

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

REDES MODULARES ACOPLADAS DE AUTÔMATOS CELULARES
APLICADAS AO ESTUDO DA EPILEPSIA¹

Gabriel Leschiutta Debastiani

Dissertação conduzida sob orientação do Prof. 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

Julho de 2020

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

Abstract

Epilepsy is a neurological disease characterized by recurrent seizures caused by neuron groups' hyperexcitability in some brain regions. Thousands of neurons compose these regions. In simulation studies, simple mathematical oscillators are a first approach to represent these regions' activity, each of them representing a node. Although broadly used, these models avoid the underlying neural process producing the oscillating activity. Here we propose a Cellular Automata-based model comprising a few major neuron characteristics constructing a set of networks and connecting them using excitatory links. We aim to study the role network topology plays in the neuronal network and eventually identify characteristic behavior present in *in vivo* and *in vitro* results. As a result, we found six different behavior types, each in different parameter regions, also identifying a spontaneous transition between synchronized and non-synchronized states associated with a seizure-like behavior. We conclude that the inclusion of a few essential ingredients enables the network to present many different states, some mimicking biological behavior.

Keywords: Epilepsy; Cellular Automata; Coupled Networks;

Resumo

Epilepsia é um transtorno neurológico grave caracterizado por convulsões recorrentes que se estabelecem devido à hiper excitabilidade de grupos de neurônios em certas regiões do cérebro. Cada uma destas regiões é constituída por dezenas de milhares de neurônios. Em estudos computacionais, a abordagem inicial foi representar a atividade dessas regiões via modelos de osciladores simples, onde cada região é representada por um nó. Embora amplamente utilizados, esses modelos não abordam as questões subjacentes relacionadas à origem da atividade oscilatória. Sendo assim, propomos um modelo simplificado de neurônio baseado em Autômato Celular que contém algumas das características essenciais aos neurônios, com o qual construímos um conjunto de redes neuronais (as conectando via sinapses excitatórias) a fim de estudar o papel que a topologia desempenha na atividade da rede neuronal e verificar se há comportamentos similares aos resultados já obtidos em experimentos *in vivo* e *in vitro*. Como resultado, encontramos seis diferentes tipos de comportamentos, cada um deles em regiões de parâmetros distintos, além de transições espontâneas entre estados sincronizados e não sincronizados, comportamento análogo a crises epiléticas espontâneas. Sendo assim, concluímos que incluir apenas poucas características neuronais já são capazes de gerar diversos comportamentos distintos, de tal modo que alguns são análogos a comportamentos biológicos.

Palavras-Chave: Epilepsia; Autômato Celular; Acoplamento de Redes;

Resumo Estendido para Divulgação Científica

Aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo inteiro apresentam um transtorno neurológico chamado de epilepsia, transtorno em que ocorre uma comunicação excessiva entre as diferentes regiões do cérebro, levando a comportamentos disfuncionais. Apesar de haver diversos medicamentos utilizados para reduzir o número de crises epiléticas, muitas dessas pessoas são refratárias a medicamentos, isso é, não apresentam melhora significativa quanto à frequência e intensidade de suas crises, restando, em último caso, a cirurgia para retirar a região do cérebro que supostamente é a causadora da epilepsia. Mesmo tal abordagem nem sempre apresenta um desfecho clínico favorável, sendo a taxa de sucesso de aproximadamente de 50% dos pacientes. Deste modo, os estudos computacionais visam auxiliar na compreensão do funcionamento cerebral, procurando determinar as possíveis causas das disfunções e quais são as melhores abordagens no tratamento do paciente.

Embora cada uma das regiões cerebrais seja constituída por dezenas de milhares de neurônios, comumente a atividade de cada região é simplificada utilizando-se modelos de osciladores acoplados, em que cada região é representada por um nó (Figura 1). Embora amplamente utilizados, esses modelos não são capazes de determinar como a interação neuronal é capaz de gerar a atividade representada pelos nós, sendo essa uma questão em aberto. Sendo assim, propomos um modelo simplificado de neurônio que contém algumas das suas principais características, a fim de estudar como as ligações entre neurônios influenciam a atividade coletiva e determinar se essas características são suficientes para gerar comportamentos similares aos obtidos em experimentos. Como resultado, encontramos seis tipos de comportamentos característicos, além de transições espontâneas entre estados sincronizados e não sincronizados, comportamento análogo ao presente em crises epiléticas. Sendo assim, conclui-se que incluir apenas poucas características neuronais já são capazes de gerar diversos comportamentos distintos, de tal modo que alguns são análogos a comportamentos biológicos.

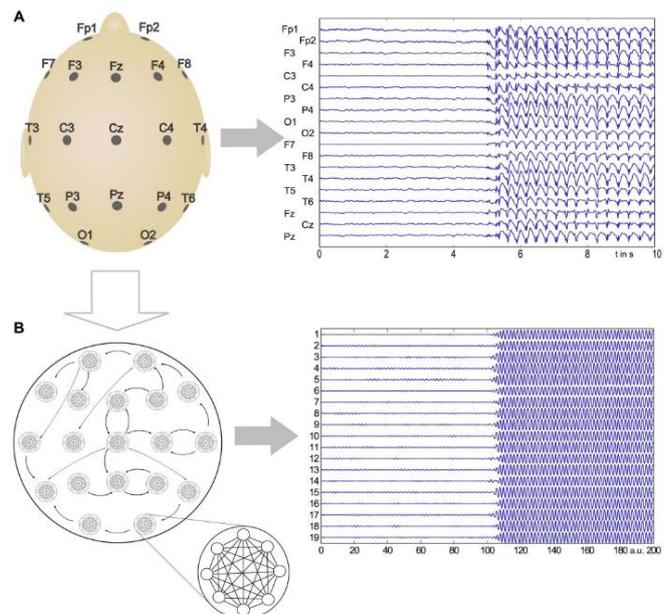


Figura 1 A – Dados reais de um exame de Eletroencefalograma (EEG) e posições dos eletrodos na cabeça. B – Aproximações utilizadas em computacionais.

SUMÁRIO

Abstract	2
Resumo.....	3
Resumo Estendido para Divulgação Científica	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. O MODELO.....	11
2.1 O NEURÔNIO.....	11
2.2 A REDE NEURONAL	12
2.2.1 Modelo de Erdős–Rényi.....	12
2.2.2 Modelo de Watts-Strogatz - Rede Small World.....	13
2.3 ACOPLAMENTO ENTRE REDES	16
2.4 CONDIÇÕES INICIAIS	16
2.5 ATIVIDADE POISSONIANA.....	17
3. MÉTODOS	18
3.1 SIMULAÇÕES.....	18
3.2 FERRAMENTAS DE ANÁLISE	19
4. RESULTADOS.....	20
4.1 ANÁLISE QUALITATIVA.....	21
4.2 EFEITOS DO ACOPLAMENTO ENTRE REDES.....	27
4.3 VARREDURA DE PARÂMETROS E ANÁLISE QUANTITATIVA	29
4.3.1 Processo de Poisson.....	29
4.3.2 19 Redes Interconectadas.....	38
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	50
6. REFERÊNCIAS.....	53

1. INTRODUÇÃO

Neurociência é um ramo da ciência que estuda a anatomia, fisiologia, bioquímica e biologia molecular dos nervos e tecidos nervosos e suas relações com o comportamento e aprendizagem. (MERRIAM-WEBSTER, 2020). Tradicionalmente, o sistema nervoso é subdividido em dois: o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Nervoso Periférico (SNP). O Sistema Nervoso Central é formado pelo encéfalo, que é constituído pelo cérebro, cerebelo, tálamo, hipotálamo e bulbo, e pela medula espinhal, sendo, assim, o centro de processamento de informações. O Sistema Nervoso Periférico é formado por nervos que ligam o Sistema Nervoso Central ao restante do corpo, exercendo, assim, funções motoras voluntárias e involuntárias, além do controle de órgãos com função vital.

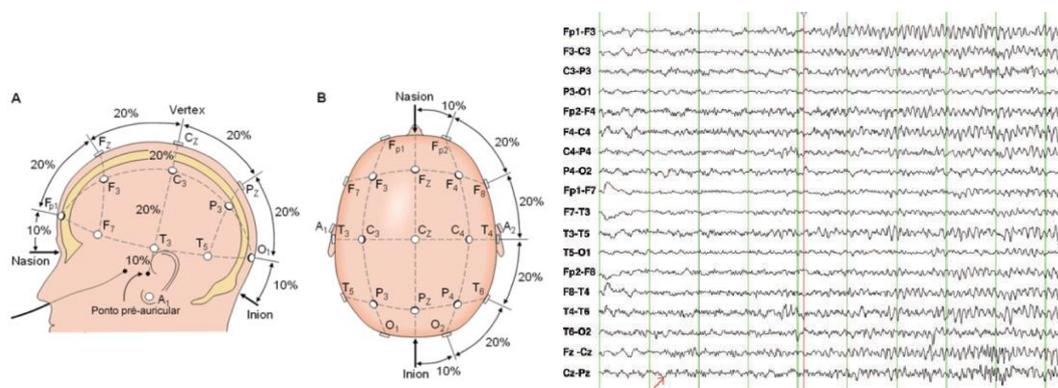
Uma vez que o sistema nervoso é um sistema que apresenta múltiplas escalas, isso é, apresenta interações em escalas microscópicas, como abertura e fechamento de canais iônicos e sinapses, assim como em escala macroscópicas, como controle dos membros superiores e inferiores, há diversas abordagens para estudá-lo na neurociência. Devido a essa característica, a neurociência é uma área extremamente interdisciplinar, de modo que químicos, físicos, biólogos, matemáticos, engenheiros, médicos, psicólogos, cientistas da computação, entre outros, voltam-se ao estudo sistema nervoso, cada um sob uma perspectiva.

Um interesse comum a várias dessas formações é a compreensão de como surgem as disfunções do SNC, como Mal de Alzheimer, Esquizofrenia, Epilepsia, Autismo, entre outros. Um fator comum às doenças neurológicas é a presença de anomalias fisiológicas que afetam a circuitaria funcional, muitas vezes desencadeada pela morte neuronal prematura e/ou anormal. (RAPIN; KATZMAN, 1998; THOMPSON *et al.*, 2004). Na epilepsia não é diferente.

Epilepsia é a condição neurológica caracterizada por convulsões espontâneas e recorrentes (STAFSTROM; CARMANT, 2015). Convulsões são alterações da função neurológica causada por excessivos e hipersincronizados disparos neuronais no cérebro. A epilepsia tem uma série de causas, cada uma devido a disfunções cerebrais subjacentes. Convulsões causadas por estados temporários, como febre e hipoglicemia, não configuram um caso de epilepsia, visto que a convulsão é desencadeada por breves fatores subjacentes, não a estados crônicos. Epilepsia é um dos mais comuns transtornos neurológicos. Cerca de 1% da população sofre de epilepsia, e cerca de um terço dos pacientes sofrem de epilepsia refratária, isto é, as convulsões não são controladas por dois ou mais

medicamentos antiepiléticos apropriadamente escolhidos, nem por outras formas de terapia (STAFSTROM; CARMANT, 2015). Uma vez que a epilepsia é considerada uma doença de natureza dinâmica, físicos cada vez mais têm a estudado (MILTON, 2010).

Uma das abordagens físicas mais comuns é a utilização de exames laboratoriais para gerar modelos com comportamentos similares aos biológicos. A atividade cortical é a medida mais utilizada no estudo da epilepsia, em que a atividade elétrica é registrada em exames como EEG (eletroencefalograma de escalpo; Figura 1), SEEG (Estereoeletroencefalograma) ou ECoG (eletrocorticograma). Nesses estudos, cada eletrodo é associado a um oscilador (nó) que pode ser modelado por diversos sistemas dinâmicos. Essa abordagem da dinâmica cerebral se insere no contexto da epilepsia justamente pelas evidências na literatura do papel da topologia da rede funcional no estabelecimento de crises (ERICHSEN; BRUNET, 2008; FLETCHER; WENNEKERS, 2018; HAMEED *et al.*, 2018; LOPES *et al.*, 2018; MIZUSAKI *et al.*, 2017; MOHSENI; GHARIBZADEH; BAKOUIE, 2018; PARK *et al.*, 2018; PETKOV *et al.*, 2014; SCHMIDT *et al.*, 2014; SINHA *et al.*, [s. d.]; SONG *et al.*, 2015; SUDBRACK *et al.*, 2018). Embora a rede funcional (isto é, a rede calculada utilizando correlações entre diferentes regiões do cérebro) não implique, necessariamente, que haja conectividade anatômica (ou seja, fibras nervosas conectando duas regiões), sabe-se que há grande correlação entre as duas (HONEY *et al.*, 2007) (SPORNS, 2007). Atualmente modelos matemáticos simples são utilizados para informar cirurgiões sobre a região mais adequada do tecido cerebral a ser seccionado (LOPES *et al.*, 2017).



epileptogênicas no EEG orientam a tomada de decisão clínica sobre a região de ressecção. Entretanto, o recurso cirúrgico possui uma taxa de sucesso de aproximadamente 50%, o que sugere que o mecanismo epileptogênico possa ser mais complexo e que, se existe um foco cerebral que dá origem às crises, os critérios clínicos utilizados para a identificação da região de ressecção não estejam completamente corretos. Inúmeros trabalhos recentes no estudo da epilepsia por sistemas dinâmicos em redes se propõem a investigar os mecanismos ligados à topologia da rede funcional responsáveis pela emergência de crises, visando inclusive o auxílio à tomada de decisão clínica sobre a região de ressecção (PECORA *et al.*, 2014; SCHMIDT *et al.*, 2014; SINHA *et al.*, [s. d.]).

Alguns autores (SCHMIDT *et al.*, 2014) apresentam um modelo dinâmico de Kuramoto em uma rede modular, isto é, composta de interações em múltiplas escalas. A partir da análise deste modelo, os autores conseguem estabelecer condições sobre a topologia da rede funcional para as quais as crises são dominadas por ciclos e modulados pela constante de acoplamento médio entre os nós, além das condições para as quais, ainda que a rede contenha poucos ciclos, as crises são desencadeadas por um nó específico com atividade aumentada, que se propaga hierarquicamente pela rede. Ao aplicar o modelo a redes funcionais empiricamente construídas a partir de traçados de EEG de pacientes epiléticos e controles saudáveis, os autores puderam estabelecer que o modelo simulado sobre as redes funcionais de pacientes epiléticos tem maior propensão a estados de sincronismo que os controles.

Além do modelo de Kuramoto, outro modelo dinâmico utilizado é o Z6 (PETKOV *et al.*, 2014), no qual estuda-se redes funcionais sintéticas construídas como substitutas ("surrogates") de redes empiricamente construídas a partir de traçados de EEG de pacientes com epilepsia idiopática generalizada e controles não-epiléticos. Os autores estabelecem as diferenças entre as redes funcionais de epiléticos e de controles através de métricas topológicas tais como conectividade média, variância da conectividade e coeficiente de agrupamento (ou *clustering*). Além disso, eles também definem a quantidade denominada ictogenicidade da rede, que é definida como o tempo médio que os nós passam do estado de estado estacionário para o de ciclo limite estável do modelo, normalizado pelo tempo total de simulação. Com isso, estabeleceu-se que há diferença significativa entre a ictogenicidade de pacientes epiléticos e controles. Essa diferença é creditada a diferenças das frequências características de oscilação entre as redes funcionais dos dois grupos. Apesar disso, os mecanismos que resultam em uma propensão maior a crises epiléticas devido à diferença de topologia das redes funcionais entre epiléticos e controles ainda são questões em aberto.

Uma vez definida a ictogenicidade, testou-se o seu poder preditivo da rede cerebral (*Brain Network Ictogenicity*, BNI) no auxílio à decisão clínica da região cerebral de ressecção em pacientes com epilepsia refratária (GOODFELLOW *et al.*, 2016; LOPES *et al.*, 2018). Para isso, as redes funcionais destes pacientes foram inferidas a partir de dados de iEEG (LOPES *et al.*, 2018) e ECoG (GOODFELLOW *et al.*, 2016) em períodos pré-ictal (isto é, imediatamente antes da crise), ictal (durante a crise) e pós-ictal (logo após a crise), e sua dinâmica foi simulada. Verificou-se que pacientes com melhor desfecho pós-cirúrgico sofreram ressecções cerebrais que apresentavam maior concordância com as regiões previstas pelas simulações (nós com ictogenicidade aumentada) ao se comparar com pacientes que tiveram desfechos menos favoráveis. Para estes últimos, o modelo prevê um decréscimo ótimo do BNI na remoção de regiões cerebrais distintas das regiões cirurgicamente removidas. Para esse cálculo, a previsão das regiões ictogênicas, no modelo, é realizada pela remoção sucessiva de nós da rede e recalculando a BNI sem o nó em questão. É importante notar que a população amostral dos estudos foi pequena, logo mais estudos são necessários para garantir a robustez desses achados. Para uma fração dos pacientes, o modelo não pôde prever a região ótima de ressecção e/ou o desfecho clínico. Em particular, para alguns pacientes a ictogenicidade cerebral não se apresenta uma boa métrica da dinâmica patológica. Embora represente importante avanço no estudo da emergência de dinâmica patológica em redes funcionais ictogênicas, uma gama de questões permanecem em aberto, como: (i) A abordagem proposta de remoção sucessiva de nós da rede é por inspeção, logo não permite esclarecer os mecanismos que levam à hiperexcitabilidade de alguns nós ou a características topológicas distintivas das redes que levam à dinâmica epileptogênica. (ii) A abordagem de remoção de nós ou conjunto de nós é local, inspirada no método cirúrgico. Entretanto, a rede funcional é complexa e não há garantia de que a remoção de nós anatomicamente próximos seja a abordagem ótima. Em particular, a compreensão dos mecanismos que levam à hiperexcitabilidade de nós na rede pode levar à proposta de terapias alternativas à cirúrgica. (iii) A definição de ictogenicidade é dependente do modelo dinâmico adotado e sua relação com o estado de sincronismo excessivo da rede não está bem estabelecida.

Uma vez que alterações de conectividade entre diferentes regiões cerebrais estão fortemente relacionados a desordens neurológicas e psiquiátricas (BORTOLETTO *et al.*, 2015), estudos do conectoma tem se mostrado cada vez mais presente na literatura (SPORNS; BASSETT, 2017). Estes estudos se baseiam em exames de diagnóstico por imagens (EEG, Ressonância Magnética funcional - fMRI, entre outros) e técnicas de estimulação local (*Transcranial Magnetic Stimulation*, TMS) para inferir as conexões entre as diferentes regiões do cérebro (BORTOLETTO *et al.*, 2015) e como

alterações nelas estão relacionadas às desordens clínicas. Em pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal (*Temporal Lobe Epilepsy*, TLE), por exemplo, encontrou-se que há redução na conectividade entre regiões distantes e um grande acréscimo na conectividade dentro de regiões próximas, o que facilita que descargas epileptogênicas se propaguem nestas regiões (DESALVO *et al.*, 2014).

Visto que os modelos de Kuramoto e Z6 são modelos de osciladores acoplados, isso é, são modelados por funções que representam a atividade de cada nó sem se preocupar em responder qual a origem de tal comportamento, a extensão natural do modelo é procurar desenvolver modelos capazes de gerar comportamentos similares a partir de redes de neurônios.

Como há diversos modelos de neurônios diferentes, desde os mais realistas, como a *Cable Equation* (HOLMES, 2020) (em que a até a topologia do neurônio é importante) e o Modelo de Hodgkin-Huxley (HODGKIN, A. L.; HUXLEY, 1952) (que considera a abertura e fechamento de canais iônicos), até os mais simplificados, como o modelo *Integrate-and-Fire* (BURKITT, 2006) (que considera o potencial de membrana do neurônio) e modelos baseados em Autômata Celular (GERS, F.; GARIS, H.; KORKIN, 1998; IAROSZ *et al.*, 2012; KINOUCI; COPELLI, 2006; VIANA *et al.*, 2014) (com estados discretos), buscamos o modelo mais simplificado que apresente as características essenciais aos neurônios para um primeiro estudo sobre a emergência da atividade de cada nó.

Para isso, propomos um modelo simplificado de neurônio baseado em Autômata Celular que apresente apenas características como peso sináptico para cada ligação, um limiar de disparo, tempo de transmissão de informação e estados discretos. Sendo assim, neste trabalho nos propomos a aprofundar o estudo do papel da topologia da rede funcional na origem de crises epiléticas utilizando a modelagem da dinâmica intrínseca de conjuntos macroscópicos de neurônios. Para isto, usamos versões espacialmente estendidas para os nós através de modelos de várias redes de autômatos celulares acopladas entre si, além de caracterizar adequadamente os comportamentos emergentes desses acoplamentos.

A seguir, abordaremos com mais detalhes o modelo proposto aqui (Capítulo 2), os métodos utilizados (Capítulo 3), os resultados (Capítulo 4), seguidos das conclusões deste trabalho e perspectivas para trabalhos futuros (Capítulo 5).

2. O MODELO

2.1 O NEURÔNIO

Baseado em (KINOUCI; COPELLI, 2006), utilizamos um modelo de autômato celular em que cada neurônio i apresenta μ estados diferentes, onde $S(\mu_i = 0)$ corresponde ao estado de repouso, $S(\mu_i = 1)$ ao estado de disparo e os demais estados ($S(\mu_i = 2, \dots, \mu - 1)$) aos diferentes instantes do período refratário, sendo os últimos ν instantes do período refratário equivalentes ao período refratário relativo. Quando um neurônio está no estado de repouso, ele permanece neste estado até receber os n_{est_0} estímulos necessários para disparar no próximo instante de tempo. Caso o neurônio esteja no período refratário relativo ele necessita receber n_{est_ν} estímulos para disparar, onde obrigatoriamente $n_{est_\nu} > n_{est_0}$. Caso ele não receba o número necessários de estímulos para disparar, o neurônio passa automaticamente para o estado subsequente no instante de tempo posterior, até que volte ao estado de repouso. Ou seja, se $S_i(t) = k$, $S_i(t + \Delta t) = k + 1$, onde $k = 0, \dots, \mu$ e Δt representa um passo de tempo, além de que $S_i(t) = \mu = 0$, como representado na Figura 2.

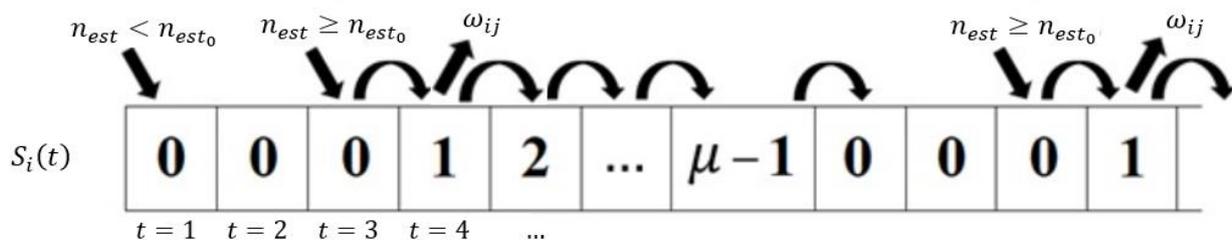


Figura 2: Representação esquemática dos estados $S_i(t)$ do neurônio i . Em cada instante de tempo o neurônio pode receber estímulos de outros neurônios, mas para disparar (passar ao estado 1) é necessário que esteja no estado 0 e atingir o limiar n_{est_0} .

Uma vez que sinapses elétricas são predominantes no tecido muscular, utilizamos no nosso modelo sinapses químicas para simular a transferência de informação entre os neurônios, além disso, há um atraso de τ instantes de tempo entre o neurônio pré-sináptico emitir o estímulo e o neurônio pós-sináptico recebê-lo.

Além disso, a cada conexão é atribuído um peso sináptico ω_{ij} , onde i é o neurônio pré-sináptico e j o pós-sináptico. Uma vez que há tanto neurônios excitatórios quanto inibitórios no nosso sistema nervoso, consideramos que uma fração dos neurônios é excitatória ($\omega_{ij} > 0, \forall i \in \{N_{exc}\}$) e outra é inibitória ($\omega_{ij} < 0, \forall i \in \{N_{inh}\}$), onde $\{N_{exc}\}$ e $\{N_{inh}\}$ representam os conjuntos dos neurônios excitatórios e inibitórios, respectivamente. Desse modo, temos que o número de estímulos n_{est} que um neurônio j recebe em um instante é dado por

$$n_{est_j}(t + \tau) = \sum_{i=1, i \neq j}^{i=N} \delta_{1S_i(t)} \cdot \omega_{ij} \quad (1)$$

onde δ é a Delta de Kronecker, $S_i(t)$ o estado do neurônio i no instante t e ω_{ij} o peso sináptico entre i e j .

2.2 A REDE NEURONAL

2.2.1 Modelo de Erdős–Rényi

Erdős e Rényi propuseram um modelo matemático para conectar e caracterizar os nós de um grafo, que posteriormente foi amplamente utilizado em neurociências (ERDÖS; RÉNYI, 1959). Nesse modelo, a rede neuronal é composta por um grafo de N nós. Inicialmente, todos esses nós (neurônios) estão desconectados e, posteriormente, a rede é construída atribuindo-se uma probabilidade p de cada um dos neurônios i vir a se conectar com qualquer neurônio j da rede (Figura 3). Por simplicidade, neste trabalho utilizamos parte da rede como sendo composta por neurônios excitatórios e parte por neurônios inibitórios, ou seja, há neurônios que só emitem estímulos excitatórios e outros que só emitem estímulos inibitórios.

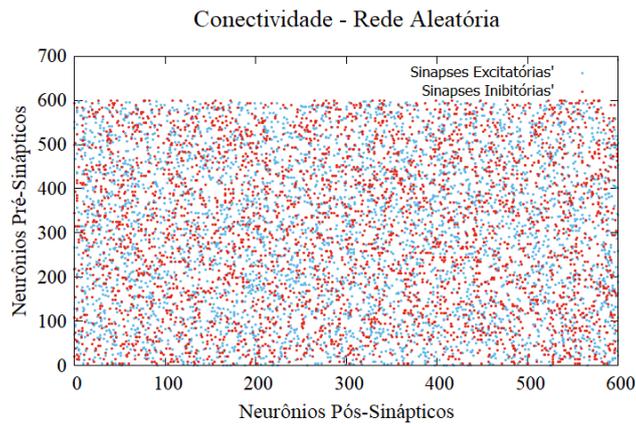


Figura 3: Conectividade de uma rede aleatória, conforme modelo de Erdős–Rényi. Em vermelho estão representadas as conexões inibitórias e em azul as conexões excitatórias. Neste modelo não há distinção entre neurônios próximos e distantes.

2.2.2 Modelo de Watts-Strogatz - Rede Small-World

No modelo proposto por (WATTS; STROGATZ, 1998), que, assim como o de Erdős–Rényi, é um modelo matemático, a rede neuronal é composta por N nós. Cada nó i é, inicialmente, conectado aos k nós mais próximos (Rede Regular; Figura 4) e, posteriormente, pode ser reconectado a um nó aleatório j com probabilidade p (Figuras 5 e 6).

Essa possibilidade de reconexão faz com que a rede possa apresentar um Mínimo Caminho Médio entre dois neurônios quaisquer bastante baixo, enquanto ainda mantém a sua Clusterização alta (Figura 7). O Mínimo Caminho Médio é dado pelo menor número de conexões que separam os nós i e j , que é muito maior para redes regulares do que para redes aleatórias, enquanto a Clusterização dá o grau de quão interconectados os nós estão (Figura 8). Matematicamente, a clusterização é dada pela razão entre três vezes o número de triângulos formados (ou seja, três nós mutuamente ligados entre si) e o número total de tripletos (ou seja, três nós ligados entre si através de duas ou três ligações). Isso significa que redes regulares apresentam um valor bastante alto de clusterização, uma vez que todos os nós vizinhos estão conectados, enquanto redes aleatórias apresentam valor baixo, uma vez que os dificilmente apresentará três nós mutuamente conectados entre si.

Note que, pela Figura 7, fica nítido que há uma região ótima para o valor de p (aproximadamente $0.001 < p < 0.1$) que maximiza a diferença entre a rede aleatória (Modelo de

Erdős–Rényi) e a Small-World. Também vale notar que o limite em que $p = 1$ leva à rede de Erdős–Rényi.

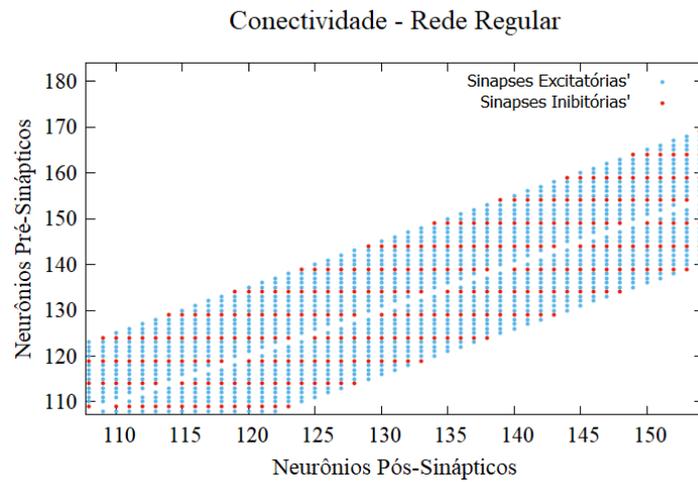


Figura 4: Conectividade de uma rede completamente regular. Em vermelho são representadas as conexões inibitórias e em azul as conexões excitatórias. Neste modelo cada neurônio só se conecta com os k neurônios mais próximos, como visto mais nitidamente na figura da direita.

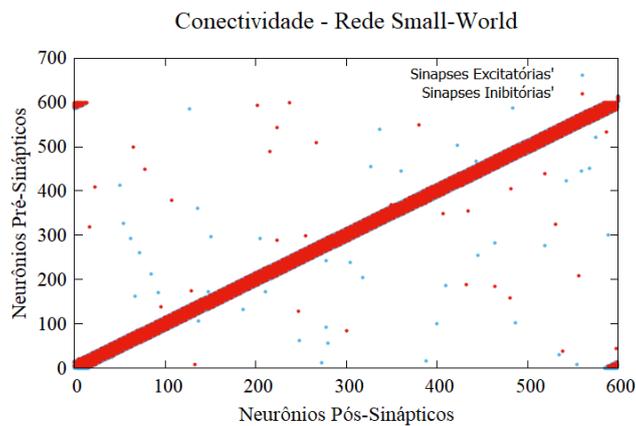


Figura 5: Conectividade de uma rede Small-World. Em vermelho são representadas as conexões inibitórias e em azul as conexões excitatórias. Nesse modelo a maior parte das conexões são locais, embora também haja algumas conexões de maior alcance.

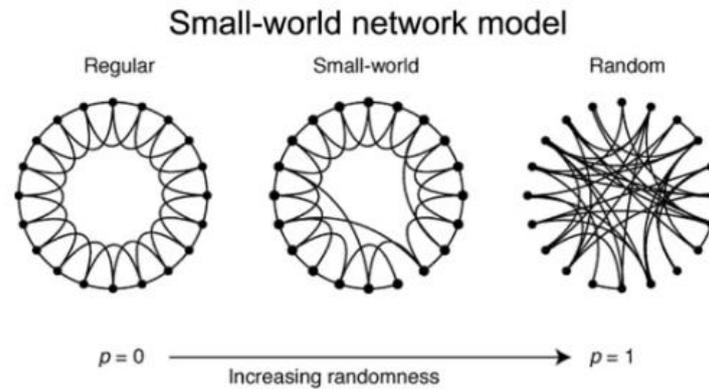


Figura 6: Aleatoriedade crescente desde uma rede regular até uma rede aleatória (Erdős - Rényi). Imagem retirada de (WATTS; STROGATZ, 1998).

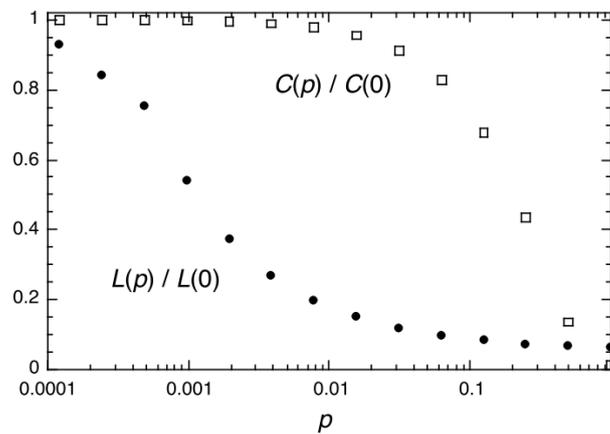


Figura 7: Mínimo Caminho Médio $L(p)$ e Coeficiente de Clusterização $C(p)$ calculados por (WATTS; STROGATZ, 1998).

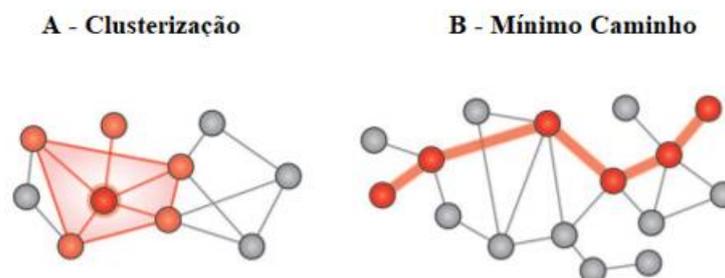


Figura 8: (A) Clusterização: mede o quanto os nós estão conectados entre si. (B) Mínimo caminho: mede quantas conexões separam dois neurônios. Imagem retirada de (FARAHANI; KARWOWSKI; LIGHTHALL, 2019).

2.3 ACOPLAMENTO ENTRE REDES

Uma vez que as conexões de longo alcance são quase exclusivamente excitatórias (GILBERT; WIESEL, 1983; ROCKLAND; LUND, 1983) e aproximadamente 80% de suas sinapses ocorrem em neurônios excitatórios (KISVÁRDAY *et al.*, 1986; MCGUIRE *et al.*, 1991), o processo de acoplamento de redes é feito via neurônios excitatórios (Figura 9). Deste modo, quando é refeita a conexão de um neurônio excitatório (Rede de Watts-Strogatz), permite-se que ele se conecte com neurônios excitatórios de outras redes.

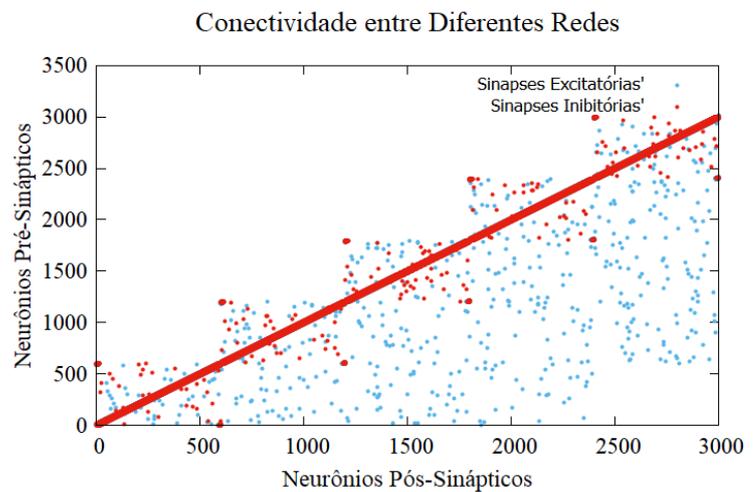
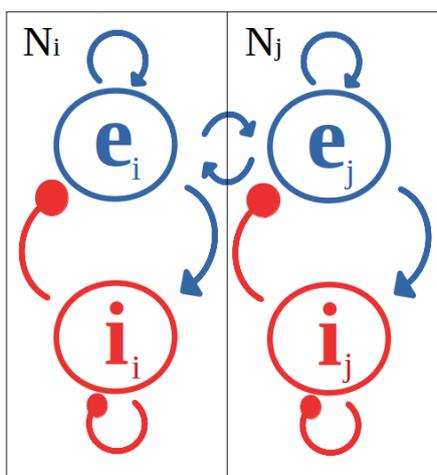


Figura 9: À esquerda: representação da conexão entre diferentes redes. Considerando-se duas redes neuronais N_i e N_j , com e representando os neurônios excitatórios das redes (em azul) e i os neurônios inibitórios (em vermelho), os neurônios excitatórios de ambas as redes podem interagir tanto entre si (excitação inter-rede) quanto com os demais neurônios de suas próprias redes, enquanto os neurônios inibitórios só conseguem interagir com os neurônios internos à sua própria rede. À direita: os neurônios excitatórios de cada rede ($N = 600$) podem se conectar com os neurônios excitatórios das 3 próximas redes, enquanto os inibitórios só conseguem se conectar com neurônios de sua própria rede.

2.4 CONDIÇÕES INICIAIS

Uma vez que o estado de cada neurônio depende do estado dos demais neurônios nos tempos anteriores, é necessário definir criteriosamente as condições iniciais. Deste modo, define-se uma atividade média

$$a_m(t) = \frac{1}{n\tau} \sum_{t=0}^{t=\tau} \sum_{i=1}^{i=n} \delta_{1,S_i(t)}, \quad (2)$$

tal que $0 < a_m < 1$ para a rede, de modo que $a_m = 0$ corresponda a nenhuma atividade e $a_m = 1$ a todos os neurônios disparando. Como a atividade média a_m é dada pelo número de neurônios disparando dividido pelo número total de neurônios na rede, a condição

$$a_m \leq \frac{1}{\mu} = a_{m_{max}} \quad (3)$$

deve ser respeitada, visto que todos os neurônios que disparam entram, obrigatoriamente, no período refratário, impedindo que ele dispare novamente em um intervalo menor do que μ . Assim, nos primeiros τ instantes da simulação cada neurônio apresenta uma probabilidade a_m de disparar.

2.5 ATIVIDADE POISSONIANA

Como as regiões cerebrais não estão isoladas, sempre há estímulos sendo recebidos e enviados para todas as localidades do cérebro. Computacionalmente, isso pode ser simulado via processo de Poisson. O processo de Poisson consiste em fazer com que os neurônios de uma rede disparem espontaneamente com uma taxa $r(t) = r$ independente do tempo. Considerando que dois disparos nunca ocorrem simultaneamente, pode-se provar (DAYAN; ABBOTT, 2001) que a probabilidade de o Interspike Interval estar entre τ e $\tau + \Delta t$ é

$$P [\tau \leq t_{i+1} - t_i < \tau + \Delta t] = r\Delta t e^{-r\tau} \quad (4)$$

Como a atividade poissoniana determina um tempo aleatório para o próximo disparo espontâneo, a atividade da rede neuronal pode apresentar mudanças nítidas (discutido mais detalhadamente na seção 4.1), então uma vez que nosso modelo consiste na transmissão de estímulos e apresenta um limiar de disparo, a atividade poissoniana utilizada consistiu no acréscimo de um estímulo a um neurônio aleatório, podendo esse disparar (ou não) dependendo da sua proximidade ao limiar de disparo antes de receber o estímulo poissoniano.

A fim de manter a atividade o mais realista possível, utiliza-se uma taxa de estímulos que condiz com os demais parâmetros da rede. Isso é, dependendo dos parâmetros utilizados na simulação, a taxa de estímulos espontâneos também é alterada. Essa taxa r é dada por:

$$r = p \cdot \bar{\rho} \cdot n_e \cdot n_{net_{conn}} \cdot \frac{\bar{\omega}_{exc}}{n_{est_0}} \quad (5)$$

onde p é a probabilidade de refazer uma ligação local de cada neurônio, $\bar{\rho}$ é a atividade média de cada uma das redes, n_e o número de neurônios excitatórios em uma rede, $n_{net_{conn}}$ o número de redes com que cada rede se conecta, n_{est_0} o número de estímulos necessários para cada neurônio disparar e $\bar{\omega}_{exc}$ o peso sináptico médio dos neurônios excitatórios.

Isso significa que a taxa de estímulos poissonianos é calculada baseada nos demais parâmetros da rede, como uma espécie de análise de campo médio, onde estima-se que a taxa de estímulos será diretamente proporcional ao número de neurônios excitatórios disparando, além da probabilidade de reconexão deles, normalizado pelo peso sináptico excitatório e número de estímulos necessários para que o disparo ocorra. Note que, para $p = 0.1$, $\bar{\rho} = 0.2$, $n_e = 480$, $n_{net_{conn}} = 3$, $\bar{\omega}_{exc} = 100$ e $n_{est_0} = 200$, temos $r = 14,4 \text{ Hz}$, ou seja, uma onda na faixa de frequência β , associado a estados conscientes em redes corticais (COMPTE *et al.*, 2008).

3. MÉTODOS

3.1 SIMULAÇÕES

As simulações foram realizadas utilizando-se códigos em linguagem C e Python. Uma vez que se trata de um modelo novo, os códigos tiveram de ser escritos do início, não tendo sido utilizados códigos de outros autores como base.

3.2 FERRAMENTAS DE ANÁLISE

A análise das propriedades da rede foi feita utilizando-se uma medida do quanto a atividade entre os neurônios estava correlacionada (sincronicidade) e uma medida de quão similar eram os neurônios ativos em dois instantes de tempo diferentes (regularidade), além dos Interspike Intervals das redes.

A sincronicidade geral foi feita analisando-se todos os pares de neurônios da rede. Para isso, multiplicou-se o estado do neurônio i no instante t pelo estado do neurônio j no instante $t + \tau_n$, onde τ_n representa um delay (Figura 10). Como o único fator importante para esta análise é o tempo de disparo, utilizou-se a função Delta de Kronecker do estado. Matematicamente, a correlação entre os neurônios i e j é dada por:

$$C_{ij}(\tau_n) = \frac{\sum_{t=0}^{t_{max}-\tau_n} \delta_{1,S_i(t)} \cdot \delta_{1,S_j(t+\tau_n)}}{\sum_{t=0}^{t_{max}} \delta_{1,S_i(t)}} \quad (6)$$

onde utilizou-se o número de disparos do neurônio i como normalização. Deste modo, a correlação média da rede é dada por

$$C_n(\tau_n) = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} \sum_{j=1, j \neq i}^{j=n} C_{ij}(\tau_n)}{n(n-1)} \quad (7)$$

Como τ_n é um parâmetro livre, calculou-se a correlação da rede para $\tau_n \in [0, \tau_{max}]$, escolhendo-se o maior valor de correlação encontrado.

Analogamente à sincronicidade, a regularidade (correlação temporal) da rede foi feita analisando-se pares de instantes de tempo do Raster Plot² (Figura 10). Para isso, multiplicou-se o estado de todos os neurônios no instante t pelos estados dos neurônios no instante $t + \tau_{ts}$, onde τ_{ts} representa um atraso em relação a t . Matematicamente, a correlação temporal entre os instantes t e $t + \tau_{ts}$ é dada por:

² O Raster Plot é um gráfico que tem, respectivamente, o tempo e o índice que identifica os neurônios como os eixos x e y e em que cada ponto representa o disparo de um neurônio.

$$C_{t,\tau_{ts}} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} \delta_{1,S_i(t)} \cdot \delta_{1,S_i(t+\tau_{ts})}}{\sum_{i=1}^{i=n} \delta_{1,S_i(t)}} \quad (8)$$

onde utilizou-se o número de disparos no instante t como normalização. Deste modo, a correlação média da rede é dada por

$$C_{ts}(\tau_{ts}) = \frac{\sum_{t=0}^{t=t_{max}-\tau_{ts}} C_{t,\tau_{ts}}}{t_{max} - \tau_{ts} + 1} \quad (9)$$

Como τ_{ts} também é um parâmetro livre, calculou-se a correlação da rede para $\tau_{ts} \in [0, \tau_{max}]$, escolhendo-se o maior valor de correlação encontrado.

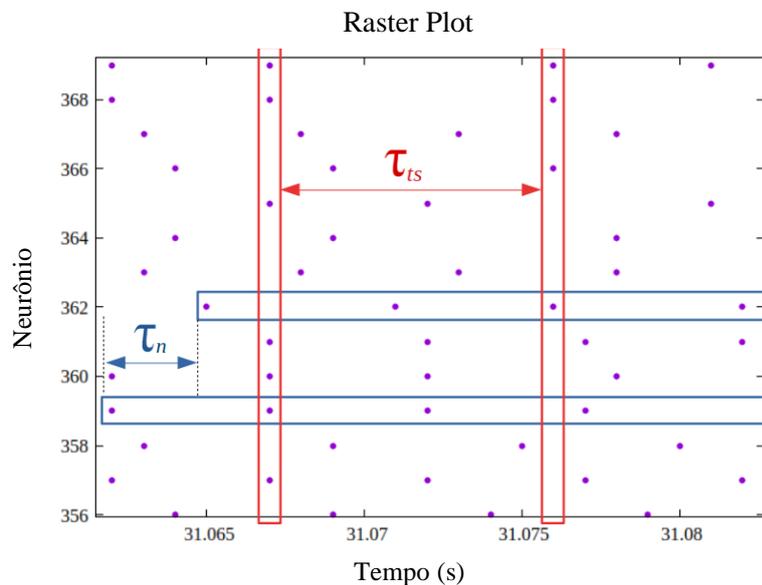


Figura 10: Em azul: Correlação entre os tempos de disparo (sincronicidade) de dois neurônios defasados por τ_n . Em vermelho: Correlação entre dois instantes de tempo (regularidade) defasados por τ_{ts} .

4. RESULTADOS

Mesmo sendo um modelo simplificado de neurônio, procuramos aproximar o modelo o máximo possível de valores biológicos já conhecidos. Uma vez que o delay entre o disparo do neurônio pré-sináptico e o do pós-sináptico pode levar até 4 milissegundos (KATZ B.; MILEDI R., 1965), utilizamos como parâmetro fixo que $\tau = 4 \text{ ms}$. Além disso, uma vez que o período refratário absoluto dura aproximadamente 3 ms (TOYOIZUMI *et al.*, 2005), utilizamos $\mu = 5$ e $\nu = 0$, ou seja, não utilizamos período refratário relativo. Ademais, a cada conexão é atribuído um peso sináptico

ω_{ij} entre cada par de neurônios i (neurônio pré-sináptico) e j (pós-sináptico). Uma vez que (BRUNEL, 2000) demonstrou que, para o modelo de neurônio *Integrate and Fire*, $\omega_{exc} < \omega_{inh}$ para que se obtenha estados assíncronos e irregulares (estado com comportamento biologicamente mais realístico), utilizamos que $\omega_{exc} \in [80,120]$ e $\omega_{inh} \in [160,240]$, ou seja, em média $\omega_{inh} = 2 \cdot \omega_{exc}$.

Por limitações computacionais, utilizamos $N = 600$ para cada uma das redes, dos quais 80% eram excitatórios e 20% inibitórios, onde cada neurônio apresentava $k = 30$ neurônios pós-sinápticos (ou seja, 5% de conectividade). Além disso, também se limitou a análise do Interspike Interval até o intervalo de 20 ms, uma vez que maior parte dos neurônios disparam em intervalos menores. Todos os disparos com intervalos maiores foram colocados na última faixa de disparos. É importante ressaltar que não se sabe exatamente qual a influência do número de neurônios nem do número de conexões no comportamento da rede.

4.1 ANÁLISE QUALITATIVA

Utilizando-se ambos os modelos de grafos de Erdős–Rényi e Watts-Strogatz, observa-se que a atividade da rede apresenta estados com diferentes comportamentos, que podem ser divididos qualitativamente em:

1. **Tipo 1:** a condição inicial mantém a rede ativa apenas por um tempo limitado, onde a atividade cai a zero, obrigatoriamente, por pelo menos τ instantes de tempo consecutivos (Figura 11).

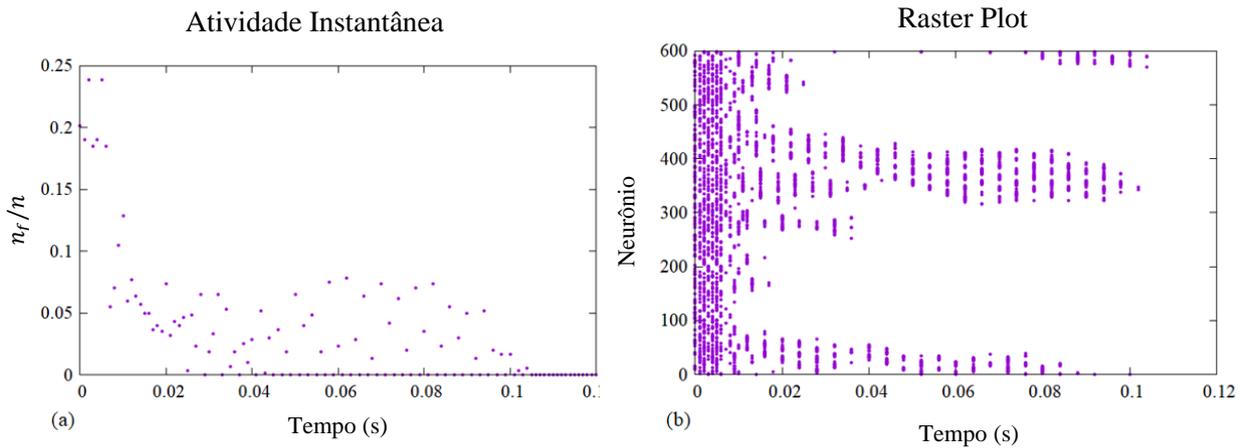
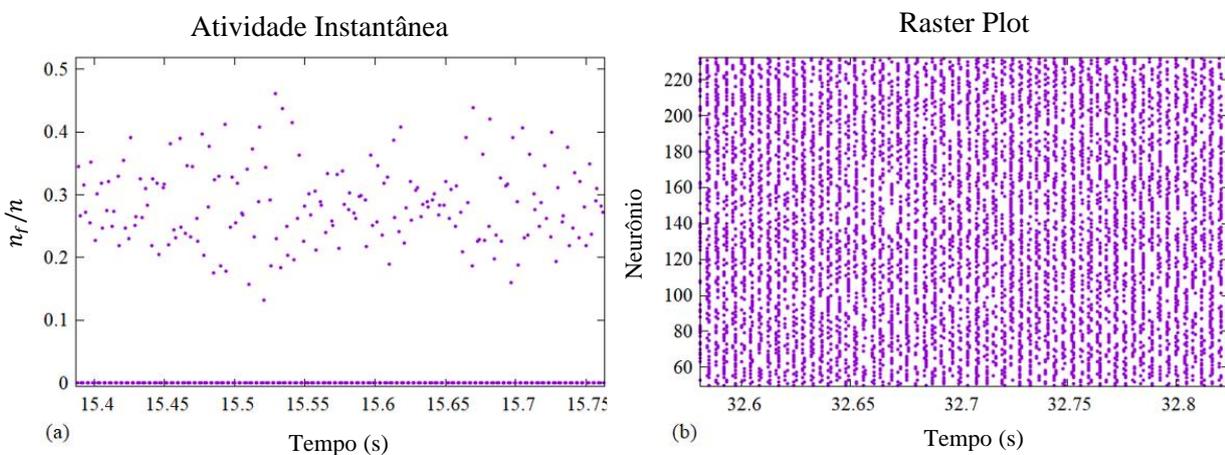


Figura 11: Atividade instantânea (a) e Raster Plot (b) de uma rede com comportamento do **Tipo 1**.

2. **Tipo 2**: a atividade da rede é mantida de modo irregular ao longo de toda a simulação, indicando que a rede não está completamente sincronizada. Neste estado, a atividade cai para zero durante alguns instantes de tempo, mas sua atividade é retomada posteriormente, visto que ela permanece com atividade zero por menos de τ instantes de tempo consecutivos. Neste estado é impossível prever quantos e quais neurônios dispararão no futuro (Figura 12). Além disso, a distribuição de Interspike Intervals é bimodal, apresentando dois picos bastante característicos e possivelmente outros picos menores.



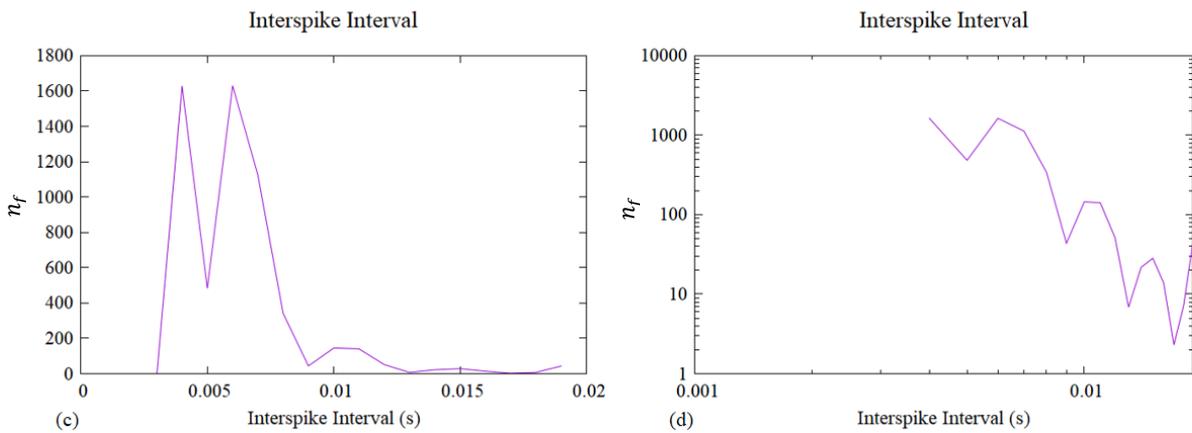
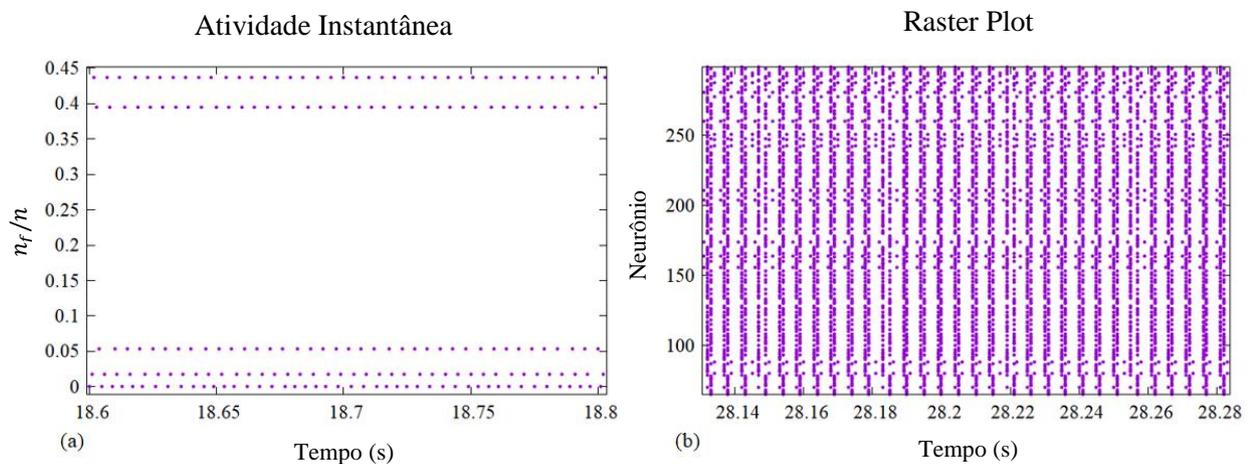


Figura 12: Atividade instantânea (a), Raster Plot (b), Interspike Interval (c) e Interspike Interval com escala logarítmica (d) de uma rede neuronal com atividade tipo 2.

3. **Tipo 3:** a atividade da rede é mantida de modo regular ao longo de toda a simulação, indicando que a rede está completamente sincronizada. Neste estado, a atividade cai para zero durante alguns instantes de tempo, mas sua atividade é retomada posteriormente, visto que ela permanece com atividade zero por menos de τ instantes de tempo consecutivos. Neste estado é possível prever quantos e quais neurônios dispararão no futuro (Figura 13). Além disso, apresenta uma distribuição de Interspike Intervals unimodal e praticamente nenhum neurônio disparando em intervalos maiores.



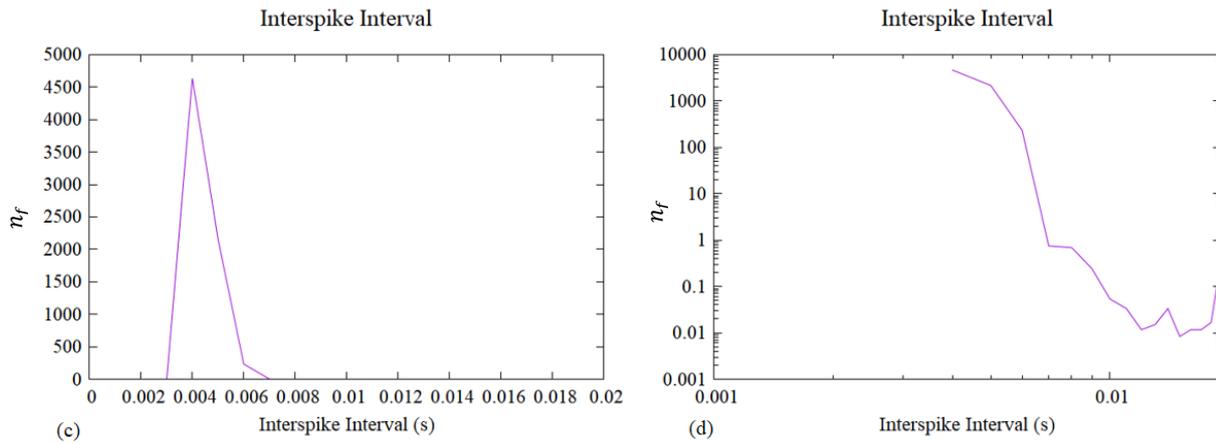
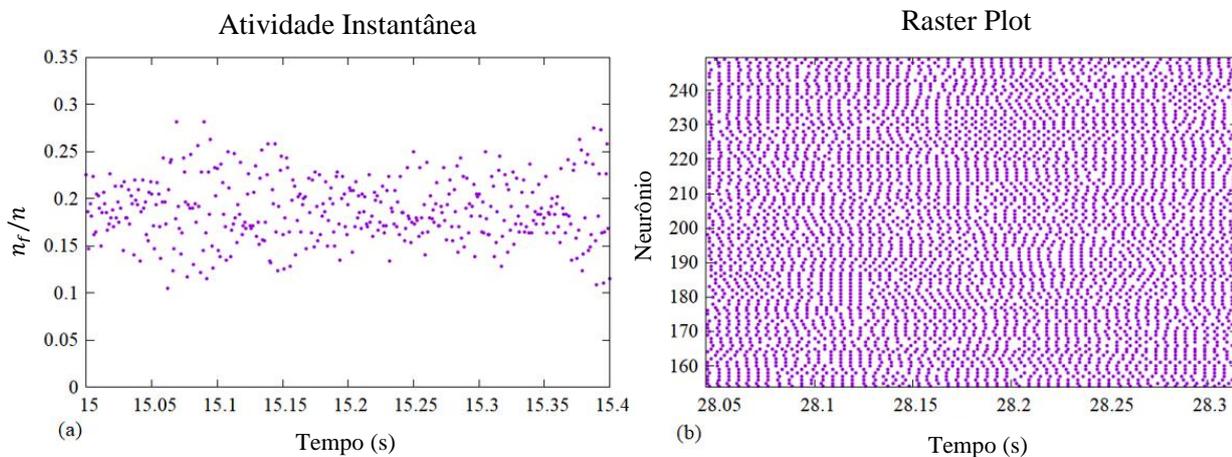


Figura 13: Atividade instantânea (a), Raster Plot (b), interspike interval (c) e interspike interval com escala logarítmica (d) de uma rede neuronal com atividade tipo 3.

- 4. Tipo 4:** a atividade da rede é mantida de modo irregular ao longo de toda a simulação, indicando que a rede não está sincronizada. Neste estado, a atividade nunca cai a zero e é impossível prever quantos e quais neurônios dispararão no futuro (Figura 14). Além disso, apresenta distribuição de Interspike Intervals unimodal com decaimento via lei de potências.



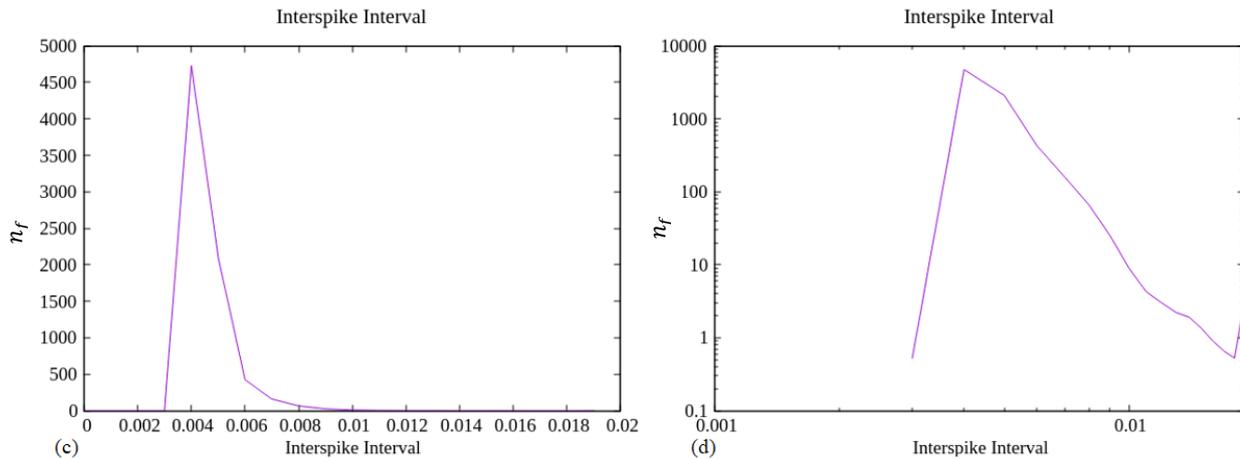
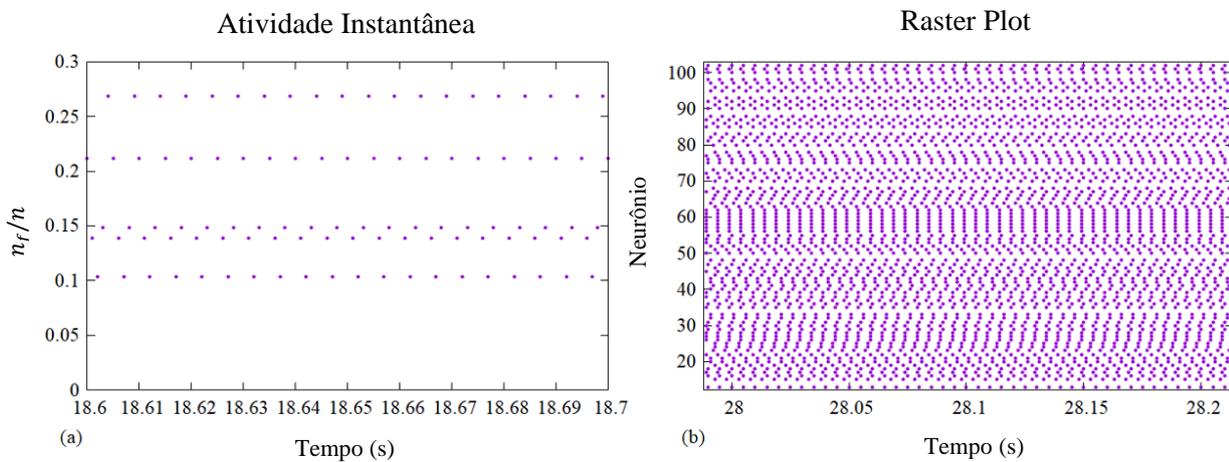


Figura 14: Atividade instantânea (a), Raster Plot (b), interspike interval (c) e interspike interval com escala logarítmica (d) de uma rede neuronal com atividade tipo 4.

- 5. Tipo 5:** a atividade da rede é mantida de modo regular ao longo de toda a simulação, indicando que a rede está completamente sincronizada. Neste estado, a atividade nunca cai para zero e é possível prever quantos e quais neurônios dispararão no futuro (Figura 15). Além disso, apresenta uma distribuição de Interspike Intervals unimodal e praticamente nenhum neurônio disparando em intervalos maiores.



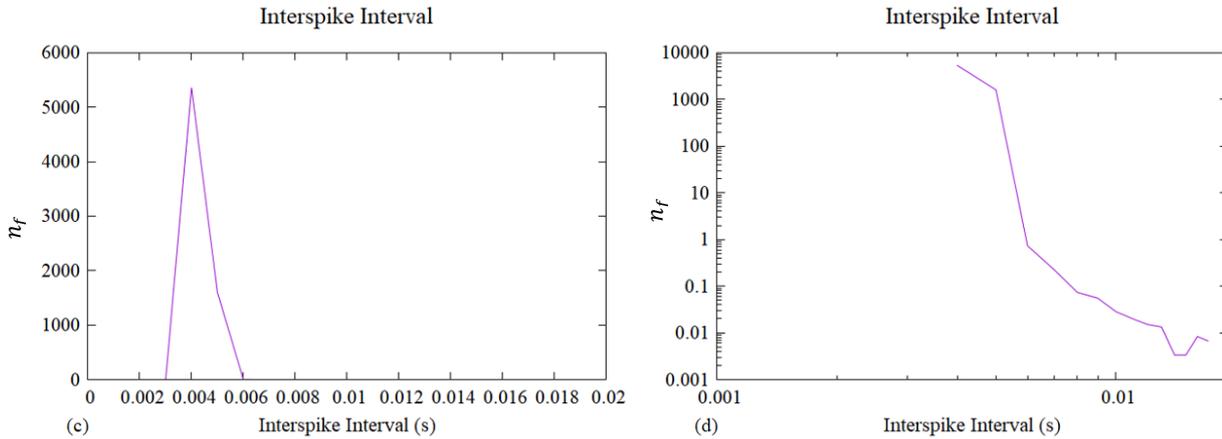


Figura 15: Atividade instantânea (a), Raster Plot (b), interspike interval (c) e interspike interval com escala logarítmica (d) de uma rede neuronal com atividade tipo 5.

É interessante ressaltar que, nas simulações em que se utiliza o modelo de Erdős–Rényi, utilizando-se as mesmas condições iniciais, os estados são alterados conforme se aumenta a probabilidade p de se conectar o neurônio i ao j . Partindo desde uma rede com comportamento do **Tipo 1**, o aumento da probabilidade p faz com que a rede passe sucessivamente para os comportamentos do **Tipo 2**, **Tipo 3**, **Tipo 4** e **Tipo 5**, quando utilizado um p suficientemente grande. Sendo assim, a mudança observada é uma função da conectividade da rede.

Além disso, também é interessante ressaltar que, ao se utilizar disparos poissonianos ao invés de estímulos poissonianos, as redes com comportamento do **Tipo 2** e **3** apresentaram disparos isolados nos instantes em que a atividade cai para zero, deixando nítido que o efeito presente estava relacionado à atividade poissoniana, e não à dinâmica intrínseca da rede. Deste modo, optamos por substituir o disparo poissoniano por um estímulo poissoniano, conforme descrito na seção 2.5, abordagem que fez com que esse fenômeno desaparecesse.

Ademais, utilizando-se a rede de Watts-Strogatz conectando múltiplas redes, obtém-se também um estado similar ao do **Tipo 2** (chamado aqui de **Tipo 2'**; Figura 16), em que há momentos em que a atividade cai a zero, mas nos demais instantes a atividade da rede oscila mais acentuadamente e pode apresentar qualquer fração da rede ativa em quaisquer instantes de tempo. Também apresenta uma distribuição de Interspike Intervals unimodal, mas com um segundo pico com aproximadamente metade da altura do primeiro, e além de possivelmente outros picos menores para intervalos maiores.

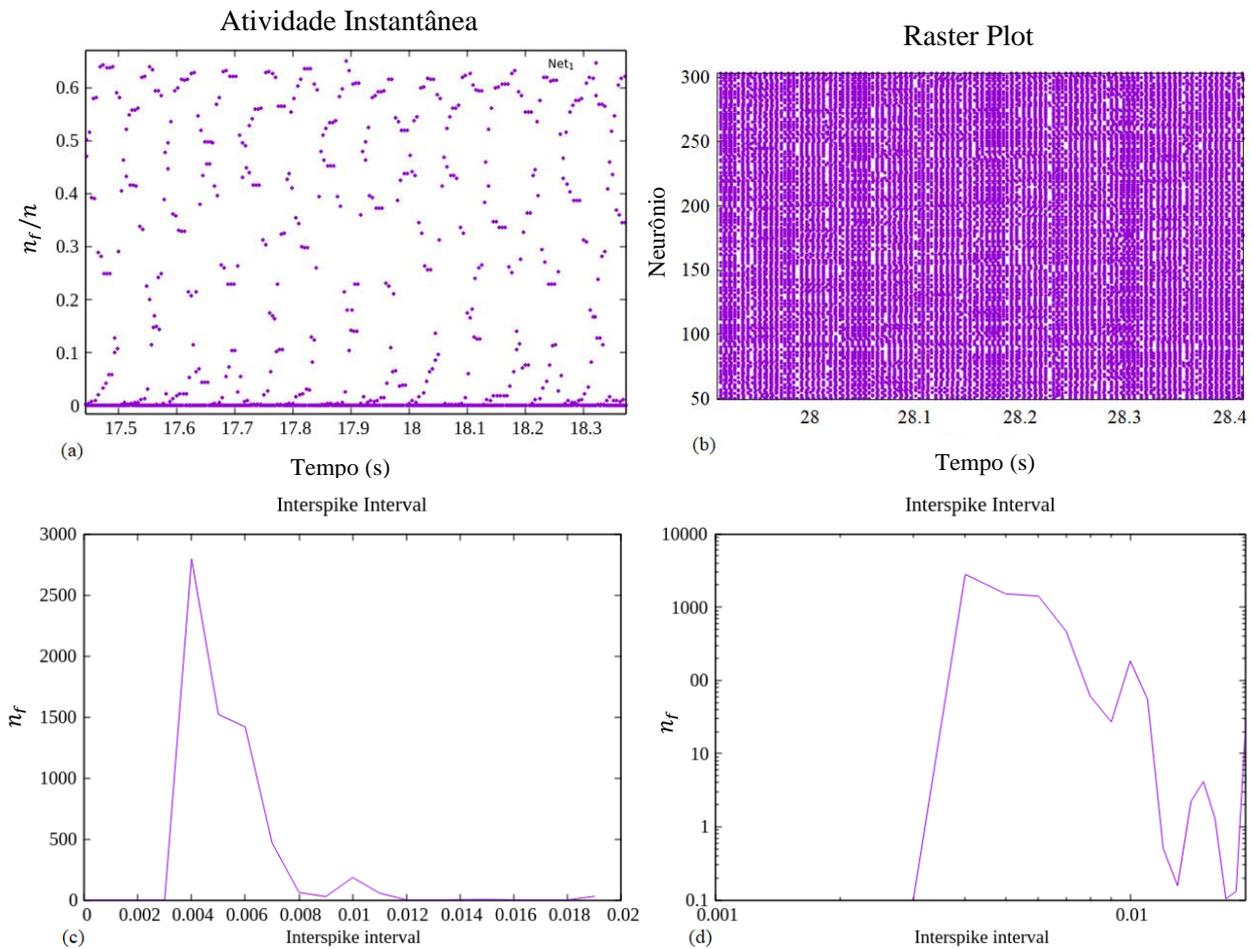


Figura 16: Atividade instantânea (a), Raster Plot (b), interspike interval (c) e interspike interval com escala logarítmica (d) de uma rede neuronal com atividade tipo 2'.

É importante ressaltar que, de modo geral, o comportamento atinge seu estado estacionário dentro dos primeiros segundos de simulação. Isso significa que, se a rede transicionar entre os diferentes tipos de comportamento, isso geralmente ocorrerá dentro dos primeiro 5 segundos.

4.2 EFEITOS DO ACOPLAMENTO ENTRE REDES

Uma vez que a finalidade deste trabalho é propor um modelo para se estudar o acoplamento entre redes e determinar a influência desse acoplamento na transição entre estados sincronizados e não sincronizados, utilizamos estímulos poissonianos e o acoplamento real entre redes nas

simulações. Desse modo, como há estudos que relacionam problemas neurológicos à ausência da topologia Small-World (LIU *et al.*, 2008; STAM *et al.*, 2007), optamos por utilizar $N_{net} = 19$ redes com essa topologia (devido ao padrão 10-20 de exames de EEG) e, como primeira análise, interconectadas de modo regular, recebendo e enviando estímulos às 3 redes mais próximas, quando considerado as redes com distribuição em formato de anel. A Figura 17 apresenta uma representação esquemática do acoplamento, em que a interação entre redes é via neurônios individuais.

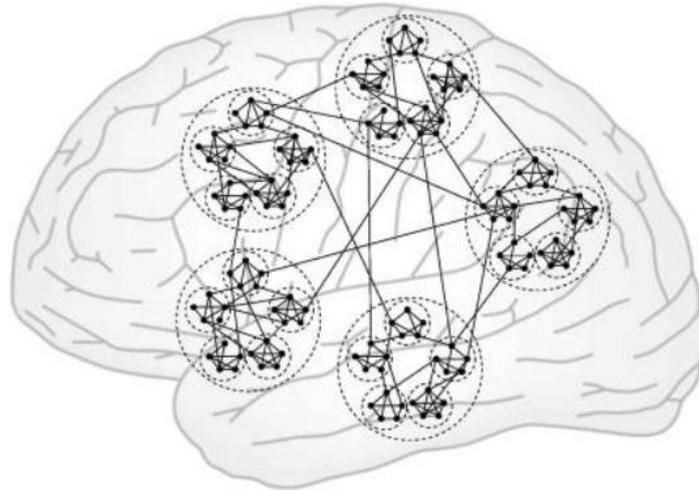


Figura 17: Esquemática do acoplamento entre diferentes neurônios e redes. Os pontos representam neurônio e as linhas conexões entre neurônios. Os círculos menores representam regiões de alta clusterização e os círculos maiores as diversas redes. Cada neurônio individual pode apresentar conexão local (intra-rede) ou de longo alcance (extra-rede), respeitando as condições descritas na seção 2.3. Imagem retirada de (HILGETAG; GOULAS, 2016).

Através das simulações em que a rede recebe estímulos externos (via acoplamento de redes ou estímulo poissonianos), foi possível observar que pode haver instabilidade na atividade individual de cada rede, ocasionando, inclusive, a transição entre estados sincronizados e não sincronizados, conforme mostra a figura 18.

Além disso, foi possível observar que mesmo após vários segundos com todas as redes sincronizadas (Figura 19), é possível que haja transição global para comportamentos não sincronizados. Esse comportamento sugere que as periodicidades características de cada rede podem gerar reações em cadeia, desequilibrando todas as redes. Além disso, esse efeito vai ao encontro de (JOBST, 2010), uma vez que estímulos elétricos externos (através de eletrodos implantados no cérebro) têm potencial de interromper crises epiléticas.

4.3 VARREDURA DE PARÂMETROS E ANÁLISE QUANTITATIVA

Devido ao grande volume de arquivos gerados para a realizar a varredura de parâmetros e a limitações computacionais, foi necessário que se seleccionasse uma parte dos dados para calcular as correlações, além de limitar o número de neurônios a $N = 600$. Sendo assim, optamos por fazer a análise quantitativa utilizando um trecho com duração de 500 ms escolhido aleatoriamente na segunda metade da simulação. Como utilizamos $t_{max} = 40s$ (40.000 passos de 1 ms), então o trecho de análise estava entre $t_{raster} \in [20 s, 40 s]$.

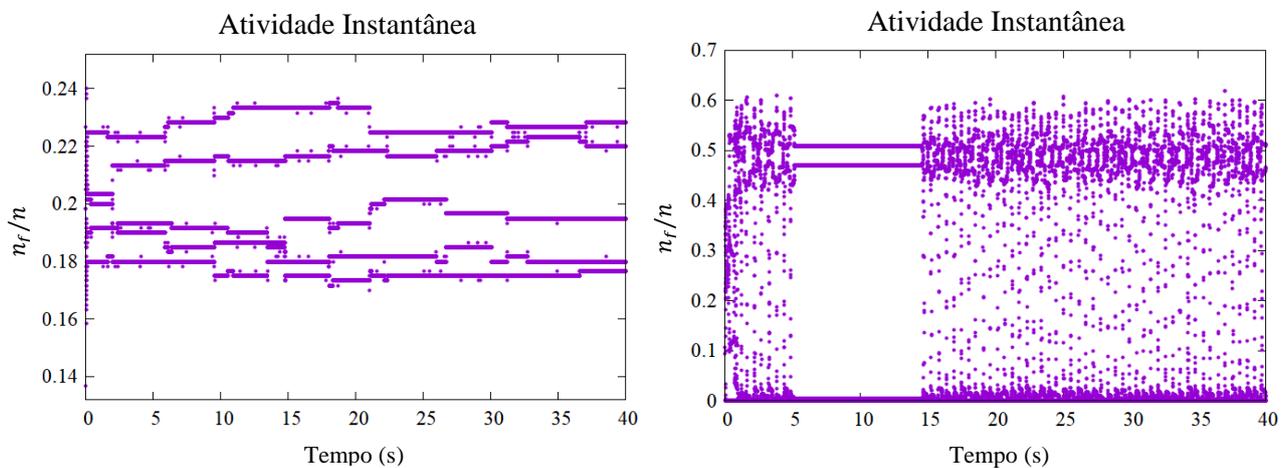


Figura 18: Instabilidade no comportamento de redes individuais. À esquerda: a rede tende a ficar completamente sincronizada (**Tipo 5**), mas os estímulos externos fazem com que haja a transição para diferentes estados sincronizados ao longo da simulação. À direita: Transição de comportamento do **Tipo 2'** para o **Tipo 3** e, posteriormente, novamente para o **Tipo 2'**. A transição de um estado sincronizado para um não sincronizado só é possível devido a estímulos externos à rede analisada.

4.3.1 Processo de Poisson

Uma vez que o objetivo deste trabalho é estudar as transições de atividades não sincronizadas para sincronizadas e qual é a influência do acoplamento entre as redes nessas transições, é necessário definir qual é a região de parâmetros em que a atividade se mantém irregular. Deste modo, a fim de estimar a atividade proveniente das outras redes, implementamos no modelo uma atividade poissoniana que levasse em consideração as demais propriedades da rede (como descrito na seção 2.5).

Como resultado (Figura 20), obtivemos que um baixo limiar de disparo n_{est_0} faz com que haja um alto valor de correlação entre os neurônios e entre os instantes de tempo, enquanto um limiar de disparo mais elevado faz com que as correlações dependam da probabilidade de reconexão da rede.

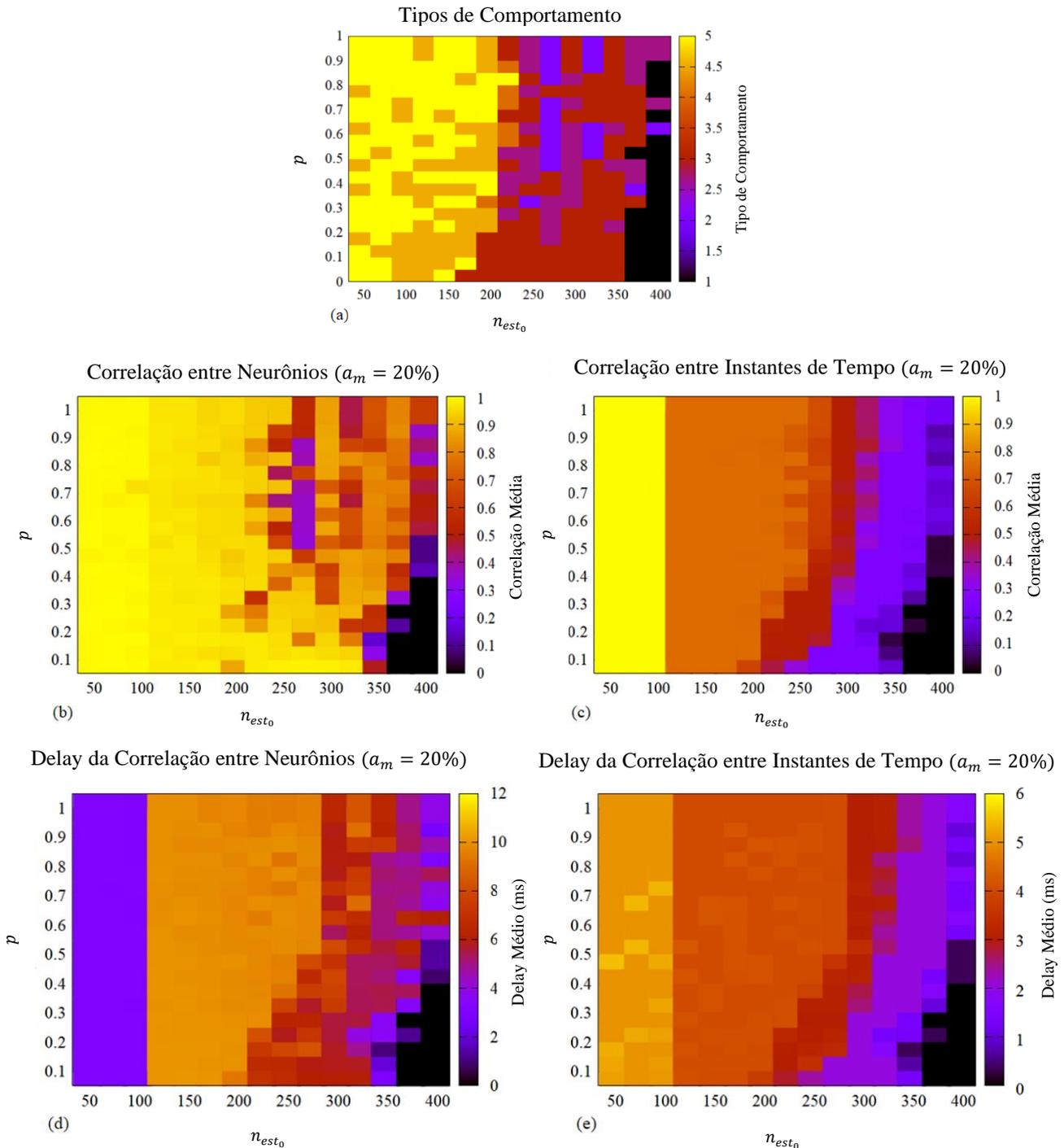


Figura 20: (a) Tipos de comportamento e análise das correlações médias entre neurônios (b), instantes de tempo (c) e os respectivos delays ((d); (e)), para $a_m = 20\%$, que maximizam estes valores para uma rede que recebe estímulo poissoniano advindo de outras 3 redes. Para os tipos de comportamento, considerou-se que 4.5 (amarelo queimado) corresponde a regiões de constante transição entre comportamentos do *Tipo 4* e *Tipo 5* e 2.65 (bordô) à regiões de constante transição entre os comportamentos do *Tipo 2* e *Tipo 3*.

Atividade Instantânea (19 redes)



Figura 19: Atividade individual de 19 redes acopladas entre si, ligadas de forma circular. Cada rede pode receber e enviar estímulos para as 3 redes mais próximas.

Separando-se os dados qualitativamente via atividade instantânea, pode-se observar que há valores de correlações e delays característicos e que distinguem quantitativamente cada um dos 5 tipos de comportamento (Tabela 1). Como o comportamento do *Tipo 1* não apresenta atividade alguma, as suas correlações e delays característico foram omitidos da tabela visto que não há disparos a serem comparados.

<i>Tipo</i>	C_n	τ_n (ms)	C_{ts}	τ_{ts} (ms)
2	$0,48 \pm 0,13$	$8,86 \pm 1,17$	$0,51 \pm 0,16$	$3,38 \pm 0,73$
3	$0,88 \pm 0,07$	$6,34 \pm 1,76$	$0,39 \pm 0,19$	$2,60 \pm 0,80$
4	$0,40 \pm 0,11$	$7,14 \pm 1,48$	$0,88 \pm 0,06$	$5,02 \pm 0,04$
5	$0,98 \pm 0,03$	$3,06 \pm 0,63$	$0,99 \pm 0,02$	$5,05 \pm 0,15$

Tabela 1: Correlações e seus respectivos delays correspondente aos comportamentos dos *Tipos 2 a 5*, para uma rede que recebe estímulos poissonianos de outras 3 redes. Para esta análise considerou-se $a_m = 20\%$. Todas as comparações apresentam diferença significativa ($p < 0.005$), com exceção do C_n entre os *Tipos 2* e *4*, do τ_n entre os *Tipos 3* e *4*, do τ_{ts} entre os *Tipos 4* e *5*.

4.3.1.1 Correlação entre Neurônios

Ao se verificar a influência das condições iniciais na correlação característica entre os neurônios (Figura 21), podemos observar que uma baixa atividade média inicial a_m faz com que haja uma ampla região de parâmetros que apresenta correlação baixa ou nula. Esse comportamento é o esperado, uma vez que poucos neurônios disparando implicam um baixo número de estímulos sendo emitidos, dificultando que o limiar de disparo seja alcançado para valores mais elevados de n_{est_0} .

Além disso, é possível observar que conforme aumentou-se o valor de a_m , a transição entre a região de alta correlação para a região de baixa correlação foi mais gradual, apresentando uma maior região de parâmetros com correlações intermediárias, mais associada aos comportamentos dos *Tipos 2* e *4*.

Também é possível observar que os valores intermediários de correlação estão, em sua maioria, associados a valores intermediários e altos de probabilidade de reconexão e a maior número

de estímulos necessários para disparar. É possível perceber que há um valor crítico de estímulos n_{est_C} , valor de n_{est_0} a partir do qual a rede apresenta correlação zero para alguma probabilidade de reconexão. Note que há uma tendência de que, para valores de $n_{est_0} < n_{est_C}$, fixando-se o valor n_{est_0} , um aumento na probabilidade de reconexão faça com que haja um decréscimo no valor da correlação entre os neurônios, enquanto o para $n_{est_0} \geq n_{est_C}$ um aumento na probabilidade de reconexão faça com que haja um acréscimo no valor da correlação entre os neurônios.

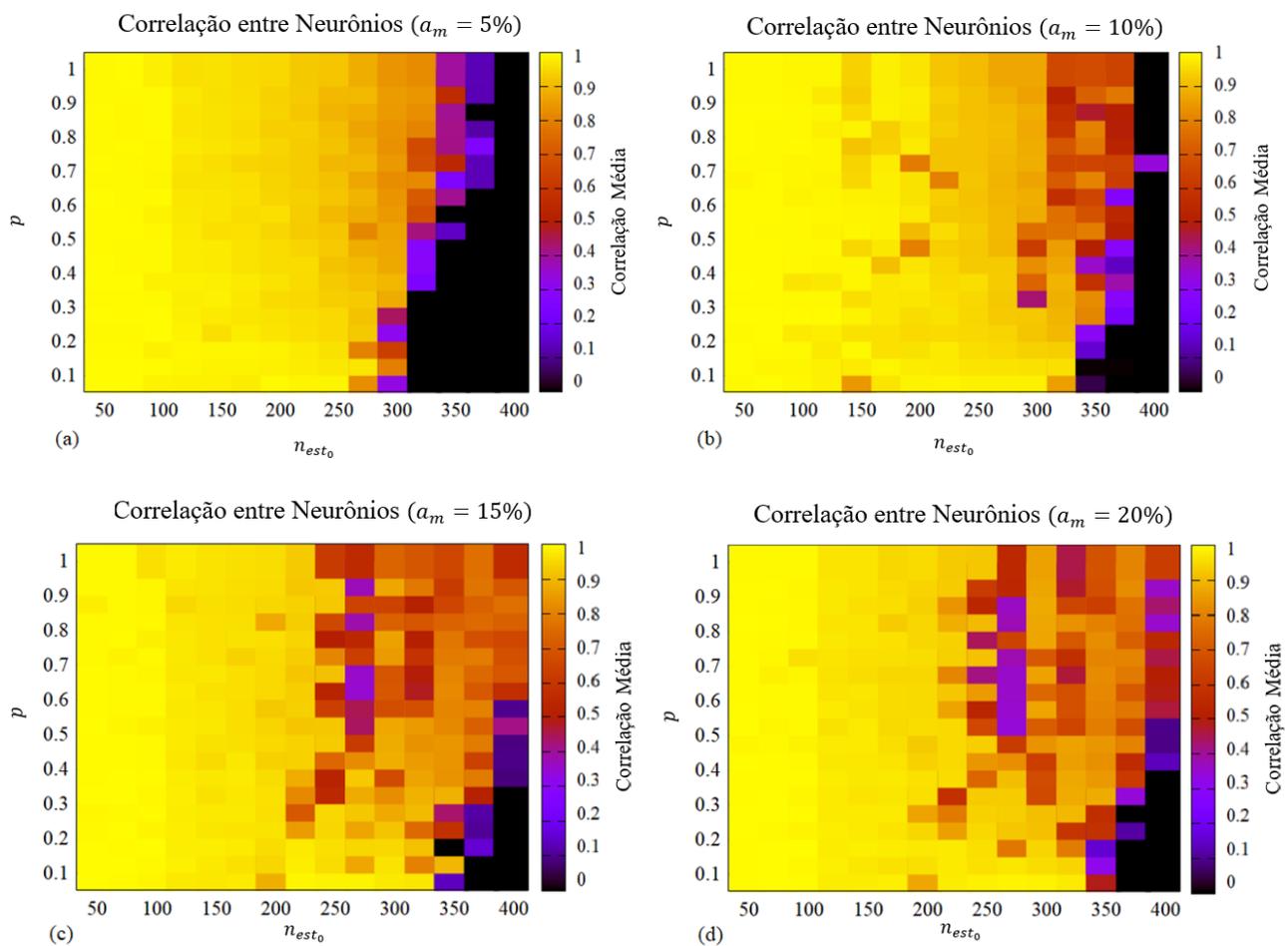


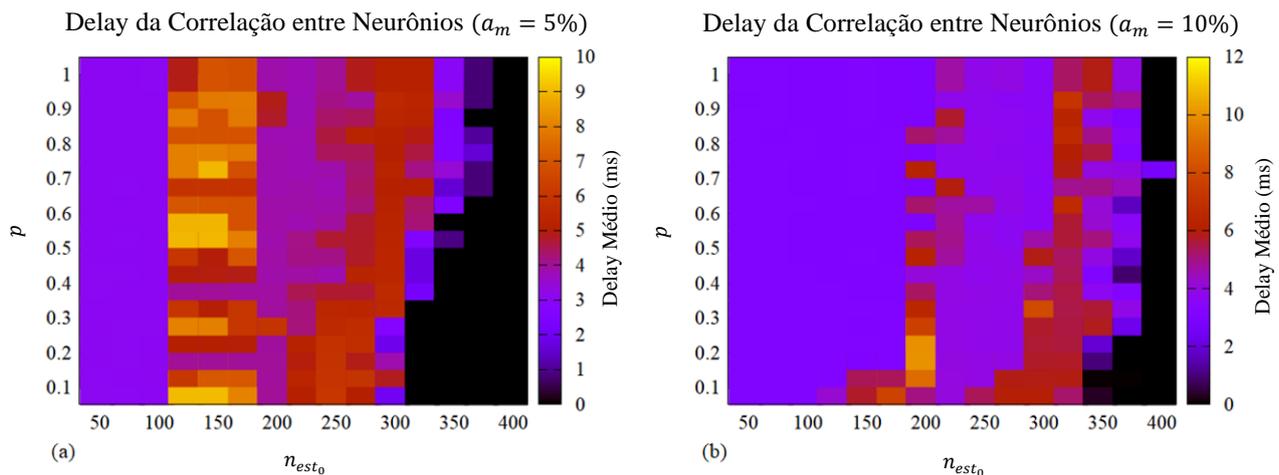
Figura 21: Correlação entre neurônios para as condições $a_m = 5\%$ (a), $a_m = 10\%$ (b), $a_m = 15\%$ (c) e $a_m = 20\%$ (d) em uma rede que recebe estímulos poissonianos vindos de outras 3 redes com comportamentos análogos.

4.3.1.2 Delay da Correlação entre Neurônios

Analisando-se o delay que maximiza a correlação entre dois neurônios (Figura 22) não fica muito evidente o comportamento para baixos valores de a_m . Apesar disso, nota-se que há uma tendência de que, para as simulações com $a_m = 15\%$ e $a_m = 20\%$, ele cresça conforme se diminui o valor de n_{est_0} até chegar a aproximadamente $n_{est_0} = 100$, onde o delay característico volta a baixar.

Embora esse comportamento ainda não esteja completamente explicado, há dois fatores que explicariam qualitativamente a distribuição de delays para $a_m = 5\%$ e $a_m = 10\%$. Uma vez que limitamos a análise a $\tau_{max} = 15 \text{ ms}$ para a varredura de parâmetros, as regiões roxas intermediárias podem estar ligadas a um delay máximo real $\tau_R > \tau_{max}$ considerado nas simulações, fazendo com que os valores de $\tau_n \in [0,15]$ não se comportem de forma linear para todos os parâmetros.

O outro fator que poderia explicar esse comportamento é a periodicidade T da rede, que está relacionada ao número de passos necessários para que os neurônios se comportem exatamente da mesma forma que T instantes antes, ou seja, $S_i(t - T) = S_i(t)$. Esse fator será explicado mais detalhadamente na seção 4.3.2.2.



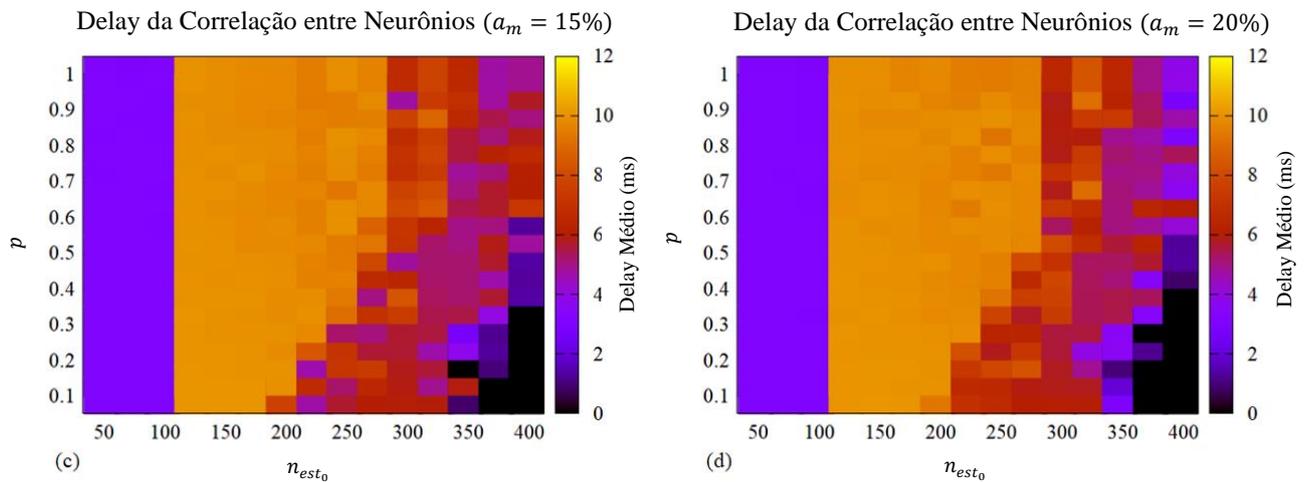


Figura 22: Média dos delays que maximizam a correlação entre dois neurônios para as condições $a_m = 5\%$ (a), $a_m = 10\%$ (b), $a_m = 15\%$ (c) e $a_m = 20\%$ (d) em uma rede que recebe estímulos poissonianos vindos de outras 3 redes com comportamentos análogos.

4.3.1.3 Correlação entre Instantes de Tempo

Analogamente à correlação entre neurônios, analisamos quão similares eram dois instantes de tempo diferentes. Ao se comparar a influência das condições iniciais a_m nas correlações, nota-se que o comportamento é qualitativamente idêntico para todas as condições iniciais analisadas (Figura 23), onde as correlações crescem conforme se aumenta a probabilidade de reconexão p e conforme se diminui o número de estímulos necessários n_{est_0} para que cada neurônio dispare.

Aqui é interessante ressaltar que o modo de se interpretar $C_{ts}(\tau_{ts})$ faz toda diferença na representação. Como utilizamos o número de disparos na equação para calcular a correlação e para a sua normalização, nos instantes em que não há disparos (presenciado no comportamento do *Tipo 1*, 2 e 3) ocorre uma indeterminação³. Note que a princípio haveria dois modos de lidar com essa indeterminação: como calculamos a correlação entre disparos, consideramos que a ausência de disparos implicaria em correlação zero, mas também poderíamos ter considerado ignorado esses instantes para o cálculo.

³ $C_{ts}(\tau_{ts}) = 0/0$, que, por definição, pode ser qualquer valor.

Apesar dessas duas possibilidades, consideramos que ignorar esses instantes de tempo não seria a melhor abordagem, uma vez que a diferença qualitativa entre os comportamentos do *Tipo 3* e *5* está nos instantes de atividade nula. Além disso, uma vez que a indeterminação surge da normalização, uma análise não normalizada apresentaria o valor de correlação zero para o instante de tempo em questão, reforçando que essa abordagem provavelmente foi a correta.

Feita essa observação, é possível ressaltar que os valores de correlação temporal estão relacionados ao número de instantes em que a atividade cai a zero dentro de um período T (discutido mais detalhadamente na seção 4.3.2.2)

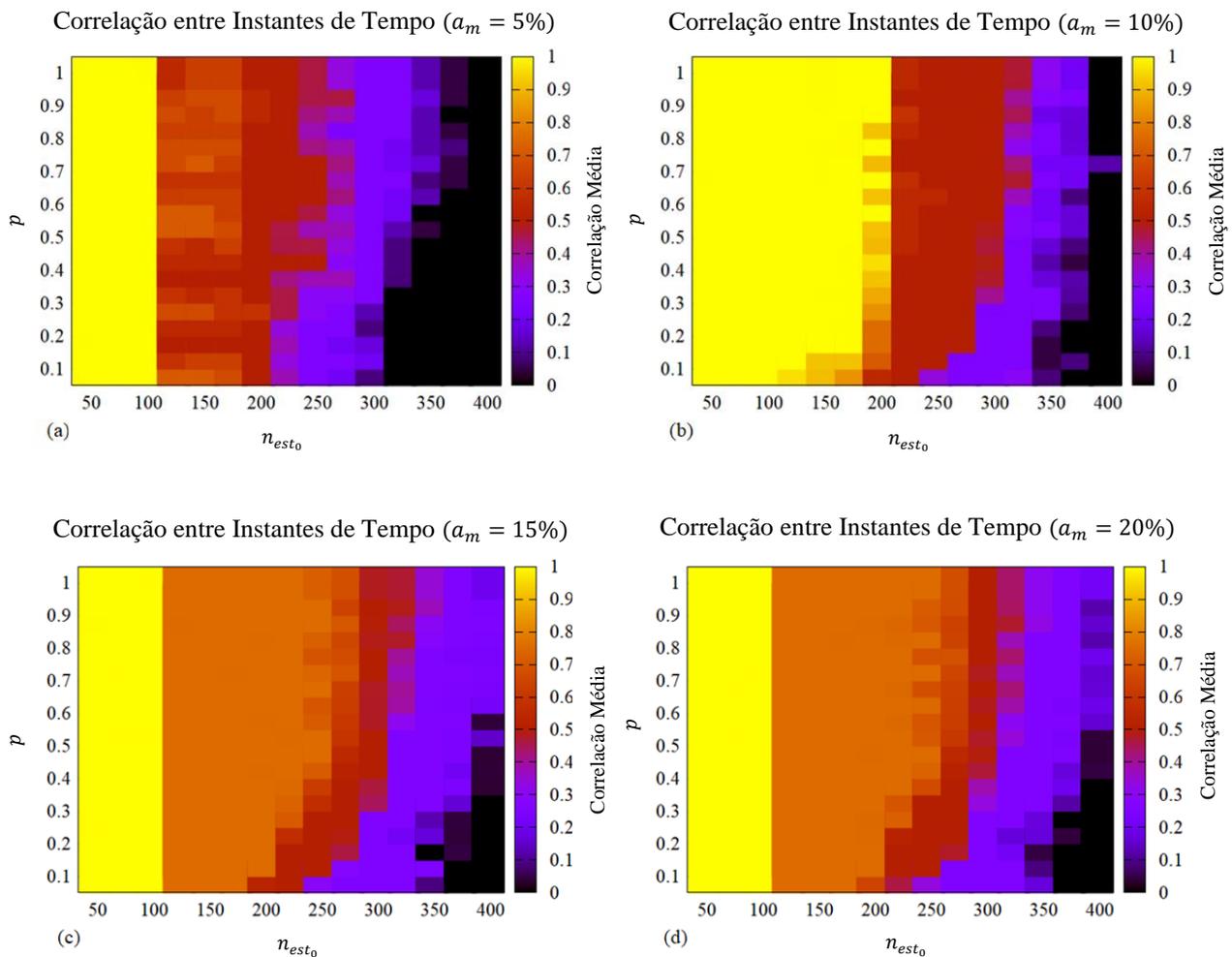


Figura 23: Correlação entre instantes de tempo para as condições $a_m = 5\%$ (a), $a_m = 10\%$ (b), $a_m = 15\%$ (c) e $a_m = 20\%$ (d) em uma rede que recebe estímulos poissonianos vindos de outras 3 redes com comportamentos análogos

4.3.1.4 Delay da Correlação entre Instantes de Tempo

Assim como a correlação entre os instantes de tempo, ao se comparar a influência das condições iniciais a_m no delay das correlações entre os instantes de tempo, nota-se que o comportamento é qualitativamente idêntico para todas as condições iniciais analisadas (Figura 24), onde os delays crescem conforme se aumenta a probabilidade de reconexão p e conforme se diminui o número de estímulos necessários n_{est_0} para que cada neurônio dispare.

Além disso, nota-se que há um estreitamento da faixa vermelha do delay ($\tau_{ts} \cong 3ms$) conforme se aumenta o valor de a_m , enquanto a faixa alaranjada do delay ($\tau_{ts} \cong 4ms$) foi alargada.

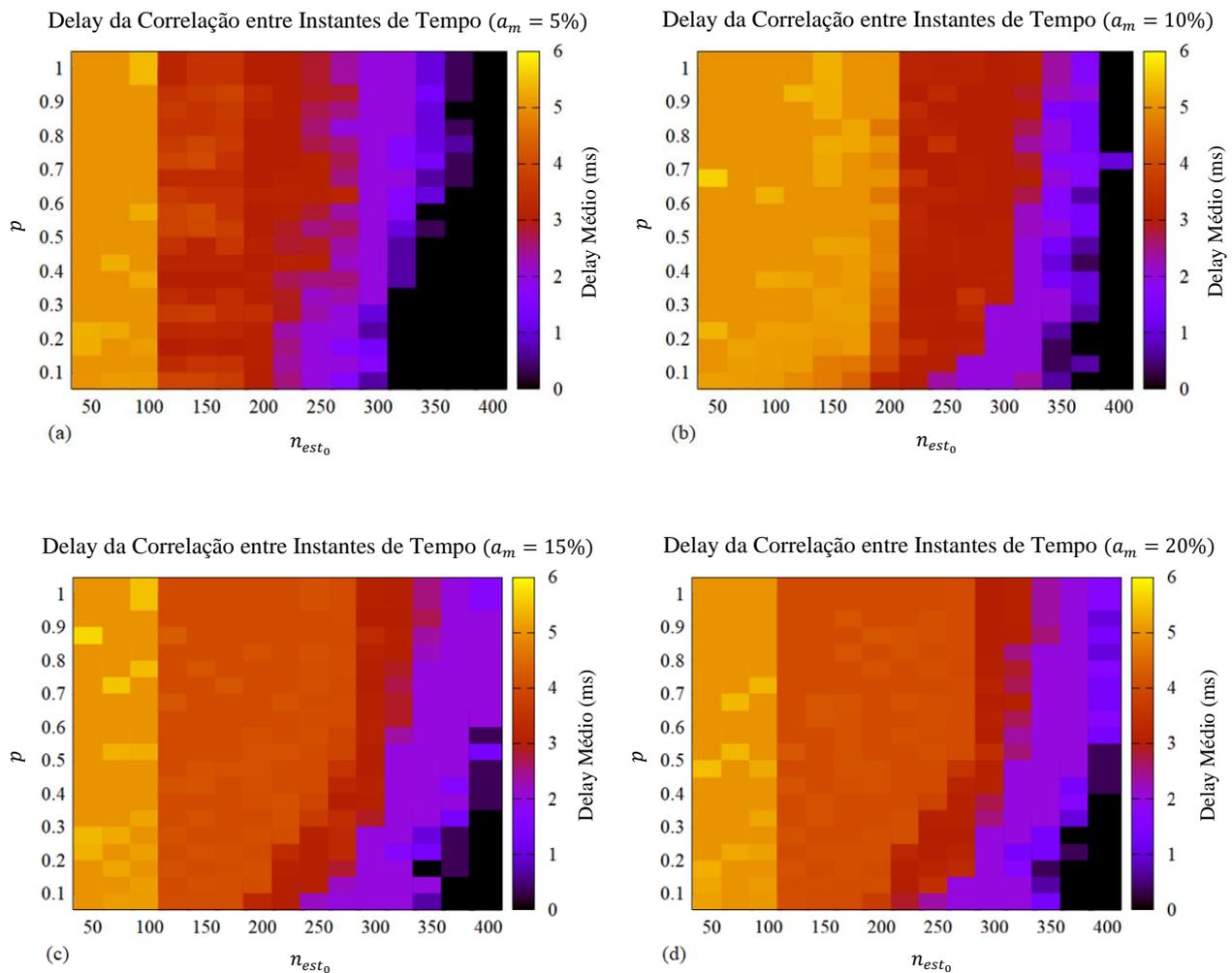


Figura 24: Média dos delays que maximizam a correlação entre dois instantes de tempo para as condições $a_m = 5\%$ (a), $a_m = 10\%$ (b), $a_m = 15\%$ (c) e $a_m = 20\%$ (d) em uma rede que recebe estímulos poissonianos vindos de outras 3 redes com comportamentos análogos.

4.3.2 19 Redes Interconectadas

Uma vez que uma única rede recebendo estímulos poissonianos apresentou uma diversidade de comportamentos significativamente diferentes entre si, expandimos o modelo para um composto por várias redes (uma rede de redes), substituindo os estímulos poissonianos por estímulos reais vindo de outras redes. Optamos por 19 redes devido ao posicionamento 10-20 comumente utilizados em exames de EEG.

A varredura de parâmetros mostrou que há diferenças entre as correlações dependendo da probabilidade de reconexão e do número de estímulos necessário. Além disso, nota-se que regiões com maior correlação apresentam menor valor de atraso quando analisada a sincronicidade e maior valor de atraso quando analisada a regularidade da rede.

4.3.2.1 Correlação entre Neurônios

Ao se verificar a influência das condições iniciais na correlação característica entre os neurônios (Figura 25), podemos observar que, qualitativamente, o comportamento é bastante similar à simulação de rede única que recebe estímulos poissonianos. Uma baixa atividade média inicial ($a_m = 5\%$) faz com que haja uma ampla região de parâmetros que apresenta correlação nula, mas, apesar disso, também há uma grande região com correlação alta e uma pequena região com correlações intermediárias.

É possível observar que conforme aumentou-se o valor de a_m , a transição entre a região de alta correlação para a região de baixa correlação foi mais gradual, apresentando uma maior região de parâmetros com correlações intermediárias e baixas, sendo essas associadas aos comportamentos dos *Tipos 2, 2' e 4*.

Também é possível observar que os valores intermediários e baixos de correlação estão, em sua maioria, associados a valores intermediários e baixos de probabilidade de reconexão e a maior número de estímulos necessários para disparar ($n_{est_0} \geq 200$). Além disso, também é possível perceber que também há um valor crítico de estímulos n_{est_c} a partir do qual a rede de redes não consegue manter sua atividade (Comportamento do *Tipo 1*).

Embora similar aos resultados da rede com estímulo poissonianos, há uma diferença qualitativa bastante acentuada quando comparada com essa: há uma região de alta correlação cercada por uma de baixa. É discutido, na seção 4.3.2.5, o comportamento dessa região, mas a relação entre os parâmetros que desencadeiam este comportamento ainda não está bem definida.

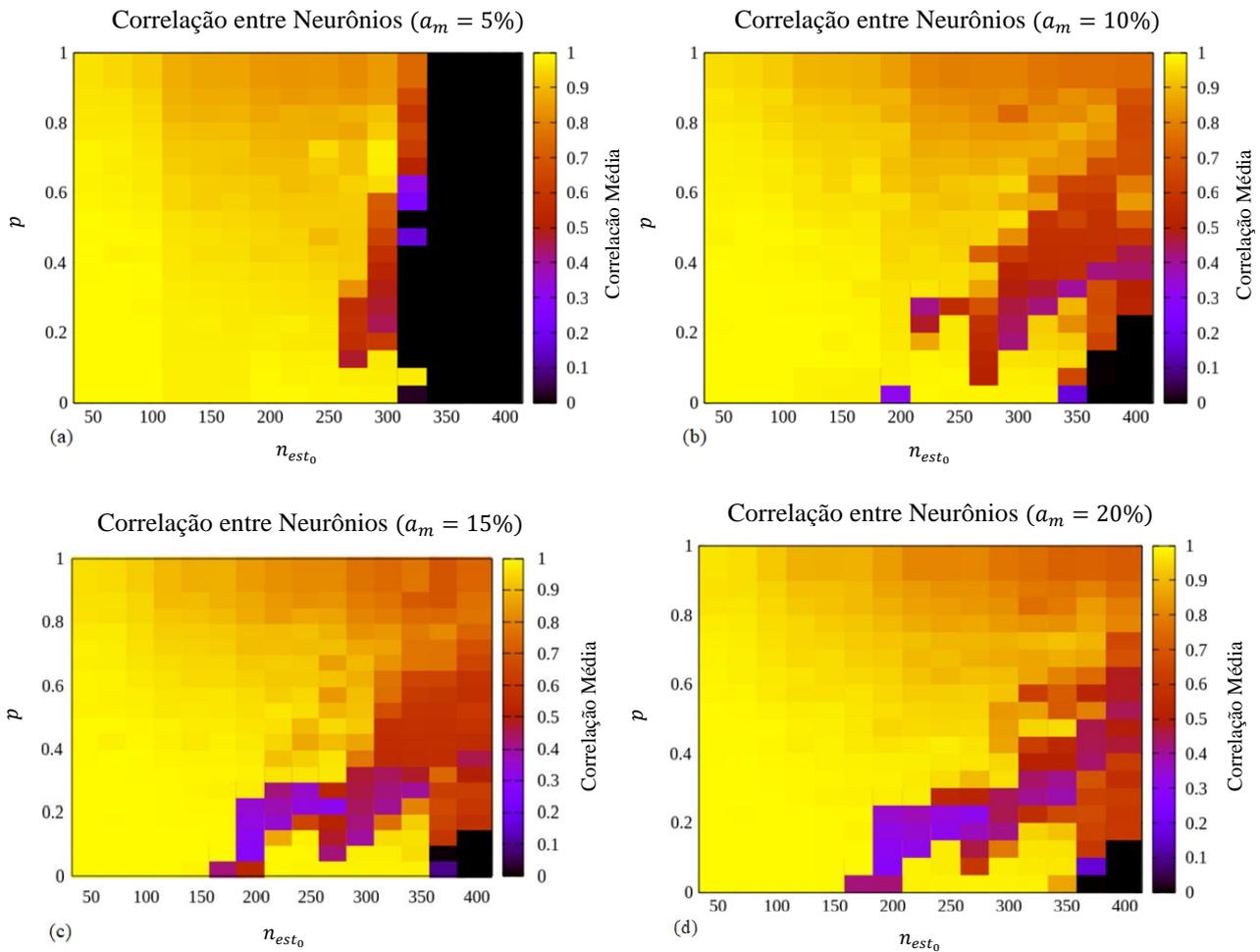


Figura 25: Correlação entre neurônios para as condições $a_m = 5\%$ (a), $a_m = 10\%$ (b), $a_m = 15\%$ (c) e $a_m = 20\%$ (d) em uma das redes de uma macro-rede composta por 19 redes. Cada rede pode se conectar com as 3 redes mais próximas.

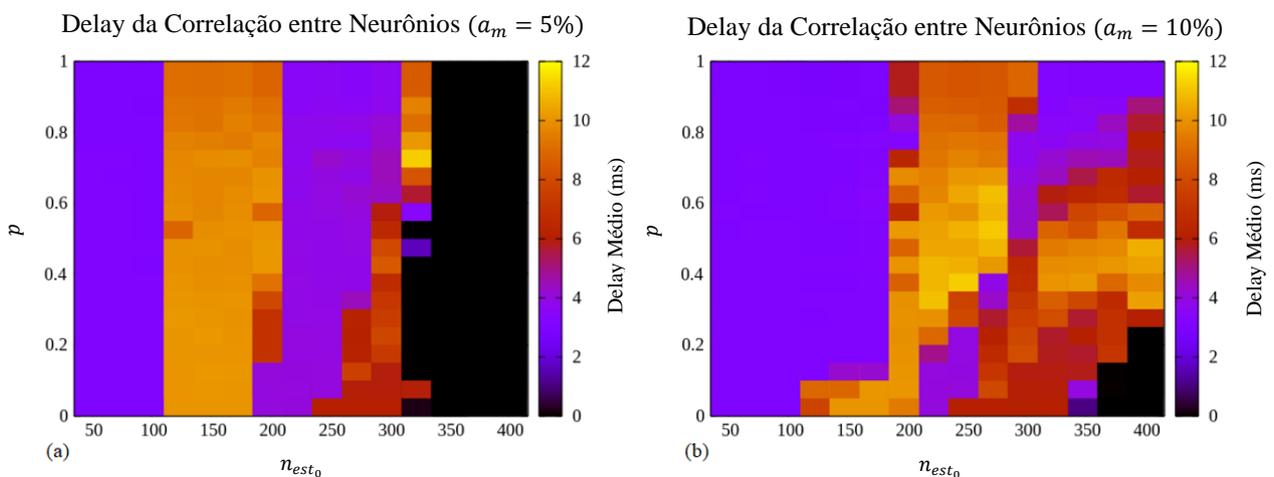
4.3.2.2 Delay da Correlação entre Neurônios

Analisando-se o delay que maximiza a correlação entre dois neurônios (Figura 26) não fica muito evidente o comportamento para baixos valores de a_m . Apesar disso, nota-se que há uma tendência de que ele cresça conforme se diminui o valor de n_{est_0} até chegar a aproximadamente $n_{est_0} = 100$, onde o delay característico volta a baixar.

Embora esse comportamento ainda não esteja completamente explicado, há dois fatores que explicariam qualitativamente a distribuição de delays não se comportar de forma estritamente crescente ou decrescente. Como já mencionado na seção 2.3.1.2, há a limitação de $\tau_{max} = 15 \text{ ms}$ para a varredura de parâmetros, então as regiões roxas intermediárias podem estar ligadas a um delay máximo real $\tau_R > \tau_{max}$ considerado nas simulações, fazendo com que os valores de $\tau_n \in [0,15]$ não se comportem de forma linear para todos os parâmetros.

O outro fator que poderia explicar esse comportamento é a periodicidade T da rede, que está relacionada ao número de passos necessários para que os neurônios se comportem exatamente da mesma forma que T instantes antes, ou seja, $S_i(t - T) = S_i(t)$. Esse fator pode ser visualizado na Figura 27, onde se escolheu três valores para verificar visualmente se havia alguma diferença entre os períodos em regiões diferentes. Nela é possível ver que as regiões com baixo delay apresentam uma periodicidade menor quando comparada com regiões de maior periodicidade. Esse fator dá indícios de que o delay característico da máxima correlação entre os neurônios pode estar diretamente relacionado com o valor da periodicidade do comportamento, e, conseqüentemente, do valor do delay da correlação temporal.

É interessante ressaltar que, conforme se aumenta o valor de a_m , a faixa de delay baixo em meio à de delay alto diminui, enquanto a faixa de parâmetros com delay baixo aumenta significativamente quando comparado todos os valores de a_m .



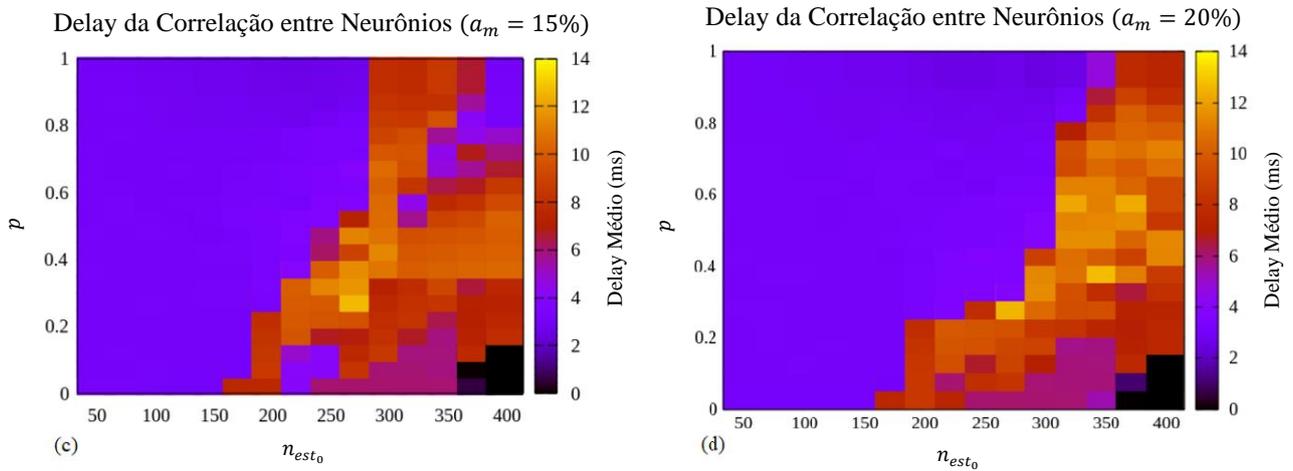


Figura 26: Média dos delays que maximizam a correlação entre dois neurônios para as condições $a_m = 5\%$ (a), $a_m = 10\%$ (b), $a_m = 15\%$ (c) e $a_m = 20\%$ (d) em uma das redes de uma macro-rede composta por 19 redes. Cada rede pode se conectar com as 3 redes mais próximas.

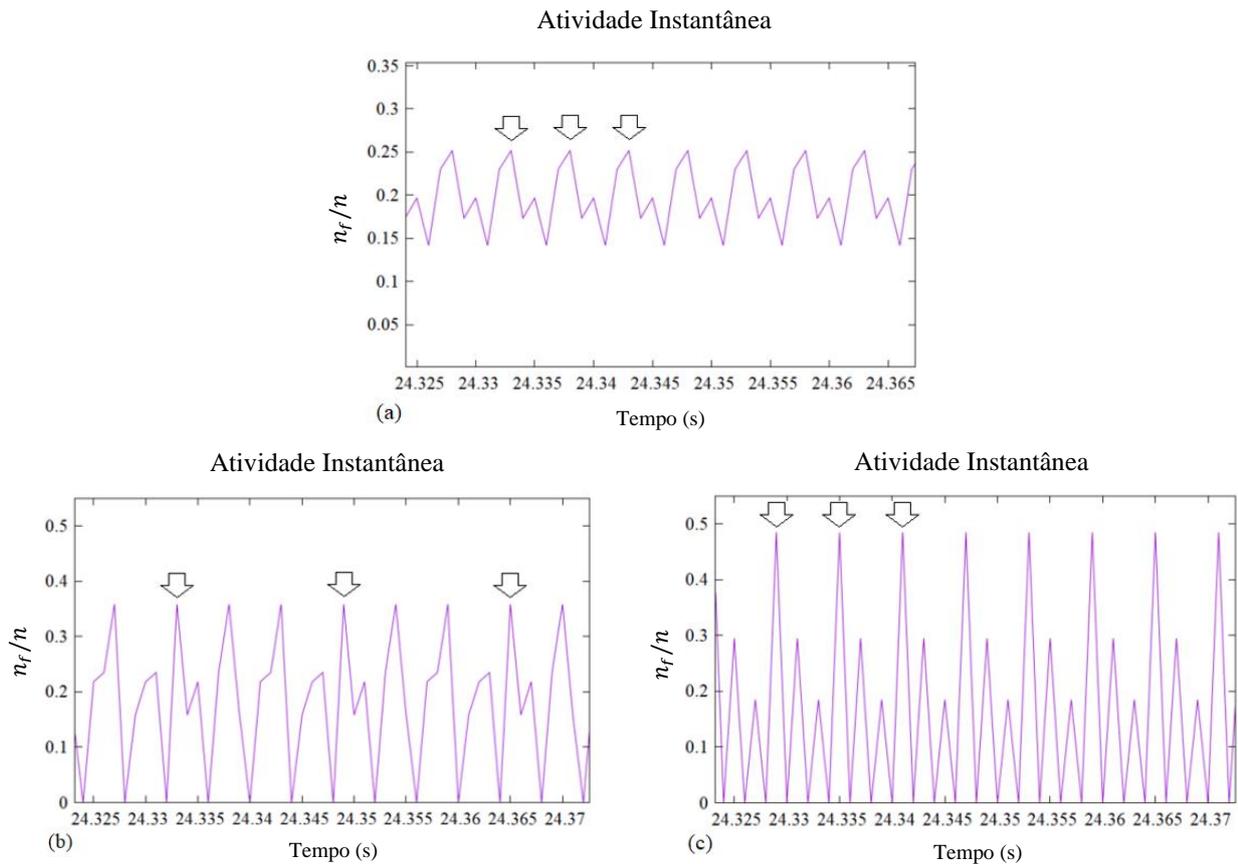


Figura 27: Diferentes periodicidades dependendo do número de estímulos necessários para disparar, considerando-se $a_m = 5\%$. A distância entre duas setas consecutivas representa o período T do ciclo. (a) $T = 5ms$, para $p = 0.6$ e $n_{est_0} = 75$. (b) $T = 15ms$, para $p = 0.6$ e $n_{est_0} = 150$. (c) $T = 6ms$, para $p = 0.6$ e $n_{est_0} = 225$.

4.3.2.3 Correlação entre Instantes de Tempo

Nota-se que o comportamento é qualitativamente idêntico para todas as condições iniciais analisadas (Figura 28), onde as correlações crescem conforme se aumenta a probabilidade de reconexão p e conforme se diminui o número de estímulos necessários n_{est_0} para que cada neurônio dispare.

Uma vez que os valores de correlação temporal estão relacionados ao número de instantes em que a atividade cai a zero dentro de um período T (pelos motivos já citados na seção 4.3.1.3), analogamente ao delay da correlação entre os neurônios, notamos que o aumento da atividade inicial a_m faz com que haja um aumento da região de alta correlação, enquanto a região de correlações mais baixas tende a ficar mais estreitas.

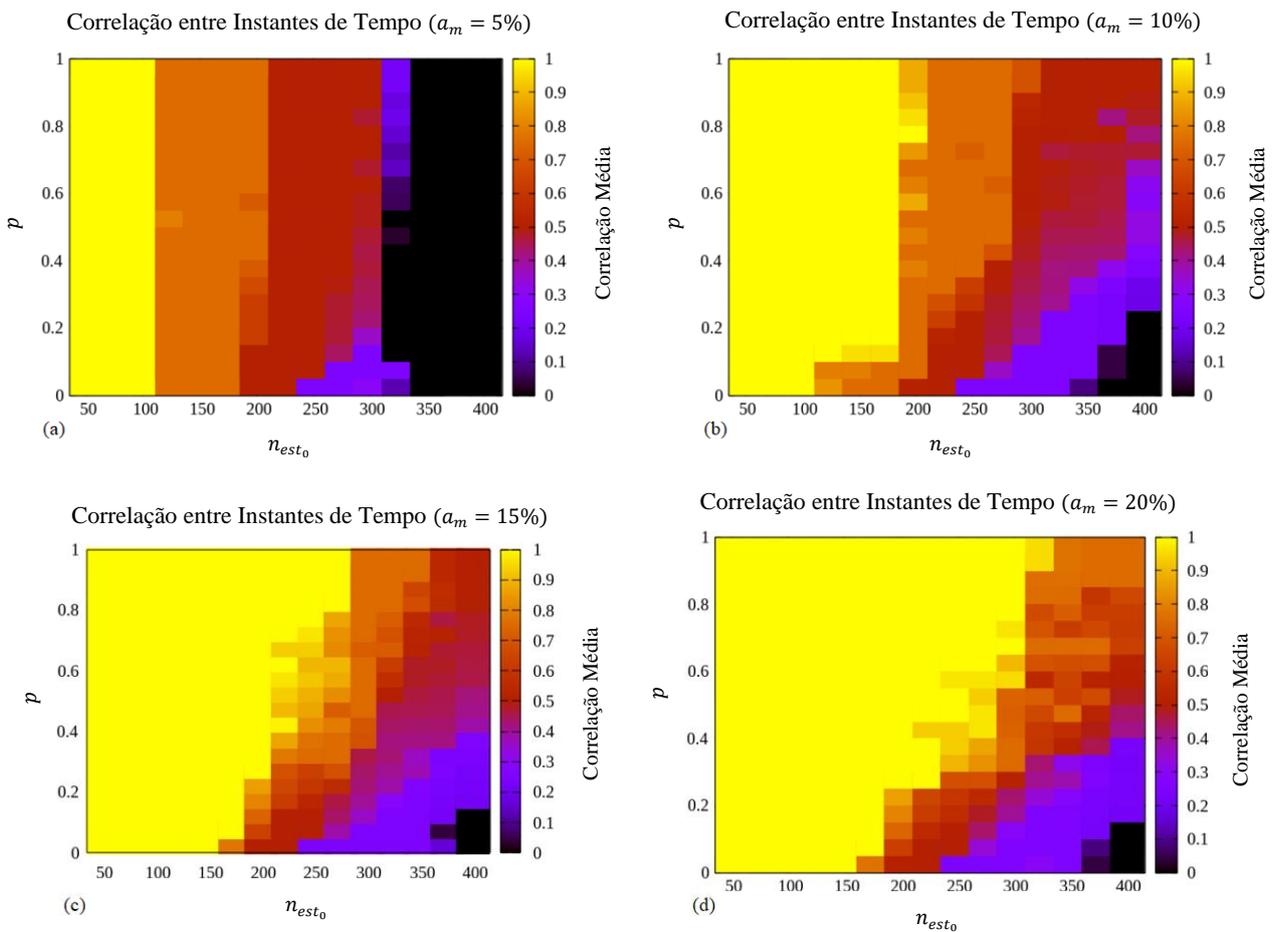


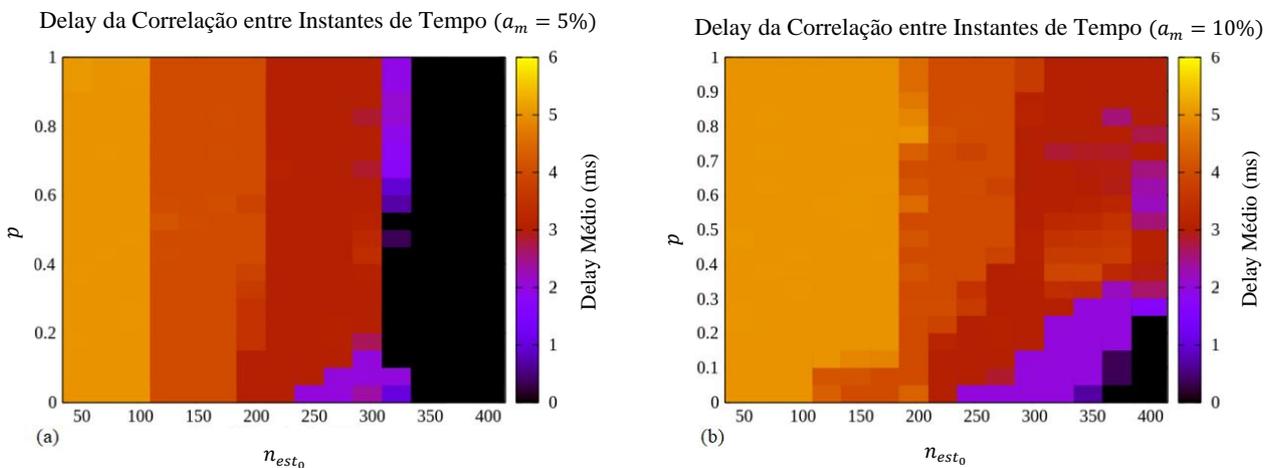
Figura 28: Correlação entre instantes de tempo para as condições $a_m = 5\%$, $a_m = 10\%$, $a_m = 15\%$ e $a_m = 20\%$ em uma das redes de uma macro-rede composta por 19 redes. Cada rede pode se conectar com as 3 redes mais próximas.

4.3.2.4 Delay da Correlação entre Instantes de Tempo

Assim como a correlação entre os instantes de tempo, ao se comparar a influência das condições iniciais a_m no delay das correlações entre os instantes de tempo, nota-se que o comportamento é qualitativamente idêntico para todas as condições iniciais analisadas (Figura 29), onde os delays crescem conforme se aumenta a probabilidade de reconexão p e conforme se diminui o número de estímulos necessários n_{est_0} para que cada neurônio dispare.

Além disso, nota-se que há um estreitamento das faixas vermelhas do delay ($\tau_{ts} \cong 3 \sim 4ms$) conforme se aumenta o valor de a_m , inclusive fazendo com que as regiões desses delays característicos se misturem, não havendo nítida delimitação entre elas, enquanto a faixa laranja do delay ($\tau_{ts} \cong 5ms$) foi alargada. Também pode-se notar que, com exceção do caso de $a_m = 5\%$, a faixa roxa ($\tau_{ts} \cong 1 \sim 2ms$) se mantém aproximadamente constante ao se aumentar o valor de a_m .

É interessante notar que, embora qualitativamente igual à rede com atividade poissoniana, a região de parâmetros de delays mais baixos é muito maior na rede com estímulos poissonianos, indicando que, quantitativamente, uma rede com atividade poissoniana não é equivalente à rede de redes.



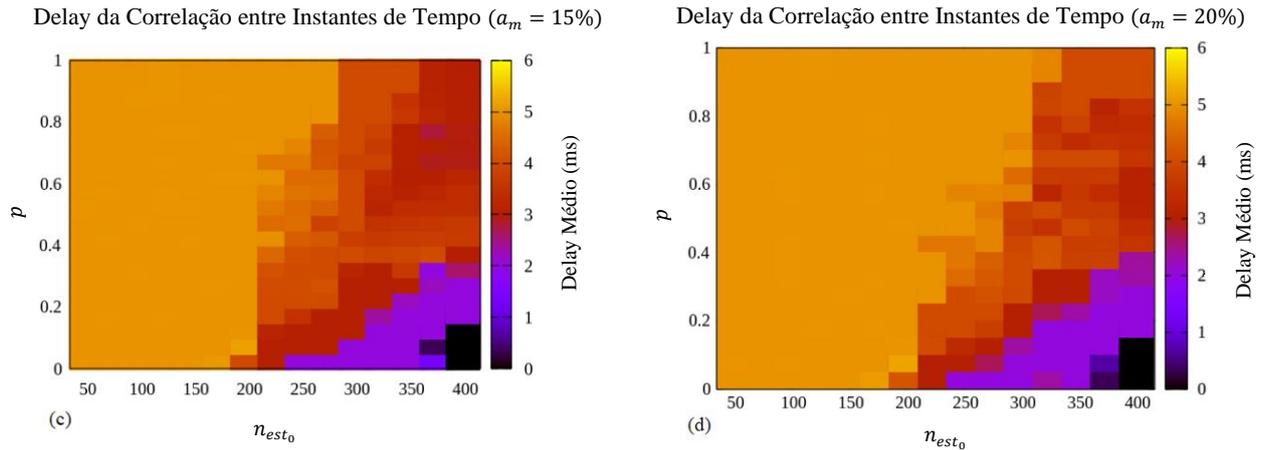
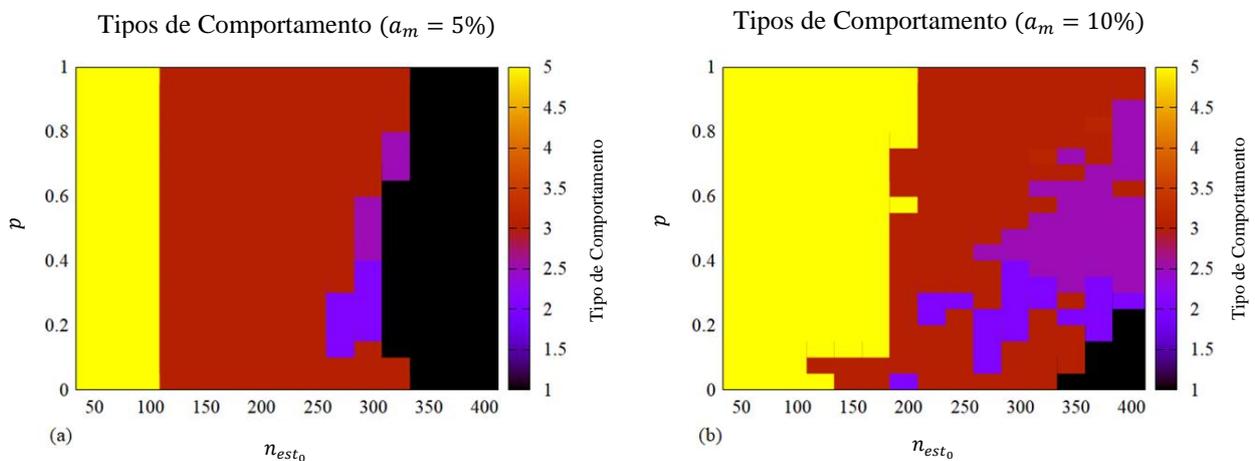


Figura 29: Média dos delays que maximizam a correlação entre dois instantes de tempo para as condições $a_m = 5\%$ (a), $a_m = 10\%$ (b), $a_m = 15\%$ (c) e $a_m = 20\%$ (d) em uma das redes de uma macro-rede composta por 19 redes. Cada rede pode se conectar com as 3 redes mais próximas.

4.3.2.5 Condições Iniciais

A varredura de parâmetros mostrou que há diferenças entre as atividades (e as correlações) dependendo das condições iniciais. Além das nítidas mudanças do tipo de comportamento (apresentado na seção 4.1), há também mudanças nas correlações características de cada tipo de comportamento, conforme mostra a figura 30.

Assim, fazendo-se uma análise do tipo de comportamento em função da probabilidade de reconexão entre os neurônios e a quantidade de estímulos necessários para que o neurônio dispare, obtiveram-se as seguintes distribuições de tipos de comportamento para cada condições iniciais:



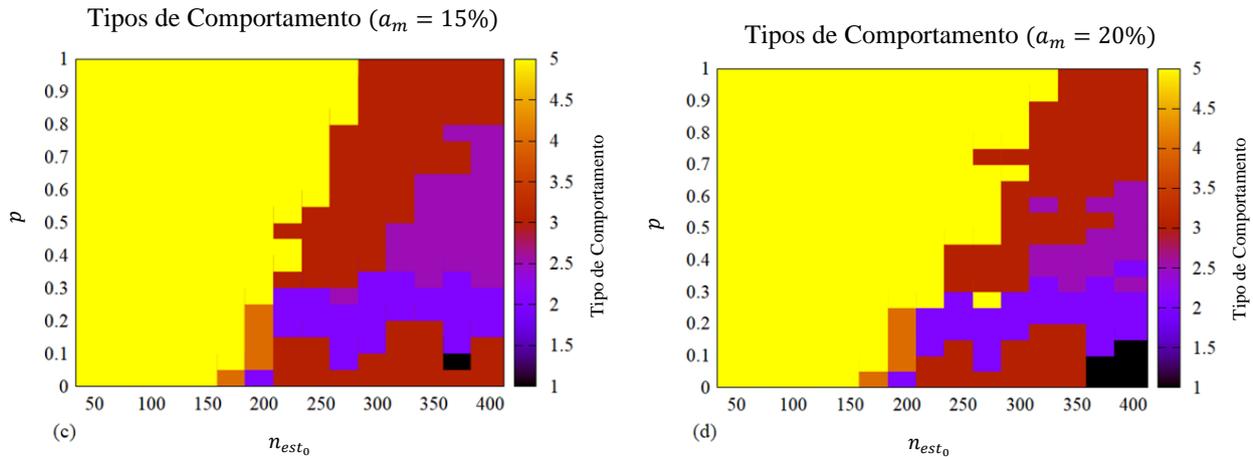


Figura 30: Regiões de parâmetros que delimitam cada tipo de comportamento para uma rede de Watts-Strogatz. O comportamento do **Tipo 2'** está representado pelo valor de 2.5 (em roxo).

Nessa figura é possível ver que há regiões aproximadamente bem delimitadas para cada tipo de comportamento. Nota-se que a diminuição da atividade média inicial a_m faz com que a região do **Tipo 5** diminua e as do **Tipo 2, Tipo 2'** e **Tipo 4** tendam a desaparecer, enquanto as do **Tipo 1** e **Tipo 3** tendem a aumentar. Além disso, é interessante relacionar a região de comportamento do **Tipo 3** presente na região $p \in [0.00; 0.20]$ e $n_{est_0} \in [200; 350]$ (para os casos de $a_m = 15\%$ e $a_m = 20\%$; Figura 26 (c) e (d)) com a região de maiores probabilidades de reconexão, onde o primeiro apresenta delay da correlação entre neurônios bastante homogêneo e distinto do segundo.

A correlação entre os neurônios C_n , o atraso τ_n dessa correlação, a correlação C_{ts} e o seu atraso τ_{ts} podem apresentar diferenças estatísticas quando comparando tanto regiões com o mesmo tipo de comportamento e diferentes condições iniciais, quanto quando comparando regiões de tipos diferentes de comportamento, mas com uma mesma condição inicial. Deste modo, podemos classificar, tanto qualitativamente quanto quantitativamente, de modo que:

Tipo 1: a condição inicial mantém a rede ativa apenas por um tempo limitado, onde a atividade cai a zero, obrigatoriamente, por pelo menos τ instantes de tempo consecutivos. Nessa situação as correlações não são bem definidas, uma vez que a atividade na rede é nula.

Tipo 2: a atividade da rede é mantida de modo irregular ao longo de toda a simulação, indicando que a rede não está completamente sincronizada. Neste estado, a atividade cai para zero durante alguns instantes de tempo, mas sua atividade é retomada posteriormente, visto que ela permanece com atividade zero por menos de τ instantes de tempo consecutivos. Neste estado é impossível prever quantos e quais neurônios dispararão no futuro. Além disso, a distribuição de Interspike Intervals é bimodal, apresentando dois picos bastante característicos e possivelmente outros picos menores. Nessa situação, $C_n \sim 0,5 \pm 0,1$; $\tau_n \sim 7,8 \pm 1,1 \text{ ms}$; $C_{ts} \sim 0,42 \pm 0,12$ e $\tau_{ts} \sim 3,0 \pm 0,6 \text{ ms}$, podendo variar um pouco para mais ou para menos dependendo das condições iniciais. Os resultados foram compilados na Tabela 2.

Tipo 2

a_m	C_n	$\tau_n \text{ (ms)}$	C_{ts}	$\tau_{ts} \text{ (ms)}$
5%	$0,51 \pm 0,07$	$6,92 \pm 0,91$	$0,45 \pm 0,02$	$3,03 \pm 0,03$
10%	$0,51 \pm 0,13$	$7,68 \pm 1,19$	$0,41 \pm 0,14$	$2,93 \pm 0,74$
15%	$0,49 \pm 0,13$	$8,10 \pm 1,11$	$0,40 \pm 0,15$	$2,93 \pm 0,77$
20%	$0,49 \pm 0,15$	$8,47 \pm 1,25$	$0,40 \pm 0,15$	$2,94 \pm 0,84$

Tabela 2: Encontrou-se que há diferença estatística entre os valores de τ_n quando comparado $a_m = 20\%$ com $a_m = 10\%$ ($p < 0,05$) e com $a_m = 5\%$ ($p < 0,001$), além de quando comparado $a_m = 15\%$ com $a_m = 5\%$ ($p < 0,01$). Nos demais parâmetros não há diferença significativa ($p \geq 0,05$).

Tipo 2': a atividade da rede é mantida de modo irregular ao longo de toda a simulação, indicando que a rede não está completamente sincronizada. Neste estado, a atividade cai para zero durante alguns instantes de tempo, mas sua atividade é retomada posteriormente, visto que ela permanece com atividade zero por menos de τ instantes de tempo consecutivos. Neste estado é impossível prever quantos e quais neurônios dispararão no futuro, mas, diferentemente do **Tipo 2**, nos demais instantes a atividade da rede oscila mais acentuadamente e pode apresentar qualquer fração da rede ativa em quaisquer instantes de tempo. Também apresenta uma distribuição de Interspike Intervals unimodal, mas com um segundo pico com aproximadamente metade da altura do

primeiro, e além de possivelmente outros picos menores para intervalos maiores. Nessa situação, $C_n \sim 0,57 \pm 0,07$; $\tau_n \sim 9,2 \pm 1,9 \text{ ms}$; $C_{ts} \sim 0,41 \pm 0,12$ e $\tau_{ts} \sim 3,2 \pm 0,5 \text{ ms}$, podendo variar um pouco para mais ou para menos dependendo das condições iniciais. Os resultados foram compilados na Tabela 3.

Tipo 2'

a_m	C_n	$\tau_n \text{ (ms)}$	C_{ts}	$\tau_{ts} \text{ (ms)}$
5%	$0,61 \pm 0,04$	$9,07 \pm 2,40$	$0,31 \pm 0,19$	$2,55 \pm 0,85$
10%	$0,60 \pm 0,10$	$8,15 \pm 1,81$	$0,41 \pm 0,10$	$3,12 \pm 0,43$
15%	$0,59 \pm 0,08$	$8,85 \pm 1,86$	$0,44 \pm 0,07$	$3,42 \pm 0,40$
20%	$0,47 \pm 0,05$	$10,56 \pm 1,72$	$0,49 \pm 0,11$	$3,58 \pm 0,51$

Tabela 3: Encontrou-se que há diferença estatística entre os valores de C_n quando comparado $a_m = 20\%$ com $a_m = 15\%$, $a_m = 10\%$ e $a_m = 5\%$, ($p < 0,001$), de τ_n quando comparado $a_m = 20\%$ com $a_m = 15\%$ ($p < 0,005$) e com $a_m = 10\%$ ($p < 0,001$), de C_{ts} quando comparado $a_m = 20\%$ com $a_m = 10\%$ ($p < 0,05$), e de τ_{ts} quando comparado $a_m = 20\%$ e $a_m = 15\%$ com $a_m = 10\%$ ($p < 0,01$) e com $a_m = 5\%$ ($p < 0,05$). Nos demais parâmetros não há diferença significativa ($p \geq 0,05$).

Tipo 3: a atividade da rede é mantida de modo regular ao longo de toda a simulação, indicando que a rede está completamente sincronizada. Neste estado, a atividade cai para zero durante alguns instantes de tempo, mas sua atividade é retomada posteriormente, visto que ela permanece com atividade zero por menos de τ instantes de tempo consecutivos. Neste estado é possível prever quantos e quais neurônios dispararão no futuro. Além disso, apresenta uma distribuição de Interspike Intervals unimodal e praticamente nenhum neurônio disparando em intervalos maiores. Nessa situação, $C_n \sim 0,90 \pm 0,09$; $\tau_n \sim 7,10 \pm 2,98 \text{ ms}$; $C_{ts} \sim 0,61 \pm 0,19$ e $\tau_{ts} \sim 3,44 \pm 0,77 \text{ ms}$, podendo variar um pouco para mais ou para menos dependendo das condições iniciais. Os resultados foram compilados na Tabela 4.

Tipo 3

a_m	C_n	τ_n (ms)	C_{ts}	τ_{ts} (ms)
5%	$0,93 \pm 0,05$	$7,09 \pm 2,93$	$0,60 \pm 0,16$	$3,43 \pm 0,62$
10%	$0,89 \pm 0,14$	$7,12 \pm 2,94$	$0,60 \pm 0,18$	$3,40 \pm 0,73$
15%	$0,88 \pm 0,10$	$6,82 \pm 2,94$	$0,62 \pm 0,21$	$3,45 \pm 0,83$
20%	$0,90 \pm 0,08$	$7,35 \pm 3,12$	$0,63 \pm 0,22$	$3,47 \pm 0,89$

Tabela 4: Encontrou-se que há diferença estatística entre os valores de C_n quando comparado $a_m = 20\%$, $a_m = 15\%$ e $a_m = 10\%$ com $a_m = 5\%$, sendo os dois primeiro $p < 0,01$ e no último $p < 0,001$. Nos demais parâmetros não há diferença significativa ($p \geq 0,05$).

Tipo 4: a atividade da rede é mantida de modo irregular ao longo de toda a simulação, indicando que a rede não está sincronizada. Neste estado, a atividade nunca cai a zero e é impossível prever quantos e quais neurônios dispararão no futuro. Além disso, apresenta distribuição de Interspike Intervals unimodal com decaimento aproximadamente exponencial. Nessa situação, $C_n \sim 0,31 \pm 0,02$; $\tau_n \sim 8,26 \pm 0,24$ ms; $C_{ts} \sim 0,75 \pm 0,08$ e $\tau_{ts} \sim 5,07 \pm 0,11$ ms, podendo variar um pouco para mais ou para menos dependendo das condições iniciais. Os resultados foram compilados na Tabela 5.

Tipo 4

a_m	C_n	τ_n (ms)	C_{ts}	τ_{ts} (ms)
15%	$0,31 \pm 0,02$	$8,27 \pm 0,24$	$0,75 \pm 0,08$	$5,06 \pm 0,10$
20%	$0,31 \pm 0,02$	$8,25 \pm 0,24$	$0,75 \pm 0,09$	$5,08 \pm 0,12$

Tabela 5: Não se encontrou nenhuma diferença estatística entre quaisquer parâmetros. Além disso, também não foi possível encontrar o comportamento do **Tipo 4** em redes com $a_m = 10\%$ e $a_m = 5\%$.

Tipo 5: a atividade da rede é mantida de modo regular ao longo de toda a simulação, indicando que a rede está completamente sincronizada. Neste estado, a atividade nunca cai para zero

e é possível prever quantos e quais neurônios dispararão no futuro. Além disso, apresenta uma distribuição de Interspike Intervals unimodal e praticamente nenhum neurônio disparando em intervalos maiores. Nessa situação, $C_n \sim 0,97 \pm 0,04$; $\tau_n \sim 3,00 \pm 0,19 \text{ ms}$; $C_{ts} \sim 0,996 \pm 0,001$ e $\tau_{ts} \sim 4,99 \pm 0,03 \text{ ms}$, podendo variar um pouco para mais ou para menos dependendo das condições iniciais. Os resultados foram compilados na Tabela 6.

Tipo 5

a_m	C_n	$\tau_n \text{ (ms)}$	C_{ts}	$\tau_{ts} \text{ (ms)}$
5%	$0,98 \pm 0,01$	$3,00 \pm 0,04$	$0,997 \pm 0,001$	$4,99 \pm 0,01$
10%	$0,97 \pm 0,03$	$3,00 \pm 0,10$	$0,997 \pm 0,001$	$4,99 \pm 0,01$
15%	$0,96 \pm 0,04$	$3,00 \pm 0,16$	$0,997 \pm 0,001$	$4,99 \pm 0,02$
20%	$0,95 \pm 0,07$	$3,02 \pm 0,45$	$0,997 \pm 0,001$	$4,99 \pm 0,08$

Tabela 6: Encontrou-se que há diferença estatística entre os valores de C_n quando comparado $a_m = 20\%$, $a_m = 15\%$ e $a_m = 10\%$ com $a_m = 5\%$ ($p < 0,001$), além de quando comparado $a_m = 20\%$ e $a_m = 15\%$ com $a_m = 10\%$ ($p < 0,005$ e $p < 0,05$, respectivamente). Nos demais parâmetros não há diferença significativa ($p \geq 0,05$).

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Uma vez que se trata de um modelo ainda não presente na literatura, a análise dos parâmetros feita não foi suficiente para caracterizar plenamente o modelo. Apesar disso, mesmo em uma análise preliminar do modelo, é possível verificar uma diversidade de comportamentos distintos. Ademais, embora tenha sido possível caracterizar as correlações características de cada tipo de comportamento, não foi possível realizar a análise de como é a correlação entre as diferentes redes, sendo, naturalmente, um dos próximos passos a serem dados na caracterização do modelo.

Além disso, foi observado que a atividade pode se manter autossustentável por longos períodos de tempo mesmo que não haja estímulos poissonianos ou conexões com outras redes, onde se realizaram algumas simulações em que a atividade se manteve com comportamento do *Tipo 4* por mais de 24 horas, comportamento análogo ao comportamento Assíncrono e Irregular de (BRUNEL, 2000). É importante ressaltar que não é trivial determinar uma equivalência entre os dois tipos de comportamento, uma vez que a definição de (BRUNEL, 2000) considera as redes sob a ação de frequências externas.

Embora o modelo desenvolvido neste trabalho apresente, assim como (BRUNEL, 2000), uma dada atividade externa à rede analisada, neste trabalho a atividade externa (*i. e.* frequência externa) não é um parâmetro livre, mas sim uma extensão natural da topologia adotada. Sendo assim, a definição aplicada por ele não se aplica a este modelo, visto que as definições de comportamentos Síncrono e Irregular e de comportamento Assíncrono e Irregular são dependentes desse parâmetro livre.

Ainda se tratando no comportamento do *Tipo 4*, é possível observar pela Figura 14 (d) que o Interspike Interval apresenta um comportamento linear quando aplicado o logaritmo nos eixos do gráfico, indicando que a distribuição se comporta segundo uma lei de potências, comportamento observado em neurônios corticais *in vivo* (TSUBO; ISOMURA; FUKAI, 2012).

O modelo também foi capaz de apresentar dados compatíveis com a literatura, onde estímulos externos (poissonianos, no modelo) são capazes de afetar a estabilidade da rede e encerrar crises epiléticas, mecanismo presente em implantes de pacientes epiléticos refratários (JOBST, 2010). O mais surpreendente é que há combinações de parâmetros capazes de gerar crises epiléticas

espontâneas, isso é, as redes são capazes de sincronizar e dessincronizar sem que haja qualquer estímulo externo ao sistema como um todo. Esse feito é ainda mais notável quando consideramos que há uma diversidade de fatores desconsiderados, como os neurotransmissores envolvidos nas sinapses e as suas influências (CARPENTER; SWANN; YAROWSKY, 1977) e a circuitaria cortical (DOUGLAS; MARTIN, 2004), uma vez que ela pode apresentar características distintas dependendo do comportamento a ser observado (BERTRAM, 2013; TOVOTE; FADOK; LÜTHI, 2015).

Também não foi possível encontrar o comportamento do *Tipo 4* nas redes aleatórias (equivalente a $p = 1$ na rede de Watts-Strogatz) com ligações reais nem com processo de Poisson (independentemente das condições iniciais). Apesar disso, ao se comparar a rede ligada a outras redes com a que apresenta estímulos poissonianos, nota-se que a rede com estímulos poissonianos apresenta um valor de p muito superior ao da rede com ligações reais, deixando margens para que, com sutis ajustes de parâmetros, estímulos poissonianos possibilitem a aparição do comportamento do *Tipo 4* em redes aleatórias. É interessante lembrar que a ausência das propriedades de rede Small-World está associada a patologias neurológicas (LIU *et al.*, 2008; STAM *et al.*, 2007), logo não é o comportamento que desejamos buscar em um modelo de cérebro saudável.

Ainda se tratando de estímulos poissonianos, é importante ressaltar que, embora os comportamentos presentes sejam os mesmos presentes no acoplamento real entre redes (com exceção do *Tipo 2'*) e suas respectivas correlações, as únicas regiões de parâmetros que se demonstraram equivalentes são as do *Tipo 5* e do *Tipo 1*, demonstrando que é um bom recurso apenas para delimitar a região de varredura de parâmetros (*i.e.* até que valor de n_{est_0} é importante realizar simulações de varredura de parâmetros).

Apesar dos Interspike Intervals de todos os tipos de comportamento apresentarem diferenças entre si, todos eles apresentam um baixíssimo valor de Interspike Interval médio (de 5 a 6 ms), disparando praticamente o tempo todo em que não estão em período refratário. Note que essa robusteza indica que valores baixos de a_m não são consistentes com o comportamento da rede, uma vez que é extremamente improvável que a rede espontaneamente apresente uma redução significativa no número de neurônios disparando durante os τ instantes de tempo e que o número de neurônios em repouso n_{s_0} seja tal que $n_{s_0} \geq n \cdot (1 - (\mu - 1)a_m)$. Uma vez que (SHAFI *et al.*, 2007) mostrou que, em primatas, aproximadamente 90% dos neurônios do córtex pré-frontal apresentam frequência de

disparos de até 25 Hz, ou seja, um $ISI \geq 40 \text{ ms}$, essa robusteza representa um forte ponto a ser melhorado no modelo.

Note que, embora as condições iniciais possam influenciar significativamente algumas das correlações características quando comparados os mesmos tipos de comportamento, essa diferença é muito menos significativa do que quando comparados os diferentes tipos de comportamentos entre si. Além disso, como a robusteza do Interspike Interval presente no modelo faz com que seja extremamente improvável que a atividade diminua espontaneamente, tornando as menos importantes essas sutis diferenças causadas pelas condições iniciais.

É importante lembrar que neste primeiro trabalho só foi possível estudar o acoplamento regular entre redes, um modelo simplificado e que desconsidera conexão entre regiões anatômicas e, conseqüentemente, diferenças de velocidade de transmissão de informação (ou seja, diferentes delays), fator importante a ser considerado ao se acoplar diferentes redes (DECO *et al.*, 2009).

Sendo assim, ainda há diversas perguntas a serem respondidas, como:

- De que modo o número de vizinhos, os pesos sinápticos e o número de neurônios de cada rede influenciam na atividade da rede?
- Como o período refratário influencia no comportamento global?
- Há alguma combinação de parâmetros que aumenta o Interspike Interval naturalmente ou é necessário acrescentar algum fator limitante ao modelo?
- Como o acoplamento biologicamente realista influencia no comportamento coletivo?
- Qual a influência que o delay entre as redes tem no comportamento coletivo?
- Como é a correlação entre as diferentes redes?
- A inserção plasticidade sináptica no modelo é capaz de gerar ou suprimir crises epiléticas, como mostrado por (KAILA *et al.*, 2014)?
- Qual a origem das diferentes periodicidades nas redes? Quais os seus impactos?

6. REFERÊNCIAS

BERTRAM, Edward H. Neuronal circuits in epilepsy: Do they matter? **Experimental Neurology**, [S. l.], v. 244, p. 67–74, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.028>

BORTOLETTO, Marta *et al.* The contribution of TMS-EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 49, p. 114–124, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.014>

BRUNEL, Nicolas. Phase diagrams of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. **Neurocomputing**, [S. l.], v. 32–33, p. 307–312, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0925-2312\(00\)00179-X](https://doi.org/10.1016/S0925-2312(00)00179-X)

BURKITT, A. N. A review of the integrate-and-fire neuron model: I. Homogeneous synaptic input. **Biological Cybernetics**, [S. l.], v. 95, n. 1, p. 1–19, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00422-006-0068-6>

CARPENTER, D. O.; SWANN, J. W.; YAROWSKY, P. J. Effect of curare on responses to different putative neurotransmitters in *Aplysia* neurons. **Journal of Neurobiology**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 119–132, 1977. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/neu.480080204>

COMPTE, Albert *et al.* Spontaneous high-frequency (10–80 Hz) oscillations during up states in the cerebral cortex in vitro. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 28, n. 51, p. 13828–13844, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2684-08.2008>

DAYAN, Peter; ABBOTT, L. F. **Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems**. [S. l.: s. n.]. *E-book*. Disponível em: <papers2://publication/uuid/7B06384D-EAF4-4C90-BA93-3336D47D84BC>

DECO, Gustavo *et al.* Key role of coupling, delay, and noise in resting brain fluctuations (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2009) 106, 25 (10302–10307) DOI: 10.1073/pnas.0901831106). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 106, n. 29, p. 12207–12208, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0906701106>

DESALVO, Matthew N. *et al.* Altered structural connectome in temporal lobe epilepsy. **Radiology**, [S. l.], v. 270, n. 3, p. 842–848, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.13131044>

DOUGLAS, Rodney J.; MARTIN, Kevan A. C. Neuronal Circuits of the Neocortex. **Annual**

Review of Neuroscience, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 419–451, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144152>

ERDÖS, Paul; RÉNYI, Alfréd. . . ., P., by selecting N edges from the ; i) possible edges P_x (1

5. Publicationes Mathematicae, [S. l.], v. 6, p. 290–297, 1959.

ERICHSEN, R.; BRUNET, L. G. Multistability in networks of Hindmarsh-Rose neurons.

Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, [S. l.], v. 78, n. 6, p. 1–6, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.78.061917>

FARAHANI, Farzad V.; KARWOWSKI, Waldemar; LIGHTHALL, Nichole R. Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: A systematic review. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 13, n. JUN, p. 1–27, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00585>

FLETCHER, Jack Mc Kay; WENNEKERS, Thomas. From Structure to Activity: Using Centrality Measures to Predict Neuronal Activity. **International Journal of Neural Systems**, [S. l.], v. 28, n. 2, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1142/S0129065717500137>

GERS, F.; GARIS, H.; KORKIN, M. .. CoDi-IBit : A Simplified Cellular Automata Based Neuron Model. **Artificial Evolution**, [S. l.], 1998.

GILBERT, C. D.; WIESEL, T. N. Clustered intrinsic connections in cat visual cortex. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 3, n. 5, p. 1116–1133, 1983. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.03-05-01116.1983>

GLASS, HC *et al.* Micturition-Induced Reflex Epilepsy: a Pediatric Case and Review of the Literature. **Neuropediatrics**, [S. l.], v. 37, n. S 1, p. 10–13, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-2006-945872>

GOODFELLOW, M. *et al.* Estimation of brain network ictogenicity predicts outcome from epilepsy surgery. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 6, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep29215>

HAMEED, Zabit *et al.* Characterisation of ictal and interictal states of epilepsy: A system dynamic approach of principal dynamic modes analysis. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191392>

HILGETAG, Claus C.; GOULAS, Alexandros. Is the brain really a small-world network? **Brain Structure and Function**, [S. l.], v. 221, n. 4, p. 2361–2366, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1035-6>

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A QUANTITATIVE DESCRIPTION OF MEMBRANE CURRENT AND ITS APPLICATION TO CONDUCTION AND EXCITATION IN NERVE. **J. Physiol.**, [S. l.], n. 117, p. 500–544, 1952. Disponível em:

<https://doi.org/10.1109/ICCCT2.2017.7972284>

HOLMES, William R. Cable Equation. **Encyclopedia of Computational Neuroscience**, [S. l.], p. 1–13, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6>

HONEY, Christopher J. *et al.* Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 104, n. 24, p. 10240–10245, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0701519104>

IAROSZ, K. C. *et al.* The influence of connectivity on the firing rate in a neuronal network with electrical and chemical synapses. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, [S. l.], v. 391, n. 3, p. 819–827, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physa.2011.09.014>

JOBST, Barbara C. Electrical stimulation in epilepsy: Vagus nerve and brain stimulation. **Current Treatment Options in Neurology**, [S. l.], v. 12, n. 5, p. 443–453, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11940-010-0087-4>

KAILA, Kai *et al.* GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. **Current Opinion in Neurobiology**, [S. l.], v. 26, p. 34–41, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.11.004>

KATZ B.; MILEDI R. The measurement of synaptic delay and the time course of acetylcholine release at the neuromuscular junction. **Proc. R. Soc. Lond. B**, [S. l.], n. 161, p. 483–495, 1965.

KINOUCI, Osame; COPELLI, Mauro. Optimal dynamical range of excitable networks at criticality. **Nature Physics**, [S. l.], v. 2, n. 5, p. 348–352, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nphys289>

KISVÁRDAY, Z. F. *et al.* Synaptic targets of HRP-filled layer III pyramidal cells in the cat striate cortex. **Experimental Brain Research**, [S. l.], v. 64, n. 3, p. 541–552, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF00340492>

LIU, Yong *et al.* Disrupted small-world networks in schizophrenia. **Brain**, [S. l.], v. 131, n. 4, p. 945–961, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awn018>

LOPES, Marinho A. *et al.* An optimal strategy for epilepsy surgery: Disruption of the rich-club? **PLoS computational biology**, [S. l.], v. 13, n. 8, p. e1005637, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005637>

LOPES, Marinho A. *et al.* Elevated ictal brain network ictogenicity enables prediction of optimal seizure control. **Frontiers in Neurology**, [S. l.], v. 9, n. MAR, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00098>

MCGUIRE, Barbara A. *et al.* Targets of horizontal connections in macaque primary visual cortex. **Journal of Comparative Neurology**, [S. l.], v. 305, n. 3, p. 370–392, 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cne.903050303>

MERRIAM WEBSTER. **Neuroscience**. Disponível em: <http://c.merriam-webster.com/medlineplus/neuroscience>. Acesso em: 7 set. 2020

MILTON, John G. Epilepsy as a dynamic disease: A tutorial of the past with an eye to the future. **Epilepsy and Behavior**, [S. l.], v. 18, n. 1–2, p. 33–44, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.03.002>

MIZUSAKI, Beatriz E. P. *et al.* Learning and retrieval behavior in recurrent neural networks with pre-synaptic dependent homeostatic plasticity. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, [S. l.], v. 479, p. 279–286, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physa.2017.02.035>

MOHSENI, Ali; GHARIBZADEH, Shahriar; BAKOUIE, Fatemeh. The effect of network structure on desynchronization dynamics. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, [S. l.], v. 63, p. 271–279, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2018.02.011>

PARK, K. M. *et al.* Progressive topological disorganization of brain network in focal epilepsy. **Acta Neurologica Scandinavica**, [S. l.], v. 137, n. 4, p. 425–431, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ane.12899>

PECORA, Louis M. *et al.* Cluster synchronization and isolated desynchronization in complex networks with symmetries. **Nature Communications**, [S. l.], v. 5, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ncomms5079>

PETKOV, George *et al.* A critical role for network structure in seizure onset: A computational modeling approach. **Frontiers in Neurology**, [S. l.], v. 5, n. DEC, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00261>

RAPIN, Isabelle; KATZMAN, Robert. Neurobiology of autism. **Neurological Progress**, [S. l.], v. 43, p. 7–14, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.014>

ROCKLAND, Kathleen S.; LUND, Jennifer S. Intrinsic laminar lattice connections in primate visual cortex. **Journal of Comparative Neurology**, [S. l.], v. 216, n. 3, p. 303–318, 1983. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cne.902160307>

SCHMIDT, Helmut *et al.* Dynamics on Networks: The Role of Local Dynamics and Global Networks on the Emergence of Hypersynchronous Neural Activity. **PLoS Computational Biology**, [S. l.], v. 10, n. 11, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003947>

SHAFI, M. *et al.* Variability in neuronal activity in primate cortex during working memory

tasks. **Neuroscience**, [S. l.], v. 146, n. 3, p. 1082–1108, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.12.072>

SINHA, Nishant *et al.* Predicting neurosurgical outcomes in focal epilepsy patients using computational modelling. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/aww332>

SONG, Yinchen *et al.* Distributions of irritative zones are related to individual alterations of resting-state networks in focal epilepsy. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 7, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134352>

SPORNS, Olaf; BASSETT, Danielle S. **Editorial: New Trends in Connectomics**. [S. l.]: MIT Press Journals, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1162/netn_e_00052

SPORNS, Olaf; **Brain Connectivity**. Disponível em: http://www.scholarpedia.org/article/Brain_connectivity. Scholarpedia, 2(10):4695., revision #91084. Acesso em: 7 set. 2020

STAFSTROM, Carl;; CARMANT, Lionel. Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. **Cold Spring Harb Perspect Med**, [S. l.], v. 5, n. 6, p. 1–18, 2015.

STAM, C. J. *et al.* Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer’s disease. **Cerebral Cortex**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 92–99, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj127>

SUDBRACK, Vítor *et al.* Master equation for the degree distribution of a Duplication and Divergence network. **Physica A: Statistical Mechanics and its Applications**, [S. l.], v. 509, p. 588–598, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.physa.2018.06.066>

THOMPSON, Paul M. *et al.* Mapping cortical change in Alzheimer’s disease, brain development, and schizophrenia. **NeuroImage**, [S. l.], v. 23, n. SUPPL. 1, p. 2–18, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.071>

TOVOTE, Philip; FADOK, Jonathan Paul; LÜTHI, Andreas. Neuronal circuits for fear and anxiety. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 317–331, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn3945>

TOYOIZUMI, Taro *et al.* Generalized Bienenstock-Cooper-Munro rule for spiking neurons that maximizes information transmission. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 102, n. 14, p. 5239–5244, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0500495102>

TSUBO, Yasuhiro; ISOMURA, Yoshikazu; FUKAI, Tomoki. Power-law inter-spike interval distributions infer a conditional maximization of entropy in cortical neurons. **PLoS Computational Biology**, [S. l.], v. 8, n. 4, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002461>

VIANA, R. L. *et al.* Dynamic range in a neuron network with electrical and chemical synapses. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 164–172, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2013.06.003>

WATTS, Duncan J.; STROGATZ, Steven H. Collective dynamics of “small world” networks. **Nature**, [S. l.], v. 393, n. June, p. 440–442, 1998.