UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA E INFORMÁTICA

**“UM AMBIENTE ORIENTADO A OBJETOS PARA MODELAGEM
NEUROMÓRFICA”**

EDSON KOITI NAKAMURA

Dissertação apresentada ao Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre em Ciências “Física Aplicada-Opção Física Computacional”

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa

OK

USP/IFSC/SBI

8-2-001345

São Carlos – São Paulo
2000

IFSC-USP SERVIÇO DE BIBLIOTECA
INFORMAÇÃO

Nakamura, Edson Koiti

"Um ambiente orientado a objetos para modelagem neuromórfica"/ Edson Koiti Nakamura – São Carlos, 2000

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2000 – páginas: 67

Área: Física Aplicada-Opção Física Computacional

Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa

1. Ambiente orientado, 2. Modelagem neuromórfica, 3. Objetos

I. Título

UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Instituto de Física de São Carlos

Av. Dr. Carlos Botelho, 1465
CEP 13560-250 - São Carlos - SP
Brasil

Fone (016) 273-9333
Fax (016) 272-2218

**MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE EDSON
KOITI NAKAMURA APRESENTADA AO INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS, DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, EM 12 DE JUNHO DE 2000**

COMISSÃO JULGADORA:

Prof. Dr. Luciano da Fontoura Costa/IFSC-EF-USP

Profa. Dra. Roseli Aparecida Francelin Romero/ICMC-SCE-USP

Prof. Dr. José de Oliveira Guimarães/UFSCar-DC

E mail: wladerez@if.sc.usp.br

A meus pais, Jorge e Rosa
A minha irmã Edna

Agradecimentos

A Deus, por tudo.

Ao Prof. Dr. Luciano da F. Costa, não somente pela sua orientação e incentivo, mas também por sua paciência.

Ao Luiz pela sua ajuda, na forma de discussões que enriqueceram o meu conhecimento, e pelos dados de suas simulações, que foram aproveitados em meu trabalho.

Ao Consularo, pelas muitas dicas e ajudas.

Ao pessoal do Grupo de Visão Cibernética, Alan, Andréa, Bruno, Daniela, Fátima, Felipe, Jander, Júlia, Leandro, Murillo, Regina, Ricardo, Roberto e Silvia, pelo ambiente alegre, amistoso e pelas discussões produtivas.

Aos meus pais, Jorge e Rosa, pela dedicação, apoio e por me proporcionarem uma vida cheia de oportunidades. Amo muito vocês.

A todos os meus professores.

A Cláudia e Marquinhos, pelo auxílio em diversas ocasiões.

A Wladerez, pelo apoio nas questões burocráticas.

Aos funcionários do IFSC.

Ao Instituto de Física de São Carlos, pelas estruturas e instalações.

A CAPES, pelo apoio financeiro.

Sumário

Resumo	vii
Abstract.....	viii
1. Introdução	1
1.1. Passado e Presente da Neurociência.....	1
1.2. O Futuro da Neurociência e seu Relacionamento com Este Trabalho	2
1.3. Plano da Dissertação	3
2. Células do Sistema Nervoso	4
2.1. Introdução	4
2.2. Os Neurônios	4
2.2.1. Morfologia e Classificação	6
2.2.2. O Potencial de Membrana.....	8
2.2.3. O Potencial de Ação.....	13
2.2.4. A Integração dos Sinais Neurais	15
2.3. As Células Gliais.....	16
2.3.1. Tipos	16
2.3.2. Função.....	17
3. Modelagem Matemática de Neurônios.	19
3.1. Introdução	19
3.2. A Equação do Cabo	19
3.3. Modelo Compartimental	26
3.4. As Equações de Hodgkin e Huxley.....	30
3.5. Incluindo a influência da morfologia	32
3.6. Métodos de integração numérica.....	33
4. O Ambiente Desenvolvido.....	36
4.1. Metodologia	36
4.2. A Interface do Ambiente.....	44
5. Validação e Resultados	51
6. Conclusão.....	60
6.1.Discussões Finais	60
6.2.Contribuições	62
6.3. Desenvolvimentos futuros.....	63
7. Bibliografia	64

Lista de Figuras

Figura 2.1 - Constituição geral dos neurônios [Kandel, 1991].	5
Figura 2.2 - Alguns tipos de neurônios classificados segundo sua morfologia [Kandel, 1991].	7
Figura 2.3 - Estrutura molecular da membrana celular [Brown, 1991].	9
Figura 2.4 - Fosfolipídio da membrana celular [Brown, 1991].	10
Figura 2.5 - Separação de cargas na membrana [Brown, 1991].	11
Figura 2.6 - Formação do equilíbrio eletroquímico [Brown, 1991].	12
Figura 2.7 - O potencial de ação [Kandel, 1991].	14
Figura 2.8 - A sinapse [Bown, 1991].	15
Figura 2.9 - Tipos de células gliais [Kandel, 1991].	17
Figura 2.10 - Propagação em neurônios mielinizados [Kandel, 1991].	18
Figura 3.1 – Gráfico de soluções para diversas condições de contorno.	23
Figura 3.2 – Etapas da modelagem de um neurônio segundo a abordagem compartimental. (A) Neurônio real; (B) Modelo do cabo; (C) modelo compartimental [Rall, 1989].	27
Figura 3.3 – Circuito equivalente de um modelo compartimental [Segev, 1989].	28
Figura 3.4 – Circuito equivalente de um compartimento isopotencial [Kandel, 1991].	29
Figura 3.5 – Modelo de membrana representado por uma linha de transmissão elétrica [Kovacs, 1997].	32
Figura 3.6 - Circuito de um compartimento onde E_m representa o potencial de Nernst da membrana, que agora varia com as mudanças de concentração iônica do meio extracelular.	33
Figura 4.1 - Diagrama simplificado do simulador.	37
Figura 4.2 - Diagrama de classes do Simulation Manager.	38
Figura 4.3 - Diagrama da classe “Simulation Infos”.	38
Figura 4.4 - Modelagem do neurônio.	39
Figura 4.5 - Diagrama de classes para “Neuron Info”.	40
Figura 4.6 - Diagrama da classe “Neuron Geometry”.	41
Figura 4.7 - Uso de um iterador.	41
Figura 4.8 - Diagrama das classes Drawer e Viewer.	42
Figura 4.9 - Padrão factory method.	43
Figura 4.10 – Diagrama esquemático simplificado.	43
Figura 4.11 - O ambiente desenvolvido.	44
Figura 4.12 – Visualização do modelo.	45
Figura 4.13 – Aba da janela de visualização por onde se altera os estímulos aplicados no modelo.	45
Figura 4.14 – Aba da janela de visualização que mostra o arquivo fonte do modelo de neurônio.	46
Figura 4.15 - Quadro de diálogo: permite acessar e carregar arquivos em formato eutetic com o modelo de neurônio.	47
Figura 4.16 - Aba da janela de visualização com os parâmetros do meio extracelular.	47

Figura 4.17 – Onda de concentração no meio extracelular com direção de 45°.....	48
Figura 4.18 – Janela de resultados mostrando a aba com o gráfico de uma simulação.....	49
Figura 4.19 – Aba da janela de resultados com os parâmetros dos pontos de leitura.....	49
Figura 4.20 - Tabela de saída da simulação.	50
Figura 4.21 - Quadro de diálogo que permite gravar os resultados da simulação.....	50
Figura 5.1 - Resultado do primeiro experimento com o Neuron.....	51
Figura 5.2 - Resultado da primeira experiência usando o simulador desenvolvido.	52
Figura 5.3 - Resultado da simulação com grampo de tensão no Neuron.	52
Figura 5.4 - Resultado da simulação com grampo de tensão usando o simulador desenvolvido.....	53
Figura 5.5 - Resultado do mesmo experimento apresentado na Figura 5.4 mas com passo de integração de 1×10^{-6} s.....	53
Figura 5.6 - Modelo para simulação com o meio extracelular.	54
Figura 5.8 - Resultado para onda de 45° com o simulador desenvolvido por Rios.	56
Figura 5.9 - Simulação para onda de 45° com o simulador descrito neste trabalho.....	56
Figura 5.10 - Resultado para onda de 90° com o simulador desenvolvido por Rios.	57
Figura 5.11 - Simulação para onda de 90° com o simulador descrito neste trabalho.....	57
Figura 5.12 - Resultado para onda de 135° com o simulador desenvolvido por Rios.	58
Figura 5.13 - Simulação para onda de 135° com o simulador descrito neste trabalho.....	58
Figura 5.14 - Resultado para onda de 180° com o simulador desenvolvido por Rios.	59
Figura 5.15 - Simulação para onda de 180° com o simulador descrito neste trabalho.....	59

Resumo

Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de um ambiente para simulação neural com o intuito de se obter uma ferramenta que venha a auxiliar o estudo da relação entre a forma e a função de um neurônio. O ambiente desenvolvido possui uma interface gráfica de fácil utilização, além de funcionalidades semelhantes a outros simuladores já existentes, como o Neuron e o Genesis. Possui ainda uma característica adicional, que é a sua capacidade de poder simular modelos que incluem a influência de variações na concentração iônica do meio extracelular. Esta capacidade é muito importante quando se quer relacionar a forma e a função neural, visto que uma mesma condição do meio externo pode ter influências diferentes no comportamento de neurônios com geometrias distintas. Os resultados obtidos das simulações são armazenados em arquivos texto, de modo que se possam realizar pós-processamentos sobre esses dados com a ajuda de aplicativos de terceiros, como o MatLab. Todo o seu desenvolvimento foi feito utilizando-se o paradigma da orientação a objetos e considerando-se aspectos da engenharia de software. Durante o projeto, foram tomados cuidados de modo que o ambiente desenvolvido possa ser facilmente estendido, permitindo que novas funcionalidades possam ser livremente adicionadas no futuro, e sendo também portátil para outras plataformas computacionais.

Abstract

The aim of this work was the development of a neural simulation environment that constitutes an auxiliary tool for studying the relationship between the neural shape and its functions. The developed environment exhibits a friendly graphical interface and offers functionalities similar to other simulators like Neuron and Genesis. An additional feature is the capability to simulate models with extracellular ionic concentration variation influences. This capability is very important for characterizing the relationship between neural shape and its function, because the same extracellular condition can influence on different ways neurons with different geometries. The obtained results are stored in text files to future processings using mathematical softwares like MatLab. All development of the simulator was made considering the object oriented paradigm and regarding aspects of software engineering. During this research, we concentrate in aspects of the environment portability, allowing both multi-plataform characteristics and new functionalities to be added in future.

1. Introdução

1.1. Passado e Presente da Neurociência.

Entender o funcionamento do cérebro humano é certamente um dos maiores desafios em ciência. A primeira menção conhecida ao cérebro aparece em um papiro egípcio do século XVII AC, onde um hieróglifo para simbolizá-lo foi empregado [Kandel, 1991]. Sabe-se também que os antigos gregos já conheciam a anatomia dos diversos órgãos do sistema nervoso e já possuíam uma noção primitiva de que estes seriam responsáveis pelo comando dos movimentos musculares. Mas foi somente com Descartes, já em 1644, que se conseguiu uma descrição mais correta desse mecanismo. Descartes estudou os arcos reflexos e concluiu que eles se completavam no cérebro e que todas as informações sensoriais e motoras trafegam pelos nervos. Mais tarde, a natureza elétrica da ação nervosa foi descoberta por Du Bois-Reymond [Du Bois-Reymond, 1866]. A natureza dos nervos, porém, continuava ignorada, sendo que estes eram descritos como tubos esbranquiçados de material contínuo. As células neurais (os neurônios) só foram descritos após os trabalhos do cientista espanhol Ramón y Cajal [Cajal, 1894] que apresentou detalhes não só dos diversos tipos de neurônios, como também de suas árvores de dentritos e axônios.

Apesar dos esforços destes e de muitos outros pesquisadores, foi somente a partir do século XX, com o desenvolvimento tecnológico, que se conseguiu reunir uma quantidade apreciável de informações e teorias acerca do funcionamento do cérebro. Nesse sentido, podemos citar os trabalhos de Hodgkin e Huxley, que em 1952 desenvolveram o modelo matemático da iniciação e propagação de um potencial de ação em um axônio gigante de lula [Huxley, 1952]. A medicina também ajudou com importantes informações, conseguidas com o estudo relacionando lesões em regiões específicas do cérebro com suas conseqüências no comportamento das vítimas. Equipamentos como o eletroencefalograma e o tomógrafo de emissão de pósitron também lançaram luz sobre o cérebro em funcionamento.

Ainda, nas última décadas, a computação teve avanços sem precedentes. Com o poder dos atuais computadores digitais, tornou-se possível a simulação de modelos matemáticos complexos criados a partir das informações obtidas

experimentalmente pelos neurocientistas. Surge, então, um novo paradigma para o entendimento do sistema nervoso: a neurociência computacional. Tal abordagem é seguida por cientistas que não só utilizam o computador para analisar os dados, como acreditam que o cérebro é algum tipo de computador sofisticado [Churchland, 1993]. A neurociência computacional procura desenvolver modelos que descrevam como o sistema nervoso ou alguma parte dele processa as informações. Em alguns exemplos o modelo pode ser muito detalhado, como o de Hodgkin e Huxley já citado, ou muito simplificado como os neurônios e redes artificiais propostos por McCulloch [McCulloch, 1988]. A simulação de modelos que incluam todos os detalhes biofísicos de um sistema complexo como o cérebro parece ser impossível. Sendo assim, é inevitável introduzir algumas simplificações nos modelos. Modelos simplificados podem ser muito úteis para ajudar o entendimento de um sistema. Por outro lado, simplificações feitas sem muito critério podem eliminar do modelo propriedades fundamentais do fenômeno que se está estudando. Descobrir até que ponto um modelo pode ser simplificado é uma tarefa muito importante para o pesquisador.

1.2. O Futuro da Neurociência e seu Relacionamento com Este Trabalho.

Os modelos de redes neurais artificiais tradicionais, ou mesmo modelos mais sofisticados que incluem propriedades de membrana, falham por não levar em conta as informações contidas na forma dos neurônios. Nos primatas existem cerca de 50 a 500 tipos diferentes de neurônios, cada um com sua forma peculiar. Estudos recentes mostram que a função que o neurônio desempenha influencia a sua forma, e vice-versa [Costa, 1998; Coelho 1997]. É razoável supor, então, que a forma do neurônio é muito importante na determinação de seu comportamento.

Este trabalho apresenta o desenvolvimento de um simulador neural que permite a consideração da forma do neurônio em seu processamento. O objetivo deste simulador é permitir, através da simulação, caracterizar a influência que a forma tem sobre o comportamento eletrofísico dos neurônios. Esta caracterização é feita usando-se várias formas neurais, naturais ou geradas por computador, e submetendo-as a simulações com em diferentes condições do meio extracelular.

O programa simulador foi desenvolvido em C++, usando-se o paradigma da programação orientada a objetos e considerando-se princípios da engenharia de software. O desenvolvimento constituiu-se de duas partes: o simulador propriamente dito e a interface gráfica. Esta separação se justifica pela portabilidade que se espera do programa. Apesar de ser totalmente desenvolvido para o sistema operacional Microsoft Windows, o simulador pode ser compilado em outras plataformas que possuam um compilador C++ padrão, com exceção da parte gráfica, que deverá ser reescrita para o ambiente destino.

1.3. Plano da Dissertação

No Capítulo 2 faz-se uma descrição das células encontradas no sistema nervoso, os neurônios e as células gliais. O item dos neurônios, discorre-se sobre a grande variedade de formas que eles apresentam e a possível relação entre essas formas e suas funções. Também é descrito como é formado o potencial elétrico da membrana e como surgem e se propagam os potenciais de ação.

No Capítulo 3, fala-se dos modelos matemáticos criados para se estudar o comportamento dos neurônios e para tentar entender sua relação com as funções superiores da mente. Alguns dos modelos descritos neste capítulo são usados no ambiente desenvolvido.

No quarto capítulo descreve-se o ambiente desenvolvido, mostrando sua interface gráfica. Também são descritas a estrutura com que o ambiente foi desenvolvido e detalhes da implementação de alguns de seus módulos.

No Capítulo 5 mostra-se alguns resultados obtidos, comparação com a simulação em outros ambientes como o Neuron e interpretações dos resultados.

No Capítulo de conclusão é dado um panorama geral do que foi obtido, discutindo-se o que falta ou se deseja que o ambiente forneça como funcionalidade. Também descrevem-se planos da utilização do ambiente para estudo, principalmente em conjunto com outros sistemas desenvolvidos no Grupo de Visão Cibernética, como o Synergos, de modo que se possa complementar a utilidade dos sistemas reciprocamente.

2. Células do Sistema Nervoso

2.1. Introdução

O sistema nervoso dos vertebrados pode ser dividido em duas partes com funções distintas. A primeira parte é o sistema nervoso central (SNC), que inclui o cérebro, a medula espinhal e a retina. A segunda, o sistema nervoso periférico, é composto pelas fibras nervosas aferentes e eferentes, que fazem a ligação entre os órgãos sensoriais e motores com o SNC. Ambas são constituídas por dois tipos principais de células, a glia (neuróglia) e os neurônios. Embora as células gliais existam em quantidade muito maior que a de neurônios, a função da maioria delas ainda não é totalmente conhecida. A função dos neurônios é bem mais estudada e acredita-se que sejam responsáveis por todo o complexo processamento e armazenamento de informações no cérebro. Descrições de cada um destes tipos de células são apresentadas nas seções que se seguem.

2.2. Os Neurônios

Os neurônios, ou células neurais, são células excitáveis e capazes de propagar a perturbação ao longo do seu corpo. Muito embora os cientistas já soubessem, desde o século XIX, que os tecidos orgânicos são constituídos por células, os detalhes histológicos do sistema nervoso ainda eram ignorados. Os neurônios não podem ser observados diretamente através do microscópio ótico por serem translúcidos. Somente por volta do final do século XIX, com a descoberta das técnicas de impregnação e tingimento, foi possível distinguir um neurônio isolado. Cientistas desta época discutiam se o neurônio era uma entidade separada ou eram ligados de forma a constituir uma massa única. Foi o grande histologista cerebral, Ramon y Cajal, que verificou a individualidade do neurônio e que eles interagem uns com os outros através de contatos especializados chamados sinapses [Abeles, 1991; Van der Loos, 1967].

As células neurais variam grandemente de forma e tamanho. No geral, podem-se distinguir três partes distintas: o corpo celular ou soma, onde se encontra o núcleo celular; a árvore dendrítica, por onde o neurônio recebe os estímulos externos

e o axônio, que propaga o sinal para os outros neurônios. A maioria dos neurônios possui somente um axônio. As sinapses geralmente se formam no contato das extremidades do axônio com os dendritos, mas também podem ocorrer entre o axônio e o soma. A Figura 2.1 mostra um neurônio idealizado.

Figura 2.1 - Constituição geral dos neurônios [Kandel, 1991].

As dimensões dos neurônios podem variar grandemente. Podem ter o soma muito pequeno, com cerca de 2 microns de diâmetro, ou atingir um tamanho gigantesco, da ordem de 0,5 mm. O tamanho dos processos que partem do soma também varia bastante e podem atingir mais de um metro no caso dos axônios de neurônios motores.

2.2.1. Morfologia e Classificação

Os neurônios podem ser classificados em diversas categorias. Não há um consenso de quantas categorias existem. Em seus estudos, Lorent de No descreve cerca de sessenta tipos [Lorent de No 1933], já Sholl descreve apenas dois tipos, os piramidais e os estelados. O grau de detalhamento e o tipo de parâmetro utilizado para a classificação determinam o número de tipos distintos que podem ser encontrados. A escolha do esquema de classificação depende do que se quer estudar.

É de bastante utilidade o conhecimento de alguns tipos de classificação. Um parâmetro bastante utilizado para a classificação dos neurônios é a sua morfologia. A Figura 2.2 mostra alguns tipos de neurônios e a sua classificação segundo sua morfologia.

Figura 2.2 - Alguns tipos de neurônios classificados segundo sua morfologia [Kandel, 1991].

Pode-se extrair diversos tipos de informação da morfologia de um neurônio. A neuromorfometria estuda e analisa a forma dos neurônios através de diversas medidas que podem ser usados para classificação. Alguns tipos de medidas serão descritas a seguir:

- **Análise de Sholl** – Mede a densidade da arborização dendrítica. A medida é feita contando-se o número de processos que cruzam círculos com raios de tamanhos diferentes centrados no soma [Costa, 1996];

- Área do campo dendrítico - Pode ser calculada traçando-se um polígono convexo [Vaney, 1994] usando linhas que ligam as extremidades dos dendritos. Uma maneira alternativa de se calcular essa medida é proposta por [Costa, 1995] e consiste em definir a área em termos do “convex hull” da célula. Essa abordagem tem a vantagem de ser menos sensível a pequenas mudanças na forma neural;
- Cobertura espacial – É estimada através do produto da densidade local das células pela área média do campo dendrítico [Dacey, 1993; Yamada, 1996];
- Complexidade – Uma forma de se calcular a complexidade de um neurônio é dividindo-se o número de ramos dos dendritos pela sua área [Troilo, 1996];
- Dendrogramas – Representam hierarquicamente as arborizações dos dendritos e axônios, incluindo o comprimento e, às vezes, a espessura de cada galho [Velte, 1995];
- Diagrama de orientação – São construídos visando-se verificar a distribuição das orientações dos processos que partem do soma [Leventhal, 1983].

Outra forma de se classificar os neurônios é segundo suas funções. Por exemplo, os neurônios que enviam comandos motores aos músculos são classificados como neurônios motores e os neurônios que enviam informações sobre estímulos externos para outras partes no sistema nervoso são os neurônios sensoriais. Observa-se que a completa caracterização dos neurônios envolve a integração do conhecimento funcional e morfológico.

2.2.2. O Potencial de Membrana.

Como todas as células orgânicas, o neurônio possui uma membrana que separa o meio interior e exterior da célula. Todas as organelas da célula, como o núcleo, as mitocôndrias, o retículo endoplasmático, etc, estão em um meio aquoso chamado citoplasma ou fluido intracelular. Este fluido difere do que banha a célula externamente, o fluido extracelular ou intersticial. Uma diferença muito importante

entre esses dois fluidos é que, em geral, o fluido intracelular possui mais potássio e ânions orgânicos que o fluido extracelular que, por sua vez, possui mais sódio e cloro.

Basicamente, a membrana é constituída de lipídios e proteínas. Os lipídios, formam uma camada dupla com espessura entre 6 e 10 nanômetros (nm). Dispersos na camada de lipídios, existem diversas estruturas protéicas, entre as quais estão os canais iônicos e bombas metabólicas, cujas funções serão descritas mais a diante. A Figura 2.3. mostra a estrutura da membrana.

Figura 2.3 - Estrutura molecular da membrana celular [Brown, 1991].

Os lipídios da camada bimolecular são principalmente fosfolipídios. A molécula deste lipídio possui uma cabeça hidrófila composta de fosfato e a ela se ligam duas cadeias de hidrocarbonetos que possuem propriedades hidrófobas, como mostra a Figura 2.4.

Figura 2.4 - Fosfolipídio da membrana celular [Brown, 1991].

A membrana possui uma grande resistência elétrica. Por outro lado, tanto o meio extracelular quanto o citoplasma são formados por uma solução de sais, o que garante uma boa condutividade elétrica devido aos íons. Deste modo, as células acabam funcionando como capacitores elétricos. As placas do capacitor são as soluções condutoras que estão em contato com as superfícies interna e externa da membrana e o dielétrico, a própria membrana. Se por um acaso houver uma diferença de concentração de íons entre o meio interior e exterior da célula, haverá uma separação de cargas que irá se acumular nas superfícies da membrana (Figura 2.5). Esta separação gerará um potencial elétrico através da membrana, que é conhecido como potencial de membrana.

Figura 2.5 - Separação de cargas na membrana [Brown, 1991].

Todas as células vivas possuem um potencial de membrana. Isto porque na membrana existe um mecanismo que mantém a concentração iônica do citoplasma diferente da do meio extracelular. Este mecanismo é formado pelos canais iônicos e pelas bombas metabólicas já mencionadas anteriormente. Existem canais e bombas específicas para cada tipo de íons encontrados nas soluções salinas. Os principais tipos de íons são os de Na^+ , K^+ , Cl^- e A^- (este último refere-se a diversos íons orgânicos, notadamente proteínas). A Tabela 2.1 mostra a concentração dos diferentes tipos de íons no interior e exterior da célula [Koester, 1991].

Íon	Citoplasma em milimolar (mM)	Fluido Extracelular (mM)	Potencial de Nerst em milivolts (mV)
K^+	400	20	-75
Na^+	50	440	+55
Cl^-	52	560	-60
A^-	385	-	-

Tabela 2.1 - Concentrações iônicas no meio externo e interno dos neurônios.

A pressão osmótica através da membrana faz com que os íons tentem atravessar a membrana, por meio dos canais passivos, contra o gradiente de concentração. Quando um íon atravessa a membrana, deixa para trás um íon de carga oposta desbalanceada. Estas cargas separadas acabam por se acumular em lados opostos da membrana, gerando o potencial de membrana. Este potencial gera uma força sobre os íons com direção oposta ao gerado pela pressão osmótica. O deslocamento de íons pela membrana continua até que o potencial da membrana atinja um valor suficiente para que essas forças se anulem, fazendo com que o fluxo médio de íons seja zero através da membrana. Quando esse estado é atingido, dizemos que a membrana está em equilíbrio eletroquímico (Figura 2.6). O potencial para esse equilíbrio é conhecido como potencial de repouso da membrana.

Figura 2.6 - Formação do equilíbrio eletroquímico [Brown, 1991].

O potencial de repouso da membrana pode ser calculado usando-se a equação de Nernst [Kandel, 1991]. Como exemplo, segue a equação para o íon de potássio:

$$E_k = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}} \quad (2.1)$$

onde:

E_k – potencial de Nernst para o íon de potássio (em milivolts).

R – constante dos gases.

T – temperatura em Kelvin.

Z – valência do íon (sendo 1 para o potássio).

F – constante de Faraday.

$[K^+]_{out}$ – densidade no meio extracelular.

$[K^+]_{in}$ – densidade no fluido intracelular.

A equação de Goldman é mais geral e pode incluir todos os íons:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_k [K^+]_{out} + P_{Na} [Na^+]_{out} + P...}{P_k [K^+]_{in} + P_{Na} [Na^+]_{in} + P...} \quad (2.2)$$

onde:

V_m – potencial da membrana (em milivolts).

P_x – mobilidade do íon x.

2.2.3. O Potencial de Ação

Apesar dos neurônios transmitirem sinais de natureza elétrica, esses sinais não são como as correntes elétricas que atravessam um fio de eletricidade. Os sinais neurais se propagam na forma de uma perturbação no potencial de membrana ao longo do neurônio. Essa perturbação é uma inversão do sinal do potencial de membrana (Figura 2.7).

Figura 2.7 - O potencial de ação [Kandel, 1991].

Essa inversão de carga é gerada pelo mecanismo formado por uma outra classe de canais iônicos da membrana, os canais ativos. Os canais ativos envolvidos na propagação do potencial de membrana são sensíveis à variação de tensão elétrica e permanecem fechados até que essa tensão atinja um valor limiar (uma despolarização até uma tensão de mais ou menos -40mV). Quando o limiar é atingido, os canais se abrem e aumentam em muito a condutividade da membrana fazendo que muitos íons atravessem a membrana. Isso inverte a concentração iônica entre o interior e o exterior da célula e, como consequência, também a polaridade.

Esses canais ativos permanecem abertos por um certo período e tornam a fechar. Após o fechamento, esses canais ficam insensíveis a novos limiares de tensão por um tempo conhecido como período refratário absoluto. Passado esse período, os canais entram em um período refratário relativo, em que são apenas sensíveis a um limiar mais alto que o normal. Esses períodos refratários garantem que o sinal se

propague em apenas uma direção e sem retornos. Os períodos refratários também limitam a frequência máxima de disparos de potenciais de ação ao longo do neurônio.

2.2.4. A Integração dos Sinais Neurais

Na abordagem clássica, os sinais de um neurônio são transmitidos para outros através dos axônios. No final dos axônios, e também ao longo dele, existem ramificações cujas terminações entram em contato com os dendritos (que são as entradas do neurônio) e o soma de outra célula através das sinapses. A Figura 2.8 mostra uma sinapse química típica.

Figura 2.8 - A sinapse [Bown, 1991].

Na sinapse, distinguem-se duas partes. Uma parte anterior, formada pela membrana de um axônio, chamada membrana pré-sináptica e uma posterior, formada pela membrana de um dendrito, chamada de membrana pós-sináptica. Estas duas

membranas são separadas pela fenda sináptica. Quando um sinal nervoso chega pelo axônio, a membrana pré-sináptica libera, através de vesículas, mediadores químicos conhecidos como neurotransmissores. Na membrana pós-sináptica existem receptores para esses mediadores que, quando ativados, provocam uma alteração no potencial da membrana. Existem vários tipos de neuro-transmissores. Dependendo do tipo, podem provocar uma despolarização ou uma polarização da membrana. Deste modo, as sinapses são classificadas como inibitórias e excitatórias respectivamente.

A árvore dendrítica recebe sinais de vários neurônios. Os sinais que chegam provocam a mudança da polarização da membrana e esta mudança se propagará até o soma. Assim, o sinal de todos eles são integrados no soma. Essa integração pode também ser temporal pois, devido à capacitância da membrana do neurônio, pode reter por um tempo limitado o seu potencial. Quando a quantidade de sinais que chegam é suficiente para provocar uma despolarização da membrana do soma até o valor limiar, um potencial de ação é gerado. Esse impulso nervoso tem início, geralmente, no início do axônio, junto do soma, onde existe uma quantidade maior de canais sensíveis à tensão. Esse local é conhecido como cone de implantação. Este sinal então se propaga através do axônio, passando adiante o resultado da integração dos sinais.

2.3. As Células Gliais

2.3.1. Tipos

No sistema nervoso central costumam existir cerca de 10 a 50 vezes mais células gliais do que neurônios e constituem a matéria branca do cérebro. A Figura 2.9 mostra alguns dos tipos de glia.

Figura 2.9 - Tipos de células gliais [Kandel, 1991].

2.3.2. Função

Muitos acreditam que a neurógliia não é essencial ao processamento de informações, pois aparentemente não participam da transmissão de sinais. No entanto algumas de suas funções são conhecidas. A glia serve principalmente de tecido de suporte e estruturação do cérebro, também removem dentritos, principalmente após lesões. Algumas também funcionam como depósitos de íons de sódio e mantêm a concentração desses íons no fluido extracelular.

Nos vertebrados, dois tipos de células gliais, os oligodendrócitos e as células de Schwan, costumam gerar prolongamentos que acabam envolvendo um trecho dos axônios dos neurônios. Esses prolongamentos contém mielina, que é uma gordura isolante. As camadas de mielina costumam ter um comprimento quase regular e recobrem quase toda a extensão dos axônios. Entre as camadas de mielina existe um pequeno espaço não coberto, conhecido como nós de Ranvier. Como os impulsos nervosos não podem se propagar nos trechos isolados com mielina, os potenciais de ação se propagam saltando entre cada nó de Ranvier (Figura 2.10). Esse tipo de propagação saltatória costuma ser muito mais rápida do que a propagação em neurônios desmielinizados.

Figura 2.10 - Propagação em neurônios mielinizados [Kandel, 1991].

3. Modelagem Matemática de Neurônios.

3.1. Introdução

Os modelos são construídos para se analisar e tentar entender um determinado fenômeno. No caso da neurociência, muitos modelos foram propostos para se tentar explicar o comportamento dos neurônios e sua relação com as funções superiores da mente. Particularmente os neurônios exibem um comportamento muito complexo e possuem um grande número de parâmetros fisiológicos. O comportamento de um grande número de neurônios conectados multiplica em muito essa complexidade. Em particular, os neurocientistas computacionais acreditam que os neurônios processam informações de modo análogo aos computadores modernos. Nessa linha, foram criados modelos matemáticos muito simplificados de neurônios, como as redes neurais propostos por [McCulloch, 1965], que abstrai o neurônio a um conjunto de entradas com pesos variáveis e uma função de integração no soma. Esses modelos se mostraram insuficientes e modelos mais sofisticados e complexos foram construídos a partir dos dados obtidos experimentalmente de neurônios reais. Os modelos mais complexos incluem as propriedades do cabo das membranas neurais e os modelos de Hodgkin-Huxley para geração dos potenciais de ação. No entanto, mesmo esses últimos modelos não levam em conta muita das características da geometria neural e do meio extracelular. Recentes pesquisas [Costa, 1998; Coelho, 1997] mostram que a função que desempenham influenciam na forma do neurônio e vice-versa. Com esta constatação, é difícil pensar em um modelo que seja completo (ou pelo menos suficientemente realista) sem incluir sua forma. A seguir, é feita uma breve descrição dos modelos do cabo, compartimental e de Hodgkin-Huxley, que também são usados em nossa abordagem.

3.2. A Equação do Cabo

O nome “teoria do cabo” vem de sua derivação, feita por William Thomson (mais tarde Lord Kelvin), para ser aplicada no cálculo do primeiro cabo telegráfico transatlântico, por volta de 1855. Kelvin conhecia as equações que Fourier havia usado para descrever a condução de calor em fios e anéis, e soube que

a equação para o cabo era formalmente do mesmo tipo. Em 1870, Hermann e Weber derivaram uma equação diferencial parcial (EDP), considerando espaço tridimensional em coordenadas cilíndricas, para o problema da corrente elétrica dentro e em volta de um condutor cilíndrico insulado (o mesmo modelo de um dendrito passivo). Mais tarde, Hermann e outros reconheceram que, quando essa equação era reduzida para uma dimensão, se tornava equivalente à equação do cabo de Kelvin [Rall, 1977].

A aplicação da teoria do cabo em neurônios dendríticos começou na década de 50, quando foi necessária a interpretação dos dados experimentais obtidos de neurônios individuais por meio de microeletrodos inseridos no interior do soma. As primeiras tentativas (sem a equação do cabo) levaram a resultados equivocados, pois as propriedades transientes do cabo foram ignoradas. Isso dificultou o entendimento e a explicação de como o potencial da membrana poderia decair mais lentamente do que o esperado para um decaimento exponencial passivo governada pela constante de tempo (τ_m) encontrada. A correção desses erros e das má interpretações só foi possível com a aplicação da teoria do cabo (Rall, 1957, 1959, 1960).

A equação do cabo nos permite descrever o comportamento elétrico passivo de um dendrito, e é da seguinte forma [Anderson, 1995; Koch, 1995]:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} - \tau \frac{\partial v}{\partial t} - v = 0 \quad (3.1)$$

ou, em termos adimensionais, $X = x/\lambda$ e $T = t/\tau$:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - \frac{\partial V}{\partial T} - V = 0 \quad (3.2)$$

Onde:

v = diferença de potencial através da membrana ($V_i - V_e - E$);

x = distância axial;

λ = comprimento eletrotônico, é expressa como:

$$\lambda^2 = \frac{r_m}{r_o + r_i}$$

é uma constante que representa o comprimento para o qual a tensão elétrica decai de $1/e$;

t = tempo;

$\tau = r_m c_m$ = constante de tempo;

c_m = capacitância da membrana por unidade de área;

r_m = resistência da membrana por unidade de área;

r_i = resistência do meio intracelular por unidade de comprimento;

r_o = resistência do meio externo por unidade de comprimento.

Para se aplicar a teoria do cabo, os dendritos e axônios devem atender às seguintes proposições:

- Os axônios e dendritos consistem de finos tubos de membrana, idealizados como cilindros;
- A condutividade elétrica do meio intracelular e extracelular deve ser muito maior que a da membrana;
- O fluxo elétrico tende a percorrer paralelamente ao eixo do cilindro por uma distância considerável antes de que boa parte dele tenha vazado pela membrana;
- O potencial intracelular V_i só depende de duas variáveis: o tempo t e a distância x .

No caso mais simples, o do estado estacionário com estímulo em corrente contínua ($\partial V / \partial t = 0$), a equação do cabo se reduz a uma equação diferencial ordinária (EDO) do tipo:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial X^2} - V = 0 \quad (3.3)$$

cuja solução é da seguinte forma:

$$V(X) = C_1 e^X + C_2 e^{-X} \quad (3.4)$$

As constantes C_1 e C_2 devem ser escolhidas de modo a satisfazer as condições iniciais e de contorno do problema que se quer resolver. Tipicamente temos os seguintes tipos de condições de contorno:

- Extremidade selada, isto é, sem corrente axial no final do cabo. Isto implica que:

$$\frac{\partial V(x,t)}{\partial x} = 0$$

- Extremidade com voltagem grampeada, $V(t) = V_c$ na extremidade. Dois casos interessantes são $V(t) = 0$ e $V(t) = -E_r$. Como definimos $V = V_i - V_e - E_r$, no primeiro caso temos $V_i - V_e = E_r$ e no segundo $V_i = V_e$;
- Extremidade com “vazamento”, isto é, a condutância de carga (G_l) conecta a extremidade do cabo a E_r :

$$\pm \frac{1}{r_i} \cdot \frac{\partial V(x,t)}{\partial x} = V(x,t) \cdot G_l$$

Para um cabo se estendendo de $x = 0$ a $x = L$, o sinal será negativo na extremidade $x = 0$ e positivo em $x = L$;

- Com injeção de corrente na extremidade. Temos:

$$\pm \frac{1}{r_i} \cdot \frac{\partial V(x,t)}{\partial x} = I(t)$$

onde $I(t)$ é a corrente injetada. A corrente de entrada é igual a corrente axial que flui na extremidade. Num cabo se estendendo de $x = 0$ a $x = L$, o sinal será positivo se a corrente for aplicado em $x = L$ e negativo se aplicado em $x = 0$.

Condições de contorno complexas podem ser formuladas com a combinação das condições citadas acima. A Figura 3.1 mostra o gráfico das soluções para diversas condições de contorno distintas.

Figura 3.1 – Gráfico de soluções para diversas condições de contorno.

A voltagem aplicada em $X = 0$ está normalizada para 1,0 em todas as curvas. A curva E mostra um decaimento exponencial para um cabo semi-infinito. As curvas A, B e D mostram os decaimentos obtidos quando a membrana é grampeada para o potencial de repouso, isto é, $V = 0$ quando $X = L$ com L valendo 0,5, 1,0 e 2,0 respectivamente. As curvas F, H e J mostram um menor decaimento obtido para condições de extremidade selada, $dV/dX = 0$ quando $X = L$, para os mesmos valores de L . As curvas C e G correspondem a condição de extremidade com “vazamento” em $X = 1$. As curvas I e K correspondem à existência de grampos de voltagem em $X = 1$ [Rall, 1981].

Para o caso mais geral, incluindo as propriedades transientes do cabo, é necessário resolver a equação 3.1. Esta EDP possui muitas soluções. Novamente, é necessário encontrar aquela que satisfaz simultaneamente as condições iniciais e de contorno do problema. É de muita ajuda saber que existem duas soluções básicas, a partir das quais são construídas as soluções mais complicadas. Como a equação é do tipo linear, a soma de soluções também constitui uma solução.

Uma classe de soluções pode ser obtida pelo método da separação de variáveis. A solução $V(X,T)$ será o produto de duas funções, uma dependente apenas de T e outra dependente exclusivamente de X . Com esse método encontramos a seguinte solução:

$$V(X,T) = (A \cdot \text{sen}(\alpha X) + B \cdot \text{cos}(\alpha X)) \cdot e^{-(1+\alpha^2)T} \quad (3.4)$$

onde A e B são constantes arbitrárias e α^2 é a constante de separação. Cada solução terá seus próprios valores para A e B , que são determinados de acordo com as condições de contorno. Tipicamente, α é encontrado de modo a satisfazer um conjunto particular de autovalores ou raízes da equação característica associada. Para um exemplo de um cilindro de comprimento finito com duas condições de contorno de extremidade selada ($\partial V/\partial X = 0$ para $X = 0$ e $X = L$), o coeficiente A deve ser zero e a constante α possui infinitos valores na forma $\alpha_n = n\pi/L$, $n = 0, 1, 2, \dots$. Então obtemos a seguinte solução na forma de soma de infinitos termos:

$$V(X,T) = \sum_{n=0}^{\infty} B_n \cos(n\pi X/L) e^{-[1+(n\pi/L)^2]T} \quad (3.5)$$

onde os coeficientes B_n são conhecidos como “Coeficientes de Fourier” e dependem da condição inicial $V(X,0)$, como a seguir:

$$B_0 = (1/L) \int_0^L V(X,0) dX$$

e

$$B_n = (2/L) \int_0^L V(X,0) \cos(n\pi X/L) dX$$

Uma expressão alternativa útil é a seguinte:

$$V(X,T) = C_0 e^{-t/\tau_0} + C_1 e^{-t/\tau_1} + C_2 e^{-t/\tau_2} + \dots \quad (3.6)$$

onde $C_0 = B_0$ e $C_n = B_n \cos(n\pi X/L)$

τ_0 é igual a constante de tempo passiva da membrana τ_m e τ_n são chamadas “constantes de tempo de equalização” e obedecem a seguinte relação:

$$\tau_0/\tau_n = 1 + \alpha_n^2 = 1 + (n\pi/L)^2$$

Outras classes de soluções podem ser encontradas usando outros métodos, como o das funções de Green. Nesse caso, a solução será expressa na forma:

$$V(X, T) = C_0 (\pi T)^{-1/2} e^{-(T+X^2/4T)} \quad (3.7)$$

onde X se estende de 0 a $+\infty$. Uma singularidade (ponto de carga instantânea) é encontrada em $X = 0$ quando $T = 0$. Se Q_0 é a quantidade de carga (em coulombs) no cabo semi-infinito e λcm a capacitância (em farads) da membrana de um cilindro de comprimento λ , C_0 é igual a $Q_0/(\lambda cm)$. Para cabos duplamente infinitos, C_0 terá a metade do valor acima, visto que a carga se espalha agora em ambas as direções. Esse tipo de solução é mais natural quando se trabalha com cabos infinitos. Porém, para um deslocamento em X e T pequenos, esta solução provê uma boa aproximação para tempos em que o espalhamento da carga ainda não é afetado por condições de contorno distantes.

O método das transformadas de Laplace também pode ser usado para se calcular a solução transiente da equação do cabo. Este método pode ser útil em alguns casos [Butz e Cowan, 1974; Horwitz, 1981; Koch e Poggio, 1985; Holmes, 1986; van-Pelt, 1992], mas o cálculo das transformadas inversas pode exigir o uso de cálculos numéricos não triviais. Outro método usado é o dos momentos [Agmon-Snir, 1995]. Nesta abordagem, a caracterização e análise dos transientes são feitas sem se resolver explicitamente a EDP.

Como vimos, a teoria do cabo tem aplicação sobre dendritos cilíndricos uniformes. Mas há uma classe de arborizações dendríticas idealizadas que podem ser convertidas a um cilindro equivalente, possuindo solução analítica para a equação do cabo [Rall, 1998]. Infelizmente, as restrições impostas a essa conversão não são satisfeitas por praticamente nenhuma arborização dendrítica real. É possível aplicar a conversão recursivamente sobre a árvore dendrítica [Segev, 1992; Agmon-Sir, 1996; Steinberg, 1996]. No entanto, para arborizações complexas, o custo computacional cresce muito, inviabilizando o uso dessa técnica. Nesses casos, é necessário usar a abordagem da modelagem compartimental.

Os problemas acima e a não linearidade do comportamento das membranas neurais reais podem dar a idéia de que a teoria do cabo não é mais válida. No entanto, essa conclusão pode ser errônea. A intuição e os métodos

proporcionados por essa teoria aumentam o nosso entendimento sobre o mecanismo integrativo, mesmo em neurônios excitáveis. O caso passivo é uma referência importante ao caso excitável e nos ajuda a entender a função de excitação. Também é uma aproximação útil que dá indicação das regras gerais concernentes à função da árvore dendrítica e das propriedades biofísicas passivas [Mel, 1994; Segev 1995].

3.3. Modelo Compartimental

A modelagem compartimental de neurônios foi introduzida na década de 60. Ela é uma adaptação da modelagem compartimental de sistemas metabólicos idealizada por John Hearon e Mones Berman [Rall, 1964]. Na modelagem compartimental, um simples compartimento pode corresponder a um galho dendrítico, um grupo de galhos ou apenas um segmento de dendrito. A região do neurônio representada por um compartimento é considerada isopotencial e a diferença de potencial entre regiões são representadas como diferenças entre compartimentos. A principal proposição da abordagem compartimental é a de que, se um sistema continuamente distribuído for dividido em segmentos (compartimentos) suficientemente pequenos, o erro obtido será desprezível. Matematicamente, a EDP do cabo é substituída por um sistema de EDOs ou por um conjunto de equações de diferença. Uma grande vantagem obtida com essa abordagem é a flexibilidade de sua aplicação. Pode-se, com ela, modelar qualquer geometria e cada compartimento pode ter uma entrada diferente de tensão ou corrente.

Na abordagem compartimental de neurônios, cada compartimento é modelado como um circuito RC. As etapas da modelagem podem ser vistas na Figura 3.2.

Figura 3.2 – Etapas da modelagem de um neurônio segundo a abordagem compartimental. (A) Neurônio real; (B) Modelo do cabo; (C) modelo compartimental [Rall, 1989].

A equação para cada compartimento é derivada através da lei de Kirchoff. Para cada compartimento j (vide Figura 3.3), a corrente através da membrana (i_{m_j}) é igual a corrente que entra no compartimento vindo do compartimento $j-1$ ($i_{j-1,j}$) menos a corrente que sai para o compartimento $j+1$ ($i_{j,j+1}$).

$$i_{m_j} = i_{j-1,j} - i_{j,j+1} \quad (3.8)$$

onde $j = 1, 2, 3 \dots$

Figura 3.3 – Circuito equivalente de um modelo compartimental [Segev, 1989].

Também pelo circuito equivalente, temos que a corrente através da membrana é igual a soma da corrente no capacitor (c_m) (formado pelas paredes interna e externa da membrana isolante) com a corrente que flui através dos canais iônicos (i_{ion}). Sendo V_j o potencial de membrana, que é medido em relação ao potencial de repouso do compartimento j , temos:

$$i_{m_j} = c_m \frac{\partial V_j}{\partial t} + I_{ion_j} \quad (3.9)$$

Para o caso mais geral, com a injeção de corrente de estímulo gerada por uma fonte externa (I_{stim}), temos:

$$c_{m_j} \frac{\partial V_j}{\partial t} + I_{ion_j} + I_{stim_j} = \frac{V_{j-1} - V_j}{r_{j-1,j}} - \frac{V_j - V_{j+1}}{r_{j,j+1}} \quad (3.10)$$

Onde tomamos as correntes nos compartimentos em termos da diferença de potencial entre os compartimentos, dividido pela resistência axial entre os mesmos.

Em termos das condutâncias, temos:

$$c_{m_j} \frac{\partial V_j}{\partial t} + I_{ion_j} + I_{stim_j} = (V_{j-1,j} - V_j) \cdot g_{j-1,j} - (V_j - V_{j,j+1}) \cdot g_{j,j+1} \quad (3.11)$$

Pode-se construir um modelo de membrana mais detalhado para a membrana. Como exemplo, a Figura 3.4 mostra o circuito elétrico de um compartimento com canais iônicos passivos (leak), ativos (act) e sinápticos (syn). Matematicamente tem se:

$$i_m = c_m \frac{dV}{dt} + g_{leak} (V - E_{leak}) + g_{syn} (V - E_{syn}) + g_{act} (V - E_{act}) \quad (3.12)$$

e, rearranjando:

$$c_m \frac{dV}{dt} = g_{j-1,j} V_{j-1} - (g_{leak} + g_{syn} + g_{act} + g_{j-1,j} + g_{j,j+1}) V_j + g_{j,j+1} V_{j+1} + g_{leak} E_{leak} + g_{syn} E_{syn} + g_{act} E_{act} \quad (3.13)$$

Desse modo, pode-se incluir outros detalhes, como canais específicos para Na^+ ou K^+ (com as equações de Nernst correspondentes) e assim obter o nível de detalhamento desejado para um determinado estudo. Note que o modelo compartimental pode conter também os canais ativos da membrana.

Figura 3.4 – Circuito equivalente de um compartimento isopotencial que inclui três classes básicas de canais iônicos da membrana. O primeiro ramo corresponde aos canais passivos (leak), o segundo aos canais sinápticos (syn) e o terceiro aos canais ativos (act) [Kandel, 1991].

3.4. As Equações de Hodgkin e Huxley

Alan Hodgkin e Andrew Huxley realizaram muitos trabalhos de pesquisa experimental sobre a propagação do potencial de ação no neurônio e descobriram propriedades importantes das membranas destes [Eccles, 1979; Churchland, 1992; Bower, 1995]. Estes pesquisadores determinaram experimentalmente que as condutâncias para os ions de sódio (g_{Na}^+) e potássio (g_K^+) do axônio gigante de uma lula (lôlo) obedeciam funções que eram dependentes do potencial de membrana (V_m). Em 1952, eles publicaram um trabalho onde apresentaram um conjunto de equações que descreviam matematicamente a propagação de um potencial de ação [Bower, 1995]. Estas equações reconstroem completamente o curso de um potencial de ação, casando quase que perfeitamente com os dados obtidos experimentalmente e são o melhor exemplo de sucesso na construção de modelos matemáticos no campo da neurociência.

As equações de Hodgkin e Huxley tem a seguinte forma:

$$I_m = C_m \left(\frac{dV_m}{dt} \right) + (V_m - E_K) n^4 g_K + (V_m - E_{Na}) m^3 h g_{Na} + (V_m - E_L) g_L \quad (3.14)$$

onde:

- I_m = corrente através da membrana celular;
- C_m = capacitância da membrana celular;
- V_m = potencial elétrico através da membrana;
- E_K^+ = potencial de Nernst para ions de potássio;
- E_{Na}^+ = potencial de Nernst para ions de sódio;
- E_L = potencial passivo da membrana;
- g_K^+ = condutância máxima ao ion de potássio;
- g_{Na}^+ = condutância máxima ao ion de sódio;
- g_L = condutância máxima dos canais passivos;
- h = função de inativação dos canais de sódio;
- m = função de ativação rápida dos canais de sódio;
- n = função de ativação dos canais de potássio.

O primeiro termo à direita da equação representa a corrente que flui pela capacitância da membrana, o segundo e o terceiro termo correspondem, respectivamente, às correntes iônicas dos canais ativos de potássio e de sódio. O último termo representa a corrente iônica através dos canais passivos. As funções de ativação m , n e h (para o axônio gigante da lula) são definidas da seguinte forma [Kovács, 1997]:

$$\frac{dn}{dt} = \lambda(1 - n) - \kappa n; \quad (3.15)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(1 - m) - \beta m; \quad (3.16)$$

$$\frac{dh}{dt} = \gamma(1 - h) - \rho h. \quad (3.17)$$

sendo que:

$$\alpha = \frac{0.1(V + 25)}{\exp\left(\frac{V + 25}{10}\right) - 1}; \quad (3.18)$$

$$\beta = 4 \exp\left(\frac{V}{18}\right); \quad (3.19)$$

$$\gamma = 0.07 \exp\left(\frac{V}{20}\right); \quad (3.20)$$

$$\rho = 1 + \exp\left(\frac{V + 30}{10}\right); \quad (3.21)$$

$$\lambda = \frac{0.01(V + 10)}{\exp\left(\frac{V + 10}{10}\right) - 1}; \quad (3.22)$$

$$\kappa = 0.125 \exp\left(\frac{V}{80}\right). \quad (3.23)$$

Este modelo inclui canais ativos de sódio e potássio (e também canais passivos incluídos como um só), pois geralmente as membranas dos axônios possuem apenas estes dois tipos de canais. No entanto, no soma e nos dendritos, foram encontrados outros tipos de canais (como os de íons de Cl e Ca) que possuem suas próprias funções de ativação. Embora o modelo original não os incluam, ele é facilmente extensível para os incorporar.

No desenvolvimento deste modelo, Hodgkin e Huxley consideraram o axônio como uma linha de transmissão elétrica. O circuito elétrico para esta linha pode ser vista na Figura 3.5. Pode-se notar, por comparação, que essa formulação é compatível com o modelo compartimental. Portanto, é possível usar a abordagem compartimental para incluir os termos da equação de Hodgkin-Huxley.

Figura 3.5 – Modelo de membrana representado por uma linha de transmissão elétrica [Kovacs, 1997].

3.5. Incluindo a influência da morfologia

Para incluir a influência da morfologia do neurônio em seu comportamento é necessário considerar-se as informações sobre as variações de concentração iônica no meio extra-celular. Sendo a concentração de íons não uniforme na região do neurônio, as diferenças nas concentrações iônicas refletirão

em diferenças no potencial de Nernst da membrana e, como consequência, no potencial de membrana. O potencial de Nernst da membrana dependerá, então, da sua posição em relação ao meio extracelular, incluindo, assim, as informações geométricas. A Figura 3.6 mostra o circuito elétrico de um compartimento com E_m (potencial de Nernst da membrana) variável, indicando que o potencial de Nernst agora varia com a concentração iônica externa.

Figura 3.6 - Circuito de um compartimento onde E_m representa o potencial de Nernst da membrana, que agora varia com as mudanças de concentração iônica do meio extracelular.

A variação do potencial de Nernst afeta o limiar de disparo de um neurônio. Isto porque o limiar é relativo à diferença entre o potencial de membrana e o de Nernst. Assim, mudanças na concentração iônica do meio externo podem afetar o regime de disparo de um neurônio.

No simulador desenvolvido, o potencial de Nernst é calculado para cada compartimento de um modelo, em todas as iterações. Desse modo, a simulação refletirá também as variações nas concentrações de íons no meio externo. O simulador também inclui um gerador de ondas de variação de concentração para poder simular um meio externo não uniforme.

3.6. Métodos de integração numérica

Nas simulações neurais é necessário resolver-se equações diferenciais. A equação 3.11 do potencial de membrana de um compartimento generalizado é um exemplo. Existem vários métodos numéricos para resolver as equações diferenciais.

Os mais fáceis de se implementar são os métodos explícitos, isto é, que dependem apenas dos valores antigos para se calcular os novos valores. Dentre esses, o mais simples e conhecido é o método de Euler. Este método, com Δt sendo passo de integração, tem a seguinte forma:

$$y(t + \Delta t) = y(t) + f(t, y)\Delta t \quad (3.24)$$

No entanto, como será explicado mais adiante, este método possui problemas de instabilidade. Uma alternativa melhor é o método de Euler exponencial [MacGregor, 1987]. Este método pode ser usado quando temos equações da seguinte forma:

$$\frac{dy}{dt} = A - By \quad (3.25)$$

Os termos A e B podem não ser constantes, dependendo de y e t de alguma forma. No entanto, para tempos de integrações Δt suficientemente pequenos, podemos aproximar a solução da seguinte forma:

$$y(t + \Delta t) = y(t)e^{-B\Delta t} + (A/B)(1 - e^{-B\Delta t}) \quad (3.26)$$

Este resultado é a solução exata quando A e B são constantes. A implementação desse método será discutida mais adiante.

Como exemplo de método implícito, isto é, que depende de valores ainda desconhecidos para se calcular os novos valores, temos o método de Euler reverso. Neste caso, temos:

$$y(t + \Delta t) = y(t) + f(t + \Delta t, y)\Delta t \quad (3.27)$$

Os métodos implícitos envolvem, no seu termo da direita, funções de valores novos de y , que ainda não são conhecidos. Isso significa que precisamos de algum método adicional para resolver essas equações. Em geral, podemos usar métodos iterativos, como os preditores-corretores ou os métodos de Nilton [Acton, 1970]. Apesar dessa dificuldade extra, os métodos implícitos levam, em certas condições, a erros cumulativos muito pequenos.

Outro método implícito é o de Crank-Nicholson. Este método se baseia na regra do trapézio das integrações numéricas e usa uma média entre os métodos de Euler e Euler reverso. Espera-se obter um cancelamento parcial dos erros, pois os

erros de truncamento decorrentes desses métodos possuem sinais opostos. Essa abordagem é a seguinte:

$$y(t + \Delta t) = y(t) + \frac{\Delta t}{2} (f(t, y) + f(t + \Delta t, y)) \quad (3.28)$$

Mascagni analisou a solução da equação diferencial, associada a um compartimento, usando os métodos de Euler, Euler reverso e Crank-Nicholson [Mascagni, 1989]. Quando o Euler normal é usado, a solução é numericamente instável para $\Delta t > 2R_a C_m l^2/d$, significando problemas quando se usa compartimentos com comprimentos muito pequenos. O método de Euler reverso mostrou-se estável para qualquer valor de Δt . Naturalmente, a acurácia numérica fica prejudicada se usarmos passos de integração muito grandes. O método de Crank-Nicholson também se mostrou estável; porém, podem ocorrer oscilações espúrias ou picos quando se usam valores grandes para Δt .

O método escolhido para ser usado no simulador foi o Euler exponencial. Apesar de não aparecer na análise de Mascagni, em [Bower, 1995] é descrito como preciso e suficientemente rápido, além de ter fácil implementação e ser o método padrão no simulador Genesis.

A solução analítica para o modelo compartimental (Eq. 3.10), fica da seguinte forma:

$$V_j(t) = \frac{g_a \cdot V_{j-1}}{2g_a \cdot g_m} + \frac{g_a \cdot V_{j+1}}{2g_a \cdot g_m} - \frac{I}{2g_a \cdot g_m} + C_1 \cdot e^{-\frac{(2g_a \cdot g_m)t}{C_m}} \quad (3.29)$$

Encontrando C_1 para as condições de contorno ($V(0) = V_j$ e $V(\infty) = V_{\text{inf}}$) e montando a equação de diferenças temos:

$$V(t + \Delta t) = V_{\text{inf}} + (V_j - V_{\text{inf}}) e^{-\Delta t \frac{g_t}{C_m}} \quad (3.30)$$

$$V_{\text{inf}} = (g_a (V_{j-1} + V_{j+1}) + g_m E_m - I_{\text{stim}}) / g_t \quad (3.31)$$

$$g_t = (2g_a + g_m) \quad (3.32)$$

Onde V_{inf} é o potencial de equilíbrio no tempo infinito para um compartimento j ligado somente a seus compartimentos vizinhos $j-1$ e $j+1$;

4. O Ambiente Desenvolvido

4.1. Metodologia

Para o desenvolvimento do ambiente foi usada a orientação a objetos (OO). Este paradigma é hoje largamente utilizado pela indústria de programas para computadores por boas razões. Sistemas criados usando se a OO são muito mais modulares, de fácil manutenção e de mais fácil descrição, principalmente em sistemas complexos.

Objetos são abstrações de entidades que englobam não somente a estrutura de dados, como a programação procedimental tradicional, mas também as operações que se podem realizar sobre esses dados. Na OO, os dados de um objeto são conhecidos como atributos (ou variáveis de instância) e as operações (funções e procedimentos) são denominados métodos. A abstração em objetos é mais próxima da visão de mundo de um ser humano do que o conjunto de estruturas de dados e funções da programação procedimental. Por esse mesmo motivo é mais fácil, para um programador humano, planejar e organizar um sistema OO.

É claro que o uso da OO não garante um bom programa. Durante o projeto do sistema, procurou-se identificar e utilizar padrões de projeto [Gamma, 1995]. Os padrões de projeto descrevem soluções simples para problemas específicos no projeto de programas orientado a objetos. Esses padrões foram utilizados e aperfeiçoados ao longo do tempo para facilitar a implementação de sistemas e refletem as modelagens e recodificações resultante dos esforços de muitos desenvolvedores, em busca de uma maior flexibilidade e reusabilidade dos programas. Alguns dos padrões utilizados serão descritos durante a descrição da implementação do sistema.

Existem muitas linguagens que implementam a OO, no entanto a linguagem escolhida para desenvolver o ambiente foi o C++ [Lippman, 1991]. Essa escolha foi tomada devido ao desejo de se ter um sistema que seja portátil a vários ambientes computacionais, como PCs rodando Windows XX, Linux ou estações UNIX. A linguagem C++ possui compiladores para esses e outros sistemas.

O ambiente foi concebido na forma de dois módulos independentes. Um contém o simulador propriamente dito e o segundo a interface gráfica do usuário

(GUI – Graphic User Interface). A Figura 4.1 mostra o digrama geral simplificado do sistema. Este diagrama e os demais estão baseados na UML (Unified Modeling Language) [Fowler, 1997], que é uma linguagem para modelagem de sistamas OO. Para simplificar, apenas os dados essenciais à compreensão do programa serão descritos nos diagramas.

Figura 4.1 - Diagrama simplificado do simulador.

O módulo GUI é a interface gráfica que permite a interação entre o usuário e o simulador. Por utilizar dispositivos gráficos, ela é dependente da plataforma computacional que se quer usar. Por isso é necessário implementar um módulo GUI específico para cada ambiente no qual se quer rodar o simulador. A versão implementada foi desenvolvida com a ajuda do C++ Builder da Borland. O Builder fornece uma ferramenta de programação visual que facilita em muito a implementação de interfaces gráficas para o ambiente Window XX.

O “Simulation Manager” fornece uma interface unificada entre o GUI e os outros subsistemas do ambiente. Compõe o padrão de projeto conhecido como fachade (fachada) e tem como objetivo minimizar a comunicação e dependências entre as partes do sistema. A Figura 4.2. mostra a estrutura do “Simulation Manager”

Figura 4.2 - Diagrama de classes do Simulation Manager.

A classe IO é responsável pelas leituras e escritas de arquivos. Os arquivos de entrada contém as descrições do modelo de neurônio em formato eutetic [Wann, 1973]. Os arquivos de saída armazenam os resultados das simulações em um formato texto. A classe “Simulator” é o simulador propriamente dito e implementa os métodos de resolução das equações diferenciais que descrevem o modelo de um neurônio. A classe “Simulation Infos” empacota todas as informações de uma simulação, como os resultados das simulações, descrição do neurônio e do ambiente extracelular (Figura 4.3).

Figura 4.3 - Diagrama da classe “Simulation Infos”.

O modelo de neurônio usado pelo simulador é o compartimental. Cada compartimento possui um vetor com ponteiros para os compartimentos vizinhos da direita e outro com os vizinhos da esquerda. Essa construção é custosa para ser percorrida durante as simulações. Para tornar mais rápido e fácil de percorrer essa estrutura, cada compartimento é colocado em uma lista. Durante a simulação, percorre-se a lista de compartimentos ao invés da estrutura do neurônio. Essa modelagem pode ser vista na Figura 4.4.

Figura 4.4 - Modelagem do neurônio.

A Figura 4.5 mostra o diagrama de classes da classe “Neuron Info”. Esta classe empacota objetos da classe Neuron, que contém o modelo do neurônio, e objetos das classes EstimuliPoint e ProbePoint, que representam, respectivamente, estímulos aplicados no neurônio e os pontos de tomada dos valores da simulação.

Figura 4.5 - Diagrama de classes para “Neuron Info”.

A classe “Neuron Geometry”, que faz parte da classe “Neuron”, serve para armazenar uma representação intermediária entre o formato da descrição de neurônios em arquivos (eutetic) e o modelo compartimental final. Isto é feito para que, a partir de um mesmo modelo descrito em “Neuron Geometry”, se possa criar modelos compartimentais de neurônios com tamanho diferente de compartimento. Se o objeto de “Neuron” especifica um comprimento máximo de compartimento menor do que uma seção de neurônio representada em um objeto de “Neuron Geometry” essa seção será dividida de forma que sejam sempre de comprimento menor ou igual que o especificado em “Neuron”. O diagrama de “Neuron Geometry” está na Figura 4.6.

Figura 4.6 - Diagrama da classe “Neuron Geometry”.

Para percorrer estruturas como as das classes “Neuron” e “Neuron Geometry”, são usados iteradores. Os iteradores são um padrão de projeto que permitem acessar, seqüencialmente, os elementos de um objeto agregado (como uma lista) sem expor sua representação interna. Vários iteradores podem ser anexados a um mesmo objeto e podem percorrer o objeto sem se interferirem (se bem projetados). A Figura 4.7 mostra o uso de um iterador.

Figura 4.7 - Uso de um iterador.

A classe “Neuron Drawer” é responsável por desenhar um neurônio. Ele usa um iterador para percorrer o neurônio durante o processo de desenhar. O objeto da classe “Simulator” também usa um iterador enquanto realiza a simulação e ambos não se interferem, mesmo quando estas duas tarefas estão sendo realizadas concorrentemente. A Figura 4.8 mostra o diagrama das classes “Drawer” e “Viewer”

Figura 4.8 - Diagrama das classes Drawer e Viewer.

A classe “Drawer” é uma classe abstrata, ancestral de todas as classes que são responsáveis pelo desenho de algum item da animação da simulação. Ela não desenha diretamente sobre uma janela gráfica. Ao invés disso, ela desenha sobre um objeto da classe “Viewer”. Esta última classe abstrai a interface de uma janela gráfica e fornece uma maneira de desvincular a implementação do “Drawer” dos detalhes de cada ambiente gráfico particular. A classe “Device Viewer” fornece uma interface para cada implementação de janela através de seus descendentes. A classe “WinViewer” é a implementação para o sistema Windows 9x (já implementado) e a classe “Xviewer” para Linux (em implementação). Esta estrutura de classes forma o padrão conhecido como *bridge*, que tem como função desacoplar uma abstração de sua implementação.

Outro padrão utilizado é o *factory method*. Esse padrão define uma interface para criar um objeto e deixa suas classes descendentes decidirem que objeto instanciar (Figura 4.9). No simulador, instanciamos um objeto da classe WinDevCreator que será chamada em `viewer->SetDevice(ViewerDevice *v)`.

Figura 4.9 - Padrão factory method.

A Figura 4.10 mostra o diagrama lógico do ambiente em tempo de execução. Há duas linhas de execução (threads) no programa. Isso foi feito para que o usuário possa interagir com o programa mesmo quando estiver sendo realizada uma simulação.

Figura 4.10 – Diagrama esquemático simplificado.

4.2. A Interface do Ambiente.

O ambiente desenvolvido pode ser visto na Figura 4.11. Ele possui uma interface mais simples e fácil de usar que os simuladores como o Neuron e o Genesis, e permite realizar simulações semelhantes a esses últimos. Possui ainda a capacidade de simular as influências da variação da concentração iônica do meio extra-celular, pois embute, no modelo de membrana, as equações de Nernst e Goldman, que foi a principal razão para o seu desenvolvimento.

Figura 4.11 - O ambiente desenvolvido.

A visualização do modelo de neurônio para a simulação é feita na primeira aba da janela de modelos (Figura 4.12). No caso, é mostrado um modelo simples com soma e um axônio longo. A variação das cores ao longo do neurônio indica a variação do potencial elétrico através da membrana. Quanto mais tende ao azul, mais eletronegativo e, quanto mais vermelho, mais eletropositivo. A marca * indica um compartimento com injeção de corrente ou grampo de tensão, a marca ^ indica a posição de um compartimento com um ponto de leitura dos valores da tensão de membrana e/ou de Nernst. Os tons de verde da Figura indicam a

concentração de íons no meio externo. Os tons mais claros indicam concentrações maiores e os tons mais escuros o oposto.

Figura 4.12 – Visualização do modelo.

Nessa mesma janela, existem as opções “Show ion” e “Show points” que, quando desmarcados, desligam respectivamente a visualização do meio extracelular e a marca dos compartimentos com estímulos ou leitura de valores.

A Figura 4.13 mostra a aba da janela de visualização onde é possível por ou retirar estímulos em compartimentos específicos do modelo, bem como alterar os seus parâmetros.

Figura 4.13 – Aba da janela de visualização por onde se altera os estímulos aplicados no modelo.

Note que somente os estímulos marcados serão considerados na simulação e qualquer alteração nos seus parâmetros só terá efeito após a confirmação com um clique no botão “OK”.

A Figura 4.14 mostra a aba da janela de visualização que mostra o arquivo fonte do modelo de neurônios.

Point	Type	Tag	X	Y	Z	Thick	Name
1	SOS	0	.0	.0	.0	.4	soma
2	SCP	0	-2.5	.0	.0	.4	
3	SCP	0	-3.5	1.0	.0	.4	
4	SCP	0	-2.0	3.5	.0	.4	
5	SCP	0	.0	11.0	2.0	.4	
6	SCP	0	.0	11.0	-4.0	.4	
7	SCP	0	2.0	16.0	-7.5	.4	
8	SCP	0	2.0	23.0	-9.5	.4	
9	SCP	0	1.0	27.5	-9.5	.4	
10	SCP	0	2.5	33.0	-9.5	.4	
11	SCP	0	5.0	39.0	-9.5	.4	
12	SCP	0	7.5	46.0	-11.5	.4	
13	SCP	0	10.0	45.0	-11.5	.4	
14	SCP	0	9.0	41.5	-13.0	.4	
15	SCP	0	8.5	35.5	-11.5	.4	
16	SCP	0	10.0	26.0	-11.5	.4	
17	SCP	0	11.5	18.5	-7.5	.4	
18	SCP	0	14.0	12.0	-5.0	.4	
19	SCP	0	14.0	5.0	-5.0	.4	
20	SCP	0	11.0	1.0	-6.5	.4	

Figura 4.14 – Aba da janela de visualização que mostra o arquivo fonte do modelo de neurônio.

Na janela, é mostrado um arquivo em formato *eutetic*, o qual é muito difundido em neurociência . Um arquivo *eutetic* pode ser lido através do quadro de diálogo mostrado na Figura 4.15. Este quadro pode ser acessado através do menu de comandos da janela de visualização escolhendo-se a opção “Open”. Neste formato, são armazenados sequencialmente as coordenadas iniciais (X, Y e Z), seu tipo (Type) e a espessura (Thick) de cada segmento do neurônio. O tipo do segmento nos dá informações como: se a coordenada é continuação de um segmento (CP ou SCP no caso de um soma); se é um ponto de bifurcação (BP); se é uma extremidade (NE), etc.

Figura 4.15 - Quadro de diálogo: permite acessar e carregar arquivos em formato eutetic com o modelo de neurônio.

A aba da janela de visualização mostrada na Figura 4.16 nos permite alterar os parâmetros do meio extracelular.

Figura 4.16 - Aba da janela de visualização com os parâmetros do meio extracelular.

A seguir, uma descrição dos parâmetros do meio extracelular.

- *Ion* – Permite escolher qual o tipo de ion (K, Na ou Cl) que sofrerá variação de concentração;
- *Temp* – Temperatura do meio extracelular;
- *Wave* – Forma da onda (por enquanto somente nenhum ou senoidal);
- *Amplitude* – Amplitude da variação de concentração em porcentagem relativa à concentração de repouso;
- *Length* – Comprimento da onda;
- *Speed* – Velocidade de propagação da onda de concentração iônica;
- *Angle* – Ângulo de incidência da onda;
- *Source* – Coordenada da origem da propagação da onda.

Para exemplificar a mudança nos parâmetros do meio extracelular, a Figura 4.17 mostra uma onda com angulo de 45°.

Figura 4.17 – Onda de concentração no meio extracelular com direção de 45°.

Outra janela do ambiente é a janela dos resultados da simulação. A primeira aba mostra o gráfico da simulação que é atualizado durante as simulações (Figura 4.18). Na legenda aparecem os números dos compartimentos que correspondem a uma curva de determinada cor.

Figura 4.18 – Janela de resultados mostrando a aba com o gráfico de uma simulação.

A aba “Inspec” (Figura 4.19) nos permite pôr ou retirar um ponto de inspeção e também alterar os seus parâmetros que são o compartimento e o valor a ser medido. O valor a ser medido pode ser o potencial de membrana ou de Nernst (respectivamente Vm e Em). Outra opção que aparece nessa aba é o número total de pontos em uma curva do gráfico que será mostrado e armazenado (o item “number of points”).

Checkbox	Segment	Measurement
☒	0	Vm
☒	20	Vm
☒	25	Em
☐	-1	Vm
☐	-1	Vm

Figura 4.19 – Aba da janela de resultados com os parâmetros dos pontos de leitura.

A próxima (Figura 4.20) mostra a aba com os resultados da simulação na forma de uma tabela. Esta tabela pode ser gravada em formato texto para ser

processada por um programa externo como o MatLab ou até mesmo em uma planilha como o Excel. Para se gravar, acessa-se o menu da janela e ativa-se a opção “Save” ou “Save as”. Se for a primeira vez que o arquivo é gravado ou a opção usada for “Save as” um quadro de diálogo será mostrado (Figura 4.21) e através dele poder-se-á escolher o arquivo no qual o resultado será gravado.

Figura 4.20 - Tabela de saída da simulação.

Figura 4.21 - Quadro de diálogo que permite gravar os resultados da simulação.

5. Validação e Resultados

Para se verificar a validade dos resultados, obtidos das simulações realizadas com o programa desenvolvido, foi necessário realizar comparações com os resultados de outros simuladores. Primeiramente, foi feita a verificação das simulações das propriedades passivas da membrana. O programa escolhido para comparação foi o Neuron [Hines, 1997] e o modelo usado para as simulações foi a de um dendrito cilíndrico com as seguintes características.

- Comprimento - $100\mu\text{m}$;
- Diâmetro - $5\mu\text{m}$;
- Número de compartimentos - 20;
- Resistividade específica axial - $1\ \Omega \times \text{m}$;
- Resistividade específica da membrana - $0,5\ \Omega \times \text{m}^2$;
- Capacitância específica da membrana - $0.01\ \text{F}/\text{m}^2$;

O primeiro experimento realizado foi a injeção de uma corrente de $0,1\text{nA}$ no primeiro compartimento do dendrito durante 10 ms. Os resultados obtidos com o Neuron e com o simulador desenvolvido aparecem nos gráficos da Figura 5.1 e 5.2 respectivamente.

Figura 5.1 - Resultado do primeiro experimento com o Neuron. Os índices entre parênteses indicam a posição da leitura da tensão de membrana: (0) extremidade inicial; (0.5) meio; (1) extremidade final.

Figura 5.2 - Resultado da primeira experiência usando o simulador desenvolvido.

Apesar da diferença nas escalas dos gráficos, pode-se verificar que os resultados são bem próximos. Em ambos os simuladores foi usado um passo de integração de 1×10^{-7} s.

Um segundo experimento foi feito com o mesmo modelo, grampeando-se a tensão de membrana do primeiro compartimento em 20mV, durante 10ms. O passo de integração usado em ambos os simuladores foi de 1×10^{-7} s e os resultados podem ser vistos nas Figuras 5.3 e 5.4.

Figura 5.3 - Resultado da simulação com grampo de tensão no Neuron.

Figura 5.4 - Resultado da simulação com grampo de tensão usando o simulador desenvolvido.

Estes resultados também foram bastante semelhantes. Porém, usando-se um passo de integração de 1×10^{-6} s no simulador desenvolvido, o resultado obtido difere bastante do resultado correto (Figura 5.5). Isso mostra que o método Euler Exponencial, usado pelo programa desenvolvido, não se comporta bem com passos de integração relativamente grandes. O método Crank-Nicholson usado pelo Neuron [Hines, 1997] se mostrou bastante estável e mesmo com um passo de integração de $2,5 \times 10^{-5}$ s ele não divergiu significativamente do resultado.

Figura 5.5 - Resultado do mesmo experimento apresentado na Figura 5.4 mas com passo de integração de 1×10^{-6} s.

Como já observado, a maneira em que as variações nas concentrações iônicas do meio extracelular influenciam o comportamento dos neurônios depende da forma deste último. O Neuron e o Genesis [Bower, 1995] não incluem as variações no meio extracelular em seus modelos. Por isso não é possível usá-los para caracterizar a relação forma e função neural. No entanto há um outro simulador, desenvolvido por Luiz G. Rios Filho [Poznanski, 2000] aqui no Grupo de Visão Cibernética, que também inclui as influencias do meio extracelular. Esse simulador usa a equação de Nernst sobre apenas um íon genérico, com concentrações interna e externa ao neurônio que garantem um potencial de -65 mV . Esse simulador também usa o método de Euler exponencial para resolver a equação do cabo.

Foi feita uma comparação entre esses dois simuladores usando-se o modelo mostrado na Figura 5.6. As propriedades de membrana do modelo são as seguintes:

- Condutividade específica axial – 1 S/m ;
- Condutividade específica da membrana – 4 S/m^2 ;
- Capacitância específica da membrana – $0,01\text{ F/m}^2$.

Figura 5.6 - Modelo para simulação com o meio extracelular.

Para a simulação foi colocada uma função de integração e disparo nos compartimentos do soma (Figura 5.7), deixando os demais passivos.

Figura 5.7 – Circuito integra-dispara para o soma.

O experimento consistiu em gerar uma onda de concentração iônica senoidal plana, com as seguintes características:

- Comprimento – 300 μm ;
- Velocidade – 0,005 m/s;
- Variação da concentração iônica – 50 %;
- Origem – 350 μm do centro do soma;
- Ângulos de incidência da onda – 45°, 90°, 135° e 180°.

Foram feitas leituras do potencial de membrana nos compartimentos de número 0, 1, 2, 33 e 63. O potencial de Nernst foi lido no compartimento número 1 ou 0 e aparece no gráfico com a cor amarelo no simulador desenvolvido por Rios e vermelho no simulador descrito neste trabalho. As Figuras a seguir mostram os resultados desses experimentos.

Figura 5.8 - Resultado para onda de 45° com o simulador desenvolvido por Rios.

Figura 5.9 - Simulação para onda de 45° com o simulador descrito neste trabalho.

Figura 5.10 - Resultado para onda de 90° com o simulador desenvolvido por Rios.

Figura 5.11 - Simulação para onda de 90° com o simulador descrito neste trabalho.

Figura 5.12 - Resultado para onda de 135° com o simulador desenvolvido por Rios.

Figura 5.13 - Simulação para onda de 135° com o simulador descrito neste trabalho.

Figura 5.14 - Resultado para onda de 180° com o simulador desenvolvido por Rios.

Figura 5.15 - Simulação para onda de 180° com o simulador descrito neste trabalho.

É possível verificar, através dos gráficos, que o neurônio possui respostas diferentes para a incidência de ondas de concentração em ângulos diferentes. Isso mostra também que, se o meio extracelular influencia o neurônio, a forma neural é relevante na determinação de seu comportamento e função.

6. Conclusão

Desde o início de sua história, o homem tem buscado entender a função e o funcionamento do cérebro. Recentemente, muitos modelos tem sido propostos para se tentar entender a unidade básica do sistema nervoso, o neurônio. Alguns destes modelos, são bastante simples como os neurônios artificiais propostos por McCulloch [McCulloch, 1965]. Outros incluem sofisticados modelos de membranas neurais, como as com as propriedades do cabo e as equações de Hodgkin-Huxley. No entanto esses modelos falham por não considerarem as informações contidas na geometria do neurônio e as influências da variação da concentração iônica no meio extracelular [Costa, 1998].

6.1. *Discussões Finais*

a) O modelo do cabo

O modelo do cabo, desenvolvido por Lord Kelvin, descreve o comportamento passivo de dendritos cilíndricos de modo análogo a de condutores cilíndricos insulados. Sua aplicação na neurociência se inicia na década de 50, quando foi necessário para interpretar os dados experimentais obtidos de neurônios individuais por meio de eletrodos. A Figura 3.1 mostra o gráfico de soluções para a equação do cabo para diversas condições de contorno.

b) As equações de Hodgkin-Huxley

Alan Hodgkin e Andrew Huxley publicaram em 1952 um trabalho onde eles introduzem um conjunto de equações diferenciais que descrevem matematicamente a propagação de um potencial de ação. Estes pesquisadores realizaram muitas pesquisas experimentais com neurônios e determinaram que as condutâncias para os íons de sódio e potássio, da membrana do axônio gigante de lula, obedeciam a funções que dependem do potencial de membrana. As equações de Hodgkin-Huxley reconstroem completamente o curso de um potencial de ação, casando quase que perfeitamente com os dados experimentais. Estas equações são o

melhor exemplo de sucesso na construção de modelos matemáticos no campo da neurociência.

c) O modelo compartimental

A modelagem compartimental de neurônios é uma adaptação da modelagem compartimental de sistemas metabólicos. Ela foi introduzida na década de 60. Nessa abordagem, cada galho de uma árvore dendrítica é subdividida em seções (compartimentos). Assume-se que as regiões representada por esses segmentos são isopotenciais e as diferenças de potenciais entre regiões são representadas como diferenças entre compartimentos. A principal proposição da abordagem compartimental é a de que, se um sistema continuamente distribuído for dividido em segmentos suficientemente pequenos, o erro obtido será desprezível. A Figura 3.2 mostra as etapas da modelagem de um neurônio segundo a abordagem compartimental. Matematicamente, a equação do cabo é substituída por um conjunto de equações de diferença e cada compartimento é representado por um circuito R-C. A Figura 3.3 mostra o circuito R-C equivalente de um modelo compartimental.

d) Incluindo a morfologia dos neurônios

Para se incluir as informações da geometria dos neurônios, apenas a inclusão dos modelos de cabo e de Hodgkin-Huxley não são suficientes. É necessário incluir a influência do meio extracelular usando-se também a equação de Nernst. Sendo a concentração de íons não uniforme na região do neurônio, as diferenças nas concentrações iônicas refletirão em diferenças no potencial de Nernst da membrana e, como consequência, no potencial de membrana. O potencial de Nernst da membrana dependerá, então, da sua posição em relação ao meio extracelular, incluindo assim, as informações geométricas.

e) Métodos numéricos para resolução de equações diferenciais

Nas simulações neurais é necessário resolver-se equações diferenciais. Existem vários métodos numéricos para resolver as equações diferenciais. Os mais fáceis de se implementar são os métodos explícitos, isto é, que dependem apenas dos valores antigos para se calcular os novos valores. Dentre os métodos explícitos podemos citar os de Euler direto e Euler direto exponencial. O primeiro

método sofre de instabilidade numérica, principalmente com passo de integração grandes. O segundo método possui uma boa precisão e eficiência e é utilizado como método padrão no simulador desenvolvido e no Genesis. Como exemplo de método implícito, podemos citar o Euler reverso e o Crank-Nicholson. Os métodos implícitos envolvem, no seu termo da direita, funções de valores novos, que ainda não são conhecidos. Isso significa que precisamos de algum método adicional para resolver essas equações. Em geral, podemos usar métodos iterativos, como os preditores-corretores ou os métodos de Nilton [Acton, 1970]. Apesar dessa dificuldade extra, os métodos implícitos levam, em certas condições, a erros cumulativos muito pequenos. O método de Euler reverso é estável para qualquer tamanho do passo de integração. Naturalmente, passos maiores levam a erros maiores. O método de Crank-Nicholson também se mostra estável mas podem ocorrer oscilações espúrias durante as simulações.

6.2. Contribuições

Nessa dissertação foram apresentados alguns dos modelos usados em neurociência, como o do cabo e de Hodgkin-Huxley. Incluiu-se no trabalho resultados já conhecidos e presentes na literatura. Destacam-se, entretanto, as seguintes contribuições:

- a) a compreensão de modelos usados nas simulações em neurociência, a implementação de alguns destes e a sua descrição que poderá ser usada como referência para trabalhos de outros integrantes do grupo.
- b) a compreensão de alguns métodos numéricos usados nas simulações.
- c) o desenvolvimento de um ambiente extensível e portátil para simulação neural.
- d) a inclusão da geometria e influência do meio extra nos modelos de neurônios.
- e) demonstração de um possível caso ilustrando a relação entre a forma e a função neural.

6.3. Desenvolvimentos futuros

Uma grande parte da motivação para o trabalho de doutorado é relativo a caracterização da relação entre forma e função neural. Por isso espera-se continuar a desenvolver o ambiente de simulação neural, adicionando-se novas funcionalidades e ferramentas. Como exemplo de funcionalidade podemos citar a inclusão de novos métodos de resolução numérica para as equações diferenciais presente nos modelos e também a validação das suas implementações. Uma ferramenta interessante seria a que permitisse realizar análises morfométricas nos neurônios que se pretende simular.

Também tem se o intuito de criar uma base de dados com informações obtidas com as simulações e análises morfométricas. Sobre esses dados pode-se usar técnicas modernas de mineração de dados (datamining) [Cabena, 1997; Bramer, 1998] para se obter informações que caracterizem a relação forma e função dos neurônios. Outros sistemas desenvolvidos no grupo de Visão Cibernética poderão ser usados em conjunto com o ambiente desenvolvido. Como o Σ nergos [Bruno, 1998; Consularo, 1999] que é uma ferramenta que permite a extração dirigida das características de uma imagem e posterior classificação das mesmas.

7. Bibliografia

- [Abeles, 1991] - Abeles, M. **Corticonics – Neural circuits of the cerebral cortex**. Cambridge University Press, 1991.
- [Acton, 1970] - Acton, F. S. **Numerical methods that work**. Harper and Row, New York, 1970.
- [Agmon-Snir, 1996] – Agmon-Snir, H. and Segev, I. **The concept of decision points as a tool in analysing dendritic computation**. In: Computational Neuroscience – Trends in research, ed Bower, J. M., pp 41-46, New York, Academic Press, 1996.
- [Booch, 1994] - Booch, Grady. **Object-oriented analysis and design**. Second edition, Addison-Wesley, 1994.
- [Bower, 1995] - Bower, James M.; Beeman, David. **The book of genesis – Exploring realistic neural models with genesis**, Springer-Verlag New York, 1995.
- [Bramer, 1998] - Bramer, M.A. (Ed.). **Knowledge discovery and data mining: theory and practice**. IEE Books, 1998.
- [Brown, 1991] - Brown, A. G. **Nerve cells and nervous: an introduction to neuroscience**. New York, Springer-Verlag, 1991.
- [Bruno, 1998] - Bruno, O. M.; Cesar Jr., R. M.; Consularo, L. A.; Costa, L. da F.; **Automatic feature selection for biological shape classification in Sinergos**. In: Proceeding of SIBGRAPI 98, Rio de Janeiro Brazil, IEEE Comp. Soc., (1998). 363-370.
- [Butz, 1974] - Butz, E. G. and Cowan, J. D. **Transient potential in dendritic system of arbitrary geometry**. Biophys. J. 14: 661-689, 1974.
- [Cabena, 1997] - Cabena, P., Hadjinian, P., Stadler, R., Verhees, J. **Discovering data mining from concept to implementation**. Prentice Hall, 1997.
- [Cajal, 1894] - Cajal, S. R. **Die retine der wilberthiere**, J. F. Bergman, 1894.
- [Churchland, 1993] - Churchland, P. S.; Sejnowski. **The computational brain – MIT Press**, 1993.
- [Coelho, 1997] - Coelho, R. C.; Costa, L. F. **Morphologically realistic neural networks**. In proceedings Third IEEE International Conference on Engineering of Complex Computer System. Como, Italy, 1997.
- [Consularo, 1999] - Consularo, L. A., Cesar Jr., R. M., Costa, L. da F. Costa. **Synergos and its application to contour segmentation**. In: Proceedings of III Workshop on Cybernetic Vision. Campinas, Brazil, 1999.
- [Costa, 1995] - Costa, L. da F. **Computer vision based morphometric characterization of neural cells**, Review of Scientific Instruments, v. 66, p. 3770-3773, 1995.

- [Costa, 1996] - Costa, L. da F. **Novas perspectivas em neuromorfologia e neuromodelagem**, Tese de livre docência, 1996.
- [Costa, 1998] - Costa, L. da F.; Cesar Jr., R. M.; Coelho, R. C.; Tanaka, J. S. **Analysis and synthesis of morphologically realistic neural networks**. In: Poznanski, R. Modeling in Neurosciences: From ionic channels to Neuronal networks, Harwood Academic Publishers, 1998.
- [Dacey, 1993] - Dacey, D. M. **The mosaic of midget ganglion cells in the human retina**, The Journal of Neuroscience, v. 13, n. 12, p. 5334-5355, December 1993.
- [Dowling, 1992] - Dowling, J. E. **Neurons and networks** - An introduction to neuroscience, Harvard University Press, 1992.
- [Du Bois-Reymond, 1866] - Du Bois-Reymond, E. **Untersuchungen über thierische elektricität**, vol 2. Berlin, 1866.
- [Gamma, 1995] - Gamma, Erich; Helm, Richard; Johnson, Rolph; Vlissides, John. **Design patterns: elements of reusable object-oriented software**. Addison-Wesley, 1995.
- [Hines, 1997] - Hines, M. L. & Carnevale, N. T. **The neuron simulation environment**. Neural Comput. 9: 1179-1209, 1997.
- [Hodgkin, 1952] - Hodgkin, A. L.; Huxley, A. F. **A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve**. J. Physiol. (London) 117: 500-544, 1952.
- [Holmes, 1986] - Holmes, W. R. **A continuous cable method for determining the transient potential in passive dendritic trees of known geometry**. Biol. Cybern. 55: 115-124, 1986.
- [Horwitz, 1981] - Horwitz, B. **An analytical method for investigating transient potentials in neurons with branching dendritic trees**. Biophys. J. 36: 155-192.
- [Kandel, 1991] - Kandel, Erik R.; Schwartz, James H.; Jessell, Thomas M. **Principles of neural science**. Third edition, Appleton & Lange, 1991.
- [Koch, 1982] - Koch, C.; Poggio, T.; Torres, V. **Nonlinear interactions in a dendritic tree: Localization, timing, and role in information processing**. Proc. Natl. Acad. Sci. 80: 2799-2802.
- [Koch, 1989] - Koch, C; Segev, I. **Methods in neuronal modeling** - From synapses to networks. The MIT Press, 1989.
- [Kovács, 1997] - Kovács, Zsolt L. **O cérebro e a sua mente** – Uma introdução à neurociência computacional. São Paulo: Edição Acadêmica, 1997.
- [Leventhal, 1983] - Leventhal, A. G.; Schall, J. D. **Structural basis of orientation sensitivity of cat retinal ganglion cells**, The Journal of Comparative Neurology, v. 220, p. 465-475, 1983.
- [Lippman, 1991] - Lippman, S. B., **C++ Primer**. 2.ed., AT & T Bell Laboratories - Ed. Addison-Wesley Publishing Company, 1991.

- [MacGregor, 1987] - MacGregor, R. J. **Neural and brain modeling**. Academic Press, San Diego, 1987.
- [Mascagni, 1989] - Mascagni, M. V. **Numerical methods for neural modeling**, in C. Koch and I. Segev (eds), *Methods in neural modeling*, MIT Press, Cambridge, 1989.
- [McCulloch, 1965] - McCulloch, W. S. **Embodiments of Mind**. MIT Press, 1965.
- [Mel, 1994] - Mel, B. W. **Information processing in dendritic tree**. *Neur. Comput.* 6: 1031-1085.
- [Niccholls, 1992] - Niccholls, J. G.; Martin, A. R.; Wallace, B. G. **From Neuron to Brain**, terceira edição, Sinauer Associates, 1992.
- [Poznanski, 2000] - Costa, L. da F.; Rios Filho, L.G.; Tanaka, J. S. and Manoel, E. T. M, **Morphofunctional roles of neurons in volume transmission**, in Poznanski, R.R. (ed), *Biophysical Neural Networks*. No prelo.
- [Rall, 1957] - Rall, W. **Membrane time constant of motoneurons**. *Science*. 126: 454. 1957
- [Rall, 1959] - Rall, W. **Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity**. *Exp. Neurol.* 2: 503-532, 1959.
- [Rall, 1960] - Rall, W. **Membrane potential transients and membrane time constant of motoneurons**. *Expt. Neurol.* 2: 503-532, 1960.
- [Rall, 1964] - Rall, W. **Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relation**. In: *Neural Theory and Modeling*, ed Reiss, R. F., pp 73-94, Stanford Press, 1964.
- [Rall, 1977] - Rall, W. **Core conductor theory and cable properties of neuron**. In: *Handbook of physiology: The Nervous System*. Vol 1, Kandel E. R (ed). Williams and Wilkins, Co., Baltimore, Maryland, pp. 39-98. 1977.
- [Rall, 1981] - Rall, W. **Functional aspects of neuronal geometry**. In: *Neurons without impulses*, eds. B. M. H. Bush and A. Roberts. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 1981.
- [Rall, 1989] - Rall, W. **Cable theory for dentritic neurons**. *Metods in Neuronal Modeling* edited by Christof Koch and Idan Segev, The MIT Press, 1989.
- [Schroeder, 1998] - Schroeder, W.; Martin, K.; Lorensen, B. **The visualization toolkit**. 2nd edition, Prentice Hall, 1998.
- [Segev, 1989] - Segev, I.; Fleshman, J. W.; Burke, R. E. **Compartmental models of complex neurons**. In: *Metods in Neuronal Modeling*, edited by Christof Koch and Idan Segev, The MIT Press, 1989.
- [Segev, 1992] - Segev, I. **Single neuron model: Oversimple, complex and reduced**. *Trends Neurosci.* 15: 414-421, 1992.

- [Segev, 1994] - Segev, I.; Rinzel, J.; Shepherd, G. H.(eds.). **The Theoretical Foundation of Dendritic Function: Artigos selecionados e comentados por Wifrid Rall**, The MIT Press, 1994.
- [Segev, 1995] - Segev, I. **Dendritic processing**. In: The handbook of brain theory and network, ed. M. A. Arbib, pp. 282-289. Cambridge, MA: MIT Press, 1995.
- [Troilo, 1996] - Troilo, D.; Xiong, M.; Crowley, J. C.; Finlay, B. L. **Factors controlling the dendritic arborization of retinal ganglion cells**, Visual Neuroscience, v. 13, p. 721-733, 1996.
- [Vaney, 1994] - Vaney, D. I. **Territorial Organization of direction-selective ganglion cell in rabbit retina**, The Journal of Neuroscience, v. 14, n. 11, p. 6301-6316, November, 1994.
- [van-Pelt, 1992] - **A single vector implementation of the Laplace-transformed cable equation in passive dendritic trees**. Biol. Cybern. 68: 15-21, 1992.
- [Velte, 1995] - Velte, T.; Miller, R. F. **Dendritic integration in ganglion cells of the mudpuppy retina**, Visual Neuroscience, v. 12, p. 165-175, 1995.
- [Wann, 1973] - Wann, D. F.; Woolsey, T. A.; Dierker, M. L.; Cowan, W. M. **An on-line digital-computer system for the semiautomatic analysis of Golgi-impregnated neurons**, IEEE Transaction on Biomedical Engineering, vol. BME-20, no. 4, July 1973.
- [Yamada, 1996] - Yamada, E.; Silveira, L. C. L.; Perry, H. **Morphology, dendritic field size, somal size, density, and coverage of M and P retinal ganglion cells of dichromatic Cebus monkeys**, Visual Neuroscience, v. 13, p. 1011-1029, 1996.
- [Yourdon, 1992] - Yourdon, E. & Coad, P. **Análise Baseada em Objetos**. 2.ed. Rio de Janeiro, Editora Campus, 1992.