

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Gustavo Duarte Soroka

Bloqueio de estímulos por oscilações alfa em  
modelos computacionais de memória de  
trabalho de múltiplos itens

Porto Alegre

2020

Gustavo Duarte Soroka

# Bloqueio de estímulos por oscilações alfa em modelos computacionais de memória de trabalho de múltiplos itens

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Neurociências como requisito  
parcial à obtenção do título de Mestre em  
Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Pires Idiart

Porto Alegre  
2020

## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador, prof. Dr. Marco Aurélio Pires Idiart, por me guiar durante este trabalho e por me ensinar a fazer ciência. Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências por toda estrutura e cursos sobre os quais desenvolvi minha pesquisa. Agradeço à minha família, cujo suporte foi indispensável para a conclusão dos meus estudos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## Resumo

A memória de trabalho pode ser definida como um sistema que armazena e mantém informações de curto prazo, interagindo com a percepção, a memória de longo prazo e a ação. Um dos modelos mais aceitos, de Baddeley & Hitch, propõe que essa função cognitiva seja composta por diversos subsistemas, diferentes quanto sua função e quanto ao tipo de informação que manipulam. O modelo computacional de memória de trabalho de múltiplos ítems apresentado por Lisman & Idiart sugere fenômenos e mecanismos que possibilitariam o armazenamento de múltiplas informações em sequências temporais: as oscilações cerebrais, em especial, teta e gama. Gutkin & Dippoppa definem operações necessárias para que uma rede realize tarefas envolvidas com esses sistemas: armazenar, manter, prevenir e limpar, e propõe que são oscilações as que realizam. Além das oscilações teta e gama, vem surgindo evidências de que a oscilação alfa está diretamente relacionada com o prejuízo da performance nas tarefas de memória de trabalho. O objetivo deste trabalho é aplicar o conceito de operadores no modelo Lisman & Idiart utilizando as oscilações alfa como operadoras de prevenir e limpar redes de memória de trabalho de múltiplos ítems. Utilizamos neurônios integra e dispara e definimos um novo parâmetro de ordem que pudesse medir a performance de múltiplas informações armazenadas nas redes. Utilizamos mapas dos espaço de parâmetros para explorar o modelo. Os resultados sugerem que uma onda viajante, no lugar de uma oscilação estacionária, promove grande robustez na rede. As oscilações alfa foram suficientes para acabar com o armazenamento das informações, independente de sua frequência. A relação de fases entre as oscilações alfa e teta se mostrou importante e o fenômeno relacionado com as operações parece ser uma interferência física entre oscilações. O modelo promove um debate sobre a natureza das redes envolvidas nos sistemas de memória de trabalho, os possíveis fenômenos e mecanismos envolvidos.

**Palavras-chave:** memória de trabalho, oscilações cerebrais, oscilação alfa, múltiplos ítems, operações.

## Abstract

Working memory can be defined as a system that stores and maintains short-term information, interacting with perception, long-term memory and action. One of the most accepted models, by Baddeley & Hitch, proposes that this cognitive function is composed of several subsystems, different in their function and in the type of information they handle. The computational model of multiple item working memory presented by Lisman & Idiart suggests phenomena and mechanisms that would allow the storage of multiple information in temporal sequences: brain oscillations, in particular, theta and gamma. Gutkin & Dippopa define operations necessary for a network to perform tasks involved with these systems: store, maintain, prevent and clean, and proposes that they are performed by oscillations. In addition to theta and gamma oscillations, there is emerging evidence that the alpha oscillation is directly related to the loss of performance in working memory tasks. The objective of this work is to apply the concept of operators in the Lisman & Idiart model using alpha oscillations as operators to prevent and clean working memory networks of multiple items. We use integrate and fire neurons and define a new order parameter that could measure the performance of multiple information stored in networks. We use parameter space maps to explore the model. The results suggests that a traveling wave, instead of a stationary oscillation, promotes great robustness in the network. The alpha oscillations were sufficient to end the storage of information, regardless of its frequency. The relationship of phases between the alpha and theta oscillations proved to be important and the phenomenon related to the operations seems to be a physical interference between oscillations. The model promotes a debate about the nature of the networks involved in working memory systems, the possible phenomena and mechanisms involved.

**Keywords:** working memory, brain oscillations, alpha oscillations, multiple item, operations.

# Conteúdo

<b>Abreviações e Nomenclaturas</b>	<b>6</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>8</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>9</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>10</b>
1.1 Revisão Teórica . . . . .	10
1.1.1 Memória de Trabalho . . . . .	10
1.1.2 Ritmos Cerebrais . . . . .	12
1.1.3 Modelos em Teoria . . . . .	18
1.1.4 Modelos Computacionais . . . . .	21
1.2 Motivações . . . . .	29
<b>2 Metodologia</b>	<b>30</b>
2.1 Hipóteses . . . . .	30
2.2 Objetivos . . . . .	30
2.3 Modelos . . . . .	30
2.3.1 Modelos de Circuito . . . . .	30
2.3.2 Modelo de Neurônio . . . . .	31
2.3.3 Ruído . . . . .	33
2.3.4 Modelo de Onda . . . . .	33
2.4 Conectividade . . . . .	34
2.5 Medida de performance de memória de trabalho . . . . .	35
2.6 Parâmetros . . . . .	37
2.7 Linguagem Computacional . . . . .	37
2.8 Método Computacional de Integração . . . . .	38
<b>3 Resultados</b>	<b>39</b>
3.1 Teta e Alfa em redes diferentes . . . . .	39
3.1.1 Alfa fraco . . . . .	40
3.1.2 Alfa forte . . . . .	41
3.1.3 Alfa muito forte . . . . .	43
3.2 Teta e Alfa na mesma rede . . . . .	44
3.3 Mapeando o espaço dos parâmetros . . . . .	47
<b>4 Discussão</b>	<b>53</b>
4.1 Oscilações são operadores ou epifenômenos? . . . . .	53
4.2 Atividade persistente ou acoplamento teta-gama? . . . . .	53
4.3 Como alfa poderia agir como um operador de bloqueio de memória de trabalho? . . . . .	53
4.4 Oscilações são, na verdade, ondas? . . . . .	54
4.5 Modularidade como fenômeno emergente . . . . .	55
4.6 A memória de trabalho poderia ser modular . . . . .	55
4.7 O que aprendemos com os mapas? . . . . .	57
<b>5 Conclusões</b>	<b>58</b>
<b>6 APÊNDICE A: Solução Analítica das Equações para Neurônios Integra e Dispara CUBA e comportamento da membrana na integração das correntes</b>	<b>59</b>
6.1 Solução . . . . .	59
6.1.1 O comportamento de $I_{ADP}$ . . . . .	59
6.1.2 O comportamento de $I_{psp}$ . . . . .	60
6.1.3 O comportamento de $I_{\theta}$ e $I_{\alpha}$ . . . . .	60
6.1.4 O comportamento conjunto das correntes . . . . .	61

<b>7</b>	<b>Apêndice B: desenvolvimento do parâmetro de ordem SI</b>	<b>63</b>
7.1	Sincronia: . . . . .	63
7.2	Assincronia: . . . . .	64
7.3	Fórmula final . . . . .	64
<b>8</b>	<b>Apêndice C: emergência de módulos</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>Apêndice D: Passagens originais</b>	<b>69</b>
	<b>Referências</b>	<b>70</b>

## Abreviações e Nomenclaturas

$\sigma_{ruído}$	Ruído do sistema
$\tau_{ADP}$	Constante de tempo do fenômeno ADP
$\tau_m$	Constante de tempo da integração da membrana
$\tau_{psp}$	Constante de tempo de decaimento da corrente psp
$A_\theta$	Amplitude da oscilação $\theta$
$A_{ADP}$	Amplitude do fenômeno ADP
$f_\theta$	Frequência da oscilação $\theta$
$I_\theta$	Corrente da oscilação $\theta$
$I_{ADP}$	Corrente do fenômeno ADP
$I_{inf}$	Corrente informacional
$I_{psp}$	Corrente dos potenciais pós-sinápticos
$N_{ex}$	Número de neurônios excitatórios
$N_{in}$	Número de neurônios inibitórios
$t_{max}$	Tempo de simulação
$V_m$	Potencial da Membrana
$V_\theta$	Potencial da Membrana apenas sob efeito da oscilação $\theta$
$V_{ADP}$	Potencial da Membrana sob efeito do ADP
$V_{limiar}$	Potencial da membrana limiar para o disparo
$V_{psp}$	Potencial da membrana sob um potencial pós-sináptico
$V_{rest}$	Potencial de repouso da membrana
ADP	Despolarização pós-disparo, do inglês <i>afterdepolarization</i>
BOLD	Imageamento de contraste dependente do nível de oxigênio do sangue, do inglês <i>Blood-oxygen-level-dependent imaging</i>
CA1	Cornu Ammonis 1
CA3	Cornu Ammonis 3
DMS	Correspondência atrasada para a amostra, do inglês <i>Delayed match-to-sample</i>
EC	Córtex entorrinal
ECOG	Eletrocorticograma
EEG	Eletroencefalograma
ERD	Dessincronização evento-dependente, do inglês <i>Event-related desynchronization</i>
ERS	Sincronização evento-dependente, do inglês <i>Event-related synchronization</i>
ING	Rede interneuronal gama, do inglês <i>interneuronal network gamma</i>
IPL	Lobo posterior inferior
MEG	Magnetoencefalograma
MEP	Potencial motor evocado, do inglês <i>Motor evoked potential</i>

MS-DBB Banda medial septo-diagonal de Broca, do inglês *medial septum-diagonal band of Broca*

MUA Atividade de várias unidades, do inglês *Multi-unit activity*

N Número de neurônios de uma rede

PFC Córtex Pré-frontal

PING Rede piramidal-interneuronal gama, do inglês *Pyramidal-interneuronal network gamma*

PSP Potencial pós-sináptico

SII Córtex somatossensorial secundário

VPM Núcleo ventral postero-medial

## Lista de Figuras

1	O modelo de três componentes proposto por Baddeley & Hitch. . . . .	11
2	Modelo Multicomponente de Memória de Trabalho aperfeiçoado . . . . .	12
3	Inhibition-timing hypothesis . . . . .	17
4	Gating by inhibition hypothesis. . . . .	18
5	Três possíveis dimensões das propriedades de modelos em neurociência teórica e computacional. . . . .	19
6	Circuito elétrico que representa as propriedades de capacitância e resistência a fuga da membrana de neurônios. . . . .	21
7	Circuito de memória de trabalho de múltiplos itens . . . . .	24
8	Dados psicofísicos e fisiológicos relevantes para o modelo Lisman & Idiart . . . . .	25
9	Operações no modelo de memória de trabalho de Dipoppa & Gutkin . . . . .	27
10	Gate-modes de Dipoppa & Gutkin em simulações . . . . .	27
11	Frequências ótimas de cada oscilação para cada gate-mode . . . . .	28
12	Selective-gating no modelo de Dipoppa & Gutkin . . . . .	29
13	Modelo de Ruído . . . . .	33
14	Modelo de matriz de conectividade . . . . .	34
15	Aplicação do parâmetro de ordem SI . . . . .	36
16	Contribuição dos termos do parâmetro de ordem SI . . . . .	37
17	Gráfico de disparos da simulação 3 . . . . .	39
18	Matriz de conexão da rede para a simulação 1, 2, 3 e 4 . . . . .	40
19	Gráfico de disparos da simulação 1 . . . . .	41
20	Monitor do neurônio 30 na simulação 1. . . . .	41
21	Gráfico de disparos da simulação 2 . . . . .	42
22	Dois níveis de excitabilidade dos interneurônios inibitórios . . . . .	42
23	Alteração dos tempos de disparo dos interneurônios inibitórios . . . . .	43
24	Gráfico de disparos da simulação 3 . . . . .	43
25	Gráfico de disparos da simulação 3 - 2 . . . . .	44
26	Monitor do neurônio 30 na simulação 3. . . . .	44
31	Diagrama de mapas para excitação-inibição . . . . .	47
32	Padronização de experimentos e simulações. . . . .	48
33	Fluxo dos mapas para o experimento de excitação-inibição. . . . .	49
34	Ampliação da resolução dos mapas excitação-inibição . . . . .	49
35	Fluxo dos mapas para o experimento de frequência-amplitude alfa . . . . .	50
36	Mapas dos ciclo 6 e 7 de frequência-amplitude alfa. . . . .	50
37	Deslocamento do mapa em função da fase de alfa . . . . .	51
38	Deslocamento do mapa em função da fase de alfa 2 . . . . .	51
39	Fluxo dos mapas para o experimento de frequência-amplitude 2 . . . . .	52
40	Mapas frequência-amplitude alfa 2D . . . . .	52
41	Robustez e atratores . . . . .	54
42	Rede imatura . . . . .	55
43	Rede imatura com dois tipos de excitação. . . . .	56
44	Dinâmica da rede imatura . . . . .	56
45	Surgimento de módulos na rede imatura . . . . .	57
46	Integração analítica da corrente ADP . . . . .	59
47	Integração analítica de correntes pós-sinápticas excitatórias . . . . .	60
48	Integração analítica de correntes pós-sinápticas inibitórias . . . . .	60
49	Integração analítica da corrente oscilatória . . . . .	61
50	Integração analítica da corrente ADP e oscilatória juntas . . . . .	62
51	Integração analítica da corrente oscilatória e pós sináptica . . . . .	62

## Lista de Tabelas

1	Exemplo de tarefas de memória de curto prazo (STM) e tarefas de memória de longo prazo (LTM). . . . .	10
2	Resumo de resultados sobre a modulação de alfa em tarefas envolvendo mais de uma modalidade. . . . .	15
3	Resumo de estudos de manutenção da memória de trabalho em que há um aumento das oscilações alfa . . . . .	16
4	Integração dos estímulos nos neurônios COBA. . . . .	23
5	Parâmetros da simulações 1, 2 e 3. . . . .	37
6	Parâmetros das simulações. . . . .	40
7	Parâmetros da simulação com alfa forte. . . . .	42
8	Parâmetros da simulação com alfa muito forte. . . . .	43
9	Parâmetros da simulação de interferência. . . . .	46
10	Parâmetros da simulação dos mapas de excitação-inibição. . . . .	48
11	Parâmetros da simulação em NETLOGO - 1 . . . . .	66
12	Parâmetros da simulação em NETLOGO - 2 . . . . .	66

# 1 Introdução

A memória de trabalho é o objeto de estudo desta dissertação, as oscilações cerebrais são as protagonistas hipotetizadas como operadoras desse tipo de memória e a abordagem computacional é a metodologia escolhida para criar modelos sobre os fenômenos observados. Mas o que de fato é essa tal memória de trabalho e o que ela faz? O que são e o que foi observado sobre as oscilações cerebrais? E como se representa tudo isso em modelos computacionais? Esses foram os temas de uma extensa revisão bibliográfica descrita nos tópicos seguintes.

## 1.1 Revisão Teórica

### 1.1.1 Memória de Trabalho

A história da memória de trabalho, sua descoberta e suas definições, é contada pela psicologia. Isso se deve ao fato de que o nosso conhecimento sobre esse tema é fortemente conectado à linguagem: enquanto modelos animais conseguem fazer testes sobre a capacidade da memória em relação a alguns parâmetros [104], modelos em humanos podem se referir à linguagem escrita e falada, à semântica, ao tamanho e complexidade de palavras, à combinação de informações, informações visuais e espaciais, à subvocalização das informações, sendo modelos com possibilidades muito maiores de interferências que podem prejudicar e interromper a memória de trabalho através de tarefas específicas. Como veremos, essas perturbações da memória é o que permitiu distinguir ela de outras funções realizadas no encéfalo, levando a teorias que buscam responder o que é e o que faz essa função cognitiva. Dentre os modelos existentes, o escolhido para ser apresentado neste trabalho é o modelo conhecido como Multicomponent Working Memory (MWM), apresentado pela primeira vez por Alan Beddeley e Graham Hitch em 1974 [15].

**Modelo multicomponente de memória de trabalho (MWM)** A ideia de que existem tipos diferentes de memórias remonta o final do século XIX em que William James [78] propôs uma memória temporária primária, relacionada com a consciência, e uma memória secundária mais durável. Apesar disso, até a metade do século XX o pensamento dominante dentro da psicologia experimental era de que existia apenas um tipo de memória, no qual o aprendizado refletia a formação de associações e o esquecimento era causado por uma interferência entre associações que competiam [116]. Em 1949, Donald Hebb propõe a existência de uma memória de curta duração (STM, do inglês *short-term memory*), dependente da atividade elétrica, e uma memória de longa duração (LTM, do inglês *long-term memory*) que refletia mudanças neuroquímicas duradouras [69].

Fortes evidências vieram de pacientes com algum tipo de problema neuropsicológico: pacientes com amnésia, normalmente com danos bilaterais nos lobos temporais e no hipocampo [120], mostraram capacidade muito reduzida em tarefas de LTM porém capacidade normal em tarefas de STM [10]. Pacientes com o padrão oposto de performance foram descritos no mesmo ano [149], mostrando uma LTM normal porém capacidade reduzida em tarefas de STM. Essa dissociação entre as performances de STM e LTM sugerem que são processos separados. A tabela 1 exemplifica o que seriam tarefas de STM e de LTM.

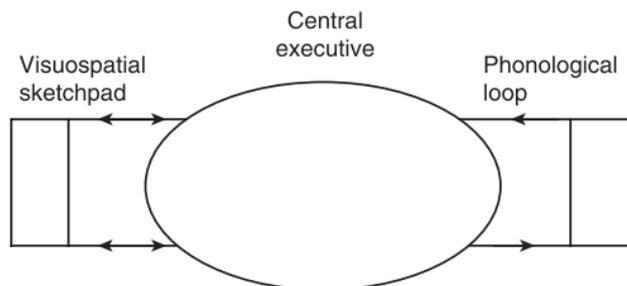
STM	LTM
<b>Span de dígito:</b> memorizar um conjunto de números por alguns segundos	Lembrar informações após a escala dos minutos
<b>Brown-Peterson:</b> memorizar trigramas enquanto faz cálculos algébricos simples	Lembrar de como realizar procedimentos mecânicos
	Lembrar de informações autobiográficas

**Tabela 1:** Exemplo de tarefas de memória de curto prazo (STM) e tarefas de memória de longo prazo (LTM).

Evidências de que um déficit em STM não traziam necessariamente déficit em LTM ou em outros processos cognitivos levaram Alan Beddeley e Graham Hitch a se perguntarem: qual a função da STM, se não uma memória de trabalho? Para mimetizar os pacientes com algum tipo de déficit, eles usaram uma metodologia de duas tarefas para seletivamente comprometer a STM de indivíduos normais: a repetição de uma sequência de dígitos aleatórios concomitantemente a outra tarefa que

supostamente dependeria da capacidade limitada da memória de trabalho. O aumento do número de dígitos repetidos deveria aumentar progressivamente o prejuízo nas outras tarefas. As outras tarefas escolhidas foram a compreensão, o raciocínio e o aprendizado verbal. Enquanto repetiam os dígitos, os indivíduos tinham que raciocinar sobre frases como "A segue B - BA" respondendo verdadeiro ou falso, com o uso de negativos e passivos para aumentar a dificuldade da tarefa, como em "B não precede A - AB". O resultado obtido foi que o aumento do número de dígitos aumenta o prejuízo na tarefa, porém em um grau menor do que o esperado e sem afetar o erro (precisão) da tarefa.

Abandonando a ideia de uma memória STM unitária, os autores do trabalho anterior adotaram um sistema multi-modal, chamando-o de memória de trabalho como o sistema de capacidade limitada de armazenamento temporário por trás do complexo pensamento humano. Eles propuseram três componentes, esquematizados na figura 1 [15]: o executivo central<sup>1</sup>, que seria um controlador da atenção, o laço fonológico<sup>2</sup> e o bloco de rascunhos visuoespacial<sup>3</sup>, dois sistemas de armazenamento [15]. Os três sistemas possuiriam capacidade limitada, porém de natureza diferente: o laço fonológico seria capaz de armazenar temporariamente informações sonoras e relativas a fala, o bloco de rascunhos visuoespacial armazenaria informações visuais e espaciais e o executivo central seria um sistema de processamento geral. Se assumiu que o armazenamento seria dependente do traço de memória que desapareceria aos poucos, podendo ser renovado pela repetição.



**Figura 1:** O modelo de três componentes proposto por Baddeley & Hitch. Da esquerda para a direita: bloco de rascunhos visuoespacial, executivo central e laço fonológico. Retirado de [15].

Os estudos sobre o laço fonológico são mais abundantes, geralmente resultando em diferentes efeitos, ou seja, fenômenos que exprimem diferenças em armazenar uma série de fonemas ou palavras. Alguns desses efeitos serão descritos abaixo.

Um dos primeiros efeitos registrados é o **efeito de similaridade fonológica** (ou similarity effect), consistindo em que letras ou palavras similares são armazenadas de forma pior se possuem fonemas similares [9,40,41]. Por exemplo, os fonemas das letras B, D, T, G, C e P em inglês são mais similares do que F, K, Y, W R, G e produziram mais erros durante os experimentos envolvendo sua memorização e evocação. O mesmo para as palavras man, cat e cap (similares) e pit, day e cow (não similares). Outro efeito investigado foi o chamado **efeito de similaridade de significado** (ou meaning similarity), ou seja, se palavras demonstravam diferenças no armazenamento e evocação quando possuindo significados similares ou não (a exemplo: huge, big, long são similares em inglês). O resultado foi que apenas quando a tarefa envolvia a LTM que se encontrou esse efeito de forma significativa [8,9]. Um terceiro fenômeno é o **efeito do tamanho da palavra** (ou word length effect), consistindo em que palavras maiores são armazenadas e evocadas de forma pior que palavras menores [16]. Por exemplo, as palavras sum, pad, beg e top (pequenas) e as palavras university, refrigerator e hippopotamus (grandes). A interpretação dada a esse último é que palavras maiores precisam de mais tempo para serem subvocalizadas e repetidas, resultando em um maior decaimento do traço da memória e pior evocação. Se o efeito do tamanho da palavra é dependente da subvocalização, então suprimindo ela o efeito poderia desaparecer. Quando a subvocalização foi suprimida através da repetição de uma palavra ('the') o efeito em questão desaparece [16], sendo palavras longas e curtas pobremente armazenadas. Outro efeito que desaparece com essa supressão é o efeito de similaridade quando o material

<sup>1</sup>Do inglês *Central executive*.

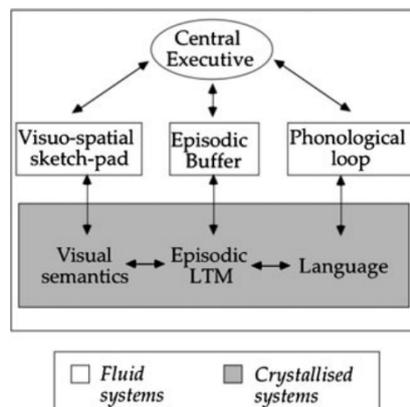
<sup>2</sup>Do inglês *Phonological loop*.

<sup>3</sup>Do inglês *Visuospatial sketchpad*.

apresentado é visual [13], sugerindo que materiais que foram escutados ganham acesso obrigatório no armazenamento fonológico enquanto materiais lidos precisam ser subvocalizados pra serem registrados.

Um último ponto interessante a ser discutido sobre esse sistema é o questionamento feito por Baddeley [12]: qual seria a função do laço fonológico? Ele cita o caso de uma paciente com um déficit apenas na capacidade STM fonológica que, como consequência, tinha um prejuízo muito grande na capacidade de aprender novos idiomas (poucas palavras) [14]. Assim, parecia que o laço fonológico era necessário para o aprendizado de informações fonológicas. STM e LTM se tornavam, assim, sistemas conectados.

Ao longo dos anos, o Modelo Multicomponente de Memória de Trabalho foi sendo aperfeiçoado e novas características foram incorporadas. O tampão<sup>4</sup> episódico foi um sistema incorporado para explicar como episódios, agregados<sup>5</sup>, informações sensoriais fonológicas, visuais, espaciais seriam integradas e mantidas ativas. Esse tampão manteria uma conexão com a percepção e com a LTM para manter representações multidimensionais [12]. O modelo, agora agregando informações de mais de 15 anos de investigação, foi representado como um sistema mais complexo, dinâmico e é esquematizado na figura 2 [11].



**Figura 2:** O Modelo Multicomponente de Memória de Trabalho agregando mais um subsistema, o buffer episódico, e mostrando a interação com a memória de longa duração, capacidades semânticas e linguagem. Retirado de [11]

### 1.1.2 Ritmos Cerebrais

Oscilações cerebrais são flutuações rítmicas no registro de campos elétricos extracelulares cuja origem é o tecido nervoso. Esse registro pode ser feito de diversas maneiras, sendo caracterizado pelo tipo de eletrodo e sua localização, e por ser capaz de observar distintos fenômenos. O eletroencefalograma (EEG) posiciona um conjunto de eletrodos na superfície do escalpo enquanto o eletrocorticograma (ECOG) utiliza uma versão mais compacta, numa espécie de pequena folha, e é posicionado no espaço subdural. Um eletrodos pode, também, ser colocado profundamente no encéfalo e ser compostos de múltiplos pontos de registro (ou múltiplos eletrodos), registrando simultaneamente múltiplas camadas ou uma porção grande de uma região.

A natureza estocástica do comportamento dos neurônios imediatamente torna intrigante o fato da observação de oscilações no encéfalo. Esse fenômeno representa uma atividade sincronizada de populações neuronais que, somadas no tempo e no espaço, integradas durante uma dinâmica de comportamento neuronal e pelas regiões anatômicas, produzem um sinal capaz de atravessar os tecidos biológicos, ser conduzido e registrado pelos eletrodos mencionados anteriormente. Apesar de um comportamento coletivo, essa natureza oscilatória observada parece possuir algumas raízes na própria natureza de alguns neurônios em ressonar em diferentes frequências devido a suas propriedades intrínsecas [76, 107]. Das fontes conhecidas, a que possui o maior papel na produção do sinal é a atividade sináptica sincronizada, e dentre as outras fontes pode-se citar potenciais de ação de cálcio<sup>6</sup>,

<sup>4</sup>Do inglês *buffer*.

<sup>5</sup>Do inglês *chunks*.

<sup>6</sup>Do inglês *Calcium Spikes*.

correntes intrínsecas, propriedades ressonantes, hiperpolarizações pós-disparo, junções comunicantes e interações entre neurônios e células gliais [31].

Uma breve revisão sobre as oscilações teta, gama e alfa será feita a seguir, apontando suas possíveis bases fisiológicas e funções no encéfalo.

**Teta** As oscilações teta, geralmente definidas como a banda de 4-8Hz, já foram extensivamente observadas no encéfalo humano, em ratos, em fatias e culturas celulares. Segundo Jensen [83], umas das descobertas mais importantes a respeito destas oscilações é seu papel na codificação de informações dependentes de fase no hipocampo. A medida que um rato se desloca no espaço, diferentes posições são codificadas pelo disparo de diferentes neurônios no hipocampo. A área no espaço em que determinado neurônio dispara é chamada de campo local (em inglês, *place field*). Neurônios que tem campos receptivos locais são chamados de células de lugar [125]. Durante o movimento do rato, diferentes células de lugar disparam em diferentes fases de um ciclo teta, sendo que a medida que ele se aproxima do campo local de uma célula, esta dispara em fases cada vez menores [126]. Esse fenômeno ficou conhecido como **precessão de fase** e é um exemplo de como informações são codificadas pela fase de uma oscilação. Outro fenômeno observado é a **compressão temporal**: diferentes eventos, separados no tempo por períodos grandes (ordem de segundos), são agrupados dentro de um ciclo teta como uma sequência, o que permite (i) prever e informar uma sequência de eventos, informações ou movimentos (ii) e propiciar a formação de memórias heteroassociativas. Memórias heteroassociativas se referem a formação de conexões sinápticas entre células que representam diferentes informações e que, neste caso, se ativam em sequências temporais. através de canais lentos de NMDA [79].

Além das evidências de que as oscilações teta modulam o tempo dos disparos dos neurônios, como no caso das células de lugar, se observou que sua fase modula o poder das oscilações gama no hipocampo [21, 27], podendo causar uma sincronização de gama entre regiões e promover o fluxo de informações (EC<sup>7</sup> ou CA3<sup>8</sup> para CA1<sup>9</sup>) [39]. A origem de teta é difícil de ser definida, uma vez que é encontrada em diversas regiões (como neocórtex e hipocampo) e deve levar em conta a entrada colinérgica tônica vinda de regiões-chave (MS-DBB<sup>10</sup> para o hipocampo) [101], propriedades sinápticas (como a dinâmica dos canais  $GABA_A$  lentos) [32, 97, 161, 163], propriedades de circuito [32, 53] e propriedades intrínsecas dos neurônios e regiões isoladas [64].

A oscilação teta já foi correlacionada com a formação de memórias de longo prazo [51], sua evocação [102] e com tarefas de memória de trabalho [59, 84, 136].

**Gama** As oscilações gama são a atividade sincronizada de populações de neurônios cuja frequência está entre 30-100Hz ou, as vezes, abrangendo frequência mais altas. Elas já foram intensivamente estudadas em registros in vivo e in vitro [33], em especial no sistema visual [26, 65, 71] e no hipocampo [37]. Dois modelos sobre sua origem propõe que a interação local de neurônios inibitórios entre si, ou com neurônios excitatórios, seria suficiente para gerar oscilações gama, sendo sua frequência determinada pela cinética dos canais  $GABA_A$  (i.e. pelas hiperpolarizações geradas pelas correntes inibitórias). Esses modelos são chamados, respectivamente, de ING<sup>11</sup> e PING<sup>12</sup> [162].

A atividade na frequência gama geralmente é atribuída ao processamento de informação [83], sendo seus possíveis papéis funcionais a integração sináptica através de sincronização, a comunicação entre regiões (comunicação através de coerência) [56] e a formação de representações complexas unindo diferentes propriedades (*binding problem*<sup>13</sup>) [83].

---

<sup>7</sup>Córtex Entorrinal.

<sup>8</sup>Cornu Ammonis 3, região do hipocampo.

<sup>9</sup>Cornu Ammonis 1, região do hipocampo.

<sup>10</sup>Medial septum-diagonal band of Broca

<sup>11</sup>Interneuronal network gamma.

<sup>12</sup>Pyramidal- interneuronal network gamma.

<sup>13</sup>*Binding problem* se refere ao problema de como o cérebro consegue combinar elementos cujas origens são diferentes (vias sensoriais, memórias armazenadas em locais diferentes) e formar representações mais complexas. Por exemplo: um quadrado azul combinaria traços geométricos com a cor azul.

**Teta-gama** Além de serem observadas separadamente, as oscilações teta e gama também são encontradas como oscilações acopladas. Quando a amplitude uma oscilação rápida, i.e. gama, ocorre em valores específicos da fase de uma oscilação mais lenta, i.e. teta, se diz que essas oscilações possuem um acoplamento fase-amplitude [35, 38, 127, 130, 155]. Esse acoplamento já foi observado no córtex [35] e no hipocampo [111] de humanos, sendo a força desse acoplamento preditivo de performance em tarefas de memória de trabalho [7].

**Alfa** As oscilações alfa foram o primeiro sinal de EEG registrado em humanos. Esse registro feito pelo alemão Hans Berger em 1924 [22], para o qual atribuiu a primeira letra do alfabeto grego para o nome do ritmo dominante de 10Hz que observou. O fenômeno chamado de supressão alfa, uma diminuição na amplitude oscilatória observada em eletrodos posteriores, se observa desde os experimentos de Berger quando um indivíduo abre os olhos, sugerindo estar associado com o processamento visual. Porém, o mesmo efeito foi observado quando os indivíduos estavam de olhos abertos em uma sala completamente escura [121] e durante o processamento de informações semânticas em áreas frontais [90, 94], sugerindo que talvez se trate de um fenômeno *top-down*, ao invés de um *bottom-up*<sup>14</sup>. O aumento ou diminuição no poder de alfa pode ser associado com sincronização ou dessincronização de disparos de neurônios dentro da banda alfa. A supressão de alfa como uma dessincronização sugere que, durante o processamento de informação, uma grande população de neurônios deixa de oscilar em sincronia [96]. Algumas informações sobre esses eventos de dessincronização, também chamados de ERDs<sup>15</sup>, são [96]:

- os ERDs em alfa (7-13.5 Hz) podem ser observados em resposta a uma variedade de diferentes tipos de tarefas [135]
- ERD em alfa não é um fenômeno unitário. Diferentes tarefas são correlacionadas com diferentes bandas de frequência, reatividade e topografia. ERD em alfa baixo (7-10Hz) é topograficamente mais disperso sobre todo o escalpo enquanto o ERD do alfa alto (10-13.5 Hz) é mais restrito. O primeiro dos ERDs (7-10Hz) não é muito bem compreendido, sendo relacionado com processos de atenção geral, enquanto o ERDs da faixa mais alta parece estar relacionado com demanda de processamento semântico [89, 91–94]
- a série temporal dos ERDs mostra três características típicas em diferentes tarefas: um início tardio 200 ms após o estímulo [95], um pico de dessincronização entre 350-650 ms e um pico de resincronização entre 900 ms e 2000 ms [152, 165]
- a duração dos ERDs é intimamente relacionada com a duração da tarefa [87, 88, 118]

A ideia de um **estado de repouso** do cérebro ou de uma região cerebral pode ser descrita como "uma área que não tem nada para fazer" [2], e é usualmente testada observando regiões que supostamente não estão envolvidas em uma determinada tarefa. Se observou ritmos  $\mu$ <sup>16</sup> sincronizados durante a visão de padrões espaciais [98] e ritmos  $\mu$  aumentados durante a leitura [132]. Uma suposição é que o córtex motor primário possui uma organização que separa a mão, o pé e áreas da face com um grande número de conexões dentro dessas áreas e poucas conexões entre elas [49], e alguns resultados mostraram que durante movimentos do pé a área do mão no córtex apresentou um ritmo  $\mu$  aumentado [133], corroborando para a ideia que, durante algumas tarefas, as áreas que não estão envolvidas ficam em um estado de repouso, mesmo que estejam tão próximas como dentro do córtex motor primário.

Em uma tarefa motora específica, um indivíduo teve que realizar uma entre duas possíveis respostas a pistas visuais: fazer um sequência de movimentos com os dedos da mão em um teclado

<sup>14</sup>Processos *top-down* se referem a processos controlados por regiões responsáveis por associar informações e promover funções como o pensamento ou a consciência. Processos *bottom-up* se referem a aqueles realizados por áreas sensoriais ou em decorrência de informações sensoriais. Com o exemplo do texto: se acreditava que a falta de informações sensoriais seria responsável pela supressão alfa, porém evidências mostrando que o mesmo fenômeno foi encontrado durante o processamento de informações, sugerindo que não seja causado pela falta de informações, mas por algum processo executivo do cérebro.

<sup>15</sup>Do inglês *event-related desynchronization*. *Event-related* consiste em uma técnica em que se analisa as médias de séries temporais de dados de registro eletrofisiológicos durante a performance de alguma tarefa. Em teoria, quando se faz a média dos registros, se anula o ruído e é possível observar fenômenos pareados com fases (momentos) daquela tarefa.

<sup>16</sup>Ritmo de frequência alfa relacionado com o aumento da atividade motora central sobre a área da mão durante estimulação 'flicker' [28].

(resposta chamada de "actually perform the movements", condição ACT) ou segurar os movimentos e não realizá-los (resposta chamada de "inhibit the response, INH condition). Se observou um ERD na faixa alta de alfa (11-13Hz), que reflete o ritmo mu, durante a condição ACT, mas um ERS durante a condição INH [74]. Além disso, estimulação magnética transcraniana (TMS) provocou um potencial motor evocado (MEP) reduzido na área da mão durante a condição INH em relação às condições ACT e basal. Em pacientes com distonia idiopática, uma doença muscular relacionada com um déficit da circuitaria inibitória, não se observou redução dos MEPs ou ERS durante a condição INH. O ERS durante a condição INH só foi observado quando os indivíduos tiveram treinamento motor da resposta antes do experimento. Um estudo posterior mostrou uma diminuição do sinal BOLD<sup>17</sup> durante a condição INH [75]. Durante a imagética motora, foi observado um ERD sobre as áreas contralaterais do humúnculo, associadas com o armazenamento de traços relevantes de memória, e um ERS sobre as áreas ipsilaterais, que não estariam envolvidas no armazenamento de traços relevantes [123, 134]. Esses resultados sugerem que o aumento na atividade oscilatória de alfa reflete uma inibição ao evocar traços motores armazenados [96], sendo essa inibição bem definida dentro de uma região cortical, estando associada com eventos relacionados de sincronização e com uma diminuição do sinal BOLD.

Utilizando tarefas com informações sensoriais de modalidades diferentes (i.e. sentidos diferentes), se observou aglomerados de poder em alfa correlacionados com discriminação visual e auditiva quando os testes eram apresentados com distratores [115]. Nesse trabalho, os autores descrevem: i) uma diminuição do tempo de reação para a discriminação quando as tentativas usaram pistas; ii) o contraste entre a atividade oscilatória entre pistas visuais e auditivas mostrou uma diminuição na atividade de alfa (9-11Hz) em sensores sobre áreas do córtex occipital mas um aumento relativo em alfa/beta (14-16Hz) em grupos de sensores sobre áreas temporais direitas; iii) quando o teste visual foi apresentado com um distrator auditivo, o poder de alfa pré teste foi correlacionado positivamente com os tempos de discriminação em um grande grupo de sensores sobre os córtices occipital, central e frontal e quando o teste auditivo era apresentado com distrator visual, o poder de alfa/beta foi correlacionado com os tempos de discriminação em um pequeno grupo de sensores centro-parietais.

Outro estudo de tarefas envolvendo múltiplas modalidades sensoriais reportou um aumento do poder de alfa quando a atenção era direcionada à modalidade auditiva e uma diminuição quando direcionada a modalidade visual [52, 57]. Aumento relativo de alfa também foi reportado em sensores posteriores quando a atenção foi direcionada para as modalidades auditiva [164] e somatossensorial [20]. O último estudo também observou um aumento de poder de alfa e beta sobre os córtices somatossensoriais quando a atenção foi direcionada para a modalidade visual. Mais estudos de tarefas que utilizam mais de uma modalidade sensorial são mostradas na tabela 2.

Estudo	Paradigma de <b>Atenção</b>	Poder de Alfa	Método	Localização
[52, 57]	<b>Visual</b> vs Auditivo	-	EEG	Eletrodos posteriores
[52, 57]	Visual vs <b>Auditivo</b>	+	EEG	Eletrodos posteriores
[20]	Visual vs <b>Somatossensorial</b>	+	MEG	Eletrodos posteriores
[164]	Visual vs <b>Auditivo</b>	+	EEG	Eletrodos posteriores
[20]	<b>Visual</b> vs Somatossensorial	+	MEG	Córtex somatossensorial
[63]	<b>Visual</b> vs Auditivo	+	ECOG	Córtex auditivo
[54]	Visual vs <b>Auditivo</b>	-	MEG	Córtex auditivo direito
[23]	Visual vs <b>Auditivo</b>	+	MUA	V2 and V4
[24]	<b>Visual</b> vs Auditivo	-	MUA	V1
[67]	<b>Somatossensorial</b>	-	MEG	Córtex somatossensorial

**Tabela 2:** Resumo de resultados sobre a modulação de alfa em tarefas envolvendo mais de uma modalidade. Em negrito: o estímulo sensorial em que os indivíduos focaram sua atenção durante a tarefa. As abreviações dessa tabela são: EEG, eletroencefalograma; MEG, magnetoencefalograma; ECOG, eletrocorticograma; MUA, multi-unit array; V1, V2 e V3, áreas do córtex visual.

Tarefas de memória de trabalho de escaneamento consistem em um indivíduo manter em sua memória por alguns segundos um conjunto de itens armazenado e testar diversas propriedades dessa função cognitiva. Esse tipo de tarefa começou com Sternberg [153] e se observou um aumento de alfa relacionado com ERS<sup>18</sup> durante o período de retenção de informações [30, 42, 70, 80, 94, 141, 144] e uma

<sup>17</sup>Blood-oxygen-level-dependent é um método usado em ressonância magnética funcional.

<sup>18</sup>*Event-related synchronization.*

diminuição de alfa relacionada com ERD após o teste dos itens com a evocação das informações. Além disso, o poder de alfa aumenta com o número de itens armazenados [80, 94, 144]. Uma visão geral de estudos que reportaram um aumento de amplitude e sincronia da atividade oscilatória na banda alfa em tarefas de armazenamento de memória de trabalho é mostrada na tabela 3, adaptada de [140].

Estudo	Tarefa	Método	Frequência	Localização
[60]	Sternberg	EEG	7.5 - 14Hz	Córtex occipito-parietal
[80]	Sternberg	EEG	9-12Hz	Eletrodos posteriores e centrais
[145]	Sternberg	EEG	7.5-13.7Hz	Eletrodos posteriores
[138]	Sternberg	EEG	9-12Hz	Eletrodos posteriores
[25]	Sternberg	MEG	8-12Hz	Eletrodos parieto-occipitais
[154]	DMS Visual	EEG	9-12Hz	Eletrodos occipitais
[70]	DMS Visual	EEG	8-12Hz	Eletrodos posteriores
[142]	DMS Visual	EEG	8-12Hz	Eletrodos parieto-occipitais
[85]	DMS Visual	MEG	8-13Hz	Lobo occipital
[129]	DMS Visual	MEG	10-14Hz	Córtices occipital, parietal, temporal e frontal
[139]	DMS Visual	MEG	10-14Hz	Córtex pré-motor, PFC esquerdo, IPL
[86]	DMS Auditivo	MEG	9-12Hz	Córtex temporal superior
[68]	DMS Somatossensorial	MEG	8-14Hz	Córtex parietal e SII direito
[72]	Ordem Temporal/DMS	EEG	9-12Hz	Eletrodos parietais/occipitais
[117]	Memória Sacádica	MEG	8-12Hz	Eletrodos parietais posteriores e occipitais
[103]	Sternberg Auditiva	MEG	6-12Hz	Eletrodos posteriores, centrais e anteriores esquerdos

**Tabela 3:** Resumo de estudos de manutenção da memória de trabalho em que há um aumento das oscilações alfa. Adaptado de [140]. Abreviações desta tabela: DMS<sup>19</sup>, *delayed match-to-sample*; PFC, córtex pré-frontal; IPL, lobo parietal inferior; SII, córtex somatossensorial secundário.

Muitos estudos já focaram na origem e mecanismos das oscilações alfa. Os mais antigos mostraram o ritmo alfa sobre regiões occipitais, parietais e temporais posteriores, considerando o córtex visual uma das fontes [43]. Já se sugeriu que o tálamo [4], circuitos tálamo-corticais e cortico-corticais, fosse responsável pela geração do ritmo alfa cortical [151]. O alfa cortical já foi correlacionado com atividade talâmica observada por EEG, PET e fMRI [61, 100] e pela observação de junções comunicantes entre células talâmicas capazes de disparos rítmicos na frequência alfa [73]. A ideia de um marcapasso talâmico como gerador do alfa já foi abandonada [18], pois se demonstra que a atividade do alfa é difusa e com diferentes frequências em todo cérebro [109, 110]. Três suposições ainda são válidas hoje sobre o alfa [96]:

1. alfa não é gerada por um marcapasso talâmico
2. a alfa cortical é modulada por uma rede tálamo-cortico-talâmica
3. alfa não é um fenômeno unitário, abrange diferentes oscilações com diferentes frequências

Um possível mecanismo que poderia ajudar a explicar ERS localizados na banda alfa e beta baixo no estado acordado é a interrupção seletiva ou inibição da transferência de informação no circuito tálamo-cortical [131], sendo o aparecimento dos fusos de sono<sup>20</sup> durante períodos inconscientes relacionado com a redução de processamento cortical de informação por um bloqueio sináptico de transmissão através do tálamo [150]. Então, durante sono não-REM, todo o córtex deve estar em uma espécie de estado de repouso da mesma forma que durante tarefas específicas algumas áreas devem passar por curtos períodos desse estado de repouso [131].

Algumas teorias foram desenvolvidas na tentativa de propor uma função para a oscilação alfa. Dentre essas, se destacam três: Hipótese Tempo de Inibição<sup>21</sup>, Hipótese do Bloqueio por Inibição<sup>22</sup> e Hipótese da Seleção Oscilatória<sup>23</sup>.

A primeira delas, Hipótese Tempo de Inibição, propõe a ideia de que as oscilações alfa são importante para o *timing* de processos neurais [96]. Tarefas envolvendo informações táteis em ratos [50, 124] mostram que as vibrissas dos animais possuem diferentes estados de movimento, sendo o estado *Twit-ching* usado para focar atenção e antecipar estímulos e oscilando de forma a estar coerente com as

<sup>20</sup>Do inglês *Spindles*, são oscilações que tem frequência similar ao alfa e beta baixo, na banda de 7-14Hz [108].

<sup>21</sup>Do inglês *Inhibition-Timing Hypothesis*.

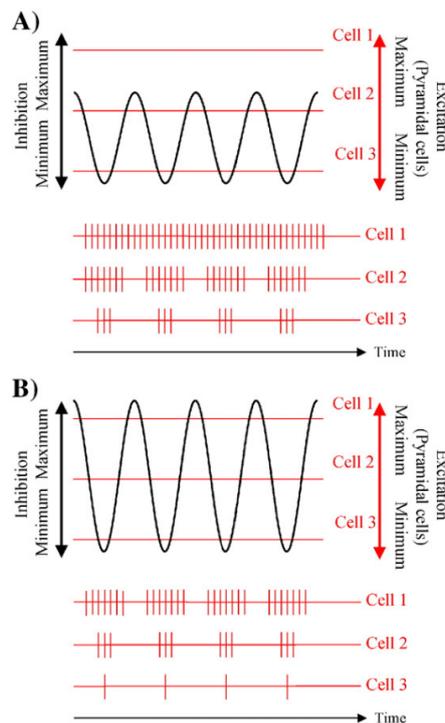
<sup>22</sup>Do inglês *Gating by Inhibition Hypothesis*.

<sup>23</sup>Do inglês *Oscillatory Selection Hypothesis*.

oscilações alfa do circuito tálamo-cortical.

Nicolelis e Fanselow relatam que existem três comportamentos diferentes que podem ser observados em ratos quanto ao movimento das vibrissas: um estado sem movimentos, o estado chamado de *twitching* e um chamado de *whisking*, este último relacionado com exploração ativa. Durante o estado *twitching*, células tálamo-cortical no VPM entram em um modo de bursting rítmico, produzindo potenciais de ação de cálcio de baixo limiar. Além disso, durante esse estado é observado uma coerência na banda alfa (7-12 Hz) entre células, aparecendo primeiro no córtex sensorial e depois no VPM<sup>24</sup>. Depois do início da atividade oscilatória no circuito tálamo-cortical, as vibrissas começam a se mover para a frente e para trás com a mesma frequência e de forma coerente porém com uma diferença de fase em que o movimento para a frente precede em 30-40ms a ocorrência de uma descarga de disparos<sup>25</sup> de células tálamo-corticais. Essa janela temporal possui a maior probabilidade de um estímulo resultar em uma resposta neural no VPM.

Então, essa teoria propõe que o animal está em um estado de expectativa com a atenção focada para criar um período de hipersensibilidade antes de um estímulo. Para isso, o cortex inicia um processo *top-down* para aumentar a codificação de um estímulo quando ele ocorrer através da inibição de áreas não relevantes para uma tarefa específica. Como exemplo, os ratos focam no sentido tátil das vibrissas na expectativa de um estímulo futuro. Durante períodos de maior amplitude alfa, mais células mudam o modo de disparo para um modo mais sincronizado com a oscilação por causa do aumento da inibição. Assim, mais inibição causa uma seleção dos disparos das células e a sincronização aumenta a comunicação neural. A figura 3, retirada da figura 1 de [96], ilustra essa teoria.



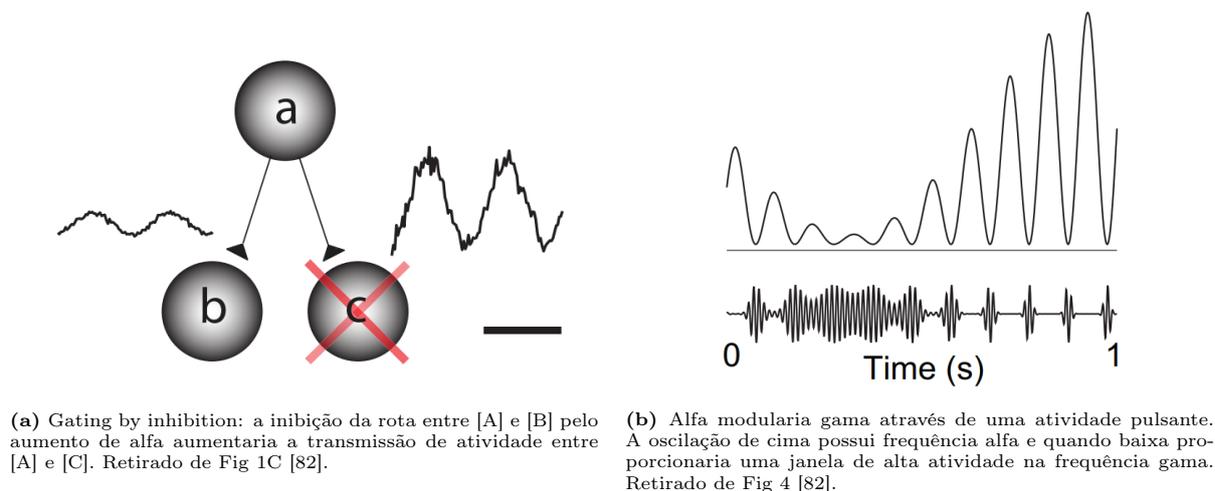
**Figura 3:** Inhibition-timing hypothesis: a amplitude da oscilação alfa determina as janelas de disparos das células. As linhas horizontais vermelhas gradam diferentes níveis de excitação, os traços verticais vermelhos simbolizam disparos e a oscilação preta representa uma inibição na frequência alfa. Em A) células são pouco inibidas; a célula 1 está em disparo tônico. Em B) maior a amplitude alfa, maior a inibição, menores as janelas temporais de disparo e a célula 1 perde a tonicidade do disparo. Retirado de Fig. 1 de [96].

A segunda teoria, Hipótese do Bloqueio por Inibição, presume que a atividade alfa bloqueia rotas de informação de tarefas irrelevantes, selecionando aquelas rotas informação relevantes para determinada tarefa [82]. Em outras palavras, se a informação pode fluir de uma rede [A] para uma rede [B] e

<sup>24</sup>Núcleo ventral postero-medial do tálamo.

<sup>25</sup>Burst.

[C], o aumento da atividade alfa bloquearia a rede irrelevante [C] e a informação fluiria apenas para a rede relevante [B]. Os autores propõem que o papel da atividade alfa acontece por uma *inibição pulsada*, o que significa que a atividade oscilatória produz turnos de inibição a cada 100 ms [114], argumentando que isso é consistente com a modulação alfa sobre a atividade gama [128, 160], com a operação física de alfa [156, 158] e com a fase de alfa durante o pré-estímulo na detecção visual [29, 113]. Quanto maior a atividade alfa, menor a janela de atividade gama, sendo alfa capaz de promover uma inibição graduada através do bloqueio da atividade gama de forma física. Se alfa é forte, a janela temporal de processamento é pequena, se alfa diminuir de magnitude, essas janelas se tornam maiores [82]. As figuras na figura 4, retiradas de [82], ilustram essa hipótese.



**Figura 4:** Gating by inhibition hypothesis. Retirado de [82]

A terceira teoria, Hipótese da Seleção Oscilatória, propõe que a atenção se aproveita da natureza rítmica de muitos estímulos, alinhando a atividade oscilatória cerebral com essas ritmos sensoriais [147]. Assim, informações mais relevantes podem chegar nos circuitos quando eles estiverem mais excitados, melhorando seu processamento. A atenção operaria de forma rítmica quando o estímulo também fosse rítmico, e utilizaria um modo contínuo de processamento quando não fosse, caracterizado por um aumento do poder gama. Outra ideia é a detecção ativa (*active sensing*) [148], exemplificada através de mecanismos de ecolocalização, mostra que mesmo os sentidos que parecem passivos podem ser modulados pela atividade cerebral. Então, mesmo quando estímulos fossem contínuos, mecanismos de amostragem no momento de captar a informação sensorial poderiam torná-los rítmicos. Essas duas ideias, segundo [55], são intimamente relacionadas.

De fato, as discussões acerca da funcionalidade das oscilações alfa ainda estão totalmente em aberto. Algumas supõem, por exemplo, que a alfa tem um papel diferente da teta [140], se acoplando com as oscilações gama para fazer uma leitura de itens (informações armazenadas) relevantes e inibir itens irrelevantes, enquanto isso as oscilações teta estariam se acoplando com as oscilações gama para fazer uma segmentação de informações e repetição (*rehearsal*) delas. Alfa estaria mais associada com o armazenamento de informações visuo-espacial enquanto teta estaria relacionada com o armazenamento de múltiplos itens e estando espacialmente mais difusa. Os autores argumentam que se o conteúdo da memória de trabalho muda entre os dois tipos (visuo-espacial para múltiplos-itens), os dados coletados também mudariam em relação à atividade alfa e teta. Entretanto, outros autores propõem que alfa e teta são basicamente a mesma oscilação que, de alguma forma, consegue tanto realizar as tarefas como a inibição funcional que são atribuídas as duas oscilações [17].

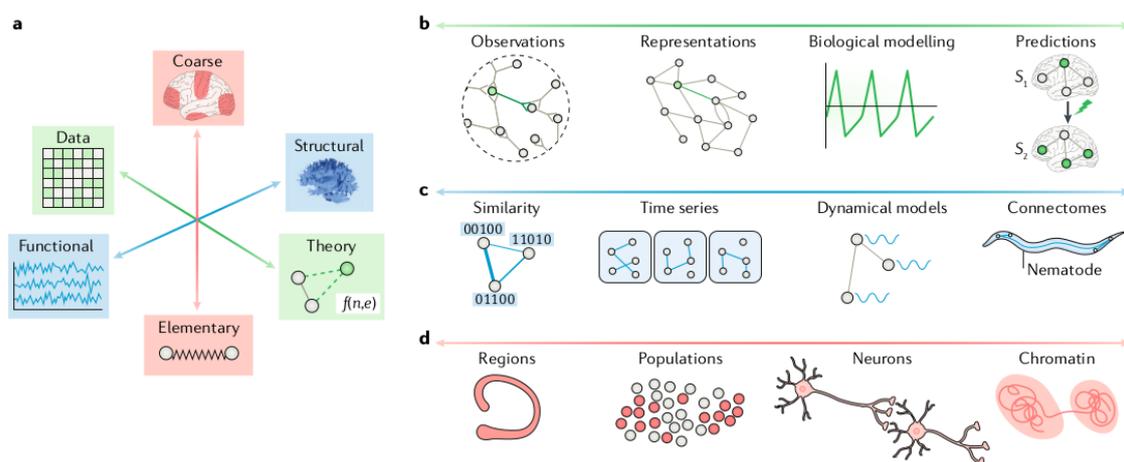
### 1.1.3 Modelos em Teoria

No livro *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neuronal Systems*, Peter Dayan e L.F. Abbott descrevem existir três abordagens para modelagem na neurociência teórica.

Na primeira abordagem se utilizam **modelos descritivos** para responder perguntas do tipo **o que?**. Esses modelos costumam resumir uma grande quantidade de dados experimentais na tentativa de caracterizar com precisão o que fazem os neurônios e circuitos neuronais. Existem também os **modelos mecanicistas**, aos quais a pergunta **como?** é endereçada e se propõem a explicar como o sistema nervoso opera com base nos conhecimentos de anatomia, fisiologia e circuitaria. O terceiro tipo são os **modelos interpretativos**, aos quais a pergunta central é **por quê?** e utilizam princípios computacionais e da teoria de informação para explorar o significado dos fenômenos observados, buscando explicar porque o sistema nervoso opera da forma que faz [45].

Como desfecho, os autores argumentam ser frequentemente difícil escolher o nível apropriado de modelagem, sendo bastante comum a assunção de que um modelo mais detalhado é necessariamente melhor ou superior. Porque modelos representam conexões entre níveis diferentes de entendimento, eles precisam ser detalhados o suficiente para fazer contato com o nível inferior mas simples o suficiente para permitir seu entendimento claro no nível superior. [45]

No artigo *On the nature and use of models in network neuroscience* [19], Basset et al exploram diversos conceitos sobre modelagem dentro do campo da neurociência de redes. De forma bastante interessante, eles propuseram que os modelos de neurociência teórica e computacional estão dispostos em um espaço de três dimensões, sendo cada uma delas uma propriedade de sua construção. A figura 5, retirada de [19], ilustra essa decomposição em dimensões.



**Figura 5:** Três possíveis dimensões das propriedades de modelos em neurociência teórica e computacional. Retirado de [19]

Segundo os autores, as três dimensões são contínuas e estendem as seguintes propriedades:

- desde representação de dados até teoria pura (ou 'primeiros princípios')
- desde realismo biológico até estimativas fenomenológicas de capacidades funcionais (fenomenologia funcional)
- desde descrições elementares até aproximações grosseiras

Ainda, em uma caixa de texto, os autores dão uma descrição lúcida, de perspectiva filosófica, sobre modelos em geral. O texto, retirado do **Box 1 | Model theory — a philosophical perspective** de [19] é traduzido <sup>26</sup> e mostrado em abaixo, e também em formato original no Apêndice D.

*"Teorias recentes sobre modelos visam distinguir tipos únicos de modelos uns dos outros e identificar elementos estruturais de modelos que são generalizáveis em subcampos. Um modelo é uma representação funcional de uma característica do mundo. Isto é, um modelo descreve o que algo é em termos de alguns de seus aspectos mensuráveis para produzir percepções sobre como funciona. Existem*

<sup>26</sup>Tradução livre do autor.

*pelo menos quatro tipos básicos de modelos. Alguns modelos são escalares, iluminando um recurso, reduzindo ou expandindo-o. Alguns modelos são idealizados, criando representações simplificadas e abstratas. Outros modelos são analógicos, gerando estruturas comparativas no nível material ou formal. Ainda, outros modelos são fenomenológicos, representando elementos meramente observáveis. Na medida em que todos os modelos são representações, eles enfrentam a difícil tarefa de definir a relação que eles têm para o recurso que modelam. O que os torna dispositivos heurísticos? Como sua precisão ou veracidade são determinadas? São os modelos funcionais menos verdadeiros, dada sua distância de subestruturas de materiais? Ou os modelos físicos são menos precisos devido à sua incapacidade de levar em conta a dinâmica do sistema em nível superior? Todos os modelos representam a realidade em algum sentido e falham em representar a realidade em outro. São, portanto, semelhantes à ficção literária. Modelos mobilizam uma aproximação criativa de alguma característica do mundo para um fim identificável. Como tal, os modelos são talvez melhor interpretados como objetos imaginativos e avaliados pragmaticamente. Teorizando modelos como ficções envolve reformulá-los como entidades imaginárias que auxiliam na narrativização de uma sistema. Como acontece com qualquer ficção, a comunidade ou disciplina em questão fornece o princípios que definem como o modelo é gerado e usado. O modelo, portanto, explora possíveis interpretações que são de valor e interesse para a comunidade que o usa para obter intuições que farão o campo avançar. Além disso, na medida em que diferentes modelos representam diferentes características de um sistema, eles podem ser usados conjuntamente para construir esquemas narrativos complementares. Juntos ou separadamente, os modelos podem esclarecer a anatomia e a arquitetura de uma coisa, precisamente por meio do exercício e da provocação da imaginação científica."*

De forma complementar, podemos falar sobre os Níveis de Análise de Marr [112]. David Marr foi um psicólogo e neurocientista britânico que trabalhou no campo da visão computacional, processamento visual e neurociência computacional. Dentre as suas contribuições para as áreas, talvez a mais importante seja sua discussão sobre os diferentes níveis que podem ser aplicados ao se observar um sistema que processa informação. Em seu livro [112], Marr define conceitos importantes como **representação**, **descrição** e **processo** dentro do assunto de processamento de informação. Para ele, uma representação é um sistema formal que torna explícita alguma entidade ou informação, sendo assim, usar uma representação específica cria uma descrição daquelas entidades. Diferentes sistemas numéricos podem ser usados para descrever os números, como os sistemas decimais, binários ou romanos. Diferentes representações evidenciam e escondem diferentes propriedades das entidades, por exemplo: o sistema decimal torna fácil a observação de números múltiplos de 10, enquanto o sistema binário faz o mesmo porém para múltiplos de 2. Um processo é um conceito mais amplo, Marr o exemplifica através da operação de adição: através de regras bem claras, a adição modifica as entidades. Essa modificação, em outras palavras, responde a pergunta **o que está sendo computado?**

Os Níveis de Análise propostos por Marr são:

- **1 Teoria computacional** - o que está sendo computado, qual o objetivo da computação, qual a transformação das entidades e informações
- **2 Representação e algoritmo** - quais as representações utilizadas para as informações (antes e depois da transformação), como a transformação desejada vai ser implementada, quais algoritmos utilizados
- **3 Implementação** - como a representação e o algoritmo vão acontecer fisicamente?

Podemos exemplificar esses níveis através do campo de estudo de Marr: para a visão computacional, o primeiro nível estaria relacionado em responder como extraímos informação sobre formas, profundidade ou contraste, ou seja, que tipo de processos poderiam ocorrer e explicar esses atributos percebidos. O segundo nível se perguntaria qual o tipo de informação sensorial, em quantas dimensões ela é representada (2D, 3D, etc.), são pixels, luminosidade, cargas elétricas? Como duas imagens bidimensionais irão formar uma tridimensional (percepção de profundidade)? O terceiro nível se preocuparia em responder quais os circuitos do cérebro estariam envolvidos nesse processo, o que eles precisam ter, que tipo de arquitetura, etc.

Apesar de sua vida curta, David Marr deixou uma enorme contribuição para o campo da neurociência computacional. Suas ideias mostram que tinha uma percepção privilegiada, observando que

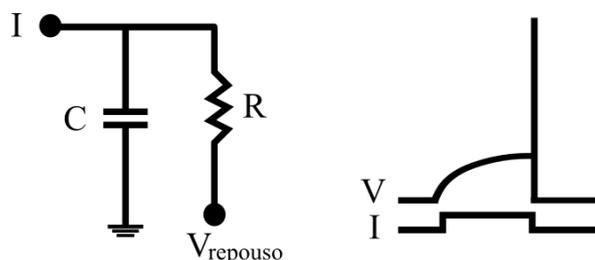
a compreensão sobre como funciona o encéfalo é complexa<sup>27</sup> e deve ser tratada como tal. Abaixo, a tradução<sup>28</sup> de um trecho do seu livro que vale a pena ser compartilhado (original no Apêndice D) [112]:

"...tentar entender a percepção estudando apenas neurônios é como tentar entender o voo de pássaros estudando apenas penas: simplesmente não pode ser feito. Para entender o voo dos pássaros, temos que entender a aerodinâmica; só então a estrutura das penas e as diferentes formas das asas dos pássaros fazem sentido. Mais especificamente, como veremos, não podemos entender por que as células ganglionares da retina e os neurônios do núcleo geniculado lateral têm os campos receptivos que possuem apenas por estudar sua anatomia e fisiologia. Podemos entender como essas células e neurônios se comportam estudando suas conexões e interações, mas para entender por que os campos receptivos são como são - por que são circularmente simétricos e por que suas regiões excitatórias e inibitórias têm formas e distribuições características - temos que saber um pouco da teoria dos diferentes operadores, canais passa-banda e a matemática do princípio da incerteza..."(pag. 27-28)

#### 1.1.4 Modelos Computacionais

Nos parágrafos seguintes, três modelos computacionais que servirão de base para o desenvolvimento deste trabalho serão descritos. O primeiro se refere a um modelo de neurônio individual e suas variações enquanto os dois últimos são modelos de memória de trabalho que envolvem oscilações cerebrais.

**Integra e Dispara** A modelagem computacional de neurônios como circuitos elétricos remonta o ano de 1907 quando Louis Lapicque usou a representação de um circuito elétrico composto de um resistor e um capacitor conectados em paralelo [1] para, respectivamente, a resistência a fuga e a capacitância da membrana de um neurônio (Figura 6).



**Figura 6:** Circuito elétrico que representa as propriedades de capacitância e resistência a fuga da membrana de neurônios (esq). Dinâmica do potencial do circuito RC mostrado à esquerda: o capacitor carrega e o potencial da membrana aumenta até um valor máximo. Nos modelos, o potencial de ação é colocado de forma artificial quando o potencial da membrana atinge um limiar.

O circuito composto por uma capacitor e resistor em paralelo é chamado de circuito RC. Esse circuito tem a característica de armazenar carga no capacitor até que o potencial entre as placas desse capacitor atinja um máximo. O modelo mais simples utiliza esse carregamento como a despolarização da membrana de um neurônio e, quando ultrapassa um valor limiar, um potencial de ação artificial é usado para descarregar o capacitor. O componente de fuga é o resistor e o componente integrador é o capacitor, dando um nome de *leaky integrate and fire* para o modelo.

A equação diferencial que descreve esse sistema elétrico é:

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -V(t) + RI(t) \quad (1)$$

A solução para  $I(t) = I$  é

<sup>27</sup>Aqui, deixo um duplo significado para a palavra 'complexa'. Complexidade pode se referir tanto a algo que é difícil, complicado, mas também é uma característica observada em diversos sistemas, em que diferentes propriedades e fenômenos são observados em diferentes escalas de observação, e o todo não é simplesmente a soma das partes.

<sup>28</sup>Tradução livre do autor.

$$V(t) = RI(1 - e^{-\frac{t}{\tau_m}}) \quad (2)$$

em que

$V$  = potencial da membrana

$R$  = resistência da membrana

$I$  = corrente que passa através da membrana

$\tau_m$  = constante de tempo de integração da membrana

**CUBA e COBA** Os neurônios integra e dispara podem ser modelados de duas formas diferentes, baseados em corrente (current based, CUBA) ou baseados em condutância (conductance based, COBA) [159]. CUBA tem sua equação dada por:

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = (V_{rest} - V) + g_{ex}(E_{ex} - V_{rest}) + g_{inh}(E_{inh} - V_{rest}) \quad (3)$$

na qual

$V$  = potencial da membrana

$V_{rest}$  = potencial de repouso

$\tau_m$  = constante de tempo da integração da membrana

$g_{ex}$  = condutância da corrente excitatória

$g_{inh}$  = condutância da corrente inibitória

$E_{ex}$  = potencial reverso da corrente excitatória

$E_{inh}$  = potencial reverso da corrente inibitória

COBA tem uma equação levemente diferente, dada por:

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = (V_{rest} - V) + g_{ex}(E_{ex} - V) + g_{inh}(E_{inh} - V) \quad (4)$$

Os potenciais pós sinápticos podem ser simulados através de mudanças nas condutâncias excitatórias e inibitórias

$$g_{ex} \rightarrow g_{ex} + \Delta g_{ex} \quad g_{inh} \rightarrow g_{inh} + \Delta g_{inh} \quad (5)$$

que decaem através das equações

$$\tau_{ex} \frac{dg_{ex}}{dt} = -g_{ex} \quad \tau_{inh} \frac{dg_{inh}}{dt} = -g_{inh} \quad (6)$$

sendo

$\tau_{ex}$  = constante de decaimento da condutância excitatória

$\tau_{inh}$  = constante de decaimento da condutância inibitória

É bastante comum os neurônios CUBA serem modelados a partir de injeções de corrente. Então, a partir da Lei de Ohm temos que

$$V = RI \quad e \quad R = \frac{1}{g} \quad \rightarrow \quad I = gV \quad (7)$$

e os termos da equação de CUBA se tornam

$$g_{ex}(E_{ex} - V_{rest}) \rightarrow I_{ex} \quad g_{inh}(E_{inh} - V_{rest}) \rightarrow I_{inh} \quad (8)$$

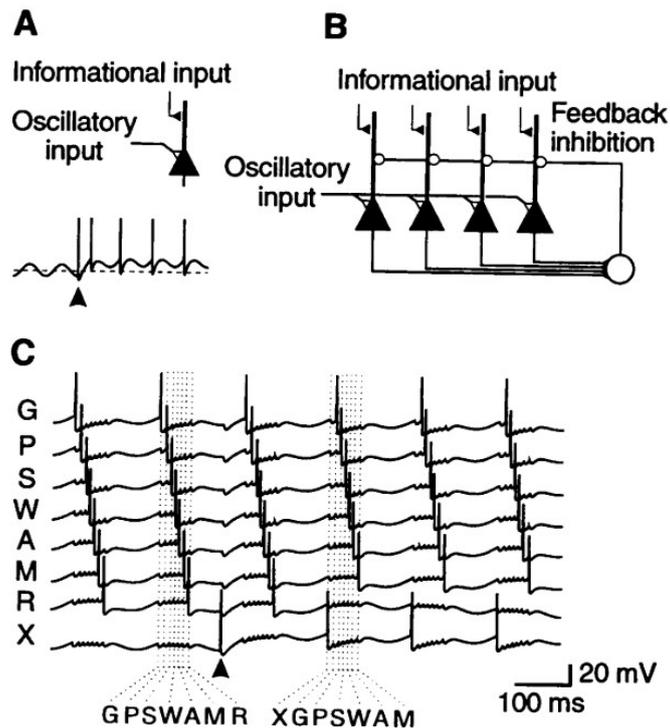
A diferença entre CUBA e COBA é o comportamento da membrana na integração dos potenciais sinápticos: enquanto CUBA integra linearmente os estímulos, no COBA o efeito do estímulo depende do potencial em que a membrana está. Assim, quanto mais despolarizado está, menores os potenciais excitatórios pós sinápticos (EPSPs) e maiores os potenciais inibitórios pós sinápticos (IPSPs) e quando mais hiperpolarizado está a membrana, maiores os EPSPs e menores os IPSPs (tabela 4).

Membrana	Efeito sobre estímulos	
despolarizada	- EPSPs	+ IPSPs
hiperpolarizada	+ EPSPs	- IPSPs

**Tabela 4:** Integração dos estímulos nos neurônios COBA.

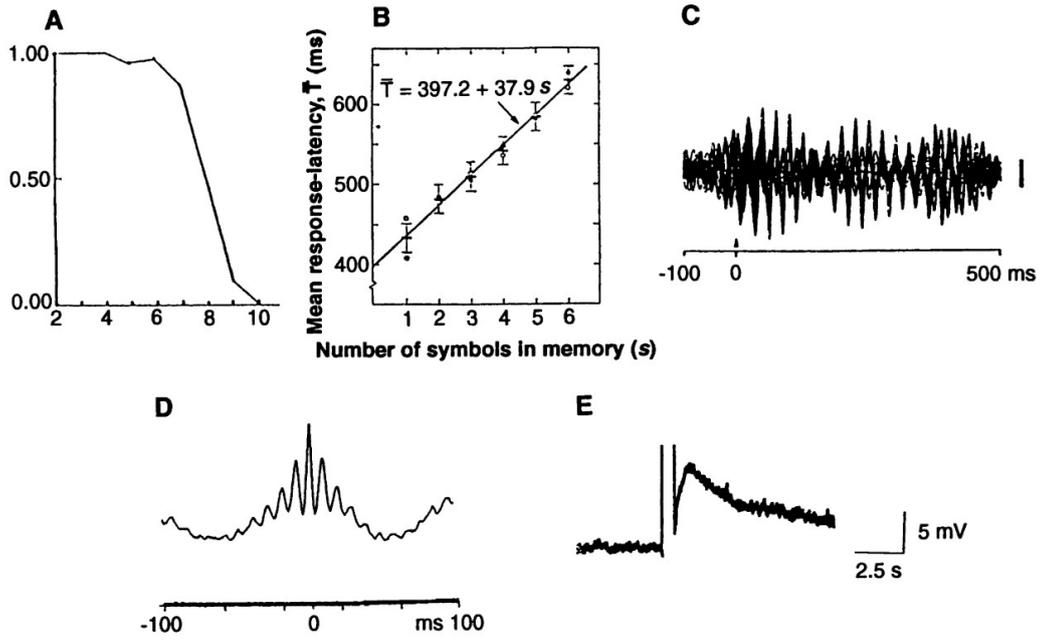
**Lisman & Idiart** O modelo Lisman & Idiart é um modelo computacional de memória de trabalho de múltiplos itens baseado nas oscilações teta e gama [106], tendo sido proposto em 1995 como um mecanismo alternativo à clássica ideia de uma reverberação de neurônios conectados em rede para a manutenção à curto prazo de um conjunto de informações [3, 69, 77, 166]. O modelo em questão se utiliza de um fenômeno eletrofisiológico observado em neurônios hipocámpais e corticais chamado de despolarização pós-disparo (em inglês *afterdepolarization*, ADP) [5, 6, 34], que consiste em um aumento da excitabilidade da membrana após um disparo, caracterizando-se por uma subida lenta e uma descida mais lenta ainda.

O modelo propõe que cada neurônio piramidal possui a capacidade de manter seu disparo periódico em uma frequência similar ao da oscilação em que é estimulado, consistindo assim em um neurônio biestável (Fig 7A). Esses neurônios formam uma rede (Fig 7B), convergindo para uma inibição *feedback* global capaz de gerar subciclos de frequência gama dentro dos ciclos da frequência teta e manter até 7 ( $\pm 2$ ) grupos de neurônios disparando em fases diferentes (Fig 7C).



**Figura 7:** Retirado de Fig. 1 [106]. A) O fenômeno ADP e a corrente oscilatória permite que uma única célula armazene informação quando estimulada por uma corrente informacional. Em cima: correntes em cada neurônio piramidal. Embaixo: após a corrente informacional, o neurônio dispara periodicamente a cada ciclo Teta. B) Rede básica do modelo: uma corrente oscilatória excita todos neurônios piramidais que convergem em uma inibição 'feedback' global. C) A rede mantém até sete grupos de células (representados pelas letras) disparando em subciclos diferentes da oscilação de baixa frequência Teta. Cada linha tracejada representa o disparo síncrono dos neurônios desses grupos. A capacidade da rede é tal que quando se adiciona um item a mais (grupo X), se perde a manutenção do disparo de outro grupo (grupo R). D) Se a inibição 'feedback' é removida, os disparos dos grupos se sincronizam e a oscilação de alta frequência some.

O número  $7 (\pm 2)$  em questão, utilizado na elaboração do modelo (Fig 7C), vem de experimentos psicofísicos mostrando esse número como sendo a capacidade de itens diferentes que podiam ser armazenados na memória de trabalho [119] (Fig. 8A). Outro resultado psicofísico utilizado é aquele registrado através da tarefa que ficou conhecida como Tarefa de Sternberg [153], registrando um tempo de reação de  $38ms$  a cada item armazenado (Fig. 8B) quando o sujeito é questionado se um novo item faz parte da lista memorizada. Esse último resultado é consistente com a ideia de que as informações são codificadas nos ciclos gama (de período aproximado de 40 ms) dentro de ciclos Teta, sendo consistente com a ideia de escaneamento temporal em série. Essas oscilações acopladas já foram observadas no córtex (figura 8C) e no hipocampo (Fig. 8D), mostrando aproximadamente sete ciclos de alta frequência acoplados a cada ciclo de baixa frequência. Uma importante característica do fenômeno ADP é sua subida lenta (figura 8E), tendo como consequência que as células mais excitáveis em determinado momento não são aquelas que recém dispararam, mas aquelas que disparam há mais tempo. Em determinado subciclo gama, as células que disparam no mesmo instante do subciclo gama (mesma fase) são aquelas que estão mais propensas a disparar.



**Figura 8:** Retirado de Fig. 2 [106] Dados psicofísicos e fisiológicos relevantes para o modelo. A) Capacidade humana de armazenamento de itens na memória de trabalho. Probabilidade de recuperar a informação corretamente (eixo Y) como função do tamanho da lista (eixo X). B) Dados de experimentos de escaneamento em serie da lista de itens. Após a memorização, o sujeito responde se um novo item faz parte da lista anterior. O tempo de resposta é mostrado em função do número de itens. C) Oscilações acopladas registradas no córtex após estimulação acústica e registradas por MEG. D) Oscilações acopladas registradas na região 'hilar' do hipocampo. E) fenômeno ADP registrado com um eletrodo intracelular em uma célula piramidal após injeção de corrente.

Os neurônios piramidais foram modelados como neurônios integra e dispara cujo potencial da membrana é dado por:

$$\tau_v \frac{dV_i(t)}{dt} = -V_i(t) + V^{rest} + V^{osc}(t) + V_i^{ADP}(t) + V^{inh}(t) \quad (9)$$

em que

- $V_i$  = potencial de membrana do neurônio  $i$
- $V^{rest}$  = potencial de repouso
- $V^{osc}$  = potencial de membrana gerado pela oscilação
- $V^{ADP}$  = potencial de membrana gerado pelo fenômeno
- $V^{inh}$  = potencial de membrana gerado pela inibição global
- $\tau_v$  = constante de integração da membrana

O potencial de membrana  $V_i$  é resetado para  $V^{rest} = 60$  mV quando ultrapassa  $V^{thresh} = 50$  mV, o limiar de disparo. O modelo assume que  $\tau_v$ , a constante de integração da membrana, é pequena comparada com qualquer outra constante de tempo e utiliza a aproximação

$$V_i(t) \approx V^{rest} + V^{osc}(t) + V_i^{ADP}(t) + V^{inh}(t) \quad (10)$$

Os interneurônios inibitórios não foram explicitamente modelados, mas quando qualquer neurônio piramidal dispara, uma inibição artificial se ativa. Essa inibição é uma superposição de potencial pós-sinápticos inibitórios com a forma

$$V^{inh}(t) = \sum \alpha(t - t_n) \quad (11)$$

com  $t_n$  o tempo do n-ésimo disparo da rede e  $\alpha$  é a função alfa com a forma

$$\alpha(t) = A * \frac{t}{\tau} e^{1-\frac{t}{\tau}} \quad (12)$$

com  $A = 4$  mV e  $\tau^{inh} = 5$  ms.

O  $V_i^{ADP}$  cresce a partir do zero depois do potencial de ação da célula  $i$  e tem forma de uma função alfa com  $A^{ADP} = 10$  mV e  $\tau^{ADP} = 200$ ms. A oscilação foi modelada como:

$$V^{osc}(t) = B * \sin(2\pi ft) \quad (13)$$

com  $f = 6$  Hz e  $B = 5$  mV.

**Dipoppa & Gutkin** Em 2013, Mario Dipoppa e Boris Gutkin propuseram um modelo computacional de memória de trabalho [47] argumentando que as oscilações cerebrais seriam as responsáveis por realizar as operações necessárias nas tarefas relacionadas com esse processo cognitivo. Segundo os autores, quatro operações básicas (figura 9) são necessárias para a execução das tarefas, sendo elas [48]:

- **carga:**<sup>29</sup> operação de codificar um item no circuito de memória de trabalho <sup>30</sup>. Esse item pode ser uma informação sensorial ou gerada internamente.
- **manutenção:**<sup>31</sup> operação de reter a informação no circuito na ausência do estímulo (geralmente durante um período de delay antes da informação ser usada na tarefa).
- **bloquear/prevenir:**<sup>32</sup> operação de impedir que um estímulo distrator interfira na informação já armazenada. Segundo os autores, essa operação pode acontecer dentro do circuito de WMAS, impedindo que a informação seja codificada pelo circuito, ou fora dele, impedindo que o estímulo chegue no circuito. Essa operação também é conhecida como 'selective gating'.
- **limpeza:**<sup>33</sup> operação que consiste em deletar uma informação que está sendo armazenada.

Além das operações acima, os autores propõe a operação de **ler**<sup>34</sup>, que consiste na capacidade de utilizar a informação retida na memória para gerar uma resposta apropriada. Entretanto, essa operação não foi foco do modelo, sendo deixada de lado.

O modelo se utiliza do conceito de atividade persistente, que descreve a habilidade dos neurônios continuarem em um estado de alta taxa de disparos após serem ativados por um estímulo transiente. Segundo os autores [48], a atividade persistente já foi proposta como correspondente do *tampão de memória* [58, 62, 99, 137], da codificação de regras abstratas [46] e controle de sinais [44] da memória de trabalho, e de receber suporte de conexões locais recorrentes [62].

Utilizando o paradigma da tarefa DMS, é proposto que a ordem correta das operações para a memória de trabalho segue três modos de bloqueio (Do inglês *gating modes*): **entrada**<sup>35</sup>, permitindo que as informações sensoriais sejam armazenadas no sistema, **bloqueio seletivo**<sup>36</sup>, mantendo as informações armazenadas enquanto bloqueia estímulos distratores e **saída**<sup>37</sup>, quando o sistema impede

<sup>29</sup>Do inglês *load*.

<sup>30</sup>Em [48], esse circuito é chamado de WMAS (working memory active storage, consistindo em um armazenamento de curto prazo manipulado pela memória de trabalho.

<sup>31</sup>Do inglês *maintain*.

<sup>32</sup>Do inglês *prevent/restrain*.

<sup>33</sup>Do inglês *clear*.

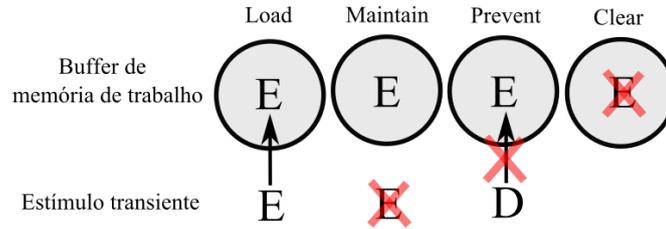
<sup>34</sup>Do inglês *read-out*.

<sup>35</sup>Do inglês *gate-in*.

<sup>36</sup>Do inglês *selective-gating*.

<sup>37</sup>Do inglês *gate-out*.

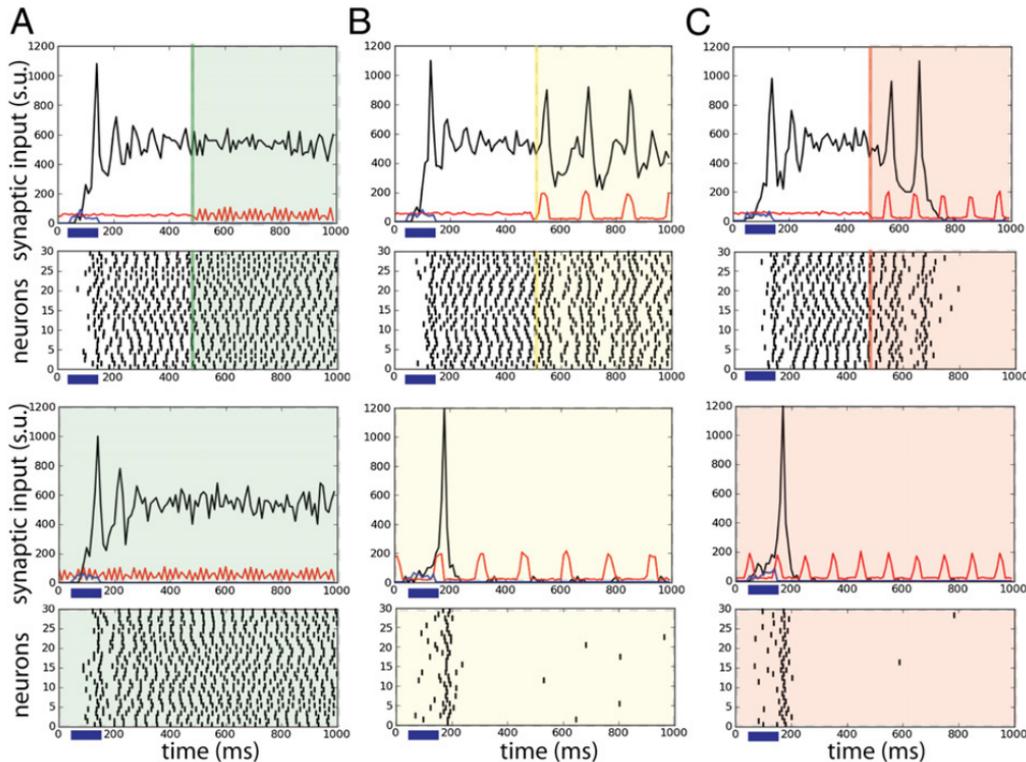
qualquer informação de ser armazenada e limpa as informações que estão sendo armazenadas.



**Figura 9:** Operações no modelo de memória de trabalho de Dipoppa & Gutkin: Load, mantin, prevent e clear. 'E' representa um estímulo, 'D' representa um estímulo distrator. O X vermelho representa o papel das operações sobre estímulos ou informações armazenadas. Imagem inspirada em Fig. 1A de [48].

Os resultados desse trabalho mostram que as oscilações na banda beta/gama ( $\sim 45$  Hz) desempenham o papel da operação de entrada, as oscilações na banda teta ( $\sim 6.5$  Hz) as operações de bloqueio seletivo e as da banda alpha ( $\sim 10$  Hz) as operações de saída. As simulações foram realizadas com duas arquiteturas diferentes de redes: duas populações de neurônios recebendo a mesma oscilação e duas populações recebendo oscilações diferentes, representando os dois hemisférios cerebrais.

Simulações da rede podem ser vistas com as oscilações realizando as operações de entrada (figura 10A), bloqueio seletivo (figura 10B) e saída (figura 10C), respectivamente pelas oscilações beta-gama, teta e alfa. É possível observar que a oscilação beta-gama permite o armazenamento (carga) de informação e também o mantém (quando já armazenado), a oscilação teta mantém as informações armazenadas porem não permite mais nenhum armazenamento e a oscilação alfa não permite nem a manutenção ou armazenamento, limpando a rede.



**Figura 10:** Retirado de Fig. 2 de [47]. 'Gate modes' realizados por oscilações. De cima para baixo: os primeiros e terceiros gráficos representam a atividade da rede, em preto a atividade da recorrência dos neurônios, em vermelho a oscilação e em azul o estímulo externo. Os segundos e quartos gráficos mostram os disparos dos neurônios da rede, em azul o estímulo externo. A) oscilação gama permite as operações de gate-in (load). B) a oscilação teta permite o selective gating (mantain e prevent/restrain). C) a oscilação alfa produz o gate-out (clear).

Para estudar os diferentes regimes da rede, se analisou os diferentes comportamentos das oscilações: a probabilidade da oscilação apagar um estímulo já ativado na rede **P(apagar)** e a probabilidade da

oscilação não permitir que um estímulo seja armazenado pela rede **P(bloquear)**. Assim, os modos de bloqueios foram definidos como:

$$\text{gate-in} = [1 - P(\text{erase})] \cdot [1 - P(\text{block})] \quad (14)$$

ou seja, a probabilidade das operações de **load** e **mantain**,

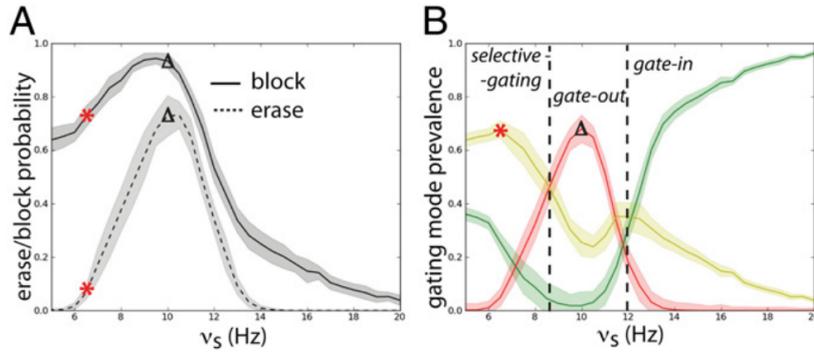
$$\text{selective-gating} = [1 - P(\text{erase})] \cdot [P(\text{block})] \quad (15)$$

a probabilidade das operações de **mantain** e **prevent/restrain** e

$$\text{gate-out} = P(\text{erase}) \cdot P(\text{block}) \quad (16)$$

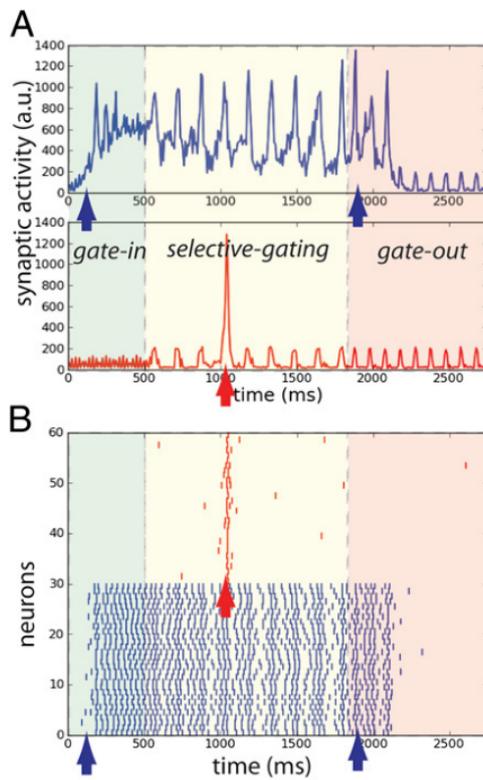
sendo a probabilidade das operações de **prevent/restrain** e **clear**.

As probabilidades **P(erase)** e **P(block)** como função da frequência das oscilações podem ser vistas na figura 11A. A probabilidade dos modos de bloqueio, definida como a probabilidade conjunta de **erase** e **block** (equações 14, 15 e 16), em função da frequência das oscilações pode ser vista na figura 11B, mostrando assim a eficácia de cada oscilação em cada um dos modos e a melhor oscilação parada cada.



**Figura 11:** Retirado de Fig. 3 de [47]. A)  $P(\text{erase})$  e  $P(\text{block})$  como função da frequência das oscilações. B) probabilidade conjunta de  $P(\text{erase})$  e  $P(\text{block})$  definem a probabilidade de cada 'gate mode' em função da frequência das oscilações. Em verde amarelo selective-gating, em vermelho gate-out e em verde gate-in. Os pontos (asteriscos vermelhos e triângulos pretos) correspondem aos máximos.

O último resultado do modelo são simulações representando os dois hemisférios cerebrais, possibilitando estudar a lateralização da oscilação alfa: informações irrelevantes em um dos hemisférios cerebrais seriam impedidas de serem armazenadas na memória de trabalho por um aumento da oscilação alfa naquele hemisfério. Como consequência, aquele hemisfério cuja informação processada é relevante o faria com mais eficiência. Seguindo estudos experimentais da lateralização alfa [66,143,157] e aplicando a arquitetura, o modelo também explora a lateralização alfa [47].



**Figura 12:** Retirado de Fig. 4 de [47]. A) Input sináptico médio simulando um potencial de campo local durante uma tarefa de DMS. Em cima uma população (hemisfério) e embaixo a outra população. B) gráfico de disparos da simulação acima. .

## 1.2 Motivações

A memória de trabalho é uma função cognitiva encontrada nos seres humanos e outros animais, se apresentando como indispensável para o seu comportamento funcional. Sua diferenciação de outras funções cognitivas, como a memória de longo prazo e percepção, intriga por sua característica de ser breve, irrastrável mas ao mesmo tempo intimamente conectada com as outras funções citadas.

Esse trabalho se propõe a investigar possíveis relações entre as oscilações alfa e a memória de trabalho. Dos modelos que propõe possíveis mecanismos para essa função cognitiva, apenas dois utilizam as oscilações cerebrais: o modelo Lisman & Idiart e o modelo Dippopa & Gutkin. Desses dois modelos, apenas o último utiliza as oscilações alfa, aplicando como uma corrente capaz de realizar operações na rede, inibindo o armazenamento de informações. Apesar dos resultados desse modelo, as perguntas de **por que?** e **como?** as oscilações alfa fazem isso ainda ficaram em aberto.

Surge então a ideia de estudar esse fenômeno no outro modelo, o modelo Lisman & Idiart, que possui um caráter mais mecanicista. Através dele se poderia buscar possíveis causas para os efeitos observados durante as modulações de alfa.

## 2 Metodologia

Esse capítulo busca transformar as bases teóricas e motivações do capítulo anterior em hipóteses, definir os objetivos deste trabalho e descrever os métodos utilizados.

### 2.1 Hipóteses

A partir da revisão bibliográfica, utilizando como base a ideia de oscilações como operadores e das correlações de alfa com a memória de trabalho, são propostas duas hipóteses:

- As oscilações cerebrais podem desempenhar o papel de operadores das funções de memória de trabalho de armazenar, manter, bloquear e excluir informações
- As oscilações alfa desempenham o papel de bloquear e limpar informação da memória de trabalho através da sincronização de disparos de neurônios acoplados nas oscilações teta-gama

### 2.2 Objetivos

**Objetivo Geral** Desenvolvimento de um modelo teórico e computacional mecanicístico que implementa o armazenamento, manutenção, bloqueio e exclusão de memória de trabalho de múltiplos itens utilizando oscilações alfa, teta e gama.

#### Objetivos Específicos

- Testar a hipótese de que oscilações alfa modulam as oscilações gama, causando a sincronização de disparos, perda de informação e limpeza do *buffer* de memória.
- Construir um modelo teórico e computacional, implementando as oscilações como operações de memória de trabalho no modelo Lisman & Idiart.
- Definir possíveis bases biológicas relacionadas com o processo de bloqueio por sincronização.

### 2.3 Modelos

O presente trabalho possui um caráter teórico baseado em simulações computacionais, o que significa que sua metodologia é o conjunto de modelos teóricos e ferramentas utilizado, técnicas implementadas nas simulações e testes realizados para comparar com resultados experimentais ou para analisar propriedades do sistema. Alguns dos assuntos abordados nessa seção foram revisadas na introdução.

#### 2.3.1 Modelos de Circuito

O primeiro modelo a ser mencionado é o **modelo computacional de memória de trabalho de múltiplos itens**, conhecido pelo nome dos autores o desenvolveram, Lisman & Idiart, ou então por multiplexing buffer. De forma geral, consiste em duas redes de neurônios, sendo uma constituída por neurônios principais/piramidais e a outra por interneurônios inibitórios. O sistema oscila em uma frequência  $\theta$  devido a uma corrente oscilatória de mesma frequência e origem externa. Os interneurônios inibitórios são facilmente recrutados pelos neurônios principais (devido a uma conectividade que, neste momento, não é importante definir) e promovem um fenômeno de inibição global, que inibe todo sistema. A rede possui a capacidade de armazenar múltiplos padrões espaciais de disparos (sem sobreposição), que se darão em diferentes ciclos  $\gamma$  aninhados em cada ciclo  $\theta$ . Os ciclos  $\gamma$  surgem da interação entre os neurônios excitatórios e inibitórios, um mecanismo proposto como sua origem (de forma generalizada no encéfalo) e conhecido como **modelo PING**. Os picos das oscilações  $\gamma$  seriam caracterizados por agrupar o disparo dos conjuntos de neurônios que formam aquele padrão espacial (i.e. uma informação codificada) e os vales dessa oscilação seriam a ação da inibição no sistema, brevemente impedindo disparos. A última característica do modelo Lisman Idiart é a propriedade eletrofisiológica dos neurônios principais, conhecida como ADP ou despolarização pós-disparo, promovendo uma despolarização lenta após um disparo que, por ser da ordem de um ciclo  $\theta$ , permite a reativação (i.e. disparo) dos neurônios que formam os padrões espaciais de forma ordenada, mantendo a identidade do padrão, em cada novo ciclo  $\theta$ .

### 2.3.2 Modelo de Neurônio

O modelo de neurônio computacional utilizado é o **modelo Integra e Dispara baseado em corrente**, descrevendo o comportamento do potencial de membrana de acordo com diferentes correntes recebidas pelo neurônio. A equação diferencial que descreve a dinâmica do potencial de membrana para um neurônio integra e dispara CUBA é

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = (V_{rest} - V) + g_{ex}(E_{ex} - V_{rest}) + g_{inh}(E_{inh} - V_{rest}) \quad (17)$$

na qual  $V$  representa o potencial da membrana,  $V_{rest}$  é o potencial de repouso,  $\tau_m$  a constante de tempo da integração da membrana,  $g_{ex}$  e  $g_{inh}$  as condutâncias excitatória e inibitória e  $E_{ex}$  e  $E_{inh}$  os potenciais reversos excitatório e inibitório. Sendo a corrente  $I$

$$I = gV \quad (18)$$

podemos escrever a equação dos neurônios como

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = V_{rest} - V + \sum_i I_i \quad (19)$$

na qual  $\sum_i I_i$  representa as diferentes correntes integradas pelo neurônio. As correntes utilizadas nesse trabalho são

- $I_\theta$ : corrente oscilatória de frequência  $\theta$  causada por uma oscilação cerebral proveniente de outras regiões e produzida por mecanismo não explorados neste trabalho.
- $I_\alpha$ : corrente oscilatória de frequência  $\alpha$  causada por uma oscilação cerebral proveniente de outras regiões e produzida por mecanismo não explorados neste trabalho.
- $I_{ADP}$ : corrente intrínseca excitatória lenta causada pelo fenômeno de despolarização pós-disparo de alguns neurônios.
- $I_{psp}$ : corrente pós-sináptica devido as conexões sinápticas entre os neurônios.
- $I_{inf}$ : corrente que vai trazer a informação a ser armazenada (quais neurônios farão parte de uma assembleia que representa uma informação específica).

A seguir será descrito como as correntes foram representadas matematicamente e como foram utilizadas nas simulações computacionais.

A **corrente oscilatória** utilizada possui a forma senoidal

$$I(t) = A \text{sen}(2\pi f_{osc}t + \phi) \quad (20)$$

onde

$A$  = amplitude de oscilação  $\theta$  ou  $\alpha$  (mV)

$f_{osc}$  = frequência da oscilação (Hz)

$t$  = tempo (s)

$\phi$  = fase (radianos)

Na implementação computacional, o argumento da função senoidal é escrito em milissegundos (frequência e tempo) e o passo de tempo do método computacional é adicionado. A equação torna-se:

$$I(t) = A \text{sen}(2\pi f t dt + \phi) \quad (21)$$

em que a unidade de  $f$  é mili-Hertz (mHz), do tempo é milissegundos (ms) e  $dt$  é o passo de tempo do método computacional.

A **corrente ADP** é modelada pela função

$$I_{ADP}(t) = A_{ADP} \left( \frac{t - t_0}{\tau_{ADP}} \right) e^{-\frac{t-t_0}{\tau_{ADP}} + 1} H(t - t_0) \quad (22)$$

onde

$A_{ADP}$  = amplitude máxima (mV)

$\tau_{ADP}$  = tempo do pico da corrente, a partir de  $t_0$  (ms)

$t$  = tempo (ms)

$t_0$  o tempo de último disparo do neurônio (ms)

$H(t - t_0)$  é uma função degrau (Heaviside).

Na prática, em cada novo valor de  $t_0$  a corrente é reiniciada.

A **corrente pós-sináptica** é uma função exponencial

$$I_{psp}(t) = A_{psp} e^{-\frac{t}{\tau_{psp}}} \quad (23)$$

onde

$A_{psp}$  = amplitude máxima (mV)

$\tau_{psp}$  = constante de decaimento (ms)

Essa corrente foi modelada computacionalmente da seguinte forma: cada vez que o neurônio  $i$  dispara, ele incrementa em 1 o valor de uma variável sináptica  $P_i$ . Essa variável decai com o tempo, simulando o decaimento de uma corrente sináptica:

$$P_i(t) = P - \frac{dt}{\tau_{psp}} P \quad (24)$$

A corrente pós-sináptica que o neurônio  $i$  produz no neurônio  $j$  é a variável sináptica  $P_i$  vezes o peso sináptico  $W_{ij}$  que  $i$  tem em  $j$ . Escrevemos então

$$I_{ij}(t) = W_{ij} P_i \quad (25)$$

A corrente pós-sináptica total que um neurônio  $j$  possui em determinado tempo  $t$  é

$$I_j(t) = \sum_i^N W_{ij} P_i \quad (26)$$

O peso sináptico  $W_{ij}$  é adimensional.

A **corrente informacional** traz a informação para a rede, que armazenando no conjunto específico de neurônios que dispara num intervalo próximo de tempo. Essa corrente, então, é modelada como uma função retangular cujo único objetivo é fazer o neurônio disparar instantaneamente. Então, ela possui uma amplitude muito alta e uma duração bastante breve

$$I_{inf} = A_{inf} \prod(t; t_1, t_2) \quad (27)$$

onde

$A_{inf}$  = a amplitude da corrente (mV)

$\prod(t; t_1, t_2) = H(t - t_1)H(t_2 - t)$  para  $t_2 > t_1$  = uma função retangular que possui valor 1 entre os intervalos de tempo  $t_1$  e  $t_2$  e 0 em qualquer outro tempo.

### 2.3.3 Ruído

O ruído foi modelado como uma variabilidade no valor do limiar de disparo dos neurônios, incrementado como uma mudança aleatória gaussiana em torno do valor  $V_{limiar} = -50 \text{ mV}$ . Esse incremento, designado como **ruído** foi feito da seguinte forma:

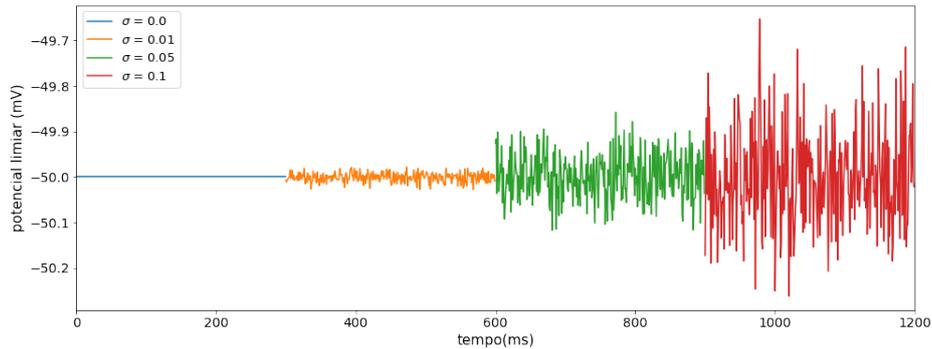
$$ruído = \sigma n_{aleatorio\ gaussiano} + \mu \quad (28)$$

onde

$\sigma$  = desvio padrão da distribuição aleatória gaussiana

$\mu$  = média da distribuição aleatória gaussiana

O valor de  $\mu$  foi zero, enquanto diferentes valores de  $\sigma$  foram utilizados. A figura 13 ilustra o comportamento do potencial limiar de um neurônio qualquer com diferentes valores de  $\sigma$ .



**Figura 13:** Potencial limiar de um neurônio qualquer com ruídos de três valores diferentes. Em azul, um limiar sem ruído, em laranja, verde e vermelho com ruídos de parâmetros  $\sigma = 0.01, 0.05$  e  $0.1$ .

### 2.3.4 Modelo de Onda

Utilizamos, a partir das simulações na seção 3.3, um modelo de onda para as oscilações cerebrais. As motivações e implicações de considerar as oscilações como ondas viajantes são exploradas na seção 4.4. Uma onda nada mais é do que uma oscilação que se desloca no espaço, dado, fisicamente, por:

$$\text{onda} \sim \text{sen}(kx - \omega t) \quad (29)$$

onde

$k$  = número de onda

$\omega$  = frequência angular

$x$  = posição do espaço

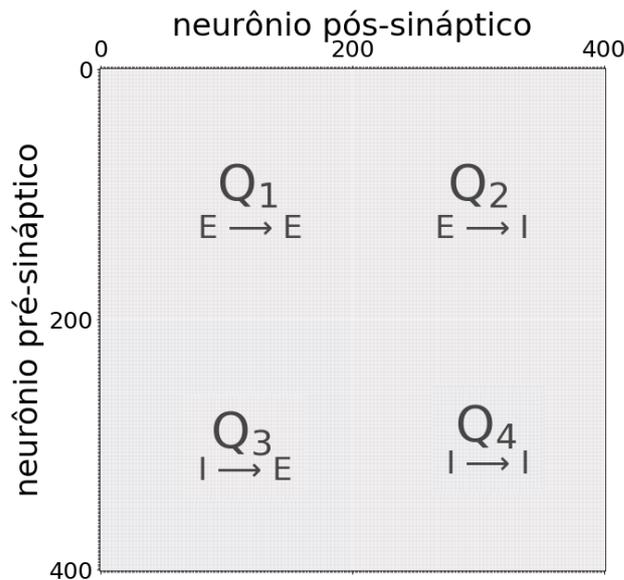
$t$  = tempo

Como nosso modelo não envolve espaço, não temos a variável  $x$ , mas por estarmos interessados apenas nas consequências para a dinâmica de atratores da nossa rede, modelamos a onda como múltiplas oscilações com uma diferença de fase entre elas. Assim, posições do espaço com um  $\Delta x$  de distância recebem a mesma oscilação, porém com uma diferença de fase  $\Delta\phi$ . Essa diferença de fase foi chamada de **atraso de onda**, ou simplesmente delay. Na prática, iremos supor que cada memória é codificada por um grupo de neurônios diferentes, e esses neurônios estariam em posições sucessivas, ou seja, cada grupo irá receber uma oscilação com um atraso (delay) em relação ao anterior. Todos neurônios de um mesmo grupo recebem uma oscilação com o mesmo atraso. No apêndice B, desenvolvemos mais o modelo de onda, criando um eixo  $x$  e posições espaciais.

## 2.4 Conectividade

A conectividade do sistema é armazenada dentro da variável dos pesos sinápticos  $W_{ij}$ , uma matriz  $N \times N$  em que os primeiros 200 neurônios armazenados são excitatórios e os últimos 200 são inibitórios. Assim, o gráfico produzido por esta matriz será um quadrado dividido em quatro quadrantes (figura 14):

- **quadrante 1:** sinapses entre neurônios excitatórios (pré) e neurônios excitatórios (pós)
- **quadrante 2:** sinapses entre neurônios excitatórios (pré) e neurônios inibitórios (pós)
- **quadrante 3:** sinapses entre neurônios inibitórios (pré) e neurônios excitatórios (pós)
- **quadrante 4:** sinapses entre neurônios inibitórios (pré) e neurônios inibitórios (pós)



**Figura 14:** Modelo da matriz de conectividade: nos eixos vertical e horizontal estão dispostos 400 neurônios pré-sinápticos, sendo os primeiros 200 excitatórios e os últimos inibitórios. Quatro quadrantes surgem: Q1, representando conexões de neurônios excitatórios para neurônios excitatórios; Q2, de neurônios excitatórios para inibitórios; Q3, de neurônios inibitórios para excitatórios; Q4, de neurônios inibitórios para inibitórios.

## 2.5 Medida de performance de memória de trabalho

Com o objetivo de explorar as simulações computacionais, se mostrou necessária uma medida numérica de quão bem nossas redes armazenam e mantêm informações. Se tratando de um modelo computacional de múltiplos itens baseado no modelo de Lisman Idiart [106], essa medida necessita englobar:

1. Uma medida de sincronização entre neurônios de um mesmo grupo (ensemble)
2. Uma medida de sincronização entre ensembles diferentes

Além disso, essas duas medidas devem contribuir de forma antagônica, pois:

- A sincronização entre neurônios de um mesmo ensemble é necessária para o armazenamento de informações, uma vez que a identidade da informação armazenada é representada pela composição dos neurônios de cada grupo
- A sincronização de neurônios de ensembles diferentes prejudica o armazenamento de informações, uma vez que as informações devem ser mantidas temporalmente afastadas
- Em cada ciclo da oscilação as memórias são reativadas, sendo assim uma medida tem significado apenas para um determinado ciclo

Sendo assim, se propõe como medida de performance de memória de trabalho de múltiplos itens o seguinte parâmetro de ordem:

$$O^c = \left[ \frac{1}{M} \sum_a O_S^{ac} \right] \left[ \frac{2}{M(M-1)} \sum_{a < b} O_A^{abc} \right] \quad (30)$$

onde

M = número de memórias armazenadas

a,b = diferentes ensembles

c = ciclo da oscilação

Enquanto o primeiro termo mede a sincronização de neurônios em um mesmo ensemble, o segundo termo mede assincronia de neurônios de grupos diferentes. Eles são dados por:

$$O_S^{ac} = \frac{n^{ac}}{N} \left[ 1 - \left( \sqrt{2} \frac{\sigma^{ac}}{\Delta t} \right)^{\beta_s} \right]_+ \quad (31)$$

onde

$n^{ac}$  = numero de neurônios do ensemble **a** que disparam no ciclo **c**

N = número total de neurônios do ensemble **a**

$\sigma^{ac}$  = desvio padrão dos disparos dos neurônios do ensemble **a** no ciclo **c**

$\Delta t$  = tempo entre os disparos de dois grupos

$\beta_s$  = parâmetro que controla a punição da contribuição do aumento da variância

$[x]_+$  = é a função linearmente regularizada

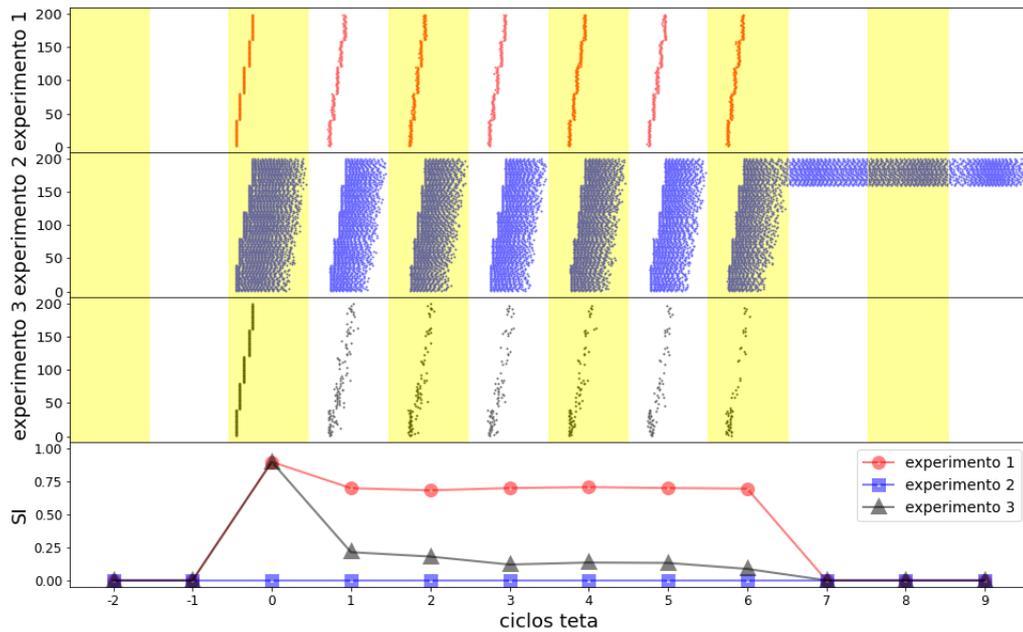
$$O_A^{abc} = \phi \left( \frac{|\langle t^{ac} \rangle - \langle t^{bc} \rangle|}{\Delta t} \right) \quad (32)$$

onde

$$\langle t^{ac} \rangle = \frac{1}{n} \sum_i t_i^{ac} \quad \phi(x) = \begin{cases} 0 & \text{if } x = 0 \\ x^{\beta_a} & \text{if } x \in (0, 1) \\ 1 & \text{if } x \geq 1 \end{cases}$$

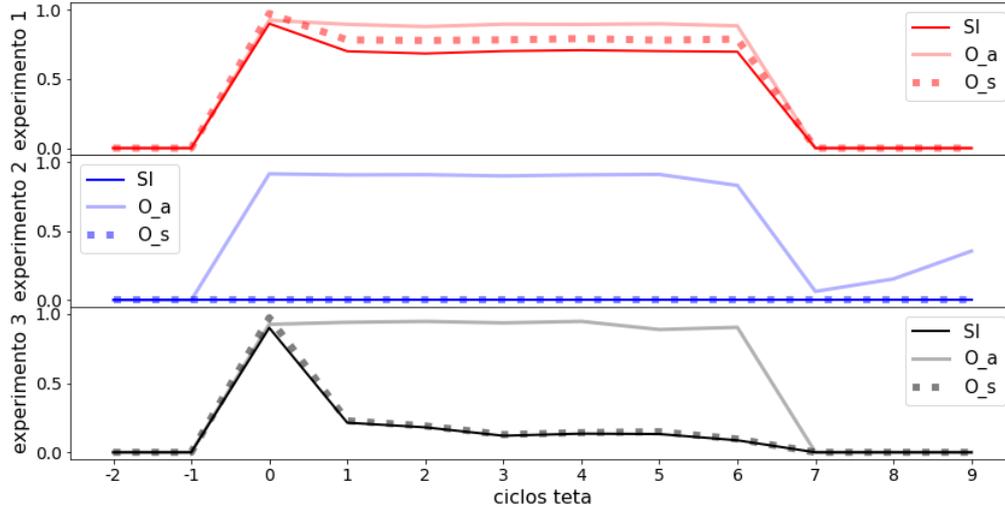
$t_i^{ac}$  = tempo do disparo do neurônio **1**, do ensemble **a**, no ciclo **c**  
 $n$  = número de neurônios dentro do ensemble **a**  
 $\beta_a$  = parâmetro de controle da não-linearidade de  $\phi$

O parâmetro de ordem  $O$ , nomeado índice SI<sup>38</sup>, é uma proposta de parâmetro de ordem para um buffer de memória de trabalho de múltiplos itens baseado nas oscilações teta-gama. Um exemplo é mostrado na figura 15, em que se compara o gráfico de disparos e os valores do parâmetro de ordem SI para três experimentos diferentes (nomeados 1,2 e 3). A figura 16 mostra qual a contribuição dos termos de sincronia ( $O_s$ ) dos neurônios de um mesmo ensemble e assincronia ( $O_a$ ) de neurônios de ensembles diferentes para o parâmetro SI dos experimentos 1,2 e 3. O desenvolvimento teórico do parâmetro é mostrado no apêndice X.



**Figura 15:** Aplicação do parâmetro de ordem SI em três experimentos distintos. Três gráficos de disparos são mostrados na parte de cima em vermelho, azul e preto, referentes, respectivamente, aos experimentos 1,2,e 3. Em branco e amarelo são mostrados diferentes ciclos da oscilação da rede, adaptados para que cada ciclo comporte uma medida de performance de memória de trabalho. No gráfico de baixo estão os valores das medidas do parâmetro de ordem SI para cada ciclo de cada experimento, mostrados pelos diferentes pontos nas mesmas cores dos gráficos de disparos. As linhas são apenas para ajudar na visualização, já que o parâmetro em questão é discreto.

<sup>38</sup>Índice Soroka-Idiart



**Figura 16:** Contribuição dos termos de sincronia de neurônios de um mesmo ensemble ( $O_a$ ) em linha levemente apagada e da assincronia de neurônios de ensembles diferentes ( $O_s$ ) em linha pontilhada para o parâmetro de ordem (SI) em linha contínua forte, respectivamente nos experimentos 1,2 e 3.

## 2.6 Parâmetros

Como forma de resumir em um lugar só os parâmetros das simulações, eles serão descritos na tabela 5. Além desta tabela, esses parâmetros constam na lista de abreviações.

Descrição dos Parâmetros	
$N$	Número total de neurônios
$N_{ex}$	Número de neurônios excitatórios
$N_{inh}$	Número de neurônios inibitórios
$t_{max}$	Tempo simulado
$\tau_m$	Constante de tempo de integração da membrana dos neurônios
$\tau_{ADP}$	Constante de tempo do fenômeno ADP
$\tau_{psp\ exc}$	Constante de tempo do decaimento da corrente pós-sináptica nos neurônios excitatórios
$\tau_{psp\ ini}$	Constante de tempo do decaimento da corrente pós-sináptica nos neurônios inibitórios
$V_{repouso}$	Potencial de repouso
$V_{limiar}$	Potencial limiar para o disparo de um neurônio
$A_{ADP}$	Amplitude da corrente ADP
$T_{refratrio}$	Tempo refratário dos disparos
$A_\theta$	Amplitude da oscilação teta
$f_\theta$	Frequência da oscilação teta
$A_\alpha$	Amplitude da oscilação alfa
$f_\alpha$	Frequência da oscilação alfa
$\sigma_{ruído}$	Ruído do sistema: desvio-padrão da variação aleatória normal do limiar de disparo
$dt$	Passo de tempo do método de integração computacional
$delay$	Atraso de onda, diferença de fase de oscilações em grupos diferentes
$t_{max}$	Tempo final de uma simulação (duração de um experimento)

**Tabela 5:** Parâmetros da simulações 1, 2 e 3.

## 2.7 Linguagem Computacional

As simulações foram realizadas utilizando a linguagem C de programação, enquanto a manipulação de dados e os gráficos foram realizados utilizando a linguagem Python.

## 2.8 Método Computacional de Integração

As equações diferenciais envolvidas nesse trabalho são equações de primeira ordem da forma

$$\frac{dx}{dt} = x + \text{constante} \quad (33)$$

e o método numérico utilizado para sua resolução é o Método de Euler, dado por [146]

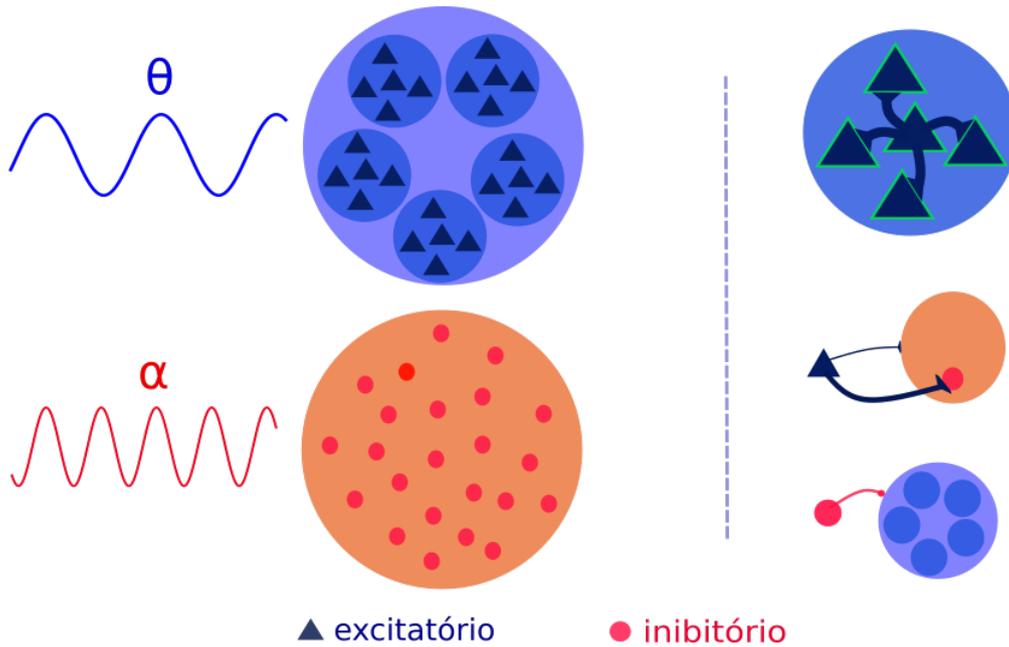
$$x_{i+1} = x_i + \Delta t f(x, t) \quad (34)$$

sendo  $\Delta t$  o passo de tempo utilizado. O erro global deste método é da ordem do passo de tempo  $O(\Delta t)$ .

### 3 Resultados

#### 3.1 Teta e Alfa em redes diferentes

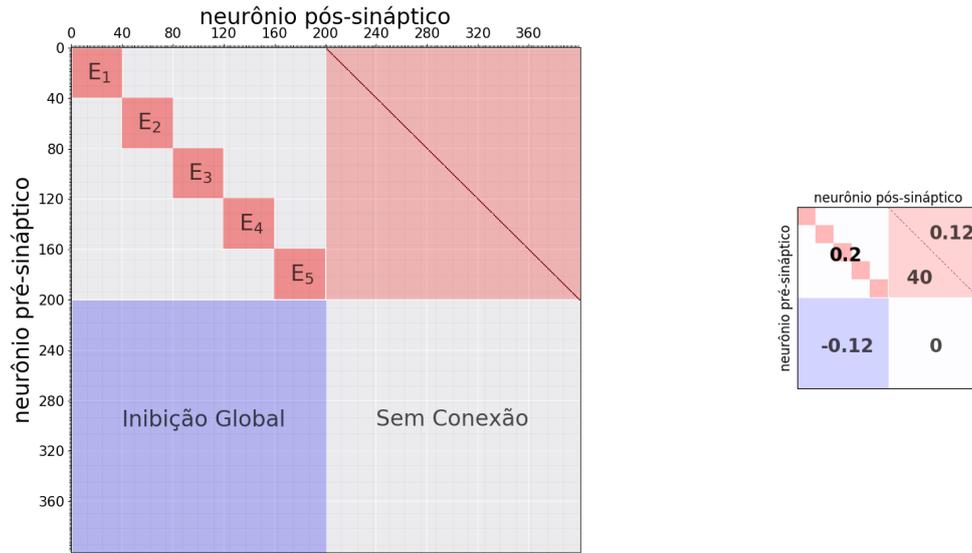
O primeiro experimento computacional consiste em duas redes diferentes, cada uma recebendo uma corrente oscilatória diferente (figura 17): a rede de neurônios excitatórios é representada por um círculo azul claro grande e recebe uma corrente  $\theta$ ; a rede de neurônios inibitórios é representada por um círculo grande laranja e recebe uma corrente oscilatória  $\alpha$ . Cada uma das redes possui 200 neurônios e a rede excitatória é subdividida em grupos menores (ou *ensembles*) de 40 neurônios. Os tipos de conexões existentes são mostradas na parte direita da figura 17: existem conexões excitatórias dentro de cada ensemble; cada neurônio excitatório está conectado fortemente a apenas um neurônio inibitório, mas fracamente a todos os outros (i.e. a rede inibitória); cada neurônio inibitório está conectado a todos excitatórios (i.e. à rede excitatória).



**Figura 17:** O sistema é composto por uma rede excitatória (círculo grande azul claro) e uma inibitória (círculo grande laranja), cada uma com 200 neurônios. A rede excitatória recebe uma corrente oscilatória  $\theta$  e a rede inibitória recebe uma corrente oscilatória  $\alpha$ . Na parte direita estão as conexões existentes: entre neurônios de um mesmo ensemble; cada neurônio excitatório possui uma conexão forte com apenas um inibitório e conexões fracas com todos os outros; cada neurônio inibitório se conecta com todos excitatórios.

Três simulações são mostradas: primeiro, o comportamento da rede com uma oscilação alfa fraca. Notaremos que os mesmos padrões espaciais de disparo dos neurônios se repetem a cada ciclo  $\theta$  após um estímulo; depois mostraremos uma rede que armazena padrões durante um valor de  $\alpha$  fraco, mas como consequência do aumento dessa oscilação os disparos serão sincronizados e as informações armazenadas (os padrões espaciais de disparo) serão perdidas; por último, aumentando mais o valor da oscilação  $\alpha$  se observa um novo fenômeno e também a a cessação da atividade da rede.

As redes de neurônios excitatórios e inibitórios foram conectadas de acordo com a matriz de conexão ilustrada pela figura 18, onde os eixos são os índices do neurônios excitatórios (1-200) e inibitórios (201-400). Quatro diferentes quadrantes podem ser vistos: o quadrante 1 mostra as conexões dentro de cada ensemble (E1, E2, E3, E4, E5), o quadrante 2 mostra a conexão entre as redes excitatória e inibitória (cada neurônio excitatório está conectado fortemente a um inibitório e fracamente aos outros), o quadrante 3 mostra as conexões (inexistentes) entre os neurônios inibitórios e o quarto mostra a conexão da rede inibitória com a excitatória (inibição global).



**Figura 18:** Matriz de conexão da rede para a simulação 1, 2, 3 e 4. Os eixos são os índices dos neurônios excitatórios (1-200) e inibitórios (201-400) e as cores vermelhas representam conexões excitatórias e azuis inibitórias. Quatro diferentes quadrantes podem ser vistos (vide Métodos): o quadrante 1 mostra as conexões dentro de cada ensemble (E1, E2, E3, E4, E5), o quadrante 2 mostra a conexão entre as redes excitatória e inibitória (cada neurônio excitatório está conectado fortemente a um excitatório e fracamente aos outros), o quadrante 3 mostra as conexões (inexistentes) entre os neurônios inibitórios e o quarto mostra a conexão da rede inibitória com a excitatória (inibição global). Na direita são mostrados os pesos sinápticos, com o segundo quadrante possuindo dois valores, sendo o maior o peso entre um neurônio excitatório e um inibitório e o menor com todos os outros inibitórios.

### 3.1.1 Alfa fraco

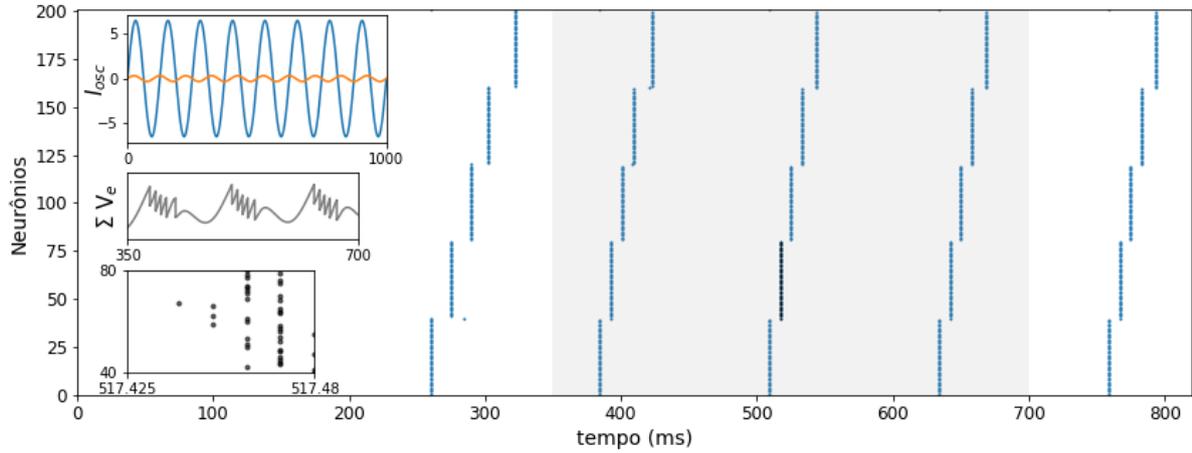
A primeira simulação mostra o comportamento do circuito com uma corrente oscilatória alfa de intensidade fraca sobre os interneurônios inibitórios. A tabela 6 mostra os parâmetros da simulação.

Rede							
N	$N_{ex} / N_{inh}$	$t_{max}$	$dt$	$\sigma_{ruído}$			
400	1/1	1000 ms	0.01	0.01			
Neurônios							
$\tau_m$	$\tau_{ADP}$	$\tau_{psp\ exc}$	$\tau_{psp\ ini}$	$V_{repouso}$	$V_{limiar}$	$A_{ADP}$	$T_{refratrio}$
4 ms	140 ms	10 ms	10 ms	-60 mV	-50 mV	8.5 mV	3 ms
Oscilações							
$A_\theta$	$f_\theta$	$A_\alpha$	$f_\alpha$				
6.5 mV	8 Hz	0.325 mV	10 Hz				

**Tabela 6:** Parâmetros das simulações.

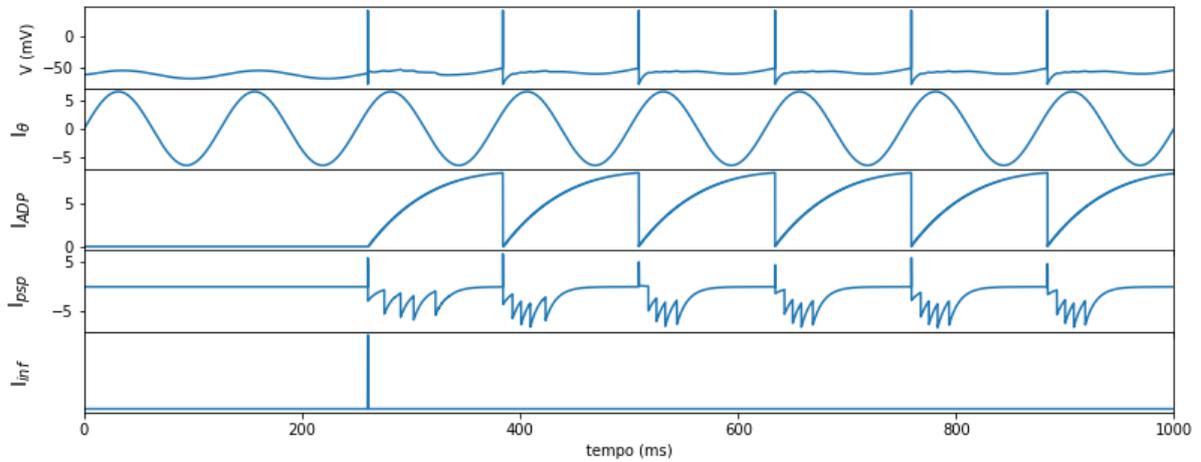
Podemos observar a dinâmica do comportamento dessa rede pela figura 19, um gráfico dos disparos dos neurônios excitatórios. Os primeiros disparos surgem em torno do tempo 300 ms, quando o estímulo informacional é dado separadamente para cada grupo de neurônios. A partir desse ponto, em cada pico da corrente oscilatória  $\theta$ , os mesmos padrões de disparos são repetidos na mesma ordem. O gráfico inserido superior mostra as corrente oscilatórias e suas amplitudes :  $\theta$  em azul, sobre os neurônios excitatórios,  $\alpha$  em laranja, sobre os neurônios inibitórios. O gráfico inserido do meio mostra uma aproximação grosseira de um potencial de campo local no período de tempo representado pela área escurecida do gráfico de disparo, definido simplesmente como a soma dos potenciais de membrana dos neurônios excitatórios. O gráfico inserido de baixo mostra uma magnificação do gráfico de disparos da assembleia de cor cinza-escuro.

Um monitor eletrofisiológico, colocado sobre o neurônio de índice 30, pode ser visto na figura 20.



**Figura 19:** Gráfico dos disparos dos neurônios excitatórios para a simulação 1. A corrente informacional causa os primeiros disparos de cada ensemble, que se repetem em cada ciclo  $\theta$ . Inserções mostram outras dinâmicas do sistema: em cima, corrente oscilatória  $\theta$  em azul, sobre os neurônios excitatórios e  $\alpha$  em laranja, sobre os neurônios inibitórios; meio, soma dos potenciais de membrana dos neurônios excitatórios durante o período representado pela área sombreada do plot de disparos; em baixo, zoom sobre os disparos do ensemble de cor escurecida.

Na figura, podemos observar a dinâmica das correntes integradas e do potencial da membrana desse neurônio.



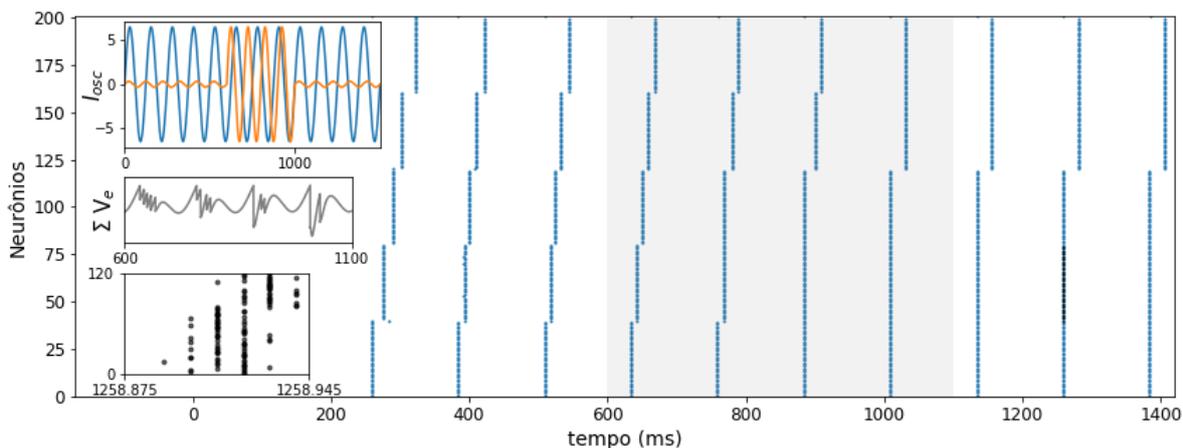
**Figura 20:** Monitor das correntes e potencial de membrana do neurônio 30. De cima para baixo: potencial de membrana, corrente oscilatória  $\theta$ , corrente ADP, corrente dos potenciais pós sinápticos e corrente informacional.

### 3.1.2 Alfa forte

A seguinte simulação explora uma situação em que o aumento da amplitude de alfa prejudica a memória de trabalho através da sincronização dos disparos dos neurônios excitatórios (figura 21). Os parâmetros são os mesmos da tabela 18, com exceção do tempo de simulação  $t_{max}$ , que agora é de 1500 ms e da amplitude de alfa durante uma janela temporal específica. Assim, para essa simulação temos (tabela 7):

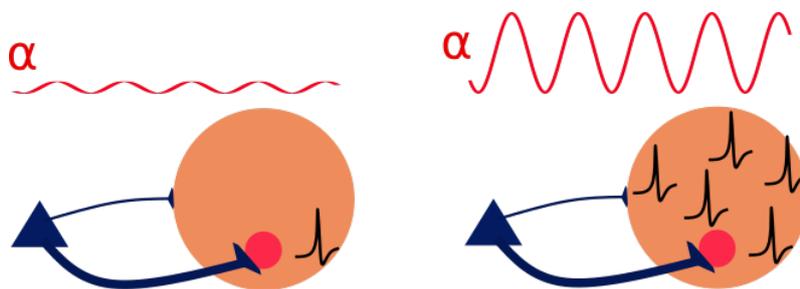
	Amplitude	% Amplitude $\theta$	Período
<b>alfa fraco</b>	0.325 mV	5 %	0-600ms, 1000-1500ms
<b>alfa forte</b>	6.50 mV	100 %	600-1000ms

**Tabela 7:** Parâmetros da simulação com alfa forte.



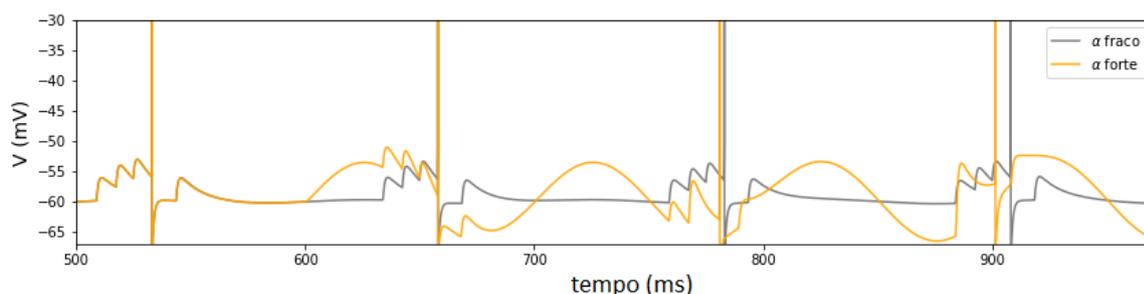
**Figura 21:** Gráfico dos disparos dos neurônios excitatórios para a simulação 2. A corrente informacional causa os primeiros disparos de cada ensemble, que se repetem em cada ciclo  $\theta$ . Inserções mostram outras dinâmicas do sistema: em cima, corrente oscilatória  $\theta$  em azul, sobre os neurônios excitatórios e  $\alpha$  em laranja, sobre os neurônios inibitórios; meio, soma dos potenciais de membrana dos neurônios excitatórios durante o período representado pela área sombreada do plot de disparos; em baixo, zoom sobre os disparos do ensemble de cor escurecida.

A ideia básica por trás é que os interneurônios possuem um espectro de sensibilidade, que, neste caso, é representado pelos dois tipos de conexões com os neurônios excitatórios. As conexões fortes são as responsáveis pelos disparos que acontecem durante os períodos de  $\alpha$  fraco, pois são os únicos capazes de despolarizar além do limiar de disparo. Quando  $\alpha$  aumenta, os interneurônios passam por períodos de maior excitabilidade (mas também de depressão) e agora o outro tipo de conexão também é capaz de causar o disparo desses neurônios. Assim, os interneurônios mais sensíveis desbalanceiam o equilíbrio dinâmico que mantém os padrões espaciais dos disparos dessincronizados. A figura 22 ilustra essa ideia.



**Figura 22:** Dois níveis de excitabilidade dos interneurônios inibitórios são responsáveis por ativar diferentes sinapses: a primeira, muito forte, é ativada sempre e controla os tempos dos disparos do sistema com uma oscilação  $\alpha$  fraca; a outra, mais fraca, só consegue fazer esses neurônios disparem quando estão sob uma corrente oscilatória mais forte.

Na prática a consequência é uma alteração dos tempos de disparos dos interneurônios (figura 23), acabando com uma dinâmica temporal precisa de excitação e inibição.



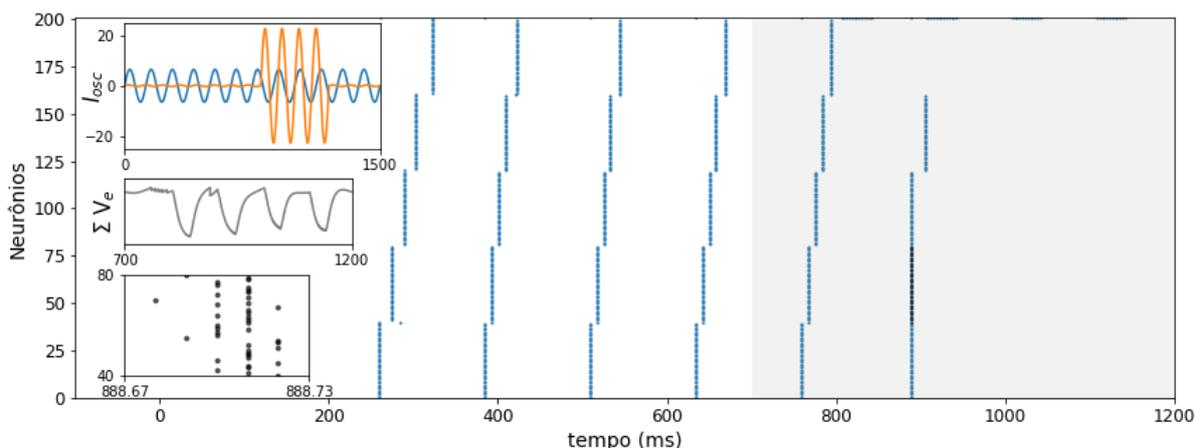
**Figura 23:** Na prática, a oscilação alfa, quando aumentada, altera os tempos de disparo dos interneurônios inibitórios e altera a dinâmica de excitação e inibição do sistema.

### 3.1.3 Alfa muito forte

Aumentando ainda mais a intensidade de alfa, observamos um novo comportamento e, finalmente, a rede para de disparar (figura 24). Os parâmetros são mostrados na tabela 8.

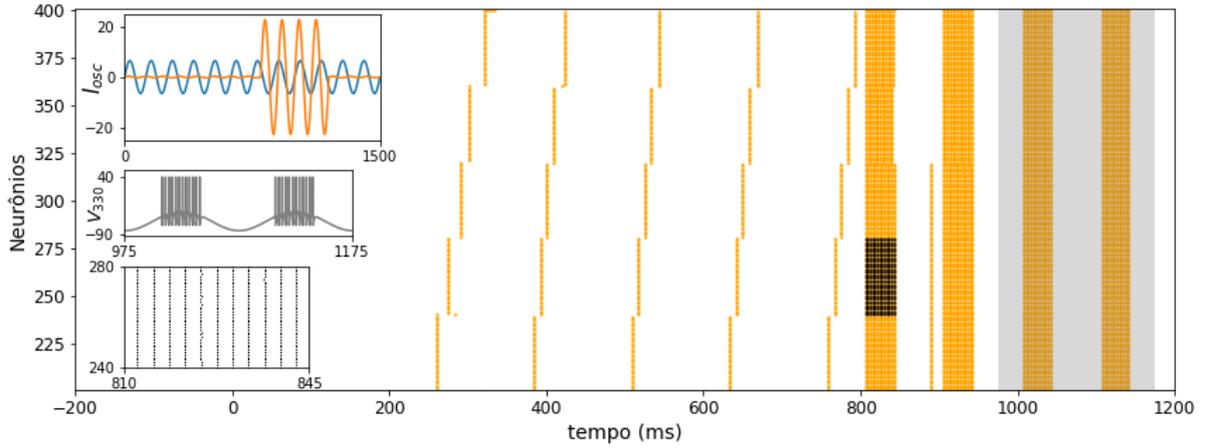
	Amplitude	% Amplitude $\theta$	Período
<b>alfa fraco</b>	0.325 mV	5 %	0-800ms, 1300-1500ms
<b>alfa forte</b>	19.50 mV	300 %	800-1300ms

**Tabela 8:** Parâmetros da simulação com alfa muito forte.



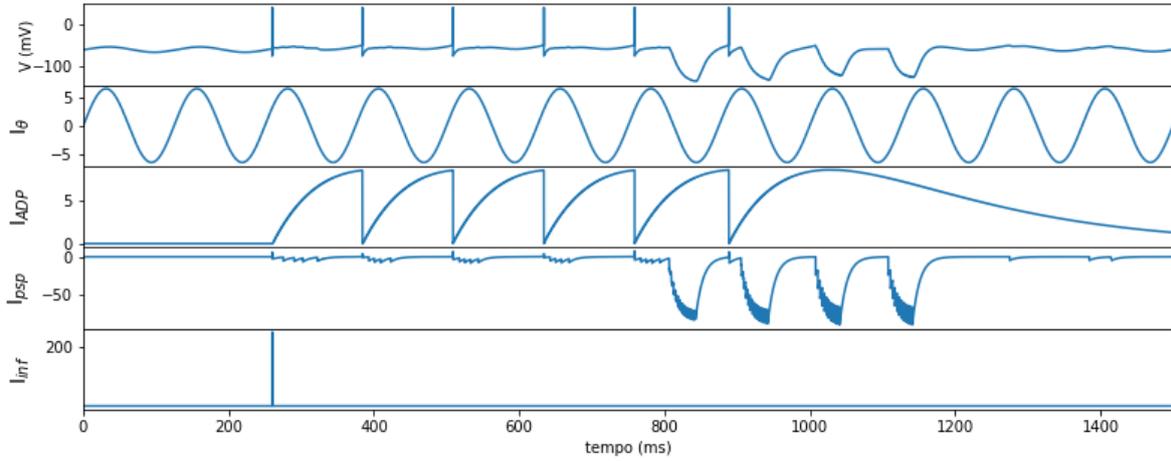
**Figura 24:** Plot dos disparos dos neurônios excitatórios para a simulação 3. A corrente informacional causa os primeiros disparos de cada ensemble, que se repetem em cada ciclo  $\theta$ . Inserções mostram outras dinâmicas do sistema: em cima, corrente oscilatória  $\theta$  em azul, sobre os neurônios excitatórios e  $\alpha$  em laranja, sobre os neurônios inibitórios ; meio, soma dos potenciais de membrana dos neurônios excitatórios durante o período representado pela área sombreada do plot de disparos; em baixo, zoom sobre os disparos do ensemble de cor escurecida.

Para entender melhor o que aconteceu, olhamos para o gráfico de disparos dos neurônios inibitórios (figura 25). Primeiramente observamos um comportamento bastante similar ao da rede excitatória, cuja causa está na forma como essas redes estão conectas (cada neurônio excitatório está conectado fortemente a um inibitório e fracamente aos outros). Quando alfa aumenta, esses neurônios passam por vales e picos de corrente oscilatória tão fortes que disparam descargas de potenciais de ação. O gráfico inserido do meio mostra o potencial da membrana do neurônio 330 durante o período representado pela área escurecida e se notam as descargas no picos de excitação. O gráfico inserido de baixo mostra uma magnificação do gráfico de disparos para os neurônios de cor escurecida. Notamos uma alta sincronização (devido ao baixo ruído) e intervalos de tempo dos disparos da ordem do período refratário deles (3 ms).



**Figura 25:** Gráfico dos disparos dos neurônios inibitórios para a simulação 2. Os disparos desses neurônios repetem os padrões dos neurônios excitatórios devidos as conexões fortes de um para um. Quando alfa aumenta, os neurônios inibitórios disparam em sequência, o que pode se observar no gráfico inserido do meio e o de baixo. O gráfico inserido do meio mostra o potencial de membrana do neurônio 330 durante o período representado pela área escurecida e o gráfico inserido de baixo mostra um zoom os disparos dos neurônios de cor escura.

O monitor do neurônio excitatório 30 (figura 26) mostra a razão da cessação dos disparos: valores altíssimos de correntes pós sinápticas inibitória, somadas dos bursts dos neurônios inibitórios.



**Figura 26:** Monitor das correntes e potencial de membrana do neurônio 30. De cima para baixo: potencial de membrana, corrente oscilatória  $\theta$ , corrente ADP, corrente dos potenciais pós sinápticos e corrente informacional. Nota-se: fortes inibições pós sinápticas são integradas dos bursts dos interneurônios inibitórios, possibilitando que essa inibição dure longos períodos.

### 3.2 Teta e Alfa na mesma rede

O segundo experimento utiliza a mesma rede do primeiro, porém agora as duas oscilações ( $\theta$  e  $\alpha$ ) são correntes apenas da rede excitatória. Quando duas oscilações de frequências diferentes são somadas, o resultado é o fenômeno de batimento entre dois ritmos. Esse batimento surge das interferências construtivas e destrutivas entre essas oscilações e possui a propriedade de oscilar com uma frequência dada por

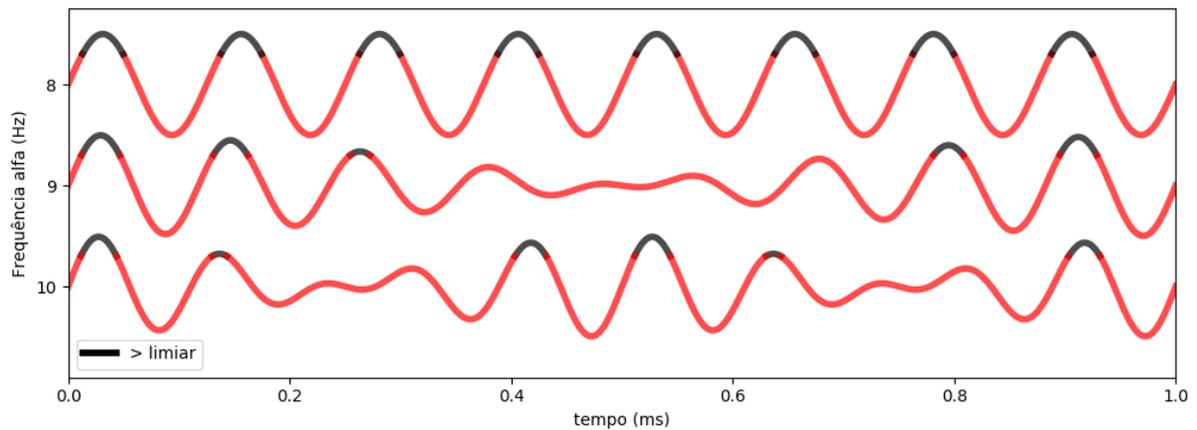
$$f_{\text{batimento}} = |f_1 - f_2| \quad (35)$$

onde

$f_{\text{batimento}}$  = a frequência de oscilação do batimento

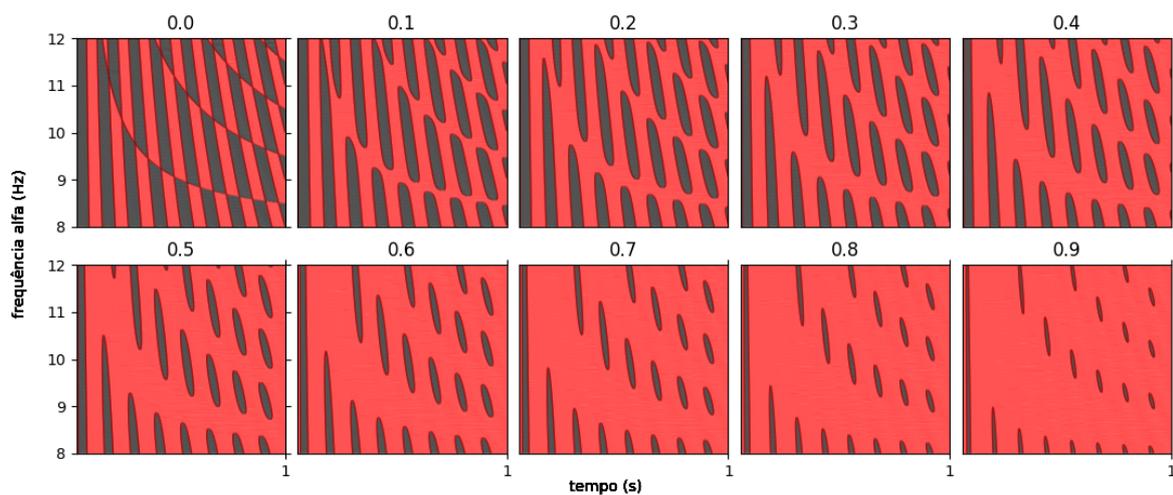
$f_1$  e  $f_2$  = frequência das duas oscilações.

Como no modelo Lisman & Idiart o que permite que os neurônios mantenham sua atividade é a integração das correntes  $\theta$  e ADP em cada ciclo da oscilação, a hipótese desse experimento é que o batimento irá terminar a atividade pois existirão ciclos em que a corrente oscilatória, somada com a corrente ADP, não serão suficientes para um novo disparo. Para ilustrar essa ideia, imaginemos que exista um **limiar** na amplitude oscilatória que seja necessária para fazer os neurônios dispararem em cada ciclo. Diferentes combinações de  $\alpha$  e  $\theta$  criarão diferentes batimentos e surgirão ciclos em que esse limiar oscilatório não será ultrapassado (figura 27).



**Figura 27:** Interferências criadas pela soma de uma oscilação  $\theta$  de 8 Hz com oscilações  $\alpha$  de diferentes frequências. Em preto estão as regiões em que a soma das oscilações ultrapassar um limiar qualquer (no caso, 0.7 do total). Os batimentos com  $\alpha$  de 9 Hz possuem 4 ciclos que não ultrapassam o limiar e o com  $\alpha$  de 10 Hz possuem apenas dois.

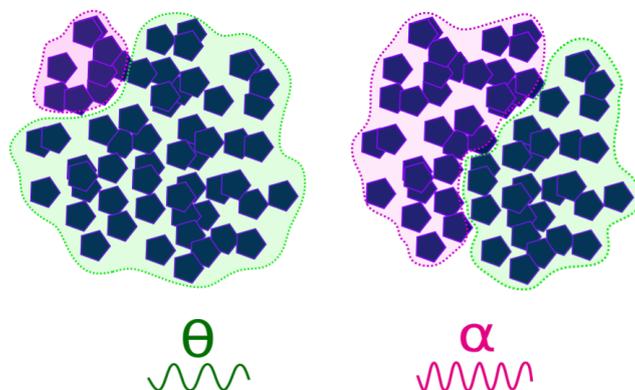
De forma similar, podemos investigar muitas possíveis combinações de  $\alpha$  e de *limiares oscilatórios*. Mapas, usando valores de  $\alpha$  de 8 a 12 Hz e de limiares de 0 a 0.9 (da amplitude total) são mostrados na figura 3.3.



**Figura 28:** Mapas mostrando possíveis combinações entre uma oscilação  $\theta$  de 8 Hz e oscilações  $\alpha$  de diferentes frequências. As cores utilizadas são as mesmas do gráfico anterior, sendo as regiões pretas aquelas em que a amplitude oscilatória ultrapassa um limiar capaz de fazer os neurônios dispararem. Os valores dos limiares, relativos ao total '1', são mostrados na parte superior de cada mapa. O caso de limiar zero é curioso pois mostra uma inversão das regiões no momento em que os batimentos atingem o mínimo.

Podemos pegar como base as regiões inferiores dos mapas em que as frequências das duas oscilações são tão próximas que a frequência do batimento ultrapassa o tempo total (1 segundo). Vemos que surgem regiões em que não se ultrapassa o limiar por períodos grandes e que os valores dos limiares alteram muito essas regiões.

Um último ponto a ser considerado diz respeito à amplitude total oscilatória. Agora, como as duas oscilações são integradas na mesma rede, caso a amplitude  $\theta$  fosse mantida, a soma de  $\alpha$  causaria uma superexcitação nessa rede. Assim, imaginamos uma possível situação em que essas duas oscilações são geradas por uma mesma população de neurônios ou mutualmente se inibem (figura 29). O resultado disso seria uma amplitude oscilatória máxima, resultado da soma das oscilações  $\theta$  e  $\alpha$ . No primeiro caso, uma mesma população possuiria neurônios capazes de disparar (ou ressoar) na frequência  $\theta$  e  $\alpha$ . Assim, durante um período de  $\alpha$  fraco, teríamos poucos neurônios nessa frequência e muito na frequência  $\theta$ . Quando  $\alpha$  se tornasse mais forte, o resultado seria consequência de uma mudança dos neurônios que estavam disparando em  $\theta$  para dispararem em  $\alpha$ . Um segundo caso poderia ser a ideia de uma inibição mútua, em que duas populações independentes competiriam.

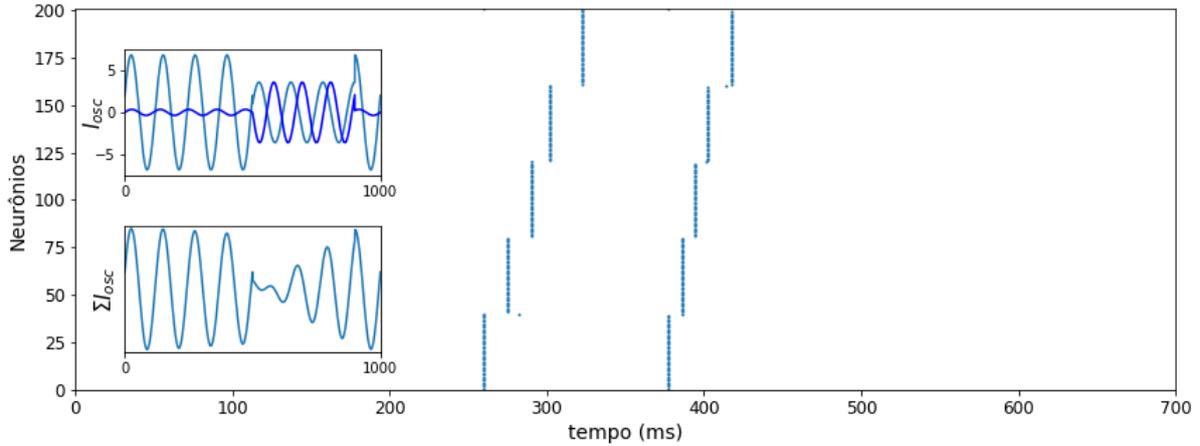


**Figura 29:** Um possível origem para o limite da amplitude oscilatória: uma população gera as duas oscilações. As cores verde e rosa representam, respectivamente, neurônios em atividade  $\theta$ ,  $\alpha$ .

Utilizando uma oscilação  $\theta$  de 8 Hz e uma  $\alpha$  de 10Hz, em que uma condição  $\alpha$  fraco seja 0.05 do total e  $\alpha$  forte seja 0.5 do total, a simulação do mesmo sistema mostra que esse mecanismo poderia acabar com a atividade do sistema (figura 30). O gráfico inserido superior mostra as duas oscilações,  $\theta$  e  $\alpha$ , em azul fraco e forte. O gráfico inserido inferior mostra a soma das duas oscilações. Observamos pelos gráficos que  $\alpha$  aumenta em anti-fase com  $\theta$ , sendo o valor mínimo do batimento criado pelos dois e terminando a atividade das redes. Os parâmetros da tabela 6 foram utilizados para essa simulação, com exceção das amplitudes oscilatórias. Essas, são dadas pela tabela 9:

	$A_\theta$	$A_\alpha$	$A_\theta / A_\alpha$	Período
<b>alfa fraco</b>	6.175 mV	0.325 mV	95% / 5 %	0-500ms, 900-1000ms
<b>alfa forte</b>	3.75 mV	3.75 mV	50% / 50%	500-900ms

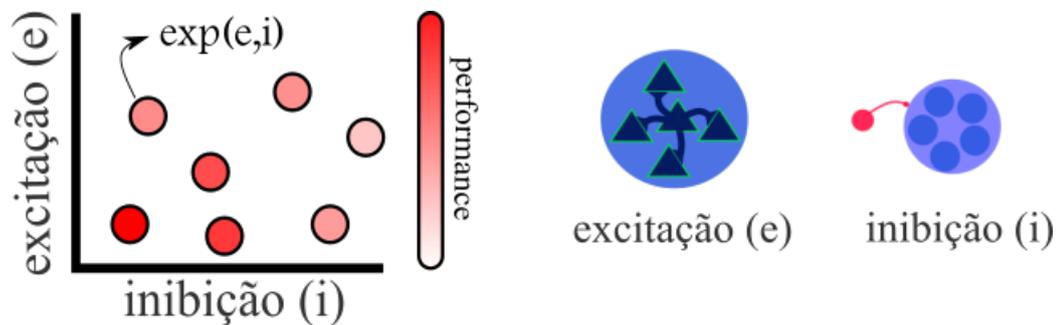
**Tabela 9:** Parâmetros da simulação 4. Essa tabela se vê um pouco diferente das anteriores visto que as oscilações teta e alfa são dependentes, então é possível ler **alfa fraco** e **alfa forte** como condições distintas que trazem uma nova configuração para o sistema. Além disso, a coluna que compara as duas amplitudes está fazendo em relação à amplitude total oscilatória, sendo assim a soma das duas sempre será 100%.



**Figura 30:** Plot de disparos do sistema utilizando o modelo de interferência de oscilações. O gráfico inserido superior mostra as duas oscilações,  $\theta$  e  $\alpha$ , em azul fraco e forte. O gráfico inserido inferior mostra a soma das duas oscilações.

### 3.3 Mapeando o espaço dos parâmetros

Uma das formas mais evidentes de explorar um modelo é variar seus parâmetros e observar o comportamento resultante. De forma mais clara, queremos observar como nossa rede armazena informações utilizando diferentes conjuntos de parâmetros. Queremos, então, introduzir a oscilação alfa e observar como ela interage com esse armazenamento. Para isso, criamos o parâmetro de ordem SI, que quantifica a performance da nossa rede em armazenar múltiplas informações. Esse parâmetro avalia a sincronia de neurônios de um mesmo grupo e assincronia de neurônios de grupos diferentes. Com isso, podemos produzir mapas do comportamento da rede: como a performance da nossa rede se modifica de acordo com a variação de dois parâmetros diferentes. O primeiro mapa busca encontrar um conjunto de valores estáveis de **excitação** e **inibição** para que a rede armazene informações com sucesso (figura 31, esquerda). Definimos como variável de excitação (**e**) as conexões excitatórias entre neurônios de um mesmo grupo e de inibição (**i**) as conexões inibitórias globais dos neurônios inibitórios com todos os excitatórios (figura 31, direita). Cada ponto do espaço mapeado é o resultado de um experimento computacional, ou simplesmente experimento (**exp**), utilizando os parâmetros (e,i) e seu valor é o parâmetro SI, na escala de 0 a 1, representado pelo contínuo de cores de branco a vermelho. Quanto melhor a performance da memória de trabalho em armazenar múltiplos itens, mais vermelho será o ponto.



**Figura 31:** Diagrama de mapas para excitação-inibição. Na esquerda, mapa em que os eixos representam os parâmetros a serem variados e a cor dos pontos representa a performance no armazenamento de informações, dada como um valor do parâmetro SI, entre 0 e 1. O esquema de cores branco-vermelho é utilizado para a visualização desses valores. Na direita, a escolha de quais variáveis foram definidas como excitação e inibição: respectivamente, a força de conexão entre neurônios de um mesmo grupo e entre os interneurônios inibitórios e todos os excitatórios (inibição global).

Para variar dois parâmetros e produzir um mapa, precisamos fixar todos os outros. A tabela 10 agrupa os valores utilizados nas próximas simulações. A maioria dos valores é similar aos utilizados nas simulações anteriores (tabela 6). Para aumentar a robustez do nosso modelo e poder variar amplamente os valores, introduzimos o modelo de onda para a oscilação (seção 2.3.4). Agora, cada grupo de neurônios que armazena informações distintas receberá as oscilações com uma atraso (*delay*) em relação ao grupo anterior. Escolhemos testar o segundo modelo da rede, em que ambas oscilações são aplicadas a rede excitatória, compartilhando uma amplitude oscilatória total. O valor de alfa fraco utilizado foi zero, pois entendemos que amplitudes baixas não devem modificar o armazenamento de informações.

Rede				
N	$N_{ex} / N_{inh}$	$t_{max}$	$dt$	$\sigma_{ruído}$
400	1/1	1500 - 2000 ms	0.01	0.5

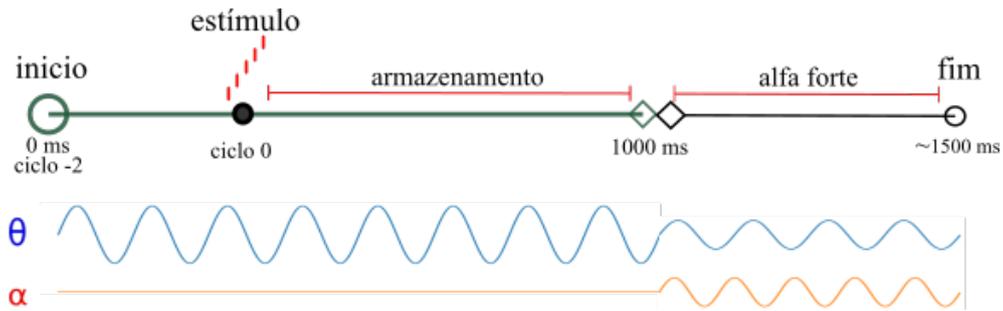
Neurônios							
$\tau_m$	$\tau_{ADP}$	$\tau_{psp\ exc}$	$\tau_{psp\ ini}$	$V_{repouso}$	$V_{limiar}$	$A_{ADP}$	$T_{refratrio}$
5 ms	140 ms	10 ms	10 ms	-60 mV	-50 mV	4 mV	3 ms

Oscilações			
$A_\theta$	$f_\theta$	$f_\alpha$	delay
6.5 mV	8 Hz	10 Hz	0.3

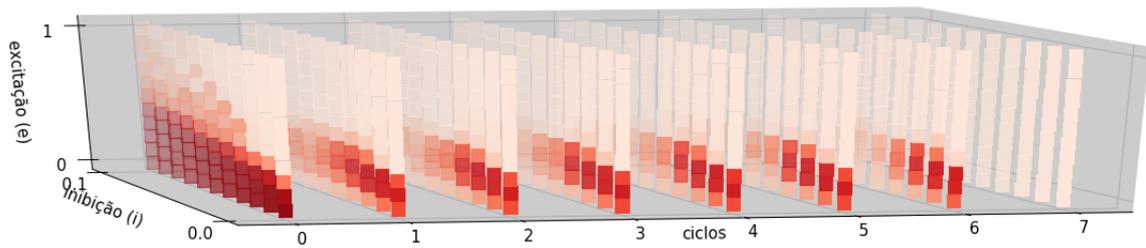
**Tabela 10:** Parâmetros da simulação dos mapas de excitação-inibição.

Cada experimento é uma simulação utilizando um conjunto de parâmetros específicos. Para isso, utilizamos o esquema mostrado na figura 32 como referência dos estímulos, medições e mudanças introduzidas por um experimentador. Um experimento começa no tempo 0ms. O ciclo da oscilação  $\theta$  em que ocorre o estímulo das informações (5 padrões espaço-temporais de disparo) é chamado de ciclo 0. Cada ciclo  $\theta$  é usado como referência para se fazer as medições da performance da rede em armazenar informações. No período entre o estímulo e o tempo 1000ms a rede deve armazenar informações corretamente, no tempo posterior observaremos o comportamento com uma oscilação  $\alpha$  aumentada.



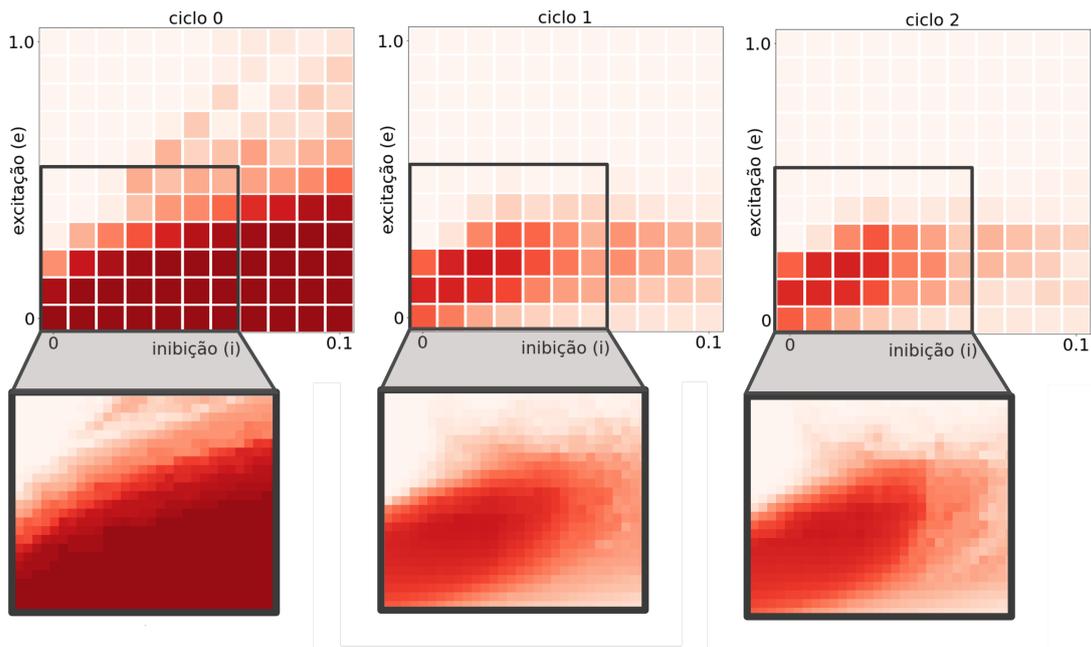
**Figura 32:** Esquema mostrando o padrão dos experimentos e simulações seguintes. Um experimento começa no tempo 0ms. O ciclo da oscilação  $\theta$  em que ocorre o estímulo das informações (5 padrões espaço-temporais de disparo) é chamado de ciclo 0. Cada ciclo  $\theta$  é usado como referência para se fazer as medições da performance da rede em armazenar informações. O período entre o estímulo e o tempo 1000ms a rede deve armazenar informações corretamente, o tempo posterior observaremos o comportamento com uma oscilação  $\alpha$  aumentada. Oscilação  $\theta$  em azul e  $\alpha$  em laranja.

A figura 33 mostra os mapas excitação-inibição para 8 ciclos, utilizando uma média de 10 repetições ( $n_{rep} = 10$ ). Notamos que, após o ciclo de estímulo (ciclo 0), uma zona permanece com valores altos do parâmetro SI, armazenando corretamente as informações. A partir do ciclo 7, a rede já não armazena informações para nenhum conjunto desses parâmetros. O esquema de cores foi feito de forma a melhorar a visualização, o valor 0.0 assume uma cor rosa clara. Existe um efeito de transparência com a profundidade do gráfico.



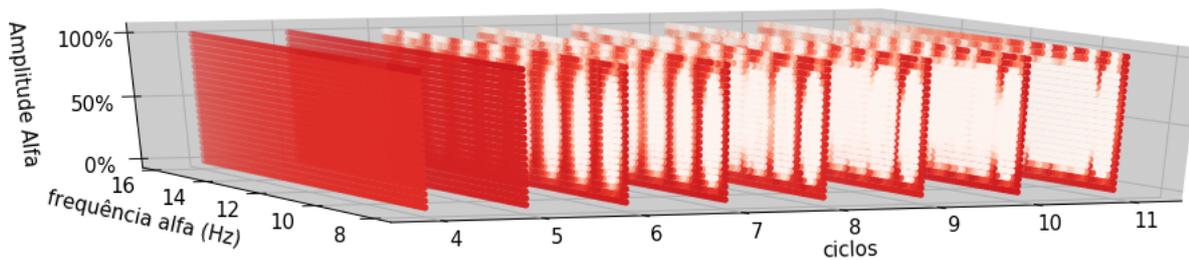
**Figura 33:** Fluxo dos mapas para o experimento de excitação-inibição. Mapas mostram a partir do estímulo, até o primeiro ciclo em que não ocorre mais armazenamento. Note que existe uma a persistência de uma área vermelha em que ocorre o armazenamento com sucesso das informações durante os ciclos 1 a 6. Existe um efeito de transparência com a profundidade do gráfico.

Notando mudanças abruptas de valores do parâmetro SI, visíveis principalmente na pequena zona vermelha que permite o armazenamento a partir do ciclo 0, então a resolução foi ampliada. Utilizando um experimento mais curto, e com  $n_{rep} = 5$ , ampliamos esta zona em 25 vezes para os primeiros 3 ciclos (34). O objetivo desse mapa é, de fato, encontrar um valor estável desses parâmetros de forma que a rede armazene informações. Os próximos mapas usaram esses valores de excitação e inibição fixos e irão variar outros parâmetros. Assim, um ponto que se encontra, mais ou menos, na região central da mancha vermelha dos ciclos 1 e 2 poderia ser **(0.01,0.12)**, valores de **(inibição, excitação)** ou dos eixos (x,y).



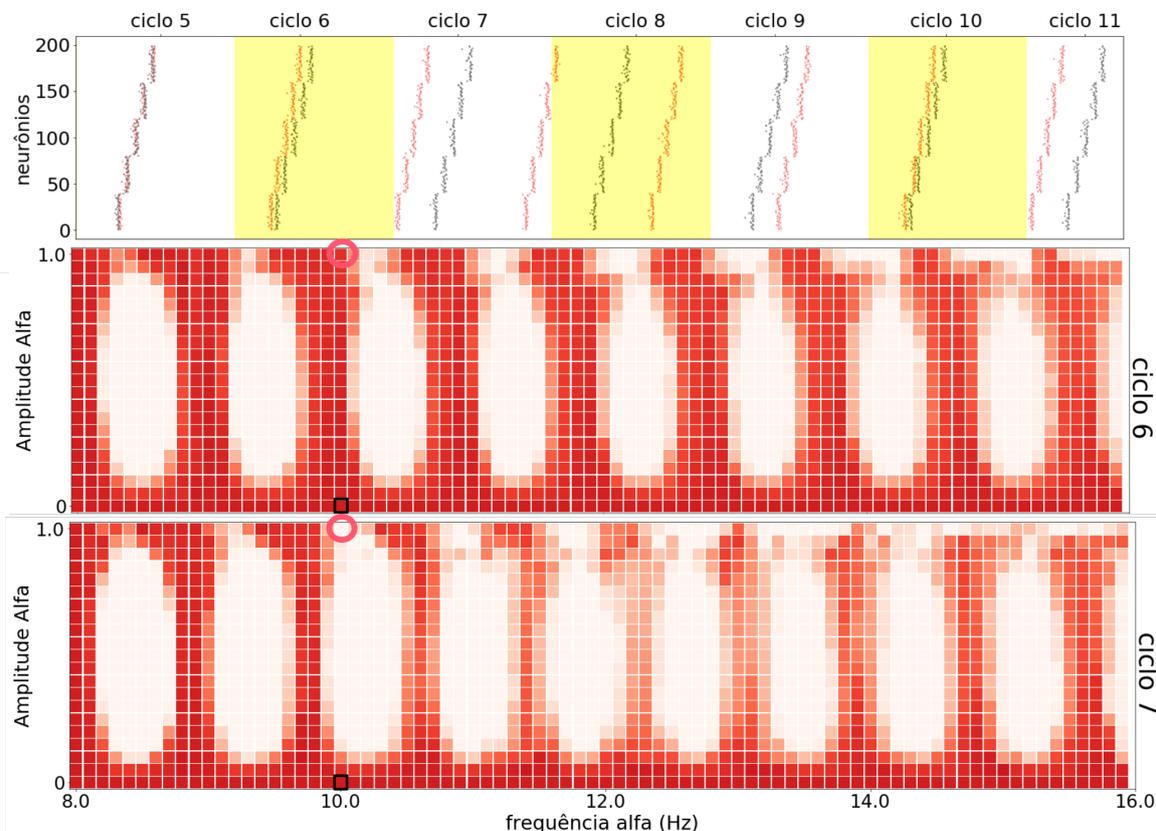
**Figura 34:** Ampliação da resolução dos mapas excitação-inibição. Os ciclos 0,1 e 2 são mostrados em 2D. Abaixo, uma ampliação em 25 vezes na resolução mostra de forma mais precisa as transições entre valores altos e baixos no parâmetro SI.

O próximo mapa investigado fixou como valores de inibição e excitação aqueles comentados anteriormente (0.01, 0.12) e se propôs a variar parâmetros relacionados com a oscilação alfa. Os parâmetros escolhidos foram a frequência alfa e a amplitude alfa. Lembrando que uma condição de contorno do sistema é que existe uma amplitude oscilatória máxima, na qual as oscilações alfa e teta compartilham dessa amplitude. Assim, quando a amplitude alfa é máxima, a amplitude de teta é mínima (zero), vice-versa, e quando uma possui metade da amplitude, a outra também possui. Utilizando o mesmo paradigma do mapa de excitação-inibição, a figura 35 mostra a dinâmica dos mapas frequência-amplitude através dos ciclos teta.



**Figura 35:** Fluxo dos mapas para o experimento de frequência-amplitude alfa. Mapas mostram a partir do quarto ciclo, até o primeiro ciclo de número 11. A partir do sexto ciclo, quando alfa se torna presente, ocorre o surgimento de uma estrutura anelar que desaparece com o passar dos ciclos.

O ciclo 0 é o ciclo de estimulação com informações, que seguem armazenadas corretamente até o ciclo 5, independentemente da posição no mapa. A partir do ciclo 6, o primeiro ciclo em que alfa está presente ( $t > 1000\text{ms}$ ), surge uma estrutura de colunas ou anéis no mapa, que com o passar dos ciclos vão desaparecendo. Observando dois dos ciclos mais atentamente na figura 36, notamos que algumas aberturas (cor branca, abrindo os anéis) no topo dos mapas são, na verdade, uma consequência da nossa definição dos ciclos de medida do parâmetro de ordem, baseados no período de teta. Quando nossa rede recebe apenas a oscilação alfa (ou seja, toda amplitude oscilatória é de alfa), a rede continua a armazenar as informações corretamente (pontos vermelhos), porém com uma periodicidade menor. Como consequência, vemos um adiantamento dos disparos em relação ao caso da rede com apenas a oscilação teta (pontos pretos) e os ciclos de reativação das informações ficam incompatíveis com a definição dos ciclos. Os parâmetros dos gráficos de disparo são apontados nos mapas, sendo os pontos vermelhos por um círculo rosa e os pretos por um quadrado preto.



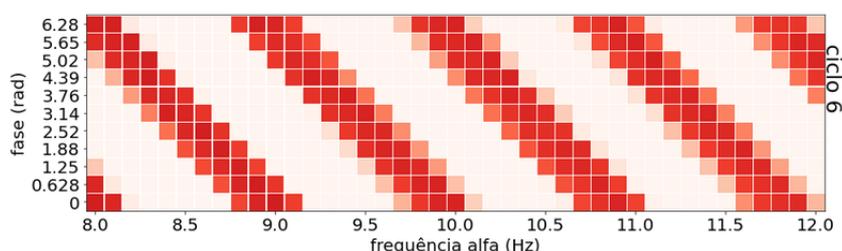
**Figura 36:** Mapas dos ciclo 6 e 7 de frequência-amplitude alfa. Em cima, um gráfico de disparos comparando a condição há apenas alfa (pontos vermelhos) com a que há apenas teta (pontos pretos). Círculos de cor rosa indicam a posição do gráfico de disparos vermelho nos mapas e os quadrados pretos a posição do gráfico de disparos preto.

Questionando a causa da estrutura anelar formada, notamos que a forma em que nossas oscilações

foram escritas abria a possibilidade de que essa causa não fosse a frequência de fato, mas a fase das oscilações. Sendo uma função senoidal dependente do tempo, todos experimentos começaram no tempo 0ms, com fase  $\phi = 0$ . Porém, quando alfa é aumentado, no tempo 1000ms, cada frequência estará em uma fase diferente. Assim, seria possível que a fase de alfa estivesse produzindo o que se vê no mapa. Para testar esse hipótese, variamos a fase da oscilação alfa através de um incremento na função senoidal.

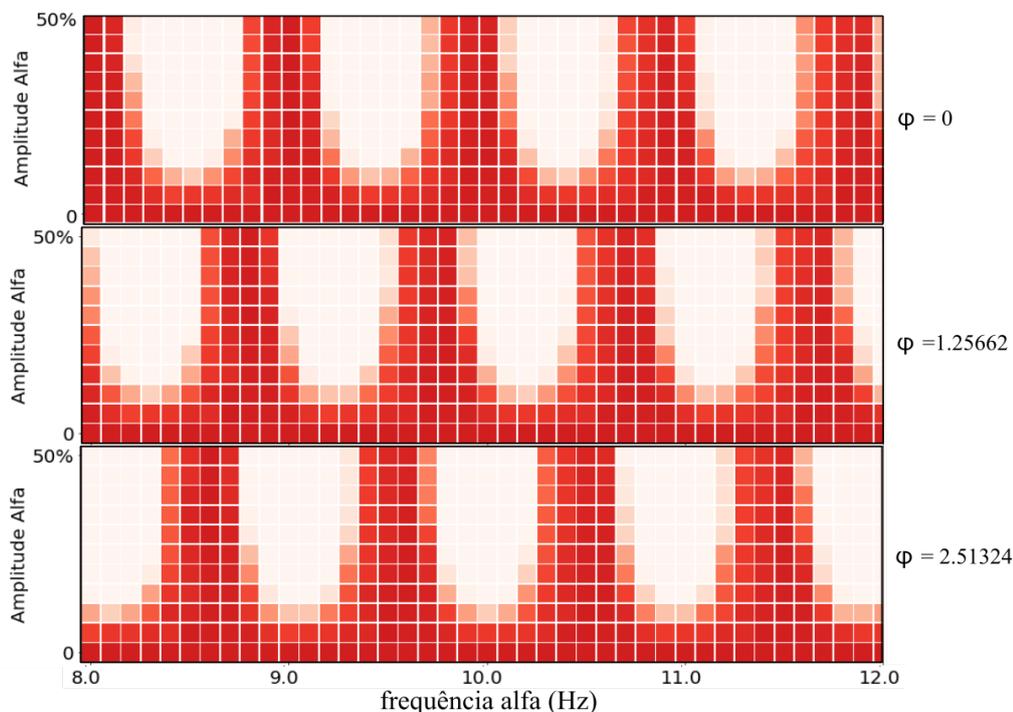
$$I_{\text{alfa}}(t) = A \text{sen}(2\pi f_{\text{alfa}} t + \phi_{\text{incremento}}) \quad (36)$$

Fizemos o experimento para a condição em que alfa e teta possuem a mesma amplitude, e para valores de frequência de alfa de 8 a 12 Hz. O resultado, para o ciclo 6, é mostrado na figura 37. O deslocamento da região vermelha a medida em que a fase aumenta mostra que o parâmetro de ordem parece depender da fase, mas não da frequência.



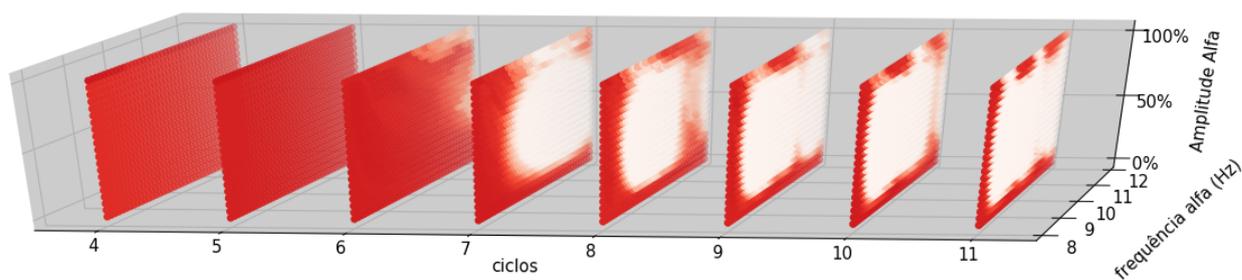
**Figura 37:** Deslocamento do mapa em função da fase de alfa. O experimento em que alfa e teta compartilham a mesma amplitude foi feito, variando a fase de alfa através de um incremento (eixo Y) na função senoidal. As regiões vermelhas se deslocam em todas posições do eixo das frequências (eixo X).

Esse efeito pode ser visto com maior clareza em uma porção maior do mapa. A figura 38 mostra que aquelas colunas, ou anéis, se deslocam no eixo das frequências com o incremento de fase  $\phi$ .



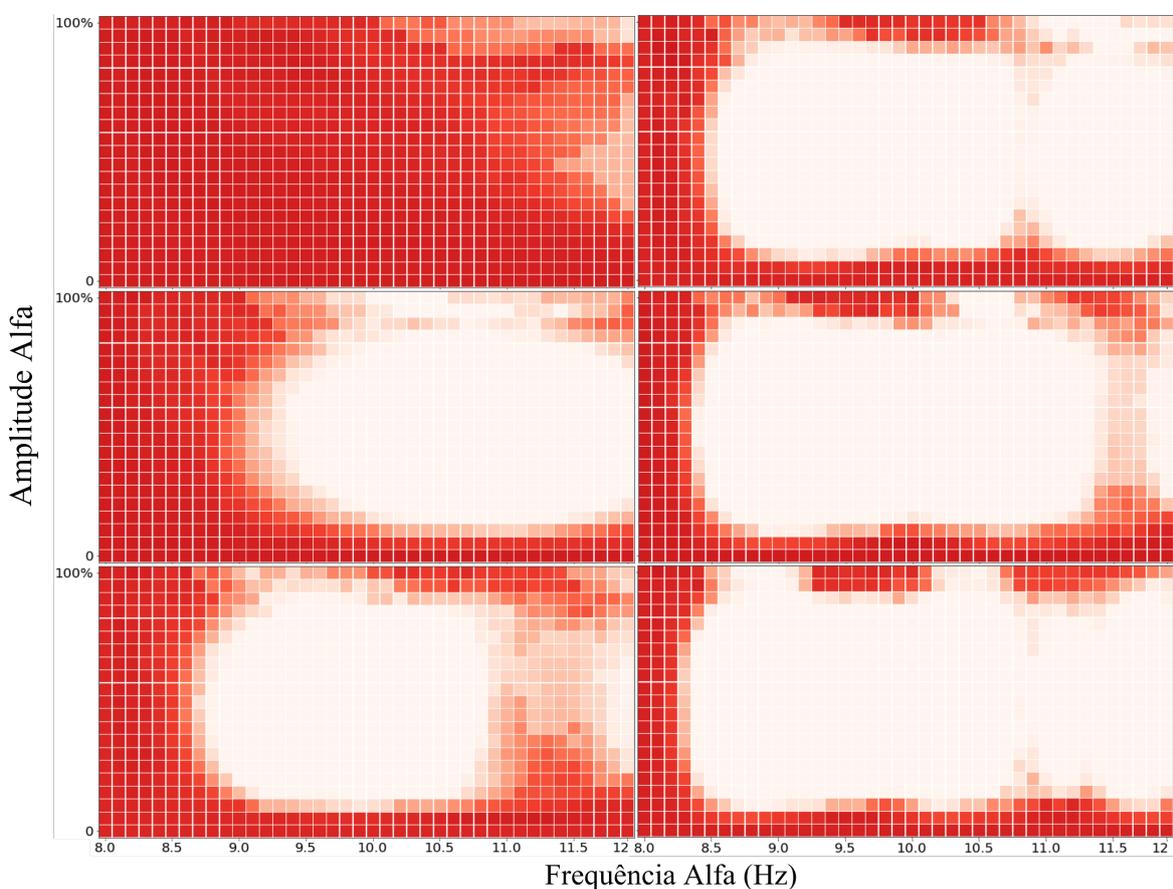
**Figura 38:** Deslocamento do mapa em função da fase de alfa 2. Utilizando uma porção maior dos mapas, o incremento de fase  $\phi$  desloca por completo as estruturas anelares formadas.

Por fim nos perguntamos: como seria esse mapa, se a fase fosse a mesma, mas variássemos as frequências. Ou seja, o mapa mapa foi refeito, controlando agora a variável da fase (figura 39).



**Figura 39:** Fluxo dos mapas para o experimento de frequência-amplitude em que a oscilação alfa aumenta ( $t = 1000\text{ms}$ ) com a mesma fase. Ciclos do 6 ao 11. Nota-se que as estruturas anelares não aparecem, apesar de aparecer uma pequena mancha no ciclo 8.

O mesmo pode ser visto nos mapas da figura 40, dos ciclos 6 ao 11, dispostos em duas colunas. A primeira coluna mostra os ciclos 6,7 e 8 e a segunda coluna mostra os ciclos 9, 10 e 11.



**Figura 40:** Mapas frequência-amplitude alfa 2D são mostrados em duas colunas, na primeira (esquerda) estão os ciclos 6,7,8 e a na segunda (direita) os ciclos 9,10,11.

## 4 Discussão

Apresentamos, aqui, dois protocolos de inserção da oscilação Alfa no modelo de memória de trabalho de múltiplos itens Lisman & Idiart [106] e dois modelos de oscilações, sendo a primeira estacionária e a segunda uma onda que se desloca no espaço. Por seu caráter teórico, este trabalho proporciona o envolvimento um conjunto muito grande e rico de suposições, teorias, experimentos e perguntas. Os seguintes temas serão abordados nessa discussão:

- Oscilações como operadores ou epifenômenos
- Atividade persistente ou acoplamento teta-gama
- Oscilações são, na verdade, ondas
- Modularidade como fenômeno emergente
- A memória de trabalho poderia ser modular
- O que aprendemos com os mapas

### 4.1 Oscilações são operadores ou epifenômenos?

Baseados nos trabalho de Dippopa & Gutkin [47,48], exploramos a ideia de oscilações cerebrais como operadoras de memória de trabalho, isto é, as oscilações permitem que redes de neurônios realizem operações de armazenamento, manutenção, evocação e bloqueio de informações. A partir disso uma escolha já foi feita: estudar oscilações como fenômenos da memória de trabalho e não epifenômenos, ou seja, deixamos de lado a possibilidade das oscilações alfa serem um produto, ou consequência, de outros processos. Ela, em si, poderia não produzir ou proporcionar condições de nenhum outro fenômeno, mas ser produzida por tal. Esse outro paradigma, da oscilação alfa como um epifenômeno produzido em consequência do bloqueio e da inibição dos processos de memória de trabalho, poderia ser objeto de outro estudo e trabalho.

### 4.2 Atividade persistente ou acoplamento teta-gama?

Uma diferença entre os modelos de memória de trabalho de Dippopa & Gutkin [47,48] e de Lisman & Idiart [106] é o fenômeno eletrofisiológico modelado: o primeiro modelo se baseia no fenômeno da atividade persistente [137], enquanto o segundo utiliza o acoplamento das oscilações teta-gama [105] para explicar a memória de trabalho. O fato de modelarem diferentes fenômenos e reproduzirem diferentes experimentos proporciona a oportunidade de união no lugar de exclusão. Antes de imaginar qual dos dois paradigmas é o melhor modelo de memória de trabalho, consideramos que serem diferentes faces de processos ainda não muito bem compreendidos. Essa ideia de união se encontra diretamente com um modelo de memória de trabalho que vem da psicologia, o modelo multicomponente de Baddeley & Hitch [15]. Passadas as décadas, esse modelo agregou diversos subsistemas que seriam responsáveis por diferentes funções observadas, desde diferentes conteúdos da memória de trabalho, um controlador central e um tampão de construção de cenários complexos [12]. Sendo assim, plausivelmente ambos fenômenos eletrofisiológicos poderiam estar envolvidos em uma sinergia para produz o que chamamos de função cognitiva da memória de trabalho. Além disso, a atividade persistente se apresenta de forma distribuída e difusa no encéfalo, para a qual se atribui diferentes representações de informações e funções, mas de forma coexistente [36].

### 4.3 Como alfa poderia agir como um operador de bloqueio de memória de trabalho?

O título dessa seção foi uma das perguntas que guiaram este trabalho. Como o modelo Lisman & Idiart consiste em duas redes de neurônios, uma excitatória e uma inibitória, exploramos diferentes comportamentos que surgiriam quando adicionamos uma oscilação alfa. Quando alfa foi adicionada na rede inibitória, observamos que um alfa fraco não prejudica a manutenção da memória de trabalho (figura 19), enquanto um alfa forte e muito forte foram responsáveis por sincronização dos disparos (figura 21) e fim da atividade da rede (figura 24). Observamos que eventos responsáveis por esse macro-fenômeno foram

- alteração dos tempos de disparos dos neurônios inibitórios
- recrutamento de interneurônios inibitórios menos sensíveis, possível apenas quando alfa se torna forte
- ativação de um modo de descarga de disparos dos interneurônios inibitórios quando super estimulado por um alfa muito forte

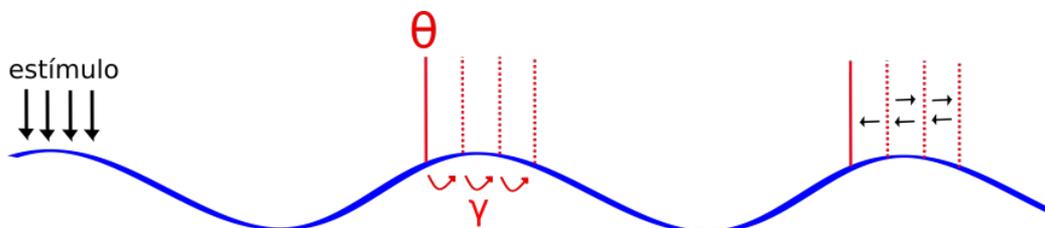
Quando alfa foi adicionada na rede excitatória, o fenômeno produzido foi uma interferência entre as oscilações  $\theta$  e  $\alpha$ . Propomos que a frequência natural do batimento dessas duas oscilações produziria janelas de tempo em que a excitação da rede não seria suficiente para que os disparos dos neurônios reativassem a corrente ADP. De forma inversa, os neurônios no modelo Lisman & Idiart passam, a cada ciclo oscilatório, por janelas de oportunidade em que conseguem disparar novamente e reativar a corrente ADP. Diferentes combinações de oscilações  $\theta$  e  $\alpha$  alteram essas janelas de oportunidade criando zonas em que a atividade pode morrer (figuras 3.3 e 30).

Ambos mecanismos propostos são simples e se mostraram suficientes para prejudicar e terminar com o armazenamento da memória de trabalho. Outro ponto importante é o tempo de ação desses mecanismos, que foram capazes de agir na ordem de 400 ms, ou seja, a duração dos períodos de aumento de amplitude alfa.

#### 4.4 Oscilações são, na verdade, ondas?

Durante as simulações utilizando modelo de oscilações estacionárias, que vem do modelo clássico Lisman & Idiart, nos deparamos com um modelo pouco robusto. Isso reflete duas características: o conjunto dos parâmetros que permite as redes produzirem os fenômenos é muito pequeno, sendo necessário um ajuste muito fino e, as vezes, parâmetros longe dos fisiológicos; a robustez ao ruído era muito baixa. Como consequência, explorar diferentes conjuntos de parâmetros, mapear diferentes estados da rede e aumentar a variabilidade da distribuição dos disparos se tornou impossível. O que vemos são resultados que apenas exemplificam alguns fenômenos e disparos hiper-sincronizados entre assembleias de neurônios.

Utilizando o conceito de atrator dos Sistemas Dinâmicos, observamos que nosso sistema possui uma fase atratora da oscilação teta, isso é, todos neurônios excitatórios tendem a disparar em uma fase  $\phi$  dessa oscilação. Essa fase é o momento, dentro do ciclo teta, em que a amplitude da oscilação teta e do fenômeno ADP consegue fazer o potencial de membrana dos neurônios ultrapassar o limiar. Na dinâmica do circuito, rápidas inibições são responsáveis por criar depressões de uma oscilação de frequência gama, separar temporalmente os disparos de neurônios de grupos distintos e criar novas fases atradoras de teta [106]. Essas novas fases atradoras se mostram extremamente instáveis, o que produz como consequência a falta de robustez (figura 41).



**Figura 41:** Ilustração do problema de robustez através do conceito dos atratores. Estímulos são dados (flechas pretas no primeiro pico da oscilação) e a ordem temporal é preservada por meio dos atratores que se formam no sistema (linhas vermelhas verticais no segundo e terceiro pico). O primeiro atrator é o atrator formado pela oscilação  $\theta$  (linha contínua), enquanto os outros atratores são formados pelas inibições do sistema (linhas curvas vermelhas), gerando os ciclos gama. Esses atratores gerados pela inibição são instáveis, tendo como consequência a migração dos disparos dos neurônios entre os atratores e sua possível alteração.

A questão da robustez nos levou a perguntar qual a mudança que, quando implementada, poderia resolver nosso problema. Chegamos a conclusão que, se as diferentes assembleias de neurônios recebessem oscilações com uma leve diferença de fase, cada um dos grupos teria fases atradoras relativas diferentes. Em outras palavras, uma rede de neurônios disposta em um eixo espacial receberia uma

onda que viaja nesse eixo no lugar de todos grupos receberem a mesma oscilação. Respondendo a pergunta inicial da seção, a inclusão de um eixo espacial no modelo apresenta, além de um aumento na robustez desse sistema dinâmico, a possibilidade de um maior conjunto de fenômenos [122]. Exploramos, em seguida, um desses possíveis fenômenos que surgem quando mudamos esse paradigma de onda estacionária para viajante.

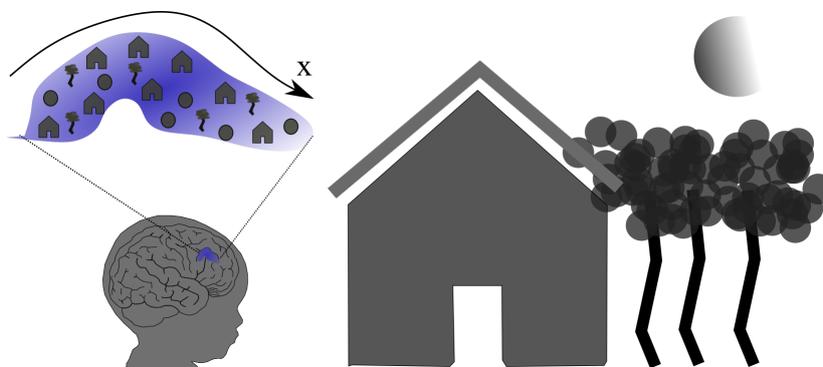
#### 4.5 Modularidade como fenômeno emergente

Após perceber que uma onda viajando no espaço poderia resolver o problema de robustez do nosso modelo, nos perguntamos quais outras possíveis consequências ou mudanças isso traria. Ao dispor nossa rede de neurônios excitatórios e inibitórios sobre um eixo espacial  $x$ , observamos que uma onda de excitação causaria um pico de excitação e, logo após, um pico de inibição. O primeiro pico seria o disparo dos neurônios excitatórios principais, e estes levariam o disparo dos interneurônios inibitórios. O pico de inibição seria responsável por um momento em que a rede (poderia ser total, com uma inibição global, ou regiões próximas, com uma inibição local) estaria inibida, impedida ou simplesmente com mais dificuldade de disparar novamente. Então, enquanto a onda passa, um pico de excitação dessa oscilação promove os disparos dos neurônios excitatórios, estes causam os disparos dos interneurônios inibitórios e dificultam o disparos dos próximos (especialmente) neurônios. A dinâmica descrita poderia, então, formar módulos estruturais ou funcionais se esta rede possuir capacidade plástica. Esse fenômeno, a emergência da modularidade, depende apenas de uma onda de excitação viajando no espaço e de uma rede de neurônios composta por neurônios excitatórios principais e interneurônios inibitórios. Por sua simplicidade, é um mecanismo atraente para explicar como poderiam surgir módulos no cérebro, já que seus ingredientes são facilmente observados em muitas regiões diferentes. A validação dessa ideia é mostrada no apêndice C através de algumas simulações e compõe um trabalho a ser realizado posteriormente a este.

#### 4.6 A memória de trabalho poderia ser modular

A onda viajante foi necessária para tornar nossa rede estável e robusta, e observamos que a consequência desta nova dinâmica poderia ser o surgimento de módulos estruturais ou funcionais, então propomos que a memória de trabalho poderia ser modular.

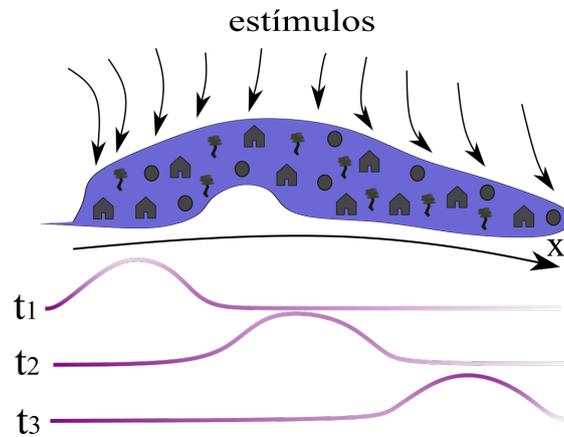
Imaginemos que o cérebro de um indivíduo jovem receba diversos estímulos a todos os instantes. Diferentes neurônios principais, de forma **uniforme** e **aleatória**, serão excitados por esses estímulos, formando padrões que os codificam. A figura 42 ilustra esse cenário. Os estímulos são a visão de uma casa, de um cachorro, de árvores e de fogo. Os neurônios que recebem cada estímulo são representados em uma **rede unidimensional** sobre um eixo  $x$ . Toda vez que um estímulo é recebido, ele excita todos neurônios correspondentes independentemente da posição.



**Figura 42:** Ilustração de uma rede imatura em um bebê. Quando o bebê observa objetos, como árvores, casas e o sol, neurônios específicos disparam para representar isso. Esses neurônios estão distribuídos aleatoriamente na dimensão espacial dessa rede.

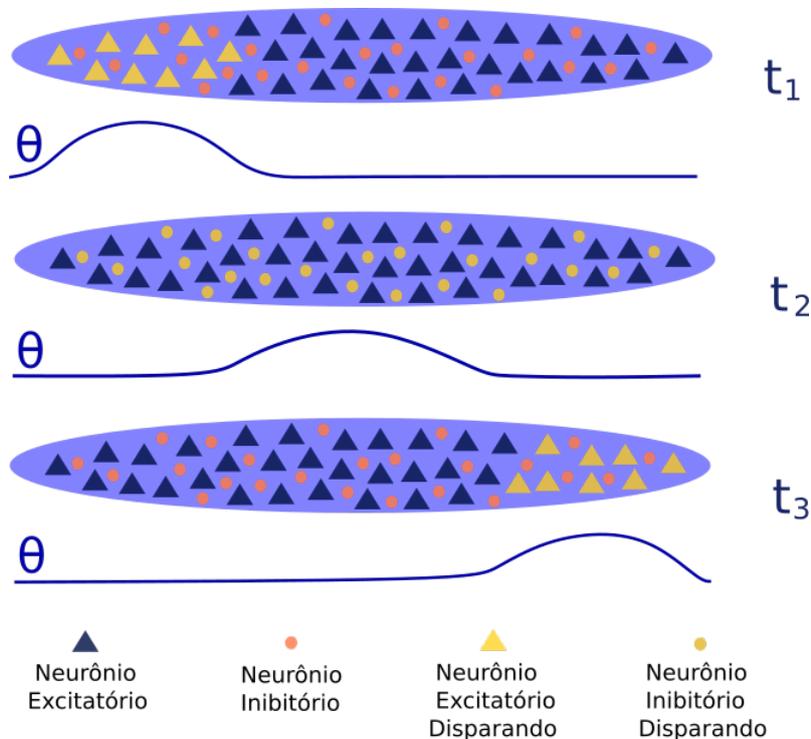
Agora, imaginemos que essa rede receba uma **corrente oscilatória** na forma de uma **onda viajante** no eixo espacial da rede. No instante  $t_1$ , os neurônios da porção mais esquerda receberão a excitação da onda, no  $t_2$  os que estão no meio e no  $t_3$  os da porção mais a direita (figura 43). Apesar

dos estímulos excitarem os neurônios independentemente da posição, apenas aqueles sobre o pico da onda conseguirão disparar.



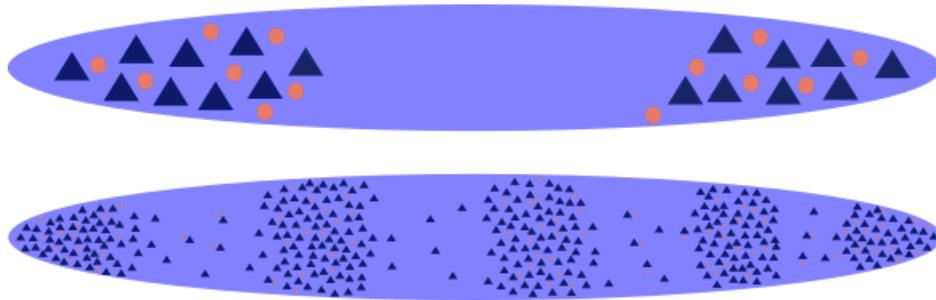
**Figura 43:** Quando essa rede de neurônios recebe estímulos, isso é, a visão de um objeto específico, todos neurônios que o representam recebem excitação ao mesmo tempo e de forma igual. Ao mesmo tempo, ondas de excitação percorrem essa rede no eixo x, fazendo com que em diferentes tempos ( $t_1, t_2$  e  $t_3$ ), diferentes conjuntos de neurônios estejam mais excitados. Apenas aqueles excitados pela soma da onda e do estímulo conseguiriam disparar.

Agora imaginemos que junto com os neurônios principais estejam **interneurônios inibitórios**. Sua principal característica é disparar facilmente (*fast-spiking*). No instante  $t_1$ , os neurônios que estão sobre o pico da excitação da onda irão disparar. Esse disparo recruta os interneurônios inibitórios que causam uma inibição global na rede em  $t_2$ . Os neurônios sobre o pico da onda em  $t_2$  não conseguem disparar. Em  $t_3$  a inibição já passou e os neurônios sobre o pico da oscilação conseguem disparar (figura 44). Assim, a dinâmica dessa rede formará duas regiões mais ativas e uma região menos ativa.



**Figura 44:** Além dos disparos de neurônios excitatórios, interneurônios inibitórios seriam ativados pelos disparos excitatórios e causariam inibições nessa rede. Como consequência dessa dinâmica, regiões do espaço seriam inibidas quando a onda de excitação passasse, impedindo o disparo dos neurônios que estiverem ali.

Se essa rede possuir plasticidade, módulos podem emergir com o fortalecimento e enfraquecimento de conexões, mecanismo igual ao comentado na seção anterior (figura 45).



**Figura 45:** Ilustração de módulos surgindo na rede da figura anterior (em cima) e numa rede maior (embaixo). Hipoteticamente, esses módulos poderiam surgir com a morte de neurônios, surgindo então regiões com e regiões sem neurônios (ou maiores e menores densidades) ou também através do fortalecimento de conexões próximas e enfraquecimento de conexões distantes (sem morte neuronal).

#### 4.7 O que aprendemos com os mapas?

O passo de transformar um modelo em um modelo mapeável é grande. Demanda bastante robustez e controle. Ao aplicar o modelo de onda para nossas oscilações, obtivemos a robustez necessária e exploramos os espaços de parâmetros. Mais ainda, se mostrou necessário o desenvolvimento de um novo parâmetro, uma medida que levasse em conta aqueles atributos específicos de memória de trabalho utilizados no modelo. No caso, a sincronia de neurônios de um mesmo grupo e a assincronia de neurônios de grupos diferentes. Testamos algumas medidas estatísticas e testes de hipótese nula, mas nenhum deles conseguiu captar de forma precisa aquilo que era preciso. Assim, batizamos de parâmetro de ordem SI uma medida de quão bem nossa rede armazena múltiplas informações. Também, escolhemos apenas um dos modelos anteriores para mapear: o modelo da interferência. De certa forma, a escolha foi pragmática: nada indicava que os neurônios excitatórios e inibitórios receberiam oscilações diferentes, mas que os últimos seriam apenas neurônios locais, interagindo apenas com os excitatórios. Além disso, por serem oscilações próximas no espectro de frequências, pequenas alterações em uma rede poderiam resultar em uma mudança na oscilação produzida (supondo uma rede que produza essa oscilação). Ou seja, uma mesma rede poderia produzir teta e alfa.

Primeiramente, obtivemos o balanço entre excitação e inibição necessário pra a rede armazenar corretamente informações. Isso nos resultou em uma pequena área nos mapas, e de dentro dessa área se escolheu um valor de excitação e inibição para se fixar nos próximos mapas. O segundo passo foi variar aqueles parâmetros relacionados com a oscilação alfa. Foram escolhidos a frequência e amplitude de alfa, que também altera a amplitude de teta, já a soma das duas totaliza sempre um valor máximo. O primeiro resultado parece um tanto surpreendente, e uma estrutura anelar emergiu no eixo das frequências. Fazendo outras simulações, percebemos que era, na verdade, um efeito da fase das oscilações. De alguma forma, independente da frequência de alfa, sua interação com teta depende das fase e produz regiões em que a memória de trabalho ainda perdura e não é prejudicada. Apesar disso, com o passar de alguns ciclos, vemos que essas regiões desaparecem, a quase a totalidade do mapa se torna branco, e a memória de trabalho não opera mais.

As exceções parecem ser regiões em que ocorre a predominância, quase que completa, de uma oscilação. Isso é interessante por dois motivos: o primeiro, o efeito de alfa é causado por uma interferência, no sentido físico, com teta, e segundo, a rede suporta que sua oscilação seja totalmente alfa. Assim, uma rede apenas com alfa consegue manter as informações da memória de trabalho corretamente, porém a periodicidade diminui, e a velocidade com que os ciclos de itens são reativados aumenta. Se observarmos atentamente a figura 36, vemos que o gráfico de disparos vermelho (apenas alfa) se adianta em relação ao preto (apenas teta). Ainda, se olharmos na relação entre os dois, veremos que ora os disparos pretos estão na frente dos vermelhos, ora os vermelhos estão na frente dos pretos. Assim, podemos imaginar que alfa poderia agir na interação entre duas redes. Um possível efeito poderia ser o aprendizado bidirecional, ou seja, as sinapses entre os neurônios dos dois primeiros grupos de cada rede (chamemos A e A') seriam fortalecidas em ambas direções, já que em um primeiro momento A dispararia antes de A', e em um segundo momento o contrário.

## 5 Conclusões

A memória de trabalho é um campo de estudo complexo e interdisciplinar: teorias vindas da psicologia buscam definições como função cognitiva, experimentos eletrofisiológicos buscam correlatos neuronais e a neurociência computacional busca propor modelos teóricos que expliquem os possíveis mecanismos envolvidos.

Este trabalho buscou compreender melhor a relação entre as oscilações cerebrais e a memória de trabalho. Um conjunto pequeno de evidências nos sugeriu que as oscilações alfa poderiam, além de teta e de gama, desempenhar papéis importantes para essa função cognitiva. Revisamos a literatura sobre o assunto, agrupando um conjunto maior de estudos e garantindo robustez nas correlações propostas. Apesar de um grande número de trabalhos sobre isso, muito ainda se debate sobre os mecanismos, funções e localizações dessas oscilações. Um dos desafios dos modelos computacionais é trabalhar em níveis de abstração condicionados pela quantidade de conhecimento existente e ao mesmo tempo tentar expandir ele com proposições teóricas.

Dos modelos que exploram o fenômeno da memória de trabalho, apenas um encontrado implementa as oscilações alfa. Inspirados nesse modelo, estudamos a implementação dessas oscilações em outro tipo de modelo, buscando explicações mais mecanicísticas. Propomos duas possibilidades dessa implementação, em redes excitatórias e inibitórias, mostrando que diferentes fenômenos e eventos surgem. Esses fenômenos são simples e suficientes para explicar alterações da memória de trabalho no modelo utilizado. Os mapas sugeriram outro papel para alfa: alfa poderia aumentar a velocidade de reativação dos ciclos de informações, mantendo seu armazenamento corretamente. Duas rede poderiam se associar pelo fato da ordem dos disparos dos seus itens ser alternada.

Problemas de robustez no modelo foram resolvidos quando se impôs que a rede de neurônios estivesse disposta sobre um eixo espacial e que as oscilações se deslocavam nesse eixo. Diferentes neurônios receberam a oscilações com fases diferentes, criando assim diferentes atratores de disparo para diferentes grupos de neurônios. Propomos uma possível consequência de uma onda que se deslocam no espaço é o surgimento de módulos espaciais de neurônios, que nasceriam de uma dinâmica de excitação-inibição somada com a excitação da onda.

Na construção de todo e qualquer modelo se desprezam informações quando se escolhe quais características incorporar e quais não e quando se decide quais serão os parâmetros observados em um sistema. Nesse trabalho, utilizamos neurônios simples, do tipo Integra e Dispara, e escolhemos observar o comportamento e dinâmica da rede, ou seja, fenômenos macroscópicos. Apesar disso, mesmo com neurônios simples, se poderia utilizar dinâmica de canais e dependência de condutância. A princípio, nossos resultados se reproduziriam nesses modelos de condutância, porém talvez outros fenômenos poderiam ser observados.

Inspirados no modelo de Dippopa & Gutkin, escolhemos implementar a oscilação alfa como um operador. Uma outra possibilidade é explorar mecanismos que produzem uma oscilação alfa como epifenômeno, ou seja, uma oscilação surgindo como consequência dos fenômenos de memória de trabalho. O modelo Lisman & Idiart poderia ser uma boa escolha, visto que já possui as oscilações teta em seu modelo, que estão lado a lado com as alfa no espectro de frequência.

Se propôs, através do surgimento dos módulos, que a memória de trabalho poderia ser modular. Uma proposta interessante para um próximo trabalho seria estudar essa propriedade emergente em redes com plasticidade e construir uma rede de memória de trabalho modular.

## 6 APÊNDICE A: Solução Analítica das Equações para Neurônios Integra e Dispara CUBA e comportamento da membrana na integração das correntes

### 6.1 Solução

A solução da equação 19 é dada por

$$V(t) = \int_{-\infty}^t G(t-t')f(t')dt' \quad (37)$$

Sendo  $G(t-t')$  a função de green do operador diferencial  $D_t = \tau_m \frac{d}{dt} + 1$  e  $f(t')$  as funções correspondentes ao somatório das correntes.

Temos que

$$G(t-t') = \frac{1}{\tau_m} e^{-\frac{1}{\tau_m}(t-t')}$$

para  $t > t'$ .

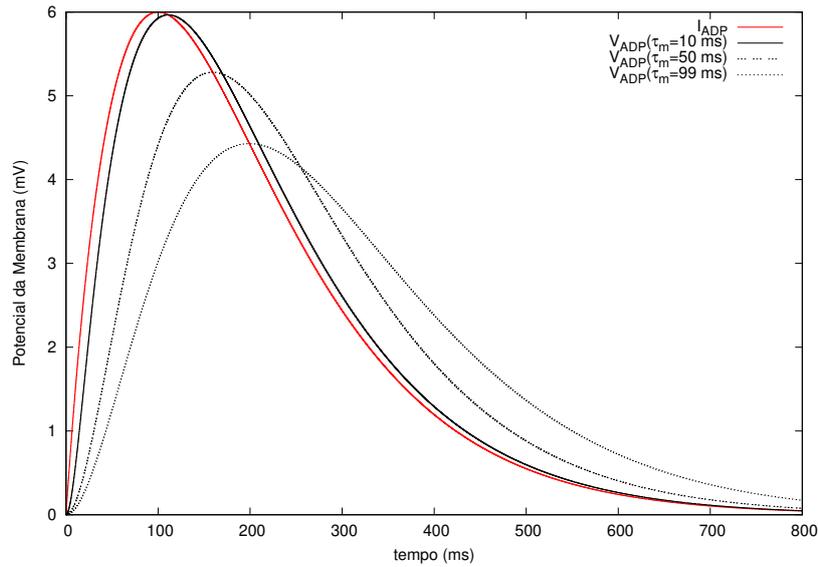
#### 6.1.1 O comportamento de $I_{ADP}$

Resolvendo a equação 37 para  $I_{ADP}$

$$V_{ADP}(t) = \int_0^t \frac{1}{\tau_m} e^{-\frac{(t-t')}{\tau_m}} \frac{A_{adp}}{\tau_{ADP}} t e^{-\frac{t'}{\tau_{adp}} + 1} dt'$$

$$V_{ADP}(t) = V_r + \frac{A_{ADP}}{\tau_m \tau_{ADP}} \frac{1}{\alpha^2} e^{\frac{-t}{\tau_m} + 1} (1 - e^{-\alpha t} (1 + \alpha t)) \quad (38)$$

sendo  $V_r$  uma constante de identificada como o potencial de repouso do neurônio e a constante  $\alpha = \frac{1}{\tau_{ADP}} - \frac{1}{\tau_m}$ .



**Figura 46:**  $I_{ADP}$  e  $V_{ADP}$  para três valores da constante de tempo da membrana:  $\tau_m = 10, 50$  e  $99$  ms.  $\tau_{ADP} = 100$  ms e  $A_{ADP} = 6$  mV

A medida que  $\tau_m$  se aproxima de zero, as curvas pretas se aproximam da vermelha, ou seja, o tempo de integração da membrana diminui e permite que mais corrente seja integrada.

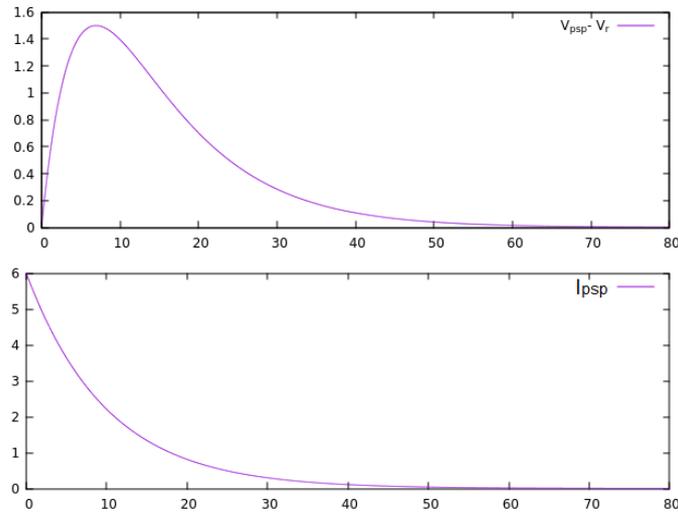
### 6.1.2 O comportamento de $I_{psp}$

A integração da membrana para a corrente pós sináptica será

$$V_{psp}(t) = \int_0^t \frac{1}{\tau_m} e^{-\frac{(t-t')}{\tau_m}} A_{psp} e^{-\frac{t'}{\tau_{psp}}} dt'$$

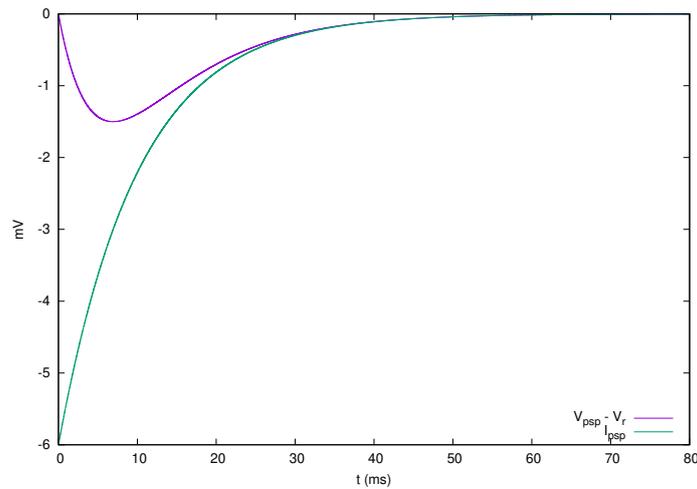
$$V_{psp}(t) = V_r + A_{psp} \left( e^{\frac{t}{\tau_m}} - 1 \right) e^{-t \left( \frac{1}{\tau_{psp}} + \frac{1}{\tau_m} \right)} \quad (39)$$

onde  $A_{psp}$  é uma amplitude que depende do número de neurônios que estão excitando ou inibindo outro determinado neurônio no instante  $t$  e  $\tau_{psp}$  é uma constante de tempo que determina o tempo de decaimento dessa corrente.



**Figura 47:** Comportamento de uma corrente excitatória pós-sináptica durante a integração membrana. Embaixo, o decaimento temporal da corrente. Os parâmetros foram  $A_{psp} = 6$  e  $\tau_m = \tau_{psp} = 10 \text{ ms}$ .

Para o modelo em questão, a corrente do tipo pós-sináptica também será inibitória, o comportamento é, de forma equivalente, mostrado na figura 49.



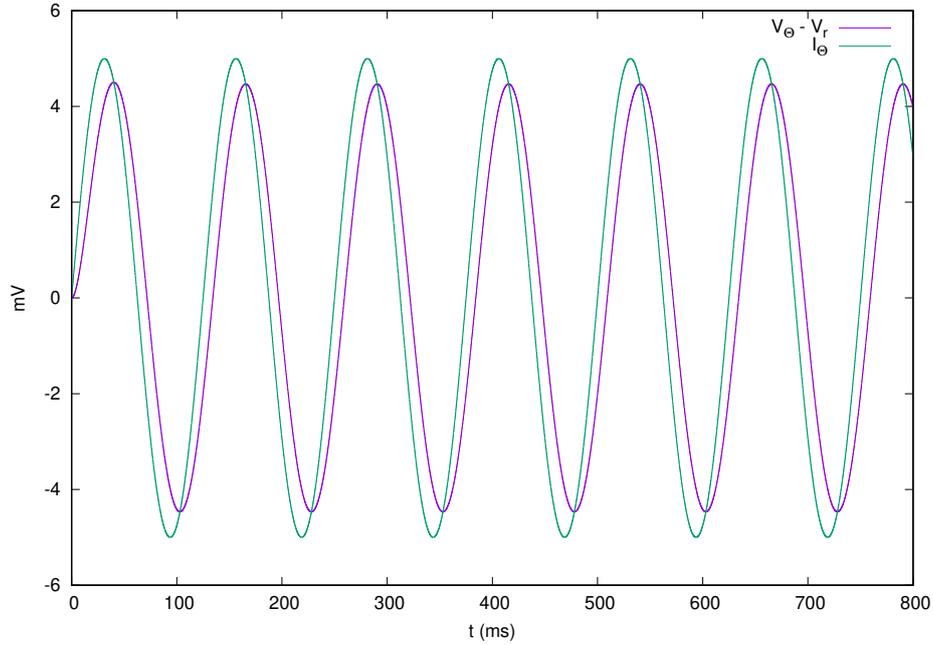
**Figura 48:** Comportamento de uma corrente inibitória pós-sináptica na membrana. Os parâmetros foram  $A_{psp} = 6$  e  $\tau_m = \tau_{psp} = 10 \text{ ms}$ .

### 6.1.3 O comportamento de $I_\theta$ e $I_\alpha$

A corrente oscilatória se comportará da seguinte forma

$$V_{\theta}(t) = \int_0^t \frac{1}{\tau_m} e^{-\frac{(t-t')}{\tau_m}} A_{\theta} \text{sen}(2\pi f t') dt'$$

$$V_{\theta}(t) = V_r + \frac{A_{\theta}(2\pi f \tau_m e^{-\frac{t}{\tau_m}} - 2\pi f \tau_m \cos(2\pi f t) + \text{sen}(2\pi f t))}{4\pi^2 f^2 \tau_m^2 + 1} \quad (40)$$



**Figura 49:** Comportamento de uma corrente oscilatória de frequência  $f = 8 \text{ Hz}$ . Os parâmetros foram  $A_{\theta} = 5 \text{ mV}$  e  $\tau_m = 10 \text{ ms}$ .

#### 6.1.4 O comportamento conjunto das correntes

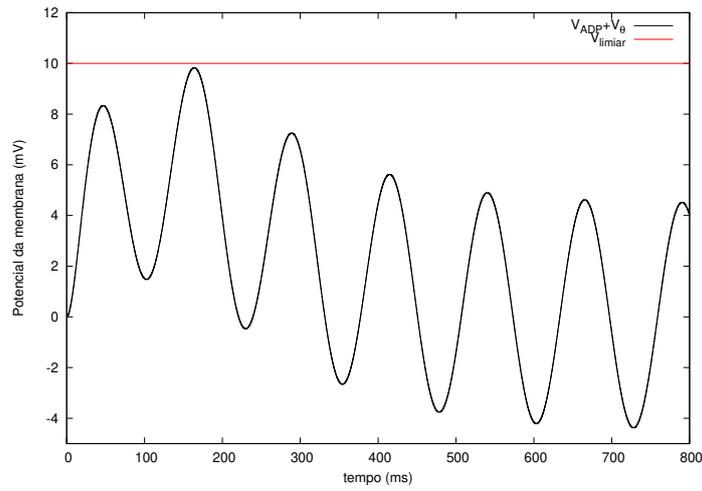
A  $I_{\theta}$  é uma corrente permanente no nosso modelo, ela está sempre lá para todo tempo. As outras dependem de eventos que vão acontecer, a  $I_{ADP}$  vai surgir na membrana de um neurônio logo após ele disparar e a  $I_{psp}$  quando interagir com o interneurônio inibitório. Vale, então, observar como as duas últimas se comportam com a corrente oscilatória do sistema.

Para o modelo CUBA, o comportamento de duas correntes é simplesmente a combinação linear dos comportamentos separados, então podemos escrever que:

$$V_{i_1, i_2, i_3 \dots} = V_r + \sum_i V'_i \quad (41)$$

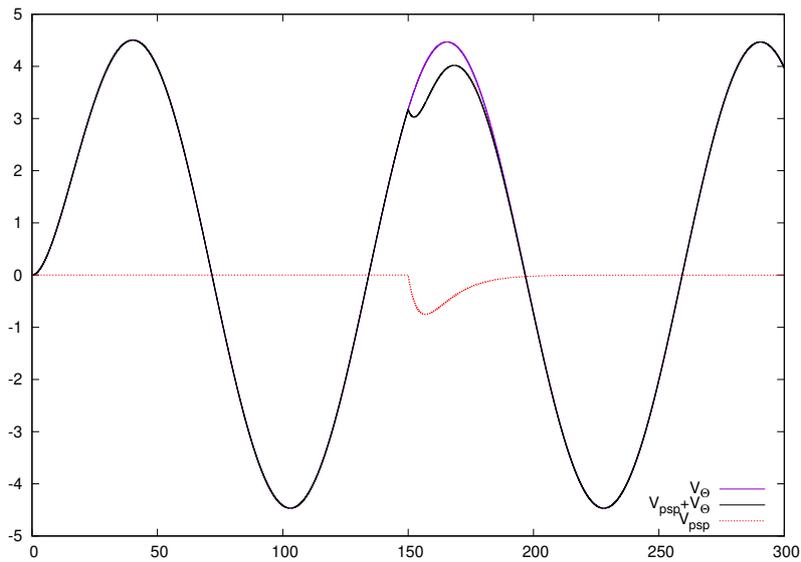
Em que  $V_{i_1, i_2}$  é o comportamento do potencial da membrana sob as correntes  $i_1$  e  $i_2$  e  $V'_i$  é o comportamento da membrana sob uma corrente  $i$  e sem a constante  $V_r$ .

Observamos que o efeito do ADP no sistema com a corrente oscilatória traz justamente o comportamento desejado: elevar o potencial da membrana para o potencial limiar  $V_{limiar}$  (figura 50).



**Figura 50:**  $V_{\theta}' + V_{ADP}'$ . O  $V_{limiar} = 10 \text{ mV}$  foi escolhido arbitrariamente para exemplificar o fenômeno.

Os efeitos da corrente pós-sináptica inibitória pode ser vista na figura 51, eles causam um atraso e uma diminuição no valor do potencial da membrana que oscila.



**Figura 51:** Efeito do  $I_{psp}$  inibitório sobre  $V_{\theta}$ . Aqui,  $A_{psp} = 3 \text{ mV}$  e  $\tau_m = \tau_{psp} = 10 \text{ ms}$ .

## 7 Apêndice B: desenvolvimento do parâmetro de ordem SI

A base para o modelo teta-gama é que diferentes grupos de neurônios que representam itens específicos na memória de trabalho são periodicamente ativados em diferentes fases de uma oscilação teta. Então, para o buffer de memória de trabalho funcionar corretamente, neurônios que pertencem à mesma memória deve, estar sincronizados, enquanto neurônios de memórias diferentes devem estar não-sincronizados.

### 7.1 Sincronia:

Sincronia é relativamente fácil de se medir. Se escrevermos o tempo do disparo de um neurônio  $\mathbf{i}$ , de um item  $\mathbf{a}$ , no ciclo  $\mathbf{c}$  como  $t_i^{ac}$ , a sincronia estará relacionada com o desvio-padrão dos disparos

$$\sigma^{ac} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_i (t_i^{ac} - \langle t^{ac} \rangle)^2} \quad (42)$$

onde

$$\langle t^{ac} \rangle = \frac{1}{n} \sum_i t_i^{ac}.$$

O comportamento de  $\sigma^{ac}$  é tal que aumenta com a diminuição da sincronia. Idealmente, se procurarmos por um parâmetro de ordem que leve em conta apenas a sincronia, teríamos

$$O_S \propto \left[ 1 - \left( \frac{\sigma^{ac}}{\sigma^{n/2}} \right)^{\beta_s} \right]_+ \quad (43)$$

onde  $\sigma^{n/2}$  é a variância quando os neurônios de um item estão separados em 2 grupos com disparos em 2 fases por um  $\Delta t$ ,  $\beta_s$  é um parâmetro que controla o quanto o aumento da variância é punido, e  $[x]_+$  é a função linearmente regularizada. Aqui, supomos que quando um grupo de neurônios se divide em dois grupos de mesmo tamanho, então  $O_S$  deve ser zero.

Isso pode ser facilmente calculado. Para dois grupos sincronizados, os tempos de disparos são

$$t_{i < n/2} = \bar{t} - \frac{\Delta t}{2} \quad t_{i \geq n/2} = \bar{t} + \frac{\Delta t}{2}$$

se considerarmos que  $N$  é par (isso é menos importante para  $N \gg 1$ ), então

$$\sigma^{n/2} = \left[ \frac{1}{n} \sum_{i < n/2} (t - \frac{\Delta t}{2} - t)^2 + \frac{1}{n} \sum_{i \geq n/2} (t + \frac{\Delta t}{2} - t)^2 \right]^{1/2} = \frac{\Delta t}{\sqrt{2}}$$

Portante, o parâmetro de ordem que captura a sincronia de um grupo de neurônios é

$$O_S \propto \left[ 1 - \left( \sqrt{2} \frac{\sigma^{ac}}{\Delta t} \right)^{\beta_s} \right]_+ \quad (44)$$

Existe apenas uma última consideração. É possível que alguns dos neurônios não disparem, então  $O_S$  é máximo apenas quando o número máximo de neurônios de um item estiverem ativos (chamaremos esse número de  $N$ ). Finalmente<sup>39</sup>, o parâmetro de ordem para sincronia é

$$O_S^{ac} = \frac{n^{ac}}{N} \left[ 1 - \left( \sqrt{2} \frac{\sigma^{ac}}{\Delta t} \right)^{\beta_s} \right]_+ \quad (46)$$

<sup>39</sup>Um alternativa poderia ser considerar o parâmetro de ordem de Kuramoto. Isso seria

$$O_S^{ac} = \frac{n^{ac}}{N} \left| \frac{1}{n^{ac}} \sum_j \mathfrak{E}^{i\theta_j^{ac}} \right| \quad (45)$$

onde  $\theta_j^{ac}$  são as fases em relação à oscilação teta da célula  $\mathbf{j}$  que dispara.

## 7.2 Assincronia:

Agora temos a parte mais difícil. Não apenas a sincronia de neurônios de um mesmo item é importante, mas também a assincronia de neurônios de itens diferentes. Vamos considerar dois grupos de neurônios, a e b. Usando a mesma notação de antes, gostaríamos que

$$|\langle t^{ac} \rangle - \langle t^{bc} \rangle| > \Delta t$$

Uma possível solução seria

$$O_A^{abc} = \phi \left( \frac{|\langle t^{ac} \rangle - \langle t^{bc} \rangle|}{\Delta t} \right)$$

onde  $\phi(x)$  seria tal que

$$\phi(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } x = 0 \\ x^{\beta_a} & \text{se } x \in (0, 1) \\ 1 & \text{se } x \geq 1 \end{cases} \quad (47)$$

onde  $\beta_a$  controla a não-linearidade de  $\phi(x)$ .

## 7.3 Fórmula final

Combinando todos os aspectos do parâmetro de ordem, chegamos em um parâmetro para o qual bem as  $M$  memórias são mantidas no buffer de memória de trabalho durante o ciclo  $c$  da oscilação

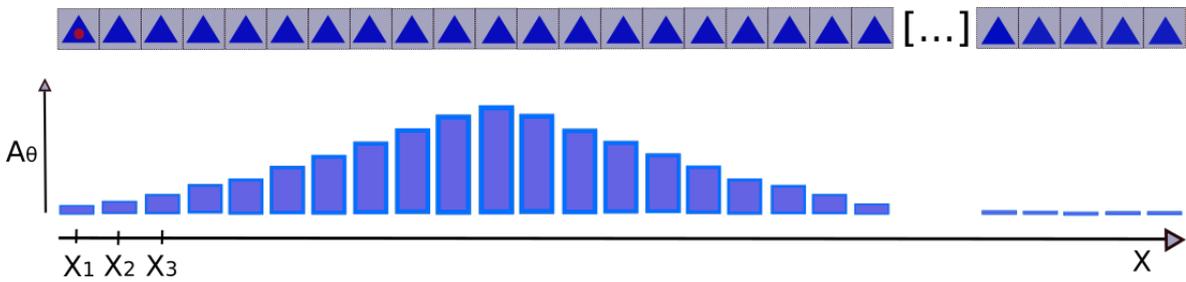
$$O^c = \left[ \frac{1}{M} \sum_a O_S^{ac} \right] \left[ \frac{2}{M(M-1)} \sum_{a < b} O_A^{abc} \right] \quad (48)$$

em que existem três parâmetros a serem escolhidos:  $\Delta t$  deve ser da ordem de distância de duas memórias consecutivas no buffer (ordem do decaimento da inibição),  $\beta_s$  e  $\beta_a$  são mais arbitrários e estão relacionados com o quanto devemos punir modificações de uma configuração ideal. Uma sugestão inicial é  $\beta_s = \beta_a = 1$ .

## 8 Apêndice C: emergência de módulos

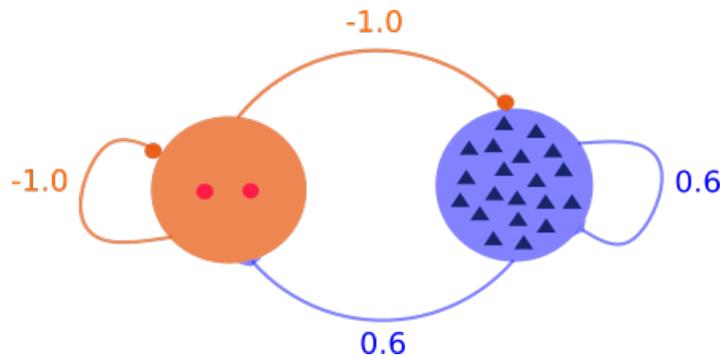
Propomos que uma onda viajante no lugar de uma oscilação poderia ter como consequência o surgimento de módulos espaciais e temporais em uma rede de neurônios plástica, ou seja, apenas grupos de neurônios próximos disparariam juntos e isso fortaleceria as sinapses próximas e enfraqueceria as sinapses distantes. São mostradas aqui algumas simulações com o objetivo de validar essa ideia.

Utilizando a plataforma do NETLOGO, um ambiente para simulações baseadas em agentes, dispomos uma rede de neurônios excitatória e inibitória em um eixo espacial X (figura 52). Essa rede possui um tamanho 100, sendo 100 o número de posições espaciais, 100 neurônios excitatórios (um em cada posição espacial) e 2 neurônios inibitórios. Todos neurônios, inicialmente, começam conectados com todos os outros de forma igual (figura 53). Os neurônios excitatórios possuem plasticidade em suas conexões com outros neurônios excitatórios. As sinapses envolvendo os neurônios inibitórios não são plásticas.



**Figura 52:** Esquema da rede de neurônios nas simulações em NETLOGO. 100 neurônios excitatórios (triângulos azuis) e 2 inibitórios (círculo vermelho) foram disposto em um eixo espacial X. Cada posição espacial recebe uma corrente oscilatória com uma diferença de fase formando uma onda viajante no eixo x. As barras azuis representam a amplitude da oscilação para cada posição espacial em um determinado tempo.

Os neurônios são descritos pelas mesmas equações utilizadas no resto do trabalho, apresentadas na seção 4.1.2, equações 18-28, com exceção do fenômeno ADP, pois como essa simulação foi generalizada para uma rede qualquer, esses neurônios não possuem ADP e a rede não é uma rede de memória de trabalho. Essa simulação possui apenas uma oscilação, a oscilação  $\theta$  e o modelo utilizado para a onda é o mesmo modelo das diferenças de fase. Cada posição espacial possui um pequeno atraso de fase em relação à sua adjacente (para um dos sentidos). Na figura 52, cada barra azul representa a amplitude da oscilação para aquela posição espacial, oscilando em uma frequência  $\theta$ . Todos neurônios recebem uma corrente informacional constante, equivalente e sub-limiar.



**Figura 53:** Esquema da conectividade inicial da rede. A sinapse dos neurônios excitatórios (pré) para todos outros começa em 0.6 e a dos neurônios inibitórios para todos outros é -1.0. Os valores de conectividade variam entre -1 e 1.

A modificação sináptica utilizada foi da mesma de [81], uma regra Hebbiana baseada na potenciação de longa duração (LTP). Duas novas correntes foram introduzidas nos neurônios, porém são apenas relevantes para computar as mudanças nas forças de conexões entre os neurônios. A primeira dessas correntes,  $i_{post}$  representa um potencial de ação retro-propagado, a segunda,  $b_{glu}$  representa a ligação do glutamato em receptores NMDA e a modificação sináptica é um medidor de coincidência

dessas duas correntes. As correntes têm as formas:

$$i_{post}(t) = \frac{t}{\tau_{post}} \exp\left(1 - \frac{t}{\tau_{post}}\right) \quad (49)$$

em que  $\tau_{psp}$  é a duração do potencial de ação retropropagado na sinapse e

$$b_{glu}(t) = \exp\left(-\frac{t}{\tau_{NMDAf}}\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_{NMDAf}}\right)\right) \quad (50)$$

em que  $\tau_{NMDAf}$  e  $\tau_{NMDAr}$  caracterizam a cinética dos receptores NMDA rápidos. Então, a modificação da força da sinapse da célula i (pré) para a célula j (pós),  $W_{ij}$ , é descrita por:

$$\frac{dW_{ij}}{dt} = \frac{i_{post}(t - t_{fire}^j) b_{glu}(t - t_{fire}^i - t_{delay})}{\tau_{pp}} (1 - W_{ij}) + \left( \frac{i_{post}(t - t_{fire}^j)}{\tau_{npp}} + \frac{b_{glu}(t - t_{fire}^i - t_{delay})}{\tau_{pnp}} \right) (0 - W_{ij}) \quad (51)$$

em que  $\tau_{delay}$  representa o tempo que leva para o potencial de ação viajar da soma para as sinapses e  $[\tau_{pp}, \tau_{npp}, \tau_{pnp}]$  são tempos característicos para as modificações sinápticas das atividades [pré-pós, não-pré-pós, pré-não-pós]. De forma análoga ao fenômeno da LTP e LTD, se só uma das atividades acontece (pré ou pós, ligação do glutamato ou potencial de ação retropropagado) a sinapse enfraquece, mas se há coincidência das atividades, a sinapse se torna mais forte.

Os parâmetros gerais da simulação são dados pela tabela 11:

N	$\tau_m$	$\tau_{psp\ exc}$	$\tau_{psp\ ini}$	$V_{repouso}$	$V_{limiar}$	$A_\theta$	$f_\theta$	$T_{refratrio}$
102	10 ms	2 ms	4 ms	-65 mV	-55 mV	5.5 mV	8 Hz	3 ms

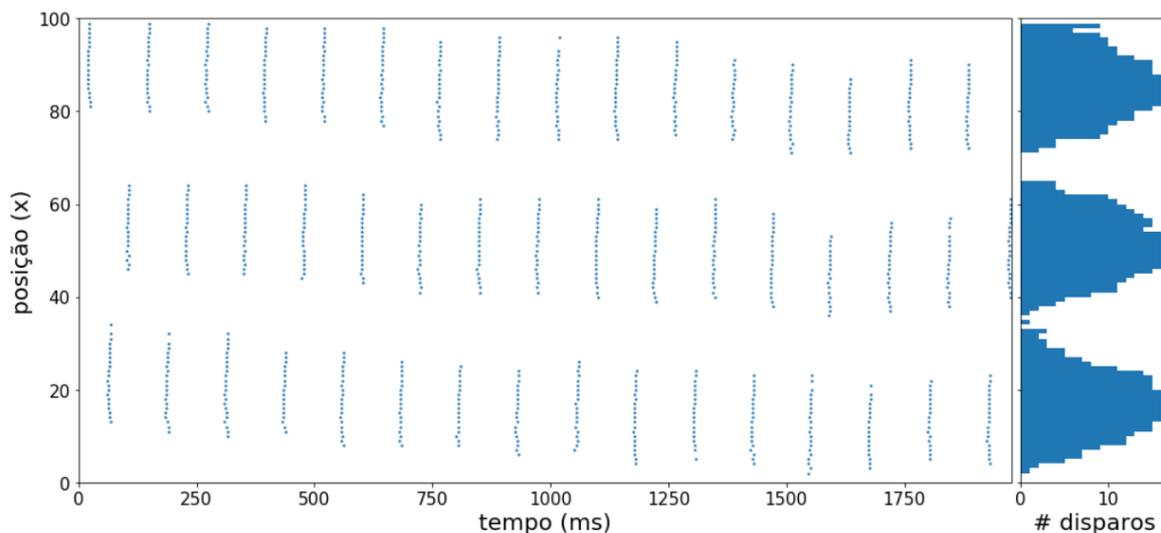
**Tabela 11:** Parâmetros da simulação em NETLOGO - 1

Os parâmetros da plasticidade e onda são dados pela tabela 12

$\phi_{delay}$	$\tau_{post}$	$\tau_{pp}$	$\tau_{pnp}$	$\tau_{npp}$	$\tau_{NMDAr}$	$\tau_{NMDAf}$	$\tau_{delay}$
$3.5^0$	2 ms	50 ms	4000 ms	4000 ms	5 ms	35 ms	5 ms

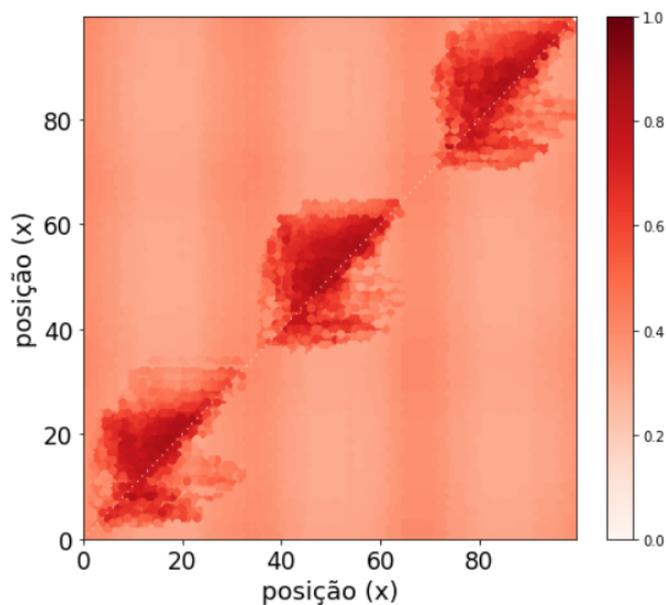
**Tabela 12:** Parâmetros da simulação em NETLOGO - 2

O primeiro resultado é um gráfico de disparos dos neurônios excitatórios, em que o eixo Y representa a posição espacial desses neurônios (figura 54). Observamos que a dinâmica da rede é modular no tempo (apenas alguns conjuntos de neurônios disparam juntos) mas também no espaço (existem posições com poucos ou nenhum disparo). Na parte direita da figura, observamos um histograma dos disparos, orientado verticalmente de forma que o seu eixo Y também representa posições espaciais. Fica mais claro por este último que existem regiões mais ativas e regiões menos ativas.



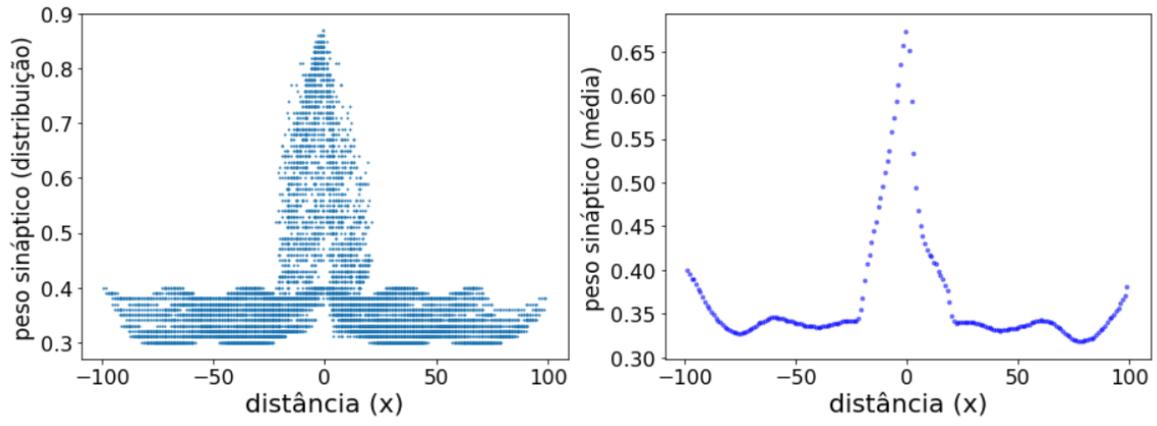
**Figura 54:** Gráfico de disparos da simulação. O eixo Y representam posições espaciais. O gráfico da direita mostra um histograma de disparo em relação às posições espaciais.

O segundo resultado mostra a matriz de conexão dos neurônios excitatórios, organizados pela sua posição espacial X. No começo da simulação, toda matriz possuía apenas um valor (0.6), mas no fim vemos regiões mais conectadas e menos conectadas (figura 55). Essas estruturas que surgem nós chamamos de módulos.



**Figura 55:** Gráfico de disparos da simulação. O eixo Y representam posições espaciais. O gráfico da direita mostra um histograma de disparo em relação às posições espaciais.

Se observarmos os valores de peso sináptico em função da distância da conexão, observamos que se forma um pico nas regiões próximas enquanto as mais distantes ficam menores (figura 56). No gráfico da esquerda temos a distribuição com os valores de todas as sinapses enquanto no gráfico da direita os valores médios por posição.



**Figura 56:** Pesos sinápticos em função da distância entre dois neurônios. Na esquerda temos a distribuição com os valores de todas sinapses, na direita os valores médios por posição.

## 9 Apêndice D: Passagens originais

Nesse apêndice, são reproduzidas as passagens originais utilizadas na dissertação.

Retirado do **Box 1 | Model theory — a philosophical perspective** de [19], passagem traduzida nas páginas 18 e 19:

*"Recent model theory aims both to distinguish unique types of models from one another and to identify structural elements of models that are generalizable across scientific subfields. A model is a functional representation of a feature of the world. That is, a model depicts what something is in terms of some of its measurable aspects to yield insights into how it works. There are at least four basic sorts of models. Some models are scalar, illuminating a feature by reducing or expanding it. Some models are idealized, creating simplified, abstract representations. Other models are analogical, generating comparative structures at either the material or formal level. Still other models are phenomenological, depicting merely observable elements. Insofar as all models are representations, they face the difficult task of defining the relation they have to the feature they model. What makes them heuristic devices? How is their accuracy or truth determined? Are functional models less true given their distance from material substructures? Or are physical models less accurate given their inability to account for higher-level system dynamics? All models represent reality in some sense and fail to represent reality in another sense. They are, therefore, akin to literary fiction. Models mobilize a creative approximation of some world feature for an identifiable end. As such, models are perhaps best interpreted as imaginative objects and evaluated pragmatically. Theorizing models as fictions involves reframing them as imagined entities that aid in the narrativizing of a physical system. As with any fiction, the community or discipline in question provides the principles that define how the model is generated and used. The model thus explores possible interpretations that are of value and interest to the community that uses it to gain insights that will move the field forward. Moreover, insofar as different models represent different features of a system, they may be used conjunctively to construct complementary narrative schemas. Whether taken together or separately, models clarify the anatomy and the architecture of a thing, precisely through the exercise and further provocation of scientific imagination."*

Retirado da introdução do livro de David Marr [112], passagem traduzida na página 20:

*"...trying to understand perception by studying only neurons is like trying to understand bird flight by studying only feathers: It just cannot be done. In order to understand bird flight, we have to understand aerodynamics; only then do the structure of feathers and the different shapes of birds's wings make sense. More to the point, as we shall see, we cannot understand why retinal ganglion cells and lateral geniculate neurons have the receptive fields they do just by studying their anatomy and physiology. We can understand how these cells and neurons behave as they do by studying their wiring and interactions, but in order to understand why the receptive fields are as they are - why they are circularly symmetrical and why their excitatory and inhibitory regions have characteristic shapes and distributions - we have to know a little of the theory of differential operators, band-pass channels, and the mathematics of the uncertainty principle..."(pag. 27-28)*

## Referências

- [1] L. F. Abbott. Lapicque’s introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain Research Bulletin*, 50(5-6):303–304, 1999.
- [2] E.D. Adrian and B.H.C Matthews. The berger rhythm : potential changes feom the occipital lobes in man. *Changes*, 57(September):355–385, 1934.
- [3] DJ Amit, N Brunel, and MV Tsodyks. Correlations of cortical hebbian reverberations: theory versus experiment. *Journal of Neuroscience*, 14(11):6435–6445, 1994.
- [4] Per Andersen and Sven A. Andersson. *Physiological basis of the alpha rhythm*. 1968.
- [5] Rodrigo Andrade. Cell excitation enhances muscarinic cholinergic responses in rat association cortex. *Brain Research*, 548(1):81 – 93, 1991.
- [6] R. Araneda and R. Andrade. 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> and 5-hydroxytryptamine<sub>1a</sub> receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. *Neuroscience*, 40(2):399 – 412, 1991.
- [7] Nikolai Axmacher, Melanie M. Henseler, Ole Jensen, Ilona Weinreich, Christian E. Elger, and Juergen Fell. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(7):3228–3233, 2010.
- [8] A Baddeley. The influence of acoustic and semantic similarity on long-term memory for word sequences. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 18:302–9, 12 1966.
- [9] A. D. Baddeley. Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 18(4):362–365, 1966.
- [10] A.D. Baddeley and Elizabeth K. Warrington. Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 9(2):176 – 189, 1970.
- [11] Alan Baddeley. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11):417 – 423, 2000.
- [12] Alan Baddeley. Working Memory : Theories , Models , and Controversies. 2012.
- [13] Alan Baddeley, Vivien Lewis, and Giuseppe Vallar. Exploring the articulatory loop. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A-human Experimental Psychology - QUART J EXP PSYCH A-HUM EXP P*, 36:233–252, 05 2007.
- [14] Alan Baddeley, Costanza Papagno, and Giuseppe Vallar. When long-term learning depends on short-term storage. *Journal of Memory and Language*, 27(5):586 – 595, 1988.
- [15] Alan D. Baddeley and Graham Hitch. Working memory. volume 8 of *Psychology of Learning and Motivation*, pages 47 – 89. Academic Press, 1974.
- [16] Alan D. Baddeley, Neil Thomson, and Mary Buchanan. Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 14(6):575 – 589, 1975.
- [17] Ali Bahramisharif, Ole Jensen, Joshua Jacobs, and John Lisman. Serial representation of items during working memory maintenance at letter-selective cortical sites. *PLOS Biology*, 16(8):1–21, 08 2018.
- [18] E. Basar, M. Schurmann, C. Basar-Eroglu, and S. Karakas. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *International Journal of Psychophysiology*, 26(1):5–29, 1997.
- [19] Danielle Bassett, Perry Zurn, and Joshua I. Gold. On the nature and use of models in network neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 19, 07 2018.
- [20] Markus Bauer, Steffan Kennett, and Jon Driver. Attentional selection of location and modality in vision and touch modulates low-frequency activity in associated sensory cortices. *Journal of Neurophysiology*, 107(9):2342–2351, 2012. PMID: 22323628.

- [21] Mariano A. Belluscio, Kenji Mizuseki, Robert Schmidt, Richard Kempter, and György Buzsáki. Cross-frequency phase–phase coupling between theta and gamma oscillations in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 32(2):423–435, 2012.
- [22] Hans Berger. über das elektrenkephalogramm des menschen. *Arch. Psychiatr Nervenkr*, (87):527–570, 1929.
- [23] Anil Bollimunta, Yonghong Chen, Charles E. Schroeder, and Mingzhou Ding. Neuronal mechanisms of cortical alpha oscillations in awake-behaving macaques. *Journal of Neuroscience*, 28(40):9976–9988, 2008.
- [24] Anil Bollimunta, Jue Mo, Charles E. Schroeder, and Mingzhou Ding. Neuronal mechanisms and attentional modulation of corticothalamic alpha oscillations. *Journal of Neuroscience*, 31(13):4935–4943, 2011.
- [25] Mathilde Bonnefond and Ole Jensen. Alpha oscillations serve to protect working memory maintenance against anticipated distracters. *Current Biology*, 22(20):1969–1974, 2012.
- [26] Conrado Bosman, Jan-Mathijs Schoffelen, Nicolas Brunet, Robert Oostenveld, Andre Bastos, Thilo Womelsdorf, Birthe Rubehn, Thomas Stieglitz, Peter De Weerd, and Pascal Fries. Attentional stimulus selection through selective synchronization between monkey visual areas. *Neuron*, 75:875–88, 09 2012.
- [27] A Bragin, G Jando, Z Nadasdy, J Hetke, K Wise, and G Buzsaki. Gamma (40-100 hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *Journal of Neuroscience*, 15(1):47–60, 1995.
- [28] R Brechet and R. Lecasble. Reactivity of mu-rhythm to flicker. *Eletroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, (18):721–722, 1965.
- [29] Niko A. Busch, Julien Dubois, and Rufin VanRullen. The phase of ongoing eeg oscillations predicts visual perception. *Journal of Neuroscience*, 29(24):7869–7876, 2009.
- [30] Niko A. Busch and Christoph S. Herrmann. Object-load and feature-load modulate eeg in a short-term memory task. *Neuroreport*, 14 13:1721–4, 2003.
- [31] Gyorgy Buzsáki, Costas Anastassiou, and Christof Koch. The origin of extracellular fields and currents—eeg, ecog, lfp and spikes. *Nature reviews. Neuroscience*, 13:407–20, 05 2012.
- [32] György Buzsáki. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3):325 – 340, 2002.
- [33] György Buzsáki and Xiao-Jing Wang. Mechanisms of gamma oscillations. *Annual Review of Neuroscience*, 35(1):203–225, 2012. PMID: 22443509.
- [34] Manfred Caeser, David A. Brown, Beat H. Gähwiler, and Thomas Knöpfel. Characterization of a calcium-dependent current generating a slow afterdepolarization of ca3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *European Journal of Neuroscience*, 5(6):560–569, 1993.
- [35] R.T. Canolty, E Edwards, Sarang Dalal, Maryam Soltani, Srikantan Nagarajan, Heidi Kirsch, M.S. Berger, N.M. Barbaro, and R.T. Knight. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science (New York, N.Y.)*, 313:1626–8, 10 2006.
- [36] Thomas B. Christophel, P. Christiaan Klink, Bernhard Spitzer, Pieter R. Roelfsema, and John-Dylan Haynes. The distributed nature of working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(2):111 – 124, 2017.
- [37] James Chrobak and Gyorgy Buzsáki. High-frequency oscillations in the output networks of the hippocampal-entorhinal axis of the freely behaving rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 16:3056–66, 06 1996.
- [38] Michael Cohen. Assessing transient cross-frequency coupling in eeg data. *Journal of neuroscience methods*, 168:494–9, 04 2008.
- [39] Laura Lee Colgin, Tobias Denninger, Marianne Fyhn, Torkel Hafting, Tora Bonnevie, O. Jensen, May-Britt Moser, and Edvard I. Moser. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature*, 462:353–357, 2009.

- [40] R. Conrad. Acoustic confusions in immediate memory. *British Journal of Psychology*, 55(1):75–84, 1964.
- [41] R. Conrad and A. J. Hull. Information, acoustic confusion and memory span. *British Journal of Psychology*, 55(4):429–432, 1964.
- [42] Nicholas R Cooper, Rodney J Croft, Samuel J.J Dominey, Adrian P Burgess, and John H Gruzelier. Paradox lost? exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *International Journal of Psychophysiology*, 47(1):65 – 74, 2003.
- [43] Adrian E. D. and Matthews B. H. C. The interpretation of potential waves in the cortex. *The Journal of Physiology*, 81(4):440–471, 1934.
- [44] Jonathan D. Cohen, William Perlstein, Todd S. Braver, Leigh E. Nystrom, Douglas Noll, John Jonides, and Edward E. Smith. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386:604–8, 05 1997.
- [45] Peter Dayan and L. F. Abbott. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. The MIT Press, 2005.
- [46] Mark D’Esposito and Bradley Postle R. The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *The Cognitive Neuroscience of Working Memory*, pages 1–408, 2012.
- [47] M. Dipoppa and B. S. Gutkin. Flexible frequency control of cortical oscillations enables computations required for working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(31):12828–12833, 2013.
- [48] Mario Dipoppa, Marcin Szwed, and Boris S. Gutkin. Controlling working memory operations by selective gating: The roles of oscillations and synchrony. *Advances in Cognitive Psychology*, 12(4):209–232, 2016.
- [49] John Donoghue and J N Sanes. Motor areas of cerebral cortex. 11:382–96, 08 1994.
- [50] Erika E. Fanselow and Miguel A. L. Nicolelis. Behavioral modulation of tactile responses in the rat somatosensory system. *Journal of Neuroscience*, 19(17):7603–7616, 1999.
- [51] Juergen Fell and Nikolai Axmacher. The role of phase synchronization in memory processes. *Nature reviews. Neuroscience*, 12:105–18, 02 2011.
- [52] John J Foxe, Gregory V Simpson Ca, and Seppo P Ahlfors. Parieto-occipital ~1 0Hz activity reflects anticipatory state of visual attention mechanisms. 9(17):3929–3933, 1998.
- [53] Tamás Freund and Miklos Antal. Gaba-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, 336:170–3, 12 1988.
- [54] Julia N. Frey, Nelly Mainy, Jean-Philippe Lachaux, Nadia Müller, Olivier Bertrand, and Nathan Weisz. Selective modulation of auditory cortical alpha activity in an audiovisual spatial attention task. *Journal of Neuroscience*, 34(19):6634–6639, 2014.
- [55] Julia Natascha Frey, Philipp Ruhnau, and Nathan Weisz. Not so different after all: The same oscillatory processes support different types of attention. *Brain Research*, 1626:183 – 197, 2015. Predictive and Attentive Processing in Perception and Action.
- [56] Pascal Fries. A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Science*, 9:356–362, 01 2001.
- [57] Kai-Ming G Fu, John J Foxe, Micah M Murray, Beth A Higgins, Daniel C Javitt, and Charles E Schroeder. Attention-dependent suppression of distracter visual input can be cross-modally cued as indexed by anticipatory parieto-occipital alpha-band oscillations. *Cognitive Brain Research*, 12(1):145–152, 2001.
- [58] Fuster. Neuron Activity Related to Short-Term Memory Abstract. (11):652–654.

- [59] A Gevins, M E Smith, L McEvoy, and D Yu. High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cerebral Cortex*, 7(4):374–385, 06 1997.
- [60] Alan Gevins, Michael E. Smith, Linda McEvoy, and Daphne Yu. High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: Effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cerebral Cortex*, 7(4):374–385, 1997.
- [61] RI Goldman, Stern JM, Engel J, and Cohen MS. Simultaneous eeg and fmri of the alpha rhythm. *Neuroreport*, 13(18):2487–2492, 2002.
- [62] P.S. Goldman-Rakic. Goldman-rakic ps. cellular basis of working memory. *neuron* 14: 477-485. *Neuron*, 14:477–85, 04 1995.
- [63] Manuel Gomez-Ramirez, Simon P. Kelly, Sophie Molholm, Pejman Sehatpour, Theodore H. Schwartz, Foxe, and John J. Oscillatory Sensory Selection Mechanisms during Intersensory Attention to Rhythmic Auditory and Visual Inputs: A Human Electrographic Investigation. *Indian Journal of Agricultural Sciences*, 75(12):797–799, 2005.
- [64] Romain Goutagny, Jesse Jackson, and Sylvain Williams. Self-generated theta oscillations in the hippocampus. *Nature neuroscience*, 12:1491–3, 11 2009.
- [65] Charles Gray, Peter König, Andreas Engel, and Wolf Singer. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338:334–7, 04 1989.
- [66] Stéphan Grimault, Nicolas Robitaille, Christophe Grova, Jean-Marc Lina, Anne-Sophie Dubarry, and Pierre Jolicœur. Oscillatory activity in parietal and dorsolateral prefrontal cortex during retention in visual short-term memory: Additive effects of spatial attention and memory load. *Human Brain Mapping*, 30(10):3378–3392, 2009.
- [67] Saskia Haegens, Barbara F. Händel, and Ole Jensen. Top-down controlled alpha band activity in somatosensory areas determines behavioral performance in a discrimination task. *Journal of Neuroscience*, 31(14):5197–5204, 2011.
- [68] Saskia Haegens, Daria Osipova, Robert Oostenveld, and Ole Jensen. Somatosensory working memory performance in humans depends on both engagement and disengagement of regions in a distributed network. *Human Brain Mapping*, 31(1):26–35.
- [69] Donald O. Hebb. *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. Wiley, New York, June 1949.
- [70] Christoph S. Herrmann, Daniel Senkowski, and Stefan Röttger. Phase-locking and amplitude modulations of eeg alpha:.. *Experimental Psychology*, 51(4):311–318, 2004. PMID: 15620232.
- [71] Nienke Hoogenboom, Jan-Mathijs Schoffelen, Robert Oostenveld, Laura Parkes, and Pascal Fries. Localizing human visual gamma-band activity in frequency, time and space. *NeuroImage*, 29:764–73, 03 2006.
- [72] Liang-Tien Hsieh, Arne D. Ekstrom, and Charan Ranganath. Neural oscillations associated with item and temporal order maintenance in working memory. *Journal of Neuroscience*, 31(30):10803–10810, 2011.
- [73] Stuart W. Hughes and Vincenzo Crunelli. Thalamic mechanisms of eeg alpha rhythms and their pathological implications. *The Neuroscientist*, 11(4):357–372, 2005. PMID: 16061522.
- [74] Friedhelm Hummel, Frank Andres, Eckart Altenmüller, Johannes Dichgans, and Christian Gerloff. Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain*, 125(2):404–420, 2002.
- [75] Friedhelm Hummel, Ralf Saur, Simone Lasogga, Christian Plewnia, Michael Erb, Dirk Wildgruber, Wolfgang Grodd, and Christian Gerloff. To act or not to act. Neural correlates of executive control of learned motor behavior. *NeuroImage*, 23(4):1391–1401, 2004.

- [76] Bruce Hutcheon and Yosef Yarom. Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends in Neurosciences*, 23(5):216 – 222, 2000.
- [77] D J Amit. *Modeling Brain Function*. 01 1989.
- [78] William James. *The Principles of Psychology*. Dover Publications, 1890.
- [79] O Jensen and J E Lisman. Theta/gamma networks with slow nmda channels learn sequences and encode episodic memory: role of nmda channels in recall. *Learning Memory*, 3(2-3):264–278, 1996.
- [80] Ole Jensen, Jack Gelfand, John Kounios, and John E. Lisman. Oscillations in the alpha band (9-12 hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cerebral cortex*, 12 8:877–82, 2002.
- [81] Ole Jensen, Marco Idiart, and John Lisman. Physiologically realistic formation of autoassociative memory in networks with theta/gamma oscillations: role of fast nmda channels. *Learning Memory*, 3:243–256, 03 2020.
- [82] Ole Jensen and Ali Mazaheri. Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(November):1–8, 2010.
- [83] Ole Jensen, Eelke Spaak, and Johanna Zumer. *Human Brain Oscillations: From Physiological Mechanisms to Analysis and Cognition*, pages 359–404. 08 2014.
- [84] Ole Jensen and Claudia Tesche. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *The European journal of neuroscience*, 15:1395–9, 05 2002.
- [85] Daniel Jokisch and Ole Jensen. Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. *Journal of Neuroscience*, 27(12):3244–3251, 2007.
- [86] Jochen Kaiser, Tonio Heidegger, Michael Wibral, Christian F. Altmann, and Werner Lutzenberger. Alpha synchronization during auditory spatial short-term memory. *NeuroReport*, 18(11):1129–1132, 2007.
- [87] L. Kaufman, B. Schwartz, C. Salustri, and S. J. Williamson. Modulation of spontaneous brain activity during mental imagery. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2(2):124–132, 1990. PMID: 23972021.
- [88] S Curtis<sup>1</sup> J.-Z Wang<sup>1</sup> Kaufman, L and S.J Williamson<sup>1</sup>. Changes in cortical activity when subjects scan memory for tones. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82:266–284, 1992.
- [89] Pfurtscheller Klimesch, W. and H G., Schimke. Pre- and poststimulus processes in category judgement tasks as measured by event-related desynchronization (erd). *J. Psychophysiol.*, 6:186–203, 1992.
- [90] W. Klimesch. Eeg-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology*, 26(1):319 – 340, 1997.
- [91] W Klimesch, M Doppelmayr, T Pachinger, and H Russeger. Event-related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Cognitive Brain Research*, 6(2):83 – 94, 1997.
- [92] W Klimesch, M Doppelmayr, Th Pachinger, and B Ripper. Brain oscillations and human memory: Eeg correlates in the upper alpha and theta band. *Neuroscience Letters*, 238(1):9 – 12, 1997.
- [93] W. Klimesch, H. Schimke, and J. Schwaiger. Episodic and semantic memory: an analysis in the eeg theta and alpha band. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(6):428 – 441, 1994.
- [94] Wolfgang Klimesch. Eeg alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2):169 – 195, 1999.

- [95] Wolfgang Klimesch, Michael Doppelmayr, Heinz Wimmer, Walter Gruber, Dietmar Roehm, Jens Schwaiger, and Florian Hutzler. Alpha and beta band power changes in normal and dyslexic children. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112 7:1186–95, 2001.
- [96] Wolfgang Klimesch, Paul Sauseng, and Simon Hanslmayr. Eeg alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1):63 – 88, 2007.
- [97] Nancy J Kopell, Mark A. Kramer, Paola Malerba, and Miles A. Whittington. Are different rhythms good for different functions? In *Front. Hum. Neurosci.*, 2010.
- [98] Y Koshino and E Niedermeyer. Enhancement of rolandic mu-rhythm by pattern vision. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38(5):535 – 538, 1975.
- [99] K Kubota and Hiroaki Niki. Prefrontal Delayed Cortical Alternation Unit Activity and in Monkeys Performance. *Journal of neurophysiology*, 34(3):337–347, 1971.
- [100] Christine L. Larson, Davidson Richard J., Abercrombie Heather C., Ward Robert T., Schaefer Stacey M., Jackson Daren C., Holden James E., and Perlman Scott B. Relations between pet-derived measures of thalamic glucose metabolism and eeg alpha power. *Psychophysiology*, 35(2):162–169, 1998.
- [101] M.G. Lee, J.J. Chrobak, A. Sik, R.G. Wiley, and G. Buzsáki. Hippocampal theta activity following selective lesion of the septal cholinergic system. *Neuroscience*, 62(4):1033 – 1047, 1994.
- [102] Bradley Lega, Joshua Jacobs, and Michael Kahana. Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus*, 22:748–61, 04 2012.
- [103] Susanne Leiberger, Werner Lutzenberger, and Jochen Kaiser. Effects of memory load on cortical oscillatory activity during auditory pattern working memory. *Brain Research*, 1120(1):131–140, 2006.
- [104] Johan Lind, Magnus Enquist, and Stefano Ghirlanda. Animal memory: A review of delayed matching-to-sample data. *Behavioural Processes*, 117:52 – 58, 2015. Cause and Function in Behavioral Biology: A tribute to Jerry Hogan.
- [105] John Lisman and Ole Jensen. The theta-gamma neural code. *Neuron*, 77:1002–16, 03 2013.
- [106] John E Lisman and Marco A P Idiart. Storage of 7 +- short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*, 267:1512–1515, 1995.
- [107] Rodolfo Llinás. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: Insights into central nervous system function. *Science (New York, N.Y.)*, 242:1654–64, 01 1989.
- [108] Fernando Lopes da Silva. Neural mechanisms underlying brain waves: From neural membranes to networks. 79:81–93, 09 1991.
- [109] F.H. Lopes da Silva, T.H.M.T van Lierop, C.F Schrijer, and W Storm van Leeuwen. Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: Spectra and coherences. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 35(6):627 – 639, 1973.
- [110] F.H Lopes da Silva, J.E Vos, J Mooibroek, and A van Rotterdam. Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 50(5):449 – 456, 1980.
- [111] Eric Maris and Michael Kahana. Spatially distributed patterns of oscillatory coupling between high-frequency amplitudes and low-frequency phases in human ieeg. *NeuroImage*, 54:836–50, 01 2011.
- [112] David Marr. *Vision: A Computational Investigation into the Human Representation and Processing of Visual Information*. Henry Holt and Co., Inc., USA, 1982.

- [113] Kyle E. Mathewson, Gabriele Gratton, Monica Fabiani, Diane M. Beck, and Tony Ro. To see or not to see: Prestimulus phase predicts visual awareness. *Journal of Neuroscience*, 29(9):2725–2732, 2009.
- [114] Ali Mazaheri and Ole Jensen. Rhythmic pulsing: Linking ongoing brain activity with evoked responses. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4:177, 2010.
- [115] Ali Mazaheri, Martine R. van Schouwenburg, Andrew Dimitrijevic, Damiaan Denys, Roshan Cools, and Ole Jensen. Region-specific modulations in oscillatory alpha activity serve to facilitate processing in the visual and auditory modalities. *NeuroImage*, 87:356–362, 2014.
- [116] John A. (John Alexander) McGeoch and Arthur L Irion. *The psychology of human learning*. New York : McKay, 2nd ed. / revised by arthur l. irion edition, 1952. Includes bibliographical references and indexes.
- [117] W. Pieter Medendorp, Geerten F.I. Kramer, Ole Jensen, Robert Oostenveld, Jan-Mathijs Schoffelen, and Pascal Fries. Oscillatory activity in human parietal and occipital cortex shows hemispheric lateralization and memory effects in a delayed double-step saccade task. *Cerebral Cortex*, 17(10):2364–2374, 2007.
- [118] Christoph M. Michel, Lloyd Kaufman, and Samuel J. Williamson. Duration of eeg and meg suppression increases with angle in a mental rotation task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 6(2):139–150, 1994. PMID: 23962366.
- [119] George A. Miller. The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *The Psychological Review*, 63(2):81–97, March 1956.
- [120] B Milner. Amnesia following operation on the temporal lobes. pages 109–133, 1966.
- [121] Matthias Moosmann, Petra Ritter, Ina Krastel, Andrea Brink, Sebastian Thees, Felix Blankenburg, Birol Taskin, Hellmuth Obrig, and Arno Villringer. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 20(1):145–158, 2003.
- [122] Lyle Muller, Frédéric Chavane, John H. Reynolds, and Terrence J. Sejnowski. Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles. *Nature Reviews Neuroscience*, 19:255–268, 2018.
- [123] Christa Neuper, Alois Schlögl, and Gert Pfurtscheller. Enhancement of left-right sensorimotor EEG differences during feedback-regulated motor imagery. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16(4):373–382, jul 1999.
- [124] Miguel Nicolelis and Erika Fanselow. Thalamocortical [correction of thalamcortical] optimization of tactile processing according to behavioral state. 5:517–23, 07 2002.
- [125] J. O’Keefe and J. Dostrovsky. The hippocampus as a spatial map. preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1):171 – 175, 1971.
- [126] John O’Keefe and Michael L. Recce. Phase relationship between hippocampal place units and the eeg theta rhythm. *Hippocampus*, 3(3):317–330, 1993.
- [127] Angela Onslow, Rafal Bogacz, and Matthew Jones. Quantifying phase–amplitude coupling in neuronal network oscillations. *Progress in biophysics and molecular biology*, 105:49–57, 03 2011.
- [128] Daria Osipova, Dora Hermes, and Ole Jensen. Gamma power is phase-locked to posterior alpha activity. *PLOS ONE*, 3(12):1–7, 12 2008.
- [129] Satu Palva, Shrikanth Kulashekhar, Matti Hämäläinen, and J. Matias Palva. Localization of cortical phase and amplitude dynamics during visual working memory encoding and retention. *Journal of Neuroscience*, 31(13):5013–5025, 2011.
- [130] William Penny, Emrah Duzel, Kai Miller, and Jeffrey Ojemann. Testing for nested oscillation. *Journal of neuroscience methods*, 174:50–61, 10 2008.

- [131] G. Pfurtscheller, A. Stancák, and Ch Neuper. Event-related synchronization (ers) in the alpha band - an electrophysiological correlate of cortical idling: A review. *International Journal of Psychophysiology*, 24(1-2):39–46, 1996.
- [132] Gert Pfurtscheller and Wolfgang Klimesch. Functional topography during a visuoverbal judgment task studied with event-related desynchronization mapping. 9:120–31, 02 1992.
- [133] Gert Pfurtscheller and Christa Neuper. Event-related synchronization of mu rhythm in the EEG over the cortical hand area in man. *Neuroscience Letters*, 174(1):93–96, 1994.
- [134] Gert Pfurtscheller and Christa Neuper. Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neuroscience Letters*, 239(2-3):65–68, 1997.
- [135] Lopes da Silva-F (Eds) Pfurtscheller, G. Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. event-related synchronization. *Elsevier*, 6, 1999.
- [136] Sridhar Raghavachari, Michael J. Kahana, Daniel S. Rizzuto, Jeremy B. Caplan, Matthew P. Kirschen, Blaise Bourgeois, Joseph R. Madsen, and John E. Lisman. Gating of human theta oscillations by a working memory task. *Journal of Neuroscience*, 21(9):3175–3183, 2001.
- [137] Mitchell R. Riley and Christos Constantinidis. Role of prefrontal persistent activity in working memory. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9:181, 2016.
- [138] Brooke M. Roberts, Liang Tien Hsieh, and Charan Ranganath. Oscillatory activity during maintenance of spatial and temporal information in working memory. *Neuropsychologia*, 51(2):349–357, 2013.
- [139] Frédéric Roux, Michael Wibral, Harald M. Mohr, Wolf Singer, and Peter J. Uhlhaas. Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory. *Journal of Neuroscience*, 32(36):12411–12420, 2012.
- [140] Frédéric Roux and Peter J Uhlhaas. Working memory and neural oscillations : alpha – gamma versus theta – gamma codes for distinct WM information ? 18(1), 2014.
- [141] Paul Sauseng, Wolfgang Klimesch, Michael Doppelmayr, Thomas Pecherstorfer, Roman Freunberger, and Simon Hanslmayr. Eeg alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task. *Human Brain Mapping*, 26(2):148–155, 2005.
- [142] Paul Sauseng, Wolfgang Klimesch, Kirstin F. Heise, Walter R. Gruber, Elisa Holz, Ahmed A. Karim, Mark Glennon, Christian Gerloff, Niels Birbaumer, and Friedhelm C. Hummel. Brain Oscillatory Substrates of Visual Short-Term Memory Capacity. *Current Biology*, 19(21):1846–1852, 2009.
- [143] Paul Sauseng, Wolfgang Klimesch, Kirstin F. Heise, Walter R. Gruber, Elisa Holz, Ahmed A. Karim, Mark Glennon, Christian Gerloff, Niels Birbaumer, and Friedhelm C. Hummel. Brain oscillatory substrates of visual short-term memory capacity. *Current Biology*, 19(21):1846 – 1852, 2009.
- [144] B Schack and W Klimesch. Frequency characteristics of evoked and oscillatory electroencephalic activity in a human memory scanning task. *Neuroscience Letters*, 331(2):107 – 110, 2002.
- [145] René Scheeringa, Karl Magnus Petersson, Robert Oostenveld, David G. Norris, Peter Hagoort, and M. C M Bastiaansen. Trial-by-trial coupling between EEG and BOLD identifies networks related to alpha and theta EEG power increases during working memory maintenance. *NeuroImage*, 44(3):1224–1238, 2009.
- [146] Claudio Scherer. *Métodos Computacionais da Física: Versão Scilab*. 2<sup>a</sup> edition, 2010.
- [147] Charles Schroeder and Peter Lakatos. Low-frequency neural oscillations as instruments of sensory selection. *Trends in neurosciences*, 32:9–18, 12 2008.
- [148] Charles Schroeder, Donald Wilson, Thomas Radman, Helen Scharfman, and Peter Lakatos. Dynamics of active sensing and perceptual selection. *Current opinion in neurobiology*, 20:172–6, 03 2010.

- [149] T. Shallice and Elizabeth K. Warrington. Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 22(2):261–273, 1970.
- [150] M Steriade and R R Llinás. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiological Reviews*, 68(3):649–742, 1988. PMID: 2839857.
- [151] M. Steriade, Linás RR., FH. Lopes da Silva, and M-M Mesulam. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiolr*, (76):481–508, 1990.
- [152] M. Barry Stermán. Physiological origins and functional correlates of eeg rhythmic activities: implications for self-regulation. *Biofeedback and self-regulation*, 21 1:3–33, 1996.
- [153] Saul Sternberg. High-speed scanning in human memory. *Science*, 153:652–654, 08 1966.
- [154] Catherine Tallon-Baudry, Olivier Bertrand, Franck Peronnet, and Jacques Pernier. Induced  $\gamma$ -band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *Journal of Neuroscience*, 18(11):4244–4254, 1998.
- [155] Adriano B. L. Tort, Robert Komorowski, Howard Eichenbaum, and Nancy Kopell. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *Journal of Neurophysiology*, 104(2):1195–1210, 2010. PMID: 20463205.
- [156] Francisco J. Valera, Alfredo Toro, E. Roy John, and Eric L. Schwartz. Perceptual framing and cortical alpha rhythm. *Neuropsychologia*, 19(5):675 – 686, 1981.
- [157] Jurrian Van Der Werf, Ole Jensen, Pascal Fries, and W. Pieter Medendorp.  $\gamma$ -band activity in human posterior parietal cortex encodes the motor goal during delayed prosaccades and antisaccades. *Journal of Neuroscience*, 28(34):8397–8405, 2008.
- [158] Rufin VanRullen and Christof Koch. Is perception discrete or continuous? *Trends in cognitive sciences*, 7 5:207–213, 2003.
- [159] Tim P. Vogels and L. F. Abbott. Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons. *Journal of Neuroscience*, 25(46):10786–10795, 2005.
- [160] Bradley Voytek, Ryan T. Canolty, Avgusta Shestyuk, Nathan E. Crone, Josef Parvizi, and Robert T. Knight. Shifts in gamma phase-amplitude coupling frequency from theta to alpha over posterior cortex during visual tasks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 2010.
- [161] Xiao-Jing Wang. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological Reviews*, 90(3):1195–1268, 2010. PMID: 20664082.
- [162] M.A Whittington, Roger Traub, Nancy Kopell, Bard Ermentrout, and E Buhl. Whittington ma, traub rd, kopell n, ermentrout b, buhl eh. inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *int j psychophysiol* 38: 315-336. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 38:315–36, 01 2001.
- [163] Miles Whittington, Horacio Rotstein, Nancy Kopell, Dmitri Pervouchine, Corey Acker, Martin Gillies, John White, Eberhardt Buhl, G Horacio, and A Miles. Slow and fast inhibition and an h-current interact to create a theta rhythm in a model of cal interneuron network. *Journal of ...*, pages 1509–1518, 01 2005.
- [164] Anna Wittekindt, Jochen Kaiser, and Cornelius Abel. Attentional modulation of the inner ear: A combined otoacoustic emission and eeg study. *Journal of Neuroscience*, 34(30):9995–10002, 2014.
- [165] Michael Woertz, Gert Pfurtscheller, and Wolfgang Klimesch. Alpha power dependent light stimulation: dynamics of event-related (de)synchronization in human electroencephalogram. *Cognitive Brain Research*, 20(2):256 – 260, 2004.
- [166] D Zipser, B Kehoe, G Littlewort, and J Fuster. A spiking network model of short-term active memory. *Journal of Neuroscience*, 13(8):3406–3420, 1993.