UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE PSICOLOGIA

MARIANA ANTONIA AGUIAR FURUCHO

**Modelo neurocomputacional dos estágios iniciais da doença de
Alzheimer**

São Paulo

2017

MARIANA ANTONIA AGUIAR FURUCHO

**Modelo neurocomputacional dos estágios iniciais da doença de
Alzheimer**

Versão Corrigida

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Área de Concentração: Neurociências e Comportamento
Orientador: Prof. Dr. Francisco Javier Roperó Peláez

São Paulo

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO,
PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catlogação na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo
Dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Aguiar-Furucho, Mariana Antonia

Modelo neurocomputacional dos estágios iniciais da doença de Alzheimer /
Mariana Antonia Aguiar-Furucho; orientador Francisco Javier Roper Peláez. --
São Paulo, 2017.

104 f.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e
Comportamento) -- Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, 2017.

1. Modelo neurocomputacional. 2. Doença de Alzheimer. 3. Koniocortex. 4.
Redução de estímulos sensoriais. 5. Hipermetabolismo cerebral. I. Peláez, Francisco
Javier Roper, orient. II. Título.

AGUIAR-FURUCHO, M. A. **Modelo neurocomputacional dos estágios iniciais da doença de Alzheimer**. 2017. 104 f. Tese (Doutorado em Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Aprovada em: 27 de novembro de 2017

Banca Examinadora

Prof. Dr. Francisco Javier Roper Peláez (Orientador) Instituição: USP / UFABC

Julgamento: Aprovada

Assinatura: _____

Prof. Dr. Marcelo Fernandes da Costa

Instituição: USP

Julgamento: Aprovada

Assinatura: _____

Prof. Dr. Alexandre da Silva Simões

Instituição: UNESP

Julgamento: Aprovada

Assinatura: _____

Prof. Dr. Fábio Marques Simões de Souza

Instituição: UFABC

Julgamento: Aprovada

Assinatura: _____

Prof. Dr. Edson Caoru Kitani

Instituição: FATEC

Julgamento: Aprovada

Assinatura: _____

Prof. Dr. Antônio Carlos Roque da Silva Filho

Instituição: FATEC

Julgamento: Aprovada

Assinatura: _____

À Sagrada Família, a meu marido, Rogerio Akira Furucho, a minha mãe, Terezinha Aparecida
Costa Aguiar, e a toda minha família.

AGRADECIMENTOS

A meu orientador, Prof. Dr. Francisco Javier Ropero Peláez, e a sua esposa, Profa. Ma. Shirley Tanigushi, pelos conhecimentos transmitidos no desenvolvimento desta pesquisa científica, pelos exemplos de vida e superação diários e pelo tempo, atenção e amizade que compartilham comigo e com minha família.

Aos professores doutores Alexandre da Silva Simões (UNESP), Fábio Marques Simões de Souza (UFABC), Marcelo Fernandes da Costa (IPUSP) e Renato Teodoro Ramos (USP) pelas inestimáveis colaborações realizadas para e durante a banca de defesa.

Aos professores doutores Miriam Garcia Mijares, Henriette Tognetti Penha Morato, Ronaldo Cristiano Prati e Gilberto Fernando Xavier que gentilmente aceitaram o convite para suplentes para a banca de defesa.

A Profa. Dra. Elaine Cristina Zachi (IPUSP) pelas valiosas contribuições realizadas em minha qualificação.

Novamente ao Prof. Dr. Gilberto Fernando Xavier que possibilitou-me participar da equipe de seu Laboratório em Neurociências e Comportamento (LABNEC-USP) onde tive a oportunidade de trocar experiências e de conhecer pesquisas extremamente relevantes para a área de atenção e memória.

Ao Prof. Dr. Henrique Schutz Del Nero (*in memoriam*) que como pesquisador, psiquiatra e fundador de um grupo de discussão sobre neurociências, transmitiu seus conhecimentos e entusiasmo por todos os aspectos relacionados ao cérebro humano.

A meu marido, Rogerio Akira Furucho, que além de todo apoio emocional e familiar, auxiliou-me com pesquisas e revisões, mantendo-me focada no desenvolvimento de minha pesquisa.

A minha mãe, Terezinha Aparecida Costa Aguiar, pelas orações, amor e apoio incondicionais e pelas inúmeras vezes que coletou reportagens e pesquisas sobre doença de Alzheimer para auxiliar em minha pesquisa.

“Chegarei assim ao campo e aos vastos palácios da memória, onde se encontram os inúmeros tesouros de imagens de todos os gêneros, trazidas pela percepção. Aí é também depositada toda a atividade de nossa mente, que aumenta, diminui ou transforma, de modos diversos, o que os sentidos atingiram, e também tudo o que foi guardado e ainda não foi absorvido e sepultado pelo esquecimento” (SANTO AGOSTINHO, 2002, p. 278).

RESUMO

AGUIAR-FURUCHO, Mariana Antonia. **Modelo neurocomputacional dos estágios iniciais da doença de Alzheimer**. 2017. 104 f. Tese (Doutorado em Neurociências e Comportamento) - Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Há evidências convincentes de que o início da doença de Alzheimer é precedido por uma redução de estímulos sensoriais, como ocorre durante a aposentadoria, catarata, surdez e degeneração macular, em um cérebro idoso que apresenta deficiência de receptores tipo GABA-A. Neste trabalho foi utilizado um modelo computacional fenomenológico do koniocortex, que é a primeira camada cortical que recebe estímulos sensoriais, adaptado para simular as fases iniciais da doença de Alzheimer. A arquitetura e as propriedades dos neurônios do modelo computacional do koniocortex se assemelham as do cérebro, sendo também capaz de aprender, permitindo com isso que a memória de curto prazo seja testada em qualquer momento. Usando o modelo computacional é possível também analisar as fases iniciais da doença de Alzheimer simulando o "envelhecimento" do koniocortex artificial através de um conjunto de parâmetros referentes à plasticidade intrínseca, à acetilcolina, aos estímulos sensoriais, ao *pruning* sináptico, entre outros. O modelo computacional revela que, quando o envelhecimento afeta os neurônios que expressam receptores GABA-A ocorrendo na sequência uma redução dos estímulos sensoriais, o resultado dessa cascata de eventos leva ao hipermetabolismo e ao início da fase de deposição excessiva das placas β -amiloide.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, koniocortex, modelo computacional, plasticidade intrínseca, normalização, redução de estímulos sensoriais, GABA-A, hipermetabolismo.

ABSTRACT

AGUIAR-FURUCHO, Mariana Antonia. **Neurocomputational model of the initial phases of Alzheimer's disease**. 2017. 104 f. Tese (Doutorado em Neurociências e Comportamento) - Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

There is compelling evidence that Alzheimer's disease onset is preceded by a reduction of sensory stimuli like during job retirement, cataract, deafness or even macular degeneration, over an aged brain with impaired GABA-A receptor inhibitions. In this paper, was adapted a phenomenological computational model of the koniocortex which is the first cortical layer that receives sensory stimuli to simulate the initial phases of Alzheimer's disease. The architecture and neuron's properties of the modeled koniocortex resemble those of the brain, so that the model is also able to learn, thereby allowing the assessment of short-term memory at any moment. By using the computational model, it is possible to analyze the initial phases of Alzheimer's disease by "aging" the artificial koniocortex through a set of parameters related to intrinsic plasticity, acetylcholine, sensory stimuli, synaptic pruning, among others. The computational model shows that when aging occurs in such way that GABA-A receptor expressing neurons are affected, and, in the sequence, a reduction of sensory stimuli takes place, the result of this cascade of events leads to hypermetabolism and to the initial phase excessive deposition of beta-amyloid plaques.

Keywords: Alzheimer's disease, koniocortex, computational model, intrinsic plasticity, normalization, reduction of sensory stimuli, GABA-A, hypermetabolism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Fases da doença de Alzheimer e suas respectivas alterações em parâmetros cognitivos, metabólicos, estruturais e moleculares. -----	23
Figura 2.2 – Progressão dos marcadores histopatológicos e cognitivos em relação às fases evolutivas da demência. -----	25
Figura 2.3 – Evolução das conexões sinápticas ao longo da vida de um indivíduo. -----	29
Figura 2.4 – Principais vias colinérgicas do cérebro. -----	31
Figura 2.5 – Rede associativa de memórias onde pode ser observada a formação de conexões errôneas que crescem exponencialmente. -----	38
Figura 3.1 – Padrões alfanuméricos de entrada do modelo koniocortex. -----	39
Figura 3.2 – Exemplo de separação angular de padrões. -----	41
Figura 4.1 – Simulação computacional do hipermetabolismo devido à diminuição do estímulo de entrada. -----	49
Figura 4.2 – Dinâmica do hipermetabolismo: ultrapassagem do ponto de equilíbrio da sigmoide. -----	50
Figura 5.1 – Amostra adicional (não característica) do experimento realizado na Tabela 4.3, experimento 4. -----	66
Figura A.1 – Curvas de plasticidade sináptica obtidas com neurônios reais e sua modelagem através da regra pré-sináptica. -----	77
Figura A.2 – Plasticidade intrínseca. -----	78
Figura A.3 – Remoção da média móvel de um sinal temporal utilizado como entrada em um neurônio com propriedade de plasticidade intrínseca. -----	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Diferentes processos computacionais realizados pelos neurônios nas várias camadas do modelo fenomenológico proposto do koniocortex. -----	43
Tabela 4.1 – Estatística básica composta por média e desvio padrão das 20 amostras realizadas para cada tipo de experimento de envelhecimento do modelo koniocortex. -----	54
Tabela 4.2 – Resultados dos experimentos 1 e 2 do modelo koniocortex. -----	59
Tabela 4.3 – Resultados dos experimentos 3, 4 e 5 do modelo koniocortex. -----	61
Tabela 4.4 – Resultados dos experimentos 6, 7 e 8 do modelo koniocortex. -----	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β	<i>β-amyloid peptide</i> (proteína beta-amiloide)
ACh	<i>Acetylcholine</i> (acetilcolina)
ACh_R	<i>Acetylcholine reduction</i> (redução de acetilcolina)
AChE	<i>Acetylcholinesterase</i> (acetilcolinesterase)
AChEI	<i>Acetylcholinesterase inhibitor</i> (inibidores de colinesterases)
ACT-R	<i>Adaptive control of thought-rational</i>
AD	<i>Alzheimer's disease</i> (doença de Alzheimer)
ADAS	<i>Alzheimer's disease assessment scale-cognitive</i> (escala de avaliação da doença de Alzheimer)
ADNI	<i>Alzheimer's disease neuroimaging initiative</i> (iniciativa de neuroimagem da doença de Alzheimer)
ADPS	<i>Alzheimer's disease progression score</i> (progressão da doença de Alzheimer)
AI	<i>Artificial Intelligence</i> (Inteligência Artificial)
AMD	<i>Age-related macular degeneration</i> (degeneração macular relacionada à idade)
ANN	<i>Artificial Neural Network</i> (Rede Neural Artificial)
AOO	<i>Age of onset</i> (idade de manifestação)
APP	<i>Amyloid precursor protein</i> (proteína precursora da amiloide)
BFC	<i>Basal forebrain complex</i> (complexo do prosencéfalo basal)
BFCNs	<i>Basal Forebrain Cholinergic Neurons</i> (neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal)
CDR-SB	<i>Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes</i> (escala de avaliação clínica da demência)
ChAT	<i>Choline acetyltransferase</i> (colina acetiltransferase)
Cl ⁻	<i>Chlorine</i> (cloro)
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i> (fluido cerebrospinal)
CSF A β 42	<i>Cerebrospinal Fluid Aβ42</i> (níveis da isoforma 42 da proteína β -amiloide presente no fluido cerebrospinal)
DR6	<i>Death receptor 6</i> (“receptor da morte 6”)
FDG	<i>Fludeoxyglucose</i>

GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i> (ácido gama-aminobutírico)
GABA-A	<i>Type A gamma-aminobutyric acid (GABA-A) receptor subunit</i> (receptor GABA tipo A)
IP	<i>Intrinsic plasticity</i> (plasticidade intrínseca)
IPN	<i>Interpeduncular nucleus</i> (núcleo interpeduncular)
KTA	<i>Kitchen task assessment</i> (escala de avaliação de tarefas de cozinha)
LDT	<i>Laterodorsal tegmental nucleus</i> (núcleo tegmental lateral-dorsal)
MCI	<i>Mild cognitive impairment</i> (comprometimento cognitivo leve)
Mem	<i>Memantine</i> (memantina)
MMSE	<i>Mini-mental state examination</i> (mini exame do estado mental)
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> (imageamento por ressonância magnética)
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i> (N-metil-D-aspartato)
NN	<i>Neural network</i> (rede neural)
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> (Tomografia por Emissão de Pósitron)
PFC	<i>Prefrontal cortex</i> (córtex pré-frontal)
PPT	<i>Pedunculopontine tegmental nucleus</i> (núcleo tegmental pedunculopontine)
RAVLT30	<i>Rey auditory verbal learning test</i> (teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey com recordação após 30 minutos)
Rep	Repetições
S	<i>Spiny stellate neuron</i> (neurônio estrelado espinhoso)
S_R	<i>Sensory reduction</i> (redução dos estímulos sensoriais)
SHARE	<i>Survey on Health, Ageing and Retirement in Europe</i> (Pesquisa em Saúde, Envelhecimento e Aposentadoria na Europa)
STM	<i>Short term memory</i> (memória de curto prazo)
TC	<i>Thalamocortical neurons</i> (neurônios talamocorticais)
VTa	<i>Ventral tegmental area</i> (área ventral tegmental)
WTA	<i>Winner takes all</i> (vencedor leva tudo)

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
1 Introdução	15
2 Fundamentação Teórica	21
2.1 Doença de Alzheimer	21
2.2 Estágios da doença de Alzheimer	22
2.2.1 Pré-clínica	22
2.2.2 Prodromal	23
2.2.3 Comprometimento cognitivo leve	24
2.2.4 Do hipermetabolismo à criação de placas β -amiloide	24
2.3 Principais causas da redução de estímulos devido ao envelhecimento	26
2.3.1 Redução sensorial: degeneração macular, catarata ou surdez	26
2.3.2 Redução de tarefas cognitivas: aposentadoria, perda de emprego, etc.	27
2.4 Alteração do cérebro normal devido ao envelhecimento	28
2.4.1 Poda sináptica (pruning)	28
2.4.2 Deficiência de acetilcolina	30
2.4.3 Deficiência de GABA-A	32
2.5 O koniocortex cerebral: localização e citoarquitetura	33
2.6 Tipos de modelos em neurociência computacional	34
2.7 Modelos computacionais para a doença de Alzheimer	35
2.7.1 Simulação do desempenho nas atividades da vida diária	35

2.7.2	Progressão da doença de Alzheimer utilizando biomarcadores _____	36
2.7.3	Simulação da progressão da doença de Alzheimer baseada em crescimento errôneo de conexões sinápticas _____	37
3	Materiais e Métodos _____	39
4	Resultados _____	48
4.1	Hipermetabolismo após redução de estímulo em um neurônio isolado. _____	48
4.2	Testes com modelo do koniocortex completo _____	51
5	Discussão _____	65
6	Conclusão _____	68
	Referências _____	69
	APÊNDICE A – Fundamentos matemáticos do modelo koniocortex _____	75
	APÊNDICE B – Código computacional do modelo koniocortex _____	80
	APÊNDICE C – Artigo base do modelo koniocortex _____	88

1 Introdução

A doença de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD) é uma doença multifacetada complexa (*ver capítulo 2*) na qual a relação entre os muitos fatores envolvidos (genético, cognitivo, social, sensorial, neural e molecular) é difícil de avaliar, devendo ser investigada ao nível dos circuitos neurais que processam as informações provenientes dos sentidos ou de outras áreas do próprio cérebro. Em cada milímetro cúbico de matéria cinzenta cerebral encontram-se cerca de cem mil neurônios muito compactados com milhares de interconexões entre si (SCHÜZ; PALM, 1989).

Para compreender como essas células neurais interagem, é possível inserir pequenos microeletrodos em neurônios predeterminados. Atualmente, com o advento da optogenética, também é possível inocular genes para identificar o exato momento do disparo do potencial de ação através da emissão de luz na ocorrência do evento (DUGUÉ; AKEMANN; KNÖPFEL, 2012). Mesmo com o avanço dessas técnicas, é muito difícil inserir eletrodos ou genes em neurônios selecionados pois esta intervenção demanda uma enorme precisão.

Por outro lado, os modelos neurocomputacionais permitem criar representações de neurônios precisamente interligados e com as mesmas propriedades dos biológicos (CHURCHLAND; SEJNOWSKI, 1992). É possível também inserir informações externas nesses circuitos neurais artificiais e investigar como ocorrem o processamento e o armazenamento ao nível das sinapses. A modelagem neurocomputacional possui forte embasamento teórico na área das redes neurais artificiais (*Artificial Neural Network*, ANN) na qual engenheiros e matemáticos têm explorado intensamente diferentes configurações de neurônios em seus esforços para desenvolver sistemas de inteligência artificial (*Artificial Intelligence*, AI) mais avançados.

Apesar de alguns achados não encontrarem correspondência nos sistemas biológicos, há algumas conclusões de projetistas de AI que podem ser utilizadas para entender as redes biológicas. Por exemplo, conceitos como competição neural, ajuste de peso, mudança da função de ativação, ortogonalização vetorial e normalização de padrões são úteis para compreender não apenas as redes neurais artificiais, mas também as biológicas.

A complexidade dos modelos neurocomputacionais pode ser extremamente alta se tentarmos modelar todos os detalhes do circuito neural até os níveis moleculares. Este tipo de

modelagem "abrangente" tem um custo excessivo em termos de tempo e recursos computacionais. Para reduzi-los, os modelos tendem a seguir o princípio da parcimônia, também chamado de "*Occam Razor*": ao modelar um determinado fenômeno, como a memória no córtex, o mesmo deve ser o mais simples possível. Esses modelos, denominados fenomenológicos, são utilizados neste estudo e encontram-se descritos na subseção 2.6.

Uma das aplicações mais interessantes da modelagem de redes biológicas é a possibilidade de criar representações de redes neurais de doenças cerebrais através da "lesão" de uma ANN que, em condição "saudável", desempenha uma função cognitiva ou um processo neural como, por exemplo, aprendizagem, preenchimento de padrões, abstração, generalização, categorização, equilíbrio, geração de padrões, entre outros.

De acordo com o livro de referência básica "*Neural Modeling of Brain and Cognitive Disorders*" (REGGIA; RUPPIN; BERNDT, 1996, p. 3, tradução nossa)

A pesquisa em modelagem neural é atualmente um campo científico muito ativo envolvendo um substancial trabalho multidisciplinar. No passado, a principal ênfase tem sido na investigação das funções cognitivas e neurais em indivíduos normais e saudáveis. Recentemente, uma nova orientação emergiu, com o uso de modelos neurais "lesados" para estudar diversos transtornos cerebrais e cognitivos a partir do ponto de vista computacional.

Quando o livro foi publicado, já havia modelos bem desenvolvidos de memória, generalização e categorização implementados em redes neurais artificiais. No entanto, havia uma falta de conhecimento sobre como essas mesmas operações ocorriam em circuitos neurais reais. Por esta razão, as primeiras implementações computacionais de distúrbios neurológicos utilizavam modelos convencionais de redes neurais artificiais ao invés de modelos de circuitos neurais reais. São exemplos desses modelos computacionais os para amnésia (MCCLELLAND; RUMELHART, 1986), afasia (GIGLEY, 1983), dislexia (REGGIA; MARSLAND; BERNDT, 1988; PATTERSON; SEIDENBERG; MCCLELLAND, 1989), acidente vascular encefálico (REGGIA et al., 1996), membros fantasmas (SPITZER, 1996), doenças de Parkinson e Huntington (CONTRERAS-VIDAL; TEULINGS; STELMACH, 1996), esquizofrenia e psicose (HOFFMAN, 1996), e para a doença de Alzheimer (HORN et al., 1993; HASSELMO, 1994).

Ao longo do tempo, quando os circuitos neurais foram melhor compreendidos, passou-se a utilizar modelos mais realísticos como o do koniocortex (PELÁEZ; ANDINA, 2013; PELÁEZ; GODOI, 2013) que se enquadra nessa categoria e que foi desenvolvido após o modelo fenomenológico do tálamo (PELÁEZ, 1996, 1997) e da modelagem de estruturas

cerebrais, como a amígdala cerebral, que recebem informações do tálamo (GRANADO; RANVAUD; PELÁEZ, 2007).

Um dos testes para avaliar a viabilidade biológica de qualquer modelo do cérebro consiste em verificar se seu comportamento é semelhante ao de seu correspondente biológico quando ocorre uma lesão tanto na rede real quanto no modelo. Por exemplo, em um artigo de Peláez (2000), foi demonstrado nos modelos real e artificial do tálamo que uma grave deficiência nas entradas da rede produz uma saída distorcida semelhante às alucinações em pacientes esquizofrênicos reais. Isto levou Peláez (2003) a propor que existe uma correlação entre a falta de aferências talâmicas das áreas pré-frontal e temporal e os sintomas positivos de esquizofrenia, o que colaborou para a validação do modelo. A mesma linha de raciocínio foi utilizada quando se analisou o circuito que liga o tálamo à amígdala cerebral (GRANADO; RANVAUD; PELÁEZ, 2007) resultando em uma terapia bem-sucedida no tratamento de fobias específicas.

Em relação ao koniocortex (*apresentado na subseção 2.5*), foi criado um modelo fenomenológico desta estrutura cerebral (PELÁEZ; AGUIAR-FURUCHO; ANDINA, 2016) que apresenta capacidade de aprendizado (*detalhado no Apêndice C*). O koniocortex cerebral é a primeira camada cortical que recebe saídas do tálamo sensorial. Uma vez modelado, o koniocortex artificial comporta-se como uma rede neural (*neural network*, NN) competitiva: neurônios talamocorticais (*thalamocortical neurons*, TC) transmitem padrões aos neurônios estrelados espinhosos (*spiny stellate neurons*, S) que, após várias iterações, começam a disparar no modo "vencedor leva tudo" (*winner takes all*, WTA).

O koniocortex artificial classifica os padrões da mesma forma como as redes neurais competitivas: apenas um único neurônio S dispara para cada padrão pertencente a um determinado tipo. Para permitir esta operação, cada neurônio S adapta seus pesos sinápticos para memorizar características distintas de cada tipo de padrão.

Como o modelo do koniocortex realiza tarefas de memorização ao mesmo tempo em que lida com padrões sensoriais, ele aparenta ser a plataforma ideal para testar hipóteses sobre a doença de Alzheimer. Também convém destacar que os neurônios biológicos S do koniocortex experimentam diferentes tipos de danos como, por exemplo, a perda de dendritos e a diminuição da densidade de espinhos sinápticos, tanto durante o envelhecimento normal

(MAVROUDIS et al., 2012) como em função da doença de Alzheimer (MAVROUDIS et al., 2011).

A hipótese investigada neste trabalho é que a redução de estímulos sensoriais é o principal fator que desencadearia a doença de Alzheimer nos cérebros de pessoas idosas que apresentam deficiência em receptores tipo A do ácido gama-aminobutírico (*type A gamma-aminobutyric acid, GABA-A*).

Como será mostrado na subseção 2.3.2, há uma forte correlação positiva entre o início da doença de Alzheimer e a redução de estímulos para o sistema nervoso. Esta redução de estímulos pode ser de dois tipos:

- a) redução sensorial como na degeneração macular, surdez ou catarata;
- b) redução de atividades cognitivas como ocorre na aposentadoria, na perda de emprego, na morte ou separação de parentes ou amigos, entre outros.

Como mencionado anteriormente, os modelos computacionais biologicamente plausíveis podem ser testados por meio de “lesões” da mesma forma que ocorrem em seus correspondentes biológicos. Para testar se o modelo koniocortex reproduz os sintomas da doença de Alzheimer, foi-lhe aplicada uma “lesão” para simular seu “envelhecimento”. Embora esta operação aparente ser um pouco inespecífica, os principais fatores do envelhecimento do sistema nervoso são conhecidos (*descritos na subseção 2.4*) e podem ser reproduzidos em um circuito neural modelado, como será explicado posteriormente.

Uma das propriedades dos neurônios no modelo koniocortex que é essencial para os processos de aprendizagem é chamada plasticidade intrínseca (*intrinsic plasticity, IP*). A IP ajusta dinamicamente o limite de disparo dos neurônios (*descrito em Materiais e Métodos*), realizando um tipo de operação dual:

- a) no caso de neurônios muito ativos, a plasticidade intrínseca eleva o limiar de disparo para reduzir a taxa de ativação no futuro. No neurônio biológico isso ocorre através da eliminação de canais de cálcio da membrana celular.
- b) por outro lado, no caso de atividade neuronal baixa, a IP reduz o limiar de disparo contribuindo para um incremento da taxa de ativação futura. Os neurônios fazem isso através da colocação de canais de cálcio na membrana celular. Porter et al. (1997) observaram que a excessiva expressão dos canais de cálcio na membrana do neurônio está associada à neurotoxicidade e à doença de Alzheimer.

O processo descrito em (b) está vinculado com a proposta principal deste trabalho, relacionando o início da AD à redução sensorial abrupta como ocorre na aposentadoria ou na separação repentina de parentes. Quando os neurônios diminuem subitamente sua atividade, a plasticidade intrínseca entra em ação colocando rapidamente canais de cálcio na membrana neuronal o que aumenta a demanda de recursos metabólicos da célula. Esse hipermetabolismo é o precursor de sintomas mais evidentes da AD como o comprometimento da memória e de outros domínios cognitivos como, por exemplo, linguagem e atenção (ASHRAF et al., 2015).

A sequência de eventos (*etapas da AD descritas na subseção 2.2*) anteriores ao hipermetabolismo até o estágio inicial de comprometimento cognitivo leve (*mild cognitive impairment*, MCI) serão aqui simulados através de um modelo de rede neural do koniocortex. Entretanto, as características histopatológicas mais conhecidas e marcantes da doença de Alzheimer, como o início e a proliferação das placas β -amiloide (*β -amyloid peptide*, A β) e dos emaranhados neurofibrilares formados pela proteína *tau*, não fazem parte do escopo deste trabalho por não poderem ser simulados adequadamente através da dinâmica de uma rede neural.

Sucedendo a fase de hipermetabolismo encontra-se o estágio do comprometimento cognitivo leve, no qual pacientes experimentam dificuldades para recordar memórias recentes. Como a rede koniocortex é capaz de aprender um conjunto de padrões de entrada, tendo também a propriedade de aprendizagem contínua (de modo que novos padrões podem ser apresentados a qualquer momento), é fácil avaliar o seu desempenho ao longo do tempo.

Inicialmente, foi utilizada uma rede íntegra (não danificada) e depois, analisou-se as consequências de produzir vários tipos de prejuízos associados ao envelhecimento (*subseção 2.4*). Finalmente, reduziu-se a intensidade (módulo) dos padrões de entrada. Será demonstrado que, quando esta redução ocorre em uma rede cujas inibições do receptor tipo GABA-A estão prejudicadas, ocorre uma sequência catastrófica de eventos na qual o hipermetabolismo é o primeiro estágio. Para saber se o modelo do koniocortex está chegando nesta primeira fase, mediu-se a saída e o deslocamento do limiar de disparo de todos os neurônios da rede. Quando os estímulos foram abruptamente reduzidos através da diminuição dos módulos dos padrões de aprendizagem, o limiar de disparo da maioria dos neurônios diminuiu de forma repentina por causa da plasticidade intrínseca. É esta redução que determina o início do estágio de hipermetabolismo.

Para uma melhor compreensão desta introdução, alguns conceitos importantes serão tratados no capítulo 2.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Doença de Alzheimer

Caracterizada como crônica, degenerativa e fatal, a doença de Alzheimer (AD) é responsável por 60% a 70% dos diagnósticos de demência do mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012) e estima-se que afetarão 106,2 milhões ou 1 em cada 85 pessoas em 2050 (BROOKMEYER et al., 2007). A AD ocorre nas formas hereditária, devido a mutações genéticas patogênicas, e esporádica, acometendo geralmente pessoas acima de 65 anos (MASTERS et al., 2015, p. 3) e cujos fatores externos encontram-se em investigação.

Entre os fatores externos citados, encontram-se os hábitos dietéticos que estão sendo considerados não apenas fator de risco, mas também como uma possível proteção contra a incidência da doença de Alzheimer. Entre os padrões de dieta considerados benéficos por ajudar a reduzir o risco da AD estão aqueles que estimulam o consumo de antioxidantes, vitaminas, polifenóis, frutas, verduras, ácidos graxos polinsaturados, peixes e chás, como a japonesa e a mediterrânea (HU et al., 2013). No entanto, a grande ingestão de carne vermelha, manteiga e a adoção de dietas altamente calóricas aumentariam o risco de desenvolvimento da doença (GU et al., 2010).

Um dos primeiros sintomas reportados por cuidadores e pelos próprios pacientes de AD é a dificuldade em recordar fatos, eventos e nomes de pessoas próximas a eles. No entanto, para a doença de Alzheimer ser diagnosticada, o paciente deve ter comprometimentos adicionais como confusão mental, prejuízo das funções executivas, apatia, dificuldades de comunicação, entre outras (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2016).

Segundo Masters et al. (2015, p. 9), o tempo clínico médio da AD encontra-se entre 8 e 10 anos, precedido por uma fase pré-clínica e uma fase prodromal que podem se estender por mais de 20 anos, período este considerado uma possível janela de prevenção da doença de Alzheimer.

No aspecto histopatológico da doença, uma das características mais marcantes é a proliferação de placas senis originadas por agregações de forma insolúvel do peptídeo A β encontradas principalmente no hipocampo e nos córtices entorrinal e associativos (REVETT et al., 2013).

Os emaranhados neurofibrilares formados pela proteína *tau* também são característicos da doença sendo encontrados internamente nos neurônios do córtex cerebral, principalmente no hipocampo, nos lobos temporal e parietal e nos córtices entorrinal e frontal (REVETT et al., 2013).

2.2 Estágios da doença de Alzheimer

Os principais parâmetros histopatológicos e cognitivos relacionados com a doença de Alzheimer tipo hereditária estão representados na Figura 2.1. Segundo Masters et al. (2015), o comportamento desses biomarcadores assim como as fases características são válidas também para a doença de Alzheimer tipo esporádica. Destacam-se suas principais fases: pré-clínica, prodromal e comprometimento cognitivo leve.

2.2.1 Pré-clínica

De acordo com Masters et al. (2015, p. 9), nesta fase, há um aumento dos níveis dos principais biomarcadores da doença como a deposição de proteína aglutinante β -amilóide ($A\beta$ *deposition*) no cérebro e o aumento dos níveis da isoforma 42 da proteína β -amilóide (CSF $A\beta_{42}$) no líquido cefalorraquidiano (CSF) o qual é identificável aproximadamente 20 anos antes do início dos primeiros sintomas. Além disso, há um aumento do nível da proteína tau também no líquido cefalorraquidiano (CSF tau) que excede o limite considerado normal aproximadamente 15 anos antes da manifestação dos sintomas da doença.

O volume do hipocampo (*hippocampal volume*) indicando atrofia do tecido, as pontuações da avaliação clínica da demência (*clinical dementia rating-sum of boxes*, CDR-SB) e os níveis de metabolismo da glicose (*glucose metabolism*) apresentando hipermetabolismo na fase pré-clínica e hipometabolismo na transição do estágio prodromal à fase clínica, também são considerados importantes biomarcadores da doença de Alzheimer.

Figura 2.1 – Fases da doença de Alzheimer e suas respectivas alterações em parâmetros cognitivos, metabólicos, estruturais e moleculares. Sendo *Aβ deposition*: deposição da proteína aglutinante β-amiloide; CSF Aβ42: níveis da isoforma 42 da proteína β-amiloide presente no fluido cefalorraquidiano (*cerebrospinal fluid*, CSF); CSF tau: nível da proteína tau presente no fluido cefalorraquidiano; *Hippocampal volume*: parâmetro de volume hipocámpico difere da normalidade por uma atrofia do tecido; CDR-SB: Avaliação Clínica da Demência (*Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*) que refere-se a um teste padronizado para avaliação de demências que avalia memória, orientação, julgamento e solução de problemas, assuntos na comunidade, lar e passatempo e cuidados pessoais, e *Glucose metabolism*: indica um hipermetabolismo na fase pré-clínica e um hipometabolismo na transição da fase prodromal para a clínica da doença de Alzheimer. Fonte: Masters et al., (2015, p. 9).

2.2.2 Prodromal

A fase prodromal começa com a manifestação súbita dos sintomas cognitivos relacionados à demência e à perda de memória, mas não em quantidade e formas suficientes para o diagnóstico da AD (MASTERS et al., 2015, p. 9). Níveis elevados de seus biomarcadores começam neste estágio e estendem-se até a fase leve à moderada da doença.

2.2.3 Comprometimento cognitivo leve

O estágio do comprometimento cognitivo leve da doença de Alzheimer ocorre após o prodromal. O MCI (comprometimento cognitivo leve, *Mild Cognitive Impairment*) foi amplamente considerado como uma fase pré-clínica da doença porque as mudanças observadas nos processos relacionados à memória e a outras funções cognitivas são diferentes dos considerados normais para o processo de envelhecimento (DUBOIS; ALBERT, 2004).

Há dois tipos de MCI amnésico¹:

- a) de domínio simples, caracterizado por afetar somente o processo de memória;
- b) de domínio múltiplo, que afeta uma ou mais funções cognitivas como linguagem, atenção, percepção ou funções executivas, além da memória.

Busse et al. (2006) reportaram que tanto o MCI amnésico de domínio simples quanto o de domínio múltiplo podem ser considerados como potencial fase pré-clínica da doença de Alzheimer. Atualmente, o *National Institute on Aging* e a *Alzheimer's Association* revisaram os critérios para considerar o diagnóstico do MCI como uma indicação pré-clínica da AD e recomendaram procedimentos adicionais para a avaliação das condições do cérebro incluindo exames de biomarcadores para A β e de imagens (MORRIS, 2012).

2.2.4 Do hipermetabolismo à criação de placas β -amiloide

De acordo com Ashraf et al. (2015), o hipermetabolismo ocorre em indivíduos com comprometimento cognitivo leve antes de desenvolverem níveis muito elevados de placas β -amiloide, como pode ser observado na Fig. 2.2. Como o hipermetabolismo do neurônio ocorre simultaneamente com o aumento de sua taxa de disparo neuronal, espera-se encontrar, na média, altos valores de saídas dos neurônios na rede koniocortex.

Um marcador histopatológico que está se tornando importante para a identificação precoce da doença de Alzheimer é o nível de metabolismo da glicose. Ashraf et al. (2015)

¹ O MCI pode ser classificado em amnésico, quando há comprometimento da memória, e não amnésico, quando os sistemas mnemônicos estão preservados.

investigaram se o aumento do metabolismo da glicose (hipermetabolismo) seria resultante da perda de neurônios nos estágios iniciais da doença. Esse hipermetabolismo atuaria como um mecanismo compensatório postergando os processos de declínio cognitivo. De acordo com esses autores, esta forma de compensação relacionada com a plasticidade neuronal explicaria o motivo de algumas pessoas apresentarem os sintomas da doença mais tardiamente do que outras. Ashraf et al. (2015) acreditam que a variação do metabolismo da glicose levaria a um aumento da deposição de placas β -amiloide e do declínio cognitivo.

Figura 2.2 – Progressão dos marcadores histopatológicos e cognitivos em relação às fases evolutivas da demência. Sendo FDG: refere-se à medida do [18F]fluoro-2-deoxyglucose relacionada ao metabolismo cerebral da glicose e portanto também um marcador da função neuronal e da atividade sináptica (*fluodeoxyglucose*, FDG); CSF A β ₄₂: níveis da isoforma 42 da proteína β -amiloide presente no fluido cerebrospinal (*cerebrospinal fluid*, CSF); *Amyloid PET*: exame de tomografia por emissão de pósitron (*Positron Emission Tomography*, PET) para quantificação de deposição da proteína β -amiloide; CSF tau: nível da proteína tau presente no fluido cerebrospinal; *MRI Atrophy*: exame de imageamento por ressonância magnética (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) para avaliar atrofia cerebral; *Cognitive Impairment*: comprometimento cognitivo; MCI: comprometimento cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*). Fonte: Adaptado de Ashraf et al.(2015).

Kim et al. (2012) observaram que a captação de FDG ([18F] fluoro-2-deoxyglucose) na região do prosencéfalo basal foi maior em pacientes nos estágios iniciais da doença e na fase MCI do que aqueles já diagnosticados com AD e dos indivíduos saudáveis. Eles concluíram que esse hipermetabolismo dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal (*basal forebrain cholinergic neurons*, BFCN) surgiria devido à disfunção colinérgica.

Este aumento metabólico pode ser responsável pela formação de placas β -amiloide levando à demência (KIM et al., 2012, p. 935). Com o aparecimento das manifestações clínicas mais características da AD, o metabolismo da glicose e a atividade colinérgica mudam suas tendências de crescimento e começam a cair.

2.3 Principais causas da redução de estímulos devido ao envelhecimento

A diminuição da estimulação sensorial geralmente ocorre devido à perda de receptores, decorrente de problemas de saúde comuns à fase de envelhecimento, tais como a degeneração macular, surdez, catarata, entre outros. A ocorrência da aposentadoria, a mudança para um estilo de vida mais sedentário ou a morte de parentes e amigos podem ser fatores externos que colaboram com a diminuição da estimulação intelectual e cognitiva nos idosos. Neste trabalho, classifica-se esta fenomenologia em dois tipos: redução sensorial e de tarefas cognitivas.

2.3.1 Redução sensorial: degeneração macular, catarata ou surdez

A degeneração macular relacionada à idade (*age-related macular degeneration*, AMD) é uma doença neurodegenerativa que afeta a região da retina central, a mácula, causando a perda progressiva da visão. A AMD compartilha muitas características em comum com a doença de Alzheimer, incluindo estresse oxidativo e inflamação, afetando 15% dos idosos entre 65 e 74 anos de idade, 25% entre 75 e 84 anos e 30% com 85 anos ou mais (KAARNIRANTA et al., 2011).

De acordo com Kaarniranta et al. (2011), os estudos sobre a AMD são “oportunidades interessantes para entender os primeiros sinais de AMD que podem estar associados com a patologia da AD”. Segundo Javaid et al. (2016), os exames dos olhos permitem um diagnóstico precoce da doença de Alzheimer porque suas manifestações, como a deposição das placas $A\beta$ e a hiperfosforilação da proteína tau, aparecem primeiro na retina. Estes mesmos autores afirmam que "outro fator importante para se observar em pacientes com AD é o aumento da prevalência de catarata que afeta a acuidade visual". Em relação à surdez, que afeta 30% dos adultos com 60 anos ou mais, Lin et al. (2011) demonstraram que o tratamento precoce adia o início dos sintomas da doença de Alzheimer.

2.3.2 Redução de tarefas cognitivas: aposentadoria, perda de emprego, etc.

Adam et al. (2013), usando dados da Pesquisa em Saúde, Envelhecimento e Aposentadoria na Europa (*Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe*, SHARE), observaram se o declínio cognitivo no envelhecimento poderia ser afetado pela ocupação profissional ou mais particularmente pela inatividade após a aposentadoria, e a relação com a saúde física e mental dos participantes.

A pesquisa revelou que os aposentados e os indivíduos que nunca tiveram uma atividade profissional apresentavam um desempenho pior nos testes cognitivos e ocupacionais quando comparados aos participantes profissionalmente ativos (ADAM et al., 2013, p. 385). Entre os aposentados, o desempenho daqueles que desenvolviam atividades cognitivamente estimulantes ou que tinham alguma participação social ou religiosa foi melhor do que os aposentados que não exerciam práticas estimulantes (ADAM et al., 2013).

Lupton et al. (2010) investigaram a relação entre AD, a ocupação profissional e a idade de aposentadoria. Este estudo revelou que a aposentadoria tardia pode atuar como um fator protetor contra a doença de Alzheimer por adiar sua manifestação. Porém, o nível de instrução e do tipo de ocupação do indivíduo não demonstraram a mesma capacidade protetora. Outros estudos (BONSANG; ADAM; PERELMAN, 2012; FINKEL et al., 2009) utilizaram a mesma ideia, ou seja, analisar a diminuição de estímulos que normalmente ocorre após a aposentadoria e seus efeitos sobre as funções cognitivas, como memória e linguagem. Bonsang, Adam e Perelman (2012) confirmaram que uma menor idade de aposentadoria influencia negativamente o desempenho dos participantes.

Ainda sobre a aposentadoria e sua influência sobre a idade de manifestação (*Age of onset*, AOO) da doença de Alzheimer, Grotz et al. (2015) em estudo recente e detalhado envolvendo 815 sujeitos apresentaram resultados que demonstraram, assim como Lupton et al. (2010, pag. 08), resultados estatisticamente significativos e uma forte correlação positiva entre o aparecimento dos primeiros sintomas da AD e a aposentadoria precoce, indicando que cada ano a mais de trabalho postergaria a AOO em 0.30 anos.

Finkel et al. (2009) investigaram a relação entre o tipo de ocupação dos participantes e o desempenho cognitivo antes e depois da aposentadoria. Eles observaram que os desempenhos nos testes cognitivos dos indivíduos que trabalhavam em atividades profissionais

intelectualmente mais complexas foram melhores quando comparados aos sujeitos que realizavam atividades menos complexas. Também constataram que os desempenhos dos mais aptos foram menores quando os mesmos testes foram reaplicados após o encerramento de suas vidas profissionais.

2.4 Alteração do cérebro normal devido ao envelhecimento

O processo normal de envelhecimento dos indivíduos ocorre paralelamente com a manifestação de algumas mudanças neurofisiológicas como perda de espinhos de neurônios corticais (FELDMAN; DOWD, 1975), diminuição da síntese e liberação de acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) (GIBSON; PETERSON, 1981) e atenuação da sinalização inibitória dos interneurônios GABAérgicos no hipocampo e no córtex pré-frontal (*prefrontal cortex*, PFC) que comprometem os sistemas mnemônicos de longa duração e a memória de trabalho (MCQUAIL; FRAZIER; BIZON, 2015). Esses processos são explicados em mais detalhes, como segue:

2.4.1 Poda sináptica (*pruning*)

Embora o *pruning* sináptico (ou poda sináptica) ocorra em associação com a AD, ele se manifesta também em todas as fases de desenvolvimento e maturação do cérebro humano, havendo uma grande ceifa sináptica entre a infância e a juventude, uma relativa estabilização da quantidade de conexões entre 16 e 72 anos e um *pruning* consideravelmente ameno (em torno de 13.5%) na fase adulta entre 74 e 90 anos conforme pode ser observado na Fig. 2.3 extraída de Huttenlocher (1979).

Figura 2.3 – Evolução das conexões sinápticas ao longo da vida de um indivíduo. Fonte: Huttenlocher (1979, p. 199).

O *pruning* sináptico obedece a lei Darwiniana do "use-o ou perca-o", mantendo apenas as conexões reforçadas pelo processo de aprendizagem. De acordo com Gopnik, Meltzoff e Kulh (2000), há um decaimento de 15.000 conexões sinápticas por neurônio para aproximadamente 7.500 na fase adulta de um indivíduo.

Os experimentos de Bezprozvanny e Mattson (2008) com ratos com proteína precursora de β -amiloide (*amyloid precursor protein*, APP) mutante, mostraram que há uma correlação positiva entre AD e o *pruning* sináptico no sentido de que a presença de formas tóxicas do peptídeo β -amiloide (os quais estão presentes na doença de Alzheimer) está correlacionada com a perda significativa de espinhos sinápticos.

Um artigo publicado por Nikolaev et al. (2009) discute a relação entre a proteína A β , o "receptor da morte 6" (*death receptor 6*, DR6), a poda sináptica e a morte do neurônio. O receptor DR6 atua como um mecanismo que desencadeia o processo de morte neuronal em resposta a um baixo nível de fatores de crescimento celular em certos períodos do desenvolvimento do tecido cerebral ou quando este tecido é danificado. Os autores também revelaram um modelo de função perda-ganho em que um fragmento da proteína A β se conectaria ao receptor DR6 tornando-os um gatilho para a degeneração neuronal e o processo de autodestruição celular observada na doença de Alzheimer. De acordo com Nikolaev et al. (2009), este mecanismo ocorre devido às causas genéticas ou à diminuição de fatores de crescimento celular observada no envelhecimento do tecido cerebral.

Um estudo realizado por DeKosky e Scheff (1990), corroborando com as conclusões de Nikolaev et al. (2009), mostraram que o tecido cerebral post-mortem do lobo frontal direito de pacientes com uma forma leve da doença de Alzheimer apresentava uma diminuição no número de sinapses com um aumento na área de contato restante quando comparado a um grupo controle. Este fato sugere, de acordo com os autores, que o organismo cria uma "lei de compensação" com o objetivo de manter em um nível estável a área total de contato das sinapses por unidade de volume. No entanto, esta capacidade é perdida ao longo do desenvolvimento da doença sendo que, em sua fase final, tanto a quantidade de sinapses quanto a área total de contato sináptico sofrem perdas significativas que impactam negativamente a capacidade cognitiva dos pacientes.

Baseados nos estudos de DeKosky e Scheff (1990), Horn et al. (1993, p.737) desenvolveram um modelo computacional de decaimento da memória devido à deterioração gradual e progressiva das conexões sinápticas durante a evolução da doença de Alzheimer, apresentando um “*framework* para examinar a interação de supressão e compensação sináptica” (HORN et al., 1993).

2.4.2 Deficiência de acetilcolina

A acetilcolina (ACh), um dos principais e mais abundantes neurotransmissores presentes no cérebro humano, está diretamente envolvida com a excitabilidade neural, aprendizagem dependente do hipocampo (MARTINELLO et al., 2015) e processos de memória (BLOKLAND, 1995). Martinello et al. (2015) demonstraram a importância da acetilcolina para a comunicação sináptica e, conseqüentemente, para a formação de memória devido a sua influência sobre a formação do potencial de ação, fazendo com que o neurônio torne-se mais excitável através de sua liberação na fenda sináptica.

Figura 2.4 – Principais vias colinérgicas do cérebro. É possível identificar que o córtex frontal é innervado pelos neurônios da região do complexo do prosencéfalo basal. Sendo *BFC*: complexo do prosencéfalo basal (*basal forebrain complex*); *VTA*: área ventral tegmental (*ventral tegmental area*); *IPN*: núcleo interpeduncular (*interpeduncular nucleus*); *PPT*: núcleo tegmental pedunculopontino (*pedunculopontine tegmental nucleus*); *LDT*: núcleo tegmental lateral-dorsal (*laterodorsal tegmental nucleus*). Fonte: Picciotto, Alreja e Jentsch (2002).

A perda neuronal excessiva, característica da doença de Alzheimer, ocorre principalmente em neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal (*Basal Forebrain Cholinergic Neurons*, BFCN) que são suscetíveis a alterações axonais, acúmulo de proteína tau fosforilada e formação de emaranhados neurofibrilares (GEULA et al., 2008). Este conjunto de fatores leva à hipótese colinérgica da doença de Alzheimer. Francis et al. (1999) propuseram que um indivíduo portador da AD apresenta degeneração dos neurônios colinérgicos que resultaram na diminuição na atividade da colina acetiltransferase (*choline acetyltransferase*, ChAT) e da acetilcolinesterase (*acetylcholinesterase*, AChE), nos níveis de ACh e nos mecanismos de transmissão colinérgica. Estes fatores causariam o declínio cognitivo característico da doença (SERENIKI; VITAL, 2008).

Um dos tratamentos utilizados nos primeiros estágios da doença de Alzheimer inclui a administração de drogas que agem nos centros colinérgicos (FRANCIS et al., 1999; ENGELHARDT et al., 2005), particularmente sobre os inibidores de colinesterases (*acetylcholinesterase inhibitor*, AChEI) aumentando a disponibilidade da acetilcolina na fenda sináptica. Embora contribuam para a melhora cognitiva e dos aspectos comportamentais da AD, esses medicamentos não são suficientes para impedir a progressão da doença (ENGELHARDT et al., 2005).

Apesar da deficiência de ACh parecer inicialmente ser uma das principais causas que perturbam o funcionamento normal das atividades neuronais na doença de Alzheimer, estudos indicam que o receptor tipo GABA-A, um outro fundamental componente para a regulação da dinâmica do cérebro, pode desempenhar um papel essencial no desenvolvimento da doença (LI et al, 2016).

2.4.3 Deficiência de GABA-A

Além dos sistemas excitatórios, os neurônios inibitórios possuem um importante papel na regulação da dinâmica neural. De acordo com McQuail, Frazier e Bizon (2015), desequilíbrios deste sistema regulatório podem resultar em transtornos psiquiátrico e doenças neurodegenerativas como a AD.

Embora alguns pesquisadores inicialmente afirmassem que os neurônios GABAérgicos eram relativamente preservados durante o envelhecimento e em patologias neurodegenerativas (RISSMAN; DE BLAS; ARMSTRONG, 2007), estudos mais recentes mostraram que os receptores tipo GABA-A sofrem significativas alterações devido à idade, parecendo desempenhar uma função primordial na AD (LI et al, 2016).

Receptores GABA-A são ionotrópicos, contêm canais intrínsecos permeáveis ao cloro (*chlorine*, Cl⁻) e participam da maioria das conexões inibitórias do cérebro (RISSMAN et al., 2007) através de inibição por derivação (*shunting inhibition*) ou de corrente hiperpolarizante (MCQUAIL; FRAZIER; BIZON, 2015). A inibição por derivação é caracterizada, segundo Holt e Koch (1997) por "um aumento da condutância, que leva a um potencial de reversão próximo ao potencial de repouso do cloro". Seu mecanismo atua através da entrada de íons Cl⁻ negativamente carregados para o interior dos neurônios, o que dificulta o disparo de potenciais de ação, e resulta em um efeito matematicamente divisível na despolarização celular (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2016).

A redução da síntese de GABA e de seus receptores, particularmente dos receptores tipo GABA-A, relacionada à idade também causa um aumento da excitabilidade nas regiões hipocâmpais, diminuindo sua plasticidade, com uma elevação da taxa de disparos dos neurônios piramidais na região CA3, o que contribui para o desequilíbrio das memórias em indivíduos normais (MCQUAIL; FRAZIER; BIZON, 2015).

Atualmente, há intensiva pesquisa sobre medicamentos que aumentam a síntese cortical e a disponibilidade de GABA na tentativa de postergar o declínio cognitivo observado no envelhecimento normal (MCQUAIL; FRAZIER; BIZON, 2015). Estudos recentes sobre as propriedades terapêuticas do *fisetin* tem demonstrado que a administração deste flavonoide, presente nas frutas vermelhas e em vegetais como o pepino, promove o aumento de receptores tipo GABA-A no cérebro (RAYGUDE et al., 2012) resultando na melhora dos sistemas mnemônicos em indivíduos saudáveis e na atenuação do declínio cognitivo característico de doenças neurodegenerativas como AD (CURRAIS et al., 2017).

2.5 O koniocortex cerebral: localização e citoarquitetura

O termo koniocortex, também conhecido como córtex granular, refere-se a um córtex com textura granulada (*konia* = "poeira" em grego) devido à alta densidade de neurônios estrelados espinhosos (S), com uma camada granular interna distinta (camada IV). As áreas de Brodmann que pertencem ao koniocortex são as áreas 1-3 (córtex sensorial somático), 17 (córtex visual) e 41 (córtex auditivo) (PELÁEZ; AGUIAR-FURUCHO; ANDINA, 2016). Todas estas áreas são organizadas como mapas topográficos que sofrem alterações plásticas em seus limites e campos receptivos de acordo com a experiência sensorial. Essas alterações são atribuídas aos receptores N-metil-D-aspartato (*N-methyl-D-aspartate*, NMDA) em células estreladas espinhosas do koniocortex (Fleidervish; Binshtok; Gutnick, 1998).

Os neurônios S recebem aferências excitatórias e inibitórias sendo as excitatórias de dois tipos:

- a) autapses (OKHOTIN, 2006);
- b) aferências dos neurônios talamocorticais (TC) no tálamo que processam informações sensoriais.

As aferências inibitórias das células S são de dois tipos:

- a) neurônios *basket* (em cesto) são estimulados pelos neurônios S excitatórios próximos e apresentam a curva da função de ativação mais íngreme entre todos os neurônios no koniocortex (NOWAK et al., 2003, Fig. 3);
- b) neurônios *basket* tipo *shunting* que, de acordo com Angulo, Rossier e Audinat, (1999), realizam a soma linear de suas aferências talamocorticais. Em termos

matemáticos, essas operações são chamadas norma l_1 (Eq. 2 no Apêndice A). Estas células neuronais utilizam este resultado para também produzir um tipo de inibição por derivação/divisão (SUN; HUGUENARD; PRINCE, 2006, p. 1225) sobre os neurônios S. Esta inibição divisiva deve-se aos receptores tipo GABA-A presentes nos terminais axonais dos neurônios *basket* tipo *shunting*. A união desses dois tipos de operações (a norma l_1 e a divisão) significam que os neurônios *basket* realizam um tipo de normalização em seus alvos, como nos neurônios S (Eq. 5 no Apêndice A).

Todas estas conexões mencionadas estão representadas no gráfico presente na Tabela 3.1 em Materiais e Métodos.

2.6 Tipos de modelos em neurociência computacional

Modelos computacionais podem ser classificados de acordo com seus níveis de realismo e complexidade:

- a) realista: quando seu equacionamento matemático resulta em valores ou comportamentos consistentes com o objeto modelado. Uma modelagem realista é uma importante ferramenta para avaliar diferentes hipóteses. Um exemplo desta abordagem é o modelo de Hodgkin-Huxley, o qual consiste em um conjunto de equações diferenciais que descrevem a geração e propagação de potenciais de ação através de canais iônicos sobre o axônio da lula gigante (HODGKIN; HUXLEY, 1952).
- b) fenomenológico: são modelos que descrevem os principais conceitos, aspectos, comportamentos e fenômenos envolvidos em um processo através da análise de seus dados empíricos. Esta abordagem estima o valor da variável controlada, a qual é normalmente a saída do sistema, pelo ajuste dos parâmetros do modelo. Este tipo de modelo tenta replicar quantitativa e qualitativamente somente os dados observáveis do processo (TRAPPENBERG, 2009). Por estas características, este tipo de modelagem foi a escolhida para a simulação deste presente trabalho.

- c) modelo de brinquedo (*toy model*): é intencionalmente básico, com alto nível de abstração e simplificação, usado para descrever rapidamente um processo. Nesta abordagem, muitos detalhes são removidos para reduzir a dimensionalidade e a complexidade dos dados. De acordo com Trappenberg (2009), a modelagem de brinquedo tem uma grande importância didática.

Neste presente estudo foi utilizado o modelo fenomenológico do koniocortex cerebral (como mencionado no capítulo 1 e detalhado no Apêndice C) proposto por Peláez, Aguiar-Furucho e Andina (2016) devido a sua capacidade de aprendizado, memorização e classificação de padrões que emergem de sua arquitetura biologicamente inspirada (representada na Tabela 3.1).

2.7 Modelos computacionais para a doença de Alzheimer

A modelagem computacional atua como poderosa ferramenta auxiliar na pesquisa sobre evolução de doenças e nos efeitos de terapias e medicamentos. Autores como Serna, Pigot e Rialle (2007), Jedynak et al. (2015) e Hasselmo (1997) desenvolveram simuladores computacionais para a doença de Alzheimer para analisar diferentes aspectos de sua evolução e de seus biomarcadores. Nas subseções seguintes são explicadas em maiores detalhes as abordagens computacionais dos autores mencionados.

2.7.1 Simulação do desempenho nas atividades da vida diária

Serna, Pigot e Rialle (2007) desenvolveram um modelo computacional para o decaimento de desempenho observado em pacientes com a doença de Alzheimer na execução de suas atividades diárias. O ato de cozinhar foi escolhido por demandar uso de funções executivas e sistemas de memória para seguir e finalizar uma receita, recursos esses que ficam comprometidos com a evolução da doença. O sistema foi construído tendo como base a arquitetura computacional chamada ACT-R (*adaptive control of thought-rational*) desenvolvida por Anderson e Lebiere (1998), que permite modelagem simbólica e simulação de processos cognitivos. Os autores concluíram que o modelo atingiu os objetivos esperados

por obter resultados comparáveis aos observados em pacientes com doença de Alzheimer pela aplicação da escala de avaliação de tarefas de cozinha (*kitchen task assessment*, KTA).

2.7.2 Progressão da doença de Alzheimer utilizando biomarcadores

O esforço crescente de pesquisadores para encontrar biomarcadores confiáveis para a AD pode ser entendido no sentido de que o diagnóstico precoce pode possibilitar uma intervenção que postergaria a idade de manifestação da doença em até 5 anos, o que reduziria em 57% o número de pacientes e, consequentemente, os custos do sistema de saúde relativos à doença (SPERLING et al., 2011).

Jedynak et al. (2015) propuseram um modelo computacional para avaliar a progressão da doença de Alzheimer (*Alzheimer's disease progression score*, ADPS) utilizando múltiplos biomarcadores disponibilizados pela Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer (*Alzheimer's disease neuroimaging initiative*, ADNI). Os biomarcadores foram escolhidos de acordo com a importância para o diagnóstico evolutivo da AD, sendo eles: os níveis das proteínas A β 42 e tau no líquido cerebrospinal, o teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey com recordação após 30 minutos (*Rey auditory verbal learning test*, RAVLT30) que avalia a memória verbal do paciente, a medida ponderada do volume hipocampal e escalas de avaliação cognitiva como a CDR-SB, o mini exame do estado mental (*Mini-mental state examination*, MMSE) e a escala de avaliação da doença de Alzheimer (*Alzheimer's disease assessment scale-cognitive*, ADAS).

Os resultados obtidos com o modelo foram promissores para alguns biomarcadores (RAVLT, medida ponderada do volume hipocampal, CDR-SB, MMSE e ADAS) porém, para os relacionados às proteínas A β 42 e tau, não foram encontrados resultados satisfatórios, o que foi em parte explicado pela pouca especificidade da base pois não havia, por exemplo, informações disponíveis sobre doenças pré-existentes que poderia alterar a característica evolutiva da doença.

2.7.3 Simulação da progressão da doença de Alzheimer baseada em crescimento errôneo de conexões sinápticas

O modelo computacional da progressão da doença de Alzheimer proposto por Hasselmo (1997) baseia-se em crescimento desenfreado e errôneo de conexões sinápticas originadas durante a consolidação das memórias por desequilíbrio de variáveis ligadas à transmissão e modificação sinápticas. Segundo o autor, o balanço entre essas variáveis é que explicaria as diferenças na progressão da doença observadas entre os pacientes.

A exagerada formação de conexões sinápticas nas regiões hipocampais e em outras relacionadas aos processos mnemônicos seria responsável pelo prejuízo das memórias observados em pacientes com AD. A seletividade de áreas acometidas pela doença e pela formação desenfreada de conexões sinápticas pode ser explicada pelo comportamento hebbiano dos neurônios excitatórios (HASSELMO, 1997).

Hasselmo discute que o modelo da AD baseado na formação das placas β -amilóides e agregações da proteínas tau não explica as razões do prejuízo das memórias ser observado precocemente nos pacientes e das regiões relacionadas às memórias e ao aprendizado serem as mais afetadas pela doença. A teoria do autor propõe o caminho oposto, ou seja, que os mecanismos de formação de memórias é que seriam primeiramente afetados pelo crescimento desordenado de conexões sinápticas levando ao acometimento seletivo de regiões cerebrais na AD e à resultante formação das placas β -amilóides e agregações da proteína tau.

Assim, sendo as memórias armazenadas nas conexões sinápticas das redes neuronais, caso uma conexão previamente formada seja erroneamente recuperada em uma nova, esse erro poderá se propagar exponencialmente interferindo e degradando todas as memórias, como ocorre em pacientes em estágios avançados da doença. A Fig. 2.5 exemplifica a formação errônea de conexões sinápticas mencionada.

Figura 2.5 – Rede associativa de memórias onde pode ser observada a formação de conexões errôneas que crescem exponencialmente. Na primeira associação (*1st association*) os padrões são recuperados de forma correta. Porém, a partir dela (*2nd association* e *3rd association*), os padrões anteriormente utilizados são erroneamente recuperados ocasionando degradação das memórias. Fonte: Hasselmo (1997).

Esse processo errôneo de conexões explicaria a diminuição de ACh nas regiões afetadas devido à grande demanda gerada pelo neurotransmissor, ao aumento do metabolismo cortical e às alterações estruturais decorrentes. Devido a sobreposição de memórias, Hasselmo (1997, p. 185) afirma que seu modelo poderia prever que quanto mais sobrepostos estiverem os padrões disponíveis no meio ambiente circundante do paciente e os anteriormente memorizados, mais influência os mesmos terão sobre o desenvolvimento e a progressão da doença de Alzheimer.

3 Materiais e Métodos

Para que os estágios iniciais da doença de Alzheimer possam ser simulados neste trabalho, o modelo koniocortex aprende, primeiramente, a classificar padrões. No final desta etapa de aprendizagem, quando um dos padrões é apresentado como entrada para a rede, ocorre que um único neurônio de saída (um neurônio estrelado espinhoso S retratado na Tabela 3.1) dispara, indicando à qual classe o padrão pertence.

A associação de um padrão (ou um conjunto de padrões semelhantes) ao disparo de um único neurônio S é um processo emergente que resulta de uma competição entre neurônios. Durante este processo, os neurônios S concorrentes utilizam os neurônios *basket* próximos para inibir os concorrentes vizinhos.

Apesar de o koniocortex artificial lidar com qualquer tamanho de padrões de entrada foi utilizado neste trabalho um conjunto de dez diferentes padrões numéricos (de 0 a 9) e uma letra (X) adicional, representados em uma grade de 5x3 (Fig. 3.1). Esses padrões são introduzidos na rede através de 15 neurônios sensoriais de entrada (I) (*ver citoarquitetura ilustrada na Tabela 3.1*).

Figura 3.1 – Padrões alfanuméricos de entrada do modelo koniocortex. Fonte: a autora.

O conjunto completo de padrões numéricos é apresentado ao modelo do koniocortex 2.000 vezes. Quando o treinamento está entre 75% e 90% do total de iterações, ocorre o *pruning* sináptico como reportado por Huttenlocher (1979) e discutido na seção 2.4.1. O *pruning* no modelo koniocortex foi realizado através da eliminação definitiva de 13,5% das conexões mais fracas presentes à 75% das iterações. Esta ceifa de conexões foi realizada uniformemente,

iniciando-se à 75% das iterações da rede até se completarem 90% do total de repetições. Esta abordagem visou aproximar a taxa de decaimento da quantidade de conexões da rede com o comportamento observado na Fig. 2.4 entre os 75 e 90 anos. O valor de 13,5% foi calculado considerando-se o valor médio da densidade sináptica do giro médio frontal relatada por Huttenlocher (1979) aos 72 anos de um indivíduo ($11,05 \times 10^8$ sinapses/cu.mm) para o valor médio de $9,56 \times 10^8$ sinapses/cu.mm, entre 74 e 90 anos.

Embora os valores de *pruning* sináptico reportados por Huttenlocher (1979) sejam relativos a uma região cerebral diferente do koniocortex biológico modelado neste estudo, sua referência é tida como fundamental na área. Convém enfatizar que para todos os testes descritos na seção Resultados foram realizados os mesmos procedimentos de poda sináptica.

Durante os primeiros 50% do total de repetições (fase de aprendizagem), os 10 neurônios S do koniocortex competem para reconhecer cada um dos padrões numéricos, de modo que, ao final, um único neurônio dispara para cada um dos números apresentados. Este tipo de especificidade ocorre porque os pesos sinápticos de cada neurônio evoluem ao longo do tempo para refletir as características distintas de cada número. No final, quando o padrão numérico apresentado corresponde a esta coleção de pesos, o disparo de um neurônio específico ocorre.

Na rede koniocortex, os pesos sinápticos dos neurônios S não evoluem para imitar o padrão de entrada inteiro, mas somente refletem a característica diferencial que separa um padrão de outro. Por esta razão, uma vez que o neurônio tenha disparado, se quisermos recuperar o protótipo do vetor que o fez disparar, é necessário criar um conjunto de conexões virtuais de realimentação dos neurônios espinhosos para os neurônios sensoriais (PELÁEZ; AGUIAR-FURUCHO; ANDINA, 2016, fig. 6.b). No final do treinamento, o conjunto de pesos dos neurônios S que se projetam em direção aos neurônios sensoriais, imitam o padrão que produz o disparo de cada neurônio S, revelando assim o tipo de padrão a ele associado.

Esta estratégia de recuperação do padrão será utilizada para avaliar se a simulação da AD está afetando o processo de aprendizagem do koniocortex modelado. Na seção de resultados, será mostrado que quando há a simulação da AD, os padrões numéricos (recuperados através dessas conexões virtuais) degenerarão e os neurônios perderão sua preferência por padrões específicos, disparando para mais de um único valor numérico.

Nesta seção, serão analisados os processos computacionais que ocorrem no modelo do koniocortex. Esses processos, quando interrompidos, poderiam levar o modelo a se comportar como o cérebro de pacientes na fase inicial da AD. Isto será feito a partir do ponto de vista de um projetista de rede neural artificial.

Apesar da área de ANN evoluir, em alguns casos, para paradigmas biologicamente implausíveis, há alguns aspectos teóricos que são válidos para qualquer rede neural, tanto artificial quanto biológica. Como exemplo, pode-se citar dois importantes processos computacionais necessários para o aprendizado bem-sucedido nas redes neurais hebbianas² (tais como as redes neuronais do cérebro) que são mencionados nos tratados seminais da área (MCCLELLAND; RUMELHART, 1989; RUMELHART et al, 1986) que são:

- a) ortogonalização e;
- b) normalização dos padrões de entrada.

Em relação ao primeiro processo, os padrões ortogonais são aqueles que não possuem características comuns. Começando com padrões não ortogonais, uma maneira de torná-los separados angularmente é através da subtração da média como mostrado na Fig. 3.2.

Figura 3.2 – Exemplo de separação angular de padrões. a) Uma maneira de enfatizar as características distintas de um conjunto de vetores a, b, c, d é subtraindo-se o vetor médio, $\bar{v}$, de modo que b) ocorre uma maior separação angular maior entre eles. Fonte: a autora.

² Redes neurais hebbianas são redes que utilizam a regra de Hebb para modelar a eficiência sináptica.

No caso do modelo koniocortex, este processo de separação angular ocorre no nível dos neurônios talamocorticais. Ele está relacionado com a propriedade da plasticidade intrínseca detalhada no Apêndice A. De acordo com Peláez, Aguiar-Furucho e Andina (2016):

A plasticidade intrínseca é também altamente importante no nível do neurônio talamocortical (segunda camada). Nesta camada, a plasticidade intrínseca contribui para subtrair a média do nível de atividade do neurônio a partir da atividade atual [...]. Isto significa que um padrão médio é subtraído de cada padrão de entrada, contribuindo assim para destacar as diferenças entre os padrões de entrada.

A Tabela 3.1 inclui uma representação da citoarquitetura do koniocortex em que podem ser vistos os neurônios colinérgicos do núcleo parabraquial (neurônio ACh) se projetando para os neurônios talamocorticais (TC). De acordo com Martinello et al. (2015), a ACh induz a plasticidade intrínseca nos neurônios talamocorticais, estimulando assim o processo de ortogonalização de padrões como descrito anteriormente (***ver coluna "Processo Computacional" na Tabela 3.1***). Uma deficiência colinérgica devido à idade pode prejudicar esse processo de ortogonalização de modo que, no final, ela não mais seja executada (***ver colunas "Dano em função da idade" e "Falha computacional devido ao envelhecimento" na Tabela 3.1***).

O segundo processo computacional para o aprendizado bem-sucedido em redes neurais Hebbianas utilizada também no modelo koniocortex é a normalização. Como mencionado no capítulo 2, os neurônios inibitórios do tipo *shunting* (SB na Tabela 3.1) produzem inibição por derivação/divisão dos neurônios S utilizando suas sinapses de tipo GABA-A. Antes de realizarem o processo de inibição, os neurônios SB realizam a soma linear de suas aferências talamocorticais. Esses dois fatos juntos contribuem para o processo de normalização.

Na normalização, para o cálculo da entrada da rede (chamada aqui de *net-input*) dos neurônios S, é necessário dividir a soma ponderada das saídas talamocorticais por sua norma l_1 (Eq. 2 do Apêndice A). De acordo com os princípios de redes neurais, a normalização dos padrões de entrada é um processo necessário para uma competição imparcial entre neurônios.

O neurônio *basket* do tipo *shunting* (SB) é, portanto, responsável pelo processo de normalização da rede koniocortex (***ver a coluna "Processo Computacional" na Tabela 3.1***). Este processo, quando danificado (***ver colunas "Dano em função da idade" e "Falha computacional devido ao envelhecimento" na Tabela 3.1***), pode ser muito prejudicial para um processo de aprendizagem Hebbiano, especialmente quando ocorre em uma rede competitiva como a do koniocortex. Este ponto será destacado um pouco mais tarde nesta mesma seção.

Tabela 3.1 – Diferentes processos computacionais realizados pelos neurônios nas várias camadas do modelo fenomenológico proposto do koniocortex. As consequências de diversas lesões (devido à idade) nestas diferentes camadas também são mencionadas. No caso dessas lesões serem concomitantes com a redução da estimulação sensorial; esperamos um grau maior de deterioração que se assemelha à AD. As hipóteses sobre a perda de desempenho do processo de aprendizagem do koniocortex devido a várias lesões serão avaliadas. Tratamentos farmacológicos utilizados pelos pacientes de AD também serão avaliados computacionalmente.

Tipos de Neurônios	Citoarquitetura do Koniocortex	Processo Computacional	Dano em função da idade	Falha computacional devido ao envelhecimento	Falha esperada por perda sensorial e envelhecimento	Tratamento Farmacológico
Neurônios Basket		Competição Neural	Perda neural, redução de GABA	Categorização ineficiente	Categorização ineficiente	
Neurônios estrelados espinhosos		Padrões de aprendizagem em pesos sinápticos	Pruning de conexões sinápticas	Problemas no aprendizado de novos padrões	Hipermetabolismo, esquecimento, problemas de aprendizado	Bloqueadores NMDA evitam esquecimento mas impedem novos aprendizados
Neurônios basket tipo shunting		Normalização	Redução de síntese de GABA-A	Falta de normalização	Hipermetabolismo, dificuldade no aprendizado de novos padrões	
Neurônios Talamocorticais		Subtração de padrões médios e ortogonalização de padrões	Deficiência de ACh afeta plasticidade intrínseca	Falha no processo de ortogonalização	Aprendizado lento ou ineficiente	Inibidores de acetilcolinesterase permitem subtração de padrões
Neurônios sensoriais de entrada		Deteção de entrada	Prejuízo dos receptores sensoriais	Deficiência sensorial + deficiência de GABA → AD	Deficiência no contraste de estímulos sensoriais	
Neurônio parabraquial colinérgico		Impulsionador de plasticidade intrínseca e ortogonalização em neurônios TC	Degeneração dos neurônios colinérgicos	Problemas na ortogonalização de padrões	Problemas na ortogonalização de padrões	Inibidores de acetilcolinesterase aumentam disponibilidade de ACh
<div><div>não modificável</div><div>modificável</div><div>excitatório</div><div>inibitório</div></div>			<div><div>Inibição tipo shunting</div><div>Neurônio com plasticidade intrínseca.</div><div>Neurônio sem plasticidade intrínseca.</div></div>			

Outro processo computacional importante para o funcionamento correto da rede do koniocortex é a competição entre neurônios espinhosos devido à inibição lateral. Este processo é mediado por neurônios *basket*³ (**ver neurônios B representados na Tabela 3.1**). Estes neurônios realizam um tipo de inibição subtrativa convencional devido aos receptores GABA-B que estão presentes nas sinapses dos neurônios *basket*.

Para completar a explicação dos processos computacionais que são necessários para a aprendizagem no koniocortex, dever-se dizer que a aprendizagem hebbiana não é possível sem sinapses NMDA funcionais, ou seja, sem danos nos neurônios estrelados espinhosos. Entradas funcionais nos receptores sensoriais também são essenciais para qualquer processo de aprendizagem.

Um dos fatos que motivou este experimento computacional foi a forte evidência de que os sintomas iniciais da doença de Alzheimer surgem, comumente, após algumas situações como aposentadoria, morte de parentes, internação, catarata, surdez, entre outras. Todas essas situações refletem uma redução de estímulos sensoriais e cognitivos.

No caso do modelo do koniocortex, somente a redução de estímulos, sem nenhuma outra alteração na rede, parece não prejudicar as tarefas de aprendizagem. Esta aparente imunidade à redução de estímulos é por causa da normalização realizada pelos neurônios inibitórios do tipo *shunting* sobre os neurônios S. A normalização de um conjunto de padrões significa que todo estímulo, qualquer que seja seu tamanho, será ao final redimensionado para que todos fiquem com o mesmo módulo. No entanto, quando, devido à idade ou a um tipo inadequado de nutrição por exemplo, a inibição por GABA-A diminui, o processo de normalização de padrões é prejudicado e, conseqüentemente, espera-se então que a redução sensorial tenha efeitos prejudiciais no aprendizado realizado pelos neurônios do koniocortex.

Neste caso onde o GABA-A diminui, a consequência de uma abrupta redução sensorial é a concomitantemente súbita redução do limiar dos neurônios em função da plasticidade intrínseca⁴. Ao contrário do que se pode esperar, a redução do limiar de disparo dos neurônios

³ Por simplicidade, a função de ativação desses neurônios foi modelada como uma função linear sem a propriedade da plasticidade intrínseca.

⁴ O conceito do limiar de disparo dos neurônios deve ser substituído por um conceito mais amplo de função de ativação (veja Eq. 7 e a Fig. A.2). O valor do limiar corresponde aproximadamente ao valor no eixo horizontal em que a parte mais íngreme da função de ativação sigmoidal se localiza.

exige um incremento dos recursos metabólicos que são necessários para inserir canais de cálcio na membrana dos neurônios. Esta superpopulação de canais de cálcio é necessária para manter as células neuronais disparando mesmo com a redução de estímulos.

A situação descrita é a teoricamente esperada quando os estímulos sensoriais e/ou cognitivos diminuem. Estes conceitos foram implementados no modelo do koniocortex cancelando-se a normalização decorrente da inibição do tipo *shunting* e reduzindo o módulo dos padrões numéricos apresentados à rede.

Outro processo computacional que pode ser prejudicado devido à idade é a ortogonalização que ocorre nos neurônios talamocorticais. Este efeito é reforçado pelas aferências colinérgicas. No capítulo 4, serão demonstrados os resultados da redução deste reforço colinérgico. Para implementar este prejuízo à separação angular na rede koniocortex foi reduzido o fator "velocidade de deslocamento"⁵ da sigmoide. As consequências deste processo na dinâmica da rede serão demonstradas no capítulo Resultados.

De acordo com as explicações anteriores, será seguido o presente protocolo para realizar os experimentos da rede:

- i. A rede do koniocortex realizará a tarefa de aprender dez diferentes padrões numéricos (Fig. 3.1). Este processo de aprendizagem ocorrerá ao longo de 2.000 repetições do conjunto completo de padrões. Para avaliar o sucesso na aprendizagem, serão exibidos os padrões que produzem o disparo de cada neurônio através da rede auxiliar.
- ii. Na metade do número de repetições (a 50% da quantidade total de iterações), ocorre o processo de envelhecimento da rede através do comprometimento de receptores GABA-A ou da redução da ACh, dependendo do cenário simulado.
- iii. A 60% da quantidade total de iterações, a redução de estímulos é aplicada, dividindo-se por 2 cada componente do padrão numérico (valor de pixel/2).
- iv. A 70% das repetições, avalia-se o desempenho da rede em uma tarefa da memória de curto prazo. Neste caso, um padrão numérico selecionado aleatoriamente é substituído pelo padrão da letra "X". O desempenho da rede durante a tarefa de

⁵ Ver texto relacionado à Eq. (9) do Apêndice A.

aprender este novo padrão "X" pode ser avaliado monitorando-se os padrões numéricos correspondentes a cada neurônio, como descrito no caso i. (*ver Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4*).

- v. Em algumas simulações (a 55% do total das repetições), foi testada a aplicação de um bloqueador NMDA (como a memantina). Este teste é realizado através do congelamento dos pesos sinápticos dos neurônios S relacionados à Eq. 6 do Apêndice A.
- vi. Além disso, avaliou-se o "metabolismo" da rede. O metabolismo (M) e o valor médio de disparo dos neurônios ($\overline{\text{output}}$) da rede são magnitudes correlacionadas. Deste modo, ao invés de avaliar o metabolismo, será avaliado o $\overline{\text{output}}$ dos neurônios de rede sendo representados em um gráfico.
- vii. Quando a rede está a 75% de seu processo de aprendizagem, é iniciado o *pruning* sináptico gradualmente, a uma taxa constante, até atingir-se uma eliminação total de 13,5% do total de conexões, que ocorre à 90% do total de iterações. Para este processo, as conexões mais fracas são identificadas e ceifadas em cada aplicação da poda sináptica na rede.
- viii. Finalmente, são avaliados a média e o desvio padrão de disparo e do metabolismo ao longo das repetições e os gráficos que representam estes valores são apresentados.

As formas de implementação computacional dos principais parâmetros (estruturais e ajustáveis) e saídas do modelo koniocortex, utilizando-se o software Matlab, são descrições a seguir:

a) Parâmetros estruturais:

“Idade” da rede: definida pela quantidade de iterações do modelo. Para um total de 2000 iterações realizadas, considerou-se uma “idade” igual a 100 anos.

Estímulos de entrada: 11 padrões alfanuméricos (números de 0 a 9 e letra X) conforme apresentados na Fig. 3.1.

Fator de aprendizado (ξ)⁶: fixado em 0.002 após estudos sobre o desempenho da rede com valores superiores e inferiores.

Velocidade de deslocamento da sigmoide (v)⁷: valor estabelecido em 0.02 após análise da saída da rede para valores superiores e inferiores.

Pruning: 13.5% total com podas de conexões distribuídas entre 75% e 90% das iterações da rede.

b) Parâmetros ajustáveis⁸:

Prejuízo de GABA-A (GABA_A): implementado no modelo através da eliminação da normalização (Eq. 5 no Apêndice A) dos padrões de entrada.

Redução de acetilcolina (Ach_R): igualando a zero a velocidade de deslocamento (Eq. 9 do Apêndice A) da sigmoide ($v = 0$).

Redução de estímulos sensoriais (S_R): dividindo cada pixel dos padrões de entrada por um fator de 2.

Teste de memória de curto prazo (STM): realizado através da substituição de um padrão numérico de entrada, escolhido aleatoriamente, pelo padrão “X”.

Uso de bloqueador de NMDA como a memantina (Mem): igualando a zero o incremento dos pesos sinápticos ($\Delta w = 0$ para a Eq. 6 do Apêndice A) para que os pesos das conexões permaneçam imutáveis (congelados).

c) Saídas:

Valor médio de saída ($\overline{\text{output}}$): relacionado com metabolismo global de uma rede real.

Valor médio do limiar de disparo ($\overline{\text{shift}}$): relacionado com a plasticidade intrínseca.

⁶ Explicações adicionais sobre a regra pré-sináptica e o fator de aprendizado podem ser encontrados na Eq. 6 no Apêndice A.

⁷ Ver texto relacionado à Eq. (9) do Apêndice A.

⁸ Os experimentos que utilizam os parâmetros ajustáveis serão demonstrados nas Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4.

4 Resultados

4.1 Hipermetabolismo após redução de estímulo em um neurônio isolado.

Antes de estudar o comportamento da rede completa perante uma diminuição do estímulo conforme descrito no capítulo 3, analisaremos o que acontece quando reduzimos o estímulo em apenas um único neurônio isolado. Esta simplificação permitirá entender o comportamento de cada neurônio da rede, de modo a poder extrapolar conclusões quando considerarmos o modelo completo do koniocortex.

Assim considerando apenas um único neurônio de peso sináptico unitário ($w = 1$) sem atualizações dos pesos (ou seja, $\Delta w = 0$ na Eq. 6 do Apêndice A) e entrada numérica i igual a um valor arbitrário definido entre 0 e 1. Inicialmente i foi definido para 0.8 sendo que, após algumas iterações necessárias para a estabilização da saída, a entrada foi abruptamente reduzida para o valor 0.7 (Fig. 4.1a). Essa redução da entrada simboliza o equivalente computacional à redução do estímulo sensorial como proposto neste trabalho.

Embora pequena, a variação de i já foi suficiente para que o hipermetabolismo se manifestasse devido à característica de plasticidade intrínseca presente no modelo do neurônio. Na Fig. 4.1.b, o hipermetabolismo é representado pela súbita diminuição do valor do deslocamento da sigmoide (*shift*) para um valor muito inferior ao novo valor de entrada (iteração 54).

Assim, o hipermetabolismo pode ser explicado quando a sigmoide, tentando se ajustar para a esquerda para se adequar a um valor inferior de entrada (menor estímulo), ultrapassa o ponto de equilíbrio até atingir o valor de estabilização final, conforme explicado na seção 2.2.4.

Figura 4.1 – Simulação computacional do hipermetabolismo devido à diminuição do estímulo de entrada. O gráfico (a) apresenta a saída (*output*) de um único neurônio tipo S do modelo simplificado do koniocortex que sofreu redução abrupta de sua entrada do valor 0.8 para 0.7 na iteração 50. A diminuição do valor de entrada visa simular a diminuição de estímulo sensorial. Observa-se que as linhas tracejadas correspondem, respectivamente, à diminuição do valor de entrada na rede (iteração 50), a dinâmica da rede leva a uma saída praticamente zerada (iteração 52). Assim como ocorre em sistemas dinâmicos físicos, há uma fase de ultrapassagem em torno do valor final (iteração 54) com posterior oscilação para um valor menor (iteração 55) para, finalmente, ocorrer estabilização para o novo valor de entrada (iteração 59). Em (b) está representado o ajuste do deslocamento da sigmoide (*shift*) em resposta à diminuição do valor de entrada do neurônio. Observe que na iteração 54 houve um deslocamento da sigmoide para a esquerda, ou seja, para mais próximo do eixo y, graças a sua característica de plasticidade intrínseca. Nesse mesmo momento, a saída correspondente do neurônio ultrapassou o valor 0.7, indicando que houve um aumento do metabolismo, ou seja, da taxa de disparo médio dos neurônios. Transpondo para o mundo biológico, essa diminuição do valor de *shift* com consequente aumento do valor de saída ocorre devido à inserção de canais iônicos na membrana sináptica para reduzir o limiar de disparo do neurônio facilitando sua ativação. Após esse período de hipermetabolismo, ocorre um deslocamento da sigmoide para direita (iteração 55) reduzindo o disparo do neurônio para finalmente atingir sua estabilidade para o novo valor de entrada (iteração 59). Fonte: a autora.

Em termos biológicos, esse processo de estabilização ocorre com uma inicial inserção de canais de cálcio na membrana plasmática, visando tornar o neurônio mais excitável devido à redução de estimulação (representada pela iteração 54 da Fig. 4.1), com uma subsequente retirada desses mesmos canais até se encontrar o equilíbrio (iterações 55 e 59, respectivamente). Este comportamento oscilatório visualizado na Fig. 4.1 é comumente encontrado em sistemas dinâmicos reais podendo ser melhor compreendido através da Figura 4.2.

Para comprovação dos resultados, outros valores de entrada foram testados além dos apresentados na Fig. 4.1, sendo que as mesmas características foram encontradas em todos os testes.

Figura 4.2 – Dinâmica do hipermetabolismo: ultrapassagem do ponto de equilíbrio da sigmoide. a) o padrão de ativação (Net-input_1) do neurônio é diminuído, abruptamente, para um novo valor (Net-input_2). b) Graças à característica da plasticidade intrínseca, a sigmoide desloca-se para a esquerda visando manter o nível de ativação do neurônio. Biologicamente, isso ocorre através da colocação de canais de cálcio na membrana sináptica que, em excesso, gera um hipermetabolismo e a ultrapassagem da sigmoide do ponto Net-input_2 . c) Após a fase de colocação dos canais de cálcio ocorre o contrário, ou seja, visando atingir o ponto de equilíbrio, há a retirada de canais com consequente diminuição da atividade neuronal e estabilização da sigmoide sobre Net-input_2 . Fonte: a autora.

4.2 Testes com modelo do koniocortex completo

O modelo do koniocortex utilizado neste trabalho possui 15 neurônios em sua camada de entrada (I), 15 em sua camada talamocortical (TC), 10 na camada dos neurônios estrelados espinhosos (S) e 10 na camada superior dos neurônios *basket* (B) (*arquitetura disponível na Tabela 3.1*). A representação ACh faz referência não a uma camada de células neuronais em si, mas sim aos neurônios colinérgicos da camada TC. O processo de aprendizagem do modelo do koniocortex é usado para reconhecer um conjunto de dez padrões numéricos (Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4). Os números são representados em uma grade 5x3 (Fig. 3.1) e apresentados à rede em cada iteração.

Uma vez que o número é alimentado para a rede, sua ativação é "propagada" até que todas as camadas sejam ativadas. Mil repetições do conjunto completo de padrões foram suficientes para a rede aprender a separar corretamente todos os números de modo que, quando um neurônio S dispara fortemente para um padrão específico, os neurônios restantes ficam praticamente inativos. Este processo onde "vencedor leva tudo" (WTA) ocorre naturalmente como consequência emergente da computação individual de cada neurônio sem a necessidade de monitoramento ou controle externo da rede. A inibição lateral e a plasticidade intrínseca são as principais forças motrizes para um processo WTA.

Para testar computacionalmente a evolução do modelo para um quadro AD, outras mil repetições foram adicionadas. Essas repetições foram utilizadas para simular a redução de estímulos sensoriais e as deficiências de GABA-A e ACh que são comuns em um cérebro idoso. A administração de um bloqueador de NMDA como a memantina também foi avaliada. A evolução do treinamento pode ser vista nas Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4 (esta divisão foi feita para uma melhor visualização dos resultados).

Os parâmetros do modelo koniocortex foram: fator de aprendizado $\xi = 0.002$ e velocidade de deslocamento da sigmoide $\nu = 0.02$. As colunas das Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4 representam diferentes experimentos realizados no modelo koniocortex que são identificados por uma sequência de códigos:

- Pruning=75% a 90%: a eliminação de conexões fracas acontece de 75% a 90% das iterações.

- GABA-A = OK: durante o treino, a normalização decorrente da atividade do GABA-A está correta.
- ACh_R = 50%: uma redução da acetilcolina (*acetylcholine reduction*, ACh_R) ocorre a 50% do total de repetições.
- S_R = 60%: há uma redução de estímulos sensoriais (*sensory reduction*, S_R) a 60% do total de repetições.
- STM = 70%: a memória de curto prazo (*short term memory*, STM) é testada pela substituição de um padrão aleatoriamente selecionado pelo padrão "X" a 70% das repetições.
- Mem = 55%: os pesos sinápticos são congelados devido ao uso da memantina (Mem) a 55% das repetições.

Para que o comportamento da rede pudesse ser demonstrado por resultados confiáveis para os diversos fatores de envelhecimento, foram realizadas 20 amostras independentes para cada tipo de experimento proposto ao modelo. Cada experimento foi composto por um conjunto dos parâmetros de forma a apresentar uma trajetória de envelhecimento do modelo. Descrição dos experimentos realizados e seus respectivos parâmetros:

a) Envelhecimento normal do modelo:

Experimento 1: teste de memória de curto prazo. Parâmetros utilizados: GABA-A = Ok, ACh_R = Ok, S_R = Não, STM = 70%, Mem = Não.

Experimento 2: teste de memória de curto prazo e redução de estímulos sensoriais. Parâmetros utilizados: GABA-A = Ok, ACh_R = Ok, S_R = 60%, STM = 70%, Mem = Não.

b) Envelhecimento com deficiência de receptores tipo GABA-A:

Experimento 3: redução de estímulos sensoriais. Parâmetros: GABA-A = 50%, ACh_R = Ok, S_R = 60%, STM = Não, Mem = Não.

Experimento 4: redução de estímulos sensoriais e teste de memória de curto prazo. Parâmetros utilizados: GABA-A = 50%, ACh_R = Ok, S_R = 60%, STM = 70%, Mem = Não.

Experimento 5: redução de estímulos sensoriais, teste de memória de curto prazo e administração de um bloqueador de NMDA (memantina).

Parâmetros utilizados: GABA-A = 50%, ACh_R = Ok, S_R = 60%, STM = 70%, Mem = 55%.

c) Envelhecimento com deficiência de ACh:

Experimento 6: redução de estímulos sensoriais. Parâmetros utilizados: GABA-A = Ok, ACh_R = 50%, S_R = 60%, STM = Não, Mem = Não.

Experimento 7: redução de estímulos sensoriais e teste de memória de curto prazo. Parâmetros utilizados: GABA-A = Ok, ACh_R = 50%, S_R = 60%, STM = 70%, Mem = Não.

Experimento 8: redução de estímulos sensoriais, teste de memória de curto prazo e administração de memantina. Parâmetros utilizados: GABA-A = Ok, ACh_R = 50%, S_R = 60%, STM = 70%, Mem = 55%.

Visando demonstrar o resultado da rede que melhor caracterizasse o comportamento do modelo perante os diversos parâmetros aplicados, realizou-se uma estatística básica para cada conjunto de amostras. Através do cálculo da média e do desvio padrão foi possível analisar quais amostras estavam dentro do intervalo de confiança para se extrair, desse subconjunto, a amostra que melhor representava o comportamento da rede, como pode ser observado na Tabela 4.1.

Como há dois parâmetros envolvidos na análise da rede, ou seja, a saída média ($\overline{\text{output}}$) e o deslocamento médio da sigmoide ($\overline{\text{shift}}$), apenas as amostras que simultaneamente encontravam-se entre os limites da média $\pm$ desvio padrão de ambos foram consideradas. A amostra escolhida para representar o comportamento do modelo está descrita entre parênteses abaixo de cada indicador de experimento na Tabela 4.1 e será apresentada nas Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4.

Tabela 4.1 – Estatística básica composta por média e desvio padrão das 20 amostras realizadas para cada tipo de experimento de envelhecimento do modelo koniocortex.

Experimento (amostra)	output	shift
1 (14)	<p>mean = 0.05827 std = 0.00328</p>	<p>mean = 0.05379 std = 0.001159</p>
2 (2)	<p>mean = 0.05435 std = 0.00307</p>	<p>mean = 0.04696 std = 0.00370</p>
3 (5)	<p>mean = 0.04562 std = 0.00329</p>	<p>mean = 0.04353 std = 0.00232</p>

4
(10)

5
(10)

6
(12)

7
(5)

Considerando-se as amostras exibidas nas Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4, abaixo de cada título há uma coluna de blocos. Em cada bloco, há 10 diferentes padrões numéricos. Da esquerda para a direita e de cima para baixo, cada um dos dez números representa os padrões que estão associados através da aprendizagem com cada um dos dez neurônios S do modelo do koniocortex. O bloco que aparece em uma linha rotulada, por exemplo, 70, representa como os padrões são atribuídos aos neurônios a 70% das repetições.

Finalmente, as curvas na parte inferior de cada coluna de experimento representam a evolução do valor médio de saída (*output* – em vermelho) e do limiar médio de disparo (*shift* – em azul) em relação ao percentual de repetições. O valor médio de saída é exibido porque ele está relacionado com o metabolismo global de uma rede real (como demonstrado na Fig. 4.1). O objetivo é destacar a ocorrência do hipermetabolismo que é a etapa que sinaliza as fases mais prejudiciais da AD. Por exemplo, pode-se observar que em todos os experimentos da Tabela 4.3; o valor médio de saída (em vermelho) entra em uma dinâmica de oscilação contínua. Este estado corresponde às oscilações abruptas do valor médio do limiar de disparo. Essa dinâmica oscilatória requer um esforço metabólico elevado para colocar e tirar os canais de cálcio que são necessários para o ajuste da excitabilidade dos neurônios, conforme discutido anteriormente.

Para um melhor entendimento das Tabelas 4.2, 4.3 e 4.4, seguem explicações de seus conteúdos:

- Tabela 4.2, experimento 1: simula o caso de um koniocortex saudável no qual a normalização por GABA-A estava agindo normalmente e não houve redução de ACh, ou seja, o processo de separação angular era possível. A tarefa de aprender um novo padrão a 70% das repetições foi bem-sucedida. O aprendizado de um novo padrão não alterou o valor médio de saída, nem o valor médio de

deslocamento (limiar de disparo) dos neurônios, como pode ser observado nas curvas ao final da coluna do experimento.

- b) Tabela 4.2, experimento 2: simulação do caso de um koniocortex saudável normal no qual há uma redução de estímulos a 60% e uma mudança de padrão a 70%. As curvas finais também são normais.
- c) Tabela 4.3, experimento 3: neste caso, a normalização devido aos neurônios inibitórios GABA-A do tipo *shunting* é retirada a 50% das repetições. Quando o programa é executado, pode-se observar que o aprendizado não é perfeito porque a atribuição do padrão numérico a cada neurônio (a partir de 60% das iterações) não é correta. O valor médio de saída começa a oscilar abruptamente no momento da redução dos estímulos. Este caso reforça a hipótese deste trabalho de ser a AD uma consequência da deficiência de GABA-A seguida pela redução dos estímulos sensoriais.
- d) Tabela 4.3, experimento 4: aqui novamente ocorre a retirada da normalização por receptores tipo GABA-A a 50% das repetições. Quando o programa é executado, pode-se observar que a partir do momento da redução dos estímulos (60% das repetições), o aprendizado também não é perfeito porque a atribuição do padrão numérico para cada neurônio não é correta. Neste caso, a 70% das repetições, um padrão numérico aleatoriamente selecionado foi alterado pela letra "X" para simular um teste de memória de curto prazo. A rede, neste caso, foi capaz de aprender o novo padrão X, tendo até o repetido para mais de um neurônio (prejuízo do processo WTA). Interessante observar que a atividade oscilatória dos neurônios cessou por um determinado tempo após a entrada do novo padrão, porém, mesmo assim, o aprendizado foi lento e os demais padrões já aprendidos sofreram grandes prejuízos.
- e) Tabela 4.3, experimento 5: é o mesmo caso do item anterior, mas um bloqueador de NMDA (memantina) foi introduzido a 55% das repetições. Apesar de os números associados aos neurônios não terem sido esquecidos, não houve um processo de aprendizagem do novo padrão X quando houve sua introdução a 70% das repetições. Pode-se observar que este caso difere do anterior porque embora haja padrões prejudicados, a quantidade de interferências é menor, devido ao

bloqueador de NMDA, quando comparada ao caso anterior onde há diversos padrões repetidos e incompletos.

- f) Tabela 4.4, experimento 6: neste caso, o processo de separação angular é prejudicado devido à redução de ACh. Após a estabilização inicial, há um comportamento oscilatório no neurônio entre o prejuízo da ACh e a redução do estímulo sensorial que o ameniza. Embora o padrão oscilatório seja menor do que os observados na Tabela 4.3, através do monitoramento da evolução dos padrões, é possível ver que a aprendizagem não é correta.
- g) Tabela 4.4, experimento 7: o processo de separação angular devido à ACh também não é realizado. Não há comportamento oscilatório significativo. A rede neural não conseguiu aprender o novo padrão X, os demais padrões sofreram danos quanto as suas integridades e houve repetições, demonstrando que o aprendizado observado à 50% foi prejudicado também.
- h) Tabela 4.4, experimento 8: os resultados foram similares aos anteriores, mesmo com a interferência da memantina na formação de novas memórias (nenhum neurônio veio a responder pelo padrão X). Comparativamente com a aplicação da memantina na Tabela 4.3, experimento 5, os padrões aprendidos ficaram mais íntegros havendo um prejuízo praticamente insignificante até o término da simulação.

Tabela 4.2 – Resultados dos experimentos 1 e 2 do modelo koniocortex. As colunas dos experimentos mostram o comportamento do modelo do koniocortex durante a realização de uma tarefa de memória de curto prazo (STM) que consiste na substituição de um dos padrões numéricos pelo padrão X. Esta tarefa se inicia em 70% do total de repetições. Em ambos os casos, os níveis de GABA-A e ACh são normais. O rótulo “SR=60%” no cabeçalho do experimento 2 indica que houve uma redução do estímulo a 60% das repetições. A “memantina” (bloqueador de NMDA) não foi utilizada aqui. No final de cada coluna dos experimentos são exibidas a evolução da saída média (em vermelho) e o deslocamento médio (em azul) de todos os neurônios da rede. Rótulos: Rep = Repetições; S_R = redução sensorial; STM = memória de curto prazo; Mem = memantina; ACh_R = redução da acetilcolina dos neurônios talamocorticais.

GABA-A = Ok ACh_R = Ok		
Rep (%)	Experimento 1: S_R = Não STM = 70% Mem = Não	Experimento 2: S_R = 60% STM = 70% Mem = Não
50
60
70

Tabela 4.3 – Resultados dos experimentos 3, 4 e 5 do modelo koniocortex. Esta tabela mostra o comportamento do koniocortex quando ocorre a redução do estímulo sensorial depois de um comprometimento do GABA-A. A tarefa de aprendizado da memória de curto prazo (STM) é mostrada no quarto e quinto experimentos, consistindo no aprendizado de um padrão X em substituição a um dos padrões numéricos. O uso de bloqueadores dos canais NMDA como a memantina é avaliado no quinto experimento. No final de cada coluna de experimento são exibidas a evolução da saída média (em vermelho) e o deslocamento médio (em azul) de todos os neurônios da rede. Rótulos: Rep = Repetições; S_R = redução sensorial; STM = memória de curto prazo; Mem = memantina; ACh_R = redução da acetilcolina dos neurônios talamocorticais.

GABA-A = 50% ACh_R = Ok			
Rep (%)	Experimento 3: S_R = 60% STM = Não Mem = Não	Experimento 4: S_R = 60% STM = 70% Mem = Não	Experimento 5: S_R = 60% STM = 70% Mem = 55%
50
60
70

Tabela 4.4 – Resultados dos experimentos 6, 7 e 8 do modelo koniocortex. Esta tabela mostra como o modelo do koniocortex realiza uma tarefa de aprendizado quando os níveis de GABA-A estão normais e a ACh é reduzida a 50% do total das repetições. A redução sensorial ocorre a 60% das repetições. Nestas condições, a STM é testada com e sem o uso da memantina. No final de cada coluna de experimento são exibidas a evolução da saída média (em vermelho) e o deslocamento médio (em azul) de todos os neurônios da rede. Rótulos: Rep = Repetições; S_R = redução sensorial; STM = memória de curto prazo; Mem = memantina; ACh_R = redução da acetilcolina dos neurônios talamocorticais.

GABA-A = Ok ACh_R = 50%			
Rep (%)	Experimento 6: S_R = 60% STM = Não Mem = Não	Experimento 7: S_R = 60% STM = 70% Mem = Não	Experimento 8: S_R = 60% STM = 70% Mem = 55%
50
60
70
80

5 Discussão

Os experimentos apresentados no capítulo 4 mostram que é possível avaliar a evolução da doença de Alzheimer através do uso de um modelo computacional fenomenológico de uma estrutura específica do cérebro sob diferentes cenários, os quais foram criados através da combinação de efeitos de neuromoduladores, drogas farmacológicas e padrões sensoriais. No presente estudo, a estrutura cerebral chamada koniocortex foi escolhida porque ela atua diretamente com os estímulos sensoriais cuja redução pretendia-se avaliar. Outra vantagem do modelo koniocortex é que ele mostra aprendizado emergente bem-sucedido de modo que os efeitos da AD podem ser testados sobre os mesmos.

Pesquisas analisadas para este trabalho (descritas no capítulo 2) mostram que o envelhecimento não está necessariamente relacionado com o AD. Por exemplo, a deficiência de acetilcolina sozinha ao longo do envelhecimento não aparenta ser tão prejudicial quanto a deficiência de GABA-A seguida por uma redução de estímulo sensorial.

Neste modelo, os efeitos dos neurônios *basket* inibitórios que utilizam GABA-A produzem uma normalização dos padrões. Quando esses neurônios *basket* executam corretamente suas funções, a computação resultante torna todos os padrões de entrada similares em tamanho. Neste caso, o GABA-A representa um fator protetor que atua mesmo quando há redução de estímulos (pois, devido ao GABA-A, são normalizados). Quando este fator protetor não está presente, como ocorre na degeneração macular, surdez e aposentadoria, a redução de estímulos é capaz de desencadear um processo de hipermetabolismo que precede os sintomas mais graves da AD.

A respeito do hipermetabolismo, foi suposto na introdução deste trabalho que a redução de estímulos sensoriais contribuiria para diminuir o limiar de disparo dos neurônios de acordo com a plasticidade intrínseca. Mencionou-se também que o ajuste do limiar demandaria um aumento do metabolismo celular devido à colocação de canais iônicos na membrana das células. Entretanto, o resultado da execução do modelo do koniocortex revelou que a redução de estímulos produz não somente um ajuste de limiar simples, mas um ajuste múltiplo, abrupto e contínuo porque a rede entra em uma dinâmica oscilatória intensa, como pode ser visto nos gráficos ao final da Tabela 4.3.

As curvas que representam a saída média dos neurônios (em vermelho nos gráficos da Tabela 4.3) iniciam intensa oscilação quando os estímulos sensoriais são reduzidos (a 60% das repetições) em uma rede sem o efeito da normalização pelo GABA-A (prejudicado a 50% das

repetições). Ao mesmo tempo, as curvas azuis mostram que o limiar médio de disparo é incapaz de seguir a média de saída dos neurônios, também entrando em uma dinâmica oscilatória. O contínuo e abrupto ajuste do limiar de disparo, nos quais canais iônicos são repetitivamente colocados e retirados da membrana neuronal, representam um enorme custo metabólico para a célula. Nesta situação de hipermetabolismo, os neurônios entram em uma fase catastrófica que sinaliza a fase de deposição excessiva de placas β -amiloide (não pertencente ao escopo desta pesquisa).

Em um dos experimentos, há um fato notável que merece ser destacado. Na Tabela 4.3, experimento 4, o comportamento oscilatório foi parado subitamente quando o teste de memória de curto prazo começou a 70% das repetições retomando após um curto período. Embora testes adicionais sejam necessários, este resultado dá suporte à ideia de que a estimulação sensorial possa ser um caminho para a redução do hipermetabolismo na AD. Podemos também considerar que esta estimulação deva ser frequente para que os resultados sejam duradouros, pois apenas um único padrão inserido na rede não foi suficiente para mantê-la estável por muito tempo. Em outra amostra desse mesmo experimento, a inserção do novo padrão “X” não foi sequer “percebida” pela rede que manteve seu padrão oscilatório ininterruptamente e não houve aprendizado, o que corrobora com a ideia da necessidade de frequência da estimulação. Esse resultado adicional pode ser observado na Fig. 5.1.

Figura 5.1 – Amostra adicional (não característica) do experimento realizado na Tabela 4.3, experimento 4. Os resultados demonstram que na presença de comportamento oscilatório não há aprendizagem de novo padrão “X” introduzido na rede à 70% das repetições. Sendo: (a) visualização dos padrões obtidos ao término das iterações; (b) comportamento dos parâmetros *output* (em vermelho) e *shift* (azul) que avaliam o comportamento da rede durante o experimento. Fonte: A autora.

Com relação ao *pruning* sináptico realizado no modelo, embora tenha havido uma redução de 13,5% das conexões da rede uniformemente realizada ao longo da fase do “envelhecimento” do modelo, não foram observadas alterações significativas do desempenho da rede comparativamente com resultados obtidos em versões prévias do modelo onde não havia poda de conexões entre os neurônios.

Apesar dos resultados do presente trabalho serem muito animadores, deve-se considerar que a AD está sendo avaliada através da modelagem de uma estrutura cerebral muito específica e que outras estruturas do cérebro relacionadas à aprendizagem devem ser analisadas também. Estes potenciais testes podem contribuir para suportar a hipótese aqui desenvolvida de que a doença de Alzheimer pode ser consequência da redução de estímulos sensoriais em um cérebro com desequilíbrio nas sinapses de tipo GABA-A.

6 Conclusão

Como mencionado na fundamentação teórica deste trabalho, a doença de Alzheimer é uma doença multifacetada, na qual os diversos fatores envolvidos geralmente são analisados separadamente. Nesta pesquisa, foram combinados muitos desses fatores que interagem dinamicamente dentro de um modelo computacional do koniocortex cerebral, que é a primeira estação de retransmissão cortical que processa as informações sensoriais. A hipótese deste estudo é a de que a redução da informação sensorial experimentada por pessoas idosas quando passam por situações como surdez, degeneração macular ou mesmo aposentadoria, pode ser prejudicial quando é sobreposta à deficiência de inibição por sinapses tipo GABA-A ou de neuromoduladores como a acetilcolina.

Esta hipótese foi testada envolvendo o modelo koniocortex em uma tarefa de aprendizagem de dez padrões numéricos. A memória de curto prazo foi testada pela substituição de um dos padrões pela letra X durante o aprendizado da rede. Outro cenário simulado através do modelo foi a parada do ajuste dos pesos sinápticos como se um bloqueador de canais NMDA estivesse sendo utilizado. Durante esses cenários, foi avaliado se a rede exibia hipermetabolismo característico das fases iniciais da doença de Alzheimer. Devido à possibilidade de um aumento desnecessário no custo computacional, em vez do metabolismo, foi avaliada uma medida relacionada: a saída média de todos os neurônios do modelo koniocortex.

Os resultados obtidos confirmam a hipótese principal deste trabalho, que relaciona o aparecimento da doença de Alzheimer à redução dos estímulos sensoriais quando há uma deficiência preexistente nos receptores tipo GABA-A. Em termos computacionais, a falta da normalização devido à deficiência de neurônios *basket* do tipo *shunting*, leva a um comportamento oscilatório tanto das saídas quanto dos limiares de disparo dos neurônios. Nos neurônios reais, o ajuste contínuo do limiar de disparo esgota os recursos metabólicos neuronais, conduzindo-os para a fase de excesso de deposição de placas β -amiloide que, como já explicado, não pertencia ao escopo deste estudo.

Referências

- ABRAHAM, W. C.; BEAR, M. F. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. **Trends in neurosciences**, v. 19, n. 4, p. 126-130, 1996.
- ABRAHAM, W. C.; TATE, W. P. Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. **Progress in Neurobiology**, v. 52, n. 4, p. 303-323, 1997.
- ADAM, S. et al. Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. **Clinical interventions in aging**, v. 8, p. 377-390, 2013.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **2017 Alzheimer's disease facts and figures**. Alzheimer's & Dementia, v. 13, n. 4, p. 325-373, 2017.
- ANDERSON, J. R.; LEBIERE, C. J. **The atomic components of thought**. Erbaum, Mahwah, 1998.
- ANGULO, M. C.; ROSSIER, J.; AUDINAT, E. Postsynaptic glutamate receptors and integrative properties of fast-spiking interneurons in the rat neocortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 82, n. 3, p. 1295-1302, 1999.
- ARTOLA, A.; BROCHER, S.; SINGER, W. Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. **Nature**, v. 347, n. 6288, p. 69-72, 1990.
- ASHRAF, A. et al. Cortical hypermetabolism in MCI subjects: a compensatory mechanism? **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 42, n. 3, p. 447-458, 2015.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências**: desvendando o sistema nervoso. Artmed Editora, 2016.
- BEZPROZVANNY, I.; MATTSON, M. P. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Trends in neurosciences**, v. 31, n. 9, p. 454-463, 2008.
- BLOKLAND, A. Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory?. **Brain Research Reviews**, v. 21, n. 3, p. 285-300, 1995.
- BONSANG, E.; ADAM, S.; PERELMAN, S. Does retirement affect cognitive functioning?. **Journal of health economics**, v. 31, n. 3, p. 490-501, 2012.
- BROOKMEYER, R. et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, v. 3, n. 3, p. 186-191, 2007.
- BUSSE, A. et al. Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. **Neurology**, v. 67, n. 12, p. 2176-2185, 2006.
- CHURCHLAND, P. S.; SEJNOWSKI, T. J. **The Computational Brain**. Cambridge, MA: The MIT Press/Bradford Books, 1992.
- CONTRERAS-VIDAL, J. L.; TEULINGS, H. L.; STELMACH, G.E. A neural network model of movement reduction in Parkinson's disease and Huntington's disease. In: REGGIA, J. A.;

RUPPIN, E.; BERNDT, R. S. (Ed.). **Neural Modeling of Brain and Cognitive Disorders**. v. 6, p. 377-392. New York, USA: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 1996.

CURRAIS, A. et al. Fisetin Reduces the Impact of Aging on Behavior and Physiology in the Rapidly Aging SAMP8 Mouse. **The Journals of Gerontology: Series A**, 2017.

DEKOSKY, S. T.; SCHEFF, S. W. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. **Annals of neurology**, v. 27, n. 5, p. 457-464, 1990.

DESAI, N. S. Homeostatic plasticity in the CNS: synaptic and intrinsic forms. **Journal of Physiology-Paris**, v. 97, n. 4, p. 391-402, 2003.

DESAI, N. S.; RUTHERFORD, L. C.; TURRIGIANO, G. G. Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. **Nature Neuroscience**, v. 2, n. 6, p. 515-520, 1999.

DUBOIS, B.; ALBERT, M. L. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? Personal view. **The Lancet**, v. 3, p. 246-248, April 2004.

DUGUÉ, G. P.; AKEMANN, W.; KNÖPFEL, T. A comprehensive concept of optogenetics. **Progress in Brain Research**, v. 196, p. 1-28, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59426-6.00001-X>>. Acesso em: 23 out. 2016.

ENGELHARDT, E. et al. Tratamento da Doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 4, p. 1104-1112, 2005.

FELDMAN, M. L.; DOWD, C. Loss of dendritic spines in aging cerebral cortex. **Anatomy and embryology**, v. 148, n. 3, p. 279-301, 1975.

FINKEL, D. et al. The Role of Occupational Complexity in Trajectories of Cognitive Aging Before and After Retirement. **Psychology and Aging**, v. 24, n. 3, p. 563-573, 2009.

FLEIDERVISH, I. A.; BINSHTOK, A. M.; GUTNICK, M. J. Functionally distinct NMDA receptors mediate horizontal connectivity within layer 4 of mouse barrel cortex. **Neuron**, v. 21, n. 5, p. 1055-1065, 1998.

FRANCIS, P. T. et al. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 66, n. 2, p. 137-147, 1999.

GEULA, C. et al. Cholinergic neuronal and axonal abnormalities are present early in aging and in Alzheimer disease. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 67, n. 4, p. 309-318, 2008.

GIBSON, G. E.; PETERSON, C. Aging decreases oxidative metabolism and the release and synthesis of acetylcholine. **Journal of Neurochemistry**, v. 37, n. 4, p. 978-984, 1981.

GIGLEY, H. M. Experiments in Artificial Aphasia -- Dynamics of Language Processing. **In: Poster Session presented at the Academy of Aphasia**, Minneapolis, 1983.

GOPNIK, A.; MELTZOFF, A. N.; KUHL, P. K. **The scientist in the crib**: What early learning tells us about the mind. William Morrow Paperbacks, 2000.

GRANADO, L. C.; RANVAUD, R.; PELÁEZ, J. R. A spiderless arachnophobia therapy: comparison between placebo and treatment groups and six-month follow-up study. **Neural plasticity**, v. 2007, p. 1-11, 2007.

GROTZ, C. et al. Retirement age and the age of onset of Alzheimer's disease: results from the ICTUS study. **PloS one**, v. 10, n. 2, p. e0115056, 2015.

GU, Y. et al. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. **Archives of neurology**, v. 67, n. 6, p. 699-706, 2010.

HASSELMO, M. E. Runaway synaptic modification in models of cortex: Implications for Alzheimer's disease. **Neural Networks**, v. 7, n. 1, p. 13-40, 1994.

HASSELMO, M. E. A computational model of the progression of Alzheimer's disease. **MD computing: computers in medical practice**, v. 14, n. 3, p. 181-191, 1997.

HAYKIN, S. **Redes Neurais Princípios e Aplicações**. 2. ed. Porto Alegre, 2001.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, Andrew F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **The Journal of physiology**, v. 117, n. 4, p. 500-544, 1952.

HOFFMAN, R. E. Neural networks, cortical connectivity, and schizophrenic psychosis. **Neural modeling of brain and cognitive disorders**, p. 441-456, 1996.

JEDYNAK, B. M. et al. A computational method for computing an Alzheimer's disease progression score; experiments and validation with the ADNI data set. **Neurobiology of aging**, v. 36, p. S178-S184, 2015.

HOLT, G. R.; KOCH, C. Shunting inhibition does not have a divisive effect on firing rates. **Neural Computation**, v. 9, n. 5, p. 1001-1013, 1997.

HORN, D. et al. Neural network modeling of memory deterioration in Alzheimer's disease. **Neural Computation**, v. 5, n. 5, p. 736-749, 1993.

HU, N. et al. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

HUTTENLOCHER, P. R. et al. Synaptic density in human frontal cortex-developmental changes and effects of aging. **Brain Res**, v. 163, n. 2, p. 195-205, 1979.

JAVAID, F. Z. et al. Visual and ocular manifestations of Alzheimer's disease and their use as biomarkers for diagnosis and progression. **Frontiers in neurology**, v. 7, 2016.

KAARNIRANTA, K. et al. Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye?. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 24, n. 4, p. 615-631, 2011.

KIM, M. J. et al. Increased basal forebrain metabolism in mild cognitive impairment: an evidence for brain reserve in incipient dementia. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 32, n. 4, p. 927-938, 2012.

- LI, Y. et al. Implications of GABAergic neurotransmission in Alzheimer's disease. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 8, 2016.
- LIN, F. R. et al. Hearing loss and incident dementia. **Archives of neurology**, v. 68, n. 2, p. 214-220, 2011.
- LUPTON, M. K. et al. Education, occupation and retirement age effects on the age of onset of Alzheimer's disease. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 25, n. 1, p. 30-36, 2010.
- MARTINELLO, K. et al. Cholinergic afferent stimulation induces axonal function plasticity in adult hippocampal granule cells. **Neuron**, v. 85, n. 2, p. 346-363, 2015.
- MASTERS, C. L. et al. Alzheimer's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, art. n. 15056, 2015.
- MAVROUDIS, I. A. et al. Dendritic pathology and spiny loss in the visual cortex in Alzheimer's disease: a Golgi study in pathology. **International Journal of Neuroscience**, v. 121, n. 7, p. 347-354, 2011.
- MAVROUDIS, I. et al. Dendritic and spiny alterations of the spiny stellate cells of the human visual cortex during normal aging. **Folia Neuropathologica**, v. 50, n. 3, p. 261-269, 2012.
- MCCLELLAND, J. L.; RUMELHART, D. E. **Amnesia and distributed memory, Parallel distributed processing**: explorations in the microstructure, vol. 2: psychological and biological models, 1986.
- MCCLELLAND, J. L.; RUMELHART, D. E. **Explorations in parallel distributed processing**: A handbook of models, programs, and exercises. MIT press, 1989.
- MCQUAIL, J. A.; FRAZIER, C. J.; BIZON, J. L. Molecular aspects of age-related cognitive decline: the role of GABA signaling. **Trends in molecular medicine**, v. 21, n. 7, p. 450-460, 2015.
- MORRIS, J. C. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia. **Archives of neurology**, v. 69, n. 6, p. 700-708, 2012.
- NIKOLAEV, A. et al. N-APP binds DR6 to cause axon pruning and neuron death via distinct caspases. **Nature**, v. 457, n. 7232, p. 981, 2009.
- NOWAK, L. G. et al. Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses. **Journal of Neurophysiology**, v. 89, n. 3, p. 1541-1566, 2003.
- OKHOTIN, V. E. Cytophysiology of spiny stellate cells in the striate cortex and their role in the excitatory mechanisms of intracortical synaptic circulation. **Neuroscience and behavioral physiology**, v. 36, n. 8, p. 825-836, 2006.
- PATTERSON, K.; SEIDENBERG, M. S.; MCCLELLAND, J. L. **Connections and disconnections**: Acquired dyslexia in a computational model of reading processes, 1989.

PELÁEZ, F. J. R. A formal representation of thalamus and cortex computation. In: **Brain processes, theories, and models: an international conference in honor of WS McCulloch 25 years after his death**. MIT Press, p. 154-163, 1996.

PELÁEZ, F. J. R. Plato's theory of ideas revisited. **Neural Networks**, v. 10, n. 7, p. 1269-1288, 1997.

PELÁEZ, F. J. R. Towards a neural network based therapy for hallucinatory disorders. **Neural networks**, v. 13, n. 8, p. 1047-1061, 2000.

PELÁEZ, F. J. R. Schizophrenia positive symptoms interpreted as cognitive hallucinations. In: **International Conference on Knowledge-Based and Intelligent Information and Engineering Systems**. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 1156-1163, 2003.

PELÁEZ, F. J. R.; AGUIAR-FURUCHO, M. A.; ANDINA, D. Intrinsic plasticity for natural competition in koniocortex-like neural networks. **International journal of neural systems**, v. 26, n. 05, p. 1650040, 2016.

PELÁEZ, F. J. R.; ANDINA, D. Do biological synapses perform probabilistic computations?. **Neurocomputing**, v. 114, p. 24-31, 2013.

PELÁEZ, F. J. R.; GODOI, A. C. From forced to natural competition in a biologically plausible neural network. In: **Advances in Self-Organizing Maps**. Springer, Berlin, Heidelberg, p. 95-104, 2013.

PELÁEZ, F. J. R.; SIMOES, M. G. A computational model of synaptic metaplasticity. In: **Neural Networks, 1999. IJCNN'99. International Joint Conference on. IEEE**, p. 6-11, 1999.

PORTER, N. M. et al. Calcium channel density and hippocampal cell death with age in long-term culture. **Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 14, p. 5629-5639, 1997.

RAYGUDE, K. S. et al. Anticonvulsant effect of fisetin by modulation of endogenous biomarkers. **Biomedicine & Preventive Nutrition**, v. 2, n. 3, p. 215-222, 2012.

REGGIA, J. A.; MARSLAND, P. M.; BERNDT, R. S. Competitive dynamics in a dual-route connectionist model of print-to-sound transformation. **Complex Systems**, v. 2, n. 5, p. 509-547, 1988.

REGGIA, J. A.; RUPPIN, E.; BERNDT, R. S. Modeling Brain and Cognitive Disorders. In: **Neural Modeling of Brain and Cognitive Disorders**, p. 3-39, 1996.

REGGIA, J. et al. Modeling poststroke cortical map reorganization. **Neural modeling of brain and cognitive disorders**, 1996.

REVERT, T. J. et al. Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. **Journal of psychiatry & neuroscience: JPN**, v. 38, n. 1, p. 6, 2013.

RISSMAN, R. A.; DE BLAS, A. L.; ARMSTRONG, D. M. GABAA receptors in aging and Alzheimer's disease. **Journal of neurochemistry**, v. 103, n. 4, p. 1285-1292, 2007.

RUMELHART, D. E. et al. **Parallel distributed processing**: Explorations in the microstructures of cognition. Volume 1: Foundations, 1986.

SANTO AGOSTINHO. **Confissões**. Tradução de Maria Luiza Jardim Amarante. 6. ed. São Paulo: Paulus, 2011.

SCHÜZ, A.; PALM, G. Density of neurons and synapses in the cerebral cortex of the mouse. **Journal of Comparative Neurology**, v. 286, n. 4, p. 442-455, 1989.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1 supl. 0, 2008.

SERNA, A.; PIGOT, H.; RIALLE, V. A computational model of activities performance decrease in Alzheimer's disease. **International Journal of Medical Informatics**, v. 76, p. S377-S383, 2007.

SPERLING, R. A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, v. 7, n. 3, p. 280-292, 2011.

SPITZER, M. Phantom limbs, self-organizing feature maps, and noise-driven neuroplasticity. **Neural modeling of brain and cognitive disorders**, 1996.

SUN, Q. Q.; HUGUENARD, J. R.; PRINCE, D. A. Barrel cortex microcircuits: thalamocortical feedforward inhibition in spiny stellate cells is mediated by a small number of fast-spiking interneurons. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 4, p. 1219-1230, 2006.

TRAPPENBERG, T. **Fundamentals of computational neuroscience**. OUP Oxford, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dementia**: a public health priority. World Health Organization, 2012.

APÊNDICE A – Fundamentos matemáticos do modelo koniocortex

A probabilidade de ocorrência de um potencial de ação na rede do koniocortex é obtida a partir do modelo de neurônio tipo “*rate-code*”⁹. O koniocortex é um modelo competitivo em que a entrada neta (I_n) de um neurônio é obtida calculando a projeção do vetor de pesos sinápticos $\vec{T}^j$ sobre o padrão de entrada. Esta projeção é calculada realizando o produto interno do padrão de pesos pelo padrão de entrada normalizado $\vec{I}$ (notação em letras minúsculas referencia-se ao vetor de normalização):

$$\vec{I} = \vec{I} / \|\vec{I}\|. \quad (1)$$

O tipo de normalização utilizado aqui é a norma l_1 :

$$\|\vec{I}\| = \sum_{i=1}^n |I_i|. \quad (2)$$

Os pesos para um determinado neurônio podem ser considerados como os componentes de um protótipo de vetor $\vec{T}^j$ de modo que:

$$\vec{T}^j = \vec{W}^j = [W_{j1}, W_{j2} \dots W_{jn}]. \quad (3)$$

W representa o peso da conexão do neurônio j considerado com os demais neurônios da rede.

Desta forma, a entrada do neurônio (net-input) O_j pode ser calculada como a projeção do protótipo $\vec{T}^j$ sobre o padrão de entrada:

$$\vec{I} : net_j = \|\vec{W}^j \cdot \vec{I}\| = \|\vec{T}^j \cdot \vec{I}\| = \|\vec{T}_I^j\|. \quad (4)$$

No caso dos neurônios espinhosos (que são envolvidos no processo competitivo), calcula-se esse mesmo resultado de outra forma:

$$net_j = \frac{\|\vec{W}^j \cdot \vec{I}\|}{\|\vec{I}\|}, \quad (5)$$

sendo o numerador a entrada ponderada dos neurônios talamocorticais excitatórios. O denominador corresponde à operação produzida por um neurônio tipo *shunting* ao realizar uma sequência de duas operações:

- a) o cálculo de uma norma l_1 , $\|\vec{I}\|$, através da soma das entradas talamocorticais e;

⁹ No modelo de neurônio tipo “*rate-code*”, a frequência de disparos dos neurônios em qualquer tempo considerado é proporcional ao estímulo de entrada naquele instante.

- b) colocando o resultado no denominador de acordo com o tipo de derivação/divisão de inibição de neurônios GABA-A.

A versão incremental da regra pré-sináptica foi usada no modelo koniocortex para alterar os pesos sinápticos:

$$\Delta w = \xi I(O - w), \quad (6)$$

sendo I e O as probabilidades dos potenciais de ação pré-sináptico e pós-sináptico, respectivamente, e ξ uma pequena constante positiva que é chamada de “fator de aprendizagem” dos neurônios. Na hora de simular a utilização de um bloqueador de canais de NMDA (como ocorre na administração da droga memantina) zerou-se este fator de aprendizado.

A regra pré-sináptica não só é capaz de reproduzir a curva de plasticidade empírica obtida por Artola et al. (1990) que relaciona a voltagem pós-sináptica ao incremento do peso sináptico, mas também é capaz de reproduzir a metaplasticidade (ABRAHAM; BEAR, 1996; ABRAHAM; TATE, 1997), que alonga as curvas de plasticidade para a direita para maiores pesos sinápticos iniciais, como ilustrada na Fig. A.1a (PELÁEZ; ANDINA, 2013; PELÁEZ; SIMOES, 1999).

Na simulação computacional, a regra pré-sináptica é representada como uma família de curvas cujas formas são semelhantes às das curvas de plasticidade biológica apresentando também a propriedade de metaplasticidade, como ilustrada na Fig. A.1.b (PELÁEZ; ANDINA, 2013; PELÁEZ; SIMOES, 1999).

Em relação à função de ativação, foi utilizada uma função sigmoide convencional para relacionar a *net-input* do neurônio j ao seu valor de saída O_j :

$$O_j = \frac{1}{1 + e^{-k(net_j - 5s_j)}}, \quad (7)$$

sendo s_j e k o deslocamento da função de ativação e o fator de compressão da curva, respectivamente. O intervalo de s_j é $0 < s_j < 1$ e o valor de k depende do tipo de neurônio considerado. Observe que usamos neurônios *rate-code* nos quais a saída de cada neurônio é um valor analógico entre 0 e 1, indicando a probabilidade de disparo, como mencionado na introdução desta seção.

Figura A.1 – Curvas de plasticidade sináptica obtidas com neurônios reais e sua modelagem através da regra pré-sináptica. (a) Metaplasticidade (ABRAHAM; BEAR, 1996; ABRAHAM; TATE, 1997): para valores mais elevados do peso, a curva de plasticidade é mais alongada à direita (b) a regra pré-sináptica foi simulada computacionalmente (PELÁEZ; ANDINA, 2013; PELÁEZ; SIMOES, 1999). Ele não só exibe a mesma forma das curvas obtidas biologicamente, mas também exibe a metaplasticidade que desloca o limiar da LTP.

Os neurônios reais também exibem a propriedade de plasticidade intrínseca (DESAI et al.; 1999). De acordo com essa propriedade, a função de ativação sigmoideal gradualmente se desloca para a direita ou para a esquerda, nivelando assim a ativação dos neurônios mais ou menos ativos, respectivamente, conforme mostrado na Fig. A.2. Assim, a fórmula da função da ativação pode ser expressa por:

$$O_j = f(\|\vec{T}_I^j\|, s_j). \quad (8)$$

A função de ativação, de acordo com Desai (2003, p.398, tradução nossa)

[...] refere-se à saída de um neurônio (sua taxa de disparo) dada a sua entrada (a corrente sináptica que recebe). Se a entrada for muito baixa, a célula dificilmente disparará, por causa do limiar de pico¹⁰; se for muito alta, a taxa de disparo saturará, porque há um limite físico no quão rápido um neurônio pode disparar. Entre os dois limiares, há uma região sensível, onde a saída do neurônio é realmente uma função de suas entradas. Uma estratégia para lidar com flutuações na entrada – causada, por exemplo, pela formação de sinapses ou potenciação Hebbiana – é a mudança na posição ou inclinação da curva f-I de modo que a região sensível sempre corresponda bem com o valor médio de entrada.

A Equação (9) calcula o deslocamento da função de ativação, s no tempo t , em termos do deslocamento e da probabilidade de saída do neurônio no tempo $t-1$ (PELÁEZ; ANDINA, 2013).

¹⁰ O limiar de disparo.

(9)

$$s_t = \frac{v \cdot O_{t-1} + s_{t-1}}{v+1},$$

sendo v um fator arbitrário pequeno que ajusta a velocidade de deslocamento da função de ativação. Quando os neurônios são altamente ativados, a tendência do fator de deslocamento, s , é aumentar, deslocando assim a função de ativação para a direita. Quando os neurônios estão menos ativos, a tendência de s é decrescer de modo que a função de ativação seja deslocada para a esquerda.

Figura A.2 – Plasticidade intrínseca. a) A linha contínua no centro representa a função de função de ativação em um estado inicial hipotético. b) Quando os valores de Net-input são diminuídos, como no caso das entradas A, B, e C, a função de ativação sigmoidal se desloca para a esquerda. c) Quando os valores de Net-input aumentam, como ocorre em D, E, e F, a função de ativação sigmoidal desloca-se para a direita. Fonte: Peláez e Andina (2013).

Um caso que ocorre similarmente nos neurônios talamocorticais é o de um neurônio de entrada única, onde a plasticidade intrínseca contribui para remover a média da série de valores de entrada (PELÁEZ; AGUIAR-FURUCHO; ANDINA, 2016, seção 2), fazendo com que o neurônio se comporte como um filtro passa-alto (Fig.A.3).

Figura A.3 – Remoção da média móvel de um sinal temporal utilizado como entrada em um neurônio com propriedade de plasticidade intrínseca. Quando uma série temporal $f(x)$ é colocada como entrada única de um neurônio que possui a propriedade de plasticidade intrínseca, a saída do neurônio é a mesma série temporal $f(x)$ porém com sua média móvel removida. Fonte: a autora.

Quando, ao invés de um neurônio único, há uma matriz de neurônios que recebem os padrões (como no caso dos neurônios talamocorticais), padrões subsequentes sofrem subtração de suas médias móveis tornando-os mais separados angularmente um dos outros (conforme demonstrado na Fig. 3.2). Este efeito de separação angular cessa quando se elimina o movimento da sigmoide, zerando o fator v . No koniocortex real, isto acontece quando neurônios colinérgicos são bloqueados ou morrem, perdendo, assim, seus efeitos estimulantes sobre a plasticidade dos neurônios talamocorticais.

APÊNDICE B – Código computacional do modelo koniocortex

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Modelo Computacional do Koniocortex adaptado para simulação da doença de Alzheimer %
% Autores: Mariana Antonia Aguiar Furucho e Francisco Javier Ropero Peláez %
% Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento (NeC) do %
% Instituto de Psicologia da São Paulo (IPUSP) %
% São Paulo, 2017 %
% Obs.: Código desenvolvido utilizando-se software Matlab (versão 2015) %
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

[P,col,lin]=inputnumbers();
[n_entradas, padroes] = size(P);
sensory=n_entradas; tc=n_entradas; spiny=padroes; inhibit=padroes;
numero_total_de_neuronas=sensory+tc+spiny+inhibit;
steepness = 40.*ones(numero_total_de_neuronas,1);
steepness(sensory+1:sensory+tc) = 40;
camadas =4;
[w, mascara] = gennet_con_4_capas(sensory,tc,spiny,inhibit);
n_neuronios = size(w, 1); incw = zeros(size(w));
shift = 0.5.*ones(n_neuronios, 1); shift_inicial = shift;
output = zeros(n_neuronios, 1); output_antes = output;
fator_aprendiz = 0.002;
velocidade_deslocamento = 0.02.*(ones(size(shift)));
velocidade_deslocamento(sensory+1:sensory+tc) = 0.02;
iter = 2000; iter_graph = 1; inter_totais = 1;
graf_shift = zeros(1,iter); graf_output = zeros(1,iter);
input_reduction = 2;
PX=[1 0 1 1 0 1 0 1 0 1 0 1 1 0 1];
PX = PX/sum(PX);
Pinterf=P; Pinterf(:,randi([1 10]))=PX; Pinterf = Pinterf/input_reduction;
P0=P; P1=P; P2=P/input_reduction;
[conexoes75, conexoes90, decaimentoConexoes] = pruningParametros(w);
time_init=datetime;
for i = 1:1:iter
    if (i==ceil(50*iter/100))
        hfig = figure('Menubar','none','Toolbar','none','NumberTitle','off','Name','50%');
        memories1(w,sensory,tc,spiny,col,lin,i,diretorio,samples);
        set(hfig,'Color','w');
    elseif (i==ceil(60*iter/100))
        hfig = figure('Menubar','none','Toolbar','none','NumberTitle','off','Name','60%');

```

```

memories1(w,sensory,tc,spiny,col,lin,i,diretorio,samples);
set(hfig,'Color','w');
elseif (i==ceil(70*iter/100))
hfig = figure('Menubar','none','Toolbar','none','NumberTitle','off','Name','70%');
memories1(w,sensory,tc,spiny,col,lin,i,diretorio,samples);
set(hfig,'Color','w');
elseif (i==ceil(80*iter/100))
hfig = figure('Menubar','none','Toolbar','none','NumberTitle','off','Name','80%');
memories1(w,sensory,tc,spiny,col,lin,i,diretorio,samples);
set(hfig,'Color','w');
elseif (i==ceil(90*iter/100))
hfig = figure('Menubar','none','Toolbar','none','NumberTitle','off','Name','90%');
memories1(w,sensory,tc,spiny,col,lin,i,diretorio,samples);
set(hfig,'Color','w');
elseif ((i>ceil(60*iter/100)) && (i<ceil(70*iter/100)))
%P=P0; P=P2;
elseif (i>ceil(70*iter/100))
%P=P0; %P=P2; P=Pinterf;
end
%% PRUNING
aplica_Pruning_Huttenlocher;
for j = 1:1:padroes
output = zeros(n_neuronios, 1); output_antes = output; output(1:n_entradas,1) = P(:,j);
for k = 1:1:(2*camadas)
w_old = w; w = w + incw;
if (i>=ceil(75*iter/100))
w = w.* mask_pruning;
end
norm=output(sensory+1:sensory+tc)*ones(size(output(sensory+1:sensory+tc)));
if norm==0
norm=1;
end
output(sensory+1:sensory+tc)=output(sensory+1:sensory+tc)./norm;
%% GABA-A
if (i<=ceil(50*iter/100))
output(sensory+1:sensory+tc)=output(sensory+1:sensory+tc)./norm;
else
output(sensory+1:sensory+tc)=output(sensory+1:sensory+tc);
end
end

```

```

a = w * output;
output= 1./(1+exp(-steepness.*(a-5.*shift)));
output(1:n_entradas,1) = P(:,j);
output((n_neuronios-inhibit+1:n_neuronios),1) = 1.3.*a((n_neuronios-inhibit+1:n_neuronios),1);
%% NMDA
if (i>ceil(20*iter/100))
    fator_aprendiz = fator_aprendiz_menor;
end
%% MEMANTINA
if (i<=ceil(55*iter/100))
    incw = (fator_aprendiz .* (output * output_antes' - ((1+0.05).*ones(size(output)) * output_antes') .* w))
.* mascara;
else
    incw = zeros(size(incw));
end
shift = (velocidade_deslocamento .* output + shift) ./ (1 + velocidade_deslocamento);
%% ACH
if (i == ceil(50*iter/100))
    shift_freezing = shift;
end
if (i>=ceil(50*iter/100))
    shift(sensory+1:sensory+tc)= shift_freezing(sensory+1:sensory+tc);
end
output_antes = output;
end
end
graf_shift(i) = (ones(size(shift'))*shift)/n_neuronios;
graf_output(i) = (ones(size(output'))*output)/n_neuronios;
end
hfig = figure('Menubar','none','Toolbar','none','NumberTitle','off','Name','100%');
memories1(w,sensory,tc,spiny,col,lin,i,diretorio,samples);
set(hfig,'Color','w'); x_graf = linspace(1,100,2000);
hfig = figure('Color','w','Menubar','none','Toolbar','none','NumberTitle','off','Name','100%');
plot(x_graf,graf_output,'r'); hold on;
plot(x_graf,graf_shift,'b'); hold off;
legend('Output','Shift'); xlabel('Training (%)')
nomeFig = 'Iter_';
titulo1 = strcat(diretorio,nomeFig); titulo1 = strcat(titulo1, num2str(i));
titulo1 = strcat(titulo1, '_Sample_'); titulo1 = strcat(titulo1, num2str(samples));
titulo2 = strcat(titulo1, '_shift_output');

```

```

savefig(titulo2)
titulo3 = strcat(titulo1, '_Graf_h');
savefig(titulo3); statistic_data_shift(:,samples) = graf_shift; statistic_data_output(:,samples) = graf_output;

%% SCRIPT pruning.m
w_antes_pruning = w;
fator_pruning = mean(mean(w_antes_pruning>0))*0.1;
w_maior = (w_antes_pruning>ones(size(w_antes_pruning))*fator_pruning).*w_antes_pruning;
w_menor = (w_antes_pruning<zeros(size(w_antes_pruning))).*w_antes_pruning;
w_pruning = w_menor + w_maior;
fator_pruning(1:15,31:40) = w_antes_pruning(1:15,31:40);
w = w_pruning;
qtePruning = sum(sum(w_pruning ~= w_antes_pruning));

%% FUNCTION gennet_con_4_capas
function[w, mask] = gennet_con_4_capas(sensory,tc, spiny, inhibitory)
    m00=zeros(sensory,sensory);
    m01=zeros(sensory,tc);
    m02=0.1.*ones(sensory,spiny);
    m03=zeros(sensory,inhibitory);
    m10=eye(tc, sensory);
    m11=zeros(tc,tc);
    m12=zeros(tc,spiny);
    m13=zeros(tc,inhibitory);
    m20=zeros(spiny, sensory);
    m21=0.01.*ones(spiny,tc)+0.1.*rand(spiny,tc);
    m22=0.85.*eye(spiny,spiny);
    m23=-0.98.*(ones(spiny,inhibitory)-0.01.*rand(spiny,inhibitory)).*(ones(spiny,inhibitory)-eye(spiny,inhibitory));
    m30=zeros(inhibitory,sensory);
    m31=zeros(inhibitory,tc);
    m32=0.5.*eye(inhibitory,spiny).*(ones(inhibitory,spiny)+0.01.*rand(inhibitory,spiny));
    m33=zeros(inhibitory,inhibitory);
    w=[m00,m01,m02,m03; m10 m11 m12 m13; m20 m21 m22 m23; m30 m31 m32 m33];
    m10=zeros(size(m10));
    m22=zeros(size(m22));
    m31=zeros(size(m31));
    m32=zeros(size(m32));
    w1=[m00,m01,m02,m03; m10 m11 m12 m13; m20 m21 m22 m23; m30 m31 m32 m33];
    mask=w1>zeros(size(w1));

```



```

end
%% FUNCTION inputnumbers
function[patterns,col,lin] =inputnumbers()
    patterns= [0 1 0 1 1 0 0 1 0 0 1 0 0 1 0; %1
               0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 1 1; %2
               1 1 1 0 0 1 0 1 0 0 0 1 1 1 1; %3
               1 0 1 1 0 1 1 1 1 0 0 1 0 0 1; %4
               1 1 1 1 0 0 1 1 1 0 0 1 1 1 1; %5
               0 1 1 1 0 0 1 1 1 1 0 1 1 1 1; %6
               1 1 1 1 0 1 0 0 1 0 1 0 0 1 0; %7
               0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 0; %8
               0 1 0 1 0 1 0 1 1 0 0 1 0 1 0; %9
               0 1 0 1 0 1 1 0 1 1 0 1 0 1 0];%0
    patterns_normalizados = [patterns(1,:)/sum(patterns(1,:));
                             patterns(2,:)/sum(patterns(2,:));
                             patterns(3,:)/sum(patterns(3,:));
                             patterns(4,:)/sum(patterns(4,:));
                             patterns(5,:)/sum(patterns(5,:));
                             patterns(6,:)/sum(patterns(6,:));
                             patterns(7,:)/sum(patterns(7,:));
                             patterns(8,:)/sum(patterns(8,:));
                             patterns(9,:)/sum(patterns(9,:));
                             patterns(10,:)/sum(patterns(10,:))];
    patterns = patterns_normalizados;
    hfig = figure('Menubar','none','Toolbar','none','NumberTitle','off','Name','Input');
    entrada1=reshape(patterns(1,1:15),3,5); entrada2=reshape(patterns(2,1:15),3,5);
    entrada3=reshape(patterns(3,1:15),3,5); entrada4=reshape(patterns(4,1:15),3,5);
    entrada5=reshape(patterns(5,1:15),3,5); entrada6=reshape(patterns(6,1:15),3,5);
    entrada7=reshape(patterns(7,1:15),3,5); entrada8=reshape(patterns(8,1:15),3,5);
    entrada9=reshape(patterns(9,1:15),3,5); entrada10=reshape(patterns(10,1:15),3,5);
    subplot(2,5,1); numbergraph(entrada1>0.03);
    subplot(2,5,2); numbergraph(entrada2>0.03);
    subplot(2,5,3); numbergraph(entrada3>0.03);
    subplot(2,5,4); numbergraph(entrada4>0.03);
    subplot(2,5,5); numbergraph(entrada5>0.03);
    subplot(2,5,6); numbergraph(entrada6>0.03);
    subplot(2,5,7); numbergraph(entrada7>0.03);
    subplot(2,5,8); numbergraph(entrada8>0.03);
    subplot(2,5,9); numbergraph(entrada9>0.03);

```

```

        subplot(2,5,10); numbergraph(entrada10'>0.03);
        set(hfig,'Color','w');
        patterns=patterns'; col = 3; lin = 5;
    end

%% FUNCTION memories1
function []=memories1(w,sensory,tc,spiny,col,lin,i,diretorio,samples)
for k=1:spiny
    mem=w(1:tc, sensory+tc+1:sensory+tc+spiny);
    mem1=reshape(mem(:,k),col,lin);
    pc=w(sensory+tc+1:sensory+tc+spiny, sensory+1:sensory+tc);
    pc1=reshape(pc(k,:),col,lin);
    pc1=zeros(size(pc1));
    subplot(2,ceil(spiny/2),k );
    if (k < spiny)
        numbergraph1((mem1'*10).*((mem1'*10)>0.4),-pc1', 1,0)
    else
        numbergraph1((mem1'*10).*((mem1'*10)>0.4),-pc1', 1,0)
    end, end
    nomeFig = 'Iter_';
    titulo = strcat(diretorio,nomeFig);
    titulo = strcat(titulo, num2str(i));
    titulo = strcat(titulo, '_Sample_');
    titulo = strcat(titulo, num2str(samples));
    savefig(titulo)

%% SCRIPT aplica_Pruning_Huttenlocher
switch i
    case ceil(75*iter/100)
        w_memorial1 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
        mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
    case ceil(76*iter/100)
        w_memorial2 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
        mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
    case ceil(77*iter/100)
        w_memorial3 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
        mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
    case ceil(78*iter/100)
        w_memorial4 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);

```

```

    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(79*iter/100)
    w_memoria5 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(80*iter/100)
    w_memoria6 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(81*iter/100)
    w_memoria7 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(82*iter/100)
    w_memoria8 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(83*iter/100)
    w_memoria9 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(84*iter/100)
    w_memoria10 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(85*iter/100)
    w_memoria11 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(86*iter/100)
    w_memoria12 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(87*iter/100)
    w_memoria13 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(88*iter/100)
    w_memoria14 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
case ceil(89*iter/100)
    w_memoria15 = w; w = pruningHuttenlocher(w,decaimentoConexoes);
    mask_pruning = (w~=0).*ones(size(w));
end

%% FUNCTION pruningHuttenlocher
function [w_antes_pruning] = pruningHuttenlocher(w, decaimentoConexoes)
w_antes_pruning = w;

```

```

mascara_pruning_positivos = (w_antes_pruning>0).*ones(size(w_antes_pruning));
w_temp = w_antes_pruning .* mascara_pruning_positivos;
mascara_pruning_zeros = (w_temp==0).*ones(size(w_temp));
w_pruning = w_temp + mascara_pruning_zeros;
vetor_min_pesos = sort(min(w_pruning));
auxiliar = 0;
indice = 1;
while (auxiliar <= decaimentoConexoes && indice <= size(vetor_min_pesos,2))
    for linhaW = 1:size(w_antes_pruning,1)
        for colunaW = 1:size(w_antes_pruning,2)
            if (w_antes_pruning(linhaW,colunaW) == vetor_min_pesos(indice))
                w_antes_pruning(linhaW,colunaW) = 0;
                auxiliar = auxiliar + 1;
                if (auxiliar == decaimentoConexoes)
                    break
                end end end
            if (auxiliar == decaimentoConexoes)
                break
            end
        end
        if (auxiliar == decaimentoConexoes)
            break
        end
        indice = indice + 1;
    end
end
%% FUNCTION pruningParametros
function[conexoes75, conexoes90, decaimentoConexoes] = pruningParametros(matrizPesos)
conexoes75 = sum(sum(matrizPesos ~= 0));
conexoes90 = ceil(conexoes75*0.865);
decaimentoConexoes = ceil((conexoes75 - conexoes90)/15);

```

APÊNDICE C – Artigo base do modelo koniocortex

International Journal of Neural Systems, Vol. 26, No. 5 (2016) 1650040 (17 pages)
 © World Scientific Publishing Company
 DOI: 10.1142/S0129065716500404

Intrinsic Plasticity for Natural Competition in Koniocortex-Like Neural Networks

Francisco Javier Ropero Peláez*
Center of Mathematics, Computation and Cognition
Federal University of ABC
Santo André SP 09210-580 Brazil
francisco.pelaez@ufabc.edu.br

Mariana Antonia Aguiar-Furuchio
Neurosciences and Behavior Research Nucleus
University of Sao Paulo
SP 05508-030, Brazil
mariana.a.aguiar@usp.br

Diego Andina
Group for Automation in Signal and Communications
Technical University of Madrid
ETSI Telecomunicación, 28040 Madrid, Spain
d.andina@upm.es

Accepted 11 May 2016
 Published Online 2 June 2016

In this paper, we use the neural property known as intrinsic plasticity to develop neural network models that resemble the koniocortex, the fourth layer of sensory cortices. These models evolved from a very basic two-layered neural network to a complex associative koniocortex network. In the initial network, intrinsic and synaptic plasticity govern the shifting of the activation function, and the modification of synaptic weights, respectively. In this first version, competition is forced, so that the most activated neuron is arbitrarily set to one and the others to zero, while in the second, competition occurs naturally due to inhibition between second layer neurons. In the third version of the network, whose architecture is similar to the koniocortex, competition also occurs naturally owing to the interplay between inhibitory interneurons and synaptic and intrinsic plasticity. A more complex associative neural network was developed based on this basic koniocortex-like neural network, capable of dealing with incomplete patterns and ideally suited to operating similarly to a learning vector quantization network. We also discuss the biological plausibility of the networks and their role in a more complex thalamocortical model.

Keywords: Intrinsic plasticity; koniocortex; winner-take-all; pre-synaptic rule; feature extraction; emergent process.

1. Introduction

The term koniocortex, also known as the granular cortex, is applied to the different regions of the cerebral cortex that exhibit a well-defined inner granular layer (layer IV). Both names (koniocortex and granular) refer to a cortex with a grainy texture (konia is a Greek word meaning “dust”) due to the abundance

of spiny stellate neurons in this layer. Brodmann areas 1–3 of the somatic sensory cortex, area 17 of the visual cortex, and area 41 of the auditory cortex belong to the koniocortex. All these areas behave like topographic maps that change their boundaries and receptive fields according to the sensory experience. The visual koniocortex, for instance, is the locus of

*Corresponding author.

ocular dominance and orientation columns, which are modified when, for example, one eye is occluded. In the case of the somatosensory cortex, Diamond *et al.*¹ found that important somatotopic map modifications occur in this cortex when rodent whiskers are differently stimulated. The authors attributed these changes to NMDA receptors in spiny stellate cells.² According to Miller *et al.*,³ map reorganization is a bottom-up process, involving only the two-layer network consisting of the thalamocortical layer and layer IV of the koniocortex. The study cites David Ferster research,⁴ who found that orientation sensitivity columns develop in the fourth layer of the cortex without the collaboration of upper cortical layers (i.e. layers I, II and III), in which neuron spiking was prevented by cooling the cortical preparation. According to Miller *et al.*,³ common principles of information processes govern koniocortex activity, corresponding to different sensory areas. One of these principles is competition;⁵ it was experimentally verified that only a few spiny stellate neurons of the fourth koniocortex layer are active in the presence of input stimuli. This behavior resembles a winner-take-all (WTA) mode of operation, where the most active neuron “wins”, i.e. fires, while neighboring ones remain silent. Although a winning neuron is identified by calculation in many artificial neural networks models; in biological neural networks, the winning neuron emerges in a dynamic process with lateral inhibition as an important driving force. Nevertheless, the emergence of a single winning neuron depends not only on lateral inhibition but also on several other well-orchestrated neural properties, as pointed out in seminal research,^{6–10} and more recent studies on the subject.^{11–13} With respect to WTA dynamics, while some authors analyze neural properties like synchronized oscillations,^{12–14} others study the strength and range of lateral inhibition,^{8,11,13} the value of the firing threshold,^{8,15} and the steepness of neurons’ activation function.¹³ Other papers evaluate the conditions needed to inactivate the winning neuron to allow remaining neurons to win,^{8,14,16} in some cases through feedback inhibition.^{10,12,14,16}

Although these biological properties are important not only in WTA dynamics but also in feature extraction and learning, few^{8,9} of the widely used (see Ref. 17–19, p. 190) models are inspired by these properties for learning or feature extraction. In the case of Kohonen’s self-organized map (SOM),²⁰

weight-vector approximation/separation within the winning neuron’s neighborhood is performed in accordance with a factor that depends on the physical distance d of the neighboring neuron from the winning neuron. The curve that provides the value of this factor as a function of d is shaped like a Mexican Hat. In an early paper,⁹ Teuvo Kohonen envisioned a neurotransmitter diffusion model to physiologically interpret the Mexican Hat curve.

In addition to these properties (lateral inhibition, steepness of the activation function, synchronized oscillations, neurotransmitter diffusion, etc.), which collaborate in WTA behavior, recent biological findings related to homeostatic neural mechanisms have motivated us to pursue their possible application to model WTA dynamics and competition processes. In this study, we consider that homeostatic properties such as metaplasticity^{21,22} and intrinsic plasticity^{23,24} contribute to WTA dynamics and make competition possible. As explained in greater detail in the following section, intrinsic plasticity adjusts the global excitability of the neuron so that highly excited neurons will be less excitable in the future, and vice versa.

In this paper, an initial complete artificial neural framework is gradually evolved into, what we refer to as koniocortex-like networks (KLN), a category of neural networks that, as will be demonstrated here, resembles the koniocortex. The reason for this gradual presentation is to introduce the theoretical features of the model in a step-by-step manner. The biological plausibility of KLN is discussed in Sec. 5.

Initially (in version zero of the network), we introduced a nonbiological framework, the “Bayesian Decision Network” (see Fig. 1(a)), as a scaffold over which the different biological properties were placed. This “Bayesian Decision Network” introduces some of the algebraic concepts used in subsequent versions.

In the next version (version one), we added competition to the initial framework. This competitive network is depicted in Fig. 1(b). In this version, competition is not yet biological, but externally driven (the winner neuron is obtained by calculation). Besides, biological intrinsic plasticity (see Sec. 2) was added to the neurons. This network performs feature extraction and classification tasks in a similar way to competitive networks. The network in Fig. 1(c), was denominated the “lateral inhibition network” and also carries out feature

Fig. 1. The Bayes decision network (a) and the three versions of the network (b, c, d) using probabilistic weights and intrinsic plasticity. In (b) there is still forced competition in which the maximally stimulated output-neuron is set to one and the remaining neurons to zero. In (c) competition takes place through lateral inhibition with nonmodifiable connections. In (d) the network architecture resembles internal granular layer of the koniocortex. In the koniocortex granular layer o_i neurons correspond to spiny stellate neurons, i_i neurons to thalamocortical neurons and b_i neurons to inhibitory interneurons.

extraction and classification tasks. In this case, intrinsic plasticity, synaptic plasticity and lateral inhibition are orchestrated to allow the emergence of pattern discrimination and learning operations. Finally, the third version of the network, which is depicted in Fig. 1(d), performs analogous operations but using inhibitory interneurons instead of inhibitory lateral connections.

In this paper, we discuss in greater detail some of the findings put forward in a previous study,²⁵ while placing the KLN in the context of previous WTA learning paradigms. In addition to demonstrating how a KLN can be evolved from a very simple theoretical framework, we also developed an associative extension of the KLN, providing a simple example of pattern association. As such, we suggest that the best application of the KLN may be to embed it within an architecture similar to a learning vector quantization (LVQ) network. In order to understand the network and allow experiments to be reproduced, we started using simple character recognition examples. The network's behavior was further evaluated with more complex patterns like a set of figures that are also used for assessing the memory capabilities of Alzheimer patients. In the discussion

section, we analyze (in greater depth than previous papers) the similarities and differences between the KLN and the actual koniocortex. We also investigate the role of KLN in terms of broader thalamocortical operations. Finally, we also include an Appendix offering suggestions for implementing the network in a numerical computing environment such as MATLAB.

2. Methodology

In all versions of the network, we used a rate-code neuron model whose bounded output (between zero and one) represents the probability of occurrence of an action potential. In competitive models, vector projections are needed for calculating neurons' net input. In our case, the net-input of neuron j is calculated by the inner product of its weights and the normalized input pattern $\mathbf{i} = \mathbf{I}/\|\mathbf{I}\|$ (lower case notation meaning vector normalization). The type of normalization used here is the l_1 -norm:

$$\|\mathbf{I}\| = \sum_{i=1}^n |I_i|. \quad (1)$$

The weights to a certain neuron can be considered the components of a vector prototype $\mathbf{T}^j$ so that

F. J. R. Peláez, M. A. Aguiar-Furucho & D. Andina

Fig. 2. Experimental synaptic plasticity, and its modeling through pre-synaptic rule. (a) Metaplasticity^{21,22}. For higher values of the weight, the plasticity curve is more elongated to the right (b) The pre-synaptic rule was computationally simulated.^{26,27} It not only exhibits the same shape of biological obtained curves, but also exhibits metaplasticity that shifts the long-term potentiation threshold (LTP threshold).

$\mathbf{T}^j = \mathbf{W}^j = [W_{j1}, W_{j2} \dots W_{jn}]$. In this way, the net-input of neuron O^j can be calculated as the modulus of the projection of the prototype $\mathbf{T}^j$ over input pattern $\mathbf{I}$: $\text{net}_j = \|\mathbf{W}^j \cdot \mathbf{i}\| = \|\mathbf{T}^j \cdot \mathbf{i}\| = \|\mathbf{T}_1^j\|$.

For altering synaptic weights, the incremental version of the pre-synaptic rule, was used:

$$\Delta w = \xi I(O - w), \quad (2)$$

where I and O are the pre-synaptic and post-synaptic action potential probabilities, respectively, and ξ is the learning factor (a small positive constant). As explained elsewhere,^{26,27} the pre-synaptic rule is not only able to reproduce the empirical plasticity curve obtained by Artola *et al.*²⁸ relating post-synaptic voltage to the increment of synaptic weight (Fig. 2(a)). The pre-synaptic rule is also able to reproduce metaplasticity,^{21,22} which elongates the plasticity curves rightwards for higher initial synaptic weights as depicted in Fig. 2(a). The computer simulation^{26,27} of the pre-synaptic rule is represented in Fig. 2(b) as a family of curves that are similar to biological plasticity and metaplasticity curves. Regarding the activation function, a conventional sigmoid was used for relating the net-input of neuron O^j to its output value O_j .

$$O_j = \frac{1}{1 + e^{-k(\text{net}_j - s_j)}}. \quad (3)$$

(Note the difference in notation between indexes of neurons and their output values.) Regarding parameters, s_j is the shift of the activation function and k is a curve-compressing factor. The range of s_j is $0 < s_j < 1$ being k , a curve compressing factor whose value depends on the type of neuron as will be shown at the discussion section. Note that we use

rate-code neurons in which the output of each neuron is an analog value from zero to one, indicating a firing probability.

Real neurons also exhibit a property that levels the firing probability of neurons engaged in competition (see Fig. 3), making very active neurons moderate their activity and inactive neurons become more active. According to this property called intrinsic plasticity,²⁴ the activation function gradually shifts rightwards or leftwards thus leveling the activation

Fig. 3. Intrinsic plasticity of real neurons allows the neuron activation function to be shifted leftwards or rightwards so that this activation function is placed over intervals corresponding to the average activation of the neuron. (a) Original position of the activation function (sigmoid). (b) If the average net-input of the neuron is low (as in case of inputs A, B and C) intrinsic plasticity gradually drives the activation function to the left, allowing post-synaptic variations be translated into variations of firing probability. (c) If the average net-input is high (as in D, E and F) the activation function is gradually shifted to the right and the neuron, instead of being saturated all the time, has a variable firing probability that follows the variations of net-input.

of highly or scarcely activated neurons, respectively. An important parameter of the activation function of neuron O^j is the value of its rightward shift, s_j , so that the activation function is better expressed as:

$$O_j = f(\|\mathbf{T}_I^j\|, s_j). \quad (4)$$

According to Desai²³ (p. 398), the activation function relates a neuron's output (its firing rate) to its input (the synaptic current it receives). If the input is too low, the cell will hardly ever fire, because of the spike threshold; if it is too high, the firing rate will saturate, because there is some physical limit on how fast a neuron can fire.

Between the two is a sensitive region, where the neuron's output is really a function of its inputs. One strategy for dealing with fluctuations in input — caused, for example, by synapse formation or Hebbian potentiation — is to shift the position or slope of the $f-I$ curve so that the sensitive region always corresponds well with average input.

The following equation is an attempt to model intrinsic plasticity.²⁶ It calculates the shift of the activation function, s at time t in terms of the shift and output probability of the neuron at time $t-1$.

$$s_t = \frac{v \cdot O_{t-1} + s_{t-1}}{v + 1}, \quad (5)$$

where v , that we called shifting velocity, is a small arbitrary factor that adjusts the shifting rate of the activation function. In the case of highly activated neurons, s increases, making the activation function shifts rightwards so that the output of the neuron will be down-regulated in the future. In the case of less active neurons, the activation function shifts leftwards, and the neuron increases its firing. Note that when both the shift and the output at time $t-1$ are equal, the shift at time t continues having the same value of the shift at time $t-1$.

In the case of a single input/single output neuron, intrinsic plasticity may contribute to remove the mean of the series of input values, making the neuron behave like a high-pass filter. This can be easily understood considering that, according to intrinsic plasticity, when the shifting activation function is applied to an average input level (the mean) it yields a steady value of nearly 50% of the maximum output of the neuron.

3. Theoretical Results

In this section, we will show the evolution of the network from a supervised Bayesian network to a KLN in which pattern categorization is obtained through realistic biological properties, not needing any kind of supervision.

3.1. “Bayes decision rule” network

The purpose of presenting this case is to establish some mathematical foundations for dealing with the different versions of the network. Here, as in the following network versions, input patterns are normalized through Eq. (1). In the present case, when an input pattern belongs to a certain category, let us call it $\mathbf{T}^j$, neuron O^j is forced to fire and the remaining neurons keep silent. Along the presentation of patterns of a certain category, the weights are modified so that they converge to the prototype $\mathbf{T}^j$ of that specific category.

Afterwards, when the different prototypes are projected over a testing input pattern, $\mathbf{I}$, (performing the inner product of the normalized input vector by the prototype's weights), the neuron with highest output, O^* , fires, indicating to which class $\mathbf{I}$ belongs to.

$$O^* = O^j / \forall k \neq j \quad \|\mathbf{T}_{\text{test}}^j\| > \|\mathbf{T}_{\text{test}}^k\|. \quad (6)$$

Previous expression is similar to the Bayes decision rule, a classical rule used in pattern recognition for deciding the class, T^j , to which a certain pattern belongs to.²⁹

$$O^* = O^j / \forall k \neq j \quad P(T^j / \mathbf{I}_{\text{test}}) > P(T^k / \mathbf{I}_{\text{test}}). \quad (7)$$

3.2. Forced competition network

In this case the process of neuron's activation is unsupervised differently from the previous case in which categories were imposed through the activation of certain output neurons (for a comprehensive review of unsupervised neural networks see Ref. 30). Here, a WTA operation compares the outputs of the different neurons, setting the winning neuron to one, and the remaining neurons to zero. Differently from the following cases, this result is algorithmic and does not emerge as the result of the dynamic interaction among neurons. The forced competition network is illustrated in Fig. 4(a) in which normalized input patterns are represented by lower-case letters. The

Fig. 4. Example of a forced competitive process in a biologically realistic neural network: (a) The network is initialized with random weights. The shifts of the activation functions of neurons O^1 and O^2 are also initialized. (b) For calculating the projection $\mathbf{T}_1^j$ of a vector prototype $\mathbf{T}^j$ over input pattern $\mathbf{I}^1$, the inner product of its normalized version $\mathbf{i}^1$ and weight vectors $\mathbf{W}^j$ is calculated. The result of applying the activation functions over projections $\mathbf{T}_1^1$ and $\mathbf{T}_1^2$ yields the highest activated neuron which is, in this case, O^1 . (c) Weights are slightly altered through the pre-synaptic rule and a new pattern $\mathbf{I}^2$ is presented to the network. Due to its previously reinforced weights, O^1 wins the competition again. (d) Situation of the weights after presenting $\mathbf{I}^1$ and $\mathbf{I}^2$ several times. (e) Intrinsic plasticity allows an adjustment of the shift of the activation function of both neurons so that the activation of the less active neurons increases and vice-versa, allowing neuron O^2 to win the competition when pattern $\mathbf{I}^2$ is presented again. (f) Situation of the weights and activation functions after many presentations of $\mathbf{I}^1$ and $\mathbf{I}^2$.

weights to each neuron are considered either prototype vectors $\mathbf{T}^i$ or weight vectors $\mathbf{W}^i$. Above each neuron, the activation curves represent the preliminary output O_j of neuron O^j , in terms of its net-input ($\|\mathbf{T}_1^j\|$, according to Sec. 2). Here, competition takes place through an altered version of the previously explained Bayes algorithm in which comparison is performed between the outputs of activation functions

$$O^* = O^j / \forall k \neq j, \quad f(\|\mathbf{T}_1^j\|, s_j) > f(\|\mathbf{T}_1^k\|, s_k) \quad (8)$$

Note that in this equation, activation functions are shifted according to parameter s (recall Sec. 2). When a pattern $\mathbf{I}^1$ is input to the network (Fig. 4(b.1)), the projections of prototypes $\mathbf{T}^1$, $\mathbf{T}^2$

and $\mathbf{T}^3$ over $\mathbf{I}^1$ (Fig. 4(b.2)) are calculated. According to Eq. (8), when applying the activation function to these projections and when calculating the greatest output we obtain the neuron that wins the competition. In this example, the winning neuron O^* is O^1 , and its output is set to one, while the other neurons' outputs are set to zero. This kind of competition is driven by an external algorithm that evaluates which is the higher output neuron. Before presenting a new pattern $\mathbf{I}^2$, note that prototypes $\mathbf{T}^j$ have changed (Fig. 4(c.2)). This is because, according to the pre-synaptic rule, weights w_{1j} from active inputs i_j to O^1 (the winning neuron) increases, while weights from active inputs to nonactive neurons, O^2 and O^3 , are reduced. Weights from null inputs to

nonactive neurons remain the same. The result of this weight changing process is that vector $\mathbf{T}^1$ evolves towards $\mathbf{I}^1$ and vector $\mathbf{T}^2$ and $\mathbf{T}^3$ evolves towards a plane (in gray) orthogonal to $\mathbf{I}^1$. In a case with more neurons in the second layer, all nonwinning $\mathbf{T}^j$ move towards a plane that is orthogonal to the current input vector. Figure 4(c.1) represents the situation of the weights just before a second input-pattern $\mathbf{I}^2$ is presented to the network. Previously reinforced connections are thicker and, due to intrinsic plasticity, O^1 activation curve is shifted rightwards, while O^2 and O^3 curves are shifted leftwards.

When applying a second pattern $\mathbf{I}^2$ to the network, and due to the previous reinforcement of O^1 neuron's weights, the projection of $\mathbf{T}^1$ over $\mathbf{I}^2$ is again greater than the projection of $\mathbf{T}^2$ over $\mathbf{I}^2$ (see Fig. 4(c.2)), so that O^1 (in gray) wins the competition once more. Figures 4(d.1) and 4(d.2) show that the weights of neuron O^1 increased significantly after several presentations of $\mathbf{I}^1$ and $\mathbf{I}^2$. Conversely, O^2 weights decrease along time. With higher weights, neuron O^1 always wins the competition unless something else takes place. Intrinsic plasticity, by shifting the activation function, helps other neurons to win, making neuron O^1 less active and neurons O^2 and O^3 more active. This allows that $O_2 = f(\|\mathbf{T}_2^2\|, s_2)$, becomes greater than any other $O_j = f(\|\mathbf{T}_j^2\|, s_j)$ so that O^1 eventually fails to win the competition that is won, in this case, by neuron O^2 , as depicted in Fig. 4(e.1). After many presentations of patterns $\mathbf{I}^1$ and $\mathbf{I}^2$ the weights of the network evolve towards the positions shown in Figs. 4(f.1) and 4(f.2). When pattern $\mathbf{I}^2$ causes O^2 winning the competition, weights from nonzero inputs to neuron O^2 increment their value so that $\|\mathbf{T}^2\|$ becomes greater and $\mathbf{T}^1$ and $\mathbf{T}^3$ progressively tend to be orthogonal to $\mathbf{I}^2$.

Along this process, each prototype gradually evolves to represent each category of the input data. This neural network was used for different purposes like identifying the direction of moving objects,³¹ analyzing the illusion of movement in static images³² or controlling a self-learning robot.³³

3.3. Lateral inhibition network

This case was represented in Fig. 5. In this case and in the KLN there is not "forced competition" in the sense that there is not an explicit calculation of the most activated neuron in order to

Fig. 5. Competition in a network with intrinsic plasticity, lateral inhibition and steep slope sigmoids: (a) Even when no neuron has yet reached the firing threshold, they experiment intrinsic plasticity so that (b) sigmoids shift leftwards until one of the neurons fires, precluding remaining neurons to fire due to lateral inhibition.

perform a WTA operation. This lateral inhibition network has the following characteristics: (a) each neuron laterally inhibits its neighbors, (b) activation function have steep slopes, (c) intrinsic plasticity regulates neurons' activations, (d) the pre-synaptic rule is used for altering synaptic weights (as in previous cases). Here, the most activated neuron emerges from the internal dynamic of the network in which each neuron acts without any kind of external supervision. The process is as follows: initially (Fig. 5(a)) weights are random and small. Due to this the net-input is also small and incapable of producing a significant output. A null output in all neurons makes all sigmoids shift leftwards (according to the equation $S_t = S_{t-1}/(v+1)$) so that the most active neuron eventually fires (O^1 in the example of Fig. 5(b)) precluding remaining neurons to fire due to lateral inhibition. However, the winning neuron will not be permanently the winner because, once a certain neuron wins its sigmoid tends to shift rightwards according to intrinsic plasticity. All considerations regarding synaptic weights that were explained in the "Forced Competition" case serve also for this case. Note that inhibitory connections do not undergo weight variation (in this case inhibitory connections' weights were set to 1). This network performs the same pattern classification tasks performed by the "Forced Competition" version previously explained. An improvement in the operation of this lateral inhibition network (especially when leading with randomly presented patterns) is obtained by using autapses (recurrent positive connections) that are strictly necessary in the koniocortex-like model that will be presented in the following section.

Fig. 6. Architecture of KLN applied to the identification of 10 different numerical characters, each one of them represented in a 5×3 pixel matrix (active pixels are set to 1 and inactive ones to zero): (a) I^1 to I^{15} are input neurons whose outputs are the pixel values. TC^1 to TC^{15} represent thalamocortical neurons. S^1 – S^{10} are spiny-stellate neurons. SB is a shunting (or divisive) basket neuron and B^1 – B^{10} are normal basket neurons, endowed with intrinsic plasticity and nonmodifiable synapses (as usual in real inhibitory neurons). (b) This auxiliary network is not biological and does not correspond to the Koniocortex. It is dispensable and it was used to map S_1 – S_{10} back to the input layer, for easily visualizing the number represented by the activation of each of the S_i neurons. Its weights, are not necessarily biologically plausible, and, therefore, were labeled as virtual excitatory connections.

3.4. Koniocortex-like network

Biological neurons engaged in competition processes are always excitatory, differently from the aforementioned lateral inhibition network with competing inhibitory neurons. In biology, inhibitory neurons participates in WTA dynamics for allowing main excitatory neurons to win or lose the competition.

Figure 6 is a more complete version of the KLN simplified model presented in Fig. 1(d). In the KLN, “B” labeled neurons are inhibitory neurons endowed with intrinsic plasticity. “S” labeled neurons, which are the main ones engaged in competition, also have intrinsic plasticity. Since each S contacts a single B , intrinsic plasticity is concomitantly regulated in both types of neurons. In this way, when S is highly activated, so it happens with B . In consequence, S reduces its excitability and B , the inhibitory field surrounding S . This effect allows other neurons to be the winners in future competitions.

Other neurons with the property of intrinsic plasticity are TC neurons. According to the last paragraph of Sec. 2, single input/single output neurons use intrinsic plasticity to remove the mean of a series of input values.

When removing the average patterns become more uncorrelated and easier to classify.

Figure 6(a) shows that each S neuron has a connection on itself (autapse) that was initially intended, not for modeling a real connection, but for allowing an adaptive firing rate in our basic rate-code neurons. As will be analyzed in the discussion, in which the similarities and differences between the KLN and the koniocortex will be studied, autapses are actually present in koniocortex spiny stellate cells.

Another type of neuron with an important role in KLN learning capabilities is the SB neuron that is important in pattern normalization. Similar to real shunting/dividing inter-neurons, SB neurons perform the arithmetical summation of its inputs (TC outputs), dividing the activation of its target neurons (the S neurons) by this quantity. Although rare, this type of operation is feasible in the real koniocortex as will be shown in the following section. As this operation is far different from other neurons operation, its calculation was performed separately and will not be represented in the bottom-right graph of Fig. 7.

Fig. 7. (Color online) KLN MATLAB simulation, for identifying 10 different numerical characters: Each gray matrix with a number inside serves for representing two sets of weights of a specific S neuron (identified with a tiny number below each matrix). Virtual weights from S neurons to input neurons (see Fig. 6(b)) are represented by green tiles on the gray matrix. S_i weights from TC neurons are represented by the yellow insets in each of the tiles. Left-top: After 1000 epochs, all numerical patterns are “distributed” between S neurons, so that, for each number, a single S neuron wins the competition. Center-top: The 0 input-pattern was replaced by an “X” pattern at epoch 1001. At epoch 2000, pattern reorganization has completely taken place so that neuron 1 (previously encoding number 2) is now encoding the “X” pattern, and neuron 4 encoding 0 is now encoding number 2. Right-top: Pattern 0 was replaced back at epoch 2001, thereby eliminating the “X” from the training set. At epoch 3000 all patterns were correctly distributed among neurons, although numbers 0 and 2 are flipped. Bottom: Each ribbon represents the behavior of a specific neuron along the last 10 presentations of numeric characters. Ribbons 1–15 represent the dynamics of the 15 input neurons, whereas ribbons 16–30 represent TC neurons’ dynamics. Ribbons 30–40 correspond to S neurons, and 40–50 to B neurons. The shunting basket, SB neuron is not represented (see explanation in the text). WTA behavior is evidenced by the fact that only a single neuron fires during the presentation of each pattern (ribbons 30–40).

4. Practical Results: Using KLN in Classification and Association Tasks

The KLN was tested in pattern classification tasks like the one of recognizing numerical characters (Fig. 7). Numbers are represented in a 5×3 grid and input to the network in each iteration. This KLN (Fig. 6) has 15 neurons in its input layer, 15 neurons in its TC layer, 10 neurons in the S layer, and 10 neurons in the upper B layer. Once the number

is fed to the network, its activation is “propagated” until all layers are activated. One thousand epochs were sufficient for the network to correctly separate all numbers, so that at the end of training, each S neuron strongly fires for a specific numerical pattern, while remaining neurons keep almost inactive. This WTA process occurs naturally as an emergent consequence of the individual computation of each neuron without the need of externally monitoring

the network. Lateral inhibition and intrinsic plasticity are the main driving forces for the emergence of WTA processes.

Figure 6(b) shows an auxiliary network that runs jointly with the KLN but does not affect KLN's behavior. The S neurons are exactly the same neurons of Fig. 6(a). I neurons are input neurons that receive the same input patterns of I neurons in Fig. 6(a). The reason of separating the two set of input neurons is for avoiding the alteration of the input patterns with the feedback from S to I neurons in Fig. 6(a). The network represented in Fig. 6(b) is dispensable. Its main function is to display, at the end of training, each of the numbers that were associated with each S winning neuron. As a unique S neuron is activated at each time, S neuron's activations are orthogonal to each other. This auxiliary network is able to associate each S activation with each input pattern without crosstalk (as explained in Ref. 19, Sec. 4.2.1), allowing the visualization of the pattern associated with each S neuron. The "virtual" weights of this "virtual" (or auxiliary) network are represented by the green tiles in each grid of Fig. 7. Weights from TC to S neurons are also shown in the same graph (represented as little yellow squares inside the tiles).

The top-left graph of Fig. 7 shows that, at the end of 1000 epochs, each neuron fires for a specific number. In this way neuron S^1 fires for number 2, S^2 for number 5, S^3 for 9, S^4 for 0, S^5 for 8, S^6 for 6, S^7 for 4, S^8 for 3, S^9 for 7 and S^{10} for 1.

We tested the adaptation capacity of the network by substituting a pattern during the training phase (see Fig. 7: top-center): Pattern "zero" was substituted by a distractor, pattern "X" from epoch 1001 to epoch 2000. At epoch 2000, a complete reorganization of the network took place. S_1 that encoded number 2, came to encode character X, and S_4 that encoded a zero now came to encode number 2.

From epoch 2001 ahead (see Fig. 7: top-right), the initial set of training patterns was replaced back and used again. At epoch 3000, all neurons correctly encoded the numbers showing the potentiality of the network during continuous learning.

Bottom graph shows the output of all neurons during the last epoch. Each ribbon represents the response of each of the 50 neuron along an epoch (the output of the SB neuron is not represented because it was differently calculated from the other neurons).

Competition between S neurons is easily seen in this graph (see ribbons 30–40) because S neuron's output are anti-correlated.

In this simulation, the learning factor ξ (Eq. (2)) was set to 0.001, the activation function's compressing factor k (Eq. (3)) was set to 70 and the shifting velocity, v , (Eq. (5)) was set to 0.025. Nonmodifiable weights were fixed to $W_{S-S} = 0.85$, $W_{S-B} = 0.98$, $W_{I-TC} = 1.0$ and $W_{B-S} = 0.5$.

The KLN is very sensitive to these constant parameters, that is to say, small alterations of them may alter the KLN performance and even preclude the correct functioning of the network. Regarding network parameters that are adjusted along iterations, all sigmoid shifts were initially set to 0.5, and weights from TC to S neurons were initialized with negligible random values.

In order to test the network with a more complex type of patterns that might collaborate to reveal useful information regarding KLN characteristics, we presented to the network a collection of figures³⁴ (Fig. 8) that were chosen because they are part of the brief cognitive screening battery (BCSB).³⁵ The BCSB consists of a set of tests used for diagnosis of Alzheimer's and other dementias in the "Hospital das Clínicas" of São Paulo University.³⁶ We are currently using these figures as input patterns to the KLN in a research whose purpose is to elucidate whether the Alzheimer disease evolves from a homeostatic dysregulation process involving intrinsic

Fig. 8. Above figures are part of the BCSB.³⁵ We used these figures as in the numbers example through a process in which we introduced a distractor (in this case the banana) in the middle of training.

plasticity.³⁷ The size of each figure is 40×30 pixels. Due to this size, we needed 1200 input neurons for training the KLN. Besides of this, the network have 1200 TC neurons, 10 S neurons and 10 B neurons. For training, we used the same learning protocol as in the numbers example; we trained the KLN with the first 10 figures of Fig. 8 during the first 1000 training epochs. From epoch 1000 to epoch 2000, one of the figures (the spoon), was substituted by a distractor (the banana). From epoch 2000 to epoch 3000, the distractor was substituted by the original pattern. All patterns were correctly learned the 50 times we run the program. Regarding distractors, they served to evaluate the performance of the KLN under continuous training (as with numbers). Distractors are also used to assess dementia when applying the BCSB test to human volunteers.³⁵ This learning task raises the question about the minimal number of epochs required for learning all patterns with no errors, and about the best parameters election for this case. After numerous KLN program runs ($n > 50$) using the 10 basic figures (without the distractor), we arrived to a combination of parameters that yielded a minimal epochs' number equal to 110. This set of parameters were $\xi = 0.002$, $v = 0.02$ and $k = 70$.

Real koniocortex basket neurons has the steepest activation function among all neurons in the koniocortex (see discussion section). By using this neuron's property that we called "differential steepness", we trained again the network with $\xi = 0.002$, $v = 0.02$ and $k = 70$ for basket neurons, and $k = 40$ for remaining neurons. In this case, the minimal epochs' number fell to 60.

We applied the new parameters ($\xi = 0.002$, $v = 0.02$) to the previous example in which input patterns were numbers, and we arrived to the following results.

When using "differential steepness", the minimal number of epochs was 340. Without differential steepness ($k = 70$ in all neurons) the KLN did not converge (we can consider that the minimal epochs' number was infinite).

Examining in more detail these contradictory results, we perceived that they might be due to the different size of patterns (5×3 pixels in the case of numbers, and 40×30 pixels in the figures). To help in our understanding, we reduced the size of figures to 20×15 and did the same calculation with and

Table 1. This table shows the minimal epoch's number for training the KLN with no errors (program runs > 50) with two different combination of parameters ($k = 70$ and differential steepness) for three different patterns' size.

Minimal epochs number with $v = 0.02$ and $\xi = 0.002$		
Type of patterns	$K = 70$ (all neurons)	Differential steepness
Numbers (5×3)	∞	340
Figures (20×15)	160	80
Figures (40×30)	110	60

without "differential steepness". The results of all cases are in Table 1.

By looking at the table, we note that, the smaller the size of pattern, the greater the number of iterations needed for learning without errors. This is because the higher the size, the more linearly independent, the patterns, which is an advantage for neural networks' training (Ref. 19, Sec. 4.2.3). We also note that the usage of differential steepness contributes to the reduction of the number of epochs and to the convergence of the network.

A straightforward extension of the KLN is an associative neural network that was designed by connecting S_i competitive neurons to an output layer (fourth layer in Fig. 9), instead of connecting them to sensory input neurons as in Fig. 6(b).

For the sake of clarity, we tested the network with a simple task consisting in association of each numeric character with its flipped version (see Fig. 9). Here, the associative KLN was trained like a conventional neural network by inputting each number and placing its flipped version at the output.

The difference between the associative KLN and a conventional associative network is that the "hidden" layer of the KLN is a competitive one. In this case, training is divided into two phases: during the first phase, the competitive part of the network (layers 1–3) is trained until its weights are stabilized, and, during the second phase, weights from the third to the fourth layer are altered. This procedure avoids spurious alteration of weights from layer three to four during the first competitive phase.

During testing, incomplete numeric characters (see Fig. 10(a)) are input to the network. The output yielded by the network for each numerical character is shown in Fig. 10(b). Although, during testing,

Fig. 9. Associative KLN: the KLN represented in Fig. 6(a) and the auxiliary network in Fig. 6(b) are joined to form an associative network in which in the output layer (fourth layer), instead of placing the input pattern as in Fig. 6, we place any type of pattern: in this case a flipped input pattern. The gray band behind third layer competitive neurons represents the inhibitory network surrounding spiny neurons which were more explicit in Fig. 6.

Fig. 10. Associative KLN testing phase after 900 epochs. When incomplete numbers are input into the network (a), output neurons yield the complete flipped numbers (b).

synaptic weights are prevented to change, the shifts of sigmoidal activation functions must be allowed to vary, that is to say, intrinsic plasticity must be active during the testing phase of the network. This is because intrinsic plasticity is necessary for allowing KLN dynamics. If the shifts were frozen, the KLN stops working properly, even during the testing phase.

Instead of a typical pattern association task, the network might be used for classifying input patterns. For example, we might like to classify numerical characters into even and odd. In this case, the output layer consists in two neurons that when activated indicates “odd” or “even”. During training, each numerical character is associated with its corresponding parity type by forcing the corresponding output to be either one or zero. During testing, only the numerical characters are input to the network so

that the parity indication automatically appears at the output layer. This type of task is the same of a LVQ Network being the most appropriate task that the KLN is able to perform.

In the following lines, we discuss the limitations of the associative KLN and its most appropriate applications.

The first limitation is that the associative KLN is not the best choice for generalization tasks like those performed by conventional associative neural networks. We should remember that generalization operations used to involve the simultaneous activation of several hidden neurons. However, in the associative KLN, only a single hidden neuron is active each time. In the case of the associative KLN, the output pattern is either one of the output patterns presented during training or an average of the patterns associated to a specific class

(represented by the winning neuron in the competitive layer).

This limitation is not a problem when the associative KLN operates exactly like a LVQ network.

A second limitation is that the KLN is best suited for dealing with linearly independent input patterns, as evidenced when evaluating KLN performance with different sized patterns (Table 1). Although this feature seems to limit the applicability of KLN, it is consistent with the operation of the real koniocortex, which arguably operates with the linearly independent patterns arriving from the thalamus, as discussed in the following section.

5. Discussion

As mentioned in the introduction, we evolved an initial very simple neural network, by gradually adding new elements and substituting nonbiological for biological characteristics. The final product is a KLN that resembles the fourth layer of the koniocortex. This gradual process allowed us to present each theoretical element of KLN in a step-by-step manner, enabling them to be easily understood.

The notation used to name neurons in the KLN is based on their real counterparts in the koniocortex. As such, TC refers to thalamocortical, S to spiny neurons, B to basket and SB to shunting basket neurons.

Figure 6 shows the connectivity and architecture of the KLN, which is almost identical to that of the koniocortex. Due to uncertainties in the literature, we opted to connect each spiny neuron to a single basket neuron and each basket neuron to a spiny neuron other than the one from which it receives the original stimulation.

Seemingly, our efforts led to a network that resembles the biological koniocortex. In the following paragraphs, we will evaluate more in-depth the biological plausibility of KLN.

As pointed out in the introduction, map reorganization and feature extraction were identified in the fourth layer of the biological koniocortex.^{1,3} As mentioned, these operations do not need the activation of upper cortical layers. In other words, these operations are performed in a simple two-layered neural network consisting of the thalamocortical layer (acting as an input layer) and the layer IV of the koniocortex. Similar to the real koniocortex, the artificial

KLN also performs map reorganization and feature extraction in a two-layered neural network.

Besides this, a common characteristic of the fourth koniocortex layer and second layer of the KLN is that inhibition is predominant, allowing only highly tuned neurons to fire. This characteristic enables WTA processes to occur in both the fourth layer of the koniocortex (see Ref. 38, p. 2936) and the second layer of the KLN.

Another similarities between neurons in the koniocortex and in the KLN are the following:

(i) Spiny neurons connections undergo not only synaptic potentiation but also synaptic depression (see Ref. 39, p. 69). Spiny stellate neurons are called “spiny” because synaptic structures similar to spines are abundant on their dendrites. This type of configuration usually indicates the presence of modifiable synapses with AMPA and NMDA channels, as confirmed by ultrastructural studies. Similarly in the KLN model, S neurons connections are plastic, undergoing potentiation and depression through the pre-synaptic rule (recall Eq. (2)).

(ii) Koniocortex basket neurons exhibit the steepest activation-function slope among all neurons in the koniocortex (see Ref. 40, Fig. 3). In the KLN model, this behavior was modeled using a k factor of 70 for the sigmoidal activation (Eq. (3)) of basket neurons and $k = 40$ for all remaining neurons. With this modification, the network outperformed previous versions (where k was set to 70 in all neurons), as explained in the results section.

(iii) Spiny stellate neurons’ way of firing exhibits spike frequency adaptation. This means that, within an action potential train, action potential frequency gradually decreases (see Ref. 41, p. 186). In our rate-code neurons, where the neuron’s analog output indicates a firing probability, frequency adaptation means that each sudden output increment is followed by a gradual decrement. In order to model this characteristic with our relatively simple neurons, we used a recurrent connection that allows the output slowly fade away.

(iv) Although this recurrent connection (autapse) was initially an artificial arrangement for producing frequency adaptation in S neurons, autapses were actually identified in spiny stellate neurons of the real koniocortex.⁴²

(v) Real SB neurons perform precise summation of their thalamocortical inputs (see Ref. 43,

p. 1300). According to Sun *et al.*⁴⁴ (p. 1227), a small amount of shunting basket neurons are reliably activated by thalamocortical neurons, thereby inhibiting spiny stellate neurons, presumably through shunting action (see Ref. 44, p. 1225). This was clearly detected in visual cortical neurons⁴⁵ when visual patterns were presented. The modelled SB neurons were also used to perform l_1 -norm normalization; they arithmetically sum their inputs and use this result to normalize the S net-inputs.

Given that the shunting inhibition process is equivalent to scaling/dividing action, we hypothesize that real SB neurons may perform normalization through shunting (dividing) inhibition over spiny stellate neurons, which occurs similarly with SB neurons in the model.

Concerning the differences, it is important to note that, similarly to Kohonen's SOM network, the real koniocortex preserves the topology of sensory patterns, while the KLN does not. We intend to add this property to the KLN in future versions of the network.

KLN operation should be interpreted from the thalamocortical processing stand point. The limitations presented in the discussion section become useful advantages when considered in terms of thalamocortical operation. In previous papers,^{46,47} we studied how the thalamus creates a copy of sensory patterns by superposing a set of orthogonal features in much the same way principal components operate. The superposition of these features is sequential. Once a copy of an input sensory pattern is created in the thalamus, its orthogonal features are relayed one by one to the koniocortex in sequential order, from the most to the least relevant feature. From this perspective, it can be understood that the apparent disadvantage of the associative KLN of being ideally suited to dealing with independent patterns is in fact a useful property in the real koniocortex. This is because the koniocortex deals with orthogonal components arriving from the thalamus, the main relay station from sensory input to the brain.

Finally, it is important to underscore a ubiquitous characteristic of KLN, intrinsic plasticity. This property is not found in even the most comprehensive and recent attempts to model brain structures,⁴⁸ likely because shift variations (recall Fig. 3) are negligible when neural networks arrive at a permanent regime of activity. This can be compared to balance

a stick in the palm of one's hand; once a permanent regime has been achieved, only minimal hand movements are necessary to maintain equilibrium. However, if the hand is immobilized the stick immediately falls. Similarly, even after learning, if shift variation is prevented the dynamics leading to competition collapse and the memories stored in synaptic weights are lost.

Intrinsic plasticity is also highly important at the thalamocortical neuron level (second layer). In this layer, intrinsic plasticity contributes to subtracting the average neuron's activity level from current activity, as mentioned in the last paragraph of Sec. 2. This means that an average pattern is subtracted from each incoming pattern, thus contributing to highlighting the differences between input patterns. This process facilitates subsequent WTA processes in the competitive layer of the koniocortex-like neural models.

As mentioned in Sec. 2, KLN use rate-code neurons, whose operation is more restricted than the operation of the so-called, spiking neurons.⁴⁹ 'Spiking neurons' is nowadays a widely used neural-networks paradigm. 'Spiking neurons' emulate the temporal integration operations of cortical pyramidal neurons (see Ref. 50, p. 188). Koniocortex neurons are nevertheless simpler and restricted to spatial integration operations. Koniocortex spatial integration is preliminary to pyramidal neuron's temporal processing (see Ref. 46, p. 1276). We chose the rate-code paradigm instead of the spiking neurons paradigm because of its simplicity in performing the spatial integration task of koniocortex. Spiking neurons will certainly be a complement in future stages of our work.

6. Conclusions

This study presents a category of neural networks in which intrinsic plasticity is the most important and distinctive feature. We have denominated these neural network models KLN, owing to their varying degrees of similarity with the koniocortex, the first layer of the cortex that receives information from the thalamus. By gradually introducing all the theoretical elements of KLN, we developed the models in a step-by-step manner, beginning with a very simple nonbiological framework to which biological characteristics are gradually added until the

model resembles the koniocortex. This basic koniocortex model is then used to elaborate more complex models, such as the associative KLN, which is best suited to performing tasks similar to those of LVQ networks. In addition to intrinsic plasticity, lateral inhibition contributed to WTA processes and competition between second layer neurons. This lateral inhibition was initially performed through direct connections between competing neurons, and subsequently via inhibitory interneurons. Another remarkable feature of KLN is that a complex task, such as learning, emerges directly through the dynamics between individual neurons, without the need for an external supervisor.

Appendix. Notes About Model Implementation

We chose the MATLAB programming environment to develop the KLN models. The main advantage of MATLAB is its ease in dealing with the matrix computations needed to update the synaptic weights of the model. This is also true of other programming environments, including Mathematica, Python and Octave. In fact, MATLAB features can be used to alter all the synaptic weights in a single programming line, as demonstrated in the following paragraphs.

The core of the program is a weight matrix, W , that defines the structure of the network. Each weight, w_{ij} , in this matrix represents the strength of the connection between pre-synaptic neuron j and post-synaptic neuron i . Index i indicates the row number of W and j the column number. It is important that “sensory” input neurons are also represented in this matrix even without receiving a connection from remaining neurons (the corresponding rows of W are zero).

In addition to matrix W , we define a masking matrix, M , which is the same size as W , with ones in the position of modifiable weights, and zeroes in the other positions (negative weights are usually nonmodifiable). For weights modified through a conventional Hebbian rule, the equation used to alter them is: $\Delta W = \xi O I' \cdot * M$, where vector O is formed by all neuron outputs and transpose vector I' by all neuron inputs (MATLAB vectors are always column vectors). The result of the operation between vectors O and I' is a matrix the same size as W , which expresses the correlation between neurons (even nonconnected neurons). This result is then

‘element-wise’ multiplied ($\cdot *$) by mask M , so that correlations between nonconnected or negative neurons are zeroed in the resulting matrix ΔW . Considering that neuron inputs correspond to neuron outputs in the previous iteration, $I = O_{t-1}$, the final expression of the Hebbian rule is: $\Delta W = \xi O O_{t-1}' \cdot * M$.

The pre-synaptic rule (Eq. (2)) implementation follows similar principles to the ones presented here for the basic Hebbian rule.

Similarly to weight calculation, the MATLAB environment allows most equations for the network to be calculated using vectors rather than isolated variables, meaning many variables are updated simultaneously.

References

1. M. E. Diamond, M. Armstrong-James and F. F. Ebner, Experience-dependent plasticity in adult rat barrel cortex, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90** (1993) 2082–2086.
2. I. A. Fleidervish, A. M. Binshtok and M. J. Gutnick, Functionally distinct NMDA receptors mediate horizontal connectivity within layer IV of mouse barrel cortex, *Neuron* **21**(5) (1998) 1055–1065.
3. K. D. Miller, D. J. Pinto and D. J. Simons, Processing in layer IV of neocortical circuit: new insights from visual and somatosensory cortex, *Curr. Opin. Neurobiol.* **11** (2001) 488–497.
4. D. Ferster, S. Chung and H. Wheat, Orientation selectivity of thalamic input to simple cells of cat visual cortex, *Nature* **380**(6571) (1996) 249–252.
5. K. D. Miller, Synaptic economics: Competition and cooperation in synaptic plasticity, *Neuron* **17** (1996) 371–374.
6. B. Ermentrout, Complex dynamics in winner take all neural nets with slow inhibition, *Neural Netw.* **5** (1992) 415–431.
7. H. K. Hartline and F. Ratliff, Inhibitory interaction of receptor units in the eye of the Limulus, *J. Gen. Physiol.* **40** (1957) 357–376.
8. S. Kaski and T. Kohonen, Winner-take-all networks for physiological models of competitive learning, *Neural Netw.* **7**(6/7) (1994) 973–984.
9. T. Kohonen, Physiological interpretation of the self-organizing map algorithm, *Neural Netw.* **6** (1993) 895–905.
10. A. L. Yuille and N. M. Grzywacz, A winner take all mechanism based on pre-synaptic inhibition feedback, *Neural Comput.* **1** (1989) 334–347.
11. T. Fukai and S. Tanaka, A simple neural network exhibiting selective activation of neuronal ensembles: From winner-take-all to winners-share-all, *Neural Comput.* **9**(1) (1997) 77–97.

12. S. Li, B. Liu and Y. Li, Selective positive-negative feedback produces the winner take all competition in recurrent neural networks, *IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst.* **24** (2013) 301–309.
13. Z. H. Mao and S. G. Massaquoi, Dynamics of winner take all competition in recurrent neural networks with lateral inhibition, *IEEE Trans. Neural Netw.* **18** (2007) 55–69.
14. S. F. Brandt and R. Wessel, Winner take all selection in a neural system with delayed feedback, *Biol. Cybern.* **97** (2007) 221–228.
15. J. F. Yang and C. M. Chen, Winner take all neural network using the highest threshold, *IEEE Trans. Neural Netw.* **11** (2000) 194–199.
16. R. Coultrip, R. Granger and G. Lynch, Cortical model of winner-take-all competition via lateral inhibition, *Neural Netw.* **5** (1992) 47–54.
17. J. L. McClelland and D. E. Rumelhart, *Parallel Distributed Processing: Exploration in the Microstructure of Cognition* (MIT Press, Cambridge, 1986).
18. D. E. Rumelhart and D. Zipser, Feature discovery by competitive learning, *Cogn. Sci.* **9** (1985) 75–112.
19. J. L. McClelland and D. E. Rumelhart, *Explorations in Parallel Distributed Processing* (MIT Press, Cambridge, 1988).
20. T. Kohonen, Self-organized formation of topologically correct feature maps, *Biol. Cybern.* **43** (1982) 59–69.
21. W. C. Abraham and M. F. Bear, Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity, *Trends Neurosci.* **19** (1996) 126–130.
22. W. C. Abraham and W. P. Tate, Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity, *Prog. Neurobiol.* **52** (1997) 303–323.
23. N. S. Desai, Homeostatic plasticity in the CNS: synaptic and intrinsic forms, *J. Physiol. Paris* **97**(4–6) (2003) 391–402.
24. N. S. Desai, L. C. Rutherford and G. G. Turrigiano, Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons, *Nat. Neurosci.* **2** (1999) 515–520.
25. F. J. R. Peláez and D. Andina, The koniocortex-like network: A new biologically plausible unsupervised neural network, *Artificial Computation in Biology and Medicine*, Vol. 9107 (Springer, NY, 2015) 163–174.
26. F. J. R. Peláez and D. Andina, Do biological synapses perform probabilistic computations? *Neurocomputing* **114** (2013) 24–31.
27. F. J. R. Peláez and M. G. Simoes, A computational model of synaptic metaplasticity, *Int. Joint Conf. Neural Networks 1999, IJCNN'99*, 10–16 July 1999 Vol. 1, IEEE, Washington, DC, pp. 6–11.
28. A. Artola, S. Brocher and W. Singer, Different voltage-dependent threshold for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex, *Nature* **347** (1990) 69–72.
29. R. O. Duda and P. E. Hart, *Pattern Classification and Scene Analysis* (John Wiley and Sons, Inc., New York, 1973).
30. S. Becker, Unsupervised learning procedures for neural networks, *Int. J. Neural Syst.* **1&2** (1991) 17–33.
31. E. A. Kinto, E. Del-Moral-Hernandez, A. Marciano and J. Ropero-Peláez, A preliminary neural model for movement direction recognition based on biologically plausible plasticity rules, *Nature Inspired Problem-Solving Methods in Knowledge Engineering*, Lecture Notes in Computer Science, Vol. 4528 (Springer, Germany, 2007), pp. 628–636.
32. F. J. R. Peláez, R. Ranvaud, S. Szafir and F. J. Ramírez-Fernández, The illusion of movement in static images analyzed with a biologically plausible unsupervised neural network model, in *Brain Inspired Cognitive Systems, BICS 2008 Proc.* (São Luiz, 2008).
33. F. J. R. Peláez and L. G. Santana, Doman's inclined floor method for early motor organization simulated with a four neurons robot, *Foundation for Natural and Artificial Computation*, Vol. **6686** (Springer, NY, 2011), pp. 109–118.
34. R. Nitrini, B. H. Lefevre, S. C. Mathias, P. Caramelli, P. E. M. Carrilho, N. Sauaia, E. Massad, C. Takiguti, I. O. da Silva, C. S. Porto, M. C. Magila and M. Scaff, Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência [Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia], *Arg. Neuropsiquiatr.* **52** (1994) 457–465.
35. R. Nitrini, P. Caramelli, E. H. Júnior, C. S. Porto, H. Charchat-Fichman, M. T. Carthery, L. T. Takada and E. P. Lima, Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory, *J. Int. Neuropsych. Soc.* **10** (2004) 634–638.
36. S. Castro, A. E. Damin, C. S. Porto, P. Caramelli and R. Nitrini, The abbreviated form of the Brief Cognitive Battery in the diagnosis of dementia in Alzheimer's disease, *Dement. Neuropsychol.* **3**(4) (2009) 327–331.
37. M. A. Aguiar, R. A. Furucho, A. Negrão and F. J. R. Peláez, A computational model of memories disruption in Alzheimer disease, in *AD/PD 2013, The 11th Int. Conf. Alzheimer's and Parkinson's Diseases*, 6–10 March 2013, Florence, Italy.
38. N. M. da Costa and K. A. C. Martin, How thalamus connects to spiny stellate cells in the Cat's visual cortex, *J. Neurosci.* **31**(8) (2011) 2925–2937.
39. J. F. Staiger, I. Flagmeyer, D. Schubert, K. Zilles, R. Kötter and H. J. Luhmann, Functional diversity of layer IV spiny neurons in rat somatosensory cortex: quantitative morphology of electrophysiologically characterized and biocytin labeled cells, *Cereb. Cortex* **14** (2004) 690–701.
40. L. G. Nowak, R. Azouz, M. V. Sánchez-Vives, C. M. Gray and D. A. McCormic, Electrophysiological

- classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses, *J. Neurophysiol.* **89** (2003) 1541–1566.
41. J. A. Hirsch, Synaptic integration in layer IV of the ferret striate cortex, *J. Physiol.* **483**(1) (1995) 183–199.
 42. V. E. Okhotin, Cytophysiology of spiny stellate cells in the striate cortex and their role in the excitatory mechanisms of intracortical synaptic circulation, *Neurosci. Behav. Physiol.* **36**(8) (2006) 825–836.
 43. M. C. Angulo, J. Rossier and E. Audinat, Postsynaptic glutamate receptors and integrative properties of fast-spiking interneurons in the rat neocortex, *J. Neurophysiol.* **82** (1999) 1295–1302.
 44. Q. Q. Sun, J. R. Huguenard and D. A. Prince, Barrel cortex microcircuits: Thalamocortical feed-forward inhibition in spiny stellate cells is mediated by a small number of fast spiking interneurons, *J. Neurosci.* **26** (2005) 1219–1230.
 45. L. J. Borg-Graham, C. Monier and Y. Frégnac, Visual input evokes transient and strong shunting inhibition in visual cortical neurons, *Nature* **393** (1998) 369–373.
 46. J. R. Peláez, Plato's theory of ideas revisited, *Neural Netw.* **10**(7) (1997) 1269–1288.
 47. J. R. Peláez, Towards a neural network based therapy for hallucinatory disorders, *Neural Netw.* **13** (2000) 1047–1061.
 48. B. Strack, K. Jacobs and K. J. Cios, Simulating vertical and horizontal inhibition with short term dynamics in a multi-column multi-layer model of neocortex, *Int. J. Neural Syst.* **24**(5) (2014) 1440002.
 49. S. Ghosh-Dastidar and H. Adeli, Spiking neural networks, *Int. J. Neural Syst.* **19**(4) (2009) 295–308.
 50. S. Ghosh-Dastidar and H. Adeli, (2007), Improved spiking neural networks for EEG classification and epilepsy and seizure detection, *Integr. Comput-Aided Eng.* **14**(3) (2007) 187–212.