

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA**

**Plasticidade Sináptica e Homeostase Intrínseca
em uma Rede Neural *in silico*:
Propriedades Globais e de Resposta a Estímulos¹**

Eduarda Demori Susin

Dissertação conduzida sob a orientação do Dr. Leonardo Gregory Brunnet. Este trabalho foi apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como um dos requerimentos obrigatórios para a obtenção do título de Mestre em Física

Porto Alegre, RS, Brasil

3 de Junho de 2016

¹Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Abstract

Recently it has been observed experimentally, Johnson et al. (2010), that organotypic cortical slices of rat are capable of completing spatio-temporal patterns after training. Although it is speculated that synaptic and homeostatic plasticity may have an important role in this phenomenon, there is still no detailed explanation about this subject. In order to propose a clear and consistent explanation for the mechanisms that underlie the network response to stimuli as a whole, we propose to study this phenomenon through a network of integrate-and-fire neurons endowed with intrinsic homeostasis and spike-timing dependent plasticity mechanisms. The constructed system was explored, aiming to determine in which conditions the network could behave as the real system, and trained in a way similar as the experimental one done by Johnson et al. (2010).

Keywords: Integrate-and-Fire, STDP, Intrinsic Homeostasis, Signal Propagation, Local Connections, Random Connections, Learning, Spatiotemporal Processing.

Resumo

Recentemente observou-se experimentalmente, Johnson et al. (2010), que fatias organotípicas corticais de rato são capazes de completar padrões espaço-temporais, após serem treinadas. Embora se especule que mecanismos de plasticidade sináptica e homeostática estejam por trás do fenômeno, ainda não existe nenhuma explicação detalhada sobre o assunto. Com o intuito de propor uma explicação clara e consistente para os mecanismos que permeiam a resposta da rede aos estímulos como um todo, nos propomos a estudar este fenômeno por meio de uma rede de neurônios de integração-e-disparo dotada de mecanismos de homeostase intrínseca e de plasticidade sináptica dependente de disparos. O sistema construído foi explorado, de modo a determinar em que condições a rede poderia comportar-se como o sistema real, e treinado de forma similar à realizada experimentalmente por Johnson et al. (2010).

Palavras Chave: Integração-e-disparo, STDP, Homeostase Intrínseca, Propagação de Sinal, Conexões Locais, Conexões Aleatórias, Aprendizado, Processamento Espaço-Temporal.

Conteúdo

Conteúdo	p. III
1 Introdução	p. 2
2 Conceitos biológicos e matemáticos	p. 8
2.1 O Neurônio	p. 11
2.2 Sinapses e Transmissão de Sinais	p. 15
2.3 Plasticidade	p. 20
2.3.1 Plasticidade Hebbiana	p. 21
2.3.2 Plasticidade Homeostática	p. 24
2.4 Implementação Computacional	p. 29
2.4.1 Matriz de Adjacência	p. 30
2.4.2 Detalhes da Implementação	p. 30
2.4.3 Unidades	p. 30
2.4.4 Processo de Poisson Homogêneo	p. 31
3 Construção do Modelo e Resultados	p. 33
3.1 Ponto de partida	p. 35
3.2 Representação do Experimento	p. 35
3.3 Varredura de Parâmetros	p. 38
3.3.1 Propriedades Sinápticas	p. 41
3.3.2 Plasticidade Sináptica	p. 43
3.3.3 Propagação do Estímulo	p. 48

3.3.4	Plasticidade Homeostática	p.53
3.4	Treinamento da Rede	p.65
4	Conclusões e Perspectivas	p.71
	Bibliografia	p.76

1 *Introdução*

Entende-se por processamento neural, a decodificação, ou a resposta produzida pelo sistema devido a certo estímulo, este podendo ser interno ou externo. No sistema nervoso central ocorrem três tipos de processamento: o espacial, o temporal e o espaço-temporal.

- *Processamento espacial:* Neste tipo de processamento toda a informação está contida apenas, no conjunto de neurônios ativos. Desse modo, neste tipo de processamento, é possível inferir, por exemplo, qual teria sido o estímulo na rede simplesmente pela análise da resposta em uma imagem de ressonância magnética. O processamento espacial é importante no sistema visual, no auditivo e no tátil, participando, por exemplo, na determinação da orientação de uma barra de luz, do tom de duas notas e da posição de uma picada de agulha na pele, Mauk & Buonomano (2004).
- *Processamento temporal:* Neste tipo de processamento a informação está armazenada na ordem dos disparos. O processamento temporal é utilizado, por exemplo, na audição, na determinação do intervalo entre duas notas musicais, e na visão, na determinação do tempo de apresentação de uma luz pulsada, Mauk & Buonomano (2004).
- *Processamento espaço-temporal:* Este tipo de processamento é o mais abundante no sistema nervoso e envolve tanto aspectos espaciais quanto temporais. O processamento espaço-temporal ocorre em diferentes escalas de tempo. Por exemplo, os processamentos em escalas de tempo de microssegundos estão associados, principalmente, à localização do som no espaço; os da ordem de milissegundos são importantes na geração e no reconhecimento da fala, assim como na detecção de movimento e na coordenação motora; os da ordem de segundos estão principalmente associados à percepção consciente do tempo, e os processamentos da ordem de horas e dias, os ditos ritmos circadianos, estão associados ao apetite e ao sono, Mauk & Buonomano (2004). Embora muito já se saiba a respeito dos processamentos nas escalas de microssegundos, horas e dias; ainda há muito a ser pesquisado a respeito dos processamentos nas escalas de milissegundos e segundos, Mauk & Buonomano (2004).

Em psicofísica¹, uma das principais hipóteses a respeito do processamento temporal é a de que este é um fenômeno centralizado, Mauk & Buonomano (2004). Esta suposição propõe a existência de alguma estrutura que funcionaria como um oscilador em uma determinada frequência fixa, que ao ser detectada por algum tipo de contador, permitiria ao sistema identificar os intervalos de tempo, Allan (1979), (Creelman, 1962). Uma consequência deste tipo de hipótese é a de que um mesmo circuito cerebral seria capaz de atuar em diferentes funções, como por exemplo atuando tanto no sistema visual como no auditivo. Modelos deste tipo ficaram conhecidos como *Modelos de Relógio Interno*, Mauk & Buonomano (2004).

Uma visão alternativa, Ivry (1996), propõe que a determinação dos intervalos de tempo de um estímulo poderia ser feita por diversas regiões do cérebro, sendo que cada função ou cada ordem de intervalo de tempo envolvido, poderiam estar associadas a uma região específica.

Existem diversas evidências experimentais que contribuem para a ratificação de cada uma destas hipóteses, Mauk & Buonomano (2004), entretanto, como o processamento espaço-temporal na escala de milissegundos ainda não é suficientemente compreendido, cada uma destas evidências é passível de críticas e contraposições.

Um experimento realizado em 2010 por Johnson e seus colaboradores, Johnson et al. (2010), deu nova luz a respeito da capacidade de circuitos corticais processarem informações em escalas de tempo de milissegundos. Neste trabalho, fatias organotípicas² de córtex de rato foram estimuladas com um padrão espaço-temporal por dois eletrodos em duas regiões distantes espacialmente. As fatias foram submetidas a dois tipos de treinamentos: um no qual os estímulos em cada eletrodo eram aplicados simultaneamente e outro no qual um dos eletrodos recebia o estímulo com certo atraso em relação ao outro.

Após o treino as fatias receberam um único pulso em apenas um dos eletrodos e a resposta da rede foi medida na região próxima ao ponto de aplicação do eletrodo que não recebeu o pulso. Um esquema mostrando o tipo de estímulo e a localização dos eletrodos e das respectivas regiões medidas encontra-se na Figura 1.1. As regiões estimuladas foram denominadas regiões E1 e E2 e as regiões próximas a estas foram denominadas respectivamente regiões N1 e N2.

A Figura 1.2 é uma reprodução dos resultados do trabalho experimental de Johnson et al. (2010), nela estão mostrados dados referentes a 80 fatias que foram treinadas com estímulos simultâneos e a 80 fatias treinadas com estímulos defasados (40 para cada tipo de medida),

¹ Psicofísica é a ciências que estuda quantitativamente a relação entre estímulos físicos e as sensações provocadas por eles, Gescheider (2013).

² Uma cultura organotípica, é um tipo de técnica capaz de manter fatias de um determinado tecido em cultivo de uma maneira que esta fique sobre uma interface entre o ar e o substrato de cultivo. Esta técnica permite que o tecido mantenha a mesma arquitetura que *in vivo*, gerando respostas polissinápticas complexas similares, Thompson & Mason (2005).

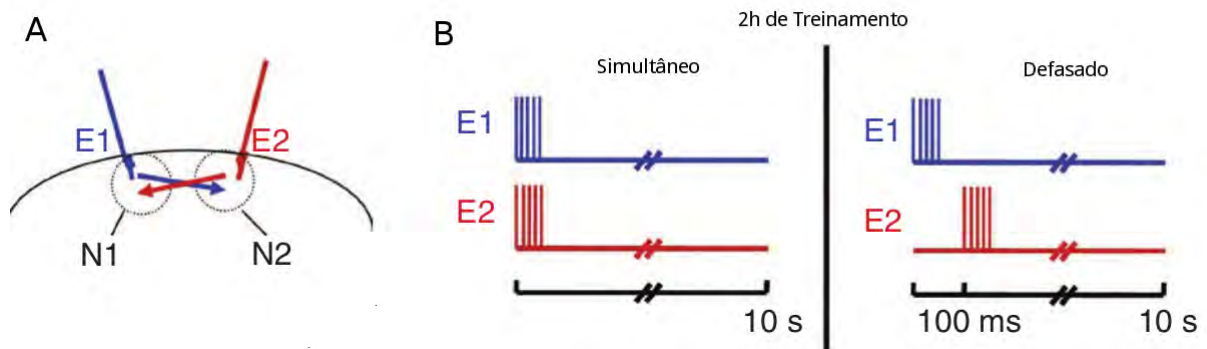


Figura 1.1: *a)* Esquema mostrando a localização das regiões estimuladas, E1 e E2, e as regiões respectivamente próximas a estas, N1 e N2. *b)* Esquema indicando o tipo de estímulo aplicado em cada tipo de treino. Em ambos os treinos, cada eletrodo recebeu um trem de cinco pulsos bifásicos aplicados com uma frequência de 100 Hz a cada 10s. Ilustração adaptada de Johnson et al. (2010).

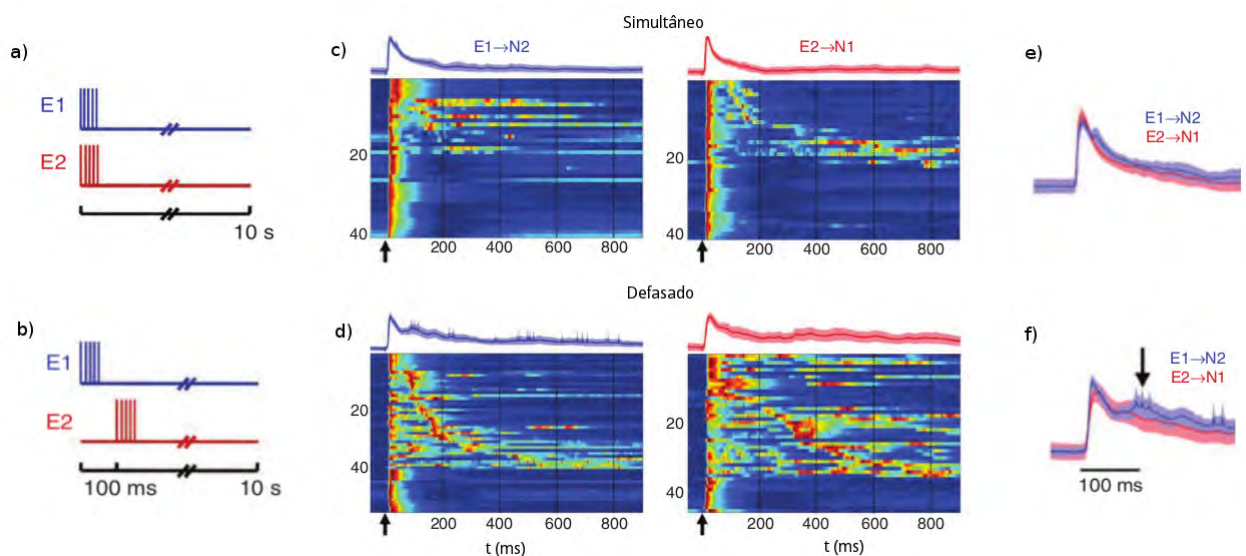


Figura 1.2: Reprodução dos resultados de Johnson et al. (2010). *a)* e *b)* Representação do tipo de estímulo aplicado durante os treinamentos simultâneo e defasado respectivamente. *c)* e *d)* Voltagegramas referentes aos treinamentos simultâneo e defasado respectivamente. O gráfico à esquerda contém os valores medidos na região N2, após o treino, quando um pulso foi aplicado à região E1 e o gráfico à direita contém os valores medidos na região N1, após o treino, quando um pulso foi aplicado à região E2. O eixo x representa o tempo em ms, as cores o valor do potencial de membrana das células medidas, sendo o vermelho referente a células despolarizadas e o azul a células hiperpolarizadas, e o eixo y representa os dados para cada uma das 40 medidas realizadas. Acima de cada voltagegrama está expressa a curva no tempo da média entre as medidas dos potenciais de membrana. A flecha indica o momento em que o pulso foi aplicado na região E1 ou E2. Os dados foram ordenados em y de acordo com a latência dos disparos. *e)* e *f)* Estão mostradas as sobreposição das curvas dos potenciais de membrana médios entre as medidas para os treinos simultâneo e defasado em cada caso. Ilustração adaptada de Johnson et al. (2010).

sendo que no treino defasado a região E1 recebeu o estímulo 100 ms antes que a região E2. Nesta figura é mostrado um certo tipo de gráfico denominado *Voltagegrama*. Neste tipo de gráfico o eixo x representa o tempo, o eixo y representa os dados para cada uma das 40 medidas realizadas e as cores representam o valor do potencial de membrana das células medidas: o vermelho refere-se a células despolarizadas e o azul a células hiperpolarizadas. Os voltagegramas à esquerda contém os valores medidos na região N2, após o treino, quando um pulso foi aplicado à região E1 e o gráfico à direita contém os valores medidos na região N1, após o treino, quando um pulso foi aplicado à região E2. Em cada caso, a flecha indica o momento em que o pulso foi aplicado na região E1 ou E2. Os dados foram ordenados em y de acordo com o tempo do primeiro disparo em cada região medida. Também é mostrado na figura, acima de cada voltagegrama e nas imagens e) e f), a curva no tempo do potencial médio entre as medidas.

Pela Figura 1.2, percebe-se que, após ambos os treinos, tanto pulsos em E1 como em E2, geram um primeiro pico inicial na região medida em cada caso. Este pico, por ser uma resposta praticamente instantânea e similar em todos os casos, provavelmente deve-se aos neurônios que estão diretamente conectados aos neurônios estimulados em E1 ou em E2. Por outro lado, as respostas mais tardias, provavelmente devido a neurônios conectados polissinápticamente aos neurônios da região E1 ou E2 (isto é, que estão conectados aos neurônios da região E1 ou E2 por meio de outros neurônios) são bastantes distintas em cada caso.

Um dos resultados do trabalho de Johnson et al. (2010), exposto no item f) da Figura 1.2, foi mostrar que, no caso em que as fatias eram treinadas com estímulos defasados (com a região E1 recebendo o estímulo 100 ms antes da região E2), ao dar-se apenas um pulso em E1, os neurônios próximos a região E2 respondiam polissinápticamente em tempos em torno do período de defasagem utilizado no treinamento. O que não foi observado para o caso em que o treinamento realizado utilizava estímulos simultâneos, como está mostrado no item e) da Figura 1.2. No trabalho de Johnson et al. (2010), o experimento foi reproduzido com diferentes tempos de defasagem, e resultados similares foram observados, indicando que este não parece ser um fenômeno específico para um determinado intervalo.

O fenômeno observado no trabalho de Johnson et al. (2010) parece corroborar à ideia de que o processamento temporal na escala de milissegundos seria um processo intrínseco e não localizado, assim como propõe Ivry (1996), já que o experimento mostrou que redes corticais além de serem capazes de aprender e identificar intervalos de tempo *in vitro*, modificam-se de formas distintas em treinos com defasagens diferentes, indicando que processos sensoriais poderiam alterar as redes de modo a permitir processamentos de informação distintos para cada intervalo.

Outro aspecto interessante deste fenômeno é que ainda não há uma explicação concreta sobre os mecanismos que permeiam estas mudanças nas atividades das redes após o treinamento. A hipótese levantada por Jonhson e seus colaboradores é a de que mecanismos usuais de *plasticidade Hebbiana*³ e/ou *Homeostática*⁴ poderiam ser as responsáveis pelos fatos observados. Segundo os autores o primeiro estímulo (E1) desencadearia um padrão de atividade flutuante no tempo, como já foi reportado por outros trabalhos, MacLean et al. (2005), Buonomano (2003), e o segundo estímulo (E2) atuaria somente como um reforçador, potenciado as sinapses que estivessem ativas no momento em que os neurônios em E2 disparassem. Esta hipótese é corroborada pelo teste, também relatado no trabalho dos autores, Johnson et al. (2010), de que ao se inibir os receptores de NMDA⁵ durante o treinamento, por meio do AP5⁶, era observada uma ampla modificação na resposta. Os autores argumentaram ainda, que o papel da homeostase também seria importante graças a sua relevância na propagação da atividade pela rede, relatados nos trabalhos de Liu & Buonomano (2009) e de Fiete et al. (2010).

Apesar das hipóteses levantadas por Jonhson e seus colaboradores a respeito do fenômeno experimental observado por eles, Johnson et al. (2010), não há ainda nenhum modelo mínimo que se proponha a descrever os fatos observados ou mesmo um consenso preciso sobre os mecanismos biológicos envolvidos.

Desse modo, no estudo desenvolvido nesta dissertação, estamos interessados em investigar em que condições um fenômeno como este poderia ser observado, visando identificar quais seriam os fenômenos biológicos envolvidos no processo. Para isso, construímos uma rede neural computacional dotada de elementos biologicamente realísticos, adotando uma postura exploratória: a cada novo elemento adicionado procuramos medir o que a rede poderia ser capaz de realizar, visando a reprodução do fenômeno experimental.

Naturalmente, alguns dos elementos adicionados foram mecanismos de plasticidade Hebbiana e de plasticidade homeostática segundo a hipótese dos autores. Além disso, procuramos

³Define-se como *plasticidade Hebbiana* todos os processos que provoquem alterações sinapse-específicas, que estejam diretamente relacionados à relações causais e não causais entre os disparos pré e pós-sinápticos e cujos efeitos permaneçam por longos períodos de tempo no sistema, Abbott & Nelson (2000). Mais detalhes serão abordados no Capítulo 2.

⁴A homeostase é um tipo de plasticidade que permite o sistema reestabelecer uma frequência base favorável, Turrigiano (2011). Mais detalhes serão abordados no Capítulo 2.

⁵O NMDA é um receptor ionotrópico de glutamato que ao abrir-se, permite a entrada de Na^+ e Ca^{2+} nos neurônios. O aumento da quantidade de Ca^{2+} disponibilizado pelo NMDA ativa várias cascatas de sinalização dependentes de Ca^{2+} , sendo algumas responsáveis por mudanças de longa duração na intensidade das sinapses químicas, *Plasticidade Sináptica de Longa Duração*, Kandel & Schwartz (2013).

⁶O AP5 é um *antagonista* dos receptores de NMDA. O AP5 impede a ligação dos receptores de NMDA ao glutamato, o que impede que estes abram e permitam a entrada de Na^+ e Ca^{2+} nos neurônios, Kandel & Schwartz (2013).

redes *balanceadas*⁷ que possibilitassem os neurônios a apresentar atividades características de estados *Assíncronos e Irregulares*⁸ (AI), Brunel (2000). Dentro desta proposta a motivação central envolve responder certas perguntas, como por exemplo:

1. Quais são os mecanismos biológicos por trás deste aprendizado? Será que a combinação orquestrada de mecanismos de plasticidade seriam os únicos responsáveis pelo fenômeno?
2. Qual é o papel da estrutura da rede neste tipo de processo? Qual é a importância de conexões locais ou não-locais? Conexões bidirecionais são importantes? O tamanho da rede e a conectividade entre seus neurônio altera a eficiência do processo?
3. Como deve ser a atividade basal da rede para que este fenômeno ocorra? Regular? Irregular? Com alta ou baixa frequência?

O trabalho a seguir está disposto da seguinte maneira: no próximo capítulo serão introduzidos os conceitos biológicos e matemáticos importantes para o desenvolvimento do estudo realizado nesta dissertação, em seguida, serão relatados os comportamentos observados no sistema a medida que novos elementos foram adicionados e uma descrição da construção do modelo será dada, e por fim, faremos uma discussão sobre o trabalho desenvolvido, propondo perspectivas futuras e apontando resultados positivos e limitações do estudo apresentado.

⁷Entende-se por redes balanceadas, redes neurais cujos parâmetros dos modelos aos quais cada neurônio obedece permitam uma corrente sináptica média, na rede e no tempo, nula.

⁸Um estado Assíncrono e Irregular é um estado em que os neurônios apresentam atividades individuais extremamente irregulares e de baixa frequência, porém com um comportamento global estacionário, Brunel (2000).

2 *Conceitos biológicos e matemáticos*

O sistema nervoso central é composto por dois tipos de células: neurônios e glias. Diferente do que ocorre em outros tecidos do corpo, estas células apresentam uma vasta quantidade de formas e características, sendo classificadas principalmente por meio de qualidades morfológicas e funcionais, Bota & Swanson (2007). Nos neurônios, por exemplo, encontram-se dentre estas diferenças o número de conexões das quais cada um participa, a densidade de células em cada região e os diferentes conjuntos de genes expressados por cada tipo de neurônio, conferindo a eles uma grande variabilidade de enzimas e proteínas membrânicas que alteram drasticamente suas propriedades. Veja a Figura 2.1.

Além desta grande variabilidade, as células nervosas são especiais por outra razão. Todas as células vivas apresentam um *Potencial Elétrico de Membrana* devido à diferença do número de cargas negativas e positivas no meio intra e extra-celular. Entretanto, poucas células¹, dentre estas os neurônios, Bernstein (1868), Huxley (1972), Bean (2007), são capazes de fazer flutuar este potencial de membrana e gerar estímulos elétricos e/ou químicos em outras células. Estas flutuações do potencial de membrana, os chamados *Potenciais de ação* ou disparos, são a base de toda forma de pensamento e armazenamento de informações que fazemos uso todos os dias e são o foco dos modelos a serem discutidos aqui.

Genericamente os neurônios são caracterizados por três estruturas principais: o corpo celular (ou soma), um ou mais dendritos e um axônio (embora existam células nervosas nas quais o axônio está ausente), podendo estas estruturas (dendritos e axônio) apresentar ramificações Schüz (2008). O soma é a região que contém o núcleo e a maior parte do maquinário para a expressão genica e para a síntese de proteínas, lipídios e açúcares que constituem a membrana celular e o citoplasma, Llinas (2008). De maneira geral, os estímulos de outras células são recebidos nos dendritos e estímulos para outras células são enviados a partir do axônio, embora existam casos em que o contrário também é observado. Além disso, em um grande número

¹As células capazes de gerar potenciais de ação são denominadas *Células Excitáveis*. Alguns exemplos de células excitáveis são as células imunológicas, as musculares, os neurônios e algumas células gliais em condições específicas.

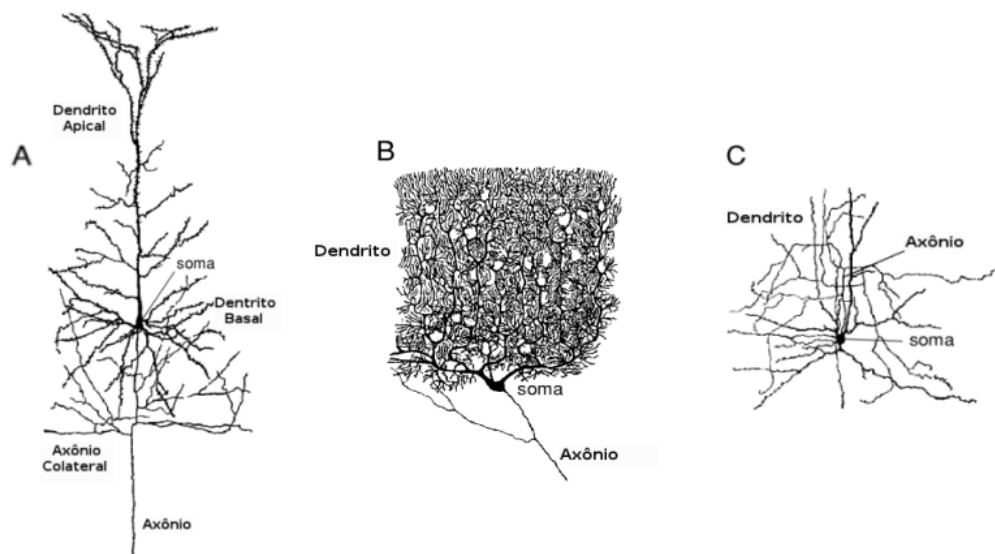


Figura 2.1: Diferentes tipos de neurônios e suas principais estruturas: soma, axônio e dendrito. A) Célula piramidal. As células piramidais são um dos tipos mais simples de células excitatórias no córtex cerebral. Estas células fazem conexões locais e também de longas distâncias, conectando o córtex cerebral a outras partes do cérebro e do sistema nervoso. B) Célula de Purkinje. Estas células, presentes no cerebéllo, levam por meio de seus axônios informações do corte cerebelar a outras regiões. C) Célula Estrelada. As células Estreladas são uma classe de células inibitórias que enviam estímulos para o córtex cerebral. Esta figura é um desenho de autoria de Cajal, Díaz (2005), originalmente retirada de Thompson (1985) e adaptada do livro Dayan & Abbott (2001).

de neurônios, o corpo celular também é um local receptor de estímulos, Llinas (2008), Schüz (2008), Kandel & Schwartz (2013). Veja a Figura 2.1.

Não são poucos os fatos que devem ser levados em conta quando se pensa em descrever matematicamente os fenômenos que ocorrem no cérebro e nos elementos subjacentes do sistema nervoso central. Assim como na física, em que descreve-se certos fenômenos, escolhendo dentre as teorias clássica, quântica e/ou relativística com base nas escalas de tamanho e de tempo, em neurociência computacional adota-se uma postura semelhante.

Modelos mais sofisticados são necessários, quando objetiva-se, por exemplo, estudar o comportamento de neurônios individuais, levando-se em consideração detalhes como a dinâmica de certos canais iônicos, os fenômenos que ocorrem em uma única sinapse, ou mesmo em um único dendrito. Dentre estes, o importante modelo de Hodgkin-Huxley, Hodgkin & Huxley (1952), e suas variações, e os *modelos compartimentados*, Bower & Beeman (1995).

Outros modelos propõem-se a estudar a dinâmica de redes, sendo para isso necessário apenas que os neurônios gerem comportamentos coletivos realísticos. Neste sentido, modelos bastante populares são os de integração-e-disparo, Lapicque (1907), Knight (1972), Gerstner & Kistler (2002b), e os baseados em taxas de disparos, Wilson & Cowan (1972), Ermentrout (1994), Gerstner (1995), Shriki et al. (2003), Ostojic & Brunel (2011).

Os modelos de integração-e-disparo possuem como variável dinâmica o potencial de membrana dos neurônios. Neste tipo de modelo o fenômeno de geração do *potencial de ação* não está naturalmente descrito pelas equações, ele é introduzido por meio de uma condição imposta no momento em que o potencial de membrana atinge um determinado valor denominado *limiar de disparo*. Quando este valor é atingido o potencial de membrana é reinicializado para um valor mais baixo denominado *potencial de repouso*, permanecendo fixo por um determinado período de tempo, o chamado *período refratário*. Este tipo de modelo, apesar de simplificado, é capaz de gerar padrões de disparos biofisiologicamente realísticos com um reduzido custo computacional. Existem diversos tipos de modelo de integração e disparo, lineares e não lineares, Izhikevich (2004), Brette & Gerstner (2005), Fourcaud-Trocmé et al. (2003), e a escolha do uso de cada um deve ser feita levando em consideração tanto o nível de detalhe que se deseja, como o tempo de simulação que se pretender utilizar.

Na abordagem via modelos de taxas de disparo, a variável dinâmica é a frequência dos neurônios da rede. Dois trabalhos clássicos no tema são o de Hubel & Wiesel (1959) e o de Wilson & Cowan (1973). Nesta abordagem, a influência dos outros neurônios da rede é incorporada em uma função de ganho com propriedades conhecidas. Por exemplo uma função que seja equivalente a um *input* constante de uma população de neurônios disparando de forma estacionária e assíncrona. Estes modelos são convenientes por permitirem facilmente a realização de cálculos analíticos e por serem rápidos de se calcular computacionalmente. Por outro lado, a principal hipótese dos modelos de taxa de disparo é a de que os disparos de uma rede neural, são processos aleatórios independentes, uma simplificação que nem sempre é possível.

Existem trabalhos mostrando a equivalência entre os resultados dos modelos de integração-e-disparo e os de taxa de disparos, Brunel (2000), Brunel & Hakim (1999). Porém para mostrar esta equivalência, assume-se que haja uma grande quantidade de ruído e que as redes sejam esparsas (aleatórias e com baixa probabilidade de conexão). Hipóteses que não são adequadas para todas as situações, já que experimentalmente, mostra-se que redes de neurônios podem estar fortemente conectadas localmente, podem ter conexões bidirecionais ou mesmo podem formar clusters, Song et al. (2005), Perin et al. (2011). Uma discussão interessante sobre essas duas abordagens pode ser encontrada no trabalho de Brette (2015).

À medida que se procura descrever fenômenos em escalas cada vez maiores, como é o caso de fenômenos que envolvam cognição, teorias mais simplificadas e com um viés estatístico são necessárias. Tanto pela capacidade limitada dos computadores contemporâneos, como pela nossa atual incapacidade de lidar com um grande volume de dados, (embora o *Big Data*, Sagi-roglu & Sinanc (2013), esteja prometendo mudar este cenário).

Neste contexto, um modelo de grande importância é o *Modelo de Hopfield*, utilizado, por exemplo no estudo de memórias associativas. O *Modelo de Hopfield*, Hopfield (1982), assemelha-se muito ao *Modelo de Ising*, que é um modelo da mecânica estatística para sistemas de spins acoplados. No modelo de Hopfield os neurônios estão conectados segundo uma matriz de adjacência e podem assumir apenas dois estados: Disparo ou quiescência. Toda a dinâmica se dá por meio do princípio da minimização de energia, no qual o sistema evolui segundo uma função Hamiltoniana em direção ao estado de menor energia.

Outro modelo de destaque é o *Modelo de Avalanches*, Zapperi et al. (1995). Neste modelo a dinâmica se dá pela regra de que toda vez que um neurônio dispara, um disparo é gerado em seus vizinhos pós-sinápticos com uma probabilidade p . Este modelo, apesar de muito relevante para o estudo da propagação de informação em redes, também assume a hipótese pouco realística de que estes disparos são eventos estatisticamente independentes.

Como o fenômeno que estamos nos propondo a descrever requer o estudo de dinâmicas de redes e a informação precisa do tempo dos disparos, desenvolvemos nosso estudo com um modelo de integração-e-disparo. Neste capítulo, serão introduzidos os principais elementos matemáticos e fatos biológicos importantes para o estudo desenvolvido nesta dissertação. Todas as informações, cujas fontes não são citadas, são fatos bem estabelecidos e que foram retirados dos livros Kandel & Schwartz (2013), Purves et al. (2012) e Bear et al. (2007).

2.1 O Neurônio

Toda a atividade elétrica dos neurônios deve-se ao fluxo de íons pela membrana celular. Por outro lado, a membrana celular, dos neurônios e das demais células, é por si só, impermeável a partículas carregadas, devido a sua estrutura bilipídica, com partes hidrofílicas e hidrofóbicas, e ao fato que todo íon em um meio aquoso possui uma camada de hidratação. O fluxo só é possível, devido à presença de algumas proteínas transmembrana conhecidas como *canais iônicos*. Veja a Figura 2.2.

Entretanto os canais iônicos, quando abertos, não permitem a passagem de qualquer partícula carregada. Alguns, por exemplo, são seletivos à apenas um único tipo de íon, como é o caso dos canais de sódio (Na^+), de potássio (K^+) e de cálcio (Ca^{2+}). Há também canais que permitem a passagem de diferentes íons ao mesmo tempo, como é o caso dos canais seletivos aos cátions Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} , e dos seletivos a ânions, embora grande parte destes, sejam seletivos somente ao cloreto (Cl^-). Esta seletividade é provocada tanto pela afinidade química dos íons com as moléculas dos canais, quanto pelo diâmetro do poro do canal e do diâmetro dos íons

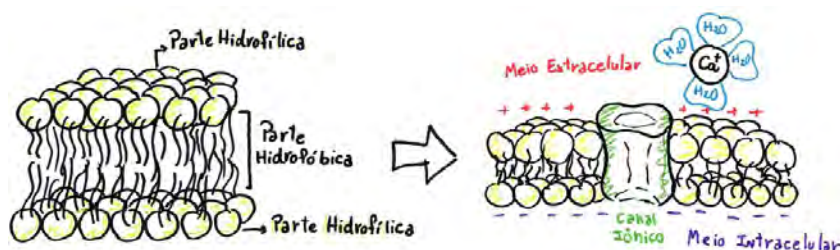


Figura 2.2: Representação da estrutura da membrana celular. A membrana celular é constituída por uma parte hidrofílica, que mantém contato com os meios intra e extracelulares, e uma parte hidrofóbica cujos constituintes conectam-se por meio de ligações não-covalentes, mantendo as subunidades da membrana unidas em um plano bidimensional (em um estado fluido). Como todo íon em um meio aquoso possui uma camada de hidratação, esta estrutura da membrana, em geral, não permite diretamente a passagem espontânea de partículas carregadas. A entrada de partículas carregadas só é possível devido a presença de proteínas especializadas, os canais iônicos.

com e sem hidratação.

O fluxo de íons pelos canais é um processo passivo, isto é, não depende de nenhum gasto energético metabólico para ocorrer. O fluxo se deve ao equilíbrio de duas forças. A eletrostática, em decorrência do desequilíbrio de cargas, e a de difusão, consequência do gradiente de concentração de íons nos meios intra e extra-celular. Sabe-se que há um excesso de cargas positivas no meio extra-celular e de negativas no interior das células, principalmente pelo fato de haver alguns ânions orgânicos (aminoácidos e proteínas) que só estão presentes no meio intracelular. Além disso, as concentrações de K^+ são mais elevadas no meio intra, enquanto que a de Na^+ , de Ca^{2+} e de Cl^- são maiores no meio extra-celular. A soma destas duas forças, química e elétrica, é conhecida como Força Eletroquímica.

Diz-se que um dado canal iônico está em equilíbrio, quando o fluxo de íons líquido por este canal é zero. Além disso, o valor do potencial de membrana no qual este canal encontra-se em equilíbrio é conhecido como o *Potencial de Equilíbrio* do canal, ou *Potencial Reverso*.

O fluxo líquido zero de íons em um dado canal não implica fluxo líquido zero no neurônio como um todo. Entretanto, há também momentos em que isto ocorre. Quando o fluxo de íons líquido por um neurônio é zero, diz-se que o neurônio encontra-se em seu *Potencial de Repouso*, V_{rest} .

Quando um neurônio está com o seu potencial em V_{rest} , o potencial de membrana permanece fixo até que o neurônio receba algum estímulo externo. Este é um ponto fixo da dinâmica do potencial de membrana, pois após toda e qualquer flutuação deste valor, o potencial de membrana sempre tende ao potencial de repouso. O valor típico do potencial de repouso para as células nervosas está na faixa de -60 mV a -70 mV. Os neurônios em repouso são permeáveis a Na^+ , Cl^- e K^+ . Sendo que a permeabilidade ao K^+ é maior do que a de Na^+ e a de Cl^- .

É importante destacar que um neurônio em estado de repouso não está em equilíbrio. Em um sistema não biológico o estado de equilíbrio seria atingido segundo a única condição de que a força eletroquímica fosse nula. Entretanto, se este fosse o único critério, as concentrações de cada um destes íons seria diferente da encontrada nas células vivas. A explicação para isto é que o estado de repouso não caracteriza-se apenas pela atividade dos canais iônicos, mas também pela atividade das *bombas* e dos *carreadores* iônicos, proteínas de membrana responsáveis por realizar um *fluxo ativo*^{2,3} de íons pela membrana.

Existe uma representação física simples para os elementos biológicos expostos até aqui. Nesta representação, a membrana plasmática, os canais, as bombas e os carreadores iônicos fazem parte de um circuito elétrico equivalente que apresenta um comportamento elétrico similar ao apresentado pelos sistemas biológicos.

Pode-se caracterizar um canal iônico por uma propriedade denominada condutância, g , analogamente a um resistor. Esta propriedade pode ser medida, experimentalmente, ao se medir a corrente, I , que flui pelo canal e o Potencial de Membrana do neurônio, V . O V é definido como sendo a diferença de potencial elétrico do meio intracelular, V_i , em relação ao do meio extra-celular, $V_e \equiv 0$, que é estabelecido como sendo 0 mV, $V = V_i - V_e$. Surpreendentemente as condutâncias dos canais iônicos possuem comportamentos bem conhecidos. Alguns canais comportam-se como resistores Ohmicos, apresentando uma relação linear entre V e I : $V = \frac{I}{g}$.

O Potencial Reverso também possui um equivalente elétrico. Em um circuito ele seria representado por uma bateria. Afinal, uma bateria é um gerador de força eletromotriz por meio de uma diferença de potencial químico.

A membrana celular pode ser vista como um capacitor de capacitância $C \equiv q/V$. Em que q é o módulo do excesso de cargas negativas no meio intracelular. Esta analogia é possível por dois fatos. O primeiro é que há um acúmulo de cargas negativas e positivas nas superfícies interna e externa da membrana, devido à diferença de potencial entre os meios intra e extra-celular, como ocorre nas placas de um capacitor. E o segundo é que, se não houvessem canais, bombas e carreadores iônicos, não haveria corrente entre estas duas superfícies, devido às propriedades isolantes da membrana. A capacitância típica de um neurônio é de $\approx 1\mu F$ por cm^2 de membrana celular.

A Figura 2.3 mostra uma representação do circuito equivalente composto pelos elementos

²Fluxo ativo é o termo dado a um fluxo oposto ao sentido eletroquímico e que, por esta razão, depende de um gasto energético para ser realizado.

³A grande diferença entre as bombas e os carreadores é que as bombas utilizam a energia proveniente da hidrólise do ATP para realizar o processo, enquanto que os carreadores fazem uso de outras fontes. Por exemplo, o trocador $Na^+ - Ca^{2+}$ utiliza a energia armazenada no gradiente eletroquímico do Na^+ para diminuir a concentração de Ca^{2+} no interior das células.

anteriormente citados, incluindo as contribuições de correntes efetivas dos canais de Na^+ , Cl^- , K^+ e das correntes ativas I_{at} .

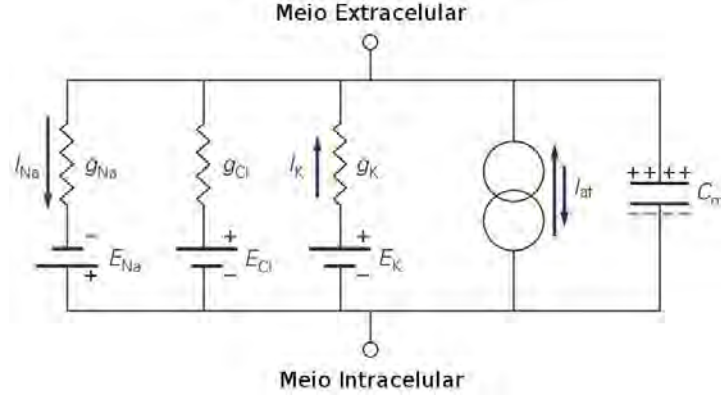


Figura 2.3: Representação do circuito equivalente composto pelos elementos anteriormente citados, incluindo as contribuições de correntes efetivas dos canais de Na^+ , Cl^- , K^+ e das correntes ativas I_{at} . Figura adaptada de Kandel & Schwartz (2013).

Uma equação diferencial genérica para o comportamento do potencial de membrana de um único neurônio, devido a uma corrente externa, I_{ext} e a corrente de membrana, $I_{membrana}$, está expressa na Equação 2.1, a partir das definições de capacitância, $C \equiv q/V$, de resistência, $R \equiv \frac{V}{I}$, e de condutância elétrica, $g \equiv \frac{1}{R}$.

$$I = \frac{dq}{dt} = C \frac{dV}{dt} = - \overbrace{[I_{at} + I_{el} + I_{dif}]}^{I_{membrana}} + I_{ext}$$

$$C \frac{dV}{dt} = - [I_{at} + \overbrace{\sum_n g_n V}^{I_{el}} + \overbrace{\sum_n -g_n E_n}^{I_{dif}}] + I_{ext} \quad (2.1)$$

$$C \frac{dV}{dt} = -I_{at} + \sum_n g_n (E_n - V) + I_{ext}$$

Na Equação 2.1, $I_{membrana}$ é composta pelo fluxo ativo das bombas e carreadores, I_{at} , e pelo fluxo passivo dos canais iônicos devido a força eletroquímica. A corrente devido a força eletroquímica está separada em sua componente elétrica, I_{el} , e em sua componente de difusão, I_{dif} . g_n é condutância associada ao canal iônico n e E_n é o potencial reverso deste canal. Os sinais negativos devem-se às convenções de sinais para a corrente. Define-se que a corrente de membrana é positiva quando um íon positivo deixa o neurônio e que a corrente inserida em um neurônio por um eletrodo é positiva quando esta aponta para dentro, Dayan & Abbott (2003), Kandel & Schwartz (2013).

Algumas contribuições à corrente de membrana possuem um fluxo relativamente estacionário. Este é o caso do fluxo ativo gerado pelas bombas e carreadores, além do fluxo gerado pelos *canais de vazamento*⁴. Por essa razão, usualmente, Dayan & Abbott (2003), Kandel & Schwartz (2013), estas contribuições são agrupadas em um único termo efetivo, denominado de termo de *corrente de vazamento* ou de *corrente de leakage*, do inglês.

Com esta aproximação pode-se escrever a Equação 2.1 como na Equação 2.2, em que E_{leaky} é normalmente um parâmetro livre e G_{leaky} é uma constante ajustada de acordo com os valores medidos da condutância da membrana celular durante o repouso.

$$C \frac{dV}{dt} = G_{leaky}(E_{leaky} - V) + \sum_m g_m(E_m - V) + I_{ext} \quad (2.2)$$

A Equação 2.2 é uma representação genérica para diversos modelos de neurônios, Dayan & Abbott (2003), incluindo o modelo de integração-e-disparo adotado para o desenvolvimento do estudo realizado nesta dissertação, que além desta equação em geral possuem outras equações e condições secundárias.

2.2 Sinapses e Transmissão de Sinais

Um neurônio não é uma célula isolada. O seu comportamento depende da atividade dos neurônios com quem se conecta direta ou indiretamente. Esta conexão denomina-se *sinapse*. Diz-se que uma célula é pré-sináptica quando está enviando um estímulo e pós-sináptica quando está recebendo. Desse modo, um neurônio, em diferentes sinapses, pode ser tanto pré quanto pós-sináptico.

Em princípio, todas as quatro regiões dos neurônios podem enviar ou receber estímulos: axônio, terminais, corpo celular e dendritos. As sinapses mais comuns são as entre axônio e dendrito (axodendrítica), axônio e soma (axosomática) e entre axônio e axônio (axo-axônica). Há também outras mais raras que são somente entre dendritos (dendro-dendríticas) e somente entre somas (soma-somáticas). O efeito do estímulo pré-sináptico depende de muitos fatores: da localização, do tamanho, da forma, da intensidade das sinapses, do potencial de repouso da célula pós-sináptica e das outras sinapses que estão na proximidade. Além disso, o potencial de membrana varia dependendo do local da célula (membrana axônio e dendrito).

O modelo de integração-e-disparo utilizado, Vogels & Abbott (2005), para o desenvolvido

⁴Existem duas grandes classificações de canais iônicos, os *canais de vazamento* e *canais portão*. Os Canais Portão dependem de condições específicas para abrir, enquanto que os canais de vazamento estão sempre abertos.

deste trabalho, descreve os neurônios como células pontuais e sem estrutura, isto é, é um modelo não compartimentalizado, Gerstner et al. (2014). Neste neurônio não há definição do que é soma, dendrito ou axônio, e portanto, não há variação de potencial ao longo da célula e nem diferenças entre tipos de sinapses (axodendrítica, axosomática, axo-axônica, etc).

Existem duas classificações de sinapses, que diferem em suas propriedades, topologias e mecanismos de transmissão, as chamadas *sinapses elétricas* e as *sinapses químicas*⁵.

Nas sinapses elétricas os terminais dos neurônios encontram-se tão próximos que há um compartilhamento de citoplasma entre as células conectadas. Esta conexão é realizada por um tipo específico de canal conhecido como canal *gap junction* e uma corrente é gerada devido à diferença de potencial entre as células. As sinapses elétricas são rápidas e, devido ao compartilhamento citoplasmático, permitem que o conjunto de células interligadas dispare sincronizadamente atuando como uma única célula.

Por outro lado, nas sinapses químicas, não há contato direto entre as células. Os terminais dos neurônios encontram-se separados por uma distância que varia de 20 a 40 nm, a chamada *fenda sináptica*. Neste tipo de sinapse, a célula pré-sináptica libera pequenas moléculas orgânicas, peptídeos e certos tipos de hormônios, todos denominados *neurotransmissores*, que difundem-se pela fenda no meio extra-celular e conectam-se à célula pós-sináptica, em estruturas denominadas *receptores*. Ao ligarem-se aos receptores, os neurotransmissores provocam a abertura ou o fechamento dos canais iônicos pós-sinápticos, variando o potencial de membrana do neurônio pós-sináptico, fazendo com que este possa tanto aumentar como diminuir, ou até mesmo enviar um novo estímulo para outra célula. Todos estes passos geram, nas sinapses químicas, um atraso, que varia de 0.3 a alguns milissegundos, na resposta da célula pós-sináptica em relação ao tempo de disparo da célula pré-sináptica. Fato que não ocorre nas sinapses elétricas. O modelo de integração-e-disparo utilizado neste trabalho considerada apenas sinapses químicas, sem levar em consideração os tempos de atraso.

Para que os neurotransmissores sejam liberados é necessário que um *Potencial de Ação* (PA) ocorra. O PA é uma rápida variação do potencial de membrana, com variações de até 500 V/s, em algum ponto da célula, gerada pela entrada de muitos íons de Na^+ em um curto período de tempo. O potencial de ação dura aproximadamente 1 ms (tempo entre a subida e a descida até o potencial de repouso). Para ser gerado, o potencial de membrana de um neurônio deve atingir valores que permitam a abertura de pelo menos alguns canais dependentes de voltagem de Na^+ . Com isso, os íons de Na^+ começam a fluir de acordo com o gradiente de concentração, de fora,

⁵As sinapses químicas permitem comportamentos mais complexos que as sinapses elétricas, e por coincidência ou não, a maior parte das sinapses no cérebro é química.

onde a concentração é maior, para dentro, tornando o meio intracelular menos negativo. A célula começa a despolarizar. Esta abertura gera uma reação em cadeia que acaba por aumentar ainda mais o potencial de membrana da célula e abrir ainda mais canais de Na^+ . Com isso, a permeabilidade do Na^+ supera a do K^+ , diferentemente do que ocorre no estado de repouso. O potencial de membrana segue então aumentando até que todos os canais dependentes de voltagem de Na^+ abrem-se. O valor do potencial de membrana no qual isso ocorre é chamado de V_{limiar} ou V_{th} , do inglês *threshold*, e é o maior valor de potencial que uma neurônio pode atingir antes da geração do Potencial de Ação. Quando um neurônio atinge o V_{th} diz-se que ele *disparou*.⁶ O valor típico do limiar de disparo no segmento inicial do axônio é de -50 mV.

Certo período após o potencial de ação, os canais dependentes de voltagem de Na^+ começam a *inativar*⁷ e os de K^+ começam a abrir, levando à repolarização da membrana. Além disso, na maior parte dos neurônios, logo após o potencial de ação ocorre um pequeno período de hiperpolarização, no qual o potencial atinge valores um pouco menores do que os do potencial de repouso⁸.

O período de tempo que abrange os efeitos da elevação da condutividade de K^+ em relação ao estado de repouso e os efeitos da inativação residual dos canais de Na^+ é conhecido como *Período Refratário Absoluto*. Durante este período é impossível, por mais forte que seja o input pré-sináptico, gerar outro potencial de ação. A medida que alguns canais de K^+ começam a fechar e que alguns canais de Na^+ se recuperam da inativação a membrana celular entra no chamado *Período Refratário Relativo*. Neste período já é possível a geração de um novo potencial de ação, porém o estímulo pré-sináptico deve ser muito superior ao estímulo mínimo para se gerar um potencial de ação durante do período de repouso. Juntos os períodos refratários absoluto e relativo duram em média de 5 a 10 ms. Todas estas etapas referentes ao Potencial de Ação estão indicadas na Figura 2.4.

Como mencionado anteriormente, os modelos de integração-e-disparo não incluem na dinâmica de suas equações a geração do potencial de ação. Nestes modelos, o potencial de ação é apenas um evento formal: a partir do instante em que o potencial de membrana de certo neurônio atinge um valor maior ou igual a V_{th} , o potencial é descontinuamente reinicializado para seu valor de repouso e impõe-se que este deva permanecer fixo neste valor por um dado período, que no

⁶Em geral para que um célula nervosa, a partir do repouso, dispare é necessário que ela receba diversos potenciais de ação de outras células.

⁷O estado de inativação é uma espécie de período refratário sofrido por muitos canais dependentes de voltagem, logo após às suas aberturas devido à despolarização da membrana. Neste estado, o canal está fechado e só poderá abrir, devido à despolarização da membrana, após o potencial de membrana retornar ao valor de repouso.

⁸A hiperpolarização pós-potencial de ação ocorre devido a um atraso do fechamento de alguns canais de K^+ que abriram no período de repolarização e que continuam abertos mesmo após o potencial de membrana já ter retornado ao potencial de repouso.

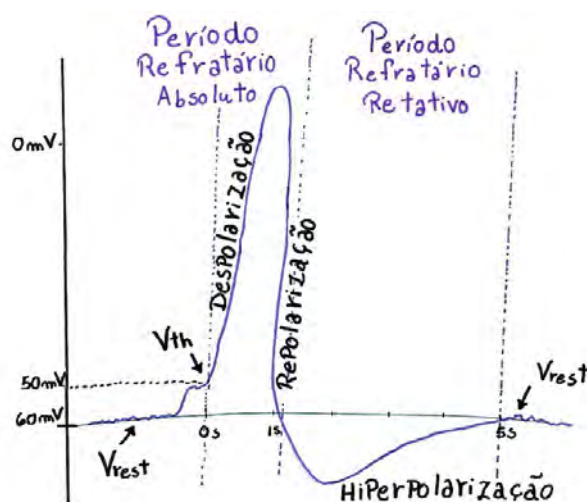


Figura 2.4: Representação do formato de um potencial de ação e suas etapas. O potencial de ação dura aproximadamente 1 ms, tempo entre a subida e a descida até o potencial de repouso, período identificado como *Período Refratário Absoluto*. O valor do potencial de membrana no qual todos os canais dependentes de voltagem de Na^+ estão abertos é chamado de V_{th} , na ilustração sendo representado pelo valor de -50 mV, e é o maior valor de potencial que uma neurônio pode atingir. Certo período após o potencial de ação, a membrana celular começa a repolarizar. Na maior parte dos neurônios, logo após o potencial de ação ocorre um pequeno período de hiperpolarização, no qual o potencial atinge valores um pouco menores do que os do potencial de repouso, período identificado como *Período Refratário Relativo*. Juntos os períodos refratários absoluto e relativo duram em média de 5 a 10 ms.

estudo realizado nesta dissertação é de 5 ms. Desse modo, embora não sejam observadas, a fase ascendente e a fase descendente do potencial de ação nas curvas de potencial de membrana de cada neurônio estão incluídos neste intervalo de 5 ms (que inclui tanto o período refratário absoluto quanto o relativo).

Diz-se que uma célula é excitada quando o estímulo pré-sináptico é capaz de despolarizar esta célula, aumentando o seu potencial de membrana, deixando-o, em relação ao potencial de repouso, mais próximo do limiar de disparo. Do mesmo modo, diz-se que uma célula é inibida, quando o estímulo pré-sináptico é capaz de hiperpolarizá-la, diminuindo o seu potencial de membrana, deixando-o mais longe do limiar de disparo⁹.

Sinapses excitatórias são mais numerosas no cérebro do que as inibitórias. No córtex esta diferença chega a um proporção de uma sinapse inibitória para quatro excitatórias. Por outro lado, as sinapses inibitórias são de extrema importância pois previnem o excesso de excitação e também auxiliam a coordenar a atividade entre os neurônios.

O modelo de neurônio escolhido para o desenvolvimento de nosso estudo, foi um modelo de integração-e-disparo baseado em condutância introduzido pelo trabalho de Vogels & Abbott

⁹Utilizam-se os termos despolarização e hiperpolarização pois, como mencionado anteriormente, a célula em estado de repouso possui um excesso de cargas negativas em seu interior e, portanto, encontra-se em um estado polarizado.

(2005). Nesse modelo são definidos dois conceitos não biológicos, o de *neurônios excitatórios* e de *neurônios inibitórios*. Nele, um neurônio excitatório é aquele capaz de excitar os seus neurônios pós-sinápticos, do mesmo modo, um neurônio inibitório, é aquele capaz de inibir os seus neurônio pós-sinápticos. Em outras palavras, considera-se que o caráter excitatório ou inibitório de uma sinapse depende apenas dos neurotransmissores da célula pré-sináptica. Esta aproximação não é tão drástica, pois embora um mesmo neurotransmissor possa ter comportamentos excitatórios ou inibitórios dependendo do neurônio pós-sináptico, em geral, cada neurotransmissor possui um papel predominante. Isto é na maior parte das vezes é excitatório ou inibitório¹⁰.

As equações que descrevem o modelo de Vogels & Abbott (2005), utilizado para o desenvolvimento deste trabalho, estão expressas na Equação 2.3. Neste modelo, cada neurônio i possui duas condutividades, uma representando uma condutividade efetiva, G_{ex_i} , associada aos canais que permitem o aumento do potencial de membrana deste neurônio e uma representando uma condutividade efetiva, G_{inh_i} , associada aos canais que permitem a diminuição de seu potencial. Além disso, os estímulos sinápticos são incorporados como um aumento destas condutâncias, toda vez que algum dos neurônios pré-sinápticos de determinado tipo, excitatório ou inibitório, deste neurônio dispara. $S_j(t - dt)$ representa o estado do neurônio j no tempo $t - dt$, em que dt é o passo de tempo na integração numérica. Se o neurônio j disparou no passo de tempo anterior a t , então define-se que $S_j(t - dt) = 1$, caso contrário $S_j(t - dt) = 0$. $\omega_{ex_{ji}}$ e $\omega_{inh_{ji}}$ são os *pesos sinápticos*¹¹ excitatório e inibitório da conexão entre o neurônio pré-sináptico j e o neurônio pós-sináptico i . Em nossa implementação, as somas em j , presentes nas equações de G_{ex_i} e G_{inh_i} , levam em consideração todos os neurônios pré-sinápticos do neurônio i . Assim, se j é excitatório então $\omega_{ex_{ji}} \neq 0$ nS e $\omega_{inh_{ji}} = 0$ nS. Do mesmo modo se j é inibitório então $\omega_{ex_{ji}} = 0$ nS e $\omega_{inh_{ji}} \neq 0$ nS. Desta maneira, toda vez que o neurônio pré-sináptico j disparar será somado uma quantidade $\omega_{ex_{ji}}$ ou $\omega_{inh_{ji}}$ à condutância excitatória ou inibitória do neurônio pós-sináptico i , dependendo do tipo do neurônio pré-sináptico j , no próximo passo de tempo. Em geral, ω_{ji} é diferente de ω_{ij} .

¹⁰Os principais neurotransmissores excitatórios e inibitórios, no sistema nervoso central, são respectivamente o glutamato e o GABA. Sendo os principais receptores do glutamato o AMPA, o kainato e o NMDA, e do GABA, o GABAa e o GABAb.

¹¹Experimentalmente os pesos sinápticos são medidos como a amplitude do potencial pós-sináptico após um disparo da célula pré-sináptica.

$$\left\{ \begin{array}{l}
C \frac{dV_i}{dt} = G_{leaky}(V_{rest} - V_i) + G_{ex_i}(E_{ex} - V_i) + G_{inh_i}(E_{inh} - V_i) + I_{ext_i} \\
\tau_{ex} \frac{dG_{ex_i}}{dt} = -G_{ex_i} + \sum_j \omega_{ex_{ji}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \\
\tau_{inh} \frac{dG_{inh_i}}{dt} = -G_{inh_i} + \sum_j \omega_{inh_{ji}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \\
V_i \longrightarrow V_{rest} \quad \text{para } V_i = V_{th}, \quad V_i = V_{rest} \longrightarrow \text{durante } t_{ref} \text{ ms}
\end{array} \right. \quad (2.3)$$

Na Equação 2.3, I_{ext} é uma corrente externa, G_{leaky} é a condutância da membrana celular durante o repouso, G_{ex} e G_{inh} são as condutâncias associadas aos canais excitatórios e inibitórios, τ_{ex} e τ_{inh} são as constantes de decaimento destas condutâncias, $E_{ex} = 0mV$ e $E_{inh} = -80mV$ são os potenciais reversos associados aos canais excitatórios e inibitórios, $V_{rest} = -60mV$ é o potencial de repouso do neurônio, $V_{th} = -50mV$ é o valor do potencial característico do limiar de disparo e $t_{ref} = 5ms$ é o período refratário. G_{leaky} , E_{ex} , E_{inh} , τ_{ex} , τ_{inh} , V_{rest} , V_{th} e t_{ref} são os mesmos para todos os neurônios e tiverem seus valores retirados do trabalho original Vogels & Abbott (2005). Note que, $(E_{ex} - V_m)$ e $(E_{inh} - V_m)$ são as componentes excitatórias e inibitórias da força eletromotriz eletroquímica efetiva e estão de acordo com o fato mencionado anteriormente de que a corrente por um dado canal iônico é zero quando o potencial de membrana encontra-se com o valor do Potencial Reverso deste canal.

2.3 Plasticidade

Neurônios e sinapses são capazes de sofrer alterações em suas propriedades mesmo após os períodos de desenvolvimento. Esta é a razão pela qual somos capazes de aprender informações novas e adquirir habilidades. A estas modificações de propriedades utiliza-se o termo *Plasticidade*. Ao procurar-se este termo no dicionário encontramos: "qualidade de plástico, do que pode tomar ou receber diferentes formas pela modelação". Este termo é bastante genérico e no âmbito de circuitos neurais abrange diferentes conceitos. Globalmente existem dois tipos de plasticidade neural: a *Plasticidade Sináptica* e a *Plasticidade Intrínseca*.

A quantidade modificada na *Plasticidade Sináptica* é a *Intensidade* ou o *Peso Sináptico*, ω , que aparece na Equação 2.3, sendo diferenciado como excitatório, $\omega_{ex_{ji}}$, ou inibitório $\omega_{inh_{ji}}$. Experimentalmente a *Intensidade Sináptica* é medida como a amplitude do potencial pós-sináptico

após um disparo de uma célula pré-sináptica, fornecendo, assim, a informação de quão eficiente é o neurônio pré-sináptico em despolarizar, ou hiperpolarizar, o neurônio pós-sináptico. Já na *Plasticidade Intrínseca*, como o próprio nome sugere, as quantidades modificadas são propriedades inerentes de cada célula, como por exemplo, a alteração das condutividades dos canais.

2.3.1 Plasticidade Hebbiana

Mesmo antes dos experimentos de Hodgkin e Huxley de 1952, que permitiram a medidas de correntes por canais iônicos, Hodgkin & Huxley (1952), Donald Olding Hebb, em 1949, publicou um de seus postulados mais famosos, Hebb (2005). O postulado afirma que se os disparos de um neurônio pré-sináptico contribuem para o disparo de suas células pós-sinápticas repetidas vezes, ocorrem alterações metabólicas que permitem que estas sinapses sejam intensificadas. Hoje, este postulado é conhecido como *Regra de Aprendizado de Hebb*, tendo sido observado em diferentes sistemas de diversas maneiras, Markram et al. (1997), Zhang et al. (1998), Bi & Poo (1998), Debanne et al. (1998), Sjöström et al. (2001). Embora Hebb não tenha postulado que as intensidades sinápticas possam diminuir, este também é um fato medido e também é incorporado no termo. Neste contexto, o enfraquecimento das sinapses ocorre em situações em que não há uma relação causal entre os disparos pré e pós-sinápticos. O enfraquecimento das sinapses é necessário tanto para prevenir que todas as sinapses saturem em seus valores máximo, o que faria com que o sistema perdesse a sua seletividade, quanto para prevenir uma realimentação positiva entre a atividade da rede e os pesos sinápticos.

Define-se como *plasticidade Hebbiana* todos os processos que provoquem alterações que sejam sinapse-específicas, que estejam diretamente relacionado às relações causais e não causais entre os disparos pré e pós-sinápticos e cujos efeitos permaneçam por longos períodos de tempo no sistema, Abbott & Nelson (2000).

Observam-se, também, casos em que o contrário também ocorre, isto é, relações não causais geram fortificação e relações causais enfraquecimento. Fenômenos deste tipo ficaram conhecido como *Anti-Hebbianos* e são observados, por exemplo, no cérebro do peixe elétrico, em uma estrutura análoga ao cerebelo humano, Bell et al. (1997).

Assim como em outros campos, existem duas formulações matemáticas utilizadas para se caracterizar os processos de plasticidade Hebbiana: os modelos fenomenológicos, que levam em consideração somente os efeitos macroscópicos observados nos experimentos, e os modelos biofísicos que levam em conta aspectos bioquímicos e fisiológicos do processo. Pelo fato de não se utilizar modelos biofísicos neste trabalho, nenhuma explicação detalhada a respeito destes

será dada aqui. Uma revisão detalhada pode ser encontrada em Shouval (2007).

Existem dois tipos de abordagens fenomenológicas: as baseadas em taxas de disparo, que são intrinsecamente instáveis, e as baseadas em disparos (*spike-timing dependent plasticity*: STDP), Gerstner & Kistler (2002a), Gerstner & Kistler (2002b), Morrison et al. (2008). Como o modelo de neurônio usado neste trabalho é um modelo de integração-e-disparo, por concordância, para que pudéssemos obter variações dos pesos sinápticos em períodos de tempo da ordem dos intervalos entre disparos, optamos por utilizar um modelo de plasticidade fenomenológica baseada em disparos.

De forma geral, nos modelos de STDP, as alterações na intensidade de uma sinapse, $\Delta\omega_{ji}$, dependem de uma função F da diferença entre os tempos de disparo entre o neurônio pré-sináptico j e o neurônio pós-sináptico i . Veja a Equação 2.4, em que k denota o número de disparos computados do neurônio pré-sináptico e n é o índice de um destes disparos, $n=1,2,3,\dots,k$. Do mesmo modo, l denota o número de disparos computados do neurônio pós-sináptico e m é o índice de um destes disparos, assim, $m=1,2,3,\dots,l$.

$$\Delta\omega_{ji} = \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l F(t_m^i - t_n^j) \quad (2.4)$$

A forma de F , amplamente utilizada, segue a Equação 2.5. Em que $\Delta t_{nm} = t_m^i - t_n^j$, τ_+ e τ_- são as constantes de tempo para a Potenciação (LTP) e Depressão (LTD)¹², e A_+ e A_- são funções que podem ser constantes, ou não. Nos casos constantes a regra é conhecida como *aditiva*, como em Song et al. (2000), Gerstner et al. (1996). A_+ e A_- também podem depender do peso sináptico instantâneo de maneira multiplicativa de diferentes formas, Kempter et al. (1999), Rubin et al. (2001), Van Rossum et al. (2000), depender de uma mistura destes dois casos (aditiva e multiplicativa), Gütig et al. (2003), ou mesmo depender de leis de potência, Morrison et al. (2007). Todas estas propostas de modelos surgiram do intuito de melhor descrever os dados experimentais de STDP disponíveis, Bi & Poo (1998), Markram et al. (1997), Sjöström et al. (2001).

$$F(\Delta t) = \begin{cases} A_+ e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_+}} & \text{para } \Delta t_{nm} > 0 \\ A_- e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_-}} & \text{para } \Delta t_{nm} < 0 \end{cases} \quad (2.5)$$

¹²Pelo fato de os efeitos das plasticidades Hebbiana e Anti-Hebbiana permanecerem no sistema por tempos da ordem de horas, dias e anos, processos deste tipo que permitem o aumento da intensidade sináptica são denominados *Potenciação de Longa Duração*, LTP (Long-Term Potentiation) e os que permitem uma diminuição de *Depressão de Longa Duração*, LTD (Long-Term Depression).

A abordagem aditiva, Markram et al. (1997), assim como o modelo quase aditivo de Gütig et al. (2003) possuem discordâncias em relação a alguns fatos experimentais, como por exemplo a previsão de distribuição de pesos sinápticos bimodal, diferente da unimodal observada por Sjöström et al. (2001). Os modelos multiplicativos, embora prevejam uma distribuição unimodal e uma dependência com os pesos sinápticos iniciais, de acordo com os dados experimentais de Bi & Poo (1998), predizem uma potenciação absoluta muito maior para sinapses fracas do que para sinapses fortes. Por outro lado, o modelo de Morrison et al. (2007), escolhido para o desenvolvimento do estudo proposto aqui, prevê aumentos absolutos pequenos para sinapses fracas e descreve com maior precisão os dados experimentais de Bi & Poo (1998).

A regra proposta em Morrison et al. (2007) possui uma dependência multiplicativa para a depressão e uma dependência de lei de potências para a potenciação. Explicitamente a equação que descreve este modelo de STDP está expressa na Equação 2.6, em que λ é a taxa de aprendizado, ω_0 o peso sináptico de referência, α um parâmetro que escala a força da depressão, μ é um parâmetro de *fitting* e τ_p a escala de tempo tanto para o LTP quanto para o LTD. Nesta k denota o número de disparos computados do neurônio pré-sináptico e n é o índice de um destes disparos, $n=1,2,3,\dots,k$. Do mesmo modo, l denota o número de disparos computados do neurônio pós-sináptico e m é o índice de um destes disparos, $m=1,2,3,\dots,l$. Além disso, se $\Delta t_{nm} = 0$ nada ocorre.

$$\Delta\omega_{ji} = \begin{cases} \lambda \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{0ji}^{1-\mu} \omega_{ji}^{\mu} e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} > 0 \\ -\lambda \alpha \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{ji} e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} < 0 \end{cases} \quad (2.6)$$

Além das variações na função F da Equação 2.5, há outros aspectos que podem variar dentro de uma mesma escolha de F. Uma delas seria o tipo de esquema de agrupamento dos disparos, isto é, quais dos $n = 1, 2, \dots, k$ disparos do neurônio pré-sináptico interagirão com os $m = 1, 2, \dots, l$ disparos do neurônio pós-sináptico. Por exemplo, dois tipos de agrupamento comuns são o *todos-com-todos*, Gerstner et al. (1996), e o de *vizinhos-mais-próximos*, Izhikevich et al. (2004).

No esquema *todos-com-todos*, como o nome sugere, na depressão todos os disparos pós-sinápticos anteriores ao disparo pré-sináptico em questão são computados. Da mesma maneira, na potenciação todos os disparos pós-sinápticos posteriores ao disparo pré-sináptico em questão são levados em consideração. Já no esquema de *vizinhos-mais-próximos*, na depressão, somente o disparo pós-sináptico imediatamente anterior ao disparo pré-sináptico em questão é levado

em consideração. Assim como na potenciação, somente o disparo pós sináptico imediatamente posterior ao disparo pré-sináptico em questão é computado.

Este tipo de escolha produz alterações drásticas no comportamento do sistema. Por exemplo, para a regra de STDP da Equação 2.6, em um esquema *todos-com-todos*, um aumento na frequência pós-sináptica resulta em uma diminuição do peso sináptico médio da rede enquanto que, em um esquema de *vizinhos-mais-próximos*, resulta em um aumento, Morrison et al. (2007). Do mesmo modo, quando há uma diminuição da frequência pós-sináptica em relação à frequência pré-sináptica, em um acoplamento *todos-com-todos*, ocorre um aumento do peso sináptico médio da rede, enquanto que, em um esquema de *vizinhos-mais-próximos*, ocorre uma diminuição, Morrison et al. (2007). Desta maneira, um esquema *todos-com-todos* atua como uma força restauradora enquanto que um de *vizinhos-mais-próximos* apenas amplifica a alteração provocada. Por este motivo, o acoplamento escolhido para a realização desta dissertação foi o de *todos-com-todos* assim como em Morrison et al. (2007).

O modelo de STDP utilizado neste trabalho difere em dois aspectos em relação ao utilizado no trabalho original, Morrison et al. (2007). Nesta dissertação as regras de STDP foram aplicadas em sinapses entre neurônios pré-sinápticos excitatórios com neurônios pós-sinápticos tanto excitatórios como inibitórios, enquanto que em Morrison et al. (2007), sinapses apenas entre neurônios excitatórios foram consideradas. Além disso, foram incluídos limites inferiores e superiores para os pesos sinápticos, o que também não foi implementado no trabalho original.

2.3.2 Plasticidade Homeostática

Os tipos de plasticidade que não se encaixam no conceito de plasticidade Hebbiana são sugestivamente denominados *plasticidade não-Hebbiana*, sendo um importante exemplo nesta categoria a *plasticidade homeostática*.

Todos os organismos vivos possuem algum tipo de mecanismo responsável por equilibrar as condições internas em resposta a variações. Para citar alguns exemplos, o salmão é capaz de regular os seus fluidos extra-celulares permitindo-o sobreviver tanto em água doce como em água salgada, do mesmo modo o corpo humano é capaz de se adaptar à diferenças de pressão, por exemplo quando viajamos para locais com altitudes diferentes. Os próprios estímulos de fome, sede e frio fazem parte desta orquestrada resposta do organismo a condições diversas. Este tipo de resposta é denominada *homeostase*, originada de duas palavras gregas significando *mesmo estado*.

O encéfalo de todos os animais, vertebrados ou não, também possui mecanismos que

o permite permanecer em um determinado estado. Quando estes mecanismos aplicam-se a modificações intrínsecas ou sinápticas dos neurônios, estes são denominados *plasticidade homeostática*, Williams et al. (2013). O papel da plasticidade homeostática é regular a frequência média e os padrões de disparos do sistema, de modo que não haja estados extremos, com pouca ou muita atividade, por longos períodos de tempo, Turrigiano (2011). Além disso, este fenômeno, por ocorrer em escalas de tempo muito maiores (horas ou dias) do que os intervalos típicos de transmissão de informação (dezenas ou centenas de milissegundos), é capaz de equilibrar a instabilidade causada pelos processos de plasticidade Hebbianos, sem interferir no aprendizado ou na transmissão de informação de informações, Turrigiano & Nelson (2004).

Há duas maneiras de se equilibrar as frequências e os padrões de disparos de um sistema. Uma delas é por meio da variação do peso sináptico das sinapses excitatórias ou inibitórias, Turrigiano et al. (1998). Sendo este tipo de plasticidade homeostática denominada *Homeostase Sináptica*. A outra é por meio do ajuste de propriedades elétricas intrínsecas, alterando, por exemplo, as condutâncias de cada célula, Turrigiano et al. (1994), Desai et al. (1999), Williams et al. (2013). Por essa razão, este tipo de plasticidade homeostática é denominada *Homeostase Intrínseca*.

Existem um grande número de mecanismos de homeostase sináptica tanto em sinapses excitatórias quanto em inibitórias. Por exemplo, no caso das sinapses excitatórias, existem tanto mecanismos globais de homeostase sináptica, como é o caso do *Escalonamento Sináptico*, Desai et al. (2002), Goel & Lee (2007), Kim & Tsien (2008), Knogler et al. (2010), O'Brien et al. (1998), Stellwagen & Malenka (2006), Turrigiano et al. (1998), quanto mecanismos locais que atuam em sinapses individuais ou apenas em pequenos grupos de células, Turrigiano (2008), Lily & Goda (2009). O *Escalonamento Sináptico* é a forma de plasticidade homeostática melhor estudada em sinapses excitatórias, Turrigiano (2011). Este tipo de homeostase altera os pesos das sinapses, modificando o balanço entre excitação e inibição da rede. O fato mais interessante a respeito deste tipo de plasticidade é que, embora os pesos sinápticos sejam alterados, as intensidades relativas entre todas as sinapses são mantidas, desse modo não interferindo no aprendizado gerado por meio da plasticidade Hebbiana. Ainda que o escalonamento sináptico seja um dos processos mais bem estudados, os mecanismos responsáveis por manter as intensidades relativas ainda não são bem conhecidos.

Assim como na homeostase sináptica, existem diferentes mecanismos de homeostase intrínseca atuando em diferentes escalas espaciais e temporais, Daoudal & Debanne (2003), Zhang & Linden (2003), Turrigiano (2011). De forma geral, a homeostase intrínseca é um processo capaz de modificar a excitabilidade de cada neurônio de uma forma que não altere as correntes sinápticas.

O efeito no sistema depende da maneira como as excitabilidades são modificadas. Por exemplo, no caso em que mudança da excitabilidade ocorre por meio da modificação das condutâncias dos canais dependentes de voltagem, Turrigiano (2011), Breton & Stuart (2009), Desai et al. (1999), a plasticidade intrínseca não afeta o limiar de disparo, o que torna o neurônio mais ou menos sensível tanto à inibição quanto à excitação, desse modo, não afetando o balanceamento da rede. Por outro lado, no caso em que a modificação das excitabilidades ocorre por meio da variação da posição e do tamanho do *segmento inicial do axônio*, Grubb & Burrone (2010), Kuba et al. (2010), Turrigiano (2011), há uma modificação do limiar de disparo e, em consequência, uma alteração no balanceamento da rede.

Apesar do grande número de observações experimentais, ainda não está clara a razão pela qual ambos os mecanismos de homeostase, sináptica e intrínseca, e seus diferentes tipos são importantes. Não se sabe ao certo se o papel de cada uma é redundante ou se apresentam funções distintas, se atuam em paralelo ou hierarquicamente e quando e em que locais são necessárias. Além disso, as regras que permeiam os mecanismos de plasticidade homeostática parecem depender do tipo de sistema e seguir regras que ainda não compreendidas, Turrigiano (2011), Williams et al. (2013).

Por razões que serão explicadas no capítulo a seguir, optamos por utilizar um mecanismo de homeostase intrínseca. O modelo utilizado é uma adaptação do trabalho de Harnack et al. (2015). Neste trabalho, os autores utilizaram um modelo de neurônio baseado em taxa de disparos e formularam um mecanismo de controle por retroalimentação em que a frequência do sistema é regulada por meio de duas equações. Uma delas calcula a frequência média do sistema, por meio de um *integrador com vazamento*, e a outra integra o erro, isto é, a diferença entre o valor calculado da frequência e o valor da frequência alvo, por meio de um *integrador perfeito*. Esta variável integrada é então inserida na equação do neurônio, fechando o ciclo de retroalimentação, levando a frequência do sistema à frequência alvo. A utilização de um *integrador perfeito* garante que o valor alvo sempre seja atingido, já que caso contrário o erro continua a aumentar, pois é acumulado no tempo sem qualquer decaimento. Em nosso estudo, adaptamos estas equações de modo que a variável controlada fosse, não a frequência, mas sim, a condutância dos canais excitatórios, G_{ex} , de cada neurônio.

Na Equação 2.7 estão expressas as equações adaptadas de Harnack et al. (2015), assim como a equação para a evolução dos G_{ex_i} de cada neurônio i da Equação 2.3, da página 20, com o termo adicional $-aG_{ex_3}$, responsável por direcionar os valores de G_{ex_i} para um valor alvo G_{goal} . Nestas equações $G_{ex_{i_2}}$ é o G_{ex_i} médio do neurônio i , τ_{ex_2} é a constante de tempo para o cálculo desta média, G_{ex_3} é a variável de controle inserida na equação de G_{ex_i} , a é

um parâmetro para corrigir as dimensões, e τ_{ex_3} é a constante de tempo que determina o quão rápido a homeostase atua, já que determina o quão rápido é a integração da diferença entre o valor médio $G_{ex_{i_2}}$ e o valor alvo G_{goal} . Note que G_{goal} , a , τ_{ex_2} e τ_{ex_3} é o mesmo para todos os neurônios.

$$\begin{cases} \tau_{ex_2} \frac{dG_{ex_{i_2}}}{dt} = -G_{ex_{i_2}} + G_{ex_i} \\ \tau_{ex_3} \frac{dG_{ex_{i_3}}}{dt} = G_{ex_{i_2}} - G_{goal} \\ \frac{dG_{ex_i}}{dt} = -\frac{G_{ex_i}}{\tau_{ex}} - aG_{ex_{i_3}} + \sum_j \frac{\omega_{ij}}{\tau_{ex}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \end{cases} \quad (2.7)$$

Embora a homeostase intrínseca com base em alterações nas condutâncias tenha sido observada em diferentes sistemas biológicos, Turrigiano et al. (1994), Desai et al. (1999), Williams et al. (2013), não temos conhecimento de nenhum trabalho experimental que mostre estas alterações em uma escala global, como estamos propondo. Uma forma mais realística seria, então, ao invés de se usar uma distribuição homogênea de G_{goal} , como estamos fazendo, estipular uma distribuição de G_{goal} pela rede.

Por outro lado é fácil de mapear a condutância alvo, G_{goal} , em uma frequência alvo, f_{goal} , sendo possível, por meio desta relação, interpretar a proposta de uma distribuição homogênea meramente como um artifício matemático que permitisse atingir uma frequência alvo, f_{goal} , em um modelo de integração-e-disparo, sem a necessidade de uma nova equação para o cálculo da frequência média dos neurônios.

A frequência de um neurônio da rede, f , pode ser vista como o inverso do *intervalo entre disparos*¹³. Este intervalo é facilmente obtido ao se integrar a equação para o potencial de membrana, da Equação 2.3 da página 20, a partir do repouso, entre o tempo inicial t_1 e o tempo t_2 em que o potencial de membrana atinge o valor V_{th} , $T \equiv t_2 - t_1$, e, além disso, somar o tempo de duração do período refratário, t_{ref} . A expressão para a frequência de um neurônio da rede, f , encontra-se na Equação 2.8.

¹³Intervalo entre disparos, (ISI) do inglês *Inter Spike Interval*, é simplesmente o termo utilizados para se referir ao período de tempo entre dois disparos.

$$T = \frac{\tau}{a} \ln \left[\frac{aV_{rest} - b}{aV_{th} - b} \right]$$

$$f = \frac{1}{T + t_{ref}}$$

Em que:

$$\begin{cases} a = (1 + G_{ex} + G_{inh}) \\ b = V_{rest} + G_{ex}E_{ex} + G_{inh}E_{inh} + I \end{cases} \quad (2.8)$$

A relação entre G_{goal} e f_{goal} é obtida, então, ao isolar-se os termos da Equação 2.8 e igualar $G_{ex} = G_{goal}$. Por outro lado, pelo fato de as variáveis dos parâmetros a e b serem extremamente dinâmicas e não lineares, o cálculo de f_{goal} não é possível. A Figura 2.5 a) mostra a relação entre a frequência e o G_{goal} obtido por meio de nossas simulações, assim como a relação entre G_{goal} e os *Coefficientes de Variação*¹⁴ dos intervalos entre disparos, além disso, em b) está expressa a relação entre G_{goal} e o número de neurônios ativos e entre G_{goal} e o tempo de atividade total da rede. Em c) mostra-se o comportamento do G_{ex} médio da rede ao longo do tempo para diferentes valores de G_{goal} . Observa-se que independente do valor de G_{goal} a regra sempre conduz o G_{ex} médio da rede para o G_{goal} , mostrando que a nossa regra funciona como o esperado.

¹⁴O coeficiente de variação (CV) é definido como a razão entre o desvio padrão de uma variável aleatória pela sua média. Quando a variável aleatória do coeficiente de variação é o ISI, este parâmetro serve como uma forma de medir a atividade da rede. $CV \approx 1$ indicam uma atividade de Poisson, $CV > 1$ indicam atividade em forma de salvas e $CV < 1$ indicam atividades regulares. Neste trabalho, quando nos referirmos ao CV, sempre estaremos nos referindo ao CV da variável aleatória ISI.

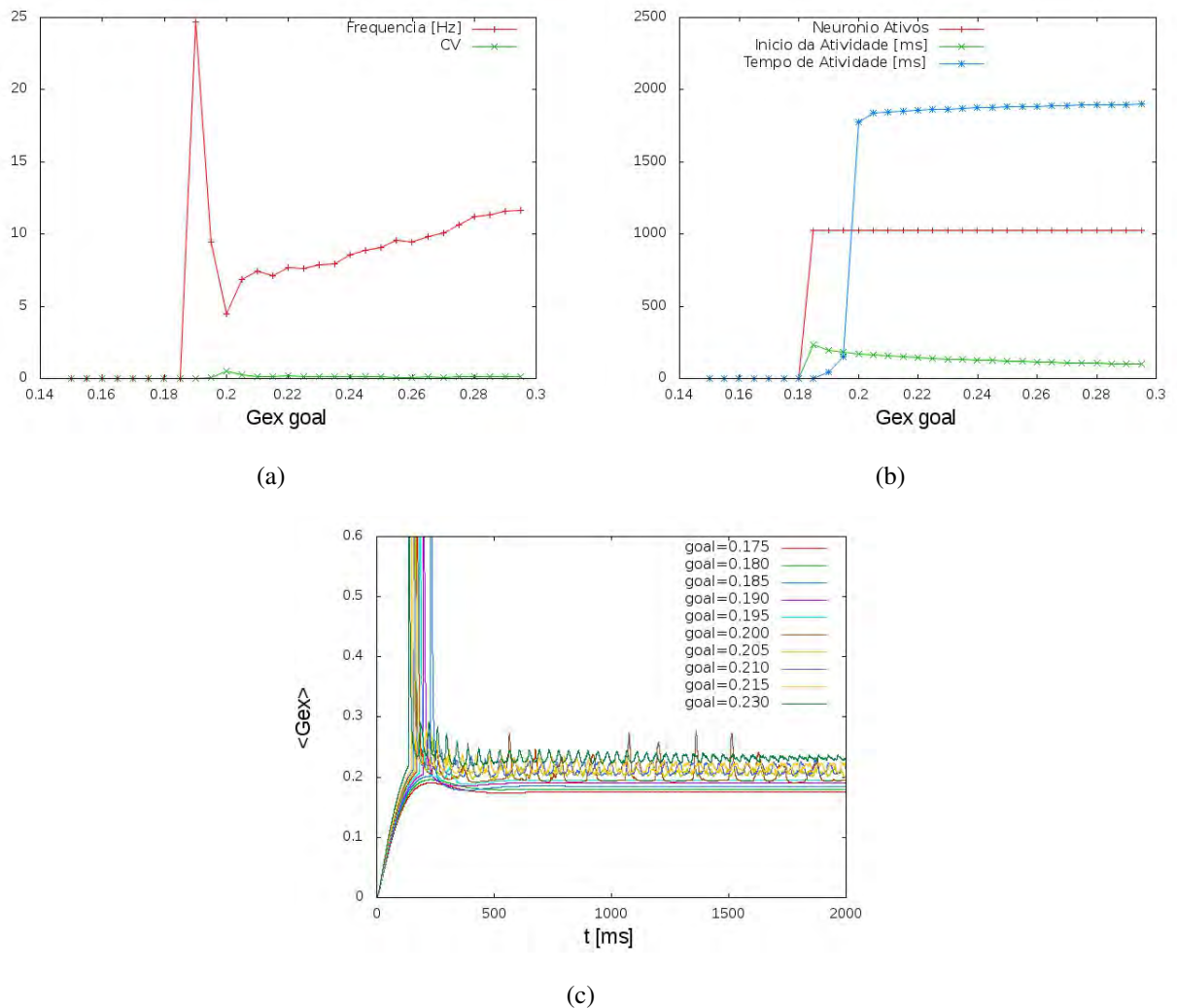


Figura 2.5: Resultados obtidos por meio de simulações com redes submetidas ao mecanismo de homeostase intrínseca desenvolvido, na ausência de STDP e de processos de Poisson, para diferentes valores de G_{goal} . *a)* São mostradas as relações entre a frequência média da rede e o G_{goal} e entre o CV médio da rede e o G_{goal} . *b)* Estão expressas as relações entre G_{goal} e o número de neurônios ativos e entre G_{goal} e o tempo de atividade total da rede. As variáveis (em *a*) e *b*) são calculadas levando-se em conta o tempo total de simulação (2s) e as médias são calculadas entre os neurônios. Cada ponto refere-se a uma simulação. *c)* Condutância excitatória média da rede $\langle G_{ex} \rangle$ ao longo do tempo para diferentes valores de G_{goal} . A rede utilizada é composta por 1024 neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância, Vogels & Abbott (2005), excitatórios e inibitórios em uma proporção de 1:4. Os neurônios são organizados em uma rede quadrada (como será explicado no próximo capítulo), com apenas conexões locais até terceiros vizinhos. Para integração numérica utilizou-se o método de Runge-Kutta de quarta ordem com $dt=0.01$.

2.4 Implementação Computacional

Todas as simulações e estatísticas realizadas nesta dissertação foram realizadas por meio de programas de nossa autoria na linguagem C. O método de integração utilizado, a menos quando

indicado, foi o de Runge-Kutta de quarta ordem, para a equação do potencial de membrana de cada neurônio, e o de segunda ordem para o restante das equações (equações da homeostase e das condutâncias), ambos os métodos com passo de tempo $dt=0.01$ ms.

2.4.1 Matriz de Adjacência

Como será explicado no próximo capítulo, a rede utilizada para nosso estudo, foi uma rede de $N = 1024$ neurônios com probabilidade de conexão $p = 0.02$. Para se gerar a rede, estabeleceu-se que cada neurônio seria pré-sináptico de exatamente $n = p.N$ conexões, sendo estas tanto locais como aleatórias. Como a estrutura local escolhida foi a de uma rede quadrada com conexões locais até terceiros vizinhos, cada neurônio seria pré-sináptico de exatamente 12 neurônios locais e de 8 neurônios escolhidos por meio de um gerador aleatório. A informação a respeito das sinapses foi guardada em uma matriz de adjacência.

2.4.2 Detalhes da Implementação

Além de gerar a rede integrar as equações numericamente, os programas implementam as condições responsáveis pelas reinicializações dos potenciais de membranas (quando os neurônio atingem o limiar de disparo) e pela entrada e saída destes do período refratário. A cada instante de tempo, antes da evolução das equações referentes a cada neurônio, são somados às condutâncias destes, os estímulos sinápticos ($\omega_{inh_{ji}}$ ou $\omega_{ex_{ji}}$) de todos os seus respectivos neurônios pré-sinápticos que dispararam no passo de tempo anterior. Só após todos os disparos da rede terem sido computados é que a evolução das equações é calculada. Além disso, durante o período refratário as condutâncias dos neurônio são impedidas de decair ou variar.

Para a implementação do STDP os tempos de disparo de cada neurônio anteriores ao tempo de integração atual à até 30 ms foram guardados em *listas*. Em nossa implementação apenas os pesos sinápticos de sinapses com neurônio pré-sináptico excitatório, $\omega_{ex_{ji}} \neq 0$, sofrem STDP (lembrando que se o neurônio pré-sináptico é inibitório $\omega_{ex_{ji}} = 0$).

Em todas as simulações realizadas todos os neurônios partiram do repouso, com condutâncias excitatórias e inibitórias, G_{ex} e G_{inh} , iguais a zero.

2.4.3 Unidades

Para a implementação a Equação 2.3, da página 20 (juntamente com termo de homeostase, da página 27), foi renormalizada pela resistência de membrana $R = 100M\Omega$, sendo reescrita

como na Equação 2.9, em que $\tau \equiv RC$.

$$\left\{ \begin{array}{l} \tau \frac{dV_i}{dt} = (V_{rest} - V_i) + \tilde{G}_{ex_i}(E_{ex} - V_i) + \tilde{G}_{inh_i}(E_{inh} - V_i) + \tilde{I}_{ext_i} \\ \frac{d\tilde{G}_{ex_i}}{dt} = -\frac{\tilde{G}_{ex_i}}{\tau_{ex}} + \sum_j \frac{\tilde{\omega}_{ex_{ji}}}{\tau_{ex}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \overbrace{-\tilde{a}\tilde{G}_{ex_{i3}}}^{\text{Homeostase}} \\ \tau_{inh} \frac{d\tilde{G}_{inh_i}}{dt} = -\tilde{G}_{inh_i} + \sum_j \tilde{\omega}_{inh_{ji}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \\ V_i \longrightarrow V_{rest} \quad \text{para } V_i = V_{th}, \quad V_i = V_{rest} \longrightarrow \text{durante } t_{ref} \text{ ms} \end{array} \right. \quad (2.9)$$

Nesta equação as variáveis com o til representam variáveis que tiveram as suas unidades modificadas. Em todos os resultados expostos nesta dissertação, a menos quando indicado, consideramos condutâncias e pesos sinápticos sem unidades e correntes externas com unidade de potencial em mV. Além disso, devido à normalização, a unidade do parâmetro \tilde{a} é $\frac{100M\Omega}{ms}$. Por simplicidade o til será omitido destas variáveis a partir de agora.

2.4.4 Processo de Poisson Homogêneo

Na tentativa de imitarmos o comportamento de uma rede maior com uma rede pequena, submetamos a rede neural construída a um *processo de Poisson homogêneo*.

Um processo de Poisson homogêneo é um processo que gera uma sequência de n disparos em um intervalo de tempo, Δt , fixo com igual probabilidade, isto é, que possui uma frequência de disparos, $r(t)$, que não possui dependência temporal, $r(t) = r$. Além disso, a distribuição de probabilidade dos intervalos entre disparos de um processo de Poisson homogêneo é exponencial.

O fato do negativo do logaritmo de uma variável aleatória, x_{rand} , uniformemente distribuída em um intervalo de 0 a 1, ser exponencialmente distribuído, permitiu que os tempos de disparos de um neurônio j , t_i^j , do processo de Poisson homogêneo fossem calculados de forma iterativa por meio da expressão: $t_{i+1}^j = t_i^j - \frac{\ln(x_{rand})}{r}$. Cada neurônio j sofre um processo independente com frequência $r = 3Hz$ e as variáveis aleatórias, x_{rand} , foram gerados por um gerador de números aleatórios.

O processo de Poisson homogêneo foi inserido na rede de maneira que cada neurônio j

recebesse, a cada tempo de disparo calculado, t_i^j , uma variação de suas condutâncias excitatórias e inibitórias, como se houvesse recebido 2000 disparos de neurônios pré-sinápticos inibitórios, cujas sinapses eram de peso $\omega_{inhp} = 0.006$ e 8000 disparos de neurônio pré-sinápticos excitatórios, cujas sinapses eram de peso $\omega_{inhp} = 0.0012$. Os pesos sinápticos associados aos neurônios "externos", do processo de Poisson, não sofreram STDP ao longo das simulações.

3 *Construção do Modelo e Resultados*

O fenômeno experimental observado no trabalho de Johnson et al. (2010) é um processo complexo no qual nem mesmo os mecanismos biológicos que o geram são bem compreendidos. Vendo que ainda não há nenhum modelo simplificado que o descreva, neste trabalho objetiva-se investigar em que condições um fenômeno como este poderia ser observado, em busca de um modelo mínimo, visando identificar quais seriam os fenômenos biológicos envolvidos no processo.

Uma possível explicação para este fenômeno surge ao admitir-se que, para que a rede biológica, estimulada no experimento, pudesse identificar a escala de tempo envolvida na defasagem dos disparos do treinamento, alguma informação deveria ser transmitida entre os eletrodos E1 e E2. Uma descrição simples para esta transmissão de informação seria através da suposição de que ela poderia ocorrer por meio de uma propagação radial de disparos a partir do centro de estímulos¹. Este comportamento, em hipótese, poderia permitir, que os estímulos aplicados em pontos espacialmente distantes na rede interagissem e a modificassem a rede, como um todo, de forma dependente do tempo de atraso entre os estímulos em cada eletrodo.

Naturalmente, com base na hipótese expressa acima, o ponto de partida de nosso estudo foi a propagação de estímulos em redes. Diversos trabalhos, Reyes (2003), Litvak et al. (2003), van Rossum et al. (2002), Mehring et al. (2003), Aviel et al. (2003), Diesmann et al. (1999), mostraram que a propagação de sinais (disparos ou taxas de disparos) pela rede de forma estável e robusta é extremamente difícil. Para que a tarefa possa ser realizada é necessário introduzir mecanismos que previnam o enfraquecimento do sinal a medida que ele se propaga e que, ao mesmo tempo, evitem que a rede entre em ressonância.

Em todos estes trabalhos, o estudo se deu em redes *feedforward*², e, em boa parte destes, a maneira utilizada para se prevenir a sincronização dos neurônios foi a introdução de ruído

¹Para que esta suposição não seja tão restritiva, esta propagação poderia ocorrer com alguma fase, dependente do tempo e do espaço, em relação aos estímulos dos eletrodos.

²Uma rede neural *feedforward* é aquela que não permite nenhum *loop* fechado. Isto é, dado que um nó, 1, está conectado com um nó, 2, não é possível que haja uma conexão entre o nó 2 e o nó 1, pois isso fecharia um *loop* entre os neurônios.

por meio de correntes externas aleatórias independentes em cada neurônio. Esta abordagem, apesar de permitir o ajuste da intensidade do ruído, é biologicamente não realística, já que a irregularidade e variabilidade das atividades dos neurônios em redes reais deve-se a ruídos provenientes da própria atividade da rede.

Um trabalho mais recente, Vogels & Abbott (2005), utilizou uma rede aleatória e adotou uma abordagem mais realista. Como redes esparsas de neurônios com modelos baseados em disparos, produzem atividades extremamente irregulares e caóticas, Brunel (2000), Mehring et al. (2003), Lerchner et al. (2004), a atividade da própria rede foi utilizada como fonte de ruído.

Nesse trabalho, Vogels & Abbott (2005), mostrou-se que a condição para que a rede propagasse uma taxa de disparos, constante ou variável, seria a de que as conexões do caminho no qual se esperava o fluxo de informação, tanto excitatórias como inibitórias, fossem fortalecidas. Para que um padrão de disparos fosse propagado era necessário, além de fortalecer as sinapses do caminho, também enfraquecer as sinapses dos neurônios do caminho com o restante da rede.

Apesar dos extraordinários resultados expostos por Vogels & Abbott (2005), todas as alterações nos pesos sinápticos que os levaram à propagação dos estímulos foi feita artificialmente e em um caminho pré-estabelecido. Um modelo capaz de permitir este tipo de propagação de uma maneira autônoma, por meio de um treinamento não supervisionado da rede, como objetivamos, é uma proposta mais ousada.

Se, por exemplo, a plasticidade Hebbiana fosse uma das principais responsáveis pelo surgimento do aprendizado do padrão espaço-temporal, poderíamos esperar que (dentro da proposta para a transmissão de informações expressa no segundo parágrafo desta sessão) o próprio treinamento da rede definisse o caminho e ajustasse os pesos sinápticos, de modo a completar o padrão, quando a rede fosse estimulada novamente após o treinamento.

Por exemplo, ao se treinar com estímulos em que os neurônios em E1 disparam antes que os em E2, poderia haver, em hipótese, uma quebra de simetria da rede devido ao atraso nos disparos, facilitando a propagação de informação no sentido de E1 para E2. Esta quebra de simetria poderia, então, ser o primeiro passo para propiciar uma resposta em torno do tempo de atraso entre os dois estímulos. Além disso, dentro desta hipótese, poderíamos ainda propor que propagações por meio de caminhos distintos, seriam capazes de completar padrões com defasagens diferentes e que cada caminho estaria associado a uma defasagem específica.

A fim de testar as hipóteses expressas acima, propomos um modelo computacional simplificado, utilizando um modelo de integração-e-disparo, um modelo de STDP e um modelo de

Homeostase Intrínseca. Adotamos uma postura exploratória, visando compreender e identificar o papel de cada elemento na dinâmica de propagação de informação e na modificação da rede como um todo. Por essa razão, o trabalho também adotou um caráter qualitativo: a cada novo elemento adicionado, uma nova varredura de parâmetros foi realizada e os distintos comportamentos foram catalogados. Neste capítulo todo este processo será relatado e analisado.

3.1 Ponto de partida

Para testarmos se um mecanismo Hebbiano seria capaz de produzir um caminho de sinapses fortalecidas e enfraquecidas, possibilitando a rede completar o padrão após o treino, o ponto de partida de nosso estudo foi exatamente o trabalho de Vogels & Abbott (2005).

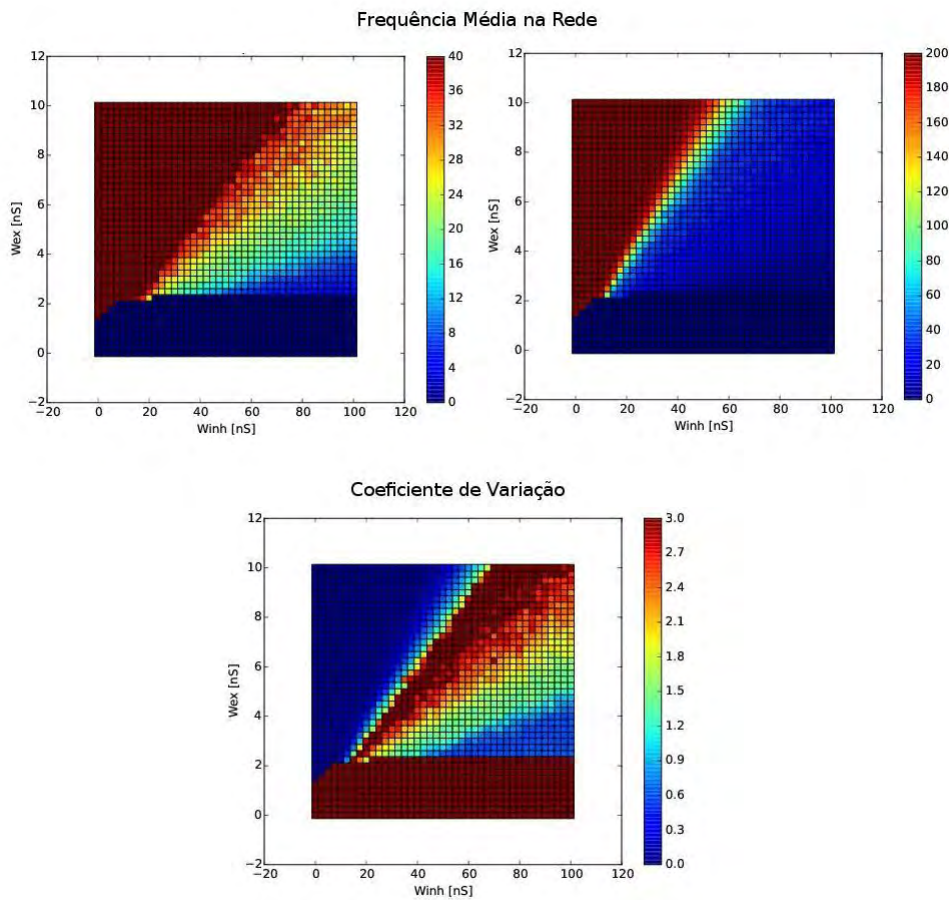
Construímos uma rede com as mesmas propriedades deste e realizamos uma varredura de parâmetros muito similar. Assim como em Vogels & Abbott (2005), utilizou-se uma rede aleatória de 10000 neurônios inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4, com probabilidade de conexão de 2 %. Além disso, o modelo de neurônio utilizado foi o mesmo do trabalho original e, assim como neste, nenhum mecanismo de STDP ou de homeostase intrínseca foi utilizado.

Na Figura 3.1 está a reprodução dos dados gerados pela varredura de parâmetros do trabalho Vogels & Abbott (2005), juntamente com os dados produzidos por nosso estudo. São mostrados mapas de cor representando a frequência média e o CV do sistema para diferentes valores de pesos sinápticos excitatórios, W_{ex} , e inibitórios, W_{inh} . Cada ponto dos mapas corresponde a uma simulação de 1s com os respectivos pesos sinápticos.

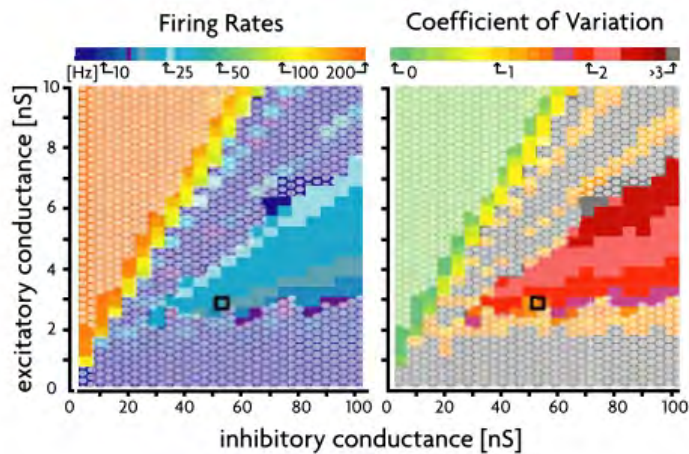
Ao se comparar os mapas de cores gerados por nosso programa e os expressos no trabalho de Vogels & Abbott (2005) é possível perceber, apesar das diferenças nos esquemas de cores, que na maior parte dos casos as redes de ambos os trabalhos comportam-se de forma similar apresentando o mesmo CV e a mesma frequência média, para cada ponto no espaço W_{ex} e W_{inh} .

3.2 Representação do Experimento

Tendo verificado o bom funcionamento de nossa implementação computacional, por meio dos dados da Figura 3.1, e vendo que uma rede aleatória, nos moldes do trabalho de Vogels & Abbott (2005), não possui uma estrutura necessária para iniciarmos o estudo do experimento de Johnson et al. (2010), construímos uma rede com uma estrutura diferente.



(a) Resultados produzidos por nosso programa



(b) Reprodução dos Resultados de Vogels e Colaboradores

Figura 3.1: Comparação de nossos resultados com os resultados de Vogels & Abbott (2005). Cada ponto no gráfico corresponde a uma simulação. As simulações foram realizadas nas mesmas condições do trabalho de Vogels & Abbott (2005). A rede utilizada possui $N=10000$ neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância, com conexões aleatórias e probabilidade de conexão $p = 0.02$. Os neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4, sendo que os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede. As simulações evoluíram até $t_f = 1000$ ms por meio do método de integração numérica de Euler, com $dt=0.1$. Os parâmetros utilizados foram: $C = 200pF$, $R = 100M\Omega$, $\tau = 20ms$, $E_{ex} = 0mV$, $E_{inh} = -80mV$, $\tau_{ex} = 5ms$, $\tau_{inh} = 10ms$, $V_{rest} = -60mV$, $V_{th} = -50mV$ e $\tau_{ref} = 5ms$. Nesta simulação não foram incluídos processos de poisson, mecanismos de plasticidade sináptica ou homeostática.

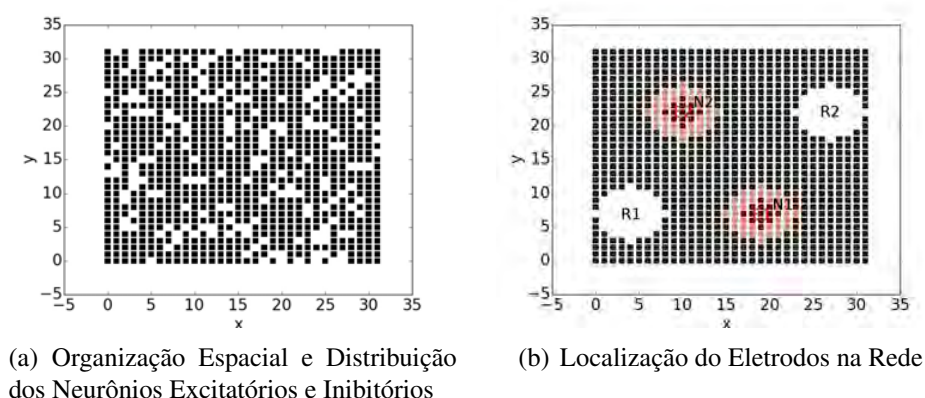


Figura 3.2: *a)* Representação de uma rede de 1024 neurônios organizados em uma grade quadrada bidimensional 32x32. Os neurônios, cada um representado por um quadrado, são de dois tipos, inibitórios (brancos) e excitatórios (pretos), em uma proporção de 1:4. As conexões da rede não estão mostradas. *b)* Representação de diferentes regiões nesta rede. Os quadrados em bordô representam os neurônios que recebem uma corrente externa, representando os eletrodos do experimento de Johnson et al. (2010). As regiões que contém estes neurônios foram denominadas E1 (canto inferior direito) e E2 (canto superior esquerdo), assim como no trabalho experimental. Os quadrados em salmão representam os neurônios próximos aos eletrodos. As regiões que contém estes neurônios foram denominadas N1 (próximos a E1) e N2 (próximos a E2). Nestas regiões cada neurônio possui pelo menos uma conexão direta com algum dos integrantes de E1 ou E2. As regiões em branco, R1 e R2, são duas regiões de referência, equivalente às regiões E1 e E2, respectivamente, e tiveram as suas propriedades medidas como forma de controle.

Para que o estímulo dos eletrodos influencie na atividade dos neurônios espacialmente próximos, como ocorre em uma fatia de cérebro real, é preciso que haja uma vizinhança definida. Além disso, é observado experimentalmente, Song et al. (2005), Perin et al. (2011), que redes neurais reais podem estar fortemente conectadas localmente, ter conexões bidirecionais ou mesmo formar clusters. Por esta razão, organizamos a rede de modo que cada neurônio fosse um vértice de uma grade regular bidimensional, conectado localmente aos seus vizinhos da grade e também a outros neurônios da rede de forma aleatória.

No item *a)* da Figura 3.2 é mostrado a organização da rede, sendo cada neurônio representado por um quadrado. Quadrados pretos representam neurônios excitatórios e quadrados brancos neurônios inibitórios. O item *b)* desta mesma figura indica a localização das regiões análogas às regiões E1, E2, N1 e N2 definidas no experimento de Vogels & Abbott (2005), como explicado na Figura 1.1 da página 4, assim como duas novas regiões R1 e R2 que serão utilizadas posteriormente como referências para as estatísticas dos disparos por região. Em ambos os itens não são mostradas as conexões entre os neurônios.

Procuramos compreender qualitativamente quais seriam os efeitos do grau de conectividade local na dinâmica da rede. Para isso, realizamos simulações utilizando redes com diferentes estruturas de conexão: conexões aleatórias, conexões locais entre primeiros vizinhos, conexões locais até terceiros vizinhos e redes com ambos os tipos de conexões. Nos casos com conexões aleatórias e locais, manteve-se sempre a mesma probabilidade de conexão da rede aleatória, $p = 0.02$, para fins de comparação. Isto é, para cada conexão local adicionada era retirada uma

conexão aleatória.

A Figura 3.2 fornece uma ideia dos efeitos destas diferentes estruturas na atividade da rede por meio de distribuições espaciais das condutâncias excitatórias, G_{ex} . Estas distribuições são uma maneira de medir a atividade da rede levando em consideração a localização dos neurônios ativos. Nestas, cada ponto no plano xy representa a posição do neurônio e a cor a sua respectiva condutância. Desse modo regiões com altos valores de G_{ex} (vermelho) representam regiões com neurônios que receberam muitos disparos e regiões com baixos valores de G_{ex} (azul) representam regiões com neurônios que receberam poucos.

A Figura 3.2 sugere que a presença de conexões até terceiros vizinhos torna mais fácil a propagação dos efeitos do estímulo para os neurônios mais próximos, já que há uma região muito maior de neurônios ativos próximos ao eletrodo, no caso com conexões até terceiros em comparação com os outros. Além disso, as conexões não locais parecem ser importantes para a distribuição de atividade pela rede. Por estas razões optamos por continuar o estudo com a presença de conexões não locais e de locais até terceiros vizinhos.

3.3 Varredura de Parâmetros

Tendo escolhido o tipo de estrutura da rede a utilizar (conexões aleatórias e locais até terceiros vizinhos), iniciamos a varredura de diferentes parâmetros a fim de verificar se haveria algum conjunto de parâmetros em que o modelo proposto seria capaz de apresentar comportamentos similares aos observados em Johnson et al. (2010).

A rede utilizada para esta e as subsequentes etapas de nosso estudo possui $N=1024$ neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância, com conexões aleatórias e locais, até terceiros vizinhos, com uma probabilidade de conexão $p = 0.02$. Os neurônios são de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4, sendo que os neurônios inibitórios são distribuídos aleatoriamente pela rede.

O Quadro 3.1 mostra o conjunto de todas as equações utilizadas na descrição do fenômeno experimental realizada aqui, incluindo o modelo de integração-e-disparo, o modelo de STDP e o modelo de Homeostase. A varredura de cada um dos parâmetros em 3.1 foi realizada visando-se estados balanceados, autos-sustentados, com atividade Assíncrona e Irregular, Brunel (2000), e que permitissem a propagação dos efeitos dos estímulos dos eletrodos. Esta varredura será detalhada a seguir.

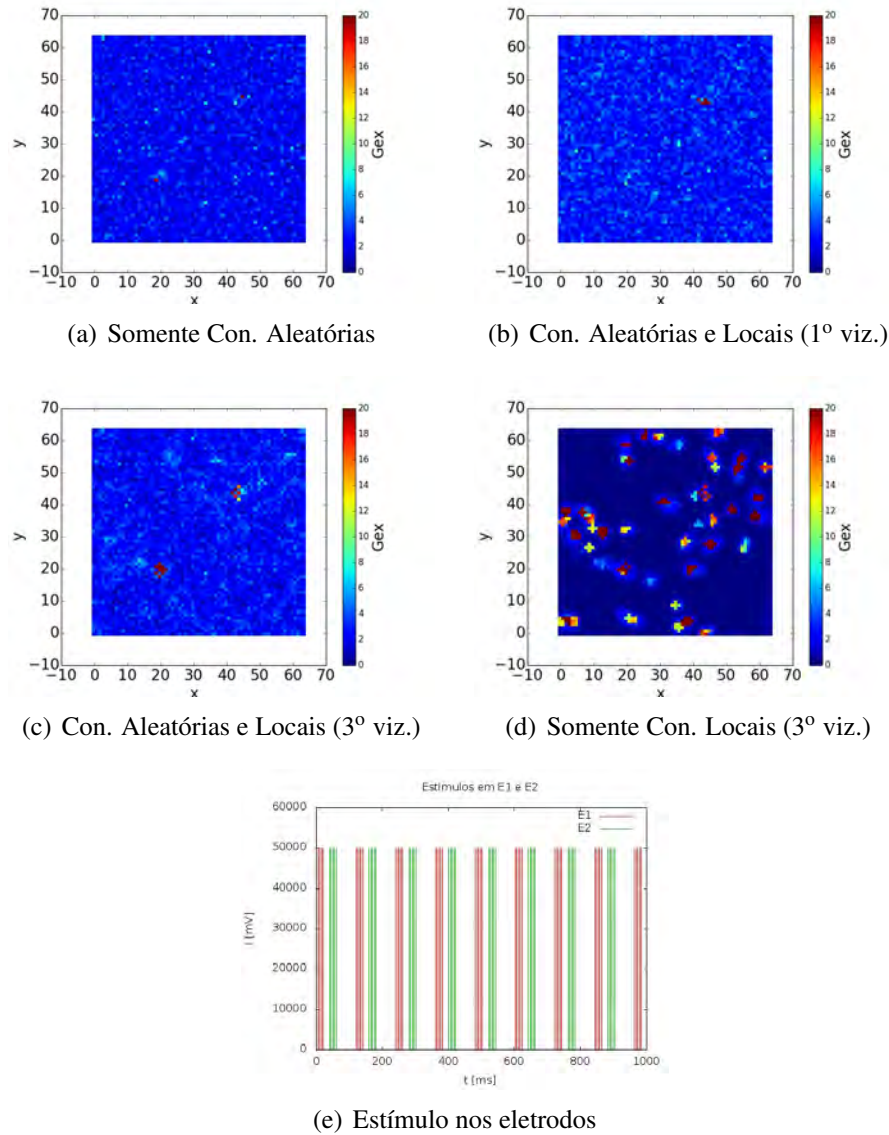


Figura 3.3: Distribuição espacial das condutividades excitatórias na rede, no instante logo após ao fim do treino, para diferentes topologias de rede: somente conexões aleatórias em *a*), conexões aleatórias e locais até primeiros vizinhos em *b*), conexões aleatórias e locais até terceiros vizinhos em *c*) e somente conexões locais até primeiros vizinhos em *d*). Nestas distribuições, as cores indicam o valor da condutividade excitatória do neurônio cuja posição na rede está representada por um quadrado. Para a produção destas distribuições os neurônios foram treinados por meio de dois estímulos pontuais nas regiões E1 e E2, como mostrado na Figura 3.2, implementados como uma corrente externa, I_{ext} , com o padrão indicado em *e*), durante 1s. Note que, devido a normalização com respeito a resistência da membrana dos neurônios, G_{ex} é adimensional e a corrente aplicada em E1 e E2 possui dimensão de potencial em mV. A rede de neurônios utilizada é composta por $N=4096$ neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância, como na Equação 2.3 da página 20, sendo estes neurônios de dois tipos, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. Em todas as estruturas utilizados (exceto no caso com apenas conexões locais), manteve-se uma probabilidade de conexão $p = 0.02$. O método de integração numérica utilizado foi o de Runge Kutta de Segunda Ordem, com $dt=0.1$. Os parâmetros utilizados foram $C = 200pF$, $R = 100M\Omega$, $\tau = 20ms$, $E_{ex} = 0mV$, $E_{inh} = -80mV$, $\tau_{ex} = 5ms$, $\tau_{inh} = 10ms$, $V_{rest} = -60mV$, $V_{th} = -50mV$ e $\tau_{ref} = 5ms$. Nestas simulações nenhum processo de Poisson ou mecanismo de plasticidade, sináptica ou homeostática, foi utilizado.

$$\begin{array}{l}
\text{Neurônio Único} \\
\text{STDP} \\
\text{Homeostase}
\end{array}
\left\{ \begin{array}{l}
C \frac{dV_i}{dt} = G_{lyky}(V_{rest} - V_i) + G_{ex_i}(E_{ex} - V_i) + G_{inh_i}(E_{inh} - V_i) + I_{ext_i} \\
\frac{dG_{ex_i}}{dt} = -\frac{G_{ex_i}}{\tau_{ex}} + \sum_j \frac{\omega_{ex_{ji}}}{\tau_{ex}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \overbrace{-aG_{ex_{i3}}}^{\text{Homeostase}} \\
\tau_{inh} \frac{dG_{inh_i}}{dt} = -G_{inh_i} + \sum_j \omega_{inh_{0_{ji}}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \\
V_i \longrightarrow V_{rest} \quad \text{para } V_i = V_{th}, \quad V_i = V_{rest} \longrightarrow \text{durante } t_{ref} \text{ ms} \\
\Delta\omega_{ex_{ji}} = \begin{cases} \lambda \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{ex_{0_{ji}}}^{1-\mu} \omega_{ex_{ji}}^\mu e^{\frac{-|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} > 0 \\ -\lambda \alpha \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{ex_{ji}} e^{\frac{-|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} < 0 \end{cases} \\
\begin{cases} \tau_{ex_2} \frac{dG_{ex_{i_2}}}{dt} = -G_{ex_{i_2}} + G_{ex_i} \\ \tau_{ex_3} \frac{dG_{ex_{i_3}}}{dt} = G_{ex_{i_2}} - G_{goal} \end{cases}
\end{array} \right. \quad (3.1)$$

Diversos parâmetros expressos no Quadro 3.1 possuem valores determinados experimentalmente e, por essa razão, foram mantidos fixos desde o início do estudo proposto aqui. Os valores destes parâmetros foram retirados dos trabalhos originais cujos modelos utilizamos, Vogels & Abbott (2005) e Morrison et al. (2007), e estão indicados no Quadro 3.2. Note que estes parâmetros, em um modelo mais sofisticado, poderiam ser distintos entre neurônios e seguir alguma distribuição com dependência espacial. Entretanto, neste trabalho optamos por uma descrição mais simplificada, com uma distribuição homogênea.

Propriedades: Neuronais	$\left\{ \begin{array}{ll} E_{ex} = 0mV & E_{inh} = -80mV \\ \tau_{ex} = 5ms & \tau_{inh} = 10ms \\ V_{rest} = -60mV & V_{th} = -50mV \\ t_{ref} = 5ms & \tau = 20ms \end{array} \right. \quad (3.2)$
Propriedades: Sinápticas	$\left\{ \begin{array}{ll} \alpha = 1.1 \\ \mu = 0.8 & \tau_p = 20ms \end{array} \right.$

3.3.1 Propriedades Sinápticas

No intuito de determinar quais parâmetros permitiriam uma melhor propagação dos efeitos dos estímulos dos eletrodos pela rede, e que ao mesmo tempo, gerassem regimes dinâmicos com atividades auto-sustentadas Assíncronas e Irregulares (AI), varremos os parâmetros das intensidades sinápticas excitatórias e inibitórias, detalhadas no Quadro 3.3, na ausência de mecanismos de homeostase ou de STDP. Novamente optamos uma distribuição homogênea dos pesos sinápticos, diferindo apenas entre sinapses excitatórias e inibitórias.³

Propriedades: Sinápticas	$\left\{ \begin{array}{l} \omega_{ex0_{ij}} \quad , \text{ pesos sinápticos cujos neurônios pré-sinápticos } j \text{ são excitatórios} \\ \omega_{inh0_{ij}} \quad , \text{ pesos sinápticos cujos neurônios pré-sinápticos } j \text{ são inibitórios} \end{array} \right. \quad (3.3)$
-----------------------------	---

Duas escalas de pesos sinápticos foram varridas. Uma em que os pesos sinápticos excitatórios eram da ordem de décimos de nanosiemens (nS) e os inibitórios da ordem de unidades de nS , e outra em que os pesos sinápticos eram proporcionalmente dez vezes maiores (pesos sinápticos excitatório eram da ordem de unidades de nS e os inibitórios da ordem de dezenas de nS).

Na ausência de mecanismos de STDP e de homeostase intrínseca, observou-se que redes, com pesos sinápticos na escala dez vezes maior, eram capazes de manter estados auto-sustentados e de propagar o estímulo por distâncias maiores do que as com pesos na escala dez

³Esta varredura já havia sido realizada e foi mostrada na Figura 3.1, da página 36, para uma rede aleatória de 10000 neurônios. Como optamos por utilizar conexões locais e aleatórias e, além disso, nos vimos obrigados a utilizar redes menores, com apenas 1024 neurônios (devido ao grande custo computacional), uma nova varredura foi necessária, já que estas alterações modificam de forma drástica o comportamento do sistema.

vezes menor (veja a Figura 3.9 da página 51 e a Figura 3.18 da página 70). Por outro lado para esta escala de parâmetros, dentro da varredura realizada, não encontramos estados com atividade AI de baixa frequência (abaixo de 50 Hz). Foram observados, apenas, estados com atividades em forma de *salvas* (*burst*, em inglês).

Pelo fato da estrutura de uma atividade em salvas ser composta por períodos de muitos disparos com alta frequência, seguidos por períodos de pouco atividade, este tipo de regime pode interferir na correlação da atividade dos neurônios e mascarar evidências da propagação do estímulo da rede. Além disso, a utilização de pesos sinápticos com valores muito a cima dos valores realísticos, pode gerar comportamentos não biológicos e mascarar o processamento de informações em redes neurais. Por estas razões optamos por continuar o estudo com pesos sinápticos excitatórios na escala de décimos de nanosiemens (nS) e inibitórios na de unidades de nS^4 .

Entretanto, esta escala de pesos sinápticos não permite, para este tamanho de rede, uma atividade auto-sustentada. Desse modo, decidimos gerar artificialmente um estado AI por meio de um estímulo externo aleatório, independente para cada neurônio, um processo de Poisson homogêneo, como descrito na sessão *Implementação Computacional*, do capítulo anterior.

Um conjunto de parâmetros que nos permitiu obter o regime dinâmico que estávamos procurando, juntamente com os processos de Poisson, foi o com pesos sinápticos excitatórios $\omega_{0_{ijex}} = 0.45$ [nS] e pesos sinápticos inibitórios $\omega_{0_{ijinh}} = 7.5$ [nS]. A Figura 3.4 mostra em *a*) a distribuição das frequências dos neurônios ao longo da simulação, em *b*) a distribuição dos CVs dos ISIs médios dos neurônios ao longo da simulação, em *c*) a distribuição dos ISIs médios dos neurônios ao longo da simulação e em *d*) a distribuição dos Potenciais médios dos neurônios ao longo da simulação de 5s, em *e*) o *Raster Plot*⁵ e em *f*) a evolução temporal da média na rede do potencial de membrana, da condutância excitatória, da condutância inibitória e da corrente sináptica total de cada neurônio⁶. Por esta figura, observa-se que a rede, submetida aos processos de Poisson homogêneos, mostrou-se ser balanceada, apresentar uma frequência média de 2.35 Hz, um CV médio de 0.89 (valor característico de um processo Poissoniano), um ISI médio de 428.23 ms e um potencial médio de -61.28 mV. Além disso, apesar de não

⁴Pesos sinápticos realísticos estão dentro da faixa de 0 a 300 pA. Desse modo, para que nossos pesos sinápticos, computados em unidades de condutância pelo modelo, fossem realmente realísticos, estes deveriam ser ainda menores. Entretanto, a utilização de pesos sinápticos menores não pode ser utilizada, pois nem mesmo o processo de Poisson foi capaz de gerar atividade sobre a rede com estes parâmetros. Além disso, biologicamente a diferença entre os pesos sinápticos é muito menor do que a utilizada. A proporção escolhida, assim como em Vogels & Abbott (2005), foi utilizada para que o balanceamento da rede fosse garantido.

⁵O Raster Plot é o termo utilizado para se referir ao gráfico do índice do neurônio da rede, no eixo y, pelo tempo, no eixo x. Neste gráfico, cada ponto indica o tempo em que o respectivo neurônio disparou.

⁶Entende-se por corrente sináptica total de cada neurônio a soma das correntes sinápticas excitatórias e inibitórias para cada instante de tempo.

mostrado na figura, a rede apresentou um *fano factor*⁷ de 0.85.

3.3.2 Plasticidade Sináptica

Tendo encontrado uma rede funcional que, a princípio, poderia permitir transmissões de informação pela rede, testamos o que aconteceria com esta quando a treinássemos com pulsos defasados em dois pontos espacialmente distantes na rede, como na Figura 3.2, da página 37. Observamos que as variações, devido ao estímulo externo, nos potenciais de membrana e nas condutâncias dos neurônios, permaneciam por apenas alguns milissegundos, e que independentemente da duração dos treinos, as respostas eram sempre qualitativamente iguais⁸. Este resultado já era esperado, afinal nenhum mecanismo de plasticidade sináptica havia sido incluído até este momento.

Decidimos, então, utilizar o modelo de plasticidade dependente de disparos (STDP), proposto por Morrison et al. (2007), descrito na Equação 3.3.2. Mais detalhes foram especificados no Capítulo 2, na página 23.

$$\Delta\omega_{ex_{ji}} = \begin{cases} \lambda \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{ex_{0_{ji}}}^{1-\mu} \omega_{ex_{ji}}^{\mu} e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} > 0 \\ -\lambda \alpha \sum_{n=1}^k \sum_{m=1}^l \omega_{ex_{ji}} e^{-\frac{|\Delta t_{nm}|}{\tau_p}} & \text{para } \Delta t_{nm} < 0 \end{cases}$$

(3.4)

O único parâmetro varrido foi a taxa de aprendizado λ . Procuramos um λ , que permitisse uma distribuição de pesos sinápticos não bimodal (para evitar a saturação da regra de aprendizado) e que possibilitasse um regime com atividade AI, robusta às oscilações geradas pelo treinamento.

As Figuras 3.5, 3.6 e 3.7 mostram qualitativamente um pouco desta varredura, por meio dos resultados para $\lambda = 0.0001$, $\lambda = 0.001$ e $\lambda = 0.01$. Para cada um destes parâmetros são indicados em *A* a distribuição das frequências dos neurônios ao longo da simulação, em *B* a distribuição dos CVs dos ISIs médios dos neurônios ao longo da simulação, em *C* a distribuição

⁷O *fano factor*, assim como o CV, é uma medida da dispersão de uma distribuição de probabilidades. Ele é definido como a razão entre a variância de uma variável aleatória pela sua média. A variável aleatória do *fano factor* nesta dissertação sempre será o número de disparos por neurônio. Processos de Poisson homogêneos possuem *fano factor* igual a 1.

⁸Para chegarmos a esta conclusão estávamos utilizando uma rede sem conexões aleatórias e sem ser submetida a um Processo de Poisson. A razão pela qual adotamos esta abordagem está explicada na Sessão *Propagação do Estímulo na Rede*, a seguir.

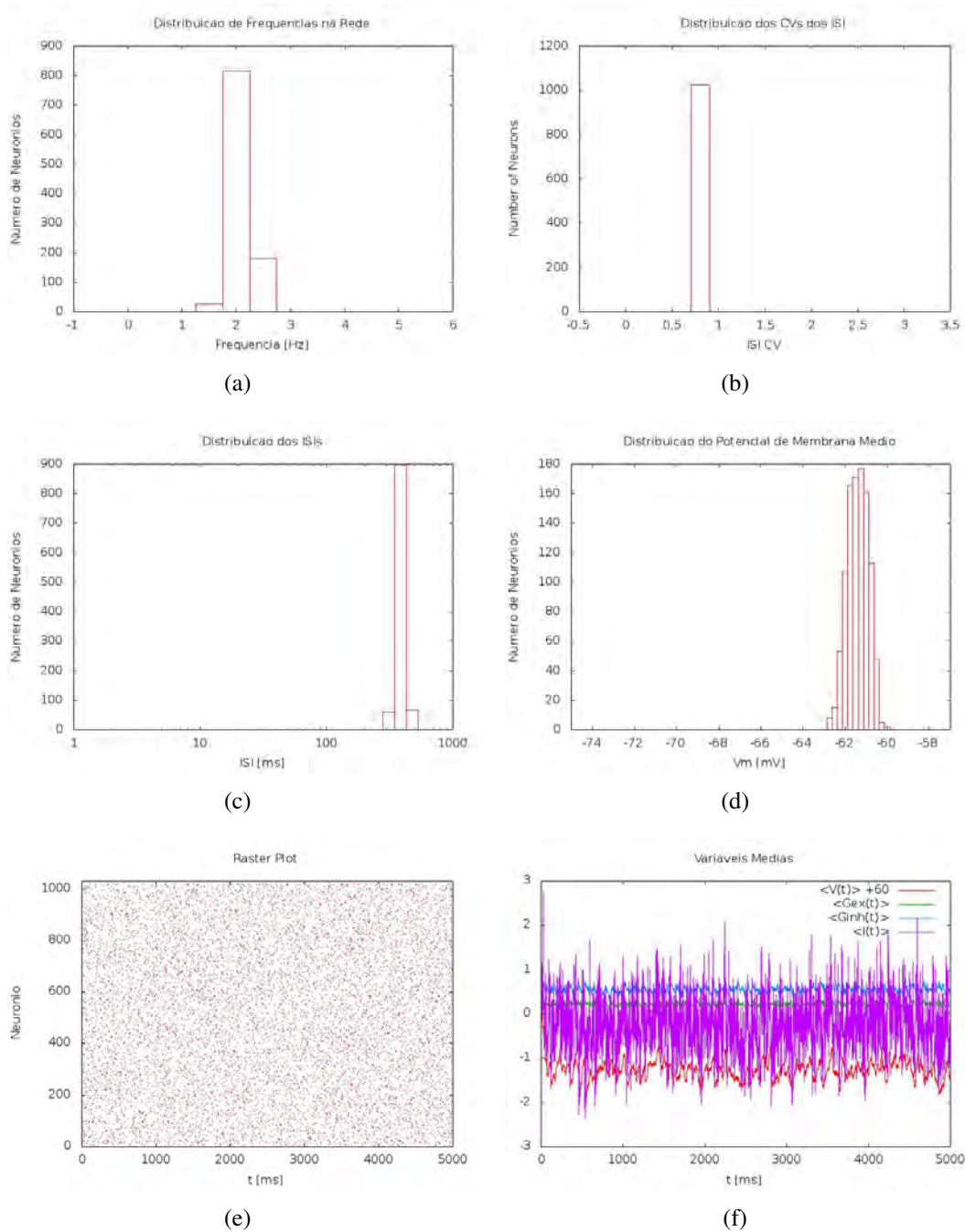


Figura 3.4: Características da rede construída quando submetida a um processo de Poisson. São mostrados em *a*) a distribuição final das frequências na rede, em *b*) a distribuição final dos coeficientes de variação dos intervalos entre disparo, em *c*) a distribuição final dos intervalos entre disparo médios por neurônio, em *d*) a distribuição final dos Potenciais médios por neurônios, em *e*) o *Raster Plot* ao longo da simulação, em *f*) os gráficos de algumas quantidades médias na rede ao longo do tempo, como o potencial de membrana reescalado para flutuar em torno de zero, as condutâncias excitatórias, as condutâncias inibitórias e corrente sináptica total. As simulações evoluíram até $t_f = 500$ s por meio do método de integração numérica de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$. Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade sináptica ou homeostática foi utilizado.

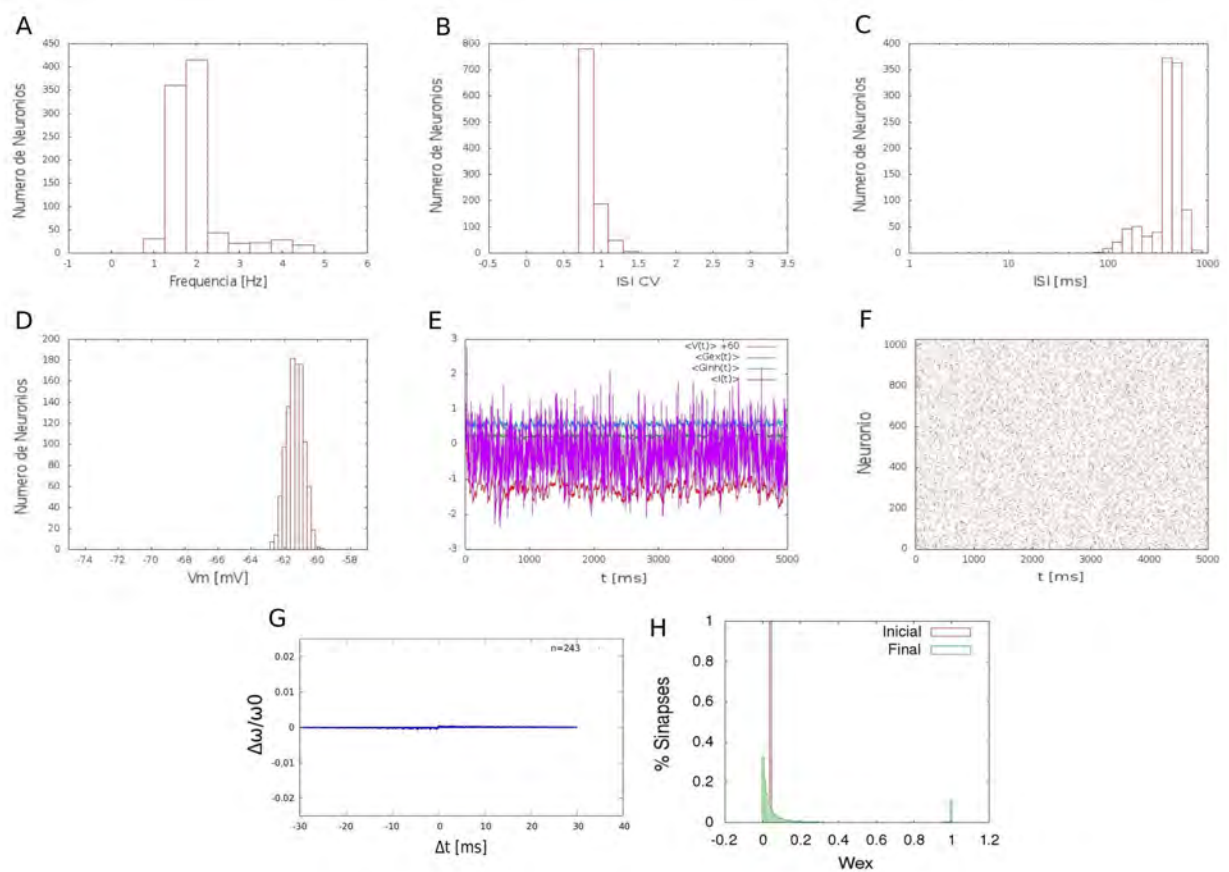


Figura 3.5: Características da rede construída quando submetida a um processo de Poisson e à plasticidade sináptica dependente de disparos (STDP), pra $\lambda = 0.0001$. Mostra-se em A. a distribuição final das frequências na rede, em B. a distribuição final das coeficientes de variação dos intervalos entre disparo, em C. a distribuição final dos intervalos entre disparo médios por neurônio, em D. a distribuição final dos Potenciais médios por neurônios, em E. o *Raster Plot* ao longo da simulação, em F. os gráficos de algumas quantidades médias na rede ao longo do tempo, como o potencial de membrana reescalado para flutuar em torno de zero, as condutâncias excitatórias, as condutâncias inibitórias e corrente sináptica total, em G. a curva de STDP medida pra um neurônio aleatoriamente escolhido na rede, o neurônio de índice $n = 243$, e em H. as distribuições inicial e final dos pesos sinápticos excitatórios na rede. A simulação evoluiu até $tf = 500$ s por meio do método de integração numérico de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$. Nesta nenhum mecanismo de plasticidade homeostática foi utilizado.

dos ISIs médios dos neurônios ao longo da simulação, em D a distribuição dos Potenciais médios dos neurônios ao longo da simulação, em E o *Raster Plot*, em F a evolução temporal da média na rede do potencial de membrana, da condutância excitatória, da condutância inibitória e da corrente sináptica total de cada neurônio, em G a curva de STDP medida ao longo da simulação pra um neurônio aleatoriamente escolhido na rede, o neurônio de índice $n = 243$, e em H as distribuições inicial e final dos pesos sinápticos excitatórios na rede.

Ao se comparar as propriedades de uma rede que não está submetida a nenhum mecanismo de plasticidade, como na Figura 3.4, da página 44, com as propriedades de uma rede submetida a um mecanismo de STDP, como nas Figuras 3.5, 3.6 e 3.7, é possível perceber o quão drástica é a influência do STDP na dinâmica da rede. Taxas de aprendizado muito altas, como

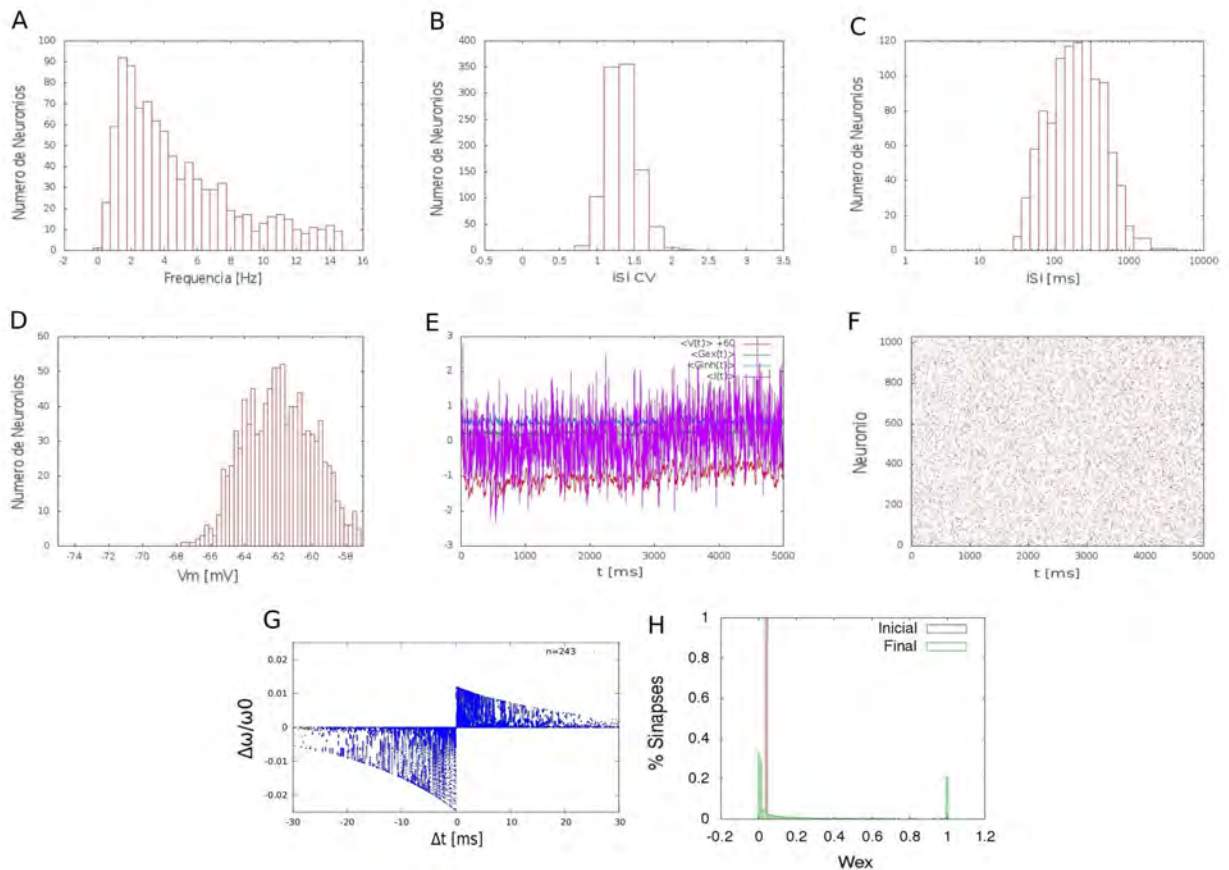


Figura 3.6: Características da rede construída quando submetida a um processo de Poisson e à plasticidade sináptica dependente de disparos (STDP), pra $\lambda = 0.001$. Mostra-se em A. a distribuição final das frequências na rede, em B. a distribuição final das coeficientes de variação dos intervalos entre disparos, em C. a distribuição final dos intervalos entre disparo médios por neurônio, em D. a distribuição final dos Potenciais médios por neurônios, em E. o *Raster Plot* ao longo da simulação, em F. os gráficos de algumas quantidades médias na rede ao longo do tempo, como o potencial de membrana reescalado para flutuar em torno de zero, as condutâncias excitatórias, as condutâncias inibitórias e corrente sináptica total, em G. a curva de STDP medida pra um neurônio aleatoriamente escolhido na rede, o neurônio de índice $n = 243$, e em H. as distribuições inicial e final dos pesos sinápticos excitatórios na rede. A simulação evoluiu até $t_f = 500$ s por meio do método de integração numérico de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$. Nesta nenhum mecanismo de plasticidade homeostática foi utilizado.

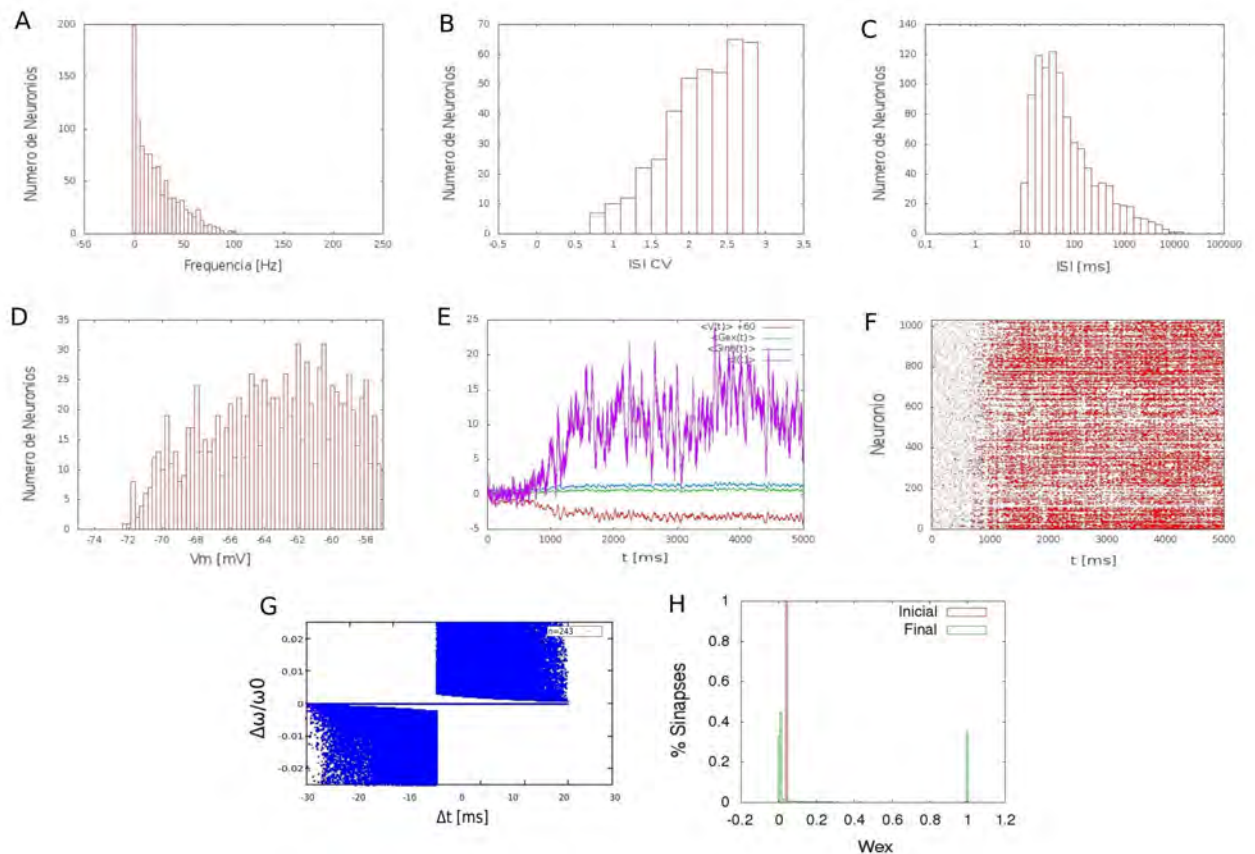


Figura 3.7: Características da rede construída quando submetida a um processo de Poisson e à plasticidade sináptica dependente de disparos (STDP), pra $\lambda = 0.01$. Mostra-se em A. a distribuição final das frequências na rede, em B. a distribuição final das coeficientes de variação dos intervalos entre disparo, em C. a distribuição final dos intervalos entre disparo médios por neurônio, em D. a distribuição final dos Potenciais médios por neurônios, em E. o *Raster Plot* ao longo da simulação, em F. os gráficos de algumas quantidades médias na rede ao longo do tempo, como o potencial de membrana reescalado para flutuar em torno de zero, as condutâncias excitatórias, as condutâncias inibitórias e corrente sináptica total, em G. a curva de STDP medida pra um neurônio aleatoriamente escolhido na rede, o neurônio de índice $n = 243$, e em H. as distribuições inicial e final dos pesos sinápticos excitatórios na rede. A simulação evoluiu até $t_f = 500$ s por meio do método de integração numérico de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$. Nesta nenhum mecanismo de plasticidade homeostática foi utilizado.

$\lambda = 0.01$, desequilibram o balanceamento entre excitação e inibição, deixando os neurônios levemente sincronizados e com altas frequências. A taxa de aprendizado $\lambda = 0.0001$, embora tenha gerado uma pequena distribuição dentre os pesos sinápticos, mostrou-se ser fraca de mais e gerou poucos efeitos na rede: por exemplo, a distribuição dos potenciais de membrana para este parâmetro são apenas levemente diferentes dos resultados sem nenhum mecanismo de plasticidade. Já a ordem de grandeza da taxa de aprendizado intermediária, $\lambda = 0.001$ manteve a rede balanceada, aumentou a frequência, mantendo o mesmo regime AI de disparos, e gerou uma distribuição de pesos sinápticos em praticamente todas as escalas entre o valor máximo e o valor mínimo. Por estas razões, o parâmetro escolhido para a continuação de nosso estudo foi o parâmetro $\lambda = 0.001$.

Um ponto a ser destacado é que a distribuição de pesos sinápticos gerada, para qualquer valor de λ , não é unimodal como é mostrado experimentalmente, Sjöström et al. (2001), e como é observado no trabalho que propõe o modelo de STDP que estamos utilizando, Morrison et al. (2007). Pelo contrário, ela é praticamente bimodal. Atribuímos este fato a algumas diferenças na nossa implementação em relação ao trabalho de Morrison et al. (2007), como explicado no capítulo anterior, além do fato de utilizarmos uma rede muito menor e um modelo de neurônio diferente (o trabalho original utiliza um modelo de integração e disparo baseado em corrente com atrasos sinápticos).

3.3.3 Propagação do Estímulo

Tendo já definido um atividade base adequada para nossa rede e implementado mecanismos de plasticidade, voltamos nossa atenção para a propagação dos efeitos do estímulo na rede. Iniciamos o estudo estimulando apenas um eletrodo e observando os potenciais de membrana das célula vizinhas.

Neste ponto nos deparamos com um problema. O fato de o processo de Poisson tornar a rede ativa como um todo dificultava a distinção entre quais disparos estavam sendo gerados pelo eletrodo e quais disparos deviam-se ao processo de Poisson. Do mesmo modo, as conexões aleatórias também influenciavam na análise dos efeitos⁹ do estímulo externo, por permitirem o espalhamento da atividade para outras partes da rede (veja a Figura 3.2, da página 39), impedindo que quantificássemos até que raio¹⁰ os efeitos do estímulo se propagam.

⁹Neste contexto, entende-se *efeitos* como as variações, devido ao estímulo externo, nos potenciais de membrana e nas condutâncias dos neurônios próximos aos eletrodos e no restante da rede.

¹⁰Definimos o raio de um neurônio, como sendo a distância deste em relação ao neurônio central do conjunto de neurônio que recebem estímulos do eletrodo E1. A distância é medida pelo número de arestas da grade bi-dimensional na qual os neurônios da rede estão organizados. Para mais detalhes veja a Figura 3.9 c), da página 51.

Por esta razão, optamos por continuar esta análise com uma rede sem estímulos de Poisson e sem conexões aleatórias, tendo a intenção de, após entendermos como o eletrodo influenciava a vizinhança, voltar a inserir estes elementos na simulação, já que sem eles a rede não é nem mesmo balanceada.

Por meio de trens compostos de cinco pulsos, separados por tempos da ordem dos períodos refratários dos neurônios (5,1 ms), estimulamos redes com apenas conexões locais até 3^{os} vizinhos, em diferentes condições. Neste processo observamos que, além dos neurônios que recebiam estímulos dos eletrodos (E1 e E2), somente alguns neurônios diretamente conectados a eles eram ativados, o que impossibilita a propagação dos efeitos do estímulo pela rede. Este resultado é facilmente visualizado nas distribuições espaciais de condutâncias da Figura 3.8 e no *Raster Plot* colorido da Figura 3.9.

Uma explicação para este fato é a de que os efeitos dos disparos de um neurônio que recebe estímulo do eletrodo, em um neurônio qualquer, decai a medida que o número de conexões entre eles aumenta. Por exemplo, as condutâncias dos neurônios em N1 e N2 podem aumentar, devido ao grande número de disparos dos neurônios E1 e E2. Por outro lado, os neurônios, que possuem apenas conexões com os neurônios em N1 ou N2, não têm possibilidade de aumentar suas condutividades (G_{ex} e G_{inh}) pois os neurônios em N1 e N2 disparam com baixa frequência. Este fato é observado mesmo para estímulos com a frequência máxima permitida pelo período refratário (200 Hz).

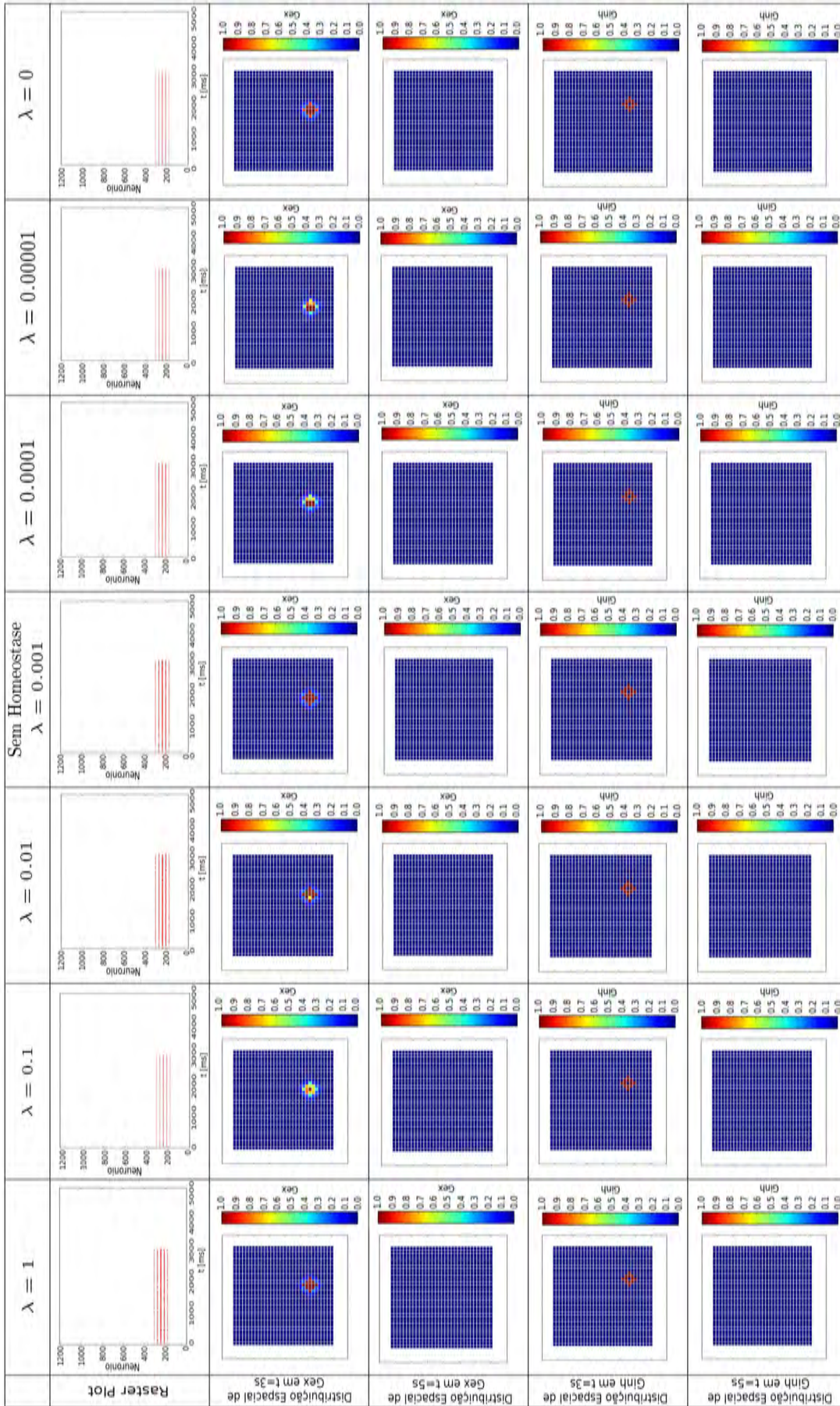


Figura 3.8: Estão indicados os resultados de sete simulações para uma rede, com apenas conexões locais até terceiros vizinhos, submetida a um estímulo externo pontual e a mecanismos de STDP. Cada coluna refere-se a uma simulação com a taxa de aprendizado λ indicada. A primeira linha mostra os *Raster Plots* das simulações, a segunda e a terceira linha mostram as distribuições espaciais dos G_{ex} da rede nos instantes de tempo $t = 3s$ e $t = 5s$ e a quarta e quinta linhas mostram as distribuições espaciais dos G_{inh} da rede nos instantes de tempo $t = 3s$ e $t = 5s$. Nestas distribuições, as cores indicam o valor das condutividades excitatória ou inibitória do neurônio cuja posição na rede está representada por um quadrado. Para a produção destas distribuições os neurônios foram treinados por meio de um estímulo pontual na região E1. O estímulo aplicado consiste em trens de cinco pulsos de duração de 0.01 ms, espaçados por um período de tempo de 5.1 ms. Os trens foram apresentados a cada 100 ms, por um período de 3 segundos. O método de integração numérica utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$. Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade homeostática ou processo de Poisson foram utilizados.

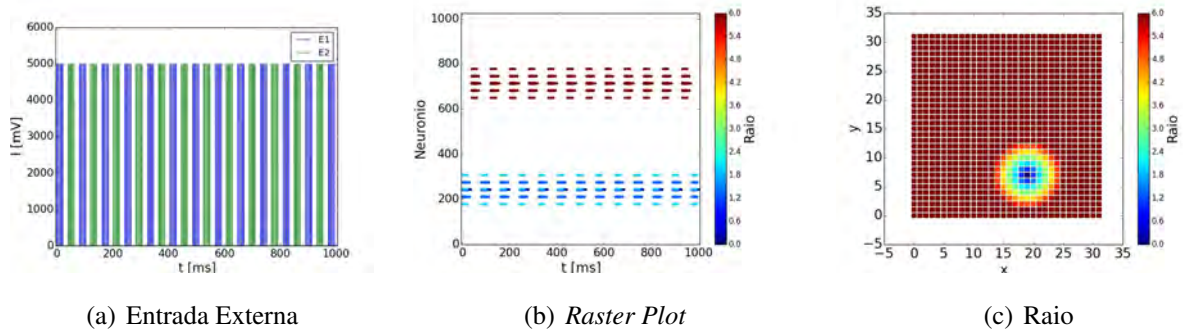


Figura 3.9: Resultados de uma simulação na qual a rede, composta por apenas conexões locais até terceiros vizinhos, na ausência de processos de poisson ou mecanismos de plasticidade sináptica ou homeostática, foi submetida a dois estímulos pontuais, nas regiões E1 e E2 (como mostrado na Figura 3.2) com o padrão expresso em *a*). Em *b*) é mostrado o *Raster Plot*, ao longo da simulação, com um esquema de cores referentes a distância (Raio) de cada neurônio ativo com respeito ao centro do estímulo na região E1, como está indicado sobre a rede em *c*). O método de integração numérica utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$.

Numa tentativa de encontrarmos parâmetros que permitissem uma melhor propagação, varremos o espaço dos pesos sinápticos observando certos parâmetros. Os parâmetros utilizados para se avaliar a propagação na rede foram: 1) o Raio, 2) a frequência média gerada pelo pulso dentre os neurônios ativos, 3) o número de neurônios ativos após o pulso, 4) a duração da atividade após o pulso e 5) o CV da rede. Constatou-se que, em uma ampla faixa de parâmetros, ocorrem comportamentos qualitativamente iguais ao conjunto de pesos sinápticos anteriormente escolhidos ($\omega_{0_{ijex}} = 0.45$ [nS] e $\omega_{0_{ijinh}} = 7.5$). Além disso, os neurônios ativados permanecem com atividade apenas por períodos de tempo da ordem dos tempos característicos de decaimento de suas condutâncias (τ_{ex} e τ_{inh}), mostrando que com os elementos adicionados ao modelo até o momento, para esta ordem de grandeza de pesos sinápticos para o conjunto de parâmetros escolhidos, não é possível obter uma propagação dos efeitos dos estímulos como seria necessário para a reprodução do fenômeno experimental de nosso interesse. Estes resultados estão expressos na Figura 3.10.

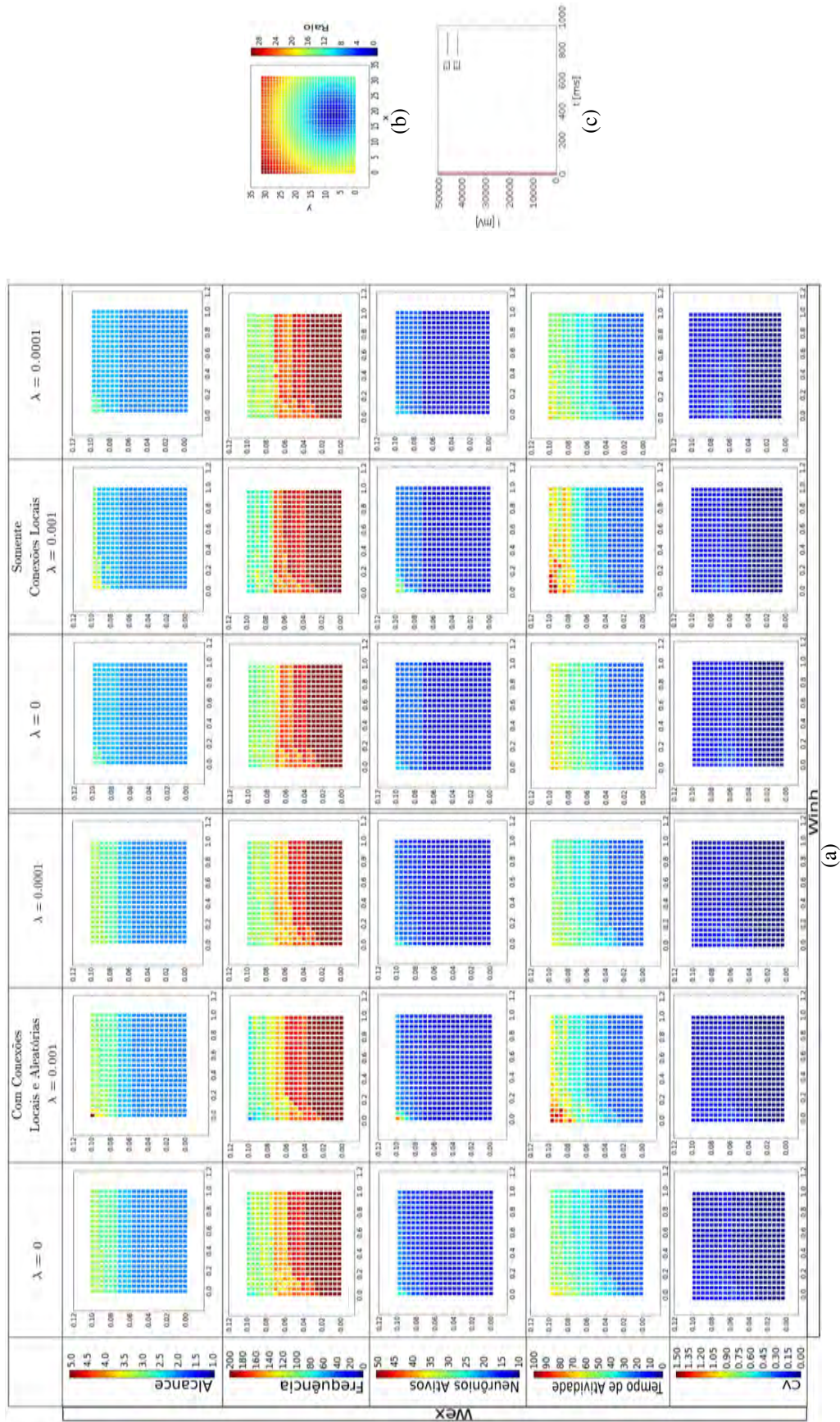


Figura 3.10: a) Varredura no espaço dos pesos sinápticos para quantificar a propagação na rede. Cada ponto em cada gráfico corresponde a uma simulação, e indica o valor do parâmetro de interesse (o alcance, a frequência média dentre os neurônios ativos, o número de neurônios ativos após o pulso, a duração da atividade e o CV dos ISIs), para o conjunto de pesos sinápticos inibitórios e excitatórios, indicados nos eixos x e y respectivamente. O alcance é definido como o raio do neurônio ativo mais distante do centro de estimulação, sendo que o raio de cada neurônio é a distância entre este neurônio e o centro de estímulo, medida pelo número de arestas da grade bidimensional na qual os neurônios da rede estão organizados. Em cada simulação utilizou-se uma rede com apenas conexões locais, até terceiros vizinhos. Uma representação dos raios de cada neurônio sobre a rede está indicada no item b). A rede foi submetida a um estímulo externo utilizado foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$. Nestes resultados nenhum mecanismo de plasticidade homeostática foi utilizado, além a isso a rede não foi submetida a uma processo de Poisson.

3.3.4 Plasticidade Homeostática

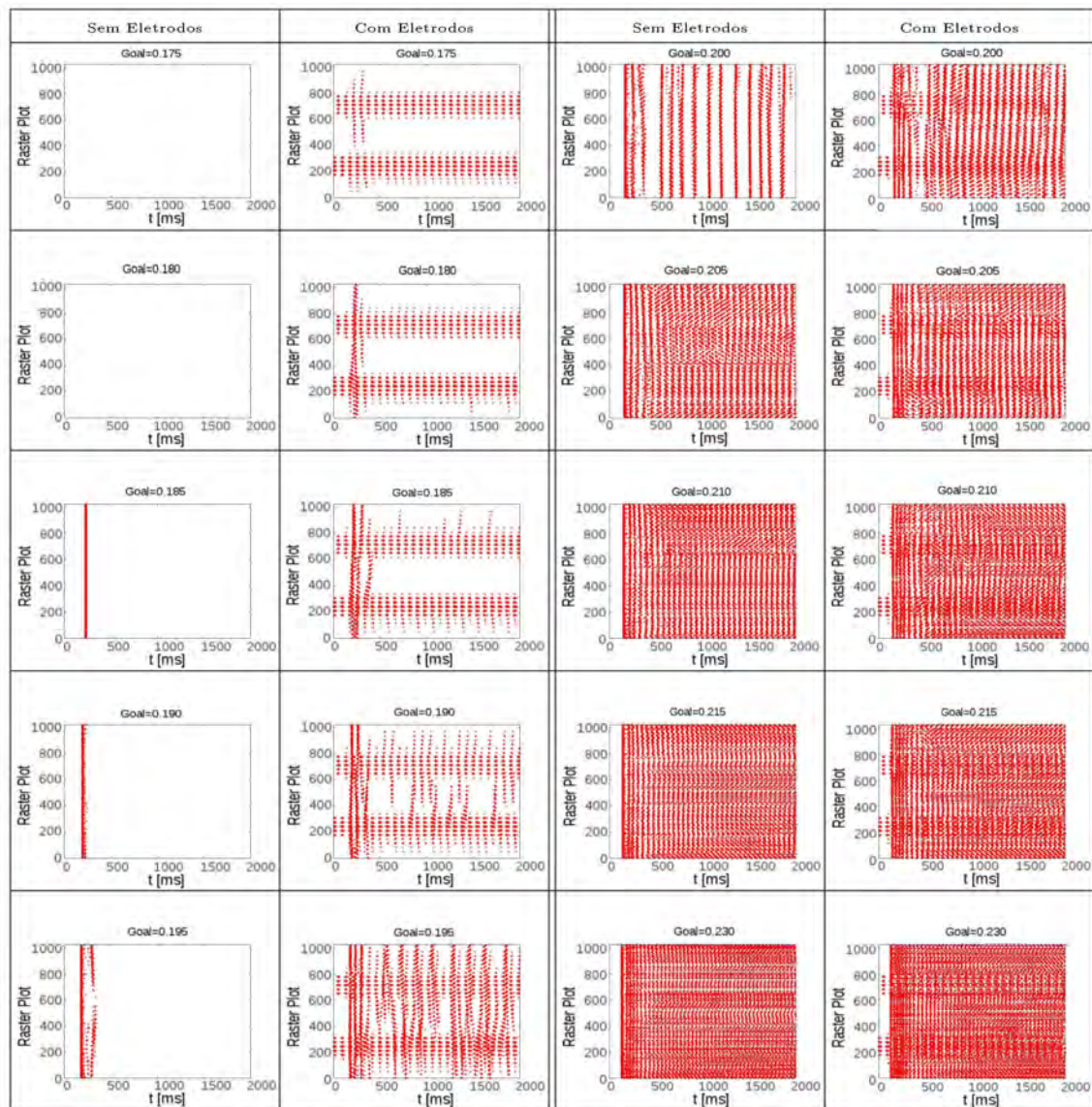
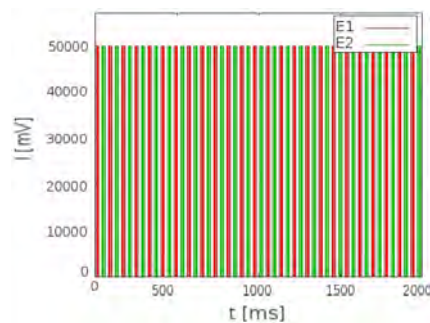
Como uma alternativa para obtermos uma melhor propagação, mantendo os tempos de decaimento das condutâncias (já que estes possuem base experimental), propomos um modelo de homeostase intrínseca. Este modelo atua no sentido de manter as condutividades de todos os neurônios em um valor alvo G_{goal} , e foi construído com base nos processos biológicos de homeostase intrínseca, introduzidos no Capítulo 2, e no modelo teórico de Harnack et al. (2015).

As expressões que descrevem este mecanismo de homeostase estão nas Equações 3.5, sendo que a terceira equação é a equação que descreve a evolução do G_{ex_i} , da página 20, com o termo homeostático adicional $-aG_{ex_3}$.

$$\begin{cases} \tau_{ex_2} \frac{dG_{ex_{i_2}}}{dt} = -G_{ex_{i_2}} + G_{ex_i} \\ \tau_{ex_3} \frac{dG_{ex_{i_3}}}{dt} = G_{ex_{i_2}} - G_{goal} \\ \frac{dG_{ex_i}}{dt} = -\frac{G_{ex_i}}{\tau_{ex}} + \sum_j \frac{\omega_{ji}}{\tau_{ex}} \delta(1 - S_j(t - dt)) \overbrace{-aG_{ex_{i_3}}}^{\text{Homeostase}} \end{cases} \quad (3.5)$$

Por meio de uma varredura de parâmetros inicial, os parâmetros do Quadro 3.6 foram escolhidos visando-se uma atuação lenta do mecanismo de homeostase em direção ao G_{goal} . Além disso, foram selecionados dois valores de G_{goal} ($G_{goal} = 0.18$ e $G_{goal} = 0.21$, por serem dois parâmetros representativos de comportamentos dinâmicos distintos, como pode ser visto na Figura 3.11.

Propriedades: Homeostase	$\begin{cases} a = 1 \\ \tau_{ex_2} = 50ms \\ \tau_{ex_3} = 100ms \end{cases} \quad G_{goal} = 0.18 \text{ ou } 0.21$	(3.6)
-----------------------------	---	-------

(a) Raster Plots para Diferentes G_{goal} 

(b) Entrada Externa

Figura 3.11: *a)* São mostrados os *Raster Plots* de simulações de 2s em uma rede com apenas conexões locais, até terceiros vizinhos, na ausência de mecanismos de plasticidade sináptica ou processos de Poisson, submetida a homeostase para diferentes G_{goal} . Para cada G_{goal} observou-se o comportamento da rede na presença ou na ausência de estímulos externos, indicados na figura como "Com" ou "Sem Eletrodos". Quando aplicados, os estímulos externos foram pontuais, nas regiões E1 e E2 (como mostrado na Figura 3.2) com o padrão expresso em *b)*. Note que, devido a normalização com respeito a resistência da membrana dos neurônios, a unidade de corrente em *b)* é mV. O método de integração numérica utilizado nestas simulações foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$.

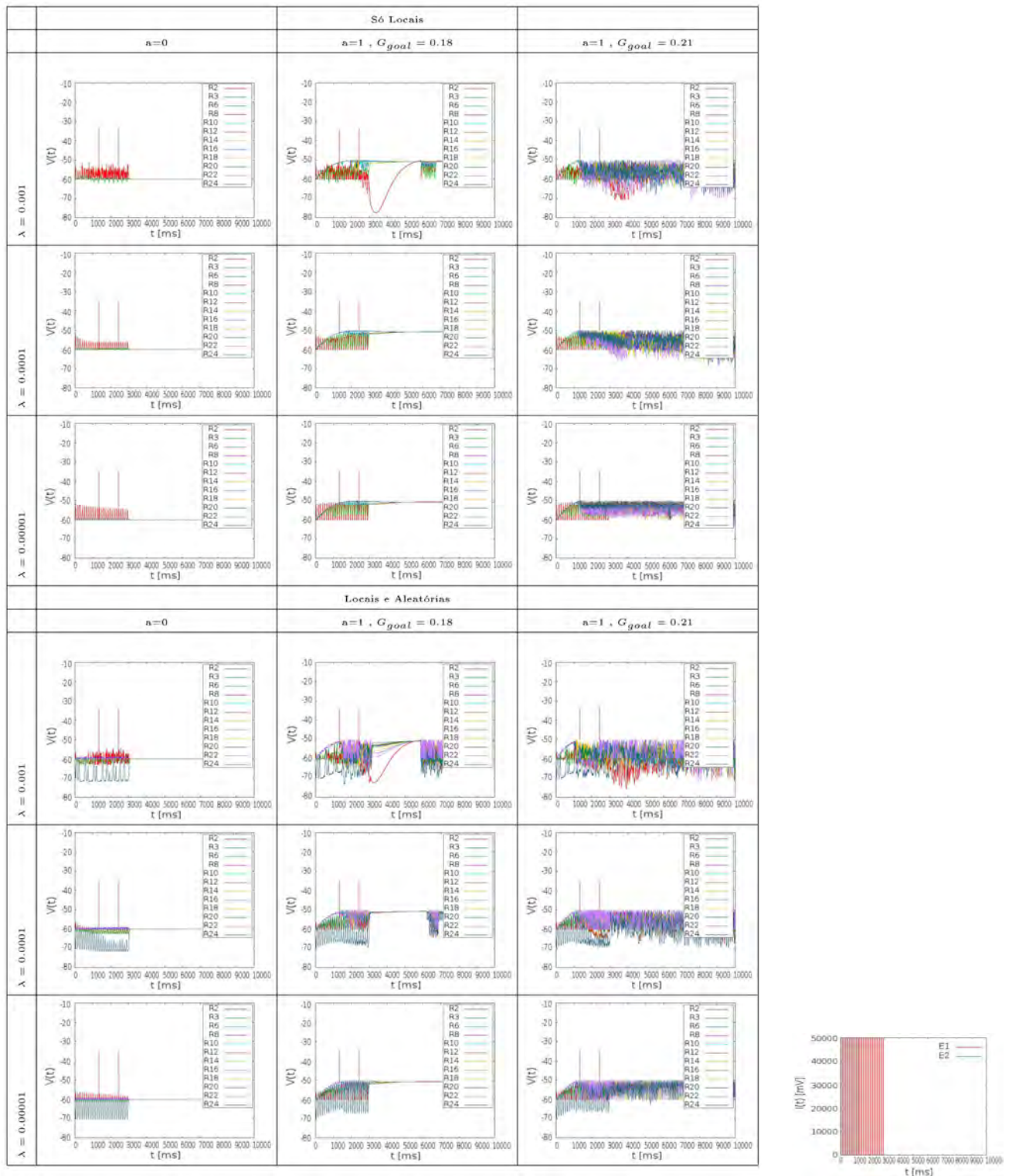
A Figura 3.11 mostra em *a)* os *Raster Plots* para simulações de 2 segundos com diferentes valores de G_{goal} . Esta imagem possui 4 colunas, duas nas quais a rede não recebe estímulos externos, indicadas como "Sem Eletrodos" e, ao lado de cada uma destas, as respectivas simulações nas quais a rede recebe, indicadas como "Com Eletrodos". Por esta figura é possível perceber que a partir de $G_{goal} = 0.20$ a rede passa a apresentar uma atividade auto-sustentada síncrona e irregular na ausência dos estímulos dos eletrodos, durante o período simulado, enquanto que para valores abaixo de $G_{goal} = 0.20$ apenas alguns picos (ou nenhum) de atividade são observados.

Nestas simulações, a rede não recebeu a atuação de mecanismos de STDP ou de processos de Poisson, e, portanto não possui atividade própria (devido ao valor dos pesos sinápticos: $\omega_{ijex} = 0.45$ [nS] e $\omega_{ijinh} = 7.5$), a não ser a gerada pelos estímulos externos (como mostrado anteriormente na Figura 3.9, da página 51). Desse modo, toda atividade, diferente da provocada pelos eletrodos, indicada nestes *Raster Plots* deve-se ao mecanismo de homeostase.

Ainda, para se ter a informação de como os mecanismos de homeostase afetam os potenciais de membrana dos neurônios em cada raio, obtendo informação também dos neurônios que não dispararam, realizamos a varredura exposta na Figura 3.12. Esta figura mostra, para diferentes valores de taxa de aprendizado de STDP, λ , as variações dos potenciais de membrana médio por raio¹¹, $V(t)$, para diferentes raios, indicados pelas cores, para casos com ou sem a aplicação de homeostase. Os casos abrangidos como indicado nas colunas das figuras são: $a = 0$ (sem homeostase), $a = 1$ e $G_{goal} = 0.18$ e $a = 1$ e $G_{goal} = 0.21$. Esta varredura foi realizada tanto para o caso de redes unicamente locais, como para o de redes com conexões locais e aleatórias, como está indicado no topo da imagem, para cada caso.

Por meio da Figura 3.12, observa-se que o modelo de homeostase proposto é capaz de tornar ativos neurônios em raios maiores, após o estímulo, mesmo que estes neurônios não disparem. Esta ativação, poderia, em princípio, facilitar o disparo dos outros neurônios da rede após os estímulos em E1 ou E2.

¹¹O potencial de membrana médio por raio $V(t)$ é calculado a cada instante de tempo, ao somar todos os potenciais de cada neurônio pertencente a um determinado raio, no instante t , e dividir pelo número de neurônios com o dado raio.



(a) Potência de Membrana Médio Por Raio

(b) Estímulo Externo

Figura 3.12: a) São mostrados os potenciais de membrana médios por raio durante o estímulo externo localizado na região E1 (como mostrado na Figura 3.2), para dois valores de G_{goal} e na ausência de homeostase ($a=0$), tanto para o caso de redes unicamente locais, como para o de redes com conexões locais e aleatórias, para diferentes valores de λ , na ausência de processos de poisson. O estímulo aplicado na região E1 está indicado em b), note que, devido a normalização com respeito a resistência da membrana dos neurônios, a unidade da corrente está mV. O método de integração numérica utilizado nestas simulações foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$.

Outra informação presente na Figura 3.12 é a influência dos mecanismos de STDP na presença de mecanismos de homeostase. Observa-se por esta figura que, quando os mecanismos de homeostase estão presentes, a medida que se diminui a taxa de aprendizado do STDP λ , também diminuem as amplitudes das variações dos potenciais de membrana por raio, indicando que os neurônios recebem menos estímulos pré-sinápticos. Uma varredura mais completa indicando os efeitos do STDP juntamente com o mecanismo de homeostase é mostrada na Figura 3.13.

Na Figura 3.13 são mostrados, para diferentes taxas de aprendizado de STDP λ , os *Raster Plots* e as distribuições espaciais das condutâncias excitatória e inibitória, G_{ex} e G_{inh} , nos instantes de tempo $t = 3s$ e $t = 5s$. Em concordância com a Figura 3.12, a Figura 3.13 mostra que a inserção da plasticidade aumenta a frequência da rede a medida que a taxa de aprendizado λ é aumentada, qualitativamente o mesmo comportamento que redes que não estão sujeitas a mecanismos de homeostase, como na Figura 3.2, da página 39.

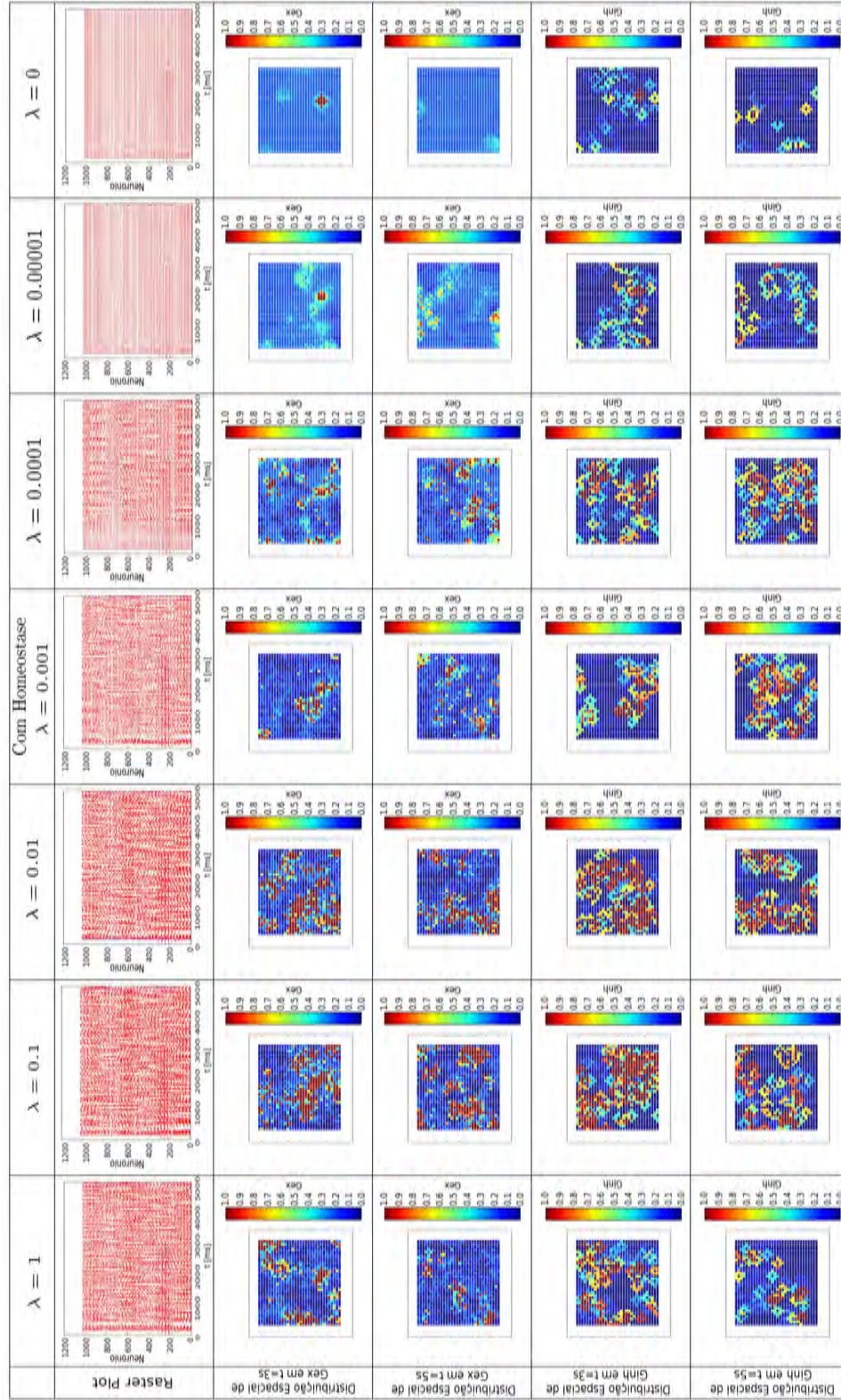
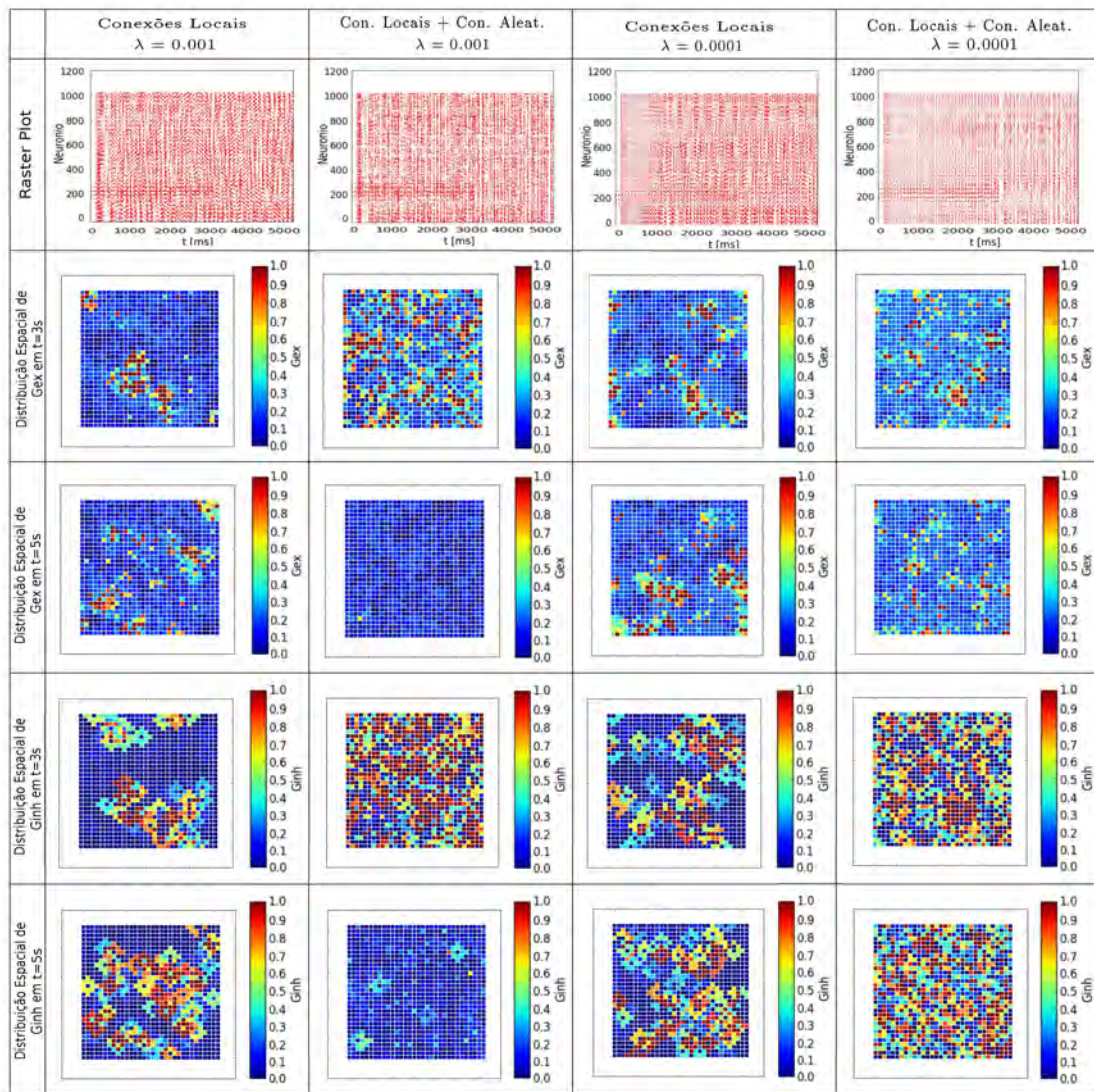
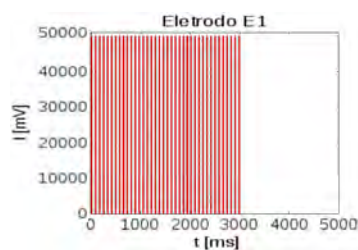


Figura 3.13: Estão indicados os resultados de sete simulações para uma rede com apenas conexões locais, até terceiros vizinhos, sujeita à homeostase de $G_{goal} = 0.21$ e ao STDP, na ausência de processos de poisson, submetida a um estímulo externo localizado na região E1 (como mostrado na Figura 3.2). Em cada uma das sete colunas estão indicados os *Raster Plots* ao longo das simulações e as distribuições espaciais das condutâncias excitatórias e inibitórias na rede, em dois tempos distintos, para diferentes taxas de aprendizado λ . Nestas distribuições, as cores indicam o valor da condutividade excitatória ou inibitória do neurônio cuja posição na rede está representada por um quadrado. A primeira linha mostra os *Raster Plots* das simulações, a segunda e a terceira linhas mostram as distribuições espaciais dos G_{ex} da rede nos instantes de tempo $t = 3s$ e $t = 5s$ e a quarta e quinta linhas mostram as distribuições espaciais dos G_{inh} da rede nos instantes de tempo $t = 3s$ e $t = 5s$. O estímulo aplicado na região E1 consiste em trens de cinco pulsos de duração de 0.01 ms, espaçados por um período de tempo de 5.1 ms. Os trens foram apresentados a cada 100 ms, por um período de 3 segundos.

Ainda, para averiguarmos sobre como a homeostase, em conjunto com mecanismos de STDP, atua em topologias diferentes, realizamos simulações com redes com e sem conexões aleatórias para dois valores de taxa de aprendizado λ e $G_{goal} = 0.21$.

A Figura 3.14 mostra os resultados destas simulações por meio dos *Raster Plots* e das distribuições espaciais das condutâncias excitatória e inibitória, G_{ex} e G_{inh} , nos instantes de tempo $t = 3s$ e $t = 5s$. Observa-se que em redes com apenas conexões locais, há a formação de clusteres de atividade, enquanto que em simulações com conexões aleatórias, a atividade torna-se mais distribuída, resultados qualitativamente iguais aos obtidos em simulações sem homeostase, como na Figura 3.2, da página 39.

(a) Influência das Conexões Aleatórias para $G_{goal} = 0.21$ 

(b) Estimulo Externo

Figura 3.14: *a*) Estão indicados os resultados de quatro simulações para uma rede com apenas conexões locais, até terceiros vizinhos, sujeita à homeostase de $G_{goal} = 0.21$ e ao STDP, na ausência de processos de poisson, submetida a um estímulo externo localizado na região E1 (como mostrado na Figura 3.2). Em cada uma das quatro colunas estão indicados os *Raster Plots* ao longo das simulações e as distribuições espaciais das condutâncias excitatórias e inibitórias na rede, em dois tempos distintos, para diferentes estruturas de rede e taxas de aprendizado λ , como indicado no topo de cada coluna. Nestas distribuições, as cores indicam o valor da condutividade excitatória ou inibitória do neurônio cuja posição na rede está representada por um quadrado. A primeira linha mostra os *Raster Plots* das simulações, a segunda e a terceira linhas mostram as distribuições espaciais dos G_{ex} da rede nos instantes de tempo $t = 3s$ e $t = 5s$ e a quarta e quinta linhas mostram as distribuições espaciais dos G_{inh} da rede nos instantes de tempo $t = 3s$ e $t = 5s$. O estímulo aplicado na região E1 está indicado em *b*).

O mecanismo de homeostase, na ausência de um processo de Poisson, introduz um caráter oscilatório na rede como um todo, em períodos próximos à escala de tempo $\tau_3 = 100$ ms, como foi mostrado, por exemplo, na Figura 3.11, da página 54. Desse modo, produzimos os dados da Figura 3.15, para testar se, na presença de um processo de Poisson homogêneo, o mecanismo de homeostase ainda tornaria possível estados balanceados e com atividade AI robusta às perturbações do estímulo (dentro da escolha de estrutura da rede e de parâmetros realizada anteriormente: $\lambda = 0.001$, $\omega_{0_{ijinh}} = 0.75$ e $\omega_{0_{ijex}} = 0.045$).

A Figura 3.15 mostra, para diferentes casos, as variações temporais das médias na rede¹² do potencial de membrana renormalizado¹³, $\langle V(t) \rangle$, da condutância excitatória $\langle G_{ex}(t) \rangle$, da condutância inibitória $\langle G_{inh}(t) \rangle$ e da corrente sináptica total, além do *Raster Plot* ao longo da simulação. Os 12 casos incluídos abrangem simulações com diferentes parâmetros de homeostase ($a = 1$ e $G_{goal} = 0.18$, $a = 1$ e $G_{goal} = 0.21$ e $a = 0$ - sem homeostase), sendo que para cada um destes parâmetros há simulações que incluem ou não processos de Poisson e que incluem ou não conexões locais.

¹²A média na rede de uma variável no instante t é calculada por meio da soma da variável de cada neurônio no instante t , dividida pelo número total de neurônios.

¹³O potencial de membrana renormalizado é simplesmente o valor do potencial de membrana somado à +60 mV. Desse modo, ao invés do potencial de membrana flutuar em torno do potencial de repouso (-60 mV), ele flutua em torno de zero, permitindo a comparação com as outras variáveis do gráfico.

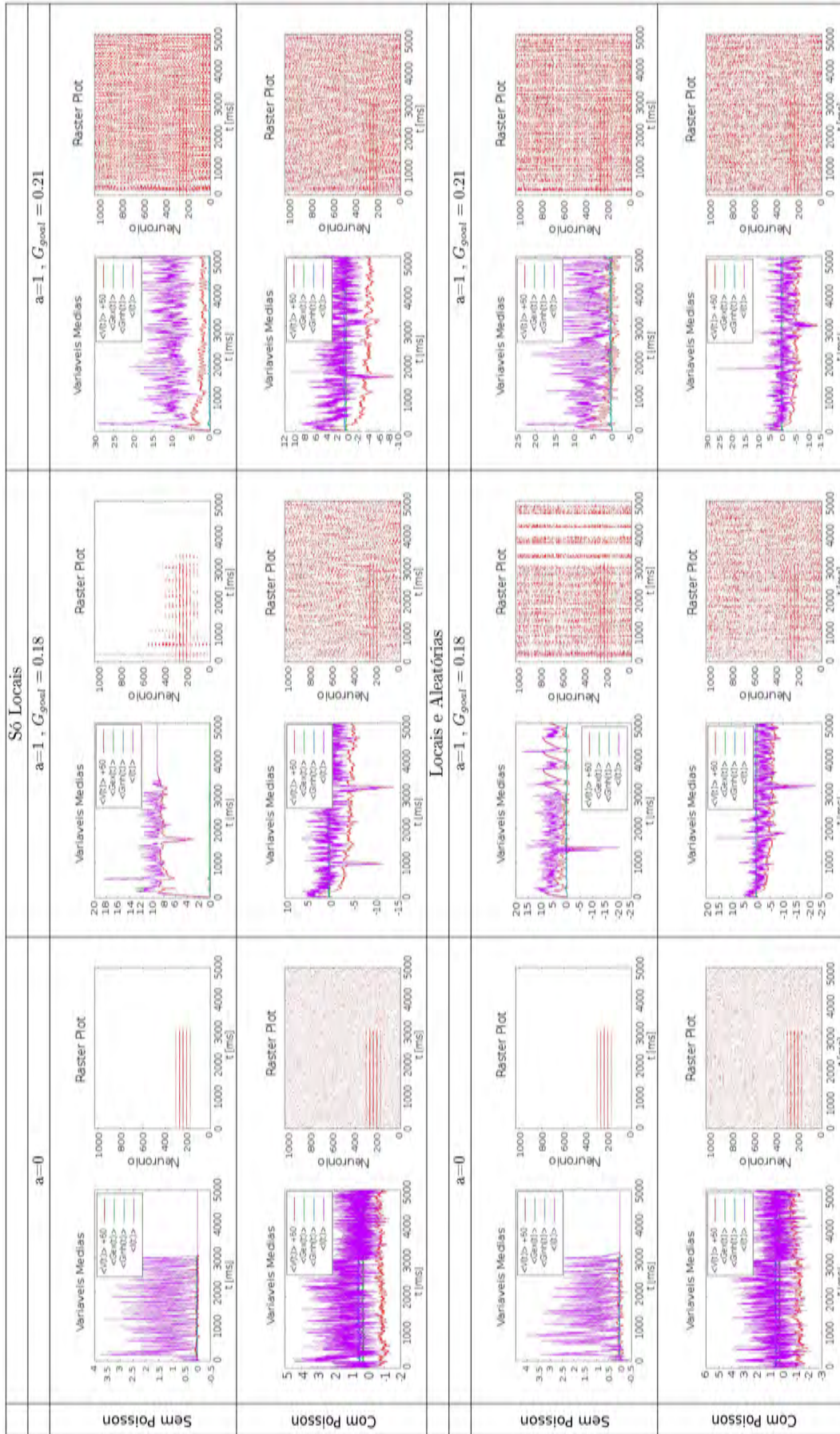


Figura 3.15: Mostra-se, para diferentes estruturas de rede e parâmetros de rede e parâmetros de homeostase, o gráfico contendo algumas quantidades médias na rede ao longo do tempo (o potencial de membrana rescalado para flutuar em torno de zero, as condutâncias excitatórias, as condutâncias inibitórias e a corrente sináptica total) e o *Raster plot*, em simulação submetidas ou não a processos de Poisson. As diferentes estruturas, parâmetros e a presença ou não de processos de Poisson estão indicadas na figura no início das linhas e nos topos das colunas. A rede foi submetida a mecanismos de plasticidade sináptica, com $\lambda = 0.001$, e os pesos sinápticos iniciais foram $\omega_{0,inh} = 0.75$ e $\omega_{0,exc} = 0.045$. O método de integração numérica utilizado nas simulações foi o de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$.

A Figura 3.15 indica que para os parâmetros anteriormente selecionados, a regra de homeostase gera atividades em forma de burst e introduz um desequilíbrio entre excitação e inibição. Características estas que não são desejadas para a realização de nosso estudo. Este desequilíbrio é visualizado claramente, por exemplo, no caso em que $G_{goal} = 0.18$, com conexões aleatórias e locais, na ausência de processos de Poisson.

Uma alternativa encontrada para prevenir este tipo de oscilação foi diminuir em dez vezes a ordem de grandeza dos pesos sinápticos excitatórios¹⁴. A Figura 3.16 mostra um dos possíveis conjuntos de pesos sinápticos, nestas ordens de grandeza ($\omega_{ijinh} = 0.75$ e $\omega_{ijex} = 0.0045$), em que é possível manter o balanceamento e a atividade AI na presença de homeostase intrínseca em comparação com os pesos sinápticos utilizados anteriormente ($\omega_{ijinh} = 0.75$ e $\omega_{ijex} = 0.045$).

Na Figura 3.16, são mostrados para cada um dos conjuntos de pesos sinápticos distribuições e médias de diferentes variáveis, para dois valores de G_{goal} ($G_{goal} = 0.18$ e $G_{goal} = 0.21$) em uma rede com conexões locais e aleatórias. Dentre as distribuições e médias encontram-se, para cada caso em *a*) a distribuição das frequências médias dos neurônios, em *b*) a distribuição dos CVs, em *c*) a distribuição dos ISIs médios dos neurônios, em *d*) a distribuição dos Potenciais médios dos neurônios, em *e*) é mostrado o *Raster Plot*, em *f*) a evolução temporal da média na rede do potencial de membrana, da condutância excitatória, da condutância inibitória e da corrente sináptica total de cada neurônio, em *g*) a curva de STDP medida ao longo da simulação pra um neurônio, aleatoriamente escolhido na rede, o neurônio de índice $n = 243$, e em *h*) as distribuições inicial e final dos pesos sinápticos excitatórios na rede.

¹⁴Como mencionado anteriormente, a diferença entre os pesos sinápticos excitatórios e inibitórios biológica é muito menor do que a utilizada. A proporção anteriormente escolhida havia sido utilizada para que o balanceamento da rede fosse garantido, assim como em Vogels & Abbott (2005), e com este próximo passo estamos diminuindo ainda mais esta proporção.

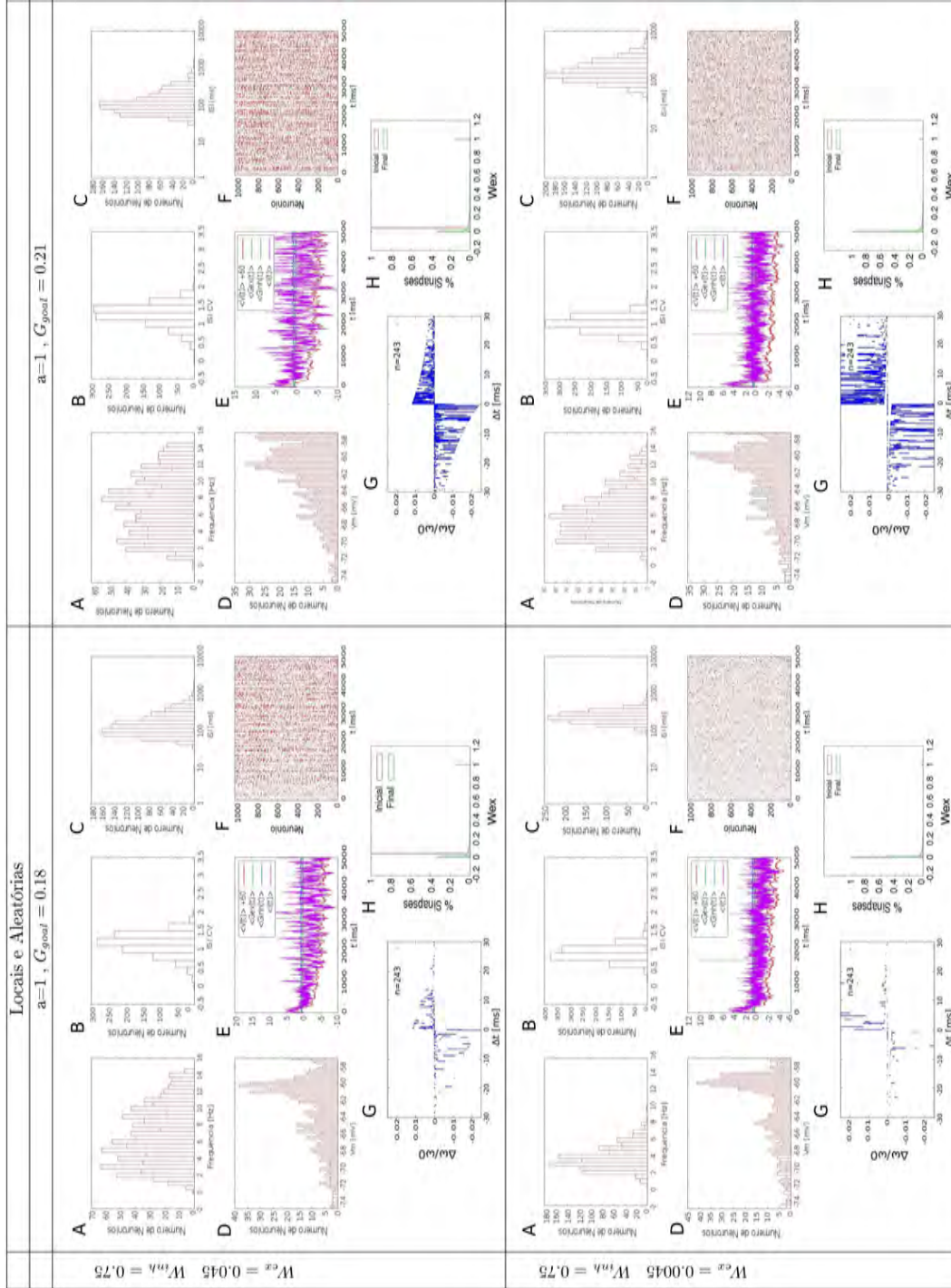


Figura 3.16: São mostradas, para diferentes valores de pesos sinápticos e parâmetros de homeostase, as características da rede construída quando submetida a um processo de Poisson e à plasticidade sináptica dependente de disparos (STDP) com $\lambda = 0.001s$. Em cada quadro, referente ao conjunto de parâmetros indicado na figura, mostra-se em A. a distribuição final das frequências na rede, em B. a distribuição final das coeficientes de variação dos intervalos entre disparos, em C. a distribuição final dos intervalos entre disparos médios por neurônio, em D. a distribuição final dos Potenciais médios por neurônios, em E. o *Raster Plot* ao longo da simulação, em F. os gráficos de algumas quantidades médias na rede ao longo do tempo, como o potencial de membrana recalculado para flutuar em torno de zero, as condutâncias excitatórias, as condutâncias inibitórias e corrente sináptica total, em G. a curva de STDP medida pra um neurônio aleatoriamente escolhido na rede, o neurônio de índice $n = 243$, e em H. as distribuições inicial e final dos pesos sinápticos excitatórios na rede. As simulações evoluíram até $t_f = 500s$ por meio do método de integração numérico de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$. As médias em A, B, C e D foram calculadas com respeito ao tempo total de simulação.

3.4 Treinamento da Rede

Após a escolha de parâmetros resumidas anteriormente, partimos para o treinamento da rede neural. A rede utilizada para o treinamento, como já mencionado, possui 1024 neurônios de integração-e-disparo baseados em condutância, inibitórios e excitatórios, em uma proporção de 1:4. A rede apresenta conexões aleatórias e locais, até terceiros vizinhos, sendo a probabilidade de conexão de $p = 0.02$. Os parâmetros utilizados nas sinapses, e nos mecanismos de plasticidade sináptica e homeostática estão resumidos no Quadro 3.7.

$$\begin{array}{l}
 \text{Propriedades:} \\
 \text{Neuronais} \\
 \left\{ \begin{array}{l} E_{ex} = 0mV \quad E_{inh} = -80mV \\ \tau_{ex} = 5ms \quad \tau_{inh} = 10ms \\ V_{rest} = -60mV \quad V_{th} = -50mV \\ t_{ref} = 5ms \quad \tau = 20ms \end{array} \right. \\
 \\
 \text{Propriedades:} \\
 \text{Sinápticas} \\
 \left\{ \begin{array}{l} \alpha = 1.1 \quad \lambda = 0.001 \\ \mu = 0.8 \quad \tau_p = 20ms \\ \omega_{ex_{0ij}} = 0.0045 \\ \omega_{inh_{0ij}} = 0.75 \end{array} \right. \\
 \\
 \text{Propriedades:} \\
 \text{Homeostáticas} \\
 \left\{ \begin{array}{l} a = 1 \\ \tau_{ex_2} = 50ms \\ \tau_{ex_3} = 100ms \quad G_{goal} = 0.21 \end{array} \right.
 \end{array} \quad (3.7)$$

A rede foi treinada por um período de 300 segundos por meio de dois protocolos de treinamento, um simultâneo e outro com uma defasagem, similarmente ao que foi feito no experimento de Johnson et al. (2010), como explicado no capítulo 1. No protocolo defasado os estímulos em E2 eram apresentados 40 ms após os estímulos em E1, como está indicado no item *f*) da Figura 3.17. Os estímulos consistem em trens de cinco pulsos espaçados por um período de tempo de 5.1 ms (levemente maior do que o período refratário de 5 ms) e com duração de 0.01 ms (a mesma duração do passo de tempo de integração utilizado). Os trens foram apresentados a cada 100 ms em cada eletrodo, independente do protocolo (defasado ou simultâneo), por um período de 300 segundos.

Após o treinamento a rede parou de ser estimulada por um período de 5s e, após este intervalo, um teste para medir as modificações na rede, devido ao treinamento, foi realizado. Além disso, para calcularmos o nível destas modificações, o mesmo teste foi aplicado a uma rede que não havia sido submetida ao treinamento.

O teste consistiu na estimulação de apenas um dos eletrodos (E1 ou E2), com o mesmo padrão de disparos utilizados no treino durante 95 segundos. Durante o teste foram contabilizados o número de disparos em cada uma das regiões: E1, E2, N1, N2, R1 e R2. Os disparos em R1 e R2, duas regiões que não foram estimuladas diretamente, foram contabilizados como forme de controle.

O modelo computacional desenvolvido aqui propunha testar a possibilidade de mecanismos de STDP gerarem caminhos de propagação de informação na rede, podendo posteriormente participar de uma explicação para o experimento de Johnson et al. (2010). Esta ideia pressupõe a hipótese de que, os mecanismos de STDP, embora inerentemente locais, poderiam também afetar pontos distantes das sinapses em que atuam, por meio da dinâmica da rede.

Desse modo, se esta hipótese fosse verdadeira, ao realizar o teste, esperávamos verificar que a rede tivesse passado a apresentar uma quebra de simetria. Por exemplo, ao se treinar com uma defasagem em que E1 é estimulado antes de E2, poderia se estabelecer uma relação, por meio dos mecanismos de plasticidade da rede, que facilitasse a transmissão de informação no sentido E1-E2, já que o treinamento teria estabelecido uma relação causal neste sentido, e um que dificultasse a transmissão de informação no sentido E2-E1. Do mesmo modo, ao se treinar com estímulos simultâneos, ou mesmo, analisar uma rede que não havia sido treinada, era esperado que nada ocorresse, já que não haveria causalidade entre os disparos gerados pelos eletrodos.

A Figura 3.17 mostra no item *a*) o padrão dos estímulos aplicados nos eletrodos E1 e E2 durante o treino; em *b*) a representação das regiões medidas (e estimuladas nos casos de E1 e E2) sobre a rede: E1, E2, N1, N2, R1 e R2; nos itens *c*) e *d*) os dados coletados durante os testes, em uma rede não treinada e treinada respectivamente, mostrando o número de disparos em cada região e nos itens *f*) e *g*) as distribuições iniciais e finais dos pesos sinápticos, também para estes dois casos.

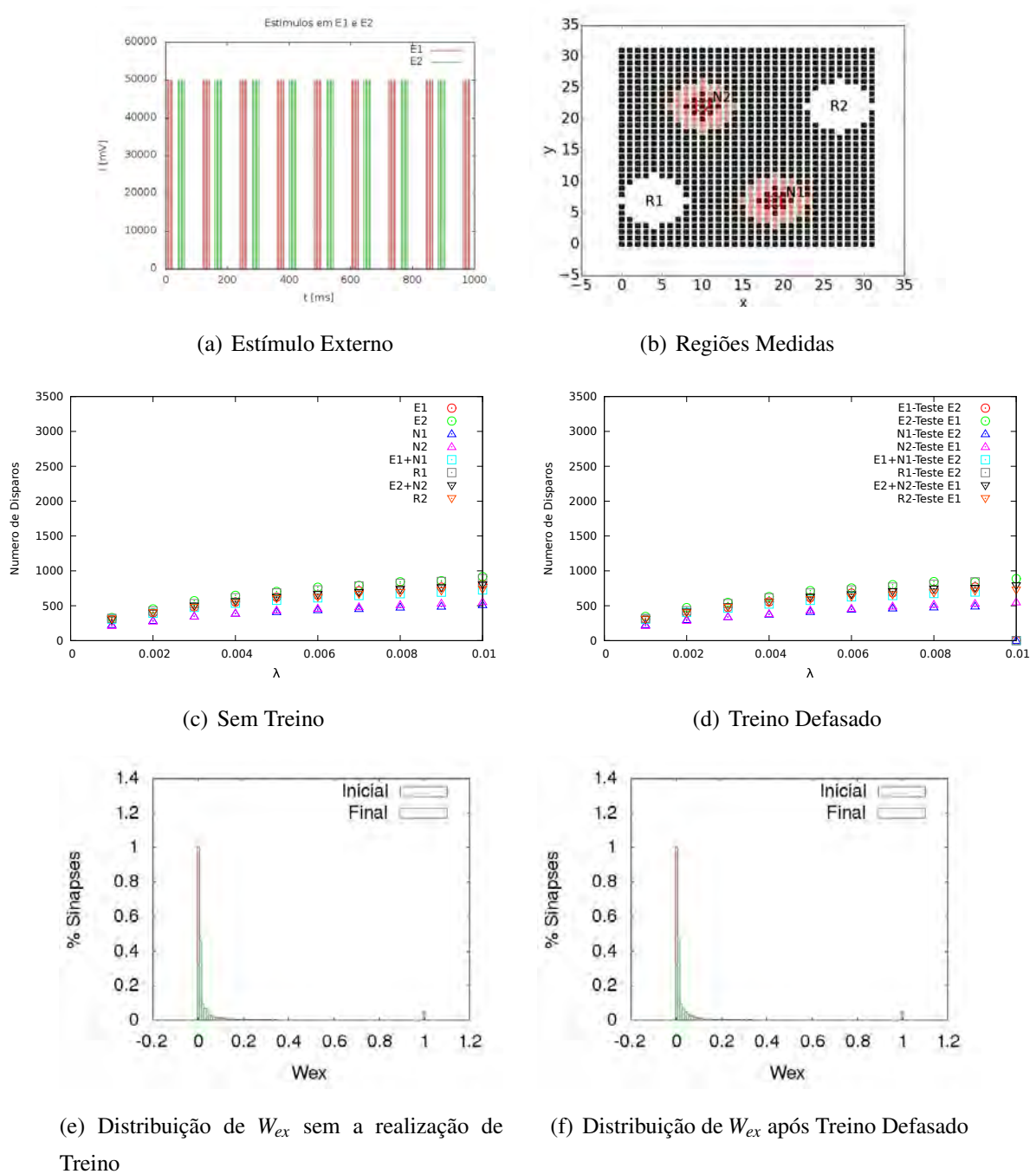


Figura 3.17: *a)* Estímulos aplicados, por 300s, nas regiões E1 e E2 durante o treinamento com defasagem. *b)* Estão indicadas a representação das regiões medidas (e estimuladas nos casos de E1 e E2) sobre a rede E1, E2, N1, N2, R1 e R2. São mostrados em *c)* e *d)* o número de disparos computados em cada região a partir do início do teste para diferentes valores λ , sendo que a rede em *c)* não foi submetida ao treinamento, enquanto que a em *d)* foi. Na legenda em *d)*, "E1-TesteE2", por exemplo, refere-se à medida na região E1 enquanto os pulsos para o teste foram aplicadas na região E2. Em *e)* e *f)* estão indicadas as distribuições iniciais e finais dos pesos sinápticos para as simulações com $\lambda = 0.001$, nos casos não treinados e treinados respectivamente. Para esta simulação utilizou-se a rede e os parâmetros descritos no Quadro 3.7. As simulações evoluíram até $tf = 400s$ por meio do método de integração numérico de Runge Kutta de quarta ordem, com $dt = 0.01$.

A Figura 3.17 mostra que o treinamento da rede não foi capaz de alterar a distribuição dos pesos sinápticos e que a contagem do número de disparos em cada região é praticamente a mesma na rede que foi e na que não foi submetida ao treinamento. Atribuímos este resultado à má propagação do estímulo pela rede, como foi indicado anteriormente pelas Figuras 3.8 e 3.9, das páginas 50 e 51 respectivamente.

Imaginávamos que embora não houvesse uma propagação inicial a medida que o treinamento fosse realizado o estímulo propagar-se-ia paulatinamente a medida que os pesos sinápticos fossem sendo fortificados. Entretanto, o que observamos, em resultados que não foram mostrados aqui, é que se não ocorre uma propagação de disparos para outras regiões da rede já no primeiro pulso de treinamento, ela não ocorre também nos subsequentes passos de tempo, independentemente do tempo de estimulação.

Desse modo, como os parâmetros escolhidos não permitiram a propagação da atividade para raios maiores, também não foi possível observar a formação de um caminho de pesos sinápticos fortificados e enfraquecidos conectando os dois pontos de estimulação da rede, e, portanto, nossa hipótese a respeito do papel dos mecanismos de STDP no fenômeno experimental que motivou este trabalho não pode ser testada.

Uma das possíveis modificações que nos permitiriam obter um modelo com as características desejadas envolvem, por exemplo, uma modificação na topologia da rede. Nos diversos trabalhos que estudam propagação de informação em redes, Mehring et al. (2003), Vogels & Abbott (2005), Diesmann et al. (1999), Litvak et al. (2003), é claro o fato de que é necessário um número mínimo de neurônios disparando, e um número mínimo de conexões entre camadas para que o estímulo possa se propagar. Ao que tudo indica, para o conjunto de parâmetros escolhido, nossa rede não parece estar satisfazendo estas condições.

Uma possível topologia que permitiria uma maior aferência entre os neurônios seria, por exemplo, a proposta pelo trabalho de Mehring et al. (2003), em que se utiliza uma *Rede Aleatória de Conexões Locais*¹⁵. Este tipo de topologia, além de ser mais realístico poderia permitir uma melhor propagação dos estímulos pela rede.

Outra modificação possível estaria associada a uma mudança na escala dos pesos sinápticos. Escalas de pesos sinápticos maiores parecem ser mais promissoras para a propagação dos estímulos na rede, como indica a Figura 3.18. Entretanto, estas escalas haviam sido descartadas anteriormente por permitirem apenas atividades autossustentadas de alta frequência. Desse modo, uma alternativa seria realizar um ajuste dos parâmetros dos processos de Poisson de

¹⁵Redes aleatórias de conexões locais são redes em que as conexões são aleatórias, porém as probabilidades de conexão decaem com a distância dos neurônios na rede.

modo a permitir baixas frequências concomitantemente a esta escolha de pesos sinápticos.

Na Figura 3.18 estão expressos *Raster Plots* cujos índices dos neurônios estão organizados de acordo com o raio destes, sendo possível observar a propagação de disparos, devido aos pulsos de um único trem aplicado localmente na região E1, em uma rede com apenas conexões locais até terceiros vizinhos, a partir da condição inicial na qual todos os neurônios encontram-se com um potencial de repouso e condutâncias zero. Por esta figura é possível perceber que o padrão dos disparos do eletrodo E1 distribui-se por toda a rede, embora apenas neurônios com raios até 5 unidades reproduzam de forma satisfatória o padrão. Além disso, para estes parâmetros o efeito do mecanismo de homeostase intrínseca parece apenas gerar uma repetição do estímulo em tempos posteriores ao fim na estimulação, um efeito remanescente do que se conhece como *synfire explosions*, Mehring et al. (2003). Uma outra alternativa para se controlar a alta frequência da rede e impedir estes efeitos de *synfire explosions* poderia ser obtido por meio de um ajuste dos parâmetros de homeostase intrínseca, de maneira que o G_{goal} diminuísse ao invés de aumentar a atividade da rede.

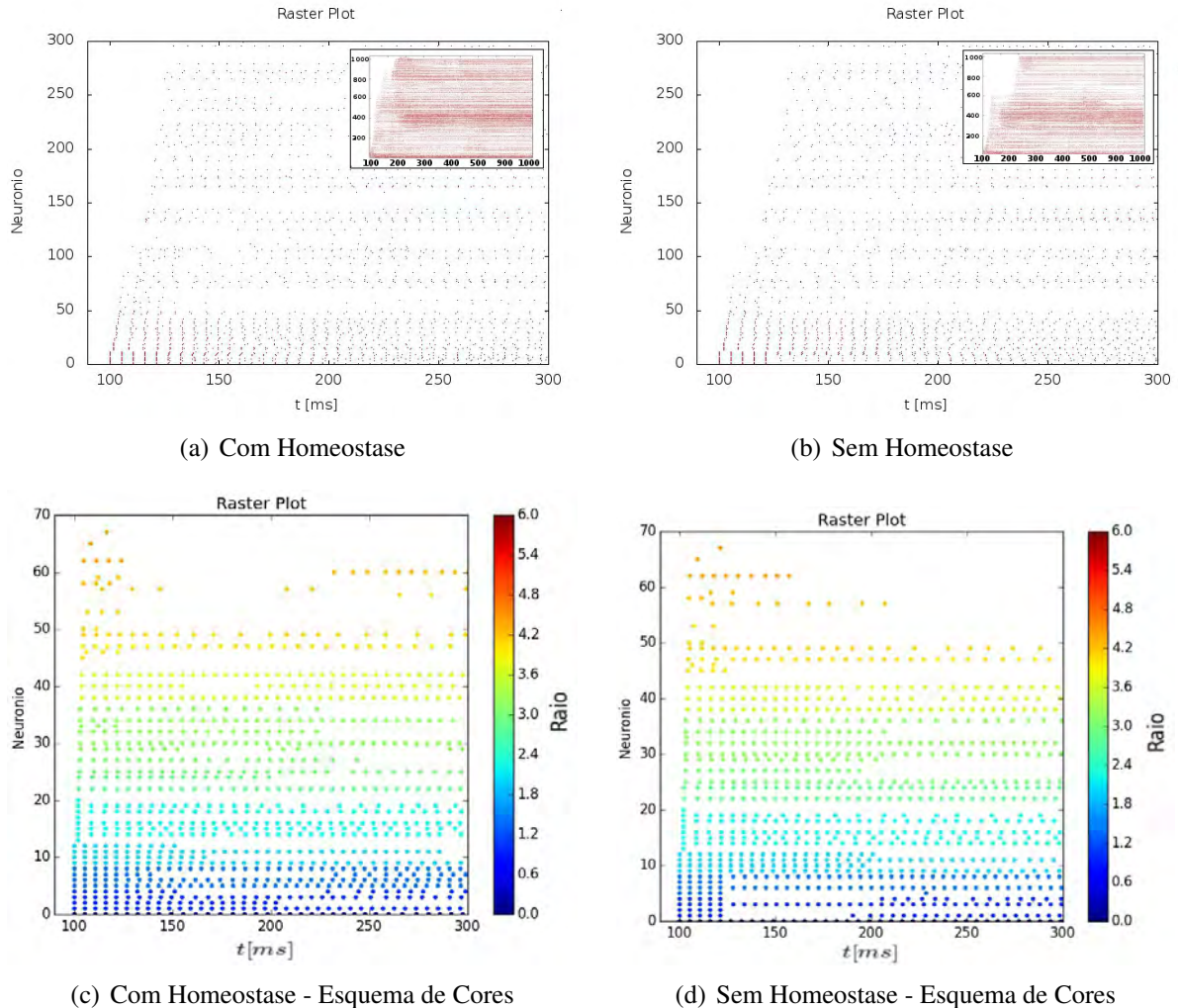


Figura 3.18: É mostrada a propagação de disparos pela rede por meio de *Raster Plots* de simulações para uma rede de 1024 com apenas conexões locais até terceiros vizinhos. A rede foi estimulada com apenas um único trem de pulsos aplicado localmente na região E1, a partir da condição inicial na qual todos os neurônios encontram-se com um potencial de repouso e condutâncias zero. Os itens *a)* e *c)* referem-se a redes dotadas de mecanismos de homeostase intrínseca com $G_{goal} = 0.21$, e os itens *b)* e *d)* referem-se a redes sem estes mecanismos. Os índices dos neurônios nestes *Raster Plots* estão organizados de acordo com o raio destes neurônios, isto é, de acordo com a distância destes em relação ao centro dos estímulos em E1. A rede não está submetida a STDP e nem a processos de Poisson. Os pesos sinápticos utilizados, $w_{ex} = 0.6$, $w_{inh} = 7.5$, são diferentes dos utilizados no restante do trabalho. Nos itens *a)* e *b)* encontram-se os *Raster Plots* com a evolução até 300 ms, com a evolução até 10 s mostrada em uma miniatura no canto superior direito de cada gráfico. Já nos itens *c)* e *d)* os mesmos *Raster Plots* são mostrados, porém com um zoom, mostrando apenas os disparos dos 70 neurônios mais próximos do centro do estímulo em E1. Nestes gráficos a cor de cada disparo indica o raio em que se encontra o neurônio que o provocou. Pelos itens *c)* e *d)* é possível perceber que uma propagação instantânea dos disparos ocorre apenas até neurônios de raios de aproximadamente 5 unidades, e que o efeito do mecanismo de homeostase intrínseca, para esta ordem de grandeza de pesos sinápticos, apenas gera uma repetição do estímulo em tempos posteriores ao fim na estimulação, um efeito remanescente do que se conhece como *synfire explosions*, Mehring et al. (2003).

4 *Conclusões e Perspectivas*

O fenômeno experimental observado no trabalho de Johnson et al. (2010) é um processo complexo no qual nem mesmo os mecanismos biológicos que o geram são bem compreendidos. Vendo que ainda não há nenhum modelo simplificado que o descreva, no estudo desenvolvido nesta dissertação, estivemos interessados em investigar em que condições um fenômeno experimental como este poderia ser observado, em busca de um modelo mínimo.

Hipóteses simples foram propostas como uma possível explicação do fenômeno e uma rede neuronal computacional biologicamente realista foi construída com o intuito de testá-las. Adotamos uma postura exploratória, visando compreender e identificar o papel de cada elemento na dinâmica de propagação de informação e na modificação da rede como um todo. Por essa razão, o trabalho também adotou um caráter qualitativo, de modo que a cada novo elemento adicionado, uma nova varredura de parâmetros foi realizada e os distintos comportamentos foram relatados, analisados e catalogados.

Dentre estas hipóteses estão as suposições de que a informação transmitida entre os eletrodos E1 e E2 poderia ocorrer por meio de uma propagação radial de disparos, a partir do centro dos estímulos, permitindo, que a estimulação em pontos espacialmente distantes na rede interagissem e a modificassem a rede de forma dependente do tempo de atraso entre os estímulos em cada eletrodo. Esta interação seria proveniente da atuação de mecanismos de plasticidade sináptica e homeostática, assim como também é proposto por Johnson et al. (2010). Em particular, propomos que mecanismos de STDP seriam capazes de criar, após um determinado treinamento da rede, um caminho com pesos sinápticos ajustados de modo a permitir a rede identificar a escala de tempo envolvida na defasagem dos disparos do treinamento e consequentemente completar o padrão ensinado. A ideia é que os mecanismos de STDP poderiam permitir uma quebra de simetria na rede, devido ao atraso nos disparos do treinamento, facilitando a propagação de informação em algum sentido, por exemplo de E1 para E2, se os disparos em E2 fossem gerados com um atraso em relação aos em E1. Esta quebra de simetria poderia, então, ser o primeiro passo para propiciar uma resposta em torno do tempo de atraso entre os dois estímulos, podendo a escolha de um, dentre diversos caminhos pelo qual a informação é

transmitida, ser o responsável por completar padrões com defasagens diferentes, estando cada caminho associado a uma defasagem específica.

A rede foi construída por neurônios de integração e disparo baseados em frequência, segundo o trabalho de Vogels & Abbott (2005), conectados por conexões aleatórias e locais até terceiros vizinhos em uma rede quadrada dotada de um mecanismo de plasticidade sináptica dependente de disparos, Morrison et al. (2007), e de um mecanismo de homeostase intrínseca original.

Foram encontrados conjuntos de parâmetros capazes de gerar uma dinâmica com excitação e inibição balanceadas e que permitem a rede a manter uma atividade autossustentada e a propagar disparos, devido à estímulos pontuais, por pequenas distâncias. Entretanto, dentro da varredura realizada, foram observados apenas estados com estas características com atividades em forma de *salvas* e com frequências acima de 50 Hz. Por outro lado, conjuntos de parâmetros com pesos sinápticos em escalas dez vezes menores do que as do caso anterior (pesos sinápticos excitatórios da ordem de décimos de nS e pesos sinápticos inibitórios da ordem de unidades de nS), mostraram-se capazes de, através da introdução de processos de Poisson homogêneos independentes para cada neurônio, gerar estados AI balanceados e robustos a perturbações, porém, em contra partida, sem permitir a propagação de disparos devido à estímulos pontuais: além dos neurônios que recebiam estímulos dos eletrodos (E1 e E2), somente alguns neurônios diretamente conectados a eles eram ativados.

A fim de contornar estas incompatibilidades, para o segundo conjunto de parâmetros, introduziu-se mecanismos de homeostase intrínseca a fim de manter as condutividades de todos os neurônios em um valor alvo G_{goal} , tornando todos os neurônios da rede mais propícios a disparar, facilitando a propagação dos disparos a partir de estímulos pontuais. Embora esta alternativa tenha tornado ativos neurônios em raios maiores, após o estímulo pontual, esta ativação, não foi capaz de aumentar significativamente a propagação destes disparos. Além disso, esta regra de homeostase gera atividades em forma de burst e introduz um desequilíbrio entre excitação e inibição (características estas que não são desejadas para a realização de nosso estudo), o que nos forçou a diminuir em dez vezes a ordem de grandeza dos pesos sinápticos excitatórios, a fim de manter o balanceamento da rede e a atividade AI na presença de homeostase intrínseca.

A rede foi treinada por um período de 300 segundos por meio de dois protocolos de treinamento, um simultâneo e outro com uma defasagem, similarmente ao que foi feito no experimento de Johnson et al. (2010). Após o treinamento a rede parou de ser estimulada por um período de 5s e, após este intervalo, um teste para medir as modificações na rede, devido ao treinamento, foi realizado. O mesmo teste foi aplicado a uma rede que não havia sido submetida

ao treinamento como forma de controle.

Imaginávamos que embora não houvesse uma propagação inicial a medida que o treinamento fosse realizado o estímulo propagar-se-ia paulatinamente a medida que os pesos sinápticos fossem sendo fortificados. Entretanto, o que observamos, em resultados que não foram mostrados aqui, é que se não ocorre uma propagação de disparos para outras regiões da rede já no primeiro pulso de treinamento, ela não ocorre também nos subsequentes passos de tempo, independentemente do tempo de estimulação. Como consequência o treinamento da rede não foi capaz de alterar a distribuição dos pesos sinápticos e formar caminhos de propagação de informação na rede. Além disso, a contagem do número de disparos em cada região foi praticamente a mesma na rede que foi e na que não foi submetida ao treinamento, indicando um não-aprendizado. Desse modo, nossas hipóteses a respeito do papel dos mecanismos de STDP no fenômeno experimental, que motivou este trabalho, não pode ser testada. Já que estes caminhos podem não ter sido formados por termos escolhidos estruturas de rede, modelos ou parâmetros inadequados para o estudo do fenômeno.

Por exemplo, a estrutura escolhida parece não permitir, mesmo na presença do mecanismo de homeostase desenvolvido, um número suficiente de neurônios pré-sinápticos disparando devido ao estímulo (ou uma frequência suficientes destes), conectados aos neurônios de raios maiores. Uma alternativa seria alterar a estrutura da rede de uma forma que permitisse uma maior aferência entre os neurônios, como por exemplo, no trabalho de Mehring et al. (2003) em que utiliza-se uma *Rede Aleatória de Conexões Locais*¹. Este tipo de estrutura, além de mais realístico, poderia permitir uma melhor propagação dos estímulos pela rede.

Outra possibilidade seria a de, em conjunto com a alteração da estrutura, trabalharmos com pesos sinápticos em escalas da ordem de unidades de nanosiemens (nS) para os pesos sinápticos excitatórios e de dezenas de nS para os pesos sinápticos inibitórios, que como dito anteriormente propagam mais longe, em relação aos pesos dez vezes menores, a informação dos estímulos mesmo na ausência de homeostase. Este conjunto de parâmetros havia sido descartado no início de nosso estudo pois não havíamos encontrado parâmetros, nesta ordem, capazes de manter um estado AI e baixas frequências. Porém estas grandezas de pesos sinápticos não foram testados na presença de parâmetros de homeostase intrínseca e de processos de Poisson que permitissem a diminuição da frequência da rede. Talvez uma nova varredura neste sentido pudesse fornecer bons resultados.

Outra alteração relevante seria, por exemplo, a modificação do tamanho de rede utilizado.

¹Redes aleatórias de conexões locais são redes em que as conexões são aleatórias, porém as probabilidades de conexão decaem com a distância dos neurônios na rede.

A rede com que trabalhamos é extremamente pequena em comparação com as usualmente utilizadas para estudos como o que desenvolvemos aqui. Optamos por realizar o estudo por meio de uma rede menor, fazendo-a se comportar como uma rede maior por meio de processos de Poisson Homogêneos, visando um menor tempo computacional. Porém esta escolha faz com que o estado AI encontrado não seja intrínseco da rede. Uma possibilidade seria aumentar o tamanho da rede, possibilitando um estado AI mais natural e parâmetros mais realistas (número de conexões, probabilidade de conexão e pesos sinápticos) do que os utilizados aqui.

Além disso, o fato de o mecanismo de homeostase intrínseca desenvolvido gerar oscilações pode não ser tão vantajoso para nosso estudo, já que impôs que reduzíssemos os valores dos pesos sinápticos excitatórios para duas ordens de grandeza a baixo dos inibitórios a fim de manter o estado AI. Desse modo, outra possibilidade de aprimorar nosso modelo seria a alteração do mecanismo de homeostase intrínseca, evitando este tipo de oscilação.

Por último poderíamos ainda nos questionar a respeito do modelo STDP utilizado, que apesar de ser capaz de gerar uma distribuição de pesos sinápticos experimentalmente realística (unimodal), como em Morrison et al. (2007), em nossa formulação com algumas alterações em relação ao trabalho original (adição de limites superiores e inferiores para os pesos sinápticos excitatórios, atuação do STDP em sinapses entre neurônios excitatórios e inibitórios, além de somente entre neurônios excitatórios, número e modelos de neurônios distintos dos do trabalho original) foi apenas capaz de gerar uma distribuição bimodal. Assim, uma possibilidade interessante poderia ser a modificação do modelo de STDP de forma a obter uma distribuição unimodal, biologicamente plausível.

Por outro lado, além das críticas que podem ser feitas em relação as escolhas realizadas, concluímos que os modelos escolhidos são demasiadamente sofisticados para abordar este tema e mesmo que tivéssemos realizado escolhas diferentes muito provavelmente não teríamos obtido resultados mais reveladores. A inclusão de modelos sofisticados e não lineares torna difícil a previsão por meio de cálculos analíticos e a distinção da influência de cada elemento torna-se complicada. Além disso a inclusão destes tipos de modelos gera restrições com respeito ao tamanho da rede e ao tempo de simulação, fatores de suma importância para o tema estudado. Desse modo, uma abordagem via modelos minimalistas como, por exemplo, por meio de automatas celulares parecem ser uma boa alternativa, já que há um grande maquinário no cenário da teoria de percolação disponível.

Em conclusão, embora o estudo realizado não tenha possibilitado esclarecer o fenômeno experimental que motivou o trabalho, iniciamos uma nova linha de pesquisa e produzimos diversas análises qualitativas interessantes que confirmaram diversos comportamentos presentes

na literatura. Além disso, construímos ferramentas necessárias e ganhamos intuição a respeito do comportamento de nosso sistema, o que nos possibilitará a continuação deste estudo.

Bibliografia

- ABBOTT, LARRY F, NELSON, SACHA B. Synaptic plasticity: taming the beast. **Nature neuroscience**, v. 3, p. 1178–1183, 2000.
- ALLAN, LORRAINE G. The perception of time. **Perception & Psychophysics**, v. 26, n. 5, p. 340–354, 1979.
- AVIEL, YUVAL, MEHRING, CARSTEN, ABELES, MOSHE, HORN, DAVID. On embedding synfire chains in a balanced network. **Neural computation**, v. 15, n. 6, p. 1321–1340, 2003.
- BEAN, BRUCE P. The action potential in mammalian central neurons. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 6, p. 451–465, 2007.
- BEAR, M.F., CONNORS, B.W., PARADISO, M.A. **Neuroscience**, Neuroscience: Exploring the Brain: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- BELL, CURTIS C, HAN, VICTOR Z, SUGAWARA, YOSHIKO, GRANT, KIRSTY. Synaptic plasticity in a cerebellum-like structure depends on temporal order. **Nature**, v. 387, n. 6630, p. 278–281, 1997.
- BERNSTEIN, JULIUS. Ueber den zeitlichen verlauf der negativen schwankung des nervensstroms. **Pflügers Archiv European Journal of Physiology**, v. 1, n. 1, p. 173–207, 1868.
- BI, GUO-QIANG, POO, MU-MING. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. **The Journal of neuroscience**, v. 18, n. 24, p. 10464–10472, 1998.
- BOTA, MIHAIL, SWANSON, LARRY W. The neuron classification problem. **Brain research reviews**, v. 56, n. 1, p. 79–88, 2007.
- BOWER, JM, BEEMAN, D. The book of genesis. telos. **The Electronic Library of Science, Springer-Verlag, Santa Clara, CA**, 1995.
- BRETON, JEAN-DIDIER, STUART, GREG J. Loss of sensory input increases the intrinsic excitability of layer 5 pyramidal neurons in rat barrel cortex. **The Journal of physiology**, v. 587, n. 21, p. 5107–5119, 2009.

- BRETTE, ROMAIN. Philosophy of the spike: Rate-based vs. spike-based theories of the brain. **Frontiers in systems neuroscience**, v. 9, 2015.
- BRETTE, ROMAIN, GERSTNER, WULFRAM. Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. **Journal of neurophysiology**, v. 94, n. 5, p. 3637–3642, 2005.
- BRUNEL, NICOLAS. Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. **Journal of computational neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 183–208, 2000.
- BRUNEL, NICOLAS, HAKIM, VINCENT. Fast global oscillations in networks of integrate-and-fire neurons with low firing rates. **Neural computation**, v. 11, n. 7, p. 1621–1671, 1999.
- BUONOMANO, DEAN V. Timing of neural responses in cortical organotypic slices. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 8, p. 4897–4902, 2003.
- CREELMAN, C DOUGLAS. Human discrimination of auditory duration. **The Journal of the Acoustical Society of America**, v. 34, n. 5, p. 582–593, 1962.
- DAOUDAL, GAËL, DEBANNE, DOMINIQUE. Long-term plasticity of intrinsic excitability: learning rules and mechanisms. **Learning & Memory**, v. 10, n. 6, p. 456–465, 2003.
- DAYAN, PETER, ABBOTT, LAURENCE F. **Theoretical neuroscience**, v. 806: Cambridge, MA: MIT Press, 2001.
- DAYAN, PETER, ABBOTT, LF. Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 15, n. 1, p. 154–155, 2003.
- DEBANNE, DOMINIQUE, GÄHWILER, BEAT H, THOMPSON, SCOTT M. Long-term synaptic plasticity between pairs of individual ca3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. **The Journal of Physiology**, v. 507, n. 1, p. 237–247, 1998.
- DESAI, NIRAJ S, CUDMORE, ROBERT H, NELSON, SACHA B, TURRIGIANO, GINA G. Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex. **Nature neuroscience**, v. 5, n. 8, p. 783–789, 2002.
- DESAI, NIRAJ S, RUTHERFORD, LANA C, TURRIGIANO, GINA G. Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. **Nature neuroscience**, v. 2, n. 6, p. 515–520, 1999.

- DÍAZ, LUIS ALFREDO BARATAS. **Ramón y Cajal y la ciencia española**: Ministerio de Educación, 2005.
- DIESMANN, MARKUS, GEWALTIG, MARC-OLIVER, AERTSEN, AD. Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks. **Nature**, v. 402, n. 6761, p. 529–533, 1999.
- ERMENTROUT, BARD. Reduction of conductance-based models with slow synapses to neural nets. **Neural Computation**, v. 6, n. 4, p. 679–695, 1994.
- FIETE, ILA R, SENN, WALTER, WANG, CLAUDE ZH, HAHNLOSER, RICHARD HR. Spike-time-dependent plasticity and heterosynaptic competition organize networks to produce long scale-free sequences of neural activity. **Neuron**, v. 65, n. 4, p. 563–576, 2010.
- FOURCAUD-TROCMÉ, NICOLAS, HANSEL, DAVID, VAN VREESWIJK, CARL, BRUNEL, NICOLAS. How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs. **The Journal of neuroscience**, v. 23, n. 37, p. 11628–11640, 2003.
- GERSTNER, WULFRAM. Time structure of the activity in neural network models. **Physical review E**, v. 51, n. 1, p. 738, 1995.
- GERSTNER, WULFRAM, KEMPTER, RICHARD, HEMMEN, J LEOVAN , WAGNER, HERMANN. A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. **Nature**, v. 383, n. LCN-ARTICLE-1996-002, p. 76–78, 1996.
- GERSTNER, WULFRAM, KISTLER, WERNER M. Mathematical formulations of hebbian learning. **Biological cybernetics**, v. 87, n. 5-6, p. 404–415, 2002a.
- GERSTNER, WULFRAM, KISTLER, WERNER M. **Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity**: Cambridge university press, 2002b.
- GERSTNER, WULFRAM, KISTLER, WERNER M, NAUD, RICHARD, PANINSKI, LIAM. **Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition**: Cambridge University Press, 2014.
- GESCHEIDER, GEORGE A. **Psychophysics: the fundamentals**: Psychology Press, 2013.
- GOEL, ANUBHUTHI, LEE, HEY-KYOUNG. Persistence of experience-induced homeostatic synaptic plasticity through adulthood in superficial layers of mouse visual cortex. **The Journal of neuroscience**, v. 27, n. 25, p. 6692–6700, 2007.

- GRUBB, MATTHEW S, BURRONE, JUAN. Activity-dependent relocation of the axon initial segment fine-tunes neuronal excitability. **Nature**, v. 465, n. 7301, p. 1070–1074, 2010.
- GÜTIG, ROBERT, AHARONOV, RANIT, ROTTER, STEFAN, SOMPOLINSKY, HAIM. Learning input correlations through nonlinear temporally asymmetric hebbian plasticity. **The Journal of neuroscience**, v. 23, n. 9, p. 3697–3714, 2003.
- HARNACK, DANIEL, PELKO, MIHA, CHAILLET, ANTOINE, CHITOUR, YACINE, ROSSUM, MARK CWVAN . Stability of neuronal networks with homeostatic regulation. **PLoS Comput Biol**, v. 11, n. 7, p. e1004357, 2015.
- HEBB, DONALD OLDING. **The organization of behavior: A neuropsychological theory**: Psychology Press, 2005.
- HODGKIN, ALAN L, HUXLEY, ANDREW F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **The Journal of physiology**, v. 117, n. 4, p. 500, 1952.
- HOPFIELD, JOHN J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 79, n. 8, p. 2554–2558, 1982.
- HUBEL, DAVID H, WIESEL, TORSTEN N. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. **The Journal of physiology**, v. 148, n. 3, p. 574–591, 1959.
- HUXLEY, AF. The quantitative analysis of excitation and conduction in nerve. nobel lectures, physiology and medicine, 1963–1970, 1972.
- IVRY, RICHARD B. The representation of temporal information in perception and motor control. **Current opinion in neurobiology**, v. 6, n. 6, p. 851–857, 1996.
- IZHIKEVICH, EUGENE M. Which model to use for cortical spiking neurons? **IEEE transactions on neural networks**, v. 15, n. 5, p. 1063–1070, 2004.
- IZHIKEVICH, EUGENE M, GALLY, JOSEPH A, EDELMAN, GERALD M. Spike-timing dynamics of neuronal groups. **Cerebral cortex**, v. 14, n. 8, p. 933–944, 2004.
- JOHNSON, HOPE A, GOEL, ANUBHUTHI, BUONOMANO, DEAN V. Neural dynamics of in vitro cortical networks reflects experienced temporal patterns. **Nature neuroscience**, v. 13, n. 8, p. 917–919, 2010.

- KANDEL, E., SCHWARTZ, J. **Principles of Neural Science, Fifth Edition**, Principles of Neural Science: McGraw-Hill Education, 2013.
- KEMPTER, RICHARD, GERSTNER, WULFRAM, VAN HEMMEN, J LEO. Hebbian learning and spiking neurons. **Physical Review E**, v. 59, n. 4, p. 4498, 1999.
- KIM, JIMOK, TSIEN, RICHARD W. Synapse-specific adaptations to inactivity in hippocampal circuits achieve homeostatic gain control while dampening network reverberation. **Neuron**, v. 58, n. 6, p. 925–937, 2008.
- KNIGHT, BRUCE W. Dynamics of encoding in a population of neurons. **The Journal of general physiology**, v. 59, n. 6, p. 734–766, 1972.
- KNOGLER, LAURA D, LIAO, MEIJIANG, DRAPEAU, PIERRE. Synaptic scaling and the development of a motor network. **The Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 26, p. 8871–8881, 2010.
- KUBA, HIROSHI, OICHI, YUKI, OHMORI, HARUNORI. Presynaptic activity regulates na⁺ channel distribution at the axon initial segment. **Nature**, v. 465, n. 7301, p. 1075–1078, 2010.
- LAPICQUE, LOUIS. Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. **J. Physiol. Pathol. Gen**, v. 9, n. 1, p. 620–635, 1907.
- LERCHNER, ALEXANDER, AHMADI, MANDANA, HERTZ, JOHN. High-conductance states in a mean-field cortical network model. **Neurocomputing**, v. 58, p. 935–940, 2004.
- LILY, MY, GODA, YUKIKO. Dendritic signalling and homeostatic adaptation. **Current opinion in neurobiology**, v. 19, n. 3, p. 327–335, 2009.
- LITVAK, VLADIMIR, SOMPOLINSKY, HAIM, SEGEV, IDAN, ABELES, MOSHE. On the transmission of rate code in long feedforward networks with excitatory–inhibitory balance. **The Journal of neuroscience**, v. 23, n. 7, p. 3006–3015, 2003.
- LIU, JIAN K, BUONOMANO, DEAN V. Embedding multiple trajectories in simulated recurrent neural networks in a self-organizing manner. **The Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 42, p. 13172–13181, 2009.
- LLINAS, R. *Neuron*. scholarpedia 3 (8): 1490, 2008.

- MACLEAN, JASON N, WATSON, BRENDON O, AARON, GLOSTER B, YUSTE, RAFAEL. Internal dynamics determine the cortical response to thalamic stimulation. **Neuron**, v. 48, n. 5, p. 811–823, 2005.
- MARKRAM, HENRY, LÜBKE, JOACHIM, FROTSCHER, MICHAEL, SAKMANN, BERT. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic epsps and epsps. **Science**, v. 275, n. 5297, p. 213–215, 1997.
- MAUK, MICHAEL D, BUONOMANO, DEAN V. The neural basis of temporal processing. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 27, p. 307–340, 2004.
- MEHRING, CARSTEN, HEHL, ULRICH, KUBO, MASAYOSHI, DIESMANN, MARKUS, AERTSEN, AD. Activity dynamics and propagation of synchronous spiking in locally connected random networks. **Biological cybernetics**, v. 88, n. 5, p. 395–408, 2003.
- MORRISON, ABIGAIL, AERTSEN, AD, DIESMANN, MARKUS. Spike-timing-dependent plasticity in balanced random networks. **Neural computation**, v. 19, n. 6, p. 1437–1467, 2007.
- MORRISON, ABIGAIL, DIESMANN, MARKUS, GERSTNER, WULFRAM. Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing. **Biological cybernetics**, v. 98, n. 6, p. 459–478, 2008.
- OSTOJIC, SRDJAN, BRUNEL, NICOLAS. From spiking neuron models to linear-nonlinear models. **PLoS Comput Biol**, v. 7, n. 1, p. e1001056, 2011.
- OBRIEN, RICHARD J, KAMBOJ, SUNJEEV, EHLERS, MICHAEL D, ROSEN, KENNETH R, FISCHBACH, GERALD D, HUGANIR, RICHARD L. Activity-dependent modulation of synaptic ampa receptor accumulation. **Neuron**, v. 21, n. 5, p. 1067–1078, 1998.
- PERIN, RODRIGO, BERGER, THOMAS K, MARKRAM, HENRY. A synaptic organizing principle for cortical neuronal groups. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 13, p. 5419–5424, 2011.
- PURVES, D., AUGUSTINE, G.J., FITZPATRICK, D., HALL, W.C., LAMANTIA, A.S., WHITE, L.E. **Neuroscience**: Sinauer Associates, Incorporated, 2012.
- REYES, ALEX D. Synchrony-dependent propagation of firing rate in iteratively constructed networks in vitro. **Nature neuroscience**, v. 6, n. 6, p. 593–599, 2003.
- RUBIN, JONATHAN, LEE, DANIEL D, SOMPOLINSKY, H. Equilibrium properties of temporally asymmetric hebbian plasticity. **Physical review letters**, v. 86, n. 2, p. 364, 2001.

- SAGIROGLU, SEREF, SINANC, DUYGU. Big data: A review. In: COLLABORATION TECHNOLOGIES AND SYSTEMS (CTS), 2013 INTERNATIONAL CONFERENCE ON. IEEE, p. 42–47, 2013.
- SCHÜZ, ALMUT. Neuroanatomy. **Scholarpedia**, v. 3, n. 3, p. 3158, 2008.
- SHOUVAL, HAREL Z. Models of synaptic plasticity. **Scholarpedia**, v. 2, n. 7, p. 1605, 2007.
- SHRIKI, OREN, HANSEL, DAVID, SOMPOLINSKY, HAIM. Rate models for conductance-based cortical neuronal networks. **Neural computation**, v. 15, n. 8, p. 1809–1841, 2003.
- SJÖSTRÖM, PER JESPER, TURRIGIANO, GINA G, NELSON, SACHA B. Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. **Neuron**, v. 32, n. 6, p. 1149–1164, 2001.
- SONG, SEN, MILLER, KENNETH D, ABBOTT, LARRY F. Competitive hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. **Nature neuroscience**, v. 3, n. 9, p. 919–926, 2000.
- SONG, SEN, SJÖSTRÖM, PER JESPER, REIGL, MARKUS, NELSON, SACHA, CHKLOVSKII, DMITRI B. Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits. **PLoS Biol**, v. 3, n. 3, p. e68, 2005.
- STELLWAGEN, DAVID, MALENKA, ROBERT C. Synaptic scaling mediated by glial $\text{tnf-}\alpha$. **Nature**, v. 440, n. 7087, p. 1054–1059, 2006.
- THOMPSON, RICHARD FREDERICK. **The brain: An introduction to neuroscience.**: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co, 1985.
- THOMPSON, SCOTT M, MASON, SUSANNE E. Preparation of organotypic hippocampal slice cultures. **Cell Biology, Four-Volume Set: A Laboratory Handbook**, p. 407, 2005.
- TURRIGIANO, GINA. Too many cooks? intrinsic and synaptic homeostatic mechanisms in cortical circuit refinement. **Annual review of neuroscience**, v. 34, p. 89–103, 2011.
- TURRIGIANO, GINA, ABBOTT, LF, MARDER, EVE. Activity-dependent changes in the intrinsic properties of cultured neurons. **Science-AAAS-Weekly Paper Edition-including Guide to Scientific Information**, v. 264, n. 5161, p. 974–976, 1994.
- TURRIGIANO, GINA G. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. **Cell**, v. 135, n. 3, p. 422–435, 2008.

- TURRIGIANO, GINA G, LESLIE, KENNETH R, DESAI, NIRAJ S, RUTHERFORD, LANA C, NELSON, SACHA B. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. **Nature**, v. 391, n. 6670, p. 892–896, 1998.
- TURRIGIANO, GINA G, NELSON, SACHA B. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. 97–107, 2004.
- VAN ROSSUM, MARK CW, BI, GUO QIANG, TURRIGIANO, GINA G. Stable hebbian learning from spike timing-dependent plasticity. **The Journal of Neuroscience**, v. 20, n. 23, p. 8812–8821, 2000.
- ROSSUM, MARK CWVAN , TURRIGIANO, GINA G, NELSON, SACHA B. Fast propagation of firing rates through layered networks of noisy neurons. **The Journal of neuroscience**, v. 22, n. 5, p. 1956–1966, 2002.
- VOGELS, TIM P, ABBOTT, LARRY F. Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons. **The Journal of neuroscience**, v. 25, n. 46, p. 10786–10795, 2005.
- WILLIAMS, ALEX H, O’LEARY, TIMOTHY, MARDER, EVE. Homeostatic regulation of neuronal excitability. **Scholarpedia**, v. 8, n. 1, p. 1656, 2013.
- WILSON, HUGH R, COWAN, JACK D. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. **Biophysical journal**, v. 12, n. 1, p. 1, 1972.
- WILSON, HUGH R, COWAN, JACK D. A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue. **Kybernetik**, v. 13, n. 2, p. 55–80, 1973.
- ZAPPERI, STEFANO, LAURITSEN, KENT BækGAARD, STANLEY, H EUGENE. Self-organized branching processes: mean-field theory for avalanches. **Physical review letters**, v. 75, n. 22, p. 4071, 1995.
- ZHANG, LI I, TAO, HUIZHONG W, HOLT, CHRISTINE E, HARRIS, WILLIAM A, POO, MUMING. A critical window for cooperation and competition among developing retinotectal synapses. **Nature**, v. 395, n. 6697, p. 37–44, 1998.
- ZHANG, WEI, LINDEN, DAVID J. The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 11, p. 885–900, 2003.