Equações diferenciais estocásticas aplicadas em modelo neuronal

Evandro Giovane Seifert (PIBIC/CNPq), Paulo Ricardo Protachevicz, Kelly Cristiane Iarosz, José Trobia, Antonio Marcos Batista (Orientador), e-mail: antoniomarcosbatista@gmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Matemática e Estatística

Ciências Exatas e da Terra, Física, Física Geral

Palavras-chave: integra-e-dispara exponencial com adaptação, parâmetros neuronais, ruído, padrões de atividade neuronal.

Resumo

O cérebro humano é uma rede complexa composta por bilhões de neurônios, conectados entre si por meio de sinapses. Os disparos dos neurônios são definidos pela variação na diferença de potencial no interior da membrana neuronal, que passa de um valor negativo para um valor positivo, retornando próximo ao estado de repouso. Neste trabalho objetivou-se estudar os padrões de disparos neuronais na presença de ruído. O modelo de dinâmica neuronal escolhido foi o integra-e-dispara exponencial com adaptação. Este modelo é descrito por duas equações diferenciais ordinárias, onde aplica-se uma corrente constante para gerar despolarização e variam-se apenas dois parâmetros para controlar os padrões de disparos. O ruído aplicado apresenta intensidade média igual a zero. Desta forma, estudou-se a evolução temporal do modelo, obtendo o efeito do ruído sobre a dinâmica neuronal para cinco padrões de atividade considerados.

Introdução

O cérebro é considerado um dos principais órgãos do ser humano, sendo considerado um sistema altamente complexo composto por bilhões de neurônios [1]. Os neurônios são células do sistema nervoso responsáveis por receber, integrar e transmitir impulsos nervosos (sinais de atividade dos neurônios) [1]. O neurônio tem seu meio intra e extra celular dividido pela membrana neuronal. Essa membrana apresenta proteínas incrustadas que permitem a passagem de íons através da membrana [2]. Há diferença de potencial entre os meios intra e extracelular. Isso ocorre devido a diferença de concentração de íons de sódio (Na^+) e potássio (K^+). No estado de repouso, o interior da membrana é mais negativo que o exterior, sendo tal estado também chamado de polarizado. Conforme os valores ficam menos negativos, ocorre a despolarização e a membrana começa a se tornar mais permeável a íons de sódio. Essa rápida mudança no valor do potencial é o que caracteriza o potencial de ação. Após o pico de potencial, a membrana deixa de ser permeável a íons sódio. Assim a membrana fica somente permeável aos íons potássio, ocorrendo a repolarização [3]. Após compreender alguns dos principais mecanismos que regem a dinâmica neuronal, é possível utilizar-se modelos matemáticos para simular a evolução do potencial da membrana com a presença de valores distintos de ruído.

ISSN 1676-0093

Material e Métodos

A atividade neuronal é representada por variações no valor do potencial interno da membrana neuronal. Cada disparo neuronal é caracterizado por um aumento do potencial interno da membrana, seguido do decréscimo do seu potencial. Neste trabalho, a descrição da evolução do potencial da membrana do neurônio é representada pelo modelo matemático integra-e-dispara exponencial com adaptação (IDEA) [4]. O modelo neuronal submetido a aplicação de ruído é descrito pelo sistema de equações diferenciais ordinárias acopladas abaixo

$$C\frac{dV}{dt} = \left[-g_L(V - E_L) + g_L\Delta_T exp\left(\frac{V - V_T}{\Delta_T}\right) + I - w\right] + \Gamma(t),$$
$$\tau_w \frac{dw}{dt} = a(V - E_L) - w. \quad (1)$$

As variáveis do sistema são o potencial da membrana V e a corrente de adaptação w. Os parâmetros do modelo são a capacitância da membrana C = 200 pF, a condutância de vazamento g_L = 12nS, o potencial de repouso E_L = -70mV, o fator de inclinação Δ_T = 2 mV, o potencial limiar V_T = -50 mV, a corrente despolarizante de valor constante I = 512,36 pA, o nível de adaptação sublimiar a = 2nS, a constante de tempo de adaptação τ_w = 300 ms. Quando V atinge um potencial acima de um certo valor V_{max} [4], as variáveis são reiniciadas, de modo que $V = V_r$ e $w = w_r = w + b$. Então quando o potencial máximo é atingido, o potencial assume valor do potencial de reinício, e a corrente de adaptação sofre um acréscimo. V_r e b são os parâmetros de controle do padrão de atividade neuronal. A aplicação do ruído é representado pelo termo $\Gamma(t) = \sigma\ \psi(t)$, onde σ é a intensidade do ruído e $\psi(t)$ é a variável aleatória com média zero e variância unitária [5,6]. Para realizar a integração da equação diferencial na presença de ruído utilizou-se o método de Euler-Maruyama [7] com passo de integração h = 0.001 ms.

Resultados e Discussão

Com as simulações realizadas utilizando o modelo IDEA, observou-se comportamentos distintos para o potencial de membrana. Afim de se obter diferentes padrões de atividade neuronal, variou-se os valores do potencial de reinício V_r e da corrente de adaptação engatilhada por disparo b. A despolarização do potencial da membrana caracteriza o potencial de ação. Este, por sua vez, pode ocorrer na forma de disparos e/ou rajadas de disparos. Enquanto o primeiro é caracterizado por uma despolarização seguida de um tempo ausente de disparos, o segundo é identificado por uma sequência de despolarizações da membrana seguida por um tempo quiescente [8]. Neste trabalho foram considerados 5 diferentes padrões de atividade neuronal. A Tabela 1 apresenta os parâmetros de reinício considerados para a obtenção de cada padrão de atividade na ausência de ruído.

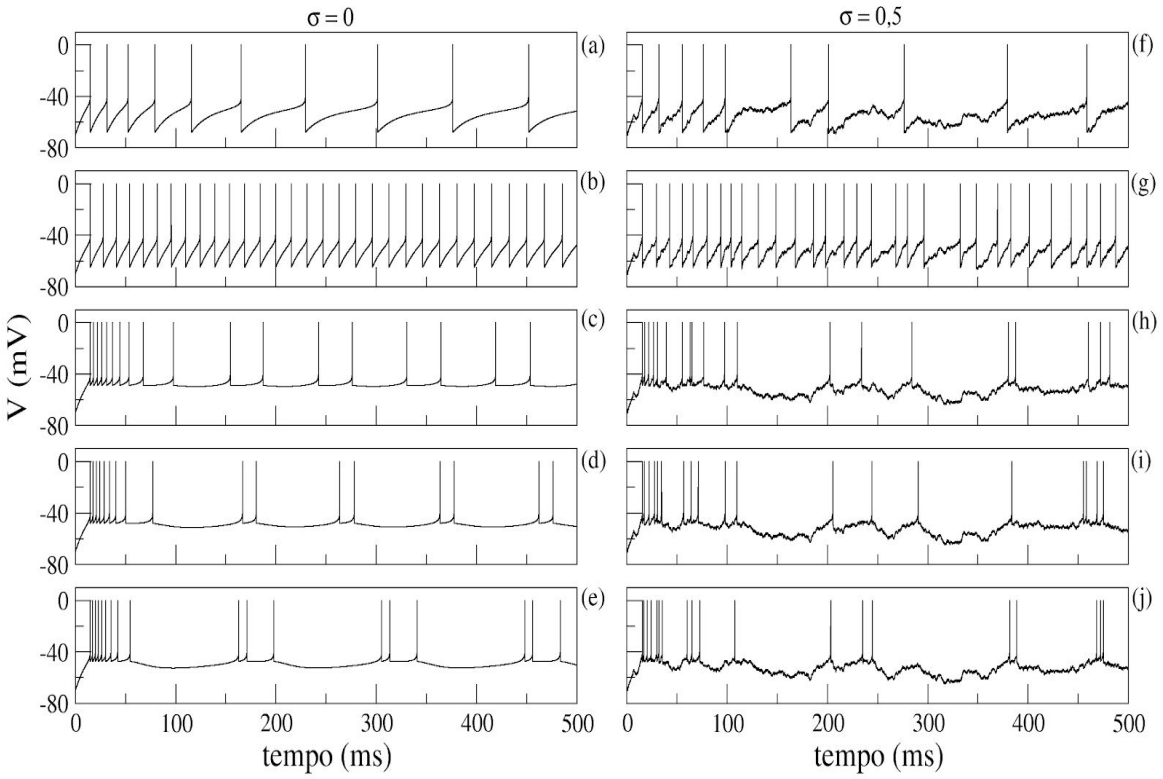
A Figura 1 apresenta 5 diferentes padrões de atividade neuronal submetido a corrente despolarizante constante (coluna da esquerda), e a influência da adição de ruído de intensidade $\sigma = 0,5$ sobre a dinâmica destes padrões (coluna da direita).

ISSN 1676-0093

Tabela 1 - Valores de reinício de diferentes padrões de atividade neuronal encontrados no modelo IDEA.

Padrão de atividade	V_r (mV)	b (pA)	Figura
Disparos com adaptação	-68	-60	1 (a)
Disparos tônicos	-35	5	1 (b)
Rajada de disparos inicial	-48,8	35	1 (c)
Rajadas de disparos regulares	-48	40	1 (d)
Rajadas de disparos irregulares	-47,4	40	1 (e)

Figura 1. Simulações dos padrões de disparos neuronais na presença de valores distintos de ruído.



O padrão de disparos com adaptação (Figura 1 (a)), apresenta um intervalo de tempo entre os disparos que aumenta ao longo do tempo durante a aplicação de um estímulo constante. O padrão de disparos tônicos (Figura 1 (b)), exibe uma sequência de potenciais de ação, onde o intervalo de tempo entre os disparos é constante. O padrão de rajada de disparos inicial (Figura 1 (c)), inicia-se com uma sequência de despolarizações, denominada como rajada de disparos, apresentando após isso um padrão de disparos. Para os padrões de rajadas de disparos regulares, (Figura 1 (d)), após um certo transiente o intervalo entre disparos oscila entre dois valores, um longo outro curto. Para o padrão de rajadas de disparos irregulares

(Figura 1 (e)), após um certo transiente, o número de despolarizações em cada uma das rajadas de disparos varia. De maneira geral, os padrões de atividade sem a influência do ruído, apresentam regularidade no intervalo entre disparos após um certo tempo. Observando-se as Figuras 1 (f-j), nota-se que o ruído gera a quebra dessa regularidade do intervalo entre disparos, aumentando a variabilidade deste intervalos, mesmo após um certo tempo transiente. Além disso, neste modelo, o aumento da intensidade do ruído favorece a hiperpolarização da membrana neuronal.

Conclusão

Neste trabalho estudou-se um modelo matemático que descreve o comportamento dinâmico de um neurônio (IDEA). Verificou-se que o modelo IDEA apresenta vários padrões de atividade neuronal (sem ruído) ao variar os parâmetros de reinício V_r e b. Desprezando um certo tempo transiente, na ausência de ruído, os intervalos entre disparos do neurônio apresentam valores regulares para os padrões (a) disparos com adaptação, (b) disparos tônicos, (c) rajada de disparos inicial e (d) rajadas de disparos regulares. Contudo, observou-se que a presença de ruído gera mudança nos padrões de atividade neuronal e aumenta a variabilidade dos valores de intervalos entre disparos.

Agradecimentos

Este estudo foi possível devido ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (115116/2018-4), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2015/07311-7), Fundação Araucária.

Referências

[1] ABBOTT, Larry F. Lapicque's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). **Brain research bulletin**, v. 50, n. 5-6, p. 303-304, 1999.

[2] VANPUTTE, Cinnamon; REGAN, Jennifer; RUSSO, Andrew. **Anatomia e Fisiologia de Seeley**. 10. ed. McGraw Hill Brasil, 2016.

[3] BERNE, Robert M.; LEVY, Matthew N.; **KOEPPEN, Bruce M. Berne & Levy physiology**. Elsevier Brasil, 2008.

[4] NAUD, Richard et al. Firing patterns in the adaptive exponential integrate-and-fire model. **Biological cybernetics**, v. 99, n. 4-5, p. 335, 2008.

[5] JIANG, D.; JI, C.; LI, X.; O'REGAN, D. Analysis of autonomous Lotka–Volterra competition systems with random perturbation. **Journal of Mathematical Analysis and Applications,** v. 390, p. 582-595, 2012**.**

[6] HIGHAM, D.J. An algorithmic introduction to numerical simulation of stochastic differential equations. **Siam Review**, v. 43, n. 3, p. 525-546, 2001.

[7] GARD, T. C. **Introduction to stochastic differential equations**, New York, 1988.

[8] GRAY, C. M.; McCORMICK, D. A. Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex.**Science**, n. 274, p. 109-113, 1996.