

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE  
RIBEIRÃO PRETO**

**Marcelo Rafael Silva Rempel**

**Padrões de atividade oscilatória em um modelo  
detalhado do córtex pré-frontal**

**Ribeirão Preto**

**2023**



**Marcelo Rafael Silva Rempel**

**Padrões de atividade oscilatória em um modelo  
detalhado do córtex pré-frontal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Física Aplicada à Medicina e Biologia

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Roque da Silva Filho

**Versão corrigida**

**Ribeirão Preto**

**2023**

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

S856m	<p>Rempel, Marcelo Rafael Silva</p> <p>Padrões de atividade oscilatória em um modelo detalhado do córtex pré-frontal / Marcelo Rafael Silva Rempel ; orientador Antônio Carlos Roque da Silva Filho. – Ribeirão Preto, 2023.</p> <p>141 p. : il. (algumas color.) ; 30 cm.</p> <p>Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia e Área de Concentração em Física Aplicada à Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2023.</p> <p>1. Córtex pré-frontal. 2. Modelos simplificados. 3. Estados do cérebro. 4. Atividade oscilatória. I. Silva Filho, Antônio Carlos Roque da, orient. II. Título.</p>
-------	---

**Marcelo Rafael Silva Rempel**

**Padrões de atividade oscilatória em um modelo  
detalhado do córtex pré-frontal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

**Data de defesa:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Comissão Julgadora:**

Prof.Dr: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.Dr: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.Dr: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

**Ribeirão Preto  
2023**



*Este trabalho é dedicado aos meus pais, Artur (in memoriam) e Cristina,  
pelo amor e exemplo desde antes de minha própria existência;  
à Nádia, amorosa companheira para toda a minha vida;  
à minha família e aos meus amigos, que sempre  
celebraram comigo nas horas de alegria e  
me amparam nas horas de angústia.*





## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu professor e orientador Roque, pelas inspirações e ensinamentos ao longo desta jornada.

Agradeço aos professores e demais profissionais que me acompanharam antes e durante este Mestrado, pela dedicação e pelo apoio nas diferentes fases da minha vida.

Esta tese foi produzida como parte das atividades do Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão em Neuromatemática (CEPID NeuroMat), Processo FAPESP 2013/07699-0.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada em Medicina e Biologia (Departamento de Física/FFLCRP/USP), pelo amparo e pela oportunidade de que este trabalho ocorresse.



## RESUMO

REMPEL, M.R.S. **Padrões de Atividade Oscilatória em Um Modelo Detalhado do Córtex Pré-frontal**. 2023. 141p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

O córtex pré-frontal (CPF) é a estrutura do cérebro responsável por funções integrativas complexas, como as funções executivas, o controle comportamental e a modulação afetiva. O CPF transiciona entre diferentes estados de atividade neuronal. Na vigília, em que o indivíduo está ativo, ocorre o padrão de disparos assíncrono e irregular, enquanto no sono não-REM (REM: *rapid eye movement* - movimento rápido dos olhos em inglês) e em anestesia profunda, em que a atividade motora e os estímulos sensoriais estão inibidos, ocorrem oscilações lentas com alternâncias entre os chamados estados UP/DOWN. Modelos prévios exploraram os fatores que regulam a geração e a transição entre os estados de atividade de redes de neurônios genéricas ou baseadas em outras regiões do cérebro. Neste trabalho, um modelo de CPF que reproduz a atividade assíncrona e irregular foi reimplementado e estendido para explorar mecanismos capazes de gerar padrões de atividade oscilatória. A alteração dos parâmetros sinápticos aumentou a excitação recorrente na rede e produziu estados de atividade com características patológicas epileptiformes. O aumento da corrente adaptativa e a modificação da estimulação da rede com introdução de ruído geraram atividade com alternância entre estados UP/DOWN. As variantes do modelo foram discutidas e comparadas aos resultados de estudos com modelos anteriores.

**Palavras-chave:** Neurociência computacional. Modelagem do cérebro. Córtex pré-frontal (CPF). Modelos simplificados. Estados do cérebro. Atividade oscilatória. Alternância UP/DOWN.



## ABSTRACT

REMPEL, M.R.S. **Patterns of oscillatory activity in a detailed model of prefrontal cortex**. 2023. 141p. Dissertation (Master) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

T

The prefrontal cortex (PFC) is the structure responsible for complex integrative functions in the brain, such as executive functions, behaviour control and affective modulation. The PFC shifts between different states of neuronal activity. During wakefulness, when the individual is active, an asynchronous and irregular firing pattern occurs, while in non-REM sleep (REM: rapid eye movement) and deep anesthesia, when motor activity and sensory stimuli are inhibited, slow oscillations with so-called UP/DOWN alternations occur. Previous models explored the factors that regulate the generation and transition between the network activity states in generic neural networks or in network models based in other brain regions. In the present work, a PFC model reproducing the asynchronous and irregular state was reimplemented and extended in order to explore mechanisms responsible for the generation of oscillatory activity patterns. The modification of synaptic parameters increased the recurrent excitation in the network and produced activity with pathological epileptiform features. Increasing the adaptive current and changing the network stimulation by the addition of noise generated activity with UP/DOWN alternation. The variations of the model were discussed and compared to results from previous works.

**Keywords:** Computational neuroscience. Brain modelling. Prefrontal cortex (PFC). Simplified models. Brain states. Oscillatory activity. UP/DOWN alternation.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Evolução de $V$ do modelo LIF para uma corrente de estímulo constante. O intervalo de aplicação da corrente constante $I_0 = 80$ pA está indicado pelas linhas de traço-ponto verticais em vermelho. . . . .	42
Figura 2 – Evolução de $V$ do modelo LIF próximo e durante a ocorrência de um disparo. A corrente constante $I$ é aplicada durante o intervalo de tempo indicado pela linha de traço-ponto horizontal em vermelho. Os valores de $E_L$ e $V_r$ são, respectivamente, $-60$ e $-100$ mV. . . . .	43
Figura 3 – Comportamento do modelo EIF para uma corrente de estímulo constante. (A). Evolução temporal de $V$ . (B). Evolução temporal de $I$ , $I_L$ e $\Psi$ . Também está plotada a corrente total (injetada + iônica). (C). Relação entre $I_L$ e $V$ e $\Psi$ e $V$ . Os valores de $V$ foram plotados no eixo vertical, com a mesma escala do gráfico em (A) ao lado, e os de corrente no eixo horizontal para que se possa visualizar, para cada valor de $V$ em (A), o valor correspondente de cada corrente em (C). . . . .	44
Figura 4 – Comparação entre os modelos EIF e LIF. O gráfico mostra a evolução de $V$ para os modelos EIF e LIF próximo ao disparo. . . . .	45
Figura 5 – Comportamento do modelo AdEx para uma corrente de estímulo constante. (A). Evolução temporal de $V$ . (B). Evolução temporal de $w$ . (C). Retrato de fase do sistema no plano $(V, w)$ . . . . .	46
Figura 6 – Convergência do modelo AdEx para um ponto de equilíbrio estável quando a corrente de estímulo constante não é suficientemente forte para provocar um disparo. (A). Evolução temporal de $V$ , correspondendo a uma flutuação de voltagem. (B). Evolução temporal de $w$ . (C). Retrato de fase do sistema, mostrando os dois pontos de equilíbrio. O da esquerda é estável e o da direita é instável. . . . .	47
Figura 7 – Retrato de fase do modelo AdEx no plano $(V, w)$ para $a \approx 0$ . (A). Trajetórias do sistema, mostrando os regimes 1 e 2. (B). Detalhe das trajetórias em A na região vizinha à nulclina de $V$ , mostrando o regime 2. Note que a trajetória permanece sempre a uma distância vertical $D(V)$ da nulclina de $V$ . . . . .	48
Figura 8 – Comportamento do modelo simpAdEx para uma corrente de estímulo constante. (A). Evolução temporal de $V$ . (B). Evolução temporal de $w$ . (C). Retrato de fase do sistema no plano $(V, w)$ . . . . .	50
Figura 9 – Comportamento do modelo simpAdEx para $I < I_{\text{reo}}$ . (A). Evolução temporal de $V$ . (B). Evolução temporal de $w$ . (C). Retrato de fase, mostrando as nulclinas $w_V$ e $w_w$ e as curvas do envelope $e_l$ e $e_r$ . . . . .	51

Figura 10 – Comportamento do modelo simpAdEx para  $I > I_{\text{reo}}$ . (A). Evolução temporal de  $V$ , mostrando o trem de disparos. Os ISIs são variáveis no início, mas depois convergem para um valor estacionário. Os valores mostrados na figura correspondem aos parâmetros particulares utilizados para simular o modelo. (B). Curva F-I do modelo calculada usando o primeiro ISI (instantâneo) e o ISI estacionário (estacionário). (C). Retrato de fase mostrando a trajetória correspondente ao sistema em (A). A primeira parte da trajetória é dada em preto (primeiro disparo), depois em vermelho (segundo disparo), novamente em preto (terceiro disparo) e, finalmente, em tons de verde (quarto disparo e disparos subsequente). No estado estacionário, o sistema sai do ponto de redefinição ( $V_r, w_r$ ) e move-se horizontalmente para a direita até atingir o envelope  $e_l$  (verde escuro). O ponto em que isto acontece é indicado por  $(V_s, w_r)$ . Em seguida, o sistema acompanha a curva  $e_l$  até atingir  $V_T$  (verde). Depois, o sistema move-se novamente horizontalmente até atingir  $V_{up}$  (verde claro), quando é redefinido para  $(V_r, w_r)$ . A partir daí a trajetória é repetida enquanto a corrente  $I$  for mantida. . . . . 52

Figura 11 – Histogramas dos parâmetros de 1000 neurônios gerados a partir da distribuição dos grupos de PC e IN-CC da camada L2/3. (A).  $C$ . (B).  $g_L$ . (C).  $E_L$ . (D).  $\Delta_T$ . (E).  $V_T$ . (F).  $V_{up}$ . (G).  $V_r$ . (H).  $b$ . (I).  $\tau_w$ . (J).  $\tau_m$ . 61

Figura 12 – Valor de  $S_{\text{NMDA}}$  (fator de efeito dos íons magnésio sobre  $I_{\text{NMDA}}$ ) em função de  $V$ . . . . . 64

Figura 13 – Efeito da inclusão de STSP sobre a condutância sináptica  $g_{\text{AMPA}}$ , para os três tipos de STSP excitatórios ( $E_{\text{fac}}$ ,  $E_{\text{dep}}$ ,  $E_{\text{comb}}$ ), durante um trem de disparos pré-sinápticos a 50 Hz. (A).  $E_{\text{fac}}$  ( $U = 0,28$ ,  $\tau_{\text{rec}} = 194$  ms,  $\tau_{\text{fac}} = 507$  ms). (B).  $E_{\text{dep}}$  ( $U = 0,25$ ,  $\tau_{\text{rec}} = 671$  ms,  $\tau_{\text{fac}} = 17$  ms). (C).  $E_{\text{comb}}$  ( $U = 0,29$ ,  $\tau_{\text{rec}} = 329$  ms,  $\tau_{\text{fac}} = 326$  ms). . . . . 72

Figura 14 – Esquematisação da transição dos estados ocultos  $x$  e da emissão das variáveis observadas  $\mathcal{O}$  definidas pelos metaparâmetros  $\Pi$  (probabilidades dos estados iniciais),  $A$  (matriz de transição) e  $B$  (matriz de emissão) do HMM. . . . . 83

Figura 15 – *Raster plot* de uma simulação com o conjunto original de parâmetros. Os pontos em azul representam os disparos das PC e os pontos em vermelho representam os disparos dos IN. A barra horizontal preta separa os disparos dos neurônios da camada L2/3 (abaixo) dos neurônios da camada L5 (acima). . . . . 86



Figura 16 – Evolução de $V$ para células escolhidas aleatoriamente do modelo com o conjunto original de parâmetros. (A). PC. (B). IN-L. (C). IN-CL. (D). IN-CC. (E). IN-F. Os segmentos verticais que se estendem até $V = 0$ mV representam os disparos e foram inseridos entre $V_{up}$ e 0 mV para melhor visualização. . . . .	87
Figura 17 – Frequência de disparos instantânea em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. (A). PC; (B). IN; C Todas as células. Séries suavizadas com <i>kernel</i> gaussiano ( $\sigma = 25$ ms). . . . .	88
Figura 18 – Histograma da distribuição dos ISIs médios das PCs em disparo em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. . . . .	89
Figura 19 – Medidas de correlação dos trens de disparos das PCs em disparo em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. (A). Correlação cruzada. (B). Autocorrelação. . . . .	89
Figura 20 – LFP de uma simulação com conjunto original de parâmetros. . . . .	90
Figura 21 – Densidade espectral do LFP em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. . . . .	90
Figura 22 – Evolução de $V$ médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de $V$ em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células. . . . .	92
Figura 23 – Evolução de $w$ médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de $w$ em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células. . . . .	94
Figura 24 – <i>Raster plot</i> de uma simulação com a variante $A$ . Os pontos em azul representam os disparos das PC e os pontos em vermelho representam os disparos dos IN. A barra horizontal preta separa os disparo dos neurônios da camada L2/3 (abaixo) dos neurônios da camada L5 (acima). . . . .	96
Figura 25 – Evolução de $V$ em células da variante $A$ . (A). PC. (B). IN-L. (C). IN-CL. (D). IN-CC. (E). IN-F. Os segmentos verticais que se estendem até $V = 0$ mV representam os disparos e foram inseridos entre $V_{up}$ e 0 mV para melhor visualização. . . . .	97
Figura 26 – Frequência de disparos instantânea em uma simulação com a variante $A$ . (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células. Séries suavizadas com <i>kernel</i> gaussiano ( $\sigma = 20$ ms). . . . .	98
Figura 27 – Histograma da distribuição dos ISIs médios das PCs em disparo em uma simulação com a variante $A$ . . . . .	99
Figura 28 – Medidas de correlação dos trens de disparos das PCs em disparo em uma simulação com a variante $A$ . (A). Correlação cruzada. (B). Auto-correlação. . . . .	99
Figura 29 – LFP em uma simulação com a variante $A$ . . . . .	100

Figura 30 – Densidade espectral do LFP em uma simulação com a variante <i>A</i> . . . . .	100
Figura 31 – Evolução de $V$ médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de $V$ em uma simulação com a variante <i>A</i> . (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células. . . . .	102
Figura 32 – Evolução de $w$ médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de $w$ em uma simulação com a variante <i>A</i> . a) PC; b) IN; c) Todas as células. . . . .	103
Figura 33 – <i>Raster plot</i> de uma simulação com a variante <i>B</i> . Os pontos em azul representam os disparos das PC e os pontos em vermelho representam os disparos dos IN. A barra horizontal preta separa os disparos dos neurônios da camada L2/3 (abaixo) dos neurônios da camada L5 (acima). . . . .	105
Figura 34 – Evolução de $V$ em células da variante <i>B</i> . (A). PC. (B). IN-L. (C). IN-CL. (D). IN-CC. (E). IN-F. Os segmentos verticais que se estendem até $V = 0$ mV representam os disparos e foram inseridos entre $V_{up}$ e 0 mV para melhor visualização. . . . .	106
Figura 35 – Frequência de disparos instantânea em uma simulação com a variante <i>B</i> . (A). PC; B IN; (C). Todas as células. Série suavizada com <i>kernel</i> gaussiano ( $\sigma = 25$ ms). . . . .	107
Figura 36 – Histograma da distribuição dos ISIs médios das PCs em disparo em uma simulação com a variante <i>B</i> . . . . .	108
Figura 37 – Medidas de correlação dos trens de disparo das PCs em disparo em uma simulação com a variante <i>B</i> . (A). Correlação cruzada. (B). Auto-correlação. . . . .	108
Figura 38 – LFP em uma simulação com a variante <i>B</i> . . . . .	109
Figura 39 – Densidade espectral do LFP em uma simulação com a variante <i>B</i> . . . . .	109
Figura 40 – Evolução de $V$ médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de $V$ em uma simulação com a variante <i>B</i> . (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células. . . . .	111
Figura 41 – Evolução de $w$ médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de $w$ em uma simulação com a variante <i>B</i> . (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células. . . . .	112
Figura 42 – <i>Raster plot</i> de uma simulação com a variante <i>C</i> . Os pontos em azul representam os disparos das PC e os pontos em vermelho representam os disparos dos IN. A barra horizontal preta separa os disparos dos neurônios da camada L2/3 (abaixo) dos neurônios da camada L5 (acima). Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejada em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom. . . . .	114

Figura 43 – Evolução de $V$ em células da variante $C$ . (A). PC (com disparos no estado UP. (B). PC (com disparos nos estados UP e DOWN. (C). IN-L. (D). IN-CL. (E). IN-CC. (F). IN-F. Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom. Os segmentos verticais que se estendem até $V = 0$ mV representam os disparos e foram inseridos entre $V_{up}$ e 0 mV para melhor visualização. . . . .	115
Figura 44 – Frequência de disparos instantânea de uma simulação com a variante $C$ . (A). PC; (B). IN ; (C). Todas as células. Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom. Suavização com <i>kernel</i> gaussiano ( $\sigma = 25$ ms.) . . . . .	116
Figura 45 – Histograma da distribuição dos ISIs médios das PC em disparo em uma simulação com a variante $C$ . . . . .	117
Figura 46 – Medidas de correlação dos trens de disparo das PCs em disparo em uma simulação com a variante $C$ . (A). Correlação cruzada. (B). Auto-correlação. . . . .	117
Figura 47 – LFP em uma simulação com a variante $C$ . Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom. . . . .	119
Figura 48 – Densidade espectral do LFP em uma simulação com a variante $C$ . . . . .	119
Figura 49 – Evolução de $V$ médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de $V$ em uma simulação com a variante $C$ . (A). PC. (B). IN. (C). Todas as células. Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom. . . . .	120
Figura 50 – Evolução de $w$ médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de $w$ em uma simulação com a variante $C$ . (A). PC. (B). IN. (C). Todas as células. Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom. . . . .	121

- Figura 51 – Medidas de atividade da rede com o conjunto original de parâmetros (transformação de 0%), com a variante  $C$  (transformação de 100%) e com configurações intermediárias (transformações entre 0 e 100%). Linhas em azul indicam variação de todos os parâmetros simultaneamente. Linhas em laranja indicam variação de  $\tau_w$  e  $b$  mantendo a estimulação original. Linhas em verde indicam variação da estimulação mantendo  $\tau_w$  e  $b$  originais. (A). Entropia espectral do LFP. (B). PLV de  $V$  de todas as células. (C).  $\chi$  dos trens de disparo das PCs. (D).  $\chi$  de  $V$  de todas as células. (E). Correlação cruzada das PCs no atraso nulo. (F). Coeficiente de variação dos ISI das PCs. . . . . 123
- Figura 52 – Frequência média de disparos das PCs e dos INs em uma simulação com a variante  $C$ . Os valores estão normalizados em função do valor máximo no intervalo observado (4000 a 4500 ms). (A). Evolução temporal do valor normalizado das frequências médias das PCs e dos INs. (B). Evolução do par de valores correspondente às frequências das PCs e dos INs. Note que o traçado evolui no sentido anti-horário. . . . . 124
- Figura 53 – Frequência média de disparos das PCs e e valor médio de  $w$  das PCs em uma simulação com a variante  $C$ . Os valores estão normalizados em função do valor máximo no intervalo observado (4000 a 4500 ms). (A). Evolução temporal do valor normalizado da frequência média das PCs e do valor médio de  $w$  nas PCs. (B). Evolução do par de valores correspondente à frequência das PCs e a  $w$  das PCs. Note que o traçado evolui no sentido anti-horário. . . . . 124
- Figura 54 – Transições entre estados UP e DOWN em uma simulação com a variante  $C$ . (A). *Raster plot* dos disparos dos neurônios da rede. (B). *Raster plot* dos disparos das entradas aleatórias externas geradas por processos de Poisson. (C). Evolução do valor médio de  $w$ . . . . . 125
- Figura 55 – Reobase das PCs que apresentam disparos no estado DOWN em um período de 500 ms (chamadas de “com disparo no down”) de simulação da variante  $C$  e das PCs que apresentam disparos apenas no estado UP (chamadas de “sem disparo no down”) no mesmo período. As médias dos valores para cada grupo estão representadas pelas linhas tracejadas verticais. . . . . 126

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Números de neurônios em cada uma das 10 populações de células. Entre parênteses estão dadas as proporções relativas (arredondadas) de cada população. . . . .	54
Tabela 2	– Valores de $\lambda$ utilizados na transformada inversa de Tukey ("escada de potências") para cada grupo de neurônios e cada parâmetro. Para grupos descritos na mesma coluna, foram utilizados os mesmos valores de $\lambda$ . . . . .	56
Tabela 3	– Valores médios dos parâmetros dos modelos de neurônios transformados pela transformada de Tukey ("escada de potências") para cada grupo de neurônios. . . . .	56
Tabela 6	– Covariância dos parâmetros transformados para o grupo IN-L das camadas L2/3 e L5. . . . .	57
Tabela 4	– Covariância dos parâmetros transformados para os grupos PC e IN-CC da camada L2/3. . . . .	57
Tabela 5	– Covariância dos parâmetros transformados para os grupos PC e IN-CC da camada L5. . . . .	57
Tabela 7	– Covariância dos parâmetros transformados para o grupo IN-CL das camadas L2/3 e L5. . . . .	58
Tabela 8	– Covariância dos parâmetros transformados para o grupo IN-F das camadas L2/3 e L5. . . . .	58
Tabela 9	– Valores mínimo e máximo dos parâmetros obtidos no ajuste dos dados experimentais. . . . .	58
Tabela 10	– Média e desvio padrão das distribuições de parâmetros após a transformada inversa de Tukey ("escada de potências"). Grupos descritos na mesma coluna apresentam a mesma distribuição. As medidas foram calculadas a partir de 1000 neurônios obtidos de cada distribuição. . .	60
Tabela 11	– Probabilidade de conexão em função dos grupos em que se localizam os neurônios pré- (colunas) e pós-sinápticos (linhas). . . . .	62
Tabela 12	– Parâmetros dos canais iônicos. . . . .	64
Tabela 13	– Média e desvio padrão da distribuição log-normal de $g^{\max}$ para as sinapses com origem na camada L2/3. Os grupos dos neurônios pré- e pós-sinápticos estão representados, respectivamente, pelas colunas e linhas da tabela. . . . .	68

Tabela 14 – Média e desvio padrão da distribuição log-normal de $g^{\max}$ para as sinapses com origem na camada L5. Os grupos dos neurônios pré- e pós-sinápticos estão representados, respectivamente, pelas colunas e linhas da tabela. . . . .	69
Tabela 15 – Média e desvio padrão da distribuição normal do atraso sináptico para as sinapses com origem na camada L2/3. Os grupos dos neurônios pré- e pós-sinápticos estão representados, respectivamente, pelas colunas e linhas da tabela. . . . .	70
Tabela 16 – Média e desvio padrão da distribuição normal do atraso sináptico para as sinapses com origem na camada L5. Os grupos dos neurônios pré- e pós-sinápticos estão representados, respectivamente, pelas colunas e linhas da tabela. . . . .	71
Tabela 17 – Média e desvio padrão dos parâmetros $U$ , $\tau_{\text{rec}}$ e $\tau_{\text{fac}}$ para cada tipo de STSP. . . . .	73
Tabela 18 – Combinações dos tipos de STSP das sinapses excitatórias ( $E_{\text{fac}}$ , $E_{\text{dep}}$ e $E_{\text{comb}}$ ) e das sinapses inibitórias ( $I_{\text{fac}}$ , $I_{\text{dep}}$ e $I_{\text{comb}}$ ). . . . .	73
Tabela 19 – Combinação de tipos de STSP para cada par de grupos pré- e pós-sinápticos . . . . .	74
Tabela 20 – Atividade de disparo em 30 simulações com o conjunto original de parâmetros. . . . .	87
Tabela 21 – Medidas da evolução de $V$ e da distribuição de $V_T$ em 30 simulações com o conjunto original de parâmetros. . . . .	91
Tabela 22 – Medidas da evolução de $w$ para 30 simulações com o conjunto original de parâmetros. . . . .	93
Tabela 23 – Atividade de disparo em 30 simulações com a variante $A$ . . . . .	96
Tabela 24 – Medidas da evolução de $V$ e da distribuição de $V_T$ em 30 simulações com a variante $A$ . . . . .	101
Tabela 25 – Medidas da evolução de $w$ para 30 simulações com a variante $A$ . . . . .	101
Tabela 26 – Atividade de disparo em trinta simulações com a variante $B$ . . . . .	106
Tabela 27 – Medidas da evolução de $V$ e da distribuição de $V_T$ em 30 simulações com a variante $B$ . . . . .	110
Tabela 28 – Medidas da evolução de $w$ em 30 simulações com a variante $B$ . . . . .	110
Tabela 29 – Medidas da frequência de disparos em trinta simulações com a variante $C$ . . . . .	114
Tabela 30 – Medidas da evolução de $V$ e da distribuição de $V_T$ em trinta simulações independentes com a variante $C$ . . . . .	118
Tabela 31 – Medidas da evolução de $w$ para trinta simulações independentes com a variante $C$ . . . . .	118

Tabela 32 – Medidas de atividade da rede nos estados UP e DOWN obtidas em trinta simulações independentes com a variante $C$ . . . . .	122
Tabela 33 – Medidas de atividade do modelo com os parâmetros originais e de suas variantes $A$ , $B$ e $C$ . . . . .	122





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AdEx	Integra-e-dispara adaptativo exponencial ( <i>adaptive exponential integrate-and-fire</i> em Inglês)
AI	Assíncrono e irregular
CPF	Córtex pré-frontal
CV	Coefficiente de variação
EEG	Eletroencefalograma
EIF	Integra-e-dispara exponencial ( <i>exponential integrate-and-fire</i> em Inglês)
EPM	Erro padrão da média
f	Frequência
HMM	Modelo oculto de Markov ( <i>Hidden Markov Model</i> em Inglês)
IN	Interneurônio
IN-CC	Interneurônio intercolunas ('CC' corresponde a intercolunas, <i>cross-columns</i> em Inglês)
IN-CL	Interneurônio intercamadas ('CL' corresponde a intercamadas, <i>cross-layer</i> em Inglês)
IN-CL-AC	Interneurônio intercamadas com acomodação ('AC' corresponde a acomodação)
IN-F	Interneurônio de longo alcance ('F' corresponde a longo alcance, <i>far-reaching</i> em Inglês)
IN-L	Interneurônio local
IN-L-d	Interneurônio local com atraso ('d' corresponde a atraso, <i>delay</i> em Inglês)
ISI	Intervalo interdisparo ( <i>interspike interval</i> em Inglês)
LIF	Integra-e-dispara com vazamento ( <i>leaky integrate-and-fire</i> em Inglês)
LFP	Potencial de campo local ( <i>Local Field Potential</i> em Inglês)
L2/3	Camada 2/3 ('L' corresponde a camada, <i>layer</i> em Inglês)

L5	Camada 5 ('L' corresponde a camada, <i>layer</i> em Inglês)
MD	Núcleo médio-dorsal do tálamo
PC	Célula piramidal ( <i>pyramidal cell</i> em Inglês)
PLV	Valor de acomplamento de fase ( <i>phase lock value</i> em Inglês)
REM	Movimento rápido dos olhos ( <i>rapid eye movement</i> em Inglês)
simpAdEx	Integra-e-dispara adaptativo exponencial simplificado ( <i>simplified adaptive integrate-and-fire</i> em Inglês)
SE	Entropia espectral ( <i>spectral entropy</i> em Inglês)
PSD	Densidade espectral ( <i>power spectral density</i> em Inglês)
STSP	Plasticidade sináptica de curto prazo ( <i>short-term synaptic plasticity</i> em Inglês)

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Letra grega Alfa minúscula
$\Delta$	Letra grega Delta maiúscula
$\epsilon$	Letra grega Épsilon minúscula
$\eta$	Letra grega Eta minúscula
$\theta$	Letra grega Theta minúscula
$\lambda$	Letra grega Lambda minúscula
$\nu$	Letra grega Nu minúscula
$\sigma$	Letra grega Sigma minúscula (simboliza o desvio padrão)
$\tau$	Letra grega Tau minúscula
$\chi$	Letra grega Chi minúscula (simboliza a medida de sincronia de Golomb)
$\Psi$	Letra grega Psi maiúscula
$\in$	Pertence
$\Sigma$	Somatório
$\forall$	Para todo
$\rightarrow$	Redefinição de valor (o valor da variável à esquerda é redefinido para o valor do número à direita)
$\mathcal{O}$	Letra 'O' caligráfica
$\mathbb{Z}_+$	Conjunto dos números inteiros não-negativos



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>29</b>
<b>1.1</b>	<b>Córtex pré-frontal</b>	<b>29</b>
1.1.1	Definição	29
1.1.2	Conexões	30
1.1.3	Padrões de atividade	31
1.1.4	Modelos de córtex	34
1.1.4.1	Modelo de Brunel	34
1.1.4.2	Modelo de Potjans e Diesmann	35
1.1.4.3	Modelos de redes com neurônios IF não lineares bidimensionais	37
1.1.4.4	Modelo de Hass et al	39
1.1.5	Objetivos desta dissertação	39
<b>2</b>	<b>O MODELO DE HASS ET AL.</b>	<b>41</b>
<b>2.1</b>	<b>O modelo de Hass et al.</b>	<b>41</b>
2.1.1	O modelo de neurônio	41
2.1.1.1	Modelo LIF	41
2.1.1.2	Modelo EIF	43
2.1.1.3	Modelo AdEx	45
2.1.1.4	Modelo simpAdEx	47
2.1.2	O modelo de rede	54
2.1.3	Reimplementação	75
<b>3</b>	<b>MEDIDAS DE ATIVIDADE DA REDE</b>	<b>77</b>
<b>3.1</b>	<b>Atividade de disparos</b>	<b>77</b>
<b>3.2</b>	<b>Potencial de campo local - LFP</b>	<b>79</b>
<b>3.3</b>	<b>Variáveis de membrana</b>	<b>81</b>
<b>3.4</b>	<b>Alternância de estados UP e DOWN</b>	<b>81</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>85</b>
<b>4.1</b>	<b>Modelo com parâmetros originais</b>	<b>85</b>
<b>4.2</b>	<b>Variante A - Rede hiperativa com flutuações amplas</b>	<b>95</b>
<b>4.3</b>	<b>Variante B - Rede com ondas epileptiformes</b>	<b>104</b>
<b>4.4</b>	<b>Variante C - Rede com alternância entre estados UP e DOWN</b>	<b>113</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>129</b>

**REFERÊNCIAS . . . . . 135**

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Córtex pré-frontal

### 1.1.1 Definição

O termo córtex pré-frontal (CPF) foi utilizado presumidamente pela primeira vez como referência às porções mais anteriores do lobo frontal do cérebro na segunda metade do século XIX (FERRIER; FRANCIS, 1884). Nesse período, a organização funcional do córtex começou a ser explorada por meio de lesões experimentais em animais e estudos de caso de humanos. As mudanças comportamentais tardias observadas no notório caso de Phineas Gage, que teve a região anterior do crânio acidentalmente trespassada por uma barra de ferro, bem como as alterações comportamentais em animais após lesões provocadas nas porções anteriores dos lobos frontais, trouxeram os primeiros indícios do papel do córtex pré-frontal sobre as funções cognitivas e a regulação do comportamento (GARCIA-MOLINA, 2012).

O reconhecimento da existência e a delimitação anatômica do CPF nas espécies animais sofreu variações de acordo com os diferentes critérios utilizados ao longo do tempo. As primeiras descrições topográficas do CPF foram baseadas nos critérios citoarquitetônicos de Brodmann (STROTZER, 2009). Brodmann observou que o córtex frontal de primatas possuía uma região com a camada IV (camada granular) proeminente, mas que essa camada estava ausente ou pouco desenvolvida no córtex frontal de não-primatas. O CPF foi, então, definido como o córtex frontal granular (contendo a camada granular) e estava restrito aos primatas (UYLINGS; GROENEWEGEN; KOLB, 2003; CARLÉN, 2017).

Em busca de outros critérios que melhor descrevessem a homologia entre diferentes espécies, Rose e Woolsey propuseram a definição do CPF como a região de projeção do núcleo medio-dorsal do tálamo (MD) (ROSE; WOOSLEY, 1948). Essa nova delimitação continuou a abarcar o córtex frontal granular dos primatas, mas passou a abranger também regiões agranulares (sem camada granular) do córtex frontal, presentes em alguns primatas e nos mamíferos não primatas.

Estudos posteriores, com técnicas histológicas mais refinadas, atenuaram a reciprocidade absoluta entre o CPF e o núcleo MD, pois evidenciaram que o CPF se conecta com outros núcleos talâmicos e que o núcleo MD envia projeções para outras regiões corticais. Outros critérios utilizados para definir homologia das áreas corticais entre diferentes espécies, além do padrão de conectividade neuronal, são as suas propriedades funcionais (eletrofisiológicas e comportamentais); a presença e a especificidade da distribuição de

substâncias neuroativas e de seus receptores; o desenvolvimento embrionário; e, apenas para espécies próximas, as características citoarquiteturais (UYLINGS; GROENEWEGEN; KOLB, 2003).

O CPF dos primatas é composto por regiões agranulares, desprovidas da camada IV, e por regiões granulares, subdivididas em córtex homotípico e disgranular quando apresentam, respectivamente, camada IV robusta ou sutil. O CPF dorsolateral dos primatas é granular e recebe projeções do núcleo MD, em contraste com as regiões dorsolaterais agranulares do córtex frontal dos roedores, que não recebem essa aferência talâmica. Por esse motivo, o CPF dorsolateral é considerado uma especialização cortical presente apenas nos primatas. O CPF dos roedores, por sua vez, é inteiramente agranular, e apresenta homologia com as regiões agranulares presentes nas porções medial e orbital do CPF dos primatas (CARLÉN, 2017; WISE, 2008).

A despeito das diferenças estruturais do CPF entre os mamíferos, roedores são capazes de realizar tarefas que demandam memória de trabalho, função para a qual o CPF dorsolateral é considerado essencial nos primatas. O CPF dos roedores também participa de funções como representação de regras, controle de resposta, inibição comportamental, atenção e mudança de estratégia, muitas das quais estão relacionadas, nos primatas, à porção dorsolateral não homóloga. Converte para essas observações a proposta de que, apesar das especificidades funcionais de suas subdivisões, o CPF apresente uma função integrativa e complexa com a qual o todo não seja apenas a soma direta de suas partes (WILSON *et al.*, 2010). Assim, o estudo do CPF enseja a inclusão dos roedores não apenas pela homologia com parte do CPF dos humanos e dos demais primatas, mas pela sua participação nas funções cognitivas e comportamentais, em correlação com a conjecturada função integrativa do CPF, compartilhadas pela classe dos mamíferos como um todo.

### 1.1.2 Conexões

Além do núcleo MD, o CPF estabelece conexões com o núcleo ventral anterior, os núcleos intralaminares e os núcleos medianos do tálamo. Por intermédio desses relés talâmicos e, em alguns casos, diretamente, o CPF se conecta com diversas áreas subcorticais, como o tegmento do tronco encefálico, a ponte, o hipotálamo, a amígdala, os núcleos da base e o cerebelo, com estruturas do córtex límbico, como hipocampo e o córtex cingulado, com o córtex pré-motor e com áreas corticais sensoriais primárias e de associação. O CPF também é alvo dos extensos sistemas de projeção dopaminérgica, serotoninérgica e noradrenérgica, provenientes, respectivamente, da área tegmentar ventral, dos núcleos da rafe e do locus coeruleus (FUSTER, 2005; WISE, 2008).

As conexões que o CPF estabelece com regiões cerebrais envolvidas com funções



motoras, sensoriais, de regulação visceral, de processamento da memória e de regulação emocional indicam a complexidade de sua atividade associativa. Um dos papéis básicos propostos para o CPF é o de integração temporal das ações direcionada para os objetivos. O CPF integra representações internas de informações sensoriais ou motoras armazenadas (memória de trabalho); prepara as estruturas sensoriais e motoras para realizar o ato contingente ao evento prévio representado pela memória de trabalho (ajuste preparatório); e inibe instintos básicos, estados emocionais, estímulos externos e outras representações internas que possam prejudicar o curso da ação (controle inibitório). Com o conjunto de memória de trabalho, ajuste preparatório e controle inibitório, agrupados no conceito de atenção executiva, o CPF conecta o passado imediato ao futuro direcionado ao objetivo, inibindo estímulos e informações confundidoras. À medida que ocorrem mudanças provocadas e espontâneas no ambiente, os sistemas sensoriais retroalimentam o ciclo percepção-ação, modificando as representações internas e elicitando novo ajuste preparatório para a continuidade da busca do objetivo.

A integração temporal das ações estabelece as funções regulatórias do CPF, como controle motor, regulação emocional e controle do comportamento social, e se relaciona com outras funções executivas, como planejamento de tomada de decisões. A sofisticação das funções integrativas do CPF nos humanos também se relaciona a fenômenos como a linguagem e a inteligência criativa.

Lesões experimentais do CPF em animais provocam alterações do controle motor, com hiperatividade e desinibição comportamental; alterações do comportamento emocional, com exacerbação irrefreável de instintos básicos e desorganização do comportamento social; e alterações cognitivas, prejudicando a memória de trabalho, o controle inibitório e, assim, a realização de tarefas. Em seres humanos, suas disfunções estão relacionadas a diversos transtornos psiquiátricos, como transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, o estresse pós-traumático, o transtorno bipolar, a depressão e a esquizofrenia. (WISE, 2008; KANDEL *et al.*, 2013; BANG; FLEMING, 2018).

### 1.1.3 Padrões de atividade

O potencial de campo local (LFP, da sigla para o termo em inglês *local field potential*) é a parte de baixa frequência ( $< 500$  Hz) do potencial elétrico medido no espaço extracelular por meio de microeletrodos (PETTERSEN *et al.*, 2012; EINEVOLL *et al.*, 2013). O LFP se origina das correntes extracelulares associadas à atividade elétrica dos neurônios em uma região relativamente localizada do tecido nervoso. A maior contribuição para a geração do sinal é atribuída às correntes sinápticas, e, assim, à atividade das conexões aferentes à região analisada (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012; COHEN, 2017).

O cérebro está sempre em atividade, mesmo na ausência de estímulos externos ou provenientes de outras regiões do corpo. Atribui-se a geração dos diferentes padrões de atividade espontânea à auto-organização de sua estrutura complexa, enquanto que a atividade elicitada por estímulos é atribuída a perturbações transitórias desses regimes (BUZSÁKI, 2006).

A conectividade complexa da rede neural e sua dinâmica, marcada pela interação entre excitação e inibição, leva os neurônios a apresentar diferentes padrões oscilatórios de atividade que se refletem nas oscilações do LFP em diferentes regiões do cérebro, incluindo o CPF. O predomínio de correntes sinápticas excitatórias ou inibitórias na população observada, representado pelos extremos locais do traçado do LFP, está associado às probabilidades máxima e mínima de disparo, respectivamente. Dessa forma, especula-se que cada ciclo de oscilação representa uma janela temporal de processamento, indicando o início e o término das mensagens codificadas pelos disparos dos neurônios engajados na oscilação (BUZSÁKI, 2006).

A atividade neuronal, caracterizada tanto pelos disparos de potenciais de ação como pelos potenciais extracelulares (por exemplo, LFP e EEG) não apresenta um único ritmo oscilatório, mas diferentes frequências de oscilação que se sobrepõem e se intercalam no tempo. As diferentes frequências de oscilação são convencionalmente divididas em bandas nomeadas por letras gregas: delta (0,5-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (12-30 Hz) e gama (> 30Hz) (NUNEZ; SRINIVASAN, 2006; GROPE *et al.*, 2013). Devido aos ciclos mais curtos, as oscilações de maior frequência tendem a influenciar no processamento neuronal em regiões mais localizadas, nas quais o atraso sináptico ainda é pequeno em face à duração dos ciclos. Em contraste, oscilações de menor frequência tendem a ter efeito sobre áreas mais amplas, uma vez que seus ciclos mais longos comportam atrasos sinápticos maiores entre neurônios mais afastados (BUZSÁKI, 2006).

Como em outras regiões do córtex, a atividade do CPF apresenta diferentes bandas de frequência de oscilação que interagem entre si. Por sua ação mais localizada, as oscilações da banda gama contribuem para a atenção, filtrando os estímulos que chegam à região, realçando a representação neuronal de entradas sensoriais e mediando a comunicação entre neurônios envolvidos na execução das tarefas. As oscilações das bandas de menor frequência, por sua vez, se associam à interação do CPF com estruturas mais distantes e são relacionadas a funções como a formação de memórias, o aprendizado e o controle descendente (top-down) inibitório (BENCHENANE; TIESINGA; BATTAGLIA, 2011; JIA; KOHN, 2011; GREGORIOU; PANERI; SAPOUNTZIS, 2015).

A vigília é caracterizada como o espectro de estados comportamentais em que o animal apresenta atividade motora voluntária em resposta a estímulos externos e internos (SCAMMELL; ARRIGONI; LIPTON, 2017). Nessa fase, as oscilações no LFP são tipicamente de altas frequências e baixas amplitudes e os disparos dos neurônios tendem

a ocorrer de maneira irregular (STERIADE; MCCORMICK; SEJNOWSKI, 1993; DESTEXHE; CONTRERAS; STERIADE, 1999; WANG, 2010; HARRIS; THIELE, 2011). Esse tipo de estado cortical é chamado de *ativado*, por estar associado à atividade comportamental da vigília (BOUSTANI *et al.*, 2007; POULET; CROCHET, 2019).

Ao iniciar o sono pela fase não-REM (REM vem do inglês *rapid eye movement*), a consciência desvanece, o tônus muscular e os movimentos oculares são inibidos, os estímulos sensoriais são bloqueados e o tônus simpático é reduzido. Essa fase é subdividida nos estágios N1, N2 e N3, ao longo dos quais suas características são progressivamente realçadas. Ao entrar na fase do sono REM, além dos sonhos vívidos e emocionalmente intensos, o indivíduo passa a apresentar movimentos oculares rápidos e aleatórios (motivo do nome dessa fase do sono) e flutuações da atividade autonômica, provocando variação das frequências cardíaca e respiratória (MCNAMARA *et al.*, 2010; SCAMMELL; ARRIGONI; LIPTON, 2017).

Durante o sono não-REM, ocorre progressivo alentecimento e amplificação das oscilações do LFP (e também do EEG) até N3 (o estágio mais profundo). Nessa etapa, as amplas fases positivas e negativas se correlacionam, respectivamente, a períodos relativamente síncronos de inatividade (denominados estados DOWN) e atividade (denominados estados UP) global de disparos dos neurônios (STERIADE; NUÑEZ; AMZICA, 1993; DESTEXHE; CONTRERAS; STERIADE, 1999; SANCHEZ-VIVES; MCCORMICK, 2000; STERIADE; TIMOFEEV; GRENIER, 2001; CHAUVETTE *et al.*, 2011). Devido a essas características, o sono não-REM (particularmente o estágio N3) é denominado de sono de ondas lentas. Essa denominação será usada nesta dissertação alternativamente com a de sono não-REM para designar esta fase do sono. Em contraposição ao estado ativado, o padrão de atividade cortical observado no sono de ondas lentas é chamado de estado *desativado* (POULET; CROCHET, 2019).

Estados de atividade cortical aparentemente idênticos ao estado desativado do sono de ondas lentas também são observados sob anestesia (STERIADE; NUÑEZ; AMZICA, 1993; CLEMENT *et al.*, 2008; CHAUVETTE *et al.*, 2011; MURPHY *et al.*, 2011). Outras situações em que atividade de oscilações lentas é observada são quando ocorre desferentação cirúrgica de placas corticais (TIMOFEEV *et al.*, 2000) e em fatias corticais *in vitro* na ausência de estimulação elétrica ou química (SANCHEZ-VIVES; MCCORMICK, 2000).

O fato de que o estado desativado é o padrão característico do córtex quando ele está funcionalmente desconectado do mundo exterior, como ocorre nos casos de sono não-REM – que é o tipo mais profundo de sono – e anestesia, levou alguns pesquisadores a conjecturar que esse é o regime de atividade padrão (*default*) do córtex, refletindo sua dinâmica intrínseca (SANCHEZ-VIVES; MASSIMINI; MATTIA, 2017). O estado dessincronizado observado no estado acordado, em que o indivíduo está ativo, seria decorrente de

perturbações na dinâmica intrínseca do estado padrão causadas pelos estímulos externos (BUZSÁKI, 2006).

#### 1.1.4 Modelos de córtex

Diversos estudos computacionais modelam o córtex com diferentes níveis de aproximação das características anatômicas e funcionais observadas experimentalmente. Pelo papel do padrão de disparos e da atividade oscilatória sobre o processamento de informações, a geração dos diferentes estados de atividade da rede e os mecanismos de transição entre eles têm sido foco de estudo de vários modelos. Os mais relevantes para esta dissertação, baseados em neurônios simplificado tal como o modelo deste trabalho, são brevemente mencionados a seguir. Outros modelos biofisicamente detalhados e de campo médio são mencionados na seção de Discussão para aprofundamento da interpretação dos resultados.

##### 1.1.4.1 Modelo de Brunel

O modelo de Brunel (BRUNEL, 2000) é composto por  $N$  neurônios do tipo integra-e-dispara com vazamento (LIF, da sigla em inglês para *leaky integrate-and-fire*), dos quais 80% são excitatórios e 20% são inibitórios de acordo com evidências experimentais acerca da distribuição desses dois tipos de neurônios no córtex. Cada neurônio recebe um número fixo  $C$  de conexões escolhidas aleatoriamente dos outros neurônios. Multapses, isto é, mais de uma sinapse vindas de um mesmo neurônio, são permitidas, mas não autapses. Além disso, os neurônios também recebem entradas externas modeladas por sinapses excitatórias descritas como processos de Poisson independentes com taxa  $\nu_{\text{ext}}$ .

As sinapses no modelo de Brunel são modeladas como pulsos instantâneos de voltagem com amplitudes constantes iguais a  $J$ , se a sinapse for excitatória, e  $gJ$ , se a sinapse for inibitória, onde  $g$  quantifica a força relativa da inibição comparada com a excitação. Como a proporção de neurônios excitatórios para inibitórios é de quatro para um, o valor  $g = 4$  corresponde ao chamado estado balanceado em que os valores médios das entradas excitatórias e inibitórias recebidas por um neurônio se cancelam. Os regimes dominados por inibição e excitação correspondem, respectivamente, a  $g > 4$  e  $g < 4$ .

A taxa  $\nu_{\text{ext}}$  com que as entradas externas chegam a um dado neurônio é parametrizada em termos da taxa com que os neurônios excitatórios que fazem sinapses no neurônio teriam que disparar para que o valor médio da voltagem do neurônio fosse igual ao limiar de disparo. Chamando essa taxa de  $\nu_L$ , a parametrização pode ser escrita como  $\nu_{\text{ext}} = \eta\nu_L$ .

Brunel assumiu que os parâmetros  $C$  e  $N$  estão relacionados por  $\epsilon = C/N \ll 1$ , o que implica que a conectividade da rede é esparsa, e que a magnitude do potencial pós-sináptico  $J$  é muito menor que a voltagem limiar para que ocorra um disparo. Brunel fixou

os parâmetros do modelo de neurônio LIF usado, de maneira que apenas três parâmetros foram deixados livres para análise:  $g$ ,  $\eta$  e o atraso sináptico  $D$ . Usando uma combinação de métodos analíticos e numéricos, Brunel estudou o comportamento de seu modelo e, para cada valor de  $D$  (no intervalo entre 0 e 3 ms), identificou os diferentes estados de atividade no diagrama bidimensional formado pelos parâmetros  $g$  e  $\eta$ . Os estados foram caracterizados em termos da sincronia ou da assincronia da atividade global da rede e da regularidade ou da irregularidade dos disparos dos neurônios individuais. Desta forma, quatro diferentes estados podem existir: síncrono e regular (SR), síncrono e irregular (SI), assíncrono e regular (AR) e assíncrono e irregular (AI).

A título de exemplo, descreve-se aqui a configuração dos estados da rede de Brunel no diagrama  $g$ - $\eta$  quando  $D = 1,5$  ms. Para valores de  $\eta$  abaixo de 1 ( $\nu_{\text{ext}} < \nu_L$ ), independentemente do valor de  $g$  a rede apresenta um estado quiescente em que a atividade dos neurônios é praticamente nula. Para valores de  $\eta$  acima de 1 e para o regime dominado por inibição ( $g \geq 4$ ), a rede apresenta padrões de atividade compatíveis com achados fisiológicos em condições normais. O estado assíncrono e irregular (AI), similar ao estado ativado observado na vigília, é gerado para  $1,5 \lesssim \eta \lesssim 2,5$ , ao passo que o chamado estado síncrono e irregular (SI) de oscilações lentas, correspondente ao estado desativado observado no sono não-REM, é obtido para  $1 \lesssim \eta \lesssim 1,5$ . Para  $\eta \gtrsim 2,5$ , ocorre o chamado estado SI de oscilações rápidas. O estado síncrono e regular (SR), correspondendo a um estado patológico com oscilações de alta sincronia, ocorre para o regime dominado por excitação ( $g < 4$ ).

O modelo de Brunel constitui um exemplo concreto da hipótese teórica mais influente para explicar a atividade neural assíncrona e irregular característica do estado ativado. Esse tipo de atividade apareceria em uma condição de balanço entre excitação e inibição ou de ligeiro domínio da inibição na rede (VREESWIJK; SOMPOLINSKY, 1996; AMIT; BRUNEL, 1997; VREESWIJK; SOMPOLINSKY, 1998). Em uma situação como essa, a entrada inibitória média recebida por um neurônio da rede (devida às várias sinapses inibitórias recebidas pelo neurônio) seria suficientemente forte para evitar que a entrada excitatória média (devida às sinapses excitatórias recebidas) desestabilize o sistema. O valor médio ao longo do tempo do potencial de membrana do neurônio estaria, então, em um patamar um pouco abaixo do limiar de disparo e a ocorrência de disparos seria devida às flutuações nesse valor. Por causa disso as atividades dos neurônios da rede seriam irregulares e assíncronas.

#### 1.1.4.2 Modelo de Potjans e Diesmann

Diferentemente do modelo de Brunel, que é baseado em um grafo de conectividade artificial em que cada neurônio recebe exatamente o mesmo número de entradas, Potjans e Diesmann (2014) propuseram um modelo de córtex cujo grafo de conectividade é base-

ado em dados experimentais. O grafo de conectividade do modelo de Potjans e Diesmann constitui uma síntese dos achados experimentais de estudos anatômicos (BINZEGGER; DOUGLAS; MARTIN, 2004) e eletrofisiológicos (THOMSON *et al.*, 2002) para a conectividade local (ou *microcircuito local*) das regiões corticais sensoriais primárias. Os dados do modelo provêm principalmente de estudos com o córtex visual primário (região V1) do gato e com o córtex somestésico primário (região S1) do rato. O modelo é formado por duas populações de neurônios, excitatórios e inibitórios, distribuídos por 4 camadas, 2/3, 4, 5 e 6, dentro de uma coluna de 1 mm<sup>2</sup> de área superficial que corta o córtex de cima a baixo. Assim, cada neurônio da rede pertence a uma de 8 populações diferentes, denominadas L2/3e, L2/3i, L4e, L4i, L5e, L5i, L6e e L6i (a letra “L” vem do inglês *layer* e as letras “e” e “i” indicam excitatório e inibitório, respectivamente). O grafo de conectividade do modelo é construído a partir de duas tabelas, uma dando o número de neurônios em cada uma das 8 populações (o número total de neurônios é 77169) e a outra dando as probabilidades de conexão entre neurônios de cada uma das 64 possíveis combinações de pares de populações (multapses são permitidas).

Os neurônios do modelo de Potjans e Diesmann são do tipo LIF com correntes sinápticas que crescem instantaneamente para um valor fixo (o peso sináptico  $w$ ) seguido por um decaimento exponencial. Assim como no modelo de Brunel, Potjans e Diesmann assumiram que os pesos das sinapses inibitórias são dados por  $-gw$ , onde  $g$  é a força relativa de uma sinapse inibitória comparada com uma excitatória. Como o modelo possui 4 vezes mais neurônios excitatórios que inibitórios, utilizou-se o valor  $g = 4$  para garantir o balanço entre excitação e inibição. Também foi assumido que os atrasos sinápticos têm valores diferentes para sinapses feitas por neurônios excitatórios e inibitórios. Para cada conexão sináptica, os valores de  $w$  e dos atrasos sinápticos são escolhidos aleatoriamente de distribuições gaussianas com médias e desvios padrões especificados. Os neurônios da rede recebem, ainda, estímulos externos modelados de 4 formas distintas: entradas provenientes de processos de Poisson que dependem da camada cortical, entradas provenientes de processos de Poisson que não dependem da camada cortical, entradas constantes que dependem da camada cortical e entradas provenientes de processos de Poisson apenas para as camadas 4 e 6, representando sinapses talâmicas. Descrições completas dos valores dos parâmetros utilizados podem ser encontradas no artigo original de Potjans e Diesmann (2014) e no artigo de reimplementação do modelo (SHIMOURA *et al.*, 2018).

A simulação da rede apresenta padrão de disparos condizente com a atividade fisiológica no estado ativado. O modelo apresenta atividade assíncrona e irregular com baixa taxa de disparos, decorrente da escolha de simular a rede no estado balanceado ( $g = 4$ ). A propagação da atividade entre as camadas da rede após a ativação das entradas externas talâmicas é condizente com as evidências experimentais. Infelizmente, tanto quanto o autor desta dissertação e seu orientador saibam, não há estudos que investiguem o comportamento do modelo de Potjans e Diesmann para regimes diferentes do balance-

ado ( $g \neq 4$ ), ou que utilizem o modelo para a geração de estados alternados dos tipos UP e DOWN.

#### 1.1.4.3 Modelos de redes com neurônios IF não lineares bidimensionais

Os modelos de Brunel e de Potjans e Diesmann são baseados no neurônio LIF. O modelo LIF é conveniente para permitir simulações relativamente rápidas de redes neuronais de grande tamanho e algum nível de análise matemática, mas ele falha em reproduzir de maneira qualitativa os diferentes padrões de disparos observados experimentalmente em neurônios corticais (IZHIKEVICH, 2007; GERSTNER *et al.*, 2014). Por causa disso, muitos modelos de rede cortical têm sido propostos baseados nos chamados modelos integra-e-dispara (IF) não lineares bidimensionais. Esses modelos possuem uma não linearidade na equação diferencial para a evolução temporal da voltagem de membrana e uma segunda variável dinâmica que implementa adaptação na taxa de disparos do neurônio (chamada de variável adaptativa). A inclusão da não linearidade e da variável adaptativa permite que esses modelos reproduzam múltiplos padrões de disparos de neurônios corticais, como disparos regulares, rápidos e em rajadas. Destes, os mais proeminentes são o modelo de Izhikevich, em que a não linearidade é definida por uma função quadrática (IZHIKEVICH, 2003; IZHIKEVICH, 2007), e o modelo integra-e-dispara adaptativo exponencial (AdEx, da sigla em inglês para *adaptive exponential integrate-and-fire*), em que a não linearidade é dada por uma função exponencial (BRETTE; GERSTNER, 2005; GERSTNER *et al.*, 2014).

#### *Modelo de Destexhe*

Um dos primeiros modelos de rede baseados nessa classe de modelos de neurônios foi proposto por Destexhe (2009), no caso usando neurônios AdEx. O modelo de Destexhe é composto por duas redes de neurônios interconectados de forma aleatória e esparsa, uma representando o córtex e a outra representando o tálamo. A rede cortical é composta por neurônios piramidais excitatórios e interneurônios inibitórios numa proporção de 4 neurônios excitatórios para cada neurônio inibitório e a rede talâmica, com um número dez vezes menor de neurônios, é composta por neurônios de relé tálamo-corticais (excitatórios) e neurônios talâmicos reticulares (inibitórios), em iguais quantidades. Cada tipo de neurônio foi descrito por uma versão do modelo AdEx com parâmetros escolhidos para reproduzir seu padrão característico de disparos. Em uma versão do modelo a rede cortical foi dividida em duas camadas, com conexões exclusivamente excitatórias entre elas. As sinapses do modelo são do tipo baseado em condutância, com crescimento instantâneo da condutância sináptica para valores  $g_e$  ou  $g_i$  nos casos de sinapses excitatórias e inibitórias, respectivamente, seguida por um decaimento exponencial.

Em um estudo em que apenas a rede cortical de uma camada foi simulada, a

rede apresentou atividade assíncrona e irregular auto-sustentada cuja duração dependia da magnitude do parâmetro de adaptação presente no modelo dos neurônios excitatórios. Para adaptação fraca, a atividade assíncrona e irregular era de longa duração, mas para adaptação de moderada a forte, a atividade assíncrona e irregular era apenas transiente. Quando a rede cortical foi acoplada à rede talâmica, ela passou a exibir um padrão de alternância entre estados UP e DOWN sustentados no caso de adaptação forte. Ao diminuir gradativamente o valor do parâmetro de adaptação, a duração dos estados DOWN passou a ser cada vez mais curta e a dos estados UP cada vez mais longa, até que, para adaptação fraca, a rede apresentava apenas atividade contínua do tipo UP, parecida com a do estado assíncrono e irregular. Um comportamento similar foi observado para o caso em que a rede cortical foi dividida em duas, sem a rede talâmica. Neste caso, a segunda rede cortical teve um papel similar ao da rede talâmica, permitindo a existência de oscilações entre estados UP e DOWN. A principal contribuição do modelo de Destexhe foi mostrar que uma rede que possui atividade auto-sustentada (a rede talâmica ou a segunda rede cortical) acoplada a uma rede cujos neurônios possuem um mecanismo de adaptação na taxa de disparos possui a capacidade de produzir uma dinâmica de estados UP e DOWN alternados.

#### *Modelo de Tomov et al.*

Outro modelo de rede cortical baseado em neurônios IF não lineares bidimensionais é o proposto por Tomov et al. (TOMOV *et al.*, 2014; TOMOV *et al.*, 2016; PENA; ZAKS; ROQUE, 2018), o qual é capaz de reproduzir o padrão oscilatório de ondas lentas característico do estado desativado com alternância entre estados UP e DOWN.

O modelo de rede cortical de Tomov et al. utiliza o modelo de neurônio de Izhikevich com 5 diferentes conjuntos de parâmetros, o que permite a construção de redes compostas por até 5 tipos de neurônios (três tipos excitatórios e dois tipos inibitórios). A proporção de células excitatórias e inibitórias segue a razão de 4:1 observada experimentalmente. A rede possui conectividade aleatória e esparsa e pode ser construída com diferentes níveis hierárquicos de modularização. A probabilidade de conexão entre dois neurônios é mantida fixa dentro do mesmo módulo, mas diminuída a um valor menor ou zero para conexões excitatórias e inibitórias, respectivamente, entre módulos distintos. Neste modelo não há fonte externa de estímulos aos neurônios da rede, de maneira que a atividade resultante é auto-sustentada.

As sinapses do modelo de Tomov et al. são do tipo baseado em condutância, como no modelo de Destexhe. Em uma variante do modelo com neurônios conectados em apenas um módulo foi acrescentado ruído à dinâmica da sinapse modelado por um processo estocástico de Ornstein-Uhlenbeck (PENA; ZAKS; ROQUE, 2018).

A combinação de tipos de neurônios excitatórios e inibitórios presentes na rede,



os valores dos incrementos das sinapses excitatórias e inibitórias e a intensidade do ruído sináptico influenciam no surgimento e na oscilação da atividade auto-sustentada da rede. Uma análise detalhada do modelo de apenas um módulo mostrou que as voltagens de membrana dos neurônios possuem estados UP e DOWN correlacionados com as fases de oscilação da atividade global da rede. Especula-se que a dinâmica das correntes adaptativas e a atividade dos neurônios inibitórios da rede componham o mecanismo de transição entre os estados UP e DOWN observados.

#### 1.1.4.4 Modelo de Hass et al

Nenhum dos modelos anteriores foi construído especificamente para representar o CPF. Recentemente, Hass, Hertäg e Durstewitz (2016) propuseram um modelo para o circuito local do CPF com grande detalhamento biológico. A rede é composta por uma coluna com neurônios excitatórios e inibitórios distribuídos em duas camadas e interconectados de forma a representar a microcircuitaria do CPF. Os parâmetros de membrana e de sinapse e as probabilidades de conexão foram obtidos de dados de experimentos *in vitro* e *in vivo* com roedores, complementados com resultados obtidos de estudos com gatos, macacos e furões para as informações nas quais os dados provenientes de roedores eram insuficientes. Este modelo será referido aqui como modelo de Hass et al.

A rede é baseada no modelo de neurônio do tipo simpAdEx (HERTÄG *et al.*, 2012), que é uma versão simplificada do modelo AdEx. O modelo foi desenvolvido de forma a reproduzir o estado ativado observado no córtex prefrontal, no qual predomina o padrão de disparos assíncrono e irregular. Hass, Hertäg e Durstewitz (2016) não utilizaram o seu modelo para estudar outros padrões de atividade. Em particular, eles não investigaram a possibilidade de ocorrência de oscilações lentas e de estados UP e DOWN como os observados no CPF durante o sono não-REM ou em roedores em condição de anestesia. Maiores detalhes acerca do modelo de Hass et al., assim como do modelo de neurônio utilizado por eles, serão dados na próxima seção.

#### 1.1.5 Objetivos desta dissertação

Os objetivos desta dissertação são os seguintes:

1. Reimplementar o modelo de Hass et al. em uma plataforma diferente da originalmente utilizada e replicar os resultados obtidos. A implementação original, disponível no repositório de modelos ModelDB<sup>1</sup>, usou MATLAB para a construção da rede e C para a simulação. Nesta dissertação, o modelo de Hass et al. foi reimplementado

<sup>1</sup> <https://senselab.med.yale.edu/ModelDB/showModel.cshtml?model=189160#tabs-7>.

usando Python e as simulações foram feitas no simulador Brian 2 (STIMBERG; BRETTE; GOODMAN, 2019).

2. Estender o modelo de Hass et al. para que ele produza oscilações lentas com estados neuronais UP e DOWN e caracterizar essas oscilações em comparação com dados experimentais. Outros padrões oscilatórios, associados a estados patológicos, são também apresentados e caracterizados.

## 2 O MODELO DE HASS ET AL.

### 2.1 O modelo de Hass et al.

#### 2.1.1 O modelo de neurônio

Nos últimos anos, tem-se observado interesse crescente em simulações de rede em larga escala que capturem a heterogeneidade celular observada experimentalmente no cérebro. Entretanto, a construção de modelos com detalhamento fisiológico progressivamente maior encontra obstáculos no maior custo computacional e na limitação à capacidade de generalização e interpretação dos resultados das simulações.

Na escala microscópica da modelagem do cérebro, diferentes modelos foram desenvolvidos para estudar o funcionamento do neurônio. Por um lado, os modelos biologicamente detalhados podem descrever o potencial de ação com elevada precisão e, concomitantemente, aprofundar a compreensão dos mecanismos celulares subjacentes e do impacto da morfologia celular sobre o seu comportamento. Por outro lado, o grande número de variáveis e equações sinápticas e de membrana trazem um custo computacional elevado e potencialmente proibitivo em simulações de redes em escalas maiores. Além disso, quando o conjunto de dados experimentais é volumoso e heterogêneo, o ajuste dos parâmetros do modelo é mais demorado e apresenta maior risco de sobreajuste (*over-fitting*).

Dessa forma, foram desenvolvidos modelos de neurônios mais simples, que descrevem o funcionamento da membrana neuronal de forma fenomenológica, com foco nos mecanismos dinâmicos subjacentes à atividade de disparos. Ao abstrair e simplificar vários dos aspectos biofísicos dos neurônios reais por meio de um número menor de equações e parâmetros, os modelos simplificados tornam o ajuste aos dados experimentais mais eficiente e trazem carga computacional mais compatível com simulações de redes maiores sem perder a capacidade de reproduzir com precisão o traçado de membrana e os instantes de disparo dos neurônios modelados.

Os diferentes aspectos da dinâmica do modelo AdEx e de sua forma simplificada (simpAdEx), no qual o modelo de córtex pré-frontal de Hass et al. é baseado, podem ser melhor compreendidos remontando a dois modelos precursores a partir do qual foram desenvolvidos: o integra-e-dispara com vazamento (LIF) e o integra-e-dispara exponencial (EIF).

##### 2.1.1.1 Modelo LIF

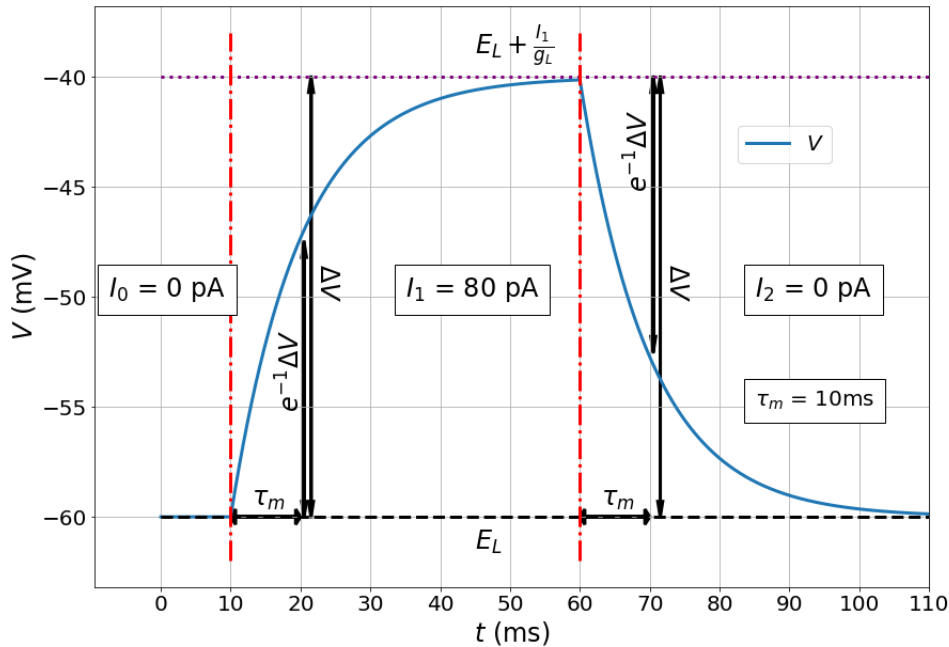
O modelo integra-e-disparo com vazamento (LIF) é um dos modelos simplificados mais básicos (LAPICQUE, 1907). O comportamento da membrana é descrito por uma

variável,  $V$  (potencial de membrana), de acordo com a equação linear

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = \underbrace{-g_L \cdot (V - E_L)}_{I_L(V)} + I, \quad (2.1)$$

onde  $C$  é a capacitância,  $g_L$  é a condutância da corrente de vazamento,  $E_L$  é o potencial de reversão da corrente de vazamento,  $I_L$  é a corrente de vazamento e  $I$  é a corrente de estímulo. O subíndice “L” vem do termo em inglês para vazamento, *leakage*. A corrente  $I_L$  não modela nenhuma corrente iônica em particular, mas busca capturar o efeito conjunto das correntes de membrana na fase de repouso. Quando o neurônio não recebe estímulo externo ( $I = 0$ ), o potencial de repouso da membrana, que corresponde ao ponto de equilíbrio estável da equação (2.1), é o próprio potencial de reversão da corrente de vazamento ( $E_L$ ), como ilustrado na Figura 1. Para qualquer valor  $I_0$  constante que a corrente de estímulo  $I$  assuma,  $V$  se desloca exponencialmente, com constante de tempo de membrana  $\tau_m = \frac{C}{g_L}$ , para o novo ponto de equilíbrio  $E_L + \frac{I}{g_L}$  (Figura 1).

Figura 1 – Evolução de  $V$  do modelo LIF para uma corrente de estímulo constante. O intervalo de aplicação da corrente constante  $I_0 = 80$  pA está indicado pelas linhas de traço-ponto verticais em vermelho.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

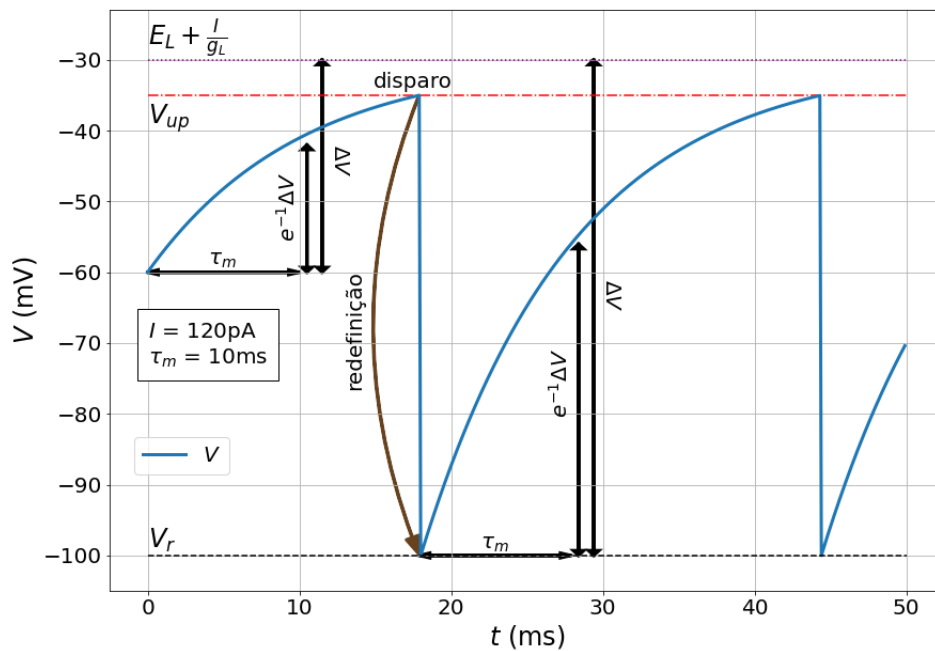
Como a equação (2.1) não modela o comportamento de  $V$  no curso do potencial de ação, o modelo LIF também requer a expressão de redefinição

$$V = V_{up} \Rightarrow V \rightarrow V_r, \quad (2.2)$$

que implementa a ocorrência do disparo no instante em que  $V$  alcança o potencial limiar  $V_{up}$  e faz  $V$  assumir o valor  $V_r$ , que representa o potencial de membrana imediatamente após o término do potencial de ação.

Uma das limitações do modelo LIF é que ele é incapaz de capturar o efeito das correntes regenerativas despolarizantes próximo ao limiar de disparo, responsáveis pelo rápido aumento (*upstroke*) da voltagem nessa região (IZHIKEVICH, 2007; PLATKIEWICZ; BRETTE, 2010). Como se vê na Figura 2, até o instante de disparo e de redefinição de  $V$ , a trajetória do sistema mantém a aproximação exponencial e desacelerada em direção a  $V = E_L + \frac{I}{g_L}$ .

Figura 2 – Evolução de  $V$  do modelo LIF próximo e durante a ocorrência de um disparo. A corrente constante  $I$  é aplicada durante o intervalo de tempo indicado pela linha de traço-ponto horizontal em vermelho. Os valores de  $E_L$  e  $V_r$  são, respectivamente,  $-60$  e  $-100$  mV.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

### 2.1.1.2 Modelo EIF

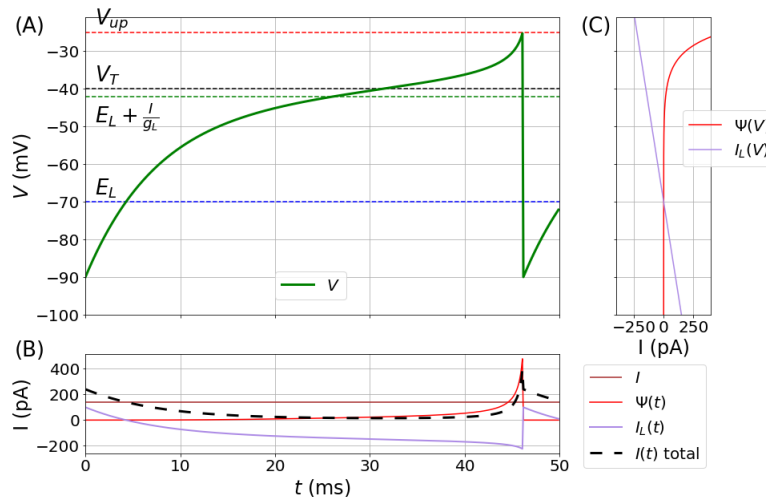
Para capturar o efeito amplificador das correntes regenerativas despolarizantes próximo ao limiar de disparo, outros modelos, como o integra-e-dispara exponencial (EIF, da sigla em inglês para *exponential integrate-and-fire*) (FOURCAUD-TROCMÉ *et al.*, 2003) acrescentaram um termo não linear à equação de membrana do modelo LIF. No modelo EIF, o comportamento de  $V$  é descrito por

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = \underbrace{-g_L \cdot (V - E_L)}_{I_L(V)} + \underbrace{g_L \cdot \Delta_T \cdot e^{\frac{V-V_T}{\Delta_T}}}_{\Psi(V)} + I, \quad (2.3)$$

onde  $\Psi$  captura o efeito das correntes regenerativas despolarizantes que iniciam o potencial de ação,  $\Delta_T$  é o fator de inclinação, que regula a acentuação da variação de  $V$  com o tempo, e  $V_T$  é o valor do potencial de membrana em torno do qual  $\Psi$  passa a variar mais rapidamente (chamado de potencial limiar; o subíndice “T” vem do inglês *threshold*). Os parâmetros  $C$ ,  $g_L$ ,  $E_L$  e  $I_L$  (respectivamente capacitância, condutância da corrente de vazamento, potencial de reversão da corrente de vazamento e corrente de vazamento) têm o mesmo papel que na equação (2.1) do modelo LIF.

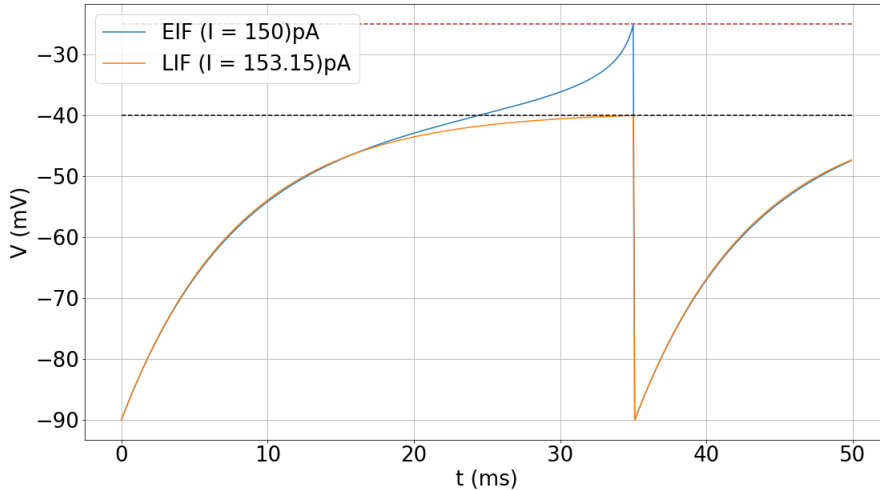
Na fase de repouso, quando  $V$  é bastante inferior a  $V_T$ , o valor de  $\Psi$  é próximo a zero e o modelo EIF se comporta de forma semelhante ao modelo LIF, com a evolução de  $V$  para uma dada corrente  $I$  sendo dominada pelo termo linear  $I_L(V)$ . À medida que  $V$  se aproxima de  $V_T$ , o valor positivo  $\Psi(V)$  passa a crescer mais rapidamente e a sobrepujar  $I_L(V)$ , tornando o lado direito da equação (2.3) progressivamente maior e acelerando o crescimento de  $V$  (Figura 3). Assim, diferentemente do modelo LIF, o modelo EIF é capaz de capturar o crescimento acelerado de  $V$  na vizinhança do potencial limiar  $V_T$  e na fase ascendente do potencial de ação (Figura 4).

Figura 3 – Comportamento do modelo EIF para uma corrente de estímulo constante. (A). Evolução temporal de  $V$ . (B). Evolução temporal de  $I$ ,  $I_L$  e  $\Psi$ . Também está plotada a corrente total (injetada + iônica). (C). Relação entre  $I_L$  e  $V$  e  $\Psi$  e  $V$ . Os valores de  $V$  foram plotados no eixo vertical, com a mesma escala do gráfico em (A) ao lado, e os de corrente no eixo horizontal para que se possa visualizar, para cada valor de  $V$  em (A), o valor correspondente de cada corrente em (C).



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 4 – Comparação entre os modelos EIF e LIF. O gráfico mostra a evolução de  $V$  para os modelos EIF e LIF próximo ao disparo.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Embora a equação (2.3) descreva bem o início do potencial de ação, ela não captura a ocorrência do seu pico e da fase de repolarização subsequente. A sua aplicação continuada levaria  $V$  a crescer indefinidamente e divergir ao infinito em uma janela finita de tempo. Para implementar as demais fases do potencial de ação e o seu término, define-se a expressão

$$V = V_{up} \Rightarrow V \rightarrow V_r, \quad (2.4)$$

onde  $V_{up}$  é um valor de corte para o crescimento de  $V$  considerado como o pico do potencial de ação e  $V_r$  é o valor de redefinição assumido por  $V$  após o potencial de ação. O disparo é computado no instante em que  $V$  alcança  $V_{up}$  e é redefinido para  $V_r$ .

Nota-se que, no modelo EIF, o potencial limiar  $V_T$  não é um valor rígido de potencial de membrana a partir do qual o potencial de ação é deflagrado e computado (como no modelo LIF, para o qual o limiar de disparo é  $V_{up}$ ), mas sim o valor em torno do qual  $V$  começa a crescer de forma acelerada devido às correntes regenerativas despolarizantes.

### 2.1.1.3 Modelo AdEx

Para capturar características adicionais dos neurônios, como a adaptação da frequência de disparos, uma segunda variável dinâmica foi incorporada ao modelo EIF, gerando o modelo AdEx (BRETTE; GERSTNER, 2005). Além do potencial de membrana  $V$ , o modelo é descrito pela corrente adaptativa  $w$ , a qual, embora não represente nenhuma cor-

rente iônica em específico, busca capturar variações na frequência de disparos do neurônio. As variáveis evoluem conforme as equações

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = \underbrace{-g_L \cdot (V - E_L)}_{I_L(V)} + \underbrace{g_L \cdot \Delta_T \cdot e^{\frac{V-V_T}{\Delta_T}}}_{\Psi(V)} + I - w, \quad (2.5a)$$

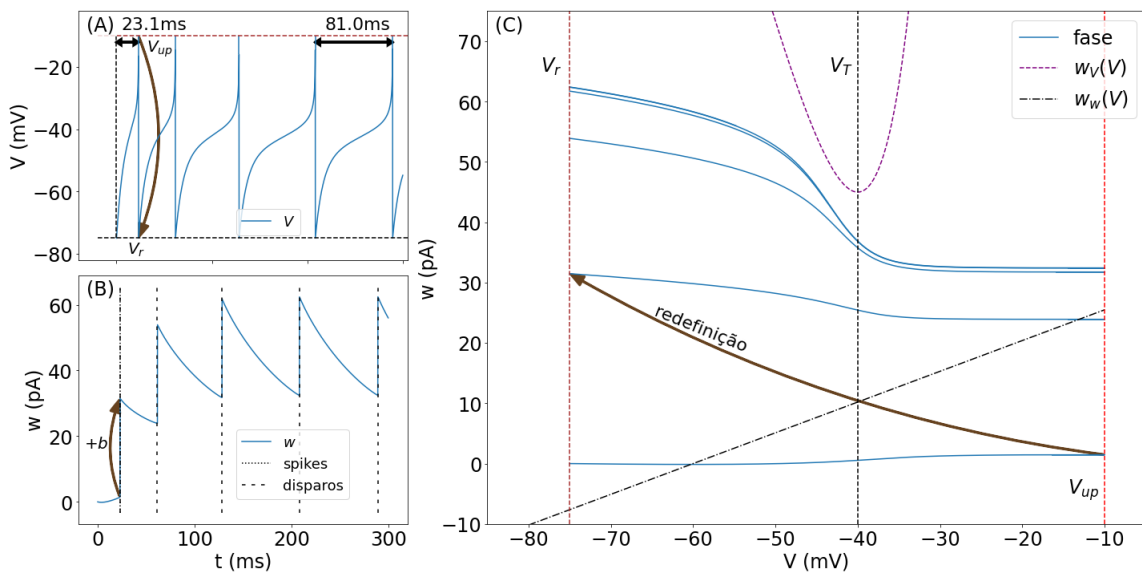
$$\tau_w \cdot \frac{dw}{dt} = a \cdot (V - E_L) - w. \quad (2.5b)$$

A equação (2.5a) é a equação do modelo EIF (equação (2.3)) com o acréscimo do termo  $-w$ , que introduz a adaptação da evolução temporal de  $V$  em função de  $w$ . Na equação (2.5b),  $\tau_w$  é a constante de tempo da corrente adaptativa,  $a$  é o fator de inclinação que modula o impacto do termo linear  $V - E_L$  sobre a derivada temporal de  $dw$  e  $E_L$  é o mesmo potencial de reversão da corrente de vazamento da equação (2.5a). No momento do disparo, as variáveis são redefinidas de acordo com a expressão

$$V = V_{up} \Rightarrow V \rightarrow V_r \text{ e } w \rightarrow w + b, \quad (2.6)$$

onde  $V_{up}$  e  $V_r$  são, respectivamente, o valor de pico do potencial de ação e o valor de redefinição do potencial de membrana imediatamente após o potencial de ação, tal como na equação (2.4) do modelo EIF, e  $b$  é o valor acrescido a  $w$  após o disparo (Figura 5). O crescimento acumulado de  $w$  durante um trem de disparos provoca o efeito de adaptação da derivada temporal de  $V$  e, conseqüentemente, da taxa de disparos.

Figura 5 – Comportamento do modelo AdEx para uma corrente de estímulo constante. (A). Evolução temporal de  $V$ . (B). Evolução temporal de  $w$ . (C). Retrato de fase do sistema no plano  $(V, w)$ .



Fonte: elaborado pelo autor (2023).



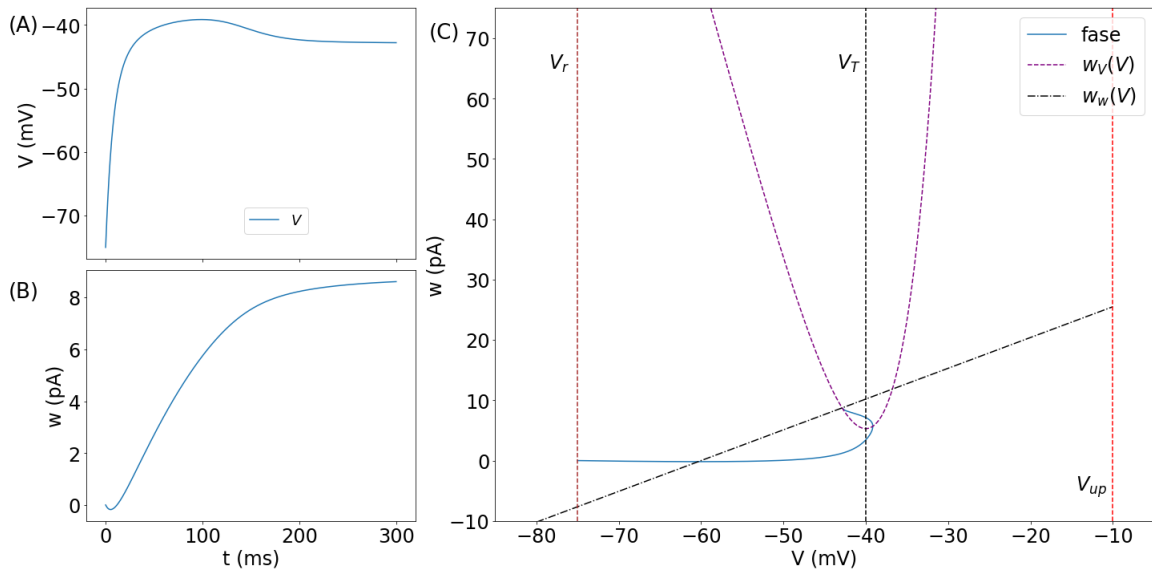
A análise do retrato de fase do sistema com as nulclinas de  $V$  e  $w$ , representadas respectivamente por  $w_V(V)$  e  $w_w(V)$ , permite uma maior compreensão da dinâmica do sistema (Figura 5C). Das equações (2.5a) e (2.5b) se obtém

$$w_V(V) = -g_L \cdot (V - E_L) + g_L \cdot \Delta_T \cdot e^{\frac{V-V_T}{\Delta_T}} + I, \quad (2.7a)$$

$$w_w(V) = a \cdot (V - E_L). \quad (2.7b)$$

Os pontos de intersecção das nulclinas no semiplano  $\{(V, w) \in \mathbb{R}^2 \mid V < V_{up}\}$ , onde o sistema pode transitar, representam os pontos de equilíbrio. A Figura 6 ilustra a convergência do sistema para um ponto de equilíbrio estável.

Figura 6 – Convergência do modelo AdEx para um ponto de equilíbrio estável quando a corrente de estímulo constante não é suficientemente forte para provocar um disparo. (A). Evolução temporal de  $V$ , correspondendo a uma flutuação de voltagem. (B). Evolução temporal de  $w$ . (C). Retrato de fase do sistema, mostrando os dois pontos de equilíbrio. O da esquerda é estável e o da direita é instável.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

#### 2.1.1.4 Modelo simpAdEx

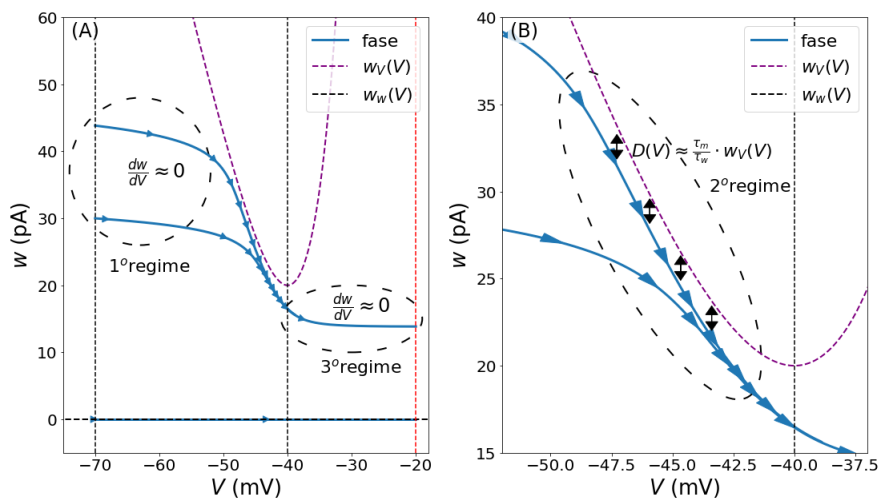
As equações de membrana do modelo AdEX não possibilitam derivar soluções analíticas para  $V$  e  $w$  nem expressões para o cálculo da frequência de disparo. Dessa forma, no processo de ajuste dos parâmetros aos dados experimentais, para cada novo arranjo de parâmetros testado é necessário repetir a simulação completa do sistema de equações para a comparação do traçado do potencial de membrana e dos instantes de disparo entre os resultados gerados pelo modelo e os dados experimentais. Esse processo

pode ser temporalmente dispendioso, particularmente quando a heterogeneidade celular é uma característica importante a ser modelada e há uma grande quantidade de dados experimentais para o ajuste de parâmetros, como no estudo do CPF que motivou o modelo de Hass, Hertäg e Durstewitz (2016).

Hertäg *et al.* (2012) desenvolveram uma simplificação do modelo AdEx que permite derivar expressões em forma fechada para a frequência de disparos instantânea e estacionária e, assim, acelerar o ajuste do modelo. Com base na separação das escalas de tempo das equações (2.5a) e (2.5b), assumindo que  $w$  evolui significativamente mais devagar que  $V$ , pode-se dividir a dinâmica do modelo AdEx em três regimes distintos de acordo com a relação da fase do sistema com a nulclina de  $V$  no plano de fase (Figura 7):

- Primeiro regime:  $V \leq V_T$  e  $(V, w)$  distante da nulclina de  $V$ . Neste caso,  $dw/dV \approx 0$  e a trajetória do sistema no plano de fase é aproximadamente horizontal (paralela ao eixo  $V$ );
- Segundo regime:  $V \leq V_T$  e  $(V, w)$  próximo da nulclina de  $V$ . Neste caso, as variações em  $w$  e  $V$  são da mesma ordem de grandeza e a trajetória mantém-se a uma distância vertical aproximadamente constante da nulclina de  $V$ ;
- Terceiro regime:  $V > V_T$ . Neste caso,  $dw/dV \approx 0$  e a trajetória é aproximadamente horizontal (paralela ao eixo  $V$ ).

Figura 7 – Retrato de fase do modelo AdEx no plano  $(V, w)$  para  $a \approx 0$ . (A). Trajetórias do sistema, mostrando os regimes 1 e 2. (B). Detalhe das trajetórias em A na região vizinha à nulclina de  $V$ , mostrando o regime 2. Note que a trajetória permanece sempre a uma distância vertical  $D(V)$  da nulclina de  $V$ .



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Para construir o modelo simpAdEx, Hertäg *et al.* impuseram que a trajetória do sistema é exatamente horizontal ( $dw/dV = 0$ ) no primeiro e no terceiro regimes e segue

uma curva abaixo de  $w_V$  definida por uma distância  $D(V)$  fixa até  $V = V_T$  no segundo regime. Para determinar  $D(V)$ , Hertäg *et al.* assumiram que a trajetória no segundo regime é dada por

$$w_{\text{traj}} = w_V - \frac{1}{\tau_w} \cdot D(V).$$

Substituindo esta expressão na equação (2.5b) e fazendo  $a = 0$  obtém-se que

$$D(V) = \frac{C}{g_L} \cdot \left( I + g_L \cdot \Delta_T \cdot e^{\left( \frac{V-V_T}{\Delta_T} \right)} - g_L \cdot (V - E_L) \right) = \tau_m \cdot w_V.$$

Para os casos em que a evolução do sistema o levar à região do plano de fase acima de  $w_V$ , Hertäg *et al.* impuseram ainda a condição de que se a fase do sistema estiver a uma distância vertical *acima* de  $w_V$  igual a  $D(V)$ , ela deve ser instantaneamente mudada para passar a ficar à distância  $D(V)$  *abaixo* de  $w_V$ . Desta forma, no segundo regime a trajetória do sistema no modelo simpAdEx fica confinada à banda  $[e_l, e_r]$ , com  $e_l$  e  $e_r$  dados por

$$e_l = w_V - \frac{D(V)}{\tau_w} = \left( 1 - \frac{\tau_m}{\tau_w} \right) \cdot w_V$$

e

$$e_r = w_V + \frac{D(V)}{\tau_w} = \left( 1 + \frac{\tau_m}{\tau_w} \right) \cdot w_V.$$

Em síntese, o modelo simpAdEx é definido pelas seguintes equações:

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = \overbrace{-g_L \cdot (V - E_L) + g_L \cdot \Delta_T \cdot e^{\frac{V-V_T}{\Delta_T}} + I - w}^{w_V(V)}, \quad (2.8a)$$

$$\tau_w \cdot \frac{dw}{dt} = \begin{cases} 0, & \text{se } \tau_m \cdot w_V(V) < \tau_w \cdot |w - w_V(V)| \\ \Theta(V_T - V) \cdot \left[ 1 - \frac{\tau_m}{\tau_w} \right] \cdot \frac{dw_V}{dV} \cdot \frac{dV}{dt}, & \text{caso contrário,} \end{cases} \quad (2.8b)$$

$$\text{com } \tau_m = \frac{C}{g_L},$$

onde  $w_V(V)$  é a nulclina de  $V$ ,  $\Theta$  é a função de Heaviside e, tal como nas equações do modelo AdEx,  $C$  é a capacitância,  $g_L$  é a condutância da corrente de vazamento,  $E_L$  é o potencial de reversão da corrente de vazamento,  $V_T$  é o potencial limiar,  $\Delta_T$  é o fator de inclinação,  $I$  é a corrente de estímulo,  $\tau_w$  é a constante de tempo da corrente de adaptação e  $\tau_m$  é a constante de tempo da membrana.

Para a implementação do potencial de ação, também é necessária a expressão

$$V = V_{up} \Rightarrow V \rightarrow V_r \text{ e } w \rightarrow w + b, \quad (2.9)$$

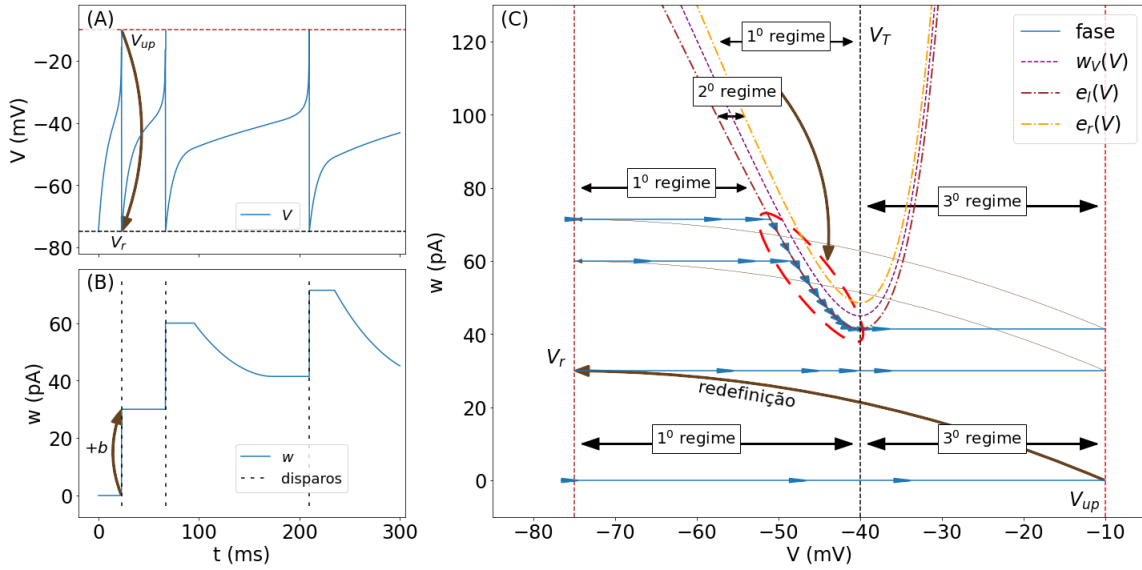
onde, tal como no modelo AdEx,  $V_{up}$  e  $V_r$  são, respectivamente, o valor de pico e o valor de redefinição do potencial de ação e  $b$  é o acréscimo à corrente de adaptação imediatamente após o disparo.

Finalmente, para obrigar a trajetória do sistema a pular para o envelope  $e_l$  quando a trajetória atinge a curva  $e_r$  vindo pela direita de  $w_V$  e quando a fase é redefinida, após um disparo, para um ponto dentro do intervalo entre  $e_l$  e  $e_r$ , impõe-se a condição:

$$\left(1 - \frac{\tau_m}{\tau_w}\right) \cdot w_V < w \leq \left(1 + \frac{\tau_m}{\tau_w}\right) \cdot w_V \Rightarrow w \rightarrow \left(1 - \frac{\tau_m}{\tau_w}\right) \cdot w_V. \quad (2.10)$$

A definição por partes e a função de Heaviside na equação (2.8b) estabelecem a trajetória do sistema nos três regimes do modelo: no primeiro e no terceiro regimes a trajetória é horizontal, pois  $\frac{dV}{dt} = 0$ , e, no segundo regime, a trajetória mantém-se a uma distância  $D(V) = \frac{\tau_m}{\tau_w} \cdot w_V(V)$  abaixo da nulclina de  $V$ . A Figura 8 ilustra o comportamento do modelo simpAdEx.

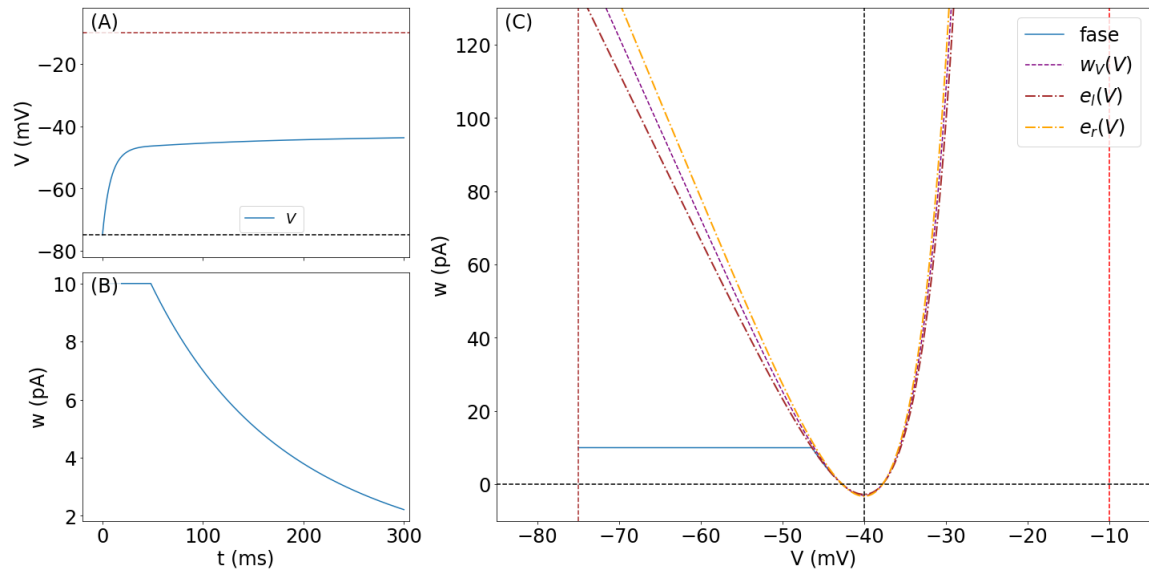
Figura 8 – Comportamento do modelo simpAdEx para uma corrente de estímulo constante. (A). Evolução temporal de  $V$ . (B). Evolução temporal de  $w$ . (C). Retrato de fase do sistema no plano  $(V, w)$ .



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

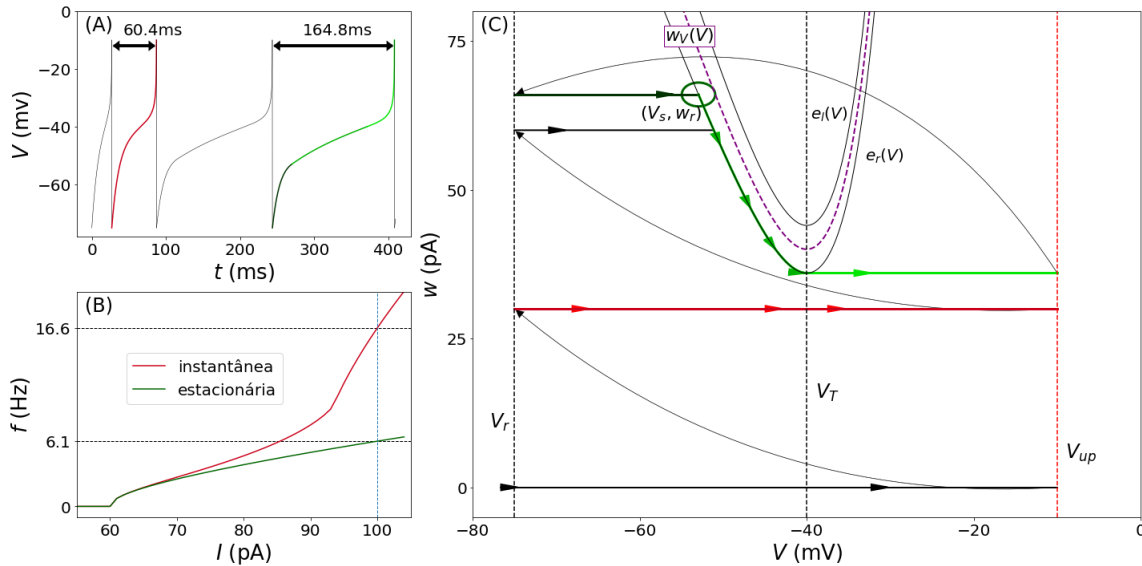
Os pontos de equilíbrio do modelo simpAdEx são os pontos de intersecção da nulclina de  $V$  ( $w_V$ ) com a nulclina de  $w$  (a reta horizontal  $w = 0$ ). Quando a corrente externa  $I$  é menor que a reobase, o sistema tem dois pontos de equilíbrio (Figura 9). À medida que  $I$  aumenta, os dois pontos de equilíbrio se aproximam e coalescem em  $V = V_T$  em uma bifurcação de tipo sela-nó. A corrente para a qual isso acontece é a reobase ( $I_{\text{reo}}$ ). Para  $I$  maior que a reobase não existem mais pontos de intersecção entre as duas nulclinas e o sistema emite um trem de disparos. O trem de disparos é composto por um regime transiente, em que os intervalos interdisparos (ISI, do inglês *interspike interval*) são variáveis, e por um regime estacionário, em que os ISIs são constantes (Figura 10).

Figura 9 – Comportamento do modelo simpAdEx para  $I < I_{\text{reo}}$ . (A). Evolução temporal de  $V$ . (B). Evolução temporal de  $w$ . (C). Retrato de fase, mostrando as nulclinas  $w_V$  e  $w_w$  e as curvas do envelope  $e_l$  e  $e_r$ .



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 10 – Comportamento do modelo simpAdEx para  $I > I_{\text{reo}}$ . (A). Evolução temporal de  $V$ , mostrando o trem de disparos. Os ISIs são variáveis no início, mas depois convergem para um valor estacionário. Os valores mostrados na figura correspondem aos parâmetros particulares utilizados para simular o modelo. (B). Curva F-I do modelo calculada usando o primeiro ISI (instantâneo) e o ISI estacionário (estacionário). (C). Retrato de fase mostrando a trajetória correspondente ao sistema em (A). A primeira parte da trajetória é dada em preto (primeiro disparo), depois em vermelho (segundo disparo), novamente em preto (terceiro disparo) e, finalmente, em tons de verde (quarto disparo e disparos subsequentes). No estado estacionário, o sistema sai do ponto de redefinição  $(V_r, w_r)$  e move-se horizontalmente para a direita até atingir o envelope  $e_l$  (verde escuro). O ponto em que isto acontece é indicado por  $(V_s, w_r)$ . Em seguida, o sistema acompanha a curva  $e_l$  até atingir  $V_T$  (verde). Depois, o sistema move-se novamente horizontalmente até atingir  $V_{up}$  (verde claro), quando é redefinido para  $(V_r, w_r)$ . A partir daí a trajetória é repetida enquanto a corrente  $I$  for mantida.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

As frequências de disparo do modelo simpAdEx baseadas no primeiro ISI (que será chamada de instantâneo) e no ISI estacionário podem ser calculadas de forma fechada, usando o fato de que a trajetória do sistema se desloca de  $V = V_r$  a  $V = V_{up}$ . Como a trajetória do sistema nunca cruza a nulclina de  $V$  e  $\frac{dV}{dt} \neq 0$  quando  $I$  é maior que a reobase, pode-se escrever

$$\frac{dt}{dV} = \left( \frac{dV}{dt} \right)^{-1} = \frac{C}{w_V(V) - w(V)}, \quad (2.11)$$

e a frequência de disparos pode ser estimada por

$$f = [t^{ISI}]^{-1} = \left[ \int_{V(t_i)}^{V(t_f)} \frac{dt}{dV} \right]^{-1} = \left[ \int_{V_r}^{V_{up}} \frac{C}{w_V(V) - w(V)} dV \right]^{-1}. \quad (2.12)$$

Assim, a frequência de disparos no estado estacionário é dada por

$$\begin{aligned} f_\infty &= [t_\infty^{ISI}]^{-1} = \\ &= \left[ \int_{V_r}^{V_s} \frac{C}{w_V(V) - w_{r,\infty}} dV + \int_{V_s}^{V_T} \frac{C \cdot \tau_w}{w_V(V) \cdot \tau_m} dV + \int_{V_T}^{V_{up}} \frac{C}{w_V(V) - w_{r,\infty} + b} dV \right]^{-1}, \end{aligned} \quad (2.13)$$

e a frequência de disparos instantânea é dada por

$$f_{inst} = [t_t^{ISI}]^{-1} = \left[ \int_{V_r}^{V_{up}} \frac{C}{w_V(V)} dV \right]^{-1}. \quad (2.14)$$

Cada integral na equação (2.13) representa o intervalo de tempo para cada um dos três pedaços em que a trajetória estacionária se divide, como ilustrado na Figura 10C. O parâmetro  $w_{r,\infty}$  é o valor de  $w$  após cada disparo no estado estacionário, dado por

$$w_{r,\infty} = b + \left(1 - \frac{\tau_m}{\tau_w}\right) \cdot (g_L \cdot (E_L + \Delta_T - V_T) + I), \quad (2.15)$$

e  $V_s$  é o valor de  $V$  na transição do primeiro para o segundo regime, calculado pela solução numérica de

$$w_{r,\infty} = \left(1 \mp \frac{\tau_m}{\tau_w}\right) \cdot \left(-g_L \cdot (V_s - E_L) + g_L \cdot \Delta_T \cdot e^{\frac{V_s - V_T}{\Delta_T}} + I\right) \quad (2.16)$$

quando a fase do sistema se localiza abaixo/acima da nulclina de  $V$  no primeiro regime. As expressões dependem de algoritmos numéricos apenas para o cálculo das integrais na equação (2.13) e para a determinação de  $V_s$  na equação (2.16), prescindindo do processo mais demorado de determinação dos instantes de disparo e de estimativa da frequência por meio da simulação completa do sistema.

Para a especificação de um neurônio segundo o modelo simpAdEx são necessários nove parâmetros (ver equações (2.8a), (2.8b) e (2.9)), a saber:  $C$ ,  $g_L$ ,  $E_L$ ,  $\Delta_T$ ,  $V_T$ ,  $V_{up}$ ,  $V_r$ ,  $b$  e  $\tau_w$ . O modelo simpAdEx permite obter de forma fechada expressões para as frequências de disparos instantânea e estacionária e a latência do primeiro disparo quando o estímulo de corrente é de tipo degrau. Isso permite que, para o ajuste de seus parâmetros, o modelo seja comparado diretamente com curvas F-I e de latência (intervalo até o primeiro disparo) *versus* corrente obtidas experimentalmente para diferentes tipos de neurônios corticais. Hertäg *et al.* (2012) fizeram comparações desse tipo com registros *in vitro* de neurônios piramidais (excitatórios) e interneurônios inibitórios de diferentes classes eletrofisiológicas

de disparo (disparos regulares, rápidos e em rajadas) das camadas 2/3 e 5 do CPF de roedores adultos e obtiveram bons ajustes do modelo simpAdEx para cada um deles. Esses modelos ajustados de neurônios foram utilizados na construção do modelo de rede do CPF, descrito a seguir.

### 2.1.2 O modelo de rede

A rede do modelo de Hass, Hertäg e Durstewitz (2016) para o CPF consiste de uma coluna de 1003 neurônios organizados em uma estrutura bilaminar compoosta pelas camadas 2/3 e 5. A camada 4 está ausente no CPF de roedores; a camada 1 é composta predominantemente por fibras de longo alcance; e a camada 6 está fracamente conectada às outras camadas; por causa disso, as camadas 1, 4 e 6 foram omitidas do modelo.

Os neurônios são de dois tipos: células piramidais excitatórias (PC) e interneurônios inibitórios (IN). Em cada camada, os interneurônios são subdivididos em interneurônios locais (IN-L), identificados com células em cesto de disparos rápidos; interneurônios intercamadas (IN-CL), identificados com células bitufadas; interneurônios intercolunas (IN-CC), identificados com células em cesto grandes com propriedades eletrofisiológicas iguais às das células piramidais da camada correspondente; e interneurônios de longo alcance (IN-F), identificados com células de Martinotti. As siglas que representam esses neurônios vêm dos seus nomes em inglês: PC (*pyramidal cell*); L (*local*); CL (*cross-layer*); CC (*cross-column*); e F (*far-reaching*).

Existem, portanto, duas camadas de células com cinco tipos de células por camada, perfazendo um total de dez diferentes populações de células. Os números de neurônios em cada uma dessas populações estão especificados na Tabela 1.

Tabela 1 – Números de neurônios em cada uma das 10 populações de células. Entre parênteses estão dadas as proporções relativas (arredondadas) de cada população.

Camada \ População	PC	IN-L	IN-CL	IN-CC	IN-F
L2/3	470 (47%)	32 (3,1%)	26 (2,6%)	26 (2,6%)	21 (2,1%)
L5	380 (38%)	6 (0,5%)	6 (0,5%)	18 (1,8%)	18 (1,8%)

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Para incluir variabilidade a cada simulação do modelo de rede, os valores dos parâmetros dos modelos simpAdEx para os neurônios de cada população, assim como os parâmetros das sinapses, são escolhidos aleatoriamente de distribuições ajustadas a partir de dados experimentais por meio dos procedimentos detalhados a seguir. Hass, Hertäg e Durstewitz (2016) fizeram registros *in vitro* de neurônios do CPF de ratos e camundongos de cada uma das populações na Tabela 1. Eles usaram esses registros para



construir curvas experimentais (F-I e I-V) para cada população, a partir das quais foram estimados os valores de nove parâmetros do modelo simpAdEx:  $\tau_m$ ,  $g_L$ ,  $E_L$ ,  $\Delta_T$ ,  $V_{up}$ ,  $\tau_w$ ,  $b$ ,  $V_r$  e  $V_T$  (o parâmetro  $C$  é calculado diretamente de  $\tau_m$  e  $g_L$  como  $C = \tau_m \cdot g_L$ , e, na simulação, é utilizado em uma etapa intermediária, após a transformação inversa, descrita adiante). O conjunto de valores estimados para cada população de neurônios constitui uma distribuição multivariada de parâmetros que pode ser usada para gerar os valores particulares dos parâmetros dos 1003 neurônios de uma simulação. Como nem todos os parâmetros possuem uma distribuição aproximadamente normal, Hass, Hertäg e Durstewitz (2016) utilizaram a transformação “escada de potências” (*ladder of powers* em inglês) de Tukey (TUKEY, 1977),

$$X_{\text{transf}} = \begin{cases} X^\lambda & \text{se } \lambda \neq 0 \\ \log(X) & \text{se } \lambda = 0 \end{cases} \quad (2.17)$$

onde  $\lambda$  é o parâmetro da transformação e  $X$  é o parâmetro positivo a ser transformado, e a sua adaptação,

$$X_{\text{transf}} = \begin{cases} (X - 1,1 \cdot \min(X))^\lambda & \text{se } \lambda \neq 0 \\ \log(X - 1,1 \cdot \min(X)) & \text{se } \lambda = 0, \end{cases} \quad (2.18)$$

quando  $X$  admite valores negativos, para que, em cada grupo, a distribuição de cada parâmetro transformado  $X_{\text{transf}}$  tenha forma aproximadamente normal e a sua distribuição conjunta seja normal multivariada.<sup>1</sup>

Na etapa de ajuste dos parâmetros de membrana a partir dos dados experimentais, as distribuições dos valores encontrados para os pares PC e IN-CC da camada L2/3, PC e IN-CC da camada L5, IN-L das camadas L2/3 e L5, IN-CL das camadas L2/3 e L5 e IN-F das camadas L2/3 e L5 foram semelhantes entre si; assim, por simplificação, uma mesma distribuição gaussiana multivariada foi atribuída aos grupos de cada par, resultando em 5 distribuições distintas para os 10 grupos da população. Os valores do parâmetro  $\lambda$  utilizados na transformação de Tukey de cada parâmetro estão na Tabela 2. As médias e matrizes de covariância das distribuições normais multivariadas dos parâmetros transformados estão dadas nas Tabelas 3 - 8. Os valores mínimos e máximos das distribuições de parâmetros obtidos inicialmente no processo de ajuste dos dados experimentais também foram coalescidos para cada par de grupos e estão mostrados na Tabela 9.

<sup>1</sup> Isto foi feito mesmo para aqueles parâmetros cujas distribuições já tinham uma forma aproximadamente normal. Para os parâmetros que admitem valores negativos ( $E_L$ ,  $V_T$ ,  $V_{up}$  e  $V_r$ ), utilizou-se a equação (2.18) para números negativos.

Tabela 2 – Valores de  $\lambda$  utilizados na transformada inversa de Tukey ("escada de potências") para cada grupo de neurônios e cada parâmetro. Para grupos descritos na mesma coluna, foram utilizados os mesmos valores de  $\lambda$ .

Parâmetro	PC e IN-CC (L2/3)	PC e IN-CC (L5)	IN-L (L2/3 e L5)	IN-CL (L2/3 e L5)	IN-F (L2/3 e L5)
$C$	0,37	0,23	0,22	0	0
$g_L$	0	0,01	0,02	0	0,01
$E_L$	0	0	0,36	0	0
$\Delta_T$	0,01	0,13	0	0	0
$V_T$	0	0	0	0	0
$V_{up}$	0	0,02	0	0	0
$V_r$	0	0	0	0,12	0,26
$b$	0,01	0	0,36	0	0
$\tau_w$	0	0	0,02	0,02	0

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 3 – Valores médios dos parâmetros dos modelos de neurônios transformados pela transformada de Tukey ("escada de potências") para cada grupo de neurônios.

Parâmetro	PC e IN-CC (L2/3)	PC e IN-CC (L5)	IN-L (L2/3 e L5)	IN-CL (L2/3 e L5)	IN-F (L2/3 e L5)
$C$	3,0751	2,2513	1,6902	3,0014	3,3869
$g_L$	1,9661	1,0196	1,0353	1,4581	1,0106
$E_L$	3,5945	3,4415	2,9528	3,0991	3,8065
$\Delta_T$	1,0309	1,5178	3,2163	3,1517	3,0269
$V_T$	2,9010	3,3302	3,6925	2,9462	3,0701
$V_{up}$	3,1428	1,0702	2,823	2,9335	2,3911
$V_r$	5,0719	4,3414	4,1321	1,9059	3,0051
$b$	1,0189	1,1154	2,5959	0,6931	0,8080
$\tau_w$	4,4809	4,565	1,0542	1,073	4,1986

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 6 – Covariância dos parâmetros transformados para o grupo IN-L das camadas L2/3 e L5.

	$C$	$g_L$	$E_L$	$\Delta_T$	$V_T$	$V_{up}$	$V_r$	$b$	$\tau_w$
$C$	0,005685	-0,000100	0,001095	0,003558	0,001921	-0,009176	-0,010602	0,041000	0,000088
$g_L$	-0,000100	0,000021	-0,000396	0,001394	0,000503	0,000430	0,001096	-0,000124	-0,000015
$E_L$	0,001095	-0,000396	0,145390	-0,077368	0,031450	0,013894	-0,069300	-0,109254	0,000238
$\Delta_T$	0,003558	0,001394	-0,077368	0,505094	0,227156	0,078979	0,116911	0,090384	-0,001387
$V_T$	0,001921	0,000503	0,031450	0,227156	0,192282	0,101719	0,011195	-0,071905	-0,000450
$V_{up}$	-0,009176	0,00043	0,013894	0,078979	0,101719	0,253311	0,048318	-0,284251	0,000370
$V_r$	-0,010602	0,001096	-0,0693	0,116911	0,011195	0,048318	0,232035	-0,108784	-0,000512
$b$	0,041000	-0,000124	-0,109254	0,090384	-0,071905	-0,284251	-0,108784	3,712944	-0,002861
$\tau_w$	0,000088	-0,000015	0,000238	-0,001387	-0,00045	0,00037	-0,000512	-0,002861	0,000027

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 4 – Covariância dos parâmetros transformados para os grupos PC e IN-CC da camada L2/3.

	$C$	$g_L$	$E_L$	$\Delta_T$	$V_T$	$V_{up}$	$V_r$	$b$	$\tau_w$
$C$	0,184556	0,024151	-0,091345	0,000827	-0,046817	-0,012674	0,068573	-0,000989	0,015259
$g_L$	0,024151	0,126594	0,001828	-0,000217	-0,061941	-0,080965	-0,007145	-0,000363	0,031295
$E_L$	-0,091344	0,001828	0,132787	-0,001101	0,009000	-0,056514	-0,058165	0,001303	-0,036198
$\Delta_T$	0,000827	-0,000217	-0,001101	0,000023	0,0012474	0,001757	0,001791	-0,000005	-0,000614
$V_T$	-0,046817	0,061941	-0,009000	0,001247	0,212337	0,207947	0,090288	0,001730	-0,087285
$V_{up}$	-0,012674	-0,080965	-0,056514	0,001757	0,207947	0,276571	0,127088	0,001213	-0,087675
$V_r$	0,068573	-0,007145	-0,058165	0,001791	0,090288	0,127088	0,372588	0,000386	-0,157082
$b$	-0,000989	-0,000363	0,001303	-0,000005	0,00173	0,001213	0,000386	0,000128	-0,000354
$\tau_w$	0,015259	0,031295	-0,036198	-0,000614	-0,087285	-0,087675	-0,157082	-0,000354	0,244728

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 5 – Covariância dos parâmetros transformados para os grupos PC e IN-CC da camada L5.

	$C$	$g_L$	$E_L$	$\Delta_T$	$V_T$	$V_{up}$	$V_r$	$b$	$\tau_w$
$C$	0,021668	-0,000108	-0,011433	0,002335	-0,008049	-0,000030	0,017383	-0,011868	0,027366
$g_L$	-0,000108	0,000009	0,000075	-0,000025	-0,000182	-0,000005	-0,000304	0,00036	-0,000306
$E_L$	-0,011433	0,000075	0,080997	-0,009984	0,024499	0,000355	-0,010948	0,011044	-0,010456
$\Delta_T$	0,002335	-0,000025	-0,009984	0,003069	0,002741	0,000108	0,00797	-0,008235	0,007578
$V_T$	-0,008049	-0,000182	0,024499	0,002741	0,081624	0,001494	0,021121	-0,061818	0,037735
$V_{up}$	-0,000030	-0,000005	0,000355	0,000108	0,001494	0,000038	0,000815	-0,001635	0,001255
$V_r$	0,017383	-0,000304	-0,010948	0,00797	0,021121	0,000815	0,12229	0,036059	0,105267
$b$	-0,011868	0,00036	0,011044	-0,008235	-0,061818	-0,001635	0,036059	1,880189	0,108593
$\tau_w$	0,027366	-0,000306	-0,010456	0,007578	0,037735	0,001255	0,105267	0,108593	0,403987

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 7 – Covariância dos parâmetros transformados para o grupo IN-CL das camadas L2/3 e L5.

	$C$	$g_L$	$E_L$	$\Delta_T$	$V_T$	$V_{up}$	$V_r$	$b$	$\tau_w$
$C$	0,107781	-0,014493	-0,071516	0,036477	-0,05773	-0,033974	0,000844	0,099213	0,003268
$g_L$	-0,014493	0,034003	-0,011808	0,030759	0,006447	0,014592	0,019275	-0,117758	-0,001549
$E_L$	-0,071516	-0,011808	0,131769	-0,077737	0,065788	0,034439	-0,019469	0,112446	-0,000569
$\Delta_T$	0,036477	0,030759	-0,077737	0,127306	0,011921	0,040511	0,038798	-0,285893	-0,00063
$V_T$	-0,05773	0,006447	0,065788	0,011921	0,185847	0,160092	-0,007028	-0,362551	0,000701
$V_{up}$	-0,033974	0,014592	0,034439	0,040511	0,160092	0,191144	0,001269	-0,453113	0,001605
$V_r$	0,000844	0,019275	-0,019469	0,038798	-0,007028	0,001269	0,02262	-0,074293	-0,001208
$b$	0,099213	-0,117758	0,112446	-0,285893	-0,362551	-0,453113	-0,074293	2,117025	0,001452
$\tau_w$	0,003268	-0,001549	-0,000569	-0,00063	0,000701	0,001605	-0,001208	0,001452	0,000289

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 8 – Covariância dos parâmetros transformados para o grupo IN-F das camadas L2/3 e L5.

	$C$	$g_L$	$E_L$	$\Delta_T$	$V_T$	$V_{up}$	$V_r$	$b$	$\tau_w$
$C$	0,252908	-0,000175	0,030694	-0,007252	0,001808	-0,013493	-0,012482	0,029157	0,004518
$g_L$	-0,000175	0,000005	0,000033	0,000165	-0,000092	-0,000168	0,000029	-0,000252	-0,000003
$E_L$	0,030694	0,000033	0,112829	-0,127130	0,060243	0,004221	0,005852	0,032411	0,027504
$\Delta_T$	-0,007252	0,000165	-0,127130	0,546860	0,005479	0,010773	-0,010109	-0,188568	-0,027212
$V_T$	0,001808	-0,000092	0,060243	0,005479	0,131914	0,034734	-0,000751	0,070391	0,012810
$V_{up}$	-0,013493	-0,000168	0,004221	0,010773	0,034734	0,092112	0,017344	-0,018256	0,024918
$V_r$	-0,012482	0,000029	0,005852	-0,010109	-0,000751	0,017344	0,032870	-0,086661	0,025398
$b$	0,029157	-0,000252	0,032411	-0,188568	0,070391	-0,018256	-0,086661	1,071846	-0,052709
$\tau_w$	0,004518	-0,000003	0,027504	-0,027212	0,01281	0,024918	0,025398	-0,052709	0,101506

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 9 – Valores mínimo e máximo dos parâmetros obtidos no ajuste dos dados experimentais.

Parâmetro	PC e IN-CC (L2/3)		PC e IN-CC (L5)		IN-L (L2/3 e L5)		IN-CL (L2/3 e L5)		IN-F (L2/3 e L5)	
	min	max	min	max	min	max	min	max	min	max
$C$ (pF)	61,42	337,98	110,73	617,28	42,12	94,69	51,84	126,24	32,32	201,32
$g_L$ (nS)	3,29	10,81	3,45	15,63	3,68	8,61	2,99	5,62	2,15	5,35
$E_L$ (mV)	-104,96	-76,85	-101,56	-66,48	-96,93	-71,75	-98,83	-75,79	-102,39	-59,69
$\Delta_T$ (mV)	10,56	45,38	12,80	43,59	2,18	40,43	11,05	31,35	1,83	47,62
$V_T$ (mV)	-63,24	-36,87	-69,59	-27,87	-85,21	-39,11	-70,35	-49,10	-53,39	-20,67
$V_{up}$ (mV)	-62,51	-30,06	-66,15	-25,29	-60,67	-36,59	-65,42	-45,64	-42,89	-30,80
$V_r$ (mV)	-219,20	-45,04	-124,52	-35,11	-128,46	-56,50	-271,98	-56,87	-105,19	-35,74
$b$ (pA)	1,24	40,29	1,00	325,79	1,00	196,76	1,00	71,10	1,00	54,28
$\tau_w$ (ms)	54,00	232,87	33,14	909,55	10,28	22,00	12,29	120,50	20,03	102,42
$\tau_m$ (ms)	10,39	42,73	16,70	67,71	7,35	15,91	9,23	25,98	5,85	48,80

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Ao iniciar a simulação da rede, as médias e matrizes de covariância de cada grupo são utilizados para gerar distribuições normais multivariadas dos parâmetros transforma-

dos. Para cada célula do grupo, é obtido um conjunto de 9 números aleatórios correlacionados correspondentes aos 9 parâmetros transformados. Assim, seguindo o número de células especificados na Tabela 1, são obtidos  $9 \cdot 470$  números aleatórios para o grupo PC L2/3,  $9 \cdot 380$  para o grupo PC L5, etc. Em seguida os parâmetros transformados são submetidos à transformação de Tukey inversa,

$$X = \begin{cases} (X_{\text{transf}})^{\frac{1}{\lambda}} & \text{se } \lambda \neq 0, \\ e^{X_{\text{transf}}} & \text{se } \lambda = 0, \end{cases} \quad (2.19)$$

onde  $\lambda$  tem o mesmo valor utilizado na transformação direta,  $X_{\text{transf}}$  é o parâmetro transformado a ser invertido e  $X$  é o parâmetro positivo no espaço das distribuições e escalas originais. Quando  $X$  admite valores negativos, é usada a expressão adaptada,

$$X = \begin{cases} (X_{\text{transf}})^{\frac{1}{\lambda}} + 1,1 \cdot \min(X) & \text{se } \lambda \neq 0, \\ e^{X_{\text{transf}}} + 1,1 \cdot \min(X) & \text{se } \lambda = 0. \end{cases} \quad (2.20)$$

Após as transformações inversas, o valor de  $C = \tau_m \cdot g_L$  de cada célula é calculado e passa também a ser utilizado. Para cada neurônio, é verificado se os parâmetros obtidos após as transformações inversas (incluindo  $C$ ) se encontram nos intervalos entre mínimos e máximos da Tabela 9. Também são verificadas as seguintes condições: (i)  $V_r < V_T$  (caso contrário, o neurônio estaria potencialmente sempre com alta frequência de disparos); e (ii)  $\tau_w < \tau_m$  (condição básica do modelo simpAdEx). Caso qualquer um dos parâmetros esteja fora do intervalo entre mínimo e máximo ou qualquer uma das condições (i) e (ii) seja violada para um determinado neurônio, o seu conjunto inteiro de parâmetros é descartado e retorna-se à distribuição multivariada para a geração de novos valores e posterior verificação. Este processo é repetido até que se completem os conjuntos de parâmetros para o número de células de cada grupo de neurônios, conforme a Tabela 1.

Após a geração dos parâmetros de membrana, calcula-se para cada neurônio a corrente de refratariedade, definida como o valor de corrente de estímulo que produz frequência instantânea de disparos de 200Hz (estimada por meio da expressão em forma fechada do modelo simpAdEx). Esse valor é utilizado para implementar o bloqueio por excitação no período de refratariedade absoluta, como explicado adiante.

A Tabela 10 apresenta a média e o desvio padrão de 1000 conjuntos de parâmetros gerados após a transformação inversa de Tukey para cada um dos cinco grupos de neurônios. Para melhor visualização da forma da distribuição de cada parâmetro, a figura 11 representa os histogramas dos parâmetros gerados para os neurônios dos grupos PC e IN-CC da camada L2/3. As distribuições de todos os parâmetros são aproximadamente gaussianas, com exceção dos parâmetros  $\Delta_T$  e  $\tau_w$ , que são melhor modelados pela distribuição gama, e do parâmetro  $b$ , que é melhor modelado pela distribuição exponencial.

Tabela 10 – Média e desvio padrão das distribuições de parâmetros após a transformada inversa de Tukey ("escada de potências"). Grupos descritos na mesma coluna apresentam a mesma distribuição. As medidas foram calculadas a partir de 1000 neurônios obtidos de cada distribuição.

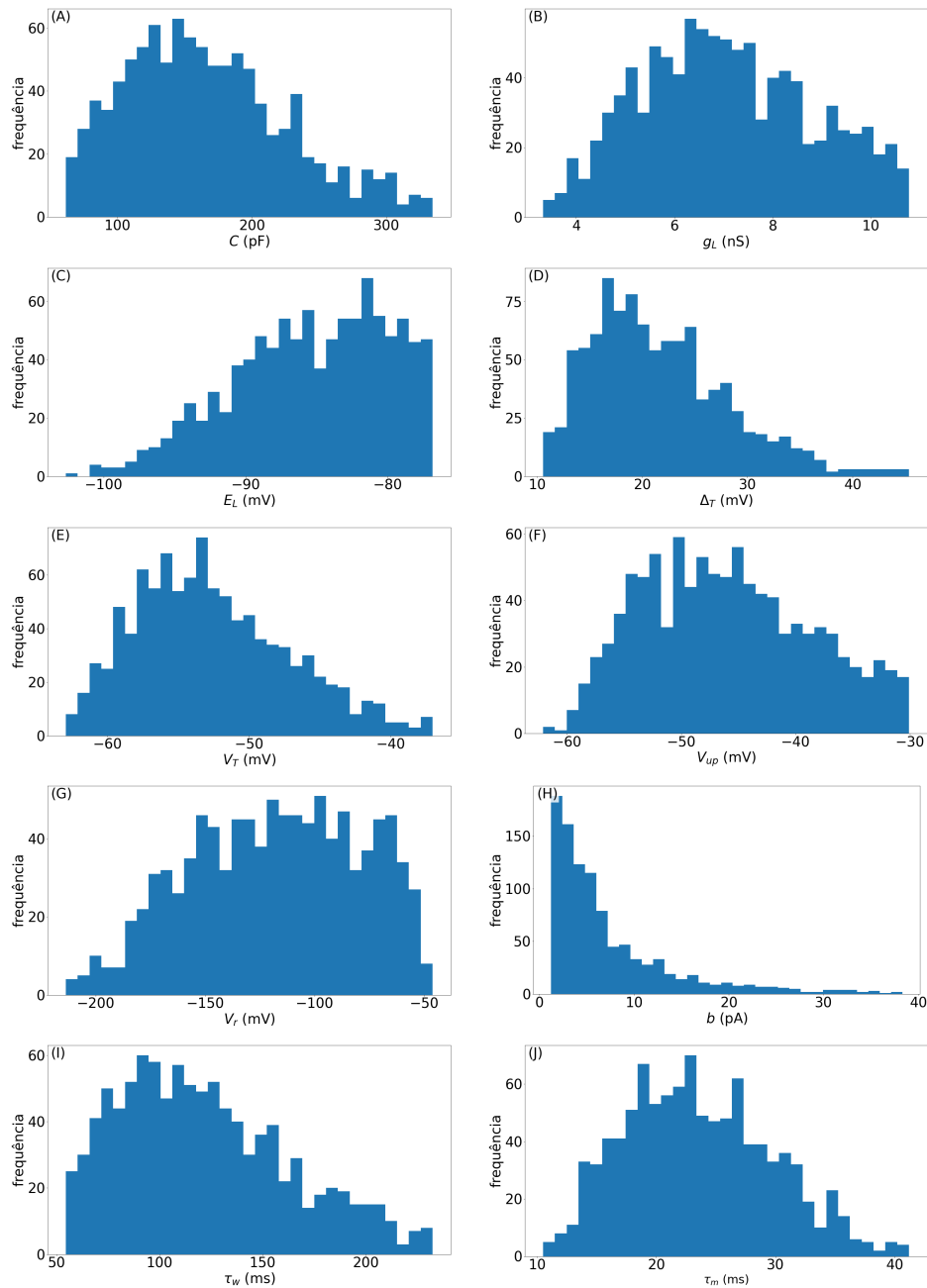
Parâmetro	PC e IN-CC (L2/3)	PC e IN-CC (L5)	IN-L (L2/3 e L5)	IN-CL (L2/3 e L5)	H <sub>I</sub> (L2/3 e L5)
$C$	$166,64 \pm 60,32$	$251,58 \pm 82,14$	$59,39 \pm 10,43$	$80,28 \pm 14,89$	$79,98 \pm 29,42$
$g_L$	$7,06 \pm 1,73$	$7,61 \pm 2,07$	$5,33 \pm 0,87$	$4,00 \pm 0,49$	$2,96 \pm 0,54$
$E_L$	$-85,42 \pm 5,41$	$-80,62 \pm 6,70$	$-85,07 \pm 5,68$	$-85,21 \pm 4,83$	$-72,62 \pm 7,91$
$\Delta_T$	$21,66 \pm 6,56$	$24,52 \pm 5,83$	$18,89 \pm 8,52$	$19,44 \pm 4,10$	$22,26 \pm 10,57$
$V_T$	$-52,62 \pm 5,39$	$-48,90 \pm 7,22$	$-59,35 \pm 9,68$	$-59,87 \pm 4,66$	$-38,26 \pm 5,94$
$V_{up}$	$-45,99 \pm 7,29$	$-44,44 \pm 7,46$	$-51,42 \pm 5,48$	$-55,43 \pm 4,28$	$-36,95 \pm 2,58$
$V_r$	$-117,72 \pm 38,63$	$-70,75 \pm 14,39$	$-90,63 \pm 14,87$	$-148,85 \pm 48,64$	$-55,30 \pm 9,42$
$b$	$7,45 \pm 6,79$	$9,50 \pm 16,68$	$34,80 \pm 38,70$	$6,42 \pm 8,09$	$5,21 \pm 5,30$
$\tau_w$	$121,96 \pm 41,11$	$105,66 \pm 64,72$	$15,11 \pm 2,53$	$45,05 \pm 21,12$	$61,49 \pm 15,05$
$\tau_m$	$23,57 \pm 6,14$	$33,47 \pm 8,11$	$11,24 \pm 1,68$	$20,13 \pm 3,19$	$27,22 \pm 9,15$

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Após o processo de geração dos modelos de neurônios, as suas conexões são formadas de acordo com as probabilidades apresentadas na tabela 11. Para cada par de grupos, o número de conexões partindo de um primeiro grupo e chegando em um segundo é dado pelo número de possíveis pares (produto entre os números de células nos dois grupos) multiplicado pela probabilidade de conexão entre suas respectivas células (por exemplo, o número total de conexões partindo do grupo PC L2/3 e chegando ao grupo PC L5 é o produto entre seus tamanhos,  $470 \cdot 380 = 178600$ , multiplicado pela probabilidade 23,33%, resultando em  $178600 \cdot 0,2333 = 41667,38 \approx 41667$ ). Em cada simulação, a quantidade designada de conexões é selecionada aleatoriamente dentre todos os possíveis pares de neurônios pré- e pós sinápticos. Como cada par de neurônios é computado uma vez no sorteio único, não são permitidas multapses, isto é, múltiplas sinapses entre um dado neurônio pré-sináptico e um dado neurônio pós-sináptico. Como as conexões são direcionais, a geração das conexões é feita duas vezes para cada par de grupos distintos, uma em cada direção. Com isso, é possível a formação de conexões recíprocas entre pares de neurônios quando um par é selecionado no processo de conexão em ambas as direções.

Para as conexões intrínsecas, em que os grupos pré- e pós-sináptico são o mesmo, o processo é realizado uma vez para cada grupo. O número de conexões também é calculado a partir do número de possíveis pares (quadrado do número de células do grupo), multiplicado pela respectiva probabilidade de conexão. Assim, o modelo permite a formação de conexões recíprocas (nas duas direções entre o mesmo par de neurônios) e de autapses (partindo e chegando no mesmo neurônio). Para as conexões intrínsecas dos grupos PC L2/3 e L5, após o processo inicial de conexão, Hass, Hertäg e Durstewitz (2016) estipularam a implementação da regra da vizinhança comum. As conexões inicialmente formadas são ajustadas de forma que a probabilidade de dois neurônios estarem conectados cresce

Figura 11 – Histogramas dos parâmetros de 1000 neurônios gerados a partir da distribuição dos grupos de PC e IN-CC da camada L2/3. (A).  $C$ . (B).  $g_L$ . (C).  $E_L$ . (D).  $\Delta_T$ . (E).  $V_T$ . (F).  $V_{up}$ . (G).  $V_r$ . (H).  $b$ . (I).  $\tau_w$ . (J).  $\tau_m$ .



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

linearmente com a quantidade de vizinhos comuns aos dois neurônios (células com as quais ambos se conectam, independente da direcionalidade da conexão). Também foi incluída no procedimento a implementação de uma taxa de 47% de conexões recíprocas (incluindo autapses) dentre todas conexões formadas.

Tabela 11 – Probabilidade de conexão em função dos grupos em que se localizam os neurônios pré- (colunas) e pós-sinápticos (linhas).

Pré- Pós-		L2/3				
		PC	IN-L	IN-CL	IN-CC	IN-F
L2/3	PC	13,93%	45,86%	41,64%	45,86%	67,65%
	IN-L	32,47%	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%
	IN-CL	15,94%	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%
	IN-CC	32,47%	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%
	IN-F	29,00%	25,00%	25,00%	25,00%	25,00%
L5	PC	23,33%	21,30%	19,34%	21,30%	31,42%
	IN-L	32,47%	0	0	0	0
	IN-CL	15,94%	0	0	0	0
	IN-CC	32,47%	0	0	0	0
	IN-F	29,00%	0	0	0	0
Pré- Pós-		L5				
		PC	IN-L	IN-CL	IN-CC	IN-F
L2/3	PC	4,49%	9,91%	3,21%	9,91%	12,87%
	IN-L	18,75%	0	0	0	0
	IN-CL	9,20%	0	0	0	0
	IN-CC	18,75%	0	0	0	0
	IN-F	16,74%	0	0	0	0
L5	PC	8,06%	70,06%	22,71%	70,06%	90,96%
	IN-L	18,75%	60,00%	60,00%	60,00%	60,00%
	IN-CL	9,20%	60,00%	60,00%	60,00%	60,00%
	IN-CC	18,75%	60,00%	60,00%	60,00%	60,00%
	IN-F	16,74%	60,00%	60,00%	60,00%	60,00%

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Os modelos de neurônio são do tipo simpAdEx. As variáveis de membrana  $V$  e  $w$  seguem as equações (2.8a) e (2.8b), com exceção do período de refratariedade de 5 ms após os disparos; quando a corrente total de estímulo está acima do valor associado à frequência instantânea de disparo de 200 Hz (calculado pela equação (2.14)) no período de refratariedade,  $V$  decai exponencialmente para  $V_r$ . A corrente total de estímulo é dada pela soma

$$I = I_{\text{fundo}} + \overbrace{(I_{\text{AMPA}} + I_{\text{GABA}} + I_{\text{NMDA}})}^{I_{\text{sin}}}, \quad (2.21)$$



onde  $I_{\text{fundo}}$  é a corrente constante de fundo (que será chamada simplesmente de corrente de fundo),  $I_{\text{sin}}$  é a corrente sináptica total e  $I_{\text{AMPA}}$ ,  $I_{\text{GABA}}$  e  $I_{\text{NMDA}}$  são as correntes sinápticas associadas aos três tipos de canais iônicos presentes na rede: AMPA, GABA e NMDA. Elas serão chamadas, respectivamente, de correntes AMPA, NMDA e GABA. A corrente de fundo foi definida para compensar a ausência dos estímulos sinápticos dos neurônios corticais vizinhos à coluna, que não estão representados no modelo. As correntes de fundo injetadas nas PCs e nos INs foram definidas, respectivamente, como 250 pA e 200 pA.

As correntes AMPA e NMDA são excitatórias e a corrente GABA é inibitória <sup>2</sup>. Assim, para cada conexão excitatória partindo das células piramidais, são ativadas as correntes AMPA e NMDA nos neurônios pós-sinápticos; ao passo que, para as conexões inibitórias partindo dos interneurônios, são ativadas as correntes GABA. Para simplificação do algoritmo, as equações que processam o estímulo sináptico para cada tipo de corrente em um neurônio foram descritas como sinapses distintas. Dessa forma, cada conexão com origem em uma célula piramidal é composta por uma sinapse AMPA e uma sinapse NMDA (sinapses que estimulam os canais AMPA e NMDA pós-sinápticos, respectivamente), e cada conexão com origem em um interneurônio é representada por uma sinapse GABA (sinapse que estimula os canais GABA pós-sinápticos).

A corrente associada a cada canal iônico é definida por

$$I_X = g_X(t) \cdot (V - E_X) \cdot S_X(V), \text{ com } X \in \{\text{AMPA, GABA, NMDA}\},$$

$$S_X(V) = \begin{cases} \left(0,33 \cdot e^{(-0,0625 \cdot V)} + 1\right)^{-1}, & \text{se } X = \text{NMDA}, \\ 1 & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (2.22)$$

onde  $S_{\text{NMDA}}(V)$  representa o efeito modulatório dos íons magnésio sobre  $I_{\text{NMDA}}$  (figura 12),  $E_X$  é o potencial de reversão da corrente (Tabela 12) e  $g_X(t)$  é a condutância sináptica. A evolução da condutância sináptica ao longo do tempo é determinada por

$$g_X(t) = \sum_{s \in \text{sinapses}_X} g_s^{\text{max}} \sum_{k \in \text{disparos}_s} a_{s,k} \cdot B_{X,(t_k + D_s)}(t) \quad (2.23a)$$

$$B_{X,t_0}(t) = \begin{cases} \left(\frac{\tau_{\text{off}}^X}{\tau_{\text{off}}^X - \tau_{\text{on}}^X}\right) \left(\frac{\tau_{\text{off}}^X}{\tau_{\text{on}}^X}\right)^{\frac{\tau_{\text{on}}^X}{\tau_{\text{off}}^X - \tau_{\text{on}}^X}} \left(e^{-\frac{t-t_0}{\tau_{\text{off}}^X}} - e^{-\frac{t-t_0}{\tau_{\text{on}}^X}}\right) & \text{se } t \geq t_0 \\ 0 & \text{se } t < t_0, \end{cases} \quad (2.23b)$$

com  $X \in \{\text{AMPA, GABA, NMDA}\}$ ,

onde  $s$  é o índice da sinapse do tipo  $X$  que estimula o neurônio;  $g_s^{\text{max}}$  e  $D_s$  são, respectivamente, a força sináptica e o atraso sináptico da sinapse  $s$ ;  $k$  é o índice de cada disparo

<sup>2</sup> A corrente inibitória modelada é a mediada pelo receptor GABA<sub>A</sub>, que foi nomeado como GABA por simplificação.

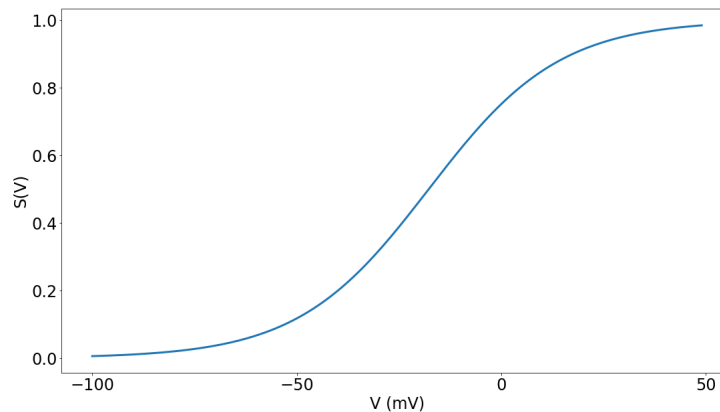
pré-sináptico que estimula o neurônio por meio da sinapse  $s$ ;  $t_k$  é o instante do disparo  $k$ ;  $a_{s,k}$  é o valor da variável  $a$  da regra de plasticidade sináptica de curta duração (ver adiante) para a sinapse  $s$  no instante do disparo  $k$ ; e  $B_{X,t_0}(t)$  é a função que determina a forma da evolução temporal da condutância sináptica, dada por uma diferença de duas exponenciais. A função  $B_{X,t_0}(t)$  depende do tipo de canal  $X$  e do instante  $t_0 = t_k + D_s$ , que é o instante após o disparo e o seu atraso sináptico. Os parâmetros  $\tau_{\text{on}}^X$  e  $\tau_{\text{off}}^X$  são as constantes de tempo de subida e descida da condutância sináptica, respectivamente (Tabela 12).  $B_{X,t_0}(t)$  atinge o valor máximo 1 em  $t = t_0 + \frac{\tau_{\text{off}}^X \cdot \tau_{\text{on}}^X}{\tau_{\text{off}}^X - \tau_{\text{on}}^X} \cdot \log\left(\frac{\tau_{\text{off}}^X}{\tau_{\text{on}}^X}\right)$ . Assim, a evolução temporal de  $g_X(t)$  é definida por uma somatória de curvas de diferenças de exponenciais; cada curva é gerada por um disparo  $k$ , se inicia após o instante de disparo  $t_k$  acrescido do atraso sináptico  $D_s$  e tem amplitude máxima determinada pelo produto entre a força sináptica  $g_s^{\text{max}}$  e a variável  $a_{s,k}$  da plasticidade sináptica de curta duração, que será descrita mais abaixo. O modelo também inclui a possibilidade de falha sináptica, que ocorre com probabilidade  $p_{\text{fail}} = 30\%$ . Quando ocorre uma falha sináptica, a condutância não é perturbada pelo disparo (ou seja, a nova curva  $B_{X,t_0}(t)$  não é somada a  $g_X(t)$ ).

Tabela 12 – Parâmetros dos canais iônicos.

Canal	$E_L$ (mV)	$\tau_{\text{on}}$ (ms)	$\tau_{\text{off}}$ (ms)
AMPA	0	1,4	10
GABA	-70	3	40
NMDA	0	4,3	75

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 12 – Valor de  $S_{\text{NMDA}}$  (fator de efeito dos íons magnésio sobre  $I_{\text{NMDA}}$ ) em função de  $V$ .



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Apesar de as equações (2.23a) e (2.23a) definirem o comportamento de  $g_X(t)$ , implementá-las sem adaptações é computacionalmente ineficiente; como não é possível saber com antecedência quais e em que instantes os neurônios irão disparar, seria necessário iniciar uma nova curva de diferença de exponenciais a cada novo disparo, monitorar a

sua evolução e somá-la com os valores das curvas geradas por todos os disparos anteriores. Por isso, o cálculo da condutância sináptica  $X \in \{\text{AMPA, GABA, NMDA}\}$  é feito, de forma equivalente, por

$$g_X(t) = \left( g_X^{\text{off}}(t) - g_X^{\text{on}}(t) \right) \left( \frac{\tau_{\text{off}}^X}{\tau_{\text{off}}^X - \tau_{\text{on}}^X} \right) \left( \frac{\tau_{\text{off}}^X}{\tau_{\text{off}}^X - \tau_{\text{on}}^X} \right)^{\frac{\tau_{\text{on}}^X}{\tau_{\text{off}}^X - \tau_{\text{on}}^X}} \quad (2.24a)$$

$$\frac{dg_X^{\text{on|off}}}{dt} = -\frac{g_X^{\text{on|off}}}{\tau_{\text{on|off}}^X} \quad (2.24b)$$

$$g_X^{\text{on|off}}(0) = 0 \quad (2.24c)$$

$$g_X^{\text{on|off}}(t_0) \rightarrow g_X^{\text{on|off}}(t_0) + g_s^{\text{max}} \cdot a_k, \text{ com } t_0 = t_k + D_s, \quad (2.24d)$$

$$\forall k \in \text{disparos}_s, \forall s \in \text{sinapses}_X.$$

Com isso, o cálculo de  $g_X(t)$  pela somatória de curvas de diferenças de exponenciais é substituído pelo cálculo de  $g_X^{\text{on}}(t)$  e  $g_X^{\text{off}}(t)$  através da integração de suas derivadas. A cada novo disparo, a geração e o monitoramento de uma nova curva  $B$  para  $t \geq t_0$  é substituída pelo acréscimo impulsivo do número  $g_s^{\text{max}} \cdot a_k$  a  $g_X^{\text{on}}(t_0)$  e  $g_X^{\text{off}}(t_0)$  no instante  $t = t_0$ .

A plasticidade sináptica de curta duração (STSP, da sigla em inglês para *short term synaptic plasticity*) modela a adaptação da força sináptica ao longo de um trem de disparos pré-sinápticos em decorrência das chamadas depressão e facilitação sinápticas (MARKRAM; WANG; TSODYKS, 1998; ZUCKER; REGEHR, 2002). A depressão sináptica é devida à redução na disponibilidade das moléculas de neurotransmissores, que decai temporariamente com disparos subsequentes muito próximos. A facilitação sináptica é devida à quantidade residual de íons de cálcio no interior do terminal pré-sináptico, que aumenta temporariamente após cada estímulo recebido.

No modelo de Hass et al., a STSP é descrita pelo modelo de Tsodyks e Markram (TSODYKS; MARKRAM, 1997; MARKRAM; WANG; TSODYKS, 1998) na versão de Maass e Markram (MAASS; MARKRAM, 2002). Nesse modelo, a quantidade de neurotransmissores é associada ao conceito de “recursos sinápticos” e a quantidade de íons de cálcio no terminal pré-sináptico é associada ao conceito de “eficiência sináptica”. Em cada sinapse, a STSP é determinada por

$$R_k = 1 - \left( 1 - (R_{k-1} - u_{k-1} \cdot R_{k-1}) \right) \cdot \exp \left( -\frac{\Delta t_k}{\tau_{\text{rec}}} \right), \quad (2.25a)$$

$$u_k = U + u_{k-1} \cdot (1 - U) \cdot \exp \left( -\frac{\Delta t_k}{\tau_{\text{fac}}} \right), \quad (2.25b)$$

$$a_k = u_k \cdot R_k, \quad (2.25c)$$

onde  $a$  representa a fração efetiva dos recursos sinápticos totais utilizados,  $R$  representa a disponibilidade de recursos sinápticos,  $u$  representa a eficiência sináptica,  $U$  é o valor mínimo de  $u$ ,  $\tau_{\text{fac}}$  e  $\tau_{\text{rec}}$  são, respectivamente, as constantes de tempo de facilitação e de recuperação e  $\Delta_{t_k}$  é o intervalo de tempo entre o disparo  $k - 1$  (anterior) e  $k$  (atual). As variáveis  $a$ ,  $r$  e  $u$  mudam seus valores a cada disparo  $k$  de acordo com os parâmetros  $U$ ,  $\tau_{\text{fac}}$  e  $\tau_{\text{rec}}$  de cada sinapse. O parâmetro  $U$  e as variáveis  $u$ ,  $R$  e  $a$  assumem valores apenas no intervalo entre 0 e 1. A equação (2.25a) modela a redução dos recursos sinápticos  $R$  após o disparo  $k - 1$  e a sua recuperação exponencial no intervalo de tempo até o novo disparo  $k$ . A equação (2.25b) modela o aumento da eficiência sináptica imediatamente após o disparo  $k - 1$  e o seu decaimento exponencial para  $U$  no intervalo até o novo disparo  $k$ . O produto da disponibilidade de recursos sinápticos e da eficiência sináptica é  $a_k = u_k \cdot R_k$ . Tomando a força sináptica  $g_s^{\text{max}}$  como a quantidade máxima de recursos sinápticos disponíveis na sinapse  $s$ , o produto  $g_s^{\text{max}} \cdot a_k$  resulta na quantidade efetiva de recursos sinápticos utilizados no disparo  $k$ , conforme a equação (2.23a). A atualização das variáveis da STSP é feita a cada novo disparo (incluindo os disparos falhos, que não perturbam a condutância  $g_X(t)$ ).

Especificamente para a atribuição de  $g_{\text{max}}$  e dos parâmetros da STSP, foram definidos os grupos IN-L<sub>d</sub> e IN-CL<sub>AC</sub> nas camadas L2/3 e L5, onde “d” e “AC” se referem a *delay* (atraso em inglês) e acomodação, respectivamente. Parte dos neurônios dos grupos IN-L e IN-CL de cada camada foram realocados respectivamente para os grupos IN-L<sub>d</sub> e IN-CL<sub>AC</sub> de acordo com suas características de atraso e acomodação (que podem ser determinadas a partir das expressões fechadas para a latência, ou atraso, do primeiro disparo e para as frequências de disparo instantânea e estacionária do modelo simpAdEx, conforme visto na Seção 2.1.1.4). Os neurônios IN-L<sub>d</sub> foram definidos como aqueles com latência maior que a latência dos neurônios LIF com parâmetros correspondentes. Já os neurônios IN-CL<sub>AC</sub> foram definidos como aqueles com taxa de acomodação maior que 1,5834, calculada a partir da razão entre as frequências de disparo instantânea e estacionária<sup>3</sup>. Assim,  $g^{\text{max}}$  e os parâmetros da STSP são determinados a partir de distribuições diferentes para neurônios dos grupos IN-L e IN-L<sub>d</sub> e dos grupos IN-CL e IN-CL<sub>AC</sub>. Quanto ao atraso sináptico (e  $p_{\text{fail}}$ , que é constante), além das configurações de conexão e dos parâmetros de membrana, não há distinção entre IN-L e IN-L<sub>d</sub> e entre IN-CL e IN-CL<sub>AC</sub>.

Para as sinapses de cada par de grupo pré- e pós-sináptico, os valores de  $g^{\text{max}}$  e do atraso sináptico são obtidos, respectivamente, de distribuições log-normal e normal com média e desvio padrão descritos nas tabelas 13, 14, 15 e 16. Os valores de  $g_{\text{max}}$  das sinapses AMPA e NMDA partindo da mesma célula piramidal são tomados da mesma distribuição

<sup>3</sup> Foram calculadas as razões entre as frequências de disparo instantânea e estacionária para os valores de corrente 0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275 e 300 pA que estejam acima do valor da reobase do neurônio; a taxa de acomodação foi tomada como o valor mediano das razões calculadas.

---

de forma independente e os valores obtidos para  $g_{\text{NMDA}}^{\text{max}}$  são multiplicado por 3,875 (assim, no conjunto de sinapses entre um grupo pré-sináptico PC e um grupo pós-sináptico qualquer, as sinapses NMDA tem média e desvio padrão de  $g_{\text{NMDA}}^{\text{max}}$  aproximadamente 3,875 vezes maior que  $g_{\text{AMPA}}^{\text{max}}$  das sinapses AMPA)<sup>4</sup>. O atraso sináptico é obtido para cada par de neurônios conectados e é o mesmo para as sinapses AMPA e NMDA conectando os mesmos neurônios. A probabilidade de falha  $p_{\text{fail}}$  é fixada em 30% para todas as sinapses da rede.

---

<sup>4</sup> Partindo do trabalho de Hass, Hertäg e Durstewitz (2016), as distribuições de  $g_{\text{max}}$  foram transformadas para que  $g_X^{\text{max}} \cdot a_k$  seja o valor máximo da curva de diferença de exponenciais  $B(t)$  produzida pelo disparo pré-sináptico  $k$ . O fator para multiplicação de  $g_{\text{NMDA}}^{\text{max}}$  foi alterado de 1,09, utilizado por Hass, Hertäg e Durstewitz (2016), para 3,875 devido a esse processo de ajuste.

Tabela 13 – Média e desvio padrão da distribuição log-normal de  $g^{\max}$  para as sinapses com origem na camada L2/3. Os grupos dos neurônios pré- e pós-sinápticos estão representados, respectivamente, pelas colunas e linhas da tabela.

Pré- Pós-		L2/3						
		PC	IN-L	IN-L <sub>d</sub>	IN-CL	IN-CL <sub>AC</sub>	IN-CC	IN-F
L2/3	PC-L23	0,90 ± 0,48	13,12 ± 4,73	13,12 ± 4,73	1,04 ± 1,61	1,04 ± 1,61	13,12 ± 4,73	10,57 ± 8,88
	IN-L	0,80 ± 1,10	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85
	IN-L <sub>d</sub>	0,90 ± 1,10	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85
	IN-CL	0,36 ± 0,20	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85
	IN-CL <sub>AC</sub>	0,32 ± 0,20	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85
	IN-CC	1,35 ± 1,10	7,60 ± 0,85	7,60 ± 0,85	7,60 ± 0,85	7,60 ± 0,85	7,60 ± 0,85	7,60 ± 0,85
	IN-F	0,16 ± 0,20	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85
L5	PC	1,61 ± 0,36	9,15 ± 2,20	9,15 ± 2,20	0,73 ± 0,75	0,73 ± 0,75	9,15 ± 0,62	7,37 ± 4,13
	IN-L	0,92 ± 0,87	—	—	—	—	—	—
	IN-L <sub>d</sub>	1,03 ± 0,87	—	—	—	—	—	—
	IN-CL	0,42 ± 0,16	—	—	—	—	—	—
	IN-CL <sub>AC</sub>	0,37 ± 0,16	—	—	—	—	—	—
	IN-CC	2,44 ± 0,87	—	—	—	—	—	—
	IN-F	0,18 ± 0,16	—	—	—	—	—	—

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 14 – Média e desvio padrão da distribuição log-normal de  $g^{\max}$  para as sinapses com origem na camada L5. Os grupos dos neurônios pré- e pós-sinápticos estão representados, respectivamente, pelas colunas e linhas da tabela.

Pré- Pós-		L5						
		PC	IN-L	IN-L <sub>d</sub>	IN-CL	IN-CL <sub>AC</sub>	IN-CC	IN-F
L2/3	PC	0,90 ± 0,14	1,45 ± 0,09	1,45 ± 0,09	0,32 ± 0,02	0,32 ± 0,02	1,45 ± 0,09	1,33 ± 0,44
	IN-L	0,46 ± 0,64	—	—	—	—	—	—
	IN-L <sub>d</sub>	0,52 ± 0,64	—	—	—	—	—	—
	IN-CL	0,21 ± 0,12	—	—	—	—	—	—
	IN-CL <sub>AC</sub>	0,19 ± 0,12	—	—	—	—	—	—
	IN-CC	0,78 ± 0,64	—	—	—	—	—	—
	IN-F	0,09 ± 0,12	—	—	—	—	—	—
L5	PC	1,49 ± 0,98	15,37 ± 0,62	15,37 ± 0,62	3,42 ± 0,16	3,42 ± 0,16	15,37 ± 0,00	14,06 ± 3,14
	IN-L	1,05 ± 1,14	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85
	IN-L <sub>d</sub>	1,18 ± 1,14	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85	5,34 ± 0,85
	IN-CL	0,68 ± 0,71	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85
	IN-CL <sub>AC</sub>	0,61 ± 0,71	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85	5,47 ± 0,85
	IN-CC	2,80 ± 1,14	11,17 ± 0,85	11,17 ± 0,85	11,17 ± 0,85	11,17 ± 0,85	11,17 ± 0,85	11,17 ± 0,85
	IN-F	0,18 ± 0,30	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85	4,72 ± 0,85

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 15 – Média e desvio padrão da distribuição normal do atraso sináptico para as sinapses com origem na camada L2/3. Os grupos dos neurônios pré- e pós-sinápticos estão representados, respectivamente, pelas colunas e linhas da tabela.

Pré- Pós-		L2/3						
		PC	IN-L	IN-L <sub>d</sub>	IN-CL	IN-CL <sub>AC</sub>	IN-CC	IN-F
L2/3	PC	1,55 ± 0,31	1,25 ± 0,18	1,25 ± 0,18	1,25 ± 0,18	1,25 ± 0,18	1,25 ± 0,18	1,25 ± 0,18
	IN-L	0,96 ± 0,25	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-L <sub>d</sub>	0,96 ± 0,25	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-CL	0,96 ± 0,25	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-CL <sub>AC</sub>	0,96 ± 0,25	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-CC	0,96 ± 0,25	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-F	0,96 ± 0,25	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
L5	PC	1,91 ± 0,17	1,54 ± 0,09	1,54 ± 0,09	1,54 ± 0,09	1,54 ± 0,09	1,54 ± 0,09	1,54 ± 0,09
	IN-L	1,18 ± 0,13	—	—	—	—	—	—
	IN-L <sub>d</sub>	1,18 ± 0,13	—	—	—	—	—	—
	IN-CL	1,18 ± 0,13	—	—	—	—	—	—
	IN-CL <sub>AC</sub>	1,18 ± 0,13	—	—	—	—	—	—
	IN-CC	1,18 ± 0,13	—	—	—	—	—	—
	IN-F	1,18 ± 0,13	—	—	—	—	—	—

Fonte: elaborado pelo autor (2023).



Tabela 16 – Média e desvio padrão da distribuição normal do atraso sináptico para as sinapses com origem na camada L5. Os grupos dos neurônios pré- e pós-sinápticos estão representados, respectivamente, pelas colunas e linhas da tabela.

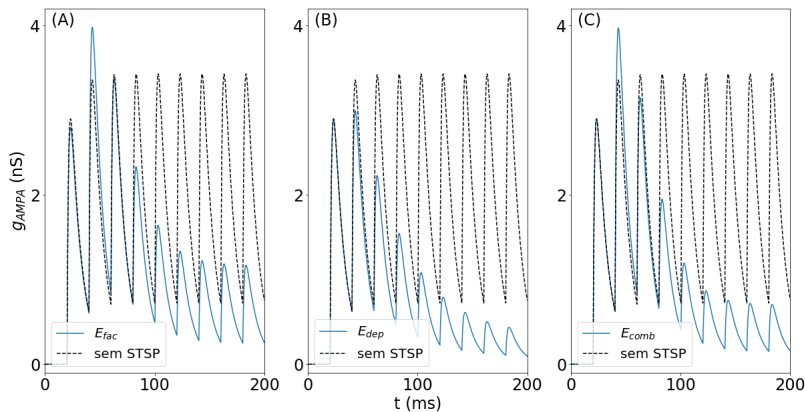
Pré- Pós-		L5						
		PC	IN-L	IN-L <sub>d</sub>	IN-CL	IN-CL <sub>AC</sub>	IN-CC	IN-F
L2/3	PC	2,75 ± 0,18	1,44 ± 0,04	1,44 ± 0,04	1,44 ± 0,04	1,44 ± 0,04	1,44 ± 0,04	1,44 ± 0,04
	IN-L	1,05 ± 0,08	—	—	—	—	—	—
	IN-L <sub>d</sub>	1,05 ± 0,08	—	—	—	—	—	—
	IN-CL	1,05 ± 0,08	—	—	—	—	—	—
	IN-CL <sub>AC</sub>	1,05 ± 0,08	—	—	—	—	—	—
	IN-CC	1,05 ± 0,08	—	—	—	—	—	—
	IN-F	1,05 ± 0,08	—	—	—	—	—	—
L5	PC	1,57 ± 0,43	0,82 ± 0,09	0,82 ± 0,09	0,82 ± 0,09	0,82 ± 0,09	0,82 ± 0,09	0,82 ± 0,09
	IN-L	0,60 ± 0,20	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-L <sub>d</sub>	0,60 ± 0,20	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-CL	0,60 ± 0,20	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-CL <sub>AC</sub>	0,60 ± 0,20	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-CC	0,60 ± 0,20	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40
	IN-F	0,60 ± 0,20	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40	1,10 ± 0,40

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

A combinação dos parâmetros  $U$ ,  $\tau_{rec}$  e  $\tau_{fac}$  da STSP em cada sinapse produz diferentes comportamentos e pode fazer predominar a facilitação (devido ao aumento da eficiência sináptica), a depressão (devido ao consumo dos recursos sinápticos) ou produzir um efeito combinado de facilitação e depressão da transmissão sináptica. Para controlar a prevalência de cada um desses efeitos, foram definidos seis tipos de STSP:  $E_{fac}$ ,  $E_{dep}$ ,  $E_{comb}$ ,  $I_{fac}$ ,  $I_{dep}$  e  $I_{comb}$ , correspondentes, respectivamente, a E1, E2 e E3 para as sinapses excitatórias e a I1, I2 e I3 para as sinapses inibitórias no artigo de Hass, Hertäg e

Durstewitz (2016) que, por sua vez, retiraram essa subdivisão de trabalhos experimentais (GUPTA; WANG; MARKRAM, 2000; MARKRAM *et al.*, 2004). Cada tipo é caracterizado por uma distribuição normal de cada um dos três parâmetros da STSP, com médias e desvios padrão apresentados na tabela 17. Os conjuntos de parâmetros gerados pelos pares  $E_{\text{fac}}/I_{\text{fac}}$ ,  $E_{\text{dep}}/I_{\text{dep}}$  e  $E_{\text{comb}}/I_{\text{comb}}$  produzem, respectivamente, efeito facilitador, depressor e combinado. A figura 13 mostra o efeito dos tipos  $E_{\text{fac}}$ ,  $E_{\text{dep}}$ ,  $E_{\text{comb}}$  sobre a condutância  $g_{\text{AMPA}}$  em trens de disparo na frequência de 50 Hz.

Figura 13 – Efeito da inclusão de STSP sobre a condutância sináptica  $g_{\text{AMPA}}$ , para os três tipos de STSP excitatórios ( $E_{\text{fac}}$ ,  $E_{\text{dep}}$ ,  $E_{\text{comb}}$ ), durante um trem de disparos pré-sinápticos a 50 Hz. (A).  $E_{\text{fac}}$  ( $U = 0,28$ ,  $\tau_{\text{rec}} = 194$  ms,  $\tau_{\text{fac}} = 507$  ms). (B).  $E_{\text{dep}}$  ( $U = 0,25$ ,  $\tau_{\text{rec}} = 671$  ms,  $\tau_{\text{fac}} = 17$  ms). (C).  $E_{\text{comb}}$  ( $U = 0,29$ ,  $\tau_{\text{rec}} = 329$  ms,  $\tau_{\text{fac}} = 326$  ms).



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Foram definidas 6 diferentes combinações dos tipos de STSP, 3 para sinapses excitatórias (denominadas  $A_E$ ,  $B_E$  e  $C_E$ ) e 3 para sinapses inibitórias (denominadas  $F_I$ ,  $G_I$  e  $H_I$ ). Elas estão mostradas na Tabela 18. As conexões entre cada par de grupos pré- e pós-sinápticos conectados foram estabelecidas segundo uma dessas 6 combinações (mostradas na Tabela 19). Por exemplo, as conexões com origem em PC L2/3 e destino em PC L5 apresentam a combinação  $A_E$  e os parâmetros  $U$ ,  $\tau_{\text{rec}}$  e  $\tau_{\text{fac}}$  de 45%, 38% e 17% das sinapses foram obtidos, respectivamente, das distribuições normais de  $E_{\text{fac}}$ ,  $E_{\text{dep}}$  e  $E_{\text{comb}}$ .

Tabela 17 – Média e desvio padrão dos parâmetros  $U$ ,  $\tau_{\text{rec}}$  e  $\tau_{\text{fac}}$  para cada tipo de STSP.

Tipo de STSP	$U$		$\tau_{\text{rec}}$ (ms)		$\tau_{\text{fac}}$ (ms)	
	média	DP	média	DP	média	DP
$E_{\text{fac}}$	0,28	0,02	194	18	507	37
$E_{\text{dep}}$	0,25	0,02	671	17	17	5
$E_{\text{comb}}$	0,29	0,03	329	53	326	66
$I_{\text{fac}}$	0,16	0,10	45	21	376	253
$I_{\text{dep}}$	0,25	0,13	706	405	21	9
$I_{\text{comb}}$	0,32	0,14	144	80	62	31

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 18 – Combinações dos tipos de STSP das sinapses excitatórias ( $E_{\text{fac}}$ ,  $E_{\text{dep}}$  e  $E_{\text{comb}}$ ) e das sinapses inibitórias ( $I_{\text{fac}}$ ,  $I_{\text{dep}}$  e  $I_{\text{comb}}$ ).

Combinação	Sinapses excitatórias			Combinação	Sinapses inibitórias		
	$E_{\text{fac}}$	$E_{\text{dep}}$	$E_{\text{comb}}$		$I_{\text{fac}}$	$I_{\text{dep}}$	$I_{\text{comb}}$
$A_E$	45%	38%	27%	$F_I$	25%	50%	25%
$B_E$	100%	0	0	$G_I$	0	100%	0
$C_E$	0	100%	0	$H_I$	29%	58%	13%

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 19 – Combinação de tipos de STSP para cada par de grupos pré- e pós-sinápticos

Pré- Pós-		L2/3						
		PC	IN-L	IN-L <sub>d</sub>	IN-CL	IN-CL <sub>AC</sub>	IN-CC	IN-F
L2/3	PC	A <sub>E</sub>	F <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>
	IN-L	B <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-L <sub>d</sub>	C <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-CL	C <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-CL <sub>AC</sub>	B <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-CC	B <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-F	C <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
L5	PC	A <sub>E</sub>	F <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>
	IN-L	B <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-L <sub>d</sub>	C <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-CL	C <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-CL <sub>AC</sub>	B <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-CC	B <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-F	C <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
Pré- Pós-		L5						
		PC	IN-L	IN-L <sub>d</sub>	IN-CL	IN-CL <sub>AC</sub>	IN-CC	IN-F
L2/3	PC	A <sub>E</sub>	F <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>
	IN-L	B <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-L <sub>d</sub>	C <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-CL	C <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-CL <sub>AC</sub>	B <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-CC	B <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
	IN-F	C <sub>E</sub>	—	—	—	—	—	—
L5	PC	A <sub>E</sub>	F <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>	G <sub>I</sub>
	IN-L	B <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-L <sub>d</sub>	C <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-CL	C <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-CL <sub>AC</sub>	B <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-CC	B <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>
	IN-F	C <sub>E</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>	H <sub>I</sub>

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

### 2.1.3 Reimplementação

As definições dos parâmetros dos neurônios, das sinapses e da conectividade, inicialmente implementadas no trabalho de Hass *et al.* em MATLAB, foram reimplementadas neste trabalho em Python (versão 3.8.6). A simulação propriamente dita do modelo, executada originalmente em C, foi reimplementada com o simulador Brian2 (versão 2.3), com uso do método numérico Runge-Kutta de 4ª ordem com passo temporal fixo de 0,05 ms. Os resultados apresentados com a configuração original do modelo e com as suas variações são referentes aos estudos com essa reimplementação.



### 3 MEDIDAS DE ATIVIDADE DA REDE

A avaliação da atividade da rede foi realizada por meio de análises dos trens de disparo, da estimativa do LFP e da evolução temporal das variáveis de membrana dos neurônios.

#### 3.1 Atividade de disparos

A atividade de disparos dos neurônios da rede pode ser visualizada por meio de gráficos de rastreio (*raster plots* em inglês). Em um gráfico de rastreio, os pontos representam os disparos, com o índice dos neurônios da rede ordenados no eixo vertical e o tempo de simulação no eixo horizontal. Os disparos das células piramidais foram representados por pontos em azul e os disparos dos interneurônios foram representados por pontos em vermelho. Os índices abaixo da barra horizontal correspondem aos neurônios da camada L2/3 e os acima da barra aos neurônios da camada L5.

Para o cálculo da frequência instantânea de disparo dos grupos PC, IN e de todas células juntas, a quantidade total de disparos em cada janela de 5 ms foi somada e dividida pela duração do intervalo e pela quantidade de células. A frequência em função do tempo foi representada como gráfico (suavizada por um *kernel* gaussiano) e expressa pela sua média e desvio padrão ao longo da simulação.

Foram denominados como células em disparo (*spiking cells* no artigo original de Hass et al.) os neurônios que apresentaram frequência média de disparo maior ou igual a 0,33 Hz, à semelhança de Hass, Hertäg e Durstewitz (2016). Em oposição, foram denominados de células sem disparo aquelas com frequência média de disparos menor que 0,33 Hz.

Os trens de disparo foram analisados para as PCs em disparo. Para cada célula, foram registrados os instantes de disparo  $t_k$ ,  $k = 1, \dots$ , e definiu-se os intervalos interdisparos (ISIs, da sigla em inglês para *interspike intervals*) como  $T_k = t_{k+1} - t_k$ ,  $k = 1, \dots$ . A estatística dos disparos de cada neurônio foi quantificada em termos das seguintes medidas, cujas distribuições foram representadas por histogramas:

- ISI médio,  $\overline{T_k}$ , onde a barra representa o valor médio;
- coeficiente de variação (CV) dos ISIs,  $CV_{\text{ISI}} = \sigma_T / \overline{T_k}$ , onde  $\sigma_T$  é o desvio padrão dos ISIs;
- função de autocorrelação normalizada dos ISIs,

$$C_{\text{ISI}}(j) = (\overline{T_k T_{k+j}} - \overline{T_k}^2) / \sigma_T.$$

Foi também calculada a correlação cruzada de Pearson com atraso  $\ell$  entre pares de neurônios, dada por (QUIROGA-LOMBARD; HASS; DURSTEWITZ, 2013),

$$\begin{aligned} \text{Corr}_{xy}(\ell) &= \frac{\frac{1}{M} \sum_{k=1}^M (x_k - \bar{x})(y_{k+\ell} - \bar{y})}{\sqrt{\sigma^2(x)\sigma^2(y)}} \\ &= \frac{p_{xy}(\ell) - p_x(\ell)p_y(\ell)}{\sqrt{p_x(\ell)(1-p_x(\ell))p_y(\ell)(1-p_y(\ell))}}, \end{aligned} \quad (3.1)$$

onde  $M$  é o número de janelas (*bins* em inglês) em que o eixo do tempo foi segmentado (segundo Hass et al., foram utilizadas janelas de 2 ms);  $x_k$  e  $y_k$  são vetores  $M$  dimensionais que representam os trens de disparo de dois neurônios diferentes (para cada janela  $k$ ,  $k = 1, \dots, M$ ,  $x_k$  representa o número de disparos do neurônio  $x$  na janela);  $p_z$  ( $z = x$  ou  $y$ ) é a probabilidade de um disparo do neurônio em qualquer janela,

$$p_z = \bar{z} = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M z_k;$$

$p_{xy}$  é a probabilidade conjunta de um disparo de  $x$  na janela  $k$  e de um disparo de  $y$  na janela  $k + \ell$ ,

$$p_{xy} = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M x_k y_{k+\ell};$$

e  $\sigma^2(z)$  é a variância, dada por

$$\sigma^2(z) = \frac{1}{M-1} \sum_{k=1}^M (z_k - \bar{z})^2 = p_z(1-p_z).$$

A correlação cruzada da rede, para cada atraso  $l$ , foi, então, calculada como o valor médio da correlação cruzada em (3.1) para 100 pares distintos de PCs em disparo escolhidas aleatoriamente. A autocorrelação da rede, por sua vez, foi tomada como o valor médio da correlação cruzada dos trens de disparo de 100 neurônios consigo mesmos, para cada atraso  $l$ . Também foram calculados os desvios padrões das correlações dos pares de trens de disparo.

A partir dos trens de disparo das PCs em disparo, também foi obtida a medida de sincronia  $\chi$  (GOLOMB; RINZEL, 1993; GOLOMB; HANSEL; MATO, 2001), calculada por

$$\chi(N) = \sqrt{\frac{\sigma^2(\bar{x})}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sigma^2(x_i)}}, \quad (3.2)$$

onde  $N$  é o número de células da população analisada,  $x_i$  é o vetor com o número de disparos por cada janela para o neurônio  $i$ ,  $\bar{x}$  é o vetor com o número médio de disparos de toda a população para cada janela e  $\sigma^2(x_i)$  é a variância, dada por



$$\sigma^2(x_i) = \frac{1}{M-1} \sum_{k=1}^M (x_{ki} - \bar{x}_i)^2,$$

onde  $x_{ki}$  é o número de disparos do neurônio  $i$  na janela  $k$  e

$$\bar{x}_i = \frac{1}{M} \sum_{k=1}^M x_{ki}$$

é o número médio de disparos do neurônio  $i$  pelas  $M$  janelas.

A medida de sincronia  $\chi(N)$  tem seu valor entre 0 e 1. Se todos os  $N$  neurônios forem completamente independentes,

$$\chi(N) = \mathcal{O}(1/\sqrt{N}),$$

onde o símbolo  $\mathcal{O}$  significa “da ordem de”. Por outro lado, se todos os neurônios se comportarem de forma idêntica, isto é, se  $x_{ki} = \bar{x}_k$  para todos os neurônios, então

$$\chi(N) = 1.$$

Desta forma, em geral,

$$\frac{1}{\sqrt{N}} \leq \chi(N) \leq 1.$$

Portanto, em um estado totalmente sincronizado  $\chi(N)$  é da ordem de 1 independentemente do número  $N$  de neurônios, enquanto que em um estado parcialmente sincronizado  $0 < \chi(N) < 1$ . Por causa disso, uma caracterização não ambígua do estado assíncrono só é possível no limite termodinâmico, ou seja, quando o número de neurônios é infinito. O estado assíncrono pode ser definido como aquele para o qual

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \chi(N) = 0.$$

Em contraste, todos os estados parcialmente síncronos tem  $\chi(\infty) > 0$ . Em função disso, todos os modelos de redes de neurônios, mesmo aqueles com  $N$  muito grande, possuem um certo grau de sincronia em sua atividade e o que se pode fazer é comparar os valores de  $\chi = (N)$  para diferentes modelos para determinar quais possuem maior ou menor grau de atividade síncrona.

### 3.2 Potencial de campo local - LFP

De forma análoga ao trabalho de Hass, Hertäg e Durstewitz (2016), o LFP foi estimado como a soma de todas correntes sinápticas (em pA) a cada instante, permitindo que correntes de carga positiva e negativa se cancelem. Essa estimativa é uma aproximação plausível quando a análise se restringe a uma pequena região do espaço, como no modelo deste estudo. A polaridade do sinal de LFP foi definida como oposta à da corrente sináptica

total, de forma que o descenso do LFP represente o aumento do fluxo sináptico de cargas positivas. Como não foram levadas em conta as constantes elétricas para o cálculo de LFP a partir da corrente sináptica, os valores foram expressos em unidades arbitrárias.

O LFP foi analisado no domínio da frequência através da densidade espectral de potência PSD (da abreviatura em inglês para *power spectral density*), também denominada como densidade espectral. A PSD é estimada neste trabalho com a função `scipy.signal.periodogram`, implementada no pacote SciPy (versão 1.9.3). Em uma série temporal ( $x_n$ ) de duração  $T$  com  $N$  elementos, o intervalo de amostragem é  $\Delta T = \frac{T}{N-1}$  (0,05 ms neste trabalho) e a frequência de amostragem é  $f_s = \frac{1}{\Delta T}$  (20 kHz neste trabalho). Para a frequência  $f(k) = \frac{k}{N \cdot \Delta T}$  (com  $k = 0, \dots, N-1$ ), a transformada de Fourier  $X(k)$  no tempo discreto é

$$X_k = \sum_{n=0}^{N-1} x_n \cdot e^{-i2\pi \frac{kn}{N}}, \quad (3.3)$$

onde  $i$  é a unidade imaginária.

A série ( $S_k$ ), com

$$(S_k) = |X_k|^2 \quad (3.4)$$

é o periodograma de ( $x_n$ ). A PSD é obtida então por

$$\text{PSD} = 2 \cdot \frac{\Delta T}{N} \cdot S(k) \quad k = 0, \dots, \frac{N}{2} \text{ se } N \text{ par} \quad (3.5)$$

$$k = 0, \dots, \frac{N-1}{2} \text{ se } N \text{ ímpar}, \quad (3.6)$$

onde cada  $k$  corresponde à frequência  $f(k) = \frac{k}{N \cdot \Delta T}$ . Devido à simetria da transformada de Fourier em torno de  $\frac{f_s}{2}$  (a série ( $x_n$ ) é composta apenas por números reais), o intervalo das frequências  $f(k)$  é restringido aos valores positivos entre 0 e  $\frac{f_s}{2} = \frac{1}{2\Delta T}$ , e o valor da densidade espectral para cada  $f$  neste intervalo é multiplicado por 2 (YOUNGWORTH; GALLAGHER; STAMPER, 2005; BISINA; AZEEZ, 2017).

A entropia espectral SE (da abreviatura em inglês para *spectral entropy*) foi definida como a entropia de Shannon do PSD, calculada por

$$\text{SE} = - \sum_{f=0}^{f_s/2} S(f), \quad (3.7)$$

onde  $S(f) = \begin{cases} P(f) \cdot \log(P(f)) & \text{se } P(f) > 0, \\ 0 & \text{se } P(f) = 0, \end{cases}$

onde  $P(f)$  é a potência calculada no PSD. A SE permite estimar o grau de atividade oscilatória por meio da uniformidade da distribuição de potência no domínio da frequência. Se a distribuição for uniforme,  $SE = 1$ ; se toda a potência estiver concentrada em uma única frequência,  $SE = 0$  (PENA; ZAKS; ROQUE, 2018).

### 3.3 Variáveis de membrana

Para o conjunto de todos os neurônios da rede e para os grupos PC e IN em separado, foram obtidos os valores médios de  $V$  e de  $w$  a cada instante. Para cada um dos conjuntos, foram obtidos os traçados e foram calculadas a média e o desvio padrão das séries temporais dos valores médios de  $V$  e  $w$ .

Também foi calculado o valor do travamento de fases PLV (da sigla em inglês para *phase locking value*) para o conjunto de todas as células e para os grupos PC e IN em separado. Primeiramente, a evolução de  $V$  para as células em disparo foi filtrada entre 0,5-30 Hz e transformada em fase pela transformada de Hilbert. Para cada um dos conjuntos de neurônios, as sequências de fase foram comparadas duas a duas (limitando a 100 células por conjunto, escolhidas aleatoriamente, para representatividade da amostra e factibilidade computacional), e o PLV foi calculado como

$$PLV = \frac{1}{N_P} \sum_{\substack{x,y \in P \\ x \neq y}} \left| \frac{1}{T_0} \sum_{t=0}^{T_0} \Delta T \cdot e^{i(\theta_x(t) - \theta_y(t))} \right|, \quad (3.8)$$

onde  $x$  e  $y$  são células distintas do conjunto  $P$  de neurônios,  $N_P$  é o tamanho do conjunto  $P$ ,  $T_0$  é a duração do trecho em análise,  $\Delta T$  é o tamanho do passo computacional,  $\theta_x$  e  $\theta_y$  são as séries temporais das fases de  $x$  e  $y$ , e  $i$  é a unidade imaginária (LACHAUX *et al.*, 1999; AYDORE; PANTAZIS; LEAHY, 2013).

### 3.4 Alternância de estados UP e DOWN

Para a caracterização dos estados UP e DOWN na variante  $C$  do modelo (ver Seção 4.4), foi utilizado o modelo oculto de Markov *HMM* (da sigla em inglês para *hidden Markov model*) (RABINER, 1989; CHEN *et al.*, 2009; MCFARLAND; HAHN; MEHTA, 2011; JERCOG *et al.*, 2017). A variante do HMM utilizada foi a chamada HMM-Poisson (ZUCCHINI; MACDONALD, 2009), para a qual a distribuição de probabilidade das emissões (ver abaixo) é de Poisson. O método foi implementado com o uso da função `hmmlearn.hmm.PoissonHMM` do pacote `hmmlearn` para Python (versão 0.2.8)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <https://hmmlearn.readthedocs.io/en/latest/tutorial.html>.

O objetivo do HMM é estimar a evolução de um estado  $X$  que não pode ser observado diretamente (e por isso denominado oculto) a partir da observação da evolução de uma variável observável  $\mathcal{O}$ , cuja evolução é determinada por  $X$ . Assim, dada uma sequência de  $N$  observações da variável  $\mathcal{O}$ ,  $(\mathcal{O}(0), \dots, \mathcal{O}(N-1))$ , o HMM estima a sequência de estados ocultos  $X(x(0), \dots, x(N-1))$  com maior probabilidade de determinar  $\mathcal{O}$ .

Por simplificação, considere o exemplo em que se quer saber, em dias consecutivos, se um dado animal está doente ( $D$ ) ou saudável ( $S$ ) com base em três possíveis comportamentos: o animal estar agressivo ( $Ag$ ); o animal estar sonolento ( $Sn$ ); ou o animal estar dócil ( $Dc$ ).  $D$  e  $S$  são os estados ocultos  $X$ , pois não são observados diretamente neste exemplo, e os comportamentos  $Ag$ ,  $Sn$  e  $Dc$  são os três valores possíveis da variável observada  $\mathcal{O}$ . Em cada dia, o animal apresenta um comportamento observado  $\mathcal{O}$  determinado pelo estado oculto  $x$  de estar doente ou saudável. Uma possível sequência de comportamentos observados ao longo de uma semana é  $Ag, Sn, Sn, Sn, Dc, Dc, Ag$ , e uma possível sequência de estados ocultos estimada pelo HMM é  $D, D, S, S, S, S, D$ .

O estimador do HMM é definido por três metaparâmetros:  $\Pi$  (probabilidade inicial de cada estado),  $A$  (matriz de transição) e  $B$  (matriz ou função de emissão). Nesse exemplo, no primeiro dia o estado oculto ( $x(0)$ ) tem probabilidade  $\Pi_0$  de ser  $D$  e probabilidade  $\Pi_1$  de ser  $S$ . A cada dia, a probabilidade de o animal evoluir do estado  $x_i(k)$  ( $S$  ou  $D$ ) para o estado  $x_i(k+1)$  ( $S$  ou  $D$ ) é a probabilidade de transição  $a_{i,l}$ . O conjunto das probabilidades  $a_{i,l}$  é a matriz de transição

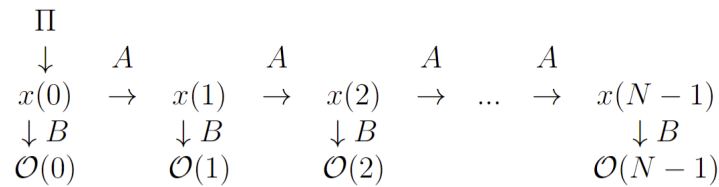
$$\begin{array}{cc}
 & \text{dia } k \\
 & D \quad S \\
 & \downarrow \quad \downarrow \\
 A = & \begin{pmatrix} a_{0,0} & a_{0,1} \\ a_{1,0} & a_{1,1} \end{pmatrix} \begin{array}{l} \rightarrow D \\ \rightarrow S \end{array} \quad \text{dia } k+1,
 \end{array}$$

e a sucessão das transições  $A$  ao longo do período de observação é uma cadeia de Markov de primeira ordem (de estados ocultos, por isso o nome do algoritmo). Em cada dia  $k$ , para um dado estado oculto  $x_j(k)$  ( $D$  ou  $S$ ), a probabilidade de se observar o comportamento  $\mathcal{O}_i$  ( $Ag$ ,  $Sn$  ou  $Dc$ ) é a probabilidade de emissão  $b_{i,j}$ . O conjunto das probabilidades  $b_{i,j}$  é a matriz de emissão

$$\begin{array}{cc}
 & D \quad S \\
 & \downarrow \quad \downarrow \\
 B = & \begin{pmatrix} b_{0,0} & b_{0,1} \\ b_{1,0} & b_{1,1} \\ b_{2,0} & b_{2,1} \end{pmatrix} \begin{array}{l} \rightarrow Ag \\ \rightarrow Sn \\ \rightarrow Dc \end{array}
 \end{array}$$

A figura 14 esquematiza a transição dos estados  $x_0, \dots, x_{N-1}$  e a emissão dos comportamentos  $\mathcal{O}_0, \dots, \mathcal{O}_{N-1}$ . Para dada sequência de observação  $\mathcal{O}$  e dado conjunto  $(\Pi, A$  e  $B)$ , a estimativa da sequência de estados ocultos  $X$  com maior probabilidade de determinar  $\mathcal{O}$  e a estimativa da verossimilhança (*likelihood*) do modelo é feita pelo algoritmo de Viterbi (VITERBI, 1967); e para dado conjunto de observações  $\mathcal{O}$ , o conjunto dos modelos do parâmetro são otimizados pelo algoritmo de Baum-Welch (BAUM *et al.*, 1970; RABINER, 1989), que é um algoritmo de maximização de expectativa. Ao final, o modelo  $(\Pi, A$  e  $B)$  otimizado estima a sequência de estados ocultos  $X$  que tem probabilidade máxima de determinar  $\mathcal{O}$ .

Figura 14 – Esquematização da transição dos estados ocultos  $x$  e da emissão das variáveis observadas  $\mathcal{O}$  definidas pelos metaparâmetros  $\Pi$  (probabilidades dos estados iniciais),  $A$  (matriz de transição) e  $B$  (matriz de emissão) do HMM.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Em uma rede de neurônios, os estados UP e DOWN correspondem aos dois estados ocultos que podem ser observados diretamente, mas cuja evolução se busca estimar pela observação da atividade da rede. Na análise da variante  $C$  do modelo (ver Seção 4.4), o período de simulação foi dividido em janelas de 1 ms e a variável de observação  $\mathcal{O}$  foi tomada como a quantidade total de disparos na rede em cada janela de tempo (assim,  $\mathcal{O}$  pode ser qualquer número inteiro não negativo). O estado inicial  $\Pi$  e a matriz de transição  $A$  são definidas na mesma forma que no exemplo acima. Em vez de uma matriz de emissão, para dado estado  $x_i$  (UP ou DOWN) a probabilidade da observação  $\mathcal{O} = C \in \mathbb{Z}_+$  ( $C$  representa a contagem de disparos na janela de tempo) é calculada pela função de emissão, que no caso deste trabalho foi assumida como do tipo de Poisson,

$$P(C, \lambda_i) = \frac{\lambda_i^C e^{-\lambda_i}}{C!}, \quad (3.9)$$

onde  $P$  é a função massa de probabilidade do processo de Poisson e  $\lambda_i = E(\mathcal{O}|x_i)$  é o valor esperado da contagem de disparos no estado  $x_i$  (UP e DOWN). Assim, o algoritmo do HMM-Poisson otimiza os metaparâmetros  $\Pi$  (probabilidade inicial dos estados UP e DOWN),  $A$  (matriz de transição para os estados UP e DOWN entre duas janelas consecutivas de tempo) e  $P$  (função de emissão), que é definida por  $\lambda_0$  e  $\lambda_1$  (para a contagem esperada de disparos nos estados UP e DOWN, respectivamente). Após a obtenção do estimador, o algoritmo estima a sequência de estados (p.ex. UP, UP, UP, DOWN, DOWN,

DOWN, DOWN, UP) que tenha a probabilidade máxima de produzir a sequência de contagem de disparos observada (p.ex. 45, 34, 23, 10, 2, 1, 10, 20).

## 4 RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados os resultados de simulações para a configuração original de parâmetros do modelo de Hass et al. e três variantes estudadas. Ao longo deste trabalho de mestrado, diversas variantes do modelo original, com diferentes combinações de parâmetros, foram exploradas. Nesta dissertação são apresentadas apenas três variantes que produziram resultados interessantes, gerando alterações no padrão de atividade de disparo, no LFP e na evolução dos parâmetros de membrana ( $V$  e  $w$ ) dos neurônios.

O modelo com os parâmetros originais produz atividade assíncrona e irregular. As variantes apresentadas aqui foram denominadas variantes  $A$ ,  $B$  e  $C$ . A variante  $A$  corresponde a uma rede hiperativa com amplas flutuações de atividade; a variante  $B$  corresponde a uma rede com atividade epileptiforme; e a variante  $C$  corresponde a uma rede com atividade oscilatória e alternância entre estados UP e DOWN.

Todos os resultados apresentados a seguir foram obtidos a partir de 30 simulações independentes de cada versão do modelo, original ou variantes  $A$ ,  $B$  e  $C$ . As simulações tiveram duração de 11 s; o intervalo de 0 a 1 s foi descartado devido ao regime transiente inicial, e o período restante de 1 a 11 s foi utilizado para o cálculo das medidas de atividade. Os resultados numéricos foram expressos como média amostral e erro padrão da média (EPM). Para as medidas de desvio padrão ( $\sigma$ ) que expressam variabilidade dentro de uma simulação (p.ex.  $\sigma$  dos coeficientes de variação dos intervalos interdisparos e  $\sigma$  da evolução temporal de  $V$ ), foram apresentados os valores mínimo e máximo encontrados nas 30 simulações.

Neste capítulo apenas apresenta-se os resultados; as discussões e comentários a respeito deles são deixadas para o Capítulo 5.

### 4.1 Modelo com parâmetros originais

A reprodução e a replicação de resultados de simulações de modelos computacionais é um dos problemas mais importantes da neurociência computacional e não deve ser subestimado (PENG, 2011; BENUREAU; ROUGIER, 2018; MIKOWSKI; HENSEL; HOHOL, 2018). Trabalhos de replicação e reprodução de resultados de simulações de modelos computacionais em neurociência são cada vez mais necessários e há uma demanda crescente por tais estudos (CROOK *et al.*, 2020).

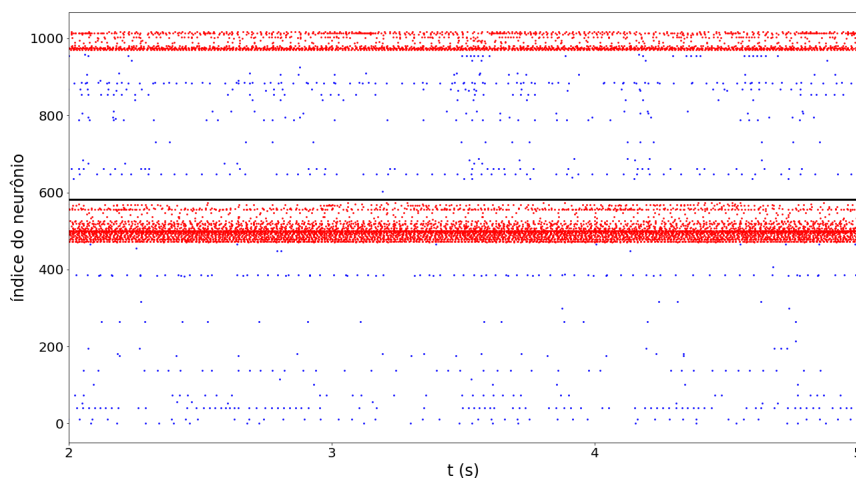
Esta dissertação oferece sua contribuição a este problema ao fazer a replicação dos resultados apresentados no artigo original de Hass, Hertäg e Durstewitz (2016). Aqui, usa-se o termo “replicação” no sentido definido por Benureau e Rougier (2018), isto é, no

de obter os mesmos resultados usando uma plataforma e um código diferentes do original. Segundo as definições de Benureau e Rougier (2018), a “reprodução” de um resultado seria a re-obtenção dos mesmos resultados ao rodar o código original. Deve-se notar, no entanto, que há um debate ativo na comunidade a respeito da melhor terminologia a ser adotada (PLESSER, 2018)

Em geral, a replicação de um estudo é uma maneira excelente de identificar hipóteses ocultas ou erros na implementação original (OBERLÄNDER; BOUHADJAR; MORRISON, 2022). Para a replicação dos resultados mostrados a seguir, foi necessário destrinchar meticulosamente o código original depositado por Hass et al. no repositório ModelDB, pois algumas informações importantes para reimplementar o modelo não estão descritas, ou estão descritas apenas superficialmente, no artigo original. A replicação foi bem sucedida, conforme pode-se verificar por comparação direta entre os gráficos e tabelas apresentados abaixo e os do artigo original (HASS; HERTÄG; DURSTEWITZ, 2016).

Os primeiros resultados replicados são o *raster plot*, que mostra a atividade de disparos da rede (Figura 15), e os traçados da voltagem  $V$  para diferentes tipos de célula do modelo (Figura 16). A maioria dos neurônios, e particularmente das PCs, apresenta taxa de disparos pequena ou nula e sem correlação temporo-espacial. A Tabela 20 indica a proporção de células em disparo (frequência  $\geq 0,33$  Hz) e a frequência média de disparos nas simulações e a Figura 17 mostra a evolução temporal da frequência instantânea de disparos.

Figura 15 – *Raster plot* de uma simulação com o conjunto original de parâmetros. Os pontos em azul representam os disparos das PC e os pontos em vermelho representam os disparos dos IN. A barra horizontal preta separa os disparos dos neurônios da camada L2/3 (abaixo) dos neurônios da camada L5 (acima).



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

A seguir, foram analisadas as estatísticas dos ISIs das PCs em disparo. A distribuição do valor médio dos ISIs para cada célula (Figura 18) segue uma curva decrescente com

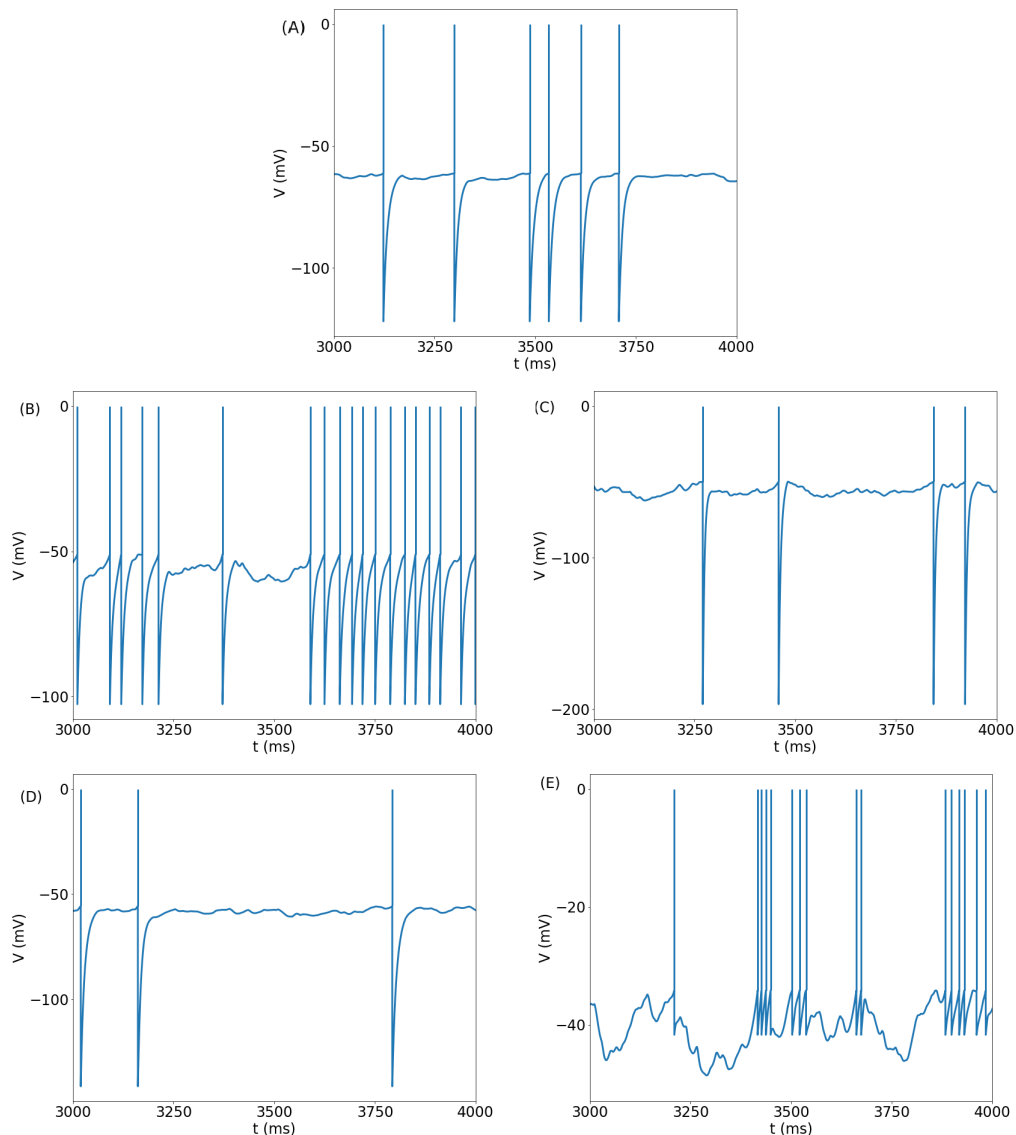


Tabela 20 – Atividade de disparo em 30 simulações com o conjunto original de parâmetros.

Células	Fração de células em disparo (média $\pm$ EPM)	Frequência de disparos (Hz) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )
PC	8,79% $\pm$ 0,46%	0,46 $\pm$ 0,02   0,17 - 0,53
IN	67,49% $\pm$ 0,59%	18,60 $\pm$ 0,10   4,29 - 4,83
Todas	17,75% $\pm$ 0,45%	3,22 $\pm$ 0,03   0,69 - 0,95

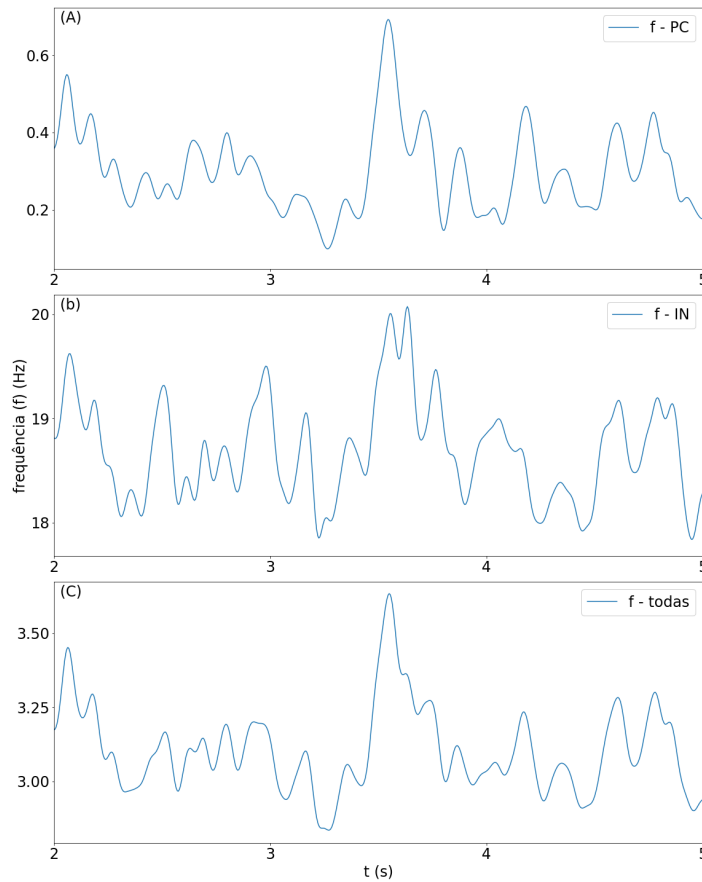
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 16 – Evolução de  $V$  para células escolhidas aleatoriamente do modelo com o conjunto original de parâmetros. (A). PC. (B). IN-L. (C). IN-CL. (D). IN-CC. (E). IN-F. Os segmentos verticais que se estendem até  $V = 0$  mV representam os disparos e foram inseridos entre  $V_{up}$  e 0 mV para melhor visualização.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 17 – Frequência de disparos instantânea em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. (A). PC; (B). IN; C Todas as células. Séries suavizadas com *kernel* gaussiano ( $\sigma = 25$  ms).

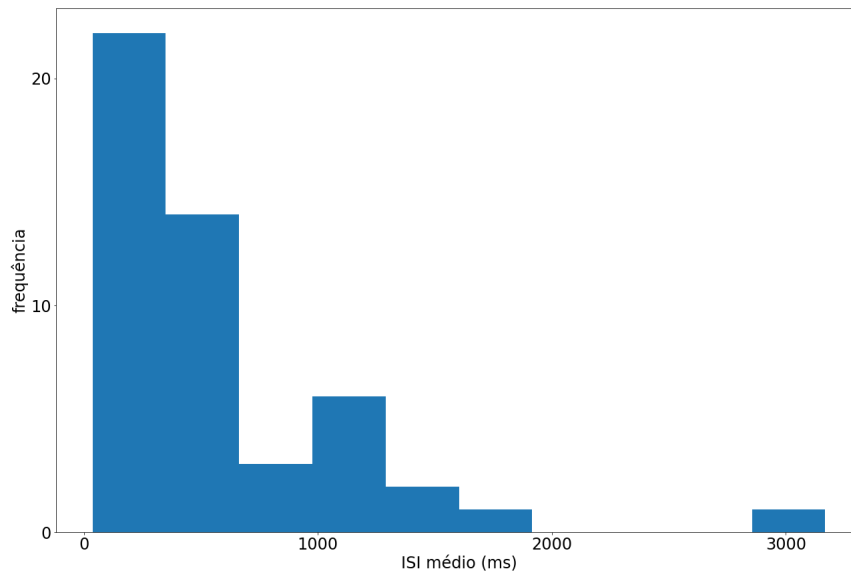


Fonte: elaborado pelo autor (2023).

cauda longa e média e desvio padrão de valores comparáveis (média: 591,57 ms; EPM: 15,30 ms;  $\sigma$  em cada simulação: 398.48 ms a 788.22 ms). A distribuição dos CVs dos ISIs tem média próxima a 1 (média: 0,936, EPM: 0,006,  $\sigma$  em cada simulação: 0,253 a 0,396). A correlação cruzada de Pearson para pares de PCs em disparo (Figura 19a) apresenta valores bastante baixos, com pico em torno dos atrasos  $\ell = 5-10$  ms e decaimento gradual em direção a 0, chegando a um valor negativo para atraso de 150 ms e continuando a cair até atingir o valor mínimo para atraso de 240 ms. A partir daí, a correlação cruzada volta a subir e permanece próxima a zero (para atraso nulo, média: 0,0017, EPM: 0,0001,  $\sigma$  em cada simulação: 0,0142 a 0,0191). A autocorrelação (Figura 19b) tem valor máximo igual a 1 para atraso zero, apresentando descenso rápido e curto para valores negativos entre 5 e 15 ms (correspondente ao período de refratariedade absoluta). Em seguida, ela volta a assumir valores positivos até atingir máximo para o atraso de 45 ms, voltando a decair e permanecendo próxima a 0 para atrasos maiores. A medida de sincronia  $\chi$  para os trens de disparo das PCs teve média de 0,0184 e EPM igual a 0,0007.

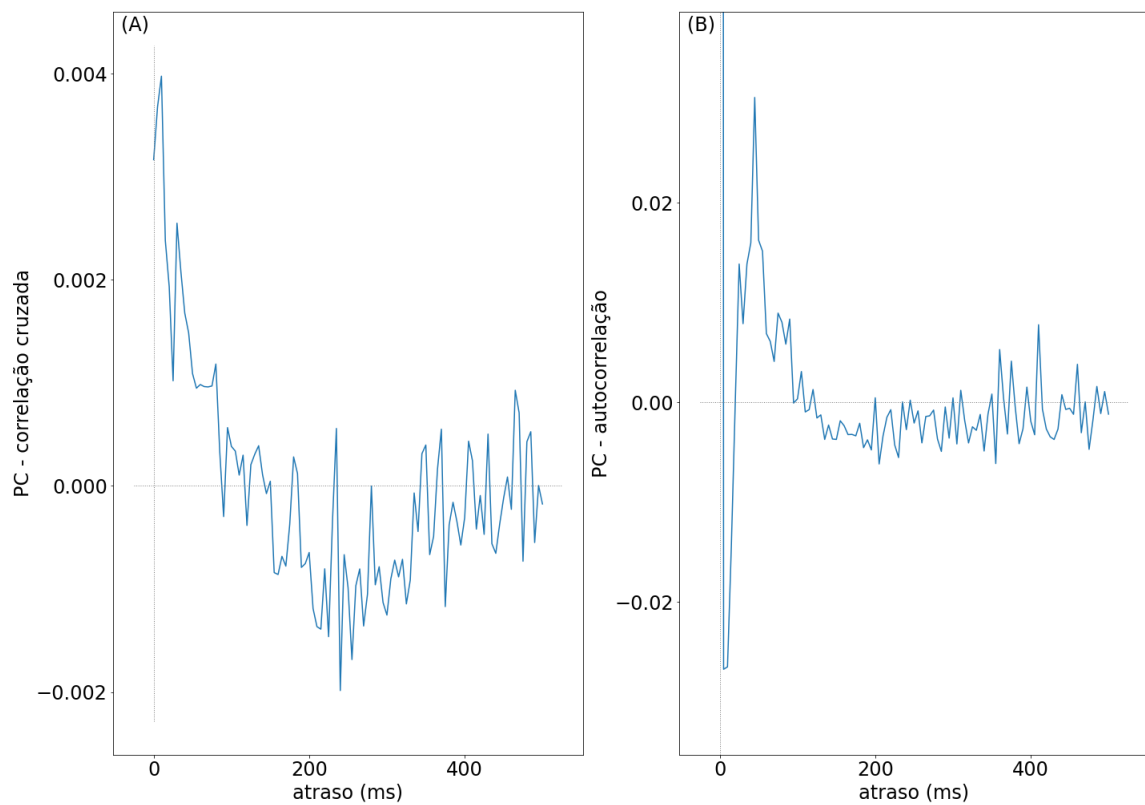
O LFP apresenta traçado com serrilhado irregular de baixa amplitude (Figura 20).

Figura 18 – Histograma da distribuição dos ISIs médios das PCs em disparo em uma simulação com o conjunto original de parâmetros.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

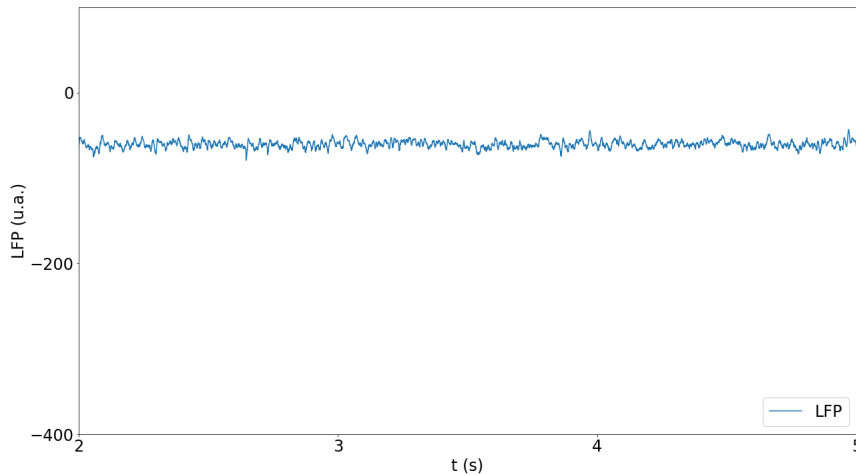
Figura 19 – Medidas de correlação dos trens de disparos das PCs em disparo em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. (A). Correlação cruzada. (B). Autocorrelação.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

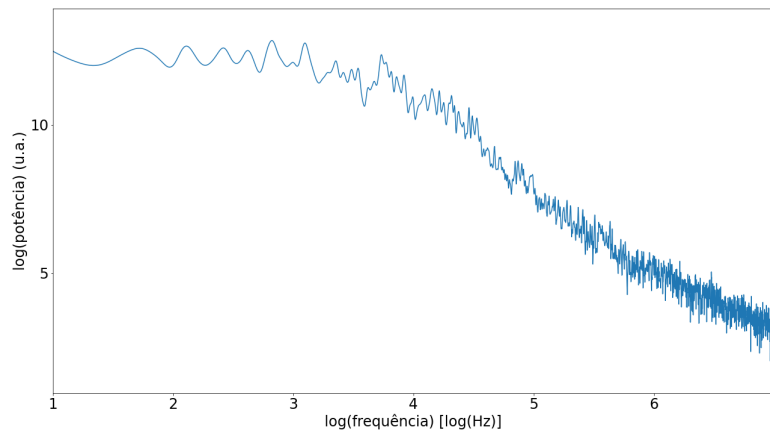
A densidade espectral (PSD) do LFP (figura 21) segue a lei de potência ( $P \approx 1/f^\alpha$ ) com  $\alpha \approx 1$  para frequências abaixo de 60 Hz e  $2 < \alpha < 3$  para frequências acima de 60 Hz (Figura 21). A entropia espectral do LFP teve média amostral de 0,548 (erro padrão da média: 0,002).

Figura 20 – LFP de uma simulação com conjunto original de parâmetros.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 21 – Densidade espectral do LFP em uma simulação com o conjunto original de parâmetros.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Os neurônios apresentam valor médio de  $V$  igual a  $-61,56$  mV ( $10,67$  mV abaixo do valor médio do limiar,  $\bar{V}_T = -50,89$  mV) e  $\sigma$  entre  $0,25$  e  $0,33$ . Os neurônios em disparo apresentam valor médio de  $V$  mais elevado e  $\bar{V}_T$  mais baixo ( $-60,64$  mV e  $-55,19$  mV respectivamente, com  $5,45$  mV de diferença) e variações mais amplas de valores ( $\sigma$  entre  $0,72$  e  $1,21$ ). A Tabela 21 mostra as médias e os desvios padrões ( $\sigma$ ) das séries temporais de  $V$  e a média da distribuição de  $V_T$ . Os gráficos na Figura 22 mostram as evoluções temporais do valor médio de  $V$ .

Tabela 21 – Medidas da evolução de  $V$  e da distribuição de  $V_T$  em 30 simulações com o conjunto original de parâmetros.

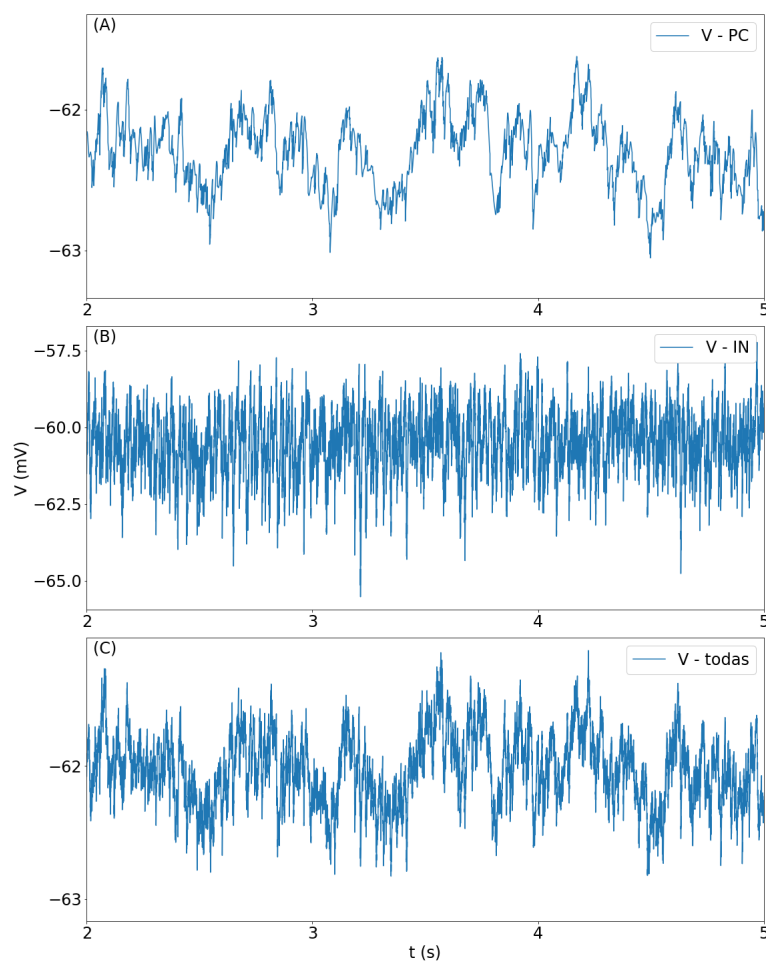
Grupo	Células	$V$ (mV) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )	$V_T$ (mV) (média $\pm$ EPM)
PC	Em disparo	$-59,06 \pm 0,15$   0,68 a 1,61	$-56,36 \pm 0,13$
	Sem disparo	$-62,04 \pm 0,05$   0,45 a 1,44	$-50,24 \pm 0,04$
	Todas	$-61,77 \pm 0,06$   0,24 a 0,36	$-50,77 \pm 0,04$
IN	Em disparo	$-61,79 \pm 0,19$   1,14 a 1,81	$-54,41 \pm 0,14$
	Sem disparo	$-57,60 \pm 0,17$   0,45 a 1,44	$-45,76 \pm 0,04$
	Todas	$-60,43 \pm 0,10$   0,81 a 1,14	$-51,59 \pm 0,09$
Todas	Em disparo	$-60,64 \pm 0,14$   0,72 a 1,21	$-55,19 \pm 0,10$
	Sem disparo	$-61,77 \pm 0,05$   0,24 a 0,38	$-49,97 \pm 0,04$
	Todas	$-61,56 \pm 0,06$   0,25 a 0,33	$-50,89 \pm 0,03$

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

O valor médio do PLV para as PCs foi de 0,325 (EPM: 0,003). Para as INs, o valor médio do PLV foi de 0,182 (EPM: 0,002). Para o conjunto de todas as células, o valor médio do PLV foi de 0,293 (EPM: 0,003). A média da medida de sincronia  $\chi$  de  $V$  foi de 0,0030 (EPM: 0,0001).

A variável de adaptação  $w$  manteve valor médio baixo ao longo das simulações, com pequenas flutuações. Os maiores valores médios e as maiores flutuações foram observadas para as PCs em disparo e para os INs (Tabela 22). A evolução temporal do  $w$  médio é representada nos gráficos na Figura 23.

Figura 22 – Evolução de  $V$  médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de  $V$  em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células.



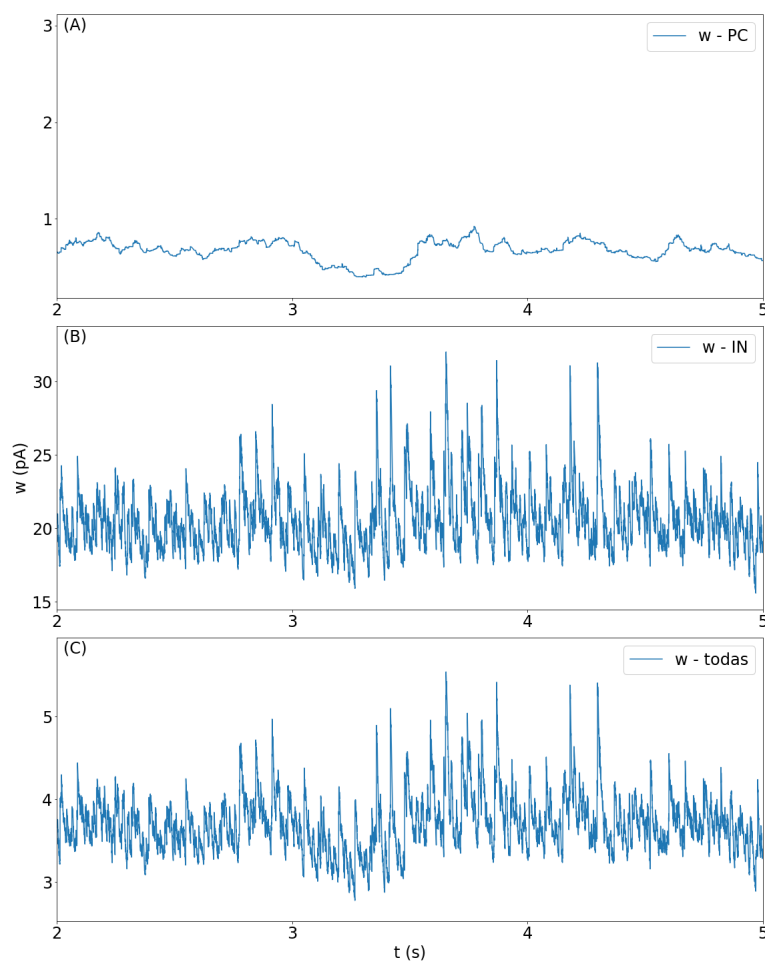
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 22 – Medidas da evolução de  $w$  para 30 simulações com o conjunto original de parâmetros.

Grupo	Células	$w$ (pA) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )
PC	Em disparo	11,254 $\pm$ 0,731   1,524 a 12,753
	Sem disparo	0,007 $\pm$ 0,001   0,003 a 0,024
	Todas	0,967 $\pm$ 0,059   0,062 a 0,615
IN	Em disparo	31,094 $\pm$ 0,751   1,199 a 5,947
	Sem disparo	2,078 $\pm$ 0,436   0,038 a 10,242
	Todas	21,620 $\pm$ 0,460   0,789 a 4,340
Todas	Em disparo	22,829 $\pm$ 0,556   1,215 a 3,959
	Sem disparo	0,132 $\pm$ 0,0254   0,008 a 0,587
	Todas	4,118 $\pm$ 0,088   0,158 a 0,677

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 23 – Evolução de  $w$  médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de  $w$  em uma simulação com o conjunto original de parâmetros. (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).



## 4.2 Variante A - Rede hiperativa com flutuações amplas

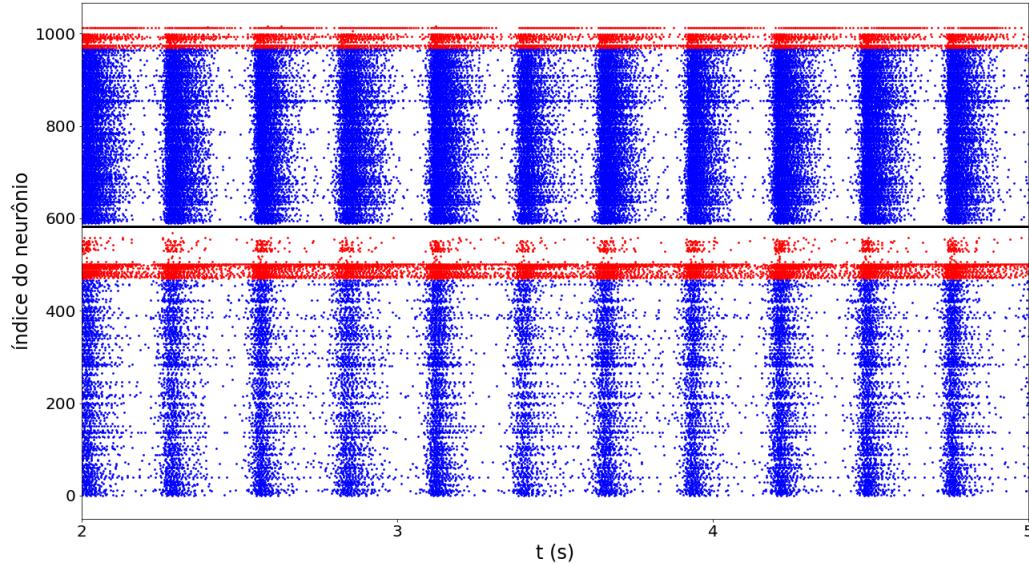
A primeira variante do modelo, denominada variante *A*, é definida por modificações nos seguintes parâmetros em relação ao modelo original: (i) correntes de fundo injetadas nos neurônios; (ii) condutâncias máximas das sinapses; e (iii) constantes de tempo de subida e descida das condutâncias sinapses. Elas estão mostradas abaixo:

- Correntes de fundo ( $I_{\text{fundo}}$ ): PC L2/3: 250pA; PC L5: 80pA; todos IN: 0pA;
- Condutâncias sinápticas máximas  $g_X^{\text{max}}$ :
  - $g_{\text{AMPA}}^{\text{max}}$  e  $g_{\text{NMDA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nas PC L2/3: multiplicados por 1,7;
  - $g_{\text{AMPA}}^{\text{max}}$  e  $g_{\text{NMDA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nos IN: multiplicados por 0,7;
  - $g_{\text{GABA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nas PC: multiplicados por 0,5;
  - $g_{\text{GABA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nos IN-L e IN-L<sub>d</sub>: multiplicados por 3;
  - $g_{\text{GABA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nos IN-CL, IN-CL<sub>AC</sub>, IN-CC e IN-F: multiplicados por 1,5;
- Constantes de tempo de descida das condutâncias sinápticas  $\tau_{\text{off}}^X$ :
  - $\tau_{\text{off}}^{\text{AMPA}}$  e  $\tau_{\text{off}}^{\text{NMDA}}$  dos canais pós-sinápticos dos IN: multiplicados por 1,2;
  - $\tau_{\text{off}}^{\text{GABA}}$  dos receptores pós-sinápticos das PC: multiplicados por 2;
  - $\tau_{\text{off}}^{\text{GABA}}$  dos receptores pós-sinápticos dos IN: multiplicados por 1,1;
- Constantes de tempo de subida das condutâncias sinápticas  $\tau_{\text{on}}^X$ :
  - $\tau_{\text{on}}^{\text{AMPA}}$  e  $\tau_{\text{on}}^{\text{NMDA}}$  dos receptores pós-sinápticos dos IN: multiplicados por 1,2.

O *raster plot* da variante *A* (Figura 24) mostra atividade aumentada com grandes ondas de excitação. Os neurônios apresentam, individualmente, atividade aumentada (Figura 25), com rajadas de disparos coincidentes com as flutuações amplas da rede. A frequência média de disparos e a fração de células em disparos é maior para as PCs e menor para as INs na variante *A* em comparação ao modelo com os parâmetros originais (Tabela 23). A evolução temporal das frequências instantâneas dos grupos de neurônios da rede está mostrada nos gráficos da Figura 26.

De modo semelhante ao modelo com os parâmetros originais, a distribuição dos ISIs médios das PCs em disparos na variante *A* segue uma curva decrescente com cauda longa (Figura 27). A média e o desvio padrão foram menores na variante *A* (média: 147,52 ms; EPM: 4,96 ms;  $\sigma$  em cada simulação: 222,20 a 444,83) do que no modelo com parâmetros originais (devido à frequência média de disparos ser maior). Os CVs dos ISIs também se

Figura 24 – *Raster plot* de uma simulação com a variante *A*. Os pontos em azul representam os disparos das PC e os pontos em vermelho representam os disparos dos IN. A barra horizontal preta separa os disparos dos neurônios da camada L2/3 (abaixo) dos neurônios da camada L5 (acima).



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

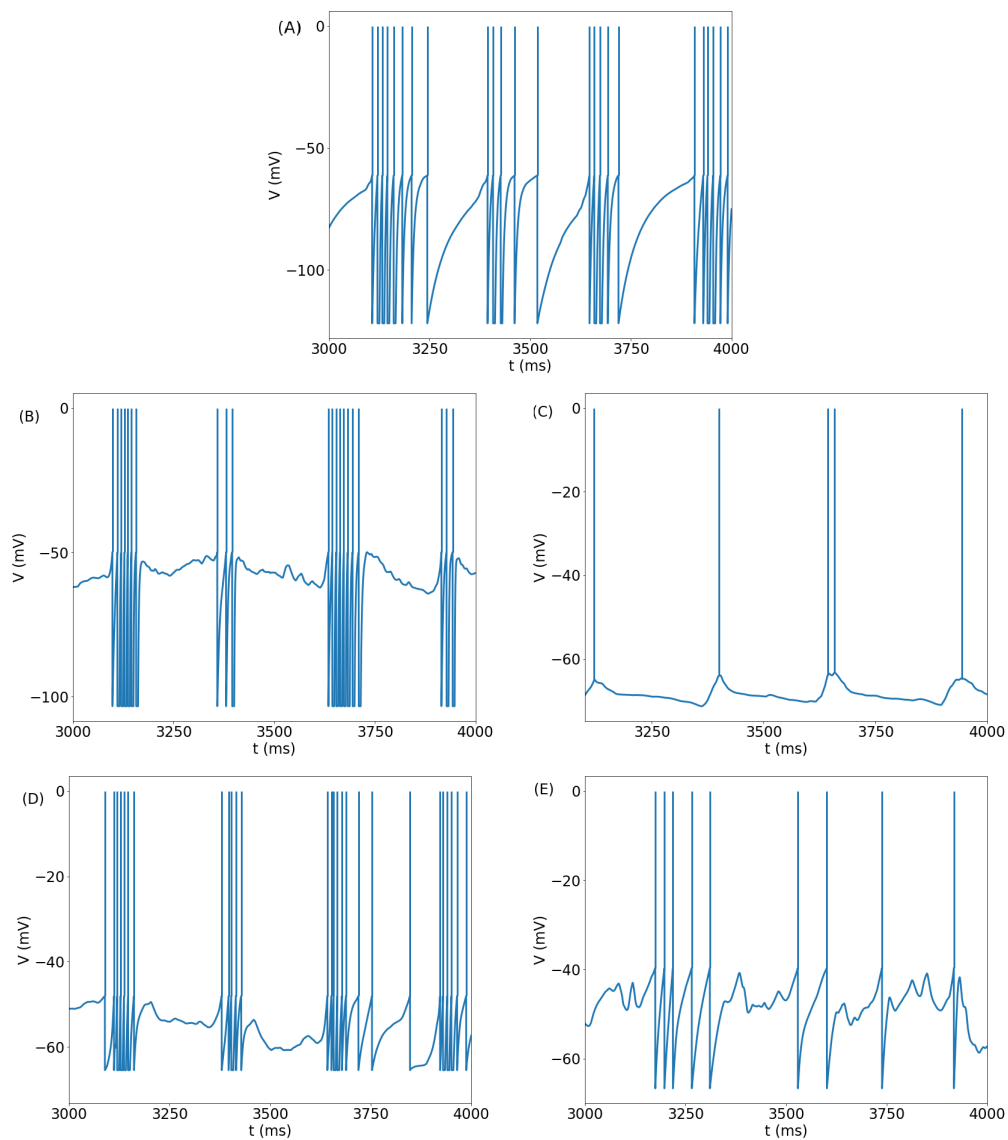
Tabela 23 – Atividade de disparo em 30 simulações com a variante *A*.

Células	Fração de células em disparo (média $\pm$ EPM)	Frequência de disparos (Hz) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )
PC	86,15% ( $\pm$ 0,50%)	20,92 $\pm$ 0,47   14,88 a 25,71
IN	62,00% ( $\pm$ 0,52%)	18,51 $\pm$ 0,19   10,42 a 14,34
Todas	82,46% ( $\pm$ 0,48%)	20,55 $\pm$ 0,42   14,16 a 23,80

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

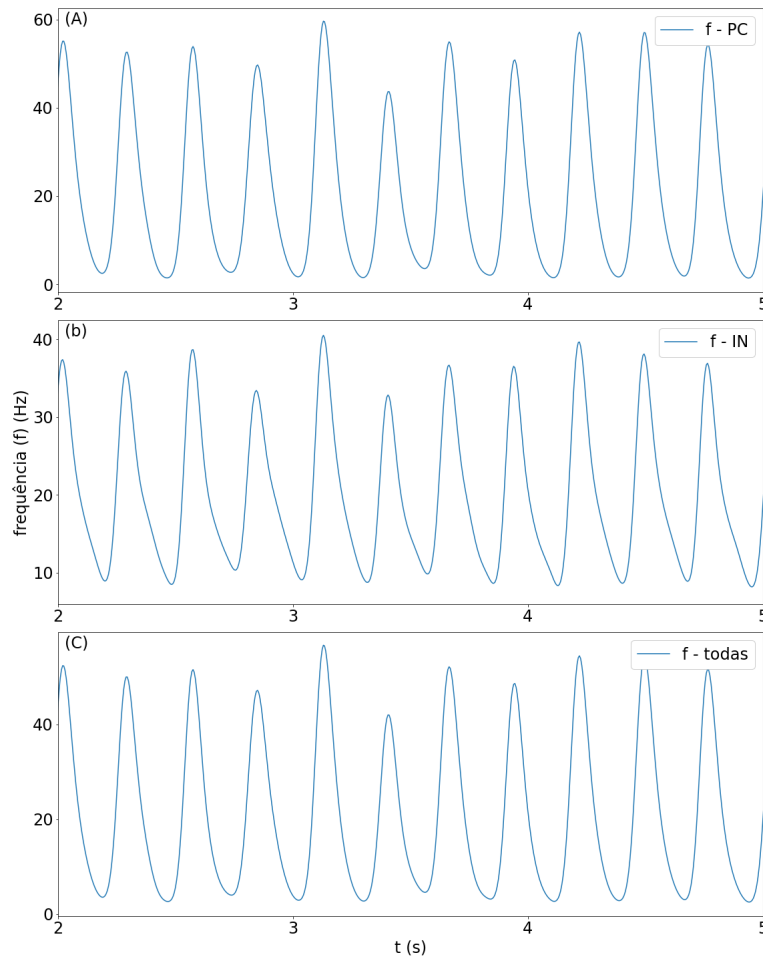
distribuem próximos a 1 (média: 1,295; EPM: 0,014;  $\sigma$  em cada simulação: 0,296 a 0,430). A correlação cruzada de Pearson para a variante *A* possui uma curva bem mais suave que a do modelo original (Figura 28a). Seu valor máximo ocorre para o atraso nulo (média: 0,0574; EPM: 0,0016;  $\sigma$  das simulações: 0,0311 a 0,0393); em seguida, decai até 0 para atraso entre 55 e 60 ms; assume valores negativos com mínimo para atraso de 135 ms; volta a crescer, assumindo novamente valores positivos, com máximo para o atraso de 275 ms (com valor semelhante ao do atraso nulo); e segue flutuando para atrasos maiores. A autocorrelação também possui uma curva suave de variação com  $\ell$  (Figura 28b). Seu valor máximo, igual a 1, ocorre para o atraso nulo; em seguida, ela decai abruptamente em torno de 5 ms (período de refratariedade) e retorna aos valores positivos com novo pico para atraso de 10 ms; decai gradualmente para 0 até o atraso de 50 ms; assume valores negativos até o valor mínimo para o atraso de 135 ms; volta a crescer até chegar ao novo

Figura 25 – Evolução de  $V$  em células da variante  $A$ . (A). PC. (B). IN-L. (C). IN-CL. (D). IN-CC. (E). IN-F. Os segmentos verticais que se estendem até  $V = 0$  mV representam os disparos e foram inseridos entre  $V_{up}$  e 0 mV para melhor visualização.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 26 – Frequência de disparos instantânea em uma simulação com a variante *A*. (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células. Séries suavizadas com *kernel* gaussiano ( $\sigma = 20$  ms).



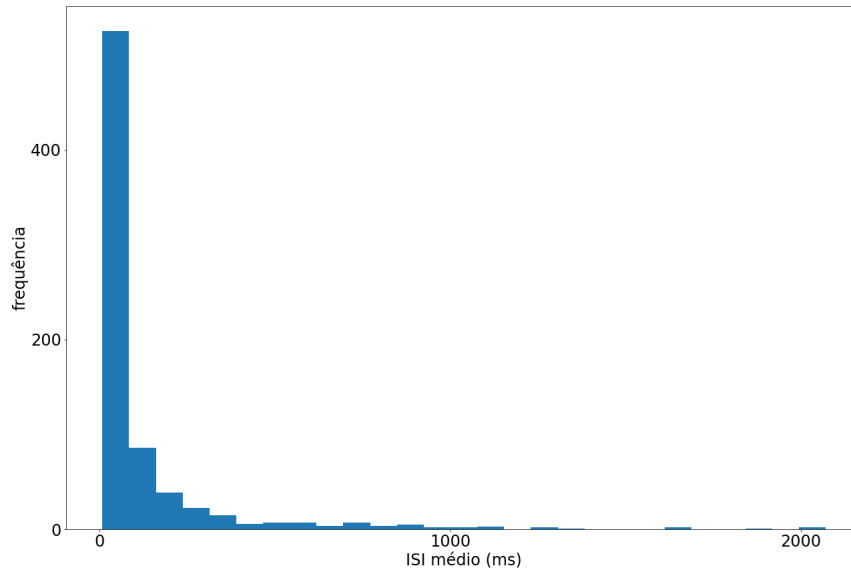
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

pico positivo para o atraso de 275 ms (com valor semelhante ao pico para atraso de 10 ms); e segue com oscilações amplas para atrasos maiores. A medida de sincronia  $\chi$  para os trens de disparos das PCs teve média de 0,156 (EPM: 0.006), um valor bem superior ao registrado para o modelo original.

O LFP (Figura 29) apresenta oscilações amplas que refletem as ondas de hiperexcitação da rede. Em comparação ao modelo com parâmetros originais, o PSD da variante *A* (Figura 30) tem potência maior para as frequências abaixo de 60Hz, e segue, nessa faixa, um traçado com concavidade para baixo. A entropia espectral do LFP foi menor na variante *A* (média: 0,323, EPM: 0,007) em comparação com o modelo com os parâmetros originais.

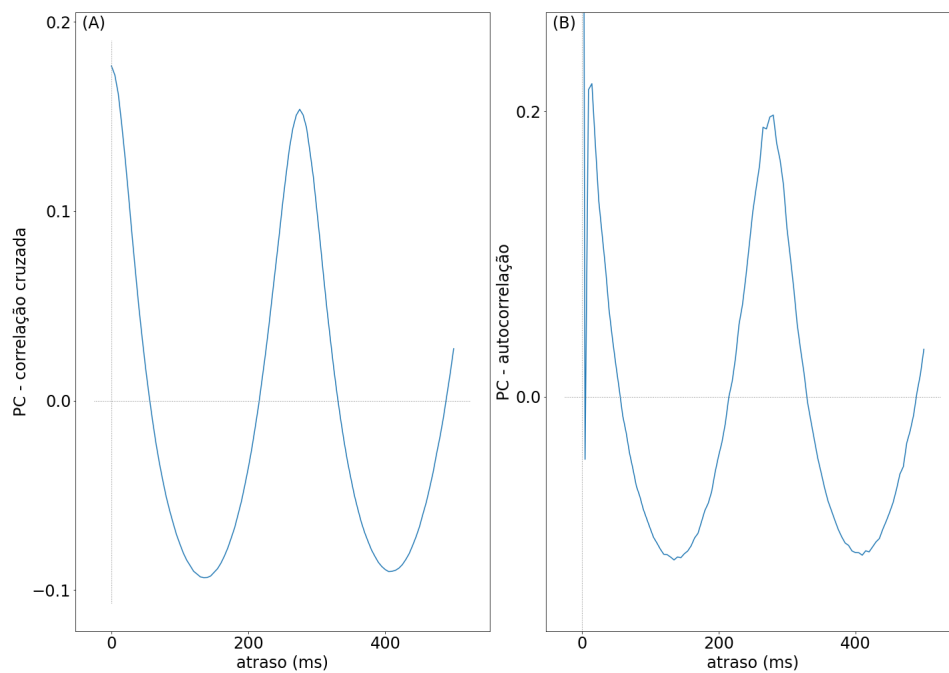
Em comparação ao modelo com parâmetros originais, os valores médios de  $V$  são maiores nas PCs e menores nos INs na variante *A* (Tabela 24). Os traçados dos valores médios de  $V$  estão representados na Figura 31. Com a variante *A*, foram obtidos valores

Figura 27 – Histograma da distribuição dos ISIs médios das PCs em disparo em uma simulação com a variante A.



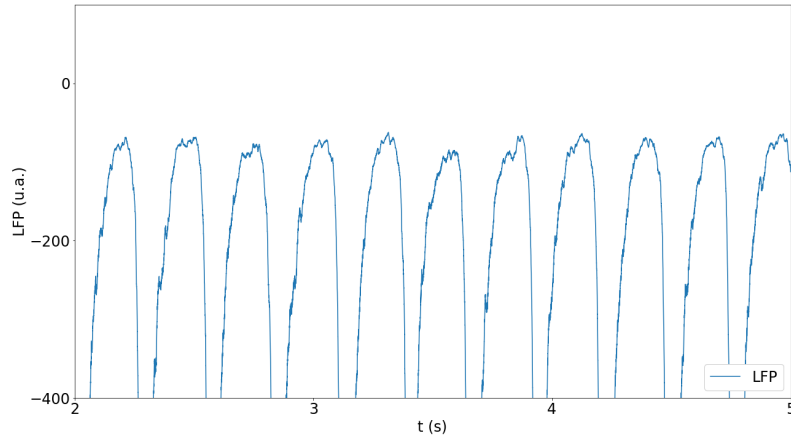
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 28 – Medidas de correlação dos trens de disparos das PCs em disparo em uma simulação com a variante A. (A). Correlação cruzada. (B). Autocorrelação.



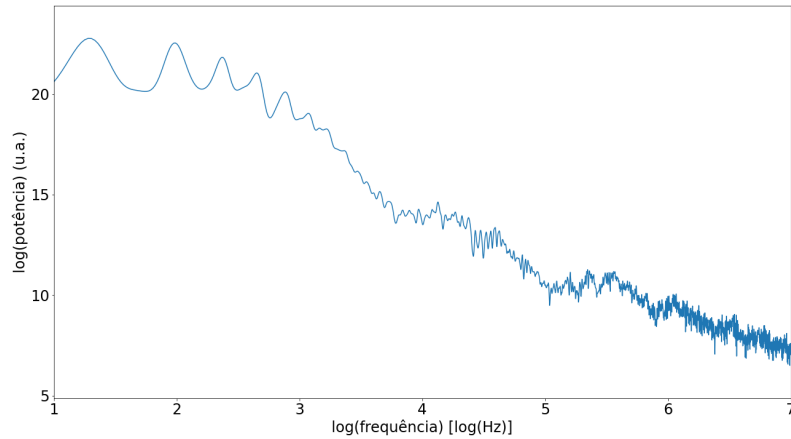
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 29 – LFP em uma simulação com a variante *A*.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 30 – Densidade espectral do LFP em uma simulação com a variante *A*.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

maiores de  $\chi$ , de  $V$  (média de 0,031, EPM: 0,002) e de PLV (PC: média 0,404 e EPM 0,010; IN: média 0,426 e EPM 0,007; todas células: média 0,399 e EPM 0,009).

A evolução de  $w$  tem média e  $\sigma$  maiores para as PCs e menores para os INs na variante *A* em comparação ao modelo com parâmetros originais (Tabela 25). Os traçados das médias de  $w$  estão na Figura 32.

Tabela 24 – Medidas da evolução de  $V$  e da distribuição de  $V_T$  em 30 simulações com a variante  $A$ .

Grupo	Células	$V$ (mV) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )	$V_T$ (mV) (média $\pm$ EPM)
PC	Em disparo	$-59,20 \pm 0,11$   2,10 a 4,33	$-51,10 \pm 0,04$
	Sem disparo	$-59,17 \pm 0,07$   2,14 a 3,20	$-48,67 \pm 0,07$
	Todas	$-59,20 \pm 0,09$   1,39 a 3,66	$-50,76 \pm 0,04$
IN	Em disparo	$-64,44 \pm 0,14$   1,59 a 2,97	$-55,39 \pm 0,14$
	Sem disparo	$-64,12 \pm 0,09$   1,39 a 2,26	$-45,38 \pm 0,16$
	Todas	$-64,31 \pm 0,10$   0,90 a 1,90	$-51,59 \pm 0,09$
Todas	Em disparo	$-59,80 \pm 0,10$   2,11 a 4,09	$-51,59 \pm 0,04$
	Sem disparo	$-60,83 \pm 0,08$   1,81 a 2,70	$-47,56 \pm 0,08$
	Todas	$-59,98 \pm 0,08$   1,31 a 3,34	$-50,89 \pm 0,03$

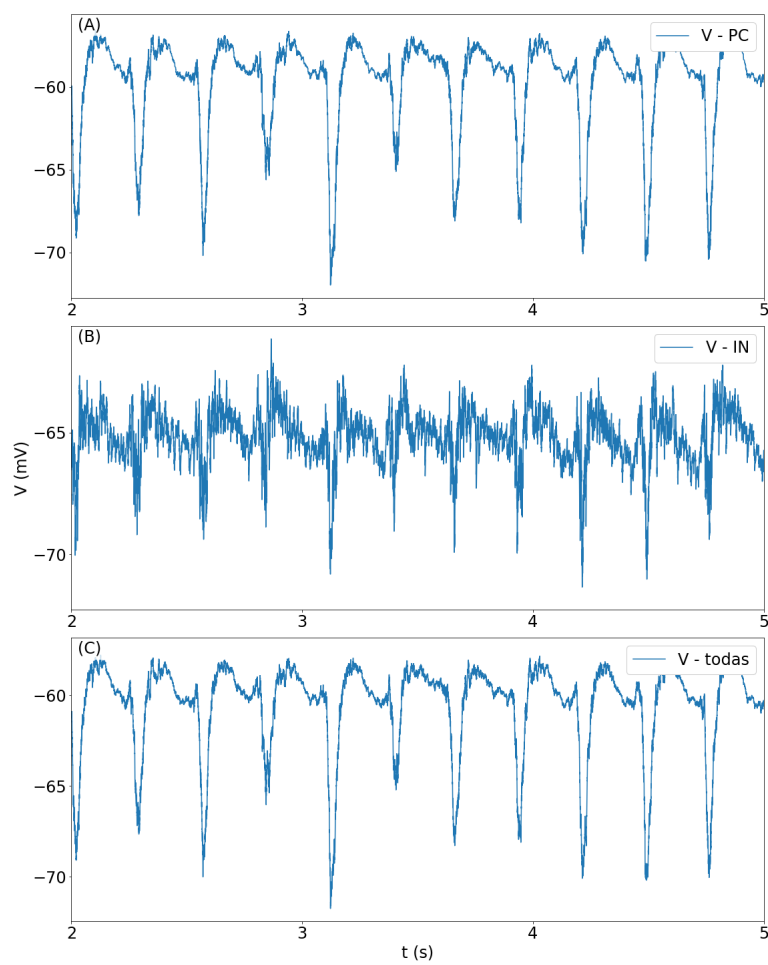
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 25 – Medidas da evolução de  $w$  para 30 simulações com a variante  $A$ .

Grupo	Células	$w$ (pA) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )
PC	Em disparo	$41,141 \pm 1,002$   8,983 a 15,428
	Sem disparo	$0,037 \pm 0,002$   0,033 a 0,159
	Todas	$35,484 \pm 0,926$   7,250 a 14,015
IN	Em disparo	$34,075 \pm 0,602$   11,185 a 20,693
	Sem disparo	$0,547 \pm 0,073$   0,026 a 1,857
	Todas	$21,342 \pm 0,411$   6,439 a 13,058
Todas	Em disparo	$40,330 \pm 0,924$   9,096 a 15,237
	Sem disparo	$0,214 \pm 0,028$   0,048 a 0,661
	Todas	$33,326 \pm 0,822$   7,023 a 13,155

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

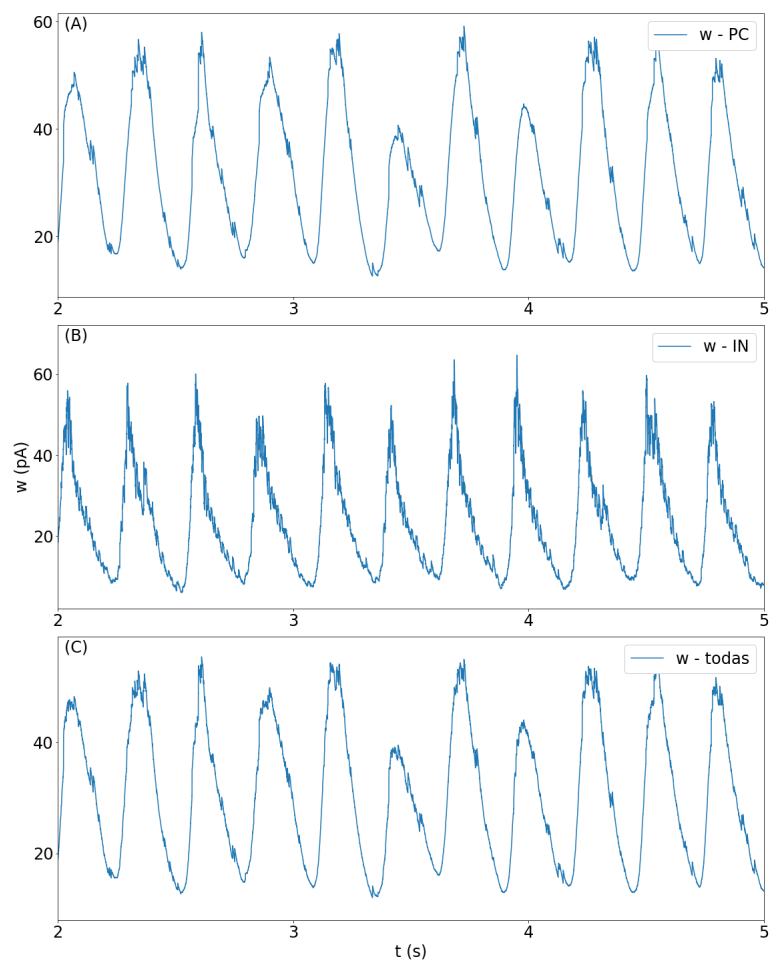
Figura 31 – Evolução de  $V$  médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de  $V$  em uma simulação com a variante A. (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).



Figura 32 – Evolução de  $w$  médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de  $w$  em uma simulação com a variante A. a) PC; b) IN; c) Todas as células.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

### 4.3 Variante B - Rede com ondas epileptiformes

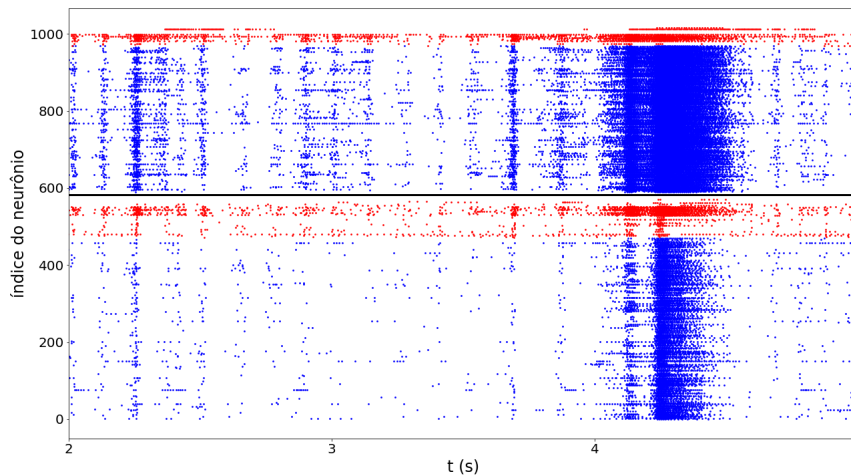
Assim como para a variante A, a segunda variante do modelo, a variante B, é definida por modificações nas correntes de fundo injetadas nos neurônios, nas condutâncias sinápticas máximas e em constantes de tempo de descida (mas não de subida) das condutâncias sinápticas. Além dessas modificações, também foram feitas modificações nas constantes de tempo de facilitação e recuperação do modelo de STSP. As modificações correspondente à variante B estão mostradas abaixo:

- Correntes de fundo ( $I_{\text{fundo}}$ ): PC L2/3: 120pA; IN-L e IN-L<sub>d</sub> L2/3: 15 pA; IN-CL L2/3 e IN-CL<sub>AC</sub> L2/3: 20pA; IN-CC e IN-F L2/3: 30pA; PC L5: 20 pA; IN-L e IN-L<sub>d</sub> L5: 50 pA; IN-CL L5: 30 pA; IN-CL<sub>AC</sub> L5: 20 pA; IN-CC L5: 40 pA; e IN-F L5: 20 pA.
- Condutâncias sinápticas máximas  $g_X^{\text{max}}$ :
  - $g_{\text{AMPA}}^{\text{max}}$  e  $g_{\text{NMDA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nas PC : multiplicados por 6;
  - $g_{\text{AMPA}}^{\text{max}}$  e  $g_{\text{NMDA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nos IN-CL L2/3, IN-CL<sub>AC</sub> L2/3, IN-CC L2/3 e IN-F L2/3: multiplicados por 2,55;
  - $g_{\text{AMPA}}^{\text{max}}$  e  $g_{\text{NMDA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nos IN-CL L5 IN-CL<sub>AC</sub> L5, IN-CC L5 e IN-F L5: multiplicados por 1,7;
  - $g_{\text{NMDA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nos IN-L e IN-L<sub>d</sub> das camadas L2/3 e L5: multiplicados por 0,1;
  - $g_{\text{GABA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nas PC L2/3: multiplicados por 4;
  - $g_{\text{GABA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nas PC L5: multiplicados por 5;
  - $g_{\text{GABA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nos IN-L e IN-L<sub>d</sub> das camadas L2/3 e L5: multiplicados por 6;
  - $g_{\text{GABA}}^{\text{max}}$  das sinapses que chegam nos IN-CL e IN-CL<sub>AC</sub>, IN-CC e IN-F das camadas L2/3 e L5: multiplicados por 3;
- Constantes de tempo de facilitação da STSP  $\tau_X^{\text{fac}}$ :
  - $\tau_X^{\text{fac}}$  das sinapses AMPA e NMDA que chegam nas PC nas camadas L2/3 e L5: multiplicado por 1,4;
  - $\tau_X^{\text{fac}}$  das sinapses GABA que chegam nos IN das camadas L2/3 e L5: multiplicado por 1,5;
- Constantes de tempo de recuperação da STSP  $\tau_X^{\text{rec}}$ :
  - $\tau_X^{\text{rec}}$  das sinapses AMPA e NMDA que chegam nas PC: multiplicado por 3;

- $\tau_X^{\text{rec}}$  das sinapses GABA que chegam nos IN: multiplicado por 0,5;
- Constantes de tempo de descida das condutâncias sinápticas  $\tau_{\text{off}}^X$ :
  - $\tau_{\text{off}}^{\text{AMPA}}$  e  $\tau_{\text{off}}^{\text{NMDA}}$  dos receptores pós-sinápticos dos IN: multiplicados por 1,1;
  - $\tau_{\text{off}}^{\text{GABA}}$  dos receptores pós-sinápticos das PC L2/3 e dos IN das camadas L2/3 e L5: multiplicados por 1,1.

O *raster plot* (Figura 33) mostra a flutuação da atividade da rede, com ondas fásicas de hiperexcitação. A atividade de exemplares de cada tipo de neurônio está representada pelo traçado de  $V$  na Figura 34. As atividades das PCs e dos INs (exceto dos IN-L) acompanham a onda de hiperexcitação coletiva.

Figura 33 – *Raster plot* de uma simulação com a variante  $B$ . Os pontos em azul representam os disparos das PC e os pontos em vermelho representam os disparos dos IN. A barra horizontal preta separa os disparos dos neurônios da camada L2/3 (abaixo) dos neurônios da camada L5 (acima).

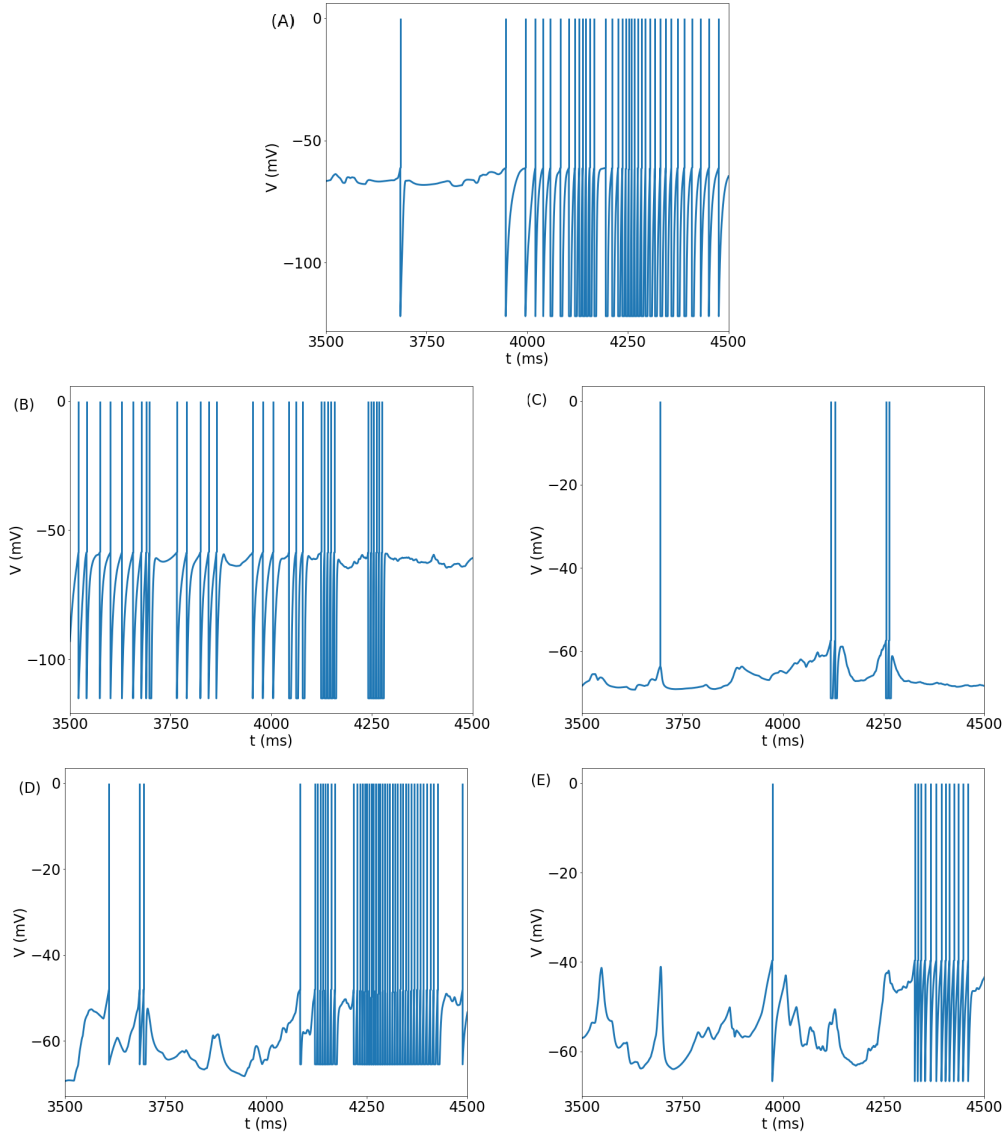


Fonte: elaborado pelo autor (2023).

A variante  $B$  apresenta frequência média e fração de células em disparo maior para as PCs e menor para os INs em comparação ao modelo com os parâmetros originais (Tabela 26). A Figura 35 mostra a evolução da frequência instantânea de disparo dos neurônios.

Tal como no modelo com parâmetros originais, a distribuição dos ISIs médios das PCs em disparos da variante  $B$  (Figura 36) apresenta distribuição decrescente com cauda longa. A média e desvio padrão são de tamanhos semelhantes entre si e menores do que com os parâmetros originais (média: 149,59 ms; EPM: 5,93 ms;  $\sigma$  em cada simulação: 162,92 a 394,77 ms). A distribuição dos CVs dos ISIs fica acima de 1 (média amostral: 2,8541, EPM: 0.0975,  $\sigma$  em cada simulação: 0,5267 a 1,4423). A correlação cruzada de Pearson (Figura 37a) apresenta pico máximo para o atraso nulo (média: 0,1080; EPM:

Figura 34 – Evolução de  $V$  em células da variante  $B$ . (A). PC. (B). IN-L. (C). IN-CL. (D). IN-CC. (E). IN-F. Os segmentos verticais que se estendem até  $V = 0$  mV representam os disparos e foram inseridos entre  $V_{up}$  e 0 mV para melhor visualização.



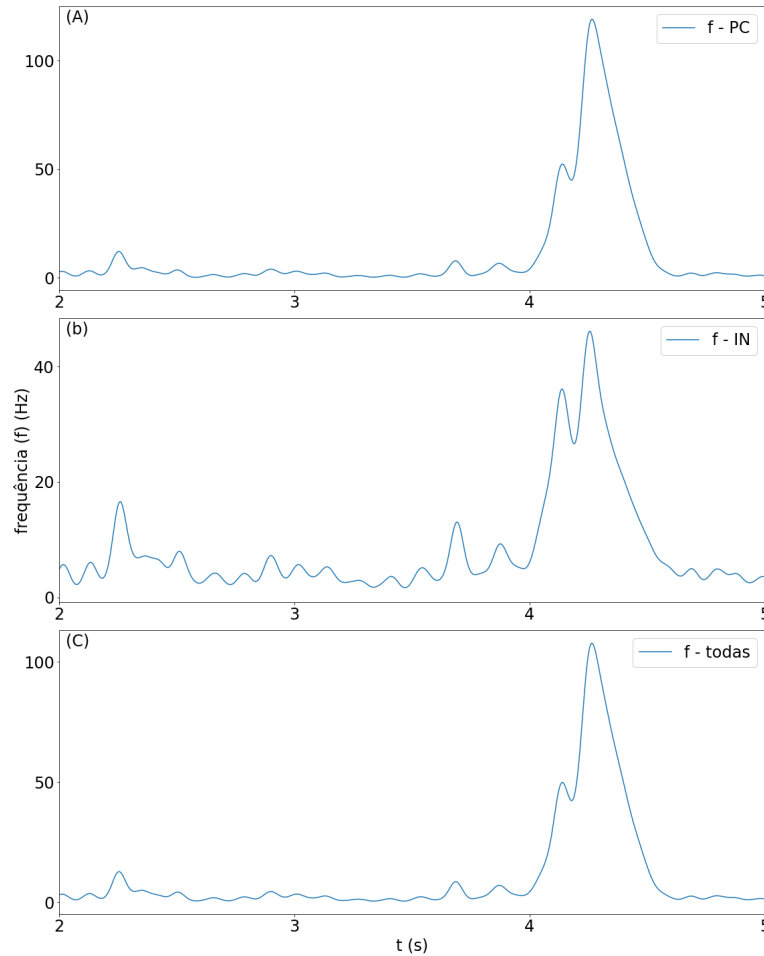
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 26 – Atividade de disparo em trinta simulações com a variante  $B$ .

Células	Fração de células em disparo (média $\pm$ EPM)	Frequência de disparos (Hz) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )
PC	90,16% $\pm$ 0,72%	14,19 $\pm$ 0,73   11,18 a 31,25
IN	62,37% $\pm$ 0,60%	9,60 $\pm$ 0,29   7,06 a 12,80
Todas	85,92% $\pm$ 0,65%	13,49 $\pm$ 0,66   10,52 a 28,24

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 35 – Frequência de disparos instantânea em uma simulação com a variante *B*. (A). PC; B IN; (C). Todas as células. Série suavizada com *kernel* gaussiano ( $\sigma = 25$  ms).

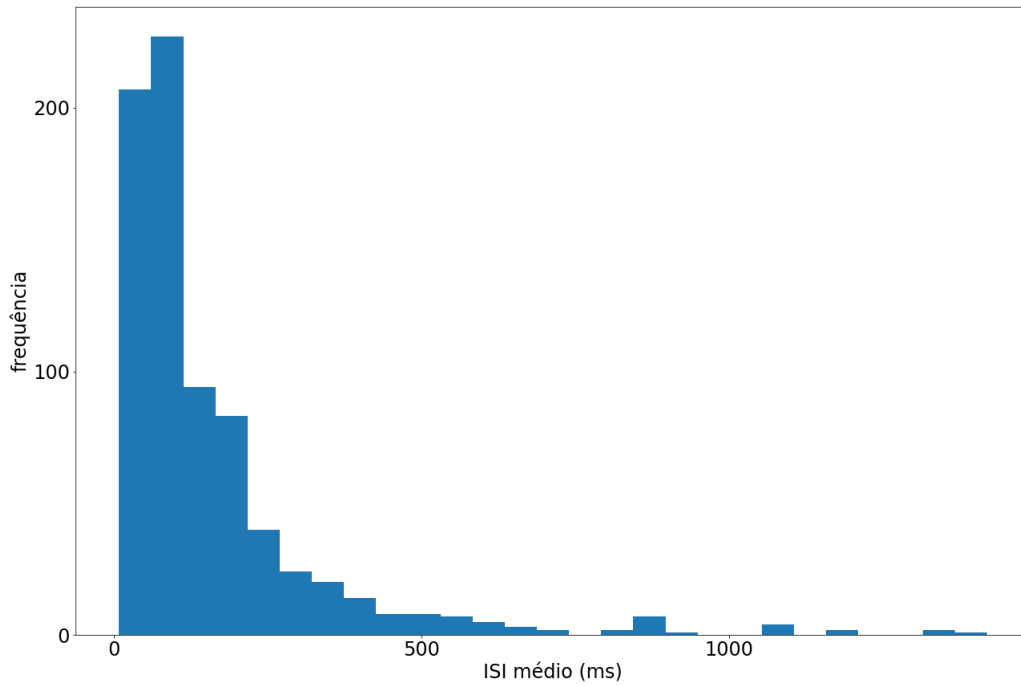


Fonte: elaborado pelo autor (2023).

0,0051;  $\sigma$  de cada simulação: 0,0339 a 0,0870) e segue com descenso monotônico (sem oscilações) até os maiores valores de atrasos considerados (ela torna-se negativa para o atraso de 290 ms). A autocorrelação (Figura 37b) cai do valor máximo para  $\ell = 0$  e sobe abruptamente em seguida, para depois decair lentamente por toda a faixa de valores de  $\ell$  considerados. Ela torna-se negativa para  $\ell \approx 0$  como a correlação cruzada. A medida de sincronia  $\chi$  para os trens de disparos teve média de 0,275 (EPM: 0,013), maior que da variante *A*.

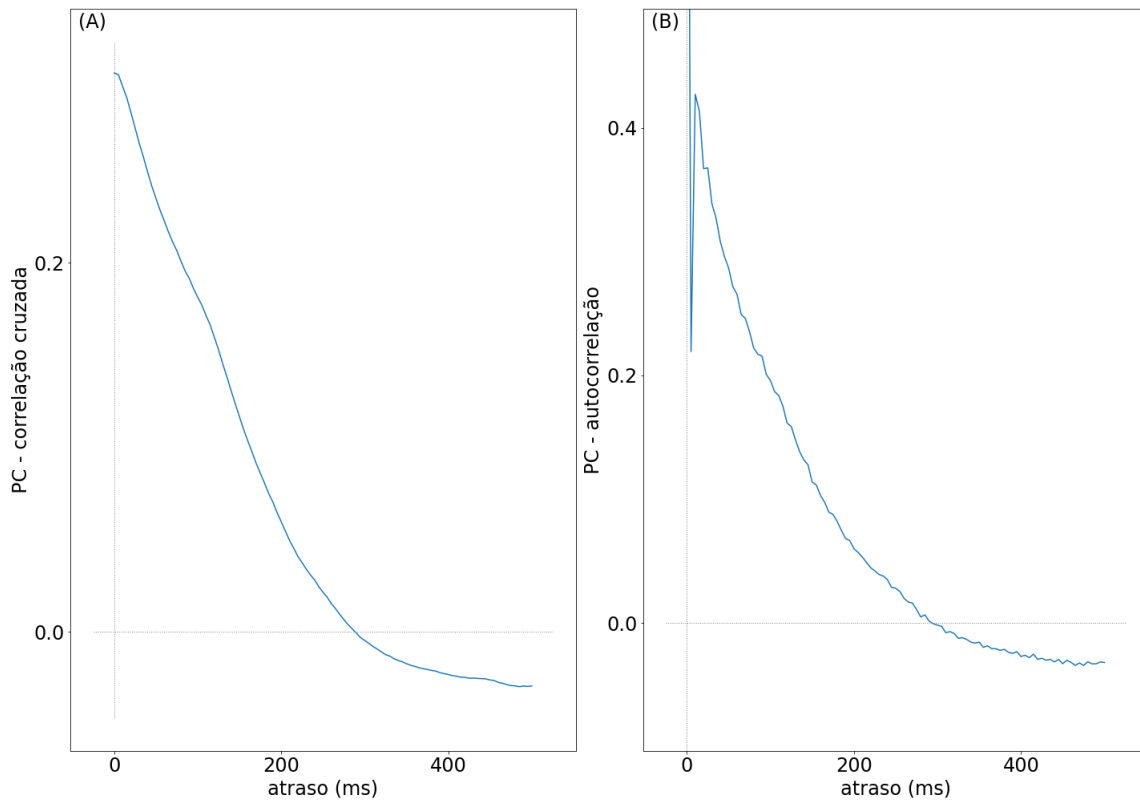
O LFP da variante *B* (figura 38) apresenta espículas de amplitude variada e com rompantes de grande magnitude correspondentes às exacerbações da atividade de disparos. O PSD (figura 39) apresenta valores maiores e declínio mais acentuado para a faixa de frequências abaixo de 60Hz em comparação ao modelo com parâmetros originais. A entropia espectral do LFP foi inferior à do modelo com parâmetros originais (média: 0,363, EPM: 0,004).

Figura 36 – Histograma da distribuição dos ISIs médios das PCs em disparo em uma simulação com a variante *B*.



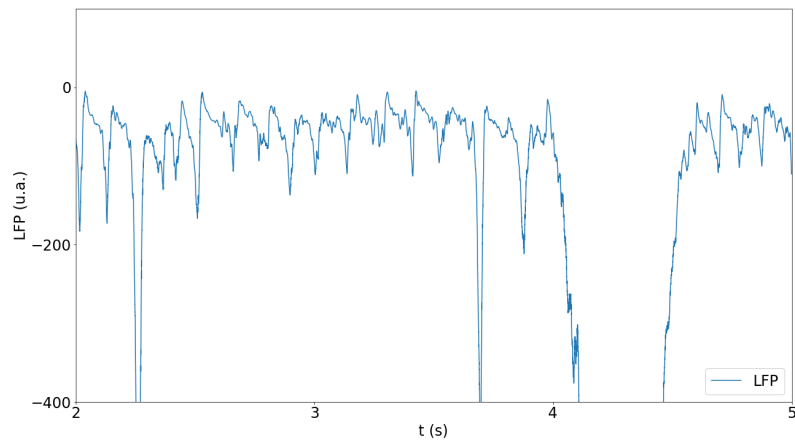
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 37 – Medidas de correlação dos trens de disparo das PCs em disparo em uma simulação com a variante *B*. (A). Correlação cruzada. (B). Autocorrelação.



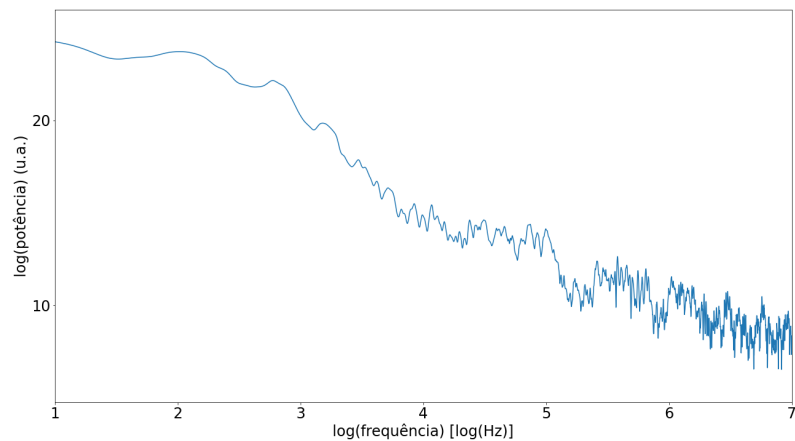
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 38 – LFP em uma simulação com a variante  $B$ .



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 39 – Densidade espectral do LFP em uma simulação com a variante  $B$ .



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tanto as PCs como os INs da variante  $B$  apresentam valores médios menores e flutuações maiores de  $V$  em comparação ao modelo com parâmetros originais (Tabela 27, Figura 40). O PLV (PC: média 0,336, EPM 0,006; IN: média 0,316 e EPM 0,004; todas células: média 0,325 e EPM 0,004) e a medida de sincronia  $\chi$  para  $V$  de todas as células (média 0,0679 e 0,004) foram maiores na variante  $B$ .

A variável de adaptação  $w$  apresenta valor médio maior entre as PCs e menor entre os INs que para o modelo original. Ambos os grupos apresentaram maior flutuação na variante  $B$  em comparação com o modelo com os parâmetros originais (Tabela 28 e Figura 41).

Tabela 27 – Medidas da evolução de  $V$  e da distribuição de  $V_T$  em 30 simulações com a variante  $B$ .

Células	Grupo	$V$ (mV) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )	$V_T$ (mV) (média $\pm$ EPM)
PC	Em disparo	$-62,92 \pm 0,18$   1,64 a 4,64	$-50,87 \pm 0,04$
	Sem disparo	$-64,89 \pm 0,10$   1,43 a 2,65	$-49,76 \pm 0,12$
	Todas	$-63,14 \pm 0,15$   1,42 a 4,32	$-50,77 \pm 0,04$
IN	Em disparo	$-64,72 \pm 0,15$   1,91 a 4,37	$-53,74 \pm 0,17$
	Sem disparo	$-66,07 \pm 0,07$   1,05 a 1,77	$-48,05 \pm 0,22$
	Todas	$-65,23 \pm 0,09$   1,06 a 2,45	$-51,59 \pm 0,09$
Todas	Em disparo	$-63,12 \pm 0,16$   1,54 a 4,52	$-51,19 \pm 0,03$
	Sem disparo	$-65,39 \pm 0,08$   1,22 a 2,01	$-49,02 \pm 0,12$
	Todas	$-63,46 \pm 0,14$   1,29 a 3,97	$-50,89 \pm 0,03$

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

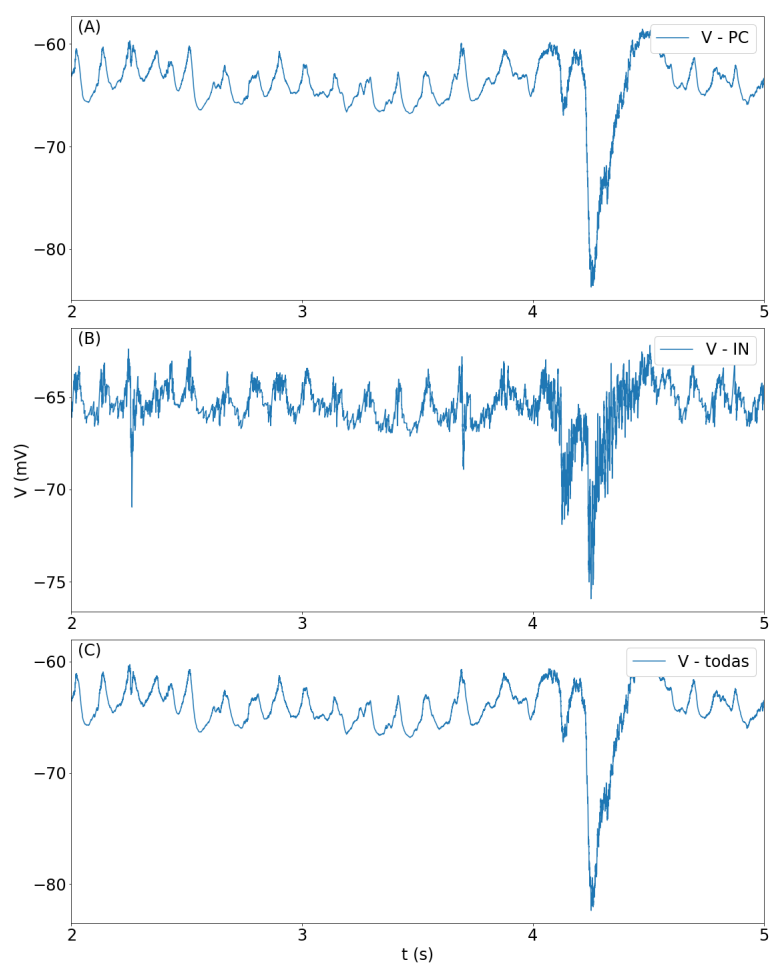
Tabela 28 – Medidas da evolução de  $w$  em 30 simulações com a variante  $B$ .

Grupo	Células	$w$ (pA) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )
PC	Em disparo	$19,908 \pm 1,237$   12,229 a 48,483
	Sem disparo	$0,041 \pm 0,001$   0,050 a 0,271
	Todas	$18,048 \pm 1,151$   9,516 a 43,528
IN	Em disparo	$24,587 \pm 1,488$   9,358 a 39,919
	Sem disparo	$0,686 \pm 0,116$   0,059 a 8,383
	Todas	$15,562 \pm 0,911$   5,865 a 24,852
Todas	Em disparo	$20,419 \pm 1,238$   11,773 a 46,912
	Sem disparo	$0,319 \pm 0,060$   0,084 a 3,744
	Todas	$17,669 \pm 1,095$   8,887 a 40,093

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

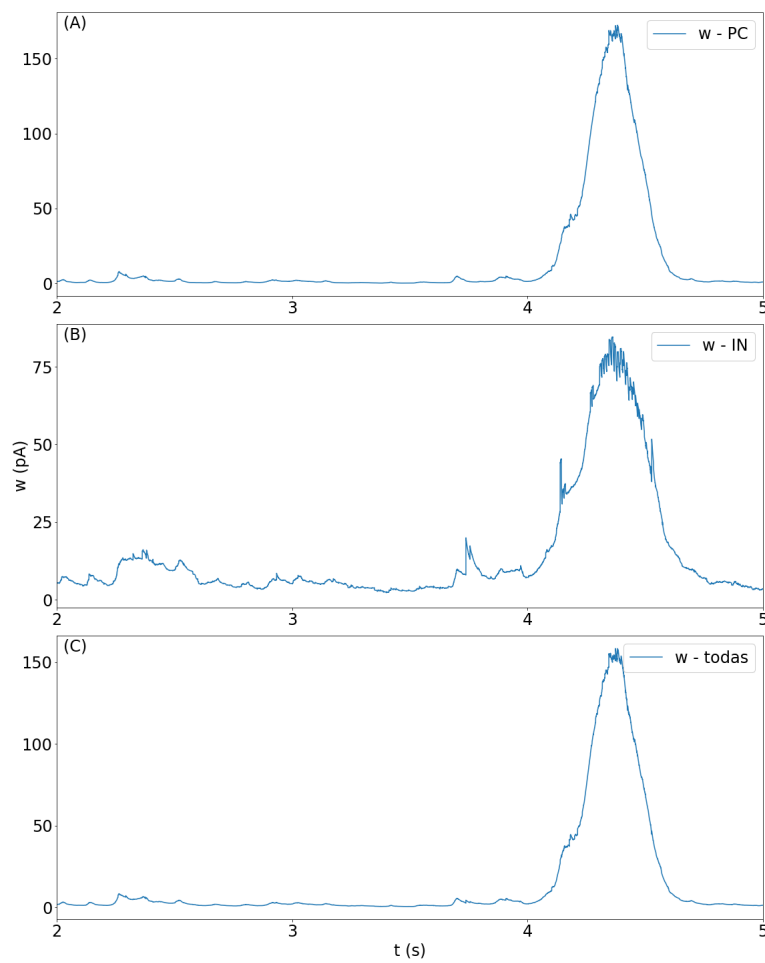


Figura 40 – Evolução de  $V$  médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de  $V$  em uma simulação com a variante  $B$ . (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 41 – Evolução de  $w$  médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de  $w$  em uma simulação com a variante  $B$ . (A). PC; (B). IN; (C). Todas as células.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

#### 4.4 Variante C - Rede com alternância entre estados UP e DOWN

A variante *C* foi definida por alterações no modelo original diferentes das feitas para as variantes *A* e *B*. Houve alterações nas correntes de fundo das células PC e IN, mas as principais alterações foram mudanças nos parâmetros que governam a adaptação (variável  $w$ ) nos disparos dos neurônios e a introdução de estímulos aleatórios externos aplicados aos neurônios excitatórios da camada 2/3. As modificações feitas estão listadas abaixo:

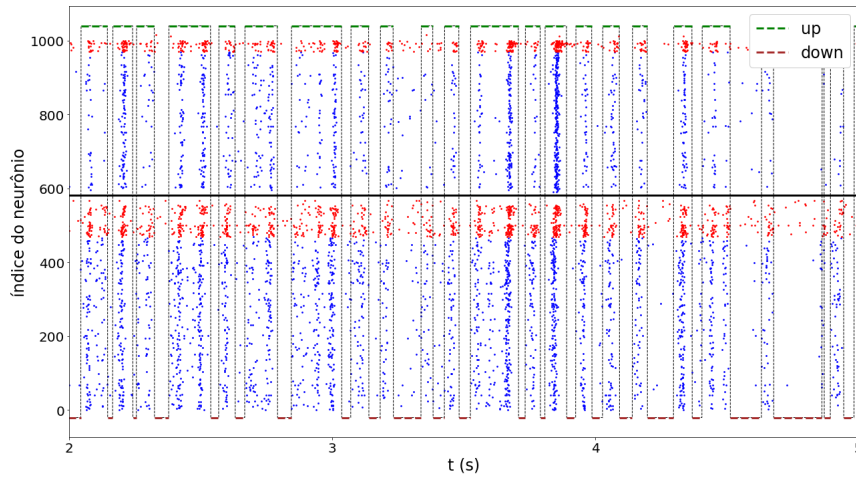
- Parâmetros de membrana que regulam  $w$ :
  - $b$  das PC: multiplicado por 25;
  - $b$  dos IN: multiplicado por 15;
  - $\tau_w$  das PC: multiplicado por 22;
  - $\tau_w$  dos IN: multiplicado por 20;
- Corrente de fundo: IN: 40pA; PC: 0 pA.
- Introdução de estímulos externos aleatórios:
  - Foram geradas 50 células excitatórias externas com probabilidade de conexão com as células PC L2/3 igual a 50%;
  - Os disparos de cada célula externa foram produzidos por processos de Poisson com frequência média de 1,5 Hz;
  - Os disparos das células externas estimularam os canais AMPA e NMDA de seus alvos com  $g^{\max} = 1,3$  nS.

A rede da variante *C* apresenta alternância entre estados UP e DOWN. A identificação desses estados nos gráficos a seguir foi feita com o uso do método HMM-Poisson descrito na Seção 3.4. A “quiescência” do estado DOWN é relativa, pois alguns neurônios ainda apresentam disparos nesse estado (ver o *raster plot* da Figura 42). Como se discute adiante, as PCs que disparam no estado DOWN são importantes para a transição para o estado UP. A Figura 43 mostra a atividade de exemplares de cada tipo de célula da rede, incluindo o exemplo de uma PC com disparo no estado DOWN (Figura 43b).

Na variante *C*, as PCs apresentam frequência média e fração de células em disparo maior, enquanto os INs apresentam fração de células maior e frequência média menor em comparação ao modelo com os parâmetros originais (Tabela 29, Figura 44).

A distribuição do ISI médio das PCs em disparos (Figura 45) apresenta cauda longa, mas com desvio padrão inferior à média e com menor acúmulo de valores próximos

Figura 42 – *Raster plot* de uma simulação com a variante *C*. Os pontos em azul representam os disparos das PC e os pontos em vermelho representam os disparos dos IN. A barra horizontal preta separa os disparos dos neurônios da camada L2/3 (abaixo) dos neurônios da camada L5 (acima). Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejada em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 29 – Medidas da frequência de disparos em trinta simulações com a variante *C*.

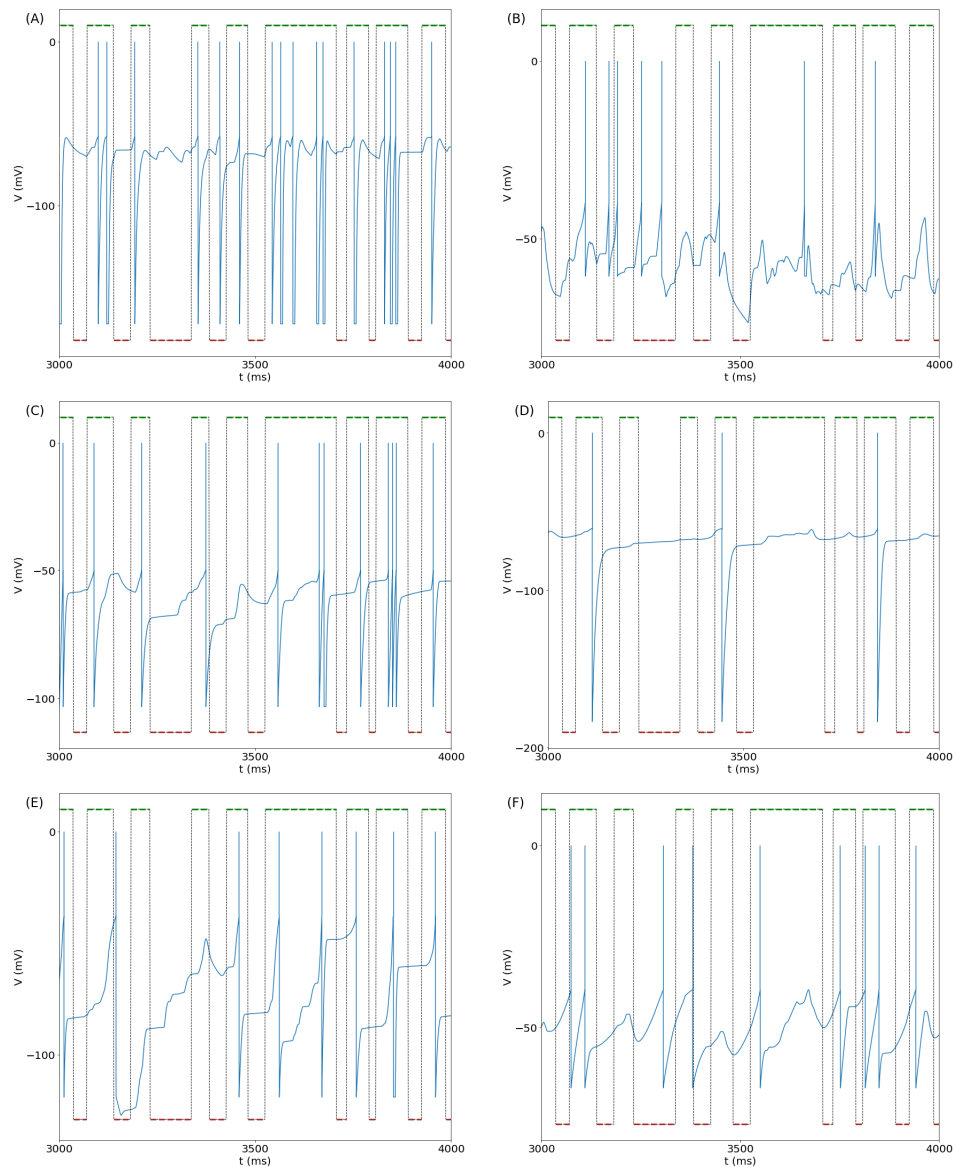
Células	Fração de células em disparo (média $\pm$ EPM)	Frequência de disparos (Hz) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )
PC	58,77% $\pm$ 0,96%	1,32 $\pm$ 0,03   1,71 a 3,63
IN	79,17% $\pm$ 0,42%	3,83 $\pm$ 0,05   5,10 a 7,93
Todas	61,88% $\pm$ 0,83%	1,70 $\pm$ 0,03   2,07 a 4,01

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

a 0 (média: 786,34 ms, EPM: 9,30 ms,  $\sigma$  de cada simulação: 517,87 a 696,43 ms). A distribuição dos CVs dos ISIs tem média de 0,7300 (EPM: 0,0066,  $\sigma$  de cada simulação: 0,1927 a 0,2623). A correlação cruzada (Figura 46a) apresenta pico para atraso nulo (média: 0,0187; EPM: 0,0007,  $\sigma$  de cada simulação: 0,0343 a 0,0533), com rápido descenso até zero para atraso de 25 ms. Após isso, ela apresenta oscilações de pequenas amplitudes para atrasos maiores. A autocorrelação (Figura 46b) apresenta rápido descenso para atraso de 5 ms e mantém-se flutuando em torno de zero para atrasos maiores. A medida de sincronia  $\chi$  para os trens de disparo teve média amostral de 0,043 (EPM: 0,001), superior ao valor do modelo com os parâmetros originais.

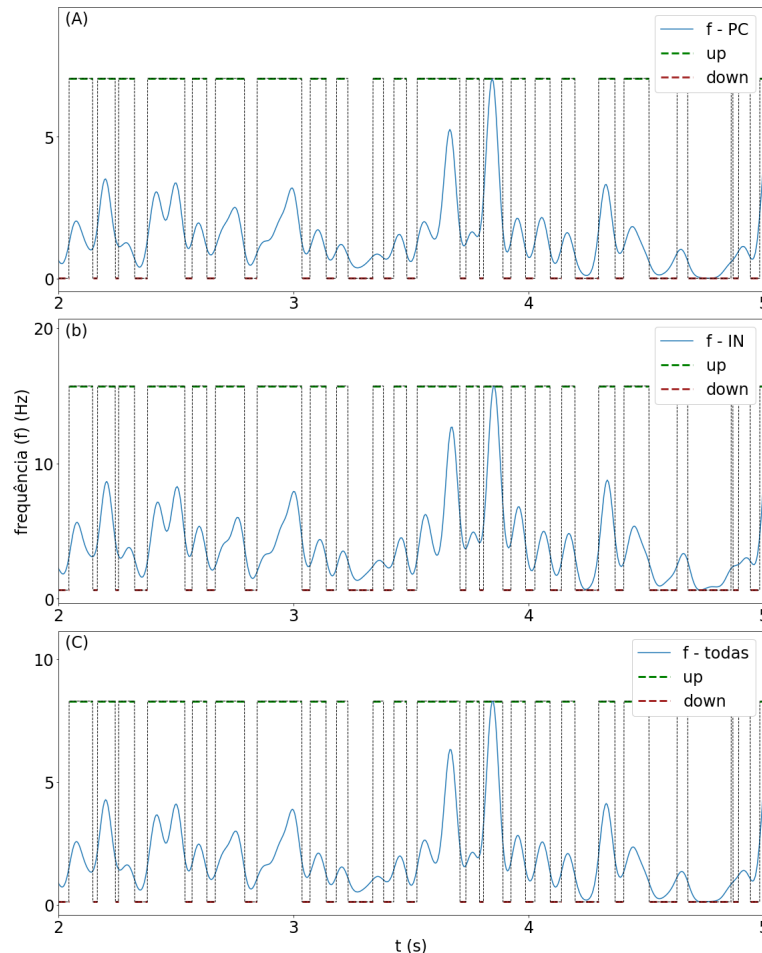
Nos períodos UP, o LFP (Figura 47) apresenta flutuações de pequena amplitude e, nos períodos DOWN, apresenta flutuações de maiores amplitudes com descensos acentuados. O PSD (Figura 48) decai como lei de potência do inverso da frequência com

Figura 43 – Evolução de  $V$  em células da variante  $C$ . (A). PC (com disparos no estado UP. (B). PC (com disparos nos estados UP e DOWN. (C). IN-L. (D). IN-CL. (E). IN-CC. (F). IN-F. Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom. Os segmentos verticais que se estendem até  $V = 0$  mV representam os disparos e foram inseridos entre  $V_{up}$  e 0 mV para melhor visualização.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 44 – Frequência de disparos instantânea de uma simulação com a variante *C*. (A). PC; (B). IN ; (C). Todas as células. Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom. Suavização com *kernel* gaussiano ( $\sigma = 25$  ms.)



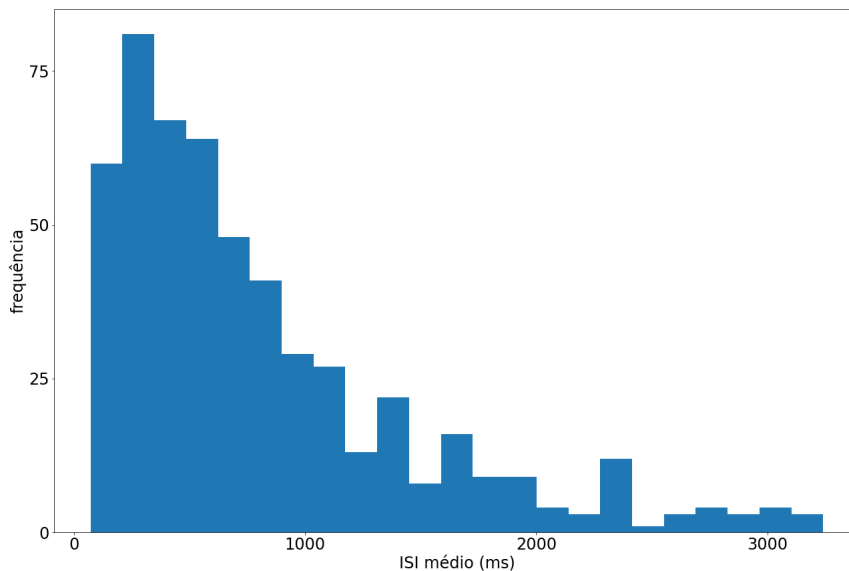
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

expoente  $\alpha \approx 1$  entre as frequências 7-20 Hz) e  $\alpha \approx 3$  para frequências acima de 20 Hz. A entropia espectral do LFP da variante *C* foi menor do que no modelo com parâmetros originais (média: 0,471, EPM: 0,001).

Na variante *C*, as PCs e os INs apresentaram valor médio de  $V$  menor e variabilidade de  $V$  maior (Tabela 30, Figura 49) do que no modelo com os parâmetros originais; já o PLV (PC: média 0,350 e EPM: 0,004; IN: 0,172 e EPM 0,001; todas células: média 0,300 e EPM 0,004) e a medida de sincronia  $\chi$  de  $V$  (média: 0,028, EPM: 0,001) foram maiores do que no modelo original. A evolução de  $w$  apresentou média e variabilidade maiores para as células da variedade *C* (Tabela 31, Figura 50) em comparação com as da versão original. A Tabela 32 mostra comparações da atividade da rede nos estados UP e DOWN.

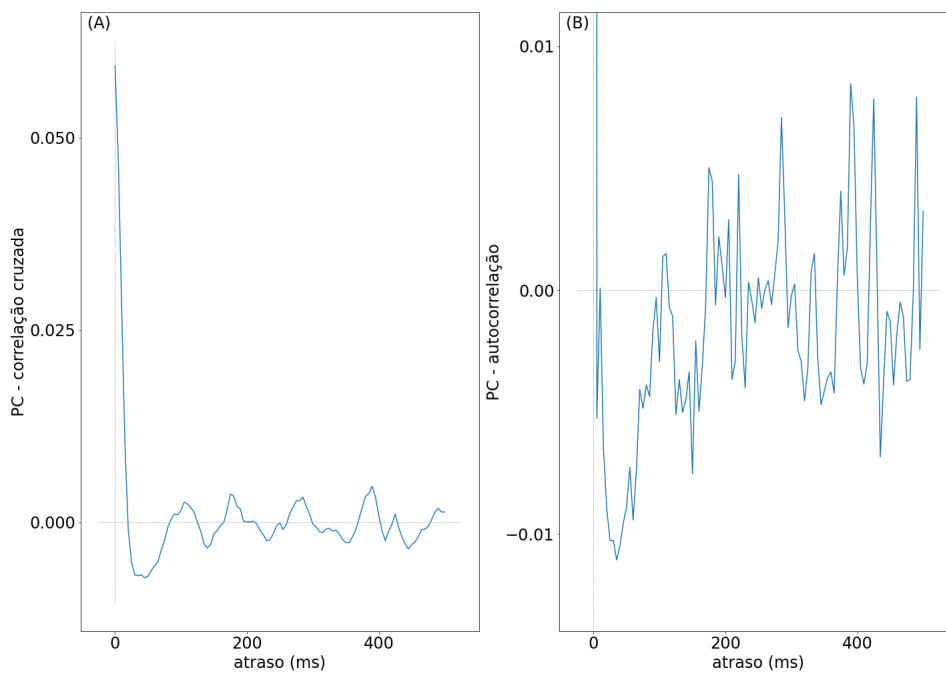
Para explorar os papéis diferenciais da variável adaptativa  $w$  e dos estímulos ale-

Figura 45 – Histograma da distribuição dos ISIs médios das PC em disparo em uma simulação com a variante *C*.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 46 – Medidas de correlação dos trens de disparo das PCs em disparo em uma simulação com a variante *C*. (A). Correlação cruzada. (B). Autocorrelação.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 30 – Medidas da evolução de  $V$  e da distribuição de  $V_T$  em trinta simulações independentes com a variante  $C$ .

Grupo	Células	$V$ (mV) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )	$V_T$ (mV) (média $\pm$ EPM)
PC	Em disparo	$-65,12 \pm 0,05$   1,50 a 1,88	$-53,02 \pm 0,06$
	Sem disparo	$-65,17 \pm 0,06$   2,26 a 2,79	$-47,54 \pm 0,09$
	Todas	$-65,15 \pm 0,05$   1,81 a 2,10	$-50,77 \pm 0,03$
IN	Em disparo	$-71,75 \pm 0,23$   1,70 a 2,70	$-54,07 \pm 0,43$
	Sem disparo	$-60,98 \pm 0,13$   1,32 a 2,24	$-42,18 \pm 0,21$
	Todas	$-69,51 \pm 0,18$   1,38 a 2,19	$-51,59 \pm 0,04$
Todas	Em disparo	$-66,41 \pm 0,05$   1,36 a 1,74	$-53,22 \pm 0,06$
	Sem disparo	$-64,82 \pm 0,06$   2,13 a 2,61	$-47,09 \pm 0,09$
	Todas	$-65,81 \pm 0,04$   1,64 a 1,94	$-50,89 \pm 0,03$

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

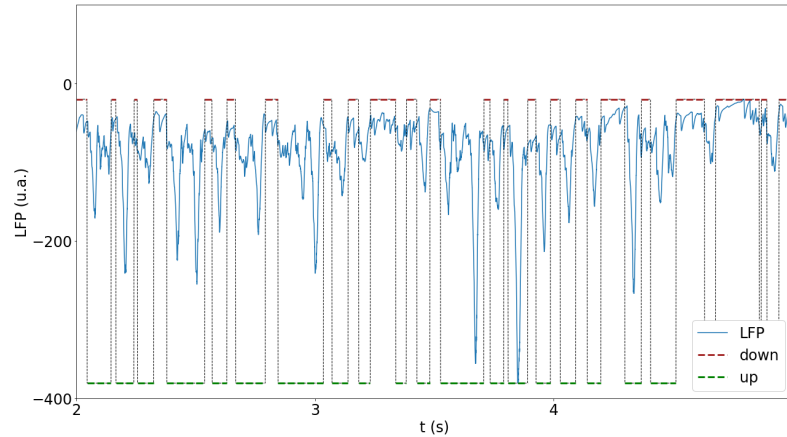
Tabela 31 – Medidas da evolução de  $w$  para trinta simulações independentes com a variante  $C$ .

Grupo	Células	$w$ (pA) (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )
PC	Em disparo	$38,998 \pm 0,741$   12,547 a 24,171
	Sem disparo	$2,850 \pm 0,095$   1,485 a 6,422
	Todas	$24,161 \pm 0,658$   7,012 a 16,240
IN	Em disparo	$108,348 \pm 2,708$   23,562 a 50,108
	Sem disparo	$6,068 \pm 0,572$   0,754 a 6,385
	Todas	$87,028 \pm 2,151$   18,537 a 40,702
Todas	Em disparo	$52,445 \pm 0,749$   14,763 a 27,175
	Sem disparo	$3,115 \pm 0,109$   1,386 a 5,971
	Todas	$33,751 \pm 0,795$   8,654 a 19,517

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

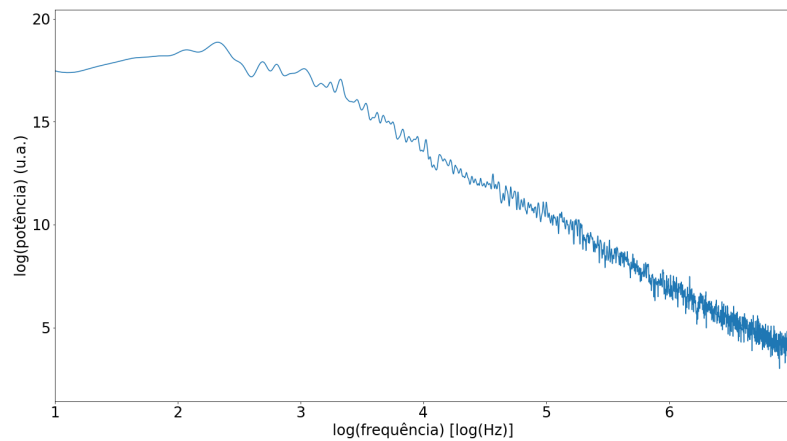


Figura 47 – LFP em uma simulação com a variante *C*. Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 48 – Densidade espectral do LFP em uma simulação com a variante *C*.

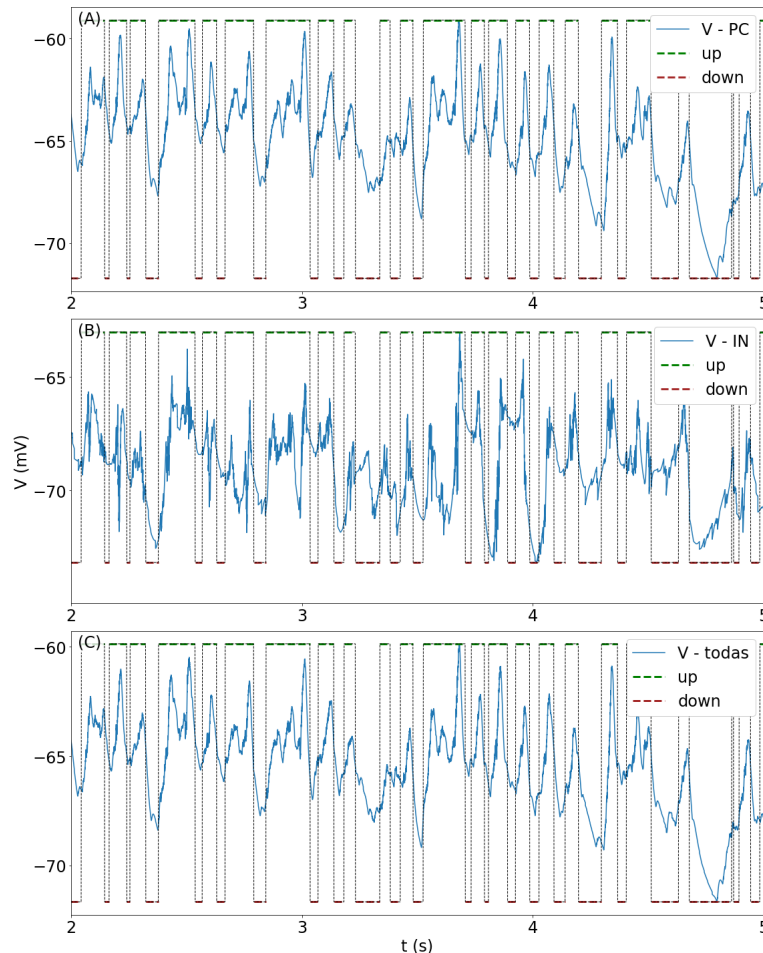


Fonte: elaborado pelo autor (2023).

atórios injetados, foram realizadas simulações da rede com transformações parciais dos parâmetros que controlam essas modificações. Esses estudos foram os seguintes:

- mantendo-se os parâmetros  $\tau_w$  e  $b$  fixos nos seus valores originais, a força sináptica dos disparos que representam as entradas aleatórias foi variada de 0 (correspondendo ao modelo original, denominada 0%) a 1,3 nS (correspondendo à versão *C*, denominada 100%);
- sem a presença de estímulos aleatórios externos, foram variados, de forma conjunta, os valores dos parâmetros  $\tau_w$  e  $b$  entre seus valores para uma realização do modelo original (denominada 0%) e esses valores multiplicados pelos fatores dados na descrição das modificações no início desta seção (denominada 100%);

Figura 49 – Evolução de  $V$  médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de  $V$  em uma simulação com a variante  $C$ . (A). PC. (B). IN. (C). Todas as células. Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom.



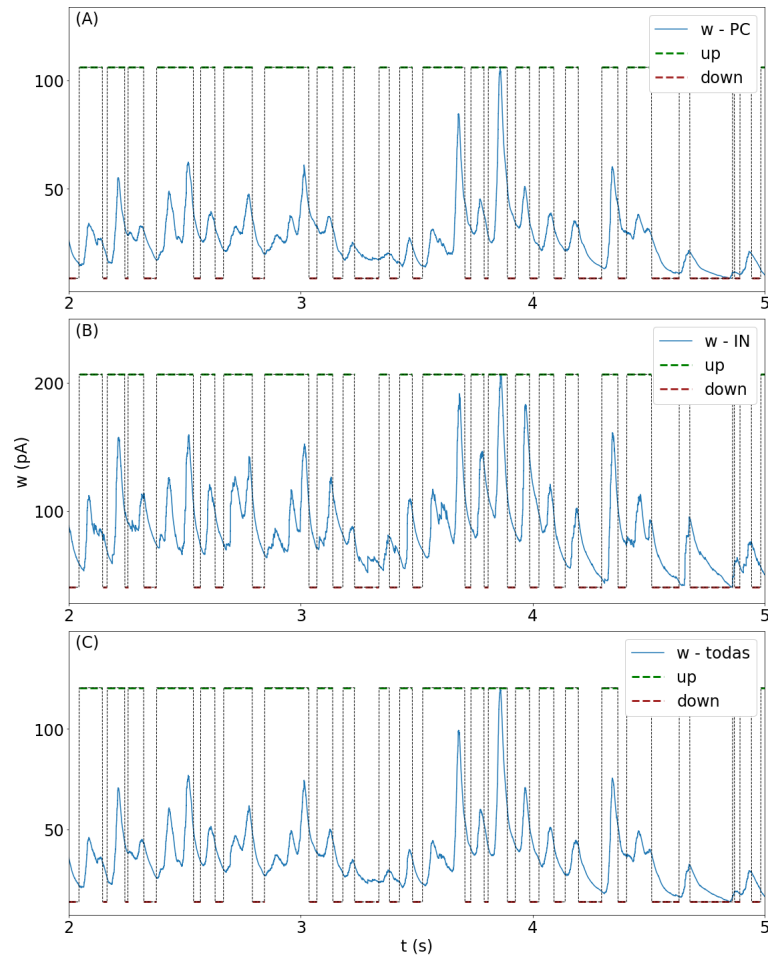
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

- partindo de uma realização do modelo original (denominada 0%) a força sináptica dos disparos aleatórios externos e os parâmetros  $b$  e  $\tau_w$  foram variados conjuntamente até seus valores para a variante  $C$ .

Esses três tipos de variações foram denominados “estimulação”, “ $\tau_w$  e  $b$ ” e “todos”, e os resultados obtidos com eles estão mostrados na Figura 51.

As Figuras 52 e 53 mostram a relação da frequência de disparo das PCs com a frequência de disparo dos INs e com a corrente adaptativa  $w$  ao longo de transições entre estados UP e DOWN. A Figura 54 contrasta os *raster plots* dos neurônios da rede e das entradas aleatórias externas e o traçado da corrente adaptativa  $w$  média durante o mesmo período. Os valores de rebase das PCs que disparam durante o estado DOWN são comparados com os valores das PCs que disparam apenas no estado UP na Figura 55.

Figura 50 – Evolução de  $w$  médio. Os gráficos representam a evolução do valor médio de  $w$  em uma simulação com a variante  $C$ . (A). PC. (B). IN. (C). Todas as células. Os intervalos correspondentes aos estados UP estão indicados pelos segmentos tracejados em verde, e os intervalos correspondentes aos estados DOWN estão indicados pelos segmentos tracejados em marrom.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

A tabela 33 compara as medidas de sincronia e oscilação do modelo com os parâmetros originais e de suas variantes.

Tabela 32 – Medidas de atividade da rede nos estados UP e DOWN obtidas em trinta simulações independentes com a variante  $C$ .

Medidas		Estados UP (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )		Estados DOWN (média $\pm$ EPM   $\sigma$ )	
Duração (ms)		69,26 $\pm$ 2,10   14,25 a 119,62		69,98 $\pm$ 3,74   30,39 a 164,24	
Evolução temporal de $V$ (mV)	PC	-64,00 $\pm$ 0,05   1,53 a 1,82		-66,31 $\pm$ 0,04   1,14 a 1,71	
	IN	-68,94 $\pm$ 0,17   1,32 a 2,35		-70,09 $\pm$ 0,19   1,31 a 2,09	
	Todas	-64,75 $\pm$ 0,04   1,39 a 1,69		-66,88 $\pm$ 0,04   1,04 a 1,55	
Evolução temporal de $w$ (pA)	PC	28,45 $\pm$ 0,94   8,18 a 21,99		20,13 $\pm$ 0,59   4,53 a 10,49	
	IN	95,59 $\pm$ 2,75   21,34 a 53,55		79,00 $\pm$ 1,96   12,80 a 29,12	
	Todas	38,70 $\pm$ 1,14   10,13 a 26,28		29,11 $\pm$ 0,71   5,51 a 12,30	
Frequência de disparos (Hz)	PC	2,48 $\pm$ 0,13   2,20 a 5,84		0,24 $\pm$ 0,01   0,29 a 0,65	
	IN	6,79 $\pm$ 0,27   6,50 a 11,55		1,01 $\pm$ 0,04   1,16 a 1,97	
	Todas	3,14 $\pm$ 0,15   2,61 a 6,29		0,36 $\pm$ 0,02   0,34 a 0,73	

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

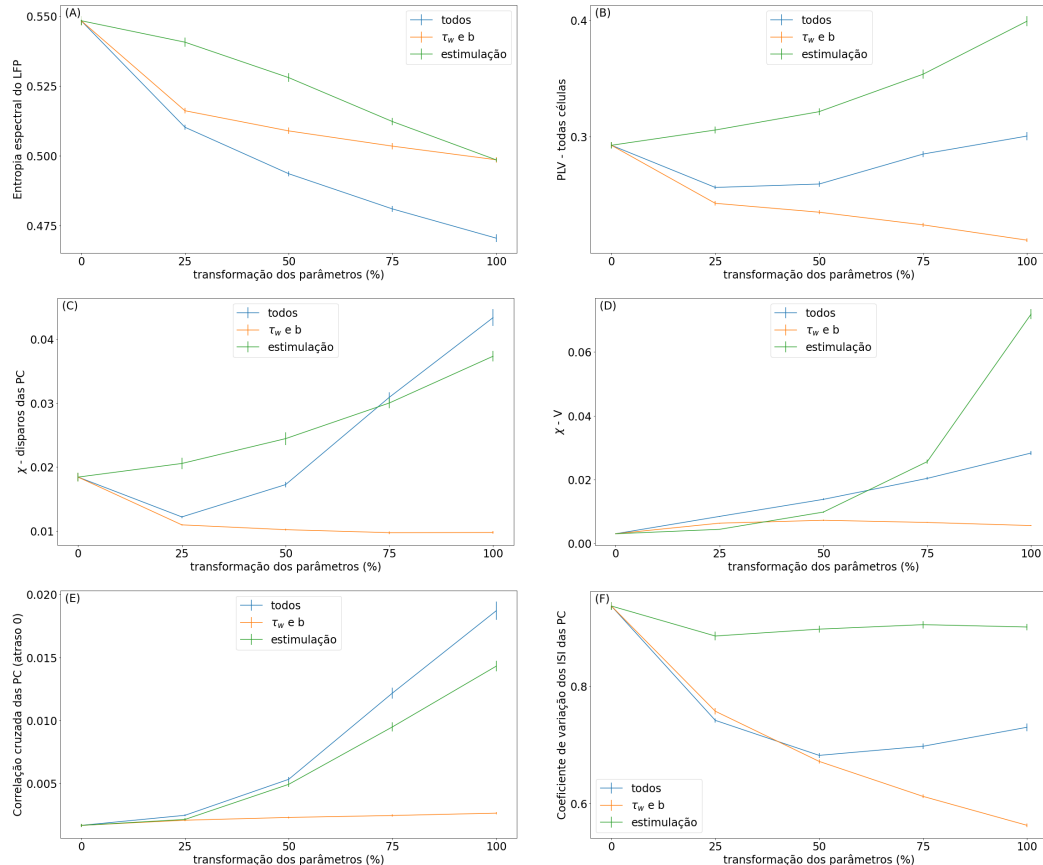
Tabela 33 – Medidas de atividade do modelo com os parâmetros originais e de suas variantes  $A$ ,  $B$  e  $C$ .

Medida	Parâmetros originais	Variante $A$	Variante $B$	Variante $C$
Entropia espectral do LFP	0,548 $\pm 0,002$	0,323 $\pm 0,007$	0,363 $\pm 0,004$	0,471 $\pm 0,001$
PLV de $V$ (PC)	0,325 $\pm 0,003$	0,404 $\pm 0,010$	0,336 $\pm 0,006$	0,350 $\pm 0,004$
PLV de $V$ (IN)	0,182 $\pm 0,002$	0,426 $\pm 0,007$	0,316 $\pm 0,004$	0,172 $\pm 0,001$
PLV de $V$ (Todas células)	0,293 $\pm 0,003$	0,399 $\pm 0,009$	0,325 $\pm 0,004$	0,300 $\pm 0,004$
$\chi$ da evolução de $V$	0,003 $\pm 0,001$	0,031 $\pm 0,002$	0,068 $\pm 0,004$	0,028 $\pm 0,001$
$\chi$ dos trens de disparo das PC	0,0184 $\pm 0,001$	0,156 $\pm 0,001$	0,275 $\pm 0,013$	0,043 $\pm 0,001$
Correlação cruzada dos ISI das PC (atraso nulo)	0,001 $\pm 0,001$	0,057 $\pm 0,002$	0,108 $\pm 0,005$	0,019 $\pm 0,001$
Coefficiente de variação dos ISI das PC	0,936 $\pm 0,006$	1,295 $\pm 0,014$	2,845 $\pm 0,098$	0,730 $\pm 0,007$

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

O *raster plot* da rede com os parâmetros originais de Hass, Hertäg e Durstewitz (2016) (Figura 15) mostra atividade assíncrona e irregular (AI), condizente com o estado de vigília dos animais utilizados para a construção do modelo. A autocorrelação dos trens de disparo com valores próximos a zero (0,0017) para atrasos positivos e a entropia espectral do LFP (0,548), mais alta em comparação às variantes do modelo estudadas, evidenciam a irregularidade da atividade da rede; e o CV dos ISIs próximo a 1 e a distribuição decrescente com cauda longa dos ISIs refletem a variabilidade da atividade de

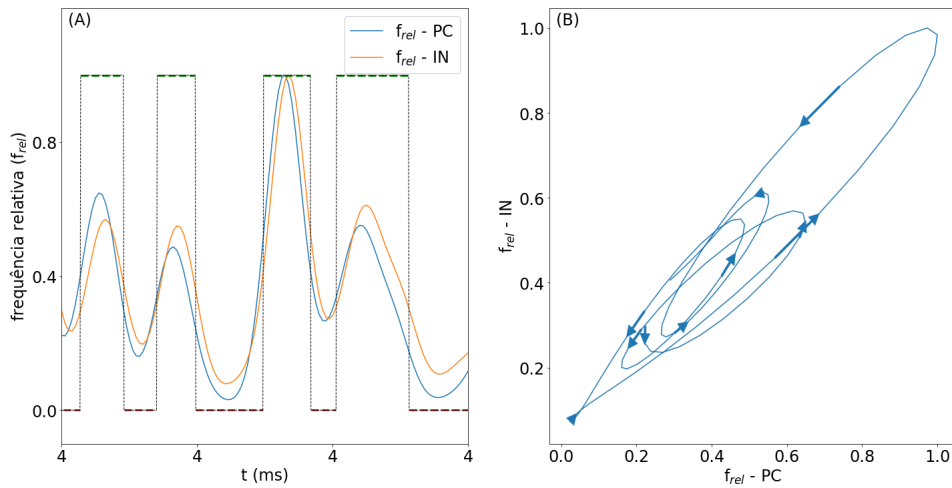
Figura 51 – Medidas de atividade da rede com o conjunto original de parâmetros (transformação de 0%), com a variante  $C$  (transformação de 100%) e com configurações intermediárias (transformações entre 0 e 100%). Linhas em azul indicam variação de todos os parâmetros simultaneamente. Linhas em laranja indicam variação de  $\tau_w$  e  $b$  mantendo a estimulação original. Linhas em verde indicam variação da estimulação mantendo  $\tau_w$  e  $b$  originais. (A). Entropia espectral do LFP. (B). PLV de  $V$  de todas as células. (C).  $\chi$  dos trens de disparo das PCs. (D).  $\chi$  de  $V$  de todas as células. (E). Correlação cruzada das PCs no atraso nulo. (F). Coeficiente de variação dos ISI das PCs.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

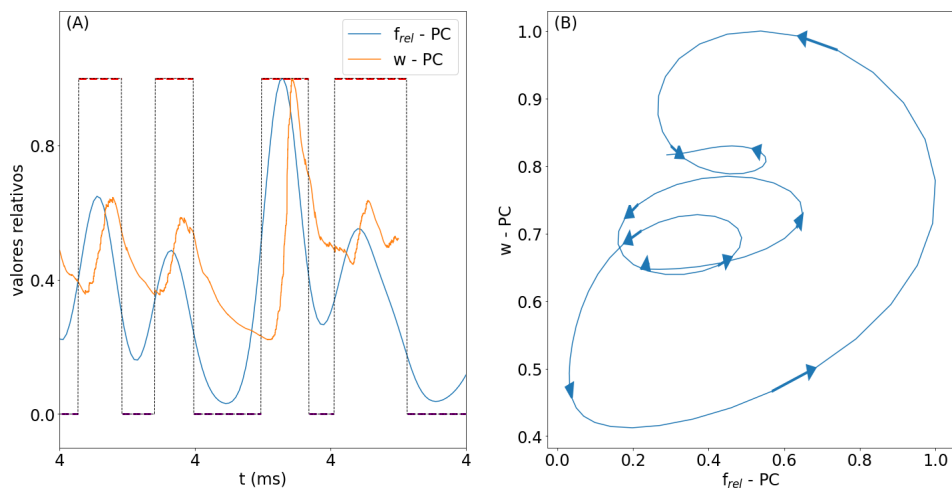
disparos dos neurônios individualmente. A correlação cruzada de Pearson dos trens de disparo para atraso nulo próxima a 0, os valores baixos de PLV (0,293) em comparação às variantes estudadas do modelo e as medidas de sincronia  $\chi$  dos trens de disparo (0,0184) e de  $V$  (0,003) também próximas a 0 (e menores que  $\frac{1}{\sqrt{N}} = \frac{1}{\sqrt{1003}} \approx 0,032$ ) evidenciam a atividade assíncrona. Assim como nas análises de Hass, Hertäg e Durstewitz (2016), as PCs apresentam baixa fração de atividade (8,79%  $\pm$  0,46% das PCs apresentam taxa de disparos  $\geq$  0,33 Hz) e baixa taxa média de disparos, ao passo que os INs apresentam maior fração de atividade (67,49%  $\pm$  0,59% possuem taxa de disparos  $\geq$  0,33 Hz) e maior taxa média de disparos (18,60  $\pm$  0,10 Hz). A maior atividade de disparos dos INs em conjunto com as forças sinápticas  $g_{\max}$  maiores nas sinapses inibitórias (Tabela 13) contrabalançam a maior quantidade de PCs (indicando um estado em que excitação e

Figura 52 – Frequência média de disparos das PCs e dos INs em uma simulação com a variante *C*. Os valores estão normalizados em função do valor máximo no intervalo observado (4000 a 4500 ms). (A). Evolução temporal do valor normalizado das frequências médias das PCs e dos INs. (B). Evolução do par de valores correspondente às frequências das PCs e dos INs. Note que o traçado evolui no sentido anti-horário.



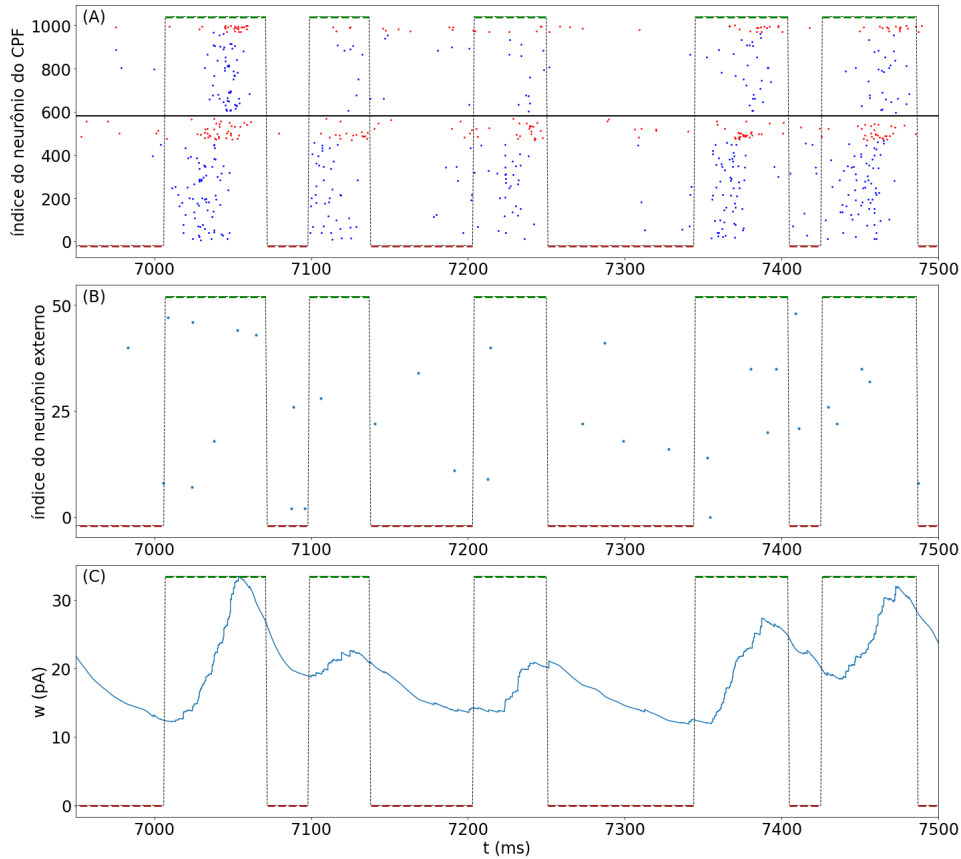
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 53 – Frequência média de disparos das PCs e e valor médio de  $w$  das PCs em uma simulação com a variante *C*. Os valores estão normalizados em função do valor máximo no intervalo observado (4000 a 4500 ms). (A). Evolução temporal do valor normalizado da frequência média das PCs e do valor médio de  $w$  nas PCs. (B). Evolução do par de valores correspondente à frequência das PCs e a  $w$  das PCs. Note que o traçado evolui no sentido anti-horário.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 54 – Transições entre estados UP e DOWN em uma simulação com a variante *C*. (A). *Raster plot* dos disparos dos neurônios da rede. (B). *Raster plot* dos disparos das entradas aleatórias externas geradas por processos de Poisson. (C). Evolução do valor médio de  $w$ .

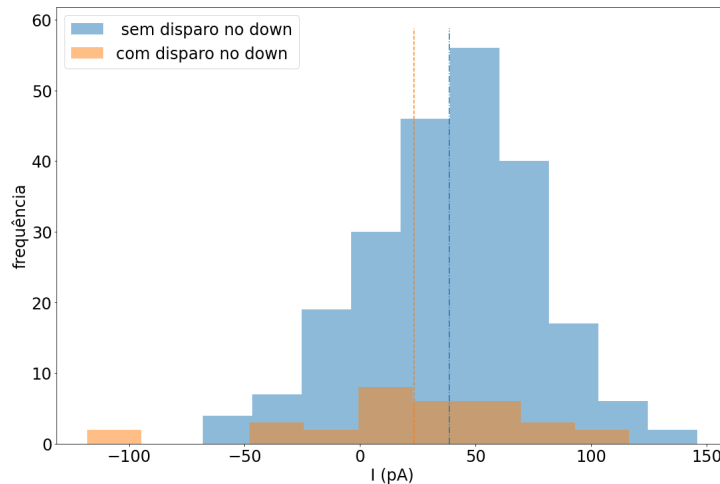


Fonte: elaborado pelo autor (2023).

inibição estão balanceadas). Os valores médios das variáveis de membrana  $V$  e  $w$  evoluem com flutuações de pequena amplitude ao longo da simulação. Da mesma forma, o LFP evolui com um traçado serrilhado de pequena amplitude, refletindo a irregularidade e a assincronia das correntes geradas pelos estímulos sinápticos.

A variante *A* apresenta flutuações intensas da atividade de disparos, principalmente das PCs, com períodos de hipersincronização e períodos de menor atividade. (24). A autocorrelação dos trens de disparos, com descenso lento para atrasos entre 5 e 50 ms e novo pico em 275 ms, e o valor baixo de entropia espectral do LFP indicam atividade oscilatória da rede, apesar da variabilidade dos trens de disparos individuais continuar similar à do modelo original (CVs dos ISIs próximo a 1 e distribuição de ISIs decrescente com cauda longa). A correlação cruzada de Pearson dos trens de disparo com descenso lento até o atraso de 50 ms e os valores mais altos de PLV (0,399) e de  $\chi$  dos trens de disparos ( $0,031 \approx \frac{1}{\sqrt{1003}}$ ) e de  $V$  ( $0,156 > \frac{1}{\sqrt{1003}}$ ) reforçam a observação de um elevado grau de sincronia na rede. A fração de atividade (fração de células em disparo do total de células da população) das PCs da variante *A* é maior e a das INs é menor do que no

Figura 55 – Reobase das PCs que apresentam disparos no estado DOWN em um período de 500 ms (chamadas de “com disparo no down”) de simulação da variante *C* e das PCs que apresentam disparos apenas no estado UP (chamadas de “sem disparo no down”) no mesmo período. As médias dos valores para cada grupo estão representadas pelas linhas tracejadas verticais.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

modelo com os parâmetros originais. A taxa média de disparos das PCs é maior e a taxa média de todas as células apresentou maior flutuação durante a simulação, refletindo as ondas de excitação. Os valores médios de  $V$  e de  $w$  também flutuam ao longo do tempo, acompanhando a oscilação da rede. O traçado do LFP apresenta flutuações periódicas e extremamente amplas, refletindo os picos de excitação e os períodos de redução da atividade.

As atividades com ondas de hiperexcitação das variantes *A* e *B* apresentam características patológicas semelhantes à atividade epiléptica. As variantes foram geradas a partir do modelo original alterando a corrente de fundo e os parâmetros sinápticos das correntes AMPA, GABA e NMDA. As correntes de fundo aplicadas às INs sofreram maiores alterações em comparação às PCs e as forças sinápticas foram amplificadas de forma a favorecer as ondas de hiperexcitação. As modificações que produziram a atividade epileptiforme vão ao encontro de indícios experimentais (HANADA, 2020; SARLO; HOLTON, 2021) de que o aumento da atividade glutamatérgica e a diminuição da atividade GABAérgica estão associadas à epilepsia.

A variante *C* apresenta oscilações lentas ( $\sim 8$  Hz) (Figura 42) com alternância entre estados de alta atividade (UP) e quiescentes (DOWN). Apesar de a autocorrelação apresentar valores próximos a zero para atrasos positivos, a flutuação dos valores de correlação cruzada para atrasos positivos e o CV dos ISIs significativamente abaixo de 1 (0,730) mostram a maior regularidade dos trens de disparo em comparação ao modelo com os parâmetros originais. A menor entropia espectral do LFP (0,471) também indica



maior atividade oscilatória das correntes sinápticas da rede. O valor maior de  $\chi$  dos trens de disparo ( $0,043 > \frac{1}{\sqrt{1003}}$ ) e o valor maior da correlação cruzada dos ISIs para o atraso nulo (0,0187) mostram a maior sincronia da atividade da rede. As medidas de sincronia e oscilação da variante  $C$  se encontram entre os valores do modelo original, com atividade assíncrona e irregular, e os das variantes  $A$  e  $B$ , com atividade hiperexcitada. Comparando com o modelo com os parâmetros originais, apesar de a taxa média de disparos dos INs ser inferior e a das PCs ser pouco superior, a fração de atividade (porcentagem das células com taxas de disparos  $\geq 0,33$  Hz) da variante  $C$  é superior em decorrência da disseminação da atividade de disparos na transição de DOWN para UP.

As flutuações das médias de  $V$  e  $w$  que acompanham os estados UP e DOWN possuem implicações diferentes sobre a evolução da atividade de disparos. Os valores maiores de  $V$  no estado UP correspondem à resposta da membrana ao maior estímulo sináptico excitatório e provocam, por sua vez, uma maior probabilidade de disparo dos neurônios. Por outro lado, os valores de  $w$  maiores são provocados pela maior atividade dos neurônios, mas se opõem a atividade de disparos, tendendo, em conjunto com os estímulos inibitórios, a diminuir o valor da corrente total de estímulo sobre as células.

A Figura 51 analisa transformações intermediárias entre o modelo com parâmetros originais e a variante  $C$ , variações parciais apenas dos parâmetros da corrente adaptativa ( $b$  e  $\tau_w$ ) e variações parciais apenas da estimulação. Para a maioria das transformações, o incremento nas modificações alterou de forma monotônica as medidas de atividade comparadas. A mudança completa dos parâmetros (corrente adaptativa e estimulação) provocou modificação mais intensa na entropia espectral (que reflete a atividade oscilatória) e no  $\chi$  dos trens de disparos das PCs e na correlação cruzada de atraso nulo (que refletem a sincronia) em comparação às modificações parciais. Por outro lado, a modificação isolada da estimulação provocou o maior aumento do PLV de todas as células e do  $\chi$  de  $V$  (ambos estimam a sincronia a partir do valor médio de  $V$  da população). As modificações nos parâmetros da corrente adaptativa ( $b$  e  $\tau_w$ ) provocaram a maior redução no CV dos ISIs, refletindo menor variabilidade dos trens de disparo das PCs. Comparando as modificações provocadas pelos dois grupos de parâmetros isoladamente e em conjunto, conclui-se que ambas contribuem para a mudança do estado de atividade da rede, de assíncrono e irregular para oscilatório com alternância entre estados UP e DOWN.

As Figuras 52 e 53 foram construídas para a comparação das frequências de disparos das PCs com a sua corrente adaptativa  $b$  e com as frequências de disparos dos INs. Os gráficos mostram que os períodos UP e DOWN se iniciam com a elevação da frequência de disparos das PCs, seguida da elevação da frequência de disparos dos INs e da elevação da corrente adaptativa  $w$ . Essa sequência reflete a disseminação da ativação da rede pelas sinapses excitatórias a partir dos disparos das PCs na fase de transição entre DOWN e UP, e sugere que a corrente adaptativa  $w$  e a atividade de disparos dos INs começam a se elevar

em decorrência da ativação inicial das PCs no início do estado UP. A elevação de  $w$  exerce um efeito de redução nas taxas de disparos (adaptativo) das PCs e a elevação da atividade dos INs aumenta a intensidade das correntes inibitórias sobre as PCs. O incremento da atividade inibitória dos INs sobre as PCs exerce um efeito de balanceamento na atividade global da rede, resultando nas flutuações de baixa amplitude dos estados UP, similares às do estado assíncrono e irregular do modelo original. Por outro lado, o incremento da variável adaptativa  $w$  exerce um efeito de retroalimentação negativa sobre a atividade das PCs. Em consequência dessa retroalimentação negativa, a atividade das PCs chega a um ápice e passa a decair, levando à transição de UP para DOWN. A frequência de disparos dos INs decai seguindo a frequência das PC com pequeno atraso. As variáveis adaptativas  $w$  das PCs, por outro lado, demoram mais para decair, impedindo a reativação precoce do estado UP.

A Figura 54 mostra a atividade de disparos das células da rede e das entradas aleatórias externas e da variável adaptativa durante a transição entre estados UP e DOWN em uma simulação da variante *C*. Apesar de as células externas manterem a mesma atividade durante todo o período, o decaimento lento da corrente adaptativa impede que o estado UP se reinicie até que a corrente  $w$  esteja suficientemente baixa. A transição para UP se inicia com os disparos de alguns poucos neurônios, principalmente na camada L2/3, que recebem a estimulação externa. As PCs que iniciam os disparos no estado DOWN possuem valor médio de reobase (Figura 55) inferior ao das PCs que disparam apenas no estado UP (há inclusive PCs que disparam no estado DOWN com reobase inferior a  $-100$  pA). Essas observações, em conjunto, apontam para o papel da combinação entre a recuperação da variável adaptativa  $w$ , da entrada aleatória externa sobre as PCs da camada 2/3 e da fração de PCs com menor reobase para a transição entre DOWN e UP.

## 5 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos vão ao encontro de trabalhos anteriores que analisaram a atividade de redes constituídas por neurônios simplificados e que foram apresentados na Introdução. Em conformidade com os achados de Brunel (2000) e Potjans e Diesmann (2014), no modelo com os parâmetros originais (correspondente ao modelo de Hass, Hertäg e Durstewitz (2016)) e na variante *C* o predomínio numérico das células piramidais excitatórias é contrabalanceado pela maior força sináptica e maior frequência de disparos dos interneurônios inibitórios. Por outro lado, as variantes *A* e *B*, com atividade hiper-síncrona e hiperexcitada, foram definidas por alterações de parâmetros sinápticos com intensificação da atividade excitatória. Brunel (2000) também observou que, na presença do equilíbrio excitação-inibição ou de um leve predomínio inibitório, a atividade assíncrona e irregular é produzida por estimulação externa mais intensa ( $1,5 \lesssim \eta \lesssim 2,5$ ) do que o estado com oscilações lentas ( $1 \lesssim \eta \lesssim 1,5$ ). Além disso, as correntes de fundo aplicadas a todos os grupos de neurônios do modelo original são superiores às correntes de fundo da variante *C* e os valores médios de  $V$  do modelo original também permanecem muito mais próximos do limiar de disparos  $V_T$  (Tabelas 21 e 30). Isso indica que, em paralelo ao acréscimo de ruído (provocado pelos estímulos externos) e à intensificação da variável adaptativa, a menor intensidade da corrente de fundo e a maior distância média do potencial de membrana das células em relação a seu limiar de disparo estão relacionadas à atividade oscilatória com transições UP/DOWN. Os trabalhos de Destexhe (2009) e Tomov et al. (TOMOV *et al.*, 2014; TOMOV *et al.*, 2016; PENA; ZAKS; ROQUE, 2018) mostraram que a variável adaptativa e o ruído também exercem papel na alternância entre os estados UP e DOWN. Neste trabalho, a intensificação da variável adaptativa  $w$  e a modificação da estimulação da rede com introdução de ruído proveniente de células externas (simulando a aferência talâmica, que entra no CPF pelas camadas 2 e 3) modificaram o tipo de atividade da rede, que passou de assíncrono e irregular para oscilatório (de frequência baixa,  $\sim 8$  Hz) com transições UP/DOWN.

Outros estudos prévios exploraram a geração das oscilações lentas e as transições UP/DOWN através de modelos biofisicamente detalhados, que modelam explicitamente vários componentes da rede, como os diferentes tipos de correntes iônicas, que são representados de forma abstrata e fenomenológica nos modelos simplificados. Comte *et al.* (2003) propuseram um modelo de rede composto por 1280 células distribuídas espacialmente em uma reta e divididos em células piramidais (1024 neurônios) e interneurônios (256 neurônios). As células piramidais possuem soma e dendrito, e os INs possuem apenas o soma. Os neurônios são estimulados pelos disparos através de receptores AMPA, GABA<sub>A</sub> e NMDA. Além da corrente de vazamento, as células recebem diferentes tipos de

correntes de sódio, potássio e cálcio modelados conforme o formalismo de Hodgkin-Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952). A rede mostrou oscilação entre dois regimes estáveis, os estados UP e DOWN. No estado UP, as correntes de  $K^+$  dependentes de atividade, que provocam adaptação, se acumulam até que a atividade excitatória dos neurônios não consegue mais manter o estado de disparos e a rede transiciona para o estado DOWN. A lenta recuperação das correntes adaptativas de  $K^+$  permite que alguns neurônios voltem a disparar e, então, a atividade excitatória recorrente deflagra a ativação coletiva dos neurônios, reiniciando o estado UP. A redução das correntes adaptativas, particularmente da corrente de potássio dependente de sódio, provocou a transição da atividade oscilatória e síncrona a uma atividade de disparos tônicos sem coerência espaçotemporal.

Recentemente, Dornelles (2022) adaptou o modelo de Comte *et al.* (2003) incluindo o canal  $GABA_B$ , acrescentando outras correntes iônicas (corrente M de potássio e corrente H de cátions) e modificando a topologia da rede de uma reta para uma malha bidimensional. As correntes iônicas de potássio também se mostraram importantes para a regulação das oscilações lentas, modulando a frequência de disparo dos neurônios no estado UP e provocando a transição de UP para DOWN e de DOWN para UP, respectivamente, com seu acúmulo no estado UP e seu decaimento no estado DOWN. Mesmo quando sua presença é restrita a uma fração das células, as correntes de potássio dependentes de sódio e de cálcio continuam impactando na dinâmica da rede regulando a transição UP/DOWN. Portanto, nesses modelos detalhados, a intensidade das correntes que produzem adaptação (e que são representadas conjuntamente pela variável adaptativa  $w$  no modelo simplificado deste trabalho) foi fundamental para a ocorrência do regime de oscilações lentas com transições UP/DOWN.

Outro tipo de modelos para redes neuronais, ainda mais abstratos que os baseados em neurônios simplificados utilizados nesta dissertação, são os chamados modelos de campo médio. Ao invés de representar individualmente cada neurônio de uma rede, os modelos de campo médio descrevem o comportamento dinâmico de uma população de neurônios por sua taxa média de disparos (WILSON; COWAN, 1972; VOLO *et al.*, 2019; SCHMUTZ; GERSTNER; SCHWALGER, 2020). Os modelos de campo médio definem variáveis que representam e se aproximam do comportamento médio dos neurônios e que simplificam a análise da dinâmica da rede.

Levenstein, Buzsáki e Rinzel (2019) utilizaram um modelo de campo médio de duas variáveis, taxa de disparos da população total de neurônios excitatórios e inibitórios, representando a excitação recorrente na rede, e variável de retroalimentação adaptativa lenta, correspondente às correntes adaptativas lentas dos neurônios individuais modelados pelo formalismo de Hodgkin-Huxley ou à variável adaptativa  $w$  do modelo utilizado nesta dissertação. Dependendo da relação entre o estímulo externo (tomado como constante), a excitação recorrente e a retroalimentação adaptativa internas à rede, o sistema pode

estar em um dos seguintes estados: (i) ter um ponto de equilíbrio estável com frequência de disparos baixa (denominado modelo com estado DOWN estável excitável) ou alta (denominado modelo com estado UP estável excitável); (ii) ter dois pontos de equilíbrio estáveis, um com frequência de disparos baixa e outro com frequência de disparos alta (denominado modelo biestável com equilíbrios em estados UP e DOWN); ou (iii) oscilar seguindo uma órbita estável em torno de um ponto de equilíbrio instável (denominado modelo oscilatório entre estados UP e DOWN transientes). Para estímulos externos moderados, o predomínio da retroalimentação adaptativa determina a dinâmica oscilatória, ao passo que o predomínio da excitação recorrente determina a dinâmica biestável. Para estímulos externos muito baixos ou muito altos, a rede passa a apresentar dinâmica com um ponto de equilíbrio no estado DOWN ou no estado UP, respectivamente. Dessa forma, as oscilações entre estados UP e DOWN ocorrem nas redes oscilatórias quando a retroalimentação adaptativa é suficientemente alta e nas redes estáveis (com UP e/ou DOWN estável) quando o estímulo externo contém ruído. Caso a rede tenha apenas um ponto de equilíbrio, a flutuação aleatória provocada pelo ruído pode deslocar o sistema da vizinhança do ponto de equilíbrio para uma trajetória com percurso amplo pelo espaço de fases antes de retornar ao equilíbrio (por isso, esses modelos são denominados excitáveis). Caso a rede seja biestável, a flutuação aleatória pode deslocar o sistema da vizinhança de um ponto de equilíbrio para a bacia de atração do outro ponto de equilíbrio, fazendo o sistema transicionar entre os estados UP e DOWN.

Ainda utilizando uma abordagem de campo médio, Jercog *et al.* (2017) estudaram a dinâmica dos estados UP e DOWN com um modelo de três variáveis, a taxa de disparos da população excitatória, a taxa de disparos da população inibitória e a corrente adaptativa atuando sobre a população excitatória. O modelo foi construído com os pressupostos de que as populações excitatória e inibitória apresentam limiares de disparo diferentes; que a função de transferência (que determina como a taxa de disparos varia com a entrada recebida pelo neurônio) é não linear; e que a evolução da corrente adaptativa é muito mais lenta que a evolução das taxas de disparos. Nesse modelo, a atividade da população inibitória é necessária para a estabilização da rede (caso a taxa de disparos dos neurônios inibitória seja nula, mesmo que haja corrente adaptativa a taxa de disparos dos neurônios excitatórios diverge). Em escala de tempo pequena, a corrente adaptativa é aproximadamente constante. Assim, em curtos intervalos de tempo, os pontos de equilíbrio são determinados apenas pelas nulclinas das taxas de disparos excitatória e inibitória. Ao longo de intervalos maiores, a corrente adaptativa se acumula quando a taxa de disparos é alta (estados UP) e decai quando a taxa de disparos é baixa (estados DOWN) e sua variação provoca deslocamento horizontal da nulclina da taxa excitatória, modificando os pontos de equilíbrio do sistema. De forma geral, as nulclinas se intersectam em dois pontos de equilíbrio, determinando um sistema biestável com equilíbrios nos estados UP e DOWN. O sistema pode transicionar entre os dois estados de forma aleatória por meio

de flutuações provocadas por ruído ou por um *loop* histerético se a corrente adaptativa for suficientemente alta. Nesta segunda condição, durante o estado com alta taxa de disparos a corrente adaptativa se acumula, o posicionamento entre as nulclinas é deslocado até que a intersecção correspondente ao equilíbrio no estado UP seja desfeita e o sistema converge para o equilíbrio remanescente no estado DOWN. Depois que o sistema atinge o estado com baixa taxa de disparos (DOWN), a corrente adaptativa decai, a intersecção correspondente ao estado UP ressurge (mas o sistema ainda permanece na vizinhança do ponto de equilíbrio no estado DOWN), o posicionamento entre as nulclinas é deslocado até que a intersecção correspondente ao estado DOWN seja desfeita e o sistema, então, converge novamente para o equilíbrio no estado UP.

Os modelos de Levenstein, Buzsáki e Rinzel (2019) e Jercog *et al.* (2017) reforçam a importância da atividade inibitória para o controle da atividade excitatória e mostram o papel das correntes adaptativas e do ruído para a flutuação da atividade da rede e a transição entre os equilíbrios nos estados UP e DOWN.

Nos modelos brevemente apresentados acima, com diferentes níveis de detalhamento dos processos biológicos, as correntes que provocam adaptação na taxa de disparos, a excitação recorrente, a atividade da população inibitória e o ruído produzido pela estimulação externa foram importantes para a dinâmica da rede com transições entre estados UP e DOWN. Os resultados desses estudos convergem com os deste trabalho, no qual a intensificação do efeito da variável adaptativa e a modificação da estimulação dos neurônios, com acréscimo de ruído devido a estímulos externos e redução da corrente constante de fundo, modificaram a atividade assíncrona e irregular e tornaram possível o aparecimento de atividade oscilatória lenta com alternância entre estados UP e DOWN (variante *C* do modelo). Outras modificações do modelo, com alteração dos parâmetros sinápticos e, assim, da atividade excitatória e inibitória da rede, produziram modificações da rede com características patológicas, apresentando flutuações extremamente amplas de forma periódica (variante *B*) ou fásica (variante *C*).

Em contraste com os estudos prévios discutidos, que consideraram modelos genéricos ou baseados em dados experimentais para córtices sensoriais, este trabalho explorou um modelo de rede baseado em dados experimentais do CPF. A continuidade das análises deste modelo pode contribuir com o aprofundamento da compreensão das transições entre os diferentes estados da rede e possibilitar o estudo de sua relação com o complexo processamento de informações que esta estrutura desempenha. Os resultados atuais também ensejam, para estudos futuros, derivar modelos de campo médio desta rede, que irão permitir analisar a sua dinâmica com maior rigor matemático por meio de um menor número de variáveis que capturem o comportamento médio dos neurônios.

Uma limitação da capacidade de extrapolação dos resultados encontrados com as variantes *A*, *B* e *C* estudadas para o funcionamento do CPF *in vivo* é que os valores

dos parâmetros de base do modelo de Hass et al. foram obtidos a partir de estudos experimentais com animais em vigília, sem dados de animais no estado fisiológico do sono ou em anestesia (quando se observam as oscilações lentas). As modificações que resultaram na variante  $C$ , com atividades UP e DOWN, foram realizadas por meio de explorações teóricas do modelo. Um reflexo dessa limitação é a frequência de oscilação lenta da variante  $C$  ( $\sim 8$  Hz), que ainda é mais alta do que o que se observa no sono de ondas lentas *in vivo* ( $< 4$  Hz) (STERIADE, 2003). Essa discrepância indica que outros elementos do CPF que não estão representados nesse modelo podem ser importantes para a determinação desse ritmo. Para a exploração dessa questão, o modelo pode ser estendido, por exemplo, (i) pelo acréscimo de variáveis que representem outros receptores ou outras correntes iônicas; (ii) pela adição de um modelo explícito do tálamo que envie e receba conexões do modelo cortical; (iii) pela simulação de outros tipos de estimulação externa; e (iv) pela expansão do modelo cortical para que ele contenha mais de uma coluna, cada uma como a do modelo aqui descrito, mutuamente conectadas; (v) ou ainda por qualquer combinação dessas possibilidades. Além disso, também se ensejam novos estudos com coleta e processamento de dados experimentais com animais dormindo e sob anestesia para a definição de modificações que se aproximem não somente de forma qualitativa, mas que também se ajustem quantitativamente à atividade cortical *in vivo* com oscilações lentas.





## REFERÊNCIAS

- AMIT, D. J.; BRUNEL, N. Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. **Cerebral Cortex**, v. 7, p. 237–252, 1997.
- AYDORE, S.; PANTAZIS, D.; LEAHY, R. A note on the phase locking value and its properties. **Neuroimage**, v. 74, p. 231–44, 2013.
- BANG, D.; FLEMING, S. M. Distinct encoding of decision confidence in human medial prefrontal cortex. **Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)**, v. 115, p. 6082–6087, 2018.
- BAUM, L. E. *et al.* A maximization technique occurring in the statistical analysis of probabilistic functions of Markov chains. **Annals of Mathematical Statistics**, v. 41, p. 164–171, 1970.
- BENCHENANE, K.; TIESINGA, P. H.; BATTAGLIA, F. P. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 21, p. 575–585, 2011.
- BENUREAU, F. C. Y.; ROUGIER, N. P. Re-run, repeat, reproduce, reuse, replicate: transforming code into scientific contributions. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 11, p. 69, 2018.
- BINZEGGER, T.; DOUGLAS, R. J.; MARTIN, K. A. C. A quantitative map of the circuit of cat primary visual cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 39, p. 8441–8453, 2004.
- BISINA, K. V.; AZEEZ, M. A. Optimized estimation of power spectral density. *In*: **2017 International Conference on Intelligent Computing and Control Systems (ICICCS)**. [*S.l.*: *s.n.*], 2017. p. 871–875.
- BOUSTANI, S. E. *et al.* Activated cortical states: experiments, analyses and models. **Journal of Physiology (Paris)**, v. 101, p. 99–109, 2007.
- BRETTE, R.; GERSTNER, W. Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. **Journal of Neurophysiology**, v. 94, p. 3637–3642, 2005.
- BRUNEL, N. Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 8, p. 183–208, 2000.
- BUZSÁKI, G. **Rhythms of the Brain**. New York, NY: Oxford University Press, 2006.
- BUZSÁKI, G.; ANASTASSIOU, C.; KOCH, C. The origin of extracellular fields and currents – EEG, ECoG, LFP and spikes. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, p. 407–420, 2012.
- CARLÉN, M. What constitutes the prefrontal cortex? **Science**, v. 358, p. 478–482, 2017.

CHAUVETTE, S. *et al.* Properties of slow oscillation during slow-wave sleep and anesthesia in cats. **Journal of Neuroscience**, v. 31, p. 14998–15008, 2011.

CHEN, Z. *et al.* Discrete- and continuous-time probabilistic models and algorithms for inferring neuronal UP and DOWN states. **Neural Computation**, v. 21, p. 1797–1862, 2009.

CLEMENT, E. A. *et al.* Cyclic and sleep-like spontaneous alternations of brain state under urethane anaesthesia. **Plos One**, v. 3, p. 1–15, 2008.

COHEN, M. X. Where does EEG come from and what does it mean? **Trends in Neuroscience**, v. 40, p. 208–218, 2017.

COMTE, A. *et al.* Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (<1 hz) and wave propagations in a cortical network model. **J Neurophysiol**, v. 89, p. 2707–2725, 2003.

CROOK, S. M. *et al.* Editorial: reproducibility and rigour in computational neuroscience. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 14, p. 23, 2020.

DESTEXHE, A. Self-sustained asynchronous irregular states and up-down states in thalamic, cortical and thalamocortical networks of nonlinear integrate-and-fire neurons. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 27, p. 493–506, 2009.

DESTEXHE, A.; CONTRERAS, D.; STERIADE, M. Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states. **Journal of Neuroscience**, v. 19, p. 4595–4608, 1999.

DORNELLES, L. D. P. **Modelling emergent rhythmic activity in the cerebral cortex**. 2022. Tese (Doutorado) — Universitat Politècnica de Catalunya, 2022.

EINEVOLL, G. T. *et al.* Local field potential: biophysical origin and analysis. *In*: PANZERI, S.; QUIROGA, R. Q. (ed.). **Principles of Neural Coding**. Boca Raton, FL: CRC Press, 2013. p. 37–59.

FERRIER, D.; FRANCIS, Y. G. A record of experiments on the effects of lesion of different regions of the cerebral hemispheres. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, v. 175, p. 479–564, 1884.

FOURCAUD-TROCMÉ, N. *et al.* How spike generation mechanisms determine the neuronal response to fluctuating inputs. **Journal of Neuroscience**, v. 23, p. 11628–11640, 2003.

FUSTER, J. M. **The Prefrontal Cortex**. Fourth. Cambridge, MA: Academic Press, 2005.

GARCIA-MOLINA, A. Phineas gage y el enigma del córtex prefrontal. **Neurología**, v. 27, p. 370–375, 2012.

GERSTNER, W. *et al.* **Neuronal Dynamics: From Single Neurons to Networks and Models of Cognition**. Cambridge: Cambridge University Press, 2014.

- GOLOMB, D.; HANSEL, D.; MATO, G. Mechanisms of synchrony of neural activity in large networks. *In*: MOSS, F.; GIELEN, S. (ed.). **Handbook of Biological Physics, Volume 4: Neuro-Informatics and Neural Modelling**. Amsterdam: North-Holland, 2001. p. 887–968.
- GOLOMB, D.; RINZEL, J. Dynamics of globally coupled inhibitory neurons with heterogeneity. **Physical Review E**, v. 48, p. 4810–4814, 1993.
- GREGORIOU, G. G.; PANERI, S.; SAPOUNTZIS, P. Oscillatory synchrony as a mechanism of attentional processing. **Brain Research**, v. 1626, p. 165–182, 2015.
- GROPPE, D. M. *et al.* Dominant frequencies of resting human brain activity as measured by the electrocorticogram. **NeuroImage**, v. 79, p. 223–233, 2013.
- GUPTA, A.; WANG, Y.; MARKRAM, H. Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. **Science**, v. 287, p. 273–278, 2000.
- HANADA, T. Ionotropic glutamate receptors in epilepsy: A review focusing on ampa and nmda receptors. **Biomolecules**, v. 10, n. 3, 2020.
- HARRIS, K. D.; THIELE, A. Cortical state and attention. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 12, p. 509–523, 2011.
- HASS, J.; HERTÄG, L.; DURSTEWITZ, D. A detailed data-driven network model of prefrontal cortex reproduces key features of *in vivo* activity. **PLoS Computational Biology**, v. 12, p. e1004930, 2016.
- HERTÄG, L. *et al.* An approximation to the adaptive exponential integrate-and-fire neuron model allows fast and predictive fitting to physiological data. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 6, p. 62, 2012.
- 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, p. 500–544, 1952.
- IZHIKEVICH, E. M. Simple model of spiking neurons. **IEEE Transactions on Neural Networks**, v. 14, p. 1569–1572, 2003.
- IZHIKEVICH, E. M. **Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting**. Cambridge, MA: The MIT Press, 2007.
- JERCOG, D. *et al.* Up-down cortical dynamics reflect state transitions in a bistable network. **eLife**, v. 6, p. e22425, 2017.
- JIA, X.; KOHN, A. Gamma rhythms in the brain. **PLoS Biology**, v. 9, p. e1001045, 2011.
- KANDEL, E. R. *et al.* **Principles of Neural Science**. Fifth. New York, NY: McGraw-Hill, 2013.
- LACHAUX, J. *et al.* Measuring phase synchrony in brain signals. **Hum Brain Mapp**, v. 8, p. 194–208, 1999.

- LAPICQUE, L. Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation. **Journal de Physiologie et de Pathologie Générale**, v. 9, p. 620–635, 1907. Tradução para o inglês: N. Brunel and M. C. W. van Rossum, Quantitative investigations of electrical nerve excitation treated as polarization. *Biological Cybernetics* 97:341-349, 2007.
- LEVENSTEIN, D.; BUZSÁKI, G.; RINZEL, J. NREM sleep in the rodent neocortex and hippocampus reflects excitable dynamic. **Nat Commun**, v. 10, p. 2478, 2019.
- MAASS, W.; MARKRAM, H. Synapses as dynamic memory buffers. **Neural Networks**, v. 15, n. 2, p. 155–161, 2002.
- MARKRAM, H. *et al.* Interneurons of the neocortical inhibitory system. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, p. 793–807, 2004.
- MARKRAM, H.; WANG, Y.; TSODYKS, M. Differential signaling via the same axon of neocortical pyramidal neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 95, p. 5323–5328, 1998.
- MCFARLAND, J. M.; HAHN, T. T. G.; MEHTA, M. R. Explicit-duration hidden markov model inference of up-down states from continuous signals. **PLOS ONE**, Public Library of Science, v. 6, n. 6, p. 1–16, 06 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021606>.
- MCNAMARA, P. *et al.* REM and NREM sleep mentation. **Neuron**, v. 92, p. 69–86, 2010.
- MIKOWSKI, M.; HENSEL, W. M.; HOHOL, M. Replicability or reproducibility? on the replication crisis in computational neuroscience and sharing only relevant detail. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 45, p. 163–172, 2018.
- MURPHY, M. *et al.* Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. **Sleep**, v. 34, p. 283–91A, 2011.
- NUNEZ, P. L.; SRINIVASAN, R. **Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG**. second. New York, NY: Oxford University Press, 2006.
- OBERLÄNDER, J.; BOUHADJAR, Y.; MORRISON, A. Learning and replaying spatiotemporal sequences: a replication study. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 16, p. 974177, 2022.
- PENA, R. F. O.; ZAKS, M. A.; ROQUE, A. C. Dynamics of spontaneous activity in random networks with multiple neuron subtypes and synaptic noise. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 45, p. 1–28, 2018.
- PENG, R. D. Reproducible research in computational science. **Science**, v. 334, p. 1226–1227, 2011.
- PETTERSEN, K. H. *et al.* Extracellular spikes and csd. *In*: BRETTE, R.; DESTEXHE, A. (ed.). **Handbook of Neural Activity Measurement**. Cambridge: Cambridge university Press, 2012. p. 92–135.
- PLATKIEWICZ, J.; BRETTE, R. A threshold equation for action potential initiation. **PLoS Computational Biology**, v. 6, p. e1000850, 2010.

- PLESSER, H. E. Reproducibility vs. replicability: a brief history of a confused terminology. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 11, p. 76, 2018.
- POTJANS, T. C.; DIESMANN, M. The cell-type specific cortical microcircuit: Relating structure and activity in a full-scale spiking network model. **Cerebral Cortex**, v. 24, p. 785–806, 2014.
- POULET, J. F. A.; CROCHET, S. The cortical states of wakefulness. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 12, p. 64, 2019.
- QUIROGA-LOMBARD, C. S.; HASS, J.; DURSTEWITZ, D. Method for stationarity-segmentation of spike train data with application to the Pearson cross-correlation. **Journal of Neurophysiology**, v. 110, p. 562–572, 2013.
- RABINER, L. A tutorial on Hidden Markov Models and selected applications in speech recognition. **Proceedings of the IEEE**, v. 77, p. 257–286, 1989.
- ROSE, J. E.; WOOSLEY, C. N. The orbitofrontal cortex and its connections with the mediodorsal nucleus in rabbit, sheep and cat. **Research publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease**, v. 27, p. 210–232, 1948.
- SANCHEZ-VIVES, M. V.; MASSIMINI, M.; MATTIA, M. Shaping the default activity pattern of the cortical network. **Neuron**, v. 94, p. 993–1001, 2017.
- SANCHEZ-VIVES, M. V.; MCCORMICK, D. A. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. **Nature Neuroscience**, v. 3, p. 1027–1034, 2000.
- SARLO, G.; HOLTON, K. Brain concentrations of glutamate and gaba in human epilepsy: A review. **Seizure**, v. 91, p. 213–227, 2021. ISSN 1059-1311.
- SCAMMELL, T. E.; ARRIGONI, E.; LIPTON, J. O. Neural circuitry of wakefulness and sleep. **Neuron**, v. 22, p. 747–765, 2017.
- SCHMUTZ, V.; GERSTNER, W.; SCHWALGER, T. Mesoscopic population equations for spiking neural networks with synaptic short-term plasticity. **Journal of Mathematical Neuroscience**, v. 10, p. 5, 2020.
- SHIMOURA, R. O. *et al.* [Re] The cell-type specific cortical microcircuit: relating structure and activity in a full-scale spiking network model. **ReScience**, v. 4, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1244116>.
- STERIADE, M. The corticothalamic system in sleep. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, IMR Press, v. 8, n. 4, p. 878–899, 2003.
- STERIADE, M.; MCCORMICK, D. A.; SEJNOWSKI, T. J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. **Science**, v. 262, p. 679–685, 1993.
- STERIADE, M.; NUÑEZ, A.; AMZICA, F. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. **Journal of Neuroscience**, v. 13, p. 3252–3265, 1993.
- STERIADE, M.; TIMOFEEV, I.; GRENIER, F. Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 85, p. 1969–1985, 2001.

STIMBERG, M.; BRETTE, R.; GOODMAN, D. F. M. Brian 2, an intuitive and efficient neural simulator. **eLife**, v. 8, p. e47314, 2019.

STROTZER, M. One century of brain mapping using Brodmann areas. **Clinical Neuroradiology**, v. 19, p. 179–186, 2009.

THOMSON, A. M. *et al.* Synaptic connections and small circuits involving excitatory and inhibitory neurons in layer 2–5 of adult rat and cat neocortex: triple intracellular recordings and biocytin labelling in vitro. **Cerebral Cortex**, v. 12, p. 936–953, 2002.

TIMOFEEV, I. *et al.* Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs. **Cerebral Cortex**, v. 10, p. 1185–1199, 2000.

TOMOV, P. *et al.* Mechanisms of self-sustained oscillatory states in hierarchical modular networks with mixtures of electrophysiological cell types. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 10, 2016.

TOMOV, P. *et al.* Sustained oscillations, irregular firing, and chaotic dynamics in hierarchical modular networks with mixtures of electrophysiological cell types. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 8, 2014.

TSODYKS, M.; MARKRAM, H. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, v. 94, p. 719–723, 1997.

TUKEY, J. W. **Exploratory Data Analysis**. Reading, MA: Addison-Wesley, 1977.

UYLINGS, H. B. M.; GROENEWEGEN, H. J.; KOLB, B. Do rats have a prefrontal cortex? **Behavioural Brain Research**, v. 146, p. 3–17, 2003.

VITERBI, A. Error bounds for convolutional codes and an asymptotically optimum decoding algorithm. **IEEE Transactions on Information Theory**, v. 13, p. 260–269, 1967.

VOLO, M. di *et al.* Biologically realistic mean-field models of conductance-based networks of spiking neurons with adaptation. **Neural Computation**, v. 31, p. 653–680, 2019.

VREESWIJK, C. van; SOMPOLINSKY, H. Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity. **Science**, v. 274, p. 1724–1726, 1996.

VREESWIJK, C. van; SOMPOLINSKY, H. Chaotic balanced state in a model of cortical circuits. **Neural Computation**, v. 10, p. 1321–1371, 1998.

WANG, X. J. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. **Physiological Reviews**, v. 90, p. 1195–1268, 2010.

WILSON, C. R. *et al.* Functional localization within the prefrontal cortex: missing the forest for the trees? **Trends in Neurosciences**, v. 33, p. 533–540, 2010.

WILSON, H. R.; COWAN, J. D. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. **Biophysical Journal**, v. 12, p. 1–24, 1972.

WISE, S. P. Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. **Trends in Neurosciences**, v. 31, p. 599–608, 2008.

YOUNGWORTH, R. N.; GALLAGHER, B. B.; STAMPER, B. L. An overview of power spectral density (PSD) calculations. *In*: STAHL, H. P. (ed.). **Optical Manufacturing and Testing VI**. SPIE, 2005. v. 5869, p. 58690U. Disponível em: <https://doi.org/10.1117/12.618478>.

ZUCCHINI, W.; MACDONALD, I. L. **Hidden Markov Models for Time Series: An Introduction Using R, Second Edition**. Boca Raton, FL: Chapman and Hall/CRC, 2009.

ZUCKER, R. S.; REGEHR, W. G. Short-term synaptic plasticity. **Annual Review of Physiology**, v. 64, p. 355–405, 2002.