

### Università degli Studi di Firenze Scuola di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali C.d.L. in Matematica

Anno Accademico 2015-2016 Tesi di Laurea Magistrale

### Modelli macroscopici esatti di popolazioni neurali interagenti

Exact macroscopic models of interacting neural populations

sotto la supervisione dei Relatori Dott. **David Angulo Garcia**, Aix-Marseille Université , France Prof. **Luigi Barletti**, Università di Firenze, Italia Prof. **Alessandro Torcini**, Université de Cergy-Pontoise, France

> Candidato: **Andrea Ceni** Matricola 5706964

> > $14~\mathrm{aprile}~2017$

A Elena e alla mia famiglia per il sostegno costante in questa mia avventura lontano da casa.

# Ringraziamenti

Voglio ringraziare l'Institut de Neurosciences des Systèmes (INS) de La Timone, Marsiglia, Francia, per avermi accolto e ospitato 8 mesi, fornendomi calcolatori e accesso alle attività seminariali del loro laboratorio. Ringrazio il Laboratoire d'Excellence (LabEx) Archimède, Francia, per avermi fornito una borsa di studio allo scopo di realizzare la mia tesi a Marsiglia. Più precisamente, ringrazio il Centre de Physique Théorique (CPT), Marsiglia, che mi ha fornito un tirocinio formativo di 5 mesi in collaborazione con l'Università di Firenze e in accordo con il progetto Erasmus+ Traineeship 2016/2017. Ringrazio l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED) che mi ha proposto un contratto di lavoro a tempo determinato di 3 mesi. Ringrazio il mio relatore Luigi Barletti per la sua disponibilità e per i suoi pronti consigli. Ringrazio, in particolar modo, il Prof. Ernest Montbrió, della Universitat Pompeu Fabra di Barcelona, per aver ispirato questa tesi e per avermi aiutato nello sviluppo di alcuni argomenti, e Simona Olmi, dell'Istituto dei Sistemi Complessi (ISC) del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), per la sua collaborazione. Un ringraziamento speciale va ai miei correlatori Alessandro Torcini, per avermi accettato come suo laureando guidandomi nel mondo della ricerca nonché aver reso possibile la realizzazione di questa tesi, e David Angulo Garcia per avermi seguito e aiutato giorno per giorno in qualsiasi problema.

# Indice

#### Introduzione 1 1 Elementi di neurofisiologia $\mathbf{5}$ 1.1 $\mathbf{6}$ 1.27Le sinapsi 8 1.39 1.4La membrana cellulare del neurone 11 1.5Canali ionici e correnti ioniche 1.6131.7Proprietà elettriche passive della membrana 14161.8 $\mathbf{2}$ Un modello semplificato di singolo neurone $\mathbf{19}$ 2.121Modello Quadratic Integrate-and-Fire 2.2242.3Studio Analitico dell'equazione QIF 272.3.1282.3.230

3	Modelli di singola popolazione			
	3.1	Descrizione del modello di rete		
	3.2	Derivazione esatta del modello ridotto macroscopico		38
		3.2.1	Definizione delle variabili macroscopiche	39
		3.2.2	Formulazione del continuo di massa neurale	40
		3.2.3	Ansatz lorentziano	41
		3.2.4	Riduzione a dimensione finita	45
	3.3	Sinapsi istantanee		46
		3.3.1	Punti fissi e bistabilità macroscopica	47
		3.3.2	Simulazioni di reti eccitatorie con sinapsi istantanee	52
	3.4	Sinapsi a crescita impulsiva e decadimento esponenziale		57
		3.4.1	Oscillazioni macroscopiche	58
		3.4.2	Simulazioni di reti inibitorie con sinapsi lente	62
	3.5	Validit	à dell'ansatz lorentziano	65
4	Due	e popolazioni accoppiate		
	4.1	Modello ridotto di due popolazioni		68
	4.2	Accoppiamento unidirezionale		72
		4.2.1	Dinamica regolare	73
		4.2.2	Dinamica caotica	82
	4.3	Conne	ssioni bidirezionali: un modello per l'accoppiamento dei ritmi neurali $\theta \in \gamma$ .	93
		4.3.1	Ritmi cerebrali e loro significato biologico	93
		4.3.2	Un'applicazione alla dinamica dell'ippocampo	94

#### Conclusioni

iv

#### Appendici

Α	Fenomenologia delle biforcazioni					
	A.1	Biforcazioni sovra-critiche di punti fissi	106			
	A.2	Biforcazioni sotto-critiche	108			
	A.3	Biforcazione Neimark-Sacker	109			
в	Teci	cniche di simulazione di una rete neuronale 1				
	B.1	Simulazione della ricezione del potenziale d'azione	113			
		B.1.1 Sinapsi istantanee	113			
		B.1.2 Sinapsi lente	114			
	B.2	Simulazione guidata dall'evento	115			
	B.3	Simulazione numerica tramite controllo delle soglie	116			
		B.3.1 Stima ed errore dei tempi di sparo e di riallacciamento	118			
	B.4	Campionamento inverso della distribuzione lorentziana	119			
С	Esponenti di Lyapunov					
	C.1	Tecnica di calcolo numerico degli esponenti di Lyapunov	124			
	C.2	Dimensione dell'attrattore	126			
D	D Stima numerica del periodo di un ciclo limite					
Bi	Bibliografia					

103

# Introduzione

La scienza della complessità rappresenta un campo nuovo ed estremamente interdisciplinare di ricerca. Sinora ne sono state date molte definizioni, ma ancora non si è giunti ad una che sia condivisa da tutti i ricercatori. Un punto su cui c'è accordo fra gli scienziati è che i sistemi complessi sono sistemi composti da molti elementi interagenti, il cui comportamento collettivo non risulta essere la semplice somma di tutti i comportamenti individuali [60]. All'inizio il concetto di sistemi complessi è stato associato alla evoluzione temporale di sistemi composti da unità con dinamiche altamente nonlineari, esempi peculiari sono rappresentati dal caos spazio-temporale o dalla formazione di pattern in sistemi spazialmente estesi [25]. Nell'ultima decade l'interesse dei ricercatori si è spostato verso una tematica ancor più intrigante: la nascita di dinamiche collettive non banali in reti composte da elementi la cui evoluzione è estremamente semplice, quali oscillatori periodici. In effetti l'interazione di questi oscillatori può dar luogo alla nascita di dinamiche macroscopiche che vanno da moti periodici, a quasi-periodici e financo caotici [53, 59, 64, 63]. Un obiettivo rilevante per la matematica applicata, la dinamica nonlineare e la meccanica statistica, con implicazioni nel campo delle neuroscienze, è la comprensione dei meccanismi che portano alla nascita di questi comportamenti collettivi in reti complesse composte di unità semplici. L'esempio più interessante da un punto di vista matematico e modellistico è rappresentato da reti composte di oscillatori di fase, dato che questi sono utilizzati in diversi contesti, principalmente biologici, per spiegare i fenomeni di sincronizzazione [84]. Esempi in questa direzione sono la dinamica delle cellule cardiache, la sincronizzazione delle lucciole o le dinamiche neuronali [98].

In questa tesi ci concentreremo sulle dinamiche di reti neuronali complesse, ove ogni singolo oscillatore viene schematizzato come un oscillatore di fase, in particolare ci concentreremo sui modelli cosiddetti Quadratic Integrate-and-Fire (QIF), che rappresentano modelli neuronali paradigmatici usati ad esempio per lo studio della memoria di lavoro e delle oscillazioni collettive accoppiate che

nascono nella corteccia auditiva [17, 47]. Sinora l'analisi di reti neurali complesse è stata principalmente affrontata tramite simulazioni numeriche, con limitazioni, imposte dalle risorse di calcolo, sul massimo numero di neuroni da considerare nella rete. Alternativamente, sono state formulate delle teorie di campo medio efficaci per la dinamica neurale a livello di popolazioni: i cosiddetti modelli di massa neurale [14]. I modelli di massa neurale riproducono la dinamica media della rete neurale in termini di variabili macroscopiche, quali il tasso di attività medio della popolazione (il cosiddetto firing rate medio) o il valor medio dei potenziali di membrana neuronale o delle variabili sinaptiche, e le equazioni che legano queste grandezze sono generalmente derivate in modo fenomenologico [96, 97]. Modelli basati su questi principi sono stati usati per fornire descrizioni matematiche delle allucinazioni visuali, della percezione motoria, dei meccanismi per la memoria a breve termine [10], ed in particolare per lo studio delle oscillazioni neurali e dei ritmi dell'EEG [90], una tematica questa che riprenderemo anche in questa tesi nel capitolo quarto. Il modello che consideriamo in questa tesi fa parte di una nuova generazione di modelli di massa neurale. Ove le equazioni di campo medio sono derivate in modo esatto<sup>1</sup> a partire da quelle microscopiche per la popolazione neurale composta di neuroni QIF con sinapsi istantanee [48]. Questo approccio innovativo è basato su risultati recenti di fisica statistica, che hanno mostrato la possibilità di derivare modelli macroscopici esatti per reti di oscillatori di fase accoppiati [68, 69, 82]. In particolare queste tecniche di riduzione esatte sono basate sul cosiddetto ansatz di Ott-Antonsen, pubblicato nel 2008 e che ha portato negli ultimi 8 anni a centinaia di nuovi studi sulle dinamiche collettive in reti complesse [68]. In particolare, la metodologia di riduzione esatta permette di riprodurre la evoluzione collettiva di una sola popolazione di neuroni QIF in termini di due variabili collettive, che possono rappresentare o il livello di sincronizzazione nella popolazione (la sua ampiezza e fase) [68, 69, 48] o alternativamente il *firing rate* e il potenziale di membrana medi della popolazione neurale [55]. In questa tesi estenderemo i risultati ottenuti sinora per reti neurali con trasmissione istantanea dei potenziali di azione (o impulsi) a reti con trasmissioni sinaptiche più realistiche. In particolare, mostreremo come la presenza di una scala sinaptica aggiuntiva sia sufficiente ad indurre oscillazioni collettive nella attività neurale di una singola popolazione, questo in contrasto con i modelli di massa neurale usuali, ove è necessario accoppiare almeno una popolazione eccitatoria ed una inibitoria per osservare moti macroscopici oscillatori [96]. Inoltre, deriveremo, per la prima volta in letteratura, modelli di massa neurale esatti per due popolazioni neurali accoppiate di modelli QIF e studieremo in dettaglio le dinamiche collettive che nascono dallo accoppiamento

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Il termine "esatto" è impiegato in letteratura per distinguere il fatto che tali modelli di massa neurale sono derivati nel limite termodinamico da sistemi di grandi dimensioni che descrivono la dinamica a livello microscopico, a differenza dei modelli di massa neurale classici che si definiscono per via fenomenologica.

di due popolazioni con attività neurale oscillante.

In maggior dettaglio la tesi sarà strutturata come segue. Il primo capitolo sarà dedicato ad una breve introduzione di concetti elementari di neurofisiologia. In particolare riporteremo una schematica descrizione del neurone, delle sinapsi e della struttura della membrana cellulare; si descriverà poi la fenomenologia della dinamica neuronale, caratterizzata dalla generazione del potenziale d'azione (detto anche impulso o *spike*), in termini delle correnti ioniche che attraversano la la membrana neuronale. Infine, introdurremo sommariamente il modello di Hodgkin-Huxley (HH), principale riferimento in neuroscienze computazionali per la costruzione di modelli realistici di singolo neurone [28, 36].

Il secondo capitolo è invece incentrato sulla descrizione del modello QIF, assai più semplice del modello HH, ma che nella sua semplicità cattura gli elementi essenziali della dinamica neuronale. Inoltre essendo assai più veloce da integrare numericamente è particolarmente adatto alle simulazioni di reti su grande scala. Caratterizzeremo poi le transizioni osservate per i singoli neuroni da stato quiescente a stato di emissione tonica di treni di impulsi avvalendoci della teoria delle biforcazioni per i sistemi dinamici. Queste definiscono due classi di neuroni, denominati di tipo I e II, e mostreremo che il QIF rappresenta il modello canonico di neurone di tipo I. Infine, riporteremo uno studio analitico dettagliato della dinamica del neurone QIF.

Nel terzo capitolo mostreremo come si passi dalla descrizione microscopica di una una popolazione di QIF con sinapsi istantanee, corrispondente ad un sistema ad N gradi di libertà, al modello di massa neurale esatta con soli due gradi di libertà utilizzando l'ansatz di Ott-Antonsen [68]. Generalizzeremo poi l'approccio riportato in [55] a reti neurali QIF con sinapsi non istantanee a decadimento esponenziale, parallelamente alla stesura di questa tesi una generalizzazione simile è stata riportata in letteratura [77]. Studieremo dunque in modo dettagliato la dinamica collettiva di tali reti sia con sinapsi istantanee che esponenziali, grazie alla riduzione a poche variabili collettive, e confronteremo i risultati ottenuti con simulazioni dirette della rete microscopica di neuroni QIF. Nel quarto capitolo considereremo due popolazioni di neuroni QIF accoppiate fra di loro, e mostreremo che anche in questo caso è possibile ridurre la dinamica microscopica a poche variabili collettive accoppiate in modo esatto utilizzando l'ansatz di Ott-Antonsen. Nello specifico ci concentreremo sulle dinamiche collettive osservabili per trasmissioni sinaptiche non istantanee, ed ove le due popolazioni siano accoppiate in modo unidirezionale. Già in questo contesto semplificato osserviamo oltre ai moti periodici la nascita di dinamiche quasi-periodiche e financo caotiche. Caratterizzeremo in dettaglio queste dinamiche collettive utilizzando tecniche proprie della dinamica nonlineare che vanno dalle sezioni di Poincaré , agli esponenti di Lyapunov ed alla dimensione frattale degli attrattori (regolari e strani) [30]. Infine, dopo una breve descrizione dei ritmi cerebrali mostreremo come due masse neurali QIF inibitorie tra loro accoppiate possano generare un ritmo oscillatorio misto  $\theta$ - $\gamma$ , il quale sembra essere fondamentale in numerosi processi funzionali del cervello [24].

Nelle conclusioni riassumeremo brevemente i principali risultati ottenuti in questa tesi ed esporremo le possibili prospettive e applicazioni future di questi studi. Brevi cenni alla teoria delle biforcazioni saranno riportati nell'Appendice A; l'Appendice B sarà dedicata a spiegare le tecniche di simulazione numerica impiegate nella tesi. Mentre una sintetica introduzione agli esponenti di Lyapunov sarà riportata nell'Appendice C, ed infine nell'Appendice D descriveremo il metodo numerico utilizzato per stimare il periodo dei cicli limite studiati nel quarto capitolo.

### Capitolo 1

# Elementi di neurofisiologia

I neuroni sono cellule altamente specializzate e si distinguono dalle altre cellule grazie alla loro abilità nel far propagare rapidamente segnali elettrici su lunghe distanze. Gli impulsi generati dai neuroni, che viaggiano lungo fibre nervose (dette assoni), consentono la codifica e la trasmissione di informazione e sono emessi, in seguito a stimoli esterni, verso altri neuroni. In questo capitolo introdurremo dunque alcuni concetti basilari relativi alla neurofisiologia del neurone, a cominciare dalla sua morfologia. Caratteristiche morfologiche salienti del neurone sono i dendriti, che ricevono gli impulsi in ingresso, provenienti da altri neuroni e l'assone, che porta il segnale in uscita dal neurone verso le altre cellule. Mentre la struttura ramificata del dendrite permette al neurone di ricevere segnali in ingresso da molti altri neuroni attraverso le connessioni sinaptiche, l'assone può attraversare lunghe porzioni del cervello o, in alcuni casi, trasmettere il segnale del singolo neurone attraversando l'intera spina dorsale. Nei paragrafi successivi daremo una descrizione schematica del neurone e delle sinapsi; inoltre descriveremo in dettaglio le caratteristiche della membrana cellulare, sia a riposo che stimolata, con particolare attenzione alle sue proprietà elettriche. Oltre agli aspetti morfologici analizzeremo anche gli aspetti fisiologici del neurone ed in particolare tratteremo i meccanismi che sovraintendono al suo funzionamento e alla generazione dei potenziali di azione in termini della dinamica delle correnti ioniche che attraversano la membrana neuronale. Il potenziale d'azione è un segnale elettrico in grado di propagarsi per grandi distanze senza attenuazione grazie alle giunzioni mieliniche degli assoni e rappresenta l'unità elementare di informazione scambiabile tra i neuroni.

#### 1.1 I neuroni

L'elaborazione delle informazioni nel cervello avviene attraverso segnali elettrici dovuti a differenze di potenziale associate a correnti elettriche di natura ionica (essenzialmente sono rilevanti solo gli ioni sodio, potassio, calcio e cloro) che attraversano la membrana cellulare del neurone. I neuroni sono in numero molto elevato e sono connessi fra di loro con topologie assai complesse (vedi Figura 1.1): ad esempio nella corteccia cerebrale dei mammiferi si ha una densità superiore a  $10^4$ neuroni/mm<sup>3</sup>. Tipicamente, pur nella varietà di tipi di cellule neuronali (neuroni della corteccia cerebrale, motoneuroni del midollo spinale, ecc.), possiamo riconoscere tre parti morfologicamente e funzionalmente distinte: il corpo cellulare o soma; i dendriti e gli assoni. Il soma ha una struttura compatta che risulta approssimativamente sferica (di circa 70  $\mu$ m di diametro) ed è sostanzialmente l'unità deputata all'elaborazione dell'informazione. I dendriti sono estensioni del soma con una struttura molto ramificata che si estendono per distanze che possono raggiungere il millimetro ed hanno la funzione di raccogliere i segnali provenienti dagli altri neuroni e trasmetterli al soma. Gli assoni sono lunghe protuberanze (anche oltre un metro nei neuroni motori degli organismi animali superiori) che si proiettano dal soma e la loro funzione consiste nella trasmissione del segnale generato dal soma verso i dendriti di un altro neurone. Usando la terminologia dei circuiti elettronici si può quindi dire che i dendriti rappresentano il dispositivo di ingresso ("input"), gli assoni il dispositivo di uscita ("output") e il soma l'unità di elaborazione delle informazioni. La morfologia di un particolare tipo di neurone nonché la sua posizione nella rete neurale forniscono indizi sulla funzione espletata: ad esempio il livello di arborizzazione fornisce un'idea del numero di connessioni che può ricevere e verso quante altre cellule neuronali invii i propri segnali (vedi Figura 1.1).



Figura 1.1: A sinistra: neuroni della corteccia dei mammiferi osservati al microscopio. Possiamo distinguere neuroni con corpi cellulari triangolari e circolari: la cellula b è un classico esempio di cellula piramidale con corpo triangolare [76]. A destra: varie forme e dimensioni dei neuroni [61].

#### 1.2 I segnali neuronali ed il potenziale di azione

Si definisce *potenziale di membrana* la differenza di potenziale misurata ai capi di due elettrodi, uno posto all'interno della cellula neuronale ed uno posto nel liquido extracellulare circostante. Quando si parla di *segnale neuronale* ci si riferisce alla variazione temporale e spaziale del potenziale di membrana. Quando il neurone è *a riposo*, ossia non è in qualche modo *eccitato* dall'esterno, il potenziale di membrana assume un valore caratteristico denominato *potenziale di riposo*, tipicamente dell'ordine di -65mV, ossia l'interno della cellula si trova ad un potenziale inferiore rispetto all'esterno.

I *potenziali di azione* sono *impulsi* di tensione tipici, generati durante la dinamica neuronale; essi hanno una forma pressoché *stereotipata* e non sono soggetti ad attenuazione o distorsione durante la propagazione lungo l'assone. In Figura 1.2 è riportata la forma tipica di un potenziale di azione.



Figura 1.2: A sinistra: forma tipica di un *potenziale di azione* (o *impulso*) [28]. A destra: prima registrazione di un potenziale d'azione lungo l'assone gigante del calamaro, dovuta a Hodgkin e Huxley nel 1939 [34].

Si notino le seguenti caratteristiche:

- l'impulso di tensione ha una durata di circa 1-2 ms ed una ampiezza misurata fra il minimo ed il massimo di circa 100-120 mV;
- nella prima fase dell'impulso si assiste ad una crescita *veloce* del potenziale di membrana fino ad arrivare ad una fase denominata di *depolarizzazione* dove il potenziale di membrana diventa positivo, cioè l'interno della cellula si trova ad un potenziale superiore rispetto all'esterno;

• nella fase di discesa l'impulso prima di ritornare al valore di riposo passa attraverso una fase denominata di *iperpolarizzazione*, tipicamente della durata di circa 10 ms (e quindi molto più lenta della depolarizzazione), in cui la cellula presenta un potenziale di membrana inferiore rispetto a quello di riposo.

Il potenziale di azione, che una volta generato nella cellula neuronale, viaggia lungo l'assone ed è trasmesso agli altri neuroni, costituisce l'unità elementare associata alla trasmissione dei segnali neuronali. Tipicamente quindi quando ci si riferisce al segnale emesso da un neurone si intende la sequenza temporale di questi potenziali di azione, detta anche *treno di impulsi* (in inglese *spike train*).

#### 1.3 Le sinapsi

La sinapsi costituisce essenzialmente la giunzione tra due neuroni ossia la struttura attraverso la quale le informazioni sono trasferite da una cellula nervosa all'altra. In tale contesto si definisce neurone presinaptico il neurone "trasmettente" i potenziali di azione, a monte della sinapsi, e neurone postsinaptico il neurone "ricevente" i potenziali di azione, a valle della sinapsi. Con questa terminologia la sinapsi è quindi la regione in cui l'assone del neurone presinaptico "interagisce" con il dendrite del neurone postsinaptico. Si definisce inoltre potenziale postsinaptico (che ha come acronimo PPS) la risposta in tensione del neurone postsinaptico conseguente all'arrivo del potenziale di azione proveniente dal neurone presinaptico.

Si distinguono essenzialmente due tipi di sinapsi: la sinapsi chimica e la sinapsi elettrica (altrimenti detta gap-junction). La sinapsi chimica, della quale è riportato lo schema in Figura 1.3, risulta la più comune nel cervello dei vertebrati e si basa sul meccanismo che andiamo a descrivere. Il potenziale di azione generato dal neurone presinaptico, giunto all'estremità dell'assone depolarizza localmente la membrana cellulare causando il rilascio all'interno della fessura sinaptica (ossia il piccolo spazio tra le due membrane cellulari presinaptiche e postsinaptiche), da parte di strutture poste sull'assone denominate vescicole sinaptiche, di particolari sostanze chimiche denominate neurotrasmettitori. Il neurotrasmettitore, non appena raggiunto il versante postsinaptico della sinapsi, è rivelato da speciali molecole (chemorecettori) poste sulla membrana postsinaptica che provocano l'apertura (o direttamente o tramite una catena di segnali biochimici) di specifici canali attraverso i quali una corrente ionica fluisce dal liquido extracellulare alla cellula. L'ingresso di questi ioni porta a sua volta ad una variazione del valore del potenziale di membrana postsinaptico. Dunque



Figura 1.3: Esempio di sinapsi chimica: la terminazione presinaptica libera una sostanza chimica, il neurotrasmettitore, in risposta ad una depolarizzazione [61].

in una sinapsi chimica si ha prima la trasformazione di un segnale elettrico in un segnale chimico sulla membrana presinaptica e poi la successiva trasformazione sulla membrana postsinaptica di un segnale chimico in un segnale elettrico. La sinapsi elettrica realizza invece un accoppiamento elettrico tra due neuroni attraverso canali ionici altamente specializzati (detti *gap-junctions*) che collegano la membrana presinaptica e postsinaptica. La sinapsi elettrica permette perciò un flusso di corrente diretto tra neuroni adiacenti ed è quindi più veloce per la trasmissione del segnale.

#### 1.4 Introduzione alla dinamica neuronale

Abbiamo già accennato che l'arrivo di un potenziale di azione dal neurone presinaptico provoca una risposta in tensione (il potenziale postsinaptico) nel potenziale di membrana del neurone ricevente. A tal proposito si distingue tra *potenziale postsinaptico eccitatorio* (che ha come acronimo *PPSE*) e *potenziale postsinaptico inibitorio* (che ha come acronimo *PPSI*) a seconda che l'effetto sia quello di aumentare o di diminuire il valore del potenziale di membrana. Analogo significato ha la distinzione tra *sinapsi eccitatoria* e *sinapsi inibitoria* ovvero tra *stimolo depolarizzante* e *stimolo iperpolarizzante*. Il numero di contatti sinaptici dipende dal tipo di neurone: ad esempio i neuroni della corteccia cerebrale (*neuroni corticali*) possiedono migliaia di contatti sinaptici (da  $3 \cdot 10^3$  a  $10^4$ ) con gli altri neuroni della corteccia dei quali circa l'85% sono eccitatori ed il resto inibitori. Per avere un'idea dell'ampiezza di un PPSE si veda la Figura 1.4 in cui sono riportati i PPSE registrati su una cellula neuronale ed il relativo istogramma delle altezze di picco: come si vede il valor medio è dell'ordine di 0.5 mV.



Figura 1.4: A) Registrazione di 479 PPSE sul soma di cellule piramidali della corteccia visuale del ratto, in presenza di attività neuronale spontanea. B) Istogramma delle altezze di picco dei PPSE [81].



Figura 1.5: Rappresentazione della dinamica neuronale [28].

In Figura 1.5 è riportata una rappresentazione schematica della dinamica neuronale che si instaura in risposta all'arrivo di impulsi da neuroni presinaptici:

- (I): un neurone postsinaptico *i* riceve impulsi da due neuroni presinaptici  $j = 1, 2; u_i(t)$  e  $u_{rest}$ rappresentano rispettivamente il potenziale di membrana e il valore del potenziale di riposo del neurone *i*; la quantità  $\epsilon_{i1}(t - t_1^{(f)})$  rappresenta il potenziale postsinaptico generato dall'arrivo all'istante  $t_1^{(f)}$  di un impulso dal neurone j = 1;
- (II): un impulso che arriva dall'altro neurone presinaptico j = 2 ad un istante  $t_2^{(f)}$ , entro un intervallo di tempo sufficientemente breve, causa un secondo potenziale postsinaptico che si somma al precedente; in questo regime la risposta del neurone postsinaptico risulta approssimativamente *lineare* nel senso che la risposta è circa proporzionale agli *input* che riceve;
- (III): quando  $u_i(t)$  raggiunge un valore tipico,  $\theta$ , denominato *soglia di attivazione*, il comportamento del neurone diviene altamente *non lineare*: è generato un potenziale di azione (il picco dell'impulso rappresentato da una freccia è fuori dalla scala della figura) che ha una forma stereotipata e quindi senza legame con gli stimoli che lo hanno prodotto; inoltre il neurone, per tutta la durata del potenziale di azione, diviene per così dire "insensibile", ovvero *refrattario*, agli stimoli che gli arrivano dagli altri neuroni.

La refrattarietà neuronale si distingue in genere in *refrattarietà assoluta* e *refrattarietà relativa*. La refrattarietà assoluta è quell'arco temporale (di circa 2ms) corrispondente alla durata del potenziale di azione in cui è impossibile che venga generato un altro potenziale di azione. La refrattarietà relativa, che segue temporalmente la refrattarietà assoluta, coincide con la fase di iperpolarizzazione del neurone in cui è "difficile" ma non impossibile che il neurone venga eccitato fino ad emettere un altro potenziale di azione. Conseguentemente il periodo di refrattarietà fornisce un limite inferiore al minimo intervallo temporale tra due potenziali di azione consecutivi.

#### 1.5 La membrana cellulare del neurone

La membrana cellulare del neurone (vedi Figura 1.6) è composta da molecole di lipidi e proteine. Le molecole lipidiche sono disposte in un doppio strato con uno spessore di circa 6 nm. In questa matrice lipidica si trovano alcune molecole proteiche che attraversano tutto lo spessore della membrana cellulare entrando quindi in contatto sia con l'interno della cellula che con il liquido extracellulare. Tali particolari proteine prendono il nome di *canali proteici*, ovvero *canali di membrana*, *canali acquosi* o *canali ionici* (la ragione di tali denominazioni sarà chiara a breve).



Figura 1.6: a) Struttura della membrana cellulare del neurone; b) struttura di un canale ionico [61].

La membrana cellulare può essere attraversata dalle sostanze dall'esterno all'interno o viceversa attraverso vari meccanismi. Vi sono ad esempio alcuni tipi di molecole (alcoli o glicerolo) che attraversano la membrana sciogliendosi nel doppio strato lipidico e riemergendo dall'altro lato; in tal caso la facilità di penetrazione dipende dal grado di solubilità nei lipidi. Gli ioni inorganici (sodio, potassio, calcio e cloro) che, come abbiamo già detto, costituiscono le correnti ioniche alla base dell'attività elettrica neuronale, si muovono attraverso la membrana o legandosi a particolare molecole dette molecole di trasporto, che li veicolano, oppure attraverso i canali proteici sopra citati. Tuttavia, il meccanismo di trasporto adottato durante la generazione di un potenziale di azione risulta quello dei canali proteici, in quanto i flussi di ioni coinvolti (dell'ordine di 10<sup>6</sup> ioni/s) risultano ben oltre le possibilità di azione delle molecole di trasporto. Nella struttura dei canali proteici (vedi Figura 1.6 a destra) si possono riconoscere i seguenti elementi:

- un poro centrale pieno d'acqua;
- una regione del poro che agisce da *filtro di selettività* regolando il transito degli ioni in base alle dimensioni ed alle caratteristiche chimico-fisiche;
- un sistema di porte (in inglese gates) che si aprono e si chiudono in modo stocastico facendo oscillare il canale tra uno stato di apertura ed uno stato di chiusura; di norma lo stato di chiusura predomina quando il potenziale di membrana si trova al valore di riposo<sup>1</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Esiste peraltro l'eccezione costituita da alcuni canali per i quali lo stato di apertura è predominante nella membrana a riposo: si tratta per lo più di quei canali del cloro e del potassio che risultano responsabili proprio del valore del potenziale di riposo.



Figura 1.7: Esempio di corrente di canale. Come si vede tale corrente risulta di impulsi di forma quasi rettangolare che possono essere posti in relazione con lo stato di apertura e chiusura dei canali stessi [11].

#### 1.6 Canali ionici e correnti ioniche

Quando il canale ionico si trova in uno stato di apertura il canale è detto *attivato*, altrimenti quando si trova in uno stato di chiusura è detto *inattivato*. È opportuno sottolineare che essendo l'apertura e chiusura dei canali un processo di natura stocastica l'attivazione o disattivazione di un canale sta a significare solo un'aumentata o diminuita probabilità di apertura del canale e non uno stato di apertura o chiusura continua (vedi Figura 1.7). Esistono varie modalità di attivazione, ossia di apertura, di un canale. In particolare se l'apertura del canale può essere regolata dal valore del potenziale di membrana i canali si dicono *voltaggio-attivati*. A titolo di esempio citiamo in questa categoria di canali, il canale voltaggio-dipendente del sodio che è quello responsabile della depolarizzazione della membrana che provoca la fase di salita del potenziale di azione. Riguardo alla selettività alla specificità ionica, i canali si possono distinguere in *cationici* e *anionici* a seconda che risultino rispettivamente *permeabili* agli ioni positivi o negativi. La *permeabilità* di una membrana ad una specie ionica, indicata con p, è una proprietà intrinseca della membrana che misura la "facilità" con cui gli ioni attraversano la membrana stessa; essa è definita in modo empirico dalla relazione [46, 42]:

$$J = -p\Delta[C], \qquad (1.1)$$

dove J è il flusso molare (misurato in mol/(cm<sup>2</sup>·s)) e  $\Delta[C]$  rappresenta la differenza di concentrazione ionica ai due lati della membrana (misurata in mol/cm<sup>3</sup>). p ha le dimensioni di una velocità ed è solitamente misurata in cm/s. La permeabilità dipende solo dal tipo e dal numero di canali ionici presenti sulla membrana. In particolare i canali cationici possono essere *specifici* o *non specifici* qualora risultino o meno specializzati per una particolare specie ionica (ad esempio si hanno canali specifici del Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>). I canali anionici risultano essenzialmente costituiti dai canali del cloro (Cl<sup>-</sup>), che è di gran lunga il maggior permeante anionico nelle soluzioni biologiche. La *conduttanza* è invece una misura dell'abilità della membrana di trasportare corrente elettrica ed è misurata solitamente in *Siemens*, con simbolo *S*, dove  $1S = 1\Omega^{-1}$ . Poiché la corrente è trasportata dagli ioni, la conduttanza di una membrana non dipenderà solo dalle proprietà della membrana (cioè dalla permeabilità) ma anche dalla concentrazione ionica all'interno ed all'esterno della cellula (ovvero il numero dei portatori liberi di carica). Non è tuttavia possibile ricavare una relazione matematica generale tra permeabilità e conduttanza perché tale relazione dipende strettamente dalle modalità con cui gli ioni attraversano il canale (semplice diffusione attraverso i pori pieni d'acqua ovvero modelli più complicati che analizzano l'interazione canale-ione permeante). In generale quindi la corrente che attraversa un canale ionico dipenderà [61, 43, 42]):

- dalla conduttanza del canale;
- dal gradiente di concentrazione tra l'interno e l'esterno della cellula che tende a produrre un flusso dalla zona a maggior concentrazione a quella a minor concentrazione secondo la legge empirica enunciata da *Fick* [42]:

$$J_{diff} = -D\frac{d[C]}{dx}, \qquad (1.2)$$

dove  $J_{diff}$  rappresenta il flusso dovuto alla diffusione (misurato in numero di ioni/(cm<sup>2</sup>·s)), D è il coefficiente di diffusione (misurato in cm<sup>2</sup>/s) e [C] è la concentrazione ionica (qui espressa in numero di ioni/cm<sup>3</sup>);

• dalla differenza di potenziale applicata alla membrana.

#### 1.7 Proprietà elettriche passive della membrana

Da un punto di vista elettrico la più semplice schematizzazione di una porzione di membrana cellulare a riposo fa ricorso a tre elementi circuitali: una resistenza  $(R_m)$ , una capacità  $(C_m)$ , ed un generatore di tensione V uguale al potenziale di riposo (vedi Figura 1.8 e Figura 1.9). La presenza della resistenza si spiega con l'esistenza dei canali ionici che realizzano un contatto tra l'interno e l'esterno della cellula. La resistenza di membrana è di solito riportata come una resistenza di membrana specifica,  $r_m$ , definita come una resistenza per unità di superficie (in unità  $\Omega \cdot cm^2$ ).  $r_m$  è quindi ottenuta dividendo  $R_m$  per l'area della membrana considerata.  $r_m$  è determinata principalmente dalle permeabilità a riposo del potassio e del cloro. Valori tipici di  $r_m$  variano da circa  $10^3 \ \Omega \cdot cm^2$  per membrane con molti canali ionici a circa  $5 \cdot 10^4 \ \Omega \cdot cm^2$ per membrane con pochi canali ionici. Ma oltre a permettere il passaggio di correnti ioniche, la membrana accumula cariche sulla superficie interna ed esterna, ed è proprio questa separazione che



Figura 1.8: Schematizzazione elettrica di una porzione di membrana cellulare del neurone.  $E_{riposo}$  indica il potenziale di riposo [46].



Figura 1.9: Equivalente circuitale dell'intera membrana cellulare. I simboli  $R_m \in C_m$  in questo caso rappresentano il parallelo rispettivamente di tutte le resistenze e le capacità delle singole porzioni di membrana;  $E_{riposo}$  indica il potenziale di riposo;  $I_{in}$  rappresenta una corrente iniettata dentro la cellula [46].

detemina il potenziale di membrana. La realizzazione di questa separazione di cariche conferisce alla membrana le proprietà di un condensatore. La capacità di membrana è di solito specificata in termini di una capacità di membrana specifica,  $c_m$ , definita come una capacità per unità di superficie (in unità  $F/cm^2$ ).  $C_m$  è quindi ottenuta moltiplicando  $c_m$  per l'area della membrana considerata.  $c_m$  è tipicamente dell'ordine di 1  $\mu$ F/cm<sup>2</sup>. Tramite la relazione  $q_m = c_m V$ , dove  $q_m$  è la quantità di carica per unità di superficie, ed assumendo V  $\simeq$  -65mV, cioè il valore tipico del potenziale di riposo, si ha che  $q_m \simeq (1\mu$  F/cm<sup>2</sup>) x (65mV)  $\simeq$  6.5 x 10<sup>-8</sup> C/cm<sup>2</sup> che equivale, dividendo per il valore assoluto della carica dell'elettrone, a circa 4 x 10<sup>11</sup> ioni monovalenti per cm<sup>2</sup>. Ci preme sottolineare che tale schematizzazione descrive solo il comportamento passivo della membrana e non prende in considerazione eventuali componenti non lineari o attivi come ad esempio conduttanze voltaggio-dipendenti.

#### 1.8 Il modello di Hodgkin-Huxley

Concludendo questo excursus di neurofisiologia, introduciamo in questa sezione il primo modello realistico di neurone, pubblicato nel 1952 da Hodgkin e Huxley, [36], e che valse loro il premio Nobel per la medicina nel 1963. Hodgkin e Huxley derivarono il loro modello in maniera fenomenologica, in modo da poter riprodurre la fisiologia di una particolare fibra nervosa, l'assone gigante del calamaro<sup>2</sup>, e gli andamenti sperimentali non lineari delle conduttanze associate alle correnti ioniche di membrana. Il modello di Hodgkin-Huxley (modello HH) descrive con accuratezza la dinamica del potenziale di membrana e il meccanismo di generazione dei potenziali di azione dovuto all'andamento delle principali correnti ioniche di membrana. Tale modello è considerato il modello quantitativo che ha avuto il maggior successo e risulta il riferimento principale in neuroscienze: le schematizzazioni sviluppate da Hodgkin e Huxley hanno trovato negli anni passati e trovano anche oggi, applicazione in centinaia di modelli per neuroni delle più diverse tipologie.

La complessa dinamica dei flussi di ioni attraverso la membrana cellulare, insieme alla conseguente evoluzione del potenziale elettrico del neurone, è stata ridotta da Hodgkin e Huxley ad un sistema 4-dimensionale, cioè utilizzando 4 variabili: V il potenziale elettrico del neurone, n la variabile di attivazione del canale del potassio, m e h le variabili di, rispettivamente, attivazione e inattivazione dei canali del sodio. Facendo riferimento a quanto detto nella sezione 1.7, il modello HH schematizza la membrana del neurone come il circuito elettrico in figura (1.10). Gli elementi circuitali, disposti tra loro in parallelo, sono: un condensatore di capacità  $C_M$  per descrivere la separazione delle cariche tra l'interno e l'esterno della membrana, due resistenze nonlineari  $R_K e R_{Na}$  per descrivere i canali ionici, rispettivamente, di potassio e sodio e, infine, una resistenza passiva  $R_L$  che rappresenta grossolanamente tutte le restanti specie ioniche. Infine, Hodgkin e Huxley hanno proposto la seguente equazione differenziale ordinaria per descrivere l'evoluzione nel tempo del potenziale di membrana V(t):

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + \underbrace{\overline{G}_K \cdot n^4 \cdot (V - E_K)}_{I_K \text{ corrente del potassio}} + \underbrace{\overline{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - E_{Na})}_{I_{Na} \text{ corrente del sodio}} + \underbrace{\overline{G}_L \cdot (V - E_L)}_{I_L \text{ perdita generica}} \quad (1.3)$$

Da sinistra verso destra, i coefficienti che compaiono nell'equazione hanno il seguente significato:  $C_M$  è la capacità elettrica della membrana,  $\overline{G}_K$  è il valore massimo della conduttanza del potassio,

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Alcuni dei primi studi di neurofisiologia furono fatti sull'assone gigante del calamaro perché questo ha un diametro dell'ordine di 1 mm ed è dunque molto grande rispetto al soma del neurone di un mammifero, che è dell'ordine di 70  $\mu$ m, quindi si presta meglio a studi di elettrofisiologia.



Figura 1.10: Schema del circuito elettrico equivalente all'equazione (1.3) del modello neuronale HH. Le resistenze  $R_K = \frac{1}{\overline{G}_K n^4}$  e  $R_{Na} = \frac{1}{\overline{G}_{Na} m^3 h}$  sono rappresentate con una freccia perché variano, mentre  $R_L = \frac{1}{\overline{G}_L}$  è assunta costante [36].

 $\overline{G}_{Na}$  è il valore massimo della conduttanza del sodio,  $\overline{G}_L$  è un termine di conduttanza costante relativo a tutte le altre specie ioniche,  $E_K$  e  $E_{Na}$  sono i potenziali di equilibrio relativi, rispettivamente, a gli ioni potassio e a gli ioni sodio<sup>3</sup>, mentre  $E_L$  è il potenziale di equilibrio relativo alle rimanenti specie ioniche (perlopiù dovuto agli ioni cloro).

Chiaramente l'equazione (1.3) deriva dall'applicazione della legge dei nodi al circuito in figura (1.10). Il contributo originale dei due scienziati risiede nella particolare espressione nonlineare della conduttanza del potassio,  $G_K = 1/R_K = \overline{G}_K \cdot n^4$ , e di quella del sodio,  $G_{Na} = 1/R_{Na} = \overline{G}_{Na} \cdot m^3 \cdot h$ , tramite le variabili di attivazione (dette in inglese variabili di gating). Le variabili n, m, h sono funzioni dipendenti sia dal tempo che dal valore del potenziale di membrana della cellula. Tali funzioni assumono valori in [0,1] e sono interpretabili in termini probabilistici nel seguente modo suggerito da Hodgkin e Huxley [36]. Prendiamo per esempio la conduttanza del sodio. Esistono molti canali che consentono il passaggio degli ioni sodio. Possiamo supporre che ognuno di questi canali si apra quando 3 "particelle" di attivazione si trovino nello stesso luogo (per esempio all'interno della membrana) e neanche una "particella" di inattivazione si trovi in tale luogo (per esempio all'esterno della membrana). Dunque m è la probabilità che una particella

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Si definisce *potenziale di equilibrio di una specie ionica* il valore del potenziale di membrana al quale non si ha alcun flusso netto di quella specie ionica.

di attivazione si trovi all'interno e h è la probabilità che una particella di inattivazione si trovi all'esterno. Pertanto la probabilità che il canale del sodio sia aperto è  $\propto m^3 h$ .

L'evoluzione delle funzioni n(t, V), m(t, V), h(t, V) è dettata dalla seguente equazione differenziale che ha la stessa struttura per tutte e tre. Sia X = X(t, V) una qualsiasi delle tre funzioni n, m, hallora

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_X(V) \cdot (1 - X) - \beta_X(V) \cdot X, \qquad (1.4)$$

dove le funzioni  $\alpha_X$  e  $\beta_X$  determinano il tasso di trasferimento delle particelle di attivazione che, rispettivamente, dall'esterno in proporzione a 1 - X fluiscono verso l'interno della membrana e dall'interno in proporzione a X verso l'esterno (o viceversa per le particelle di inattivazione). Sotto queste assunzioni, Hodgkin e Huxley nei loro lavori originari [36], derivarono dai dati sperimentali le seguenti funzioni:

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01 \cdot (V+10)}{\exp\left(\frac{V+10}{10}\right) - 1}, \qquad \alpha_m(V) = \frac{0.1 \cdot (V+25)}{\exp\left(\frac{V+25}{10}\right) - 1}, \qquad \alpha_h(V) = 0.07 \cdot \exp\left(\frac{V}{20}\right),$$
  

$$\beta_n(V) = 0.125 \cdot \exp\left(\frac{V}{80}\right), \qquad \beta_m(V) = 4 \cdot \exp\left(\frac{V}{18}\right), \qquad \beta_h(V) = \frac{1}{\exp\left(\frac{V+30}{10}\right) + 1}.$$
(1.5)

Il modello di origine dato da (1.3), (1.4),(1.5) si può estendere comprendendo altre equazioni di conduttanza per altre particolari specie ioniche, oppure, si può ridurre a modelli di dimensione più bassa (solitamente bidimensionali, come per esempio il modello di FitzHugh-Nagumo [23, 57] e il modello di Morris-Lecar [56]). I modelli ridotti da quello di HH si ottengono, generalmente, applicando tecniche di approssimazione volte ad accorpare tra loro le variabili ioniche di gating che hanno stessi tempi caratteristici in macrovariabili effettive e a considerare "quasi-stazionarie" le variabili ioniche di gating che raggiungono molto rapidamente un valore costante [28]. Tutti questi modelli vengono classificati sotto la definizione inglese di modelli *conductance-based* ovvero modelli basati sulle conduttanze [45, 80].

### Capitolo 2

# Un modello semplificato di singolo neurone

I singoli neuroni, di svariate tipologie e morfologie, sono connessi in reti assai complesse tramite sinapsi chimiche ed elettriche nelle varie aree del cervello, presenti in tutti i vertebrati e in molti invertebrati. Ad esempio, il cervello umano contiene circa 100 miliardi di neuroni ed ogni neurone può essere connesso ad un gran numero di altri neuroni, sino a 10 mila. La complessità della rete cerebrale è tale da non poter essere studiata in modo numerico (o teorico) con un approccio diretto, cioè realizzando una riproduzione il più fedele possibile del cervello o di porzioni di esso, questo sia perché entrare in dettagli estremi di descrizione della rete neurale rischia, a causa della presenza di un numero elevatissimo di parametri da calibrare, di rendere lo stato della rete sensibilissimo a piccole variazioni dei parametri stessi, sia perché da un punto di vista numerico, la simulazione di questa rete diverrebbe assai onerosa in termini di calcolo, rendendo possibili solo simulazioni per brevissimi intervalli temporali.

La comprensione di un qualsiasi sistema complesso passa per la scelta di un livello di descrizione che colga le proprietà fondamentali del sistema e trascuri quelle non essenziali allo scopo preposto. In particolare, se siamo interessati a studiare i fenomeni collettivi di una rete neuronale, per esempio fenomeni di sincronizzazione, clustering, codificazione delle informazioni, formazione della memoria, ecc, allora è ragionevole utilizzare una rappresentazione microscopica del neurone più semplice [28]. Il modello HH, introdotto nella sezione 1.8, risulta inadatto ai nostri scopi sia da un punto di vista numerico (4 equazioni differenziali ordinarie altamente non lineari per ogni neurone) che concettuale, in quanto questa dettagliata descrizione della dinamica del singolo neurone non risulta strettamente necessaria all'emergenza di tali fenomeni collettivi.

In neuroscienze, per effettuare analisi teoriche e simulazioni di reti su grande scala, si utilizzano i cosiddetti modelli neuronali formal spiking [52]. I modelli conductance-based e formal spiking si basano su una diversa concezione modellistica del potenziale d'azione. Nei modelli conductancebased l'emissione del potenziale d'azione risulta un evento continuo di una certa durata temporale; esso si manifesta sulla variabile del potenziale di membrana in modo da imitare la forma caratteristica osservata sperimentalmente (Figura 1.2) ed è un processo determinato dal particolare accoppiamento tra le equazioni delle variabili di gating e l'equazione del potenziale di membrana. Invece, nei modelli formal spiking non si riproduce la forma del potenziale d'azione e si assume formalmente che il neurone emetta un impulso verso i neuroni a lui connessi nel preciso istante in cui il valore del potenziale raggiunge un certo valore. Pertanto, l'emissione del potenziale d'azione viene modellizzato come un evento stereotipato e istantaneo che innesca il rilascio di potenziali post-sinaptici nelle sinapsi connesse al neurone che ha sparato. L'idea alla base dei modelli formal spiking è descrivere lo stato della rete attraverso i valori di potenziale di membrana e di trattare l'emissione del potenziale d'azione come un evento formale<sup>1</sup>. Siamo giustificati a fare questa semplificazione modellistica in virtù delle osservazioni sperimentali, le quali suggeriscono che il potenziale d'azione risulta, praticamente, un evento stereotipato e indipendente dal particolare stimolo che lo ha causato.

In questo capitolo analizzeremo uno di questi modelli *formal spiking*, il cosiddetto *modello Quadratic Integrate-and-Fire* (QIF). Inoltre, dato che esistono molteplici modelli semplificati di singolo neurone, cercheremo di dare una giustificazione al perché di questa nostra scelta.

Precisiamo qui che useremo sempre i nomi anglosassoni di tali modelli, dato che in letteratura non esiste un solo caso di traduzione italiana di tali nomi e in quanto essi sono ormai invalsi nell'uso della lingua italiana.

 $<sup>^{1}</sup>$ Il significato del termine "evento formale" diventerà ben chiaro nelle sezioni 2.2 e 2.3 quando descriveremo il nostro modello (formal spiking) di singolo neurone.

#### 2.1 Neuroni di tipo I e II

È noto che un neurone privo di stimoli si mantiene ad un valore di potenziale di membrana costante, detto di riposo, e che se viene stimolato da una corrente esterna opportunamente elevata, questo reagisce emettendo una sequenza di impulsi di tensione, detti in inglese *spike train*. Nel cervello sono presenti molteplici tipologie di neurone con dinamiche diverse. Nonostante ciò possiamo classificare i neuroni in due classi generali in base alla risposta delle cellule neuronali stimolate da una corrente costante [35, 38]:

- tipo I: i potenziali di azione possono essere emessi con frequenza arbitrariamente piccola, in base alla intensità della corrente applicata;
- tipo II: i potenziali di azione possono essere emessi solo con una frequenza al di sopra di un certo valore e tale frequenza risulta relativamente insensibile alla intensità della corrente applicata.

In Figura 2.1 sono riportati dei dati sperimentali che mettono a confronto le due tipologie di neurone. Nella colonna a sinistra i dati relativi ad un neurone piramidale dello strato 5 della corteccia visiva primaria del ratto<sup>2</sup> che rappresenta un esempio di neurone di tipo I, mentre nella colonna a destra i dati relativi ad un neurone della zona 5 del mesencefalo del ratto, come esempio del tipo II. Dall'alto verso il basso osserviamo le risposte in tensione dei due neuroni per alcuni valori di intensità di corrente costante. In basso sono riportate le corrispettive curve empiriche che esprimono la relazione Corrente-Frequenza. Generalmente, i neuroni di tipo I sparano con una frequenza che può variare con continuità coprendo un intervallo che va dai 2 Hz ai 100 Hz, e anche di più a seconda del tipo di neurone. In contrasto, i neuroni di tipo II sparano con una frequenza che varia dai 150 Hz ai 200 Hz circa; un intervallo di frequenze piuttosto ristretto considerando che la corrente applicata al neurone varia in un intervallo di 10<sup>3</sup> pA. La distinzione qualitativa importante è che per i neuroni di tipo I la relazione Corrente-Frequenza è equiparabile ad una funzione continua, mentre per i neuroni di tipo II, la transizione dallo stato quiescente allo stato tonico di emissione periodica dei potenziali d'azione, avviene tramite un salto discontinuo.

A fronte di questa distinzione biologica si classificano i modelli matematici di singolo neurone in base a come insorgono tali oscillazioni. Il modello HH, così come altri derivati da questo, possono

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Nella corteccia cerebrale dei mammiferi ci sono molti neuroni piramidali di tipo I [38] e tale area del cervello è generalmente indicata come quella responsabile delle funzioni cognitive superiori [27].



Figura 2.1: Confronto tra un neurone di tipo I e un neurone di tipo II appartenenti all'encefalo di un ratto. Nella colonna a sinistra i dati relativi ad un neurone di tipo I, nella colonna a destra i dati relativi ad un neurone di tipo II. Figura presa da [38] e riadattata.

essere sia di tipo I che di tipo II a seconda di come si fissano i parametri del modello. Tuttavia, il particolare set di parametri utilizzato nei famosi lavori di Hodgkin e Huxley risulta di tipo II e, per questo motivo, sovente si fa riferimento al modello HH come il classico esempio di modello neuronale di tipo II. In generale, nel contesto dei modelli conductance-based, come spiegato da Ermentrout e Rinzel in [18] e [78], si manifesta la transizione dallo stato silente allo stato oscillatorio tramite, tipicamente, due diverse biforcazioni che corrispondono alle due tipologie di neurone appena illustrate. Per i modelli di tipo II, la transizione avviene per via di una biforcazione di Hopf sovra-critica (vedi Appendice A), mentre per i neuroni di tipo I, avviene tramite una biforcazione nodo-sella su un cerchio invariante, abbreviata in SNIC dall'inglese Saddle-Node on Invariant Circle. In questa tesi ci concentreremo sul comportamento di tipo I e pertanto riporteremo qui soltanto una spiegazione della biforcazione SNIC.



La biforcazione SNIC ha luogo in uno spazio di almeno 2 dimensioni ed è illustrata in Figura 2.2 nel caso planare. Inizialmente esistono 3 punti di equilibrio: un nodo stabile (punto blu), un punto

Figura 2.2: Illustrazione della biforcazione SNIC. Figura presa da [38] e riadattata.

instabile di sella (punto rosso) e un fuoco instabile (punto bianco). La varietà instabile del punto di sella è formata da due traiettorie eterocline che, sorgendo dal punto di sella, tendono in tempo infinito verso il nodo stabile. L'insieme di queste due traiettorie forma una curva chiusa nel piano delle fasi che contiene al suo interno il fuoco instabile. La varietà stabile del punto di sella<sup>3</sup> (colorata in verde in Figura 2.2) rappresenta la "varietà-soglia" nel senso che una condizione iniziale a sinistra di questa viene attratta lentamente e in modo diretto dal punto stabile, mentre una condizione iniziale a destra di essa viene trascinata velocemente attorno al fuoco instabile prima di convergere verso il nodo. Questa particolare situazione configura lo stato eccitabile del neurone. Nei modelli basati sulle conduttanze, il percorso "lungo" attorno al fuoco repulsivo corrisponde al meccanismo di generazione del potenziale d'azione, mentre il percorso "corto" configura il rilassamento verso lo stato di riposo del neurone. Nella figura centrale è illustrata la dinamica esattamente sul valore critico di biforcazione: il nodo e la sella si fondono e contemporaneamente l'orbita eteroclina "lunga" si chiude su se stessa in un'orbita omoclina, ovvero un ciclo di durata infinita. Per valori immediatamente successivi del valore critico di biforcazione (figura a destra), il nodo e la sella si annichiliscono e, in conseguenza di ciò, l'orbita omoclina diventa un ciclo limite. Pertanto le oscillazioni in tale ciclo insorgono con frequenza nulla e crescono con continuità. È proprio la coesistenza di tutti questi elementi che permette ad un sistema multidimensionale conductance-based di simulare correttamente il peculiare comportamento del potenziale di membrana di un neurone di tipo I.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>In sistemi di dimensione N la varietà stabile del punto di sella ha dimensione N-1.

#### 2.2 Modello Quadratic Integrate-and-Fire

In questa sezione definiamo il cosiddetto modello neuronale Quadratic Integrate-and-Fire (QIF), il quale sarà il modello di singolo neurone che useremo in seguito per analizzare la dinamica di popolazioni neurali. Il QIF risulta il prototipo dei neuroni di tipo I, in quanto ne rappresenta in modo paradigmatico la transizione da stato quiescente ad oscillatorio.

In [20] Ermentrout e Kopell, dimostrano rigorosamente come ridurre le equazioni di un sistema dinamico, in prossimità di una biforcazione SNIC, alla seguente equazione differenziale ordinaria:

$$\dot{\theta}(t) = \left[1 - \cos\theta(t)\right] + \left[1 + \cos\theta(t)\right]I(t).$$
(2.1)

La biforcazione SNIC, per definizione, è una biforcazione globale in cui interagiscono più strutture (orbite eterocline, punti fissi, ecc) in uno spazio almeno bidimensionale. Tuttavia la dinamica universale che avviene sul cerchio invariante in prossimità di una biforcazione SNIC è unidimensionale. L'equazione unidimensionale (2.1), descrive esattamente tale dinamica universale. Questo significa che qualsiasi modello conductance-based si scelga, per quanto sofisticato e multidimensionale, in prossimità di tale biforcazione sarà approssimabile all'equazione (2.1).

L'equazione (2.1) definisce il cosiddetto modello-Theta (o anche modello- $\Theta$ ). Le variabili  $\theta \in I$  in (2.1) rappresentano adimensionalmente il potenziale di membrana e la corrente iniettata nel neurone. In questa rappresentazione i neuroni sono visti come semplici oscillatori di fase caratterizzati da una variabile angolare. Dato che la funzione  $\theta(t)$  compare sempre come argomento della funzione periodica coseno, risulta comodo visualizzare il modello sul cerchio unitario,  $\theta \in \mathbb{R}/[0, 2\pi] = S^1$ .

Rappresentiamo la curva  $\dot{\theta} = (1 - \cos \theta) + (1 + \cos \theta)I$  nel piano  $(\theta, \dot{\theta})$ , considerando |I| costante e non troppo grande. Possiamo distinguere tre casi qualitativamente differenti I < 0, I = 0 e I > 0. Nel caso I < 0, vedi Figura 2.3, abbiamo una soluzione di equilibrio instabile  $\theta_{inst}$  vicina allo zero (punto rosso nella Figura 2.3) e una stabile  $\theta_{stab}$  vicina a  $2\pi$  (punto blu nella Figura 2.3).

In questo caso, se partiamo con una condizione iniziale leggermente più piccola del punto instabile,  $\theta(t_0) < \theta_{inst}$ , allora il flusso sul cerchio ci trasporta lentamente verso la soluzione stabile  $\theta_{stab}$ . Se invece partiamo con una condizione iniziale leggermente più grande,  $\theta(t_0) > \theta_{inst}$ , allora il flusso ci fa fare una escursione lungo tutta la circonferenza, con un picco di velocità per  $\theta = \pi$ , verso la soluzione stabile. Possiamo interpretare la soluzione stabile come il valore di potenziale di riposo,



Figura 2.3: Biforcazione nodo-sella del modello- $\Theta$ . Le tre figure in alto mostrano il ritratto della curva  $\dot{\theta} = 1 - \cos \theta + (1 + \cos \theta)I$ , al variare di *I*, e le sue intersezioni con l'asse  $\dot{\theta} = 0$ . Le tre figure in basso mostrano la stessa dinamica visualizzata sul cerchio unitario. Le soluzioni di equilibrio: instabile in rosso, stabile in blu, neutro in rosa. Figure prese da [19] e riadattate.

mentre la soluzione instabile gioca l'importante ruolo del valore di soglia oltrepassato il quale si innesca il meccanismo di generazione del potenziale d'azione, che assumiamo formalmente essere emesso al tempo  $t_{fire}$  tale che  $\theta(t_{fire}) = \pi$ . Osserviamo che in questo modello il potenziale d'azione è considerato un evento completamente formale e totalmente caratterizzato dalla condizione  $\theta(t_{fire}) = \pi$ , ovvero dal suo tempo di sparo  $t_{fire}$ .

In Figura 2.3 sono illustrate, variando I da negativo a positivo, le 3 fasi caratteristiche della biforcazione nodo-sella. Per I < 0 si ha la coesistenza di un punto di equilibrio stabile e uno instabile. Al crescere della corrente tali equilibri si fondono, esattamente per I = 0, per poi immediatamente dopo scomparire, per I > 0. Assumiamo modellisticamente questo evento come l'insorgenza dello stato oscillatorio del neurone.

Nel caso I > 0 il sistema ruota incessantemente lungo il cerchio emettendo un treno di impulsi periodici. Per calcolare la frequenza di tale sistema oscillatorio supponiamo di avere al tempo  $t_0 = 0$  la condizione iniziale  $\theta(0) = 0$  e sia T il tempo impiegato per effettuare un giro. Allora  $\theta(T) = 2\pi$  e possiamo esprimere T tramite la formula integrale

$$T = \int_0^T \frac{\dot{\theta}(t)}{1 - \cos\theta(t) + (1 + \cos\theta(t))I} dt = \int_0^{2\pi} \frac{1}{1 - \cos\theta + (1 + \cos\theta)I} d\theta, \qquad (2.2)$$

dove la seconda uguaglianza è vera per la monotonia della funzione  $\theta(t)$ .

Per ottenere una formula esplicita del periodo è sufficiente risolvere l'ultimo integrale in (2.2), per esempio tramite la trasformazione

$$V = \tan\left(\frac{\theta}{2}\right),\tag{2.3}$$

che mappa la variabile angolo  $\theta \in [0, 2\pi]$  nella variabile  $V \in [-\infty, +\infty]$ .

Osservando che  $\theta = 2 \arctan V$ ,  $\dot{\theta} = \frac{2}{1+V^2} \dot{V}$ , e valendo la relazione trigonometrica  $\cos \theta = \frac{1-V^2}{1+V^2}$ , l'equazione (2.1) diventa

$$\frac{2}{1+V^2}\dot{V} = \left(1 - \frac{1-V^2}{1+V^2}\right) + \left(1 + \frac{1-V^2}{1+V^2}\right)I, \qquad (2.4)$$

da cui si ottiene l'equazione

$$\dot{V}(t) = V^2(t) + I.$$
 (2.5)

L'integrale (2.2) assume adesso la forma

$$T = \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{I + V^2} dV, \qquad (2.6)$$

da cui si ricava

$$T = \frac{1}{\sqrt{I}} \left[ \arctan\left(\frac{V}{\sqrt{I}}\right) \right]_{V=-\infty}^{V=+\infty} = \frac{\pi}{\sqrt{I}}.$$
 (2.7)

Dunque, nel modello- $\Theta$  le oscillazioni insorgono con continuità al crescere di I con una frequenza data dalla formula

$$\nu = \frac{1}{T} = \frac{\sqrt{I}}{\pi} \,, \tag{2.8}$$

e pertanto, secondo la definizione data nella precedente sezione 2.1, tale modello risulta di tipo I. Degno di nota è il fatto che, sperimentalmente, la relazione Corrente-Frequenza dei neuroni di tipo I risulta ben fittata con una funzione "a radice quadrata" (vedi Figura 2.1), e questo aggiunge ulteriore valore al modello- $\Theta$ , a discapito di altri modelli semplificati di neurone di tipo I [38].

Il modello- $\Theta$  viene talvolta presentato con un altro nome: il modello QIF. Nell'ambito delle neuroscienze, si assegnano loro nomi diversi perché storicamente sono stati derivati in contesti differenti e perché gestiscono diversamente l'evento formale dell'emissione del potenziale d'azione. Il QIF viene preferito perché ha una interpretazione più naturale in termini di potenziale di membrana del neurone. Per questo motivo lo abbiamo scelto nel lavoro di ricerca di questa tesi. L'equazione che governa l'evoluzione del modello QIF è esattamente la (2.5), che riscriviamo di seguito per chiarezza, in cui denotiamo la costante I con  $\eta$ :

$$\dot{V}(t) = V^2(t) + \eta.$$
(2.9)

Come discuteremo in dettaglio nella sezione 2.3, alcune soluzioni dell'equazione (2.9) raggiungono l'infinito in tempo finito. Ciò è una conseguenza geometrica del cambio di variabile (2.3), infatti, l'equazione (2.9) descrive la stessa dinamica del modello- $\Theta$  ma "osservata" dal punto di vista locale in cui avviene la fusione della sella e il nodo. Tanto è vero che l'equazione (2.9) risulta esattamente la forma normale che si ottiene approssimando un qualsiasi sistema dinamico intorno ad un suo punto fisso che biforca tramite una nodo-sella (vedi Appendice A). Per catturare l'essenza dell'oscillazione, che si manifesta quando la biforcazione nodo-sella avviene su un cerchio invariante, corrediamo l'equazione (2.9) con una regola di resettamento: ogniqualvolta il potenziale di membrana raggiunge il valore  $V_{peak}$ , allora si resetta il potenziale al valore  $V_{reset}$  tale che  $V_{reset} < V_{peak}$ . Assumiamo, inoltre, che il potenziale d'azione sia emesso formalmente dal neurone ad ogni istante di tempo  $t_{fire}$  tale che  $V(t_{fire}) = V_{peak}$ .

Il modello QIF a cui noi faremo riferimento in questa tesi prevede che  $V_{peak} = +\infty$  e  $V_{reset} = -\infty$ , e dunque risulta perfettamente equivalente al modello- $\Theta$  tramite la trasformazione (2.3).

Il caso  $\eta > 0$  caratterizza un cosiddetto *neurone tonico*, in quanto contraddistinto da una regolare emissione di potenziali d'azione. Per contro, il caso di  $\eta \leq 0$  descrive un *neurone eccitabile* perché, nonostante la sua dinamica sia destinata a rilassare sul valore di riposo, se viene opportunamente stimolato dall'esterno fino a superare la soglia allora emette un potenziale d'azione.

#### 2.3 Studio Analitico dell'equazione QIF

In questa sezione ci occupiamo di calcolare tutte le formule che ci serviranno per implementare gli algoritmi di simulazione di una popolazione di neuroni. L'equazione (2.9) è risolubile analiticamente. Il segno del parametro  $\eta$  definisce due tipologie di comportamento completamente diverse, e rappresentate nel piano delle fasi  $(V, \dot{V})$  in Figura 2.4.

Distinguiamo i casi e ricaviamo le formule analitiche.



Figura 2.4: Piano delle fasi  $(V, \dot{V})$  del modello QIF. A sinistra il caso  $\eta > 0$ , a destra il caso  $\eta \leq 0$ . Figure prese da [38] e riadattate.

#### **2.3.1** Neurone tonico: caso $\eta > 0$

Nel caso  $\eta > 0$ , si ha che  $V^2(t) + \eta > 0$ ,  $\forall t$ . Pertanto, possiamo procedere per separazione delle variabili dividendo entrambi i membri dell'equazione (2.9) per  $V^2(t) + \eta$ , ottenendo la relazione

$$\frac{\dot{V}(t)}{V^2(t)+\eta} = 1.$$
(2.10)

Fissiamo una condizione iniziale  $(t_0, V(t_0))$ , scegliamo un tempo  $t_1 > t_0$  da immaginare sufficientemente vicino al tempo iniziale in modo che garantisca la buona definizione degli integrali seguenti. Dunque integriamo la relazione (2.10) tra tali tempi:

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{\dot{V}(t)}{V^2(t) + \eta} dt = \int_{t_0}^{t_1} dt \,. \tag{2.11}$$

Il membro di destra dell'equazione (2.11) vale chiaramente  $t_1 - t_0$ . Per quanto riguarda il membro di sinistra, ricordiamo che la soluzione V(t) è sempre strettamente monotona crescente e pertanto è consentito il semplice cambio di variabile v = V(t), da cui  $dv = \dot{V}(t)dt$ . Denotando  $v_0 = V(t_0)$ ,  $v_1 = V(t_1)$  e assumendo che  $t_1$  sia sufficientemente vicino a  $t_0$  in modo da non comprendere una singolarità della soluzione V(t) in  $(t_0, t_1)$ , otteniamo il seguente integrale risolubile con tecniche elementari:

$$\int_{v_0}^{v_1} \frac{1}{v^2 + \eta} dv = \left[ \frac{1}{\sqrt{\eta}} \cdot \arctan\left(\frac{v}{\sqrt{\eta}}\right) \right]_{v=v_0}^{v=v_1}.$$
(2.12)

Riassemblando tutto in termini della variabile originale V(t), otteniamo la relazione

$$\frac{1}{\sqrt{\eta}} \left[ \arctan\left(\frac{V(t_1)}{\sqrt{\eta}}\right) - \arctan\left(\frac{V(t_0)}{\sqrt{\eta}}\right) \right] = t_1 - t_0 , \qquad (2.13)$$

che, in particolare, ha senso solo se assumiamo  $t_1 - t_0 \in \left(0, \frac{\pi}{\sqrt{\eta}}\right)$ . Invertendo l'arcotangente otteniamo dunque la seguente soluzione analitica

$$V(t_1) = \sqrt{\eta} \cdot \tan\left(\sqrt{\eta} \cdot (t_1 - t_0) + \arctan\left(\frac{V(t_0)}{\sqrt{\eta}}\right)\right), \qquad (2.14)$$

il cui grafico è illustrato in Figura 2.5.

Chiaramente l'inversione ha senso fin quando l'argomento della tangente è minore di  $\frac{\pi}{2}$ , poiché per tale valore la tangente ha una singolarità.

Dunque, nel caso  $\eta > 0$ , fissata una condizione iniziale  $(t_0, V(t_0))$  possiamo prolungare analiticamente la soluzione dell'equazione (2.9) fino al tempo  $t_{fire}$  tale che  $\sqrt{\eta} \cdot (t_{fire} - t_0) + \arctan\left(\frac{V(t_0)}{\sqrt{\eta}}\right) = \frac{\pi}{2}$  e quindi fino al tempo

$$t_{fire} = t_0 + \frac{1}{\sqrt{\eta}} \cdot \left[ \frac{\pi}{2} - \arctan\left(\frac{V(t_0)}{\sqrt{\eta}}\right) \right].$$
(2.15)

A tale istante il neurone emette un potenziale d'azione e il valore del potenziale di membrana si resetta istantaneamente a meno infinito:

- $V(t_{fire}^{-}) = +\infty \rightarrow$  emissione del potenziale d'azione<sup>4</sup>;
- $V(t_{fire}^+) = -\infty$ : resettamento del potenziale di membrana.

A questo punto il neurone riparte con una condizione iniziale "al limite" data da  $(t_0 = t_{fire}^+, V(t_0) = -\infty)$  e possiamo ripetere esattamente i ragionamenti di prima integrando<sup>5</sup> per un intervallo temporale  $\frac{\pi}{\sqrt{\eta}}$  finché non si incontra una nuova singolarità.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> con l'espressione  $t_{fire}^-$  si intende il limite per t che tende a  $t_{fire}$  da sinistra e specularmente per  $t_{fire}^+$ . <sup>5</sup> L'integrale in (2.12) stavolta sarà improprio.
Deduciamo pertanto che un neurone QIF con  $\eta > 0$  emette treni di impulsi periodici ai tempi  $t_{fire}$  soluzione dell'equazione

$$\sqrt{\eta} \cdot t_{fire} + \arctan\left(\frac{V(t_0)}{\sqrt{\eta}}\right) = \frac{\pi}{2} \pm k\pi \,, \ k \in \mathbb{Z} \,, \tag{2.16}$$

cioè ai tempi dati esplicitamente dalla formula

$$t_{fire} = \frac{1}{\sqrt{\eta}} \cdot \left[ \frac{\pi}{2} - \arctan\left(\frac{V(t_0)}{\sqrt{\eta}}\right) \right] \pm k \frac{\pi}{\sqrt{\eta}}, \quad k \in \mathbb{Z}.$$
(2.17)

Inoltre dalla (2.17) ritroviamo l'importante formula che esprime la dipendenza del periodo in funzione del valore di  $\eta$ :

$$T = \frac{\pi}{\sqrt{\eta}} \,. \tag{2.18}$$



Figura 2.5: Neurone tonico. In rosso gli asintoti verticali che rappresentano i tempi di sparo  $t_{fire}$ , espressi dalle (2.15 e (2.17), in cui il neurone emette un potenziale d'azione. Grafico della funzione in (2.14) con  $\eta = 3$ ,  $V(t_0) = 1$ .

## **2.3.2** Neurone eccitabile: caso $\eta \leq 0$

Con lo stesso spirito del caso precedente procediamo con la separazione delle variabili. Stavolta, dato che  $\eta \leq 0$ , dobbiamo escludere nella (2.10) i tempi t che realizzano le soluzioni costanti

#### $V(t) = V_{stab} \in V(t) = V_{inst}.$

Dunque, prendiamo una condizione iniziale  $(t_0, V(t_0))$  e scegliamo un tempo  $t_1$  tale che l'intervallo temporale  $(t_0, t_1)$  non contenga i tempi suddetti che realizzano le soluzioni costanti. A questo punto dobbiamo trattare due casi distinti.

## Dinamica sottosoglia: $|V(t_0)| \leq \sqrt{|\eta|}$

In questo caso  $V(t_0)$  giace nel segmento relativo alla parte negativa della parabola in Figura 2.4 e pertanto l'andamento della soluzione V(t) sarà strettamente monotono decrescente e tenderà asintoticamente al valore di membrana di riposo.

Il comportamento strettamente monotono decrescente ci permette di effettuare il cambio di variabile v = V(t) nell'integrale di sinistra della (2.11), da cui  $dv = \dot{V}(t)dt$ . Denotando  $v_0 = V(t_0) > v_1 = V(t_1)$ , si ottiene

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{\dot{V}(t)}{V^2(t) - |\eta|} dt = \int_{v_0}^{v_1} \frac{1}{v^2 - |\eta|} dv$$
(2.19)

ovvero l'integrale

$$-\int_{v_1}^{v_0} \frac{1}{v^2 - |\eta|} dv \tag{2.20}$$

il quale si risolve anch'esso con tecniche elementari, infatti

$$-\int_{v_1}^{v_0} \frac{1}{v^2 - |\eta|} dv = -\frac{1}{2\sqrt{|\eta|}} \cdot \left[ \int_{v_1}^{v_0} \frac{1}{v - |\eta|} dv - \int_{v_1}^{v_0} \frac{1}{v + |\eta|} dv \right]$$
(2.21)

da cui

$$-\frac{1}{2\sqrt{|\eta|}} \cdot \left[\ln\left(\sqrt{|\eta|}-v\right) - \ln\left(\sqrt{|\eta|}+v\right)\right]_{v=v_1}^{v=v_0}$$
(2.22)

Per economicitá di scrittura utilizziamo la funzione arcotangente iperbolica

$$-\frac{1}{2\sqrt{|\eta|}} \cdot \ln\left(\frac{\sqrt{|\eta|} - v}{\sqrt{|\eta|} + v}\right) = +\frac{1}{\sqrt{|\eta|}} \cdot \operatorname{arctanh}\left(\frac{v}{\sqrt{|\eta|}}\right)$$
(2.23)

Riscrivendo tutto in termini della variabile originale V(t), otteniamo la relazione

$$\frac{1}{\sqrt{|\eta|}} \cdot \left[ \operatorname{arctanh}\left(\frac{V(t_0)}{\sqrt{|\eta|}}\right) - \operatorname{arctanh}\left(\frac{V(t_1)}{\sqrt{|\eta|}}\right) \right] = t_1 - t_0$$
(2.24)

Infine, applicando la tangente iperbolica e sfruttando il fatto che tale funzione è dispari si ottiene la soluzione analitica

$$V(t_1) = -\sqrt{|\eta|} \cdot \tanh\left(\sqrt{|\eta|} \cdot (t_1 - t_0) - \operatorname{arctanh}\left(\frac{V(t_0)}{\sqrt{|\eta|}}\right)\right)$$
(2.25)

il cui grafico è illustrato in Figura 2.6.

In particolare, un neurone QIF con  $\eta < 0$  e condizione iniziale  $|V(t_0)| \leq \sqrt{|\eta|}$ , se isolato, non emette mai alcun potenziale d'azione.



Figura 2.6: Neurone eccitabile, dinamica sottosoglia. In verde il valore del potenziale di membrana di riposo,  $V_{rest} = -\sqrt{-\eta}$ , a cui tende a rilassare il neurone. Grafico della funzione in (2.25) con  $\eta = -3$ ,  $V(t_0) = \sqrt{-\eta} - 0.05$ .

Dinamica soprasoglia:  $|V(t_0)| > \sqrt{|\eta|}$ 

Senza perdita di generalità assumiamo che  $V(t_0) > \sqrt{|\eta|}$  e dunque che  $V(t_0)$  giaccia nella semiretta destra della parte positiva della parabola in Figura 2.4.

In questo caso esiste un tempo finito  $t_f$  tale che  $V(t_f) = +\infty$ . Per dimostrare ció è sufficiente

osservare che l'integrale seguente converge.

$$\int_{v_0}^{+\infty} \frac{1}{v^2 - |\eta|} dv = \frac{1}{2\sqrt{|\eta|}} \cdot \left[ \int_{v_0}^{+\infty} \frac{1}{v - |\eta|} dv - \int_{v_0}^{+\infty} \frac{1}{v + |\eta|} dv \right]$$
(2.26)

da cui

$$\frac{1}{2\sqrt{|\eta|}} \cdot \left[ \ln\left| v - |\eta| \right| - \ln\left| v + |\eta| \right| \right]_{v=v_0}^{v=+\infty} = \frac{1}{2\sqrt{|\eta|}} \cdot \left[ \ln\left(\frac{v - \sqrt{|\eta|}}{v + \sqrt{|\eta|}}\right) \right]_{v=v_0}^{v=+\infty}$$
(2.27)

che è un numero reale finito espresso da

$$-\frac{1}{2\sqrt{|\eta|}} \cdot \ln\left(\frac{v_0 - \sqrt{|\eta|}}{v_0 + \sqrt{|\eta|}}\right) \tag{2.28}$$

ovvero, in termini di arcotangente iperbolica, espresso da

$$\frac{1}{\sqrt{|\eta|}} \cdot \operatorname{arctanh}\left(\frac{\sqrt{|\eta|}}{v_0}\right)$$
(2.29)

Questo significa che, se il neurone al tempo  $t_0$  ha un valore di membrana  $V(t_0) > \sqrt{|\eta|}$ , allora all'istante temporale

$$t_f = t_0 + \frac{1}{\sqrt{|\eta|}} \cdot \operatorname{arctanh}\left(\frac{\sqrt{|\eta|}}{v_0}\right)$$
 (2.30)

esso emetterà un potenziale d'azione e istantaneamente resetterà il suo valore di membrana a  $-\infty$ . A questo punto, come già osservato, il valore di V(t) tenderà al valore  $V_{stab} = -\sqrt{|\eta|}$  in modo strettamente monotono crescente<sup>6</sup> e la forma analitica della soluzione si può ottenere dalla relazione (2.11) scrivendola come segue

$$\int_{t_0}^{t_f} \frac{\dot{V}(t)}{V^2(t) + \eta} dt + \int_{t_f}^{t_1} \frac{\dot{V}(t)}{V^2(t) + \eta} dt = \int_{t_0}^{t_1} dt \,.$$
(2.31)

cioè

$$\int_{v_0}^{+\infty} \frac{1}{v^2 + \eta} dv + \int_{-\infty}^{v_1} \frac{1}{v^2 + \eta} dv = t_1 - t_0.$$
(2.32)

<sup>6</sup> in tempo infinito poiché  $\int_{-\infty}^{-\sqrt{|\eta|}} \frac{1}{v^2 - |\eta|} dv = +\infty$ , in quanto il polinomio a denominatore dell'integrando ha una radice semplice in  $-\sqrt{|\eta|}$ 

ovvero

$$\frac{1}{\sqrt{|\eta|}} \cdot \operatorname{arctanh}\left(\frac{\sqrt{|\eta|}}{V(t_0)}\right) - \frac{1}{\sqrt{|\eta|}} \cdot \operatorname{arctanh}\left(\frac{\sqrt{|\eta|}}{V(t_1)}\right) = t_1 - t_0.$$
(2.33)

da cui otteniamo la soluzione analitica

$$V(t_1) = -\sqrt{|\eta|} \cdot \operatorname{cotanh}\left(\sqrt{|\eta|} \cdot (t_1 - t_0) - \operatorname{arctanh}\left(\frac{\sqrt{|\eta|}}{V(t_0)}\right)\right)$$
(2.34)

il cui grafico è illustrato in Figura 2.7.



Figura 2.7: Neurone eccitabile, dinamica soprasoglia. In rosso l'asintoto verticale che rappresenta il tempo di sparo  $t_f$ , espresso dalla (2.30), in cui il neurone emette un potenziale d'azione. In verde il valore del potenziale di membrana di riposo,  $V_{rest} = -\sqrt{-\eta}$ , a cui tende asintoticamente il neurone successivamente all'emissione del potenziale d'azione. Grafico della funzione in (2.34) con  $\eta = -3$ ,  $V(t_0) = \sqrt{-\eta} + 0.05$ .

### Caso limite di $\eta = 0$

In questo caso particolare l'equazione differenziale del modello QIF assume la forma

$$\dot{V}(t) = V^2(t)$$
 (2.35)

Scegliendo una condizione iniziale  $V(t_0) \neq 0$  possiamo procedere con la separazione delle variabili fino a ottenere la soluzione analitica

$$V(t) = \frac{V(t_0)}{1 - V(t_0) \cdot (t - t_0)}$$
(2.36)

Dunque, se  $V(t_0) > 0$  allora il neurone spara al tempo

$$t_f = t_0 + \frac{1}{V(t_0)} \tag{2.37}$$

Il neurone QIF con  $\eta = 0$  ha una dinamica qualitativamente simile a quello della cotangente iperbolica in Figura 2.7, sebbene la soluzione analitica sia diversa.

## Capitolo 3

# Modelli di singola popolazione

In questo capitolo definiremo il nostro modello di rete di neuroni QIF e ne studieremo la dinamica attraverso analisi teoriche e simulazioni numeriche. Per definire una rete neuronale dobbiamo modellizzare l'accoppiamento tra i singoli neuroni QIF della rete, prendendo in considerazione l'elettrofisiologia delle sinapsi biologiche. In particolare tratteremo due tipi di reti: una con sinapsi completamente impulsive ed una con sinapsi a crescita impulsiva e decadimento esponenziale. Per semplicità tratteremo reti completamente connesse in cui ogni neurone interagisce istantaneamente con tutti gli altri. Illustreremo un metodo sviluppato di recente, [68, 55], per ridurre, sotto certe ipotesi, la dettagliata dinamica microscopica di un sistema formato da un grande numero di equazioni differenziali a poche e semplici equazioni che ne descrivono la dinamica macroscopica. Tale derivazione risulta esatta nel limite termodinamico di infiniti neuroni nella rete. Studieremo qualitativamente la dinamica di tali sistemi ridotti e analizzeremo la qualità della riduzione effettuata.

## 3.1 Descrizione del modello di rete

Una rete neurale è, formalmente, un grafo i cui nodi sono costituiti dai neuroni e le cui connessioni rappresentano le sinapsi; in particolare, ciascuna connessione è pesata con la corrispondente efficienza sinaptica [46]. I pesi sinaptici possono essere fissati oppure possono anche evolvere nel tempo (plasticità sinaptica), in accordo con la storia dei due nodi connessi dalla sinapsi [13, 43]. Le sinapsi costituiscono così un grafo con connessioni unidirezionali ed orientate. Ciascun nodo è caratterizzato da un'equazione di evoluzione in cui lo stato del neurone dipende dai neuroni connessi ad esso, ovvero dai neuroni presinaptici. In questa tesi assumiamo per semplicità che *ogni neurone sia connesso con tutti gli altri della rete in modo identico*, cioè che ogni sinapsi della rete abbia lo stesso peso, e che tale condizione rimanga invariata nel tempo, cioè non prevediamo la presenza della plasticità sinaptica.

Sotto queste ipotesi l'equazione di evoluzione di ogni nodo, di una rete composta di N neuroni QIF, assume la forma

$$\dot{V}_i(t) = V_i(t)^2 + \eta_i + JS(t) + I_e(t), \qquad i = 1, \cdots, N,$$
(3.1)

insieme alla già familiare regola di riassegnazione secondo la quale se ad un certo tempo  $t_f$  si ha che il potenziale di membrana del neurone i-esimo  $V_i(t_f^-) = +\infty$  allora  $V_i(t_f^+) = -\infty$ . Possiamo interpretare gli elementi dell'equazione (3.1) come segue:

- l'eccitabilità  $\eta_i$  dell'i-esimo neurone QIF della rete va pensata come un parametro che incorpori grossolanamente tutto ciò che caratterizza uno specifico neurone, cioè in tale costante vi sono condensate tutte le caratteristiche interne del particolare neurone (particolare superficie e struttura microscopica della membrana, processi di gating delle specie ioniche, ecc.), nonché le caratteristiche esterne della rete che sono riconducibili alla particolare zona in cui è situato tale neurone (presenza di attività elettrica intensa dovuta ad altri neuroni vicini ai quali non è connesso, composizione chimica del liquido extracellulare localmente al neurone, ecc.);
- il parametro J rappresenta il *peso sinaptico*, uguale per tutte le sinapsi della rete, mentre S(t) è una funzione del tempo che rappresenta il *campo medio di attivazione sinaptica*, in pratica una funzione che tiene conto dell'accoppiamento efficace tra tutti i neuroni della rete all'istante t. Chiaramente il campo S(t) deve essere definito in funzione degli impulsi emessi dai neuroni nella rete. Pertanto, supponendo che  $\{t_1, \dots, t_M\}$  siano gli istanti temporali passati, cioè precedenti al tempo corrente t, in cui un qualche neurone nella rete ha emesso un impulso, allora definiamo l'evoluzione del campo medio tramite la seguente equazione differenziale lineare:

$$\tau_r \tau_d \ddot{S}(t) + (\tau_r + \tau_d) \dot{S}(t) + S(t) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^M \delta(t - t_k) , \qquad (3.2)$$

dove  $\delta(t - t_i)$  è la funzione delta di Dirac centrata sull'istante dell'impulso. Le due costanti di tempo  $\tau_r \in \tau_d$  sono rispettivamente il tempo di crescita e discesa dell'attivazione sinaptica, i quali risultano nella seguente relazione  $\tau_d \geq \tau_r \geq 0$ , come suggerito dalle curve sperimentali dei PPSE in Figura 1.4. In questo modo, con un unica equazione possiamo trattare differenti casi; nel seguito di questa tesi tratteremo il caso  $\tau_r = \tau_d = 0$  di sinapsi completamente impulsive, e il caso  $\tau_r = 0, \tau_d > 0$  di sinapsi impulsiva a decadimento esponenziale. Osserviamo che in questa formulazione l'interazione tra i neuroni è assunta istantanea, cioè ogni volta che un neurone emette un impulso all'istante  $t_k$  allora tutti i neuroni della rete lo ricevono, tramite il campo S, a tale preciso istante. Inoltre, questo modello prevede l'autapsi, cioè la possibilità del neurone di essere influenzato dal suo stesso impulso<sup>1</sup>. Il segno della costante J definisce se l'impulso ricevuto è di tipo eccitatorio (J > 0), ovvero inibitorio (J < 0). Inoltre, essendo le sinapsi della rete tutte uguali, possiamo definire in base al segno

• la funzione dipendente dal tempo  $I_e(t)$  rappresenta un'eventuale corrente esterna applicata indistintamente a tutti i neuroni della rete.

di J una rete completamente eccitatoria ovvero completamente inibitoria;

Pertanto, data la condizione iniziale della rete  $(V_1(t_0, \dots, V_N(t_0), S(t_0))$  la dinamica del nostro modello di rete è definita formalmente dal seguente sistema di N+1 equazioni differenziali ordinarie

$$\begin{cases} \dot{V}_{i}(t) = V_{i}(t)^{2} + \eta_{i} + JS(t) + I_{e}(t), \\ i = 1, \cdots, N; \\ \tau_{r}\tau_{d}\ddot{S}(t) + (\tau_{r} + \tau_{d})\dot{S}(t) + S(t) = \frac{1}{N}\sum_{k=1}^{M}\delta(t - t_{k}), \end{cases}$$
(3.3)

insieme alla regola di riassegnazione  $\forall k = 1, ..., M$ ,  $V_i(t_k^-) = +\infty \implies V_i(t_k^+) = -\infty$ , dove,  $\forall t > t_0$  fissato, il numero finito di istanti  $t_k$  con k = 1, ..., M sono definiti implicitamente dalla condizione  $V_j(t_k^-) = +\infty$  per qualche  $j \in \{1, ..., N\}$ .

## 3.2 Derivazione esatta del modello ridotto macroscopico

In questa sezione mostriamo come ridurre, *in modo esatto* nel limite termodinamico  $N \to \infty$ , l'infinito sistema di equazioni dato da (3.3) ad un sistema di poche equazioni differenziali, che esprimono

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Sebbene possa sembrare un mero artificio modellistico, vi sono degli studi che dimostrano l'esistenza di sinapsi tra un neurone e un ramo del suo stesso assone [87], e la presenza di questi collegamenti ha un ruolo inibitorio funzionale [5].

l'evoluzione di alcune grandezze macroscopiche medie della rete: r il tasso medio di neuroni che emettono impulsi, v il potenziale di membrana medio e S il campo medio di attivazione sinaptica. I risultati che mostriamo sono il contenuto di un articolo del 2015, di Montbriò-Pazò-Roxin [55], i quali hanno esteso i risultati ottenuti in precedenza da Ott-Antonsen per una rete di oscillatori di fase [68] ad una rete di neuroni QIF.

## 3.2.1 Definizione delle variabili macroscopiche

Per ottenere, nella pratica, una grandezza macroscopica che misuri l'intensità dell'attività della rete neuronale possiamo procedere così: dividiamo l'intervallo temporale  $[t_0, t]$ , in cui osserviamo l'evolvere della rete, in L sottointervalli equispaziati,  $I_1, \dots, I_L$ , di misura  $W = \frac{t - t_0}{L}$ . Per ognuno di tali sotto intervalli  $I_l$ , con  $l = 1, \dots, L$ , contiamo il numero di impulsi  $K_l$  che vengono emessi dai neuroni nella rete in tale intervallo temporale. Allora la seguente quantità

$$R_l = \frac{1}{N} \frac{K_l}{W} \,, \tag{3.4}$$

risulta un indice medio dello stato di attività della rete. Spingendo al limite tale procedura, per  $L \to +\infty$ , ovvero misurando su intervalli di misura sempre più piccola, per  $W \to 0$ , la (3.4) si può scrivere, in senso distribuzionale, come una sovrapposizione lineare di funzioni delta centrate sugli istanti  $\{t_1, \dots, t_M\}$  in cui vengono emessi gli impulsi nell'intervallo temporale  $[t_0, t]$ 

$$r(t) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^{M} \delta(t - t_k), \qquad (3.5)$$

Tale oggetto viene definito in inglese *istantaneous mean firing rate* o più brevemente *firing rate*, ovvero il tasso medio istantaneo di emissione di impulsi da parte dei neuroni nella rete. Il cosiddetto firing rate in (3.5) risulta esattamente il membro a destra dell'equazione (3.2). Pertanto possiamo riscrivere l'equazione del campo S(t) in (3.2) come

$$\tau_r \tau_d \ddot{S}(t) + (\tau_r + \tau_d) \dot{S}(t) + S(t) = r(t) , \qquad (3.6)$$

che esprime l'importante relazione esistente tra il firing rate r(t) e il campo S(t).

Un'altra grandezza macroscopica di particolare interesse risulta il potenziale di membrana medio

della rete, definito come

$$v(t) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^{N} V_j(t).$$
(3.7)

## 3.2.2 Formulazione del continuo di massa neurale

Nel limite di infiniti neuroni consideriamo la rete come un continuo, cioè come una massa neurale descritta tramite una funzione di densità  $\rho(V, \eta, t)$ . I parametri  $\eta_i$  diventano una variabile aleatoria continua  $\eta$  distribuita secondo una certa funzione di densità di probabilità  $g(\eta)$  che rimane invariata nel tempo<sup>2</sup>. In questo quadro interpretativo  $\rho(V|\eta, t)dV$  risulta la frazione di neuroni, caratterizzati da un dato valore di  $\eta$ , che, ad un dato tempo t, possiedono un potenziale di membrana compreso tra  $V \in V + dV$ . Pertanto sommando tale quantità su tutti i possibili valori del potenziale si ottiene la frazione di neuroni caratterizzati da un dato valore di  $\eta$  al tempo t e pertanto tale quantità è indipendente dal tempo e vale  $\int_{-\infty}^{+\infty} \rho(V|\eta, t)dV = g(\eta)$ .

Consideriamo $\eta$ un parametro fissato che non indicheremo esplicitamente, dunque  $\rho(V,t).$ Sia

$$(a,b) = \{ V \in \mathbb{R} \mid V = V(t,V_0), V_0 \in (a_0,b_0) \},$$
(3.8)

cioè l'intervallo costituito dai punti  $V = V(t, V_0)$  raggiunti all'istante t dalle traiettorie che hanno origine dall'intervallo  $(a_0, b_0)$  all'istante "iniziale"  $t = t_0$ .

Poiché ogni traiettoria corrisponde ad un neurone, possiamo supporre che valga la conservazione del numero di neuroni:

$$\int_{a_0}^{b_0} \rho(V_0, t_0) dV_0 = \int_a^b \rho(V, t) dV.$$
(3.9)

Effettuando il cambio di variabile  $V = V(t, V_0)$  nell'integrale del membro a destra dell'equazione (3.9) si ottiene<sup>3</sup>

$$\int_{a_0}^{b_0} \rho(V_0, t_0) dV_0 = \int_{a_0}^{b_0} \rho(V(t, V_0), t) \frac{\partial V}{\partial V_0} dV_0$$
(3.10)

da cui segue, per l'arbitrarietà dell'intervallo  $(a_0, b_0)$  che

$$\rho(V_0, t_0) = \rho\left(V(t, V_0), t\right) \frac{\partial V}{\partial V_0}.$$
(3.11)

<sup>2</sup>Infatti i parametri  $\eta_i$  di eccitabilità di ogni neurone in (3.1) sono costanti.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Supponendo per semplicità  $\frac{\partial V}{\partial V_0} > 0.$ 

Infine, derivando rispetto a t otteniamo

$$0 = \left(\frac{\partial\rho}{\partial V}\dot{V} + \frac{\partial\rho}{\partial t}\right)\frac{\partial V}{\partial V_0} + \rho\frac{\partial}{\partial t}\frac{\partial V}{\partial V_0} = \left(\frac{\partial\rho}{\partial V}\dot{V} + \frac{\partial\rho}{\partial t}\right)\frac{\partial V}{\partial V_0} + \rho\frac{\partial\dot{V}}{\partial V_0} = \\ = \left(\frac{\partial\rho}{\partial V}\dot{V} + \frac{\partial\rho}{\partial t}\right)\frac{\partial V}{\partial V_0} + \rho\frac{\partial V}{\partial V_0}\frac{\partial\dot{V}}{\partial V},$$
(3.12)

(dove nell'ultimo passaggio, si è sfruttato il fatto che la corrispondenza  $V_0 \to V$  è invertibile), da cui segue la seguente equazione di continuità:

$$\frac{\partial}{\partial t}\rho + \frac{\partial}{\partial V} \Big[ \rho \cdot \left( V^2 + \eta + JS + I_e \right) \Big] = 0, \qquad (3.13)$$

dove abbiamo esplicitamente espresso il campo delle velocità

$$\dot{V} = V^2 + \eta + JS + I_e \,, \tag{3.14}$$

secondo l'equazione (3.1). L'equazione di continuità (3.13) e l'equazione del campo (3.2) insieme rappresentano la formulazione nel continuo della rete neuronale (3.3) nel limite termodinamico per  $N \rightarrow \infty$ .

#### 3.2.3 Ansatz lorentziano

Osserviamo che l'equazione (3.13) ammette una soluzione stazionaria triviale nel caso di corrente esterna costante. Infatti, una funzione di densità indipendente dal tempo,  $\rho_0(V|\eta)$ , risolve l'equazione (3.13) se e solo se soddisfa  $\partial_V[(V^2+\eta+JS+I_e)\rho] = 0$ . Ciò vale banalmente quando la densità  $\rho_0$ , per ogni valore dato di  $\eta$ , ha la forma  $\rho_0(V|\eta) \propto \frac{1}{V^2+\eta+JS+I_e}$ ; questa corrisponde ad una distribuzione di Lorentz, detta anche distribuzione di Cauchy, rispetto al potenziale di membrana. Fisicamente, la densità di Lorentz significa semplicemente che i neuroni tonici e caratterizzati da uno stesso valore di  $\eta$  saranno distribuiti sull'asse V con una densità inversamente proporzionale alla velocità  $\dot{V}$  che possiedono.

Procedendo come in [55], assumiamo anche nel caso non stazionario che, a prescindere dalle condizioni iniziali, le equazioni (3.13) e (3.2) redistribuiscano i potenziali di membrana della massa neurale QIF in una forma simile alla soluzione stazionaria che abbiamo intuito. Più precisamente procediamo con il seguente ansatz:

Indipendentemente dalla forma della distribuzione iniziale  $\rho(V, \eta, 0)$ , le soluzioni di (3.13) e (3.2)

convergono ad una funzione di densità di Lorentz rispetto ai potenziali di membrana:

$$\rho(V|\eta, t) = \frac{1}{\pi} \frac{x(\eta, t)}{[V - y(\eta, t)]^2 + x(\eta, t)^2},$$
(3.15)

dove  $x(\eta, t) \ge 0$  è il parametro di ampiezza<sup>4</sup> della distribuzione, mentre  $y(\eta, t)$  indica la posizione del picco della distribuzione.

In pratica, questo Ansatz Lorentziano (AL) consiste in una assunzione sulla forma dell'attrattore del sistema. Tale attrattore risulta una sottovarietà di tutte le possibili funzioni di densità. Assumendo che tale ipotesi sia valida possiamo dunque concentrarci sullo studio della dinamica su tale sottovarietà, ovvero studiare come evolvono le grandezze statistiche  $x(\eta, t) \in y(\eta, t)$ . Come vedremo, sotto certe ipotesi la dinamica macroscopica sull'attrattore ammette una descrizione finito-dimensionale, sebbene esso abbia dimensione infinita (l'insieme di tutte le possibili  $x(\eta, 0), y(\eta, 0)$  condizioni iniziali). Sulla validità di tale ansatz discuteremo nella sezione 3.5.

Applicando l'AL possiamo esprimere le grandezze r(t) e v(t) nel seguente modo. Dato che la distribuzione di Lorentz delle membrane è simmetrica e centrata su  $y(\eta, t)$ , per ogni  $\eta$  e t fissati, allora vale la seguente relazione

$$v(\eta, t) = y(\eta, t) = \text{v.p.} \int_{-\infty}^{+\infty} \rho(V|\eta, t) V dV.$$
(3.16)

dove v.p. indica il valore principale di Cauchy dell'integrale<sup>5</sup>

Pertanto il potenziale di membrana medio della rete si esprime tramite la relazione integrale seguente

$$v(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} y(\eta, t)g(\eta)d\eta.$$
(3.17)

Nel modello QIF un neurone emette un impulso quando raggiunge il valore di potenziale infinito. Pertanto possiamo calcolare il firing rate, per ogni valore di  $\eta$  e t fissati, come il limite per il valore di potenziale di membrana che tende all'infinito del flusso della massa neurale, ovvero in formule come

$$r(\eta, t) = \rho(V \to \infty | \eta, t) \cdot \dot{V}(V \to \infty | \eta, t), \qquad (3.18)$$

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Più precisamente, x è la metà della larghezza a metà altezza, cioè se tracciamo una linea orizzontale ad altezza esattamente la metà del picco massimo della distribuzione, allora tale linea interseca la curva in due punti i quali costituiscono gli estremi di un segmento che misura esattamente 2x.

 $<sup>^{5}</sup>$ Nell'integrale in (3.16) si prende il valore principale poiché il valore atteso non è ben definito per la distribuzione di Lorentz.

che possiamo scrivere tramite le relazioni (3.15) e (3.14) come

$$r(\eta, t) = \lim_{V \to +\infty} \left[ \frac{1}{\pi} \frac{x(\eta, t)}{[V - y(\eta, t)]^2 + x(\eta, t)^2} \cdot \left( V^2 + \eta + JS + I_e \right) \right].$$
(3.19)

Nel limite in (3.19) i termini infiniti dominanti del secondo ordine in V si compensano, pertanto si deduce la seguente importante relazione

$$r(\eta, t) = \frac{x(\eta, t)}{\pi} \,. \tag{3.20}$$

Infine, il firing rate medio della rete si esprime tramite il seguente integrale

$$r(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} x(\eta, t) g(\eta) d\eta.$$
(3.21)

Procediamo sostituendo la relazione dell'AL espressa da (3.15) dentro l'equazione di continuità (3.13) e riscriviamo l'equazione di continuità come

$$-\frac{\partial}{\partial t}\rho = \frac{\partial}{\partial V} \Big[\rho \cdot \left(V^2 + \Gamma\right)\Big],\tag{3.22}$$

dove abbiamo definito per semplicità  $\Gamma = \eta + JS + I_e$ , dato che non dipende da V. Il membro di sinistra, tramite la (3.15), diventa

$$-\frac{1}{\pi} \frac{1}{\left[(V-y)^2 + x^2\right]^2} \Big\{ \dot{x} \big[ (V-y)^2 + x^2 \big] - x \big[ -2\dot{y}(V-y) + 2x\dot{x} \big] \Big\}.$$
(3.23)

Il membro di destra, tramite la (3.15), diventa

$$\left(\frac{\partial}{\partial V}\rho\right)(V^{2}+\Gamma)+2V\frac{1}{\pi}\frac{x}{(V-y)^{2}+x^{2}} = \frac{1}{\pi}\left(\frac{-2(V-y)x}{\left[(V-y)^{2}+x^{2}\right]^{2}}(V^{2}+\Gamma)+\frac{2Vx}{(V-y)^{2}+x^{2}}\right)$$
(3.24)

Dunque, eguagliando tra loro le (3.23) e (3.24), e supponendo  $(x, V - y) \neq (0, 0)$ , ricaviamo la seguente relazione

$$-\dot{x}[(V-y)^2 + x^2] + 2x[x\dot{x} - \dot{y}(V-y)] = -2(V-y)x(V^2 + \Gamma) + 2Vx[(V-y)^2 + x^2], \quad (3.25)$$

la quale deve essere soddisfatta  $\forall \ V \in (-\infty, +\infty).$  Necessariamente, i termini di ogni ordine di

potenza della variabile V devono annullarsi.

I termini di ordine cubico nella variabile V svaniscono. L'annullamento dei termini di ordine quadrato comporta che valga la sequente equazione

$$\dot{x} = 2xy. \tag{3.26}$$

Da quelli del primo ordine otteniamo  $2\dot{x}y - 2x\dot{y} = 2xy^2 + 2x^3 - 2x\Gamma$ , da cui applicando la relazione (3.26) e supponendo  $x \neq 0$ , si ricava infine

$$\dot{y} = y^2 - x^2 + \Gamma. \tag{3.27}$$

I termini di ordine zero svaniscono qualora le equazioni (3.26) e (3.27) risultino soddisfatte, quindi non contengono ulteriori informazioni rispetto ai termini di ordine primo e secondo.

Introducendo la variabile complessa w = x + iy possiamo elegantemente scrivere in forma compatta le (3.26) e (3.27) nel seguente modo

$$\dot{w} = i(\Gamma - w^2). \tag{3.28}$$

Riassumendo, sotto l'ipotesi che la dinamica del sistema continuo formato da (3.13) e (3.2) distribuisca i potenziali di membrana dei neuroni in una forma lorentziana come in (3.15), allora la dinamica macroscopica si può descrivere esattamente tramite il seguente sistema ridotto

$$\frac{\partial}{\partial t}w(\eta,t) = i[\eta + JS(t) + I_e(t) - w(\eta,t)^2],$$

$$\tau_r \tau_d \frac{\partial^2}{\partial t^2}S(t) + (\tau_r + \tau_d)\frac{\partial}{\partial t}S(t) + S(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} x(\eta,t)g(\eta)d\eta,$$
(3.29)

in termini delle grandezze medie  $w(\eta, t) = x(\eta, t) + iy(\eta, t)$  e S(t), dove si è usata la relazione (3.21).

Osserviamo che per la corretta derivazione del modello macroscopico (3.29) è necessario assumere  $x(\eta,t) \neq 0 \ \forall \eta \in \mathbb{R}, t > 0$ . Per assicurare che  $w(\eta,0) = x(\eta,0) + iy(\eta,0)$ , evolvendo con la legge (3.29), rappresenti davvero una soluzione fisica del nostro problema per ogni t > 0 dobbiamo imporre che  $\operatorname{Re}(w(\eta,t)) \geq 0, \ \forall t > 0$ , in quanto essa definisce l'ampiezza della distribuzione nonché, tramite la (3.21), il firing rate. Si può dimostrare [68], che se le funzioni reali  $x(\eta,0), y(\eta,0)$  di variabile reale  $\eta$  soddisfano

(1) 
$$x(\eta, 0) \ge 0 \quad \forall \eta \in \mathbb{R};$$

(2)  $x(\eta, 0), y(\eta, 0)$  sono estendibili analiticamente da  $\eta \in \mathbb{R}$  a  $\eta \in \overline{\mathbb{H}^-} = \{z \in \mathbb{C} \mid \text{Im}(z) \leq 0 \}$ senza singolarità e tali estensioni soddisfano

$$\lim_{\mathrm{Im}(\eta)\to -\infty} x(\eta, 0) = \lim_{\mathrm{Im}(\eta)\to -\infty} y(\eta, 0) = 0.$$

allora  $w(\eta, t)$ , evolvendo tramite la (3.29), soddisfa (1), (2), per ogni t > 0. Nella (2) si sceglie il semipiano inferiore per garantire che la quantità  $x(\eta, t) = \operatorname{Re}(w(\eta, t))$  rimanga positiva. Infatti dalla equazione (3.29), estendendo  $\eta$  a variabile complessa,  $\eta = \operatorname{Re}(\eta) + i \operatorname{Im}(\eta)$ , si ha  $\frac{\partial}{\partial t}x(\eta, t) =$  $-\operatorname{Im}(\eta) + 2x(\eta, t)y(\eta, t)$ , il quale risulta positivo in x = 0. La legge di evoluzione descritta da (3.29) impedisce a w di attraversare l'asse immaginario e quindi assicura di rimanere confinati in  $\operatorname{Re}(w) \geq 0$ . Possiamo dunque definire con precisione la forma dell'attrattore dell'AL come:

$$M = \left\{ \rho(V|\eta, 0) = \frac{1}{\pi} \frac{x(\eta, 0)}{[V - y(\eta, 0)]^2 + x(\eta, 0)^2} \quad \middle| \quad w = x + iy \text{ soddisfa} (1), (2) \right\}.$$
 (3.30)

## 3.2.4 Riduzione a dimensione finita

Per svincolarci dalla dipendenza in  $\eta$ , ovvero per ridurre a dimensione finita la dinamica macroscopica, assumiamo che la variabile casuale continua  $\eta$  sia distribuita secondo una densità lorentziana

$$g(\eta) = \frac{1}{\pi} \frac{\Delta}{(\eta - \overline{\eta})^2 + \Delta^2}, \qquad (3.31)$$

dove  $\overline{\eta}$  è la posizione del picco e  $\Delta \ge 0$  il parametro di ampiezza. Precisiamo che questa ipotesi è scorrelata con il precedente AL sulla distribuzione dei potenziali di membrana. Il motivo per cui assumiamo (3.31) è perché, con tale particolare scelta, riusciamo a esprimere in modo analitico gli integrali (3.21), (3.17).

Estendiamo la variabile reale  $\eta$  a variabile complessa,  $\eta = \eta_r + i\eta_i$ , e estendiamo analiticamente  $w(\eta, t) \in g(\eta)$  da  $\eta \in \mathbb{R}$  al semipiano complesso a parte immaginaria negativa,  $\eta \in \mathbb{H}^-$ . La funzione  $g(\eta) : \overline{\mathbb{H}^-} \to \mathbb{C}$  ammette un unico polo di ordine 1 in  $\eta = \overline{\eta} - i\Delta$ , come si evince dalla scomposizione seguente

$$g(\eta) = \frac{1}{\pi} \frac{\Delta}{\left[\eta - (\overline{\eta} + i\Delta)\right] \cdot \left[\eta - (\overline{\eta} - i\Delta)\right]}.$$
(3.32)

Procediamo calcolando gli integrali (3.21),(3.17) tramite il teorema dei residui. Avvolgiamo il polo di  $g(\eta)$  in senso orario con la curva  $\gamma = \gamma_1 \gamma_2$ , dove  $\gamma_1(s) = s$ , con  $s \in [-|\eta|, |\eta|]$  parametrizza il segmento reale e  $\gamma_2(s) = |\eta|e^{-is}, s \in [0, \pi]$  parametrizza un semicerchio. Integrando su tale curva e calcolando il limite per  $|\eta| \to \infty$  otteniamo

$$r(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} x(\eta, t) g(\eta) d\eta = \frac{1}{\pi} \left[ -2\pi i \operatorname{Res}_{x \cdot g}(\overline{\eta} - i\Delta) \right] = \frac{x(\overline{\eta} - i\Delta)}{\pi}, \quad (3.33)$$

е

$$v(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} y(\eta, t) g(\eta) d\eta = \left[-2\pi i \operatorname{Res}_{y \cdot g}(\overline{\eta} - i\Delta)\right] = y(\overline{\eta} - i\Delta), \qquad (3.34)$$

da cui segue la relazione

$$w(\overline{\eta} - i\Delta, t) = \pi r(t) + iv(t), \qquad (3.35)$$

e pertanto il firing rate r(t) e il potenziale di membrana medio v(t) dipendono solamente dal valore di w calcolato sul polo di  $g(\eta)$  situato nel semipiano inferiore. Di conseguenza, per ottenere una relazione dipendente solo dal tempo t, tra le grandezze macroscopiche r(t) e v(t), è sufficiente valutare l'equazione (3.29) per  $\eta = \overline{\eta} - i\Delta$ .

$$\frac{\partial}{\partial t} \left[ \pi r(t) + iv(t) \right] = i \left\{ \overline{\eta} - i\Delta + JS(t) + I_e(t) - \left[ \pi^2 r(t)^2 - v(t)^2 + i2\pi r(t)v(t) \right] \right\},$$

$$\tau_r \tau_d \frac{\partial^2}{\partial t^2} S(t) + (\tau_r + \tau_d) \frac{\partial}{\partial t} S(t) + S(t) = r(t).$$
(3.36)

A questo punto a seconda delle ipotesi che facciamo sulla dinamica delle sinapsi otteniamo differenti *modelli ridotti* per la popolazione di neuroni QIF.

## 3.3 Sinapsi istantanee

In questa sezione studiamo qualitativamente il modello ridotto di rete neuronale QIF (3.36) nel caso di sinapsi istantanee, dette anche *sinapsi impulsive*, cioè fissando  $\tau_r = \tau_d = 0$  nell'equazione del campo di attivazione sinaptica (3.2). Successivamente, mettiamo a confronto i risultati teorici predetti dalle equazioni macroscopiche con i risultati di simulazioni numeriche della rete neuronale QIF definita dalla (3.3).

#### 3.3.1 Punti fissi e bistabilità macroscopica

Assumiamo che l'interazione tra due neuroni sia un evento completamente impulsivo. In questo caso, dunque, nell'equazione del campo (3.2) scegliamo  $\tau_r = \tau_d = 0$ . Otteniamo così, grazie alla relazione (3.21) che S(t) = r(t). Dunque, scomponendo l'equazione (3.36) in parte reale e parte immaginaria otteniamo il seguente sistema bidimensionale reale

$$\dot{r} = \frac{\Delta}{\pi} + 2rv,$$

$$\dot{v} = v^2 + \bar{\eta} + Jr + I_e - \pi^2 r^2.$$
(3.37)

Il sistema nonlineare (3.37) descrive esattamente, in termini macroscopici, una popolazione di neuroni QIF nel limite di un numero infinito di neuroni. L'equazione di v assomiglia all'equazione (3.1) di evoluzione di un singolo neurone QIF della rete caratterizzato dal valore medio  $\bar{\eta}$  della eccitabilità  $\eta_i$  dei neuroni della rete. In tale equazione il termine nonlineare  $\pi^2 r(t)^2$ , insieme alla evoluzione della equazione di r, formalizza a livello di rete la regola di resettamento; infatti tale termine impedisce una crescita incontrollata della variabile v, agendo come correzione negativa che porta a una decrescita di v(t) quando l'attività della rete (cioè r(t)) aumenta.

Procediamo con uno studio dei punti fissi. Osserviamo innanzitutto che se v = 0 allora la prima equazione di (3.37) diventa  $\dot{r} = \frac{\Delta}{\pi} > 0$  e quindi non esiste un punto fisso che ammetta v = 0. Pertanto, possiamo supporre  $v \neq 0$ , e imponendo in (3.37)  $\dot{r} = 0$ , otteniamo la relazione

$$r = -\frac{\Delta}{2\pi v},\tag{3.38}$$

Osserviamo che se anche r è costante allora, dato che  $\dot{v} = v^2 + \bar{\eta} + Jr - \pi^2 r^2 + I_e(t)$ , allora  $\dot{v} = 0$ se e solo se  $I_e(t)$  è una costante.

Sostituendo la (3.38) nell'equazione di v e imponendo  $\dot{v} = 0$  si ottiene l'equazione algebrica nell'incognita v seguente

$$v^{2} + \bar{\eta} - \frac{\Delta J}{2\pi} \cdot \frac{1}{v} + I_{e} - \frac{\Delta^{2}}{4} \cdot \frac{1}{v^{2}} = 0.$$
(3.39)

Le radici dell'equazione (3.39) risultano le proiezioni sulla variabile v dei punti di equilibrio del sistema (3.37).

Proseguiamo con un breve studio qualitativo, della (3.39) equazione caratterizzante i punti fissi<sup>6</sup>. Sostituendo la (3.38) nella seconda equazione di (3.37), otteniamo che

$$\dot{v} = \frac{\Delta^2}{4} \left[ A_\alpha(v) - B_\beta(v) \right],\tag{3.40}$$

dove  $A_{\alpha}(v) = \frac{4}{\Delta^2} \left[ v^2 + \alpha \right]$  e  $B_{\beta}(v) = \frac{1}{v^2} + \frac{2}{\pi} \beta \frac{1}{v} \operatorname{con} \alpha = \bar{\eta} + I_e$  e  $\beta = \frac{J}{\Delta}$ , i quali risultano i parametri qualitativamente influenti. La costante  $\alpha$  rappresenta una sorta di eccitabilità  $\bar{\eta}$  efficace, dato che contiene, oltre alla eccitabilità media dei neuroni, anche la corrente esterna costante  $I_e \equiv c$ . Sovrapponendo nel piano le due funzioni  $A_{\alpha}$  e  $B_{\beta}$  possiamo avere un'idea degli equilibri del sistema, poiché  $\dot{v} = 0$  se e solo se  $A_{\alpha}(v) = B_{\beta}(v)$ , e della stabilità locale<sup>7</sup> di tali equilibri, poiché  $\operatorname{sgn}(\dot{v}) = \operatorname{sgn}(A_{\alpha} - B_{\beta})$ .

Osserviamo, che è sufficiente studiare solo il caso eccitatorio, dato che sussiste la simmetria  $B_{\beta}(-v) = B_{-\beta}(v)$ . Per tracciare un grafico qualitativo di  $B_{\beta}(v)$  è sufficiente calcolare i suoi limiti al bordo e calcolare il suo unico punto di minimo, il quale al variare di  $\beta$  traccia la curva  $(v_{min}, B_{\beta}(v_{min})) = (-\frac{\pi}{\beta}, -\frac{\beta^2}{\pi^2})$ , rappresentata in Figura 3.1 con una linea tratteggiata. Pertanto, l'effetto della crescita di  $\beta$ , da 0 a  $+\infty$ , sul grafico di  $B_{\beta}(v)$  si traduce in uno spostamento verso il basso del punto di minimo lungo il ramo sinistro del grafico della funzione  $h(s) = -\frac{1}{s^2}$ . Mentre, l'effetto della crescita di  $\alpha$ , si traduce banalmente in una traslazione verso l'alto del grafico di  $A_{\alpha}(v)$ , che risulta una parabola.

Al più possono coesistere 4 punti di equilibrio  $P_1, P_2, P_3, P_4$ , ordinati in funzione della proiezione sulla variabile v come  $v_1 \leq v_2 \leq v_3 < 0 < v_4$ . Dalla formula (3.40), possiamo dedurre se la variabile v cresce o decresce in funzione delle posizioni relative dei due grafici di  $A_{\alpha}(v) \in B_{\beta}(v)$ . Pertanto possiamo affermare che l'equilibrio relativo a v > 0 è sempre instabile, mentre quelli con v < 0risultano, nel caso ce ne siano tre,  $P_1, P_3$  stabili e  $P_2$  instabile.

Le soluzioni che hanno senso fisico sono soltanto quelle con v < 0, dato che per la (3.38) deve risultare r > 0. Pertanto solo i primi 3 di questi hanno senso fisico. Osservando i due grafici di  $A_{\alpha}$ e  $B_{\beta}$  segue, in particolare, che per qualsiasi valori dei parametri esiste sempre almeno un equilibrio stabile che ha significato fisico, cioè con v < 0.

I punti di equilibrio relativi a v negativi possono fondersi tra loro, in base a come si realizzano le

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup>Moltiplicando per  $v^2$  ambo i membri della Eq. (3.39) ci possiamo ricondurre allo studio delle radici di un polinomio di quarto grado nella variabile v, e pertanto, in linea teorica, è possibile esprimere analiticamente i punti fissi del sistema in una formula chiusa dei parametri. Tuttavia, estrarre informazioni utili ai nostri scopi da tale formula risulterebbe inutilmente faticoso rispetto ad uno studio qualitativo.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup>Questa analisi è valida solo per  $\dot{r} \approx 0$  ovvero dove vale la (3.38).



Figura 3.1: In rosso la funzione  $A_{\alpha}(v)$  con  $\alpha = -2.5$  e  $\Delta = 1$ . In nero, blu e viola la funzione  $B_{\beta}(v)$  con rispettivamente,  $\beta = 5, 10, 15$ . La linea tratteggiata rappresenta la curva dei minimi di  $B_{\beta}(v)$  al variare di  $\beta$ .

tangenze tra le curve  $A_{\alpha}$  e  $B_{\beta}$  variando i parametri  $(\alpha, \beta)$ , e così dare luogo a delle biforcazioni. Inoltre, le curve parametriche nel piano  $(\alpha, \beta)$  in cui si realizzano tali biforcazioni si possono esprimere analiticamente imponendo la ulteriore condizione geometrica di tangenza  $A'_{\alpha} = B'_{\beta}$ . Dal sistema (lineare in  $\alpha \in \beta$ ) di equazioni dato da

$$\begin{cases}
A_{\alpha}(v) = B_{\beta}(v) \\
A'_{\alpha}(v) = B'_{\beta}(v)
\end{cases}$$
(3.41)

si possono esplicitare i parametri  $\alpha$  e  $\beta$  come funzioni di v e di  $\Delta$  ottenendo le curve a tratto continuo in Figura 3.2 (a). Dato che le suddette tangenze sono approssimabili localmente all'intersezione di una retta (approssimazione di  $A_{\alpha}$ ) con una curva di secondo grado (approssimazione di  $B_{\beta}$ ) allora le biforcazioni che si generano sono classificabili come nodo-sella<sup>8</sup>. La dinamica al variare dei parametri  $J, \Delta, \bar{\eta}$  è sinteticamente illustrata in Figura 3.2 (a); nel caso eccitatorio, in base a come si fissano i parametri, si può avere o una unica soluzione di equilibrio stabile o una coesistenza di due equilibri stabili (*bistabilità*) e uno instabile.

In Figura 3.2 (a), l'attraversamento delle curve a tratto continuo, partendo dalla regione in colore turchese, corrispondono a biforcazioni nodo-sella in cui i punti di equilibrio relativi a  $v_1 e v_2$  oppure

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup>Esiste un caso particolare in cui la tangenza fra le due curve  $A_{\alpha} \in B_{\beta}$  è approssimabile all'intersezione di una retta con una curva di terzo grado. In tal caso si ha una biforcazione a forcone (vedi Appendice A.1).



Figura 3.2: I diagrammi si riferiscono ad una corrente esterna nulla,  $I_e = 0$ . A sinistra: in bianco la regione dei parametri che caratterizzano una dinamica attratta globalmente da un nodo stabile, in grigio la regione dei parametri che caratterizzano una dinamica attratta globalmente da un fuoco stabile, in turchese la regione dei parametri che caratterizzano una dinamica attratta globalmente da un fuoco stabile, in turchese la regione dei parametri che caratterizzano una dinamica di bistabilità in cui coesistono un nodo e un fuoco stabile e i cui bacini di attrazione sono delimitati dalla varietà stabile di un terzo punto di equilibrio di sella instabile. A destra: ritratto, nel piano delle fasi normalizzato  $(r/\sqrt{\Delta}, v/\sqrt{\Delta})$ , della dinamica del sistema con parametri individuati dal punto a triangolo nella figura a sinistra. Figure prese da [55].

 $v_2$  e  $v_3$  si fondono per poi scomparire. Mentre l'attraversamento della curva a tratto discontinuo rappresenta il cambiamento dell'unico (che ha significato fisico) punto di equilibrio attrattivo da nodo a fuoco o viceversa<sup>9</sup>.

#### Analisi di stabilità lineare dei punti fissi

La stabilità (lineare) dei punti fissi si può studiare analizzando gli autovalori della matrice di Jacobi del sistema calcolato nel punto di equilibrio  $(r_0, v_0)$ , che per la (3.37) risulta

$$J_F(r_0, v_0) = \begin{bmatrix} 2v_0 & 2r_0 \\ J - 2\pi^2 r_0 & 2v_0 \end{bmatrix},$$
(3.42)

La matrice in (3.42) rappresenta il sistema linearizzato intorno al punto di equilibrio. Gli autovalori risultano le radici del polinomio

$$p(\lambda) = \det \begin{bmatrix} 2v_0 - \lambda & 2r_0 \\ J - 2\pi^2 r_0 & 2v_0 - \lambda \end{bmatrix} = \lambda^2 - 4v_0\lambda + (4v_0^2 + 4\pi^2 r_0^2 - 2r_0J).$$
(3.43)

 $<sup>^{9}</sup>$ L'attraversamento del punto angoloso definito dalle due curve a tratto continuo verso la regione turchese corrisponde alla biforcazione a forcone.

Pertanto gli autovalori sono

$$\lambda_{\pm} = 2v_0 \pm \frac{\sqrt{D}}{2}, \qquad (3.44)$$

dove  $D = 8r_0J - (4\pi r_0)^2$ . In particolare, il peso sinaptico J gioca un ruolo diretto nella stabilità dei punti fissi. Riferendoci ai soli punti fissi di significato fisico,  $(r_0 > 0, v_0 < 0)$ , si ha il seguente schema riassuntivo:

•  $J < 2\pi^2 r_0 \implies (r_0, v_0)$  fuoco stabile.

Infatti tale condizione equivale a D < 0 e pertanto gli autovalori hanno parte immaginaria non nulla (fuoco), inoltre,  $\operatorname{Re}(\lambda_{\pm}) = 2v_0$  risultano sempre negativi (stabile);

•  $2\pi^2 r_0 < J < 2\pi^2 r_0 + 2v_0^2/r_0 \implies (r_0, v_0)$  nodo stabile.

La prima disuguaglianza equivale a D > 0 e pertanto gli autovalori sono entrambi reali, mentre la seconda disuguaglianza equivale a  $\lambda_+ = 2v_0 + \frac{\sqrt{D}}{2} < 0$  e pertanto entrambi gli autovalori sono negativi;

•  $J > 2\pi^2 r_0 + 2v_0^2/r_0 \implies (r_0, v_0)$  instabile di sella.

In tal caso si ha che  $\lambda_+ > 0$  e pertanto il punto fisso è instabile, mentre l'altro autovalore  $\lambda_- = 2v_0 - \frac{\sqrt{D}}{2}$  è negativo e pertanto il punto fisso possiede una 1-varietà stabile il cui spazio tangente è individuato dall'autospazio di  $\lambda_-$ .

Nel passaggio dal valore D > 0 a D < 0 gli autovalori del punto fisso in (3.44) si avvicinano, muovendosi sul semiasse reale negativo, fino a fondersi per D = 0 e successivamente sdoppiarsi in una coppia di autovalori complessi coniugati. In tal caso il nodo stabile si trasforma in fuoco stabile. Per ottenere analiticamente la curva nel piano ( $\alpha, \beta$ ) dove ciò accade è sufficiente imporre D = 0, cioè  $J = 2\pi^2 r_0$ . Da questa e da (3.38) otteniamo  $v_0$  in funzione di J che sostituito nella (3.39) ci dà un'equazione nei soli coefficienti  $\alpha \in \beta$  dalla quale possiamo ottenere l'espressione della curva a puntini in Figura 3.2 a sinistra.

Osservando la (3.44) ci rendiamo conto che la parte reale degli autovalori di un punto fisso non può mai annullarsi. Questo significa che non sono ammesse biforcazioni di Hopf e dunque dai punti fissi non si possono generare oscillazioni autosostenute per sinapsi di tipo impulsivo.

#### Caso inibitorio

Nel caso inibitorio abbiamo J < 0 e pertanto  $\beta < 0$ . I grafici di  $A_{\alpha}$  e  $B_{\beta}$  si ottengono da quelli in Figura 3.1 operando una riflessione rispetto all'asse delle ordinate. Dunque esiste sempre una unica soluzione di equilibrio che ha significato fisico ed essa risulta sempre stabile, più precisamente, dalla (3.44), un fuoco stabile. Reti di neuroni QIF con sinapsi istantanee risultano poco interessanti se l'accoppiamento è inibitorio, per questo motivo ci concentreremo sul caso eccitatorio.

#### 3.3.2 Simulazioni di reti eccitatorie con sinapsi istantanee

Passeremo ora a studiare numericamente con simulazioni al calcolatore la dinamica di una rete QIF con sinapsi eccitatorie istantanee. Uno strumento molto utilizzato in neuroscienze computazionali, per indagare l'attività di una rete neuronale, risulta il cosiddetto raster plot. Il raster plot è un grafico che indica a quali tempi ogni neurone della rete emette un impulso. Più precisamente, si effettua una simulazione della rete ed ogniqualvolta un neurone di indice *i* emette un impulso, ad un certo tempo *t*, si stampa un punto di coordinate (t, i), vedi Figura 3.3. Il raster plot dà suggestivamente un'informazione visiva dell'attività della rete neuronale. I dati riportati in Figura 3.3 sono stati ottenuti attraverso una tecnica di simulazione "Guidata dall'Evento" (in inglese *Event-Driven*), che risulta esatta fino alla precisione di macchina (si veda l'Appendice B per i dettagli sulle tecniche di simulazione utilizzate). Tale figura illustra il raster plot di una simulazione di N = 5000 neuroni QIF accoppiati con sinapsi istantanee. Alla rete abbiamo applicato una corrente esterna  $I_e(t) = 3 \cdot \mathbb{I}_{(5,25)}(t)$ , dove con  $\mathbb{I}_A(t)$  si denota la funzione indicatrice dell'insieme A; in particolare la corrente è applicata soltanto nell'intervallo definito dai tempi  $t \in (5, 25)$ .

Osservando la Figura 3.3 si vede che l'applicazione, al tempo t = 5, di una corrente esterna costante eccita la rete a livello macroscopico. In particolare, l'attività della rete mostra delle "oscillazioni" collettive che si smorzano sempre più. Quando all'istante t = 25 si azzera la corrente, la rete non ritorna allo stato iniziale ma si assesta su uno stato di attività decisamente più intenso di quello precedente all'applicazione della corrente.

Per testare la bontà del modello ridotto (3.37), facciamo evolvere il sistema di N + 1 equazioni differenziali (3.3), con N sufficientemente grande, (diciamo N=10000) e calcoliamo il firing rate e il potenziale di membrana medio con i dati elaborati dalla simulazione della rete. In Figura 3.4



Figura 3.3: Raster plot di una popolazione di N=5000 neuroni QIF, equazioni (3.3). La tecnica di simulazione utilizzata è quella Guidata dall'Evento (si veda l'Appendice B.2). Gli  $\eta_i$ ,  $i = 1, \dots, N$ , in (3.1) sono Lorentz-distribuiti con  $\bar{\eta} = -5$  e  $\Delta = 1$  (si veda l'Appendice B.4, per la tecnica numerica implementata per simulare una distribuzione lorentziana). Il peso sinaptico è J = 15. Le condizioni iniziali dei potenziali della rete sono distribuite uniformemente nell'intervallo [-100, 100]. Alla rete è applicata una corrente esterna costante  $I_e(t) = 3 \cdot \mathbb{I}_{(5,25)}(t)$ . Per maggiore chiarezza è riportata solo l'attività di 1000 neuroni.

riportiamo il confronto tra la simulazione della rete e il modello ridotto (3.37).

Gli intervalli in cui si calcola empiricamente il firing rate in (3.4) hanno misura  $W = 4 \cdot 10^{-2}$ , e ad ogni tale intervallo calcoliamo il valore di membrana medio della rete. Per il calcolo della membrana media in (3.7) abbiamo escluso dalla media i neuroni che assumono, in valore assoluto, valori maggiori di 100. Le condizioni iniziali dei potenziali dei neuroni QIF della rete sono distribuite uniformemente nell'intervallo [-100, 100]. Le condizioni iniziali di  $r \in v$  del modello ridotto sono state assegnate come i valori numerici della rete calcolati al tempo t = 1.5.

Come si può osservare dalla Figura 3.4, l'accordo tra l'evoluzione della rete e il modello di massa neurale è praticamente perfetto come annunciato all'inizio di questo capitolo. Inoltre, tale simula-



Figura 3.4: In nero, i risultati numerici del firing rate in (3.4) e della membrana media in (3.7), calcolati con i dati di una simulazione di una popolazione di N=10000 neuroni QIF, equazioni (3.3). La tecnica di simulazione utilizzata è di tipo Event-driven (vedi Appendice B.2). Gli  $\eta_i$ ,  $i = 1, \dots, N$ , in (3.1) sono Lorentz-distribuiti con  $\bar{\eta} = -5$  e  $\Delta = 1$  (si veda l'Appendice B.4, per la tecnica numerica implementata per simulare una distribuzione lorentziana). Il peso sinaptico è J = 15. In rosso, i risultati di r e v previsti dal modello ridotto in (3.37), ottenuto integrando il sistema (3.37) con un Runge-Kutta di ordine 4, con passo  $h = 10^{-3}$ . In blu, la corrente esterna  $I_e(t) = 3 \cdot \mathbb{I}_{(5,25)}(t)$  "a rettangolo" applicata alla rete.

zione mostra esattamente la particolare dinamica di bistabilità prevista teoricamente dal modello ridotto, come già osservato nella sottosezione 3.3.1. I parametri del sistema sono fissati in modo da situarsi sul punto indicato da un triangolo in Figura 3.2. La corrente esterna ha l'effetto di trasformare il sistema da una situazione di bistabilità ad una in cui esiste solo il fuoco attrattivo. Pertanto il sistema tende verso tale punto di equilibrio mostrando le caratteristiche oscillazioni smorzate del fuoco. Quando si spegne la corrente il sistema ritorna in una condizione di bistabilità ma le nuove condizioni iniziali si trovano nel bacino di attrazione del fuoco e pertanto il sistema tende a rilassare su tale equilibrio  $(r \approx 1, v \approx 0)$  piuttosto che il nodo stabile caratterizzato da una debole attività neuronale  $(r \approx 0, v \approx -2)$  da cui era attratto precedentemente all'applicazione della corrente esterna.

In questa simulazione i valori di eccitabilità  $\eta_i$  dei neuroni della rete sono Lorentz-distribuiti at-

torno al valore medio  $\overline{\eta} = -5$  con eterogeneità  $\Delta = 1$ . In particolare, nella rete saranno presenti dei neuroni tonici ( $\eta > 0$ ) ma la maggior parte risulteranno neuroni eccitabili ( $\eta \le 0$ ). Pertanto i singoli neuroni QIF, se sconnessi dagli altri della rete, sarebbero in grado di emettere, mediamente, al più un solo impulso. Tuttavia, quando un neurone QIF emette un impulso stimola tutti gli altri, tramite il campo S, a oltrepassare i loro individuali valori di soglia e questo permette di osservare a livello macroscopico una elevata attività neuronale.



Figura 3.5: In blu la corrente forzante esterna  $I_e(t) = 3\sin(\omega t) \cdot \mathbb{I}_{(10,+\infty)}(t)$  con  $\omega = \frac{\pi}{20}$ . In nero il risultato del firing rate in (3.4) calcolato con i dati di una simulazione di una popolazione di N=10000 neuroni QIF, equazioni (3.3), e usando intervalli di misura  $W = 4 \cdot 10^{-2}$ . La tecnica di simulazione implementata è quella basata sul controllo delle soglie, con soglia  $\sigma = 100$  e metodo di integrazione Runge-Kutta di ordine 4 con passo  $h = 10^{-4}$  (vedi Appendice B.3, per i dettagli dell'algoritmo). In rosso, il risultato di r previsto dal modello macroscopico in (3.37), ottenuto integrando il sistema (3.37) con un Runge-Kutta di ordine 4, con passo  $10^{-3}$ . I restanti parametri sono fissati come in Figura 3.4.

L'analisi di stabilità lineare dei punti fissi ha mostrato come il sistema sia incapace di generare oscillazioni spontaneamente. Per forzare il sistema ad oscillare applichiamo una corrente periodica. Fissiamo i parametri del sistema come nel caso precedente della corrente "a rettangolo", quindi ci posizioniamo in una situazione di coesistenza di due punti di equilibrio stabili. Inizialmente la corrente è positiva e forza la rete a seguire quello che sarebbe il fuoco stabile nel sistema con corrente costante associato. Successivamente la corrente diventa negativa forzando la rete a rilassare sul nodo stabile, e ancora diventando positiva stimola la rete verso il fuoco stabile, e così periodicamente. In Figura 3.5 mostriamo i risultati di una simulazione di una popolazione di N=10000 neuroni QIF, con stesso set di parametri del caso precedente, ma con una corrente esterna  $I_e(t) = 3\sin(\omega t) \cdot \mathbb{I}_{(10,+\infty)}(t)$  con  $\omega = \frac{\pi}{20}$ . Da qui in poi omettiamo i risultati di simulazione della membrana media e ci concentriamo solo sul firing rate, poiché ha una interpretazione diretta in termini di attività della rete. Precisiamo comunque che l'accordo fra i dati di simulazione ed il modello ridotto per il valore della membrana media risulta sempre tanto buono quanto quello del firing rate.

Inoltre, si può mostrare che persino in regime caotico la corrispondenza con i risultati delle simulazioni della rete risulta ottima (vedi Figura 3.6), al netto della inevitabile divergenza dovuta alla intrinseca sensibilità alle condizioni iniziali del sistema. In tale simulazione abbiamo applicato una corrente esterna sinusoidale con frequenza sufficientemente alta, più precisamente  $I_e(t) = 3\sin(\pi t)$ . In questo modo il sistema non riesce a sincronizzarsi con la forzante esterna passando periodicamente da un equilibrio all'altro e pertanto evolve erraticamente<sup>10</sup>. Nella Figura 3.6 abbiamo riportato l'orbita, nel piano (r, v), del sistema ridotto confrontata con quella dei valori numerici del firing rate e della membrana media. Tali figure sembrano indicare l'esistenza di un attrattore caotico. Eseguendo un calcolo numerico degli esponenti di Lyapunov del sistema (vedi Appendice C) si ottiene che il massimo Esponente di Lyapunov (EL) risulta  $\lambda_1 \approx 0.183 \cdots$ , che come è noto [67], fornisce una misura della sensibilità alle condizioni iniziali del sistema. Inoltre, risulta  $\lambda_2 \approx 0.000 \cdots$ , che, per un sistema autonomo continuo, esprime l'invarianza rispetto a perturbazioni tangenti all'orbita [32], e  $\lambda_3 \approx -0.372 \cdots$ , che implica  $\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 < 0$  ovvero la contrazione dei volumi nello spazio delle fasi. Infatti, come si intuisce proiettando una traiettoria nel piano (r, v), la dinamica tende a convergere verso uno strano attrattore che dovrebbe avere una dimensione (frattale) compresa tra 2 e 3, vedi Figura 3.6 in alto a sinistra.

Infine, dal risultato della simulazione si osserva che per tempi non troppo grandi il sistema ridotto rappresenta correttamente la rete ma poi nel lungo termine si assiste ad un discostamento delle curve, che possiamo interpretare come la manifestazione della sensibilità alle condizioni iniziali del sistema. Si osserva inoltre che la divergenza si ha solo in termini di ampiezza poiché la frequenza delle oscillazioni viene ben riprodotta dalla dinamica macroscopica.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Possiamo visualizzare la corrente esterna come una terza dimensione  $z = I_e$  che soddisfa  $\dot{z} = 3\pi \cos(\pi t)$ , dunque per il sistema (3.37) il caos è topologicamente possibile [92].



Figura 3.6: (A) Orbita nel piano (r, v) del modello di massa neurale. (B) Orbita nel piano (r, v) del firing rate e membrana media numerici di una rete QIF con N = 10000 neuroni. (C) Confronto dell'andamento nel tempo del firing rate in (3.37) con il firing rate numerico in (3.4) calcolato simulando (3.3). Alla rete e al modello macroscopico è applicata una corrente esterna  $I_e(t) = 3\sin(\omega t)$  con  $\omega = \pi$ . Parametri: J = 10.5,  $\bar{\eta} = -2.5$ . La simulazione è stata effettuata con le stesse specifiche della simulazione in Figura 3.5.

## 3.4 Sinapsi a crescita impulsiva e decadimento esponenziale

In questa sezione studiamo qualitativamente il modello ridotto di rete neuronale QIF (3.36) nel caso di sinapsi a crescita impulsiva  $\tau_r = 0$  e a decadimento esponenziale con tempo di decadimento  $\tau_d > 0$ , dette anche, brevemente, sinapsi esponenziali o sinapsi lente. Riguardo all'aspetto teorico ci concentreremo sullo studio dell'emergenza di oscillazioni collettive in reti inibitorie. Vedremo che, a differenza del caso di sinapsi istantanee, esiste una regione limitata nello spazio dei parametri che garantisce alla dinamica macroscopica di convergere su un ciclo limite. Successivamente, mettiamo a confronto i risultati teorici predetti dalle equazioni ridotte con i risultati del simulazioni effettuate su calcolatore della rete neuronale QIF definita da (3.3).

#### **3.4.1** Oscillazioni macroscopiche<sup>11</sup>

Assumiamo l'interazione tra i neuroni come un evento impulsivo che decade esponenzialmente. In questo caso, dunque, nella equazione del campo (3.2) scegliamo  $\tau_r = 0$  e  $\tau_d > 0$ . Ragionando analogamente al caso di sinapsi completamente impulsive possiamo ridurre, nel limite termodinamico di infiniti neuroni QIF, il sistema di equazioni (3.3) al seguente sistema di equazioni differenziali ordinarie

$$\dot{r} = \frac{\Delta}{\pi} + 2rv, \dot{v} = v^2 + \bar{\eta} + JS + I_e - \pi^2 r^2, \dot{S} = \frac{1}{\tau_d} [-S + r].$$
(3.45)

La variabile S modellizza la dinamica media delle sinapsi, che in questo caso risulta un decadimento esponenziale, con costante di decadimento  $\tau_d$ , perturbato dall'azione positiva del firing rate r. Inoltre il campo S influisce sulla membrana media della rete agendo negativamente o positivamente su di essa in base al tipo di sinapsi inibitorie (J < 0) o eccitatorie (J > 0).

I punti fissi del sistema (3.45) sono esattamente gli stessi del caso di sinapsi istantanee. Infatti, da  $\dot{S} = 0$  segue che S = r e pertanto ritroviamo le stesse equazioni algebriche (3.38), (3.39) del caso precedente. Quindi l'introduzione di una sinapsi a decadimento esponenziale non cambia i valori dei punti fissi ma, come vedremo, ne può cambiare la stabilità e il processo di biforcazione. Infatti, in questo caso il fuoco attrattivo può perdere stabilità tramite una biforcazione di Hopf, facendo nascere un ciclo limite.

Dato un punto fisso significativo

$$\begin{cases} r_0 > 0 \\ v_0 < 0 \\ S_0 > 0 \end{cases}$$
(3.46)

analizziamo la sua stabilità tramite il calcolo degli autovalori del sistema linearizzato in tale punto.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup>Gran parte dei risultati in questa sezione sono il frutto di scambi privati di informazioni con E. Montrbrió su lavori non ancora pubblicati.

Il polinomio caratteristico corrispondente è

$$\det \begin{bmatrix} 2v_0 - \lambda & 2r_0 & 0\\ -2\pi^2 r_0 & 2v_0 - \lambda & J\\ \frac{1}{\tau_d} & 0 & -\frac{1}{\tau_d} - \lambda \end{bmatrix} = \frac{1}{\tau_d} \Big\{ (1 + \lambda \tau_d) \big[ (2\pi r_0)^2 - (2v_0 - \lambda)^2 \big] + 2r_0 J \Big\}.$$
 (3.47)

Dunque dobbiamo calcolare le radici del seguente polinomio

$$p(\lambda) = \tau_d \lambda^3 + A \lambda^2 + (\tau_d B + 4v_0) \lambda + (B + 2r_0 J), \qquad (3.48)$$

dove  $A = (1 - 4v_0\tau_d)$  e  $B = (2\pi r_0)^2 - (2v_0)^2$ . Tale polinomio, a differenza di quello con sinapsi istantanee, può avere radici immaginarie con parte reale nulla. Imponiamo  $\lambda = i\Omega$ , con  $\Omega \in \mathbb{R} \setminus \{0\}$ e sviluppando i calcoli otteniamo che  $p(i\Omega) = 0$  se e solo se  $\Omega$  soddisfa

$$Re(p(i\Omega)) = 0: \qquad A\Omega^{2} + (B + 2r_{0}J) = 0;$$
  

$$Im(p(i\Omega)) = 0: \qquad \tau_{d}\Omega^{2} + (4v_{0} + \tau_{d}B) = 0.$$
(3.49)

Supponendo che $B+2r_0J<0$ e $4v_0+\tau_dB<0$ si ha che le due equazioni in (3.49) hanno soluzioni reali

$$\Omega_{Re,\pm} = \pm \frac{\sqrt{-A(B+2r_0J)}}{A},$$
  

$$\Omega_{Im,\pm} = \pm \frac{\sqrt{-\tau_d(4v_0+\tau_dB)}}{\tau_d}.$$
(3.50)

Imponiamo che le soluzioni della prima equazione in (3.49) coincidano con le soluzioni della seconda equazione in (3.49), cioè  $\Omega_{Re,+} = \Omega_{Im,+}$ . Da tale equazione possiamo esplicitare J in funzione di  $\tau_d, r_0, v_0$  come segue

$$J_H = \frac{2v_0}{r_0\tau_d} [(1 - 2v_0\tau_d)^2 + (2\pi r_0\tau_d)^2].$$
(3.51)

Tale valore risulta negativo e ciò implica, per quanto già visto sui punti fissi nella sezione 3.3, che l'equilibrio che biforca è il fuoco stabile, come ci si aspettava. Il valore  $J_H$  del peso sinaptico rappresenta il valore critico in cui il fuoco  $(r_0, v_0)$  perde stabilità tramite una biforcazione di Hopf e si genera un ciclo limite stabile. Inoltre, sostituendo il valore critico  $J_H$  nella prima delle (3.50) otteniamo, in funzione di  $\tau_d, r_0, v_0$ , la frequenza  $\Omega_H$  con cui le oscillazioni nascono.

Dalle relazioni (3.46) e (3.51) segue che la biforcazione di Hopf avviene per valori negativi del

peso sinaptico,  $J_H < 0$ , ovvero in reti inibitorie. Dato che le oscillazioni macroscopiche insorgono soltanto per valori negativi del peso sinaptico, allora per controbilanciare gli effetti inibitori degli impulsi dovremmo distribuire i neuroni attorno ad un valore medio di eccitabilità positivo. Dunque, per semplicità supponiamo da qui in poi che  $I_e = 0$  e che  $\bar{\eta} = 1$ , pertanto le equazioni algebriche dei punti fissi sono

$$v_0 = -\frac{\Delta}{2\pi r_0},\tag{3.52a}$$

$$v_0^2 + 1 + Jr_0 - \pi^2 r_0^2 = 0. aga{3.52b}$$

Cerchiamo di trovare un insieme dei parametri  $J, \Delta, \tau_d$  che garantisca al sistema di oscillare. Sostituendo l'espressione di  $J_H$  in (3.52b) possiamo ottenere un'espressione di  $\tau_d$  in funzione delle coordinate del punto fisso  $(r_0, v_0)$ . Più precisamente otteniamo due soluzioni

$$\tau_{d,H}^{\pm} = \frac{1}{16v_0(\pi^2 r_0^2 + v_0^2)} \Big[ \pi^2 r_0^2 - 1 + 7v_0^2 \pm \sqrt{(\pi^2 r_0^2 - 1)^2 - (14 + 50\pi^2 r_0^2)v_0^2 - 15v_0^4} \Big] \,. \tag{3.53}$$

Chiaramente, grazie alla (3.52a), possiamo esprimere  $\tau_{d,H}^{\pm} = \tau_{d,H}^{\pm}(r_0; \Delta)$  come una funzione della sola variabile  $r_0$  e del parametro  $\Delta$ . In Figura 3.7 sono rappresentate le due funzioni  $\tau_{d,H}^+$  e  $\tau_{d,H}^$ della variabile  $r_0$  per alcuni valori del parametro  $\Delta$ . Queste due funzioni si incontrano in due differenti valori di  $r_0$ , definendo una curva chiusa che delimita il confine della regione al cui interno si osservano le oscillazioni dovute ad una biforcazione di Hopf. Come si vede dalla Figura 3.7 la regione delle oscillazioni tende a restringersi al crescere del parametro di eterogeneità,  $\Delta$ , fino a collassare in un punto e scomparire. Per calcolare il preciso valore di  $\Delta$  in cui le oscillazioni scompaiono procediamo come segue.

Prima di tutto notiamo che l'incontro tra le due funzioni in (3.53) avviene quando il radicando si annulla. Imponendo questa condizione troviamo la soluzione

$$\Delta_H(r_0) = \frac{2\pi r_0}{\sqrt{15}} \sqrt{-7 - 25\pi^2 r_0^2 + 8\sqrt{1 + 5\pi^2 r_0^2 + 10\pi^4 r_0^4}}, \qquad (3.54)$$

che è illustrata in Figura 3.7 in alto a destra.

Pertanto, il suddetto valore critico in cui le oscillazioni scompaiono si può calcolare come il punto di massimo della funzione in (3.54). Il punto di massimo si ha per  $r_0 = \frac{1}{\pi\sqrt{2\sqrt{5}}} \approx 0.1505...$ , a



Figura 3.7: Grafico delle funzioni  $\tau_{d,H}^+$ ,  $\tau_{d,H}^-$ , in (3.53) in funzione di  $r_0$  illustrate rispettivamente, in verde e blu, per alcuni valori fissati di  $\Delta$ . Al variare di  $\Delta$ , le curve  $\tau_{d,H}^+(r_0) \in \tau_{d,H}^-(r_0)$  si toccano, nei punti in rosso. Tali valori sono dati dalla funzione  $\Delta_H(r_0)$  in (3.54) che è riportata come una curva rossa nell'inserto in alto a destra. In tale inserto sono inoltre tratteggiate le altezze che rappresentano i  $\Delta$  scelti per tracciare le curve.

cui corrisponde

$$\Delta_c = \frac{1}{5}\sqrt{5 - 2\sqrt{5}} \approx 0.1453\dots$$
 (3.55)

Oltre tale valore critico di eterogeneità della rete di neuroni QIF, il sistema ridotto di equazioni (3.45) non mostra più oscillazioni.

Infine mostriamo in Figura 3.8 la regione, nel piano dei parametri  $(J, \tau_d)$ , in cui si presentano le oscillazioni, per alcuni valori del parametro  $\Delta$ . Tali curve si possono esprimere analiticamente nella sola variabile  $r_0$  e nel parametro  $\Delta$  come

$$(J,\tau_d)_H^{\pm} = \left(v_0^2/r_0 + 1/r_0 - \pi^2 r_0 , \ \tau_{d,H}^{\pm}(r_0;\Delta)\right) = \left(\left(\frac{\Delta}{2\pi}\right)^2 \frac{1}{r_0^3} + \frac{1}{r_0} - \pi^2 r_0 , \ \tau_{d,H}^{\pm}(r_0;\Delta)\right).$$
(3.56)



Figura 3.8: Grafico delle curve in (3.56) per alcuni valori fissati del parametro  $\Delta$ . La regione interna delimitata da tali curve definisce l'insieme dei parametri in cui esistono le oscillazioni nel sistema (3.45).

#### 3.4.2 Simulazioni di reti inibitorie con sinapsi lente

Verifichiamo se il modello ridotto (3.45) riproduce i dati di simulazione anche in questo caso e in particolare se esistono veramente delle oscillazioni macroscopiche. Fissiamo il parametro di eterogeneità  $\Delta = 0.05$ , il peso sinaptico inibitorio J = -20 e la costante di decadimento sinaptica  $\tau_d = 2$ , in modo da posizionarci all'interno della curva rappresentata in Figura 3.8. Inoltre fissiamo l'eccitabilità media  $\bar{\eta} = 1$ . In Figura 3.9 è illustrato il raster plot di una rete di N = 5000 neuroni QIF simulata tramite uno schema di controllo delle soglie.

Come si può osservare la rete mostra delle onde di attività a livello macroscopico. Alla rete è stata applicata una corrente in fase iniziale,  $I_e(t) = -10 \cdot \mathbb{I}_{(0,10)}(t)$ , in modo da tenerla ad una bassa attività fino a al tempo t = 10. Quando la corrente viene spenta, i singoli neuroni QIF tendono, a incrementare il loro potenziale, in quanto sono mediamente distribuiti attorno al valore  $\bar{\eta} = 1$  che denota una dinamica microscopica tonica. Si assiste, dunque ad una massiva emissione di impulsi che fa scaricare il potenziale della rete. Successivamente il valore del potenziale medio risale lentamente finché i neuroni che sparano non diventano troppi e causano un rallentamento degli altri per via dell'accoppiamento inibitorio J < 0. In un tempo abbastanza breve la rete si



Figura 3.9: Sopra: raster plot di una rete di N=5000 neuroni QIF accoppiati tramite sinapsi lente. Sotto: in blu e rosso rispettivamente la membrana media e il firing rate numerici, della stessa simulazione. Parametri:  $\Delta = 0.05$ , J = -20,  $\tau_d = 2$ ,  $\bar{\eta} = 1$ . Alla rete è applicata una corrente esterna  $I_e(t) = -10 \cdot \mathbb{I}_{(0,10)}(t)$ . La tecnica numerica è basata sul controllo delle soglie (vedi Appendice B.3), con soglia  $\sigma = 100$  e metodo di integrazione Runge-Kutta di ordine 4 con passo  $h = 10^{-4}$ . Gli intervalli su cui si sono calcolati il firing rate e la membrana media hanno misura  $W = 10^{-1}$ .

stabilizza tra questi due effetti contrastanti e si autosostiene continuando a oscillare all'infinito.

Infine mostriamo come una sinapsi abbastanza lenta possa indurre nel modello macroscopico una biforcazione di Hopf. In Figura 3.10 mostriamo i risultati di due simulazioni in cui i parametri sono fissati come il caso precedente ma i tempi di decadimento sinaptico sono fissati a  $\tau_d = 0.3$  e  $\tau_d = 0.8$ , rispettivamente, in alto e in basso in Figura 3.10. Nel caso  $\tau_d = 0.3$  la sinapsi scarica troppo velocemente, quasi come fosse una sinapsi impulsiva, e la dinamica infatti si assesta sul fuoco stabile, come ci si aspetterebbe dall'analisi effettuata nel caso di sinapsi istantanee con gli stessi parametri. Per contro, una sinapsi sufficientemente lenta come  $\tau_d = 0.8$  dà il tempo ai



Figura 3.10: Confronto tra il firing rate del modello ridotto (in rosso) e il firing rate ottenuto dalla simulazione (in nero). Parametri: J = -20,  $\bar{\eta} = 1$ ,  $\Delta = 0.05$ . L'unico parametro in cui differiscono le due simulazioni è il tempo caratteristico di decadimento della sinapsi: in alto  $\tau_d = 0.3$ , in basso  $\tau_d = 0.8$ .

neuroni della rete di caricarsi di potenziale quanto basta per innescare il fenomeno di oscillazione collettiva. Tra questi due valori di tempo di decadimento esponenziale si colloca la biforcazione di Hopf. Non abbiamo preso due valori più vicini tra loro perché il confine della curva in Figura 3.8, già studiata nella sottosezione 3.4.1, è ben definito soltanto nel limite di infiniti neuroni. L'effetto di dimensione finita della rete potrebbe sfumare tale contorno.

In modelli di massa neurale di una sola popolazione, solitamente, non si osservano oscillazioni auto-sostenute, per osservarle è sempre necessaria l'interazione di due popolazioni neurali, unica eccezione, ad oggi, è rappresentata dal modello qui studiato con trasmissione sinaptica non istantanea (nello specifico abbiamo considerato decadimenti esponenziali delle sinapsi), e da quello in [77].

## 3.5 Validità dell'ansatz lorentziano

La formulazione dell'ansatz, così come lo abbiamo presentato in questa tesi, è stata proposta Montbrió et al [55]. I loro risultati si appoggiano ad un articolo di Ott-Antonsen, [68], in cui si deriva, da un sistema di oscillatori accoppiati<sup>12</sup>, un modello finito-dimensionale esatto, nel limite termodinamico di infiniti oscillatori.

Il legame con gli oscillatori si concretizza in modo naturale con la trasformazione  $V_i = \tan\left(\frac{\theta_i}{2}\right)$ , vista nel Capitolo 2. In termini di variabili di fase il nostro sistema di neuroni QIF dato da (3.1) assume la forma

$$\dot{\theta}_i = (1 - \cos \theta_i) + (1 + \cos \theta_i) \left[ \eta_i + JS(t) + I_e(t) \right], \qquad i = 1, \cdots, N, \qquad (3.57)$$

In questo nuovo riferimento l'AL sulla forma della distribuzione dei potenziali di membrana in (3.15) diventa il seguente Ott-Antonsen (OA) ansatz sulla distribuzione delle fasi degli oscillatori sul cerchio unitario:

$$\tilde{\rho}(\theta|\eta, t) = \frac{1}{2\pi} \operatorname{Re}\left(\frac{1 + \alpha(\eta, t)e^{i\theta}}{1 - \alpha(\eta, t)e^{i\theta}}\right),\tag{3.58}$$

dove la funzione  $\alpha(\eta, t)$  è legata alla nostra  $w(\eta, t)$  tramite la relazione

$$\alpha(\eta, t) = \frac{1 - w(\eta, t)}{1 + w(\eta, t)}.$$
(3.59)

La mappa conforme  $H(z) = \frac{1-z}{1+z}$  trasforma il semipiano destro complesso nel disco unitario complesso {Re $(z) \ge 0$ }  $\rightarrow$  { $|z| \le 1$ }. Tramite la mappa conforme H si trasforma la densità in termini di oscillatori di fase dell'OA ansatz in (3.58) nella densità in termini di potenziali di membrana di neuroni QIF dell'AL in (3.15); esse risultano due rappresentazioni equivalenti del cosiddetto nucleo di Poisson, uno definito nel semipiano destro e l'altro nel disco unitario<sup>13</sup>.

Nell'articolo originario di OA, l'attrattore è descritto equivalentemente a M definito in (3.30), con la sola differenza che la densità assume la forma (3.58) e la condizione (1)  $\operatorname{Re}(w(\eta, t)) \ge 0$  diventa  $|\alpha(\eta, t)| \le 1$ .

In seguito all'articolo di OA, si è sviluppata una vera e propria "teoria Ott-Antonsen", cercando di delimitare il confine di applicabilità dell'OA ansatz. La sottovarietà M definita in (3.30) risulta un

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> conosciuto come modello di Kuramoto [1]

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Infatti, nell'articolo originario l'ansatz consisteva nell'assumere che i coefficienti di Fourier dello sviluppo in serie nella variabile  $\theta$  della funzione di densità  $\tilde{\rho}(\theta, \eta, t)$  fossero esprimibili come potenze di un'unica funzione  $\alpha(\eta, t)$ .
invariante della dinamica. Ciò che abbiamo fatto in questo capitolo è studiare la dinamica su tale sottovarietà e abbiamo visto che sotto certe condizioni ha una descrizione estremamente semplice. Tuttavia non sappiamo con certezza se effettivamente ogni condizione iniziale, evolvendo secondo l'equazione di continuità (3.13), finisca sull'attrattore M.

Secondo la "teoria Ott-Antonsen", nel limite termodinamico, la dinamica della classe dei sistemi

$$\frac{\partial}{\partial t}\theta(\eta,t) = \Omega(\eta,t) + \operatorname{Im}\left[R(\eta,t)e^{-i\theta}\right]$$
(3.60)

generalmente converge sulla OA-varietà. Nel nostro caso abbiamo  $\Omega(\eta, t) = 1 + \eta + JS + I_e$  e  $R(\eta, t) = i(-1 + \eta + JS + I_e)$ . Ad oggi la convergenza di (3.60) sulla OA-varietà è stata dimostrata solo nel caso  $R(\eta, t) = R(t)$  [55]. Tuttavia esistono argomenti teorici [73] e empirici, come per esempio le nostre simulazioni, i quali suggeriscono fortemente che la OA-varietà sia attrattiva anche nel caso di  $\eta$ -dipendenza.

## Capitolo 4

# Due popolazioni accoppiate

Il cervello è organizzato gerarchicamente in complesse reti di reti, e la sua attività funzionale di processare informazioni, dalla percezione alla coscienza, si pensa sia il risultato dei comportamenti collettivi emergenti di queste reti mesoscopiche [51]. In questo capitolo utilizzeremo l'approccio spiegato in quello precedente per analizzare la dinamica di due popolazioni accoppiate di neuroni QIF. In particolare, in sezione 4.1 deriveremo le equazioni per la dinamica macroscopica del sistema e confronteremo i risultati delle simulazioni del modello ridotto con quelli del modello microscopico. La sezione 4.2 sarà dedicata al caso di accoppiamento unidirezionale fra le due popolazioni (ovvero il caso in cui una popolazione forzi l'altra). In tale contesto esamineremo due casi particolari per cui si osservano in un caso dinamiche quasi-periodiche e nell'altro dinamiche caotiche deterministiche. Infine, nella sezione 4.3 utilizzeremo il nostro modello macroscopico, di due masse neurali QIF accoppiate bidirezionalmente, per riprodurre i dati numerici e sperimentali riportati in [94]. Mostreremo che nonostante tutte le assunzioni fatte per arrivare dal neurone reale a una rete di due masse neurali QIF, il modello che usiamo è in grado di spiegare un interessante comportamento caratteristico dell'ippocampo che finora era stato ottenuto soltanto tramite sofisticate simulazioni di reti di neuroni Hodgkin-Huxley.

Questo capitolo riporta risultati preliminari che potranno portare allo sviluppo di due possibili linee di ricerca future. Una volta ad indagare la nascita del caos macroscopico in questi sistemi, ed in particolare la serie di biforcazioni che portano alla nascita di tali comportamenti caotici e la caratterizzazione di tale stato. Questa analisi è di particolare interesse dato che il numero di casi in cui sono stati riportati comportamenti collettivi caotici in reti di oscillatori di fase è assai limitato [64, 58, 79, 70]. L'altra tesa a mostrare che il modello ridotto di massa neurale è capace di riprodurre fenomeni osservati in neuroscienze e riprodotti con reti neurali microscopiche assai complesse, quali reti di neuroni Hodgkin-Huxley.

### 4.1 Modello ridotto di due popolazioni

Denotiamo con le lettere A e B due popolazioni formate da, rispettivamente,  $N_A$  e  $N_B$  neuroni QIF. La popolazione A è pertanto descritta dai potenziali di membrana dei singoli neuroni  $\{V_i^A\}_{i=1,...,N_A}$  e dal campo medio di attivazione sinaptica  $S_A$  e analogamente la popolazione B è descritta dai potenziali di membrana  $\{V_j^B\}_{j=1,...,N_B}$  e dal campo medio di attivazione sinaptica  $S_B$ . Se  $\{t_1,...,t_{M_A}\}$  sono gli istanti in cui un qualsiasi neurone della popolazione B emette un impulso e  $\{t_1,...,t_{M_B}\}$  gli istanti in cui un qualsiasi neurone della popolazione B emette un impulso, allora descriviamo l'evoluzione delle due reti QIF accoppiate tramite sinapsi non istantanee (a decadimento esponenziale) con il seguente sistema di  $N_A + N_B + 2$  equazioni differenziali:

$$\begin{cases} \dot{V}_{i}^{A}(t) = V_{i}^{A}(t)^{2} + \eta_{i}^{A} + J_{AA}S_{A}(t) + J_{BA}S_{B}(t), \\ i = 1, \dots, N_{A}; \\ \dot{S}_{A}(t) = \frac{1}{\tau_{d}^{A}} \left[ -S_{A}(t) + \frac{1}{N_{A}} \sum_{k=1}^{M_{A}} \delta(t - t_{k}^{A}) \right]; \\ \dot{V}_{j}^{B}(t) = V_{j}^{B}(t)^{2} + \eta_{j}^{B} + J_{BB}S_{B}(t) + J_{AB}S_{A}(t), \\ j = 1, \dots, N_{B}; \\ \dot{S}_{B}(t) = \frac{1}{\tau_{d}^{B}} \left[ -S_{B}(t) + \frac{1}{N_{B}} \sum_{k=1}^{M_{B}} \delta(t - t_{k}^{B}) \right]; \end{cases}$$
(4.1)

con la regola di riassegnazione:  $\forall \Sigma \in \{A, B\}, \forall h \in \{1, \dots, N_{\Sigma}\}$ , se ad un certo tempo  $t_f$  si ha che  $V_h^{\Sigma}(t_f^-) = +\infty$  allora  $V_h^{\Sigma}(t_f^+) = -\infty$ .

Nel sistema (4.1), i parametri  $J_{BA}$  e  $J_{AB}$  definiscono l'intensità con cui, rispettivamente, la rete B influenza la rete A e la rete A influenza la rete B. Il campo medio di attivazione sinaptica della popolazione A è caratterizzato da un tempo di decadimento esponenziale  $\tau_d^A$  mentre quello della popolazione B da un tempo  $\tau_d^B$ . Il termine  $J_{AA}$  rappresenta il peso delle connessioni interne della rete A e specularmente  $J_{BB}$  per la popolazione B. In particolare dato che siamo interessati alla nascita di oscillazioni collettive, considereremo popolazioni inibitorie con sinapsi non istantanee, che in accordo con quanto riportato in [77] e da quanto abbiamo riportato al capitolo precedente, possono dar luogo ad oscillazioni collettive.

Assumendo che i parametri siano distribuiti secondo le distribuzioni di Lorentz seguenti

$$g_A(\eta) = \frac{1}{\pi} \frac{\Delta_A}{(\eta - \overline{\eta}_A)^2 + \Delta_A^2}, \qquad g_B(\eta) = \frac{1}{\pi} \frac{\Delta_B}{(\eta - \overline{\eta}_B)^2 + \Delta_B^2}, \qquad (4.2)$$

dove  $\overline{\eta}_A$ ,  $\overline{\eta}_B$  e  $\Delta_A$ ,  $\Delta_B$  sono, rispettivamente i parametri di eccitabilità medi e i parametri di eterogeneità della popolazione A e B, la dinamica delle reti microscopiche accoppiate può essere riscritta in modo esatto a livello macroscopico (equazioni di campo medio), nel limite di infiniti neuroni, in termini delle seguenti 6 equazioni differenziali ordinarie:

$$\dot{r}_A = \frac{\Delta_A}{\pi} + 2r_A v_A, \tag{4.3a}$$

$$\dot{v}_A = v_A^2 + \overline{\eta}_A - \pi^2 r_A^2 + J_{AA} S_A + J_{BA} S_B,$$
(4.3b)

$$\dot{S}_A = \frac{1}{\tau_d^A} \left[ -S_A + r_A \right],\tag{4.3c}$$

$$\dot{r}_B = \frac{\Delta_B}{\pi} + 2r_B v_B, \tag{4.3d}$$

$$\dot{v}_B = v_B^2 + \bar{\eta}_B - \pi^2 r_B^2 + J_{BB} S_B + J_{AB} S_A,$$
(4.3e)

$$\dot{S}_B = \frac{1}{\tau_d^B} \left[ -S_B + r_B \right].$$
 (4.3f)

Per mostrare l'ottimo accordo fra la dinamica del modello ridotto (4.3) e la simulazone diretta delle due reti microscopiche di neuroni QIF confrontiamo il firing rate medio, il valore medio dei potenziali di membrana, e il campo medio di attivazione sinaptica per ognuna delle due popolazioni. L'ottimo accordo mostrato in Figura 4.1 conferma la validità delle assunzioni fatte per giungere alle equazioni di massa neurale anche nel caso di due reti accoppiate di neuroni. Questa è la prima evidenza mai riportata in letteratura che il metodo di Ott-Antonsen funziona anche per più reti di neuroni QIF accoppiate in modo impulsivo.

#### Punti fissi del modello

Iniziamo con l'analisi dei punti fissi del sistema (4.3), innanzitutto ponendo  $\dot{S}_A = \dot{S}_B = 0$  si ottengono le relazioni

$$S_A = r_A = \frac{-\Delta_A}{2\pi v_A},$$

$$S_B = r_B = \frac{-\Delta_B}{2\pi v_B}.$$
(4.4)

che, sostituite nella (4.3b) e (4.3e), forniscono il seguente sistema non lineare nelle variabili  $v_A, v_B$ :

$$v_A^2 + \overline{\eta}_A - \frac{\Delta_A J_{AA}}{2\pi} \frac{1}{v_A} - \frac{\Delta_A^2}{4} \frac{1}{v_A^2} - \frac{\Delta_B J_{BA}}{2\pi} \frac{1}{v_B} = 0, \qquad (4.5a)$$

$$v_B^2 + \bar{\eta}_B - \frac{\Delta_B J_{BB}}{2\pi} \frac{1}{v_B} - \frac{\Delta_B^2}{4} \frac{1}{v_B^2} - \frac{\Delta_A J_{AB}}{2\pi} \frac{1}{v_A} = 0.$$
(4.5b)

Le soluzioni del sistema algebrico (4.5) risultano le proiezioni dei punti fissi sullo spazio definito dalle variabili  $v_A \in v_B$ . Risolto tale sistema si possono ottenere le coordinate complete dei punti fissi tramite le relazioni (4.4).

In genere, la stabilità lineare di un generico punto fisso  $P^* = (r_A^*, v_A^*, S_A^*, r_B^*, v_B^*, S_B^*)$  si studia attraverso il calcolo dello spettro del sistema linearizzato in tale punto. Il sistema linearizzato ha la seguente espressione:

$$L(P^*) = \begin{bmatrix} 2v_A^* & 2r_A^* & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -2\pi^2 r_A^* & 2v_A^* & J_{AA} & 0 & 0 & J_{BA} \\ (\tau_d^A)^{-1} & 0 & -(\tau_d^A)^{-1} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2v_B^* & 2r_B^* & 0 \\ 0 & 0 & J_{AB} & -2\pi^2 r_B^* & 2v_B^* & J_{BB} \\ 0 & 0 & 0 & (\tau_d^B)^{-1} & 0 & -(\tau_d^B)^{-1} \end{bmatrix}.$$
 (4.6)

La trattazione analitica risulta molto laboriosa, per esempio il polinomio caratteristico di un punto fisso risulta di sesto grado. Per lo studio della dinamica del sistema (4.3) abbiamo quindi deciso di utilizzare il software MATCONT [15]. MATCONT consente la continuazione dei punti di equilibrio e dei cicli limite di sistemi di equazioni differenziali ordinarie in funzione di uno o più parametri di controllo, e l'analisi di stabilità lineare di tali soluzioni. Quindi MATCONT permette di individuare la natura delle biforcazioni che danno luogo alla nascita di nuove soluzioni.



Figura 4.1: Per ognuno dei sei grafici: in nero il risultato della simulazione di una rete formata da due popolazioni di 8000 neuroni QIF ciascuna, in rosso, celeste e verde l'evoluzione del firing rate, membrana media e campo medio di attivazione sinaptica del modello ridotto. Pesi sinaptici:  $J_{AA} = -10, J_{BA} = -5.8, J_{AB} = 0.7, J_{BB} = -16$ . Decadimento delle sinapsi:  $\tau_d^A = 1, \tau_d^B = 5$ . Distribuzione neuroni di A:  $\Delta_A = 0.03, \overline{\eta}_A = 1$ . Distribuzione neuroni di B:  $\Delta_B = 0.02, \overline{\eta}_B = 1$ . La simulazione è stata ottenuta tramite uno schema numerico di controllo delle soglie con soglia  $\sigma = 100$  e passo d'integrazione  $h = 10^{-4}$ . I valori medi del potenziale di membrana e del firing rate sono calcolati su intervalli di durata  $W = 3 \cdot 10^{-2}$ . L'accordo con il modello ridotto migliora sempre più al crescere del numero di neuroni (dati non riportati).

### 4.2 Accoppiamento unidirezionale

In questa sezione effettuiamo una analisi della dinamica di due masse neurali accoppiate, in cui una sola popolazione, diciamo la B, influenzi l'altra. Ciò equivale a fissare  $J_{AB} = 0$ .

Ricordando che per le coordinate dei punti fissi valgono le relazioni (4.4) e che il sottospazio che ha senso fisico è descritto dalle disequazioni ( $r_A > 0, S_A > 0, r_B > 0, S_B > 0$ ) possiamo affermare con semplici osservazioni che il sistema (4.3) ammette un solo punto fisso stabile di interesse fisico. Infatti, essendo di fatto la famiglia B non influenzata dalla famiglia A, ritroviamo per essa gli stessi risultati di stabilità lineare sviluppati nel capitolo precedente per una popolazione. Se  $J_{AB} = 0$ , la seconda equazione del sistema algebrico dei punti fissi (4.5b), come già discusso nella sezione 3.3, possiede una sola radice negativa che denotiamo  $v_B^*$ . Sostituendo tale  $v_B^*$  nell'altra equazione (4.5a) otteniamo

$$v_A^2 + \overline{\eta}_A - \frac{\Delta_A J_{AA}}{2\pi} \frac{1}{v_A} - \frac{\Delta_A^2}{4} \frac{1}{v_A^2} - \frac{\Delta_B J_{BA}}{2\pi v_B^*} = 0.$$
(4.7)

L'equazione (4.7) ha ancora la stessa forma dell'equazione (3.39) e pertanto possiamo affermare che esiste una unica radice negativa  $v_A^*$  ed infine concludere che esiste un solo punto fisso significativo.

In seguito assumeremo che i parametri di eterogeneità delle 2 popolazioni siano uguali e per comodità denoteremo  $\Delta = \Delta_A = \Delta_B$ . Il sistema ridotto (4.3), anche nel caso in cui si fissi  $J_{AB} = 0$ e  $\Delta_A = \Delta_B$ , possiede 8 parametri. Uno studio esaustivo delle possibili dinamiche al variare dei parametri in tale spazio 8-dimensionale risulta estremamente complesso. Pertanto, analizzeremo la dinamica del modello macroscopico nel piano delle fasi ( $\Delta$ ,  $J_{BA}$ ), cioè variando il parametro di eterogeneità delle due popolazioni e variando l'intensità con cui la massa neurale B inibisce la massa neurale A. Nella fattispecie ci limiteremo a studiare due casi significativi, caratterizzati dai seguenti insiemi di valori dei parametri:

(C1) 
$$J_{AB} = 0, J_{AA} = -10, J_{BB} = -16; \quad \tau_d^A = 1, \tau_d^B = 5; \quad \overline{\eta}_A = \overline{\eta}_B = 1;$$

(C2) 
$$J_{AB} = 0, J_{AA} = -10, J_{BB} = -20; \quad \tau_d^A = 0.25, \tau_d^B = 8; \quad \overline{\eta}_A = \overline{\eta}_B = 1.$$

Osserviamo, in entrambi i casi la popolazione B (forzante) è caratterizzata da sinapsi più lente rispetto alla popolazione A (forzata).

Come vedremo, il caso (C2) presenta una dinamica caotica a differenza del caso (C1). Crediamo che

le diverse velocità di reazione delle sinapsi tra le due popolazioni sia la causa principale del comportamento caotico. Infatti, i due insiemi di parametri si distinguono principalmente per un diverso rapporto delle cinetiche sinaptiche, nel caso (C1) si ha  $\frac{\tau_d^B}{\tau_d^A} = 5$  mentre nel caso (C2) si ha  $\frac{\tau_d^B}{\tau_d^A} = 32$ .

#### 4.2.1 Dinamica regolare

In questa sottosezione effettuiamo uno studio della dinamica di due masse neurali(4.3) accoppiate in modo inibitorio per la scelta di parametri (C1). Tramite MATCONT abbiamo identificato nel piano delle fasi ( $\Delta$ ,  $J_{BA}$ ) solo soluzioni regolari, in particolare soluzioni di punto fisso, cicli limite ed oscillazioni quasiperiodiche. In Figura 4.2 è riportato un diagramma che sintetizza sommariamente i possibili stati dinamici del sistema.

Le biforcazioni di codimensione 1 osservate sono di due tipi<sup>1</sup>:

- biforcazioni di Hopf che portano il sistema da una dinamica di punto fisso ad una dinamica periodica di oscillazioni macroscopiche;
- biforcazioni di Neimark-Sacker che guidano il sistema da una dinamica periodica verso un regime di quasiperiodicità in cui le due popolazioni oscillano indipendentemente con frequenze in rapporto irrazionale tra loro.

Si osserva dalla Figura 4.2 che al crescere della eterogeneità, se l'accoppiamento fra le due popolazioni è sufficientemente forte, l'unica soluzione possibile è quella caratterizzata da valori medi della rete costanti e stabili. In particolare, nella regione in grigio in Figura 4.2, i valori costanti verso cui si rilassano i firing rate delle due masse neurali dipendono dai parametri  $\Delta$  e  $J_{BA}$ . Più precisamente, al crescere del parametro  $\Delta$  si osserva un aumento dei valori costanti su cui si rilassano entrambi i firing rate delle due masse neurali. Per valori sempre più decrescenti del parametro  $J_{BA}$  la popolazione B risulta, ovviamente, invariante mentre la popolazione A subisce l'inibizione sempre più intensa della famiglia B e, in particolare, il suo firing rate tende a rilassarsi su valori sempre più prossimi allo zero, indicando una sempre più bassa attività neuronale.

Per quanto discusso nel Capitolo 3, sappiamo che una singola popolazione con connessioni sinaptiche inibitorie ammette un valore di eterogeneità critico per cui nasce una dinamica oscillatoria.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Esiste anche una biforcazione di codimensione 2, rappresentata dal punto di congiunzione dei due rami di biforcazione di Hopf in Figura 4.2. Tale biforcazione risulta una cosiddetta biforcazione di Hopf doppia, in cui il sistema passa direttamente da una dinamica di punto fisso ad una dinamica quasiperiodica.



Figura 4.2: Diagramma di fase ottenuto tramite MATCONT con il set di parametri (C1) variando  $J_{BA} \in \Delta$ . La linea verde rappresenta il "taglio" del piano dei parametri su cui abbiamo concentrato la nostra analisi, ovvero per  $\Delta = 0.02 \text{ e} J_{BA} \in [-20, 0]$ . Le rimanenti curve colorate rappresentano delle biforcazioni la cui classificazione è riportata nella legenda in basso a destra. (Diagramma di fase fornitoci dal Dr. Ernest Montbrió).

Si può calcolare che con i parametri (C1) tale valore critico risulta  $\Delta_c \approx 0.077$ . La biforcazione di Hopf e la biforcazione di Neimark-Sacker illustrate in Figura 4.2, rispettivamente, dalla linea verticale arancione e dalla linea verticale blu si realizzano esattamente per tale valore critico e delimitano il confine in cui la popolazione B inizia ad oscillare. Analogamente, la popolazione A ammette un valore di eterogeneità critico in cui avviene una transizione da punto fisso a stato oscillatorio ma, essendo forzata dalla popolazione B, tale valore risulta dipendente dal parametro  $J_{BA}$ . Ciò si può notare osservando la forma curvilinea del ramo di biforcazione di Hopf in rosso e il ramo di biforcazione di Neimark-Sacker in viola in Figura 4.2. Dunque, partendo dalla regione del piano delle fasi in grigio e abbassando  $\Delta$  oltre tale valore critico, in modo da attraversare il ramo di Hopf in arancione, la popolazione B inizia ad oscillare. In tal caso il campo  $S_B(t)$  sarà una funzione periodica. L'influenza della famiglia B sulla famiglia A si realizza attraverso il termine  $J_{BA}S_B(t)$  in (4.3) e perciò sarà equivalente all'applicazione di una corrente forzante periodica pesata tramite il coefficiente  $J_{BA}$ . La famiglia A, se sconnessa, si rilasserebbe a punto fisso ma essendo forzata dall'altra inizia ad oscillare. Pertanto si osserva tutta la rete oscillare al ritmo imposto dalla popolazione B. Invece, partendo dalla regione in grigio e attraversando il ramo di Hopf in rosso si osserva la popolazione A oscillare e contemporaneamente la popolazione B rilassarsi a punto fisso (poiché l'eterogeneità è sopra il suo valore critico). Se dalla regione di regime oscillatorio in alto a destra nel diagramma in Figura 4.2 facciamo decrescere il disordine  $\Delta$  allora anche la popolazione B inizierà ad oscillare ma con una frequenza diversa dalla popolazione A. Questa transizione si realizza nel sistema (4.3) attraverso una biforcazione di Neimark-Sacker (si veda l'Appendice A.3 per una breve trattazione di tale biforcazione), illustrata dalla linea verticale in blu in Figura 4.2. Similmente la curva di Neimark-Sacker in viola in Figura 4.2 rappresenta il confine in cui la popolazione A riesce a sbloccarsi dal ritmo imposto dalla popolazione forzante B. In tale diagramma i termini punto fisso, oscillazioni e quasiperiodicità sono riferiti al sistema 6dimensionale. Infatti, la popolazione forzante B, ammette solo due possibili regimi: punto fisso e periodico. Il regime quasiperiodico 6-dimensionale è indotto dalla dinamica quasiperiodica della popolazione forzata A, in cui uno dei due periodi di oscillazione risulta quello della popolazione B.

Tuttavia il diagramma in Figura 4.2 non caratterizza in modo completo la dinamica del sistema. Infatti, effettuando un'analisi approfondita nel luogo dei parametri individuato dal segmento in verde in Figura 4.2, mostreremo che il sistema ammette delle "isole" di periodicità nella regione quasiperiodica.

#### La mappa dei massimi

Per analizzare la dinamica del sistema utilizziamo il metodo della sezione di Poincaré [85, 29], in particolare identifichiamo i tempi successivi discreti in cui il firing rate della popolazione A diventa massimo. Questo ci consente di definire la seguente mappa discreta di primo ritorno

$$x_{n+1} = F(x_n, J_{BA}), (4.8)$$

tale che, per un dato valore  $J_{BA}$ ,  $F(x_n, J_{BA})$  mappa il valore del picco n-esimo del firing rate della rete A, denotato  $x_n$ , nel valore del picco n+1-esimo del firing rate della rete A, denotato  $x_{n+1}$ . Siamo interessati al comportamento della mappa  $F(x_n, J_{BA})$  per  $n \to +\infty$  ovvero quando la dinamica si rilassa sull'attrattore.

Questo approccio equivale geometricamente ad effettuare una sezione di Poincaré del sistema con

una falda dell'ipersuperficie  $\dot{r}_A = 0$ , descritta analiticamente dall'equazione

$$r_A v_A = -\frac{\Delta_A}{2\pi}.\tag{4.9}$$

Le intersezioni della traiettoria con tale ipersuperficie di Poincaré rappresentano i punti estremali della funzione  $r_A(t)$ . L'attraversamento di tale ipersuperficie in un verso caratterizza i minimi di  $r_A$  e nell'altro verso i massimi. Nel nostro caso, possiamo definire la mappa di Poincaré tramite la relazione caratteristica dei massimi  $\ddot{r}_A < 0$ .

Successivamente, tali intersezioni vengono proiettate nella dimensione individuata dalla variabile  $r_A$  e il risultato è l'osservazione della dinamica unidimensionale discreta descritta dalla mappa F in (4.8).

In Figura 4.3 è illustrata in arancione la falda che ha senso fisico, caratterizzata da  $v_A < 0$ , dell'ipersuperficie (4.9) che utilizziamo per mappare le orbite del sistema. In blu è illustrata una traiettoria che rappresenta un ciclo limite, ovvero una soluzione periodica del sistema, con periodo stimato  $\approx 21.585$ . Le intersezioni della traiettoria con tale ipersuperficie di Poincaré rappresentano i punti critici della funzione  $r_A(t)$  e sono individuati in Figura 4.3 con dei cerchietti. Più precisamente, l'attraversamento di tale ipersuperficie in un verso caratterizza i minimi di  $r_A$  e nell'altro verso i massimi. Inoltre, con delle frecce è rappresentato il verso di percorrenza del ciclo limite.

Analizziamo la dinamica del sistema definendo il seguente protocollo numerico che restituisce l'evoluzione dell'attrattore della mappa dei massimi (4.8) al variare del parametro  $J_{BA}$ .

Fissiamo un metodo di integrazione numerica a passo di integrazione costante e definiamo una griglia  $\{t_k\}_{k=0}^H$  dell'intervallo temporale  $[t_0, t_H]$ , dove  $t_{k+1} = t_0 + k \cdot h$  e  $h = \frac{t_M - t_0}{H}$  è il passo di integrazione. Definiamo una griglia  $\{J_l\}_{l=1}^L$  dell'intervallo  $[-J_{max}, 0]$  del parametro  $J_{BA}$ , sud-dividendolo equamente in sottointervalli di misura  $b = \frac{J_{max}}{L}$ . Per ogni  $J_l = -J_{max} + l \cdot b$  fissato

- (1) facciamo evolvere la rete A fino a un tempo  $t_{trans}$  disinteressandoci della dinamica;
- (2) facciamo evolvere la rete dal tempo  $t_{trans}$  al tempo  $t_H$  e ogni volta che troviamo un massimo relativo, cioè per cui vale  $r_A(t_{k-1}) < r_A(t_k)$  e  $r_A(t_k) > r_A(t_{k+1})$ , stimiamo<sup>2</sup> il valore

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>La formula usata per la stima è semplice ma restituisce approssimazioni sufficientemente accurate, considerato che il passo di integrazione è  $h = 10^{-4}$ .



Figura 4.3: Rappresentazione bidimensionale, immersa nel piano  $(r_A, v_A)$ , della sezione di Poincaré, attraverso l'ipersuperficie  $r_A v_A = -\frac{\Delta_A}{2\pi}$  (in arancione), di una traiettoria (in blu) che rappresenta un ciclo limite. La traiettoria in blu è stata ottenuta stampando l'orbita del sistema 4.3 per tempi  $t \in (20000, 22500)$ , con l'insieme di parametri (C1) e con  $J_{BA} = -5.5$  e con  $\Delta = 0.02$ , partendo da una condizione iniziale  $(r_A(0) = 3, v_A(0) = -10, S_A(0) = 0, r_B(0) = 3, v_B(0) = -10, S_B(0) = 0)$ . In inserto: uno zoom del piano delle fasi  $(r_A, v_A)$  in cui si realizzano i minimi della funzione  $r_A(t)$ .

del picco come  $x_n = r_A(t_k)$  e stampiamo un punto sul piano  $(J_{BA}, x)$  di coordinate  $(J_l, x_n)$ .

#### Transizione al regime quasiperiodico

In Figura 4.4 riportiamo l'evoluzione dell'attrattore della mappa  $F(x_n, J_{BA})$  nel caso (C1), ottenuto utilizzando il protocollo numerico appena descritto e variando il parametro forzante  $J_{BA}$  in un intervallo [-20,0], che corrisponde alla linea verde in Figura 4.2.

Per valori di  $|J_{BA}|$  molto elevati è presente un unico ramo di altezza quasi zero. Questo significa che la popolazione A oscilla (al ritmo della popolazione B) ma con un firing rate quasi nullo. Pertanto la rete B inibisce quasi completamente la rete A, come ci aspettavamo. Intorno al valore di  $J_{BA} = -15$  la popolazione A inizia ad incrementare l'ampiezza dell'oscillazione. Poco più a destra del valore di  $J_{BA} = -10$  emerge nel firing rate della famiglia A un nuovo massimo di ampiezza molto più piccola. Tuttavia, nonostante compaia un nuovo picco nella funzione periodica  $r_A(t)$ ,



Figura 4.4: Evoluzione dell'attrattore della mappa dei massimi  $F(x_n, J_{BA})$  al variare di  $J_{BA}$ , con il set di parametri (C1). Parametri di simulazione numerica:  $h = 0.01, b = 0.01, t_{trans} = 1000, t_H = 1500$ . In inserto: uno zoom dell'evoluzione dell'attrattore. Parametri di simulazione numerica dell'inserto:  $h = 0.0005, b = 0.001, t_{trans} = 1000, t_H = 1500$ .

il periodo della corrispondente soluzione periodica del sistema rimane invariato  $\approx 10.793$ . Successivamente, a partire dal valore di  $J_{BA} = -6$ , l'attrattore precedentemente formato dai due rami si allarga visibilmente e la dinamica diventa più complicata. Ciò corrisponde, in accordo con il diagramma in Figura 4.2, alla biforcazione di Neimark-Sacker (NS).

Mentre per valori di  $J_{BA}$  prossimi a zero, l'attrattore tende ad un punto di altezza  $x_n \approx 5.7$ , che rappresenta l'altezza dei picchi (periodici) del firing rate della popolazione A in assenza di accoppiamento con la popolazione B.

Di seguito analizziamo in dettaglio la dinamica del sistema per valori di  $J_{BA}$  oltre la biforcazione NS, ove l'attrattore in Figura 4.4 assume delle forme particolari. Solitamente diagrammi di questo tipo indicano la presenza di caos deterministico. Perciò abbiamo deciso di indagare calcolando, al variare del parametro  $J_{BA}$ , lo spettro di Lyapunov del sistema, che è composto in questo caso da 6 Esponenti di Lyapunov (EL),  $\lambda_1, \ldots, \lambda_6$ , ordinati in modo decrescente. Il risultato è illustrato in Figura 4.5, in cui riportiamo soltanto i primi tre EL, dato che i rimanenti risultano sempre minori di zero ed hanno un andamento pressoché costante.



Figura 4.5: Andamento degli EL al variare del parametro  $J_{BA}$  ad intervalli di misura  $b = 2.5 \cdot 10^{-5}$ . In blu  $\lambda_1$  il massimo EL, in rosso  $\lambda_2$  il secondo EL e in verde  $\lambda_3$  il terzo EL. In inserto uno zoom dell'intervallo intorno al valore  $J_{BA} \approx 6$  in cui il secondo EL raggiunge lo zero. Parametri di simulazione (vedi Appendice C.1): passo integrazione h = 0.01, intervallo di normalizzazione  $\mu = 1$ , numero di normalizzazioni l = 200000.

Come si vede dalla Figura 4.5, per ogni valore di intensità della forzante si ha che il massimo EL, in blu, è  $\lambda_1 \approx 0$ . Questo si interpreta con l'esistenza di una curva invariante nello spazio delle fasi, la quale né attrae né respinge le traiettorie lungo la sua direzione tangente. Per valori circa minori di  $J_{BA} \approx -6.05$  si osserva che  $\lambda_2, \ldots, \lambda_6 < 0$  e dunque tale curva invariante tende ad attrarre le orbite nelle direzioni perpendicolari al suo spazio tangente. Questo significa che esiste un ciclo limite. Intorno al valore  $J_{BA} = J_{NS} \approx -6.05$  il secondo EL, in rosso, raggiunge lo zero ed inizia ad oscillarci intorno per valori immediatamente maggiori di  $J_{NS}$ . Tali piccole oscillazioni, dell'ordine di  $10^{-5}$ , sono di natura numerica e la loro ampiezza tende a convergere a zero aumentando il tempo di simulazione (dati non riportati). Pertanto possiamo affermare che il secondo EL è essenzialmente nullo in un intorno destro di  $J_{NS}$ . Dunque, in un intorno destro di  $J_{NS}$ , esiste un toro  $\mathbb{T}^2$  invariante nello spazio delle fasi, e poiché risulta  $0 > \lambda_3 > \ldots > \lambda_6$ , allora popolazioni stanno in rapporto 3:1.

tale superficie attrae le orbite del sistema. Oltre tale intorno destro di  $J_{NS}$  si osserva un alternarsi continuo di intervalli in cui il secondo EL è negativo a intervalli in cui è essenzialmente nullo. In Figura 4.5, in alto a destra, è illustrato un ingrandimento poco oltre il suddetto intorno destro di  $J_{NS}$  in cui il secondo EL, in rosso, compie distintamente dei piccoli archi negativi caratterizzanti dei piccoli intervalli di periodicità del sistema. Questa alternanza di intervalli periodici e intervalli quasiperiodici si osserva dal valore  $J_{NS}$  fino al valore  $J_{BA} = 0$ . L'intervallo più esteso in cui  $\lambda_2 < 0$ , come si vede dalla Figura 4.5, risulta un intorno dell'aperto definito dai valori  $J_{BA} \in (-5.8, -5)$ . Tale intervallo è riconoscibile anche nella Figura 4.4 in cui l'attrattore della mappa F si restringe in 3 rami sottili, e proprio in tale intervallo si osserva il ciclo limite rappresentato in Figura 4.3. Si può calcolare che in tale intervallo il periodo di oscillazione della popolazione A risulta in rapporto 2:1 con il periodo di oscillazione della popolazione B. Analogamente, intorno al valore  $J_{BA} = -4.9$  è presente un intervallo di periodicità in cui le frequenze di oscillazione delle due

Per quanto argomentato crediamo che oltre il valore  $J_{NS} \approx -6.05$  la dinamica della rete A sia essenzialmente quasiperiodica, come suggerito dal diagramma in Figura 4.2, ma con incastonati un numero infinito (numerabile) di intervalli di "risonanza" caratterizzati da oscillazioni regolari [74, 66, 72]. Inoltre, dato che il sistema (4.3) dipende in modo continuo dal parametro  $\Delta = \Delta_A = \Delta_B$  allora tali intervalli di periodicità risultano sezioni unidimensionali di regioni almeno bidimensionali, note in letteratura come lingue di Arnol'd. Possiamo concludere che le regioni in bianco nel diagramma in Figura 4.2 rappresentano le soluzioni oscillanti triviali del sistema mentre le soluzioni periodiche interessanti si trovano all'interno della regione viola di quasiperiodicità. Tali "isole" di periodicità rappresentano le soluzioni periodiche in cui le frequenze di oscillazione delle due masse neurali entrano in risonanza e si bloccano stabilmente in un rapporto razionale.

Per corroborare le nostre nuove affermazioni procediamo con un approccio diverso dalla tecnica degli esponenti di Lyapunov. Disegniamo nel piano la mappa di primo ritorno dei massimi ( o brevemente mappa di ritorno), per valori fissati di  $J_{BA}$ , della mappa F definita precedentemente in (4.8). In pratica, riportiamo nel piano il luogo dei punti definito da  $\{(x_n, x_{n+1}) | x_{n+1} =$  $F(x_n, J_{BA}) \land n \in \mathbb{N}\}$ , ovvero ogni volta che troviamo un nuovo massimo nel firing rate di A, di valore  $x_{n+1}$ , stampiamo nel piano il punto di coordinate  $(x_n, x_{n+1})$ . In Figura 4.6 a sinistra sono illustrati i grafici di alcune di queste mappe per certi valori fissati del parametro  $J_{BA}$ .

Come previsto la mappa di ritorno traccia curve chiuse caratteristiche di una dinamica quasiperiodica, vedi Figura 4.6 (a) e (b). Il caso  $J_{BA} = -5.5$  si trova nel grande intervallo di periodicità



Figura 4.6: Figure a sinistra (a) e (b): insieme dei punti della mappa  $\{(x_n, F(x_n, J_{BA}))\}_n$  per alcuni valori del parametro  $J_{BA}$ . (a): in grigio  $J_{BA} = -0.45$ , blu  $J_{BA} = -3.05$  e arancione  $J_{BA} = -4.75$ sono illustrati tre casi di dinamiche quasiperiodiche, i tre punti a stella corrispondono al valore  $J_{BA} = -5.5$  che illustra un caso di dinamica periodica. (b): biforcazione Neimark-Sacker del ciclo limite. Il punto nero rappresenta il ciclo limite e corrisponde a  $J_{BA} = -6.061$ , in turchese  $J_{BA} = -6.051$  il ciclo limite esiste ancora ma è meno attrattivo, in rosa magenta  $J_{BA} = -6.048$  si osserva il toro  $\mathbb{T}^2$  invariante che caratterizza una dinamica quasiperiodica, in viola  $J_{BA} = -6.045$ il toro risulta più attrattivo. Per la simulazione si è posto:  $h = 10^{-3}, t_{trans} = 2000, t_H = 102000.$ (c): superficie toroidale che raffigura l'attrattore del sistema, immerso nello spazio  $(r_A, v_A, S_B)$ , per  $J_{BA} = -3.05$  ovvero il valore della curva blu nella figura (a); questa figura è stata ottenuta riportando l'evoluzione di un'orbita quasiperiodica del sistema per tempi  $t \in [20000, 22500]$ .

in cui  $\lambda_2 < 0$  e la sua mappa di ritorno risulta un insieme di 3 punti a forma di stella in Figura 4.6 (a), corrispondenti ai 3 rami dell'attrattore in Figura 4.4 in tale finestra. Per  $J_{BA} = -6.061$ l'attratore in Figura 4.4 possiede due rami, corrispondentemente la mappa di ritorno mostra 2 punti; è illustrato uno ingrandimento della mappa di ritorno attorno a uno di questi due punti, in Figura 4.6 (b) in colore nero. Per il valore  $J_{BA} = -6.051$ , colore turchese in Figura 4.6 (b), il ciclo limite esiste ancora ma la sua attrattività è molto debole. Infatti, in figura sono stampati i massimi del firing rate solo per tempi oltre  $t_{trans} = 2000$ , ma nonostante ciò l'orbita è ancora lontana dal ciclo limite rappresentato dal centro della spirale in colore turchese. Una misura della velocità di convergenza sul ciclo limite è data da  $|\lambda_2|$ , il valore assoluto del secondo EL. Per  $J_{BA} = -6.048$  il ciclo limite ha perso stabilità e appare una curva invariante nella mappa di ritorno, in rosa magenta in Figura 4.6 (b), che avvolge il punto che rappresentava il ciclo limite. In altre parole, il punto fisso della mappa discreta F subisce una biforcazione NS. Per il sistema continuo associato questo configura la generazione di un toro  $\mathbb{T}^2$  attrattivo, nonché la comparsa di una nuova frequenza di oscillazione nella rete A in rapporto irrazionale con quella pre-esistente. Una misura della velocità di convergenza sul toro limite è data da  $|\lambda_3|$ . Infatti, aumentando leggermente il parametro  $J_{BA} = -6.045$ , il terzo EL tende ad aumentare in valore assoluto (vedi Figura 4.5) e la sezione del

toro diventa più limpida, in viola in Figura 4.6 (b).

#### 4.2.2 Dinamica caotica

Per il set di parametri (C2), come si può osservare dalla Figura 4.7, partendo dall'unico punto fisso stabile di interesse fisico ed effettuando una continuazione delle sue biforcazioni, ricaviamo un diagramma simile al caso precedente. In questo caso si può calcolare che il valore critico di eterogeneità che corrisponde alla biforcazione da punto fisso a dinamica oscillatoria per una sola popolazione isolata risulta approssimativamente  $\Delta_c \approx 0.058$  per l'insieme dei parametri (C2). Analogamente al caso precedente si osserva nel piano delle fasi ( $\Delta, J_{BA}$ ) una linea verticale, prima blu e poi viola, che delimita il confine in cui la popolazione forzante B inizia ad oscillare.



Figura 4.7: Diagramma di fase ottenuto tramite MATCONT con il set di parametri (C2) variando  $J_{BA} \in \Delta_A = \Delta_B$ . La linea verde rappresenta il "taglio" del piano dei parametri su cui abbiamo concentrato la nostra analisi, ovvero per  $\Delta = 0.01$  e  $J_{BA} \in [-20, 0]$ . Le rimanenti curve colorate rappresentano delle biforcazioni la cui classificazione è riportata nella legenda in alto a destra.

Inoltre, l'attrattore della mappa F definita precedentemente in (4.8), per il caso (C2), assume la forma illustrata in Figura 4.8. Apparentemente, guardando in modo superficiale la Figura 4.8, non si individuano grosse differenze qualitative rispetto all'evoluzione dell'attrattore nel caso precedente. Tuttavia, una mappatura completa degli EL del sistema rivela una differenza sostanziale: il massimo EL assume valori positivi per certi valori del parametro forzante  $J_{BA}$ . Più precisamente, si osserva un massimo EL che diventa positivo per alcuni valori del parametro  $J_{BA}$  all'interno dell'intervallo definito da  $J_{BA} \in (-7.5, -6.5)$ , vedi Figura 4.9, quindi si può avere caso deterministico con questa scelta dei parametri. Mentre al di fuori del suddetto intervallo si ha una dinamica qualitativamente simile al caso (C1). Infatti, per valori molto negativi di  $J_{BA}$  si osserva una dinamica oscillatoria che, al crescere del parametro forzante, evolve in modo qualitativamente simile ed infine biforca tramite una NS, per il valore  $J_{NS} \approx -7.362$ . Inoltre, per valori di  $J_{BA} > -6.5$  possiamo osservare una dinamica quasiperiodica intervallata da "isole" di periodicità (dati non riportati).



Figura 4.8: Evoluzione dell'attrattore della mappa  $F(x_n, J_{BA})$  al variare di  $J_{BA}$ , con il set di parametri (C2). Parametri di simulazione numerica:  $h = 0.01, b = 0.01, t_{trans} = 500, t_H = 750$ . In inserto: uno zoom dell'evoluzione dell'attrattore. Parametri di simulazione numerica dell'inserto:  $h = 0.0005, b = 0.001, t_{trans} = 1000, t_H = 1250$ .

#### Transizione verso il caos

Riportiamo una analisi dettagliata della nascita del caos, che si osserva al crescere del valore di  $J_{BA}$ al valore critico  $J_{crit} \approx -7.3217$ , quando il massimo EL diviene positivo. In Figura 4.10 è illustrato il risultato del calcolo degli EL del sistema in un intervallo più ristretto, ma con una risoluzione maggiore ed ottenuti con una precisione numerica assai più elevata rispetto alla simulazione in Figura 4.9.

Per valori molto negativi del parametro  $J_{BA}$ , in Figura 4.10, osserviamo che  $\lambda_1 = 0$  mentre i restanti sono negativi, pertanto esiste un ciclo limite che attrae le orbite del sistema.



Figura 4.9: Andamento dei primi tre EL al variare del parametro  $J_{BA}$ . In blu  $\lambda_1$  il massimo EL, in rosso  $\lambda_2$  il secondo EL e in verde  $\lambda_3$  il terzo EL. Gli EL sono stati calcolati per ogni  $J_{BA} \in [-14, 0]$ fissato, ad intervalli di misura  $b = 10^{-4}$ . Parametri di simulazione: passo integrazione h = 0.01, intervallo di normalizzazione  $\mu = 1$ , numero di rinormalizzazioni  $l = 3 \cdot 10^4$  (vedi Appendice C.1). Nella figura in alto è mostrato uno zoom nella zona in cui si osserva un EL positivo.

Osserviamo che in un piccolo intervallo del parametro  $J_{BA}$ , intorno al valore  $J_{BA} = -7.36$ , il secondo EL (in rosso) assume stabilmente il valore zero. Questo significa che esiste una superficie (toro  $\mathbb{T}^2$ ) che attrae le orbite del sistema.

Successivamente, il secondo EL rimane sotto lo zero tracciando ripetutamente delle V rovesciate finché il primo EL (in blu) diventa positivo e il secondo EL lo sostituisce assumendo il valore zero, in virtù dell'invarianza delle perturbazioni tangenti alla traiettoria [32]. Pertanto, il suddetto toro invariante scompare e fino alla nascita del caos è sempre presente un ciclo limite. Inoltre, nel regime caotico, si osservano delle finestre periodiche in cui il primo EL collassa a zero e il secondo EL riassume valori negativi. La più grande di queste finestre periodiche si trova intorno al valore  $J_{BA} = -7.27$ .



Figura 4.10: Andamento dei primi tre EL al variare del parametro  $J_{BA}$ . In blu  $\lambda_1$  il massimo EL, in rosso  $\lambda_2$  il secondo EL e in verde  $\lambda_3$  il terzo EL. Gli EL sono stati calcolati per ogni  $J_{BA} \in [-7.45, -7.175]$  fissato, ad intervalli di misura  $b = 2.5 \cdot 10^{-5}$ . Parametri di simulazione: passo integrazione h = 0.01, intervallo di normalizzazione  $\mu = 1$ , numero di rinormalizzazioni l = 200000 (vedi Appendice C.1).

Inoltre, effettuando una simulazione più accurata dell'evoluzione dell'attrattore della mappa dei massimi F precedentemente definita, otteniamo il risultato riportato in Figura 4.11. In particolare, utilizzando il protocollo numerico precedentemente descritto per tracciare l'evoluzione dell'attrattore della mappa dei massimi, variando  $J_{BA}$  da sinistra verso destra, abbiamo rilevato una discontinuità intorno al valore  $J_{BA} = -7.36$ , come si può osservare dalla Figura 4.11, cioè appena successivamente alla biforcazione di NS. Nel protocollo suddetto, per ogni nuovo valore del parametro  $J_{BA}$  viene assegnata come condizione iniziale la condizione finale del sistema al precedente valore di  $J_{BA}$ . In caso di multistabilità, questa procedura, per incrementi sufficientemente piccoli del parametro, assicura la continuazione della soluzione considerata. Pertanto, possiamo affermare che il toro  $\mathbb{T}^2$  che stavamo "seguendo" scompare per il valore di circa  $J_{BA} = -7.358$ , e successivamente il sistema salta ad un'altra struttura stabile (ciclo limite) rappresentato dai 7



Figura 4.11: Illustrazione dettagliata dell'attrattore della mappa  $F(x_n, J_{BA})$  al variare di  $J_{BA}$ , con il set di parametri (C2). In nero l'evoluzione dell'attrattore dell'mappa dei massimi variando  $J_{BA}$  da sinistra verso destra. In rosso l'evoluzione dell'attrattore dell'mappa dei massimi variando  $J_{BA}$  da destra verso sinistra. Parametri di simulazione numerica:  $h = 10^{-4}, b = 2.5 \cdot 10^{-5}, t_{trans} =$  $1500, t_H = 6000$ . In arancione il valore del parametro per cui si ha la transizione al caos, stimato  $J_{crit} \approx -7.3217$  circa.

rami che possiede l'attrattore della mappa F intorno al valore di  $J_{BA} = -7.35$ . Utilizzando il protocollo numerico definito in precedenza, partendo dal valore  $J_{BA} = -7.35$  e facendo ora decrescere il valore di  $J_{BA}$ , si ottengono le linee colorate in rosso in Figura 4.11. I 7 rami si ricongiungono indietro ai precedenti due rami, intorno al valore  $J_{BA} = -7.414$ . Dunque, il sistema mostra *isteresi* nell'intervallo  $J_{BA} \in (-7.414, -7.358)$  e pertanto ivi esiste bistabilità.

In Figura 4.12 (a), sono riportati i due cicli limite che coesistono. In blu il ciclo limite corrispondente ai due rami neri in Figura 4.11; il suo periodo è stimato  $T \approx 13.884$  (si veda l'Appendice D, per i dettagli del calcolo del periodo). In rosso il ciclo limite corrispondente ai 7 rami rossi in Figura 4.11; il suo periodo è stimato  $3T \approx 41.653$  (si veda l'Appendice D). È ragionevole, che per il valore  $J_{BA} \approx -7.414$ , si abbia una biforcazione nodo-sella di cicli limite, in cui si generano una coppia,



Figura 4.12: (a) Proiezione dei due coesistenti cicli limite (soluzioni periodiche) nel piano  $(r_A, v_A)$ , per il valore del parametro  $J_{BA} = -7.38$ . (b) Proiezione dei due coesistenti attrattori nel piano  $(r_A, v_A)$ , per il valore del parametro  $J_{BA} = -7.36$ , in rosso la soluzione periodica e in blu la soluzione quasiperiodica. (c) Illustrazione dei due coesistenti attrattori per  $J_{BA} = -7.36$ , illustrati in figura (b), immersi nello spazio tridimensionale  $(r_A, v_A, S_B)$ . Parametri di simulazione numerica:  $h = 10^{-2}, t_{trans} = 1500, t_H = 6000$ . In tutte e tre le figure, la traiettoria blu è ottenuta evolvendo dalla condizione iniziale  $(r_A(0) = 0.110279, v_A(0) = 0.728367, S_A(0) = 0.081442, r_B(0) = 0.002004, v_B(0) = -0.726961, S_B(0) = 0.070593$ ), la traiettoria rossa è ottenuta evolvendo dalla condizione iniziale  $(r_A(0) = -1, S_A(0) = 0, r_B(0) = 5, v_B(0) = -1, S_B(0) = 0$ ).

stabile e instabile, di cicli limite di periodo 3T. Il corrispondente ciclo instabile, al crescere di  $J_{BA}$ , tende ad avvicinarsi al ciclo stabile di periodo T. Per il valore  $J_{BA} \approx -7.362$  il ciclo di periodo T perde stabilità tramite una biforcazione di Neimark-Sacker e si genera un toro attrattivo. In Figura 4.12 (b), è mostrata la coesistenza di tale attrattore di dimensione 2 (in blu) insieme al ciclo limite (in rosso), per il valore di  $J_{BA} = -7.36$ , e, in Figura 4.12 (c), è illustrata la stessa situazione di bistabilità immersa nello spazio tridimensionale  $(r_A, v_A, S_B)$ . L'esistenza del toro è rappresentata in Figura 4.11 dalle due bande nere intorno al valore  $JBA \approx -7.36$ .

Successivamente, intorno al valore di  $J_{BA} \approx -7.358$ , la precedente orbita instabile di periodo 3T collide con il toro provocandone la sua distruzione. In conseguenza di ciò l'unico attrattore rimane il ciclo limite stabile di periodo 3T.

Incrementando ulteriormente il valore di  $J_{BA}$ , osservando la Figura 4.11, i 7 rami che rappresentano la soluzione periodica di periodo 3T subiscono delle ripetute biforcazioni. Questo sembra suggerire una strada verso il caos per raddoppiamento del periodo. Per dare una prova di ciò abbiamo implementato un algoritmo che, al variare di  $J_{BA}$ , stimi il periodo della soluzione periodica su cui si rilassa il sistema dopo un certo transiente. Per i dettagli dell'algortimo si veda l'Appendice D. Il risultato è riportato in Figura 4.13, in cui siamo riusciti a stimare le prime 5 biforcazioni a forcone arrivando a trovare un ciclo limite di periodo  $32 \cdot 3T \approx 1333$ . Oltre 32T diventa numericamente molto oneroso distinguere un ciclo da una traiettoria aperiodica. Le linee verticali in arancione rappresentano una stima dei valori di biforcazione in cui un ciclo limite perde stabilità e nasce un nuovo ciclo limite di periodo doppio del precedente. Le linee orizzontali in blu rappresentano le altezze dei periodi stimati per alcuni valori del parametro forzante.

Tramite le stime ottenute dei valori di biforcazione per raddoppio del periodo possiamo calcolare i primi tre termini della successione di Feigenbaum,  $\delta_n = \frac{J_n^{radd} - J_{n-1}^{radd}}{J_{n+1}^{radd} - J_n^{radd}}$ , che risultano

$$3.820..., 4.045..., 4.583..., \dots$$
 (4.10)

i quali sembrano suggerire che tale transizione al caos per raddoppio del periodo appartenga alla classe di universalità della mappa logistica [21, 22], per cui  $\lim_{n\to\infty} \delta_n = 4.669...$ 



Figura 4.13: Risultato del calcolo dei periodi (riportati in scala logaritmica) dei cicli limite. 3T=41.653,  $2\cdot 3T\approx 83.307$ ,  $4\cdot 3T\approx 166.614$ ,  $8\cdot 3T\approx 333.227$ ,  $16\cdot 3T\approx 666.455$ ,  $32\cdot 3T\approx 1332.908$ . Parametri di simulazione: vedi Appendice D.

Questo processo si ripete all'infinito fino a convergere ad un valore critico stimato approssimativamente a  $J_{crit} \approx -7.3217$ , in arancione in Figura 4.11. Il processo di transizione verso il caos per raddoppiamento del periodo è noto in letteratura ed è stato ampiamente studiato, per esempio in [54, 21, 50]. La relazione  $\sum_{i=1}^{6} \lambda_i < 0$  (si legga l'Appendice C) esprime il fatto che il sistema (4.3) è dissipativo. Pertanto, nello spazio 6-dimensionale, la dinamica si contrae in un sottospazio di dimensione più bassa, l'attrattore. Tuttavia, attraversando il valore critico  $J_{crit}$  in tale sottospazio si ha la coesistenza di infiniti cicli limite instabili che esercitano un'azione repulsiva. La combinazione di questi due effetti attrattivo e repulsivo causa il comportamento erratico delle traiettorie del sistema (vedi Figura 4.15 in arancione) e ciò è diagnosticato dal valore positivo de massimo EL del sistema.

Inoltre, nell'intervallo del parametro  $J_{BA}$  in cui si osserva una dinamica caotica si trovano infinite piccole finestre di regolarità, alcune abbastanza grandi da essere percepibili con la risoluzione adottata per il calcolo della mappatura degi EL in Figura 4.9. In Figura 4.15 riportiamo in rosa un particolare ciclo limite dalla topologia assai complessa. Esso caratterizza la più ampia finestra periodica osservabile nel regime caotico intorno a  $J_{BA} = -7.27$  in Figura 4.11. Il periodo di tale soluzione periodica è stimato circa  $T \approx 69.421 \approx 5T$  (si veda l'Appendice D). Tale ciclo rappresenta una soluzione periodica fondamentale da cui si genera una cascata infinita di raddoppi del periodo 5T,  $2 \cdot 5T$ ,  $4 \cdot 5T$ ,  $8 \cdot 5T$ ,...,  $2^n \cdot 5T$ , ..., e conseguentemente una nuova transizione verso il caos. Questo processo si ripete infinite volte nel regime caotico [33] ed è evidenziato dalla geometria frattale dell'attrattore della mappa dei massimi in Figura 4.11. Infine, intorno al valore  $J_{BA} = -7.2065$ , il regime caotico si conclude attraverso una cascata inversa di raddoppi del periodo (dati non riportati).

#### L'attrattore strano

Avendo a disposizione gli EL del sistema  $\lambda_1, \ldots, \lambda_6$ , possiamo stimare la dimensione dell'attrattore strano (illustrato in arancione in Figura 4.15) associato a questa dinamica caotica. Per fare ciò utilizzeremo la nota formula di Kaplan-Yorke (vedi Appendice C.2):

$$D_{KY} = j + \frac{\sum_{k=1}^{j} \lambda_k}{|\lambda_{j+1}|},\tag{4.11}$$

dove j è l'indice più grande tale che  $\sum_{k=1}^{j} \lambda_k \ge 0$ . Il numero reale  $D_{KY}$  fornisce il numero di gradi di libertà attivi con cui può essere descritta la dinamica sull'attrattore caotico.

Il risultato è illustrato in arancione in Figura 4.14. In blu è evidenziata la linea orizzontale che rappresenta la dimensione intera di una superficie regolare. Pertanto, l'attrattore del sistema possiede una dimensione frattale di Kaplan-Yorke compresa tra una superficie di dimensione 2 e un volume di dimensione 3, e che raggiunge un valore massimo di circa  $D_{KY} \approx 2.38$ . Osserviamo inoltre che dato che la popolazione B non è influenzata dalla dinamica della popolazione A e che la dinamica della popolazione B è sempre regolare e nella fattispecie periodica, possiamo considerarla come una forzante esterna della popolazione A. Quindi la dinamica di questa ultima può considerarsi descritta di fatto da 4 variabili, tre per la popolazione A più la forzante esterna. Dato che il sistema è dissipativo e continuo nel tempo almeno un EL deve essere negativo ed uno zero, quindi al massimo si può avere una dimensione frattale (numero di gradi di libertà attivi) compreso al più fra 2 e 3.



Figura 4.14: In arancione il risultato del calcolo della dimensione di Kaplan-Yorke dell'attrattore della mappa  $F(x_n, J_{BA})$  al variare di  $J_{BA}$ . La figura è stata ottenuta utilizzando gli esponenti di Lyapunov calcolati tramite la simulazione in Figura 4.10. In blu è evidenziata l'altezza che rappresenta la dimensione intera di una superficie regolare.

Concludiamo questa sezione illustrando, in Figura 4.15, i 3 casi delle possibili dinamiche osservabili:

- in rosa, il ciclo limite che caratterizza la più ampia banda periodica osservabile nel regime caotico intorno a  $J_{BA} = -7.27$  in Figura 4.11.;
- in blu, è riportata la trama di una superficie attrattiva disegnata da una traiettoria quasiperiodica, per il valore di  $J_{BA} = -6$ ;

• in arancione, è illustrato l'attrattore strano che caratterizza il regime caotico. Tale figura è stata ottenuta disegnando, dopo un opportuno transiente, l'evoluzione di una traiettoria per il valore di  $J_{BA} = -7.25$ , in cui abbiamo calcolato un massimo EL  $\lambda_1 \approx 0.02$ . La dimensione frattale dell'attrattore, calcolata con la formula di Kaplan-Yorke (4.11), risulta  $D_{KY} \approx 2.38$ , il che indica la bassa dimensionalità dell'attrattore che quindi può essere ben rappresentato in uno spazio di immersione tridimensionale.

Riportiamo questi risultati perché è veramente raro rilevare il caos macroscopico [59, 64, 69] in reti di oscillatori di fase (quali sono di fatto i modelli neuronali QIF) *completamente accoppiate* in cui ogni oscillatore è identicamente accoppiato con tutti gli altri [84]. Pertanto, sebbene il sistema dinamico possegga 6 dimensioni, il fatto che si presenti una dinamica caotica è un evento decisamente atipico e degno di nota.



Figura 4.15: Proiezione dell'attrattore nel piano  $(r_A, v_A)$  e nello spazio tridimensionale  $(r_A, v_A, S_B)$  per alcuni valori di  $J_{BA}$ . In rosa per  $J_{BA} = -7.274$  l'attrattore risulta una soluzione periodica, in blu per  $J_{BA} = -6$  l'attrattore quasiperiodico risulta una superficie regolare, in arancione per  $J_{BA} = -7.25$  l'attrattore caotico. Tutte e tre le figure illustrano l'evoluzione di una traiettoria per tempi  $t \in [25000, 27500]$  ottenuta integrando il sistema con passo  $h = 10^{-3}$ .

## 4.3 Connessioni bidirezionali: un modello per l'accoppiamento dei ritmi neurali $\theta$ e $\gamma$

Abbiamo mostrato in sezione 4.2 che accoppiando due reti, persino nel caso più semplice in cui una rete agisce da forzante e una da forzata, si possono osservare soluzioni periodiche, multistabilità, regimi quasiperiodici e dinamiche caotiche. Una caratterizzazione della dinamica del sistema (4.3) nel caso di connessioni bidirezionali tra le due popolazioni risulta ancora più complesso. Infatti, in questa situazione ogni popolazione influenza se stessa direttamente con gli accoppiamenti interni e indirettamente attraverso la risposta dell'altra popolazione. Certamente, un possibile sviluppo di questa tesi consiste in una caratterizzazione completa della dinamica del sistema (4.3). Tuttavia, in questa sezione, ci proponiamo piuttosto di dare una descrizione matematica di un particolare comportamento osservato sperimentalmente nell'ippocampo. Crediamo infatti che questa applicazione, di carattere maggiormente neurobiologico, possa dare un valore aggiunto al nostro modello di massa neurale.

#### 4.3.1 Ritmi cerebrali e loro significato biologico

Tra gli strumenti principali di indagine che abbiamo a disposizione per comprendere il complesso funzionamento del cervello ci sono l'elettroencefalografia (EEG) e la risonanza magnetica (MRI), due tecnologie che permettono di misurare l'attività elettrica della corteccia cerebrale. Essi ci danno una descrizione macroscopica della attività delle rete neuronale, vedi Figura 4.16. L'EEG dà una misura di campo medio delle oscillazioni delle popolazioni neuronali, essendo una media dei segnali emessi dai neuroni in una certa zona del cervello posta in prossimità di un elettrodo considerato. Quindi queste misure si confrontano perfettamente con le misure macroscopiche che otteniamo con i modelli di massa neurale.

Per estrapolare le informazioni dall'encefalogramma si effettua una analisi dello spettro di Fourier delle frequenze di oscillazione di cui è composta. Le frequenze osservate sperimentalmente durante un elettroencefalogramma vengono usualmente divise in cinque bande distinte: si classificano le frequenze in bande  $\delta$  (0.5-5 Hz),  $\theta$  (5-10 Hz),  $\alpha$  (10-15 Hz),  $\beta$  (15-25 Hz) e  $\gamma$  (25-100 Hz). Le diverse frequenze che emergono dall'attività della rete sono correlate con lo stato comportamentale del soggetto, come riportato Figura 4.16. Studi recenti suggeriscono che le interazioni



Figura 4.16: A sinistra: Encefalogramma di un paziente. A destra: Confronto tra le varie frequenze cerebrali misurare durante un elettroencefalogramma, dalle più lunghe e ampie delta fino alle più corte e strette gamma. Figure prese da [88].

tra varie frequenze di oscillazione abbiano un ruolo funzionale nella computazione, apprendimento e comunicazione neuronale [9]. Nella sottosezione 4.3.2 utilizzeremo il modello di massa neurale sviluppato in questa tesi per simulare un particolare accoppiamento tra le frequenze  $\gamma \in \theta$  osservato sperimentalmente sull'ippocampo dei mammiferi.

#### 4.3.2 Un'applicazione alla dinamica dell'ippocampo

È stato dimostrato in esperimenti *in vivo* nel cervello del ratto, che i neuroni nell'ippocampo possono esibire attività ritmiche nidificate nella banda  $\theta \in \gamma$  [95]. In particolare la coesistenza di oscillazioni  $\theta$ - $\gamma$  sembra avere un ruolo importante nella costruzione della memoria dichiarativa [94]. Il modo in cui questi ritmi sono generati è ancora materia di discussione. Una possibile spiegazione dei probabili meccanismi sottostanti a questa generazione di ritmi è l'interazione tra i due ritmi di oscillazione autosostenuti da due popolazioni neurali con differenti cinetiche sinaptiche. White et al. nell'articolo [94] riproducono la dinamica di due famiglie accoppiate di interneuroni<sup>3</sup> utilizzando modelli tipo HH per i singoli neuroni. Gli autori suppongono che una famiglia, diciamo B, abbia sinapsi lente ( $\tau_d^B = 50$  ms) che mostra oscillazioni nella banda  $\theta$  ( $\approx 8$  Hz), e l'altra sinapsi maggiormente reattive ( $\tau_d^A = 9$  ms) che mostra oscillazioni nella banda del  $\gamma$  ( $\approx 40$  Hz). Accoppiando unidirezionalmente in modo che la famiglia A non influenzi la B, White et al. mostrano

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Gli interneuroni si trovano nelle aree integrative del sistema nervoso centrale e i loro assoni e dendriti sono limitati a una singola area cerebrale. Questo li distingue dai neuroni principali, i quali spesso proiettano i loro prolungamenti al di fuori delle aree cerebrali dove è localizzato il corpo cellulare. Gli interneuroni del sistema nervoso centrale sono tipicamente inibitori dei neuroni bersaglio. Essi esercitano un'azione biologica funzionale iperpolarizzando gruppi di neuroni principali [26].

che nello spettro delle frequenze della famiglia A non compaiono le oscillazioni  $\theta$ , se non per valori di eterogeneità praticamente nulli in entrambe le popolazioni. Inoltre, accoppiando le due reti in modo bidirezionale, essi mostrano che nelle due popolazioni risulta ancora più difficile rilevare oscillazioni  $\theta$ . Tuttavia dimostrano che forzando la famiglia B (lenta) con una debole corrente esterna di frequenza  $\theta$ , allora nella famiglia A insorgono delle robuste oscillazioni di ritmo  $\theta$ . La corrente esterna si giustifica biologicamente tramite i ritmi  $\theta$  proiettati nell'ippocampo dalle vicine regioni della corteccia entorinale, del setto pellucido, del nucleo settale mediale e della banda diagonale del Broca [2].

Riassumendo, avvalendosi di un modello microscopico di rete neuronale ad accoppiamento inpulsivo, ove i singoli neuroni sono riprodotti da modelli quali lo HH, gli autori [94] riescono a simulare questa particolare coesistenza di ritmi  $\theta \in \gamma$  in accordo con le misurazioni sperimentali effettuate su ippocampi di ratti appena nati<sup>4</sup>, riuscendo a dare una spiegazione del meccanismo di generazione di questa particolare attività nell'ippocampo.

In questa tesi vogliamo mostrare che il modello di massa neurale QIF, nonostante sia basato su un modello di singolo neurone estremamente semplificato, è in grado di riprodurre il comportamento analizzato in [94].

Per confrontare i dati di simulazione con le frequenze misurate sperimentalmente dobbiamo introdurre una scala di tempo fisica  $\tau$  nel nostro modello. Tale costante di tempo quantifica il tempo di reazione del potenziale di membrana. Sperimentalmente si può calcolare la costante di tempo di membrana un neurone iniettando una piccola corrente di ampiezza e durata prefissate e misurando il tempo che la cellula neuronale impiega per ripolarizzarsi.

Una rete neuronale formata da due popolazioni di neuroni QIF accoppiate ha la seguente formu-

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup>Le onde lunghe, come le  $\theta$ , sono prevalenti nell'età neonatale

lazione macroscopica in termini di modelli di massa neurale:

$$\dot{r}_A = \frac{1}{\tau} \Big( \frac{\Delta_A}{\tau \pi} + 2r_A v_A \Big), \tag{4.12a}$$

$$\dot{v}_A = \frac{1}{\tau} \Big( v_A^2 + \bar{\eta}_A - \pi^2 \tau^2 r_A^2 + \tau \big( J_{AA} S_A + J_{BA} S_B \big) \Big), \tag{4.12b}$$

$$\dot{S}_A = \frac{1}{\tau_d^A} [-S_A + r_A],$$
(4.12c)

$$\dot{r}_B = \frac{1}{\tau} \Big( \frac{\Delta_B}{\tau \pi} + 2r_B v_B \Big), \tag{4.12d}$$

$$\dot{v}_B = \frac{1}{\tau} \Big( v_B^2 + \bar{\eta}_B - \pi^2 \tau^2 r_B^2 + \tau \big( J_{BB} S_B + J_{AB} S_A \big) \Big), \tag{4.12e}$$

$$\dot{S}_B = \frac{1}{\tau_d^B} \left[ -S_B + r_B \right].$$
 (4.12f)

Nelle Figure 4.17 e 4.18, mostriamo i risultati delle nostre simulazioni. In rosso sono rappresentati i dati della popolazione A (veloce) caratterizzata da una costante di decadimento sinaptico  $\tau_d^A = 9$  ms, in blu i dati della popolazione B (lenta) caratterizzata da una costante di decadimento sinaptico  $\tau_d^B = 50$  ms. La costante di membrana è stata fissata a  $\tau = 10$  ms, mentre gli altri parametri del sistema sono riportati nelle didascalie delle figure.

Nelle Figure 4.17 (b) e (d), abbiamo aggiunto alle equazioni di membrana della famiglia B una debole forzante oscillatoria con frequenza 8 Hz, cioè nella banda  $\theta$ .

I risultati in Figura 4.17 sono illustrati in termini di firing rate, simulando il sistema (4.12), e in termini di raster plot, simulando il corrispettivo modello microscopico (4.1) in cui le derivate temporali delle variabili dei potenziali sono moltiplicate per la costante di tempo di membrana  $\tau$ .

Dai risultati delle simulazioni in Figura 4.17 (a) e (c), possiamo affermare che, in assenza della corrente esterna, la rete veloce predomina su quella lenta, imponendo a tutta la rete delle robuste oscillazioni  $\gamma$ , mentre le oscillazioni  $\theta$  sono talmente deboli da essere a malapena rilevabili, vedi anche Figura 4.18 (a) e (c). Il firing rate della popolazione lenta è caratterizzato da piccole oscillazioni che denotano una bassa attività, Figura 4.17 (a). Inoltre, tali oscillazioni sono guidate principalmente dal ritmo dell'altra popolazione. L'applicazione, sulla popolazione lenta, di una debole corrente esterna periodica con frequenza nella banda  $\theta$ , fa emergere oscillazioni con frequenze nella banda  $\theta$  in tutta la rete, Figura 4.17 (b) e (d). Infatti, in seguito a ciò, la popolazione lenta riesce a generare e autosostenere il suo ritmo  $\theta$  naturale, mentre la popolazione veloce, pur mantenendo una componente nello spettro delle frequenze  $\gamma$ , subisce il ritmo imposto dalla popolazione lenta. Nel raster plot della popolazione veloce in Figura 4.17 (d), si può notare



Figura 4.17: Figure (a) e (c): senza forzante. Figure (b) e (d): con applicazione, sulla famiglia B, di una forzante  $I = \frac{1}{\tau} \sin(0.008 \cdot 2\pi t)$ , che oscilla con frequenza 8 Hz, dato che il tempo t è in millisecondi. In tutte e quattro le figure, in rosso la popolazione A (veloce), in blu la popolazione B (lenta). Parametri:  $\bar{\eta}_A = 2$ ,  $\bar{\eta}_B = 1.5$ ,  $J_{AA} = -2$ ,  $J_{BB} = -15$ ,  $J_{AB} = -2.5$ ,  $J_{BA} = -10$ ,  $\Delta_A = \Delta_B = 0.05$ . Figure (a) e (b) firing rate delle due popolazioni ottenute integrando il sistema 4.12. Figure (c) e (d) raster plot delle due popolazioni ottenuti simulando il corrispettivo modello microscopico 4.1 comprensivo della costante  $\tau$ , con  $N_A = N_B = 8000$  per un totale di 16000 neuroni.

il ritmo  $\theta$  osservando il ritardo tra alcuni "bursts" della popolazione veloce in seguito ai "bursts" della popolazione lenta.

Per dimostrare quantitativamente quanto affermato abbiamo calcolato lo spettro delle frequenze delle funzioni  $r_A(t) \in r_B(t)$  del sistema 4.12. Il risultato è mostrato in Figura 4.18. Nei grafici in Figura 4.18 (b) e Figura 4.18 (d), abbiamo applicato la corrente esterna alla famiglia lenta mentre nei grafici in Figura 4.18 (a) e Figura 4.18 (c), è assente.

Nello spettro della popolazione lenta (in blu), prima di applicarvi la corrente la componente maggiore si trova nella banda  $\gamma$  (di densità spettrale molto debole  $\approx 0.00065$  Hz<sup>-1</sup>); essa corrisponde al ritmo imposto dall'altra famiglia. Sebbene la popolazione lenta sia notevolmente inibita dall'altra, la sua seconda componente principale nello spettro risulta la sua frequenza naturale di 8 Hz, di altezza  $\approx 0.00002$  Hz<sup>-1</sup>. Dopo l'applicazione della forzante, nella popolazione lenta la componente principale risulta nella banda  $\theta$  ( $\approx 0.065$  Hz<sup>-1</sup>), e si possono notare i multipli armonici di tale frequenza decrescere di intensità. Inoltre, nella banda  $\gamma$ , oltre ai suddetti multipli della frequenza fondamentale  $\theta$ , sono presenti delle "indipendenti" componenti  $\gamma$ . Il picco maggiore di queste componenti  $\gamma$  indipendenti raggiunge circa densità spettrale  $\approx 0.0095$  Hz<sup>-1</sup>. Pertanto il rapporto delle ampiezze dello spettro  $\theta$  :  $\gamma$  nella popolazione lenta, passa da circa 1:32, precedentemente all'applicazione della forzante, a circa 7:1, successivamente all'applicazione della forzante.

Nello spettro della popolazione veloce (in rosso), prima di applicare la corrente si può osservare la componente principale nel  $\gamma$  insieme ai suoi multipli armonici di densità spettrale decrescenti. Nella popolazione veloce la componente  $\theta$  raggiunge circa  $\approx 0.0003 \,\text{Hz}^{-1}$ . Applicando la forzante sulla famiglia lenta, allora nella popolazione veloce si nota la nascita di una componente nella banda  $\theta$ . Il rapporto tra il massimo picco nel  $\gamma$  e il massimo picco nel  $\theta$  aumenta di 3 ordini di grandezza, passando da circa  $10^4$  ad approssimativamente 7.

Negli ultimi anni lo studio del ruolo funzionale che la coesistenza di diversi ritmi celebrali (con la conseguente modulazione dei periodi coinvolti) ha per le attività funzionali del cervello sta assumendo sempre più importanza [24, 9]. I risultati riportati in questa ultima sezione rappresentano solo l'inizio (promettente) di un possibile sviluppo di ricerca approfondito.



Figura 4.18: Figure (a) e (c): senza forzante. Figure (b) e (d): con applicazione, sulla famiglia B, della stessa forzante utilizzata per le simulazioni in Figura 4.17,  $I = \frac{1}{\tau} \sin(0.008 \cdot 2\pi t)$ . In tutte e quattro le figure, in rosso lo spettro delle frequenze di oscillazione della popolazione A (veloce), in blu lo spettro delle frequenze di oscillazione della popolazione B (lenta). Per il calcolo dello spettro dei segnali  $r_A(t)$  e  $r_B(t)$ , si è integrato il sistema (4.12) per un transiente di trans = 1000 ms, e successivamente si è utilizzato il metodo di Welch [93], campionando a passi temporali di  $\delta t = 0.05$  ms in un intervallo di tempo  $\Gamma = 1638.4$ . I risultati riportati in figura risultano mediati su 10 realizzazioni di intervallo temporale  $\Gamma$ .

# Conclusioni

Questo lavoro di tesi è stato ispirato da un recente articolo di E. Montbrió, D. Pazó, A. Roxin [55] in cui è stato proposto per la prima volta un metodo analitico per derivare da un modello microscopico di rete neurale con N gradi di libertà un sistema di poche equazioni differenziali che descrivono in modo esatto (nel limite  $N \rightarrow \infty$ ) la dinamica di variabili macroscopiche fondamentali per la descrizione della attività della rete neurale. In particolare, gli autori hanno esteso a modelli neurali un approccio sviluppato da Ott e Antonsen [68] per reti eterogenee di oscillatori di fase. Questo è stato possibile dato che i modelli di neuroni Quadratic Integrate and Fire (QIF) considerati in [55] sono essenzialmente degli oscillatori di fase accoppiati fra di loro in modo impulsivo. Si può mostrare che grazie a questa metodologia di riduzione l'evoluzione dinamica del potenziale di membrana e del *firing rate* medi della popolazione neuronale sono perfettamente riprodotti con un modello di due sole equazioni differenziali ordinarie (come mostrato nel Capitolo 3 l'accordo è eccellente). La novità dell'approccio di Montbrió, Pazó, e Roxin rispetto a teorie di campo medio proposte in precedenza per descrivere la dinamica di reti neurali risiede nel fatto che le equazioni derivate non sono fenomenologiche (come negli usuali modelli di masse neurali [39, 41, 12, 31]), ma ottenute a partire dalle equazioni microscopiche della rete.

In questa tesi, abbiamo generalizzato la metodologia sviluppata da Montbrió, Pazó, e Roxin in due direzioni: (i) da un lato considerando modelli più realistici di reti neurali, ove la trasmissione sinaptica non è istantanea (come in [55]), ma ha un tempo finito di decadimento; (ii) d'altra parte considerando non una sola popolazione neuronale isolata (come in [55]) ma più popolazioni accoppiate fra loro. Questi sono da considerarsi contributi originali del candidato non pubblicati sinora in letteratura e sviluppati anche grazie alla interazione fattiva durante questa tesi con E. Montbrió (Universitat Pompeu Fabra, Barcellona, Spagna).

In maggior dettaglio, nella sezione 3.4 abbiamo mostrato come l'inclusione di una sinapsi con deca-

dimento esponenziale possa portare alla nascita di oscillazioni collettive in una singola popolazione neurale, questo in analogia con quanto mostrato in precedenza in reti di modelli Leaky Integrateand-Fire con sinapsi non istantanee [91, 63]. La novità sta nel fatto che un modello di massa neurale per una singola popolazione possa mostrare oscillazioni collettive, mentre in precedenza si era sempre ritenuto necessario accoppiare due popolazioni (tipicamente una eccitatoria ed una inibitoria) per ottenere moti collettivi [96]. L'unico altro lavoro pubblicato, a nostro sapere, ove si mostri un effetto analogo considera sinapsi basate sulla conduttanza con impulsi post-sinaptici estremamente semplificati, nella fattispecie a gradino, e quindi non caratterizzati da un tempo scala [77]. Come mostrato nella sezione 3.4, questo tempo scala è fondamentale perché nel sistema si possa manifestare una biforcazione di Hopf che porti da una dinamica di rilassamento verso un punto fisso, caratterizzato da firing rate costante, alla nascita di un ciclo limite associato ad un firing rate oscillante nel tempo, in particolare si vedano Figure 3.7 e 3.8. Più precisamente, abbiamo mostrato che esiste una ben definita regione dei parametri in cui si ha la presenza di oscillazioni macroscopiche, fornendo un'espressione analitica della curva che delimita il dominio di esistenza dello stato oscillatorio. Inoltre, abbiamo osservato che tale regione tende a restringersi incrementando l'eterogeneità nella distribuzione delle eccitabilità dei neuroni ed infine a svanire per un valore critico di tale eterogeneità la cui espressione è ottenibile tramite una formula esplicita (Eq. (3.54) e (3.55)).

Dato l'interesse estremo in neuroscienze per la comprensione dell'origine dell'accoppiamento di ritmi oscillatori osservati nelle dinamiche cerebrali [40] ci siamo proposti di studiare la dinamica di due reti accoppiate di neuroni QIF con trasmissioni sinaptiche esponenziali. Innanzitutto, abbiamo mostrato tramite il confronto di risultati di simulazioni numeriche dirette delle rete microscopiche e delle equazioni per il modello ridotto che l'Ansatz di Ott-Antonsen funziona anche per due reti neuronali accoppiate. Questo si può considerare come il primo passo verso la costruzione di una rete di reti derivata in modo esatto nel limite termodinamico.

In questo contesto abbiamo poi esaminato quali dinamiche macroscopiche siano osservabili nel caso in cui l'accoppiamento fra le due reti sia unidirezionale, cioè in pratica in cui una popolazione agisca da forzante esterna sull'altra popolazione. In questo contesto, abbiamo osservato sia dinamiche regolari, di punto fisso, periodiche o quasi-periodiche, che dinamiche caotiche basso dimensionali. In particolare, per quanto riguarda lo stato caotico del sistema, abbiamo fornito uno studio dettagliato della transizione verso il caos che si osserva al crescere dell'ampiezza dell'accoppiamento con la popolazione forzante. La transizione è assai peculiare, dato che mostra un regime di coesistenza
tra attrattori periodici e tori  $\mathbb{T}^2$ , la nascita del caos avviene nello specifico tramite una cascata di raddoppiamenti di periodo e l'attrattore strano che ne emerge ha una dimensione frattale compresa fra due e tre. Questa analisi è di particolare interesse scientifico dato che il caos a livello di variabili macroscopiche è stato sinora osservato in un numero assai limitato di casi in reti di oscillatori globalmente accoppiati [59, 64, 69]. Dinamiche caotiche microscopiche sono state recentemente rilevate in misure sperimentali *in vivo* di neuroni nella corteccia cerebrale [49], queste evidenze pongono la questione, tuttora irrisolta, di quale sia il ruolo del caos nella codifica neuronale. Una possibile soluzione suggerita in [49] è che la codifica dell'informazione neurale non si basi sulla trasmissione del singolo potenziale di azione, ma piuttosto sul cosidetto *rate coding*, che presuppone che l'informazione sia codificata nel *firing rate* dei neuroni. La presenza di caos in reti neurali a livello macroscopico, come mostrato in questa tesi e in [64], ripropone la questione del ruolo del caos nella codifica neurale a livello di popolazioni. Una possibile utilità della transizione al caos da noi osservata consiste nel fatto che i due circuiti neurali accoppiati possono fornire una diversa risposta ad una vasta gamma di possibili stimoli, qualora lo stimolo inducesse una variazione, anche minima, dell'accoppiamento fra le due popolazioni.

Infine, per concludere questo lavoro di ricerca, abbiamo mostrato come due popolazioni inibitorie di neuroni QIF accoppiate in modo bidirezionale possano riprodurre l'accoppiamento di ritmi neurali nelle bande  $\theta$  e  $\gamma$  osservate sperimentalmente nell'ippocampo [40], simili oscillazioni miste  $\theta$  - $\gamma$  erano sinora state mostrate numericamente solo utilizzando modelli neurali estremamente più complessi, quali modelli di neuroni tipo Hodgkin-huxley [94]. Queste evidenze aprono la via a future ricerche esaustive sui meccanismi che sottintendono alla nascita di oscillazioni con modulazioni di frequenze nelle bande  $\theta$  e  $\gamma$ , che sembrano avere un ruolo fondamentale nella percezione e nella memorizzazione degli eventi [40].

Il lavoro presentato in questa tesi non presenta una conclusione naturale, ma piuttosto può avere numerose linee di sviluppo che saranno intraprese negli anni a venire. In particolare, seguendo le teorie di campo medio recentemente sviluppate in [8, 3] si può pensare di estendere la metodologia esatta qui presentata a reti con topologie random che includano anche effetti di plasticità [16] nella dinamica delle sinapsi. Inoltre questa tesi può rappresentare il primo tassello per l'analisi della dinamica di reti composte di reti, ove c'è da attendersi una ampia gamma di fenomeni macroscopici sinora non studiati.

Infine, va notato che le analisi compiute in questa tesi sono basate su codici numerici (totalmente) realizzati dal candidato, in particolare sono stati sviluppati ben due algoritmi distinti per l'integrazione della dinamica di reti di neuroni QIF a livello microscopico, e di usuali schemi di integrazione Runge-Kutta per la dinamica macroscopica. Inoltre è stato messo a punto l'algoritmo di Benettin-Galgani [6] per il calcolo numerico accurato dell'intero spettro di Lyapunov, nonché algoritmi per il calcolo della mappa di primo ritorno dei massimi per i modelli di massa neurale. Per quel che riguarda l'analisi delle biforcazioni il candidato si è avvalso del software MATCONT [15], basato sul linguaggio interpretato MATLAB. Tuttavia, la quasi totalità degli algoritmi per la realizzazione di questa tesi sono stati scritti in linguaggio C, che in quanto linguaggio compilato garantisce una velocità di calcolo assai maggiore, indispensabile per le accurate analisi statistiche e numeriche realizzate in questa tesi. Per ragioni di spazio i codici numerici non sono stati riportati, ma nelle corrispondenti appendici abbiamo spiegato i concetti alla base di tali algoritmi fornendone delle descrizioni schematiche.

# Appendici

### Appendice A

# Fenomenologia delle biforcazioni

Una *biforcazione* identifica un cambiamento nel comportamento dinamico di un sistema quando uno o più *parametri di biforcazione* passano attraverso un *valore critico*. Ogni punto nello spazio dei parametri dove il sistema è strutturalmente instabile<sup>1</sup> è un *punto di biforcazione* e l'insieme di tali punti è chiamato un *insieme di biforcazione*. Alcuni sistemi mostrano anche un'*isteresi*, ossia la biforcazione avviene per differenti valori dei parametri a seconda della direzione in cui sono variati. Esistono molti modi di classificare le biforcazioni:

- in base alla *dimensione* del sistema, ossia al numero di variabili dinamiche; infatti alcune biforcazioni esistono solo quando la dimensione supera un valore minimo ed è sufficiente analizzare la biforcazione nella minima dimensione in cui si verifica in quanto niente di fondamentalmente nuovo è aggiunto dalle dimensioni più alte;
- in base alla *codimensione* della biforcazione, ossia al numero dei parametri in conseguenza della cui variazione si ha la biforcazione;
- biforcazioni locali e globali; nelle prime i punti fissi appaiono, scompaiono o cambiano la loro stabilità; le seconde invece sono dovute a interazioni fra attrattori diversi, o fra i loro bacini di attrazione (la distinzione tra i due tipi tuttavia non è sempre ovvia poiché ci sono biforcazioni con entrambe le caratteristiche);
- biforcazioni di sistemi dinamici *continui* o *discreti*; se il sistema dinamico è descritto tramite una equazione differenziale oppure tramite l'iterazione di una mappa;

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Un sistema è detto *strutturalmente instabile* quando piccole variazioni dei valori dei parametri portano a modifiche radicali del suo spazio delle fasi e quindi della sua dinamica.

• biforcazioni sovra-critiche e sotto-critiche come andremo nel seguito ad illustrare.

In questa trattazione noi considereremo solo *biforcazioni locali di codimesione-1*. La biforcazione SNIC illustrata nel Capitolo 2 è una biforcazione di codimensione-1 ma *globale*, in quanto si manifesta tramite l'interazione di vari oggetti disposti nello spazio la cui topologia non è completamente sintetizzabile ad un piccolo intorno. Pertanto la SNIC non verrà trattata in questa appendice.

#### A.1 Biforcazioni sovra-critiche di punti fissi

Sotto condizioni piuttosto generali il comportamento locale di biforcazioni di codimensione-1 da un punto fisso può essere ridotto a poche caratteristiche essenziali. Più precisamente, si può dimostrare che esistono espansioni in serie e cambi di variabile tali che, vicino ad un punto fisso, il comportamento è descritto da un piccolo numero di equazioni differenziali che dipendono da un solo parametro  $\mu$  [7, 83]. Intuitivamente questo sembra ragionevole per biforcazioni di codimensione-1. Dopo aver effettuato opportune trasformazioni di variabili che portano il punto fisso nell'origine x = 0 ed il punto di biforcazione nel punto  $\mu = 0$  le equazioni della dinamica assumono forme caratteristiche dette forme normali del tipo:

$$\dot{x} = f(x,\mu) \tag{A.1}$$

dove  $f(x,\mu)\hat{i}$  (con  $\hat{i}$  versore dell'asse x) è il vettore che rappresenta il campo di flusso. Limitandoci al terzo ordine descriveremo brevemente le quattro forme normali più spesso incontrate.

1) Biforcazione nodo-sella:  $\dot{x} = \mu - x^2$ .

Se  $\mu < 0$  l'equazione  $f(x, \mu) = 0$  non ha soluzioni reali e perciò non ci sono punti fissi<sup>2</sup>. Se  $\mu = 0$  ci sono due soluzioni coincidenti nel punto x = 0 entrambe instabili. Le due soluzioni si separano quando  $\mu > 0$ : in tal caso si ha una soluzione stabile,  $x = +\sqrt{\mu}$ , ed una instabile,  $x = -\sqrt{\mu}$  (vedi Figura A.1A).

2) Biforcazione transcritica:  $\dot{x} = \mu x - x^2$ .

In questo caso si hanno due punti fissi,  $x = 0, \mu$ , la cui stabilità cambia quando il parametro di biforcazione attraversa il valore critico  $\mu = 0$ : per  $\mu < 0$  si ha che x = 0 è stabile e  $x = \mu$  è instabile, viceversa per  $\mu > 0$  (vedi Figura A.1B).

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Questa è la biforcazione locale che interessa la transizione di tipo I trattata nel Capitolo 2. Effettuando la trasformazione V(t) = -x(t) e denotando  $I = -\mu$  si ottiene l'equazione del modello QIF  $\dot{V} = I + V^2$ .

3) Biforcazione a forcone:  $\dot{x} = \mu x - x^3$ .

Se  $\mu \leq 0$  si ha un solo punto fisso stabile in x = 0. Se  $\mu > 0$  si ha una biforcazione in tre punti fissi: x = 0 che diventa instabile e  $x = \pm \sqrt{\mu}$  che invece sono stabili (vedi Figura A.1C).

4) Biforcazione di Hopf:  $\dot{z} = (\mu + i\gamma)z - z|z|^2$ .

In questa forma normale z è una variabile complessa e  $\gamma$  è una costante che comunque non ha il ruolo di parametro di biforcazione. Questa forma normale è l'equivalente complesso di quella della biforcazione a forcone. Per trovare la soluzione è conveniente trasformarla in variabili reali usando coordinate cartesiane o polari. Ponendo z = x + iy la forma normale diviene:

$$\dot{x} = [\mu - (x^2 + y^2)]x - \gamma y$$
 (A.2)

$$\dot{y} = \gamma y + [\mu - (x^2 + y^2)]y.$$
 (A.3)

A parte la soluzione z = 0 (ossia x = y = 0) esiste un'altra soluzione:

$$|z|^2 = (x^2 + y^2) = \mu \tag{A.4}$$

la quale definisce un cerchio di raggio  $\sqrt{\mu}$  nel piano (x, y).

Dunque per  $\mu \leq 0$  si ha un unico punto fisso stabile in x = y = 0; mentre per  $\mu > 0$  esso diventa instabile e contemporaneamente si ha la nascita di un ciclo limite stabile (vedi Figura A.1D).



Figura A.1: Diagramma di biforcazioni sovracritiche: A) nodo-sella; B) transcritica; C) forcone; D) Hopf. La linea continua indica i punti stabili mentre le linee tratteggiate indicano i punti instabili. Le frecce rappresentano inoltre la direzione delle linee di forza del campo di flusso  $f(x, \mu)\hat{i}$  (dove  $\hat{i}$ è il versore dell'asse x) [7].

#### A.2 Biforcazioni sotto-critiche

Le forme normali considerate nell'Appendice A.1 sono dette sovra-critiche (o normali). Con questo intendiamo che i termini non lineari in  $x^2$  e  $x^3$  hanno un effetto opposto a quello dell'instabilità causata dal termine di ordine più basso. Prendiamo ad esempio la forma  $\dot{x} = \mu x - x^3$ . Per xmolto piccolo possiamo considerare solo il termine lineare. La soluzione che si ottiene è allora  $x = \exp(\mu t)$ , che diverge all'infinito quando  $\mu$  è positivo. Ma la soluzione dell'intera equazione non diverge esponenzialmente perché il termine lineare è controbilanciato dal termine ( $-x^3$ ) che cresce rapidamente in modo così grande da non poter essere trascurato. Ponendo l'equazione nella forma:

$$\dot{x} = \mu x (1 - \frac{x^2}{\mu}) \tag{A.5}$$

vediamo che il termine non lineare "satura" l'effetto dell'instabilità lineare quando  $x^2 = \mu$ . Comunque niente proibisce che il termine non lineare di ordine più basso abbia anche un'influenza destabilizzante sulla soluzione. La biforcazione in questo caso è chiamata *sotto-critica* o *inversa*. Tutte le forme normali esaminate nella sezione A.1 possono essere rese sotto-critiche semplicemente cambiando il segno del termine non lineare. Otteniamo così i diagrammi di biforcazione presentati in Figura A.2.



Figura A.2: Diagramma di biforcazioni sottocritiche (o inverse): A) nodo-sella; B) transcritica; C) forcone; D) Hopf. La linea continua indica i punti stabili mentre le linee tratteggiate indicano i punti instabili. Le frecce rappresentano inoltre la direzione delle linee di forza del campo di flusso  $f(x, \mu)\hat{i}$  (dove  $\hat{i}$  è il versore dell'asse x) [7].

#### A.3 Biforcazione Neimark-Sacker

Per descrivere analiticamente la biforcazione di Neimark-Sacker consideriamo la seguente mappa discreta reale di dimensione 2

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{f}(\mathbf{x}_n; \alpha), \quad n \in \mathbb{Z}, \tag{A.6}$$

dove  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^2$ , la mappa  $\mathbf{f}$  è una trasformazione del piano bidimensionale reale e  $\alpha \in \mathbb{R}$  è il parametro del sistema.

Supponiamo che per  $|\alpha|$  sufficientemente piccoli il sistema possieda una famiglia di punti fissi  $\mathbf{x}^{0}(\alpha)$ . Sia  $J(\alpha) = D_{\mathbf{x}}(\mathbf{x}^{0}(\alpha); \alpha)$  la matrice jacobiana di  $\mathbf{f}(\mathbf{x}; \alpha)$  in (A.6) e siano  $\lambda_{1,2}(\alpha) = r(\alpha)e^{\pm i\theta(\alpha)}$  i due autovalori di tale matrice. Supponiamo, ulteriormente, che quando  $\alpha = 0$  allora la matrice jacobiana possieda due autovalori complessi sul cerchio unitario, cioè  $r(0) = 1 e 0 < \theta(0) < \pi$ .

Sotto tali assunzioni, generalmente, il punto fisso perde stabilità al variare del parametro  $\alpha$  attraversando il valore  $\alpha = 0$ , e una curva chiusa invariante biforca da esso. Si può dimostrare che sotto alcune ipotesi di non degeneratezza, si veda [4], la mappa  $\mathbf{x} \mapsto \mathbf{f}(\mathbf{x}; \alpha)$  è localmente coniugata intorno al punto fisso alla seguente forma normale

$$z \mapsto (1+\beta)e^{i\theta(\beta)}z + c(\beta)z|z|^2 + O(|z|^4) \tag{A.7}$$

in cui si è introdotta la notazione complessa  $z \in \mathbb{C}$ , e dove  $\beta \in \mathbb{R}$  è il nuovo parametro.



Figura A.3: Illustrazione nel piano della forma normale della biforcazione Neimark-Sacker sovracritica. I punti nel piano rappresentano le successive iterate del sistema discreto (A.6). I punti sono connessi tramite delle frecce che rappresentano l'azione della mappa nel piano. Per ottenere un'illustrazione della biforcazione di Neimark-Sacker sotto-critica è sufficiente sostituire  $\beta$  con  $-\beta$ e invertire il verso della dinamica, cioè sostituire n con -n.

Studiando la forma normale (A.7), si dimostra che il massimo EL del sistema risulta  $d(0) = \operatorname{Re}(e^{-i\theta(0)}c(0))$ , e in funzione di tale parametro si hanno due casi:

• se d(0) < 0, la forma normale ha un punto fisso nell'origine che, per  $\beta \le 0$  è asintoticamente stabile (debolmente per  $\beta = 0$ ) e instabile per  $\beta > 0$ . Inoltre, esiste un'unica curva chiusa invariante **stabile** per  $\beta > 0$  ed essa ha raggio  $O(\sqrt{\beta})$ . Questa è una biforcazione Neimark-Sacker sovra-critica, vedi Figura A.3;

se d(0) > 0, la forma normale ha un punto fisso nell'origine che, per β < 0 è asintoticamente stabile e instabile per β ≥ 0 (debolmente per β = 0). Inoltre, esiste un'unica curva chiusa invariante instabile per β < 0 ed essa ha raggio O(√-β). Questa è una biforcazione Neimark-Sacker sotto-critica.</li>

Supponiamo che la mappa (A.6) sia la mappa risultante di una sezione di Poincaré di un sistema di 3 equazioni differenziali ordinarie<sup>3</sup>. Pertanto il punto fisso della mappa discreta corrisponde ad un ciclo limite del sistema originario. Allora la curva chiusa invariante della mappa discreta risulta l'intersezione della superficie di Poincaré con un toro  $\mathbb{T}^2$  invariante che biforca dal suddetto ciclo limite, il quale ultimo perde stabilità. Per le evidenti analogie con la biforcazione di Hopf, talvolta la biforcazione di Neimark-Sacker viene detta biforcazione di Hopf secondaria.

 $<sup>^3\,\</sup>mathrm{Effettuando}$ una sezione di Poincaré del sistema viene per<br/>sa una dimensione.

### Appendice B

# Tecniche di simulazione di una rete neuronale

Per simulare al calcolatore una rete neuronale QIF, descritta dalle equazioni (3.1) e (3.2), abbiamo usato due tecniche numeriche diverse. La tecnica cosiddetta guidata dall'evento (o event-driven), si basa sull'utilizzo di formule esatte e pertanto non vi è alcuna integrazione numerica delle equazioni differenziali. Essa si può implementare esclusivamente se si riesce a risolvere analiticamente le equazioni differenziali del sistema. Infatti in tal caso, possiamo esprimere le formule esatte dei tempi di sparo dei neuroni nella rete (come quelle sviluppate nella sezione 2.3). La gestione della rete avviene pertanto a step numerici non equispaziati e non definiti a priori, poiché delimitati dai tempi di sparo, i quali vengono calcolati dinamicamente in base a come evolvono i singoli neuroni della rete. I dettagli dello schema algoritmico event-driven si trovano nella sezione B.2. La tecnica di simulazione event-driven risulta esatta, e la sua implementazione è pertanto affetta da errori dell'ordine della precisione di macchina. Il costo computazionale di tali algoritmi, sebbene ad ogni step numerico si riduca alla valutazione di formule analitiche, può risultare molto più elevato rispetto ad un classico metodo di integrazione numerica. Questo perché le soluzioni del sistema possono essere terribilmente complicate ed anche perché gli step numerici si possono addensare molto in situazioni di elevata attività della rete. Inoltre, lo schema event-driven, per quanto elegante sia, non è applicabile ad alcune situazioni particolari che andiamo ad analizzare in questa tesi. Per questi motivi abbiamo sviluppato un altro schema basato sul controllo delle soglie dei potenziali dei neuroni QIF della rete. Quest'altro schema è concettualmente diverso dal precedente,

in quanto risulta fondamentalmente un metodo classico di integrazione numerica delle equazioni differenziali del sistema. Tale schema di base si deve perfezionare con una gestione intelligente dell'attraversamento del valore infinito dei neuroni QIF, ovvero intorno all'istante in cui i neuroni emettono impulsi. Per i dettagli dell'algoritmo, nonché l'analisi numerica degli errori, si veda la sezione B.3.

Prima di descrivere queste due tecniche di simulazione illustriamo, nella sezione B.1, come tradurre in termini numerici la ricezione degli impulsi dei neuroni.

#### B.1 Simulazione della ricezione del potenziale d'azione

In questa sezione mostriamo come implementare al calcolatore la ricezione del potenziale d'azione ogniqualvolta un neurone nella rete emette un impulso. Divideremo in due casi, prima tratteremo il caso di sinapsi istantanee e dopo il caso di sinapsi lente.

#### B.1.1 Sinapsi istantanee

Nel caso  $\tau_r=\tau_d=0$  le equazioni che descrivono l'evoluzione della rete neuronale QIF sono

$$\dot{V}_{j}(t) = V_{j}(t)^{2} + \eta_{j} + J \cdot S(t) + I_{e}(t), \qquad j = 1, \cdots, N$$

$$S(t) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^{M} \delta(t - t_{k}) \qquad (B.1)$$

dove  $\{t_1, \ldots, t_M\}$  sono gli istanti temporali degli impulsi emessi nella rete tra il tempo iniziale  $t_0$  e il tempo corrente t. Supponiamo che il neurone i-esimo all'istante  $t_{\overline{k}}$ , per qualche  $\overline{k} \in \{1, \ldots, M\}$ , emetta un potenziale d'azione. Prendiamo un intorno  $I = (t_{\overline{k}} - q, t_{\overline{k}} + q)$  e integriamo le equazioni di membrana di ogni neurone, per ogni  $j \neq i$ , in (B.1) in tale intervallo temporale

$$\int_{t_{\overline{k}}-q}^{t_{\overline{k}}+q} \dot{V}_j(t) dt = \int_{t_{\overline{k}}-q}^{t_{\overline{k}}+q} \left( V_j^2(t) + \eta_j + JS(t) + I_e(t) \right) dt$$
(B.2)

Osserviamo che essendo S(t) una combinazione lineare di funzioni delta, se I è sufficientemente piccolo da non contenere altri istanti temporali in cui vengono emessi impulsi nella rete allora

$$\int_{t_{\overline{k}}-q}^{t_{\overline{k}}+q} S(t)dt = \frac{1}{N} \int_{\mathbb{R}} \delta(t-t_{\overline{k}})dt = \frac{1}{N}$$
(B.3)

Pertanto, applicando il teorema fondamentale del calcolo integrale, e spingendo al limite per  $q \rightarrow 0$ l'equazione (B.2), otteniamo

$$\lim_{q \to 0} \left[ V_j(t_{\overline{k}} + q) - V_j(t_{\overline{k}} - q) \right] = \lim_{q \to 0} J \cdot \int_{t_{\overline{k}} - q}^{t_{\overline{k}} + q} S(t) dt.$$
(B.4)

Da cui segue la seguente relazione

$$V_j(t_{\bar{k}}^+) = V_j(t_{\bar{k}}^-) + \frac{J}{N}$$
(B.5)

La relazione (B.5) significa che, ogniqualvolta un certo neurone di indice *i* emette un potenziale d'azione all'istante  $t_{\overline{k}}$ , allora tutti i rimanenti neuroni della rete con  $j \neq i$ , subiscono un salto del potenziale di membrana di entità  $\frac{J}{N}$  all'istante temporale  $t_{\overline{k}}$ . Mentre il neurone i-esimo che ha emesso l'impulso rispetta la regola di riassegnazione: se  $V_i(t_{\overline{k}}^-) = +\infty$  allora  $V_i(t_{\overline{k}}^+) = -\infty$ .

#### B.1.2 Sinapsi lente

Nel caso  $\tau_r = 0$  e  $\tau_d > 0$  le equazioni che descrivono l'evoluzione della rete neuronale QIF sono

$$\dot{V}_{j}(t) = V_{j}(t)^{2} + \eta_{j} + J \cdot S(t) + I_{e}(t), \qquad j = 1, \cdots, N$$
$$\dot{S}(t) = \frac{1}{\tau_{d}} \left[ -S(t) + \frac{1}{N} \sum_{k=1}^{M} \delta(t - t_{k}) \right]$$
(B.6)

dove  $\{t_1, \ldots, t_M\}$  sono gli istanti temporali degli impulsi emessi nella rete tra il tempo iniziale  $t_0$  e il tempo corrente t. Supponiamo che il neurone i-esimo all'istante  $t_{\overline{k}}$ , per qualche  $\overline{k} \in \{1, \ldots, M\}$ , emetta un potenziale d'azione. Prendiamo un intorno  $I = (t_{\overline{k}} - q, t_{\overline{k}} + q)$  e, stavolta, integriamo l'equazione del campo di attivazione sinaptica media S(t) in tale intervallo temporale. Analogamente al caso di sinapsi istantanee, spingendo al limite per  $q \to 0$  si ha

$$\lim_{q \to 0} \left[ \int_{t_{\overline{k}}-q}^{t_{\overline{k}}+q} \dot{S}(t) dt \right] = \lim_{q \to 0} \frac{1}{\tau_d \cdot N} \cdot \int_{\mathbb{R}} \delta(t - t_{\overline{k}}) dt.$$
(B.7)

da cui si ottiene la relazione seguente

$$S(t_{\overline{k}}^{+}) = S(t_{\overline{k}}^{-}) + \frac{1}{\tau_d N}$$
 (B.8)

La relazione (B.8) significa che, ogniqualvolta un neurone di indice *i* emette un potenziale d'azione all'istante  $t_{\overline{k}}$ , allora il campo medio di attivazione sinaptica della rete subisce un salto di entità  $\frac{1}{\tau_d N}$  all'istante temporale  $t_{\overline{k}}$ . Dunque, l'impulso influenza tutti i neuroni della rete tramite il contributo che il campo S(t) ha sull'equazione delle membrane dei singoli neuroni in (B.6). In particolare, nel caso di sinapsi lente l'accoppiamento dei neuroni nella rete è più liscio. Infatti, a differenza delle sinapsi istantanee, S(t) provoca un salto discontinuo nelle variabili  $\dot{V}_j$ , intorno ad un generico sparo, e pertanto l'accoppiamento tra i neuroni della rete si manifesta sui potenziali di membrana in modo continuo come un punto angoloso, per ogni neurone  $j \neq i$ . Il neurone i-esimo che ha sparato rispetta la regola di riassegnazione e per tempi immediatamente successivi al suo sparo subisce l'influenza del suo stesso impulso tramite il decadimento esponenziale del campo S(t). Il caso di sinapsi impulsiva a decadimento esponenziale risulta decisamente più realistico del caso di sinapsi completamente impulsiva, non solo perché modellizza più accuratamente la curva caratteristica del PPSE in Figura 1.4 ma anche perché non introduce discontinuità sui valori di potenziale di membrana dei neuroni della rete.

#### B.2 Simulazione guidata dall'evento

Il sistema di equazioni (3.1) e (3.2) risulta un sistema continuo tra due qualsiasi spari nella rete. Nel caso di sinapsi completamente istantanee, cioè  $\tau_r = \tau_d = 0$ , e senza applicare una corrente esterna, cioè  $I_e(t) = 0$ , il sistema assume, tra due spari, la semplice forma  $\dot{V}_j(t) = V_j^2(t) + \eta_j$ ,  $j \in \{1, \dots, N\}$ che sappiamo risolvere analiticamente come spiegato nella sezione 2.3. Inoltre, possediamo anche le formule analitiche dei tempi di sparo. Pertanto, possiamo simulare la rete lasciandoci guidare dagli eventi di sparo (simulazione event-driven) secondo il seguente schema:

- (1) Dato un tempo  $t_0$ , e date le condizioni iniziali della rete  $\{V_1(t_0), \dots, V_N(t_0)\}$ , calcoliamo tramite le formule analitiche i tempi  $(t_f)_j$  in cui ogni singolo neurone sparerebbe se isolato dagli altri della rete;
- (2) Individuiamo il più piccolo tempo di sparo, diciamo  $(t_f)_i$ . Pertanto il neurone i-esimo è il neurone che sparerà per primo nella rete;
- (3) Al tempo  $\bar{t} = (t_f)_i$  calcoliamo tramite le formule analitiche i valori che possiedono i neuroni della rete  $\{V_1(\bar{t}), \dots, \hat{V}_i, \dots, V_N(\bar{t})\}$ , escluso il neurone che ha sparato.

(4) Aggiorniamo i neuroni della rete con  $j \neq i$  aumentando tutti i loro valori di potenziale di  $\frac{J}{N}$ , mentre al neurone i-esimo che ha sparato "assegnamo" il valore  $-\infty$ .

Il procedimento continua dal punto (1) definendo  $(t_f)_i$  come il nuovo tempo iniziale e i nuovi valori di potenziale aggiornati come la nuova condizione iniziale della rete.

Lo stesso schema è implementabile con una corrente esterna costante  $I_e(t) \equiv c$ , in quanto si può inglobare tale termine ad una costante efficace  $\eta_{i,eff} = \eta_i + c$ .

#### B.3 Simulazione numerica tramite controllo delle soglie

Nel caso di sinapsi lente  $\tau_d > 0$ , l'equazione di campo è  $\dot{S}(t) = \frac{1}{\tau_d} \left[ -S(t) + \frac{1}{N} \sum_{k=1}^M \delta(t - t_k) \right]$ . Pertanto, tra due spari consecutivi  $t_a$  e  $t_{a+1}$ , il campo assume la forma  $S(t_a^+) \exp\left(-\frac{(t - t_a)}{\tau_d}\right)$ . Pertanto il campo risulta un decadimento esponenziale, di costante di tempo caratteristico  $\tau_d$ , che all'istante  $t_{a+1}$  effettua un salto di entità  $\frac{1}{\tau_d N}$  per poi immediatamente ri-decadere. Dunque, nel caso di sinapsi a decadimento esponenziale, il sistema (3.1) e (3.2) risulta ancora un sistema continuo tra due spari e ivi assume la forma<sup>1</sup>

$$\dot{V}_{j}(t) = V_{j}^{2}(t) + \eta_{j} + J \cdot S(t_{a}^{+}) \exp\left(-\frac{(t-t_{a})}{\tau_{d}}\right) + I_{e}(t), \qquad j \in \{1, \cdots, N\},$$
(B.9)

dove  $t_a$  è assunto il tempo di riferimento dell'ultimo sparo avvenuto nella rete.

Lo schema numerico basato sul controllo delle soglie che andiamo a descrivere si può applicare, in particolare, al caso di sinapsi istantanee, nel qual caso l'equazione tra due spari si ottiene spingendo al limite  $\tau_d \to 0^+$  l'equazione (B.9).

Nel caso  $I_e(t) \equiv c$ , esiste la possibilità di esprimere analiticamente la soluzione dell'equazione usando le funzioni speciali di Bessel [89]. Pertanto, in linea di principio, è possibile implementare uno schema event-driven in tale caso. Tuttavia, l'utilizzo di tali formule risulta inutilmente dispendioso ai nostri fini ed, inoltre, non avremmo comunque a disposizione uno schema generico da potersi utilizzare anche nel caso di corrente esterna variabile nel tempo. Per questi motivi abbiamo implementato un algoritmo di integrazione numerica del sistema che gestisce l'attraversamento del valore infinito dei valori di potenziale dei neuroni QIF tramite stime approssimate dei tempi di

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>L'equazione (B.9) rientra in una classe di equazioni differenziali chiamata in letteratura equazione di Riccati.

sparo, basate sulle formule analitiche dedotte nella sezione 2.3.

Fissiamo un intervallo temporale in cui effettuare la simulazione  $[t_0, t]$ , un passo di integrazione h, un metodo di integrazione numerica (Eulero, Runge-Kutta, ecc.) e un valore di soglia  $\sigma > 0$ . Ad ogni passo  $t_n = t_0 + n \cdot h$ :

- (1) Integriamo numericamente il sistema (B.9) calcolando i valori dei potenziali dei neuroni QIF all'istante  $t_{n+1}$ .
- (2) Controllo i valori di potenziale di ogni neurone.

Se il generico neurone i-esimo ha, al tempo  $t_{n+1}$  un potenziale  $V_i(t_{n+1}) \geq \sigma$  allora

(2.a) stimo il tempo  $\Delta t f$  che il neurone i-esimo impiegherebbe per raggiungere  $+\infty$  dal valore  $V_i(t_{n+1})$  e mi salvo in un vettore F la stima del tempo di sparo,  $F[i] = t_{n+1} + \Delta t f$ , (2.b) stimo il tempo  $\Delta t r$  che il neurone i-esimo impiegherebbe per raggiungere  $-\sigma$  dal valore  $-\infty$  e mi salvo in un vettore R la stima del tempo di riallacciamento,  $R[i] = t_{n+1} + \Delta t f + \Delta t r$ , (2.c) sconnetto formalmente il neurone i-esimo dalla rete per tutto l'intervallo temporale  $[t_{n+1}, t_{n+1} + \Delta t f + \Delta t r]$ , in pratica, escludendolo dall'integrazione numerica del sistema al passo (1).

(3) Controllo i tempi di sparo e di riallacciamento di ogni neurone.

(3.a) Se ho stimato che il neurone k-esimo deve sparare ad un tempo che cade nell'intervallo numerico corrente,  $F[k] \in [t_n, t_{n+1}]$  allora faccio fare un salto al campo S di entità  $\frac{1}{\tau_d \cdot N}$  (o direttamente ai potenziali di membrana di entità  $\frac{J}{N}$  se sto simulando sinapsi istantanee),

(3.b) se ho stimato che il neurone k-esimo deve essere riallacciato ad un tempo che cade nell'intervallo numerico corrente,  $R[k] \in [t_n, t_{n+1}]$  allora assegno al suo potenziale il valore  $V_k(t_{n+1}) = -\sigma$  e riconnetto formalmente il neurone k-esimo, in pratica ricomprendendolo nell'integrazione numerica del sistema al passo (1).

Per le stime utilizzate ai passi (2.a), (2.b), si veda la sottosezione successiva B.3.1, in cui si mostra che tali stime commettono un errore dell'ordine di  $O\left(\frac{1}{\sigma^3}\right)$ . Dunque, già scegliendo una soglia relativamente bassa come  $\sigma = 100$  abbiamo un errore che casca sulla sesta cifra decimale. La stima utilizzata si basa sull'approssimare l'espressione di  $\dot{V}$  in (B.9) come  $\dot{V} \approx V^2$ , in quanto in prossimità di emettere un impulso il neurone QIF assume valori di membrana elevati e il termine rilevante nella sua equazione risulta quello quadratico. Ciò equivale ad utilizzare la formula del tempo di sparo in (2.37) del caso  $\eta = 0$  visto nella sottosezione 2.3.2, cioè utilizzare le stime  $\Delta t f = \frac{1}{V_i(t_{n+1})}$ e  $\Delta t r = \frac{1}{\sigma}$ .

L'esclusione dei neuroni dall'integrazione numerica del sistema in (2.c) ha l'effetto di non fare influenzare la loro dinamica dal comportamento del campo S dei neuroni della rete. Nel fare ciò si commette un errore tanto piccolo quanto è grande il valore di soglia  $\sigma$ . Osserviamo che questo espediente algoritmico dell'esclusione dei neuroni QIF dalla rete, concepito unicamente per evitare overflow numerici, riflette spontaneamente un comportamento biologico caratteristico del neurone, la *refrattarietà*.

#### B.3.1 Stima ed errore dei tempi di sparo e di riallacciamento

Tra due qualsiasi spari nella rete il sistema ha la forma  $\dot{V}_j(t) = V_j^2(t) + \eta_j, \ j \in \{1, \dots, N\}$ . Supponiamo che il neurone i-esimo superi soglia al passo n+1-esimo, cioè  $V_i(t_{n+1}) \ge \sigma$ . Come già calcolato nel Capitolo 2, l'intervallo temporale  $\Delta tf$  che il neurone impiegherebbe a raggiungere  $+\infty$  dal valore  $V_i = V_i(t_{n+1})$ , se isolato dagli altri neuroni, ha la seguente espressione analitica

$$\begin{split} \eta > 0 & \implies \quad \Delta tf = \frac{1}{\sqrt{\eta_i}} \cdot \left[ \frac{\pi}{2} - \arctan\left(\frac{V_i}{\sqrt{\eta_i}}\right) \right]; \\ \eta < 0 & \implies \quad \Delta tf = \frac{1}{\sqrt{-\eta_i}} \cdot \operatorname{arctanh}\left(\frac{\sqrt{-\eta_i}}{V_i}\right) \end{split}$$

Sviluppiamo l'arcotangente in  $x = +\infty$  (ovvero sviluppiamo l'arcotangente di  $\frac{1}{x}$  per x = 0) e l'arcotangente iperbolica in x = 0

$$\eta > 0 \implies \arctan(x) = \frac{\pi}{2} - \frac{1}{x} + \frac{1}{3x^3} - \frac{1}{5x^5} + \cdots$$
$$\eta < 0 \implies \operatorname{arctanh}(x) = x + \frac{x^3}{3} + \frac{x^5}{5} + \cdots$$

Da queste otteniamo lo sviluppo analitico dell'intervallo temporale che il neurone i-esimo impiega per arrivare a  $+\infty$  partendo dal valore  $V_i$ 

$$\begin{split} \eta > 0 & \implies & \Delta t f = \frac{1}{V_i} - \frac{\eta_i}{3} \frac{1}{V_i^3} + \frac{\eta_i^2}{5} \frac{1}{V_i^5} + \cdots \\ \eta < 0 & \implies & \Delta t f = \frac{1}{V_i} + \frac{-\eta_i}{3} \frac{1}{V_i^3} + \frac{(-\eta_i)^2}{5} \frac{1}{V_i^5} + \cdots \end{split}$$

i quali hanno la stessa espressione. Ciò non stupisce perché sono derivati dalla stessa equazione differenziale  $\dot{V} = V^2 + \eta$ , nella quale il cambiamento del segno da  $\eta > 0$  a  $\eta < 0$  influisce solo per valori in un intorno dell'intervallo delimitato dai due punti di equilibrio  $(-\sqrt{-\eta}, \sqrt{-\eta})$  e la dinamica rimane invariata intorno al punto  $V = +\infty$ . Dunque, nel caso il neurone fosse isolato, tramite la stima

$$\Delta t f \approx \frac{1}{V_i} \tag{B.10}$$

commetteremo un errore dell'ordine di  $\frac{|\eta_i|}{3} \frac{1}{V_i^3}$ , e analoghi stima ed errore valesi per  $\Delta tr$ . Pertanto, fissato un passo di integrazione h è sufficiente scegliere una soglia  $\sigma$  tale che

$$\frac{|\bar{\eta}|}{3}\frac{1}{\sigma^3} < h \tag{B.11}$$

in modo che l'errore sia, mediamente, minore della risoluzione con cui osserviamo numericamente l'evoluzione del sistema. Inoltre, per percepire la stima (B.10) è necessario che  $h < \frac{1}{\sigma}$ . Una buona scelta risulta  $h = 10^{-4}$  con  $\sigma = 100$ .

In realtà il neurone è connesso con gli altri della rete. L'accoppiamento si concretizza in un salto della membrana (sinapsi istantanee) o in un salto nella derivata della membrana (sinapsi lente). Dunque in tutto l'intervallo temporale "di refrattarietà"  $\Delta t f + \Delta t r \approx \frac{2}{\sigma}$  trascuriamo gli impulsi che arrivano dalla rete. Supponendo il caso (irrealistico) peggiore in cui tutti gli N-1 neuroni sparino nell'intervallo numerico successivo a quello in cui l'i-esimo passa soglia, nel caso di sinapsi istantanee dovremmo far saltare la membrana di  $(N-1)\frac{J}{N} \approx J$ . Dunque, nel caso eccitatorio, ritarderemmo lo sparo dell'i-esimo neurone, al più, di un tempo dell'ordine  $\frac{1}{V_i} - \frac{1}{V_i + J} = \frac{J}{V_i^2 + JV_i} \approx \frac{1}{V_i^2} \approx \frac{1}{\sigma^2}$ , che nel caso di  $\sigma = 100$  risulta dell'ordine del passo d'integrazione  $h = 10^{-4}$ . Possiamo concludere che, fissato un passo d'integrazione h, una soglia  $\sigma \approx \frac{1}{\sqrt{h}}$  risulta ottimale.

#### B.4 Campionamento inverso della distribuzione lorentziana

Per generare numeri  $x \in [-\infty, +\infty]$  pseudo-casuali, secondo una funzione di densità di Lorentz data da  $g_{\overline{\eta},\Delta}(\eta) = \frac{1}{\pi} \frac{\Delta}{(\eta - \overline{\eta})^2 + \Delta^2}$ , abbiamo utilizzato la seguente formula

$$x = \Delta \cdot \tan\left(\pi(y - \frac{1}{2})\right) + \overline{\eta} \tag{B.12}$$

dove  $y = \mathbf{U}([0, 1])$  è una variabile aleatoria distribuita uniformemente sull'intervallo unitario reale, si veda [37] per una dimostrazione formale.

Infatti, se  $y = \mathbf{U}([0,1])$  allora  $z = \pi \left(y - \frac{1}{2}\right) = \mathbf{U}\left(\left[-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}\right]\right)$  risulta distribuita uniformemente nel dominio naturale della funzione trigonometrica tangente.

Per distribuire la variabile aleatoria uniforme z nella distribuzione data dalla densità  $g_{\overline{\eta},\Delta}$  è sufficiente applicare la trasformazione  $x = \Delta \cdot \tan(z) + \overline{\eta}$ .

Infatti, se calcoliamo la funzione di probabilità cumulata della distribuzione  $g_{0,\Delta}$  otteniamo

$$G_{0,\Delta}(w) = \int_{-\infty}^{w} \frac{1}{\pi} \frac{\Delta}{\eta^2 + \Delta^2} d\eta = \frac{1}{\pi} \arctan\left(\frac{w}{\Delta}\right) + \frac{1}{2}$$
(B.13)

Per un fissato numero reale w, la quantità  $y = G_{0,\Delta}(w) \in [0,1]$  rappresenta la probabilità di pescare un numero reale  $\leq w$  generato casualmente secondo la densità di probabilità  $g_{0,\Delta}$ . Pertanto  $w = G_{0,\Delta}^{-1}(y) = \Delta \cdot \tan\left(\pi(y - \frac{1}{2})\right)$  mappa la distribuzione uniforme  $\mathbf{U}([0,1])$  nella distribuzione  $g_{0,\Delta}$ .

Chiaramente, per centrare la distribuzione di Lorentz attorno al valore medio  $\overline{\eta}$  è sufficiente traslare la variabile casuale  $x = w + \overline{\eta}$ , da cui si ottiene la formula in (B.12).

Per generare numeri casuali y nell'intervallo [0,1] abbiamo utilizzato una routine predefinita in linguaggio C, reperibile in [75]. I numeri in uscita da tale algoritmo sono inseriti nella formula (B.12) per simulare una distribuzione di Lorentz.

## Appendice C

## Esponenti di Lyapunov

Consideriamo un sistema di equazioni differenziali del primo ordine

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{X}),\tag{C.1}$$

dove  $\mathbf{X}$  è un vettore di  $\mathbf{R}^n$  e  $\mathbf{F}$  è un campo vettoriale definito in  $\mathbf{R}^n$ . Dal momento che non è possibile seguire il moto su un attrattore caotico a causa della divergenza esponenziale di orbite vicine, dobbiamo utilizzare altri strumenti per caratterizzare questa divergenza. Questo può essere fatto introducendo i cosiddetti *esponenti di Lyapunov* che costituiscono la generalizzazione degli autovalori di un punto fisso.

Implementiamo adesso il metodo di sezione di Poincaré per ridurre il problema  $d\mathbf{X}/dt = \mathbf{F}(\mathbf{X})$  ad una mappa

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{M}(\mathbf{x}_n). \tag{C.2}$$

Data una condizione iniziale  $\mathbf{X}_{0}$ , una traiettoria  $(\mathbf{X}(\mathbf{t}); \mathbf{X}_{0})$  soluzione di (C.1) è rappresentata, tramite la mappa (C.2), tramite una successione  $(\mathbf{x}_{n}; \mathbf{x}_{0})$  dove  $\mathbf{x}_{0}$  rappresenta il primo attraversamento della superficie di Poincaré.

Sia  $\mathbf{DM}(x)$  la parte lineare della mappa  $\mathbf{M}(x)$ . Se consideriamo uno spostamento infinitesimo da  $\mathbf{x}_0$  in direzione di un vettore tangente  $\mathbf{y}_0$ , allora l'evoluzione del vettore tangente, data da

$$\mathbf{y}_{n+1} = \mathbf{D}\mathbf{M}(\mathbf{x}_n) \cdot \mathbf{y}_n,\tag{C.3}$$

determinerà l'evoluzione dello spostamento infinitesimo dell'orbita dall'orbita imperturbata  $\mathbf{x}_n$ . In particolare,  $\mathbf{y}_n/|\mathbf{y}_n|$  dà la direzione dello spostamento infinitesimo dell'orbita da  $\mathbf{x}_n$ , mentre  $|\mathbf{y}_n|/|\mathbf{y}_0|$  rappresenta il fattore di crescita o di descrescita dello spostamento infinitesimo dopo niterate, a seconda che  $|\mathbf{y}_n|$  sia maggiore o minore di  $|\mathbf{y}_0|$ . Dall'equazione (C.3) si ricava inoltre che  $\mathbf{y}_n = \mathbf{DM}^n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{y}_0$ , dove

$$\mathbf{DM}^{n}(\mathbf{x}_{0}) = \mathbf{DM}(\mathbf{x}_{n-1})\mathbf{DM}(\mathbf{x}_{n-2})\cdots\mathbf{DM}(\mathbf{x}_{0})$$

è la matrice di evoluzione nello spazio tangente relativa alla *n*-esima iterata. Definiamo così l'esponente di Lyapunov per una condizione iniziale  $\mathbf{x}_0$  e per una data direzione dello spostamento iniziale  $\mathbf{u}_0 = \mathbf{y}_0/|\mathbf{y}_0|$  come

$$\lambda(\mathbf{x}_0, \mathbf{y}_0) = \lim_{n \to \infty} \frac{1}{n} \ln(|\mathbf{y}_n| / |\mathbf{y}_0|) = \lim_{n \to \infty} \frac{1}{n} \ln|\mathbf{D}\mathbf{M}^n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0|.$$
(C.4)

Se la dimensione della mappa è N ci aspettiamo di trovare, per un dato  $\mathbf{x}_0$ , un numero di esponenti di Lyapunov distinti minore o uguale ad N. Ciascuno di questi esponenti dipende dalla direzione di  $\mathbf{u}_0$ .

Per capire perché, in linea di principio, sono possibili valori diversi degli esponenti di Lyapunov che dipendono dall'orientazione di  $\mathbf{u}_0$ , approssimiamo l'espressione (C.4) supponendo di avere un n sufficientemente grande. In questa approssimazione

$$\lambda(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0) \simeq \bar{\lambda}_n(\mathbf{x}_0, \mathbf{u}_0) \equiv \frac{1}{n} \ln |\mathbf{D}\mathbf{M}^n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0|$$

$$= \frac{1}{2n} \ln[\mathbf{u}_0^T \cdot \mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0],$$
(C.5)

dove  $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) = [\mathbf{D}\mathbf{M}^n]^{\dagger}\mathbf{D}\mathbf{M}^n(\mathbf{x}_0)$ . Dal momento che  $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0)$  è una matrice hermitiana reale non negativa, ha autovalori reali e possiamo scegliere gli autovalori in modo che siano reali. Supponendo che  $\mathbf{u}_0$  giaccia nella direzione di un autovettore di  $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0)$ , otteniamo come valori per l'esponente di Lyapunov approssimato quelli che corrispondono a ciascun autovettore. Denotiamo questi valori  $\bar{\lambda}_{jn}(\mathbf{x}_0) = (2\pi)^{-1} \ln H_{jn}$ , dove  $H_{jn}$  identifica un autovalore di  $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0)$ . Ordiniamo gli indici dei  $\{\bar{\lambda}_{jn}(\mathbf{x}_0)\}$  in modo che  $\bar{\lambda}_{1n}(\mathbf{x}_0) \geq \bar{\lambda}_{2n}(\mathbf{x}_0) \geq \cdots \geq \bar{\lambda}_{Nn}(\mathbf{x}_0)$ . Se effettuiamo il limite  $n \to \infty$ , i  $\{\bar{\lambda}_{jn}(\mathbf{x}_0)\}$  tendono al valore degli esponenti di Lyapunov, per cui varrà

$$\lambda_1(\mathbf{x}_0) \ge \lambda_2(\mathbf{x}_0) \ge \dots \ge \lambda_N(\mathbf{x}_0).$$
 (C.6)

Dunque se scegliamo  $\mathbf{u}_0$  in modo arbitrario, questo potrà essere decomposto nella somma delle componenti lungo gli autovettori

$$\mathbf{u}_0 = \sum_{j=1}^N a_j \mathbf{e}_j,\tag{C.7}$$

dove con  $\mathbf{e}_j$  identifichiamo gli autovettori ortonormali di  $\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0)$ . Si ottiene così che

$$\mathbf{u}_0^T \cdot \mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0 = \sum_{j=1}^N a_j^2 \exp[2n\bar{\lambda}_{jn}(\mathbf{x}_0)].$$

Per n sufficientemente grandi, il termine dominante nella somma è quello che corrisponde a j = 1, ovvero quello che corrisponde all'autovalore massimo,

$$\mathbf{u}_0^T \cdot \mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0 \simeq a_1 \exp[2n\bar{\lambda}_{1n}(\mathbf{x}_0)].$$

Dunque una scelta arbitraria di  $\mathbf{u}_0$  nell'equazione (C.4) fa sì che venga selezionato solo l'autovalore massimo  $\lambda_1(\mathbf{x}_0)$ . Per ottenere  $\lambda_2(\mathbf{x}_0)$  occorre restringere  $\mathbf{u}_0$  al sottospazio ortogonale a  $\mathbf{e}_1$ ; questo equivale a porre  $a_1 = 0$ . Si ottiene così

$$\mathbf{u}_0^T \cdot \mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0) \cdot \mathbf{u}_0 \simeq a_2 \exp[2n\bar{\lambda}_{2n}(\mathbf{x}_0)].$$

Procedendo in questo modo si possono ottenere tutti gli esponenti di Lyapunov. L'implementazione numerica richiede comunque tecniche di calcolo particolari; analizzeremo una di queste tecniche nella sezione C.1.

Se assegnamo le condizioni iniziali in una sfera di raggio infinitesimo  $\delta$ , centrata in  $\mathbf{x}_0$  e lasciamo evolvere ciascuna condizione iniziale secondo la mappa  $\mathbf{M}$ , si ottiene che, in un tempo n, essa evolve in un ellissoide di semi-assi:

$$\delta_i \simeq \delta e^{n\lambda_i(\mathbf{x}_0,n)} \qquad i = 1, \cdots, N.$$
 (C.8)

Nel limite  $n \to \infty$  gli esponenti di Lyapunov danno il tasso temporale di crescita o di decrescita degli assi principali dell'ellissoide [71].

Infine si può dimostrare che, sotto specifiche ipotesi, gli esponenti di Lyapunov assumono lo stesso insieme di valori per determinati  $\mathbf{x}_0$ . Infatti il teorema ergodico di Osedelec [65] garantisce l'esistenza dei limiti usati per definire gli esponenti di Lyapunov sotto ipotesi molto generali. In particolare, se  $\mu$  è una misura ergodica, i valori degli esponenti  $\lambda_i(\mathbf{x}_0)$  ottenuti a partire dalle equazioni (C.3,C.4) sono gli stessi per tutti gli  $\mathbf{x}_0$  rispetto alla misura  $\mu$ . Nel caso della misura naturale sull'attrattore, questo implica che gli esponenti di Lyapunov rispetto a tale misura assumono lo stesso insieme di valori per tutti gli  $\mathbf{x}_0$  che si trovano nel bacino di attrazione dell'attrattore, tranne che per un insieme di misura di Lebesgue nulla. Possiamo dunque parlare di esponenti di Lyapunov di un attrattore senza far riferimento alle specifiche condizioni iniziali. Definiamo così un attrattore *caotico* se ha un esponente di Lyapunov positivo. In questo caso due condizioni iniziali a distanza infinitesima tra loro si separano esponenzialmente nel tempo (ad ogni modo se le condizioni iniziali giacciono su un attrattore limitato, la separazione esponenziale varrà solo per distanze piccole rispetto alla dimensione dell'attrattore).

#### C.1 Tecnica di calcolo numerico degli esponenti di Lyapunov

Una tecnica per il calcolo numerico degli esponenti di Lyapunov per orbite caotiche è stata introdotta da Benettin *et al.* [6]. Consideriamo innanzitutto il calcolo dell'esponente massimo  $\lambda_1$ . Scegliamo in maniera arbitraria  $\mathbf{y}_0$ , in modo che abbia una componente nella direzione di massima crescita esponenziale. Iterando l'equazione (C.3) per un tempo lungo,  $|\mathbf{y}_n|$  diventa tipicamente così grande da non poter essere calcolabile numericamente se  $\lambda_1 > 0$ . Tale problema può essere superato rinormalizzando periodicamente  $|\mathbf{y}|$  a 1. In altri termini, scegliamo arbitrariamente un intervallo di tempo  $\mu$  e rinormalizziamo il vettore tangente dividendolo per il suo modulo  $\alpha_j$  ad ogni tempo  $\mu_j = j\mu$ . Se memorizziamo gli  $\alpha_j$ , l'esponente di Lyapunov massimo può essere stimato come

$$\lambda_1 = \lim_{l \to \infty} \frac{1}{l\mu} \sum_{j=1}^l \ln \alpha_j.$$
(C.9)

Scegliendo un l sufficientemente grande, affinché il risultato numerico risulti rilassato ad un valore costante, possiamo approssimare l'espressione per  $\lambda_1$  come

$$\lambda_1 \simeq \frac{1}{l\mu} \sum_{j=1}^l \ln \alpha_j$$

Per calcolare il secondo esponente di Lyapunov scegliamo due vettori iniziali arbitrari e indipendenti  $\mathbf{y}_0^{(1)} \in \mathbf{y}_0^{(2)}$ . Questi vettori identificano l'area  $A_0$  in due dimensioni di un parallelogramma che giace in uno spazio delle fasi *N*-dimensionale. Iterando questi due vettori *n* volte, si ottengono i vettori  $\mathbf{y}_n^{(1)} \in \mathbf{y}_n^{(2)}$  che identificano un parallelogramma di area  $A_n$ . Assumendo che  $\mathbf{y}_0^{(1)} \in \mathbf{y}_0^{(2)}$  abbiamo

componenti non nulle nelle direzioni  $\mathbf{e}_1$  ed  $\mathbf{e}_2$ , il parallelogramma di partenza viene distorto, dopo n iterazioni, e la sua area diventa  $A_n \sim \exp[n(\lambda_1 + \lambda_2)]A_0$ . Abbiamo così che

$$\lambda_1 + \lambda_2 = \lim_{n \to \infty} \frac{1}{n} \ln(A_n / A_0). \tag{C.10}$$

Quindi, data una stima numerica di  $\lambda_1$ , tramite il calcolo numerico del membro di destra dell'equazione precedente possiamo avere una stima numerica anche per  $\lambda_2$ . Ci sono comunque due difficoltà: (1) come in precedenza,  $\mathbf{y}_n^{(1)} \in \mathbf{y}_n^{(2)}$  tendono a diventare molto grandi al crescere di n; (2) la loro orientazione tende a coincidere. Per risolvere questi problemi occorre estendere la tecnica di calcolo di  $\lambda_1$ , generalizzando la procedura di normalizzazione. Ad ogni tempo  $\mu_j$  occorre sostituire la coppia di vettori che evolvono, con una coppia di vettori ortonormalizzati nello spazio lineare a due dimensioni in cui si estendono i vettori non ortonormalizzati di partenza. Otteniamo così

$$\lambda_1 + \lambda_2 \cong \frac{1}{l\mu} \sum_{j=1}^l \ln \alpha_j^{(2)},$$

dove  $\alpha_j^{(2)}$  è l'area del parallelogramma, prima della normalizzazione, al tempo  $\mu_j$ . Per gli esponenti  $\lambda_k$   $(k = 3, 4, \cdots)$  successivi la procedura è la stessa. Facciamo evolvere k vettori, memorizzando il volume del parallelepipedo k-dimensionale che essi definiscono, e rinormalizziamo l'insieme dei k vettori ad ogni tempo  $\mu_j$ . In questo caso ad ogni tempo  $\mu_j$  sostituiamo i vettori non normalizzati con il corrispondente insieme di vettori ortonormali definiti attraverso la procedura di ortonormalizzazione di Gram-Schmidt. Tale procedura preserva il sottospazio lineare sotteso dai vettori evoluti prima della normalizzazione. Otteniamo dunque

$$\sum_{k'=1}^k \lambda_{k'} \simeq \frac{1}{l\mu} \sum_{j=1}^l \ln \alpha_j^{(k)},$$

dove  $\alpha_j^{(k)}$  è il volume del parallelepipedo k-dimensionale prima della normalizzazione. Sottraendo il risultato per k-1 da quello per k si ottiene

$$\lambda_k \cong \frac{1}{l\mu} \sum_{j=1}^l \ln(\alpha_j^{(k)} / \alpha_j^{(k-1)}),$$

valido per  $k \ge 2$ .

#### C.2 Dimensione dell'attrattore

È stata congetturata da parte di Kaplan e Yorke [44] l'esistenza di una relazione tra la dimensione frattale di un tipico attrattore caotico e gli esponenti di Lyapunov. Prima di analizzare tale relazione introduciamo la matrice

$$T(\mathbf{x}_0) = \lim_{n \to \infty} [\mathbf{H}_n(\mathbf{x}_0)]^{\frac{1}{2n}}.$$

Indichiamo con  $\mathcal{E}$  la dimensione nello spazio delle fasi del vettore  $\mathbf{x}_0$  e con  $\mathcal{E}_k(\mathbf{x}_0)$  il sottospazio di  $\mathbf{R}^{\mathcal{E}}$  corrispondente agli autovalori di  $T(\mathbf{x}_0)$  che sono  $\leq e^{\lambda_k}$ . Gli esponenti di Lyapunov ci danno, nell'approssimazione lineare, la rapidità di espansione o contrazione media lungo le traiettorie. Dunque, il sottospazio  $\mathcal{E}_1/\mathcal{E}_2$  consiste di tutti i vettori **e** nello spazio tangente a  $\mathbf{M}^n$  che crescono con rapidità massima, mentre i vettori in  $\mathcal{E}_2/\mathcal{E}_3$  di quelli che evolvono con esponente pari a  $\lambda_2$ , etc. Allora un vettore infinitesimo in  $\mathbf{R}^{\mathcal{E}}$  diverge esponenzialmente concordemente al moltiplicatore  $h_1 = e^{n\lambda_1}$ , in un tempo n; un elemento di superficie invece cresce come  $h_1h_2 = e^{n(\lambda_1+\lambda_2)}$ . Ma dato che il sistema è dissipativo, considerando elementi di dimensione crescente, prima o poi si trova un indice j tale che  $\sum_{k=1}^{j} \lambda_k \geq 0$ , ma  $\sum_{k=1}^{j+1} \lambda_k < 0$ . Questo significa che gli elementi di dimensione j sono ancora espansi o conservati, ma quelli a dimensione più alta vengono contratti; possiamo dedurne che la dimensione dell'attrattore sarà maggiore o uguale a j. La relazione esatta tra la dimensione frattale e gli esponenti di Lyapunov (*congettura di Kaplan-Yorke*) è data da

$$D_{KY} = j + \frac{\sum_{k=1}^{j} \lambda_k}{|\lambda_{j+1}|},$$
(C.11)

dove j è l'indice più grande tale che  $\sum_{k=1}^{j} \lambda_k \ge 0$ . Ricordando che  $\sum_{k=1}^{j} \lambda_k$  ci dà la velocità di crescita del volume *j*-dimensionale, nello spazio tangente, si vede subito che l'equazione (C.11) non è altro che l'interpolazione lineare per ottenere l'indice  $j^*$  per cui la quantità  $\sum_{k=1}^{j^*} \lambda_k$  si annulla. Questa relazione è ormai verificata in un'ampia casistica e conserva sempre il significato di limite superiore per la dimensione frattale.  $D_{KY}$  è detta dimensione di Lyapunov o di Kaplan-Yorke. La dimensione frattale di un attrattore strano ci dice quanti gradi di libertà restano attivi dopo che, a causa della dissipazione presente nel sistema, si è collassati sull'attrattore strano asintotico. In pratica essendo generalmente  $D_{KY}$  un numero reale non intero, il numero minimo di gradi di libertà per una ricostruzione fedele dell'attrattore è dato da  $D_{KY} + 1$ , si veda [86, 62].

## Appendice D

# Stima numerica del periodo di un ciclo limite

Sia  $\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{x}(t))$  con  $\mathbf{x} = (r_A, v_A, S_A, r_B, v_B, S_B) \in \mathbb{R}^6$ , il sistema di EDO dato da (4.3). Sia  $\mathbf{X}(t)$  una soluzione periodica di periodo T di tale sistema, cioè  $\mathbf{X}(t+T) = \mathbf{X}(t)$  e  $\dot{\mathbf{X}}(t) = \mathbf{F}(\mathbf{X}(t))$  per ogni t > 0. Se le orbite del sistema, indipendentemente dalle condizioni iniziali, convergono asintoticamente ad una soluzione periodica, detta ciclo limite, allora possiamo stimare il periodo del ciclo limite attraverso la seguente procedura numerica:

- (I) simuliamo il sistema con passo htrans da t = 0 fino a t = trans, per permettere alla traiettoria di rilassarsi sul ciclo limite;
- (II) dalla condizione finale del punto (I), integriamo il sistema per un intervallo temporale  $int\_rifer$ con passo h. In tale intervallo di tempo individuiamo il punto 6-dimensionale  $\mathbf{x}^*(t^*)$  che realizza il massimo valore di  $r_A(t)$  e ci registriamo in un vettore 7-dimensionale anche l'istante temporale in cui ciò avviene, START=  $[t^* \mathbf{x}^*]$ . Tale punto rappresenta la condizione iniziale di riferimento da cui controllare la "chiusura" della traiettoria;
- (III) partendo dalla condizione iniziale START del punto (II), integriamo il sistema per un intervallo temporale *int\_periodo* con passo *h*. Nell'intervallo di tempo *int\_period* controlliamo quando la distanza 6-dimensionale, tra il punto di riferimento  $\mathbf{x}^*$  e il punto corrente  $\mathbf{x}(t)$ , risulta minore di un certo valore di tolleranza *toll*. Quando ciò si realizza consideriamo la

traiettoria "chiusa" e otteniamo una stima del periodo del ciclo limite. Più precisamente, consideriamo la traiettoria chiusa al tempo dato dalla media dei tempi numerici in cui la traiettoria  $\mathbf{x}(t)$  transita in un intorno di  $\mathbf{x}^*$  di raggio *toll*.

La scelta del punto di riferimento START è critica. Infatti, possono esistere zone in cui la traiettoria di una soluzione periodica ripassa molto vicino a se stessa senza però chiudersi. Questo fatto può essere malinterpretato numericamente come la chiusura della traiettoria in un ciclo. Per il sistema (4.3), il punto definito in (II) risulta una buona scelta. Inoltre, per il buon funzionamento dell'algoritmo, una volta fissata la precisione *toll* è necessario scegliere adeguatamente i seguenti parametri:

- *trans*, che deve essere opportunamente grande per permettere alla traiettoria di avvicinarsi sufficientemente al ciclo limite;
- *h*, che deve essere opportunamente piccolo per stimare con sufficiente precisione il punto di "partenza" e di "arrivo";

I parametri dell'algoritmo che abbiamo usato per stimare i periodi dei cicli limite individuati nel Capitolo 4 sono:  $trans = 2 \cdot 10^5$ ,  $htrans = 10^{-2}$ ,  $int\_rifer = 1500$ ,  $h = 10^{-6}$ ,  $int\_period = 1500$ e  $toll = 10^{-3}$ . Non siamo costretti ad usare in (I) lo stesso step d'integrazione che si usa in (II) e (III) in quanto il sistema è dissipativo e ciò che conta è rilassarsi sull'attrattore. Per questo motivo abbiamo utilizzato un passo relativamente grande per il transiente in modo da velocizzare il calcolo, mentre ai passi (II) e (III), in cui si stima il punto di "partenza" e di "arrivo", si è utilizzato un passo molto più piccolo.

In particolare, questa procedura è stata utilizzata per mostrare la transizione verso il caos per raddoppiamento del periodo nel Capitolo 4. I risultati riportati in Figura 4.13 sono stati calcolati impiegando lo schema suddetto al variare del parametro  $J_{BA}$ .

## Bibliografia

- [1] Juan A Acebrón, Luis L Bonilla, Conrad J Pérez Vicente, Félix Ritort, and Renato Spigler. The kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Reviews of modern* physics, 77(1):137, 2005.
- [2] Per Andersen. The hippocampus book. Oxford university press, 2007.
- [3] D Angulo-Garcia and A Torcini. Stochastic mean-field formulation of the dynamics of diluted neural networks. *Physical Review E*, 91(2):022928, 2015.
- [4] Vladimir Igorevich Arnol'd. Geometrical methods in the theory of ordinary differential equations, volume 250. Springer Science & Business Media, 2012.
- [5] Alberto Bacci, John R Huguenard, and David A Prince. Functional autaptic neurotransmission in fast-spiking interneurons: a novel form of feedback inhibition in the neocortex. *Journal* of Neuroscience, 23(3):859–866, 2003.
- [6] Giancarlo Benettin, Luigi Galgani, Antonio Giorgilli, and Jean-Marie Strelcyn. Lyapunov characteristic exponents for smooth dynamical systems and for hamiltonian systems; a method for computing all of them. part 1: Theory. *Meccanica*, 15(1):9–20, 1980.
- [7] Pierre Bergé, Yves Pomeau, and Christian Vidal. Order within chaos. Wiley and Sons NY, 1984.
- [8] Raffaella Burioni, Mario Casartelli, Matteo di Volo, Roberto Livi, and Alessandro Vezzani. Average synaptic activity and neural networks topology: a global inverse problem. Scientific reports, 4, 2014.
- [9] Ryan T Canolty and Robert T Knight. The functional role of cross-frequency coupling. Trends in cognitive sciences, 14(11):506-515, 2010.

- [10] Stephen Coombes. Neural fields. Scholarpedia, 1(6):1373, 2006.
- [11] S. G. Cull-Candy, R. Miledi, and I. Parker. Single glutamate-activated channels recorded from locust muscle fibres with perfused patch-clamp electrodes. *The Journal of Physiology*, 321(1):195-210, 1981.
- [12] Olivier David and Karl J Friston. A neural mass model for meg/eeg:: coupling and neuronal dynamics. NeuroImage, 20(3):1743-1755, 2003.
- [13] Peter Dayan and L. F. Abbott. Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems. The MIT Press, 1st edition, December 2001.
- [14] Gustavo Deco, Viktor K Jirsa, Peter A Robinson, Michael Breakspear, and Karl Friston. The dynamic brain: from spiking neurons to neural masses and cortical fields. *PLoS Comput Biol*, 4(8):e1000092, 2008.
- [15] A Dhooge, W Govaerts, Yu A Kuznetsov, W Mestrom, AM Riet, and B Sautois. MATCONT and CL MATCONT: Continuation toolboxes in matlab. Universiteit Gent, Belgium and Utrecht University, The Netherlands, 2006.
- [16] Matteo di Volo, Raffaella Burioni, Mario Casartelli, Roberto Livi, and Alessandro Vezzani. Heterogeneous mean field for neural networks with short-term plasticity. *Phys. Rev. E*, 90(2):022811, 2014.
- [17] Mario Dipoppa and Boris S Gutkin. Flexible frequency control of cortical oscillations enables computations required for working memory. Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(31):12828–12833, 2013.
- [18] Bard Ermentrout. Type I membranes, phase resetting curves, and synchrony. Neural computation, 8(5):979–1001, 1996.
- [19] Bard Ermentrout. Ermentrout-kopell canonical model. Scholarpedia, 3(3):1398, 2008.
- [20] G Bard Ermentrout and Nancy Kopell. Parabolic bursting in an excitable system coupled with a slow oscillation. SIAM Journal on Applied Mathematics, 46(2):233-253, 1986.
- [21] Mitchell J Feigenbaum. Quantitative universality for a class of nonlinear transformations. Journal of statistical physics, 19(1):25-52, 1978.
- [22] Mitchell J Feigenbaum. The universal metric properties of nonlinear transformations. Journal of Statistical Physics, 21(6):669–706, 1979.

- [23] Richard FitzHugh. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. Biophysical journal, 1(6):445, 1961.
- [24] Lorenzo Fontolan, Maciej Krupa, Alexandre Hyafil, and Boris Gutkin. Analytical insights on theta-gamma coupled neural oscillators. The Journal of Mathematical Neuroscience, 3(1):16, 2013.
- [25] Gordon Fraser. The New Physics: For the Twenty-First Century. Cambridge University Press, 2006.
- [26] T. Freund and S. Kali. Interneurons. Scholarpedia, 3(9):4720, 2008. revision #89023.
- [27] Joaquin M Fuster. Cortex and mind: Unifying cognition. Oxford university press, 2003.
- [28] Wulfram Gerstner and Werner M Kistler. Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity. Cambridge university press, 2002.
- [29] Robert Gilmore, Christophe Letellier, and Marc Lefranc. Chaos topology. Scholarpedia, 3(7):4592, 2008.
- [30] Peter Grassberger and Itamar Procaccia. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 9(1-2):189–208, 1983.
- [31] François Grimbert and Olivier Faugeras. Bifurcation analysis of jansen's neural mass model. Neural computation, 18(12):3052–3068, 2006.
- [32] H Haken. At least one lyapunov exponent vanishes if the trajectory of an attractor does not contain a fixed point. *Physics Letters A*, 94(2):71–72, 1983.
- [33] BL Hao. Chaos world scientific, 1984.
- [34] A L Hodgkin. Chance and design in electrophysiology: an informal account of certain experiments on nerve carried out between 1934 and 1952. The Journal of Physiology, 263(1):1–21, 1976.
- [35] Alan L Hodgkin. The local electric changes associated with repetitive action in a non-medullated axon. The Journal of physiology, 107(2):165, 1948.
- [36] Alan L Hodgkin and Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500–544, 1952.

- [37] Wolfgang Hörmann, Josef Leydold, and Gerhard Derflinger. General principles in random variate generation. In Automatic Nonuniform Random Variate Generation, pages 13–41. Springer, 2004.
- [38] Eugene M Izhikevich and Jeff Moehlis. Dynamical systems in neuroscience: The geometry of excitability and bursting. SIAM review, 50(2):397, 2008.
- [39] Ben H Jansen and Vincent G Rit. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biological cybernetics*, 73(4):357–366, 1995.
- [40] Ole Jensen and Laura L Colgin. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. Trends in cognitive sciences, 11(7):267–269, 2007.
- [41] Viktor K Jirsa and Hermann Haken. A derivation of a macroscopic field theory of the brain from the quasi-microscopic neural dynamics. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 99(4):503– 526, 1997.
- [42] D. Johnston and S.M.S. Wu. Foundations of Cellular Neurophysiology. A Bradford book. Mit Press, 1995.
- [43] Eric R Kandel, James H Schwartz, Thomas M Jessell, et al. Principles of neural science, volume 4. McGraw-Hill New York, 2000.
- [44] James L Kaplan and James A Yorke. Chaotic behavior of multidimensional difference equations. In Functional differential equations and approximation of fixed points, pages 204–227. Springer, 1979.
- [45] Thomas B Kepler, LF Abbott, and Eve Marder. Reduction of conductance-based neuron models. *Biological Cybernetics*, 66(5):381–387, 1992.
- [46] Christof Koch. Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons (Computational Neuroscience). Oxford University Press, 1 edition, November 1998.
- [47] Martin Krupa, Stan Gielen, and Boris Gutkin. Adaptation and shunting inhibition leads to pyramidal/interneuron gamma with sparse firing of pyramidal cells. Journal of computational neuroscience, 37(2):357–376, 2014.
- [48] Carlo R Laing. Derivation of a neural field model from a network of theta neurons. Physical Review E, 90(1):010901, 2014.

- [49] Michael London, Arnd Roth, Lisa Beeren, Michael Häusser, and Peter E. Latham. Sensitivity to perturbations in vivo implies high noise and suggests rate coding in cortex. *Nature.*, 466:123-127, jul 2010.
- [50] Edward N Lorenz. Deterministic nonperiodic flow. Journal of the atmospheric sciences, 20(2):130-141, 1963.
- [51] Tanushree B Luke, Ernest Barreto, and Paul So. Macroscopic complexity from an autonomous network of networks of theta neurons. *Frontiers in computational neuroscience*, 8:145, 2014.
- [52] Wolfgang Maass. Networks of spiking neurons: the third generation of neural network models. Neural networks, 10(9):1659–1671, 1997.
- [53] Paul C Matthews, Renato E Mirollo, and Steven H Strogatz. Dynamics of a large system of coupled nonlinear oscillators. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 52(2-3):293-331, 1991.
- [54] Robert M May et al. Simple mathematical models with very complicated dynamics. Nature, 261(5560):459–467, 1976.
- [55] Ernest Montbrió, Diego Pazó, and Alex Roxin. Macroscopic description for networks of spiking neurons. *Physical Review X*, 5(2):021028, 2015.
- [56] Catherine Morris and Harold Lecar. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. Biophysical journal, 35(1):193-213, 1981.
- [57] Jinichi Nagumo, Suguru Arimoto, and Shuji Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. Proceedings of the IRE, 50(10):2061–2070, 1962.
- [58] Naoko Nakagawa and Yoshiki Kuramoto. Collective chaos in a population of globally coupled oscillators. Progress of theoretical physics, 89(2):313-323, 1993.
- [59] Naoko Nakagawa and Yoshiki Kuramoto. From collective oscillations to collective chaos in a globally coupled oscillator system. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 75(1-3):74–80, 1994.
- [60] Mark Newman, Albert-Laszlo Barabasi, and Duncan J Watts. The structure and dynamics of networks. Princeton University Press, 2011.
- [61] John G Nicholls, Bruce G Wallace, and Robert A Martin. Dai neuroni al cervello. Zanichelli, 1997.
- [62] Lyle Noakes. The takens embedding theorem. International Journal of Bifurcation and Chaos, 1(04):867–872, 1991.

- [63] Simona Olmi, Roberto Livi, Antonio Politi, and Alessandro Torcini. Collective oscillations in disordered neural networks. *Phys. Rev. E*, 81(4 Pt 2), April 2010.
- [64] Simona Olmi, Antonio Politi, and Alessandro Torcini. Collective chaos in pulse-coupled neural networks. *Europhys. Lett.*, pages 60007+, December 2010.
- [65] Valery Iustinovich Oseledec. A multiplicative ergodic theorem. Lyapunov characteristic numbers for dynamical systems. Trans. Moscow Math. Soc, 19(2):197–231, 1968.
- [66] Edward Ott. Chaos in dynamical systems. Cambridge university press, 2002.
- [67] Edward Ott. Controlling chaos. Scholarpedia, 1(8):1699, 2006.
- [68] Edward Ott and Thomas M Antonsen. Low dimensional behavior of large systems of globally coupled oscillators. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 18(3):037113, 2008.
- [69] Diego Pazó and Ernest Montbrió. Low-dimensional dynamics of populations of pulse-coupled oscillators. *Physical Review X*, 4(1):011009, 2014.
- [70] Diego Pazó and Ernest Montbrió. From quasiperiodic partial synchronization to collective chaos in populations of inhibitory neurons with delay. *Physical Review Letters*, 116(23):238101, 2016.
- [71] Arkady Pikovsky and Antonio Politi. Lyapunov Exponents: A Tool to Explore Complex Dynamics. Cambridge University Press, 2016.
- [72] Arkady Pikovsky and Michael Rosenblum. Synchronization. Scholarpedia, 2(12):1459, 2007.
- [73] Arkady Pikovsky and Michael Rosenblum. Dynamics of heterogeneous oscillator ensembles in terms of collective variables. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 240(9):872–881, 2011.
- [74] Arkady Pikovsky, Michael Rosenblum, and Jürgen Kurths. Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences, volume 12. Cambridge university press, 2003.
- [75] William H Press, Saul A Teukolsky, William T Vetterling, and Brian P Flannery. Numerical recipes in C: The art of scientific computing (new york. *Cambridge University Press*, pages 636-9, 1992.
- [76] Santiago Ramón y Cajal. Histologie du système nerveux de l'homme & des vertébrés., volume
   v. 1. Paris :Maloine, http://www.biodiversitylibrary.org/bibliography/48637 Translation

of Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. — t. 1. Généralités, moelle, ganglions rachidiens, bulbe & protubérance.— t. 2. Cervelet, cerveau moyen, rétine, couche optique, corps strié, écorce cérébrale générale & régionale, grand sympathique.

- [77] Irmantas Ratas and Kestutis Pyragas. Macroscopic self-oscillations and aging transition in a network of synaptically coupled quadratic integrate-and-fire neurons. *Physical Review E*, 94(3):032215, 2016.
- [78] John Rinzel and G Bard Ermentrout. Analysis of neural excitability and oscillations. In Methods in neuronal modeling, pages 135–169. MIT press, 1989.
- [79] Tatsuo Shibata and Kunihiko Kaneko. Collective chaos. *Physical review letters*, 81(19):4116, 1998.
- [80] Frances K Skinner. Conductance-based models. Scholarpedia, 1(11):1408, 2006.
- [81] D. K. Smetters and S. B. Nelson. Electrotonic Structure and Synaptic Variability in Cortical Neurons, pages 135–140. Springer US, Boston, MA, 1995.
- [82] Paul So, Tanushree B Luke, and Ernest Barreto. Networks of theta neurons with timevarying excitability: Macroscopic chaos, multistability, and final-state uncertainty. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 267:16–26, 2014.
- [83] Julien Clinton Sprott and Julien C Sprott. Chaos and time-series analysis, volume 69. Citeseer, 2003.
- [84] Steven H Strogatz. Exploring complex networks. Nature, 410(6825):268–276, 2001.
- [85] Steven H Strogatz. Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering. Westview press, 2014.
- [86] Floris Takens. Detecting strange attractors in turbulence. In Dynamical systems and turbulence, Warwick 1980, pages 366–381. Springer, 1981.
- [87] Gabor Tamas, Eberhard H Buhl, and Peter Somogyi. Massive autaptic self-innervation of gabaergic neurons in cat visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 17(16):6352–6364, 1997.
- [88] M. Teplan. Fundamentals of EEG measurement. In Measurement Science Review, Volume 2, Section, page 2002.
- [89] Arnaud Tonnelier, Hana Belmabrouk, and Dominique Martinez. Event-driven simulations of nonlinear integrate-and-fire neurons. *Neural Computation*, 19(12):3226–3238, 2007.

- [90] PA Valdes, Juan C Jiménez, J Riera, R Biscay, and T Ozaki. Nonlinear EEG analysis based on a neural mass model. *Biological cybernetics*, 81(5):415-424, 1999.
- [91] Carl van Vreeswijk. Partial synchronization in populations of pulse-coupled oscillators. *Phys. Rev. E*, 54(5):5522–5537, November 1996.
- [92] Angelo Vulpiani. Chaos: from simple models to complex systems, volume 17. World Scientific, 2010.
- [93] Peter Welch. The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics*, 15(2):70–73, 1967.
- [94] John A. White, Matthew I. Banks, Robert A. Pearce, and Nancy J. Kopell. Networks of interneurons with fast and slow γ-aminobutyric acid type A (GABA<sub>A</sub>) kinetics provide substrate for mixed gamma-theta rhythm. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(14):8128–8133, 2000.
- [95] Miles A Whittington, Roger D Traub, and John GR Jefferys. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*, 373(6515):612, 1995.
- [96] Hugh R Wilson and Jack D Cowan. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophysical journal*, 12(1):1-24, 1972.
- [97] Hugh R Wilson and Jack D Cowan. A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue. *Biological Cybernetics*, 13(2):55–80, 1973.
- [98] Arthur T Winfree. The geometry of biological time, volume 12. Springer Science & Business Media, 2001.