Universidade de São Paulo FFCLRP - Departamento de Física

DIOGO PORFÍRIO DE CASTRO VIEIRA

Estudo sobre atividade auto sustentada em modelos de redes neurais corticais

Ribeirão Preto - SP2013

DIOGO PORFÍRIO DE CASTRO VIEIRA

Estudo sobre atividade auto sustentada em modelos de redes neurais corticais

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração:

Física Aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Prof. Dr. Antônio Carlos Roque da Silva Filho.

Ribeirão Preto - SP 2013 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.

FICHA CATALOGRÁFICA

Vieira, Diogo Porfírio de Castro

Estudo sobre atividade auto sustentada em modelos de redes neurais corticais / Diogo Porfírio de Castro Vieira; orientador Prof. Dr. Antônio Carlos Roque da Silva Filho. Ribeirão Preto - SP, 2013.

120 f.:il.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2013.

Neurociência Computacional.
 Sistemas Complexos.
 Córtex. 4. Atividade Auto-Sustentada.

Nome: VIEIRA, Diogo Porfírio de Castro

Título: Estudo sobre atividade auto sustentada em modelos de redes neurais corticais

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em:____/____.

Banca Examinadora

Prof. Dr. :	 Instituição:	
Julgamento:	 Assinatura:	
Prof. Dr. :	 Instituição:	
Julgamento:	 Assinatura:	
-		
Prof. Dr. :	 Instituição:	
Julgamento:	 Assinatura:	
Ũ		
Prof. Dr. :	 Instituição:	
Julgamento:	 Assinatura:	
0		
Prof. Dr. :	 Instituição:	
Julgamento:	 Assinatura:	
0		

À minha amada Vanessa

iv

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Antônio e Nilza, pela paciência e apoio incondicional em momentos nos quais não me era merecido. Obrigado por eu ter tido a oportunidade de ser filho de vocês!

À minha namorada Vanessa que sempre foi meu porto seguro, em todos momentos de desespero, fúria e desânimo. E também aos momentos ótimos, felizes e agradáveis que sempre tive, tenho e espero continuar tendo com ela.

Aos meus irmãos Danilo e Daniel, os quais admiro muito, que em todos os momentos estiveram do meu lado, mesmo que a distância tente atrapalhar. Obrigado por serem meus irmãos!

Ao meus familiares, pelo apoio, conselhos e preocupação. Apesar de minha presença eu nunca esqueci (nem esquecerei) de vocês.

Aos amigos Paulo "Bob"Friso, Leandro "Cabeludo"e Luiz Fernando "Furada"pela força, palavras de apoio e pela companhia nas conversas de bares que foram de extrema importância no momentos de *estress* neste trabalho.

À todos meus amigos e companheiros da Barão de Mauá, especialmente aos grandes amigos Lucas, Takeda e Guilherme.

Aos meus amigos e companheiros de laboratório Denise, Rafael, Julian, Rodrigo Pena, Renan e César que fizeram o ambiente do laboratório de sistemas neurais (SISNE) um ambiente agradável de se trabalhar.

Ao Laboratório de Computação Científica Avançada da USP (LCCA-USP) por todo o apoio na utilização do cluster Puma. Agradeço especialmente ao Ettore Enrico pela competência e presteza.

Ao meu Orientador Antônio Carlos Roque pelo apoio e orientação, os quais fizeram este trabalho possível.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

pelo apoio financeiro.

Ao Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia.

" The cosmos is also within us, we are made of star stuff. We are a way for the cosmos to know itself." **Carl Sagan**

vii

RESUMO

VIEIRA, D. P. C. Estudo sobre atividade auto sustentada em modelos de redes neurais corticais. 2013. 120 f. Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto -SP, 2013.

O entendimento de como a informação é representada e processada no cérebro e quais são os mecanismos necessários para que isto seja possível é um dos grandes desafios da neurociência. A atividade populacional das células corticais possui dinâmica emergente bastante complexa, apresentando padrões auto-sustentados mesmo na ausência de estímulos externos. Esses padrões de atividade podem representar estados internos de auto-organização da rede neural cortical. Porém, quais características da rede cortical seriam essenciais para o entendimento deste tipo de atividade? Podemos elencar duas características fundamentais: a organização topológica da rede e as características dinâmicas das unidades funcionais da rede (os neurônios). Neste trabalho estudamos a influência da topologia e da dinâmica dos neurônios sobre a atividade auto-sustentada de dois modelos corticais diferentes. O primeiro modelo possui arquitetura hierárquica e modular construída segundo uma estratégia top-down. As simulações com este modelo mostram que criação hierárquica de módulos favorece a atividade auto-sustentada em concordância com trabalhos anteriores de outros autores. Também observamos que diferentes classes funcionais de neurônios influenciam de maneiras distintas a atividade auto-sustentada da rede. O segundo modelo possui arquitetura em camadas com regras intra- e inter-laminares específicas baseadas em dados anatômicos do córtex visual primário de gatos. As simulações com este modelo mostram um importante papel das condutâncias sinápticas excitatórias e inibitórias sobre o início da atividade auto-sustentada na rede, especialmente sobre a largura (intervalo de valores da condutância excitatória) da zona de transição entre as regiões com e sem atividade auto-sustentada no diagrama de condutâncias sinápticas. Conclui-se que a topologia da rede cortical e sua composição em termos de combinações de neurônios de diferentes tipos têm importante papel sobre a existência e as propriedades da atividade auto-sustentada na rede.

Palavras-chave: 1. Neurociência Computacional. 2. Sistemas Complexos.3. Córtex. 4. Atividade Auto-Sustentada.

ABSTRACT

VIEIRA, D. P. C. Study on self-sustained activity in cortical neural network models. 2013. 120 f. Thesis (Ph.D. - Postgraduate program in Physics Applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2013.

To understand how information is represented and processed in the brain and the necessary mechanisms for this is one of the major challenges in neuroscience. The population activity of cortical cells has complex and emergent dynamics, showing self-sustained activity patterns even in the absence of external stimuli. These activity patterns may represent internal self-organizing states of the cortical network. Which characteristics that make up the cortical network would be essential to understand this type of activity? We can list two basic characteristics: the topological organization of the network and the dynamic characteristics of its functional units (the neurons). In this work we studied the influence of topology and neuronal dynamics on self-sustained activity in two different cortical network models. The first model has hierarchical and modular architecture constructed according to a top-down strategy. Simulations with this model show that the hierarchical creation of modules favors self-sustained activity in agreement with results from other authors. We also observed that different functional neuronal classes influence in distict ways the self-sustained activity. The second model has a layered architecture with specific intra- and inter-laminar rules based on anatomical evidence from the primary visual cortex of cats. Simulations with this model show an important role of excitatory and inhibitory synaptic conductances on the beginning of self-sustained network activity, specially on the width of the border (range of excitatory conductance values) between regions with and without self-sustained

activity in the excitatory-inhibitory synaptic conductances diagram. We conclude that network topology and its composition in terms of combinations of neurons with different dynamics have an important role on the existence and properties of self-sustained activity in the network.

Key-words: 1. Computational Neuroscience. 2. Complex Systems. 3. Cortex.4. Self-Sustained Activity.

LISTA DE FIGURAS

2.1	Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio de	
	Disparo Regular.	29
2.2	Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio de	
	Disparo Rápido e Repetitivo em Rajada.	30
2.3	Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio com	
	Tendência Intrínseca para Disparo em Rajada	32
2.4	Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio de	
	Disparo Rápido	33
2.5	Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio de	
	Disparo com Atraso.	34
2.6	Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio com	
	Baixo Limiar de Disparo	35
2.7	Perfil da evolução da condutância sináptica (abaixo) em resposta	
	a eventos pré-sinápticos (acima). A coluna da esquerda mostra	
	respostas para eventos isolados e a coluna da direita mostra respostas	
	para eventos sucessivos. Observe no caso de eventos sucessivos a	
	ocorrência de facilitação sináptica (aumento da condutância devido a	
	soma de pacotes sucessivos)	37
2.8	Comportamento da condutância sináptica com plasticidade de curto	
	prazo. A figura da esquerda representa o comportamento de	
	facilitação sináptica $(p\ >\ 1)$ e a figura da direita representa o	
	comportamento de depressão sináptica $(p < 1)$	38
2.9	A função STDP mostra a mudança das conexões sinápticas como uma	
	função do intervalo de tempo relativo entre potenciais de ação pré e	
	pós sinápticos	39

- 3.3 Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios DRG e DRP para diferentes níveis hierárquicos da rede.
 O diagrama de cor corresponde ao último disparo realizado pela rede para a caracterização da atividade autossustentada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.

- 3.4 Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios DRG e DRP para diferentes níveis hierárquicos da rede.
 O diagrama de cor corresponde à frequência média da rede na área onde a atividade autossustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.
- 3.6 Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios DRG e BLD para diferentes níveis hierárquicos da rede.
 O diagrama de cor corresponde à frequência média da rede na área onde a atividade auto-sustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações. 63
- 3.7 Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios RRR e DRP para diferentes níveis hierárquicos da rede.
 O diagrama de cor corresponde ao último disparo realizado pela rede para a caracterização da atividade auto-sustentada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.
- 3.8 Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios RRR e DRP para diferentes níveis hierárquicos da rede.
 O diagrama de cor corresponde à frequência média da rede na área onde a atividade auto-sustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.

61

3.9 Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios RRR e BLD para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde ao último disparo realizado pela rede para a caracterização da atividade auto-sustentada. Todos os valores 66 correspondem ao valor médio de 25 simulações. 3.10 Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios RRR e BLD para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde à frequência média da rede na área onde a atividade auto-sustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações. 67 3.11 Fração da área total do diagrama de condutâncias em que ocorre atividade auto-sustentada em função do nível hierárquico da rede hierárquica e modular. O comportamento é mostrado para quatro combinações distintas de neurônios excitatórios (DRG e RRR) e 68 3.12 Frequência média dos disparos da rede na área do diagrama de condutâncias em que ocorre atividade autossustentada dada em função do nível hierárquico da rede hierárquica e modular. 0 comportamento é mostrado para quatro combinações distintas de neurônios excitatórios (DRG e RRR) e inibitórios (DRP e BLD) . . . 68 3.13 Frequência máxima média dos disparos da rede na área do diagrama de condutâncias em que ocorre atividade autossustentada dada em função do nível hierárquico da rede hierárquica e modular. 0 comportamento é mostrado para quatro combinações distintas de neurônios excitatórios (DRG e RRR) e inibitórios (DRP e BLD) . . . 69 3.14 Frequência mínima média dos disparos da rede na área do diagrama de condutâncias em que ocorre atividade autossustentada dada em função do nível hierárquico da rede hierárquica e modular. Ο comportamento é mostrado para quatro combinações distintas de

neurônios excitatórios (DRG e RRR) e inibitórios (DRP e BLD) . . .

3.15	Instante do último disparo na rede em função da condutância	
	excitatória (condutância inibitória fixada em 10 $nS)$ para a	
	combinação de neurônios DRG e DRP e para diferentes níveis	
	hierárquicos. Todos os valores corresponde ao valor médio de 50 $$	
	simulações.	71
3.16	Instante do último disparo na rede em função da condutância	
	excitatória (condutância inibitória fixada em 10 $nS)$ para a	
	combinação de neurônios DRG e BLD e para diferentes níveis	
	hierárquicos. Todos os valores corresponde ao valor médio de 50 $$	
	simulações.	71
3.17	Instante do último disparo na rede em função da condutância	
	excitatória (condutância inibitória fixada em 10 $nS)$ para a	
	combinação de neurônios RRR e DRP e para diferentes níveis	
	hierárquicos. Todos os valores corresponde ao valor médio de 50 $$	
	simulações.	72
3.18	Instante do último disparo na rede em função da condutância	
	excitatória (condutância inibitória fixada em 10 $nS)$ para a	
	combinação de neurônios RRR e BLD e para diferentes níveis	
	hierárquicos. Todos os valores corresponde ao valor médio de 50 $$	
	simulações	72
3.19	Comportamento do início da borda de transição entre a região sem	
	atividade auto-sustentada e a região com atividade auto-sustentada	
	(condutância inibitória fixada em 10 $nS)$ para as quatro combinações	
	de neurônios excitatórios e inibitórios possíveis. Cada curva	
	representa um nível hierárquico da rede	74
3.20	Comportamento da largura da borda de transição entre a região sem	
	atividade auto-sustentada e a região com atividade auto-sustentada	
	(condutância inibitória fixada em 10 $nS)$ para as quatro combinações	
	de neurônios excitatórios e inibitórios possíveis. Cada curva	
	representa um nível hierárquico da rede	74
3.21	Valores do coeficiente de agrupamento para redes de diferentes	
	topologias: cortical anatomicamente realista, aleatória e regular	76

xvi

- 3.22 Valores do caminho mínimo médio para redes de diferentes topologias: cortical anatomicamente realista, aleatória e regular.
- 3.24 Diagrama no espaço de parâmetros formado pelas condutâncias excitatória e inibitória para a rede cortical anatomicamente realista.
 O diagrama de cor indica a frequência de disparos média da rede na área onde a atividade autossustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 10 simulações.
- 3.25 Instante do último disparo na rede cortical anatomicamente realista em função da condutância excitatória (condutância inibitória fixada em 0,6 nS). Todos os valores correspondem à média por 50 simulações 79

LISTA DE TABELAS

2.1	Tabela de conectividade para o modelo cortical anatomicamente	
	realista. Cada linha descreve as conexões realizadas sobre	
	determinado tipo de neurônio pós-sináptico. A segunda coluna indica	
	em que camada a sinapse é realizada. A terceira coluna indica a	
	porcentagem de um determinado tipo de neurônio em relação a todo	
	modelo. A quarta coluna indica o número total de conexões que	
	um determinado tipo de neurônio pós-sináptico recebe. As demais	
	colunas indicam a porcentagem do total de sinapses realizadas no	
	neurônio pós-sináptico que um determinado tipo de neurônio pré	
	sináptico realiza. Tabela extraída do trabalho realizado por Izhikevich	
	e Edelman [Izhikevich e Edelman 2008]	47
2.2	Tabela de arborização axonal para o modelo cortical anatomicamente	
	realista. Cada linha da tabela descreve o alcance (raio) da arborização	
	axonal de um determinado tipo de neurônio pré-sináptico em cada	
	camada do córtex. Tabela extraída do trabalho realizado por	
	Izhikevich e Edelman [Izhikevich e Edelman 2008]	48
3.1	Valores do coeficiente de agrupamento (CC) e do caminho mínimo	
	médio (L) para diferentes níveis hierárquicos da rede hierárquica e	
	modular	55
3.2	Valores do coeficiente de agrupamento e do caminho mínimo médio	
	para diferentes topologias: rede cortical anatomicamente realista,	
	rede aleatória e rede regular	76

LISTA DE ABREVIATURAS

DRG	Neurônios de disparo regular (Regular Spiking Neurons).
IRJ	Neurônios com tendência intrínse ca para disparo em rajada ($I\!ntrinsic$
	Bursting Neurons).
DRP	Neurônios de disparo rápido (Fast Spiking Neurons).
RRR	Neurônios de disparo rápido e repetitivo em rajada ($Chattering\ Spiking$
	Neurons).
BLD	$Neurônios \ com \ baixo \ limiar \ de \ disparo \ ({\it Low-Threshold \ Spiking \ Neurons}).$
DCA	Neurônios de disparo com atraso (Late Spiking Neurons).
px	Neurônio piramidal da camada x.
px(Ly)	Neurônio piramidal da camada x que faz projeção na camada y.
ssx(Ly)	Neurônio estrelado da camada x que faz projeção na camada y.
bx	Interneurônios com formato em cesto da camada x (Basket Cells).
nbx	Interneurônios que não tem formato em cesto da camada x $(\mathit{Non-Basket}$
	Cells).

SUMÁRIO

Li	Lista de Figuras						
Lista de Tabelas				xviii			
Lista de Abreviaturas					xix		
1	Intr	rodução					
	1.1	Unida	des Funcionais: Os Neurônios		2		
	1.2	O Cór	tex		5		
		1.2.1	Arquitetura Cortical		5		
		1.2.2	Entrada Cortical		10		
		1.2.3	Neurônios no Córtex		11		
		1.2.4	Córtex em números: Córtex Visual Primário		13		
	1.3	Model	agem de Neurônios		13		
		1.3.1	Propriedades Elétricas do Neurônio		14		
		1.3.2	Modelando Neurônios		16		
	1.4	Teoria de Grafos e Redes Complexas			19		
		1.4.1	Coeficiente de Agrupamento		20		
		1.4.2	Caminho Mínimo e Propriedade de Mundo Pequeno		21		
		1.4.3	Redes Reais		25		
	1.5	Objeti	ivo		26		
2	Met	todologia					
	2.1	Modelo Matemático Computacional					
		2.1.1	Neurônios		28		
			2.1.1.1 Neurônio de Disparo Regular		28		

			2.1.1.2	Neurônio de Disparo Rápido e Repetitivo em Rajada	30
			2.1.1.3	Neurônio com Tendência Intrínseca para Disparo em	
				Rajada	31
			2.1.1.4	Neurônio de Disparo Rápido	32
			2.1.1.5	Neurônio de Disparo com Atraso	33
			2.1.1.6	Neurônio com Baixo Limiar de Disparo	34
		2.1.2	Sinapses	3	35
		2.1.3	Plasticio	lade	36
			2.1.3.1	Plasticidade de Curto Prazo	36
			2.1.3.2	Plasticidade de Longo Prazo	37
		2.1.4	Rede Co	ortical Hierárquica e Modular	40
			2.1.4.1	Arquitetura da Rede Hierárquica e Modular	41
		2.1.5	Rede Co	ortical Anatomicamente Realista	42
			2.1.5.1	Composição da Rede Cortical Anatomicamente	
				Realista	43
			2.1.5.2	Conectividade	45
		2.1.6	Estimula	ação da Rede Cortical	48
	2.2	Estrat	tégia Com	putacional	49
		2.2.1	Program	nação Paralela	49
		2.2.2	Program	nação Paralela Híbrida	49
	2.3	Matri	zes Espara	Sas	51
0	Б				
3	Res				54
	3.1	Model	lo Cortica	I Hierarquico e Modular	54
		3.1.1	Caracte		54
	2.2	3.1.2	Atividad	le Auto-sustentada	57
	3.2	Rede	Cortical A	Anatomicamente Realista	73
		3.2.1	Caracte		73
		3.2.2	Atividao	le Auto-sustentada	77
4	Dis	cussão	e Concl	usão	81
	4.1	Rede	Cortical c	com Topologia Hierárquica e Modular	81
		4.1.1	Nível Hi	erárquico	81

xxi

xxii

Referências					
4.4	Trabal	hos Futuros	86		
	4.3.3	Integração Numérica	86		
	4.3.2	Neurônios	85		
	4.3.1	Tamanho da rede \hdots	85		
4.3	Limite	s do Modelo	85		
4.2	Rede (Cortical Anatomicamente Realista	84		
	4.1.3	Borda	83		
	4.1.2	Classes Eletrofisiológicas	82		

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

O grande objetivo da neurociência computacional é o entendimento de como a informação é representada e processada e quais são os mecanismos necessários para que isto seja possível. Dentre as diferentes questões relacionadas a este objetivo, destacamos uma de importância central: o entendimento da relação entre a arquitetura do cérebro e sua dinâmica funcional [Sporns, Tononi e Edelman 2000, Sporns et al. 2004, Reijneveld et al. 2007, Bullmore e Sporns 2009, Honey, Thivierge e Sporns 2010].

A atividade populacional das células corticais possui dinâmica emergente bastante complexa. Alguns experimentos têm mostrado que o córtex cerebral possui atividade auto sustentada, isto é, atividade sustentada mesmo na ausência de estímulos externos [Mao et al. 2001, Kenet et al. 2003, Luczak et al. 2007] [Gong e Leeuwen 2009]. Esses padrões de atividade podem representar estados internos de auto-organização da rede neural cortical [Vreeswijk e Sompolinsky 1998, Brunel 2000, Roxin, Riecke e Solla 2004, Galán 2008]. Tais estados poderiam estar relacionados com diferentes funções cerebrais como, por exemplo, codificação de estímulos sensoriais e de padrões motores, propagação de informação e armazenamento de memórias [Vogels e Abbott 2005, Lewis et al. 2009].

Duas componentes fundamentais da rede neural cortical, não necessariamente excludentes entre si, podem estar relacionados à existência desses padrões auto-sustentados de atividade: a organização topológica da rede de neurônios que forma o córtex e as características dinâmicas dos neurônios que compõem essa rede.

Apesar da complexa circuitaria, é possível encontrar algumas regras gerais

que caracterizam o padrão de conectividade do córtex. Estudos recentes sobre a conectividade de córtices de gatos e macacos mostram que a arquitetura do córtex cerebral é uma rede organizada de maneira hierárquica e modular, com conectividade densa dentro de cada módulo e esparsa entre módulos [Scannell, Blakemore e Young 1995, Hilgetag et al. 2000, Hilgetag e Kaiser 2004, Meunier, Lambiotte e Bullmore 2010].

A hierarquia e modularidade da topologia do córtex também se relacionam com a natureza das sinapses entre os neurônios: as conexões intramodulares (locais) podem ser tanto de natureza excitatória como inibitória e as conexões intermodulares (de longo alcance) são predominantemente excitatórias [Bosking et al. 1997,Somogyi et al. 1998,Chen et al. 2005,Tamamaki e Tomioka 2010].

1.1 Unidades Funcionais: Os Neurônios

As células nervosas, assumidas como sendo as unidades funcionais básicas do cérebro, possuem morfologia bastante variada. O cérebro humano contem um número extraordinário de neurônios (da ordem de 10¹¹) que podem ser classificadas em pelo menos mil tipos diferentes [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Waxman 2009, Bear, Connors e Paradiso 2007].

Apesar da grande diversidade morfológica, todas as células nervosas compartilham a mesma arquitetura básica. Um neurônio típico tem quatro regiões morfologicamente bem definidas: corpo celular, dendritos, axônio e terminais pré-sinápticos. O corpo celular (soma) é o centro metabólico da célula. O soma normalmente dá origem a dois tipos de processos: vários dendritos curtos e um longo axônio tubular. Os dendritos se ramificam em árvore e são o principal meio para recepção de sinais de entrada a partir de outras células nervosas. Em contraste, o axônio se estende a partir do soma e é o principal meio de condução para o transporte de sinais para outros neurônios [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Waxman 2009, Bear, Connors e Paradiso 2007].

Ramón y Cajal foi um dos primeiros a perceber que a característica que mais distingue os neurônios entre si é a forma, especificamente, o número e a forma dos processos dendríticos e axonais decorrentes do corpo celular. Com base na forma, os neurônios são classificados em três grandes grupos: unipolar , bipolar e multipolar. Neurônios unipolares são as células nervosas mais simples, porque têm um único processo primário que geralmente dá origem a muitos ramos. Um ramo preenche a função de axônio e outros ramos funcionam como estruturas dendríticas receptoras. Essas células podem ser encontradas nos sistemas nervosos de invertebrados e nos vertebrados são encontradas no sistema nervoso autônomo [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Squire et al. 2012, Bear, Connors e Paradiso 2007].

Neurônios bipolares têm soma de forma oval, que dá origem a dois processos: um dendrito que transmite informações a partir da periferia do corpo e um axônio que transporta informação para o sistema nervoso central. Muitas células sensoriais são células bipolares, incluindo as encontradas na retina e no epitélio olfativo. Os mecanorreceptores que transmitem toque, pressão e dor para a medula espinhal são variantes de células bipolares chamadas células pseudo-unipolares [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Squire et al. 2012, Bear, Connors e Paradiso 2007].

Neurônios multipolares predominam no sistema nervoso dos vertebrados. Eles têm um único axônio, e, normalmente, muitos dendritos emergindo a partir de vários pontos em torno do corpo da célula. Células multipolares variam muito na forma, especialmente no comprimento dos seus axônios e no número, comprimento, e complexidade das ramificações dos dendritos. Normalmente, o número e extensão dos seus dendritos é correlacionado com o número de contatos sinápticos existentes [Kandel, Schwartz e Jessell 2003,Squire et al. 2012,Bear, Connors e Paradiso 2007].

Além da classificação morfológica dos neurônios, podemos também caracterizá-los sob o ponto de vista do seu padrão de disparos em resposta a um estímulo. Hodgkin foi pioneiro em propor uma classificação geral para neurônios sob o aspecto funcional [Hodgkin 1948], constituída por três classes. A classificação se baseia no comportamento da curva f-i do neurônio (curva que relaciona a amplitude de um pulso quadrado de corrente aplicada à célula, colocada no eixo horizontal, com a frequência de disparos da célula, colocada no eixo vertical). Ao injetar uma corrente constante (pulso quadrado) no soma de um neurônio suficientemente forte para provocar a ocorrência de disparos, podemos contabilizar a frequência de disparos, que pode variar em função da amplitude da corrente. Dependendo da célula, o comportamento da sua curva f-i pode ser classificado em três tipos: Neurônios de tipo 1, que disparam com frequência tão pequena quanto possível; Neurônios de tipo 2, que disparam a partir de uma frequência mínima; e Neurônios de tipo 3, que disparam apenas uma vez quando estimulados [Kandel, Schwartz e Jessell 2003].

Outros estudos foram realizados com o intuito de generalizar os comportamentos de resposta dos neurônios a injeções de pulsos de corrente, porém levando em conta padrões no trem de disparo e não apenas a excitabilidade da célula. A classificação eletrofisiológica de um neurônio leva em consideração aspectos como adaptação, existência de salva ou rajada de disparos, intervalo entre potenciais de ação, etc. A importância da classificação eletrofisiológica se deve ao fato de a variabilidade morfológica dos neurônios ser muito grande, o que dificulta o seu entendimento do ponto de vista funcional. Além disso, ela se baseia numa das características mais importantes de um neurônio, ou seja, a sua própria resposta ou a sua relação entrada-saída característica.

Os primeiros estudos sobre classificação eletrofisiológica de neurônios foram feitos em *in vitro* por Connors *et al.* [Connors, Gutnick e Prince 1982] e McCormick *et al.* [McCormick et al. 1985]. Posteriormente, outros estudos *in vivo* foram feitos com neurônios do córtex visual primário de gatos e eles mostraram que o padrão de disparos é suficientemente uniforme para permitir a definição do conceito de classe eletrofisiológica [Nowak et al. 2003, Contreras 2004].

Podemos também abordar um neurônio do ponto de vista matemático como um sistema dinâmico, e assim classificar esse sistema estudando o mecanismo de transição repouso-disparo através de ferramentas como análise de estabilidade e teoria de bifurcações. Essas transições são mudanças que ocorrem na topologia do espaço de fase, denominadas de bifurcações. Os tipos de bifurcações para o caso em que se varia apenas um parâmetro (amplitude de corrente, por exemplo) são: bifurcação nó-sela, bifurcação nó-sela sobre ciclo invariante, bifurcação de Andronov-Hopf subcrítica e bifurcação de Andronov-Hopf supercrítica [Izhikevich 2005]. Podemos relacionar essa classificação com a classificação de Hodgkin. Neurônios do tipo 1 são neurônios cuja transição repouso-disparo se dá via bifurcação nó-sela sobre ciclo invariante, enquanto que neurônios do tipo 2 são aqueles cuja transição repouso-disparo se dá via os outros três tipos de bifurcações.

1.2 O Córtex

O córtex cerebral ou neocortex ocupa cerca de 80% do volume do cérebro. Ele esta relacionado ao processamento sensorial, memória, atenção, consciência, linguagem e pensamento. Convencionalmente é dividido em 6 camadas, podendo, em alguns casos, existir subdivisões. Essa divisão vertical em camadas leva mais em consideração o aspecto anatômico do córtex, mas é possível também dividi-lo horizontalmente levando em consideração aspectos funcionais.

1.2.1 Arquitetura Cortical

O neocortex apresenta diversas circunvoluções, formada por sulcos e regiões elevadas, os giros. A razão para essa forma complexa não é bem estabelecida. Uma provável explicação seria que essa estrutura foi formada durante a evolução para acomodar o aumento do número de neurônios. A espessura do córtex não varia substancialmente entre diferentes espécies, permanecendo no intervalo de 1 a 4 mm [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Carlo e Stevens 2013]. A área da superfície, em contraponto, é expressivamente maior em primatas superiores, em particular no cérebro humano. O número de neurônios no córtex cerebral é um fator crucial na capacidade de processamento de informações do córtex. A informação no neocórtex é processada através das camadas em conjuntos interconectados de neurônios denominados de colunas ou módulos. Os neurônios que compõe uma mesma coluna tendem a ter propriedades de resposta muito semelhantes, possivelmente porque formam uma rede local de processamento [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Bear, Connors e Paradiso 2007, Schunke et al. 2007, Waxman 2009, Economo 2009, Squire et al. 2012, Purves et al. 2008]. Um aumento na área de superfície do córtex permite um maior número de módulos e, assim, proporciona uma maior capacidade de processamento de informação.

O córtex cerebral é dividido em quatro lobos principais nomeados em acordo com sua localização em relação aos ossos cranianos: frontal, parietal, temporal e ocipital. Cada lobo é composto por diversos domínios funcionais distintos. O lobo temporal, por exemplo, tem regiões distintas que são relacionadas com funções auditiva, visual e de memória. Há duas regiões adicionais do córtex cerebral que são o córtex cingulado, que circunda a superfície dorsal do corpo caloso, e o córtex insular (ínsula) que não é visível da superfície devido ao crescimento excessivo dos lobos frontal, parietal e temporal. Os quatro lobos são delimitados através dos principais sulcos existentes no córtex: o sulco lateral e o sulco central. O sulco lateral separa o lobo temporal dos lobos frontal e parietal. O córtex insular forma o limite medial do sulco lateral. O sulco central corre medial e lateralmente na superfície dorsal do hemisfério e separa os lobos frontal e parietal [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Schunke et al. 2007, Waxman 2009, Economo 2009].

Diversas áreas do córtex cerebral são dedicadas para o processamento de informação sensorial ou a entrega de comandos motores. Além disso, uma área dedicada a uma determinada modalidade sensorial ou função motora é composta por várias áreas especializadas que possuem papéis distintos no processamento de informações. Estas áreas são conhecidas como áreas sensoriais ou motoras primárias, secundárias e terciárias, dependendo da sua proximidade com as vias motoras e sensoriais periféricas. Por exemplo, o córtex motor primário é umas das áreas responsáveis pelos movimentos voluntários dos membros e tronco. Ele é chamado de primário pois é composto por neurônios que enviam projeções diretamente sobre a medula espinhal para ativação dos neurônios motores somáticos. As áreas sensoriais primárias recebem a maior parte de suas informações diretamente do tálamo [Kandel, Schwartz e Jessell 2003,Schunke et al. 2007,Waxman 2009,Economo 2009].

O córtex visual primário está localizado no polo caudal do lobo occipital, delimitado pelo sulco calcarino. O córtex auditivo primário está localizado no lobo temporal e está associado com uma série de giros (giros de Heschl) no sulco lateral. O córtex somatossensorial primário está localizado caudalmente ao sulco central no giro pós-central, no lobo parietal.

Cada área sensorial primária transmite informação para uma área adjacente de ordem superior (ou área de associação unimodal), que apura a informação de uma única modalidade sensorial. Cada área de ordem superior envia suas saídas para áreas de associação multimodais que integram informações de duas ou mais modalidades sensoriais e coordenam esta informação com os planos de ação [Kandel, Schwartz e Jessell 2003,Bear, Connors e Paradiso 2007,Schunke et al. 2007,Waxman 2009, Economo 2009, Squire et al. 2012, Purves et al. 2008].

O córtex motor primário, localizado no polo rostral do sulco central, está intimamente associado com os sistemas motores da medula espinhal. Células corticais influenciam os neurônios no corno anterior da medula espinhal, responsável por movimentos musculares. Considerando que as áreas sensoriais primárias do córtex são o local inicial de processamento cortical da informação sensorial, o córtex motor primário é o local final no córtex para os comandos de processamento motor [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Bear, Connors e Paradiso 2007, Schunke et al. 2007, Waxman 2009, Economo 2009, Squire et al. 2012, Purves et al. 2008].

Conforme mencionado anteriormente, o córtex cerebral é organizado em camadas de células. O número de camadas e os detalhes de sua organização funcional variam ao longo do córtex. A forma mais típica do neocortex contém seis camadas, numeradas a partir da superfície externa (pia-máter) do córtex até a matéria branca [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Bear, Connors e Paradiso 2007, Schunke et al. 2007, Waxman 2009, Economo 2009]. Podemos, de maneira geral, descrever as camadas corticais da seguinte maneira :

- A Camada I é chamada de camada molecular. É uma camada composta por poucos neurônios. É também ocupada por dendritos das células localizadas mais profundamente no córtex e por axônios que atravessam ou formam conexões nesta camada.
- A Camada II é composta principalmente por pequenas células granulares densamente agrupadas. É chamada de camada de células granulares externa.
- A Camada III contém uma variedade de tipos de células, sendo que a maioria tem a forma piramidal; os neurônios localizados mais profundamente na camada III são tipicamente maiores do que aqueles localizados mais superficialmente. A camada III é chamada de camada de células piramidais externa.
- A Camada IV, como a camada II, é constituída principalmente por células granulares e é chamada de camada de células granulares interna.

- A Camada V, a camada de células piramidais interna, contém principalmente células com forma piramidal e é chamada de camada de células piramidais interna.
- A Camada VI é uma camada bastante heterogênea de neurônios e, portanto, é chamada de camada polimórfica ou multiforme.

Embora cada uma das camadas do córtex cerebral seja definida principalmente pela presença ou pela ausência de corpos de células neuronais específicas, cada camada contém também elementos adicionais. Assim as camadas I-III contêm os dendritos apicais de neurônios que têm os seus corpos celulares nas camadas V e VI, enquanto que as camadas V e VI contêm os dendritos basais de neurônios com corpos celulares nas camadas III e IV.

Nem todas as regiões corticais têm a mesma organização laminar. Por exemplo, o giro pré-central, que funciona como o córtex motor primário, praticamente não tem camada de células granulares interna (camada IV). Em contraste, a região do córtex occipital que funciona como o córtex visual primário tem uma camada IV extremamente expressiva que é tipicamente subdividida em pelo menos três subcamadas. A expressividade ou a falta de expressividade da camada IV pode ser entendida levando em conta as conexões que se originam do tálamo, pois a camada IV é o principal alvo das informações sensoriais que chegam do tálamo.

Em animais altamente visuais, tais como os seres humanos, o núcleo geniculado lateral do tálamo fornece uma entrada importante e altamente organizada para a camada IV do córtex visual primário. O córtex motor, por outro lado, é praticamente uma região de saída do neocórtex e assim recebe pouca informação sensorial diretamente a partir do tálamo. Sob esse ponto de vista pode-se classificar regiões do córtex de acordo com a expressividade de determinadas camadas, em córtex heterotípico, podendo ser córtex granular (koniocórtex) ou córtex agranular, e em córtex homotípico. No caso de córtices sensoriais, as camadas 2 e 4 são bem expressivas, sendo assim classificadas como córtex granular ou koniocortex [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Shepherd et al. 2004].

As estruturas do córtex visual primário ou motor não são protótipos para todo o neocórtex. O neurologista e psiquiatra Korbinian Brodmann foi um dos primeiros estudiosos do córtex cerebral a usar a informação das estruturas citoarquitetônicas e da organização das células em regiões corticais para definir fronteiras entre as áreas corticais. Enquanto a demarcação de Brodmann parece coincidir em parte com informações mais recentes sobre as funções do neocórtex, o método citoarquitetônico sozinho não capta a sutileza ou a variedade das funções de todas as regiões do córtex [Kandel, Schwartz e Jessell 2003].

Embora haja de fato uma separação anatômica entre as áreas corticais que recebem os sinais sensoriais provenientes dos órgãos sensoriais na periferia do corpo, estudos recentes têm mostrado que estas assim chamadas áreas sensoriais primárias podem, contingencialmente, processar estímulos provenientes de mais de um órgão sensorial [Falchier et al. 2002, Clavagnier, Falchier e Kennedy 2004, Lakatos et al. 2007]. Esse fenômeno de cruzamento no processamento de modalidades sensoriais é denominado *metamodalidade* [Pascual-Leone e Hamilton 2001].

O processamento cruzado de modalidades sensoriais não parece ser apenas um fenômeno incidental de importância secundária, resultante da extensa malha de conexões cerebrais, mas sim um recurso usado pelo cérebro para otimizar o processamento de informação de acordo com a tarefa de percepção sensorial em andamento [Vasconcelos et al. 2011]. Por exemplo, estudos com humanos cegos demonstram que há uma ativação importante do córtex visual primário (V1) durante a leitura Braile, cujos estímulos seriam unicamente táteis, e que esse processamento cruzado é funcionalmente relevante [Cohen et al. 1997].

Mesmo em indivíduos normais, isto é, sem défices em algum órgão sensorial, a metamodalidade parece ser funcionalmente relevante. Vasconcelos et al. [Vasconcelos et al. 2011], em um estudo com ratos em atividade espontânea de exploração de um ambiente no escuro, observaram que neurônios do córtex somatossensorial primário (S1) são ativados por estímulos visuais e que neurônios do córtex visual primário (V1) são ativados por estímulos táteis. Usando classificadores de padrões, eles mostraram que a informação contida na resposta da área sensorial não correspondente a modalidade do estimulo é suficiente para diferenciar estímulos distintos.

1.2.2 Entrada Cortical

O tálamo é a principal fonte de entradas para o córtex, realizando projeções em todas as áreas corticais e fornecendo a entrada para a maioria das camadas do córtex. O tálamo é uma estrutura oval que constitui a porção dorsal do diencéfalo. É a estrutura responsável pela transmissão dos estímulos sensoriais para as áreas sensoriais primárias do córtex cerebral, porém é considerada mais do que uma simples estação de retransmissão ou de relé [Kandel, Schwartz e Jessell 2003,Noback et al. 2005,Squire et al. 2012,Waxman 2009]

O tálamo é um bom exemplo de uma região cerebral constituída por vários núcleos bem definidos. Alguns desse núcleos recebem informações específicas para uma modalidade sensorial e projetam para uma área específica do neocortex [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Noback et al. 2005, Squire et al. 2012, Waxman 2009].

Os núcleos talâmicos integram e transmitem informações para os sistemas sensoriais, motores, límbico e motivacionais. Alguns desempenham um papel crítico na sensação e controle motor. Essas estruturas também parecem exercer importante papel na transferência de informação de uma parte do córtex para outra [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Noback et al. 2005].

Os núcleos talâmicos podem ser agrupados em núcleos de relé (ou específicos) e núcleos com projeção difusa (ou não específicos). Núcleos pertencentes ao primeiro grupo têm relações específicas e seletivas com regiões particulares do neocórtex, enquanto que núcleos pertencentes ao segundo grupo enviam projeções para várias regiões corticais e subcorticais [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Noback et al. 2005].

As projeções talâmicas são mais densas nas camadas mediais do córtex, constituindo cerca de 5% - 10% das sinapses existentes naquelas camadas. As entradas talâmicas podem ser divididas em vias não específicas que fazem projeções em vastas áreas do córtex, principalmente nas camadas 1 e 2, e vias específicas que se projetam para o meio da camada 4 e em menor quantidade para camada 3 e para camada 6 de maneira topograficamente precisa, especialmente nas regiões sensoriais. Segregações adicionais de entradas aferentes podem ser observadas no córtex visual primário em primatas. As áreas sensoriais e motoras primárias geralmente preservam o maior detalhe da topografia, que se degrada progressivamente ao longo das áreas corticais de ordem secundária e terciária e superior [Shepherd et al. 2004, Kandel, Schwartz e Jessell 2003].

Além do tálamo, o córtex recebe projeções de outras regiões subcorticais. Mais de 20 diferentes estruturas subcorticais que enviam projeções para o neocortex já foram identificadas. As contribuições destas diferentes vias variam de uma área cortical para outra e entre espécies [Shepherd et al. 2004].

1.2.3 Neurônios no Córtex

Os neurônios no córtex tem formas e tamanhos variados. Rafael Lorente de Nó, um estudante de Santiago Ramón y Cajal, utilizou o método de Golgi para identificar mais de 40 tipos diferentes de neurônios corticais com base na distribuição de seus dendritos e axônios. Em geral, os neurônios do córtex, como em outros lugares, podem ser definidos como neurônios de projeção e interneurônios locais. Ainda sob os aspecto morfológico, no córtex podemos agrupar as células em dois grandes grupos: neurônios com espinhas dendríticas, de natureza excitatória, e neurônios sem espinhas dendríticas (*smooth*), de natureza inibitória. Neurônios com espinhas dendríticas podem ser divididos em células piramidais e células estreladas [Abeles 1991, Shepherd et al. 2004].

Neurônios de projeção normalmente têm corpos celulares em forma piramidal. Eles se situam principalmente nas camadas III, V e VI e utilizam o aminoácido excitatório glutamato como o seu transmissor primário. As células piramidais são o tipo de neurônio mais abundante no córtex (70%). São encontradas em todas as camadas, exceto na camada um. Têm como característica morfológica principal o dendrito apical que pode se estender através de todas as camadas do córtex acima do soma. É o principal provedor de entrada excitatória em sua área e a principal saída para outras áreas corticais e estruturas subcorticais. Mesmo dentro de sua classificação, os neurônios piramidais podem ser subdivididos de acordo com sua morfologia e/ou funcionalidade.

Interneurônios locais que usam o neurotransmissor inibitório ácido γ -amino-butírico (GABA) constituem de 20 – 25% dos neurônios no neocórtex e podem ser encontrados em todas as camadas. Vários tipos de interneurônios GABAérgicos são diferenciados através do seus padrões de conexões e dos co-transmissores que contêm. Consistem em neurônios sem espinhas dendríticas

(*smooth cells*) e podem ser classificados em diversos subtipos, o mais abundante é o das células em cesto, que foi pela primeira vez descrito por Ramon y Cajal. Tal como acontece com as células em cesto no cerebelo e hipocampo, a convergência de múltiplos axônios de células em cesto forma um ninho ou cesto em torno do soma de seus alvos, geralmente células piramidais. Estudos mais recentes, no entanto, têm mostrado que os botões das células em cesto formam a maioria de suas sinapses nos dendritos de neurônios piramidais. Nas camadas superficiais e profundas, a principal característica da arborização axonal da célula em cesto é a extensão lateral do axônio. No entanto, as células em cesto profundas também podem estender sua arborização para as camadas superficiais verticalmente acima do seu soma (Kisvarday et ai., 1987). Da mesma forma, as células em cesto superficiais podem estender sua arborização para camadas profundas abaixo ao seu soma. Nas camadas médias a arborização axonal das células em cesto é mais compacta [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Shepherd et al. 2004].

Dentre outras células inibitórias que não são classificadas como células em cesto podemos citar: células em forma de candelabro, neurônio de Retzu-Cajal (camada 1), neurônios pequenos da camada 1, célula de duplo buquê, célula bitufada e célula de Martinotti.

O neocórtex também tem uma população de interneurônios excitatórios, localizados principalmente na camada IV (córtex granular). São neurônios com espinhas dendríticas denominados células estreladas. Ocasionalmente, esses neurônios enviam projeções para outras camadas, porém, em sua maioria, as projeções desses neurônios são confinadas à camada a que pertencem. Sua característica principal é seu formato que lembra uma estrela e a ausência de dendrito apical. Essas células utilizam o aminoácido glutamato como transmissor, formando sinapses com os neurônios perto do corpo celular. Esses interneurônios excitatórios são os principais destinatários da informação sensorial do tálamo. Além disso, em comparação as células piramidais, as células estreladas recebem mais conexões excitatórias e contém um menor número de espinhas dendríticas [Kandel, Schwartz e Jessell 2003, Shepherd et al. 2004].

Do ponto de vista da classificação eletrofisiológica, podemos encontrar no córtex cinco classes principais [Nowak et al. 2003, Contreras 2004]: neurônios de

disparo regular (DRG), neurônios com tendência intrínseca para disparo em rajada (IRJ), neurônios de disparo rápido (DRP), neurônios de disparo rápido e repetitivo em rajada (RRR) e neurônios com baixo limiar de disparo (BLD). Os neurônios das classes DRG, IRJ e RRR são quase sempre piramidais e excitatórios enquanto que os neurônios das classes DRP, e BLD são não piramidais e inibitórios [Nowak et al. 2003, Contreras 2004]. Especificamente na camada 1 encontramos células inibitórias diferenciadas com comportamento eletrofisiológico marcado por uma atraso no primeiro disparo, aqui denominados de neurônios de disparo com atraso (DCA) [Chu, Galarreta e Hestrin 2003].

1.2.4 Córtex em números: Córtex Visual Primário

Segundo estudo de Beaulieu e Colonnier, a distribuição de neurônios no córtex visual primário de gatos, com a área de $399mm^2$, está divida da seguinte maneira: na camada 1 encontram-se $0, 5 \cdot 10^6$ neurônios, sendo que 97% deles são neurônios gabaérgicos; nas camadas 2/3 encontram-se $10, 58 \cdot 10^6$ neurônios, sendo que 22% são gabaérgicos; na camada 4 encontram-se $2, 36 \cdot 10^6$ neurônios, sendo que 18% são gabaérgicos; na camada 5 encontram-se $10, 93 \cdot 10^6$ neurônios, sendo que 20% são gabaérgicos: na camada 6 encontram-se $6, 92 \cdot 10^6$ neurônios, sendo que 17% são gabaérgicos. No mesmo trabalho foi contabilizada a distribuição de sinapses por camada; na camada 1 há $21, 54 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 15,8% são sinapses simétricas; na camada 4 há $61, 32 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 15,8% são sinapses simétricas; na camada 5 há $15, 36 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 15,8% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas; na camada 6 há $22, 93 \cdot 10^9$ sinapses, sendo que 16,2% são sinapses simétricas [Beaulieu e Colonnier 1983, Shepherd et al. 2004].

1.3 Modelagem de Neurônios

A modelagem de redes neurais biologicamente plausíveis tem como objeto de estudo o entendimento ou, pelo menos, a "emulação" de determinados comportamentos observados in vivo. Porém, a partir de que escala devemos construir uma rede? A resposta depende de que elementos pretende-se levar em consideração,
envolvendo desde a complexidade de processos metabólicos e dos mecanismos de transdução ou da dinâmica de canais iônicos de um neurônio até a arquitetura da rede em si (localização de neurônios, arborização dendrítica, ligações sinápticas, etc).

1.3.1 Propriedades Elétricas do Neurônio

Antes de iniciarmos a discussão sobre estratégias de modelagem de neurônios (sob o aspecto funcional), faremos uma breve revisão sobre conceitos básicos da eletrofisiologia do neurônio.

A atividade elétrica em um neurônio é localizada na membrana celular. A membrana celular é composta por uma bicamada lipídica que é essencialmente impermeável à maioria das moléculas. A característica isolante da membrana celular atua como um capacitor, separando cargas entre a face interior e a face exterior da membrana. Diversas proteínas que atuam como canais condutores de íons estão inseridas na membrana e diminuem a resistência da membrana para o fluxo de íons. Essa resistência depende da densidade e do tipo do canal iônico. Muitos dos canais são altamente seletivos, permitindo apenas a passagem de um determinado tipo de íon.

Um neurônio típico recebe a entrada da ordem de dezena de milhares de outros neurônios através de contatos em sua árvore dendrítica denominados de sinapses. Essas entradas produzem correntes elétricas através da membrana celular que alteram o potencial de membrana do neurônio (diferença de potencial elétrico entre o meio intracelular e o meio extracelular). As correntes sinápticas produzem mudanças no potencial da membrana celular chamadas de potenciais pós-sinápticos (*PSPs*, do nome em inglês). Pequenas correntes sinápticas produzem pequenos *PSPs* e correntes sinápticas maiores produzem *PSPs* significativos que podem ser amplificados pelos canais iônicos sensíveis à voltagem de membrana e levar à geração de um potencial de ação ou *spike*, que consiste em uma mudança abrupta e transiente da voltagem da membrana que se propaga para outros neurônios através do axônio [Gerstner e Kistler 2002, Schutter 2009, Izhikevich 2005, Dayan e Abbott 2002].

A maioria dessas correntes iônicas são constituídas por quatro espécies iônicas: sódio (Na+), potássio (K+), cálcio (Ca2+), ou cloreto (Cl-). Os três primeiros íons carregam uma carga positiva (cátions) e o quarto íon carrega uma carga negativa (aniôn). As concentrações desses íons nos meios intracelular e extracelular são distintas, gerando um gradiente eletroquímico. O meio extracelular tem elevadas concentrações de Na+ e Cl- e uma concentração relativamente elevada de Ca2+. O meio intracelular tem elevadas concentrações de K+ e de moléculas mais complexas carregadas negativamente (geralmente indicadas por A-) [Gerstner e Kistler 2002, Schutter 2009, Izhikevich 2005, Dayan e Abbott 2002].

O fluxo pela membrana dos íons Na+ e Ca2+ não é significativo no estado de repouso do neurônio, em contraponto ao fluxo dos íons K+ e Cl-. Isto, contudo, não elimina a concentração assimétrica por duas razões [Izhikevich 2005]:

- Redistribuição passiva: Os ânions impermeáveis A- atraem mais K+ para dentro da célula e repelem mais Cl- para fora da célula, criando gradientes de concentração.
- Transporte ativo: A célula gasta energia bombeando íons para dentro e para fora da célula através de bombas iônicas. Por exemplo, a bomba de sódio-potássio bombeia três íons de Na+ para fora da célula para cada dois íons de K+ bombeados para dentro, mantendo assim os gradientes de concentração.

Há duas forças que atuam sobre cada espécie de íon que passa através de canais de membrana: o gradiente de concentração e o gradiente de potencial elétrico. Os íons movem-se através da membrana na direção contrária à do seu gradiente de concentração. Por exemplo, os íons K+ tendem a se difundir para fora da célula porque a concentração de K+ no interior da célula é maior que no exterior. Porém, ao sair da célula os íons K+ carregam uma carga positiva para fora e deixam uma carga líquida negativa no interior da célula. As cargas positivas e negativas se acumulam sobre os lados opostos da superfície da membrana, criando assim um gradiente de potencial elétrico através da membrana (voltagem de membrana). Esse potencial retarda a difusão do K+, uma vez que os íons K+ são atraídos para o interior carregado negativamente e repelidos do exterior carregado positivamente. O equilíbrio é alcançado quando o gradiente de concentração e o gradiente de potencial elétrico exercem forças iguais e opostas que contrabalançam uma à outra, de maneira que a corrente líquida através da membrana é zero. O valor de tal potencial de equilíbrio depende das espécies iônicas e é dado pelo potencial de Nernst [Gerstner e Kistler 2002, Schutter 2009, Izhikevich 2005, Dayan e Abbott 2002].

Quando o potencial de membrana é igual ao potencial de equilíbrio para um dado íon, por exemplo, o íon de potássio, a corrente líquida desse íon é igual a zero. Caso contrário, o corrente líquida do íon é igual à diferença entre o potencial de membrana e o seu potencial de Nernst, multiplicada pela condutância (inverso da resistência) associada ao canal do íon em questão. Quando a condutância é constante, a corrente é ôhmica. Em geral, porém, as correntes iônicas nos neurônios não são ôhmicas, uma vez que as condutâncias podem depender do tempo, do potencial da membrana, da concentração interna de vários mensageiros intracelulares e da concentração externa de neurotransmissores ou neuromoduladores. É o comportamento não linear, dependente do tempo e da voltagem, das condutâncias que permite que um neurônio possa gerar um potencial de ação [Gerstner e Kistler 2002, Schutter 2009, Izhikevich 2005, Dayan e Abbott 2002].

1.3.2 Modelando Neurônios

A literatura de neurociência computacional está repleta de modelos de neurônios pulsados pontuais, isto é, modelos matemáticos de neurônios sem extensão espacial (pontuais) e que emitem disparos (pulsados). Em um extremo, há modelos que usam o formalismo de Hodgkin-Huxley, criado a partir dos trabalhos de Alan L. Hodgkin e Andrew Huxley [Hodgkin e Huxley 1952, Dayan e Abbott 2002, Izhikevich 2005, Gerstner e Kistler 2002, Schutter 2009]. Nesses trabalhos, Hodgkin e Huxley mapearam o comportamento dos canais iônicos no axônio gigante de lula e propuseram modelos matemáticos que descrevem o comportamento de tais canais assim como o comportamento da voltagem de membrana do axônio gigante da lula.

Os modelos construídos com base no formalismo de Hodgkin-Huxley são tipicamente compostos por um número variável de correntes iônicas. As correntes iônicas são descritas matematicamente em termos de variáveis de ativação e/ou inativação [Hille 2001]. A vantagem desses modelos é que eles podem ser usados para ajustar quantitativamente a dinâmica de neurônios reais. A desvantagem é que eles são altamente não lineares e descritos por um grande número de variáveis, o que torna a análise matemática do seu comportamento extremamente difícil e faz com que as simulações numéricas de redes em larga escala muito dispendiosas computacionalmente.

O formalismo de Hodgkin-Huxley se baseia na construção de um modelo de circuito elétrico equivalente para a membrana celular. Em linhas gerais, a bicamada lipídica da membrana celular é representada por um capacitor e, em paralelo a ele, são colocados, para cada tipo de canal iônico, um conjunto de condutância e bateria onde a condutância tem comportamento não linear dependente do tempo e da voltagem e a bateria representa o potencial de Nernst do íon em questão [Dayan e Abbott 2002, Izhikevich 2005, Gerstner e Kistler 2002, Schutter 2009].

No outro extremo de modelagem situa-se o chamado neurônio integra-e-dispara (IF, do nome em inglês), introduzido há aproximadamente um século por Lapicque [Stein 1965,Brunel e Rossum 2007]. O neurônio integra-e-dispara é um modelo muito simples de neurônio pulsado descrito por uma variável que representa o potencial de membrana com um valor de repouso estável. Devido à sua simplicidade, ele não é capaz de reproduzir a ampla diversidade de comportamentos observados em neurônios reais. Por outro lado, esta mesma simplicidade é o que permitiu o seu estudo analítico e a sua caracterização em grande detalhe. Além disso, a sua simplicidade permite simulações numéricas de redes em larga escala [Schutter 2009].

Um ampla classe de modelos pode ser encontrada entre estes dois extremos. A ideia de tais modelos é a de simplificar o formalismo de Hodgkin-Huxley, porém mantendo comportamentos dinâmicos de interesse que não estão presentes no modelo integra-e-dispara. O objetivo é (1) entender melhor determinados comportamentos dinâmicos estudando o modelo matematicamente mais compacto que os exibe e (2) obter o modelo computacionalmente mais barato (e possivelmente matematicamente analisável) para utilizar em estudos de redes. A seguir estão listados alguns modelos de neurônios:

- Integra-e-dispara com dinâmicas subliminares não triviais: o neurônio ressoa-e-dispara [Izhikevich 2001] e o neurônio integra-e-dispara generalizado (GIF, do nome em inglês) [Richardson, Brunel e Hakim 2003].
- Modelos excitáveis com duas variáveis: FitzHugh-Nagumo [FitzHugh 1961,

Nagumo, Arimoto e Yoshizawa 1962] e Morris-Lecar [Morris e Lecar 1981]

- Modelos excitáveis de uma variável, como o quadrático (QIF), modelo theta [Ermentrout e Kopell 1986, Ermentrout 1996] e o modelo integra-e-dispara exponencial (EIF) [Fourcaud-Trocmé et al. 2003]
- modelos integra-e-dispara com adaptação na taxa de disparo (ALIF) [Treves 1993, Ermentrout 1998, Meunier e Borejsza 2005].
- modelo integra-e-dispara-ou-rajada (IFB) [Smith et al. 2000].

Por último, citamos também o modelo de Izhikevich, um modelo de duas variável que pode reproduzir muitas das dinâmicas observadas em neurônio reais dependendo dos valores assumidos pelos parâmetros que definem o modelo [Izhikevich 2003,Izhikevich 2005]

Os modelos simplificados, isto é, os modelos que não seguem o formalismo de Hodgkin-Huxley, são formados por variáveis que nem sempre representam diretamente condutâncias iônicas reais, mas que reproduzem boa parte das características dos potenciais de membrana encontradas nas células reais. Alguns desses modelos são baseados nos mecanismos dinâmicos envolvidos no processo de transição entre o repouso e o disparo de um potencial de ação por um neurônio. Sob o ponto de vista da teoria de sistemas dinâmicos esse processo é uma transição topológica no espaço de fase denominada de bifurcação [Strogatz 1994, Kuznetsov 1995, Izhikevich 2005].

Os modelos citados acima são modelos pontuais, que desconsideram a extensão espacial de um neurônio. Uma abordagem bastante utilizada para a modelagem de neurônios com extensão espacial é a modelagem compartimental de neurônios proposta por Wilfred Rall [Rall 1967, Rall 1989]. A modelagem compartimental consiste na discretização em segmentos de um determinado neurônio, em que cada segmento pode ser considerado como um modelo pontual. Desta forma, a busca de uma maior fidelidade estrutural e funcional na modelagem de um neurônio demanda a construção de diversos compartimentos. Isso, porém, implica em um determinado custo computacional que pode tornar a modelagem proibitiva, principalmente quando o objetivo final é a construção de redes contendo esses modelos de neurônios. Uma alternativa à modelagem de um grande número de compartimentos consiste na redução de número de segmentos do neurônio para um pequeno número de compartimentos equivalentes nas suas propriedades elétricas [Rall 1989].

Apesar dessa variedade de possibilidades, deve ser objeto de preocupação quais das diversas grandezas possíveis devem ser consideradas na modelagem neural. Não se pode dizer que uma estratégia de modelagem é superior a outra. Quando o interesse do modelador está centrado no estudo do comportamento de uma rede de muitos neurônios, torna-se mais interessante usar modelos com poucos compartimentos ou mesmo neurônios pontuais, pois eles têm baixo custo computacional e seu comportamento, na maioria das vezes, se aproxima muito bem dos modelos de maior complexidade.

1.4 Teoria de Grafos e Redes Complexas

O estudo de redes, na forma de teoria dos grafos, é um dos pilares fundamentais da matemática discreta. Podemos considerar seu início na famosa solução do problema das pontes de Königsberg pelo matemático Leonhard Euler em 1735, porém a teoria dos grafos ganhou corpo principalmente no século XX [Newman 2003]

Uma rede (ou grafo) é um conjunto de itens denominados de vértices ou nós, com as conexões entre eles denominadas de arestas. Na natureza, a existência de sistemas que podem ser considerados como redes é bem frequente. Podemos incluir alguns exemplos como a Internet, as redes sociais, as redes organizacionais, redes neurais, redes metabólicas, redes de distribuição, como vasos sanguíneos ou rotas de entrega postal, redes de citações entre os trabalhos, e muitos outros. Além disso, um grafo pode ser direcionado ou não. Em um grafo direcionado (dígrafo), cada aresta tem um sentido que conecta um vértice origem a um vértice destino [Newman 2003, Costa et al. 2007, Claudius 2008].

1.4.1 Coeficiente de Agrupamento

Uma propriedade que pode ser encontrada em muitas redes é a presença de um grande número de laços de tamanho três, ou seja, se o vértice i está ligado aos vértices $j \in k$, existe uma elevada probabilidade dos vértices $j \in k$ estarem conectados um ao outro. Um exemplo em uma rede de amizades seria: se B e C são amigos de A, existe uma alta probabilidade de que B e C serem amigos também. Uma medida usada para quantificar o número de laços de tamanho três em um grafo é o chamado coeficiente de agrupamento [Newman 2003, Costa et al. 2007, Claudius 2008]. Grafos com muitos laços de tamanho três têm coeficiente de agrupamento alto.

Antes de formalizarmos a definição de coeficiente de agrupamento vamos definir alguns conceitos mais básicos. Em redes direcionadas, as arestas são orientadas e a relações entre vizinhos não é necessariamente simétrica. No caso de redes binárias direcionadas, definimos o grau de entrada do nó i como o número de arestas que apontam para i. O grau de saída de um nó i é definido como o número de arestas que se originam a partir de i. Formalmente temos:

$$d_i^{in} = \sum_{j \neq i} a_{ji} \tag{1.1}$$

$$d_i^{out} = \sum_{j \neq i} a_{ij} \tag{1.2}$$

Onde $a_{ij} = 1$ quando o vértice *i* faz conexão com o vértice *j*, caso contrário $a_{ij} = 0$. O grau total é dado pela soma do grau de entrada e do grau de saída.

$$d_i^{tot} = d_i^{in} + d_i^{out} \tag{1.3}$$

Também podemos definir o número de arestas bilaterais entre o vértice i e seus vizinhos, ou seja, o número de vértices j para os quais existe uma aresta no sentido $j \rightarrow i$ e no sentido $i \rightarrow j$

$$d_i^{\leftrightarrow} = \sum_{j \neq i} a_{ij} a_{ji} \tag{1.4}$$

O coeficiente de agrupamento utilizado neste trabalho é o proposto por Fagiolo [Fagiolo 2007], e é dado pela seguinte relação:

$$CC_{i} = \frac{t_{i}}{T_{i}} = \frac{(1/2)\sum_{j}\sum_{h}(a_{ij} + a_{ji})(a_{ih} + a_{hi})(a_{jh} + a_{hj})}{[d_{i}^{tot}(d_{i}^{tot} - 1) - 2d_{i}^{\leftrightarrow}]}$$
(1.5)

O coeficiente de agrupamento para o nó i em grafos binários direcionados é definido como a proporção entre todos os triângulos direcionados realmente formados pelo vértice i (t_i) e o número de todos os triângulos possíveis que o vértice i poderia formar (T_i).

1.4.2 Caminho Mínimo e Propriedade de Mundo Pequeno

Muitas redes no mundo real exibem uma característica que é chamada de propriedade de mundo pequeno, ou seja, a maioria dos vértices podem ser alcançados, a partir dos outros, através de um pequeno número de arestas. Esta característica é encontrada, por exemplo, nas redes sociais, onde todo mundo pode ser alcançado através de uma cadeia curta de relações. Este conceito foi introduzido pelo famoso experimento realizado por Milgram em 1967 [Milgram 1967], que observou que duas pessoas quaisquer da população estão conectados por uma média de seis laços de amizade.

Um dos algoritmos mais usados para se calcular o caminho mínimo entre vértices de um grafo é o algoritmo de Dijkstra. Escolhido um vértice como raiz da busca, o algoritmo calcula o custo mínimo deste vértice em relação a todos os demais vértices do grafo. O algoritmo pode ser usado em grafos direcionados ou não e assume que todas as arestas possuem pesos não negativos.

No algoritmo de Dijkstra, assumimos um conjunto, chamado de VIS, que contém inicialmente apenas o vértice raiz A. Em um ponto qualquer do algoritmo o conjunto VIS contém todos os vértices já visitados para os quais já foram determinados os menores caminhos usando apenas vértices pertencentes a VIS. Para o crescimento do conjunto VIS tomamos o vértice, dentre todos os que ainda não pertencem ao conjunto VIS, com menor distância (dist). Acrescentamos então este vértice a VIS e recalculamos as distâncias (dist) para todos os vértices adjacentes a ele que não estejam em VIS. Caso uma determinada distância calculada seja menor que a anterior, o valor da distância é substituído pelo novo valor calculado. O algoritmo inicia todas as distâncias (dist) com um valor muito grande ("infinito"), exceto a distância relacionada com a raiz da busca, que é iniciado com zero. Vejamos o funcionamento do algoritmo sob uma representação gráfica:

Definimos inicialmente o nó de origem (raiz da busca), neste caso o vértice A, e incluímos este nó em VIS (cor cinza). Atribuímos zero à sua distância. Todos os outros nós tem suas distâncias inicializadas com um valor muito grande ("infinito").



A partir do vértice A consultamos os vértices adjacentes a ele, que no grafo G são os vértices C e B. Para todos os vértices adjacentes, que chamaremos de X, calculamos:

Se dist[X] > dist[A] + peso(A, X)

dist[X] = dist[A] + peso(A, X)

Fim Se



Entre os vértices não pertencentes ao conjunto VIS escolhemos aquele com a menor distância. Neste caso é o vértice B, pois dist[B] = 5.



Incluímos o vértice B em VIS e a partir de B consultamos os vértices adjacentes a ele que não estão contidos em VIS, que no grafo G são os vértices C, D e o E. Para todos os vértices adjacentes, que chamaremos de X, calcula-se: Se dist[X] > dist[B] + peso(B, X)

dist[X] = dist[B] + peso(B, X)

Fim Se



Entre os vértices não pertencentes a VIS escolhemos aquele com a menor distância. Neste caso é o vértice E, pois dist[E] = 7.



Incluímos então E em VIS e, a partir de E, consultamos os vértices adjacentes a ele que não estão contidos em VIS, que no grafo G é apenas o vértice D. Para o vértice D calcula-se: Se

Se dist[D] > dist[E] + peso(E, D)

dist[D] = dist[E] + peso(E, D)

Fim Se



Entre os vértices não pertencentes a VIS escolhemos aquele com a menor distância. Neste caso é o vértice C, pois dist[C] = 8.



Incluímos então C em VIS e a partir de C consultamos os vértices adjacentes a ele que não estão contidos em VIS, que no grafo G é apenas o vértice D. Para o vértice D calcula-se:

```
Se dist[D] > dist[C] + peso(C, D)
```

```
dist[D] = dist[C] + peso(C, D)
```

Fim Se



Entre os vértices não pertencentes a VIS escolhemos aquele com a menor distância. Neste caso o vértice restante é o D.



Por fim fazemos D pertencer a VIS. Neste ponto, todos os vértices já estão em VIS e a busca é finalizada.



1.4.3 Redes Reais

Redes aleatórias exibem propriedade de mundo pequeno, mas com pequenos coeficientes de agrupamento médios. Por outro lado, redes regulares com a alto

coeficiente de agrupamento são fáceis de construir, porém elas exibem grandes caminhos mínimos médios.

A maioria das redes no "mundo real" exibem propriedades estruturais que não são nem características de um grafo aleatório e nem de grafos regulares. Por exemplo, muitas redes empiricamente observadas apresentam comportamento de mundo pequeno. Essas redes caracterizam-se simultaneamente por duas características. Em primeiro lugar, tal como acontece para grafos aleatórios, o diâmetro da rede cresce de maneira logarítmica em relação ao número de vértices. Em segundo lugar, como acontece em redes regulares, as redes de mundo pequeno possuem alto coeficiente de agrupamento, ou seja, dois vizinhos de um determinado nó têm probabilidade de serem vizinhos entre si maior do que em grafos aleatórios.

O modelo mais popular de redes aleatórias com características de mundo pequeno e uma abundância de caminhos curtos foi desenvolvido por Watts e StroGatz [Watts e Strogatz 1998]. A topologia desse modelo está situada entre a de um grafo regular e a de um grafo aleatório, apresentando a propriedade de mundo pequeno e alto coeficiente de agrupamento.

1.5 Objetivo

Este trabalho tem como objetivo estudar redes neurais com topologias inspiradas na arquitetura cortical e a relação entre a topologia e os padrões de atividade auto sustentada que essas redes produzem. Duas topologias foram escolhidas: uma topologia hierárquica e modular construída a partir de regras pré-estabelecidas (*top-down*), e uma topologia em camadas com regras para conexões intra e inter-laminares específicas baseadas em estudos sobre o córtex visual primário de gatos. O trabalho procurará estudar como essas duas diferentes topologias influenciam a existência de atividade auto sustentada na rede neural. Também será estudado se os componentes da rede, neurônios excitatórios e inibitórios e suas classes eletrofisiológicas, exercem influência sobre a atividade auto sustentada. O estudo sempre será feito utilizando-se o espaço de parâmetros composto pelas condutâncias excitatória e inibitórias. Nesse espaço de parâmetros será estudada a dependência do comportamento da borda entre a região de atividade auto sustentada e a região de atividade não auto sustentada (região de transição) com a topologia e o comportamento de disparo dos neurônios das redes.

Capítulo 2

METODOLOGIA

Neste trabalho, todas as simulações foram implementadas na linguagem C/C++. Nas simulações realizadas com computação paralela foi utilizada a biblioteca MPI [Gropp, Lusk e Skjellum 1999]. As equações diferenciais dos modelos de neurônios foram integradas pelo método de Runge-Kutta de quarta ordem com passo de integração igual a 0,01 ms. As simulações foram realizadas nos cluster puma do LCCA-Laboratório de Computação Científica Avançada da Universidade de São Paulo (http://www.usp.br/lcca/tdi.html).

2.1 Modelo Matemático Computacional

2.1.1 Neurônios

Os modelos de neurônios escolhidos para este estudo obedecem ao formalismo de Izhikevich [Izhikevich 2003, Izhikevich 2005]. São neurônios pontuais que emitem disparos (spiking neurons), descritos em geral por duas equações diferenciais, e que reproduzem a maioria dos perfis eletrofisiológicos encontrados no cérebro.

De maneira geral, o modelo de Izhikevich consiste em uma equação diferencial para a voltagem V acoplada com uma equação diferencial para uma variável de recuperação u, esta última podendo ser de dinâmica rápida ou lenta.

2.1.1.1 Neurônio de Disparo Regular

Neurônios de disparo regular (DRG) apresentam comportamento tônico com adaptação na frequência (diminuição da frequência de disparos) em reposta a pulsos de corrente constante. A maioria deles são neurônios do tipo 1, ou seja a frequência de disparos tende a zero quando a amplitude do pulso de corrente diminui. Morfologicamente, esses neurônios são células estreladas da camada 4 e piramidais nas camadas 2,3,5 e 6 [Nowak et al. 2003].

As equações do modelo de Izhikevich que reproduzem o comportamento de disparos de neurônios de disparo regular são dadas abaixo:

$$100\frac{dV}{dt} = 0.7(V+60)(V+40) - u + I_{injected} \qquad se \ V > 35 \qquad (2.1)$$
$$\frac{du}{dt} = 0.03\{-2(V+60) - u\} \qquad V \leftarrow -50, \ u \leftarrow u + 100$$

A figura 2.1 mostra um possível comportamento do Neurônio de Disparo Regular (DRG).



Figura 2.1: Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio de Disparo Regular.

2.1.1.2 Neurônio de Disparo Rápido e Repetitivo em Rajada

Neurônios de disparo rápido e repetitivo em rajada (RRR) produzem rajadas de alta frequência intercaladas com períodos de silêncio em reposta a pulsos de corrente constante. Morfologicamente, correspondem a células estreladas e piramidais nas camadas 2 a 4, mas são mais abundantes na camada 3 [Nowak et al. 2003].

As equações do modelo de Izhikevich que reproduzem o comportamento de disparos dessa classe de neurônios são dadas abaixo:

$$50\frac{dV}{dt} = 1.5(V+60)(V+40) - u + I_{injected} \qquad se \ V > 30 \qquad (2.2)$$
$$\frac{du}{dt} = 0.03\{(V+60) - u\} \qquad V \leftarrow -40, \ u \leftarrow u + 150$$

A figura 2.2 mostra um possível comportamento do Neurônio de Disparo Rápido e Repetitivo em Rajada (RRR).



Figura 2.2: Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio de Disparo Rápido e Repetitivo em Rajada.

2.1.1.3 Neurônio com Tendência Intrínseca para Disparo em Rajada

Neurônios com tendência intrínseca para disparo em rajada (IRJ) produzem uma rajada de alta frequência (menor que a dos neurônios RRR) no início de um pulso de corrente despolarizante e, em seguida, mudam para um padro tônico de disparos de menor frequência. Morfologicamente, correspondem a neurônios piramidais em todas as camadas, mas são mais abundantes na camada 5 [Nowak et al. 2003].

Os neurônios dessa classe são modelados pelas seguintes equações do modelo de Izhikevich:

$$150\frac{dV}{dt} = 1.2(V+75)(V+45) - u + I_{injected} \qquad se \ V > 50 \quad (2.3)$$
$$\frac{du}{dt} = 0.01\{5(V+75) - u\} \qquad V \leftarrow -56, \ u \leftarrow u + 130$$

A figura 2.3 mostra um possível comportamento do Neurônio com Tendência Intrínseca para Disparo em Rajada (IRJ).



Figura 2.3: Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio com Tendência Intrínseca para Disparo em Rajada.

2.1.1.4 Neurônio de Disparo Rápido

Neurônios de disparo rápido (DRP) são interneurônios que disparam tonicamente em alta frequência em reposta a pulsos de corrente constante. São neurônios do tipo 2, ou seja, quando a amplitude do pulso de corrente diminui abaixo de um valor crítico o neurônio entra em estado de repouso (de maneira descontínua). Morfologicamente, correspondem a neurônios sem espinha dendríticas, principalmente células em cesto e em formato de candelabro [Kawaguchi e Kubota 1997], provendo inibição local horizontalmente (intra laminar) [Bacci et al. 2003].

As equações do modelo de Izhikevich que reproduzem o comportamento de disparos dessa classe de neurônios são dadas abaixo:

$$20\frac{dV}{dt} = (V+55)(V+40) - u + I_{injected} \qquad se \ V > 25 \qquad (2.4)$$
$$\frac{du}{dt} = 0.2\{8(V+55) - u\} \qquad V \leftarrow -55, \ u \leftarrow u + 200$$

A figura 2.4 mostra um possível comportamento do Neurônio de Disparo Rápido (DRP).



Figura 2.4: Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio de Disparo Rápido.

2.1.1.5 Neurônio de Disparo com Atraso

Neurônios de disparo com atraso (DCA) apresentam comportamento tônico precedido de um atraso em relação ao início da injeção do pulso de corrente constante. Essa latência aumenta quando a amplitude de corrente diminui e fica próxima do valor de reobase (mínimo valor de corrente capaz de provocar um disparo). Morfologicamente, podem ser encontrados em todas as camadas [Kawaguchi e Kubota 1997], especialmente na camada 1 [Chu, Galarreta e Hestrin 2003].

As equações do modelo de Izhikevich que reproduzem o comportamento de disparos dessa classe de neurônios são dadas abaixo:

$$20\frac{dV}{dt} = 0.3(V+66)(V+40) + 1.2(V_d - V) - u + I_{injected} \qquad se \ V > 30$$
$$\frac{du}{dt} = 0.17\{5(v+66) - u\} \qquad V \leftarrow -45, \ u \leftarrow u + 100$$
$$\frac{dV_d}{dt} = 0.01(V - V_d) \qquad (2.5)$$

A figura 2.5 mostra um possível comportamento do Neurônio de Disparo com Atraso (DCA).



Figura 2.5: Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio de Disparo com Atraso.

2.1.1.6 Neurônio com Baixo Limiar de Disparo

Neurônios com baixo limiar de disparo (BLD) apresentam comportamento tônico com adaptação na frequência bem pronunciada em resposta a pulsos de corrente constante. Eles também produzem disparo após impulsos inibitórios (hiperpolarizantes). Morfologicamente, correspondem a neurônios sem espinha dendríticas, provendo inibição local verticalmente (inter laminar) [Bacci et al. 2003]. Neurônios dessa classe são modelados pelas seguintes equações segundo o formalismo de Izhikevich:

$$100\frac{dV}{dt} = (V+56)(V+42) - u + I_{injected} \qquad se \ V > 40 \qquad (2.6)$$
$$\frac{du}{dt} = 0.03\{8(v+56) - u\} \qquad V \leftarrow -50, \ u \leftarrow u + 20$$

A figura 2.6 mostra um possível comportamento do Neurônio com Baixo Limiar de Disparo (BLD).



Figura 2.6: Perfil eletrofisiológico correspondente ao modelo do Neurônio com Baixo Limiar de Disparo.

2.1.2 Sinapses

O modelo de sinapse adotado nesta tese consiste em adicionar ao modelo do neurônio (equação diferencial que descreve a voltagem da membrana) uma corrente sináptica descrita pela seguinte equação:

$$I_{syn} = g_{syn} \cdot (V - E_{syn})$$

O valor E_{syn} determina se a sinapse é de natureza excitatória ou inibitória e a condutância sináptica g_{syn} tem seu comportamento temporal dependente da ocorrência de potenciais de ação (eventos) no neurônio pré-sináptico. A dinâmica de g_{syn} é descrita pela seguinte equação diferencial:

$$\tau \frac{dg_{syn}}{dt} = -g_{syn}/\tau_{syn}$$

A constante τ_{syn} o tempo característico da sinapse, que determina a rapidez do decaimento do valor da condutância. A cada evento no neurônio pré-sináptico, g_{syn} é ajustado para o valor atual adicionado de uma constante g_{max} ($g_{syn} \leftarrow g_{syn} + g_{max}$), com isso criando um "pacote" sináptico. Esse modelo, portanto, reproduz o fenômeno de facilitação sináptica. A figura 2.7 ilustra a dinâmica da condutância sináptica.

Nas simulações realizadas, foram modelados apenas dois tipos de sinapse: AMPA e GABA-A. A sinapse AMPA tem natureza excitatória com potencial de reversão $E_{syn} = 0mv$ e tempo característico $\tau_{AMPA} = 5.0ms$. A sinapse GABA-A tem natureza inibitória com potencial de reversão $E_{syn} = -70mv$ e tempo característico $\tau_{AMPA} = 6.0ms$ [Dayan e Abbott 2002].

2.1.3 Plasticidade

2.1.3.1 Plasticidade de Curto Prazo

A condutância sináptica pode ser também condicionada plasticidade de curto prazo. A plasticidade de curto prazo atua na produção de pacotes sinápticos levando em conta apenas eventos anteriores oriundos do neurônio pré-sináptico. O modelo consiste na reescala da intensidade da condutância por um fator x, podendo atuar como facilitação ou depressão [Izhikevich e Edelman 2008, Beierlein, Gibson e Connors 2003]. Este fator de escala x é modelado através da seguinte equação diferencial:

$$\tau_x \frac{dx}{dt} = (1-x)$$



Figura 2.7: Perfil da evolução da condutância sináptica (abaixo) em resposta a eventos pré-sinápticos (acima). A coluna da esquerda mostra respostas para eventos isolados e a coluna da direita mostra respostas para eventos sucessivos. Observe no caso de eventos sucessivos a ocorrência de facilitação sináptica (aumento da condutância devido a soma de pacotes sucessivos).

A cada evento, x é ajustado para o valor atual multiplicado por uma constante p ($x \leftarrow px$). A variável x tende a se recuperar ao valor de equilíbrio x = 1 com o tempo característico τ_x . Para valores p < 1 existe depressão sináptica e para valores p > 1 existe facilitação sináptica (ver figura 2.8).

2.1.3.2 Plasticidade de Longo Prazo

A plasticidade de longo prazo atua no fortalecimento ou enfraquecimento dos pesos sinápticos, representados no modelo usado nesta tese por g_{max} . Ela leva em conta a relação entre os instantes de tempo dos potenciais de ação pré-sinápticos e pós-sinápticos (*spike timing dependent plasticity (STDP*)) [Song, Miller e Abbott 2000].



Figura 2.8: Comportamento da condutância sináptica com plasticidade de curto prazo. A figura da esquerda representa o comportamento de facilitação sináptica (p > 1) e a figura da direita representa o comportamento de depressão sináptica (p < 1).

A STDP é uma forma assimétrica e temporal de aprendizado hebbiano induzido pela forte correlação temporal entre os potenciais de ação de neurônios prée pós-sinápticos. Tal como como outras formas de plasticidade sináptica, acredita-se que a STDP está envolvida com aprendizado e armazenamento de informação no cérebro, bem como com o refinamento dos circuitos neuronais do cérebro durante o desenvolvimento.

A STDP faz com que repetidas chegadas de potenciais de ação pré-sinápticos alguns milissegundos antes de potenciais de ação pós-sinápticos levem, em muitos tipos de sinapses, a uma potenciação de longo prazo (LTP) das sinapses. Por outro lado, repetidas chegadas de potenciais de ação pré-sinápticos depois de potenciais de ação pós-sinápticos levam depressão a longo prazo (LTD) da mesma sinapse.

A curva da mudança da sinapse como uma função do intervalo de tempo relativo de ocorrência dos potenciais de ação pré e pós-sinápticos é chamada de função STDP ou janela de aprendizagem (veja figura 2.9). A mudança rápida da função STDP com o intervalo de tempo relativo de ocorrência dos potenciais de ação sugere a possibilidade de esquemas de codificação temporal em uma escala de tempo de milissegundos.

A STDP é modelada aqui da seguinte maneira. Considere que para cada neurônio pré-sináptico há N neurônios pós-sinápticos. O modelo consiste na relação de N + 1 variáveis "detectoras" de potencial de ação: uma variável M(t) para



Figura 2.9: A função STDP mostra a mudança das conexões sinápticas como uma função do intervalo de tempo relativo entre potenciais de ação pré e pós sinápticos.

o neurônio pré-sináptico e N variáveis $P_a(t)(a = 1...N)$ para os N neurônios pós-sinápticos. As dinâmicas dessas variáveis são descritas pelas seguintes equações diferenciais:

$$\tau_{-}\frac{dM}{dt} = -M \tag{2.7}$$

$$\tau_+ \frac{dP_a}{dt} = -P_a \tag{2.8}$$

A cada instante que um neurônio pós-sináptico dispara um potencial de ação, a variável M(t) é decrementada por uma quantidade A- e, a cada instante instante de tempo em que a sinapse recebe um potencial de ação, $P_a(t)$ é incrementada por uma quantidade A+.

A variável M(t) é usada para enfraquecer o peso sináptico. Se a sinapse recebe um potencial de ação pré-sináptico no tempo t, sua condutância máxima (g_{max}) é modificada da seguinte maneira: $g_{max} \leftarrow g_{max} + M(t)g_{lim}$. Se essa transformação conduzir para $g_{max} < 0$, g_{max} é ajustado a zero. A variável P(t) é usada para fortalecer o peso sináptico. Se um neurônio pós-sináptico dispara um potencial de ação no tempo t, g_{max} é modificada da seguinte maneira $g_{max} \leftarrow g_{max} + P_a(t)g_{lim}$. Se essa transformação conduzir para $g_{max} > g_{lim}$, g_{max} é ajustado a g_{lim} , onde g_{lim}



é um valor limite. Para melhor compreensão observe a figura 2.10.

Figura 2.10: Implementação do STDP. Acima: Um potencial de ação pré-sináptico deixa um traço que é lido (flecha) no instante de ocorrência do potencial de ação pós-sináptico. A mudança é (incremento) em g_{max} é proporcional a este valor. Abaixo: Um potencial pós-sináptico deixa um traço que é lido (flecha) no instante de ocorrência de um potencial de ação pré-sináptico. A mudança é (decremento) em g_{max} é proporcional a este valor.

2.1.4 Rede Cortical Hierárquica e Modular

Nesta tese são considerados dois modelos de rede cortical. Um possui arquitetura hierárquica e modular genérica e o outro possui arquitetura que procura reproduzir o padrão de conectividade neuronal existente no córtex visual primário de gatos. O primeiro modelo de rede cortical será chamado aqui de rede cortical hierárquica e modular e o segundo modelo de rede cortical será chamado aqui de rede cortical anatomicamente realista.

A rede hierárquica e modular usada nesta tese é composta por 1024 neurônios, todos modelados pelo formalismo de Izhikevich e conectados por sinapses modeladas conforme descrito acima. A arquitetura da rede é baseada no princípio de que a organização anatômica do córtex cerebral seria hierárquica e modular [Scannell, Blakemore e Young 1995, Hilgetag et al. 2000, Hilgetag e Kaiser 2004, Meunier, Lambiotte e Bullmore 2010].

2.1.4.1 Arquitetura da Rede Hierárquica e Modular

A rede hierárquica e modular é dividida em módulos, sendo que os neurônios pertencentes ao mesmo módulos estão mais densamente conectados entre si do que com neurônios pertencentes a módulos distintos. Cada módulo, por sua vez, pode ser subdividido em mais módulos seguindo o mesmo princípio de conexões intramodulares mais densas. Esses submódulos podem ser divididos em mais módulos e assim por diante.

Levando em conta as evidências experimentais de que as sinapses inibitórias formam conexões locais entre neurônios e que as sinapses excitatórias podem tanto formar conexões locais como formar conexões de longo alcance [Chen et al. 2005], as conexões intramodulares do modelo são tanto excitatórias como inibitórias e as conexões intermodulares são exclusivamente excitatórias.

Há diversas maneiras de se construir uma rede com estrutura hierárquica e modular [Sporns 2006, Kaiser e Hilgetag 2010]. O procedimento adotado neste trabalho é o da construção da rede pelo método *top-down* proposto por Wang *et al.* [Wang, Hilgetag e Zhou 2011] descrito pelos passos a seguir:

- Inicialmente é construída uma rede aleatória com 2¹⁰ = 1024 neurônios conectados entre si com probabilidade de conexão p = 0,01. Este será considerado o nível hierárquico de ordem zero (H = 0). Os neurônios da rede são então divididos aleatoriamente entre excitatórios e inibitórios de maneira que a razão final entre neurônios excitatórios e inibitórios seja 4:1 [Vogels e Abbott 2005]. Posteriormente, é escolhida uma das três classes eletrofisiológicas de neurônios excitatórios (DRG, IRJ ou RRR) e atribui-se essa classe a todos os neurônios excitatórios da rede e é escolhida uma das duas classes eletrofisiológicas de neurônios inibitórios da rede. Nos experimentos realizados, considerou-se todas as seis combinações possíveis das três classes eletrofisiológicas excitatórias com as duas classes eletrofisiológicas inibitórias.
- Os neurônios são então separados em dois módulos de mesmo tamanho, constituindo o nível hierárquico de ordem 1 (H = 1). Cada conexão sináptica entre um neurônio i e um neurônio j é analisada e, caso i e j pertençam a

módulos distintos, a conexão é desfeita com probabilidade p_e ou p_i , dependendo se a conexão é excitatória ou inibitória, e uma nova conexão sináptica de mesmo tipo (excitatória ou inibitória) é criada entre o neurônio i e um neurônio k escolhido aleatoriamente dentro do mesmo módulo do neurônio i. Caso i e j pertençam ao mesmo módulo, nada é feito. As probabilidades p_e e p_i são chamadas de probabilidades de rebatimento excitatória e inibitória, respectivamente. Os valores escolhidos neste trabalho para as probabilidades de rebatimento são $p_e = 0,9$ e $p_i = 1$. Note que isso garante que entre neurônios de módulos distintos existem apenas sinapses excitatórias.

- Posteriormente, passa-se criação do nível hierárquico de ordem 2 (H = 2). Neste caso, cada um dos dois módulos do nível anterior é dividido em dois submódulos seguindo o mesmo procedimento do item anterior (os mesmos valores de p_e e p_i são utilizados). Esse procedimento cria 4 submódulos de mesmo tamanho sem conexões inibitórias entre eles e satisfazendo o princípio hierárquico e modular de conectividade.
- O procedimento descrito acima é usado de forma recursiva para criar novos níveis hierárquicos e modulares de maneira que o *H*-ésimo nível hierárquico tem 2^H módulos de mesmo tamanho.

A figura 2.11 mostra a representação gráfica das matrizes de adjacência para redes de quatro níveis hierárquicos (H = 0, H = 1, H = 2, H = 3) construídas conforme o procedimento descrito acima.

2.1.5 Rede Cortical Anatomicamente Realista

O modelo de rede cortical anatomicamente realista consiste de uma rede com 5 camadas construída com regras específicas de conexão (intra laminar e inter laminar) envolvendo 17 tipos de neurônios agrupados em: neurônios excitatórios, constituídos por neurônios piramidais e células estreladas, e neurônios inibitórios constituídos por células em forma de cesto (*basket cells*) e células que não tem forma de cesto (*nonbasket cells*).



Figura 2.11: Matrizes de adjacências para quatro redes hierárquicas e modulares construídas segundo o método top-down descrito no texto. As linhas das matrizes indicam os neurônios pré-sinápticos e as colunas indicam os neurônios pós-sinápticos. As conexões entre os neurônios são indicadas por pontos. A matriz do canto superior esquerdo possui nível hierárquico H = 0; a matriz do canto superior direito possui nível hierárquico H = 1; a matriz do canto inferior esquerdo possui nível hierárquico H = 2; e a matriz do canto inferior direito possui nível hierárquico H = 3.

2.1.5.1 Composição da Rede Cortical Anatomicamente Realista

A rede cortical anatomicamente realista representa uma área de $4 mm^2$ do córtex visual primário de gatos, dimensão essa comparável a de uma coluna cortical. O modelo consiste de 5 redes quadradas que representam 5 camadas corticais rotuladas da seguinte maneira: L1 (camada 1), L23 (camada 2-3), L4 (camada 4), L5 (camada 5) e L6 (camada 6). Cada camada tem um determinada população de neurônios equidistantes entre si. Portanto, cada neurônio detém uma posição, que será utilizada para a geração de conexões intra laminares e inter laminares, assim como para o cálculo do atraso nas sinapses.

Os neurônios da rede são excitatórios (glutamatérgicos) ou inibitórios (gabaérgicos). A nomenclatura dos neurônios neste trabalho segue a utilizada por Izhikevich e Edelman [Izhikevich e Edelman 2008] que foi baseada na previsão teórica sobre conexão corticais realizada por Binzegger *et al.* [Binzegger, Douglas e Martin 2004]. Binzegger *et al.*, a partir da reconstrução tridimensional de 39 neurônios no córtex visual primário de gato (área 17), caracterizaram a distribuição de todas as sinapses formadas sobre cada tipo de neurônio (juntamente com dados do estudo de Beaulieu e Colonnier [Beaulieu e Colonnier 1983]).

Os neurônios excitatórios são os seguintes:

- Neurônio piramidal da camada L2/3: p2/3
- Neurônio estrelado da camada L4 que faz projeção na camada L4: ss4(L4)
- Neurônio estrelado da camada L4 que faz projeção na camada L2/3: ss4(L2/3)
- Neurônio piramidal da camada L4: **p4**
- Neurônio piramidal da camada L5 que faz projeção na camada L2/3: p5(L2/3)
- Neurônio piramidal da camada L5 que faz projeção na camada L5/6: p5(L5/6)
- Neurônio piramidal da camada L6 que faz projeção na camada L4: p6(L4)
- Neurônio piramidal da camada L6 que faz projeção na camada L5/6: p6(L5/6)

Neurônios piramidais podem exibir padrões de disparo regular (DRG) e de disparo em rajadas (de baixa (RRR) ou alta frequência (IRJ)). Devido a falta de conhecimento sobre a distribuição de comportamentos eletrofisiológicos no córtex e como é conhecido o fato de que o comportamento de disparos regulares é mais abundante, foi adotado neste trabalho que todos os neurônios excitatórios apresentam comportamento de disparos regulares (DRG).

Os neurônios inibitórios são os seguintes:

- Interneurônios em forma de cesto em todas as camadas: b
- Interneurônios que não tem forma de cesto em todas as camadas: nb

Células em forma de cesto exibem padrão de disparo rápido (DRP). Enquanto o resto dos interneurônios podem exibir variados tipos de padrão de disparo, aqui foi adotado que interneurônios sem forma de cesto da camada L1 exibem disparo com atraso (DCA) e os restantes, das demais camadas, disparo de baixo-limiar (BLD). No modelo deste trabalho, interneurônios em cesto nas camadas L4, L5 e L6 tem seus axônios confinados em uma única camada cortical. Já os interneurônios em cesto da camada L2/3 e os interneurônios restantes podem ter seus axônios atingindo mais de uma camada. Interneurônios em cesto foram tratados como tendo comportamento de disparos rápidos (DRP).

2.1.5.2 Conectividade

A conectividade da rede é baseada na tabela 2.1, extraída do trabalho de Izhikevich e Edelman [Izhikevich e Edelman 2008]. Cada linha da tabela 2.1 descreve uma regra de conexão em relação a um determinado tipo de neurônio pós sináptico. Na primeira coluna temos o tipo do neurônio pós sináptico que a regra descreve. Na segunda coluna temos a porcentagem de neurônios daquele tipo no modelo. A terceira coluna descreve a camada onde ocorre as conexões descritas na linha em questão. A quarta coluna descreve a quantidade de conexões que o neurônio de um determinado tipo (coluna um) recebe na camada descrita na coluna anterior (terceira coluna). As colunas 5 a 21 descrevem a porcentagem das conexões descritas na quarta coluna que são realizadas por um determinado tipo de neurônio pré-sináptico.

O algoritmo que gera as conexões da rede cortical anatomicamente realista varre todos os neurônios de acordo com cada linha da tabela 2.1. Dada uma linha, varre-se todos os neurônios do tipo X (pós sináptico) que a linha descreve. Para cada neurônio do tipo X são analisadas as conexões oriundas de cada tipo Y em particular (coluna 4 e colunas 5 a 21). Para tal, varre-se todos os neurônios do tipo Y (pré sináptico) e, se a distância entre os neurônios pós e pré sinápticos estiver dentro do raio da arborização axonal do neurônio do tipo Y, descrita na tabela 2.2, o neurônio é colocado em uma lista de possíveis neurônios pré sinápticos. Após varrer todos os neurônios do tipo Y (pré sináptico), são sorteadas as conexões utilizando a lista de possíveis neurônios pré sinápticos até atingir a quantidade de conexões determinada.

Para cada conexão realizada é calculado o atraso da chegada da informação

do evento gerado no neurônio pré sináptico no neurônio pós sináptico. Esse atraso é calculado através da distância entre o neurônio pré sináptico e o "ponto de conexão" no neurônio pós sináptico (camada onde a sinapse é realizada - coluna 3 da tabela 2.1), que consiste na projeção da posição do neurônio pós sináptico na camada onde ocorre a sinapse. Para o cálculo assumimos que a velocidade de condução de eventos no axônio sem mielina é aproximadamente 0, 1 mm/s. Assumimos que o atraso mínimo é de 1 ms e o atraso máximo é de 20 ms [Izhikevich e Edelman 2008].

Em todas as simulações com o modelo anatomicamente realista, a escala do modelo cortical foi de 1 : 100, ou seja, um neurônio no modelo representaria uma assembleia de 100 neurônios na rede real. O fator de escala é aplicado na quantidade de conexões com o objetivo de manter a probabilidade de conexão constante, e também é aplicado no raio da arborização axonal, pois a arborização axonal no modelo computacional é associada a uma assembleia de neurônios.

pós	camada	%n	#syn	nb1	p23	b23	nb23	ss4L4	ss4L23	p4	b4	nb4	p5L23	p5L56	b5	nb5	p6L4	p6L56	b6	nb6
nb1	1	1.5	8890	10.1	6.3	0.6	1.1	-	-	0.1	-	-	0.1	-	-	-	-	-	- 1	-
p23	2	26	5800	-	59.9	9.1	4.4	0.6	6.9	7.7	-	0.8	7.4	-	-	-	2.3	-	-	0.8
p23	1	26	1306	10.2	6.3	0.1	1.1	-	-	0.1	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-
b23	2	3.1	3854	1.3	51.6	10.6	3.4	0.5	5.8	6.6	-	0.8	6.3	-	-	-	2.1	-	-	0.7
nb23	2	4.2	3307	1.7	48.6	11.4	3.3	0.5	5.5	6.2	-	0.8	5.9	-	-	-	1.8	-	-	0.6
ss4L4	3	9.2	5792	-	2.7	0.2	0.6	11.9	3.7	4.1	7.1	2	0.8	0.1	-	-	32.7	-	-	5.8
ss4L23	3	9.2	4989	-	5.6	0.4	0.8	11.3	3.8	4.3	7.2	2.1	1.1	0.1	-	-	31.1	-	-	5.5
p4	3	9.2	5031	-	4.3	0.2	0.6	11.5	3.6	4.2	7.2	2.1	1.2	0.1	-	-	31.4	0.1	-	5.9
p4	2	9.2	866	-	63.1	5.1	4.1	0.6	7.2	8.1	-	0.6	7.8	-	-	-	2.5	-	-	0.8
p4	1	9.2	806	10.2	6.3	0.1	1.1	-	-	0.1	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-
b4	3	5.4	3230	-	5.8	0.5	0.8	11	3.8	4.2	8.4	2.4	1.1	-	-	-	30.3	-	-	5.4
nb4	3	1.5	3688	-	2.7	0.2	0.6	11.7	3.6	4	8.2	2.3	0.8	0.1	-	-	32.2	-	-	5.7
p5L23	4	4.8	4316	-	45.9	1.8	0.3	3.3	2	7.5	-	0.9	11.7	1	0.8	1.1	2.3	2.1	-	11.5
p5L23	3	4.8	283	-	2.8	0.1	0.7	12.2	3.8	4.2	5.2	1.5	0.8	0.1	-	-	33.7	-	-	5.9
p5L23	2	4.8	412	-	63.1	5.1	4.1	0.6	7.2	8.1	-	0.6	7.8	-	-	-	2.5	-	-	0.8
p5L23	1	4.8	185	10.2	6.3	0.1	1.1	-	-	0.1	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-
p5L56	4	1.3	5101	-	44.3	1.7	0.2	3.2	2	7.3	-	0.8	11.3	1.2	0.8	1.1	2.3	2.3	0.3	11.3
p5L56	3	1.3	949	-	2.8	0.1	0.7	12.2	3.8	4.2	5.2	1.5	0.8	0.1	-	-	33.7	-	-	5.9
p5L56	2	1.3	1367	-	63.1	5.1	4.1	0.6	7.2	8.1	-	0.6	7.8	-	-	-	2.5	-	-	0.8
p5L56	1	1.3	5658	10.2	6.3	0.1	1.1	-	-	0.1	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-
b5	4	0.6	2981	-	45.5	2.3	0.2	3.3	2	7.5	-	1.1	11.6	1	0.9	1.3	2.3	2	-	11.4
nb5	4	0.8	2981	-	45.5	2.3	0.2	3.3	2	7.5	-	1.1	11.6	1	0.9	1.3	2.3	2	-	11.4
p6L4	5	13.6	3261	-	2.5	0.1	0.1	0.7	0.9	1.3	-	0.1	0.1	4.9	-	0.3	1.2	13.2	7.7	7.7
p6L4	4	13.6	1066	-	46.8	0.8	0.3	3.4	2.1	7.7	-	0.6	11.9	1	0.6	0.8	2.3	2.1	-	11.7
p6L4	3	13.6	1915	-	2.8	0.1	0.7	12.2	3.8	4.2	5.2	1.5	0.8	0.1	-	-	33.7	-	-	5.9
p6L4	2	13.6	121	-	63.1	5.1	4.1	0.6	7.2	8.1	-	0.6	7.8	-	-	-	2.5	-	-	0.8
p6L56	5	4.5	5573	-	2.5	0.1	0.1	0.7	0.9	1.3	-	0.1	0.1	4.9	-	0.3	1.2	13.2	7.8	7.8
p6L56	4	4.5	257	-	46.8	0.8	0.3	3.4	2.1	7.7	-	0.6	11.9	1	0.6	0.8	2.3	2.1	-	11.7
p6L56	3	4.5	243	-	2.8	0.1	0.7	12.2	3.8	4.2	5.2	1.5	0.8	0.1	-	-	33.7	-	-	5.9
p6L56	2	4.5	286	-	63.1	5.1	4.1	0.6	7.2	8.1	-	0.6	7.8	-	-	-	2.5	-	-	0.8
p6L56	1	4.5	62	10.2	6.3	0.1	1.1	-	-	0.1	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-
b6	5	2	3220	-	2.5	0.1	0.1	0.7	0.9	1.3	-	0.1	0.1	4.9	-	0.4	1.2	13.2	7.7	7.7
nb6	5	2	3220	-	2.5	0.1	0.1	0.7	0.9	1.3	-	0.1	0.1	4.9	-	0.4	1.2	13.2	7.7	7.7

Tabela 2.1: Tabela de conectividade para o modelo cortical anatomicamente realista. Cada linha descreve as conexões realizadas sobre determinado tipo de neurônio pós-sináptico. A segunda coluna indica em que camada a sinapse é realizada. A terceira coluna indica a porcentagem de um determinado tipo de neurônio em relação a todo modelo. A quarta coluna indica o número total de conexões que um determinado tipo de neurônio pós-sináptico recebe. As demais colunas indicam a porcentagem do total de sinapses realizadas no neurônio pós-sináptico que um determinado tipo de neurônio pré sináptico realiza. Tabela extraída do trabalho realizado por Izhikevich e Edelman [Izhikevich e Edelman 2008]

Tipo	L1	L23	L4	L5	L6
nb1	0.2	-	-	-	-
p23	0.55	1.12	0.15	1.0	0.15
b23	0.5	0.5	0.15	0.15	0.15
nb23	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ss4L4	-	0.3	1.12	0.4	0.15
ss4L23	0.15	0.4	0.5	0.15	0.15
p4	0.15	1.12	0.15	0.55	0.15
b4	-	-	0.5	-	-
nb4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
p5L23	0.15	0.4	0.3	0.5	0.25
p5L56	-	-	0.15	0.5	1.0
b5	-	-	-	0.5	-
nb5	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
p6L4	-	0.15	1.0	0.15	0.15
p6L56	-	-	0.15	0.5	1.0
b6	-	-	-	-	0.5
nb6	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

Tabela 2.2: Tabela de arborização axonal para o modelo cortical anatomicamente realista. Cada linha da tabela descreve o alcance (raio) da arborização axonal de um determinado tipo de neurônio pré-sináptico em cada camada do córtex. Tabela extraída do trabalho realizado por Izhikevich e Edelman [Izhikevich e Edelman 2008]

2.1.6 Estimulação da Rede Cortical

Para analisar a existência de atividade auto-sustentada nos modelos de rede cortical deste trabalho, todos os neurônios da rede são submetidos a um pulso quadrado de corrente injetada (de intensidade suficiente para ativar um neurônio) pelo período de 200 ms (figura ??). Após esse período a rede não recebe mais estimulação externa, mas a simulação continua até t = 2200 ms. Ou seja, após t = 200 ms toda a atividade da rede passa a ser fruto da dinâmica intrínseca de seus neurônios e s interações entre eles.

Para cada configuração da rede hierárquica e modular (níveis hierárquicos H = 0, H = 1, H = 2, H = 3 e H = 4) e combinação dos tipos de neurônios excitatórios e inibitórios) esse procedimento de estimulação foi repetido 25 vezes para o cálculo de médias. Para a rede cortical anatomicamente realista foram realizadas 10 repetições para o cálculo de médias.

Os seguintes estudos foram feitos para os dois tipos de redes corticais descritos acima:

- A atividade da rede foi avaliada por medidas de grandezas médias tomadas sobre a rede como, por exemplo, o instante do último disparo da rede e a média da frequência de disparos dos neurônios da rede.
- As medidas de atividade da rede foram avaliadas na borda entre as regiões sem e com atividade auto sustentada (no diagrama de condutâncias excitatórias e inibitórias). Para tal, foi fixado um valor de condutância inibitória (critério baseado na combinação de condutância para a qual a rede apresenta a menor frequência) e estudado apenas a variação da condutância excitatória.

2.2 Estratégia Computacional

Neste trabalho foram desenvolvidas duas estratégias computacionais de paralelismo para propósitos distintos, aqui denominadas de programação paralela e programação paralela híbrida.

2.2.1 Programação Paralela

Nesta estratégia foi utilizada apenas a biblioteca MPI (*message parssing interface*) segundo o paradigma mestre-escravo. A biblioteca MPI é utilizada para comunicação entre processos para programação paralela [Gropp, Lusk e Skjellum 1999]. No paradigma mestre-escravo, um dos processos funciona como processo-mestre com o objetivo de gerenciar o que os outros processos deverão fazer. No caso específico da implementação, cada processo recebe do processo-mestre um conjunto de parâmetros (condutâncias excitatória e inibitória), e com esse conjunto de parâmetros o processo escravo constrói uma rede modular e hierárquica ou anatomicamente realista e, posteriormente, executa algumas simulações para a geração de médias por um determinado tempo.

2.2.2 Programação Paralela Híbrida

A seção anterior é uma proposta onde a simulação da rede de neurônios não é paralelizada, pois o que é paralelizado é a varredura no espaço de parâmetros.
Para redes em larga-escala também foi pensado pelo autor a criação de uma estratégia computacional utilizando computação paralela. Como já foi citado, a biblioteca MPI (Message-Passing Interface) consiste em uma biblioteca que possibilita a comunicação através de mensagens entre diferentes processos [Gropp, Lusk e Skjellum 1999], que podem estar localizados em diferentes máquinas.

Um fato a ser observado é que o modelo consiste em unidades (neurônios) que estão conectadas entre si (obedecendo algumas regras). Caso a rede seja simulada em partes por cada processo, todos os processos deverão ter a informação da conectividade da rede como um todo para que a troca de informação dos eventos gerados pelos neurônios seja realizada de maneira correta. Ao invés de criar uma cópia da rede inteira em cada processo, foi decido criar uma estrutura simples que guarda apenas uma informação mínima sobre as conexões (o tipo de neurônio pré-sináptico, os neurônios pós-sinápticos (indices "globais") e os respectivos parâmetros das conexões: atraso e peso). Portanto, em todos os processos é criada a informação da rede como um todo (igualmente em cada processo) e num próximo estágio (utilizando a informação gerada sobre a conectividade) são criados os objetos referentes aos neurônios e sinapses correspondentes a um determinado processo (sinapses são simuladas juntamente com os neurônios pós-sinápticos).

A implementação paralela usando a biblioteca mpi consiste na definição de um grid temporal determinado pelo menor atraso existente na rede (1 ms). Entre pontos do grid temporal os neurônios da rede são desacoplados, trocando informações nos nós do grid temporal. Cada processo tem um *buffer* local onde os eventos gerados pelos neurônios do processo em questão são armazenados. Através da rotina MPI_Allgatherv [Gropp, Lusk e Skjellum 1999], nos pontos do grid temporal os *buffers* locais são reunidos em um único *buffer*, onde essa informação é distribuída para todos os processos.

Mesmo adotando essa estratégia, que visa aceleração no processamento e economia de memória, em um estágio desse estudo percebemos que a criação de processos, os quais não compartilham memória, poderia se torna algo inadequado em tecnologias *multicores*. Por exemplo, o cluster utilizado neste trabalho consiste em máquinas com dois processadores com quatro núcleos cada, totalizando oito núcleos por máquina que compartilham 16GB de memória. Criar oito processos em uma mesmo máquina não é interessante pois cada processo cria a informação da rede como um todo, ou seja, seria criado em uma mesmo máquina 8 vezes a mesma informação. Assim aderimos a utilização de uma estratégia híbrida, onde é criado um processo para cada máquina, e a parte da rede referente a esse processo seria computada de maneira distribuída por *threads*, através da biblioteca OpenMP [Chapman, Jost e Pas 2008]. A vantagem de utilizarmos *threads* juntamente com processos está no fato que *threads* compartilham memória, não sendo necessário criar de maneira redundante a informação sobre a rede em uma mesma máquina.

Resumindo, a estratégia de paralelização adotada consiste na utilização das bibliotecas MPI e OpenMP e na criação um processo por máquina. Cada processo resolverá uma assembleia de neurônios. Porém, esse trabalho será dividido por uma quantidade de threads, via OpenMP, correspondente ao número de núcleos existentes nas máquinas. Por fim, com comunicação via MPI, dentro de um grid temporal, todos os neurônios terão acesso aos eventos que ocorreram na rede.

2.3 Matrizes Esparsas

As conexões de uma rede podem ser representadas por uma matriz de adjacência, que é uma matriz quadrada de dimensão igual ao número de vértices, onde cada elemento a_{ij} da matriz representa o peso da conexão entre os vértices i e j, ou simplesmente se o vértices i e j estão conectados no caso de grafo binário. Em um grafo não direcionado a matriz de adjacência é simétrica, ou seja, $a_{ij} = a_{ji}$, em contraponto ao grafo não direcionado em que esta não é uma condição necessária.

Devemos tratar com muito cuidado a implementação de matrizes de adjacência para redes com muito vértices, pois podemos nos deparar com um problema de recurso de memória. Especificamente em redes neurais a probabilidade de conexão é baixa, abaixo de 5%, portanto uma matriz de adjacência para este caso teria mais de 95% de seus elementos nulos, informação essa de nenhum interesse para algum estudo da estrutura da rede. A este tipo de matriz com muitos elementos nulos se dá o nome de matriz esparsa.

Uma possível solução de implementar uma matriz esparsa é representando as linhas e colunas como listas circularmente encadeadas utilizando um nó raiz para cada uma dessas listas. Cada nó pertencente a lista consistiria em uma estrutura que tem em seu interior a posição de um elemento não nulo qualquer, representado pelos índices $i \in j$, e as referências da estrutura representando o próximo elemento não nulo a direita do elemento a_{ij} e da estrutura representando o próximo elemento não nulo abaixo do elemento a_{ij} . Quando não há membros não nulos a direita ou abaixo, as referências atribuídas serão o nó raiz da linha i e o nó raiz da coluna j (veja abaixo).

```
struct matriz {
    int i;
    int j;
    matriz * direita;
    matriz * abaixo;
```

}

Para exemplificar, a figura 2.12 mostra como ficaria a representação por listas circularmente encadeadas da matriz 4x4 abaixo:

$$\left(\begin{array}{ccccccccc}
0 & 1 & 0 & 0 \\
0 & 1 & 0 & 1 \\
0 & 0 & 1 & 0 \\
1 & 0 & 0 & 1
\end{array}\right)$$
(2.9)



Figura 2.12: Representação de matriz esparsa para a matriz 4x4 mostrada no texto utilizando listas circularmente encadeadas.

Capítulo 3

RESULTADOS

Este capítulo apresenta os resultados dos estudos computacionais feitos com os dois tipos de modelos corticais apresentados no capítulo anterior. Primeiramente serão apresentados os resultados dos estudos feitos com o modelo cortical hierárquico e modular e, depois, serão apresentados os resultados dos estudos feitos com o modelo cortical anatomicamente realista.

3.1 Modelo Cortical Hierárquico e Modular

3.1.1 Caracterização Topológica

Inicialmente calculamos, para cada nível hierárquico do modelo e para melhor caracterização da topologia da rede, o caminho mínimo médio e o coeficiente de agrupamento médio. O caminho mínimo médio foi calculado usando o algoritmo de Djikstra apresentado no Capítulo 1. Os valores dessas duas medidas são dados na tabela 3.1. Nas figuras 3.1 e 3.2 esses valores são representados graficamente.

A previsão teórica aproximada [Claudius 2008, Watts e Strogatz 1998] para o valor do coeficiente de agrupamento de redes aleatórias é $C_{random} \sim k/n = 0.01$, onde k é número médio de arestas por vértice e n o número de vértices da rede. Para o valor do caminho mínimo médio, a previsão teórica é $L_{random} \sim ln(n)/ln(k) = 2.98$. Esses valores estão próximos dos calculados aqui para a rede de nível hierárquico 0 (H = 0).

Podemos observar que o coeficiente de agrupamento cresce com o nível hierárquico. Este resultado corresponde ao esperado, pois partindo de uma rede aleatória, que tem um coeficiente de agrupamento pequeno, e impondo a cada nível hierárquico a construção de mais módulos deve-se obter redes com vizinhanças menores mas com uma quantidade de conexões maior entre os seus vértices.

	H0	H1	H2	H3	H4
CC	0.01	0.0191	0.0387	0.078	0.152
L	3.24	3.46	4.18	5.7	3

Tabela 3.1: Valores do coeficiente de agrupamento (CC) e do caminho mínimo médio (L) para diferentes níveis hierárquicos da rede hierárquica e modular.

No caso do caminho mínimo médio, observa-se o seu aumento em função do nível hierárquico da rede até o nível hierárquico de ordem 3 (H = 3), mas para o nível hierárquico de ordem 4 (H = 4) ocorre diminuição de L. Esta diminuição de L para H = 4 será discutida posteriormente. O aumento do caminho mínimo médio com o nível hierárquico indica, assim como no caso do aumento do coeficiente de agrupamento, que a topologia da rede "caminha" para um topologia regular. Ela tem, portanto, comportamento similar ao que seria observada na construção de uma rede com propriedades de mundo pequeno, como a proposta por Watts e Strogatz [Watts e Strogatz 1998].

A diminuição do valor do caminho mínimo médio para o nível hierárquico H = 4 deve-se à descaracterização do grafo que representa a rede para este caso. Ao calcular o caminho mínimo entre todos os vértices para este caso encontramos que muitos vértices não estão conectados com nenhum outro vértice e isto faz com que esses vértices não sejam contabilizados no cálculo da média (o caminho médio até qualquer um deles seria infinito). O efeito disso é a diminuição do caminho mínimo médio da rede, também ilustrado pelo alto desvio padrão observado para este caso. Possivelmente, neste caso existe a formação de pequenas assembleias de neurônios conectados diretamente entre si ou por um número muito pequeno de arestas e, devido ao tamanho pequeno da rede, não há arestas conectando as assembleias mais distantes.



Figura 3.1: Valores do coeficiente de agrupamento do modelo de rede hierárquica e modular em função do nível hierárquico da rede. A barra vertical sobre um ponto indica o desvio padrão.



Figura 3.2: Valores do caminho mínimo médio do modelo de rede hierárquica e modular em função do nível hierárquico da rede. A barra vertical sobre um ponto indica o desvio padrão.

3.1.2 Atividade Auto-sustentada

Os experimentos para a análise da atividade auto-sustentada consistiram em estimular a rede por 200 ms e, depois, deixá-la evoluir sem estimulação externa por mais 2000 ms de simulação para observar a atividade da rede. Para determinar a duração da atividade na rede após o término da estimulação externa medimos o instante do último disparo da rede.

O estudo consistiu em analisar a atividade auto-sustentada (sua existência e a frequência média da rede) no espaço de parâmetros formado pelas condutâncias excitatória e inibitória (diagrama de condutâncias). Foi analisada a dependência do regime auto-sustentado em relação ao nível hierárquico e às combinações de neurônios das classes eletrofisiológicas consideradas. Os intervalos de valores de condutância estudados foram de 1 nS a 20 nS para a condutância excitatória e de 5 nS a 100 nS para a condutância inibitória [Vogels e Abbott 2005].

A análise foi realizada para cinco níveis hierárquicos $(H = 0, H = 1, H = 2, H = 3 \in H = 4)$ e seis pares de classes eletrofisiológicas formados pela combinação de um dos possíveis neurônios excitatórios (DRG, IRJ ou RRR) e um dos possíveis neurônios inibitórios (BLD ou DRP). No caso das combinações envolvendo o neurônio excitatório IRJ não foi encontrada atividade auto-sustentada para o intervalo de condutâncias utilizado na análise, por causa disso, os casos envolvendo neurônios IRJ não serão mostrados aqui.

Juntamente com a medida do instante do último disparo da rede, calculamos também a frequência média de disparos da rede após o estímulo externo ser desligado. Para melhorar a análise do comportamento da frequência média no diagrama de condutâncias, usamos o resultado do instante do último disparo no diagrama de condutâncias como máscara no diagrama de condutâncias para as frequências médias, ou seja, para pontos nos diagrama onde o instante do último disparo foi muito pequeno (adotado aqui como sendo menor que 1000 ms) a frequência foi adotada como zero. O objetivo maior é analisar a distribuição de frequências na área do diagrama onde a rede apresenta atividade auto-sustentada (isto é, atividade que perdure até o fim da simulação), e observar também a frequência de disparos na borda dessa área.

Os diagramas de condutância para o instante do último disparo na rede

para as diferentes combinações de pares de neurônios excitatórios e inibitórios estão mostrados nas figuras 3.3 (neurônios DRG e DRP), 3.5 (neurônios DRG e BLD), 3.7 (neurônios RRR e DRP) e 3.9 (neurônios RRR e BLD). Os diagramas correspondentes para a frequência média da rede estão mostrados nas figuras (neurônios DRG e DRP), (neurônios DRG e BLD), (neurônios RRR e DRP) e (neurônios RRR e BLD).

A observação dos diagramas de condutâncias para o instante do último disparo da rede mostram que para as combinações de neurônios que envolvem o neurônio DRG (figuras 3.3 e 3.5) a atividade auto-sustentada já ocorre para valores baixos de condutância excitatória (5 nS). Observamos também que com o aumento do nível hierárquico há um aumento da área com atividade auto-sustentada. Nos diagramas de condutâncias para a frequência média que envolvem o neurônio DRG (figuras 3.4 e 3.6), observamos que o intervalo de frequências é composto por valores mais baixos, podendo-se encontrar pontos com valores menores que 100 Hz. Há também uma sensível diferença entre o intervalo de frequências das combinações com neurônios de disparo rápido (DRP) e de baixo limiar de disparo (BLD), sendo que nesta última combinação podemos encontrar valores próximos de 30 Hz.

Para o caso das combinações com o neurônio RRR, observamos nos diagramas para o instante do último disparo da rede (figuras 3.7 e 3.9) que a atividade auto-sustentada ocorre para valores mais altos de condutância excitatória (10 nS). Observamos também que com o aumento do nível hierárquico há um aumento da área com atividade auto-sustentada. Nos diagramas de condutâncias para a frequência média (figuras 3.8 e 3.10), não encontramos frequências baixas (todas estão acima de 350 Hz). Aliás, a faixa de frequência nos estados auto-sustentados é muito alta em comparação com valores encontrados *in vivo*. No caso da combinação com neurônio de disparo rápido (DRP) a faixa de frequências atinge valores muito altos, próximos de 500 Hz.

Para sintetizar a informação dos diagramas sobre a existência da atividade auto-sustentada e permitir uma análise melhor de sua dependência com o nível hierárquico e as combinações de classes eletrofisiológicas, foi construído um gráfico da porcentagem da área total do diagrama de condutâncias para a qual a atividade auto-sustentada é observada. O critério para definição de atividade auto sustentada foi o de o instante do último disparo na rede ser maior que 2100 ms. O gráfico mostrando a variação dessa fração da área do diagrama de condutâncias em que existe atividade auto sustentada em função no nível hierárquico da rede, para as diferentes combinações de neurônios consideradas, está dado na figura 3.11.

Para melhor observar o comportamento da frequência de disparos dos neurônios da rede na região em que existe atividade auto-sustentada, sintetizamos a informação sobre a frequência em três medidas: média das frequências, média das frequências máximas e média das frequências mínimas (figuras 3.12, 3.13 e 3.14).



Figura 3.3: Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios DRG e DRP para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde ao último disparo realizado pela rede para a caracterização da atividade autossustentada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.



Figura 3.4: Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios DRG e DRP para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde à frequência média da rede na área onde a atividade autossustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.



Figura 3.5: Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios DRG e BLD para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde ao último disparo realizado pela rede para a caracterização da atividade auto-sustentada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.



Figura 3.6: Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios DRG e BLD para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde à frequência média da rede na área onde a atividade auto-sustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.



Figura 3.7: Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios RRR e DRP para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde ao último disparo realizado pela rede para a caracterização da atividade auto-sustentada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.



Figura 3.8: Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios RRR e DRP para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde à frequência média da rede na área onde a atividade auto-sustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.



Figura 3.9: Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios RRR e BLD para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde ao último disparo realizado pela rede para a caracterização da atividade auto-sustentada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.



Figura 3.10: Diagramas no espaço de parâmetros formado pela condutância excitatória e pela condutância inibitória correspondente à combinação de neurônios RRR e BLD para diferentes níveis hierárquicos da rede. O diagrama de cor corresponde à frequência média da rede na área onde a atividade auto-sustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 25 simulações.



Figura 3.11: Fração da área total do diagrama de condutâncias em que ocorre atividade auto-sustentada em função do nível hierárquico da rede hierárquica e modular. O comportamento é mostrado para quatro combinações distintas de neurônios excitatórios (DRG e RRR) e inibitórios (DRP e BLD)



Figura 3.12: Frequência média dos disparos da rede na área do diagrama de condutâncias em que ocorre atividade autossustentada dada em função do nível hierárquico da rede hierárquica e modular. O comportamento é mostrado para quatro combinações distintas de neurônios excitatórios (DRG e RRR) e inibitórios (DRP e BLD)



Figura 3.13: Frequência máxima média dos disparos da rede na área do diagrama de condutâncias em que ocorre atividade autossustentada dada em função do nível hierárquico da rede hierárquica e modular. O comportamento é mostrado para quatro combinações distintas de neurônios excitatórios (DRG e RRR) e inibitórios (DRP e BLD)



Figura 3.14: Frequência mínima média dos disparos da rede na área do diagrama de condutâncias em que ocorre atividade autossustentada dada em função do nível hierárquico da rede hierárquica e modular. O comportamento é mostrado para quatro combinações distintas de neurônios excitatórios (DRG e RRR) e inibitórios (DRP e BLD)

Para estudar com mais detalhe a borda entre as regiões do diagrama de

condutâncias em que ocorre atividade auto-sustentada e em que não ocorre atividade auto-sustentada, foi escolhida uma condutância inibitória e fixada (10 nS). O critério de escolha desse valor de condutância inibitória foi que para este valor, na maioria dos casos, encontram-se os valores mais baixos da frequência de disparos média da rede. Após fixado este valor de condutância inibitória, analisamos com detalhe maior a variação do valor do instante do último disparo da rede em relação à condutância excitatória.

Os gráficos mostrando como o instante do último disparo na rede varia em função da condutância excitatória (para este valor fixo de condutância inibitória) estão dados nas figuras 3.15 (neurônios DRG e DRP), 3.16 (neurônios DRG e BLD), 3.17 (neurônios RRR e DRP) e 3.18 (neurônios RRR e BLD). Nas figuras 3.15, 3.16, 3.17 e 3.18 não foram colocadas as informações sobre os desvios padrões associados aos valores médios, porém destacamos que nas regiões fora da borda o desvio associado é sempre pequeno, em contraponto a região da borda, indicando que na região de transição há uma grande variabilidade de comportamentos.

O valor mais baixo de tempo nessas curvas corresponde a uma situação em que não há atividade auto-sustentada e o valor mais alto de tempo corresponde a uma situação em que há atividade auto-sustentada. As curvas mostram como se dá a transição entre um regime e o outro em função do nível hierárquico da rede e da combinação específica de neurônios excitatório e inibitório.

A primeira constatação que retiramos a partir da observação dos gráficos é o deslocamento das curvas em relação ao nível hierárquico da rede. À medida que o nível hierárquico aumenta (e o número de módulos também), o valor da condutância excitatória para o qual a transição do regime não auto-sustentado para o auto-sustentado ocorre diminui. Outra observação é que há uma variação na largura da zona de transição em relação ao nível hierárquico. Para níveis hierárquicos mais baixos a transição tende a ser mais abrupta, enquanto que para níveis hierárquicos mais altos a largura da zona transição aumenta. A largura da zona de transição também é dependente da combinações de neurônios excitatório e inibitório (no caso do início da borda (deslocamento) já era clara a dependência nos diagramas de condutância).



Figura 3.15: Instante do último disparo na rede em função da condutância excitatória (condutância inibitória fixada em 10 nS) para a combinação de neurônios DRG e DRP e para diferentes níveis hierárquicos. Todos os valores corresponde ao valor médio de 50 simulações.



Figura 3.16: Instante do último disparo na rede em função da condutância excitatória (condutância inibitória fixada em 10 nS) para a combinação de neurônios DRG e BLD e para diferentes níveis hierárquicos. Todos os valores corresponde ao valor médio de 50 simulações.



Figura 3.17: Instante do último disparo na rede em função da condutância excitatória (condutância inibitória fixada em 10 nS) para a combinação de neurônios RRR e DRP e para diferentes níveis hierárquicos. Todos os valores corresponde ao valor médio de 50 simulações.



Figura 3.18: Instante do último disparo na rede em função da condutância excitatória (condutância inibitória fixada em 10 nS) para a combinação de neurônios RRR e BLD e para diferentes níveis hierárquicos. Todos os valores corresponde ao valor médio de 50 simulações.

Para melhor analisar essas observações, sintetizamos a informação dos quatro

gráficos anteriores nos gráficos 3.19 e 3.20. O gráfico 3.19 mostra cinco curvas, cada uma para cada nível hierárquico modular, dando o comportamento do início da borda da transição entre o regine não auto-sustentado e o regime auto-sustentado em função das quatro combinações de neurônios possíveis. O gráfico 3.20 também mostra cinco curvas, cada uma para cada nível hierárquico modular, dando o comportamento da largura da borda de transição em função da combinação de neurônios. Para a determinação do início e do final da borda (e assim da largura) convencionamos que quando qualquer curva passa de 5% de sua amplitude em relação ao valor mínimo a zona de transição inicia-se e termina quando alcançar 95% de sua amplitude em relação ao valor mínimo.

O gráfico 3.19 mostra que o inicio da borda de transição é fortemente dependente da classe eletrofisiológica excitatória, tendo maiores valores para o neurônio RRR e menores valores para o neurônio DRG. O gráfico 3.20 mostra que a largura da borda aumenta também quando o neurônio excitatório passa de DRG para RRR, porém vemos também que a influência do neurônio inibitório é expressiva, sendo que o neurônio inibitório DRP aumenta a largura da zona de transição para os dois tipos de neurônio excitatório.

3.2 Rede Cortical Anatomicamente Realista

3.2.1 Caracterização Topológica

Para caracterizar a topologia da rede cortical anatomicamente realista, foram geradas 30 redes com séries de números pseudo aleatórios distintas. Calculamos então o número total de conexões nessas 30 redes e, como o número total de neurônios na rede estimamos a probabilidade de conexão (média) entre os neurônios pela seguinte relação aproximada:

$$p = \frac{\#Sinapses}{\#Neuronios^2} \tag{3.1}$$

Também foi calculada a proporção entre neurônios excitatórios e inibitórios. Esses números servem de comparação com dados encontrados experimentalmente e com o Modelo Cortical Hierárquico e Modular. A probabilidade de conexão está entre 1% e 5% e sabe-se que a proporção entre conexões excitatórias e inibitórias é



Figura 3.19: Comportamento do início da borda de transição entre a região sem atividade auto-sustentada e a região com atividade auto-sustentada (condutância inibitória fixada em 10 nS) para as quatro combinações de neurônios excitatórios e inibitórios possíveis. Cada curva representa um nível hierárquico da rede



Figura 3.20: Comportamento da largura da borda de transição entre a região sem atividade auto-sustentada e a região com atividade auto-sustentada (condutância inibitória fixada em 10 nS) para as quatro combinações de neurônios excitatórios e inibitórios possíveis. Cada curva representa um nível hierárquico da rede

aproximadamente de 4:1.

Os valores obtidos para a rede cortical anatomicamente realista deste trabalho são os seguintes:

$$p = 1,322 \pm 0,001 \tag{3.2}$$

$$\frac{exc}{inib} = 4,09 \pm 0,01 \tag{3.3}$$

Para melhor caracterizar a topologia da cortical anatomicamente realista, também calculamos o caminho mínimo médio, usando o algoritmo de Djikstra, e o coeficiente de agrupamento. Para compararmos esses valores foram construídas duas outras redes: uma rede com conexões aleatórias e uma rede regular (com conexões entre primeiros vizinhos), ambas com o mesmo número de neurônios e conexões. Os valores do caminho mínimo médio e do coeficiente de agrupamento para a nossa rede cortical anatomicamente realista e para as duas redes utilizadas para fins de comparação estão mostrados na tabela 3.2 . As figuras 3.21 e 3.22 mostram esses valores representados graficamente.

A previsão teórica aproximada [Claudius 2008, Watts e Strogatz 1998] para o valor do coeficiente de agrupamento em redes aleatórias é $C_{random} \sim k/n = 0.013$, onde k é número médio de arestas por vértice e n o número de vértices. Para o valor do caminho mínimo médio a previsão teórica é $L_{random} \sim ln(n)/ln(k) = 2.17$. Esses valores estão próximos aos calculados pelos nossos algoritmos.

Como esperado a rede aleatória tem o menor caminho mínimo médio e o menor coeficiente de agrupamento, enquanto que a rede regular tem o maior caminho mínimo médio e o maior coeficiente de agrupamento. Os valores dessas medidas para a rede cortical anatomicamente realista estão entre os valores para esses dois tipos de redes, indicando que a topologia da rede cortical anatomicamente realista é intermediária entre as topologias dessas duas redes.

	Aleatória	Cortical	Regular
CC	0.01297	0.02307	0.76866
L	2.5683	2.6168	39.745

Tabela 3.2: Valores do coeficiente de agrupamento e do caminho mínimo médio para diferentes topologias: rede cortical anatomicamente realista, rede aleatória e rede regular.



Figura 3.21: Valores do coeficiente de agrupamento para redes de diferentes topologias: cortical anatomicamente realista, aleatória e regular.



Figura 3.22: Valores do caminho mínimo médio para redes de diferentes topologias: cortical anatomicamente realista, aleatória e regular.

3.2.2 Atividade Auto-sustentada

Os experimentos para a análise da atividade auto-sustentada na rede cortical anatomicamente realista seguem o mesmo protocolo dos experimentos realizados com a rede hierárquica e modular. A rede recebe estímulo externo por 200 ms e, depois que o estímulo é desligado, acompanha-se sua atividade por mais 2000 ms de simulação para medirmos o instante do último disparo da rede. O estudo consistiu em analisar a atividade auto-sustentada (sua existência e frequência de disparos média da rede) no espaço de parâmetros formado pelas condutâncias excitatória e inibitória. Os intervalos de valores de condutância estudados foram de 0,05nS a 1nS tanto para a condutância excitatória como para a condutância inibitória.

Além da medida do instante do último disparo da rede, calculamos também a frequência de disparos média da rede após o estímulo externo ser desligado. Para melhorar a análise dessa última medida no diagrama de condutâncias, usamos o resultado do instante do último disparo como máscara no diagrama condutâncias para a frequência, ou seja, para pontos nos diagrama onde o instante do último disparo foi muito pequeno (adotado aqui como sendo menor que 1000 ms) a frequência foi adotada como zero. O objetivo maior foi analisar a distribuição de frequência na área do diagrama onde a rede apresenta atividade auto-sustentada, e observar também o comportamento da frequência nas bordas de transição entre as áreas de atividade não auto-sustentada e atividade auto-sustentada.

Os diagramas de condutância para o instante do último potencial de ação e para a frequência de disparos na rede cortical anatomicamente realista estão dados, respectivamente, nas figuras 3.23 e 3.24.

Observa-se pelo diagrama da figura 3.23 que a região com atividade auto-sustentada tem seu início para valores bem mais baixos de condutância excitatória em comparação ao caso da rede hierárquica e modular. A faixa de frequências da rede correspondentes ao regime de atividade auto-sustentada (figura 3.24) também é relativamente mais restrita do que a maioria dos casos estudados da rede hierárquica e modular.

Para melhor analisarmos o comportamento na borda de transição entre os regimes não auto-sustentado e auto-sustentado nos diagramas de condutância, assim como no caso da rede hierárquica e modular foi escolhido um valor de condutância



Figura 3.23: Diagrama no espaço de parâmetros formado pelas condutâncias excitatória e inibitória para a rede cortical anatomicamente realista. O diagrama de cor indica o instante do último disparo realizado pela rede para a caracterização da atividade auto-sustentada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 10 simulações



Figura 3.24: Diagrama no espaço de parâmetros formado pelas condutâncias excitatória e inibitória para a rede cortical anatomicamente realista. O diagrama de cor indica a frequência de disparos média da rede na área onde a atividade autossustentada é detectada. Todos os valores correspondem ao valor médio de 10 simulações.

inibitória $(0.6 \ nS)$ e fixado este valor. O critério de escolha foi que para esta condutância inibitória encontramos o valor mais baixo de frequência de disparos média da rede. Após fixado este valor, analisamos com detalhe maior a variação do instante do último disparo na rede em função da condutância excitatória.

Os resultados desses estudos estão mostrados nas figuras 3.25 e 3.26. Nas figuras 3.25 e 3.26 não foram colocadas as informações sobre os desvios padrões associados aos valores médios, porém destacamos que nas regiões fora da borda o desvio associado é sempre pequeno, em contraponto a região da borda, indicando que na região de transição há uma grande variabilidade de comportamentos.

O interessante a ser observado no gráfico 3.25 é a localização da transição entre o estado sem e com atividade auto-sustentada, em contraponto ao observado no estudo com a rede com topologia hierárquica e modular. Essa comparação mostra que para a rede com topologia mais realista o estado intermediário entre os dois regimes é muito localizado e assim pouco robusto.



Figura 3.25: Instante do último disparo na rede cortical anatomicamente realista em função da condutância excitatória (condutância inibitória fixada em 0,6 nS). Todos os valores correspondem à média por 50 simulações



Figura 3.26: Instante do último disparo na rede cortical anatomicamente realista em função da condutância excitatória (condutância inibitória fixada em 0,6 nS). Ampliação do gráfico anterior para o intervalo entre 0,682 nS e 0,698 nS. Todos os valores correspondem a médias por 50 simulações

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A discussão dos resultados e conclusões serão expostas por cada estudo realizado neste trabalho.

4.1 Rede Cortical com Topologia Hierárquica e Modular

Para os estudos realizados sobre a rede com topologia hierárquica e modular dividiremos a discussão em três seções: nível hierárquico, classes eletrofisiológicas e borda.

4.1.1 Nível Hierárquico

Nos estudos com a rede cortical com topologia hierárquica e modular observamos que a criação hierárquica de módulos favorece a atividade auto-sustentada, no sentido de aumentar a área no espaço de parâmetros (condutâncias excitatória e inibitória) que apresenta este tipo de comportamento. Podemos também observar que o aumento do nível hierárquico facilita a atividade auto-sustentada no sentido em que a atividade auto-sustentada se torna possível para valores de condutâncias excitatórias menores à medida que mais módulos são criados. Este resultado esta em acordo como o trabalho realizado por Wang *et al.* [Wang, Hilgetag e Zhou 2011], que também consideraram redes hierárquicas e modulares porém constituídas por neurônios integra-e-dispara idênticos conectados por sinapses inibitórias e excitatórias.

Apesar de observamos o aumento da área com atividade auto-sustentada

em todas as combinações eletrofisiológicas com o aumento do nível hierárquico e modular, para a combinação com o neurônio excitatório DRG e com o neurônio inibitório BLD observamos pouca variação do tamanho da região com atividade autossustentada.

Também analisamos o comportamento da frequência de disparos média e das frequências máxima e mínima das redes hierárquicas e modulares e, apesar de não encontrarmos uma dependência significativa em relação ao nível hierárquico e modular, a frequência média diminui com o nível hierárquico da rede.

4.1.2 Classes Eletrofisiológicas

Nos estudos sobre as combinações de classes eletrofisiológicas no caso da rede com topologia hierárquica e modular, observamos que o início da região onde ocorre atividade auto-sustentada sofre forte influência da classe eletrofisiológica excitatória, sendo que as combinações com o neurônio DRG apresentam a maior área com comportamento auto-sustentado no espaço de parâmetros. Dentre os neurônios inibitórios, o neurônio BLD aumenta a área da região com atividade auto-sustentada em suas duas combinações. Portanto redes compostas pelo neurônio excitatório DRG, perfil eletrofisiológico mais abundante no córtex cerebral, e pelo neurônio inibitório BLD, seriam capazes de atingir atividade autossustentada com valores de condutâncias sinápticas mais baixas.

Observamos também que nas combinações com o neurônio excitatório DRG uma maior sensibilidade, em relação ao tamanho da região com atividade autossustentada, diante a escolha do neurônio inibitório.

Também analisamos o comportamento da frequência de disparos média, máxima e mínima das redes hierárquicas e modulares. Observou-se que o fator determinante na variação das frequências médias são as classes eletrofisiológicas dos neurônios presentes na rede. Combinações envolvendo o neurônio excitatório RRR apresentam valores altíssimos de frequência média já no início da região auto-sustentada, os quais não têm muito sentido biológico. Em contraponto, nas combinações envolvendo o neurônio excitatório DRG podemos encontrar baixas frequências, mais plausíveis biologicamente, principalmente na combinação com o neurônio inibitório BLD. O possível mecanismo envolvido nos efeitos das combinações de classes eletrofisiológicas poderia ser uma relação entre a corrente de reobase, a frequência mínima de disparo e a existência de período de silêncio no padrão de disparo.

4.1.3 Borda

Foi estudado posteriormente o comportamento da borda entre as áreas com e sem atividade auto-sustentada. Observamos uma grande influência das classes eletrofisiológicas inibitórias sobre a largura da borda. Em particular, o aumento da borda esta associado à classe de neurônio inibitório DRP e à classe de neurônio excitatório RRR.

Wang e Zhou [Wang e Zhou 2012], baseados em estudo anterior realizado por Levina *et al.* [Levina, Herrmann e Geisel 2007], estudaram o efeito da topologia modular e hierárquica sobre a existência de comportamento crítico na atividade da rede no caso em que a rede é composta por neurônios integra-e-dispara conectados por sinapses com plasticidade de curta duração. O parâmetro de análise no estudo foi a amplitude máxima das sinapses entre os neurônios. Eles observaram que o intervalo de amplitudes das sinapses para o qual ocorre comportamento crítico aumenta com o nível hierárquico. O comportamento crítico foi caracterizado pelo erro entre o ajuste de uma lei de potência e a distribuição do tamanho das avalanches observadas na rede. Em contraponto, Friedman [Friedman e Landsberg 2013] estudou o papel da topologia hierárquica e modular sobre a lei de potência na distribuição de tamanhos de avalanches, propondo que o comportamento de lei de potência poderia ser associado com a topologia hierárquica modular e não necessariamente a um comportamento crítico.

Em nossos estudos, analisamos o tamanho da borda (região de transição entre os regimes subcrítico e supercrítico) em função do nível hierárquico da rede e observamos que a largura da borda aumenta com o nível hierárquicos para 0 < H <2. Para níveis hierárquicos superiores (H > 2), não observamos necessariamente o aumento da largura da borda e isto pode estar associado à descaracterização da rede para altos níveis hierárquicos, como discutido na seção dos resultados. Nossos resultados nesse sentido corroboram a proposta inicial de Wang e Zhou de que o nível hierárquico favorece a existência de comportamento crítico. Portanto assim como os neurônios DRG e BLD estariam relacionados a um aumento da região com atividade autossustentada, os neurônios excitatório RRR e DRP estariam associados com o aumento da largura da borda entre as regiões com e sem atividade autossustentada.

4.2 Rede Cortical Anatomicamente Realista

O estudo realizado com a rede cortical de topologia anatomicamente realista foi idêntico ao feito com a rede de topologia hierárquica modular. O primeiro fato interessante na comparação entre os dois tipos de redes corticais foi que, apesar de os dois tipos rede terem a mesma razão entre sinapses excitatórias e inibitórias, a mesma probabilidade de conexão e serem basicamente compostas pelos mesmos tipos de neurônios, as excitabilidades das redes são bem distintas entre si. Para a rede hierárquica e modular só é possível encontrar atividade auto-sustentada com valores de condutância excitatória mais de cinco vezes maiores do que os necessários para a rede anatomicamente realista.

Sobre a faixa de frequência média da rede encontrada na Rede Cortical Anatomicamente Realista, encontramos valores próximos as combinações com o neurônio DRG, principalmente a combinação DRG e BLD. Isso possivelmente é devido a Rede Cortical Anatomicamente Realista ser composta por neurônios excitatórios DRG. Portanto, isso sugere que a faixa de frequência, ou pelo menos a frequência mínima encontrada, é determinada pela classes eletrofisiológicas envolvidas na rede, e depende fracamente da topologia.

Para a rede cortical anatomicamente realista, analisamos também o comportamento da borda entre as regiões com e sem atividade auto-sustentada. Para esta topologia encontramos uma borda extremamente fina em comparação com o modelo hierárquico e modular, da ordem de 0,01 nS. O que parece contradizer argumentações sobre a robustez que a topologia hierárquica e modular geraria em relação a região transição. Possivelmente o modelo hierárquico e modular seria mais adequado para representação de rede cortical em um nível mesoscópico ou macroscópico, como por exemplo, conjuntos de regiões corticais, diferentemente da Rede Cortical Anatomicamente Realista aqui construída, no qual representaria um

nível microscópico, como por exemplo uma coluna cortical.

4.3 Limites do Modelo

4.3.1 Tamanho da rede

Para a rede cortical com topologia modular e hierárquica observamos que para níveis hierárquicos muito altos (no nosso caso a partir de 3) as propriedades topológicas da rede deixam de se comportar conforme o esperado. Devido à relação entre o tamanho da rede e a probabilidade de conexão, para H > 2 há surgimento de assembleias isoladas de neurônios, o que limita a interpretação dos resultados aos níveis hierárquicos entre H = 0 e H = 2. De maneira geral, sempre devemos tomar muito cuidado na criação de redes sem a observação de sua estrutura topológica de maneira mais detalhada.

No caso da rede cortical anatomicamente realista, destacamos, em relação ao tamanho da rede, o fator de reescala. O fator de reescala utilizado em nossas simulações foi de 1 : 100, ou seja, um neurônio em nosso modelo representaria uma assembleia de 100 neurônios na rede real. Aplicamos o fator de escala em dois momentos na construção da rede: na quantidade de conexões com o objetivo de manter a probabilidade de conexão constante e na reescala do raio da arborização axonal, pois a arborização axonal no modelo computacional é relacionada a uma assembleia de neurônios. Portanto, considerando esses dois fatores não há muita segregação espacial de assembleias dentro das camadas, sendo que essa segregação ocorre de forma mais expressiva entre camadas e pela especificidade das conexões.

4.3.2 Neurônios

O formalismo de Izhikevich tem diversas vantagens. É um modelo de fácil implementação, baixo custo computacional, de fácil manipulação para gerar comportamentos distintos e conseguimos através dele gerar respostas similares às de neurônios reais encontrados no córtex. Porém, existem alguns pontos que são indesejados no formalismo de Izhikevich. Primeiramente, a falta de correspondência biofísica. Este fato pode se tornar um problema se estivermos interessados em mecanismo específicos que geram determinados comportamento eletrofisiológicos
e na simulação de alterações do comportamento de neurônios via bloqueadores específicos. Outro problema que encontramos foi a não existência de um período refratário absoluto no modelo de Izhikevich, o que pode alterar significativamente o intervalo de frequências em que um neurônio pode trabalhar. este foi um dos motivos de encontrarmos frequências altíssimas (sem significado biológico) em alguns resultados em nossas simulações.

4.3.3 Integração Numérica

Outro ponto a ser salientado nesse trabalho foi a observação de estados globais distintos da rede para simulações a partir de sementes diferentes (série de números pseudo-aleatórios) na região de borda entre regimes. A determinação das regiões para as quais a rede apresenta atividade auto-sustentada ou não é limitada pelo tempo de simulação, que pode inclusive não ser suficiente para tal determinação. Porém, a utilização de diferentes sementes para a geração de médias possibilita maior confiança nos resultados. No entanto, foi observado pelo autor que para uma dada rede com uma determinada semente a variação do erro gerado pela integração numérica, com origem no método numérico ou passo de integração, gera comportamentos globais distintos. Por exemplo, podemos classificar a rede como tendo atividade auto-sustentada ou não e este tipo de comportamento ocorre principalmente na região de transição (borda).

4.4 Trabalhos Futuros

Na simulações realizadas neste trabalho foram realizada algumas aproximações no modelo cortical anatomicamente realista.

 Todos os neurônio excitatórios (células piramidas e estreladas) foram associados com o comportamento de neurônio com disparos regulares. Sabe-se da literatura de neurociência que neurônios piramidais podem ter, além de comportamento de disparos regulares, comportamento de disparo rápido e repetitivo em rajada (RRR) e comportamento com tendência intrínseca para disparo em rajada (IRJ). Porém, não foi possível levantar neste trabalho informações sobre a distribuição quantitativa destes comportamentos entre as células piramidais no córtex.

- As conexões sinápticas utilizadas nas simulações realizadas neste trabalho são inspiradas em sinapses AMPA e GABA-A. Apesar do fato de que não utilizamos outros tipos de sinapses, já se encontram implementados modelos para as sinapses GABA-B e NMDA. Também foram encontradas informações sobre a proporção de sinapses dos tipos NMDA e AMPA (ambas excitatórias) na camada 2/3 do córtex [Myme et al. 2003]. Essas sinapses serão incorporadas em trabalhos futuros.
- Sobre as regras de plasticidade sináptica (STDP), apesar de não terem sido utilizadas em nenhuma simulação aqui apresentada já foram implementados modelos para plasticidade de curta duração e de longa duração (conforme descritos na seção de Métodos) que serão usados em trabalhos futuros.
- Os modelos corticais desenvolvidos, do ponto de vista da topologia e das interações entre os neurônios, é independente dos modelos de neurônios utilizados. Devido às limitações discutidas do formalismo de Izhikevich, trabalhos futuros poderão utilizar diferentes modelos de neurônios. Há outros modelos simplificados de neurônios (descritos na seção de modelagem de neurônios na Introdução) e também modelos de neurônios mínimos baseados no formalismo de Hodgkin-Huxley que reproduzem os comportamentos eletrofisiológicos encontrados no córtex.

Com relação a novos estudos que poderiam ser realizados, salienta-se dois grupos de estudos:

Continuação do estudo no espaço de parâmetros de condutâncias sinápticas, principalmente na região crítica utilizando duas novas ferramentas: coeficiente de Lyapunov e capacidade de separação de entradas diferentes (ranking). O intuito seria relacionar o comportamento da rede à informação que é apresentada para ela. Também poderiam ser realizadas medidas sobre a modularidade da rede cortical anatomicamente realista para melhor entendimento da sua topologia.

 Finalizados o estudo anterior e as expansões do modelo sugeridas acima, um estudo interessante que poderia ser feito para avaliar a relação entre dinâmica e topologia seria o estudo de simulações de lesões cerebrais nas redes corticais.

REFERÊNCIAS¹

- [Abeles 1991]ABELES, M. Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex. [S.l.]: Cambridge University Press, 1991.
- [Bacci et al. 2003]BACCI, A. et al. Major differences in inhibitory synaptic transmission onto two neocortical interneuron subclasses. *The Journal of neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 23, n. 29, p. 9664–9674, 2003.
- [Bear, Connors e Paradiso 2007]BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO,M. A. Neuroscience. [S.l.]: Wolters Kluwer Health, 2007.
- [Beaulieu e Colonnier 1983]BEAULIEU, C.; COLONNIER, M. The number of neurons in the different laminae of the binocular and monocular regions of area 17 in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, Wiley Online Library, v. 217, n. 3, p. 337–344, 1983.
- [Beierlein, Gibson e Connors 2003]BEIERLEIN, M.; GIBSON, J. R.; CONNORS,
 B. W. Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex. Journal of neurophysiology, Am Physiological Soc, v. 90, n. 5, p. 2987–3000, 2003.
- [Binzegger, Douglas e Martin 2004]BINZEGGER, T.; DOUGLAS, R. J.; MARTIN, K. A. C. A quantitative map of the circuit of cat primary visual cortex. *The Journal* of neuroscience, v. 24, n. 39, p. 8441–53, set. 2004. ISSN 1529-2401.
- [Bosking et al. 1997]BOSKING, W. H. et al. Orientation selectivity and the arrangement of horizontal connections in tree shrew striate cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 17, n. 6, p. 2112–27, mar. 1997.

¹De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

- [Brunel 2000]BRUNEL, N. Dynamics of networks of randomly connected excitatory and inhibitory spiking neurons. *Journal of physiology, Paris*, v. 94, n. 5-6, p. 445–63, 2000. ISSN 0928-4257. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11165912>.
- [Brunel e Rossum 2007]BRUNEL, N.; ROSSUM, M. C. van. Lapicque's 1907 paper: from frogs to integrate-and-fire. *Biological cybernetics*, Springer, v. 97, n. 5-6, p. 337–339, 2007.
- [Bullmore e Sporns 2009]BULLMORE, E.; SPORNS, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 10, n. 3, p. 186–198, 2009.
- [Carlo e Stevens 2013]CARLO, C. N.; STEVENS, C. F. Structural uniformity of neocortex, revisited. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 110, n. 4, p. 1488–1493, 2013.
- [Chapman, Jost e Pas 2008]CHAPMAN, B.; JOST, G.; PAS, R. V. D. Using OpenMP: portable shared memory parallel programming. [S.l.]: MIT Press, 2008.
- [Chen et al. 2005]CHEN, B. et al. Spatial distribution of inhibitory synaptic connections during development of ferret primary visual cortex. *Experimental brain research*, Springer, v. 160, n. 4, p. 496–509, 2005.
- [Chu, Galarreta e Hestrin 2003]CHU, Z.; GALARRETA, M.; HESTRIN, S. Synaptic interactions of late-spiking neocortical neurons in layer 1. Journal of Neuroscience, v. 23, n. 1, p. 96–102, 2003.
- [Claudius 2008]CLAUDIUS, G. Complex and Adaptive Dynamical Systems: A Primer. [S.l.]: Springer, 2008.
- [Clavagnier, Falchier e Kennedy 2004]CLAVAGNIER, S.; FALCHIER, A.; KENNEDY, H. Long-distance feedback projections to area V1: implications for multisensory integration, spatial awareness, and visual consciousness. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, v. 4, n. 2, p. 117–26, jun. 2004. ISSN 1530-7026. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15460918>.

- [Cohen et al. 1997]COHEN, L. G. et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, v. 389, n. 6647, p. 180–3, set. 1997. ISSN 0028-0836. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9296495>.
- [Connors, Gutnick e Prince 1982]CONNORS, B. W.; GUTNICK, M. J.; PRINCE,
 D. A. Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro. *Journal of Neurophysiology*, v. 48, n. 6, 1982.
- [Contreras 2004]CONTRERAS, D. Electrophysiological classes of neocortical neurons. *Neural Networks*, v. 17, p. 633–646, 2004.
- [Costa et al. 2007]COSTA, L. d. F. et al. Characterization of complex networks: A survey of measurements. Advances in Physics, Taylor and Francis, v. 56, n. 1, p. 167–242, 2007.
- [Dayan e Abbott 2002]DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems. 1. ed. [S.l.]: MIT Press, 2002.
- [Economo 2009]ECONOMO, C. F. von. Cellular structure of the human cerebral cortex. [S.l.]: Karger Publishers, 2009.
- [Ermentrout 1996]ERMENTROUT, B. Type i membranes, phase resetting curves, and synchrony. *Neural computation*, MIT Press, v. 8, n. 5, p. 979–1001, 1996.
- [Ermentrout 1998]ERMENTROUT, B. Linearization of fi curves by adaptation. Neural computation, MIT Press, v. 10, n. 7, p. 1721–1729, 1998.
- [Ermentrout e Kopell 1986]ERMENTROUT, G.; KOPELL, N. Parabolic bursting in an excitable system coupled with a slow oscillation. SIAM Journal on Applied Mathematics, SIAM, v. 46, n. 2, p. 233–253, 1986.
- [Fagiolo 2007]FAGIOLO, G. Clustering in complex directed networks. *Physical Review E*, APS, v. 76, n. 2, p. 026107, 2007.
- [Falchier et al. 2002]FALCHIER, A. et al. Anatomical evidence of multimodal integration in primate striate cortex. *The Journal of neuroscience : the official*

- *journal of the Society for Neuroscience*, v. 22, n. 13, p. 5749–59, jul. 2002. ISSN 1529-2401. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12097528>.
- [FitzHugh 1961]FITZHUGH, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 1, n. 6, p. 445–466, 1961.
- [Fourcaud-Trocmé et al. 2003]FOURCAUD-TROCMÉ, N. et al. How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs. *The Journal of neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 23, n. 37, p. 11628–11640, 2003.
- [Friedman e Landsberg 2013]FRIEDMAN, E. J.; LANDSBERG, A. S. Hierarchical networks, power laws, and neuronal avalanches. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, American Institute of Physics, v. 23, n. 1, p. 013135–013135, 2013.
- [Galán 2008]GALÁN, R. F. On how network architecture determines the dominant patterns of spontaneous neural activity. *PLoS One*, Public Library of Science, v. 3, n. 5, p. e2148, 2008.
- [Gerstner e Kistler 2002]GERSTNER, W.; KISTLER, W. M. Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity. [S.l.]: Cambridge university press, 2002.
- [Gong e Leeuwen 2009]GONG, P.; LEEUWEN, C. van. Distributed dynamical computation in neural circuits with propagating coherent activity patterns. *PLoS computational biology*, Public Library of Science, v. 5, n. 12, p. e1000611, 2009.
- [Gropp, Lusk e Skjellum 1999]GROPP, W. D.; LUSK, E. L.; SKJELLUM, A. Using MPI: portable parallel programming with the message-passing interface. [S.l.]: MIT Press, 1999.
- [Hilgetag et al. 2000]HILGETAG, C. C. et al. Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque monkey and the cat. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, v. 355, n. 1393, p. 91–110, jan. 2000.

- [Hilgetag e Kaiser 2004]HILGETAG, C. C.; KAISER, M. Clustered organization of cortical connectivity. *Neuroinformatics*, v. 2, n. 3, p. 353–60, jan. 2004.
- [Hille 2001]HILLE, B. Ion Channels of Excitable Membranes. 3. ed. [S.l.]: Sinauer Associates, Incorporated, 2001.
- [Hodgkin 1948]HODGKIN, A. L. The local electric changes associated with repetitive action in a nonmedulated axon. *Journal of Physiology*, v. 107, p. 165–181, 1948.
- [Hodgkin e Huxley 1952]HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, v. 117, n. 4, p. 500–544, 1952.
- [Honey, Thivierge e Sporns 2010]HONEY, C. J.; THIVIERGE, J.-P.; SPORNS, O. Can structure predict function in the human brain? *Neuroimage*, Elsevier, v. 52, n. 3, p. 766–776, 2010.
- [Izhikevich 2001]IZHIKEVICH, E. M. Resonate-and-fire neurons. Neural networks, Elsevier, v. 14, n. 6, p. 883–894, 2001.
- [Izhikevich 2003]IZHIKEVICH, E. M. Simple model of spiking neurons. IEEE transactions on neural networks / a publication of the IEEE Neural Networks Council, v. 14, n. 6, p. 1569–72, jan. 2003. ISSN 1045-9227. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18244602>.
- [Izhikevich 2005]IZHIKEVICH, E. M. Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting. [S.l.]: MIT Press, 2005.
- [Izhikevich e Edelman 2008]IZHIKEVICH, E. M.; EDELMAN, G. M. Large-scale model of mammalian thalamocortical systems. *Proceedings of the national academy* of sciences, National Acad Sciences, v. 105, n. 9, p. 3593–3598, 2008.
- [Kaiser e Hilgetag 2010]KAISER, M.; HILGETAG, C. C. Optimal hierarchical modular topologies for producing limited sustained activation of neural networks. *Frontiers in neuroinformatics*, v. 4, n. May, p. 8, jan. 2010.

- [Kandel, Schwartz e Jessell 2003]KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. Princípios da Neurociência. Quarta edição. São Paulo: Editora Manole, 2003.
- [Kawaguchi e Kubota 1997]KAWAGUCHI, Y.; KUBOTA, Y. Gabaergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cerebral Cortex*, Oxford Univ Press, v. 7, n. 6, p. 476–486, 1997.
- [Kenet et al. 2003]KENET, T. et al. Spontaneously emerging cortical representations of visual attributes. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 425, n. 6961, p. 954–956, 2003.
- [Kuznetsov 1995]KUZNETSOV, Y. A. *Elements of applied bifurcation theory*. [S.l.]: Springer-Verlag, 1995.
- [Lakatos et al. 2007]LAKATOS, Ρ. al. oscillations et Neuronal and multisensory interaction in primary auditory cortex. Neuron, v. 53, 2,279 - 92. jan. 2007.ISSN 0896-6273. Disponível n. p. em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17224408>.
- [Levina, Herrmann e Geisel 2007]LEVINA, A.; HERRMANN, J. M.; GEISEL, T. Dynamical synapses causing self-organized criticality in neural networks. *Nature Physics*, Nature Publishing Group, v. 3, n. 12, p. 857–860, 2007.
- [Lewis et al. 2009]LEWIS, C. M. et al. Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 106, n. 41, p. 17558–17563, 2009.
- [Luczak et al. 2007]LUCZAK, A. et al. Sequential structure of neocortical spontaneous activity in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences, National Acad Sciences, v. 104, n. 1, p. 347–352, 2007.
- [Mao et al. 2001]MAO, B.-Q. et al. Dynamics of spontaneous activity in neocortical slices. *Neuron*, Elsevier, v. 32, n. 5, p. 883–898, 2001.

- [McCormick et al. 1985]MCCORMICK, D. A. et al. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *Journal of Neurophysiology*, v. 54, n. 4, p. 782–806, 1985.
- [Meunier e Borejsza 2005]MEUNIER, C.; BOREJSZA, K. How membrane properties shape the discharge of motoneurons: a detailed analytical study. *Neural computation*, MIT Press, v. 17, n. 11, p. 2383–2420, 2005.
- [Meunier, Lambiotte e Bullmore 2010]MEUNIER, D.; LAMBIOTTE, R.; BULLMORE, E. T. Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Frontiers in neuroscience*, Frontiers Research Foundation, v. 4, 2010.
- [Milgram 1967]MILGRAM, S. The small world problem. *Psychology today*, New York, v. 2, n. 1, p. 60–67, 1967.
- [Morris e Lecar 1981]MORRIS, C.; LECAR, H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 35, n. 1, p. 193–213, 1981.
- [Myme et al. 2003]MYME, C. I. et al. The nmda-to-ampa ratio at synapses onto layer 2/3 pyramidal neurons is conserved across prefrontal and visual cortices. *Journal of neurophysiology*, Am Physiological Soc, v. 90, n. 2, p. 771–779, 2003.
- [Nagumo, Arimoto e Yoshizawa 1962]NAGUMO, J.; ARIMOTO, S.; YOSHIZAWA, S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of the IRE*, IEEE, v. 50, n. 10, p. 2061–2070, 1962.
- [Newman 2003]NEWMAN, M. E. The structure and function of complex networks. SIAM review, SIAM, v. 45, n. 2, p. 167–256, 2003.
- [Noback et al. 2005]NOBACK, C. R. et al. *The human nervous system: structure and function*. [S.1.]: Springer, 2005.
- [Nowak et al. 2003]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, p. 1541–1566, 2003.

- [Pascual-Leone e Hamilton 2001]PASCUAL-LEONE, A.; HAMILTON, R. The metamodal organization of the brain. *Progress in brain research*, v. 134, p. 427–45, jan. 2001. ISSN 0079-6123. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702559>.
- [Purves et al. 2008]PURVES, D. et al. *Neuroscience*. [S.1.]: Sinauer Associates Inc, 2008.
- [Rall 1967]RALL, W. Distinguishing theoretical synaptic potencials computed for different soma-dendritics distribution of synaptic inputs. *Journal of Neurophysiology*, v. 30, n. 5, p. 1138–1138, 1967.
- [Rall 1989]RALL, W. Cable theory for dendritic neurons. In: KOCH, C.; SEGEV,
 I. (Ed.). Methods in neuronal modeling: From synapses to networks. [S.l.]: MIT
 Press, 1989. p. 9 92.
- [Reijneveld et al. 2007]REIJNEVELD, J. C. et al. The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain. *Clinical Neurophysiology*, Elsevier, v. 118, n. 11, p. 2317–2331, 2007.
- [Richardson, Brunel e Hakim 2003]RICHARDSON, M. J.; BRUNEL, N.; HAKIM, V. From subthreshold to firing-rate resonance. *Journal of neurophysiology*, Am Physiological Soc, v. 89, n. 5, p. 2538–2554, 2003.
- [Roxin, Riecke e Solla 2004]ROXIN, A.; RIECKE, H.; SOLLA, S. Self-Sustained Activity in a Small-World Network of Excitable Neurons. *Physical Review Letters*, v. 92, n. 19, p. 1–4, maio 2004. ISSN 0031-9007. Disponível em: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.92.198101>.
- [Scannell, Blakemore e Young 1995]SCANNELL, J. W.; BLAKEMORE, C.; YOUNG, M. P. Analysis of connectivity in the cat cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 15, n. 2, p. 1463–1483, 1995.
- [Schunke et al. 2007]SCHUNKE, M. et al. *Thieme atlas of anatomy: Head and neuroanatomy*. [S.l.]: Thieme, 2007.

- [Schutter 2009]SCHUTTER, E. D. Computational modeling methods for neuroscientists. [S.I.]: The MIT Press, 2009.
- [Shepherd et al. 2004]SHEPHERD, G. M. et al. *The synaptic organization of the brain.* [S.l.]: Oxford University Press Oxford, 2004.
- [Smith et al. 2000]SMITH, G. D. et al. Fourier analysis of sinusoidally driven thalamocortical relay neurons and a minimal integrate-and-fire-or-burst model. *Journal of Neurophysiology*, Am Physiological Soc, v. 83, n. 1, p. 588–610, 2000.
- [Somogyi et al. 1998]SOMOGYI, P. et al. Salient features of synaptic organization in the cerebral cortex. *Brain Research Reviews*, Elsevier, v. 26, n. 2, p. 113–135, 1998.
- [Song, Miller e Abbott 2000]SONG, S.; MILLER, K. D.; ABBOTT, L. F. Competitive hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 3, n. 9, p. 919–926, 2000.
- [Sporns 2006]SPORNS, O. Small-world connectivity, motif composition, and complexity of fractal neuronal connections. *Biosystems*, Elsevier, v. 85, n. 1, p. 55–64, 2006.
- [Sporns et al. 2004]SPORNS, O. et al. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in cognitive sciences*, Elsevier, v. 8, n. 9, p. 418–425, 2004.
- [Sporns, Tononi e Edelman 2000]SPORNS, O.; TONONI, G.; EDELMAN, G. M. Theoretical neuroanatomy: relating anatomical and functional connectivity in graphs and cortical connection matrices. *Cerebral cortex*, v. 10, n. 2, p. 127–41, fev. 2000.
- [Squire et al. 2012]SQUIRE, L. R. et al. Fundamental neuroscience. [S.l.]: Academic Press, 2012.
- [Stein 1965]STEIN, R. B. A theoretical analysis of neuronal variability. *Biophysical Journal*, Elsevier, v. 5, n. 2, p. 173–194, 1965.

- [Strogatz 1994]STROGATZ, S. H. Nonlinear dynamics and chaos. [S.I.]: Perseus Books, 1994.
- [Tamamaki e Tomioka 2010]TAMAMAKI, N.; TOMIOKA, R. Long-range gabaergic connections distributed throughout the neocortex and their possible function. *Frontiers in neuroscience*, Frontiers Research Foundation, v. 4, 2010.
- [Treves 1993]TREVES, A. Mean-field analysis of neuronal spike dynamics. *Network: Computation in Neural Systems*, Informa UK Ltd UK, v. 4, n. 3, p. 259–284, 1993.
- [Vasconcelos et al. 2011]VASCONCELOS, N. et al. Cross-modal responses in the primary visual cortex encode complex objects and correlate with tactile discrimination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 108, n. 37, p. 15408–15413, 2011.
- [Vogels e Abbott 2005]VOGELS, T. P.; ABBOTT, L. Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons. *The Journal of neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 25, n. 46, p. 10786–10795, 2005.
- [Vreeswijk e Sompolinsky 1998]VREESWIJK, C. van; SOMPOLINSKY, H. Chaotic balanced state in a model of cortical circuits. *Neural computation*, MIT Press, v. 10, n. 6, p. 1321–1371, 1998.
- [Wang, Hilgetag e Zhou 2011]WANG, S.-J.; HILGETAG, C. C.; ZHOU, C. Sustained activity in hierarchical modular neural networks: self-organized criticality and oscillations. *Frontiers in computational neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 5, 2011.
- [Wang e Zhou 2012]WANG, S.-J.; ZHOU, C. Hierarchical modular structure enhances the robustness of self-organized criticality in neural networks. *New Journal of Physics*, IOP Publishing, v. 14, n. 2, p. 023005, 2012.
- [Watts e Strogatz 1998]WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective dynamics of small-world networks. *Nature*, v. 393, n. 6684, p. 440–2, jun. 1998. ISSN 0028-0836.
- [Waxman 2009]WAXMAN, S. *Clinical neuroanatomy*. [S.1.]: McGraw Hill Professional, 2009.