Capítulo 4

Redes Neuronais

No cérebro os neurônios estão ligados por meio de sinapses, e portanto formam uma rede complexa, tanto devido ao grande número de unidades (da ordem de 10^{11} células), como também pela alta conectividade (cada neurônio se liga a $\sim 10^4$ outros). No entanto, há vários níveis de descrição nos quais podemos estudar redes complexas no sistema nervoso. Essencialmente temos dois níveis de descrição para redes neuroanatômicas: (i) microscópico: considera como unidades os neurônios e suas conexões sinápticas como ligações; (ii) macroscópico: para o qual as unidades são áreas do córtex cerebral, constituidas de uma grande quantidade de neurônios, e as ligações são representadas por fibras axonais que conectam os neurônios de duas áreas corticais.

Há, ainda, as redes neurofuncionais, para as quais os nodos são áreas corticais, como no caso anterior, mas as ligações são determinadas com base nas correlações entre funções exibidas as áreas respectivas, o que pode ser determinado a partir de diversas técnicas de imagens médicas. Inicialmente vamos apresentar alguns conceitos básicos da teoria de redes complexas, para depois particularizar a análise a redes neuroanatômicas (nos dois níveis básicos de descrição) bem como neurofunctionais.

4.1 Redes complexas

4.1.1 Matriz de adjacência

Numa rede complexa há dois elementos básicos: as unidades (também chamadas nodos ou vértices) **a**, **b**, etc. e as ligações entre dois nodos (também chamadas arestas) [Fig. 4.1]. Estas ligações podem ser unidirecionais ou bidirecionais, e também podemos associar pesos às ligações, de modo que estas tenham intensidades maiores ou menores. Há várias quantidades estatísticas que podem ser usadas para descrever uma rede complexa, e vamos apresentar algumas delas

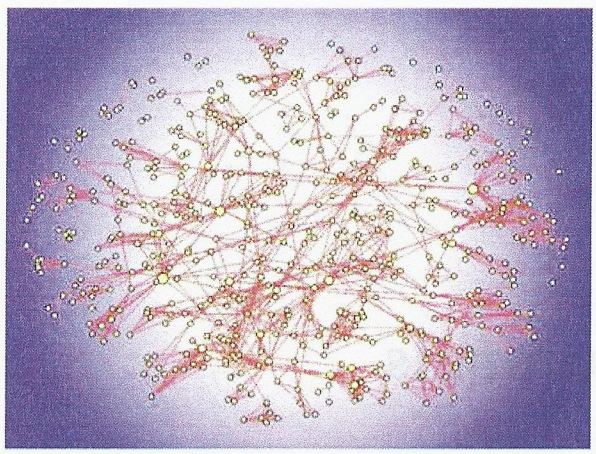

Figura 4.1: Unidades e ligações numa rede complexa.

que terão maior interesse em redes neuronais.

Do ponto de vista matemático, podemos representar as conexões em uma rede complexa por meio de uma matriz de adjacência. Considere, por exemplo, a rede ilustrada pela Fig. 4.2(a), com 12 nodos e 12 ligações bidirecionais. Podemos construir uma tabela com 12 linhas e 12 colunas, onde a célula correspondente à linha i e coluna j é hachureada em cinza se o nodo i está conectado ao nodo j [Fig. 4.2(b)]. Caso não haja conexão entre os nodos a célula correspondente fica em branco.

Se excluirmos auto-interações podemos hachurear em preto as células da diagonal principal. Há, portanto, 12 células assim acima da diagonal principal. Como as ligações são bidirecionais, as células abaixo da diagonal principal são preenchidas da mesma forma, ou seja, a matriz é simétrica em relação à diagonal principal.

Podemos definir uma matriz de adjacência $\mathbf{A}$, cujos elementos a_{ij} são diferentes de zero se os nodos i e j são conectados, e iguais a zero caso contrário. O tipo mais simples de matriz adjacência é aquele onde $a_{ij} = 1$ se houver uma ligação unidirecional do nodo i para o nodo j. Neste caso $a_{ji} = 0$ pois o nodo j não está ligado a i neste sentido. Para ligações bidirecionais teremos $a_{ij} = a_{ji}$, portanto a matriz é simétrica. Podemos também generalizar para o caso em que possamos definir uma intensidade (ou peso) da conexão. Costuma-se, então, estabelecer um conjunto de m pesos para a conexão entre os nós i e j, de modo que $a_{ij} = 0, 1, 2, \ldots m$.

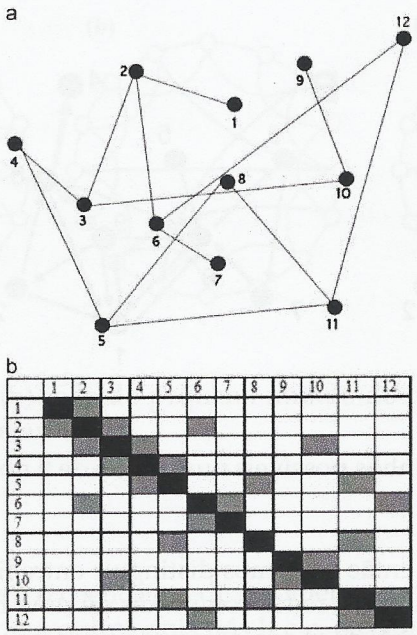

Figura 4.2: Matriz de adjacência de uma rede.

4.1.2 Quantificadores

Densidade de ligações e distribuição de graus

Vamos denotar por N o número de nodos de uma rede (grafo) e K o número total de ligações, tanto uni como bidirecionais. A densidade ρ de nodos é a razão número de ligações de uma rede e o número máximo possível destas ligações. Desconsiderando auto-ligações (em que um nodo é ligado a si mesmo), este número máximo possível é $N(N-1)$ para uma rede com N nodos, de modo que

$$\rho = \frac{K}{N(N-1)}. \tag{4.1}$$

Uma rede onde todos os N nodos estão conectados a todos os outros tem $\rho = 1$. Essa é denominada rede completa, ou com acoplamento global (todos-com-todos). A matriz de adjacência de uma rede completa têm todos os elementos iguais a um, com exceção dos elementos da diagonal principal, os quais são nulos por hipótese:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se } i \neq j, \\ 0, & \text{se } i = j. \end{cases} \tag{4.2}$$

O grau k de um dado nodo numa rede é o número de ligações associadas a este nodo. Se

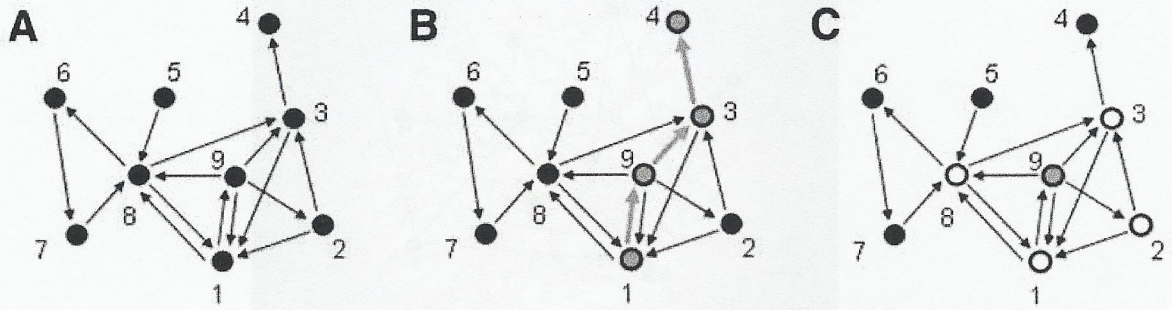

Figura 4.3: Caminhos possíveis numa rede de 9 nodos e 16 ligações.

as ligações são unidirecionais então podemos distinguir entre ligações que "chegam" ao nodo e ligações que "saem" do nodo. Em redes complexas de uma forma geral cada nodo tem um grau diferente k_i ($i = 1, 2, \ldots N$), de modo que podemos fazer um histograma que informa a quantidade de nodos com um dado grau. No limite de infinitos nodos, esse histograma pode ser interpretado como uma distribuição contínua de probabilidade $P(k)$. A quantidade $P(k)dk$ é o número de nós com um grau entre os valores k e $k + dk$. Numa rede completa todos os N nodos têm exatamente $N - 1$ ligações, de modo que $P(k) = \delta(k - (N - 1))$.

Distância média

Numa rede do tipo grafo a distância entre dois nodos é medida em número de ligações necessárias para ir de um a outro, ou seja, não consideramos a distância espacial (Euclidiana) entre eles. Entre dois nodos há um grande número de caminhos, cada qual com uma distância diferente em geral. Nós definimos o comprimento do caminho entre dois sítios, denotado por L, como a mínima distância entre eles medida em número de ligações. Pode haver mais de um caminho onde a distância é mínima. Considere o exemplo da Figura 4.3(a), onde temos uma rede com $N = 9$ nodos e $K = 16$ ligações unidirecionais. Um caminho possível entre os nodos 1 e 4 passa pelos nodos 9 e 3, usando 3 ligações [Fig. 4.3(b)]. Outros caminhos possíveis são $\{1, 8, 3, 4\}$, de comprimento 3 e $\{1, 9, 8, 3, 4\}$ de comprimento 4. Resulta que o comprimento do caminho é 3.

Para uma rede com N nodos, o comprimento médio de caminho L é definido a partir das médias dos valores do comprimento para todos os pares possíveis de nodos. O cálculo de L é relativamente complicado e envolve o uso de algoritmos computacionais de busca, entre os quais os de Dijkstra e Bellman-Ford. Numa rede completa a distância média é $L = 1$ para quaisquer pares de nodos, e portanto para a rede como um todo.

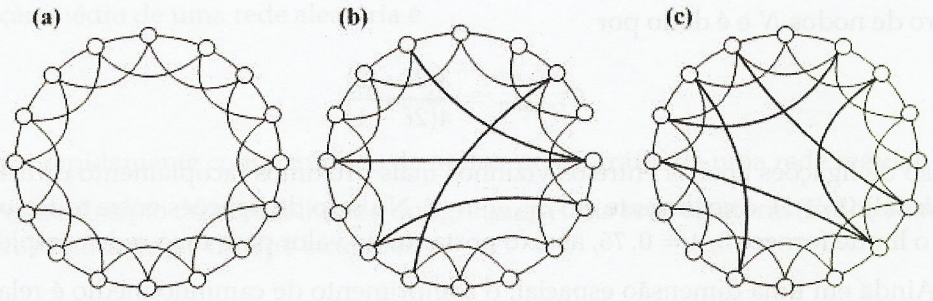

Figura 4.4: (a) Rede regular; (b) rede de pequeno-mundo do tipo Watts-Strogatz; (c) rede de pequeno-mundo do tipo Newman-Watts

Coeficiente de aglomeração

Outra quantidade interessante é o coeficiente de aglomeração ("clustering") médio numa rede C. Se um dado nó **a** está ligado a outros dois nós **b** e **c**, o coeficiente médio de aglomeração é a probabilidade de que os nós **b** e **c** estejam conectados entre si. Na obtenção da média fazemos esse cômputo sobre todos os trios de nós possíveis numa rede: sejam N_{tri} os número de triângulos (isto é, de trios de nodos completamente conectados entre si) e N_{con} o número de trios parcialmente conectados entre si (ou seja, basta que **a** e **b** estejam conectados a **c**). Então o coeficiente de aglomeração médio é dado por

$$C = \frac{3N_{tri}}{N_{con}}. \tag{4.3}$$

Numa rede completa, onde todos os pares possíveis de nodos são conectados por uma ligação, o coeficiente de aglomeração médio é igual a um, pois todos os triângulos possíveis são também trios conectados.

4.1.3 Redes regulares

Uma rede regular é um arranjo regular de nodos imerso num espaço Euclidiano D-dimensional, para o qual podemos associar uma distância espacial às ligações, de modo a termos ligações entre um nodo e seus ℓ vizinhos mais próximos, ou seja, 2ℓ ligações por nodo. No caso unidimensional ($D = 1$), por exemplo, podemos considerar uma cadeia de nodos com condições periódicas de contorno, e com ligações entre um nodo e seus 2 vizinhos mais próximos (tais ligações são denominadas locais) [Fig. 4.4(a)].

No caso unidimensional, pode-se mostrar que o coeficiente de aglomeração independe

do número de nodos N e é dado por

$$C_{regular} = \frac{3(2\ell - 2)}{4(2\ell - 1)}. \tag{4.4}$$

Para o caso de ligações apenas entre os vizinhos mais próximos (acoplamento difusivo, Laplaciano ou local) ($\ell = 1$), o coeficiente é $C_{regular} = 0$. No caso de ligações entre todos os vizinhos ($\ell \to \infty$), o limite fornece $3/4 = 0,75$, abaixo portanto do valor para uma rede completa.

Ainda em uma dimensão espacial, o comprimento de caminho médio é relativamente grande ($L_{regular} \sim N$). O grau de todos os nós de uma rede unidimensional regular é 2ℓ, de modo que a distribuição de probabilidade é singular: $P(k) = \delta(k - 2\ell)$. Além disso o número de ligações será $K = 2\ell N$, de modo que a densidade de ligações é

$$\rho_{regular} = \frac{\ell}{N - 1}.$$

e o grau médio de um nodo é $< k >= 2\ell$

A matriz de adjacência de uma rede regular com ℓ vizinhos mais próximos tem elementos não-nulos apenas nas ℓ diagonais paralelas à diagonal principal (cujos elementos são nulos por construção), os demais elementos sendo zero.

$$a_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se } i \neq j \pm 1, j \pm 2, \ldots j \pm \ell \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \tag{4.5}$$

4.1.4 Redes aleatórias

Uma rede aleatória (ou rede de Erdös-Renyi) é obtida, a partir de N nodos inicialmente desacopladas, da seguinte forma: constroem-se ligações entre pares de nodos aleatoriamente escolhidos com uma probabilidade uniforme p, de modo que cada par de nodos tem uma mesma probabilidade p de estarem conectados [15]. Por construção, deliberadamente descartamos eventuais auto-conexões entre nodos. Supondo que desejamos construir uma rede aleatória com N nodos e K ligações, podemos fazer p igual à densidade de ligações da rede, ou seja

$$p = \frac{K}{N(N - 1)}. \tag{4.6}$$

O comprimento médio de caminho para uma rede aleatória com N nodos e K ligações é dado por

$$L_{random} \sim \frac{\ln N}{\ln[(K/N) - 1]}, \tag{4.7}$$

que, devido à presença dos logaritmos, aumenta muito mais lentamente com o número N de nodos do que para uma rede regular sendo, portanto, relativamente baixo. O coeficiente de

aglomeração médio de uma rede aleatória é

$$C_{random} \sim \frac{K/N}{N}, \tag{4.8}$$

que diminui rapidamente com o número de nodos, ao contrário de uma rede regular.

A distribuição de probabilidade dos graus em uma rede aleatória (Erdös-Renyi) com N nodos e probabilidade p é do tipo binomial

$$P(k) \sim p^k (1-p)^{N-1-k} \tag{4.9}$$

No caso de $N \to \infty$ com $Np = const.$ essa distribuição torna-se do tipo Poisson (exponencial)

$$P(k) \sim \frac{(Np)^k e^{-Np}}{k!} \sim e^{-\alpha k} \tag{4.10}$$

onde $\alpha > 0$ é uma constante. Já a matriz de adjacência de uma rede aleatória tem K elementos iguais a 1 esparsamente distribuidos em $N \times N$ elementos.

4.1.5 Redes de pequeno-mundo

Redes de pequeno-mundo têm comprimentos de caminho médios tipicamente pequenos, da mesma ordem de redes aleatórias ($L \sim L_{random}$), mas os seus coeficientes médios de aglomeração são maiores (às vezes muito maiores) do que para uma rede aleatória ($C \gg C_{random}$). É possível obter redes de pequeno-mundo a partir de cadeias unidimensionais regulares a partir de dois procedimentos similares: Watts-Strogatz [12] e Newman-Watts [13].

As redes de pequeno-mundo do tipo Watts-Strogatz (WS) são construidas partindo de uma cadeia unidimensional e replugando conexões locais de forma aleatória com uma dada probabilidade p em conexões não-locais também escolhidas de forma aleatória com a mesma probabilidade [Fig. 4.4(b)]. Se há 2ℓ conexões entre vizinhos na cadeia unidimensional, o grau médio da rede WS continua sendo ℓ, mas o grau de cada nodo pode ser menor ou maior que 2ℓ devido às conexões que foram removidas ou adicionadas, respectivamente.

Se a probabilidade p de ligações replugadas for nula, temos simplesmente uma rede unidimensional regular. Já se $p \to 1$, obtemos uma rede aleatória do tipo Erdös-Renyi [Fig. 4.5]. Para $0 < p < 1$ podemos ter uma rede do tipo WS desde que tenhamos satisfeitas as duas condições:

$$L(p) \sim L_{random}, \qquad C(p) > C_{random} \tag{4.11}$$

o que pode ser verificado numericamente computando L e C para uma rede WS como uma função da probabilidade p [Fig. 4.6(a)].

Observamos que tanto C como L diminuem, de forma geral, com o aumento de p, com os comportamentos limites esperados. As condições de pequeno mundo (4.11) são bastante

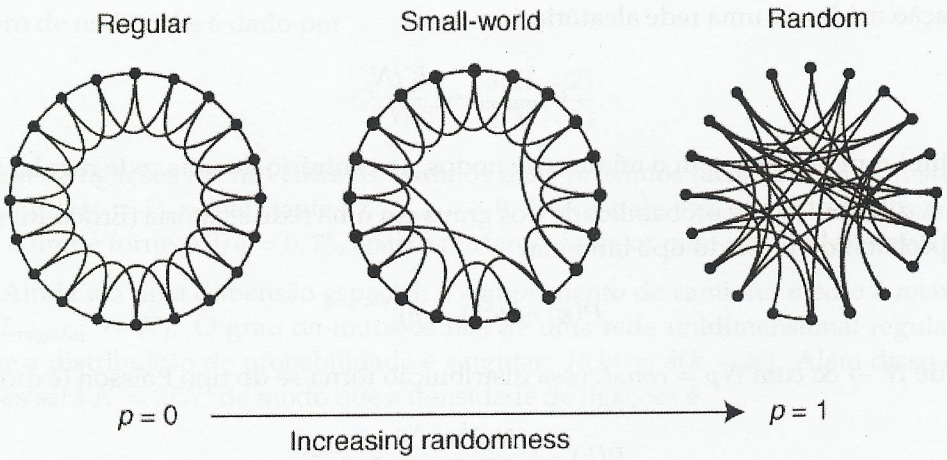

Figura 4.5: Redes de pequeno-mundo do tipo Watts-Strogatz e seus casos limites.

vagas, de forma que uma maneira de quantificar essa escolha consiste em determinar a distância relativa entre C e L [6]:

$$D(p) = \frac{C(p)}{C(0)} - \frac{L(p)}{L(0)}, \tag{4.12}$$

que aparece como linhas tracejadas na Fig. 4.6(a). Quanto maior for essa diferença (desde que L seja pequeno), tanto melhor as condições que definem as redes WS. Concluimos que os valores dessa diferença são máximos para o intervalo $0,001 \lesssim p \lesssim 0,005$.

Outra maneira de fazer essa quantificação é definir as razões

$$\lambda = \frac{L}{L_{random}}, \qquad \gamma = \frac{C}{C_{random}}, \tag{4.13}$$

de forma que $\lambda \sim 1$ e $\gamma > 1$ para uma rede de pequeno-mundo. Podemos definir, ainda, uma figura de mérito

$$\sigma = \frac{\gamma}{\lambda} > 1 \tag{4.14}$$

para uma rede de pequeno-mundo.

Redes do tipo Newman-Watts (NW) são também obtidas a partir da cadeia unidimensional, mas as conexões são adicionadas (e não replugadas, como nas redes WS) aleatoriamente com uma probabilidade p [Fig. 4.4(c)]. As propriedades das redes NW são similares às redes WS para valores baixos de p, mas nas redes NW nós evitamos a ocorrência de pedaços da rede original desconectados do restante, o que pode acontecer em redes WS. Em particular, o limite $p = 0$ é o mesmo (rede unidimensional regular). As condições de pequeno mundo (4.11) são satisfeitas, em redes NW, para um intervalo similar ao das redes WS [Fig. 4.6(b)].

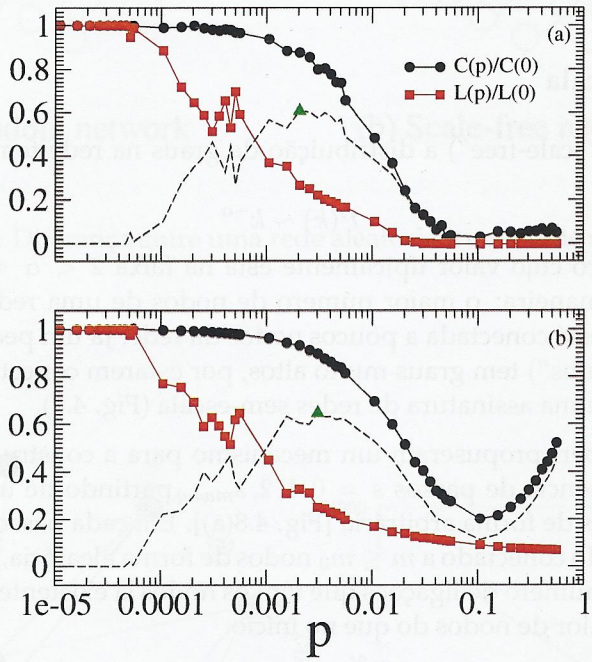

Figura 4.6: Coeficiente médio de aglomeração e comprimento de caminho médio como função da probabilidade p para redes de pequeno-mundo dos tipos Watts-Strogatz (a) e Newman-Watts (b) [6]

Mas no limite $p \to 1$ o comportamento é diferente, pois observamos que o coeficiente de aglomeração, depois de cair até um valor mínimo em $p \sim 0,1$, começa a aumentar na medida em que p aproxima-se de 1. Isso significa que, no limite de p alto, as redes NW tendem não a redes aleatórias e sim a redes densamente conectadas. Na verdade, se 2ℓ é o grau dos nodos para o caso $p = 0$, quando $p = 1$ todos os nodos têm uma conexão não-local a mais, de modo que o grau aumenta para $2\ell + 1$. No entanto, ainda estamos longe do caso de uma rede completa, para a qual todos os nodos estão conectados com todos os outros. De fato, o limite $p \to 1$ na Fig. 4.6(b) sugere que $C(p \to 1) \sim 0,75$, que está aquém do valor que teria uma rede completa ($C = 1$).

4.1.6 Redes sem escala

Em redes sem escala ("scale-free") a distribuição de graus na rede tem a forma de uma lei de potência

$$P(k) \sim k^{-\alpha} \tag{4.15}$$

onde α é um parâmetro cujo valor tipicamente está na faixa $2 < \alpha < 3$ [15]. Interpretamos esse fato da seguinte maneira: o maior número de nodos de uma rede sem escala têm graus muito baixos, ou seja, está conectada a poucos nodos da rede. Já um pequeno número de nodos (também chamados "hubs") tem graus muito altos, por estarem conectados a muitos nodos. A existência de "hubs" é uma assinatura de redes sem-escala (Fig. 4.7).

Barabási e Albert propuseram um mecanismo para a construção de redes sem escala por meio de uma sequência de passos $s = 0, 1, 2, s_{max}$, partindo de uma rede com m_0 nodos inicialmente conectados de forma arbitrária [Fig. 4.8(a)]. Em cada passo um nodo de cada vez é adicionado à rede, sendo conectado a $m \leq m_0$ nodos de forma aleatória, com uma probabilidade que é proporcional ao número de ligações que têm os nodos já existentes. O processo encerra-se para um número N maior de nodos do que no início.

A probabilidade p_i de que o novo nodo seja conectado ao i-ésimo nodo, com grau k_i, é dada por

$$p_i = \frac{k_i}{\sum_j k_j} \tag{4.16}$$

onde no denominador a soma é feita sobre todos os nodos pré-existentes (ou seja, o número de ligações da rede nesse passo). Como p_i é maior para os nodos com graus maiores, com a sequência de passos as novas conexões tendem a ser feitas preferencialmente com nodos já bem conectados, gerando os "hubs".

No modelo de Barabási-Albert (BA) para uma rede sem-escala, a distribuição de nodos é da forma (4.15) com $\alpha = 3$, para $N \to \infty$. Quando N é baixo esse expoente é significativamente menor, da ordem de 2 [Fig. 4.8(b)] . A distância geodésica média depende do número de nodos na forma [15]

$$L \sim \frac{\ln N}{\ln \ln N} \tag{4.17}$$

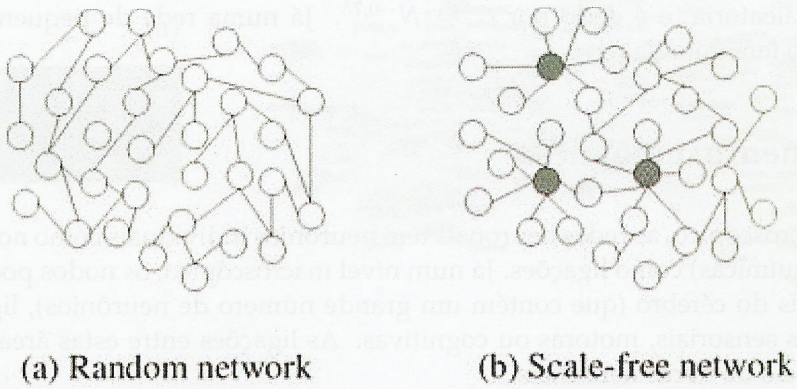

Figura 4.7: Diferença entre uma rede aleatória e uma rede sem escala

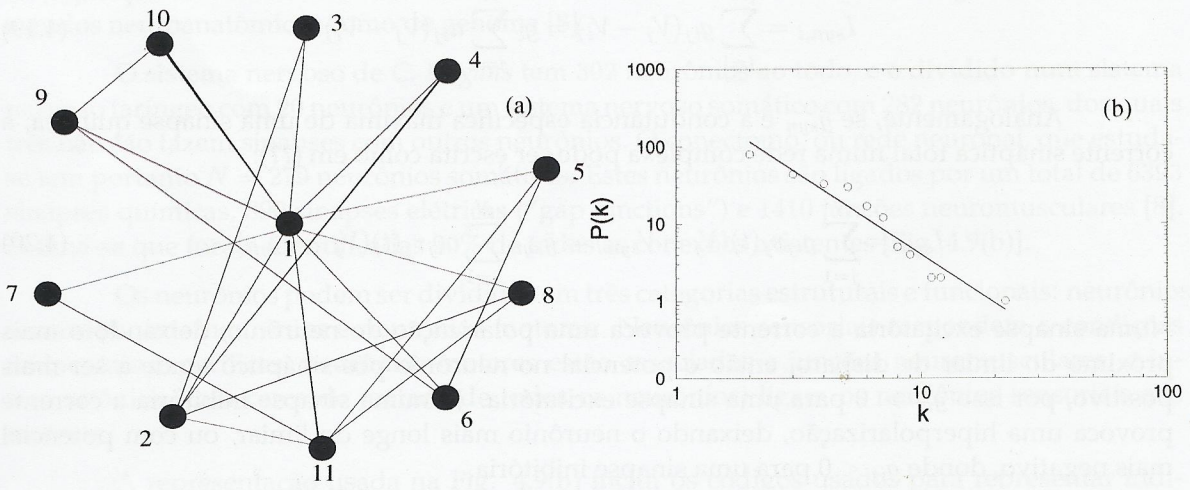

Figura 4.8: (a) Rede inicial no modelo de BA (b) Distribuição de probabilidade para $m_0 = 11$, $m = 2$ e $N = 230$ [7]. A linha cheia é um ajuste na forma $k^{-2,08}$.

de forma que numa rede BA a distância geodésica é menor, em geral, do que para uma rede aleatória. Já o coeficiente médio de aglomeração para uma rede BA é, em geral, maior do que para uma rede aleatória, e é dado por $C \sim N^{-0,75}$. Já numa rede de pequeno mundo C é independente do tamanho da rede.

4.2 Redes neuroanatômicas

Em um nível microscópico, as redes neuronais têm neurônios individuais como nodos e sinapses (elétricas e/ou químicas) como ligações. Já num nível macroscópico, os nodos podem representar áreas corticais do cérebro (que contém um grande número de neurônios), ligadas a determinadas funções sensoriais, motoras ou cognitivas. As ligações entre estas áreas corticais são efetuadas por meio de fibras neuronais.

Num nível microscópico, supondo conhecida a matriz de adjacência da rede a_{ij}, do ponto de vista de um modelo do tipo Hodgkin-Huxley, se g_c indica a condutância específica de uma sinapse elétrica, então podemos definir uma matriz de condutâncias

$$g_{ij} = g_c a_{ij}, \tag{4.18}$$

que entra nas equações que fornecem a corrente sináptica total, como em (3.2), que torna-se assim

$$I_{syn,i} = \sum_{j=1}^{N} g_{ij}(V_j - V_i) = g_c \sum_{j=1}^{N} a_{ij}(V_j - V_i). \tag{4.19}$$

Analogamente, se $\bar{g}_{syn}$ é a condutância específica máxima de uma sinapse química, a corrente sináptica total numa rede complexa pode ser escrita como em (**??**):

$$I_{syn} = \sum_{j=1}^{N} g_{ij} r_j(t)(V_j - V_{syn}) = \bar{g}_{syn} \sum_{j=1}^{N} a_{ij} r_j(t)(V_j - V_{syn}). \tag{4.20}$$

Numa sinapse excitatória a corrente provoca uma polarização do neurônio, deixando-o mais próximo do limiar de disparo, então o potencial no neurônio pós-sináptico tende a ser mais positivo, por isso $g_{ij} > 0$ para uma sinapse excitatória. Já numa sinapse inibitória a corrente provoca uma hiperpolarização, deixando o neurônio mais longe do limiar, ou com potencial mais negativo, donde $g_{ij} < 0$ para uma sinapse inibitória.

Seja o i-ésimo neurônio pós-sináptico. Se $g_{ij} > 0$ para o j-ésimo neurônio pré-sináptico, então o próprio neurônio pré-sináptico é dito excitatório; caso $g_{ij} < 0$ ele é inibitório. No cérebro entre 75% e 80% dos neurônios são excitatórios (do tipo piramidal), enquanto de 20 a 25% são inibitórios (interneurônios) [18]. Devido ao menor número de sinapses inibitórias, a intensidade da conexão é usualmente maior do que para sinapses excitatórias. É comum, portanto, estabelecermos condutâncias diferentes para neurônios excitatórios $\bar{g}_{j,exc}$ e inibitórios $\bar{g}_{j,inh}$.

(a)



(b)

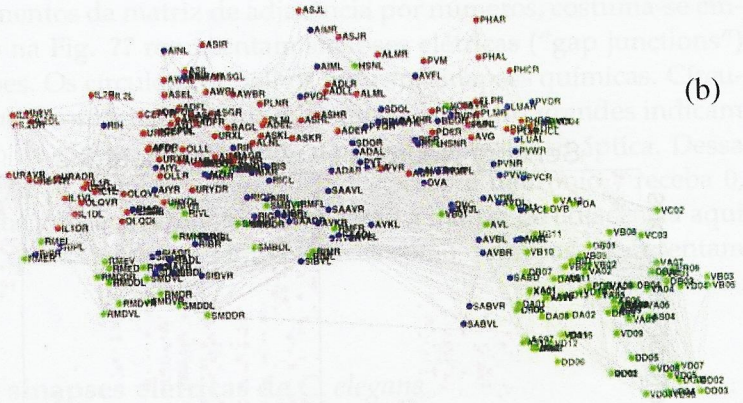

Figura 4.9: *C. elegans* e seu conectomo

4.2.1 Sistema nervoso de *C. elegans*

Há relativamente poucos exemplos de redes neuroanatômicas conhecidas em detalhe. Um exemplo sendo o nematódeo *Caenorhabditis elegans*, com cerca de $1mm$ de comprimento [Fig. 4.9(a)], e que tem sido estudado exaustivamente como um tipo modelo de organismo, tanto em estudos neuroanatômicos como de genoma [8].

O sistema nervoso de *C. Elegans* tem 302 neurônios ao todo, e é dividido num sistema nervoso faríngeo com 20 neurônios e um sistema nervoso somático com 282 neurônios, dos quais três não são fazem sinapses com outros neurônios. O conectomo, ou rede neuronal, que estuda-se tem portanto $N = 279$ neurônios somáticos. Estes neurônios são ligados por um total de 6393 sinapses químicas, 890 sinapses elétricas ("gap junctions") e 1410 junções neuromusculares [8]. Estima-se que foram identificadas 90% de todas as conexões existentes [Fig. 4.9(b)].

Os neurônios podem ser divididos em três categorias estruturais e funcionais: neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores. Neurônios sensoriais respondem a condições ambientais específicas, neurônios motores estão associados a junções neuromusculares, e interneurônios (com cerca de metade de todos os neurônios) ligam os neurônios sensoriais aos motores.

A representação usada na Fig. 4.9(b) inclui os códigos usados para representar individualmente os neurônios e ilustra o caráter de rede complexa do conectomo de *C. elegans*, mas é inconveniente para o seu estudo. Uma forma alternativa de representar as conexões consiste na matriz de adjacência **A** representada na Fig. **??**. Os neurônios (sem os nomes indicados) são representados pelas linhas e colunas da matriz: o elemento a_{ij} é o número total de conexões sinápticas do i-ésimo para o j-ésimo neurônio. Se dois neurônios não são conectados, o elemento de matriz correspondente é zero.

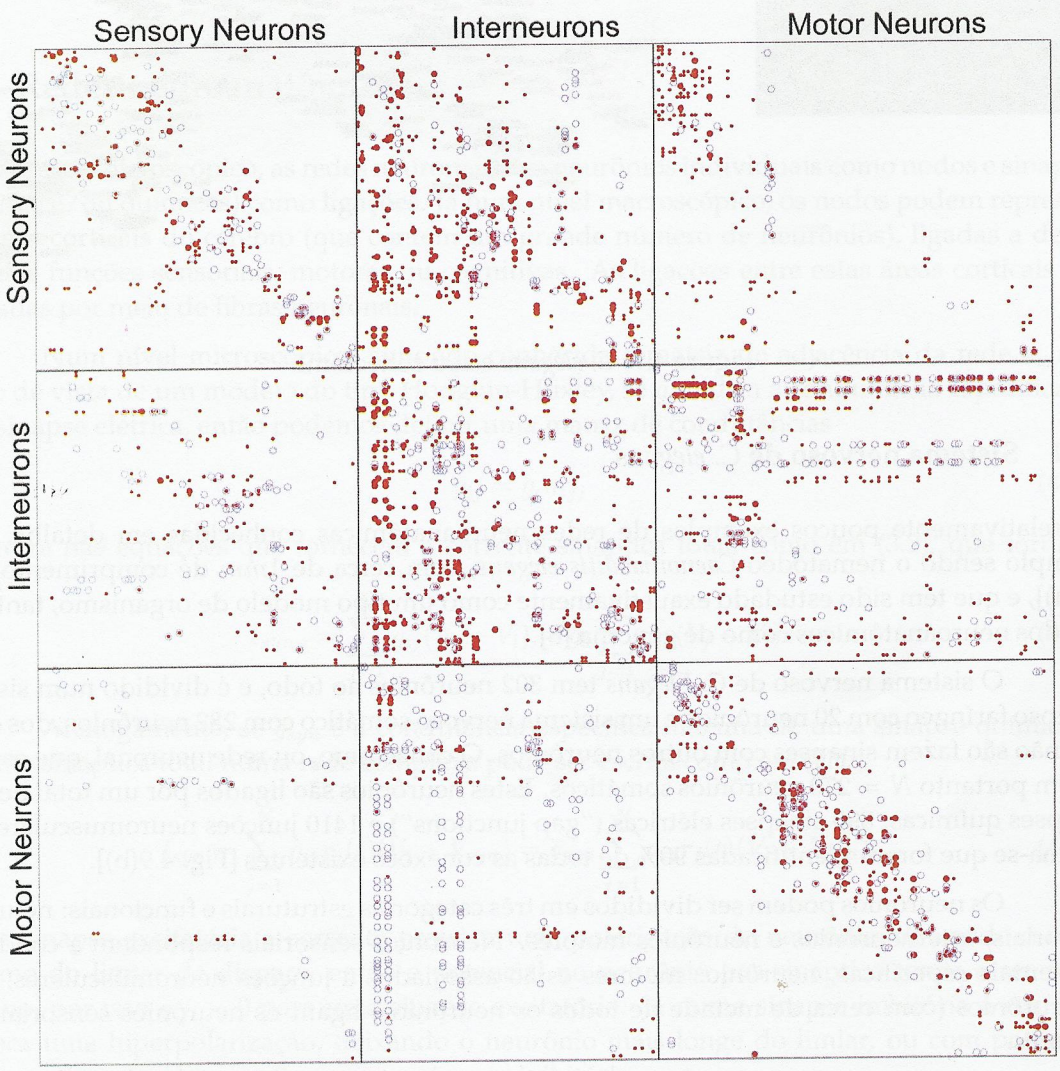

Figura 4.10: Matriz de adjacência da rede neuronal de *C. elegans* [8].

Ao invés de indicar os elementos da matriz de adjacência por números, costuma-se empregar símbolos. Os círculos azuis na Fig. ?? representam sinapses elétricas ("gap junctions") independente do número de sinapses. Os círculos vermelhos indicam sinapses químicas. Círculos pequenos indicam menos do que 5 contactos sinápticos, enquanto círculos grandes indicam mais do que 5 contactos. O número de contactos representa o peso da conexão sináptica. Dessa forma a matriz de adjacência (4.10) é ponderada em $a_{ij} = 0, 1, 2$, caso o neurônio j receba 0, entre 1 e 5, e mais do que 5 contactos, respectivamente. Além disso a matriz de adjacência aqui é simétrica ($a_{ij} = a_{ji}$), o que indica que as sinapses, tanto elétricas como químicas, representam ligações bidirecionais.

4.2.2 Propriedades da rede de sinapses elétricas de *C. elegans*

As propriedades estatísticas do conectomo de *C. elegans* são diferentes para as sinapses elétricas e químicas, e podem ser estudadas por meio dos quantificadores que vimos na descrição de redes complexas. A rede de sinapses elétricas consiste de $N = 279$ neurônios ligados por 514 sinapses. A distribuição de graus dos nodos obedece a uma lei de potência da forma $P(k) \sim k^{2,76\pm0,06}$, o que indica ser a rede elétrica do tipo sem escala.

O comprimento de caminho médio para a rede de sinapses elétricas é $L = 4,52$. Uma rede aleatória (Erdös-Renyi) com o mesmo número de nodos e ligações corresponde a um valor de probabilidade dado por (4.6):

$$p = \frac{514}{279 \times 278} = 0,007.$$

Para esta rede aleatória correspondente a distância geodésica média seria $L_{random} \approx 4,0$, ou seja $\lambda = 1,13 \sim 1$. O coeficiente médio de aglomeração é $C = 0,21$, ao passo que numa rede aleatória semelhante seria de $C_{random} = 0,015$, ou seja $\gamma = 14 \gg 1$. A figura de mérito é $\sigma = 14/1,13 = 12,4 \gg 1$, tal que a rede de sinapses elétricas é do tipo pequeno-mundo (além de serem sem escala).

4.2.3 Propriedades da rede de sinapses químicas de *C. elegans*

A rede de sinapses químicas tem $N = 279$ neurônios ligados por 2194 sinapses químicas. Ao contrário da rede de sinapses elétricas, a matriz de adjacência agora é não-simétrica, indicando conexões unidirecionais: o número de conexões entrando no neurônio (grau k_{in}) é diferente do número de conexões saindo do mesmo neurônio (grau k_{out}). Se conhecemos a matriz de adjacência da rede $\mathbf{A}$, estes graus são obtidos como

$$k_{out}(i) = \sum_{j=1}^{N} a_{ij}, \qquad k_{in}(i) = \sum_{j=1}^{N} a_{ji}. \tag{4.21}$$

$$p = \frac{2194}{279 \times 278} = 0,03$$

O número médio de conexões entrando ou saindo de cada neurônio é o mesmo, igual a $< k >= 7,86$.

As distribuições de grau entrando e saindo são diferentes, mas bastante correlacionadas. Em ambos os casos teremos também leis de potência para as distribuições $P(k) \sim k^{-\gamma}$, com expoentes $3,17 \pm 0,13$ e $4,22 \pm 0,20$, indicando que as rede de sinapses químicas também pode ser caracterizada como sem escala, tanto para os graus entrando como para os graus saindo.

O comprimento médio de caminho para a rede de sinapses químicas é $L = 3,48$. Para uma rede aleatória com o mesmo número de nodos e ligações este valor seria $L_{random} = 2,91$, de modo que $\lambda = 1,19$. O coeficiente médio de aglomeração é $C = 0,22$, ao passo que para uma rede aleatória seria $C_{random} = 0,079$, tal que $\gamma = 2,78$. A figura de mérito (4.14) fornece $\sigma = 2,34$, confirmando que a rede de sinapses químicas também é do tipo pequeno-mundo, ainda que não de modo tão evidente como a rede de sinapses elétricas.

Podemos, finalmente, considerar no mesmo pé de igualdade sinapses elétricas e químicas e trabalhar com a rede neuronal combinada, que possui $N = 279$ neurônios com 2990 conexões direcionadas. A distância geodésica média é $L = 2,87$ (da mesma ordem que $L_{random} = 2,62$, com $\lambda = 1,09$) e o coeficiente médio de aglomeração é $C = 0,26$ (muito maior que $C_{random} = 0,10$, com $\gamma = 2,6$), estabelecendo novamente a propriedade de pequeno-mundo com figura de mérito $\sigma = 2,38$.

4.2.4 Rede de áreas corticais do macaco e do gato

Há redes neuroanatômicas onde os nodos são áreas corticais do cérebro, conectadas por feixes axonais. Vamos descrever algumas destas redes que são estudadas em maior detalhe: a rede do córtex visual do macaco e a rede do córtex do gato. Nos dois casos foram verificadas as propriedades de pequeno-mundo, ou seja, $\sigma > 1$.

Córtex visual do macaco

Felleman e Van Essen compilaram uma matriz de adjacência para o córtex visual do macaco, com $N = 32$ áreas corticais (nodos) e $K = 305$ conexões axonais (ligações) [10]. A matriz de adjacência é representada na Fig. 4.11, onde as células em branco correspondem a $a_{ij} = 0$ e as células em preto a $a_{ij} = 1$ (as auto-interações, descartadas, são as células em cinza) [Fig. 4.11].

O comprimento médio de caminho para esta rede é $L = 1,73$ e o coeficiente médio de aglomeração é $C = 0,53$. As razões entre estas quantidades e aquelas de uma rede aleatória equivalente (mesmo número de nodos e ligações) são $\lambda = 1,04$ e $\gamma = 1,47$, dando uma figura de mérito $\sigma = 1,41 > 1$, indicando que a propriedade de pequeno-mundo é satisfeita [9].

$$p = \frac{305}{32 \times 31} \approx 0,31$$

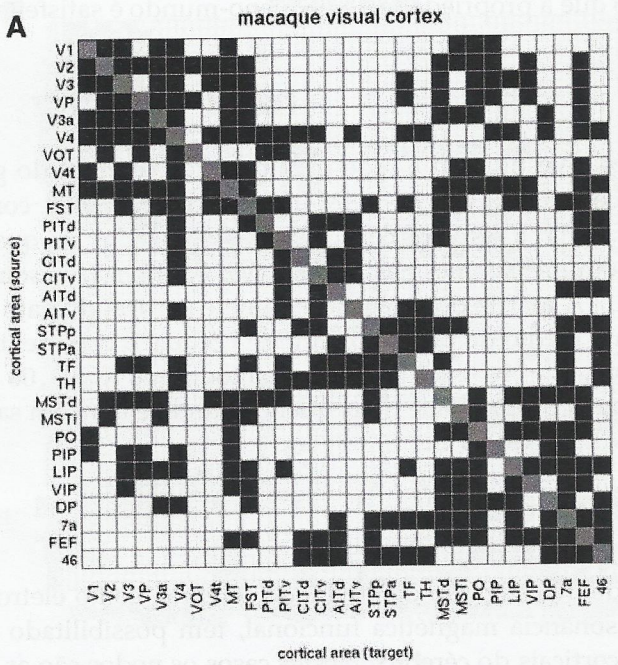

Figura 4.11: Matriz de adjacência da rede do córtex visual do macaco [10].

Córtex do macaco

Young e colaboradores estenderam o mapeamento das ligações axonais para todo o córtex do macaco, com um total de $N = 71$ áreas e $K = 746$ conexões. A matriz de adjacdência correspondente [Fig. 4.14] mostra que o córtex visual forma um bloco com maior densidade de conexões do que a rede como um todo. De fato, para o córtex visual a densidade é $\rho = 0,31$, enquanto para o córtex como um todo temos apenas $\rho = 0,15$

O comprimento médio de caminho para esta rede e o coeficiente médio de aglomeração são, respectivamente, iguais a $L = 2,38$ e $C = 0,46$, tais que $\lambda = 1,17$ e $\gamma = 3,06$, de modo que $\sigma = 2,61 > 1$, indicando que a propriedade de pequeno-mundo é satisfeita.

Córtex do gato

Scannell e colaboradores investigaram a rede para o córtex cerebral do gato, dividindo-o em $N = 52$ áreas corticais, conectadas por $K = 820$ ligações direcionadas, com uma densidade de ligações $\rho = 0,31$ (Fig. 4.13) [11]. As áreas corticais são organizadas em quatro classes de acordo com a funcionalidade comum das mesmas: visual (V), auditiva (A), somato-sensório-motora (SM) e frontolímbica (FL). A matriz de adjacência da rede cortical do gato está representada na Fig. 4.13. O comprimento médio de caminho para esta rede e o coeficiente médio de aglomeração são, respectivamente, $L = 1,81$ e $C = 0,55$, de modo que $\lambda = 1,06$ e $\gamma = 1,77$, portanto $\sigma = 3,22 > 1$, ou seja, aqui a propriedade de pequeno-mundo é também satisfeita.

4.3 Redes neurofuncionais

Técnicas não-invasivas de investigação da atividade cerebral, como eletroencefalografia, magnetoencéfalografia e ressonância magnética funcional, tem possibilitado a obtenção de redes funcionais para regiões corticais do cérebro. Nestes casos os nodos são as regiões corticais e as ligações referem-se ao grau de correlação funcional entre pares de regiões. Por exemplo, é analisada a resposta das várias regiões corticais a um determinado estímulo externo, registrando os sinais elétricos medidos em cada região. Calcula-se a correlação entre os dois sinais de modo que a conexão entre eles é proporcional ao valor da correlação. Adotando-se um limiar simples, podemos dizer que as áreas são conectadas ou não. Pode-se também estabelecer pesos para as conexões, que são proporcionais aos valores das correlações. Tais redes são denominadas neurofuncionais.

4.3.1 Redes de imagem por ressonância magnética funcional

Através da técnica de imagens do cérebro via ressonância magnética funcional (fMRI), é possível construir redes da forma descrita acima. Eguiluz e colaboradores fizeram este tipo de estudo

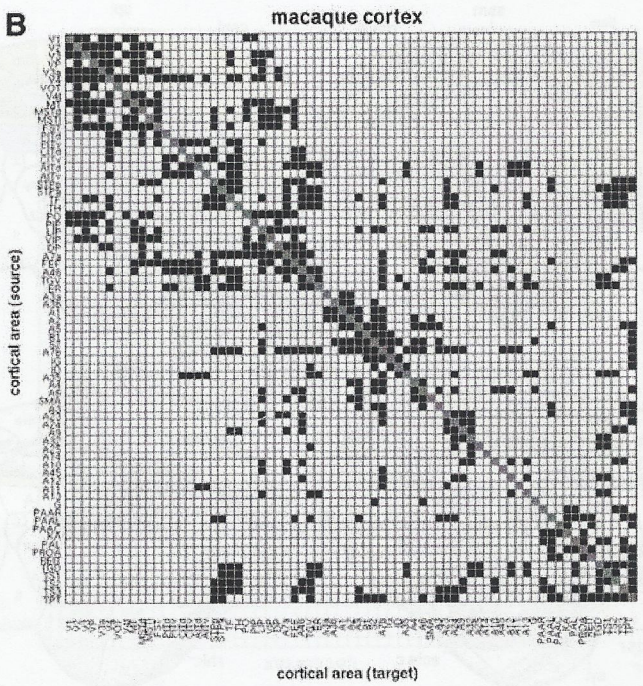

Figura 4.12: Matriz de adjacência da rede do córtex do macaco [10].

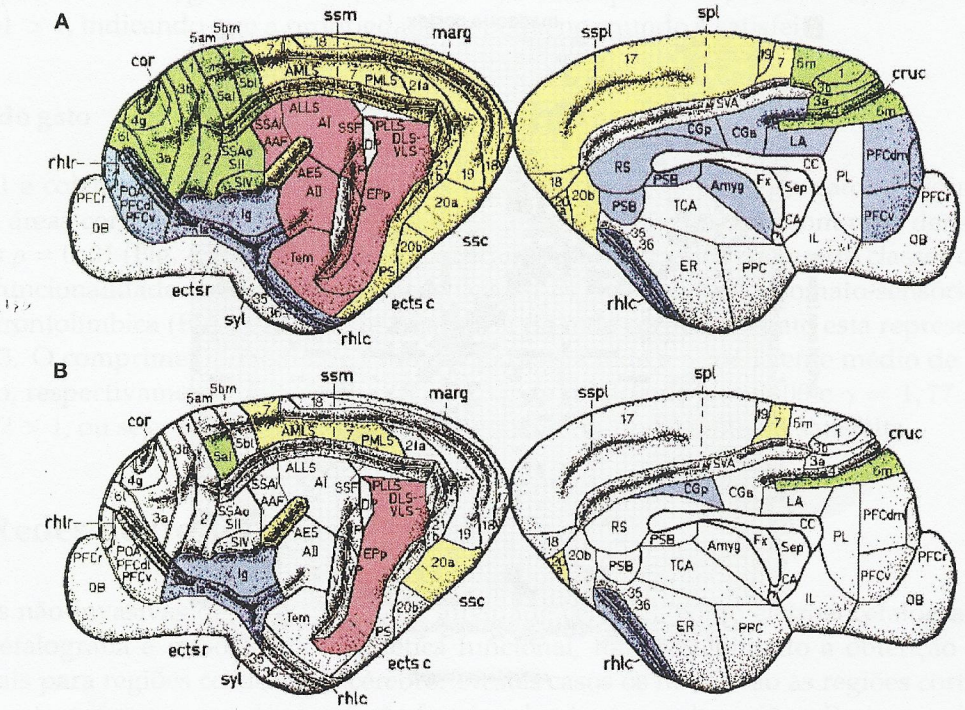

Figura 4.13: Áreas corticais do cérebro do gato.

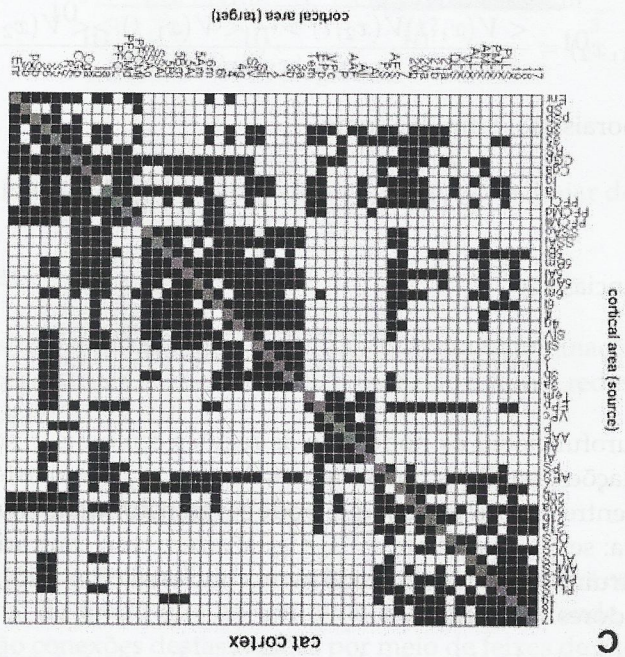

Figura 4.14: Matriz de adjacência da rede cortical do gato [10].

no cérebro humano por meio de estímulos motores (movimentando os dedos) [14]. A região cérebral analisada foi dividida em $36 \times 64 \times 64$ unidades (ou "voxels") de cerca de $30mm^3$ cada, e foram obtidas por fMRI sinais $V(x,t)$ indicando a atividade cerebral do voxel situado na posição x no tempo t.

Duas regiões do cérebro são funcionalmente conectadas se a correlação temporal entre as respectivas atividades excedem um valor limiar r_c, independentemente da sua conectividade anatômica, ou seja, encaramos as conexões de um ponto de vista funcional, não necessariamente estando relacionadas a sinapses, feixes axonais ou outro tipo de estrutura anatômica. O coeficiente de correlação linear entre um par de regiões cerebrais x_1 e x_2 é

$$r(x_1,x_2) = \frac{< V(x_1,t)V(x_2,t) > - < V(x_1,t) >< V(x_2,t) >}{\sigma(V(x_1))\sigma(V(x_2,t))}, \tag{4.22}$$

onde as médias temporais são definidas como

$$< V(x,t) >= \frac{1}{T}\int_0^T V(x,t)dt, \tag{4.23}$$

e as respectivas variâncias são

$$\sigma(V(x)) = \sqrt{< V(x,t)^2 > - < V(x,t) >^2}. \tag{4.24}$$

Na rede neurofuncional os nodos são as regiões cerebrais x_i, com $i = 1,2,\ldots N$, e as ligações são as correlações, medidas pelos valores de $r(x_i,x_j)$. Com estes valores obtemos uma matriz de correlação entre as regiões i e j, que pode ser transformada numa matriz de adjacência a_{ij} pela seguinte regra: se $r \geq r_c$ então $a_{ij} = 1$, e igual a zero caso contrário. A partir dessa matriz de adjacência reconstruimos, então, uma rede neurofuncional (Fig. 4.15), que pode ser analisada usando os quantificadores conhecidos.

Devido ao método de obtenção da matriz de adjacência, o número de regiões levadas em conta depende do valor do limiar de correlação r_c, pois se r_c é alto, mais difícil é levarmos em conta as correlações e menor serão as regiões a serem levadas em conta. Por exemplo, se $r_c = 0,6$, temos $N = 31503$ regiões cerebrais com $K = 426735$ ligações funcionais, com uma densidade de conexões $\rho = 4,3 \times 10^{-4}$. O coeficiente médio de aglomeração e o comprimento médio de caminho são, respectivamente, $C = 0,14$ e $L = 11,4$, tais que $\gamma = 325$ e $\lambda = 2,92$, dando uma figura de mérito $\sigma = 111$ bastante convincente para a propriedade de pequeno-mundo. Conclusões semelhantes são válidas para outros valores de r_c estudados [14].

A distribuição de graus dessa rede foi determinada para valores diferentes do limiar de correlação r_c como sendo uma lei de potência $P(k) \sim k^{-\alpha}$, com valores do expoente α entre $2,0$ e $2,2$, dependendo do valor de r_c considerado (Fig. 4.16). Isto significa que, além de possuir a propriedade de pequeno-mundo, esta rede neurofuncional também é sem escala. O grau médio dos nodos nessa rede é $< k >= 13,4$.

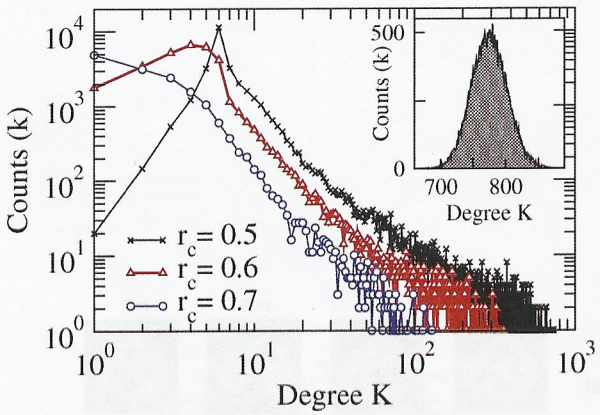

Figura 4.16: Distribuição de grau para valores diferentes do limiar de correlação [14].

4.3.2 Redes de redes

Há vários tipos possíveis de redes de redes, devido às inúmeras combinações entre tipos de redes que podemos estabelecer. Nestas notas iremos descrever dois tipos: redes de redes aleatórias e redes do tipo "clube dos ricos".

Redes de redes de pequeno mundo

Em redes neuroanatômicas podemos dividir o córtex cerebral em regiões cujos padrões de conectividade são conhecidos, de modo que há um nível macroscópico onde os nodos são regiões corticais e as ligações são conexões destas regiões por meio de feixes de axônios. Por outro lado, num nível microscópico cada região cortical é constituida por neurônios, e portanto podemos descrever cada região por uma rede. Como veremos na sequência, há evidências empíricas de que redes neuronais de interesse são do tipo pequeno mundo, então temos uma rede de redes de pequeno mundo.

Em cada região cortical, dos N neurônios que formam cada rede de pequeno mundo correspondente, há de 30 a 40% de neurônios envolvidos em comunicações entre áreas diferentes, os demais conectando neurônios dentro da mesma área. Podemos modelar esta estrutura por meio de uma rede de redes de pequeno mundo onde um certo número de neurônios aleatoriamente escolhidos em cada rede (com uma dada probabilidade inter-redes p_{inter}) conecta-se com neurônios de outras áreas corticais.

Como cada rede de pequeno mundo pode ser construida, a partir dos procedimentos de Watts-Strogatz ou Newman-Watts, adicionando atalhos a uma rede regular unidimensional

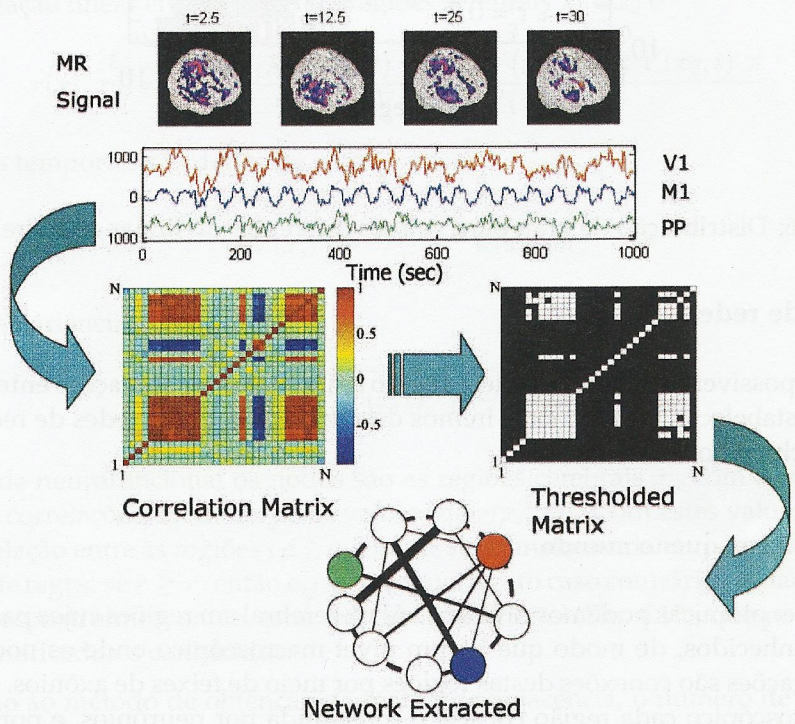

Figura 4.15: Construção de uma rede neurofuncional a partir de imagens de ressonância magnética nuclear [14].

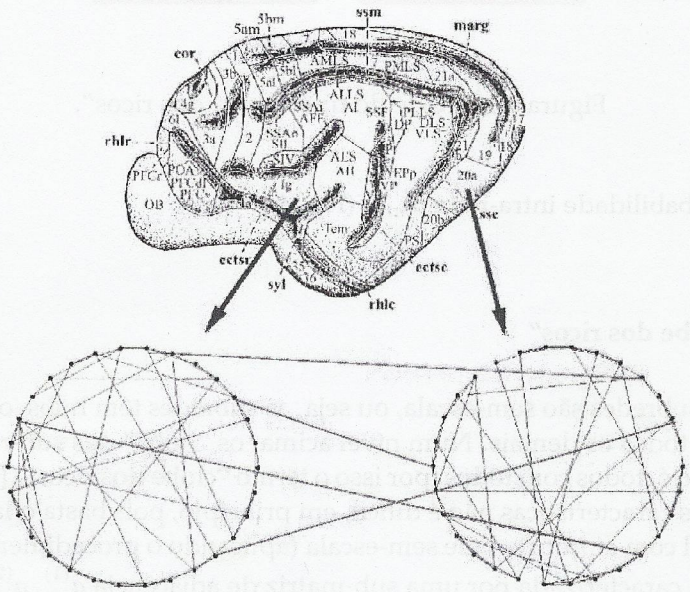

Figura 4.17: Rede de redes de pequeno mundo na descrição de áreas corticais do cérebro do gato [18].

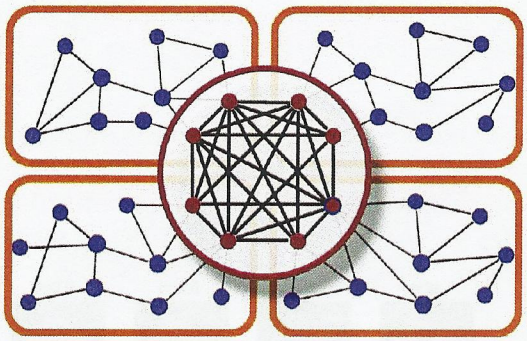

Figura 4.18: Rede do tipo "clube dos ricos".

com uma dada probabilidade intra-rede p_{intra} (Fig. 4.17).

Redes do tipo "clube dos ricos"

São redes onde as subredes são sem-escala, ou seja, as subredes têm hubs, ou nodos muito mais conectados do que todos os demais. Num nível acima, os "hubs" das sub-redes são conectados de forma global, isto é, todos com todos (por isso o termo "clube dos ricos") [Fig. 4.18]. Construir uma rede com essas características não é difícil, em princípio, pois basta criar um número M de subredes, cada qual com a propriedade sem-escala (aplicando o procedimento Barabási-Albert). Cada sub-rede será caracterizada por uma sub-matriz de adjacência $a_{ij}^{(1)}, a_{ij}^{(2)}, \ldots a_{ij}^{(M)}$.

Identificamos o "hub", ou nodo mais conectado de cada uma das sub-redes: $\mathbf{h}_1, \mathbf{h}_2, \ldots \mathbf{h}_M$. Estes "hubs" são, por sua vez, conectados globalmente (todos com todos), ou seja, a matriz de adjacência dos hubs tem todos os seus elementos iguais a $a_{ij} = 1$ (com exceção da diagonal principal, que representa auto-conexões). Se imaginarmos uma única matriz de adjacência, as sub-matrizes são blocos diagonais, e os únicos elementos não-diagonais seriam correspondentes aos "hubs" (um por bloco). Como é uma matriz altamente esparsa, pode não ser conveniente armazenar seus elementos na forma de matriz (visto que ela terá um grande número de zeros), e sim na forma de uma outra estrutura de dados, como uma lista ligada.

Outra questão, de maior interesse prático em Neurociência Computacional, consiste em saber se uma dada rede neuronal apresenta uma estrutura compatível com uma rede deste tipo. Para isso devemos determinar o número de "hubs" que existe na rede, o que pode ser feito computando a chamada k'-densidade de conexões, denotada por $\rho(k')$, que é a fração de nodos com graus maiores do que k'. Se $N_{k'}$ é o número de nodos com graus $k \geq k'$ e $L_{k'}$ é o número de

ligações entre eles, a k'-densidade é definida como

$$\rho(k') = \frac{L_{k'}}{N_{k'}(N_{k'} - 1)} \tag{4.25}$$

Se $k' = 0$ nós recuperamos a densidade média de conexões para toda a rede, dada por (5.7). Para a rede do gato, a densidade-k de conexões cresce monotonicamente com k [?].