Capítulo 5

Rajadas de disparos ("bursting")

5.1 Introdução

No estudo que fizemos da dinâmica neuronal (modelo de Hodgkin-Huxley e afins) a resposta típica de um neurônio, ao ser injetada uma corrente externa (injetada ou sináptica), era uma sequência mais ou menos periódica de disparos (potenciais de ação), de acordo com a periodicidade ou não da própria corrente externa. Mas esta não é a única resposta possível de um neurônio. Outra resposta consiste em rajadas de disparos: o neurônio alterna grupos discretos de disparos rapidamente emitidos com períodos quiescentes antes da próxima rajada. Uma rajada de dois disparos é chamada um dubleto, de três disparos um tripleto e assim por diante.

Há duas escalas de tempo envolvidas no "bursting": uma escala rápida, caracterizada pela repetição dos disparos, e uma escala lenta, associada ao período quiescente. O período interburst é composto do período quiescente mais o período ativo [Fig. 5.1], e o período intraburst (ou interdisparos) é o intervalo de tempo entre dois disparos consecutivos. O "duty cycle" é a razão entre a fase ativa e o período interburst.

De acordo com Izhikevich, quase todo neurônio pode apresentar rajadas de disparos se

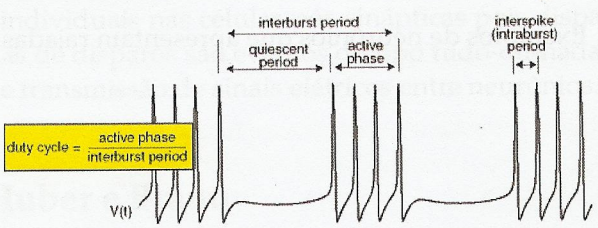


Figura 5.1: Rajadas de disparos

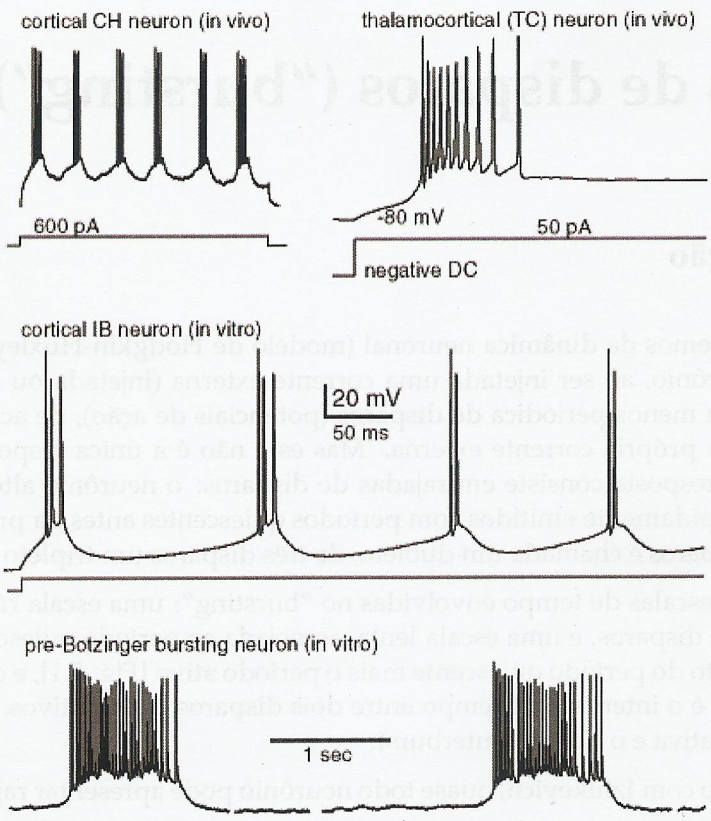


Figura 5.2: Exemplos de neurônios que apresentam rajadas de disparos

for estimulado ou manipulado farmacologicamente de maneira conveniente. Alguns exemplos de neurônios com essa atividade são os seguintes [?].

- Neurônios com rajadas intrínsecas de disparos (IB): se estimulados por um pulso de corrente contínua, apresentam uma rajada inicial de disparos seguida por rajadas menores e depois disparos tônicos. Ex.: neurônios piramidais da camada 5;
- Neurônios chattering (CH): apresentam rajadas de 3 a 5 disparos com um período interdisparos curto. Ex.: neurônioso piramidais das camadas 2, 3 e 4;
- Interneurônios
- Neurônios tálamo-corticais (TC)
- Células de Purkinje (PC)
- Neurônios respiratórios no complexo pré-Bötzinger: controlam o ciclo de respiração animal
- Células beta pancreáticas: controlam a secreção de insulina pelo pâncreas.

O regime de bursting é muito importante por diversas razões, sobretudo na facilitação da comunicação neuronal, assim como em atividades relacionadas à mobilidade e sincronização. Rajadas de disparos são mais confiáveis do que disparos individuais na indução de respostas nos neurônios pós-sinápticos. Por exemplo, numa rajada de vários disparos os potenciais pós-sinápticos excitatórios de cada disparo são somados, o que facilita obtermos um potencial acima do limiar. Além disso, a própria resposta sináptica à rajada é mais efetiva: as vesículas contendo neurotransmissores numa sinapse química podem não abrir quando um único disparo chega às extremidades axonais. No entanto, com uma rajada de disparos é mais provável que haja a liberação do neurotransmissor.

Uma rajada de disparos contém mais informação do que disparos individuais, se analisados como eventos individuais, já que pode-se codificar informação tanto no período interburst como intraburst. Podemos resumir dizendo que as rajadas de disparos têm um impacto maior do que disparos individuais nas células pós-sinápticas pois disparos podem ser devidos a ruido, enquanto rajadas de disparos são eventos do tipo tudo-ou-nada: ou é ou não é, então é um tipo mais robusto de transmissão de sinais elétricos entre neurônios.

5.2 Modelo de Huber e Braun

Do ponto de vista biofísico a atividade rápida de disparos se deve às mesmas correntes iônicas estudadadas no Capítulo 2 (essencialmente Sódio e Potássio). Já a escala lenta é produzida por

correntes iônicas (Cálcio) que modulam a atividade de disparos. É possível modelar matematicamente neurônios com rajadas de disparos adicionando correntes lentas de Ca no modelo de Hodgkin-Huxley [?].

No entanto há outros tipos de situação que podem ser modeladas, como neurônios termicamente sensíveis. Huber e Braun [?, ?, ?] propuseram um modelo para neurônios sensíveis à temperatura que descrevem padrões de disparos observados em laboratório em receptores faciais de temperatura e neurônios do hipotálamo de ratos [?], órgãos eletro-receptores no catfish de água doce [?], e em foto-receptores caudais do crayfish [?].

5.2.1 Formulação do modelo

O Modelo de Huber e Braun é semelhante ao de Hodgkin-Huxley, no sentido em que a variável dinâmica principal é o potencial de membrana do neurônio $V(t)$, que satisfaz uma equação de membrana (V é medido em mV e o tempo em ms):

$$C_M \frac{dV}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{sd} - I_{sa} - I_L + I_{ext}, \tag{5.1}$$

onde C_M é a capacitância específica de membrana (em $\mu F/cm^2$), I_{Na}, I_K, e I_L são as densidades de corrente devidas, respectivamente, aos canais iônicos de Sódio, Potássio e de fuga (medidas em $\mu A/cm^2$), e I_{ext} é a corrente externa (injetada e/ou devido ao acoplamento sináptico com outros neurônios).

As correntes "rápidas" I_{Na}, I_K e I_L são essencialmente as mesmas do modelo de Hodgkin-Huxley, e são responsáveis pela produção de disparos. A novidade em relação ao modelo de Hodgkin-Huxley é a presença de duas correntes adicionais: I_{sd}, relativa às oscilações intrínsecas sub-limiares, e I_{sa} relativa às oscilações de hiperpolarização. I_{sd} e I_{sa} são correntes lentas responsáveis pela ativação sublimiar, ou seja, elas ativam os neurônios mais lentamente quando os potenciais de membrana são mais baixos em relação ao limiar de disparos, e são basicamente responsáveis pela presença de rajadas de disparos no modelo [?].

É possível fazer um paralelo entre este modelo e aqueles onde há canais de Cálcio Ca^{2+}, os chamados canais SK ("small conductance calcium-activated potassium channels"). Os canais SK são um tipo de canal que permite a passagem de íons Potássio pela membrana neuronal e são abertos (ativados) pelo aumento da concetração de Cálcio Ca^{2+} intracelular. Nessa comparação, a combinação das corrente I_{sd} e I_{sa} desempenham o papel de canais de Cálcio sensível ao potencial de membrana. A diferença está em que os canais SK são ativados pela presença de ions Ca^{2+}, ao passo que tanto I_{sd} como I_{sa} são ativados pelo potencial de membrana.

As correntes iônicas do modelo de Huber-Braun satisfazem relações ôhmicas semel-

hantes às do modelo de Hodgkin-Huxley, nas seguintes formas:

$$I_{Na} = \rho \bar{g}_{Na} a_{Na} (V - E_{Na}), \quad (5.2)$$
$$I_K = \rho \bar{g}_K a_K (V - E_K), \quad (5.3)$$
$$I_{sd} = \rho \bar{g}_{sd} a_{sd} (V - E_{sd}), \quad (5.4)$$
$$I_{sa} = \rho \bar{g}_{sa} a_{sa} (V - E_{sa}), \quad (5.5)$$
$$I_L = \rho \bar{g}_L (V - V_L), \quad (5.6)$$

onde $\bar{g}_{Na}$, $\bar{g}_K$, $\bar{g}_{sd}$, $\bar{g}_{sa}$, e $\bar{g}_L$ são condutâncias específicas máximas associadas aos canais de Sódio, Potássio, etc. (todas medidas em mS/cm^2), e E_{Na}, E_K, E_{sd}, E_{sa} e E_L são os respectivos potenciais de Nernst (reversão).

As correntes para todos os canais, em neurônios termicamente sensíveis, podem ser modelados por um (mesmo) fator de escala dependente da temperatura T (medida em ^oC)

$$\rho(T) = 1.3^{\frac{(T-20)}{10}}. \quad (5.7)$$

onde T_0 é uma temperatura de referência.

As variáveis de ativação dos vários canais deste modelo a_{Na}, a_K, a_{sd}, e a_{sa} têm sua evolução temporal descrita por equações mestras que podem ser escritas nas mesmas formas empregadas no modelo de Hodgkin-Huxley:

$$\frac{da_{Na}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{Na}}(a_{Na,\infty} - a_{Na}), \quad (5.8)$$
$$\frac{da_K}{dt} = \frac{\phi}{\tau_K}(a_{K,\infty} - a_K), \quad (5.9)$$
$$\frac{da_{sd}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sd}}(a_{sd,\infty} - a_{sd}), \quad (5.10)$$
$$\frac{da_{sa}}{dt} = \frac{\phi}{\tau_{sa}}(-\eta I_{sd} - \gamma a_{sa}), \quad (5.11)$$

onde τ_{Na}, τ_K, τ_{sd} e τ_{sa} são tempos característico e η e γ parâmetros ajustáveis, além de um segundo fator de escala dependente da temperatura

$$\phi(T) = 3^{\frac{(T-20)}{10}}. \quad (5.12)$$

O fator η serve para descrever o aumento da concentração de íons de Cálcio a partir da corrente I_{sa}, enquanto γ leva em conta a eliminação ativa do Ca^{2+} intracelular.

Pode-se perguntar o porquê destas escolhas de fatores de escala, uma vez que a temperatura também afeta os potenciais de Nernst via o processo de difusão iônica pela membrana neuronal (vide Capítulo 2). A resposta é que o modelo de Huber e Braun é baseado em experimentos onde o efeito da temperatura nas condutâncias máximas é estudado em neurônios

Capacitância específica de membrana		$C_M = 1,0\mu F/cm^2$		
Condutância específica(mS/cm^2)				
$g_{Na} = 1,5$	$g_K = 2,0$	$g_{sd} = 0,25$	$g_{sa} = 0,4$	$g_\ell = 0,1$
Tempos característicos(ms)				
$\tau_{Na} = 0,05$	$\tau_K = 2,0$	$\tau_{sd} = 10$	$\tau_{sa} = 20$	
Potenciais de Nernst(mV)				
$V_{Na} = 50$	$V_{sd} = 50$	$V_K = -90$	$V_{sa} = -90$	$V_\ell = -60$
$V_{0Na} = -25$	$V_{0K} = -25$	$V_{0sd} = -40$		
Outros parâmetros				
$\eta = 0,012\mu A$	$\gamma = 0,17$			

Tabela 5.1: Valores de parâmetros do modelo de Huber e Braun [?].

pertencentes a termoreceptores. O modelamento do efeito térmico pode ser feito pela cinética química, onde o ingrediente básico é a taxa de reação. Chamamos $Q10$ a razão entre as taxas de reação a temperaturas que diferem de 10^oC. A Eq. (5.12) vem do fato experimental que as reações de cinética de ativação são tais que $Q10 = 3,0$, enquanto a Eq. (5.7) decorre do valor $Q10 = 1,3$ para o processo cinético respectivo.

No modelo de Huber-Braun, ao contrário do modelo de Hodgkin-Huxley, não há variáveis de inativação, somente variáveis de ativação dos diversos canais. As funções de ativação no estado estacionário são denotadas $a_{Na,\infty}$, $a_{K,\infty}$, $a_{sd,\infty}$, e estão relacionadas ao potencial de membrana pelas seguintes relações não-lineares

$$a_{Na,\infty} = \frac{1}{1+\exp[-0,25(V+25)]}, \tag{5.13}$$

$$a_{K,\infty} = \frac{1}{1+\exp[-0,25(V+25)]}, \tag{5.14}$$

$$a_{sd,\infty} = \frac{1}{1+\exp[-0,09(V+40)]}, \tag{5.15}$$

onde s_{Na}, s_K, e s_{sd} são constantes e V_{0Na}, V_{0K}, e V_{0sd} são potenciais de ativação. Os demais valores dos parâmetros usados no modelo de Huber-Braun são tabelados na Tab. 5.1. A temperatura que usaremos nas simulações numéricas é $T = 8.0^oC$, para a qual observamos a presença de rajadas de disparos.

5.2.2 Simulação numérica

O comportamento do potencial de membrana para o modelo de Huber e Braun é obtido por integração numérica do conjunto de equações (5.1), (5.2)-(5.6), e (5.8)-(5.15), usando os valores

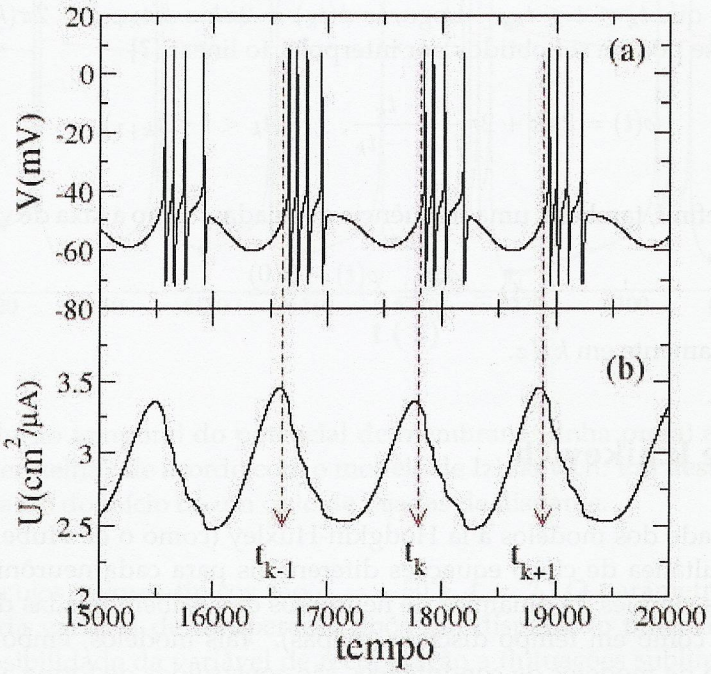


Figura 5.3: Evolução temporal do potencial de membrana (a) e da variável de recuperação (b) para o modelo de Huber e Braun para $I_{ext} = 0$. Os máximos locais da variável de recuperação são indicados por flechas verticais.

de parâmetros da Tabela 5.1. Ao todo, temos cinco equações diferenciais a resolver, enquanto no modelo de Hodgkin-Huxley temos apenas quatro. Para analisar os resultados, podemos definir uma variável de recuperação, definida como $U = 1/I_{sa}$, cuja função é modular a atividade do potencial de membrana.

Na Figura 5.3(a) mostramos a evolução temporal do potencial de membrana e em 5.3(b) da variável de recuperação, no caso onde a corrente externa é igual a zero. Como esperado, o potencial de membrana apresenta rajadas de disparos alternadas a períodos quiescentes. É curioso observarmos que no modelo de Huber-Braun os neurônios apresentam rajadas de disparos de forma espontânea, não havendo necessidade de uma corrente externa.

Como cada sequência de rajadas de disparos e períodos quiescentes repete-se de forma mais ou menos periódica, podemos falar num ciclo de rajadas de disparos (bursting cycle). Pode-

mos associar o início de cada ciclo ao instante de tempo em que a variável U possui um máximo local: seja t_k o instante de tempo em que o k-ésimo ciclo de rajadas inicia [vide Fig. 5.3(b)]. Entre t_k e t_{k+1}, que é o tempo em que inicia o próximo ciclo, é possível definir uma fase $\phi(t)$ que cresce de 2π na medida em que $t_k \leq t \leq t_{k+1}$. Logo, se $\phi(t_k) = 2\pi k$ e $\phi(t_{k+1}) = 2\pi(k+1)$, os valores intermediários da fase podem ser obtidos por interpolação linear [?]

$$\varphi(t) = 2\pi k + 2\pi \frac{t - t_k}{t_{k+1} - t_k}, \qquad (t_k < t < t_{k+1}). \tag{5.16}$$

Podemos definir, também, uma frequência de rajadas, como a taxa de variação temporal da fase

$$\Omega = \frac{d\varphi}{dt} \doteq \frac{\varphi(t) - \varphi(0)}{t}, \tag{5.17}$$

e que é medida diretamente em kHz.

5.3 Modelo de Izhikevich

Devido à complexidade dos modelos a la Hodgkin-Huxley (como o de Huber-Braun), que exigem a solução simultânea de cinco equações diferenciais para cada neurônio, têm sido propostos modelos mais simples da dinâmica de neurônios que exibem rajadas de disparos, tanto em tempo contínuo como em tempo discreto (mapas). Tais modelos, embora não tenham o background biofísico de modelos de condutância, são construidos de forma a exibirem o comportamento desejado - no caso bursting - com um pequeno número de parâmetros, o que facilita o seu uso para a simulação de um grande número de neurônios.

Um modelo a tempo contínuo foi proposto por Izhikevich e consiste em um sistema de duas equações diferenciais [?, ?]

$$\frac{dv}{dt} = 0,04v^2 + 5v + 140 - u + I, \tag{5.18}$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u), \tag{5.19}$$

onde v é o potencial de membrana do neurônio e u é uma variável de recuperação. Embora neste modelo todas as variáveis sejam adimensionais, é conveniente encarar os valores de v como sendo medidos em mV, o tempo t em ms, etc. (por isso usamos letras minúsculas para essas variávels adimensionais, para distingui-las das dimensionais dos outros modelos). A variável I corresponde à corrente externa, tanto a injetada por um eletrodo como aquela proveniente das conexões sinápticas com outros neurônios.

Se o potencial de membrana do neurônio excede um determinado limiar $v_0 = 30$, então o potencial de membrana e a variável de recuperação são resetados de acordo com as seguintes prescrições: $v \leftarrow c$ e $u \leftarrow u + d$, onde c e d são os valores imediatamente após o disparo das

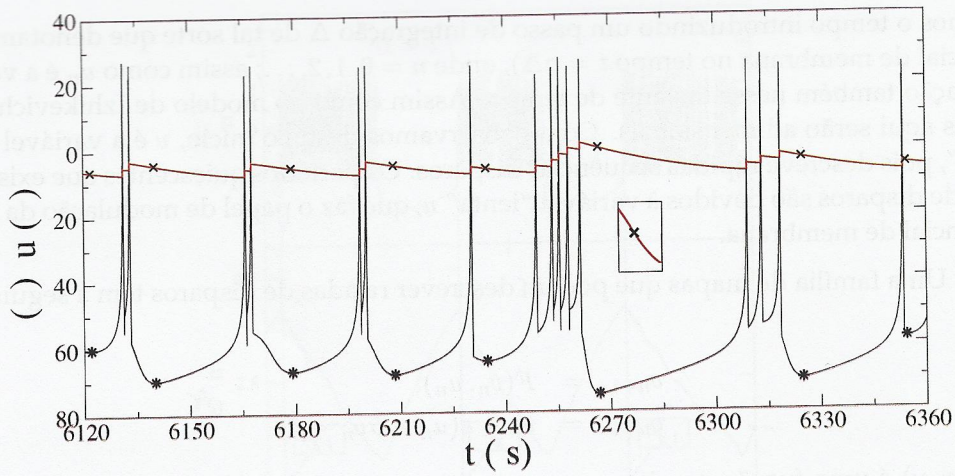


Figura 5.4: Evolução temporal do potencial de membrana (linha preta) e da variável de recuperação (linha vermelha), de acordo com o modelo de Izhikevich. Em destaque, o extremo local para a determinação do início de um ciclo de rajadas de disparos.

duas variáveis, cujos valores típicos são $c = -50$ e $d = 2$. O parâmetro a representa a taxa de decaimento da variável de recuperação após um disparo do potencial de membrana, e b representa a sensibilidade da variável de recuperação a flutuações sublimiares do potencial de membrana. Estimando o valor do potencial de repouso de um neurônio entre -70 e -60 (de acordo com a discussão feita no Cap. 1), podemos associar valores típicos das constantes acima como $a = 0.02$ e $b = 0.2$.

Com os valores sugeridos para os parâmetros do modelo de Izhikevich, a evolução temporal do potencial de membrana apresenta, de fato, rajadas de disparos, como ilustra a Fig. 5.4. As rajadas de disparos (linhas pretas) são dubletos, tripletos, etc. e é interessante observar que o período interburst não é constante. Uma outra diferença consiste na determinação dos tempos para os quais as fases de rajadas iniciam e terminam.

Ao invés de usar máximos locais da variável de recuperação U (linhas vermelhas), como fizemos no modelo de Huber-Braun, escolheu-se trabalhar com os pontos de inflexão (também extremos) da variável U para determinar os tempos t_k, t_{k+1}, etc. Da mesma forma, porém, determinamos a fase das rajadas usando a fórmula anterior (5.25).

5.4 Mapa de Rulkov

Uma economia ainda maior de tempo computacional provém do uso de modelos a tempo discreto, ou mapas, uma vez que o trabalho de integração numérica é agora desnecessário. Dis-

cretizamos o tempo introduzindo um passo de integração Δ de tal sorte que denotamos por v_n o potencial de membrana no tempo $t = n\Delta$), onde $n = 0, 1, 2, \ldots$; assim como u_n é a variável de recuperação também nesse instante de tempo. Assim como no modelo de Izhikevich, todas as variáveis aqui serão adimensionais. Como observamos desde o início, v é a variável da escala "rápida", pois descreve rápidas sequências disparos. Os períodos quiescentes que existem entre rajadas de disparos são devidos à variável "lenta" u, que faz o papel de modulação da atividade do potencial de membrana.

Uma família de mapas que podem descrever rajadas de disparos tem a seguinte forma geral

$$v_{n+1} = F(v_n, u_n), \tag{5.20}$$
$$v_{n+1} = u_n + \varepsilon(u_n - \tilde{\sigma} v_n - \tilde{\beta}) \tag{5.21}$$

onde $F(v, u)$ é uma função que incorpora o comportamento sub-limiar do potencial de membrana, tal como no modelo integra-e-dispara que vimos no Cap. 2. De forma análoga, a função F deve também especificar, como no modelo de Izhikevich, o mecanismo que reset que decorre se o potencial de membrana exceder o limiar de disparo.

No modelo geral acima, a variável ε representa a razão entre as escalas lenta e rápida das variáveis, de forma que se ε é suficientemente pequeno, então as variações de u serão mais lentas do que as de v. Também $\sigma = \varepsilon\tilde{\sigma}$ e $\beta = \varepsilon\tilde{\beta}$ são parâmetros pequenos que caracterizam a dinâmica lenta, incorporando a ação de correntes intrínsecas que não são explicitamente capturados pelo modelo muito simples (5.20)-(5.21).

Há vários mapas da forma (5.20)-(5.21) que foram propostos com o objetivo de emular a produção de rajadas de disparos. Um dos mais populares é o chamado mapa de Rulkov caótico, que tem a seguinte forma:

$$x_{n+1} = \frac{\alpha}{1 + (x_n)^2} + y_n, \tag{5.22}$$
$$y_{n+1} = y_n - \sigma x_n - \beta, \tag{5.23}$$

onde introduzimos variáveis adimensionais x e y, que estão relacionadas diretamente ao potencial de membrana v e à variável de recuperação u do modelo de Huber-Braun respectivamente.

Comparando o mapa de Rulkov com a forma geral, temos que $F(x, y) = \alpha/(1 + x^2) + y$ é uma função do tipo resposta rápida que descreve a formação de disparos, já tendo embutido o mecanismo de limiar e reset que em outros modelos é introduzido a posteriori. Como veremos a seguir, para a obtenção de rajadas de disparos, é necessário que o parâmetro α assuma valores no intervalo $[4, 1, 4, 4]$.

Já a dinâmica lenta tem uma forma similar à do modelo geral (5.20)-(5.21), desde que escolhamos valores pequenos para os parâmetros σ e β. Escolhendo os seguintes valores: $\alpha = 4.1$, $\sigma = \beta = 0.001$ é possível simular a geração de rajadas de disparos com o mapa de Rulkov [Fig. 5.5 (a)] Comparando as figuras 5.5 com 5.3, podemos fazer uma associação entre os valores de x e

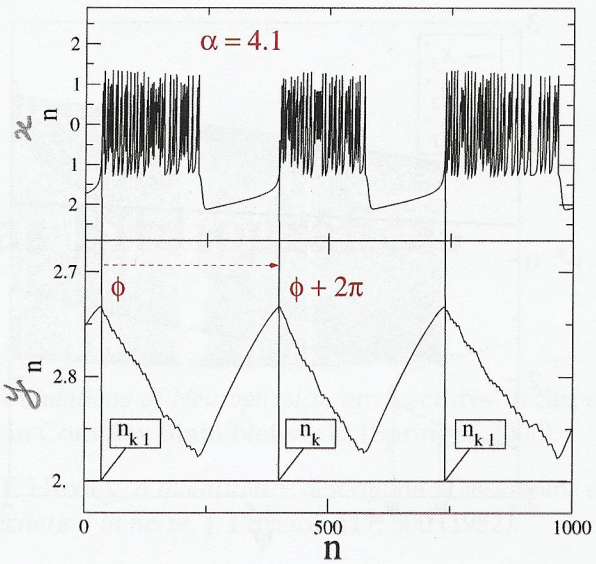


Figura 5.5: Evolução temporal das variáveis rápida (a) e lenta (b) para o mapa de Rulkov com $\alpha = 4.1$, $\sigma = \beta = 0.001$.

y do mapa de Rulkov (para o valor considerado de α) com os valores de V e U, respectivamente, do modelo de Huber-Braun, por meio de uma interpolação linear:

$$V \approx 23(x-1), \quad (mV), \qquad U \approx 41 + 13y, \quad (cm^2/\mu A). \tag{5.24}$$

Assim como fizemos no modelo de Huber e Braun, podemos associar o início de cada ciclo de rajadas com um máximo local da variável lenta y, denotando por n_k o instante de tempo discreto para o qual a variável y_n tem um máximo local [Fig. 5.5(b)]. Dessa forma podemos associar uma fase para cada ciclo, a partir da seguinte expressão:

$$\varphi(n) = 2\pi k + 2\pi \frac{n - n_k}{n_{k+1} - n_k}, \tag{5.25}$$

tal que a fase ganhe 2π na medida em que o tempo cresce de n_k até n_{k+1}.

5.4.1 Dinâmica do mapa de Rulkov

A formação de rajadas de disparos seguidas por um período quiescente no mapa de Rulkov pode ser explicada pelas propriedades dinâmicas do sistema. Como podemos observar na Fig. 5.5, durante um ciclo de rajadas a variável rápida x tem um intervalo de variação da ordem de $1,5 - (-2) = 3,5$, ao passo que a variável y tem um intervalo bem menor, a saber $0,15$. Logo

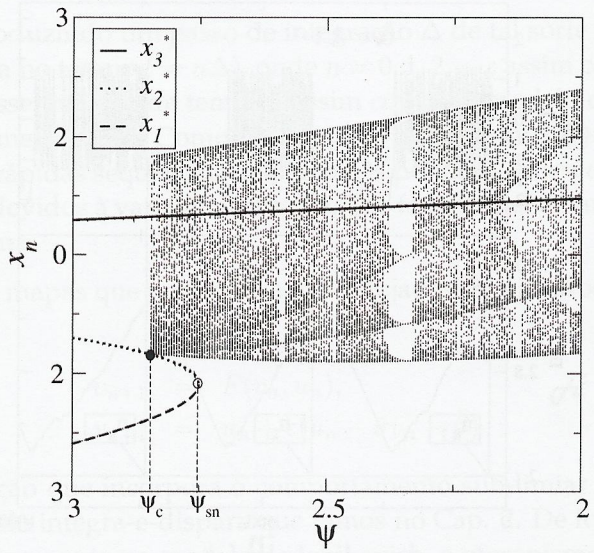


Figura 5.6: Diagrama de bifurcação para o mapa de Rulkov unidimensional (5.26) com $\alpha = 4.1$.

podemos, numa primeira aproximação, supor que enquanto a variável x oscila rapidamente, a variável y mantém um valor aproximadamente constante $\psi \sim -2,8$.

Dessa forma a Eq. (5.22) torna-se efetivamente um mapa unidimensional

$$x_{n+1} = \alpha/(1 + x_n^2) + \psi \tag{5.26}$$

cujo diagrama de bifurcação (onde variamos o parâmetro ψ) está mostrado na Fig. 5.6. O mapa pode ter um, dois ou três pontos fixos $x^*_{1,2,3}$ de acordo com o valor do parâmetro ψ. Para $\psi < \psi_{sn}$ temos três pontos fixos: x_1^* e x_3^*, estáveis, e x_2^* instável. Já para $\psi > \psi_c$ temos uma órbita caótica que coexiste com esses pontos fixos para valores superiores, com a exceção de um número de janelas periódicas. Na verdade o ponto ψ_c marca uma crise interior, pois o atrator caótico colide com o ponto fixo instável x_2^* e desaparece, tornando-se uma sela caótica para $\psi \lesssim \psi_c$.

Se ψ tende a ψ_{sn} por valores superiores os dois pontos fixos $x^*_{1,2}$, aproximam-se e finalmente coalescem numa bifurcação nó-sela. Para $\psi \gtrsim \psi_{sn}$ ambos os pontos fixos desaparecem e fica um estreito gargalo entre a função do mapa e a primeira bissetriz. Nesse caso temos o gargalo coexistindo com o atrator caótico. Quando as iterações atingem as proximidades do gargalo, é como se houvesse um "fantasma" do ponto fixo naquela posição: a órbita do mapa permanece por muitas iterações nas vizinhanças desse fantasma, gerando o período quiescente da atividade descrita pela variável x. Quando finalmente a órbita sai do gargalo ela é injetada nas proximidades do atrator caótico e exibe então uma rápida sequência de disparos.

Referências Bibliográficas

[1] P. beim Grabem, *Foundations of Neurophysics*, em Lectures in Supercomputational Neuroscience: Dynamics in Complex Brain Networks (Springer, 2008).

[2] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, J. Physiol. **117**, 500 (1952).

[3] R. Fitzhugh, *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*, Biophys. J. **1**, 445 (1961).

[4] J. R. Clay, D. Paydaffar, D. B. Forger, J. R. Soc. Interface **5**, 1421 (2008).

[5] A. C. Roque da Silva Filho, *Introdução à Neurociência Computacional*, Notas de Aula, disponível em `www.sisne.org`

[6] J. C. P. Coninck, R. L. Viana, S. R. Lopes, and C. A. S. Batista, Transition to bursting synchronization in small-world neuronal networks (2013).

[7] C. A. S. Batista, S. R. Lopes, R. L. Viana, and A. M. Batista, Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free network, Neural Networks, Vol. 23 (2010), Pages 114-124

[8] L. R. Varshney, B. L. Chen, D. H. Hall, D. B. Chklovskii, *Structural properties of the Caenorhabditis elegans neuronal network*, PLOS Computational Biology **7** (2): e1001077 (2011).

[9] D. S. Bassett, E. Bullmore, *Small-world brain networks*, The Neuroscientist **12**, 512 (2006).

[10] O. Sporns, J. D. Zwi, *The small world of the cerebral cortex*, Neuroinformatics **2**, 145 (2004).

[11] J. W. Scannell, G. A. P. C. Burns, C. C. Hilgetag, M. A. O'Neil, M. P. Young, *The connectional organization of the cortico-thalamic system of the cat*, Cerebral Cortex **9**, 277 (1999).

[12] D. J. Watts, S. H. Strogatz, *Collective dynamics of "small-world" networks*, Nature **393**, 440 (1998).

[13] M. E. J. Newman, D. J. Watts, *Scaling and percolation in the small-world network model*, Phys. Rev. E **60**, 7332 (1999).

[14] V. M. Eguiluz, D. R. Chialvo, G. A. Cecchi, M. Baliki, A. V. Apkarian, *Scale-free brain functional networks*, Phys. Rev. Lett. **94**, 018102 (2005).

[15] R. Albert, A.-L. Barabási, *Statistical mechanics of complex networks*, Rev. Mod. Phys. **74**, 47 (2002).

[16] J. Keener, J. Sneyd, *Mathematical Physiology* (Springer, 1998).

[17] B. Ibarz, J. M. Casado, M. A. F. Sanjuán, *Map-based models in neuronal dynamics*, Phys. Reports **501**, 1 (2011).

[18] L. Zemanova, C. Zhou, J. Kurths, *Building a large-scale computational model of a cortical neuronal networks*, em Lectures in Supercomputational Neuroscience: Dynamics in Complex Brain Networks (Springer, 2008).