somente os resultados para a simulação digital.

Tanto em termos da simulação analógica quanto da digital, o ajuste na distribuição de probabilidade do ruído é realizado através do ajuste de parâmetros que envolvem o expoente da distribuição. Na simulação analógica, o ajuste é realizado por meio de um conjunto de componentes eletrônicos (entre os quais um resistor variável é o principal) interligados ao circuito da fonte de ruído. Na simulação digital, o ajuste foi realizado através do parâmetro  $\lambda$  que controla o valor médio do ruído multiplicativo.

As Figs.4.3 e 4.4 mostram a evolução temporal do potencial de membrana, descrito pela Eq.(4.1), para os dois tipos de simulação. A equação diferencial estocástica é complementada com uma regra de dispara-e-anula, ou seja, toda vez que o potencial cruza o limiar de disparo, um potencial de ação é gerado e o potencial de membrana vai a zero,  $x = 0$  (característica não mostrada nas Figs.4.3 e 4.4 para melhor evidenciar a diferença entre os dois tipos de sinais). Para o conjunto de parâmetros que usamos, o valor do potencial de membrana utilizado, no equilíbrio, foi de  $x_0 = 0.05$ . Uma vez que o ruído resultante do processo multiplicativo aleatório é adicionado ao sinal de entrada periódico, o potencial de membrana desenvolve flutuações periodicamente moduladas e níveis de ultrapassagem de limiar induzidos por ruído.

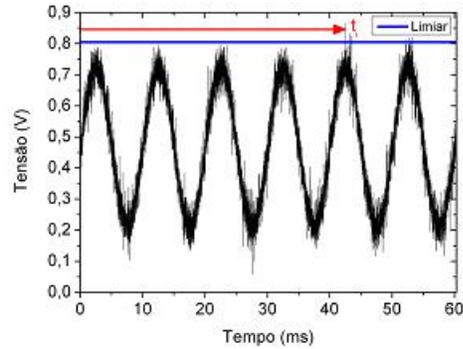


Figura 4.3: Série temporal típica obtida na saída  $v_0(t')$  do circuito analógico empregado para descrever a tensão do neurônio. Na linha superior horizontal encontrava-se o valor do limiar de tensão e a seta indica o tempo de primeira passagem.

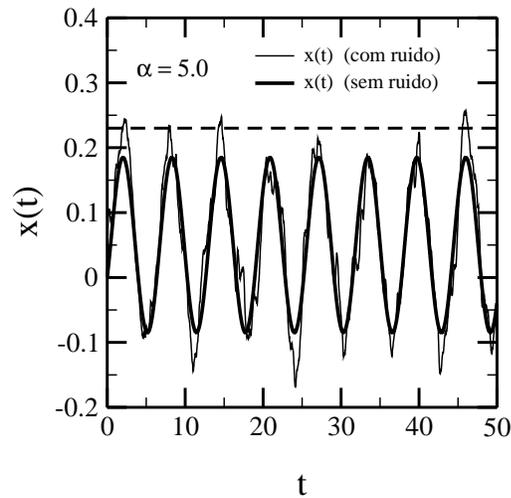


Figura 4.4: Evolução temporal do potencial de membrana para a simulação digital. A linha sólida mais grossa corresponde às oscilações periódicas do potencial quando este não está submetido ao ruído (um sinal sub-limiar). A linha mais fina corresponde ao potencial superposto por um sinal periódico e por um ruído. Os parâmetros usados aqui são:  $\gamma = 2.0$ ,  $A = 0.3$ ,  $\mu = 0.1$ ,  $\omega = 1.0$ ,  $D_\eta = 1.5e^{-3}$ ,  $\lambda = -9.0$  ( $\alpha = (\beta + 1)/2 = 5.0$ ). O nível de limiar  $\Theta = 0.23$  (representado como uma linha tracejada) é considerado na análise dos tempos de primeira passagem.

## 4.2 Distribuição dos tempos de primeira passagem

A distribuição dos tempos de primeira passagem é mostrada na Fig.4.5 para a simulação analógica e na Fig.4.6 para a digital.

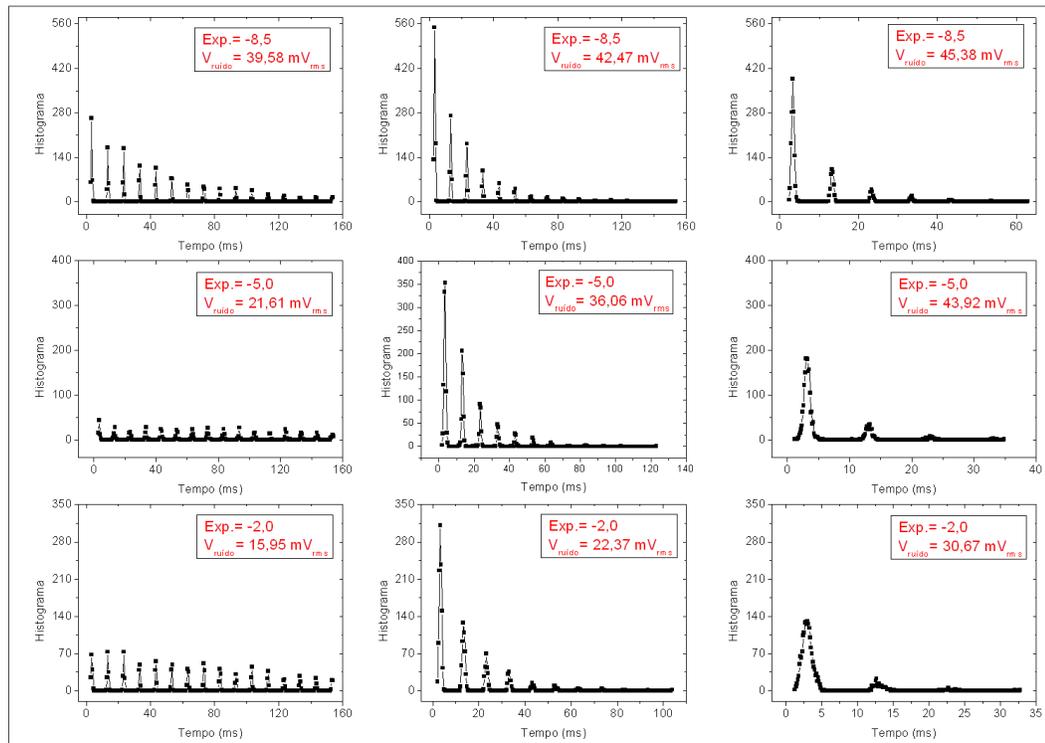


Figura 4.5: Histogramas (não normalizados) dos tempos de primeira passagem obtidos através da simulação analógica considerando séries de 2048 disparos do neurônio. Em cada linha temos histogramas para um mesmo expoente. A intensidade do ruído aumenta da esquerda para a direita, indicando a ocorrência de RE para os valores intermediários do ruído. Os valores dos expoentes utilizados aqui, que são diferentes dos expoentes empregados na simulação digital, são, de cima para baixo,  $-8.5$ ,  $-5.0$  e  $-2.0$ .

Na Fig.4.6 podemos observar melhor a distribuição dos tempos de primeira passagem para uma intensidade fixa de ruído,  $D_{\eta} = 3.1 \times 10^{-3}$ , e dois valores de  $\alpha$  diferentes,  $\alpha = 5.0$  (quase gaussiano) e  $\alpha = 1.5$  (fortemente não-gaussiano). As

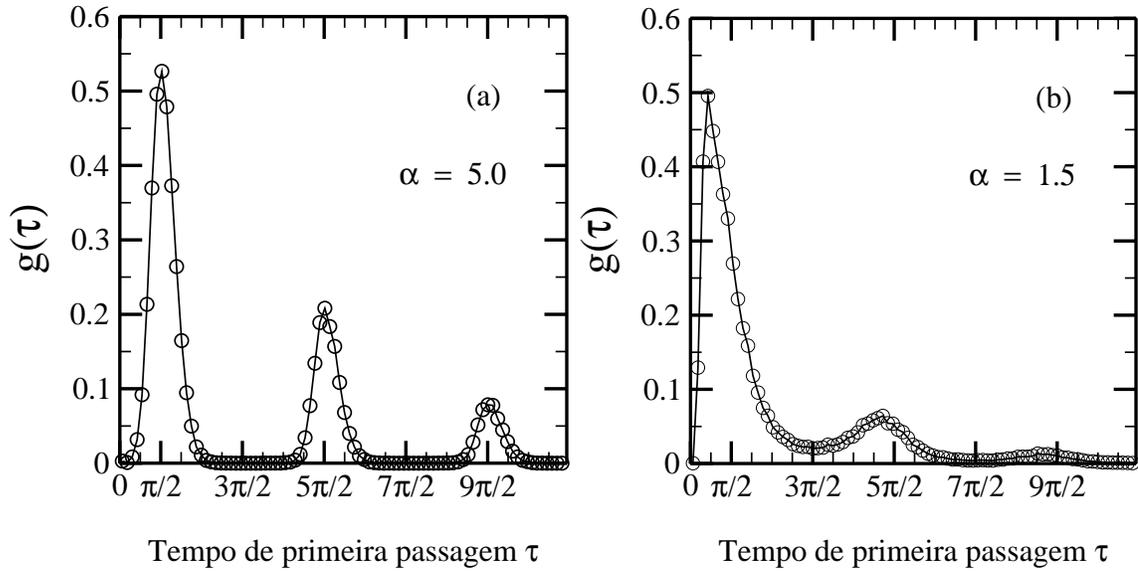


Figura 4.6: Histogramas obtidos pela simulação digital considerando séries de 20000 disparos do neurônio. Podemos observar que a posição dos picos coincide com a posição dos máximos do sinal periódico quando o ruído é aproximadamente gaussiano. Notamos ainda que, a uma intensidade fixa de ruído e para o caso não gaussiano, o primeiro pico é fortalecido em relação aos demais.

posições dos máximos estão próximas das posições do sinal harmônico  $t_n = 2\pi(n + 1/4)/\omega$ . Notamos que para um ruído não gaussiano o primeiro pico é muito maior que os demais picos subsequentes e suas posições estão um pouco mais desviadas dos máximos do sinal periódico. Isto indica que, para esse nível de ruído aditivo, o cruzamento do limiar se torna mais freqüente, mesmo na ausência do sinal de entrada periódico em uma escala de tempo da ordem da constante temporal característica da membrana.

### 4.3 Curvas de ressonância

A altura da distribuição dos tempos de primeira passagem próxima de seus três primeiros picos ( $t_n = 2\pi(n + 1/4)/\omega$ , com  $n = 0, 1, 2$ ) como função da inten-

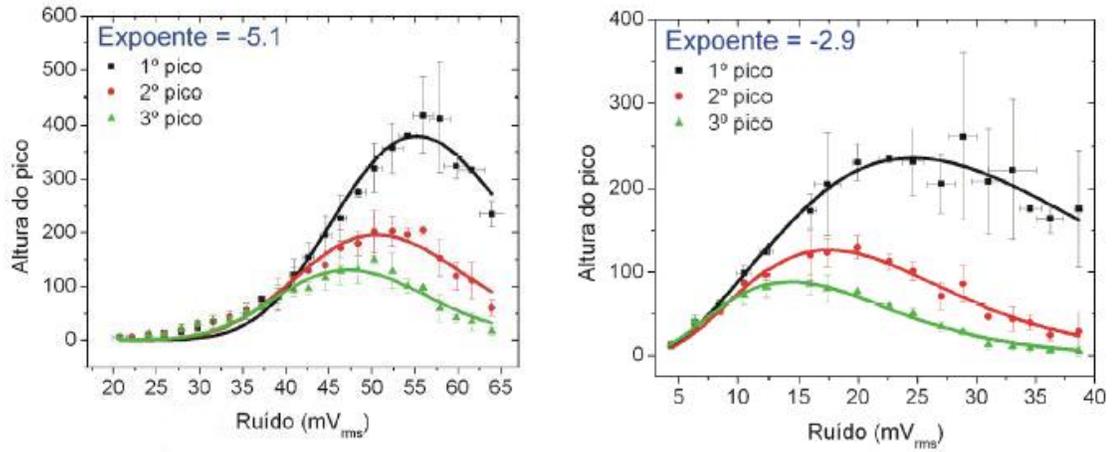


Figura 4.7: Curvas de ressonância para a simulação analógica. Podemos observar o aspecto qualitativo da ressonância. A intensidade do ruído e as amplitudes dos picos, na ressonância, diminuem à medida que o ruído de alimentação do neurônio se torna mais colorido e não gaussiano, o que acontece na figura acima da esquerda para a direita.

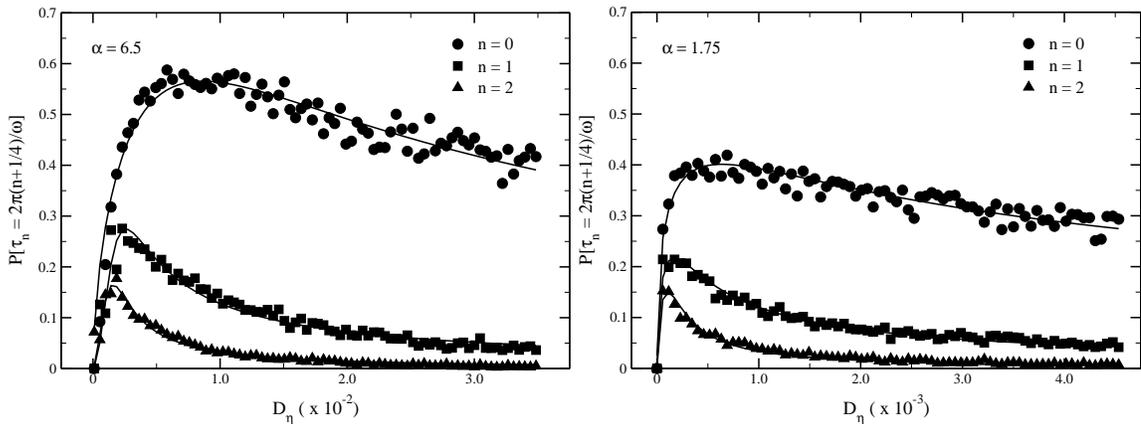


Figura 4.8: Curvas de ressonância para a simulação digital. Da mesma forma qualitativa como mostrada na simulação analógica, aqui os picos acontecem em uma intensidade de ruído e amplitude cada vez menores à medida que o ruído de alimentação do neurônio se torna não gaussiano, da esquerda para a direita, com  $\alpha$  diminuindo de 6.5 para 1.75.

sidade de ruído aditivo  $D_\eta$  é mostrada nas Figs.4.7 (analógica) e 4.8 (digital) para diferentes valores de  $\alpha$ . Essas curvas mostram claramente uma assinatura de res-

sonância estocástica. Os picos de amplitude atingem um máximo e depois decaem. A amplitude de ruído que provoca o máximo em cada pico não é a mesma, uma vez que funções resposta distintas apresentam estimativas distintas da condição de ressonância (embora com a mesma ordem de magnitude) [13]. Em relação à influência do caráter não gaussiano do ruído, nós podemos perceber claramente que a condição de ressonância é atingida a uma intensidade cada vez menor de ruído aditivo (uma ordem de grandeza para os casos ilustrados na simulação digital) à medida que o ruído de alimentação do neurônio passa a ter um caráter fortemente não gaussiano ( $\alpha$  diminuindo).

## 4.4 Intensidade ótima de ruído

A Fig.4.9 mostra que as amplitudes máximas dos picos para os ruídos com caráter não gaussiano são menores que para o ruído gaussiano (isso não fica evidente no terceiro pico devido às flutuações na medida). Esta característica reflete o fato de que os disparos com grandes amplitudes desempenham um papel importante em relação ao cruzamento do limiar energético no neurônio. A baixa frequência desses disparos favorece o disparo no neurônio somente para longos tempos, em detrimento do disparo no primeiro máximo do sinal harmônico de entrada sub-limiar.

A Fig.4.10 mostra a dependência da intensidade de ruído aditivo, na ressonância,  $D_{\eta(\text{ótima})}$  em relação a  $\alpha$ . No entanto, para melhor caracterizar a resposta neural, é mais adequada uma análise em relação à intensidade  $D_v$  do ruído gerado pelo processo multiplicativo aleatório. O desvio quadrático médio do ruído de entrada é divergente para qualquer  $\alpha < 1.5$  devido ao lento decaimento na distribuição de probabilidade. Por essa razão, a intensidade ótima de ruído passa por um mínimo a um valor finito do expoente de decaimento (Fig.4.11). Esta característica indica que a eficiência da resposta do neurônio a estímulos periódicos sub-limiáres pode aumentar se a este sinal superpormos um fraco ruído não gaussiano que possua um

decaimento assintótico, tipo lei de potência, bem definido.

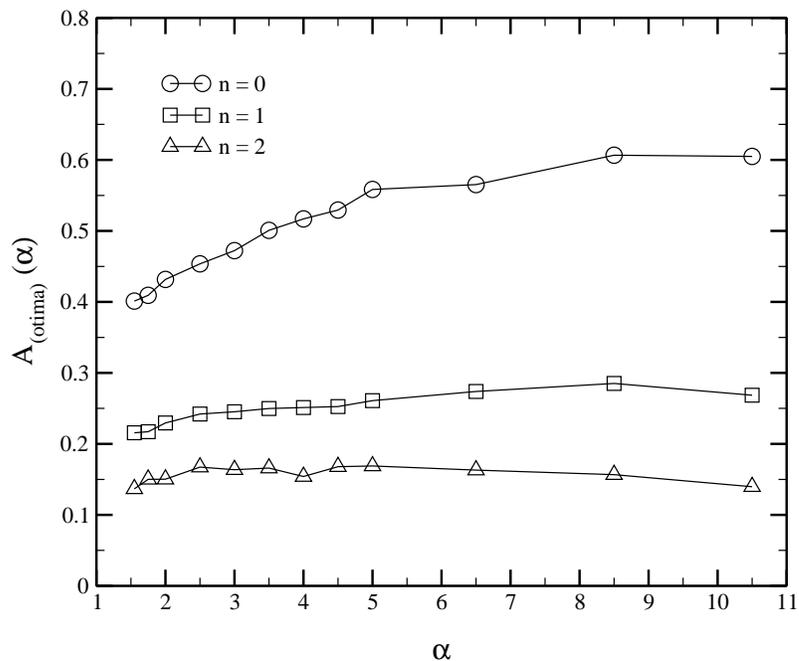


Figura 4.9: Amplitude ótima para os níveis de ruído aditivo utilizados.

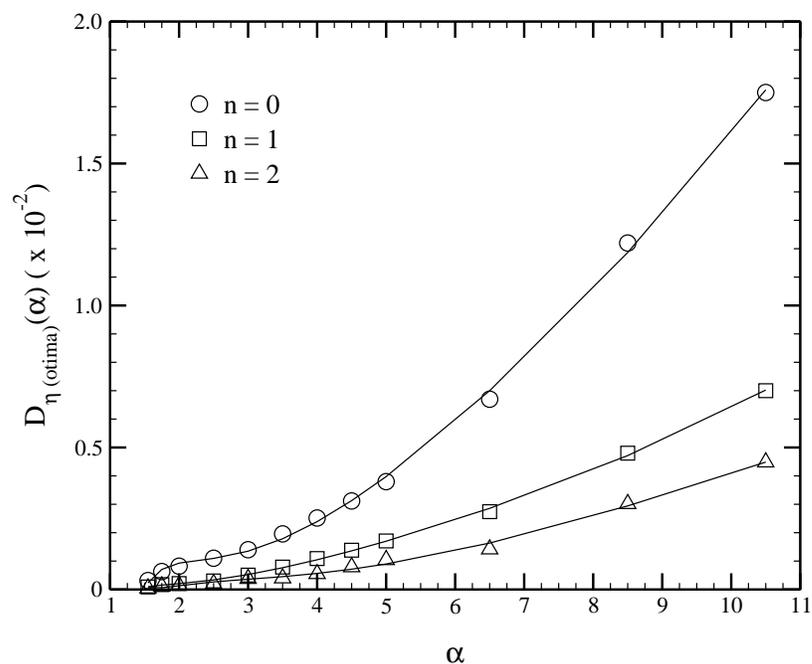


Figura 4.10: Dependência da intensidade ótima de ruído aditivo em relação a  $\alpha$ .

Este último resultado permite concluir que a eficiência de um neurônio em identificar sinais sub-limiarees pode não apenas aumentar, devido à presença do ruído, como também pode passar por um processo de otimização, ao se beneficiar de possíveis desvios da distribuição do ruído em relação ao comportamento gaussiano. Como séries temporais não gaussianas são freqüentemente geradas na natureza, é possível que sistemas sensoriais biológicos possam se utilizar desse mecanismo para otimizarem suas respostas a estímulos externos.

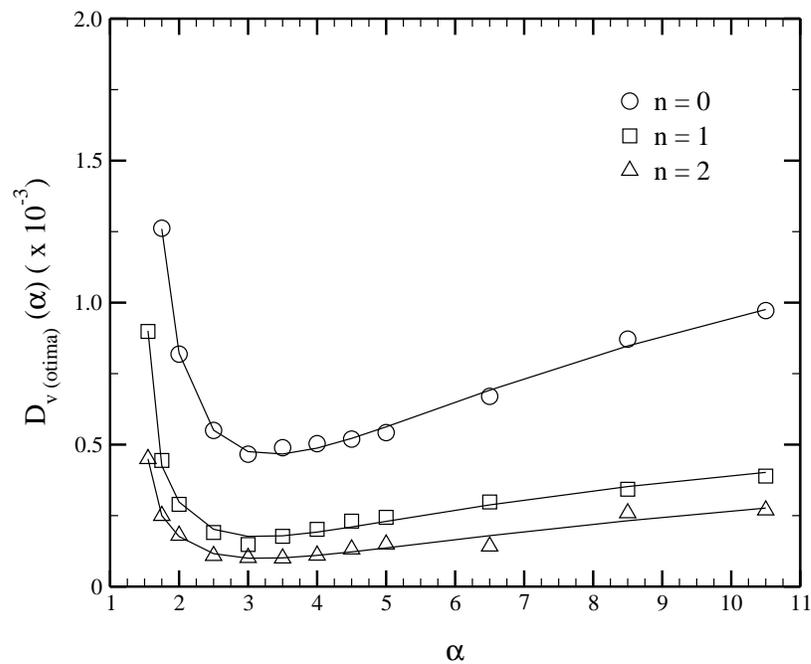


Figura 4.11: Ruído ótimo  $D_v$  em função de  $\alpha$ . O mínimo apresentado na função, em torno de  $\alpha = 3.0$ , indica uma melhor resposta do neurônio a estímulos periódicos superpostos por ruídos que possuem uma distribuição não gaussiana e com expoente de decaimento finito na lei de distribuição de probabilidade.

# Capítulo 5

## Conclusão

### 5.1 Conclusões e comentários

Neste trabalho nós desenvolvemos um estudo do fenômeno da ressonância estocástica em um modelo para a dinâmica de disparo de um neurônio. O fenômeno da ressonância estocástica caracteriza-se por um aumento da resposta do sistema a um sinal fraco quando um sinal ruidoso é superposto ao mesmo. Existe uma intensidade ótima de ruído para a qual a relação entre a resposta do sistema e o sinal de entrada é otimizada.

No capítulo 2, fizemos uma breve revisão do fenômeno da ressonância estocástica e dos modelos básicos de sistemas dinâmicos estocásticos que apresentam tal fenomenologia. Estes sistemas são usualmente descritos por equações diferenciais estocásticas. A solução numérica de equações diferenciais estocásticas requer considerações especiais em relação às integrais dos termos que envolvem o ruído, que também são revisadas neste capítulo. Adicionalmente, nós descrevemos também os principais elementos necessários para simulações analógicas de equações diferenciais estocásticas. Ambas as técnicas foram utilizadas no desenvolvimento deste trabalho.

No capítulo 3, nós descrevemos as principais características de neurônios

biológicos e revisamos os principais modelos para a dinâmica de disparo de um neurônio, desde o modelo pioneiro de Hodgkin-Huxley até o modelo integra-dispara que foi utilizado nesta dissertação. Para o modelo integra-dispara nós fizemos uma descrição mais detalhada dos parâmetros que são incorporados em sua modelagem via equação diferencial estocástica, em particular a relação destes com os parâmetros biológicos.

O modelo integra-dispara para a dinâmica de um neurônio alimentado por um sinal sub-limiar superposto a ruídos não correlacionados e gaussianos já foi bastante estudado na literatura e apresenta o fenômeno de ressonância estocástica, onde a identificação do sinal sub-limiar é otimizada num valor finito da intensidade do ruído. Trabalhos recentes demonstraram que neurônios sensoriais podem ter uma maior eficiência se o ruído com o qual ele é alimentado apresentar correlações temporais de longo alcance que decaem com uma lei de potência. Ruídos com correlações tipo lei de potência são bastante comuns na natureza e, portanto, conjectura-se que esta otimização da eficiência dos neurônios pode ter influenciado na evolução de sistemas sensoriais biológicos. Uma outra classe de ruídos gerados por sistemas naturais são os ruídos não gaussianos cuja função distribuição decai com uma lei de potência. Entretanto, não existe na literatura científica nenhum estudo até o presente momento sobre a possível influência da natureza não gaussiana do ruído no fenômeno da ressonância estocástica apresentado por sistemas neuronais. Foi dentro deste contexto que desenvolvemos a contribuição original desta dissertação.

Nossa investigação foi baseada na análise da distribuição dos tempos de primeira passagem obtidos através de soluções analógicas e digitais da equação diferencial estocástica que governa a dinâmica no modelo integra-dispara. Essa distribuição apresenta picos que identificam a escala de tempo característica do sinal sub-limiar cuja intensidade passa por um máximo em função da intensidade do ruído, assinalando a condição de ressonância estocástica. Em nosso modelo, o ruído superposto ao sinal sub-limiar foi gerado através de um processo multiplicativo aleatório deslocado da origem por um pequeno ruído aditivo. Este sinal apresenta uma dis-

tribuição de probabilidade para sua amplitude que decai assintoticamente como uma lei de potência cujo expoente característico pode ser continuamente controlado variando-se o valor médio do ruído multiplicativo. Nós identificamos um mínimo na intensidade de ruído ótimo (ou seja, o ruído que contribui efetivamente para a condição de ressonância estocástica no modelo) para um valor finito do expoente de decaimento da função distribuição de probabilidade do ruído não gaussiano.

As flutuações do ruído não gaussiano (bem maiores que no gaussiano) promovem, portanto, uma melhor resposta do neurônio a sinais sub-limiais periódicos. O reconhecimento de sinais desse tipo são relevantes para a evolução adaptativa em redes neurais biológicas [37, 88, 89]. Uma vez que ruídos não gaussianos são freqüentemente gerados por sistemas biológicos, em particular o ruído interno em redes neurais [93], os resultados apresentados aqui também indicam que os modelos para sistemas sensoriais podem apresentar melhor eficiência ao incluírem uma estatística não gaussiana na distribuição do ruído.

O presente resultado abre novas perspectivas para a investigação da influência de ruídos não gaussianos em sistemas dinâmicos nos quais o ruído pode apresentar um papel construtivo, como por exemplo, em sistemas que apresentam transporte induzido por ruído, formação de padrões, sistemas dinâmicos excitáveis e transições de fase. Do ponto de vista teórico, a investigação analítica da influência de ruídos não gaussianos, baseada em sistemas de dois níveis e na teoria da resposta linear, pode trazer informações adicionais relevantes sobre o mecanismo de otimização da condição de ressonância. Esperamos que os resultados aqui apresentados possam estimular outras investigações nesta área, que possui um forte aspecto multidisciplinar. Este aspecto envolve desde modelos não-trivias relacionados à descrição matemática de processos estocásticos, passando pela física de sistemas complexos, pela engenharia eletrônica associada a captação e filtragem de sinais, até a descrição do comportamento de sistemas de interesse biológico.

# Referências Bibliográficas

- [1] A. Einstein. *Ann. Phys.* (Leipzig) **17**, 549 (1905).
- [2] J. Perrin. *Les Atomes*, Flammarion (1913).
- [3] P. Langevin. *Comptes Rendues Acad. Sci.* **146**, 530 (1908).
- [4] E.Frey and K. Kroy. *Cond-Mat*, 0502602 (2005).
- [5] H. S. Wio. *Interdisciplinary Applications of Ideas from Nonextensive...*, Chapter On the Role of Non Gaussian Noise on Noise Indeced Phenomena, (2002).
- [6] C. Von den Broeck, J. M. R. Porrondo and R. Toral. *Phys. Rev. Lett.* **73**, 3395 (1994).
- [7] S. Mangioni, H. S. Wio, R. Deza and R. Toral. *Phys. Rev. Lett.* **79**, 2389 (1997).
- [8] S. Mangioni, R. Deza, R. Toral and H. S. Wio. *Phys. Rev. E.* **61**, 223 (2000).
- [9] J. García-Ojalvo and J. M. Sancho. *Noise in Spatially Extended Systems.*, Springer-Verlag (1999).
- [10] S. Mangioni, R. Deza and H. S. Wio. *Phys. Rev. E.* **63**, 041115 (2001).
- [11] P. Reimann. *Phys. Rep.* **361**, 57 (2002).
- [12] P. Reimann, R. Kawai, C. Van den Broeck and P. Hänggi. *Europhys. Lett.* **45**, 545 (1999).

- [13] L. Gammaitoni, P. Hänggi, P. Jung and F. Machesoni. *Rev. Mod. Phys.* **70**, 223 (1998).
- [14] R. Benzi, A. Sutera and A. Vulpiani. *J. Phys. A.* **14**, L453 (1981).
- [15] R. Benzi, A. Sutera and A. Vulpiani. *Tellus* **34**, 10 (1982).
- [16] R. Benzi, A. Sutera and A. Vulpiani. *SIAM (Soc. Ind. Appl. Math.), J. Appl. Math.* **43**, 565 (1983).
- [17] S. Fauve and F. Heslot. *Phys. Rev. Lett.* **97**, 5 (1983).
- [18] B. MacNamara, K. Wiensefeld and R. Roy. *Phys. Rev. Lett.* **60**, 2626 (1988).
- [19] E. C. Gage and L. Mandel. *Phys. Rev. A.* **38**, 5166 (1988).
- [20] E. Arimondo and B. M. Donelli. *Opt. Commun.* **44**, 277 (1983).
- [21] E. Arimondo, D. Dangoisse, E. Menchi and F. Papoff. *J. Opt. Soc. Am. B.* **4**, 892 (1987).
- [22] A. Fioretti, A. L. Guidoni, R. Mannella and E. Arimondo. *J. Stat. Phys.* **70**, 402 (1993).
- [23] M. Lambsdorff, C. Dornfeld and C. Klingshirn. *Z. Phys. B.* **64**, 409 (1986).
- [24] N. G. Stocks, N. D. Stein, S. M. Soskin and P. V. E. McClintock. *J. Phys. A.* **25**, L1119 (1992).
- [25] N. G. Stocks, N. D. Stein and P. V. E. McClintock. *J. Phys. A.* **26**, L385 (1993).
- [26] J. K. Douglass, E. P. Wilkens and F. Moss. *Nature.* **365**, 337 (1993).
- [27] J. E. Levin and J. P. Miller. *Nature.* **380**, 165 (1996).
- [28] A. R. Bulsara, S. B. Lowen and C. D. Rens. *Phys. Rev. E.* **49**, 4989 (1994).

- [29] K. Wiensefeld, D. Pierson, E. Pantazelou, C. Dames and F. Moss. *Phys. Rev. Lett.* **72**, 2125 (1994).
- [30] P. Jung. *Phys. Rev. E* **50**, 2513 (1994).
- [31] A. R. Bulsara, T. C. Elston, C. R. Doering, S. B. Lowen and K. Lindenberg. *Phys. Rev. E* **53**, 3958 (1996).
- [32] D. Petracchi, I. C. Gebeshuber, L. J. DeFelice and A. V. Holden. *Chaos Solit. & Frac.* **11**, 1819 (2000).
- [33] J. J. Collins, T. T. Imhoff and P. Grigg. *Phys. Rev. E* **56**, 932 (1997).
- [34] B. J. Gluckman, T. I. Netoff, E. J. Nell, W. L. Ditto, M. L. Spano and S. J. Schiff. *Phys. Rev. Lett.* **77**, 4098 (1996).
- [35] I. Hidaka, D. Nozaki and Y. Yamamoto. *Phys. Rev. Lett.* **85**, 3740 (2000).
- [36] E. Simonotto, M. Riani, C. Seife, M. Roberts, J. Twitty and F. Moss. *Phys. Rev. Lett.* **78**, 1186 (1997).
- [37] D. Nozaki, D. J. Mar, P. Grigg and J. J. Collins. *Phys. Rev. Lett.* **82**, 2402 (1999).
- [38] T. Mori and S. Kai. *Phys. Rev. Lett.* **88**, 218101 (2002).
- [39] L. Gammaitoni, E. Menichella-Saetta, S. Santucci and F. Machesoni. *Phys. Rev. A* **40**, 59 (1989).
- [40] S. M. Bezrukov and I. Vodyanoy. *Nature*. **378**, 362 (1995).
- [41] A. Fulinski. *Phys. Rev. Lett.* **79**, 4926 (1997).
- [42] H. Kramers. *Physica (Utrecht)* **7**, 284 (1940).
- [43] L. Gammaitoni, F. Machesoni, E. Menichella-Saetta and S. Santucci. *Phys. Rev. Lett.* **62**, 349 (1989).

- [44] B. MacNamara and K. Wiensefeld. *Phys. Rev. A.* **39**, 4854 (1989).
- [45] H. Nakao. *Phys. Rev. E.* **58**, 1591 (1998).
- [46] Z. Schuss. *Theory and Applications of Stochastic Differential Equations.*, Wiley (1980).
- [47] D. G. Luchinsky, P. V. E. McClintock and M. I. Dykman. *Rep. Prog. Phys.* **61**, 889 (1998).
- [48] Aki-Hiro Sato, H. Takayasu and Y. Sawada. *Fractals.* **8**, 219 (2000).
- [49] L. Bartosch. *International Journal of Modern Physics C.* **12**, 6 (2001).
- [50] J. F. L. de Freitas. *Taxa de transição ótima e ressonância estocástica em um sistema dinâmico biestável dirigido por um ruído tipo lei de potência.*, Dissertação de Mestrado-UFAL (2003).
- [51] C. Scherer. *Métodos Computacionais da Física*, Ed. Livraria da Física, Cap. 7, **1<sup>a</sup>**. ed. (2005).
- [52] L. B. M. Silva. *Estudos de sistemas não lineares envolvendo processos estocásticos através de simulações analógicas.*, Trabalho de Conclusão de Curso-UFAL (2007).
- [53] K. S. Nielsen. *Fisiologia Animal Adaptação e Meio Ambiente.* Ed. Com. Imp. Ltda, p.611 (2002).
- [54] R. F. Schmidt. *Neurofisiologia.* Ed. Pedag. e Univer. Ltda, **4<sup>a</sup>**. ed., p. 372 (1979).
- [55] D. W. Wood. *Princípios de Fisiologia Animal.* Ed. da Univer. de S. Paulo, p.366 (1973).
- [56] D. Randall, W. Burggren, K. French. *Fisiologia animal - Mecanismos e Adaptações.* Guanabara Koogan S.A., p.729 (2000).

- [57] A. C. Guyton. *Fisiologia Humana*. **6<sup>a</sup>**. ed., Guanabara Koogan S.A., p.564 (1988).
- [58] L. H. A. Monteiro. *Sistemas Dinâmicos*. **2<sup>a</sup>**. ed., Ed. Livraria da Física, p.514 (2006).
- [59] F. R. Chavarette. *Dinâmica e controle não lineares de um sistema neuronal ideal e não ideal.*, Tese de Doutorado-U.E.Campinas-SP (2005).
- [60] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. *J. Physiol.* **117**, p.500-544 (1952).
- [61] R. FitzHugh. *Biophys.J.* **1**, p.445-466 (1961).
- [62] R. FitzHugh. *J. General Phys.* **43**, 867 (1960).
- [63] J. Nagumo, S. Arimoto and S. Yoshizawa. *Proc. IRE* **50**, 2061 (1962).
- [64] B. van der Pol. *Phil. Mag.* **2**, 978 (1928).
- [65] K. F. Bonhoefer. *J. Gen. Physio.* **32**, 69 (1948).
- [66] B. Lindner, J. G. Ojalvo, A. Neiman and L. S. Geier. *Phys. Rep.* **392**, p.321-324 (2004).
- [67] H. Treutlein, K. Schulten and B. Bunsenges. *Phys. Chem.* **89**, 710 (1985).
- [68] B. Hassard. *J. Theoret Biol.* **71**, p.401-420 (1978).
- [69] B. Hassard and L. J. Shiau. *Appl. Math. Lett.* **9**, p.31-34 (1996).
- [70] I. S. Labouriau. *SIAM J. Math. Anal.* **20**, p.1-12 (1989).
- [71] S. Doi and S. Kumagai. *Nonlinear dynamics of small-scale biophysical neural networks*. Ed. Mary Ann Liebert Inc., p.261-301 (2001).
- [72] H. R. Wilson and L. Glass. *Biophys. J.* **12**, p.1-24 (1995).
- [73] L. Lapicque. *J. Physiol. Pathol. Gen.* **9**, p.620-635 (1907).

- [74] R. B. Stein. *Biophys. J.* **5**, p.173-194 (1965).
- [75] R. B. Stein. *Biophys. J.* **7**, p.37-68 (1967).
- [76] B. W. Knight. *J. Gen. Physiol.* **59**, p.734-766 (1972).
- [77] V. I. Kryukov. *Adv. Appl. Probab.* **8**, p.257-277 (1976).
- [78] H. C. Tuckwell. *Introduction to Theoretical Neurobiology*. Vol. **2**, Cambridge University Press (1988).
- [79] W. J. Wibur and J. Rinzel. *Bio. Cyber.* **45**, p.107-114 (1982).
- [80] P. Lánský. *J. Theor. Biol.* **107**, p.631-647 (1984).
- [81] C. Koch. *Biophysics of Computation*. Oxford University Press, (1999).
- [82] H. U. Bauer and K. Pawelzik. *Physica D.* **69**, 380 (1993).
- [83] A. Guderian, G. Dechert, K. Zeyer and F. Schneider. *J. Phys. Chem* **100**, 4437 (1996).
- [84] L. Gammaitoni, E. Menichella-Saetta, S. Santucci, F. Machesoni and C. Pre-silla. *Phys. Rev. A.* **40**, 2114 (1989).
- [85] J. Feng and B. Tirozzi. *Phys. Rev. E.* **61**, 4207 (2000).
- [86] D. Nozaki and Y. Yamamoto. *Phys. Letts. A.* **243**, 281 (1998).
- [87] D. Nozaki, J.J. Collins and Y. Yamamoto. *Phys. Letts. E.* **60**, 4337 (1999).
- [88] R. Soma, D. Nozaki, S. Kwak and Y. Yamamoto. *Phys. Rev. Lett.* **91**, 078101 (2003).
- [89] Y. G. Yu, R. Romero and T. S. Lee. *Phys. Rev. Lett.* **94**, 108103 (2005).
- [90] H. S. Wio and S. Bouzat. *Braz. Jour. Phys.* **29**, 136 (1999).

- 
- [91] M. A. Fuentes, R. Toral and H. S. Wio. *Physica A*. **295**, 114 (2001).
- [92] M. A. Fuentes, H. S. Wio and R. Toral. *Physica A*. **303**, 91 (2002).
- [93] G. Mato. *Phys. Rev. Lett.* **59**, 3339 (1999).