

Enganches de fase, cascadas de duplicación de períodos, caos y cuasiperiodicidad, en un modelo de dos marcapasos neuronales acoplados mediante estímulos excitatorios: reseteo de fase instantáneo y tasa de retorno al ciclo límite infinita.

**TRABAJO DE FIN DE CARRERA
REALIZADO EN CONFORMIDAD CON LA ORIENTACIÓN EN
BIOMATEMÁTICA DE LA LICENCIATURA EN BIOLOGÍA.**

Estudiante:

Roberto Daniel Cáceres Bauer,
CI: 3.053.939-4.

Orientador: Leonel Gómez,
Prof. Adj. Sección Biomatemática,
Laboratorio de Neurociencias.

Coordinador de la Orientación en Biomatemática:

Ruben Budelli.
Prof. Sección Biomatemática.

Resumen.

Las propiedades neuro-computacionales de redes de osciladores neuronales depende de las propiedades dinámicas intrínsecas de cada marcapaso y de la forma en que cada marcapaso responde a su entorno (Ermentrout y Chow, 2002; Izhikevich EM, 2001). Una pregunta fundamental es qué propiedades dinámicas básicas de cada oscilador y de sus interacciones son responsables de propiedades emergentes de una red. En este trabajo se estudia la organización global de la dinámica de dos marcapasos acoplados mediante estímulos excitatorios, cuyos efectos dependen de la fase en la cual se recibe el estímulo. Las oscilaciones intrínsecas de cada marcapaso son modelizadas mediante el oscilador de Poincaré (Glass y Mackey, 1987). Los resultados obtenidos muestran que el modelo considerado presenta comportamientos dinámicos muy complejos, con enganches de fase, cascadas de duplicación de períodos hacia el caos y cuasiperiodicidad. Al variar la relación de períodos intrínsecos de los marcapasos (τ) se produce una reorganización en la localización de los enganches de fase y pueden ocurrir diferencias cualitativas en los enganches de fase. Para valores de $\tau < 1/2$ existe un valor umbral de la magnitud de la perturbación que recibe el marcapaso más lento, a partir del cual, dicho marcapaso deja de descargar; los dos marcapasos acoplados puede sincronizarse, solo para valores de $\tau > 1/2$. La organización global de los enganches de fase sigue una serie de patrones que valen para todos los valores admisibles de los parámetros del modelo y el rango de valores posibles del número de rotación cambia sistemáticamente en función de la relación de períodos del oscilador siguiendo un patrón bien definido. A partir de los resultados obtenidos sobre la organización global de la dinámica de la red estudiada aquí, derivamos algunos principios acerca de las implicaciones funcionales de cambios en la intensidad sináptica en la red.

1. Introducción.

La presencia de oscilaciones es un fenómeno ubicuo en regiones corticales y subcorticales del cerebro de los mamíferos. Estas oscilaciones están presentes a diferentes niveles: en la actividad de células neurales, en pequeños circuitos neurales locales, e incluso en grandes redes corticales. Los osciladores o marcapasos neurales que son responsables de tales oscilaciones, frecuentemente están acoplados bidireccionalmente, tanto si son células individuales o poblaciones neuronales con actividad coherente, y constituyen redes de marcapasos neurales. Las redes de marcapasos neurales están involucradas en diversas funciones del sistema nervioso, incluyendo la generación de patrones motores (Marder, 2000; Murray, 1993), comportamientos complejos y procesos cognitivos (Buzsáki y Draguhn, 2004; Bresler, 2002, Jensen, 2001; Raffone, 2001; Wang, 2000; Hoppensteadt y Izhikevich, 1998; Ahissar, 1997).

Las propiedades neuro-computacionales de redes de marcapasos neuronales dependen de las propiedades dinámicas intrínsecas de cada marcapaso y de la naturaleza de las interacciones entre ellos (Izhikevich, E.M, 2005; Ermentrout y Chow, 2002; Izhikevich EM, 2001; Bressler y Kelso, 2001; Stiber y Segundo, 1993). Estos dos aspectos determinan la dinámica de la red y el patrón de descargas que puede tener lugar. Una pregunta fundamental es: ¿cuáles son las propiedades dinámicas básicas de cada oscilador y de sus interacciones que son responsables de propiedades emergentes específicas de la dinámica de la red? Un problema particularmente desafiante, relacionado con la pregunta anterior, es entender cómo la dinámica de cada marcapaso en la red se relaciona con el repertorio completo de comportamientos de la red y su organización. Este problema nos ha motivado a seguir un programa de investigación

cuyo propósito es dar una introducción general sobre la organización de la dinámica de redes de marcapasos neuronales y cómo esta organización depende de propiedades topológicas de cada marcapaso de la red. Debido a que funciones tales como las curvas de reseteo de fase o curvas de transición de fase, pueden ser obtenidas experimentalmente, y pueden ser usadas para caracterizar propiedades topológicas de marcapasos neuronales (Glass L, Winfree AT, 1984), prestamos especial atención en la planificación de nuestro programa de investigación a la relación entre propiedades topológicas de los marcapasos neurales y las propiedades de las curvas de reseteo y de transición de fase.

Los trabajos previos que dan un estudio suficientemente detallado de la organización global de la dinámica de redes de marcapasos acoplados, cómo para hacer posible comparaciones detalladas, concentran su atención en varias versiones de marcapasos que tienen curvas de reseteo monofásicas (Gómez L. y Budelli R., 1996; Budelli R. y col, 1991, Allen T., 1983). En estos modelos de redes, cada marcapaso responde a un estímulo excitatorio de tal forma que el marcapaso nunca experimenta un retraso. En este estudio investigamos la organización global de la dinámica en una red de dos osciladores acoplados con estímulos excitatorios recíprocos, donde cada oscilador tiene una curva de reseteo de fase bifásica. Para modelar estos sistemas consideramos como unidad de la red un modelo de osciladores biológicos, el oscilador de Poincaré con constante de relajación infinita al ciclo límite o modelo de isocrón radial (Hoppensteadt F.C. y Keener J.P., 1982). Este modelo tiene propiedades topológicas diferentes para estímulos fuertes y débiles. Para valores cercanos a un valor crítico de intensidad del estímulo, el modelo presenta una organización compleja. Esta propiedad del modelo es una propiedad genérica consecuencia de la existencia de un punto fijo inestable dentro de un ciclo límite estable (Ding E.J., 1987, Gómez et al.,

2001). Entonces, este modelo puede ser considerado como un modelo prototípico de una gran clase de modelos, incluyendo por ejemplo, el modelo de Fitzhugh-Nagumo de un marcapaso neural.

El modelo de red estudiada en este trabajo presenta comportamientos dinámicos complejos, con enganches de fase, bifurcaciones de duplicación de período, caos y cuasi-periodicidad. Cuando la relación entre los períodos intrínsecos de los osciladores (τ) es cambiada, se produce un cambio cualitativo en la organización de los enganches de fase y en las posibles relaciones de enganche de fase. Para valores de $\tau < 1/2$, existe un valor mínimo para la magnitud de la sinapsis que recibe el marcapaso más lento, sobre el cual el marcapaso más lento permanece silente. Los dos marcapasos acoplados pueden enganchar 1:1 sólo cuando el valor de $\tau > 1/2$. La organización global de las regiones de enganche de fase sigue una serie de reglas que valen para todos los valores permisibles de los parámetros del modelo. El rango de los valores posibles del número de rotación cambia sistemáticamente con τ siguiendo un patrón bien definido. Nosotros comparamos el comportamiento de la red estudiada aquí con otros modelos y redes biológicas, considerando si tienen o no curva de reseteo de fase monofásica o bifásica (o en general no monotónica). Esta comparación sugiere que el presente modelo de red presenta comportamientos que razonablemente se asemejan a los comportamientos que pueden ser observados en modelos detallados de redes y redes biológicas de marcapasos excitatorios acoplados con curvas de reseteo de fase bifásicas. También ésta comparación y algunas consideraciones matemáticas hechas en este estudio, sugieren que los comportamientos observados y su organización intrincada puede estar relacionada a la no monotonicidad de la curva de reseteo de fase y a la compleja transición topológica de los diagramas de bifurcación (Glass y Sun, 1994; Ding, 1987; Keener y Glass, 1984) observada en cada marcapaso de la red estudiada. A partir de los resultados

obtenidos acerca de la organización global de la dinámica de la red estudiada aquí, derivamos algunos principios acerca de cómo cambios en la magnitud de la sinapsis están relacionados a la dinámica de la red y sus capacidades computacionales. Concluimos que la comprensión de la organización global de la dinámica de las redes es un punto clave en la comprensión del efecto de mecanismos de modulación de la magnitud de la sinapsis.

2. El Modelo.

El modelo consiste de dos marcapasos neuronales acoplados mediante estímulos excitatorios. El período intrínseco de cada marcapaso (cuando el marcapaso no es perturbado) es denotado por τ_j , donde $j=1,2$, es un índice que denota un marcapaso en particular. La fase de cada oscilador se define como el tiempo transcurrido desde un evento de referencia hasta la i -ésima perturbación, tomando como unidad el período intrínseco del oscilador; esto es $\phi_{ij} = t_i / \tau_j$. Se asume que uno de los marcapasos tiene un período intrínseco menor que el otro. Al marcapaso con período menor se lo denomina M_1 y al otro M_2 , de tal forma que $\tau_1 < \tau_2$. Cuando M_1 descarga un potencial de acción, M_2 recibe una perturbación de magnitud s_2 , mientras que cuando M_2 libera un potencial de acción, M_1 recibe una perturbación de magnitud s_1 . La descarga de una espiga de M_1 en M_2 produce una modificación transitoria de la duración de su ciclo; la longitud del ciclo que recibe la perturbación, cambia de una duración τ_j a una duración de ciclo perturbada T_{ij} . Los ciclos siguientes, si no se producen nuevas perturbaciones, mantienen una longitud τ_j . Como producto de dicha perturbación, se produce un reseteo de fase, donde los potenciales de acción siguientes son producidos por el marcapaso en tiempos diferentes de los que hubieran ocurrido, si no hubiera recibido un potencial de acción. Se asume que no existe retraso entre el tiempo de descarga de un marcapaso y el reseteo de fase del otro marcapaso.

El comportamiento de cada marcapaso cuando no es perturbado sigue una trayectoria que es un ciclo límite, y se asume que si el marcapaso es perturbado, retorna a dicho ciclo en forma muy rápida. Como una primera aproximación, en lo que sigue, se modelizará el comportamiento de cada oscilador mediante el “oscilador de Poincaré” o “reloj isócrono radial” (Glass y Mackey, 1987; Winfree AT, 1980); el efecto de los potenciales de acción en cada marcapaso se modelizará mediante desplazamientos (s_j)

horizontales discretos en el espacio de fases (véase Figura 1). Cuando s_j toma un valor positivo decimos que el estímulo es excitatorio, mientras que cuando es negativo, que es inhibitorio. En el presente trabajo nos restringimos al caso de $s_1, s_2 > 0$. La trayectoria de cada oscilador se define mediante el siguiente sistema de ecuaciones en coordenadas polares,

$$\frac{d\rho_j}{dt} = k_j \rho_j (1 - \rho_j), \quad (1.1)$$

$$\frac{d\phi_j}{dt} = 1, \quad (1.2)$$

donde $j = 1, 2$, y k_j es la constante o tasa de relajación al ciclo límite, que controla la velocidad de retorno al ciclo límite, ρ_j es la distancia al punto fijo inestable del sistema en $(\phi_j=0, \rho_j=0)$ y ϕ_j es la fase para el marcapaso M_j . El marcapaso M_j libera un potencial de acción cuando $\phi_j=0$. Todas las trayectorias en el espacio de fases, excepto el punto de equilibrio, giran en sentido contra horario aproximándose al ciclo límite ($\rho = 1$). En el caso $k_j \rightarrow \infty$, que asumimos en este trabajo, el retorno al ciclo límite es instantáneo. Si el estado del marcapaso M_j en el instante inmediatamente anterior a una perturbación i -ésima es $(x_{ij}, y_{ij}) = (\rho_{ij} \cos(\phi_{ij}), \rho_{ij} \text{sen}(\phi_{ij}))$ su estado perturbado por una descarga del otro resulta ser:

$$(x_{ij} + s_j, y_{ij}) = (\rho'_{ij} \cos(\phi'_{ij}), \rho'_{ij} \text{sen}(\phi'_{ij})), \text{ donde,}$$

$$\rho'_{ij} = \left[\rho_{ij}^2 + s_j^2 + 2s_j \rho_{ij} \cos(2\pi\phi_{ij}) \right]^{1/2} \quad (2.1)$$

$$\phi_{ij}' = \frac{1}{2\pi} \text{Arc cos} \left(\frac{\rho_{ij} \cos(\phi_{ij}) + s_j}{\rho_{ij}'} \right) \quad (2.2)$$

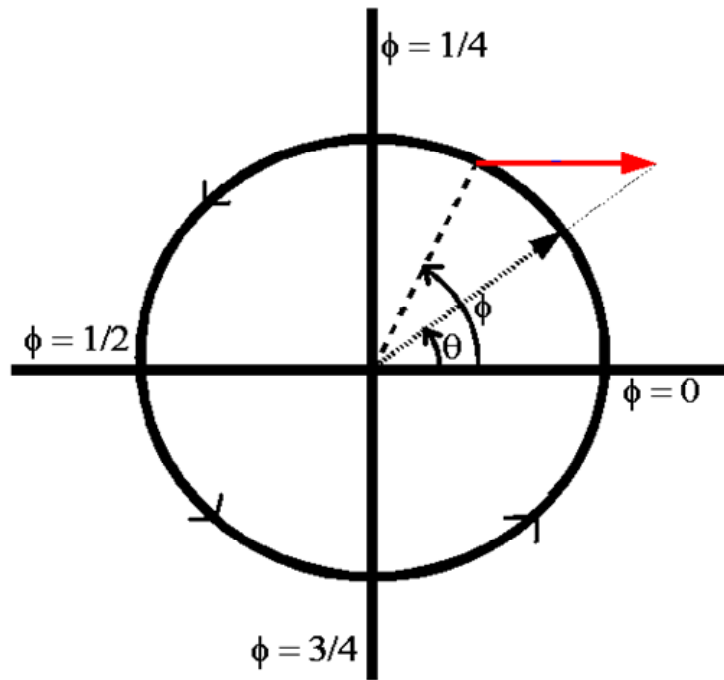


Figura 1. Espacio de fase en coordenadas polares del Oscilador de Poincaré. El círculo unidad es un ciclo límite globalmente atrayente para todos los puntos excepto el origen, que es un punto fijo inestable. Una perturbación de magnitud s cambia la fase de ϕ a θ .

Debido a que se asume una tasa de relajación infinita, el estado de cada oscilador inmediatamente antes de un estímulo i -ésimo, cambia de $(\phi_{ij}, 1)$ a $(\phi_{ij}', 1)$. La función que da el valor de ϕ_{ij}' en función de ϕ_{ij} para cada marcapaso M_j , esto es $\phi_{ij}' = f_j(\phi_{ij})$, se denomina curva de transición de fase o PTC, y en el caso de k_j infinita, tiene la forma,

$$\phi_{ij}' = f_j(\phi_{ij}) = \frac{1}{2\pi} \text{Arc cos} \left(\frac{\cos(2\pi\phi_{ij}) + s_j}{\sqrt{1 + s_j^2 + 2s_j \cos(2\pi\phi_{ij})}} \right). \quad (3)$$

Las PTC_j para cada marcapaso M_j tienen pendiente promedio 1 (curvas tipo 1), continuas y monotónicas, cuando las perturbaciones son pequeñas, y con pendiente promedio 0 (curvas de tipo 0), discontinuas y no monotónicas, cuando las

perturbaciones son grandes. Winfree (1980) revisó datos provenientes de diferentes preparaciones experimentales, que muestra que en muchas situaciones las PTC son de tipo 1 cuando las perturbaciones son pequeñas o tipo 0 cuando las perturbaciones son grandes. Las curvas de reseteo de fase correspondientes, $PRC = \phi'_{ij} - \phi_{ij} = f(\phi_{ij}) - \phi_{ij}$, se caracterizan por ser bifásicas.

La dinámica de la red es controlada por los períodos intrínsecos τ_j de los marcapasos M_j y por sus funciones de transición de fase. El período intrínseco del oscilador puede ser concebido como un parámetro “interno” de cada marcapaso, mientras que las funciones de transición de fase sintetizan la forma en que cada marcapaso interacciona con su entorno (Abramovich-Sivan S et al, 1998; Glass y Mackey, 1987; Winfree AT, 1980; Pavlidis, 1973). En esta red cada marcapaso responde a un estímulo excitatorio retrasándose cuando llega en la primera mitad del ciclo, $\phi_{ij} < 1/2$, o adelantándose cuando arriba en la segunda mitad del ciclo, $\phi_{ij} > 1/2$.

4. Resultados.

4.1. Resultados Analíticos.

El estado de los dos marcapasos acoplados M_1 y M_2 queda definido en el espacio de estados toroidal del sistema para cada tiempo t mediante $((\phi_1(t), \phi_2(t)))$. Si intersecamos las trayectorias de la red en el espacio de estados con $\phi_2 = 0$ se obtiene una sección de Poincaré. El mapa de Poincaré correspondiente a dicha sección está dada por la función de primer retorno, correspondiente a los puntos $\phi_{i1} = 0$.

En el instante en que el marcapaso M_1 descarga su i -ésimo potencial de acción, las fases de los marcapasos M_1 y M_2 son respectivamente, $\phi_{i1} = 0$ y ϕ_{i2} . Debido a que el marcapaso M_2 ha sido perturbado, su fase toma el nuevo valor $\phi'_{i2} = f_{i2}(\phi_{i2})$.

El tiempo que resta para que los osciladores M_1 y M_2 descarguen un nuevo potencial de acción, si no son perturbados, son respectivamente $T_1 = \tau_1$ y $T_2 = \tau_2(1 - \phi'_{i2})$.

Si $T_1 < T_2$, M_1 descarga un segundo potencial de acción sobre M_2 , cuando la fase de M_2 es $\phi_{(i+1)2} = \phi'_{i2} + \tau_1 / \tau_2$. Por el contrario, si $T_1 > T_2$, M_2 descarga un potencial de acción cuando la fase de M_1 es $(\tau_2 / \tau_1)(1 - \phi'_{i2})$; entonces, la fase de M_1

inmediatamente después de la perturbación resulta ser

$\phi'_{i1} = f_1((\tau_2 / \tau_1)(1 - \phi'_{i2})) = f_1((\tau_2 / \tau_1)(1 - f_{i2}(\phi_{i2}))$. El tiempo que resta ahora para

que los marcapasos M_1 y M_2 descarguen un nuevo potencial de acción si no son perturbados, son $T_1 = \tau_1(1 - \phi'_{i1})$ y $T_2 = \tau_2$, respectivamente. Si asumimos que $\tau_1 < \tau_2$,

resulta que $T_1 < T_2$. Por lo tanto, el próximo marcapaso en descargar es el marcapaso

M_1 , cuando la fase de M_2 es $\phi'_{i2} + (1 - \phi'_{i2}) + (\tau_1 / \tau_2)(1 - \phi'_{i1})$. De lo anterior resulta

que la siguiente función que expresa $\phi_{(i+1)2}$ en función de ϕ_{i2} ,

$$\phi_{(i+1)2} = g(\phi_{i2}) = \begin{cases} \tau + f_2(\phi_{i2}), & \text{si } f_2(\phi_{i2}) < 1 - \tau \\ 1 + \tau \left\{ 1 - f_1 \left(\frac{1 - f_2(\phi_{i2})}{\tau} \right) \right\}, & \text{si } f_2(\phi_{i2}) > 1 - \tau \end{cases} \quad (4)$$

donde, $\tau = \tau_1/\tau_2$ ($0 \leq \tau < 1$) es la relación de períodos de los marcapasos. El mapa de Poincaré para la red, puede definirse como el mapa en el intervalo $[0,1]$, dado por,

$$\phi_{(i+1)2} = g(\phi_{i2})(\text{mod}1). \quad (5)$$

Este mapa de Poincaré en particular, obtenido a partir de una sección que corresponde a los tiempos en los que alguno de los marcapasos de la red descarga un potencial de acción, lo denominaremos, con el nombre de mapa de descargas.

A partir de la ecuación (4) se puede obtener la función de reseteo de fase o PRC para el marcapaso M_2 acoplado a M_1 , como,

$$\Delta\phi_{(i+1)2} = \phi_{(i+1)2} - \phi_{i2} = g(\phi_{i2}) - \phi_{i2}. \quad (7)$$

A partir de la ecuación (7) el número de rotación ρ para los dos marcapasos acoplados, esta definido como,

$$\rho = \lim_{h \rightarrow \infty} \frac{1}{h} \sum_{i=0}^h \{ g(\phi_{i2}) - \phi_{i2} \}. \quad (8)$$

Cuando el mapa $g(\cdot)$ tiene un punto estable sobre un ciclo de período n , resulta que

$\rho = m/n$, donde, $m = \sum_{i=1}^n \{g(\phi_{i2}) - \phi_{i2}\}$. En este caso el comportamiento asintótico de la

red es tal que por cada n descargas de M_1 se producen m descargas de M_2 con un patrón periódico.

La estabilidad de los atractores estables de la red depende del mapa tangente correspondiente al mapa de descargas. Este mapa puede determinarse aplicando la regla de la cadena y se puede expresar como sigue,

$$\frac{d\phi_{(i+1)2}}{d\phi_{i2}} = \begin{cases} \frac{\partial f(\phi, s_2)}{\partial \phi} \Big|_{\phi=\phi_{i2}}, & \text{si } f(\phi_{i2}, s_2) < 1 - \tau \\ \left(\frac{\partial f(\phi, s_1)}{\partial \phi} \Big|_{\phi=\frac{1-f(\phi_{i2}, s_2)}{\tau}} \right) \left(\frac{\partial f(\phi, s_2)}{\partial \phi} \Big|_{\phi=\phi_{i2}} \right), & \text{si } f(\phi_{i2}, s_2) > 1 - \tau \end{cases} \quad (9)$$

donde,

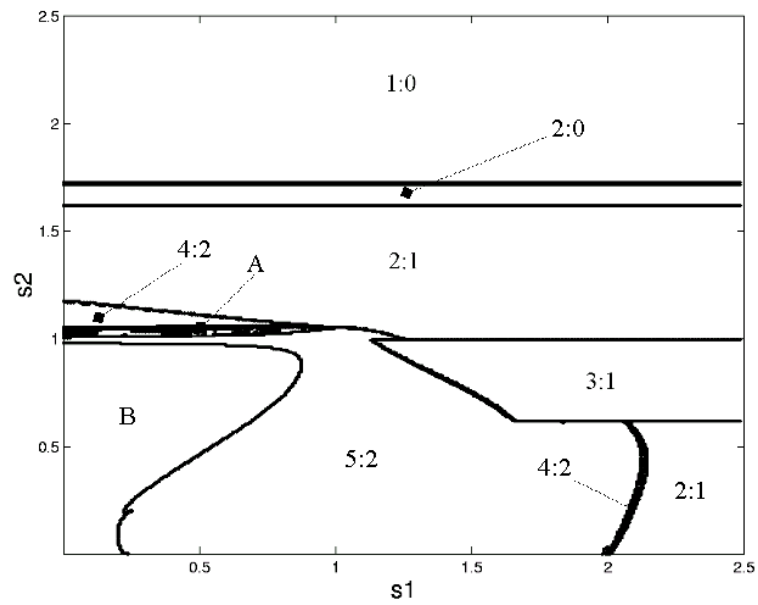
$$\frac{\partial f(\phi, s)}{\partial \phi} = \frac{1 + s \cos(2\pi\phi)}{1 + s^2 + 2s \cos(2\pi\phi)}, \quad (10)$$

es la pendiente de las PTC.

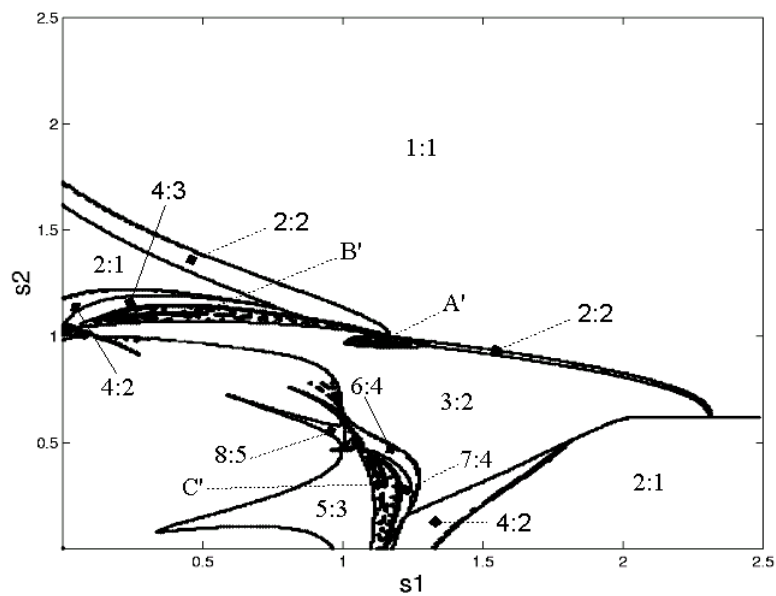
4.2. Resultados Numéricos.

4.2.1. Organización de las Regiones de enganche de fase.

Mediante métodos numéricos se determinaron los límites de las regiones de enganche de fase para diferentes valores de s_1 , s_2 y τ . En primer lugar, iterando el mapa de descargas para la red (Ec. 5) se localizaron los atractores estables periódicos. El enganche de fase $n:m$ correspondiente a cada ciclo de período n se determinó utilizando los valores estimados de los puntos de la órbita periódica y la curva de reseteo de fase para el marcapaso más lento. La Figura 2 muestra la organización de las regiones de enganches de fase para diferentes valores de los parámetros (s_1 , s_2 , τ). En la Figura 2 (a) se muestra la organización de las regiones de enganche de fase para $\tau=0.4$. Gran parte del espacio de parámetros está ocupada por enganches de fase de orden bajo, correspondientes a ciclos de período corto. Como muestra la Figura 2 (a), cuando $\tau=0.4$, el marcapaso más lento no puede descargar un potencial de acción si la magnitud del estímulo excitatorio sobre él supera cierto valor. Se aprecia también, que para esta relación de períodos no es posible que los dos marcapasos acoplados enganchen 1:1. De hecho, para valores de relación de períodos menores que $\frac{1}{2}$, no es posible que los marcapasos enganchen 1:1, si estos interactúan mediante estímulos excitatorios breves, con reseteo de fase instantáneo y tasa de retorno al ciclo límite infinita.



(a)



(b)

Figura 2. Regiones de enganche de fase $n:m$ para una relación de períodos $\tau=0.4$ (a) y $\tau=0.6$ (b). n y m corresponden al número de potenciales de acción liberados en el enganche de fase para el marcapaso más rápido y más lento, respectivamente. La región A está comprendida por zonas con una organización compleja de enganches de fase y por zonas con comportamiento aperiódico. En la región B predominan comportamientos de tipo aperiódico. En la región A', B' y C', los marcapasos presentan diversas relaciones de enganche, para algunos conjuntos de parámetros y presentan un comportamiento aperiódico para otros conjuntos de parámetros.

En la región A del espacio de parámetros (Figura 2 (a)), los marcapasos presentan enganches de fase, para algunos conjuntos de parámetros y presentan un comportamiento aperiódico para otros. En aquellos casos que se produce enganches de fase, es frecuente encontrar enganches que corresponden a órbitas periódicas de período mayor a los observados en el resto del espacio de parámetros. En la región del espacio de parámetros donde la magnitud de los estímulos excitatorios para ambos marcapasos son menores que uno, existe una región, que llamamos región B, en la cual, para casi todos los conjuntos de parámetros, no se producen enganches de fase.

Cuando $\tau > 1/2$, ambos marcapasos descargan siempre para todos los conjuntos de valores (s_1, s_2) y existe una subregión del espacio de parámetros para la cual ambos marcapasos enganchan 1:1. En la Figura 2.(b) se muestra la organización de la dinámica para un valor de $\tau = 0.6$. En este caso, en la región de parámetros donde la magnitud de s_1 y s_2 son ambas menores que uno, existe una subregión en la cual no existe enganche de fase para casi todos los conjuntos de valores de los parámetros. En la región A', B' y C', del espacio de parámetros (Figura 2 (b)), los marcapasos presentan diversas relaciones de enganche, para algunos conjuntos de parámetros y presentan un comportamiento aperiódico para otros conjuntos de parámetros. Al igual que en la región A (Figura 2.(a)), en aquellos casos que se produce enganches de fase en las regiones A', B' y C', es frecuente encontrar enganches que corresponden a órbitas periódicas de período mayor a los observados en el resto del espacio de parámetros. Una observación interesante es que en la región donde s_1 y s_2 son menores que uno, existe una subregión (no señalada) que presenta una geometría autosimilar, asociada a la secuencia de enganches $5+3 \cdot E:3+3 \cdot E$ donde E es un entero mayor o igual que cero.

A medida que se incrementa el valor de τ se observa una reorganización en la localización de los enganches de fase en el espacio de parámetros y en los enganches que pueden encontrarse. Esta transición es muy marcada cuando se compara la organización de regiones de enganche de fase correspondientes a valores de $\tau < 1/2$ con la organización de regiones de enganche de fase correspondientes a valores de $\tau > 1/2$. En la Figura 3 se muestra el rango de valores que toma el número de rotación $\rho = m/n$ en función de τ . Como se aprecia en la Figura 3, se produce un cambio abrupto en el rango de valores del número de rotación en $\tau = 1/2$.

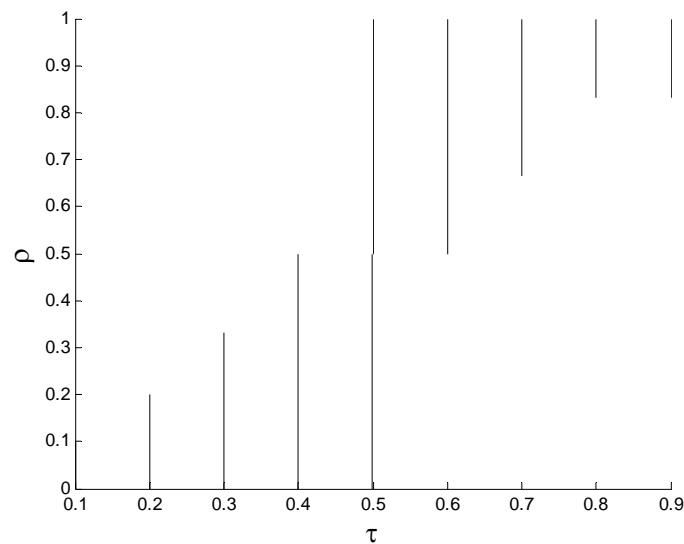


Figura 3. Rango de valores posibles del número de rotación $\rho = M/N$ (en el espacio de parámetros) en función de τ .

Si bien se produce una reorganización de las regiones de enganche de fase y un cambio en la composición de los enganches de fase encontrados, al variar el valor de τ , existe una serie de patrones comunes en la organización de las regiones de enganche, que no dependen de los valores de los parámetros del modelo. Mediante métodos numéricos se verificó, para diferentes valores de τ , si las regiones de

enganches de fase, correspondientes a ciclos de periodo $n \leq 300$, presentaban algún patrón general de organización. Los patrones que se encontraron se resumen en la siguiente proposición:

Proposición. Dado un enganche de fase $n:m$, para dos osciladores de Poincaré acoplados, con constante de relajación infinita y sin retraso en los estímulos:

- a) $n \geq m$;
- b) Si n y m no tienen divisores comunes, se pueden encontrar otros dos enganches de fase $n_1:m_1$ y $n_2:m_2$, tal que, $n:m = (n_1+n_2) : (m_1+m_2)$;
- c) Si existe $k = \text{máximo común divisor}(n,m) > 1$, entonces existe un enganche de fase $n': m'$, tal que, $kn' : km' = n:m$.

La exploración mediante métodos numéricos de la estabilidad global del modelo considerado, sugiere que este modelo no presenta biestabilidad o multiestabilidad. Se exploró la posibilidad de biestabilidad o multiestabilidad para $\tau=0.4$ y $\tau=0.6$, para una muestra de 10 condiciones iniciales, seleccionadas con una distribución uniforme $[0,1]$. No se encontraron cambios en la organización de las regiones de enganche de fase, lo que sugiere que los atractores estables encontrados, para esos valores de τ , podrían ser globalmente estables. Estos resultados se corroboraron teóricamente para algunos casos particulares. Por ejemplo, para $\tau = 0.4$, se encontró que para una subregión del espacio de parámetros, donde se produce un enganche de fase $1:0$, el mapa de Poincaré es continuo y diferenciable para todo valor de ϕ y su mapa tangente toma siempre valores menores que 1, lo cual implica que el punto fijo correspondiente al enganche de fase $1:0$ es globalmente estable (Martelli M, 1992).

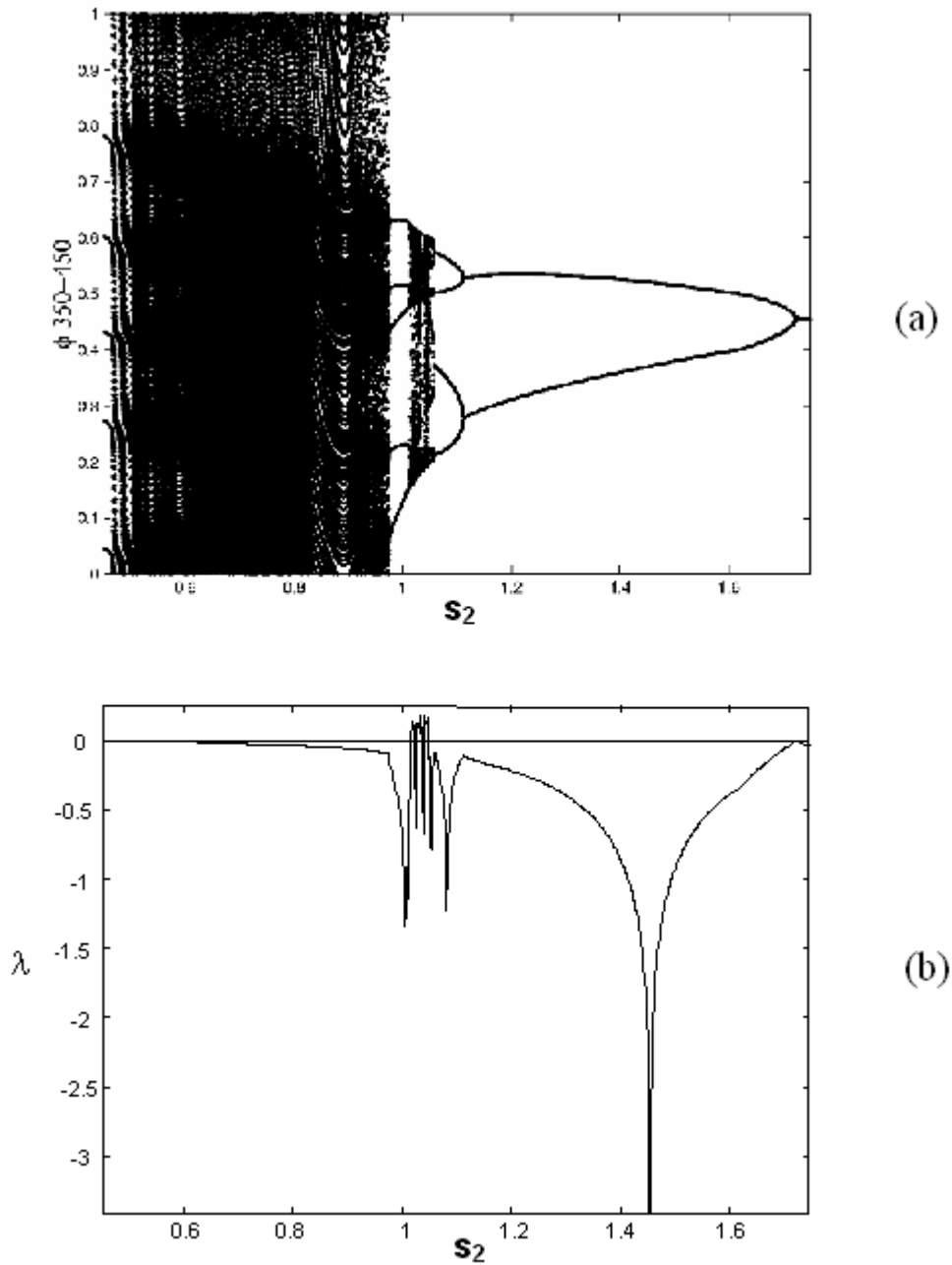


Figura 4. (a) Diagrama de bifurcación correspondiente a la transición $1:0 \rightarrow 2:0 \rightarrow 4:2 \rightarrow A \rightarrow 5:2 \rightarrow B \rightarrow 5:2$ de la Figura 1 (a), con $s_1=0.5$. (b) Número de Lyapunov en función de s_2 .

4.2.2 Enganche de fase 1:1 y descargas simultaneas.

En las regiones donde se producen enganches de fase 1:1 se encuentran dos tipos de comportamientos. Cuando la relación de períodos intrínsecos τ es casi

1, los dos marcapasos presentan sus descargas casi simultáneas. Para otras relaciones de períodos, donde se observan enganches de fase 1:1, las descargas del oscilador rápido se producen cuando el oscilador lento se encuentra en una fase menor que τ (Figura 5).

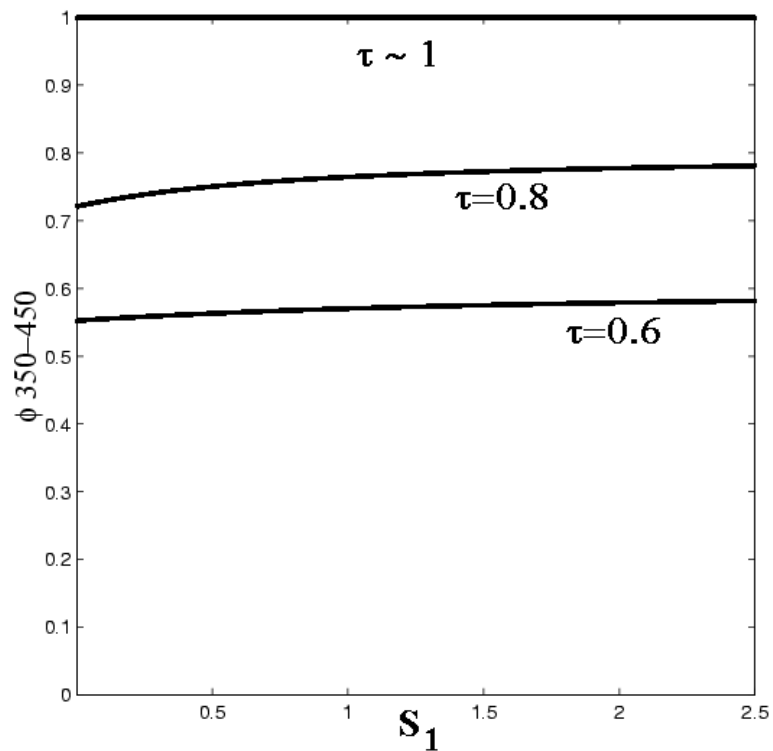
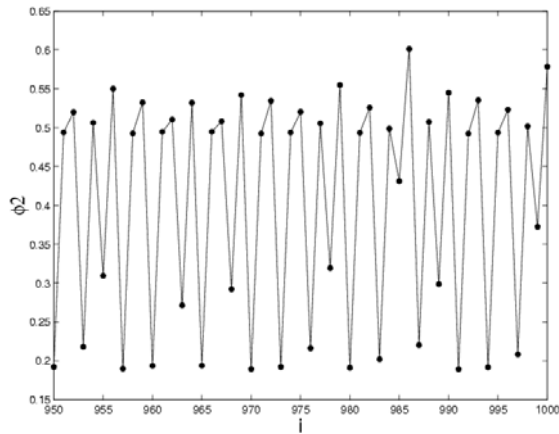


Fig. 5. ϕ_{i2} (para $350 \leq i \leq 450$) versus S_1 para $\tau = 0.6, 0.8$ y 1^- , cuando $\phi_{i1} = 0$, para $S_2 = 2$.

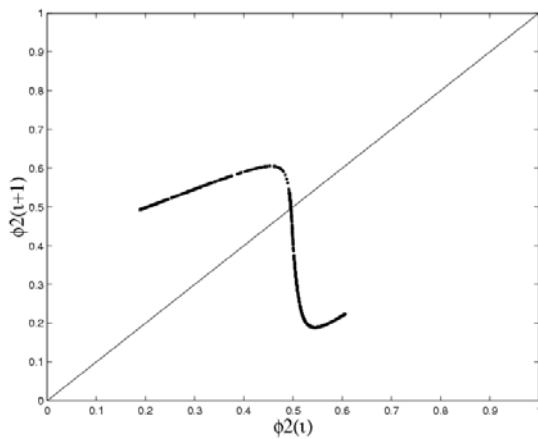
4.2.3. Cascadas de Duplicación de Períodos y Caos.

Para diferentes valores de τ se encontraron regiones del espacio de parámetros (s_1, s_2) donde existe una transición de cascadas de duplicación de períodos que terminan en atractores caóticos con estructura fractal (atractores caóticos extraños). La definición operativa que se utilizó para establecer la presencia de un atractor caótico, es que el valor estimado del exponente de Lyapunov fuera positivo en un atractor acotado; esto es, si existían evidencias de sensibilidad a las condiciones iniciales en un atractor acotado. Para corroborar dicho resultado, se consideraron también los siguientes criterios: un espectro de potencias de “banda ancha”, un autocorrelograma con un patrón similar al observado con ruido blanco, la forma del mapa de retorno y la representación gráfica de la trayectoria del sistema, descartando el transitorio. La complejidad de los atractores se evaluó mediante la dimensión de correlación, D_2 . La definición operativa de atractor extraño se basó en un valor estimado de la D_2 fraccionario. La interpretación de un valor fraccionario como evidencia de la presencia de un atractor extraño consideró también la sensibilidad del estimado de D_2 con relación a los siguientes puntos: (a) la longitud de la órbita considerada; (b) el número de primeras observaciones descartadas. Cuando se encontró un valor estimado fraccionario para D_2 , se verificó que este no tendiera a aproximarse a un valor entero, al aumentar el número de iteraciones y el número de primeras observaciones descartadas.

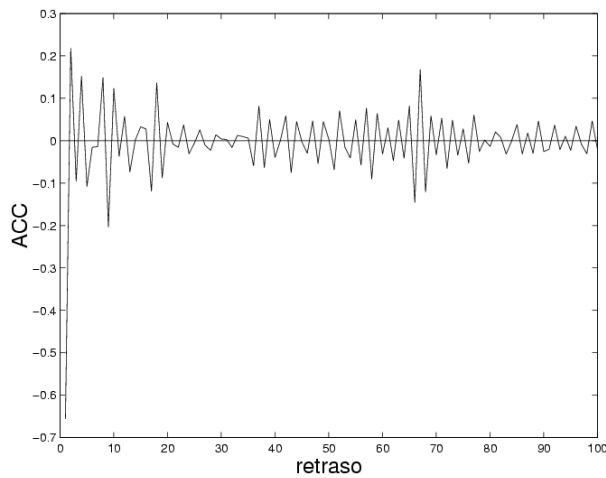


(a)

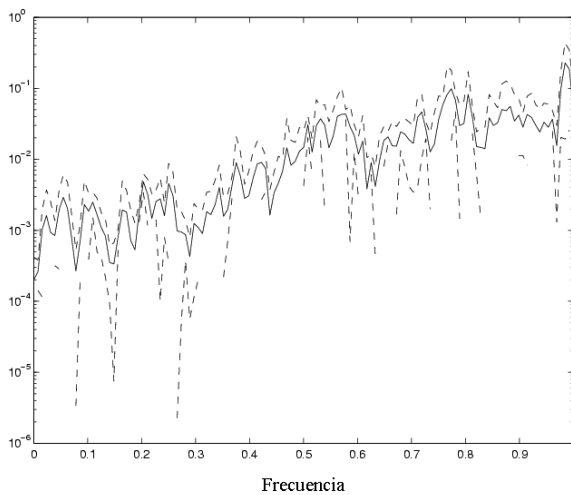
Figura 6. (a) Órbita obtenida iterando desde $\phi = 0.4$, para $\tau = 0.4$, $s_1 = 0.5$ y $s_2 = 1.045$. (b) Mapa de primer retorno para los mismos parámetros y condiciones iniciales.



(b)



(a)



(b)

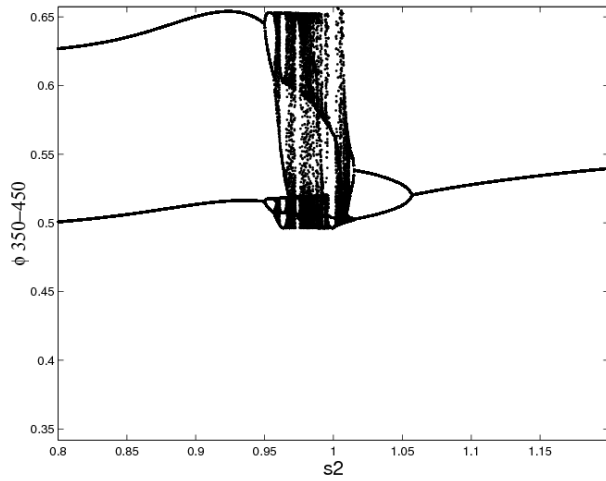
Figura 7. (a) Autocorrelograma para la órbita que resulta de iterar a partir de $\phi = 0.4$, para $\tau = 0.4$, $s_1 = 0.5$, $s_2 = 1.045$. (b) Espectro de potencias para la misma órbita, indicado con línea continua e intervalo de confianza del 95% indicado con línea discontinua.

En la Figura 4.(a) se presenta el diagrama de bifurcación de codimensión-1 correspondiente a la transición $1:0 \rightarrow 2:0 \rightarrow 4:2 \rightarrow A \rightarrow 5:2 \rightarrow B \rightarrow 5:2$ que ocurre para $\tau = 0.4$ y $s_1 = 0.5$. En la Figura 4. (b) se presenta el número de Lyapunov en función de s_2 para dicha transición. Cuando s_2 está entre 1.06 y 1.75 el valor del exponente de Lyapunov es negativo, salvo en valores puntuales donde es cero, que corresponden a puntos donde ocurre una bifurcación de duplicación de período. En dicho intervalo la D_2 vale cero. En el intervalo de valores de s_2 , 1.01 a 1.05, se observan valores del exponente de Lyapunov

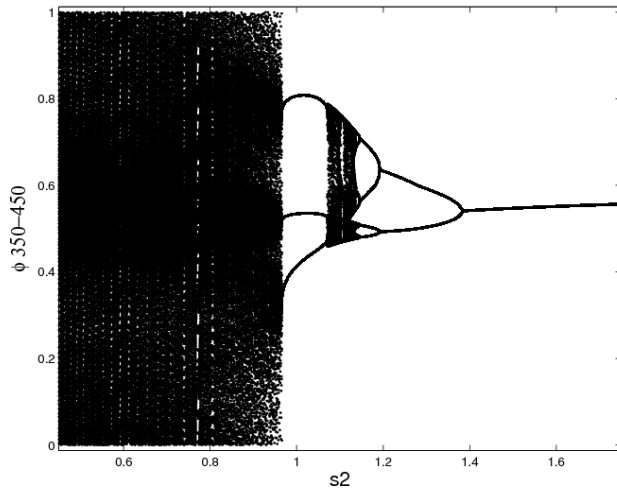
positivos junto con valores de D_2 fraccionarios, así como también valores negativos junto con valores nulos de D_2 . En las Figuras 6 y 7 se describe la dinámica para un ejemplo de atractor caótico extraño, que resulta de iterar el mapa de Poincaré, a partir de $\phi=0.4$, para $\tau=0.4$, $s_1=0.5$ y $s_2=1.045$. La transición de duplicación de periodos hacia un atractor caótico extraño parece ser un fenómeno que ocurre para diversos valores de τ . En la Figura 8 se presentan los diagramas de bifurcación de codimensión-1 que muestran la transición a través de las regiones A', B' y C' para $\tau=0.6$.

4.2.4 Cuasiperiodicidad.

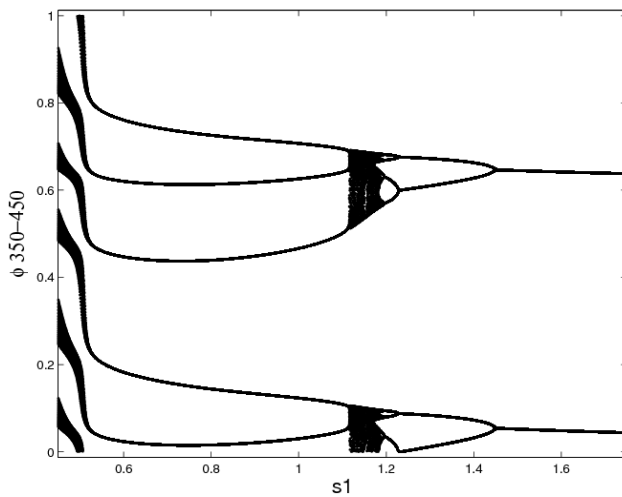
Para varios valores de τ se encontraron también conjuntos de valores (s_1, s_2) , incluidos en la región $s_1, s_2 < 1$, donde existe atractores estables cuasiperiódicos. En la Figura 4. (a), para el intervalo de valores de s_2 , 0.46 a 0.97, y $\tau=0.4$, se encuentran para casi todos los valores de s_2 en dicho intervalo, atractores aperiódicos, con exponente de Lyapunov, $\lambda = 0$, y dimensión de correlación $D_2=1$. En la Figura 8. (b), para $\tau=0.6$, existen otra región incluida en $s_1, s_2 < 1$, donde se encuentran atractores cuasiperiódicos.



(a)



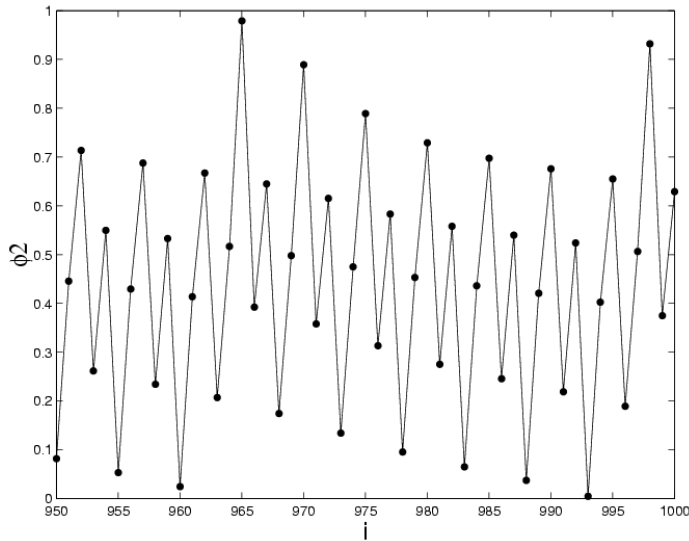
(b)



(c)

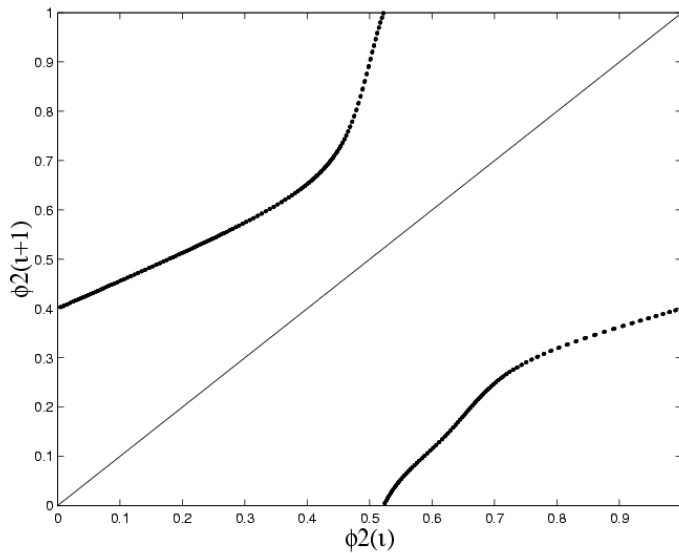
Figura 8. (a) Diagrama de bifurcación correspondiente a la región A' de la Figura 2 (b), para $s_1=1.13$. (b) Diagrama de bifurcación correspondiente a la región B' de la Figura 2 (b), para $s_1=0.5$. (c) Diagrama de bifurcación correspondiente a la región C' de la Figura 2 (b), para $s_2=0.16$. En los tres casos $\tau=0.6$.

En las Figuras 9 y 10 se describe la dinámica para un ejemplo de atractor estable cuasiperiódico, que resulta de iterar el mapa de Poincaré, a partir de $\phi=0.4$, para $\tau=0.4$, $s_1=0.5$ y $s_2=0.8$.

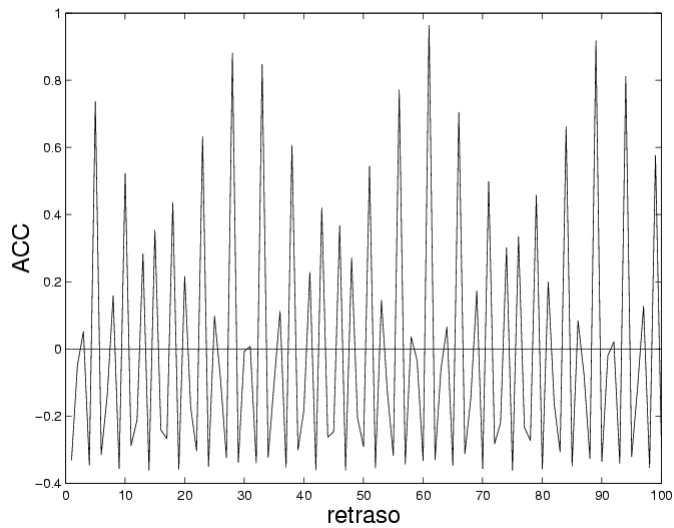


(a)

Figura 9. (a) Órbita obtenida iterando desde $\phi=0.4$, para $\tau=0.4$, $s_1=0.5$ y $s_2=0.8$. (b) Mapa de primer retorno para los mismos parámetros y condiciones iniciales.

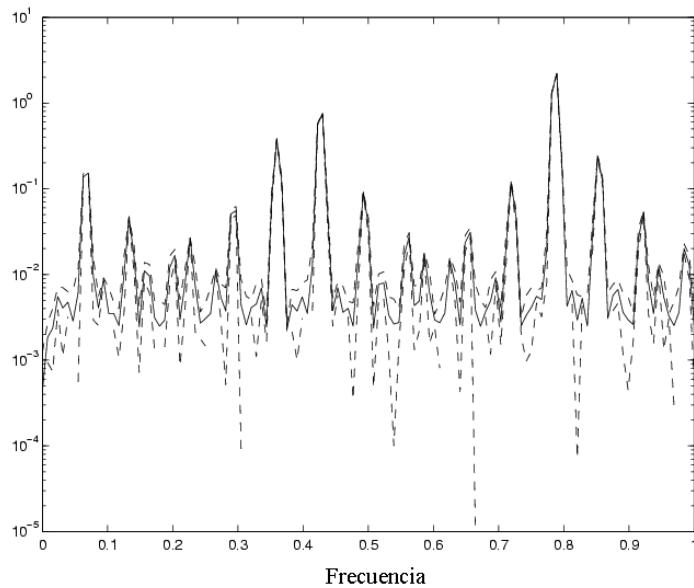


(b)



(a)

Figura 10. (a) Autocorrelograma para la órbita que resulta de iterar a partir de $\phi = 0.4$, para $\tau = 0.4$, $s_1 = 0.5$, $s_2 = 0.8$. (b) Espectro de potencias para la misma órbita, indicado con línea continua e intervalo de confianza del 95% indicado con línea discontinua.



(b)

5. Discusión.

Los resultados obtenidos a partir de este estudio dan una aproximación en dos problemas generales importantes en neurociencias: (1) ¿cómo la dinámica de unidades neurales individuales se relaciona con la organización global de la dinámica de la red?; (2) ¿Cuáles son las implicaciones funcionales de cambios en la magnitud de la sinapsis? Como se explica debajo, estos dos problemas fundamentales, están estrechamente relacionados. Nuestra aproximación global a estos problemas involucra modelos matemáticos generales simplificados que sintetizan las propiedades dinámicas principales de marcapasos neuronales. Ya que funciones tales como curvas de reseteo de fase o curvas de transición de fase, pueden ser obtenidas experimentalmente, y pueden ser usadas para caracterizar las propiedades topológicas del marcapaso neuronal (Glass L, Winfree AT, 1984), nuestro objetivo de largo plazo es entender cómo las propiedades de tales funciones se relacionan con la organización global de la dinámica. En este estudio investigamos la organización global de la dinámica en dos osciladores acoplados con estímulos excitatorios positivos, donde cada oscilador tiene una curva de reseteo de fase bifásica. Para modelar este sistema, consideramos como unidad de la red un modelo prototípico de oscilador biológico, el oscilador de Poincaré con tasa de relajación infinita a el ciclo límite o modelo de reloj isócrono radial. La interacción entre ellos fue modelada por funciones delta de Dirac.

Relación con otros modelos.

El alcance de los resultados que pueden ser inferidos a partir del estudio del presente modelo, puede ser delimitado en algún grado usando algunos argumentos matemáticos acerca de la relación entre el modelo de Poincaré y otros modelos biofísicos o matemáticos detallados. El oscilador de Poincaré es un modelo prototípico de ciclo límite en dos dimensiones. Este puede ser derivado a partir de otros modelos de

dos dimensiones, con un ciclo límite estable rodeando a un punto fijo inestable, por un cambio de coordenadas (Ding, EJ., 1987). Los modelos que comparten la misma estructura geométrica o topológica también comparten algunas propiedades que son preservadas bajo transformaciones topológicas. Entonces, los resultados presentados aquí dan una aproximación general sobre la organización global de la dinámica en modelos de dos dimensiones que comparten la misma estructura topológica. Adicionalmente, el oscilador de Poincaré puede ser derivado como una aproximación de fase a los modelos de osciladores de Fitzhugh-Nagumo y de van der Pol (Hoppensteadt, FC. Y Keener, 1982), y el modelo estudiado también da una aproximación de la organización global de la dinámica de estos modelos. Si asumimos que un estímulo sólo afecta el tiempo de ocurrencia de la próxima espiga a dicho estímulo, entonces, otra forma de entender si los resultados presentados aquí pueden ser extendidos de alguna forma a otros modelos, involucra considerar la relación entre sus curvas de reseteo de fase.

Dos marcapasos multicelulares acoplados bidireccionalmente.

Puesto que el modelo de red considerado en este estudio está basado en asunciones dinámicas y no considera una descripción biofísica detallada, puede ser usado como un modelo de dos marcapasos multicelulares acoplados bidireccionalmente, cada uno formado por neuronas sincronizadas. Con esta aproximación, esto es, considerando una población de neuronas con actividad coherente como un oscilador de relajación no lineal, la respuesta del potencial de campo de la región CA3 a estímulos en el axón de células granulares (Hayashi, H. y col., 1995), y la respuesta de una población de neuronas con actividad coherente en la región CA3, el acoplamiento artificial bidireccional con el modelo de oscilador de Poincaré fue estudiado experimentalmente (Katayama N. y col., 2000). Un ejemplo de una red neural con una curva de reseteo de

fase similar a la presentada por el modelo de Poincaré se encuentra en una red neural de marcapasos que fuerza el sistema pilórico motor de la langosta espinosa (Ayers JL. y Selverton AI., 1977).

Organización global de la dinámica.

Los resultados a partir de este estudio muestran que el modelo de red presenta una dinámica remarcablemente compleja. Esta complejidad se manifiesta por la presencia de una rica colección de comportamientos dinámicos cualitativamente diferentes, incluyendo enganches de fase, cascadas de duplicación de períodos, caos y cuasi-periodicidad, y por las complejas bifurcaciones observadas entre ellos. Esta notable complejidad en la organización global de la dinámica es también sugerida por la comparación con otros modelos para los cuales se han llevado a cabo estudios suficientemente detallados. Por ejemplo, la organización global de la dinámica es más compleja que la dinámica observada en los modelos de red de dos marcapasos acoplados bidireccionalmente de integradores y disparo y de integradores con pérdida (Gómez L. y Budelli R., 1996). El hecho de que el modelo estudiado aquí, presente una colección similar de comportamientos dinámicos, a los presentados por modelos más detallados (Endresen LP., 1997), sugiere que esta complejidad puede ser una característica general de una gran clase de redes biológicas de marcapasos neurales acoplados.

Los diagramas de bifurcación dan una introducción de cómo esta organización depende de la magnitud de las sinapsis y la relación entre períodos intrínsecos. Grandes cambios en la magnitud de la sinapsis no cambian el patrón de descarga, si el sistema no está cerca de uno de los bordes de su región de enganche de fase o en general cerca de una bifurcación. En contraste, incluso cambios relativamente pequeños en τ pueden

producir una drástica reorganización en el patrón de descargas de la red. Esta reorganización involucra cambios de todo el repertorio de posibles comportamientos dinámicos de la red, para todos los valores posibles de la magnitud de la sinapsis. A pesar de la importante reorganización producida por cambios en τ , mostramos que existe un patrón de organización que es válido para todos los valores admisibles del espacio de parámetros. Para todos los valores de τ , en un enganche de fase, el número de descargas de el marcapaso más rápido es siempre mayor o igual a el número de descargas del marcapaso más lento (o $n \geq m$). A diferencia del modelo de dos marcapasos acoplados estudiado por Allen (1983), en el presente modelo, cómo también en los modelos de integrador y disparo y el integrador con pérdida (Gómez. y Budelli, 1996; Budelli y col., 1991) encontramos enganches de fase $n:m$ con divisor común distinto de 1. En el presente modelo, encontramos además que si existe un enganche de fase $n:m$ con divisor común $k \neq 1$, entonces debe existir otro enganche de fase $n^*:m^*$, tal que, $n=kn^*$ y $m=km^*$. Los enganches de fase $n:m$ que no tienen divisores comunes forman una serie de Farey cómo fue reportado en otros modelos (Gómez y Budelli, 1996; Budelli y col., 1991; Allen, 1983). Sin embargo, las localizaciones en el espacio de parámetros de las regiones de enganche con y sin divisores comunes son sustancialmente más intrincadas.

Enganche de fase 1:0

Las simulaciones muestran que el marcapaso más lento permanece silente para $\tau < \frac{1}{2}$ y a partir de un valor mínimo de la magnitud de la sinapsis. El valor exacto de τ que define el límite de existencia del comportamiento silente depende de características específicas de las curvas de reseteo de fase. Este valor específico es consecuencia del hecho que la curva de resteo de fase es negativa sólo para estímulos excitatorios con una

fase menor que $\frac{1}{2}$. Sin embargo, este comportamiento silente fue también encontrado en un modelo de dos células marcapaso excitatorias acopladas bidireccionalmente, basado en el modelo de (Endresen, 1997). En contraste, en el modelo de integrador con pérdida, cómo también en el modelo de integrador y disparo, que tienen curvas de reseteo monofásicas, este comportamiento es observado solo cuando al menos uno de los marcapasos es inhibitorio (Gómez y Budelli, 1996). Entonces, para que un comportamiento silente pueda ocurrir, las observaciones previas sugieren que es necesario que el marcapaso en la red tenga curvas de reseteo de fase bifásicas o incluso con formas más complejas.

Enganche de fase 1:1 con y sin descargas simultaneas.

Cuando τ es cercano a 1, los dos marcapasos descargan casi simultáneamente, y para otros valores de τ , el marcapaso más rápido descarga cuando el marcapaso más lento está en una fase menor que τ . Este comportamiento es también encontrado en un modelo de 2 células marcapaso acopladas, basado en una curva de reseteo de fase lineal por intervalos (Abramovich S., Akselrod S, 1998). Sin embargo, en el modelo de dos integradores con pérdida acoplados con todas las sinápsis excitatorias, el único comportamiento observado es enganche de fase 1:1 con descargas simultaneas (Gómez y Budelli, 1996). Una observación interesante es que la sincronización en nuestro modelo de red es, en gran medida independiente de la magnitud de las sinápsis involucradas. Este comportamiento fue también encontrado experimentalmente en células estelares excitatorias acopladas bidireccionalmente mediante técnicas de clampeo de voltaje dinámico (Netoff y col., 2005). En estas células, cómo en nuestro modelo, las curvas de reseteo de fase son bifásicas. Entonces, en relación a su comportamiento de sincronización, nuestro modelo de red se comporta en una forma

similar a sistemas biológicos y otros modelos matemáticos de redes, con curvas de reseteo de fase bifásicas que han sido estudiadas, pero difiere de lo que se encuentra en redes con curvas de transición de fase monofásicas. Las observaciones previas sugieren, que para que dos marcapasos excitatorios acoplados puedan presentar enganches de fase con y sin descargas simultaneas, estas redes deben tener curvas de reseteo de fase bifásicas o de formas más complejas.

Cuasi-periodicidad y caos.

Cuasiperiodicidad ocurre en un rango amplio de valores de τ , en un subconjunto de la región $0 < s_1, s_2 < 1$ en el cual el mapa de Poincaré es invertible. El comportamiento en esta región sugiere que las propiedades básicas del mapa de Poincaré permanecen similares al cambiar τ . Cuando los valores de s_1 y s_2 ambos se aproximan a cero, el comportamiento del modelo de red estudiado aquí se aproxima al comportamiento de dos mapas de círculo seno acoplados (Ding E.J., 1987). Fuera de la región $0 < s_1, s_2 < 1$ el mapa de Poincaré es no invertible, y están presentes cascadas de duplicación de períodos y caos para varios conjuntos de valores de los parámetros. Resultados numéricos sugieren que existen tres conjuntos de valores de los parámetros que presentan bifurcaciones de duplicación de período y caos, pero con diferentes formas de transición. El hecho de que este modelo presenta cascadas de bifurcaciones de duplicación de período y caos concuerda con resultados obtenidos con un modelo biofísico detallado (Endresen, L.P., 1997) y contrasta con la dinámica de las redes de 2 marcapasos acoplados de integradores con pérdida, que solo tienen enganches de fase y comportamientos cuasiperiódicos (Gómez y Budelli, 1996).

Plausibilidad biológica de los comportamientos encontrados.

Desde un punto de vista fisiológico y matemático, esperamos que el comportamiento de la red estudiada se asemeje al de otras redes con unidades neurales con curvas de reseteo de fase cualitativamente similares a las encontradas en el oscilador de Poincaré (Winfree, 1980). Por ejemplo, en células corticales talámicas del núcleo reticulado genicular lateral del gato, las curvas de reseteo de fase son similares a las del modelo de oscilador de Poincaré (Soltesz y Crunelli, 1991). No obstante, la principal limitación del modelo, como un modelo general, es la restricción a curvas de reseteo de fase simétricas. Por ejemplo, en las células estelares de la capa II del cortex entorrino medial, presentan curvas de reseteo de fase similares, excepto, por la falta de simetría observada en el modelo de oscilador de Poincaré (Acker y col., 2003).

Las investigación de la organización global de la dinámica de redes de marcapasos neurales experimentales o mediante el análisis de modelos detallados, presentan un problema muy difícil: frecuentemente dan información muy fragmentaria, para llevar a cabo comparaciones detalladas. A pesar de ello, existe alguna información útil a partir de este tipo de estudios. Por ejemplo, el modelo biofísico detallado estudiado por Endresen (1997) de dos células excitatorias acopladas, que exactamente describe la forma de onda de cada célula de la red, presenta la misma colección de clases de comportamiento dinámico que la encontrada en el modelo considerado aquí. Esto sugiere que esta colección de comportamientos puede en realidad ocurrir en redes biológicas. En otro ejemplo, la sincronización en células estelares acopladas bidireccionalmente mediante estímulos excitatorios, se comporta en una forma cualitativamente similar a nuestro modelo de red (Netoff col., 2005). Entonces, esta información sugiere que los fenómenos observados en nuestro modelo de red, en

relación al comportamiento de sincronización en la red, realmente ocurre en redes biológicas.

Implicaciones Funcionales de cambios en la magnitud de las sinápsis.

Si bien existe un interés de investigación en el estudio de la regulación de la intensidad de la sinápsis, se le presta menor atención a sus implicaciones funcionales. Un primer paso, para entender si cambios en la intensidad sináptica en una red tiene alguna implicación funcional, comprende la observación de algún cambio en la dinámica de la red. Este cambio en el comportamiento dinámico está directamente relacionado al cambio en el patrón de descargas de la red, y este a sus capacidades computacionales (Segundo, 2000; Stiber y Segundo, 1993). Estudios sobre las implicaciones de cambios en la intensidad sináptica en neuronas individuales muestran que algunos cambios pequeños en la intensidad de la sinápsis pueden ser más efectivos que otros más grandes, y incluso algunos cambios grandes pueden no tener consecuencias en el comportamiento de la neurona (Golman y col., 2001; Prinz y col., 2003). En lo que sigue, a partir de resultados obtenidos concernientes a la organización global de la dinámica de la red estudiada, enumeramos y valoramos los principios que pueden estar involucrados acerca del efecto de la regulación de la intensidad sináptica sobre las capacidades computacionales de una red de marcapasos neurales acoplados. Estos principios son colorarios de lo siguiente: las consecuencias funcionales de cambios en la intensidad sináptica dependen de la organización global de la dinámica de la red.

La proporción del espacio de parámetros ocupado por un comportamiento dinámico particular es un punto importante en la evaluación de la significación funcional de regulaciones de la intensidad de la sinápsis. Ilustraremos esto en el caso de enganches de fase (véase Figura 2). Una región de enganche de fase corresponde a un

subconjunto del espacio de parámetros que corresponde al mismo comportamiento dinámico y patrón de descargas de la red. Entonces, regiones de enganche de fase como 1:0 para $\tau=0,4$ o 1:1 para $\tau=0,6$, representan comportamientos muy confiables de la red. Incluso grandes cambios en la intensidad sináptica en la red no cambian el patrón de descargas. Un ejemplo extremo de comportamiento confiable de la red es la región de enganche 1: 1 para τ cercano a 1. En este caso la proporción del espacio de parámetros tomada por la región 1:1 es cercana a 1 y entonces todos los marcapasos en la red descargan simultáneamente con un período muy regular, independientemente de cualquier cambio que pueda ocurrir en la intensidad sináptica.

La forma de la región del espacio de parámetros tomada por un comportamiento dinámico particular es otro punto concerniente al efecto de la regulación de la intensidad sináptica en la dinámica de la red. Por ejemplo, una región simple y conexa tal como 1:0 para $\tau=0,4$, esta relacionada al efecto relativamente más simple del cambio de intensidad sináptica en la dinámica de la red, que regiones no conexas tales como 2:1 para $\tau=0,4$ o regiones más intrincadas tales como 5:2 para $\tau=0,4$ y 3:2 para $\tau=0,6$. En el caso de la región 1:0 para $\tau=0,4$, cambios en s_1 no afectan la dinámica de la red, mientras que cambios pequeños a moderados en s_2 , tienen siempre efectos similares, porque la única posible transición es $1:0 \rightarrow 2:0 \rightarrow 2:1$. En contraste, la región 2:1 para $\tau=0,6$, debido a que es no conexa con forma relativamente más compleja, incluso cambios pequeños a moderados en intensidad sináptica tienen consecuencias diversas en la dinámica de la red.

El impacto en el comportamiento de la red de cambios en intensidad sináptica depende del valor actual de la magnitud de la sinápsis en la red. Por ejemplo, considérese una red en un punto en el espacio de parámetros cerca del límite entre las regiones 3:2, 4:2 y 6:4, y cerca de la región C' en el diagrama de bifurcación para $\tau=0,6$

(Figura 2). En este caso incluso relativamente pequeños cambios en intensidad sináptica pueden producir cambios en la dinámica de la red. De hecho, si los cambios son tales que la nueva posición de la red en el espacio de parámetros es en la región C' , entonces, la red puede sufrir un cambio más dramático en su dinámica, cambiando a partir de un comportamiento periódico a uno cuasiperiódico o caótico. Por el contrario, si la red está en el punto $(s_1=2, s_2=2)$ en la región $1:0$ en el diagrama de bifurcación para $\tau=0,4$, cambios en intensidad sináptica en general no tienen un efecto tan drástico en la dinámica de la red.

Sumario.

Estudiamos la organización global de la dinámica en una red de dos marcapasos excitatorios acoplados bidireccionalmente en la cual los marcapasos tienen curvas de reseteo bifásicas. A partir de este estudio damos una descripción coherente de cómo la dinámica está organizada, y describimos los comportamientos cualitativos que esta red presenta. Comparamos el comportamiento de la red estudiada aquí con otros modelos o redes biológicas, considerando si tienen o no curvas de reseteo de fase monofásicas o bifásicas (o en general no-monotónicas). Esta comparación sugiere que el presente modelo de red razonablemente asemeja los comportamientos que pueden ser observados en modelos de redes detalladas y redes biológicas de marcapasos excitatorios acoplados con curvas de reseteo de fase bifásicas. También esta comparación y las consideraciones matemáticas hechas previamente sugieren que el comportamiento observado y su intrincada organización podrían estar relacionados a la no-monotonicidad de la curva de reseteo de fase y las transiciones complejas entre las diferentes propiedades topológicas observadas en cada marcapaso de la red estudiada. A partir de los resultados obtenidos sobre la organización global de la dinámica de la red estudiada aquí, derivamos algunos principios sobre cómo cambios en la intensidad sináptica están

relacionadas con la dinámica de la red y sus propiedades computacionales. Concluimos que la comprensión de la organización global de la dinámica de las redes es un punto clave en la comprensión del efecto de mecanismos de modulación de la intensidad sináptica tal como los involucrados en el aprendizaje. Sin embargo, queda por verse si nuestros hallazgos sobre el modelo estudiado aquí generalizan a otros modelos complejos. En particular, la importancia de una mayor dimensionalidad de la dinámica de cada marcapaso en la red es un tópico de investigación actual.

6. Referencias.

1. Abramovich-Sivan y col.(1998). A pacemaker cell pair model based on the phase response curve, *Biol Cybern*, 79:77-86.
2. Ahissar E(1997) Decoding temporally encoded sensory input by cortical oscillations and thalamic phase comparators. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 11633-11638.
3. Acker C. D, et al. (2003) Synchronization of strongly coupled excitatory neurons : relating Network Behaviour to Biophysics. *Journal of Computational Neurosciences*, 15:71-90.
4. Allen (1983).On the arithmetic of phase-locking: coupled neurons as a lattice on \mathbb{R}^2 . *Physica 6D*: 305-320.
5. Ayers JL y Selverston AI.(1997) Synaptic control of an endogenous pacemaker network. *J. Physiol.(Paris)* 73, 453-461.
6. Bressler SL y Kelso JA (2001) Cortical coordination dynamics and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(1):26-36.
7. Bressler SL (2002) Understanding Cognition Through Large-Scale Cortical Networks. *Current Directions in Psychological Science*. 2 (2):58-61.
8. Budelli R et al (1991).Two-neurons network. I. Integrate and fire pacemaker models. *Biological Cybernetics*, 66:95-101.
9. Buzsáki y Draguhn (2004) Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, 304:1926-1929.
10. Ding EJ (1986) Analytic treatment of a driven oscillator with a limit cycle. *Phys. Rev. A* 35: 2669- 2683.
11. Endresen LP (1997). Chaos in weakly-coupled pacemaker Cells. *J. theor. Biol.* 194:41-50.
12. Ementrout y Chow (2002). Modeling neural oscillations. *Physiology & Behavior*, 77:629-633.
13. Glass L y Mackey MC (1987) *From Clocks to Chaos: The Rhythms of Life*. Princeton University Press, Princeton, NY.
14. Glass L y Winfree AT (1984) Discontinuities in phase-resetting experiments. *Am. J. Physiol.* 246 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 15):R251-R258.
15. Glass L y Sun J (1994) Periodic forcing of a limit-cycle oscillator: Fixed points, Arnold tongues, and the global organization of bifurcations, *Physical Review E*, 50; 5077-84.

16. Goldman MS y col.(2001). Global structure, robustness, and modulation of neuronal models. *The Journal of Neuroscience* 21(14):5229-5238.
17. Gómez L, Budelli R, Packdaman K (2001) Dynamical behaviour of a pacemaker neuron model with fixed delay stimulation, *Physical Review E*.64:061910;1-7.
18. Goméz L y Budelli (1996). Leaky integrator pacemaker models. *Biological Cybernetics*, 74:131-137.
19. Hayashi, H. y col.(1995). Chaotic responses of the hippocampal CA3 region to mossy fiber stimulation in vitro. *Brain Research* 686 (1995) 194-206.
20. Hoppensteadt F y Keener (1982) Phase locking of biological clocks” *Journal of Mathematical*. 15: 339-349.
21. Hoppensteadt F y Izhikevich EM (1998). Thalamo-Cortical interactions modeled by weakly connected oscillators: could the brain use FM radio principles?. *BioSystems*, 48:85-94.
22. Izhikevich EM (2001) Resonant-and-fire neurons. *Neural Networks* 14 :883-894.
23. Izhikevich EM (2005) *Dynamical Systems in Neurosciences*. MIT press.
24. Jensen O (2001). Information transfer between rhythmically coupled network: reading the hippocampal phase code. *Neural Computation* 13:2743-2761.
25. Katayama N. y col. (2000). Dynamics of hybrid systems of a brain neural network and an artificial nonlinear oscillator. *BioSystems* 58:249-257.
26. Keener EJ y Glass (1984). Global bifurcations of a periodically forced nonlinear oscillator. *Journal of Mathematical Biology*. 21(2): 175-90.
27. Marder E (2000). Motor pattern generation. *Current Opinion in Neurobiology*. 10: 691-698.
28. Martelli M (1992). *Discrete dynamical systems and chaos*. Logman, New York.
29. Murray JD (1993) *Mathematical Biology*. Springer Verlag. 1ra Edición, Springer, Washintong, USA.
30. Netoff, T.I, et al (2005) Synchronization in Hybrid Neuronal Networks of the Hippocampal Formation. *J Neurophysiology* 93: 1197-1208.
31. Pavlidis T(1973) *Biological Oscillators: Their Mathematical Analysis*. Academic Press, New York.
32. Prinz AA y col(2003). The functional consequences of changes in the strength and duration of synaptic inputs to oscillatory neurons. *Journal of Neuroscience*. 23(3): 943-954.

33. Raffone A y Wolters G (2001) A cortical mechanism for binding in visual working memory. *Journal of Cognitive Neurosciences* 13(6): 766-785.
34. Segundo JP (2000) Some thoughts about neural coding and spike trains. *BioSystems* 58:3-7.
35. Soltesz I, Crunelli V. (1991). A role for low-frequency, Rhythmic synaptic potential in the synchronization of cat thalamocortical cells. *Journal of Physiology* 457:257:276.
36. Stiber M y Segundo JP (1993). Learning In Neural Models With Complex Dynamics.
37. Wand DL(2000) On connectiodness: A solution based on oscillatory correlation. *Neural Computation* 12: 131-139.
38. Winfree AT(1980) The geometry of biological Time. Springer, New York.