

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO - FÍSICA

PAULO RICARDO PROTACHEVICZ

PADRÕES DE DISPAROS EM REDES NEURONAIS

PONTA GROSSA

2020

PAULO RICARDO PROTACHEVICZ

PADRÕES DE DISPAROS EM REDES NEURONAIS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

PONTA GROSSA
2020

P967 Protachevicz, Paulo Ricardo
Padrões de disparos em redes neuronais / Paulo Ricardo Protachevicz. Ponta Grossa, 2020.
93 f.

Tese (Doutorado em Ciências - Área de Concentração: Física), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista.

1. Sincronização. 2. Redes Neuronais. 3. Sinapses químicas. 4. Biestabilidade. 5. Epilepsia. I. Batista, Antonio Marcos. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Física. III.T.

CDD: 573.86

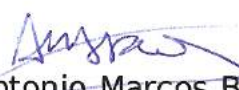
TERMO DE APROVAÇÃO

PAULO RICARDO PROTACHEVICZ

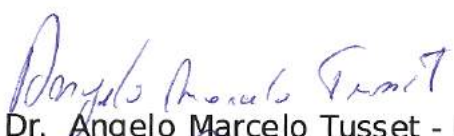
“Padrões de disparos em redes neuronais ”

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências - Física da Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela seguinte banca examinadora.

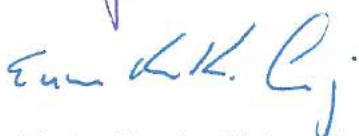
Orientador:


Prof. Dr. Antonio Marcos Batista - UEPG/PR


Prof. Dr. Adriano Doff Sotta Gomes - UTFPR/PR


Prof. Dr. Angelo Marcelo Tusset - UTFPR/PR


Prof. Dr. Francisco Carlos Serbena - UEPG/PR


Prof. Dr. Ervin Kaminski Lenzi - UEPG/PR

Ponta Grossa, 21 de fevereiro de 2020

Dedico este trabalho aos meus pais Ana e Ricardo.

Agradecimentos

Aos meus pais pela vida, pelo incentivo, amor e apoio desde o início de minha existência. À minha irmã Ana Paolla por ser esta pessoa especial em minha vida. Aos meus amigos e familiares, pelos bons momentos que passamos juntos, e pela compreensão nos momentos em que estive ausente durante este período.

Ao Prof. Dr. Antonio Marcos Batista pela oportunidade, paciência, orientação, e amizade, desde a graduação, seguindo no mestrado e doutorado. A todo grupo de pesquisa 105, Prof. Dr. Fabiano Alan Serafim Ferrari, Prof. Dr. José Danilo Szezech Jr, Prof. Me. José Trobia, Prof^a. Dra. Marli Teresinha Van Kan, Prof. Dr. Rafael Ribaski Borges, Prof. Dr. Robson Conrado Bonetti, Prof. Dr. Ronaldo Evaristo, Dr. Ewandson Luiz Lameu, Dr. Fernando da Silva Borges, Dra. Kelly Cristiane Iarosz, Dr. Ricardo Sovek Oyarzabal, Dr. Moisés Souza Santos, Ma. Michele Mugnaine, Dr. Vagner dos Santos, Evandro Seifert, Conrado Bittencourt, pela amizade, convivência, desenvolvimento de trabalhos, auxílios e risadas ao longos destes anos.

Aos colaboradores externos Prof. Dr. Alexandre Hiroaki Kihara, Prof. Dr. Celso Grebogi, Prof. Dr. Ching-Po Lin, Dr. Chunyi Lo, Prof. Dr. Elbert Einstein Nehrer Macau, Prof. Dr. Iberê Luiz Caldas, Prof. Dr. Igor M. Sokolov, Prof. Dr. Dr. H. C. Mult. Jürgen Kurths, Prof. Dr. Murilo da Silva Baptista, Prof. Dr. Peng Ji, Prof. Dr. Ricardo Luiz Viana, Dr. Rodrigo Felipe de Oliveira Pena, Prof. Dr. Serhiy Yanchuk e Dr. Yong He, os quais contribuíram na discussão, desenvolvimento e aprimoramento de trabalhos.

Aos membros da qualificação de doutorado, Prof. Dr. Marciano Pereira e Prof. Dr. José Danilo Szezech Jr, pelo tempo dedicado a leitura, pelas correções e sugestões apresentadas. Aos professores e colegas do Departamento de Física e do Departamento de Matemática, que contribuíram tanto diretamente para a realização deste trabalho quanto para a minha formação. À Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) e a todos os seus colaboradores. Ao Programa de Pós Graduação em Ciências/Física (UEPG).

As agências de fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Estado do Paraná; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP); Conselho Nacional das Fundações Estaduais de Amparo à Pesquisa (CONFAP); *International Research Training Group* (IRTG 1740);

Resumo

Nesta tese investigou-se a influência das condutâncias sinápticas químicas excitatórias e inibitórias para a obtenção de atividade sincronizada em uma rede neuronal aleatoriamente conectada. Para descrever a dinâmica de cada neurônio da rede considerou-se o modelo integra-e-dispara exponencial com adaptação. Os neurônios desacoplados apresentam atividade de disparos com intensidades de adaptação sublimiar ligeiramente diferentes. Quando os neurônios são aleatoriamente conectados formando uma rede, notou-se que, enquanto o aumento da influência das sinapses químicas excitatórias favorece o aparecimento de sincronização de disparos e rajadas de disparos, as sinapses químicas inibitórias contribuem para o aparecimento da dinâmica de disparos dessincronizados. Deste modo, alterações na intensidade das condutâncias das sinapses químicas podem gerar tanto transições de sincronização quanto de padrões de atividade. Um interessante comportamento encontrado nesta região de transição é o regime de biestabilidade. Nesta região, dependendo da condição inicial e dos estímulos externos recebidos, a rede neuronal pode apresentar a atividade de disparos dessincronizados ou rajadas de disparos sincronizados. Este regime de biestabilidade é recorrentemente relacionado a epilepsia, uma vez que o paciente que possui esta doença apresenta tanto estados normais quanto estados de crise. Neste regime biestável, uma vez que a atividade da rede esteja em um padrão de atividade, esta dinâmica se mantém inalterada ao longo do tempo, a menos que um estímulo externo seja aplicado. Deste modo, o padrão de atividade no regime biestável pode ser alterado por meio da aplicação de pulso quadrado de corrente, sendo esta uma estratégia propícia para controle de crises em pacientes resistentes a tratamentos farmacológicos.

Palavras-chave: Sincronização, rede neuronal, sinapses químicas, biestabilidade, epilepsia.

Abstract

In this thesis, it was investigated the influence of the excitatory and inhibitory chemical synaptic conductances to obtain synchronized activity in a neuronal network randomly connected. To describe each neuronal dynamics of the network it was considered the adaptive exponential integrate-and-fire model. Unconnected neurons exhibit spike activity with slightly different subthreshold adaptation intensities. When the neurons are randomly connected forming a network, we noticed that the increase of excitatory synaptic conductances favors spike and burst synchronization while inhibitory ones contributed to the appearance of desynchronized spikes. Thus, changes the intensities of chemical synaptic conductances can generate synchronization and firing pattern transitions. A interesting behavior found in this transition is the bistable regime. In this region, depending on the initial conditions and received external stimuli, the neuronal network can show activity of desynchronized spikes or synchronized bursts. This bistable regime is recurrently related to epilepsy, once the epilepsy patient has both normal and seizures states. In bistable regime, since the neuronal activity is in a pattern of activity, this dynamics remains unchanged over time unless an external stimulus is applied. Thus, the firing pattern on the bistable regime can be modified applying external square current pulses, being a propitious strategy to control epilepsy seizures in patient resistant to pharmacological treatments.

Keywords: Synchronization, neuronal network, excitatory and inhibitory synapse, bistability, epilepsy.

Lista de Figuras

2.1	Partes que constituem a maioria dos neurônios.	23
2.2	Potencial de ação típico do neurônio.	24
2.3	Representação dos canais iônicos do sódio e do potássio, e da bomba iônica de sódio-potássio.	26
2.4	Representação da sinapse elétrica e química.	28
2.5	Circuito RC equivalente ao modelo integra-e-dispara com vazamento.	31
2.6	Diferentes padrões de atividade neuronal apresentado pelo modelo integra-e-dispara exponencial com adaptação.	36
2.7	Regiões de reinício da variável V e w na ausência e na presença de corrente externa aplicada.	38
2.8	Coeficiente de variação dos padrões de atividade encontrado no modelo IDEA no espaço de parâmetros das variáveis de reinício b e V_r	40
2.9	Representação do padrão de disparos com adaptação.	42
2.10	Padrão de disparos tônicos.	43
2.11	Padrão de rajada inicial de disparos.	43
2.12	Padrão de rajadas de disparos regulares	44
2.13	Padrão de rajadas de disparos irregulares	44
2.14	Identificação dos padrões de disparos do modelo integra-e-dispara exponencial com adaptação no espaço de parâmetros das variáveis de reinício V_r e b	46
3.1	Representação da probabilidade de conexão em uma rede aleatoriamente conectada.	48
3.2	Representação das sinapses químicas excitatórias (inibitórias) partindo dos neurônios excitatórios (inibitórios).	49

3.3	Representação da amplitude (A_I), duração (T_I) e frequência (f_I) do pulso quadrado de corrente aplicado a cada neurônio	51
3.4	(a) Corrente gaussiana aplicada ao longo do tempo considerando $\bar{I}_{\text{gauss}} = 0$ pA e $\sigma_{\text{gauss}} = 25$ pA. (b) Distribuição das intensidades de corrente gaussiana correspondente a figura (a).	52
3.5	Identificação dos disparos e seus respectivos intervalos entre disparos na evolução do potencial de membrana do neurônio i . Neste exemplo, apresenta-se o padrão de disparos e rajadas de disparos (DRD).	53
3.6	Exemplo de distribuições do intervalo entre disparos (IED) apresentados por um certo neurônio i da rede neuronal, correspondente ao padrão de (a) disparos (D), (b) disparos e rajadas de disparos (DRD), e (c) rajadas de disparos (RD). P_{IED} representa a probabilidade de encontrar um certo valor de IED.	54
3.7	(a) Identificação da fase definida entre os disparos de cada neurônio j ao longo do tempo. (b) Representação da evolução da fase do neurônio j	55
3.8	Exemplo de três possíveis configurações das fases de uma rede com 10 neurônios.	56
3.9	Entrada de corrente sináptica em um certo neurônio i ao longo do tempo.	57
3.10	Exemplo da evolução da taxa de disparo instantânea para o padrão de (a) disparos dessincronizados e (b) sincronizados.	58
4.1	Instantes de disparos dos neurônios da rede para 4 diferentes padrões de atividade e um exemplo da evolução do potencial da membrana correspondente a este padrão.	60
4.2	Sincronização de disparos (D) e rajadas de disparos (RD) em uma rede neuronal composta por $N = 100$ neurônios aleatoriamente conectados por meio de sinapses químicas excitatórias.	62
4.3	$\bar{Z}$ e $\overline{CV}$ como função de g_{exc} para diferentes valores de b	64
4.4	$\overline{CV}$ e $\bar{Z}$ no espaço de parâmetro de $V_r \times b$	65
4.5	Influência da aplicação de pulsos quadrados de corrente (PQC) no espaço de parâmetros apresentados nas Figuras 4.2 (a) e 4.4 (b).	66

4.6	Influência do aumento da condutância sináptica inibitória relativa sobre a sincronização e o padrão de atividade neuronal.	67
4.7	Efeito da redução da condutância sináptica inibitória em uma rede neuronal com sinapses excitatórias e inibitórias.	69
4.8	Efeito da redução da inibição por meio da diminuição da condutância sináptica inibitória e pela remoção de neurônios inibitórios na sincronização da rede neuronal.	70
4.9	Biestabilidade da dinâmica neuronal encontrada na transição entre o padrão de disparos (D) dessincronizados e rajadas de disparos (RD) sincronizados.	72
4.10	(a) Probabilidade de atividade sincronizada como função de g_{exc} considerando condições iniciais aleatórias. (b) $\bar{Z}$ ao aplicar perturbação externa da forma da corrente gaussiana.	73
4.11	Trajectoria das variáveis V_1 e w_1 no espaço de fase, e evolução temporal de w_1 para os dois padrões de atividade encontrados no regime biestável.	75
4.12	Efeito da aplicação de pulso quadrado de corrente (PQC) de diferentes amplitudes (A_I) e durações (T_I) na obtenção de dinâmica sincronizada na região biestável.	77
4.13	Tempo que a rede neuronal permanece no padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizadas após a aplicação do PQC em uma percentagem dos neurônios da rede.	78

Lista de Tabelas

2.1	Valores de parâmetros considerados fixos no modelo IDEA durante o presente estudo.	35
2.2	Parâmetros de reinício b e V_r correspondente as dinâmicas apresentadas na Figura 2.6.	35

Lista de abreviaturas e siglas

ADP	- Adenosina difosfato
ATP	- Adenosina trifosfato
D	- Disparos
DRD	- Disparos e rajadas de disparos
P _i	- Fosfato inorgânico
ID	- Integra-e-dispara
IDV	- Integra-e-dispara com vazamento
IDEA	- Integra-e-dispara exponencial com adaptação
PA	- Potencial de ação
PPD	- Potencial pós-disparo
PQC	- Pulso quadrado de corrente
RD	- Rajadas de disparos

Lista de Símbolos

A_I	Amplitude do pulso quadrado de corrente (I_i)
C_m	Capacitância da membrana neuronal
Q_C	Carga armazenada no capacitor
CV	Coeficiente de variação de um neurônio
CV_i	Coeficiente de variação do neurônio i
$\overline{CV}$	Coeficiente de variação médio da rede neuronal
g_v	Condutância de vazamento da membrana
g_{exc}	Condutância sináptica excitatória
g_{ini}	Condutância sináptica inibitória
g	Condutância sináptica inibitória relativa
g_i	Condutância sináptica do neurônio i
g_s	Condutância sináptica química
τ_w	Constante de tempo da corrente de adaptação
τ_m	Constante de tempo da membrana
τ_s	Constante de tempo sináptico
I_C	Corrente associada ao capacitor
I_R	Corrente associada ao resistor
w	Corrente de adaptação
w_i	Corrente de adaptação do neurônio i
I	Corrente externa constante
I_i^{gauss}	Corrente gaussiana aplicada ao neurônio i
I_i^{sin}	Corrente sináptica instantânea do neurônio i
I_{sin}	Corrente sináptica instantânea média da rede
σ_{gauss}	Desvio padrão da corrente gaussiana
σ_{IED}	Desvio padrão do intervalo entre disparos
σ_{IED_i}	Desvio padrão do intervalo entre disparos do neurônio i

T_I	Duração do pulso quadrado de corrente I_i
$\Phi_j(t)$	Fase instantânea do neurônio j
Δ_{inc}	Fator de inclinação
f_I	Frequência média da aplicação do pulso quadrado de corrente
m	Identificador dos disparos (ou dos IEDs) do neurônio j (i)
A	Índice de adaptação
A_c	Índice de adaptação crítico
i, j	Índices associados a identificação de neurônios
$t_{j,m}$	Instante de tempo do m -éssimo disparo do neurônio j
b	Intensidade da corrente de adaptação engatilhada por disparo
I_{reo}	Intensidade da corrente reobase
a	Intensidade de adaptação subliminar
a_i	Intensidade de adaptação sublimiar do neurônio i
r	Intensidade de corrente relativa a reobase
IED	Intervalo entre disparos
$\overline{\text{IED}}$	Intervalo entre disparos médio
$\overline{\text{IED}}_i$	Intervalo entre disparos médio do neurônio i
Ca^{+2}	Íon de Cálcio
Cl^-	Íon de Cloro
K^+	Íon de Potássio
Na^+	Íon de Sódio
IED_i^m	m -éssimo intervalo entre disparos do neurônio i
M_{ij}	Matrix adjacência
N	Número de neurônios da rede
l	Número de reinícios na região PPD pontiaguda
N_T	Número total de conexões da rede
Z	Parâmetro de ordem complexo de Kuramoto instantâneo
$\bar{Z}$	Parâmetro de ordem médio

t_{int}	Passo de integração
V	Potencial da membrana neuronal
V_i	Potencial da membrana do neurônio i
V_r	Potencial de reinício
E_R	Potencial de repouso do neurônio
V_{extra}	Potencial extracelular
V_{intra}	Potencial intracelular
V_L	Potencial limiar
$V_{\text{rev}}^{\text{exc}}$	Potencial reverso excitatório
$V_{\text{rev}}^{\text{ini}}$	Potencial reverso inibitório
V_{max}	Potencial máximo
V_{rev}^j	Potencial sináptico reverso do neurônio j
m_i^{ini}	Primeiro IED após o tempo transiente
P_{IED}	Probabilidade de um certo intervalo entre disparos
p	Probabilidade de conexão dos neurônios da rede
Γ_i	Pulso quadrado de corrente aplicada ao neurônio i
R	Resistência elétrica
F	Taxa de disparos instantânea
$\bar{F}$	Taxa média de disparos
t	Tempo
t_{final}	Tempo final de análise
t_{inicial}	Tempo transiente ou tempo inicial da análise
m_i^{fin}	Último IED do neurônio i
$\bar{I}_{\text{gauss}}$	Valor médio da corrente gaussiana

Sumário

Capítulo 1

Introdução	17
-------------------	-----------

Capítulo 2

Conceitos básicos	22
2.1 Neurônio, Potencial de Ação e Sinapses	22
2.2 Modelagem da Dinâmica Neuronal	29
2.2.1 Integra-e-dispara com vazamento (IDV)	30
2.2.2 Integra-e-dispara exponencial com adaptação (IDEA)	32

Capítulo 3

Metodologia para a rede neuronal	47
3.1 Rede Neuronal	48
3.2 Diagnósticos da Dinâmica Neuronal	52

Capítulo 4

Dinâmica da rede neuronal	59
4.1 Conectividade Química Excitatória	59
4.2 Conectividade Química Excitatória e Inibitória	67
4.3 Biestabilidade	70

Capítulo 5

Conclusões	79
-------------------	-----------

Capítulo 6

Trabalhos futuros	82
Referências	82

Capítulo 1

Introdução

A sincronização é um fenômeno que ocorre em vários sistemas na natureza (1). Este comportamento dinâmico consiste no ajuste dos ritmos de sistemas oscilantes devido a sua interação (2). No século 17, este fenômeno foi reconhecido por Christiaan Huygens enquanto realizava experimentos com dois relógios de pêndulo apoiados sobre uma mesma viga (3). Até os dias hoje, diferentes tipos de sincronizações entre sistemas acoplados têm sido reportados, tais como a sincronização completa (4), em fase (5), em anti-fase (6), com atraso (7), em frequência (8), dentre outros (9). No contexto de neurociência, a sincronização tem um papel fundamental para a coordenação temporal da atividade em redes neuronais (10). Pesquisas têm relatado a importância da sincronização para o cumprimento de funções cognitivas (10,11) tais como atenção seletiva (12, 13), memória (14), percepção consciente (15, 16) e coordenação motora (17). Deste modo, a sincronização neuronal é importante para o correto funcionamento do cérebro. Contudo, embora a sincronização neuronal normal esteja associada ao correto funcionamento do cérebro, a sincronização excessiva, reduzida ou interrompida (18–21) têm sido observada em estados patológicos de atividade neuronal. As atividades neuronais apresentando sincronização anormal estão associadas a doenças como autismo (18), Parkinson (22), esquizofrenia (23), Alzheimer (24), esclerose (21) e epilepsia (25). Devido a este fato, existe um grande interesse em compreender os fatores que podem contribuir para o aparecimento de atividade sincronizada e dessincronizada em redes neuronais.

Em particular as crises epiléticas estão associadas com atividades excessivamente sincronizadas de regiões do neocórtex (19, 26, 27) ou outras populações neuronais (28–32). Esta atividade anormal geralmente ocorre em um curto período de tempo, partindo de poucos segundos até minutos (33), podendo ocorrer em pequenas ou grandes regiões do cérebro (34, 35). Embora uma única crise epilética não seja capaz de matar neurônios, crises recorrentes

poderiam causar este dano neurológico, levando o paciente a desenvolver epilepsia crônica (36). Outras alterações anatômicas anormais, como reconfiguração sináptica (37,38), reconfiguração dendrítica (39, 40), e neurogêneses (41, 42) também são associadas as crises. De fato, tais alterações podem mudar o balanço entre inibição e excitação (43,44). Em particular, a redução da inibição e o aumento da excitação são dois mecanismos que têm sido apontados como responsáveis pela ocorrência de epilepsia parcial (34). Experimentos *in vitro* mostram que o bloqueio das sinapses inibitórias ou aprimoramento das sinapses excitatórias favorecem o aparecimento de atividade epileptiforme (45,46).

Alguns estudos apontam que a atividade neuronal normal e epiléptica é suportada pela mesma estrutura fisiológica, uma vez que a passagem de estados normais de atividade para estados de crise é mais rápida que mudanças estruturais na conectividade da rede (47). Tal fato sugere que a epilepsia é uma doença que emerge, dentre outras coisas, devido a propriedades dinâmicas do cérebro (25, 47). Traub e Wong mostraram que a sincronização de rajadas de disparos (RD), a qual aparece nas crises de epilepsia, possui dependência com a dinâmica da rede neuronal (25). Portanto, entender como a rede neuronal transita entre estes dois regimes é ainda uma importante questão a ser respondida (47–49). Existe a hipótese, que alguns parâmetros da rede neuronal poderiam levar a rede de uma atividade normal para um crise, ou mesmo conduzir a rede para um regime de biestabilidade (43, 47). As causas que podem gerar um cérebro potencialmente epilético contudo não são necessariamente as responsáveis pelo início das crises epiléticas (50). Enquanto em cérebros saudáveis, perturbações externas e estímulos sensoriais causariam apenas modificações transientes na atividade normal, em cérebros epiléticos tais perturbações poderiam induzir atividades neuronais sincronizadas relacionadas a crise (43, 50, 51).

Experimentos *in vivo* e simulações computacionais tem apontado que a redução da excitação e o aumento da influência inibitória têm sido efetivas para suprimir e prevenir atividades neuronais sincronizadas (52, 53). Apesar disso, 1 em cada 4 pessoas que apresenta crises epiléticas, não as controla satisfatoriamente por meio de tratamento farmacológico (54). Isso se deve ao fato de pacientes apresentarem resistência ao tratamento por fármacos ou devido aos efeitos colaterais associados aos medicamentos (51, 55). Uma alternativa nestes casos, é o tratamento

por meio de estimulação elétrica (56). Até o momento, tem-se conhecimento que a aplicação de pulsos de estímulos elétricos periódicos facilitam a sincronização, enquanto estímulos aleatórios contribuem para a dessincronização em redes neuronais (56). Esta estimulação elétrica pode ser aplicada em diferentes áreas do cérebro, por exemplo, no hipocampo, tálamo e cerebelo (34). Contudo, esta forma de tratamento ainda não é completamente entendida (57, 58). Os parâmetros da corrente externa aplicada, tais como frequência, amplitude e duração, devem ser ajustados para melhorar sua eficiência (34). Apesar disso, a estimulação elétrica já tem sido utilizada de maneira eficiente para tratamento de epilepsia no hipocampo (59).

Para investigar a dinâmica de redes neuronais pela via da simulação computacional, diversos modelos matemáticos têm sido empregados, a fim de descrever a atividade dos neurônios. Entre os modelos mais utilizados para tal fim estão o autômato celular (60–62), o mapa de Rulkov (63–65), modelos probabilísticos como Galves-Löcherbach (66), equações diferenciais como as de Hodgkin-Huxley (67), Hindmarsh-Rose (68), Morris-Lecar (69), Izhikevich (70), FitzHugh-Nagumo (71, 72) e o integra-e-dispara (73). Enquanto alguns modelos objetivam a simplicidade da representação da atividade do neurônio, outros estão direcionados a uma descrição detalhada dos mecanismos neuronais envolvidos. Para fins de simulação, um bom modelo deve ser computacionalmente simples e ao mesmo tempo reproduzir padrões de disparos observados em neurônios reais (74). Um dos modelos neuronais mais simples e biologicamente relevantes para tal fim é o integra-e-dispara exponencial com adaptação (IDEA) (75). Este modelo consiste de um aprimoramento do modelo integra-e-dispara, primeiramente proposto por Lapicque em 1907 (76). Por meio da adição de um mecanismo exponencial de disparo e de uma corrente de adaptação, o modelo IDEA pode gerar diferentes padrões de atividade dependendo da escolha dos parâmetros, e assim descrever a atividade de neurônios corticais quando submetidos a um estímulo de corrente (77). Pelos motivos acima mencionados, neste trabalho utilizou-se o modelo IDEA para descrever a dinâmica neuronal de cada elemento da rede.

As redes aleatoriamente conectadas têm sido consideradas em estudos de oscilações em circuitos córtico-talâmicos (78) e da dinâmica de redes neuronais com depressão sináptica (79). Este tipo de rede, também denominado como rede de Erdős-Rényi (80), possui os nós

da rede conectados de acordo com uma certa probabilidade. No presente trabalho, considerou-se redes unidirecionalmente conectadas de maneira aleatória, considerando sinapses químicas excitatórias e inibitórias. Na rede estudada, observou-se os padrões de disparos (D), disparos e rajadas de disparos (DRD) e rajadas de disparos (RD). Uma maneira de caracterizar estes padrões da atividade é por meio da distribuição dos intervalos entre disparos (81, 82) e seu respectivo coeficiente de variação (83, 84). Enquanto o padrão de disparos corresponde a ocorrência de um potencial de ação (PA) seguido de um tempo ausente de PAs, as rajadas de disparos correspondem a uma sequência PAs também sucedido de um tempo quiescente (85). A sincronização da rede neuronal pode ser mensurada por meio da média temporal do parâmetro de ordem de Kuramoto (86). A importância da sincronização e do padrão atividade neuronal tem sido descrita na literatura. Alguns trabalhos têm demonstrado a relevância da sincronização de disparos (D) no bulbo olfativo (87) e relacionado as funções corticais motoras (88). Jefferys e Haas observaram padrões de rajadas de disparos (RD) sincronizadas em neurônios piramidais da região CA1 do hipocampo (89). Os mecanismos da geração e propagação da sincronização de rajadas de disparos (RD) foram estudadas em culturas de neurônios corticais por meio de uma matriz de eletrodos planares (90). Na presente tese, estudou-se a emergência da sincronização de disparos (D) e rajadas de disparos (RD) devido a intensidade das condutâncias sinápticas químicas, assim como a influência de perturbação externa de corrente aplicada aos neurônios, para a obtenção de tais padrões de atividade.

Esta tese está estruturada da seguinte forma:

No Capítulo 2 são apresentados conceitos básicos envolvidos na modelagem de redes neuronais. Na primeira seção são descritos conceitos tais como: o neurônio, as principais partes que o constituem, a dinâmica de seu potencial, e a maneira como estes entes transmitem sinal entre si por meio das sinapses. Na segunda seção deste capítulo, são apontados dois modelos neuronais os quais têm sido empregados para a descrever a dinâmica neuronal. Na primeira subseção, apresenta-se um dos primeiros modelos neuronais criados, o integra-e-dispara com vazamento. Na segunda subseção, apresenta-se o modelo utilizado neste trabalho para realizar o estudo da sincronização da rede neuronal, o integra-e-dispara exponencial com adaptação (IDEA). Ainda nesta subseção, apresenta-se a dinâmica correspondente a alguns padrões de

disparos obtidos no modelo IDEA para um neurônio submetido a aplicação constante de corrente, e os principais parâmetros de diagnóstico pelos quais pôde-se caracterizar tais padrões. No Capítulo 3 apresenta-se a metodologia empregada para a realização deste estudo. A primeira seção descreve a metodologia utilizada para realizar a simulação da rede neuronal, assim como a descrição da perturbação externa, aplicada por meio de pulso quadrado de corrente ou pela corrente Gaussiana. Já a segunda seção, descreve a metodologia de diagnóstico do comportamento dinâmico da rede tais como: o coeficiente de variação, o parâmetro de ordem de Kuramoto, a corrente sináptica, e a taxa de disparos. No Capítulo 4, apresenta-se os resultados para a rede neuronal considerada. Nas três seções deste capítulo, apresenta-se, respectivamente, os resultados para a rede aleatoriamente conectada somente por meio de sinapses químicas excitatórias; por meio de sinapses químicas excitatórias e inibitórias; e aqueles relacionados ao regime de biestabilidade do padrão de atividade e da sincronização. No Capítulo 5 são ressaltadas as principais conclusões do presente trabalho. No Capítulo 6 são apontados os possíveis trabalhos os quais podem ter continuidade a partir do presente estudo.

Capítulo 2

Conceitos básicos

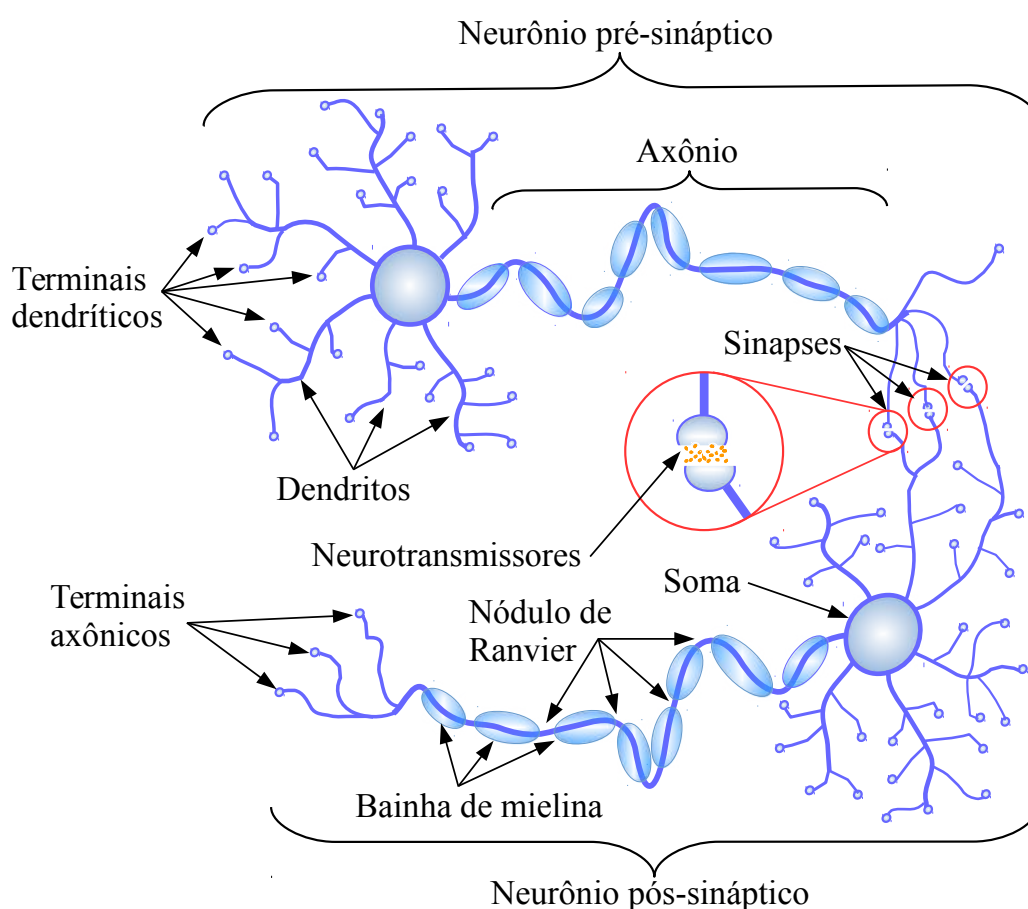
Neste capítulo são apresentados conceitos básicos presentes na modelagem de redes neuronais, tais como o neurônio e as principais partes que o compõe; os estados do potencial da membrana neuronal, bem como os mecanismos envolvidos na evolução de seu valor; e a forma pela qual os neurônios comumente estabelecem comunicação, por meio de sinapses. Ainda neste capítulo, descreve-se sucintamente um dos modelos primeiramente propostos para descrever o potencial da membrana neuronal ao longo do tempo, o modelo integra-e-dispara com vazamento (IDV). Ao final deste capítulo, apresenta-se o modelo neuronal integra-e-dispara exponencial com adaptação (IDEA) em detalhes. Este modelo é utilizado para a descrição da dinâmica da rede neuronal do presente trabalho.

2.1 Neurônio, Potencial de Ação e Sinapses

Embora existam cerca de 100 diferentes tipos de neurônios (91), cada um com suas características anatômicas e funcionais (92), a vasta maioria dos neurônios compartilha a mesma estrutura básica (92, 93). Tipicamente, o neurônio é constituído por três partes principais denominadas como dendrito, corpo celular e axônio (94). Os dendritos são especializados na recepção de sinal elétrico proveniente de outros neurônios e na transmissão do mesmo para o restante do neurônio (95, 96). Já o axônio, uma estrutura exclusiva dos neurônios, é especializado na condução do impulso nervoso, propagando-o a partir do corpo celular até os terminais axônicos (97, 98). Tanto os dendritos quanto os axônios podem apresentar muitas ramificações, sendo chamadas de terminais dendríticos e axônicos, respectivamente (94, 97). Em geral, dendritos são curtos, enquanto os axônios podem chegar a ter até um metro de comprimento (94, 97, 98). O corpo celular, também chamado de soma, corresponde ao centro metabólico da célula. O corpo celular, juntamente com os dendritos são responsáveis pela recepção e integração dos

estímulos que chegam até a célula (91,96,99). Uma estrutura normalmente presente ao longo axônio e que gera um aumento na velocidade de propagação do potencial de ação é a bainha de mielina. As interrupções entre duas bainhas de mielina são chamadas de nodos de Ranvier (91). A Figura 2.1 apresenta de forma ilustrativa as principais partes do neurônio, assim como a região especializada na transmissão do sinal entre uma célula e outra, denominado como sinapse (94,96).

Figura 2.1: Partes que constituem a maioria dos neurônios, tais como o dendrito, soma e axônio. As sinapses químicas conectando o neurônio pré ao pós-sináptico também são mostradas na figura.



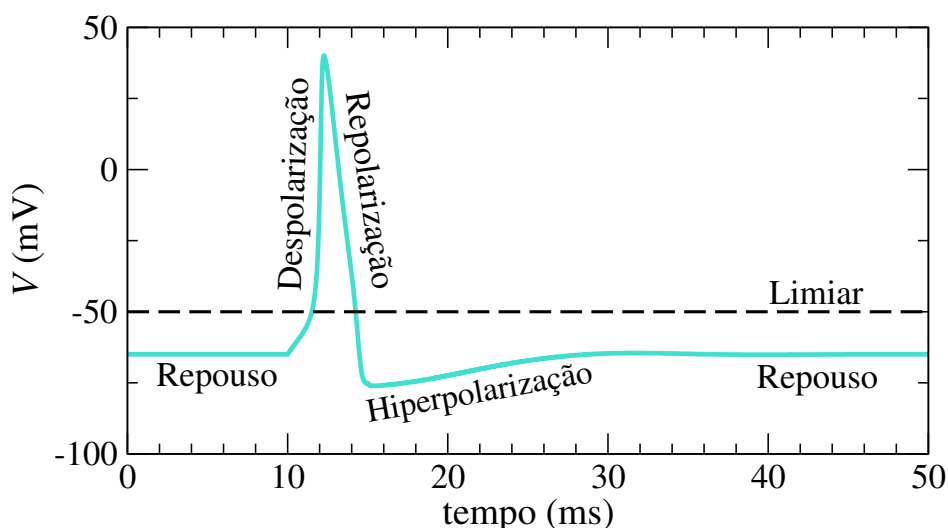
Fonte: O autor.

Os neurônios são células com grande capacidade de responder a estímulos por meio de mudanças no potencial interno de suas membranas (97). A injeção de corrente aplicada de forma contínua ou transiente por meio de eletrodos pode induzir disparos nos neurônios. A taxa de disparos produzida pode depender da magnitude e do tempo de aplicação da corrente (93). Tem-se ainda que, a aplicação de corrente de intensidade constante não necessariamente man-

têm a mesma taxa de disparos ao longo do tempo, uma vez que o neurônio pode apresentar um mecanismo de adaptação (93). Este mecanismo possui a capacidade de modificar a excitabilidade do neurônio dependendo do histórico recente de estímulo recebido e da atividade de disparos (75, 100). A transição do padrão de disparos (D) para rajadas de disparos (RD) tem sido relacionado ao mecanismo de adaptação da excitabilidade neuronal (75, 101). Uma possível origem biofísica da corrente de adaptação é devida ao acréscimo da entrada de íons de cálcio ao interior da célula (83, 102).

O meio intracelular do neurônio é separado do meio extracelular através de uma membrana neuronal (93). Entre o meio intra e extracelular existe uma diferença de potencial, a qual determina o potencial da membrana (V) (94). Dependendo do valor desta diferença de potencial e do sentido de sua evolução no tempo (aumentando ou diminuindo), é possível identificar os estados do neurônio, sendo estes denominados como: repouso, despolarizado, repolarizado, hiperpolarizado ou período refratário. A Figura 2.2 apresenta os referidos estados de um potencial de ação neuronal típico. Na ausência de estímulo, o potencial interno assumirá valor

Figura 2.2: Potencial de ação típico do neurônio, identificando o estado de repouso, despolarização, repolarização e hiperpolarização. O potencial limiar é indicado pela linha tracejada.



Fonte: O autor.

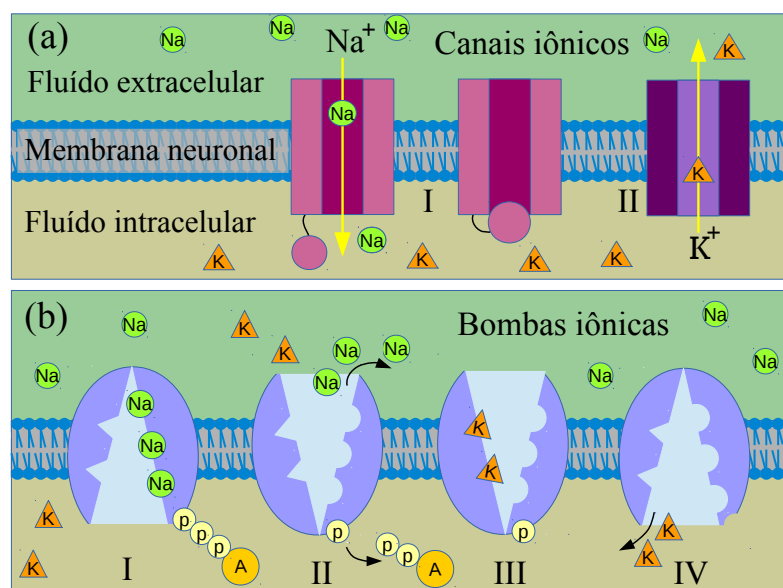
negativo em relação ao meio extracelular, sendo chamado de potencial de repouso ou de estado polarizado (95). Esta diferença de potencial é gerada devido a grande quantidade de íons sódio no meio extracelular e alta concentração de potássio no meio intracelular (103). Se algum estímulo é recebido pelo neurônio, este pode atingir um certo potencial limiar e despolarizar

(93). O estado de despolarização ou fase acendente do potencial de ação é caracterizado por um rápido aumento do potencial interno da membrana neuronal (93). A despolarização ao longo da membrana nervosa não possui uma direção preferencial para sua propagação, espalhando-se para todas as direções, partindo da posição de despolarização inicial (95). Na fase descendente ou estado de repolarização ocorre uma rápida redução no valor do potencial interno do neurônio. Na última fase, denominada hiperpolarização, ocorre uma recuperação gradual até o valor de potencial repouso. Na hiperpolarização existe um período de tempo de cerca de 1 ms, ao qual o neurônio fica impossibilitado de disparar e transmitir impulso nervoso, sendo tal estado também chamado de período refratário (93,94). Deste modo, o potencial de ação se caracteriza pela rápida mudança na polarização da membrana neuronal (104). Dependendo do tamanho do neurônio considerado, pode-se medir a evolução do potencial interno do neurônio por meio um voltímetro osciloscópico (93).

O potencial do neurônio é determinado pela entrada e saída de íons através da membrana (105). Por sua vez, a passagem de íons através da membrana, ocorre por meio de canais e de bombas iônicas (106, 107). A Figura 2.3 representa estes dois mecanismos de transporte iônico altamente seletivos. Na Figura 2.3 (a), apresenta-se os canais iônicos de sódio no estado ativo e inativo (I) e o canal iônio de potássio no estado ativo (II). Os canais iônicos destes dois íons são responsáveis pelas rápidas mudanças no potencial interno do neurônio. Esse mecanismo é seletivo a um ou poucos tipos de íons, permitindo contudo uma alta taxa de fluxo iônico através da membrana (91, 108). Quando a permeabilidade para um íon específico aumenta, o transporte destes íons é promovido pelo gradiente de concentração e pelo potencial elétrico (106). Desta forma, a função dos canais iônicos é transportar rapidamente íons como Na^+ , K^+ , Ca^{+2} e Cl^- através da membrana (91, 108). A rápida mudança no potencial do neurônio (despolarização-repolarização) ocorre principalmente devido aos canais iônicos de Na^+ e K^+ , os quais são dependentes da voltagem (93). O transporte desenvolvido pelos canais iônicos é realizado sem gasto energético, uma vez que o fluxo (para dentro ou para fora da célula) através de canais iônicos é determinada pelas forças eletrostáticas e difusivas (91), sendo este mecanismo denominado de transporte passivo (107, 109).

De outro modo, as bombas iônicas necessitam de energia armazenada em forma de ade-

Figura 2.3: Representação dos (a) canais iônicos do sódio e do potássio, e da (b) bomba iônica de sódio-potássio, os quais intermedeiam a entrada e saída deste íons através da membrana neuronal.



Fonte: O autor.

nosina trifosfato (ATP) ou outras fontes para realizar trabalho contra os gradientes potencial e elétrico (106). Esse lento mecanismo de troca de íons através da membrana é responsável pelo estabelecimento e manutenção do gradiente de concentração entre o meio intra e extracelular (91). A Figura 2.3 (b) apresenta uma ilustração de um ciclo do transporte dos íons sódio (I e II) e potássio (III e IV) por meio da bomba de sódio-potássio. A energia requerida para a realização deste transporte é obtida pela quebra de ATP em adenosina difosfato (ADP) e fosfato inorgânico (P_i) (107, 109, 110). Uma vez que a bomba iônica requer gasto energético durante o processo de transporte iônico, este mecanismo é denominado como transporte ativo. As bombas de sódio-potássio geram a saída de íons de sódio do interior da célula e a entrada de íons de potássio para o interior. Esse processo que ocorre continuamente em todas as células do nosso corpo é responsável por gerar um potencial negativo no interior da membrana neuronal (93, 95, 104). Em cada ciclo da bomba de sódio-potássio, três íons de sódio saem da célula e dois íons de potássio entram para o interior da célula. Como uma consequência disto, a quantidade de íons de potássio no interior da célula é geralmente grande, enquanto a quantidade de sódio é pequena (95).

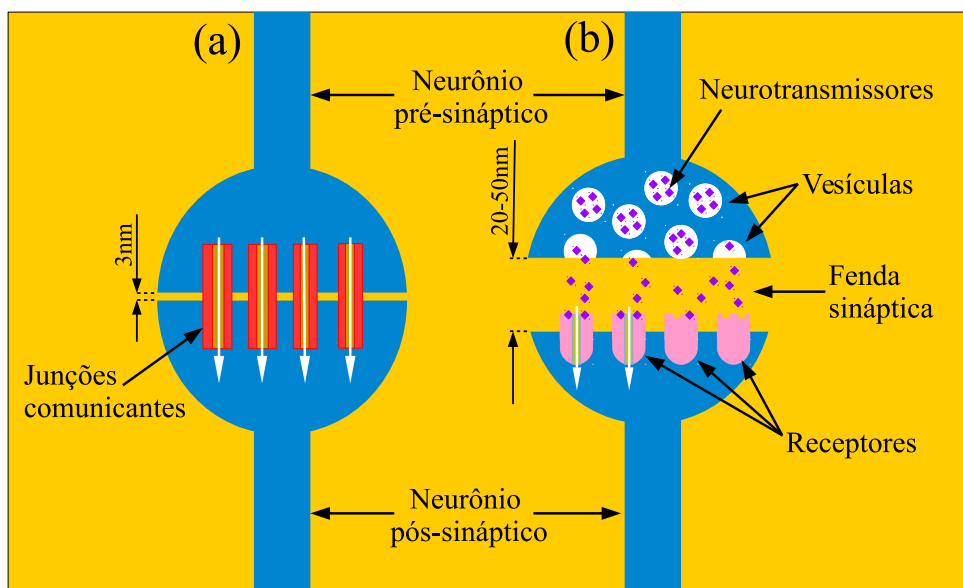
No estado de repouso os canais iônicos de sódio e potássio se encontram fechados (93).

Quando o potencial interno da membrana se torna maior que um certo potencial limiar, uma quantidade suficiente de canais de sódio se abre devido ao aumento no potencial, e o neurônio inicia uma despolarização de sua membrana (94, 108). O potencial limiar pode variar para diferentes neurônios, contudo, estes valores estão tipicamente compreendidos no intervalo entre -55 e -50 mV (111). No estágio de despolarização, a abertura de canais que permite a entrada de cátions, torna possível uma rápida entrada de uma grande quantidade de íons de sódio (Na^+) ao interior da célula, gerando aumento ou mesmo um valor de potencial intracelular positivo (95, 97, 112). Os íons de cálcio (Ca^{+2}) também permeiam a membrana em direção ao meio intracelular neste estágio, porém em uma quantidade muito menor que os íons de sódio (Na^+) (97). A importante contribuição dos íons de cálcio está em determinar o formato dos padrões de disparos nos potenciais de ação (112). Após o potencial do neurônio alcançar um valor máximo, os canais de sódio são gradualmente inativados enquanto os canais de potássio (K^+) se abrem, permitindo uma grande difusão de potássio (K^+) para o meio extracelular. Deste modo, a entrada de íons (K^+) causa diminuição do potencial, retornando para um valor negativo (111). Esta redução do potencial, partindo do valor máximo em direção ao valor de repouso, é denominado como repolarização (95). Diferente dos canais de sódio, os canais de potássio não possuem mecanismo de inativação. Devido a isso, o fechamento dos canais de potássio é lento e pode causar hiperpolarização da membrana potencial (104).

As sinapses são junções especializadas na transmissão de sinal de um neurônio a outro. Se dois neurônios estão conectados por meio de uma sinapse, identifica-se o neurônio que envia e o recebe o estímulo como, neurônio pré e pós-sináptico, respectivamente (93). A forma mais comum e eficiente de contato sináptico para a transmissão do sinal entre dois neurônios é através dos terminais axônicos do neurônio pré-sináptico e dos terminais dendríticos do neurônio pós-sináptico, contudo este sinal pode ser transmitido ou recebido por partes do neurônio que não são necessariamente responsáveis por tal função (92, 94). Dependendo do mecanismo de transmissão, as sinapses podem ser classificadas em dois diferentes tipos, denominados como sinapses elétricas ou químicas (94, 95, 108, 113). A Figura 2.4 apresenta de forma esquemática a sinapse (a) elétrica e (b) química.

Nas sinapses elétricas, a transmissão do sinal é realizada diretamente de um neurônio a

Figura 2.4: Representação da sinapse (a) elétrica e (b) química.



Fonte: O autor.

outro por meio de correntes iônicas através das junções comunicantes (95, 105). Através destes canais os íons podem passar diretamente de uma célula a outra (93). Esta forma de transmissão de sinal possui a característica de se propagar geralmente de forma bidirecional e de possuir tempo de atraso sináptico negligenciável (92, 105, 113). Desta maneira, uma sinapse elétrica pode gerar quase que instantaneamente o disparo de outro neurônio. A distância típica entre as membranas de neurônios que estão conectados através de sinapses elétricas é de aproximadamente 3 nm (93). No sistema nervoso de mamíferos as sinapses elétricas são relativamente menos comuns (96).

Diferente das sinapses elétricas, nas sinapses químicas, o sinal dos terminais do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico é conduzido por neurotransmissores (93). Inicialmente armazenados nas terminações do axônio, os neurotransmissores são substâncias sintetizadas no neurônio e que são liberadas na fenda sináptica quando ocorre a despolarização das terminações nervosas (96). Em uma sinapse química, denomina-se de fenda sináptica a região de contato entre as terminações do neurônio pré e pós-sináptico (93). Após os neurotransmissores serem liberados na fenda sináptica, os mesmos se ligam a receptores específicos dos canais iônicos do neurônio pós-sináptico, podendo gerar aumento ou redução no valor do potencial do neurônio pós-sináptico (92, 113). A direção de propagação para este

tipo de sinapse é normalmente unidirecional, apresentando geralmente um tempo de atraso sináptico entre 0,3 e 5 ms, podendo ainda assumir valores maiores (92, 105). Para este tipo de sinapse, a distância de contato entre o neurônio pré e pós-sináptico está compreendida entre 20 e 50 nm (93, 96). A maior parte das conexões de um sistema nervoso maduro são realizadas através de sinapses químicas (93), sendo as principais responsáveis pela variação no potencial interno dos neurônios (96). Dependendo do tipo de neurotransmissores liberados e do seu efeito sobre os canais iônicos, as sinapses químicas podem ser ainda classificadas como excitatórias ou inibitórias. Enquanto as sinapses excitatórias geram um aumento do potencial de membrana, as sinapses inibitórias podem inibir o efeito das sinapses excitatórias, conduzindo o potencial de membrana para o potencial de repouso, ou mesmo causar hiperpolarização da membrana (95, 114, 115). No cérebro, o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório, e o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina são os dois principais neurotransmissores inibitórios (116–118). Geralmente, a influência de apenas uma sinapse química excitatória ou inibitória é insuficiente para gerar disparo neuronal. No entanto, quando muitas contribuições chegam ao neurônio pós-sináptico, um potencial de ação pode ser gerado (94).

2.2 Modelagem da Dinâmica Neuronal

Ao longo do século XX até os dias de hoje, diversos modelos matemáticos têm sido empregados com o objetivo de descrever o comportamento da atividade da membrana neuronal. Entre os modelos mais utilizados para tal fim estão o autômato celular (60–62), o mapa de Rulkov (63–65), e equações diferenciais como as de Hodgkin & Huxley (67), Hindmarsh & Rose (68), Galves-Löcherbach (66), Morris-Lecar (69), Izhikevich (119), FitzHugh-Nagumo (71, 72), integra-e-dispara (73), entre outros. Enquanto alguns modelos objetivam a simplicidade da representação da atividade do neurônio, outros estão direcionados a uma descrição mais detalhada dos mecanismos neuronais envolvidos (120). Entre estes dois grupos, existem ainda aqueles que objetivam um equilíbrio entre plausibilidade biológica e simplicidade. Modelos detalhados requerem mais processamento computacional (44), sendo mais complexos e difíceis de analisar do que modelos de neurônios simplificados (119). Por estas razões, no estudo de rede neuronais são preferíveis modelos simplificados e que ao mesmo tempo apresentem propriedades neu-

ronais básicas. Dessa forma, um bom modelo computacional deve ser simples e, se possível, capaz de reproduzir padrões de disparos observados em neurônios reais (74). Modelos matemáticos simplificados, como o integra-e-dispara exponencial com adaptação (IDEA) podem descrever comportamentos fenomenológicos intrínsecos dos neurônios (121, 122), assim como ser satisfatoriamente empregado para a simulação de redes de neurônios corticais (77). Por razões de simplicidade, o modelo de neurônio apresentado nesta tese possui a característica de ser pontualmente localizado no espaço, onde a estrutura espacial dos dendritos e dos neurônios é negligenciada (123).

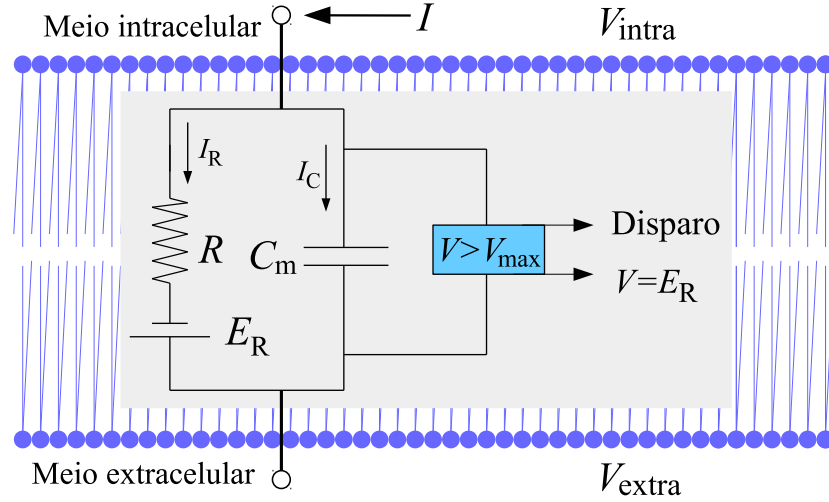
Na seção inicial deste capítulo, apresenta-se um dos primeiros modelos neuronais propostos, o modelo integra-e-dispara com vazamento. Uma descrição mais detalhada será dada para o modelo integra-e-dispara exponencial com adaptação, o qual foi utilizado para estudo da sincronização e dos padrões de atividade na presente tese. O modelo apresentado é descrito por duas equações diferenciais ordinárias (EDO). Para realizar a integração destas equações, utilizou-se o método de Runge-Kutta de 4ª ordem (124) com passo fixo $t_{\text{int}} = 0,01$ ms.

2.2.1 Integra-e-dispara com vazamento (IDV)

Antes mesmo dos mecanismos que geram o disparo neuronal serem completamente entendidos, Louis Lapicque, em 1907, propôs o modelo integra-e-dispara (73). Por meio de um circuito elétrico constituído de um capacitor e um resistor em paralelo, apresentando valores equivalentes a capacitância e resistência a passagem de corrente da membrana neuronal, Lapicque descreveu de forma simplificada a evolução do potencial interno da membrana neuronal (125). Como o circuito elétrico em questão, não gera por si só um potencial de ação, Lapicque definiu uma corrente despolarizante I aplicada no meio intracelular (73). Se nenhuma corrente é aplicada ao sistema, o potencial convergirá para o valor do potencial de repouso E_R . Na presença de corrente aplicada, o capacitor será carregado e haverá um aumento no valor do potencial da membrana V . No instante em que o potencial esteja acima de um certo potencial máximo V_{max} , um potencial de ação é emitido, sendo o capacitor instantaneamente descarregado, por meio da condição de reinício no valor do potencial $V(t) = E_R$ (83). A Figura 2.5 apresenta uma ilustração do circuito elétrico equivalente ao modelo integra-e-dispara com vazamento. O

circuito RC (resistor- capacitor) modela a diferença de potencial entre o meio intra e extracelular do neurônio, onde V é definido como $V = V_{\text{intra}} - V_{\text{extra}}$. A evolução do valor de V ocorre devido a variação no potencial do meio intracelular V_{intra} . Considerando a lei de conservação da

Figura 2.5: Circuito RC equivalente ao modelo integra-e-dispara com vazamento.



Fonte: O autor.

carga elétrica, temos que a corrente aplicada I pode ser escrita como a soma de duas diferentes componentes, uma associada ao resistor I_R e outra a carga armazenada no capacitor I_C , tal que

$$I = I_R + I_C. \quad (2.1)$$

Pela lei de Ohm, pode-se identificar a corrente que passa pelo resistor como

$$I_R = \frac{(V - E_R)}{R}, \quad (2.2)$$

onde E_R corresponde ao potencial de repouso do neurônio, e R à resistência elétrica da membrana com valor constante. Para reescrever a segunda componente da corrente, associada ao capacitor, nota-se primeiramente pela definição de capacitância que $C_m = Q_C/V$, onde C_m é a capacitância correspondente a membrana neuronal e Q_C é a carga armazenada no capacitor. Considerando a capacitância neuronal constante ao longo do tempo, e identificando $I_C = dQ_C/dt$, tem-se

$$I_C = C_m \frac{dV}{dt}. \quad (2.3)$$

Substituindo as Equações 2.2 e 2.3 na Equação 2.1, obtém-se a forma diferencial do modelo integra-e-dispara (ID), apresentado pela Equação 2.4.

$$C_m \frac{dV}{dt} = -\frac{(V - E_R)}{R} + I \quad (2.4)$$

Considerando a constante de tempo da membrana τ_m associada aos valores da resistência e da capacitância neuronal através da relação $\tau_m = RC_m$, e ainda expressando a condutância de vazamento da membrana em termos da resistência $g_v = 1/R$, pode-se reescrever a Equação 2.4, obtendo-se o modelo integra-e-dispara com vazamento (IDV) apresentado pela Equação 2.5.

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -g_v(V - E_R) + RI \quad (2.5)$$

Nesta equação, τ_m caracteriza o decaimento exponencial do potencial interno da membrana após cessar a aplicação de corrente (83, 126). Por meio deste modelo, Lapicque investigou o comportamento da frequência de disparos de uma fibra nervosa ao ser estimulada por uma corrente externa constante (73), e assim comparar os dados gerados por seu modelo com aqueles obtidos pela estimulação do nervo ciático de um sapo (127). O estímulo consistia de um breve pulso de corrente aplicado por dois eletrodos especialmente fabricados para este propósito (127). Embora nos tempos de Lapicque, houvesse uma limitação de conhecimento quanto aos mecanismos neuronais, até hoje este modelo fornece uma aproximação muito útil para, por exemplo, investigar a integração da corrente sináptica em neurônios isolados (73). Devido a simplicidade e acurácia em prever disparos, a utilização deste modelo assume particular aplicação para propósitos de simulação, sendo extremamente útil para o estudo de propriedades dinâmicas de grandes redes neuronais (73).

2.2.2 Integra-e-dispara exponencial com adaptação (IDEA)

O modelo IDEA consiste de um aprimoramento do modelo integra-e-dispara com vazamento, por meio da adição de um mecanismo de adaptação neuronal e por considerar um termo exponencial para descrever o início do disparo neuronal (128). Enquanto o mecanismo de adaptação gera mudança na excitabilidade neuronal dependendo do histórico dos disparos e do

valor do potencial do neurônio, o termo exponencial confere uma descrição mais detalhada do aumento do potencial após ultrapassar um certo valor limiar, tornando a dinâmica deste modelo muito similar a encontrada em neurônios reais encontrados no córtex (129). Este modelo constituído de duas equações diferenciais, uma descrevendo o potencial do neurônio (V) e outra a corrente de adaptação (w), pode gerar uma grande variedade de padrões de disparos (121). Quando os parâmetros são corretamente ajustados, este modelo pode prever corretamente o instante de até 96% dos disparos de um modelo neuronal detalhado (como por exemplo o modelo de Hodgkin-Huxley) ao ser submetido a perturbação externa (77). Os parâmetros deste modelo podem ser associados a quantidades fisiológicas, fato que tem permitido até mesmo descrever a atividade real de neurônios piramidais (122, 130).

As equações que descrevem o potencial de membrana (V) e a corrente de adaptação (w) do modelo IDEA são apresentadas abaixo,

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_v(V - E_R) + g_v \Delta_{inc} \exp\left(\frac{V - V_L}{\Delta_{inc}}\right) - w + I, \quad (2.6)$$

$$\tau_w \frac{dw}{dt} = a(V - E_R) - w, \quad (2.7)$$

onde C_m é a capacitância da membrana, g_v é a condutância de vazamento, E_R é o potencial de repouso, Δ_{inc} é o fator de inclinação, V_L é o potencial limiar, I é a intensidade da corrente aplicada (com valor constante), τ_w é a constante de tempo de adaptação, e a é a intensidade de adaptação sublimar (121). No modelo IDV, quando o potencial do neurônio V , alcança um valor máximo V_{max} (121), uma regra de reinício das variáveis é aplicada. Seguindo uma ideia semelhante para o modelo IDEA, quando o potencial do neurônio assume um valor maior que um potencial máximo V_{max} , a seguinte condição de reinício é aplicada

$$V \rightarrow V_r, \quad (2.8)$$

$$w \rightarrow w_r = w + b, \quad (2.9)$$

onde V_r corresponde ao potencial de reinício da membrana, e w_r a corrente de adaptação de reinício imediatamente após o disparo, a qual consiste de um acréscimo igual a b na corrente de adaptação do neurônio (131).

A evolução do potencial neuronal depende de vários mecanismos associados a diferentes parâmetros da equação deste modelo. O termo $-g_v(V - E_R)$ contribui para gerar polarização ou aumento do potencial da membrana, conduzindo-o até ao potencial de equilíbrio. As bombas de sódio-potássio, as quais são responsáveis por gerar polarização no interior da membrana, podem ser associadas a este termo. A caracterização do início do disparo neuronal de forma mais realista é obtida ao considerar a contribuição de um termo exponencial $g_v \Delta_{inc} \exp\left(\frac{V - V_L}{\Delta_{inc}}\right)$ (uma aproximação da ativação da corrente de sódio (121, 132)), o qual apresenta valores apreciáveis quando o valor do potencial da membrana é maior que do potencial limiar V_L . A variação no potencial neuronal depende ainda diretamente da intensidade da corrente de adaptação w , a qual tem sua evolução descrita pela Equação 2.7, e da corrente externa injetada I , a qual pode gerar aumento ($I > 0$) ou redução ($I < 0$) do potencial da membrana. A corrente de adaptação contribuirá para a mudança da excitabilidade da membrana neuronal. Além disso, esse mecanismo confere uma certa memória ao neurônio, uma vez que a evolução do potencial e a atividade de disparo em instantes de tempo anteriores podem interferir em sua excitabilidade no instante de tempo atual. Neste modelo existem dois mecanismos de adaptação, uma adaptação engatilhada pelo disparo, a qual está associada a variável b , e outra adaptação sublimiar, associada a variável a presente na Equação 2.7.

Se nenhuma corrente for aplicada, o potencial de membrana neuronal assumirá o valor de seu potencial de repouso E_R . Deste modo, para que o neurônio apresente atividade de disparos, uma corrente mínima deve ser aplicada. A amplitude de corrente mínima aplicada por um tempo infinitamente longo para gerar o disparo no neurônio é chamada de reobase (83, 119, 133, 134). No modelo IDEA, o valor da reobase I_{reo} depende de vários parâmetros, sendo descrita pela Equação 2.10

$$I_{AH} = (g_v + a) \left[V_L - E_R - \Delta_{inc} + \Delta_{inc} \ln \left(1 + \frac{\tau_m}{\tau_w} \right) \right] + \Delta_{inc} g_v \left(\frac{a}{g_v} - \frac{\tau_m}{\tau_w} \right), \quad (2.10)$$

quando $a/g_v > \tau_m/\tau_w$, e pela Equação 2.11

$$I_{SN} = (g_v + a) \left[V_L - E_R - \Delta_{inc} + \Delta_{inc} \ln \left(1 + \frac{a}{g_v} \right) \right], \quad (2.11)$$

quando $a/g_v < \tau_m/\tau_w$ (121). Dependendo dos parâmetros, a transição da ausência de disparo para disparos pode estar associada a bifurcações. Embora a bifurcação Sela-Nó (Andronov-Hopf), encontrada quando $a/g_v < \tau_m/\tau_w$ ($a/g_v > \tau_m/\tau_w$), geralmente possua uma transição contínua (abrupta) da ausência de atividade para os disparos (83), neste modelo, dependendo dos valores de reinício das variáveis V e w (V_r e b), a atividade do neurônio pode apresentar uma transição diferente da bifurcação comumente associada (134).

Mantendo fixo o valor da maior parte dos parâmetros e investigando apenas a influências dos parâmetros V_r e b sob a dinâmica neuronal, pode-se obter diferentes padrões de disparos. Os valores de parâmetros considerados fixos ao longo do trabalho são apresentados na Tabela 2.1 (121). A Figura 2.6 apresenta a evolução do potencial do neurônio ao longo do tempo ($V \times t$) para os padrões de (a) disparos tônicos, (b) disparos com adaptação, (c) rajada inicial de disparos, (d) rajadas de disparos regulares, e (e) rajadas de disparos irregulares (121). A escala de variação do potencial (V) e do tempo (t) é indicada no canto inferior esquerdo da figura. Os valores de parâmetros b e V_r considerados para a obtenção dos padrões de disparos mostrados na Figura 2.6 são apresentados na Tabela 2.2.

Tabela 2.1: Valores de parâmetros considerados fixos no modelo IDEA durante o presente estudo.

Parâmetro	C_m	g_v	E_R	Δ_{inc}	V_L	I	τ_w	a
Valor	200 pF	12 nS	-70 mV	2 mV	-50 mV	$2I_{re0}$	300 ms	2 nS

Fonte: NAUD, R.; MARCILLE, N.; CLOPATH, C.; GERSTNER, W. Firing patterns in the adaptive exponential integrate-and-fire model. **Biological Cybernetics**, v. 99, p. 335-347, 2008.

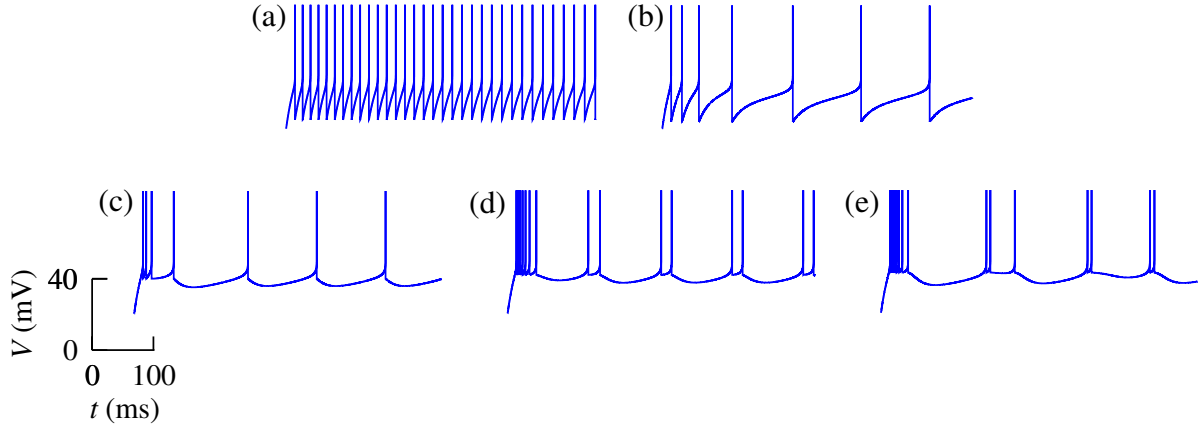
Tabela 2.2: Parâmetros de reinício b e V_r correspondente as dinâmicas apresentadas na Figura 2.6.

Padrão de disparos	b (pA)	V_r (mV)	Figura
Disparos tônicos	5	-65	1.8 (a)
Disparos com adaptação	100	-66	1.8 (b)
Rajada de disparos inicial	100	-50	1.8 (c)
Rajadas de disparos regulares	50	-48	1.8 (d)
Rajadas de disparos irregulares	40	-47,5	1.8 (e)

Fonte: O autor.

Para realizar a classificação destes padrões de atividade neuronal, monitorou-se as regiões de reinício das variáveis V e w , e ainda considerou-se os indicadores da dinâmica neuronal denominados como índice de adaptação (A) e o coeficiente de variação (CV), os quais são

Figura 2.6: Diferentes padrões de atividade neuronal apresentado pelo modelo integra-e-dispara exponencial com adaptação. Evolução do potencial neuronal ($V \times t$) correspondente aos padrões de (a) disparos tônicos, (b) disparos com adaptação, (c) rajada inicial de disparos, (d) rajadas de disparos regulares, e (e) rajadas de disparos irregulares. A escala de variação do potencial (V) e do tempo (t) é indicada no canto inferior esquerdo da figura.



Fonte: O autor.

definidos em termos dos intervalos entre disparos (IED). Estas três metodologias empregadas para analisar a dinâmica neuronal são descritas a seguir. Após isso, apresenta-se de que maneira estes indicadores caracterizam os padrões de disparos observados no modelo.

Regiões de Reinício

No modelo IDEA, identifica-se duas regiões de reinício no espaço de fase das variáveis V e w ($dV/dt > 0$ e $dV/dt < 0$), sendo sua fronteira determinada pela linha de valores V e w , tal que $dV/dt = 0$, sendo esta denominadas de linha núcleo de V . Em outras palavras, seja $V = V^*$ um certo valor de potencial do neurônio, pode-se encontrar um certo $w = w^*$, tal que $dV/dt = 0$. Desta forma, cada par w^* e V^* define um ponto sobre linha núcleo de V . Esta definição da fronteira é utilizada tanto para encontrar a região de reinício ao analisar neurônios isolados, quanto para encontrar o valor de w^* para cada valor de V^* durante o estudo de redes. Identificando os pares de V^* e w^* que definem a linha núcleo de V em termos da equação que descreve a evolução do potencial da membrana, temos que dV/dt será igual a zero quando

$$w^* = -g_v(V^* - E_R) + g_v\Delta_{\text{inc}}\exp\left(\frac{V^* - V_L}{\Delta_{\text{inc}}}\right) + I. \quad (2.12)$$

Para reinícios na região definida por $dV/dt > 0$, tem-se que o neurônio apresenta potencial entre disparos relativamente curto e pontiagudo. Quando ocorre um reinício nesta região, o potencial do neurônio aumenta após o disparo. Desta forma, denomina-se tal reinício como potencial pós disparos (PPD) pontiagudo ¹. Nesta tese, pode-se observar reinícios nesta região para os padrões de disparos tônicos e com adaptação (Figura 2.6 (a) e (b), respectivamente).

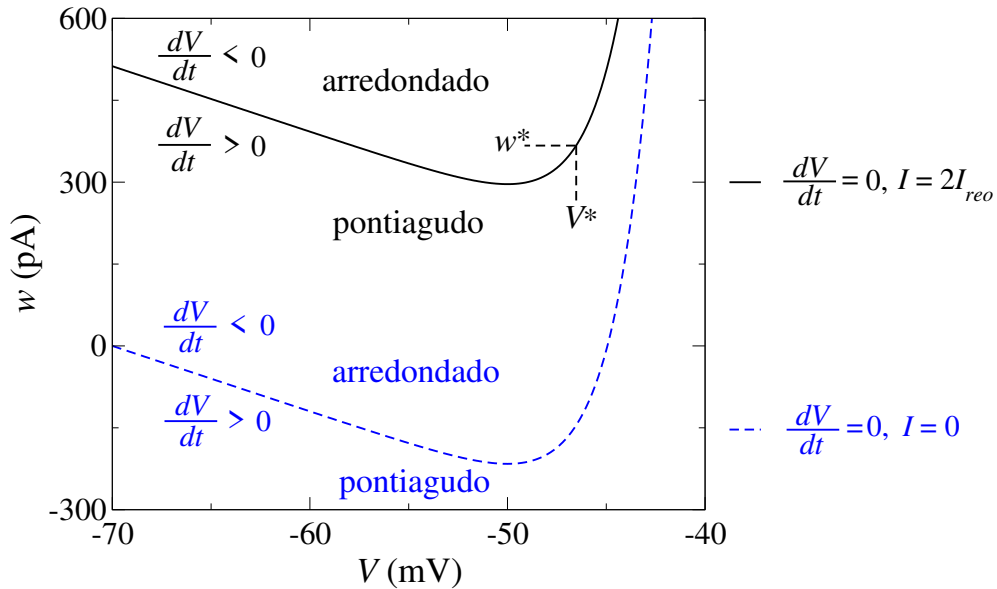
Para reinícios na região com $dV/dt < 0$, tem-se que o neurônio apresenta potencial entre disparos relativamente longo e arredondado. Por este motivo, tal região de reinício é denominado como potencial pós disparo (PPD) arredondado ². Quando ocorre um reinício nesta região, o potencial do neurônio apresenta uma certa hiperpolarização após o disparo. Neste trabalho, pode-se observar reinício nesta região para os padrões de rajada inicial de disparos, rajadas de disparos regulares e irregulares (Figuras 2.6 (c), (d) e (e), respectivamente).

Como mencionado, a principal diferença entre estas duas regiões de reinício, consiste no fato de que, depois do disparo, o reinício PPD arredondado, apresenta uma forma com potencial “curvo”, devido a redução e seguido aumento no valor do potencial, enquanto para a região de reinício PPD pontiagudo, o aumento no valor do potencial do neurônio ocorre diretamente, configurando uma região “cortante” imediatamente após o disparo. Por razões de simplicidade, referenciará a estas duas regiões de reinício apenas pelos termos “pontiagudo” e “arredondado”. A Figura 2.7, mostra a linha divisória destas duas regiões para os casos onde a corrente externa aplicada é igual a zero (representada pela linha tracejada de cor azul) e maior que zero, igual a $I = 2I_{\text{reo}}$ (representada pela linha contínua de cor preta). Demais valores de parâmetros considerados são os mesmos apresentados na Tabela 2.1. Os valores de V e w que definem a linha núcleo de V dependem do valor dos parâmetros do sistema, assim como do valor da corrente externa aplicada. Pode-se observar que a linha núcleo de V é deslocada para cima devido aplicação de corrente. Se a corrente aplicada é constante, a linha núcleo de V não se desloca ao longo do tempo. Fato que ocorre na análise do neurônio isolado submetido a corrente de intensidade constante. Diferentemente, no estudo da dinâmica da rede neuronal, a corrente sináptica oscila ao longo do tempo, gerando deslocamento da linha núcleo de V ao longo do tempo.

¹ Adaptação do termo de origem inglesa: *Sharp after spike potential*.

² Adaptação do termo de origem inglesa: *Broad after spike potential*.

Figura 2.7: Regiões de reinício da variável V e w na ausência e na presença de corrente externa aplicada. A linha tracejada azul e linha contínua preta indicam, respectivamente, a linha núcleo de V na ausência e na presença de corrente aplicada. A partir da linha núcleo de V define-se as duas regiões de reinício das variáveis V e w , uma com potencial pós disparo pontiagudo ($dV/dt > 0$) e outro arredondado ($dV/dt < 0$). Para cada valor de $V = V^*$, também está indicado o correspondente $w = w^*$ que resulta em $dV/dt = 0$ para o caso de corrente constante $I = 2I_{reo}$.



Fonte: O autor.

Para realizar a classificação dos disparos pode ser importante separar o padrão transiente inicial do padrão pós-transiente, que pode apresentar ou não padrões de disparos recorrentes (83). O padrão transiente é caracterizado pelos disparos que ocorrem logo após a aplicação de corrente. Já o padrão pós transiente pode ter o valor do intervalo entre disparos regularmente espaçado (disparo tônico), gradativamente aumentando ou decrescendo (disparos com adaptação), e ainda com alterações regulares (rajadas de disparos regulares) ou irregulares (rajadas de disparos irregulares) (83). Como o próprio nome pode sugerir, o padrão de rajada inicial de disparos, apresenta rajada de disparos no período transiente. Para avaliar o índice de adaptação e o coeficiente de variação dos padrões de disparos descartou-se os primeiros disparos correspondentes a um período transiente.

Índice de adaptação

O índice de adaptação indica o aumento, redução ou ausência de significativa alteração no valor de consecutivos intervalos entre disparos do neurônio, sendo definido pela equação (135)

$$A = \frac{1}{f - d - 1} \sum_{m=d}^f \frac{IED_m - IED_{m-1}}{IED_m + IED_{m-1}}, \quad (2.13)$$

onde o índice $m = 1$ representa o primeiro intervalo entre disparos, $m = 2$ o intervalo entre o segundo e o terceiro disparo, e assim sucessivamente. Considerou-se $d = 4$ para descartar os dois primeiros intervalos entre disparos correspondente a um período transiente. O parâmetro $f = 20$ indica o último intervalo entre disparos considerado (121). Para caracterizar os padrões de atividade em que o índice de adaptação se aplica, definiu-se $A_c = 0,01$ como um valor crítico, uma vez que o padrão com $|A_c| < 0,01$ apresenta uma variação muito pequena no seu intervalo entre disparos. Considerando o valor crítico, este índice classifica os padrões de disparos com adaptação ($A > A_c$), disparos tônicos ($-A_c < A < A_c$), e disparos acelerados³ ($A < -A_c$) (121). Uma descrição mais detalhada sobre o intervalo entre disparos (IED) será realizada na Seção 3.2.

Coefficiente de variação (CV)

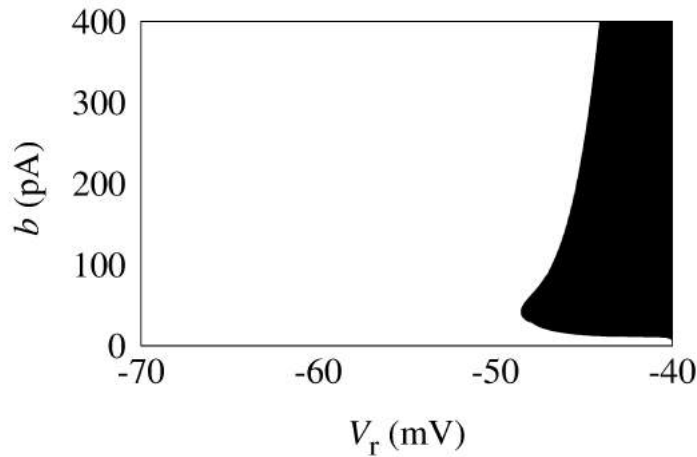
Através da série temporal do potencial de ação de um neurônio pode-se caracterizar seu comportamento de disparos ou rajadas de disparos. Os disparos se caracterizam por um rápido aumento, seguido da queda do potencial do neurônio para o estado de repouso. Diferentemente, as rajadas de disparos apresentam dois ou mais disparos antes do potencial retornar para o estado de repouso (136). Devido a essa diferença do intervalo entre disparos entre estes dois padrões de atividade, utilizou-se o CV para caracterizá-los. O CV é definido como

$$CV = \frac{\sigma_{IED}}{IED}, \quad (2.14)$$

³ Adaptação do termo de origem inglesa: *Accelerating*.

onde σ_{IED} é o desvio padrão do IED, e $\overline{\text{IED}}$ é o valor médio do intervalo entre disparos (84, 123). Este coeficiente avalia a variabilidade dos intervalos entre disparos neuronais ao longo de uma série temporal (123). Neste modelo, analisando o CV de um neurônio desacoplado, submetido a aplicação de corrente constante, notou-se que os padrões de disparos apresentam $\text{CV} < 0,5$ enquanto os padrões de rajadas de disparos são caracterizados por $\text{CV} \geq 0,5$. A Figura 2.8 identifica os padrões de disparos (região de cor branca) e rajadas de disparos (região de cor preta) no espaço de parâmetros de b e V_r , correspondente a dinâmica de um neurônio isolado submetido a corrente constante. Os parâmetros considerados para obtenção da Figura 2.8 são os apresentados na Tabela 2.1. Para calcular o coeficiente de variação do neurônio isolado considerou-se um período transiente de $t_{\text{ini}} = 1\text{ s}$ e um tempo final $t_{\text{fin}} = 16\text{ s}$. Para a análise da dinâmica de rede realizada neste trabalho, é importante caracterizar o padrão de disparos (D) e rajadas de disparos (RD). Por essa razão, o CV é descrito de forma mais detalhada no próximo capítulo.

Figura 2.8: Coeficiente de variação dos padrões de atividade encontrados do modelo IDEA no espaço de parâmetros das variáveis de reinício b e V_r . Os valores dos demais parâmetros considerados são $C_m = 200\text{ pF}$, $g_v = 12\text{ nS}$, $E_R = -70\text{ mV}$, $\Delta_{\text{inc}} = 2\text{ mV}$, $V_L = -50\text{ mV}$, $I = 2I_{\text{reo}}$, $\tau_w = 300\text{ ms}$, e $a = 2\text{ nS}$. A Figura apresenta uma região com coeficiente de variação $\text{CV} < 0,5$ (região de cor branca) e outra com $\text{CV} \geq 0,5$ (região de cor preta). Para a obtenção do valor de CV obtido nesta figura considerou-se tempo de simulação igual a $t_{\text{fin}} = 16\text{ s}$ e um período transiente de $t_{\text{ini}} = 1\text{ s}$.



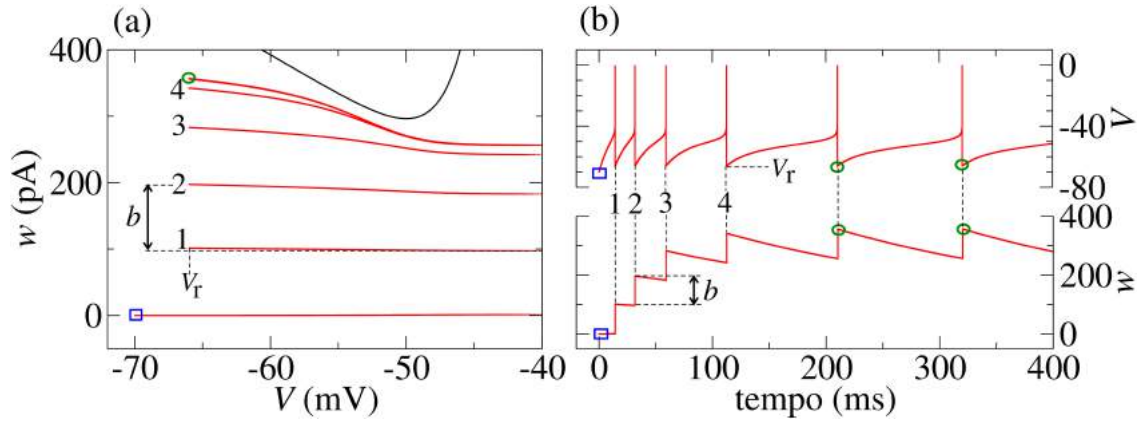
Fonte: O autor.

Classificação dos padrões de atividade neuronal no modelo IDEA

Ao estudar a dinâmica individual do modelo IDEA submetido a aplicação de corrente de intensidade constante, restringiu-se a abordagem de 5 padrões de atividade encontrados na região de parâmetros da Tabela 2.1. Nesta subseção, será apresentada uma descrição mais detalhada da evolução das variáveis V e w , bem como a caracterização dos padrões de disparos para os diferentes valores de parâmetros b e V_r . Nos exemplos apresentados a seguir, os valores iniciais das variáveis correspondem a $V = -70$ mV e $w = 0$ pA, isto é, o potencial da membrana encontra-se inicialmente no estado de repouso ($V(0) = E_R$) e a corrente de adaptação inicial é nula. O quadrado de linha azul indica a posição inicial das variáveis V e w . Quando presente, a linha de cor preta na trajetória do espaço de fase indica a linha núcleo de V . Os números inteiros 1, 2, 3,..., presentes nas figuras, identificam o primeiro, segundo, terceiro, ... disparo e o respectivo reinício das variáveis V e w . O círculo e o quadrado de linha verde, quando presentes, indicam uma recorrência no valor de reinício das variáveis. Após essa descrição mais detalhada dos padrões de atividade neuronal, apresenta-se um resumo das regiões de reinício, dos valores do índice de adaptação, e do coeficiente de variação, correspondentes a cada um destes 5 padrões.

A Figura 2.9 apresenta o padrão de disparos com adaptação por meio da (a) trajetória das variáveis (V e w) no espaço da fase, e da (b) evolução das variáveis ao longo do tempo. Com propósito de ilustração, especificamente nesta figura, os parâmetros de reinício ($V_r = -66$ mV e $b = 100$ pA) são indicados ao longo da evolução das variáveis. Como pode-se observar na Figura 2.9 (a), todos os reinícios ocorrem na região de PPD pontiagudo, isto é, abaixo da linha núcleo de V . Após os primeiros disparos, o aumento da corrente adaptação gera uma redução da excitabilidade do neurônio, causando uma decréscimo na taxa de disparos ou equivalente aumento do intervalo entre disparos. Considerando os três primeiros IED como transiente, devido as diferenças com valor positivo $IED_{m=4} - IED_{m=3} > 0$ e $IED_{m=5} - IED_{m=4} > 0$, o índice de adaptação apresentado na Equação 2.13 terá valor $A > A_c$, configurando um padrão de disparos com adaptação. Uma vez que o referido padrão apresenta apenas disparos, tem-se que $CV < 0,5$. Neste exemplo, a partir do 5º disparo, o valor de reinício da variável w torna-se recorrente, sendo este indicado pelo círculo de linha verde.

Figura 2.9: Representação do padrão de disparos com adaptação por meio da (a) evolução das variáveis V e w no espaço de fase, e as respectivas (b) séries temporais destas variáveis considerando $b = 100$ pA e $V_r = -66$ mV.

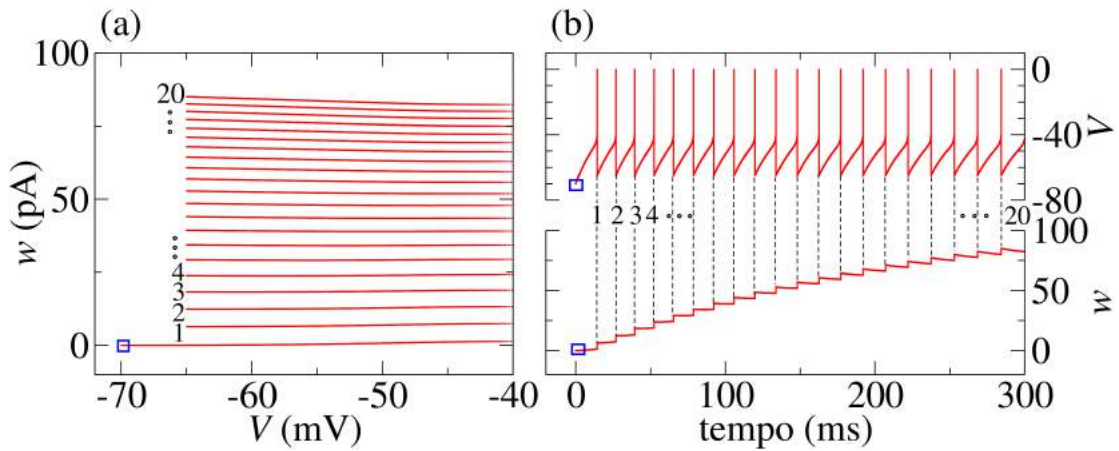


Fonte: O autor.

As (a) trajetórias das variáveis no espaço de fase, e suas respectivas (b) evoluções temporais para os 4 padrões restantes são apresentados pelas Figuras 2.10 (disparos tônicos), 2.11 (rajada inicial de disparos), 2.12 (rajadas de disparos regulares) e 2.13 (rajadas de disparos irregulares). No caso do padrão de disparos tônicos apresentado pela Figura 2.10, os reinícios das variáveis ocorrem todos na região de PPD pontiagudo. Contudo, reinícios apenas na região de PPD arredondado também podem configurar este padrão. Efetivamente, o disparo tônico é completamente determinado por meio do índice de adaptação. O padrão de disparo tônico apresentado considera os parâmetros $b = 5$ pA e $V_r = -65$ mV. Devido ao lento aumento da corrente de adaptação, a diferença entre IED's consecutivos é pequena, correspondendo a um índice de adaptação no intervalo $-A_c < A < A_c$. No padrão de disparos tônicos, devido a pequena variação dos IED's em relação a média, este padrão apresenta $CV < 0,5$.

O padrão de rajada inicial de disparos (Figura 2.11), como o próprio nome pode sugerir, apresenta uma rajada inicial de disparos logo no início da aplicação da corrente, seguindo com uma dinâmica de disparos. Observando a Figura 2.11 (a), nota-se que os três primeiros reinícios da variáveis ocorrem na região com PPD pontiagudo, seguindo com os reinícios restantes na região com PPD arredondado. Neste exemplo, a partir do 5º disparo, o valor de reinício da variável w se torna recorrente. Para a caracterização deste padrão, o índice de adaptação não é um indicador importante, mas sim o monitoramento das regiões de reinício das variáveis. Este padrão é caracterizado por apresentar reinícios na região com PPD pontiagudo, terminando

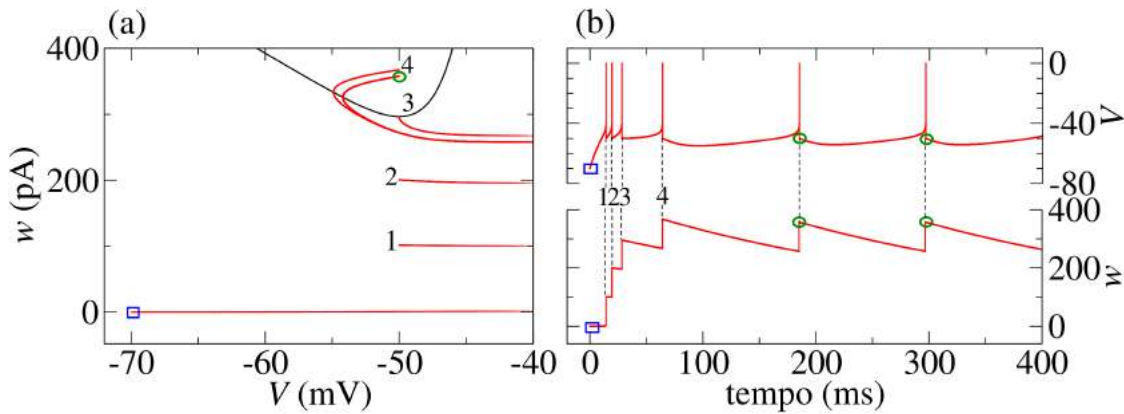
Figura 2.10: Representação do padrão de disparos tônicos por meio da (a) evolução das variáveis V e w no espaço de fase, e das respectivas (b) séries temporais destas variáveis considerando $b = 5$ pA e $V_r = -65$ mV.



Fonte: O autor.

na região com PPD arredondando. Em relação ao coeficiente de variação, como a rajada de disparos corresponde a um período transiente, apenas os disparos são considerados ao calcular o valor de CV. Deste modo tem-se $CV < 0,5$ para este padrão após o período transiente.

Figura 2.11: Representação do padrão de rajada inicial de disparos por meio da (a) evolução das variáveis V e w no espaço de fase, e das respectivas (b) séries temporais destas variáveis considerando $b = 100$ pA e $V_r = -50$ mV.

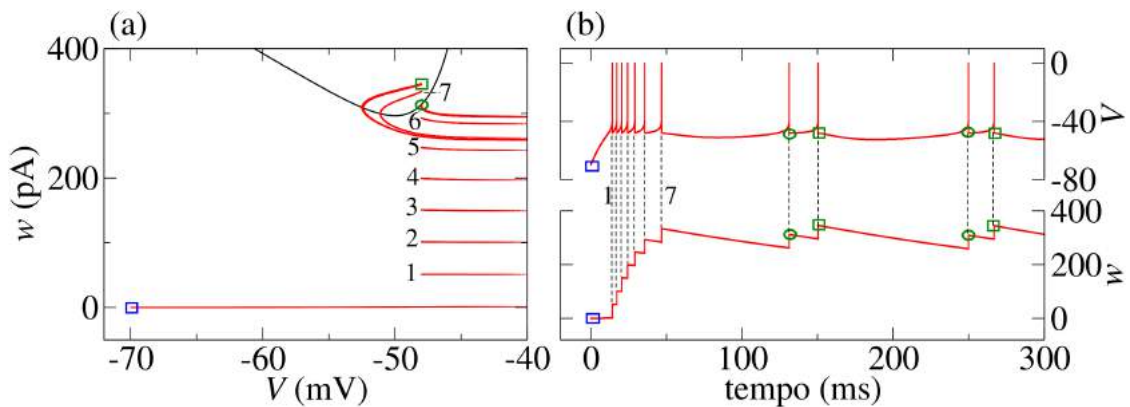


Fonte: O autor.

Os padrões de rajadas de disparos regulares (Figura 2.12) e irregulares (Figura 2.13) apresentam os primeiros reinícios na região com PPD pontiagudo, seguindo com alternância regular e irregular das regiões de reinício, respectivamente. A alternância regular entre as regiões de reinício consiste em um mesmo número de reinícios na região pontiaguda entre cada reinício na região arredondada. Dito de outro modo, no padrão de rajadas de disparos regulares, antes e depois de cada reinício na região arredondado, devem existir l reinícios

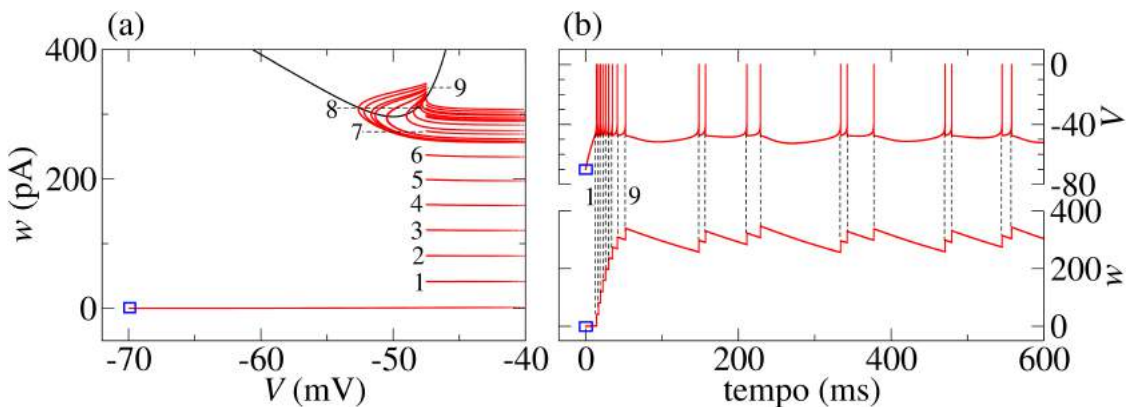
na região pontiaguda, onde $l \leq 1$. Para a Figura 2.12, a qual correspondente ao padrão de rajada de disparos regulares, antes e depois de cada reinício na região arredondada existe 1 reinício na região pontiaguda. Já a alternância irregular, não apresenta número de reinícios constante na região pontiaguda entre cada reinício na região arredondada. Para o padrão de rajadas de disparos irregulares apresentado na Figura 2.13, antes e após cada reinício na região com PPD arredondando não existe sempre mesmo número de reinícios na região com PPD pontiagudo. Esse monitoramento das regiões reinício é realizado após os três primeiros reinícios na região PPD arredondado. Ambos os padrões de rajadas de disparos regulares e irregulares apresentando $CV \geq 0,5$. Além disso, assim como para o padrão de rajada inicial de disparos, o índice de adaptação também não é um indicador útil para classificar este dois padrões.

Figura 2.12: Representação do padrão de rajadas de disparos regulares por meio da (a) evolução das variáveis V e w no espaço de fase, e das respectivas (b) séries temporais destas variáveis considerando $b = 50$ pA e $V_r = -48$ mV.



Fonte: O autor.

Figura 2.13: Representação do padrão de rajadas de disparos irregulares por meio da (a) evolução das variáveis V e w no espaço de fase, e das respectivas (b) séries temporais destas variáveis considerando $b = 40$ pA e $V_r = -47,5$ mV.



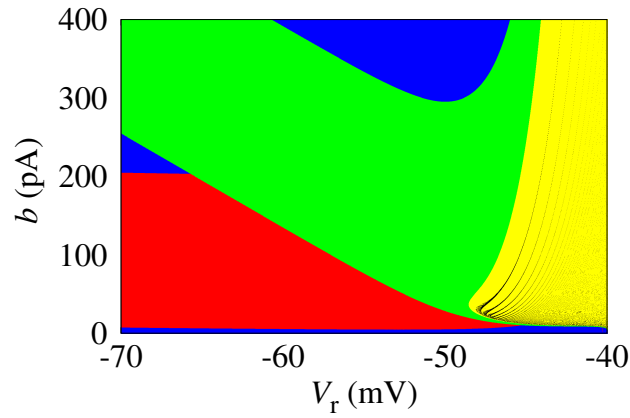
Fonte: O autor.

Em síntese, conhecendo-se as regiões de reinício das variáveis V e w , utilizando o índice de adaptação (quando aplicável) e o coeficiente de variação, pode-se caracterizar os padrões de disparos neuronais como (121):

- Disparos tônicos: se apresenta reinícios de V e w apenas na região de PPD pontiagudo ou arredondado; $-A_c < A < A_c$ e $CV < 0,5$;
- Disparos com adaptação: se apresenta reinícios de V e w apenas na região de PPD pontiagudo ou arredondado; $A > A_c$ e $CV < 0,5$;
- Rajada inicial de disparos: se apresenta reinícios na região de PPD pontiagudo, terminando na região de reinício PPD arredondado; $CV < 0,5$; A análise do índice de adaptação não se aplica a este padrão;
- Rajadas de disparos regulares: se apresenta alternância entre as regiões de reinício, tal que o número de reinícios na região de PPD pontiagudo entre cada reinício na região de PPD arredondado é constante; $CV > 0,5$; A análise do índice de adaptação não se aplica a este padrão;
- Rajadas de disparos irregulares: se apresenta alternância entre as regiões de reinício, tal que o número de reinícios na região de PPD pontiagudo entre cada reinício na região de PPD arredondado não é constante; Essa verificação é realizada após os três primeiros reinícios na região PPD arredondado; $CV > 0,5$; A análise do índice de adaptação não se aplica a este padrão.

Por meio da caracterização descrita acima, obteve-se a Figura 2.14, a qual identifica os 5 padrões de disparos no espaço de parâmetros das variáveis de reinício V_r e b : disparos tônicos (azul), disparos com adaptação (vermelho), rajada de disparos inicial (verde), rajadas de disparos regulares (amarelo), rajadas de disparos irregulares (preto). Enquanto os padrões de disparos com adaptação (vermelho) e rajada inicial de disparos (verde) apresentam apenas uma região correspondente a seu padrão, o padrão de disparos tônicos estão distribuído em 3 diferentes regiões desconectadas. Na região de rajadas de disparos regulares (amarelo), existem linhas de rajadas de disparos irregulares (preto) cortando essa região.

Figura 2.14: Identificação dos padrões de disparos do modelo integra-e-dispara exponencial com adaptação no espaço de parâmetros das variáveis de reinício V_r e b , para os parâmetros $C_m = 200$ pF, $g_v = 12$ nS, $E_R = -70$ mV, $\Delta_{inc} = 2$ mV, $V_L = -50$ mV, $I = 2I_{re0}$, $\tau_w = 300$ ms, e $a = 2$ nS. A figura apresenta os cinco padrões de disparos, disparos com adaptação (vermelho), disparos tônicos (azul), rajada inicial de disparos (verde), rajadas de disparos regulares (amarelo), rajadas de disparos irregulares (preto).



Fonte: O autor.

Através da metodologia apresentada, é possível classificar os padrões de atividade. Dentre as metodologias apresentadas para a classificação dos padrões, o coeficiente de variação assumirá maior importância para diferenciar os padrões de disparos (D) e rajadas de disparos (RD) no contexto de rede neuronal.

Capítulo 3

Metodologia para a rede neuronal

O comportamento dinâmico de uma rede pode apresentar dependência a no mínimo 4 aspectos: (i) ao tipo de acoplamento entre os nós, (ii) a sua topologia, (iii) as entradas de sinal, (iv) e a dinâmica individual de cada nó (137). Norteado por esta premissa, investigou-se a dependência da sincronização e dos padrões de disparos quanto a intensidade e o tipo de acoplamento considerado (i). Para tal, foram consideradas diferentes intensidades de acoplamento sináptico químico excitatório (g_{exc}) e inibitório (g_{ini}). Na rede conectada apenas com sinapses químicas excitatórias, investigou-se a influência da probabilidade de conexão p (ii) para obtenção de disparos e rajadas de disparos sincronizados. No estudo realizado, as entradas externas de sinal (iii) estão associadas a pulsos quadrados de corrente ou a corrente gaussiana com média nula. A dinâmica de cada nó (iv) da rede neuronal é caracterizada por padrões de disparos (D) ou rajadas de disparos (RD). Como pode-se notar, os 4 aspectos acima mencionados estão diretamente associados aos parâmetros dos neurônios, ao tipo e intensidade das sinapses, a forma e intensidade da perturbação externa aplicada, e a conectividade da rede neuronal.

Na primeira seção deste capítulo, apresenta-se uma descrição da rede neuronal, do acoplamento realizado por meio das sinapses químicas excitatórias e inibitórias, e da perturbação externa aplicada. Na segunda seção deste capítulo, apresenta-se de forma mais detalhada os diagnósticos da dinâmica da rede neuronal empregados no estudo de redes, tais como o coeficiente de variação, o parâmetro de ordem de Kuramoto, a intensidade de corrente sináptica, e a taxa de disparo instantânea e média.

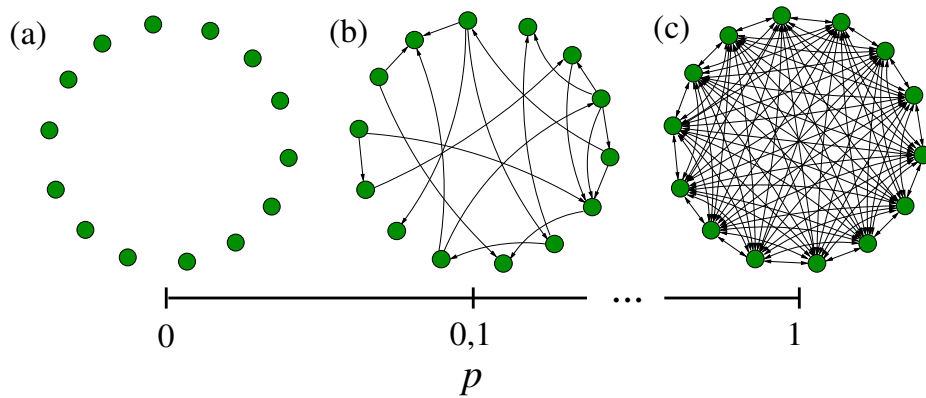
3.1 Rede Neuronal

A rede neuronal considerada, é composta por N neurônios aleatoriamente conectados com uma probabilidade p , definida por

$$p = \frac{N_T}{N(N-1)}, \quad (3.1)$$

onde N_T corresponde ao número total de conexões da rede (138), e $N(N-1)$ é o número total de conexões em uma rede composta por N elementos, desconsiderando auto-conexões, uma vez que no presente estudo não foi considerado o efeito das auto-sinapses. A Figura 3.1 apresenta um exemplo de (a) rede desconectada correspondente a probabilidade $p = 0$, (b) rede aleatoriamente conectada com probabilidade $p = 0,1$, e (c) rede globalmente conectada correspondente a probabilidade de conexão $p = 1$. Neste estudo, quando a probabilidade de conexão é maior do que zero, cada neurônio da rede neuronal possui no mínimo uma conexão.

Figura 3.1: Representação da probabilidade de conexão em uma rede aleatoriamente conectada constituída por $N = 14$ elementos. A Figura (a) ilustra uma rede desconectada ($p = 0$), (b) uma rede aleatoriamente conectada com probabilidade $p \approx 0,1$, (c) uma rede globalmente conectada ($p = 1$).

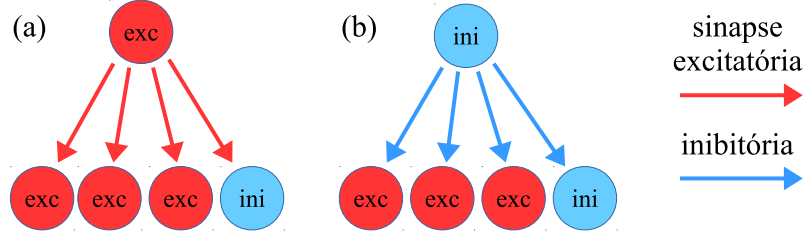


Fonte: O autor.

Para a rede composta exclusivamente por neurônios excitatórios, somente sinapses excitatórias foram consideradas para conectar rede. Para a rede composta por neurônios excitatórios e inibitórios, o tipo de sinapses partindo do neurônio pré-sináptico depende do tipo de neurônio (excitatório ou inibitório) (139,140). A Figura 3.2 exemplifica as sinapses químicas excitatórias (setas de cor vermelha) partindo dos neurônios excitatórios (círculo de cor vermelho), e as sinapses químicas inibitórias (setas de cor azul) partindo dos neurônios inibitórios (círculo de cor azul). Nas simulações realizadas, o tipo de sinapse está diretamente relacionado ao tipo do

neurônio pré-sináptico. Na rede composta por estes dois tipos de neurônios, 80% corresponde

Figura 3.2: Representação das sinapses químicas excitatórias (inibitórias) partindo dos neurônios excitatórios (inibitórios).



Fonte: O autor.

a neurônios excitatórios e 20% a neurônios inibitórios (141).

Para descrever a atividade de cada neurônio i , em uma rede neuronal aleatoriamente conectada por meio de sinapses químicas, considerou-se as três equações diferenciais abaixo,

$$C_m \frac{dV_i}{dt} = -g_v(V_i - E_R) + g_v \Delta_{\text{inc}} \exp\left(\frac{V_i - V_L}{\Delta_{\text{inc}}}\right) - w_i + I_i + \sum_{j=1}^N (V_{\text{rev}}^j - V_i) M_{ij} g_j + \Gamma_i + I_i^{\text{gauss}}, \quad (3.2)$$

$$\tau_w \frac{dw_i}{dt} = a_i(V_i - E_R) - w_i, \quad (3.3)$$

$$\tau_s \frac{dg_i}{dt} = -g_i, \quad (3.4)$$

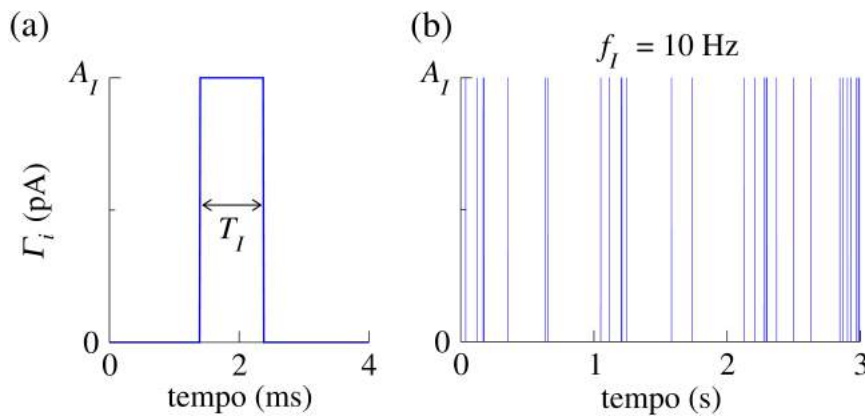
onde V_i , w_i , e g_i são as variáveis associadas ao estado de cada neurônio i . As Equações 3.2 e 3.3 são constituídas basicamente pelo modelo neuronal IDEA (o qual é apresentado no capítulo anterior), adicionado os termos da interação sináptica (correspondente ao termo com somatório), do pulso quadrado de corrente Γ_i , e da corrente gaussiana I_i^{gauss} . Para descrever a atividade neuronal, utilizou-se os parâmetros neuronais apresentados na Tabela 2.1, com exceção do parâmetro a_i , o qual é aleatoriamente distribuído no intervalo $1,9 - 2,1$ nS, de modo a compor uma rede com dinâmicas neuronais ligeiramente diferentes. Os valores dos parâmetros de reinícios também foram fixos, considerando $V_r = -58$ mV e $b = 70$ pA. A corrente de valor constante aplicada a cada neurônio I_i é expressa em termos da corrente relativa a reobase $I_i = rI_{\text{reo}}$. Desde que não mencionada, a corrente aplicada sobre cada neurônio foi $I_i = 2I_{\text{reo}}$. Nota-se que a corrente reobase I_{reo} apresenta dependência com o nível de adaptação sublimiar a_i . Este fato pode ser observado nas Equações 2.10 e 2.11. O conjunto definido

de valores de parâmetros neuronais confere aos neurônios isolados o padrão de disparos com adaptação. A Equação 3.4 descreve a condutância sináptica do neurônio i , sendo a contante de tempo sináptico definida com valor $\tau_s = 2,728$ ms.

Ao considerar a rede neuronal conectada, são adicionadas as contribuições de corrente devido as sinapses químicas representada pelo termo $\sum_{j=1}^N (V_{\text{rev}}^j - V_i) M_{ij} g_j$, onde M_{ij} corresponde a matriz adjacência da rede (os neurônios conectados são identificados por elementos da matriz $M_{ij} = 1$ e desconectados por elementos $M_{ij} = 0$), V_{rev} é o potencial reverso das sinapses químicas, e g_j é a condutância sináptica do neurônio j , descrita pela Equação 3.4. A probabilidade de conexão p está associada ao número de elementos unitários da matriz, excluindo as autoconexões representadas pela diagonal principal. O potencial reverso das sinapses químicas é assim denominado por apresentar uma transição no fluxo de corrente quando o potencial passa por este valor. O potencial reverso excitatório e inibitório apresentam diferentes valores uma vez que estão associados, respectivamente, com as sinapses excitatórias ($V_{\text{rev}}^j = V_{\text{rev}}^{\text{exc}} = 0$ mV) ou inibitórias ($V_{\text{rev}}^j = V_{\text{rev}}^{\text{ini}} = -80$ mV) (123, 139). Essa diferença no valor do potencial reverso do neurônio pré-sináptico determina um fluxo positivo (sinapses excitatórias) ou negativo (sinapses inibitórias) de corrente para o interior do neurônio pós-sináptico. Este fato pode ser observado na Figura 3.9 (a) apresentado na Seção 3.2, onde são separadas as contribuições excitatórias e inibitórias que chegam a um certo neurônio i da rede. Ao considerar a rede neuronal, além da condição de reinício das variáveis V_i e w_i ser aplicada a cada neurônio quando o potencial V_i atinge o valor máximo V_{max} (121), também a condição de reinício para a variável g_i é aplicada, de modo que $g_i \rightarrow g_i + g_s$. A condutância sináptica do neurônio i , g_i , apresenta um decaimento exponencial ao longo do tempo, sendo a constante de tempo sináptica τ_s correspondente ao tempo de relaxação desta variável (128). g_s corresponde ao adicional na condutância sináptica do neurônio i , assumindo valor $g_s = g_{\text{exc}}$ para neurônios excitatórios e $g_s = g_{\text{ini}}$ para inibitórios. Nas simulações, expressou-se ainda a intensidade da condutância inibitória em termos da condutância inibitória relativa g , definida como $g = g_{\text{ini}}/g_{\text{exc}}$. Os valores iniciais das variáveis V_i e w_i foram aleatoriamente consideradas nos intervalos $[-70, -50]$ mV e $[0, 70]$ pA, respectivamente. A condição inicial da condutância sináptica foi $g_i = 0$ para todos os neurônios da rede.

Neste trabalho, a perturbação de corrente é aplicada sob a forma de pulso quadrado de corrente (PQC) ou ruído gaussiano. O pulso quadrado de corrente (PQC), representado pela variável I_i , considera uma amplitude A_I e duração T_I de corrente aplicada a cada neurônio i . O PQC pode ser aplicado em todos os neurônios da rede em um mesmo instante do tempo (buscando favorecer a sincronização da rede), em um mesmo instante do tempo sob uma percentagem dos neurônios da rede (buscando favorecer a dessincronização da rede), ou de maneira aleatória em todos neurônios da rede com uma certa frequência f_I (buscando favorecer a dessincronização da rede). A Figura 3.3 (a) apresenta de forma ilustrativa um único PQC identificando a correspondente amplitude A_I e a duração T_I . A Figura 3.3 (b) apresenta um exemplo do PQC aplicado de maneira aleatório sobre o neurônio i considerando uma frequência média de aplicação $f_I = 10$ Hz. Este tipo de perturbação é aplicada de forma independente sobre cada neurônio da rede.

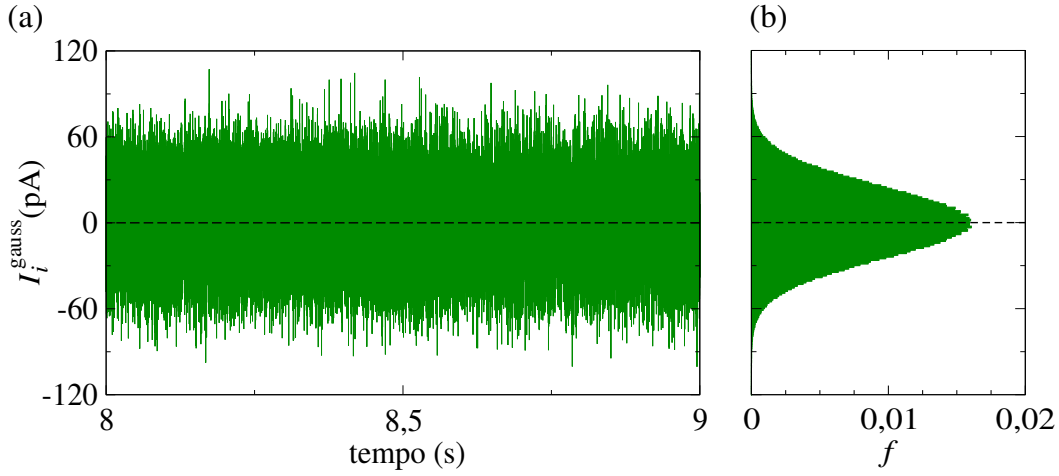
Figura 3.3: (a) Representação da amplitude (A_I) e duração (T_I) do pulso quadrado de corrente (PQC) aplicado aos neurônios da rede. (b) Exemplo da aplicação de PQC ao considerar $f_I = 10$ Hz.



Fonte: O autor.

A segunda forma de perturbação externa aplicada consiste de uma corrente gaussiana I_{gauss} com média $\bar{I}_{\text{gauss}} = 0$ pA e desvio padrão σ_{gauss} . A Figura 3.4 exemplifica este tipo de perturbação por meio da evolução temporal de I_i^{gauss} ao longo do tempo e sua respectiva distribuição das intensidades de corrente correspondente a $\sigma_{\text{gauss}} = 25$ pA. Neste tipo de perturbação, cada neurônio i recebe uma corrente gaussiana independente.

Figura 3.4: (a) Corrente gaussiana aplicada ao longo do tempo considerando $\bar{I}_{\text{gauss}} = 0$ pA e $\sigma_{\text{gauss}} = 25$ pA. (b) Distribuição das intensidades de corrente gaussiana correspondente a figura (a).



Fonte: O autor.

3.2 Diagnósticos da Dinâmica Neuronal

Coefficiente de variação (CV)

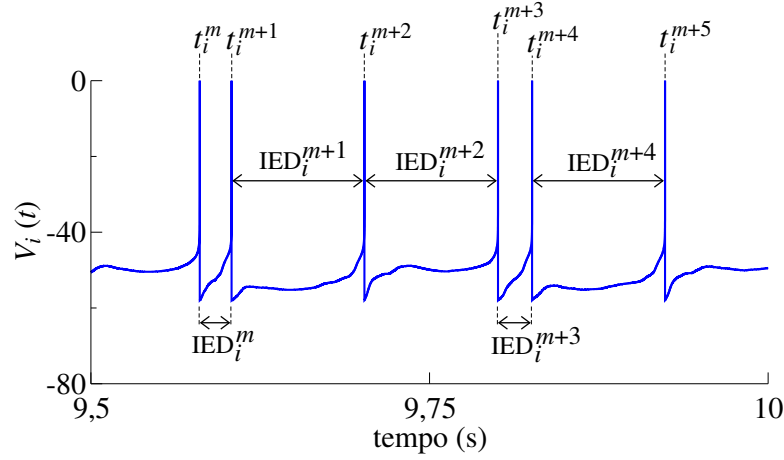
O CV quantifica a irregularidade dos disparos, sendo uma medida de dispersão da distribuição dos IEDs (142, 143). Para calculá-lo, identificam-se os m -ésimos IEDs de um certo neurônio i (IED_i^m), como a diferença de tempo entre dois disparos consecutivos, tal que $\text{IED}_i^m = t_i^{m+1} - t_i^m$. A Figura 3.5 apresenta um exemplo de evolução do potencial de membrana do neurônio i , identificando os instantes de tempo correspondentes aos m -éssimos disparos e os IEDs associados. Nesta figura apresenta-se ainda o padrão de disparos e rajadas de disparos (DRD) encontrado na dinâmica de rede neuronal. Este padrão de atividade será apresentado e discutido com mais detalhes na Seção do 4.1.

Após identificar os instantes de disparos e seus respectivos IEDs, pode-se obter o IED médio do neurônio i ($\overline{\text{IED}}_i$) por meio da equação

$$\overline{\text{IED}}_i = \frac{1}{m_i^{\text{fin}} - m_i^{\text{ini}} + 1} \sum_{m=m_i^{\text{ini}}}^{m_i^{\text{fin}}} \text{IED}_i^m, \quad (3.5)$$

onde m_i^{ini} corresponde ao primeiro IED após o tempo transiente e m_i^{fin} ao último IED do neurônio i . Considerando o valor médio do intervalo entre disparos ($\overline{\text{IED}}_i$) e o desvio padrão da

Figura 3.5: Identificação dos disparos e seus respectivos intervalos entre disparos na evolução do potencial de membrana do neurônio i . Neste exemplo, apresenta-se o padrão de disparos e rajadas de disparos (DRD).



Fonte: O autor.

média (σ_{IED_i}) definido como (144)

$$\sigma_{\text{IED}_i} = \sqrt{\frac{1}{m_i^{\text{fin}} - m_i^{\text{ini}}} \sum_{m=m_i^{\text{ini}}}^{m_i^{\text{fin}}} (\text{IED}_i^m - \overline{\text{IED}_i})^2}, \quad (3.6)$$

pode-se calcular o coeficiente de variação do neurônio i (CV_i) por meio da equação

$$\text{CV}_i = \frac{\sigma_{\text{IED}_i}}{\overline{\text{IED}_i}}. \quad (3.7)$$

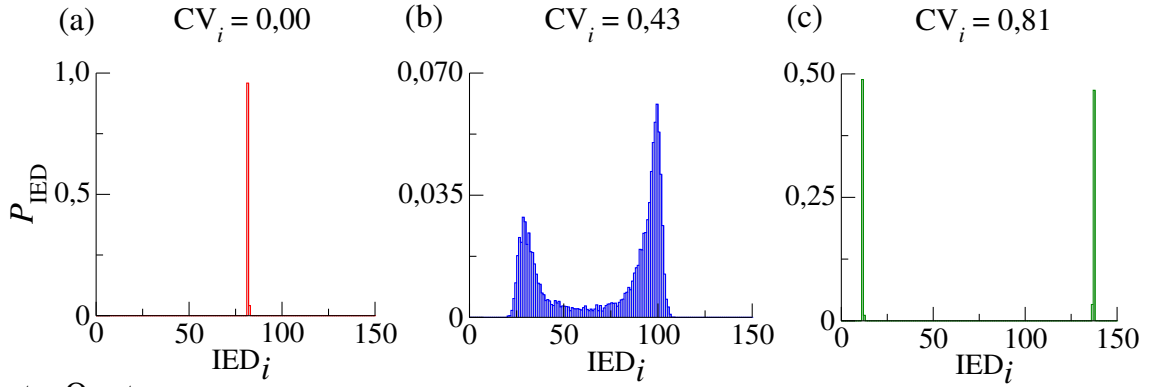
O valor médio de CV ($\overline{\text{CV}}$) para todos os neurônios da rede é obtido por meio da equação 3.8.

$$\overline{\text{CV}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \text{CV}_i \quad (3.8)$$

Neste trabalho, $\overline{\text{CV}}$ é utilizado para identificar padrões de disparos (D), disparos e rajadas de disparos (DRD), e rajadas de disparos (RD) (136, 145–147). A Figura 3.6 mostra as distribuições dos IEDs referentes aos padrões de disparos (D) disparos e rajadas de disparos (DRD), e rajadas de disparos (RD), considerando o parâmetro $g_{\text{exc}} = 0,02$ nS, $g_{\text{exc}} = 0,37$ nS, e $g_{\text{exc}} = 0,4$ nS, respectivamente. Obteve-se estas distribuições em uma rede aleatoriamente conectada com sinapses químicas excitatórias considerando probabilidade de conexão $p = 0,5$, $V_T = -58$ mV, $b = 70$ pA e demais parâmetros apresentados na Tabela 2.1. Neste exemplo, dependendo da intensidade do acoplamento excitatório, um certo neurônio i da rede pode apresentar atividade

de disparos (D), disparos e rajadas de disparos (DRD), ou rajadas de disparos (RD), correspondente a $CV_i = 0,00$, $CV_i = 0,43$ e $CV_i = 0,81$, respectivamente.

Figura 3.6: Exemplo de distribuições do intervalo entre disparos (IED) apresentados por um certo neurônio i da rede neuronal, correspondente ao padrão de (a) disparos (D), (b) disparos e rajadas de disparos (DRD), e (c) rajadas de disparos (RD). P_{IED} representa a probabilidade de encontrar um certo valor de IED.



Fonte: O autor.

Parâmetro de ordem de Kuramoto

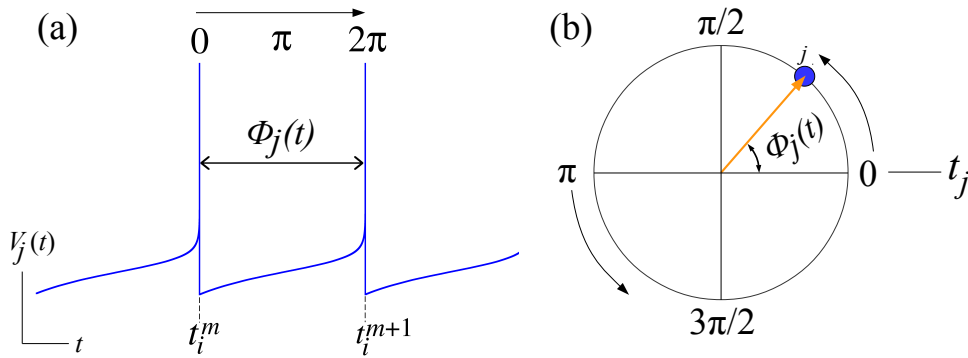
O parâmetro de ordem de Kuramoto (86) é uma ferramenta de diagnóstico útil para estimar a dinâmica de sincronização da rede neuronal. Para utilizar este parâmetro, define-se a fase de cada neurônio j ao longo do tempo, $\Phi_j(t)$, matematicamente descrita em termos dos instantes de seus disparos, pela equação

$$\Phi_j(t) = 2\pi m + 2\pi \frac{t - t_j^m}{t_j^{m+1} - t_j^m}, \quad (3.9)$$

onde t_j^m representa o instante de tempo do m -éssimo disparo do neurônio j , com t pertencente ao intervalo $t_j^m \leq t \leq t_j^{m+1}$. Ou seja, para cada intervalo entre disparos se define uma fase em termos dos instantes de seus disparos. No modelo de neurônio utilizado, considerou-se um disparo do neurônio j quando o potencial de membrana é maior ou igual a um certo potencial máximo, ou seja, $V_j \geq V_{\max}$ (121). A Figura 3.7 (a) apresenta uma representação do potencial de membrana do neurônio j ao longo do tempo, onde a fase $\Phi_j(t)$ é definida entre os disparos deste neurônio. A fase apresenta valor igual a 0 ou 2π nos instantes em que o neurônio j dispara, e valores entre 0 e 2π nos instantes entre disparos. A Figura 3.7 (b) apresenta a fase definida para o neurônio no contexto de osciladores, onde a evolução da fase ao longo do tempo ocorre no sentido anti-

horário sobre a trajetória de um círculo unitário. Nesta representação, os m -éssimos instantes de disparos do neurônio j estão indicados na figura por t_j , onde tem-se $\Phi_j(t_j) = 0$. Por meio desta representação torna-se possível exemplificar a fase dos neurônios, e assim observar de maneira gráfica quando a dinâmica da rede neuronal apresenta comportamento dessincronizado, parcialmente sincronizado, ou completamente sincronizados (148).

Figura 3.7: (a) Identificação da fase definida entre os disparos de cada neurônio j ao longo do tempo. (b) Representação da evolução da fase do neurônio j .



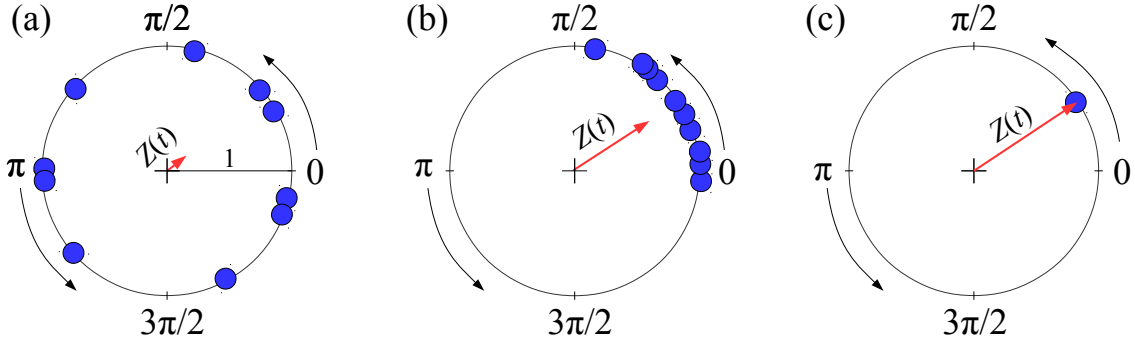
Fonte: O autor.

Após definir a fase de cada neurônio ($\Phi_j(t)$), pode-se calcular o módulo do parâmetro de ordem (86), descrito pela Equação (3.10),

$$Z(t) = \left| \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \exp [i\Phi_j(t)] \right|, \quad (3.10)$$

onde N é número de neurônios da rede. A Figura 3.8 apresenta 3 diferentes distribuições das fases de 10 neurônios no círculo unitário, correspondente a uma configuração (a) dessincronizada ($Z(t) = 0,1$), (b) parcialmente sincronizada ($Z(t) = 0,7$), e (c) completamente sincronizada ($Z(t) = 1$). Nesta figura, a intensidade do parâmetro de ordem instantâneo $Z(t)$ é indicada pelo comprimento do vetor em vermelho. Quando as fases dos neurônios estão distribuídas no intervalo 0 a 2π (exemplo apresentado na Figura 3.8 (a)), o parâmetro de ordem instantâneo ($Z(t)$) apresenta um valor próximo de 0. Se a distribuição das fases apresenta uma orientação preponderante (exemplo apresentado na Figura 3.8 (b)), o parâmetro de ordem pode assumir valores maiores. Se os neurônios evoluem todos com a mesma fase (exemplo apresentado na Figura 3.8 (c)), o parâmetro de ordem apresenta valor unitário.

Figura 3.8: Exemplo de três possíveis configurações das fases de uma rede com 10 neurônios. As figuras (a), (b) e (c) apresentam um instante de tempo em que as fases dos neurônios estão em uma configuração dessincronizada ($Z(t) = 0,1$), parcialmente sincronizada ($Z(t) = 0,7$) e completamente sincronizada ($Z(t) = 1$), respectivamente.



Fonte: O autor.

A média temporal do módulo do parâmetro de ordem, é calculada por meio da Equação 3.11,

$$\bar{Z} = \frac{1}{T} \int_{t_{\text{inicial}}}^{t_{\text{final}}} Z(t) dt, \quad (3.11)$$

onde $T = t_{\text{final}} - t_{\text{inicial}}$ é o intervalo de tempo de análise considerado, t_{inicial} corresponde ao tempo transiente, e t_{final} o tempo final de análise e de simulação (149). Quando os neurônios apresentam um comportamento sincronizado ao longo do tempo, o valor de $\bar{Z}$ se aproxima da unidade, em contrapartida, para comportamentos dessincronizados $\bar{Z}$ apresenta valor próximo de zero.

Corrente sináptica

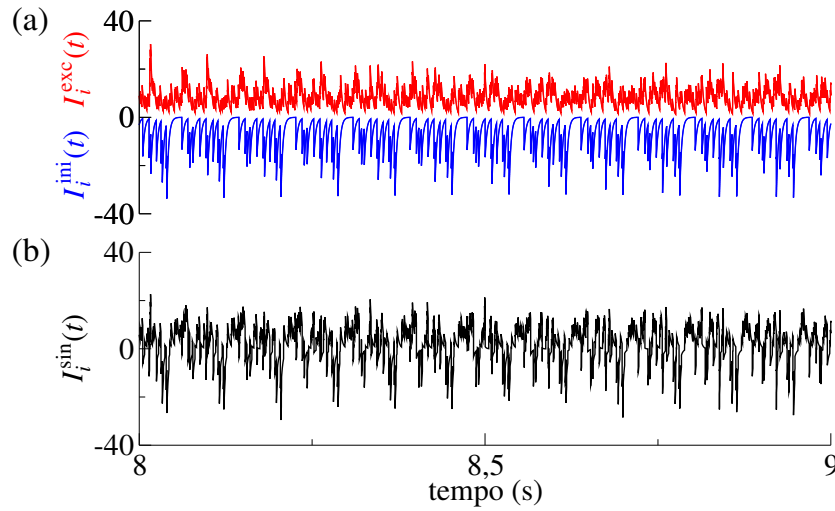
Avaliou-se a corrente sináptica instantânea I_i^{sin} que chega em cada neurônio i considerando as contribuições devido as sinapses excitatórias (I_i^{exc}) e inibitórias (I_i^{ini}), por meio da expressão

$$I_i^{\text{sin}}(t) = I_i^{\text{exc}}(t) + I_i^{\text{ini}}(t) = \sum_{j=1}^N \left[V_{\text{REV}}^j - V_i(t) \right] M_{ij} g_j(t), \quad (3.12)$$

onde N corresponde ao número de neurônios da rede, V_{REV}^j é o potencial reverso de neurônio j (excitatório ou inibitório), $V_i(t)$ é o potencial do neurônio i , M_{ij} é a matriz adjacência, e $g_j(t)$ é a condutância sináptica do neurônio j . A corrente sináptica excitatória e inibitória se diferem, uma vez que possuem potencial reverso diferentes. Enquanto as sinapses excitatórias geram

uma corrente pós-sináptica excitatória (positiva), as sinapses inibitórias geram uma corrente pós-sináptica inibitória (negativa). A Figura 3.9 apresenta, separadamente, (a) um exemplo de entradas de correntes sinápticas excitatórias (em vermelho) e inibitórias (em azul) em um certo neurônio da rede, e (b) a respectiva corrente sináptica resultante (em preto). Os parâmetros da rede considerados para a obtenção desta figura são $N = 100$, $p = 0,5$, $g_{\text{exc}} = 0,1 \text{ nS}$ e $g = 6$. O

Figura 3.9: Entrada de corrente sináptica em um certo neurônio i ao longo do tempo. Figura (a) apresenta as componentes de entrada de corrente sináptica excitatória (vermelho) e inibitória (azul). A Figura (b) exibe a entrada de corrente sináptica resultante, correspondente as correntes mostrada na Figura (a). Para a obtenção deste exemplo considerou-se uma rede neuronal composta por $N = 100$ neurônios aleatoriamente conectados com probabilidade de conexão $p = 0,5$, considerando os parâmetros $g_{\text{exc}} = 0,1 \text{ nS}$ e $g = 6$.



Fonte: O autor.

valor médio de corrente sináptica chegando a cada neurônio da rede ao longo do tempo pode ser obtido pela equação

$$I_{\text{sin}}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I_i^{\text{sin}}(t). \quad (3.13)$$

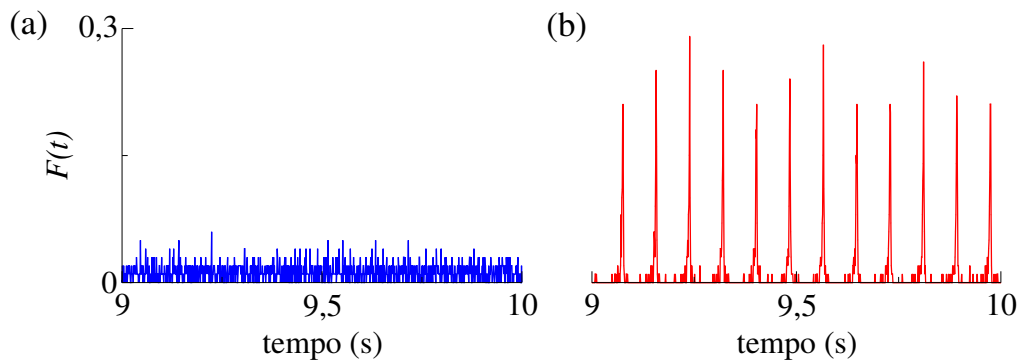
Taxa de disparo

Neste trabalho, avaliou-se também a taxa instantânea e a taxa média de disparos da rede neuronal. Para calcular a taxa de disparos instantânea em cada intervalo $\Delta t = 1 \text{ ms}$, utilizou-se a equação

$$F(t) = \frac{1}{N\Delta t} \sum_{i=1}^N \left(\int_t^{t+\Delta t} \delta(t' - t_i) dt' \right), \quad (3.14)$$

onde t_i corresponde aos instantes em que os neurônios i 's disparam no intervalo de tempo $t < t_i \leq t + \Delta t$. Neste diagnóstico avalia-se a taxa de disparos em instantes discretos de tempo, considerando $t = 0, 1, 2, 3, 4 \dots$ ms. A Figura 3.10 mostra o valor da taxa instantânea de disparo da rede neuronal ao longo do tempo para o padrão de disparos (a) dessincronizados e (b) sincronizados. Para o padrão de disparos dessincronizados, a taxa de disparos instantânea e

Figura 3.10: Exemplo de evolução da taxa de disparo instantânea para o padrão de (a) disparos dessincronizados e (b) sincronizados. Este exemplo foi obtido em uma rede neuronal aleatoriamente conectada por meio de sinapses químicas excitatórias, considerando os parâmetros $p = 0,5$, (a) $g_{exc} = 0,02$ nS e (b) $g_{exc} = 0,19$ nS .



Fonte: O autor.

seu valor máximo assumem valores pequenos, uma vez que os disparos dos neurônios da rede se distribuem ao longo do tempo. Contudo, para o padrão sincronizado, os disparos ocorrem em instante de tempo próximos, o que resulta em maiores valores máximos da taxa instantânea. Em contrapartida, no padrão sincronizado, existem instantes de tempo em que a rede neuronal pode não apresentar nenhum disparo.

Para a avaliação da taxa média de disparos utilizou-se uma definição em termo de $\overline{\text{IED}}$, expresso pela Equação 3.15,

$$\overline{F} = \frac{1}{\overline{\text{IED}}}, \quad (3.15)$$

onde $\overline{\text{IED}}$ é obtido pela expressão $\overline{\text{IED}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \overline{\text{IED}}_i$. A média dos IEDs de cada neurônio i é obtida por meio da Equação 3.5.

Capítulo 4

Dinâmica da rede neuronal

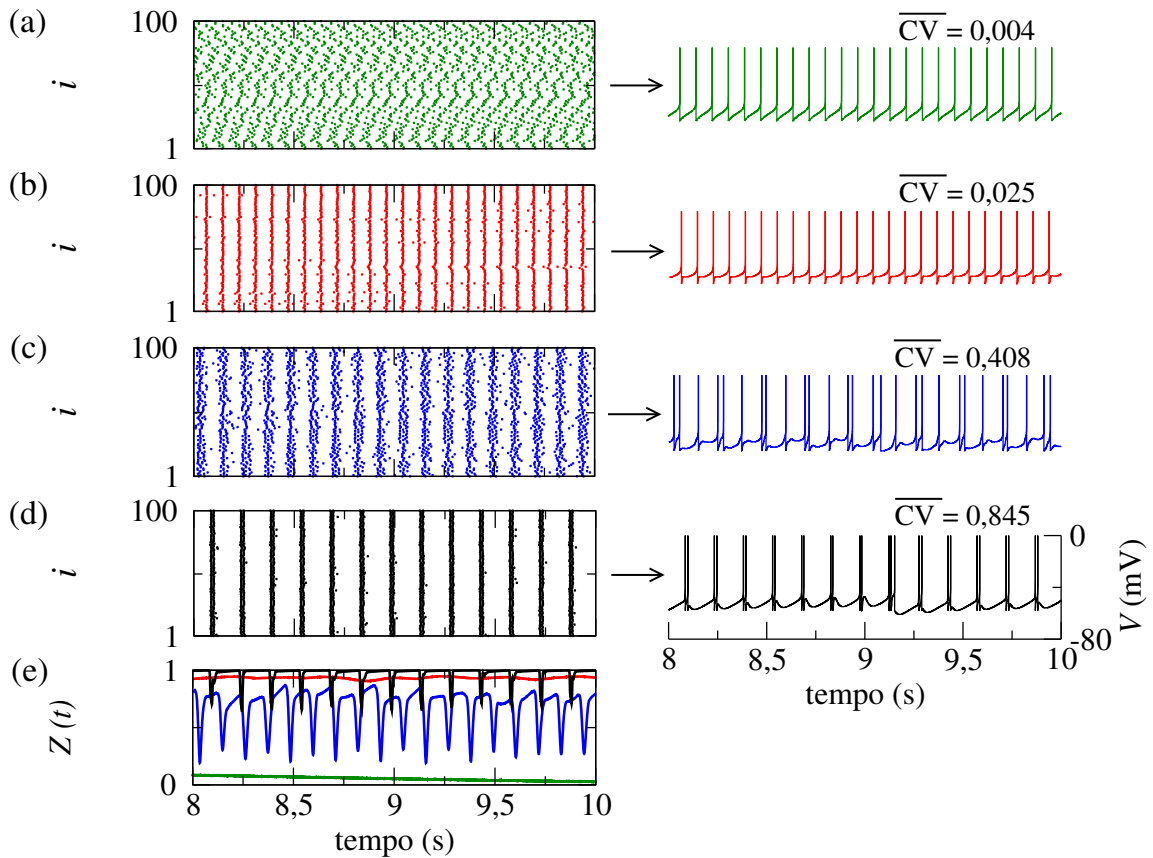
Neste capítulo, investigou-se o aparecimento de dinâmica sincronizada de disparos (D) e rajadas de disparos (RD) devido a influência de fatores tais como a intensidade das condutâncias sinápticas excitatórias e inibitórias, a probabilidade de conexão excitatória, a redução do número de neurônios inibitórios, e a aplicação de perturbação externa. Mais especificamente, na primeira seção analisou-se a influência das sinapses químicas excitatórias, dos parâmetros de reinício do neurônio, e da aplicação de pulso quadrado de corrente para a obtenção de sincronização e dessincronização. Já na segunda seção, avaliou-se a influência da intensidade do acoplamento sináptico químico inibitório e da redução da percentagem de neurônios inibitórios sobre a sincronização da rede. Na terceira e última seção, apresenta-se o comportamento de dinâmica biestável associada a sincronização e ao padrão de disparo, o qual é encontrado próximo a região de transição do padrão de disparos (D) e rajadas de disparos (RD). A menos que explicitamente citado, o valor dos parâmetros neuronais considerados neste capítulo são os apresentados pela Tabela 2.1.

4.1 Conectividade Química Excitatória

Nesta seção, primeiramente apresenta-se os padrões de dinâmica obtidos em uma rede neuronal aleatoriamente conectada por meio de sinapses químicas excitatórias. Inicialmente, realizou-se o estudo da dinâmica neuronal na ausência de perturbações externas. Para tal, considerou-se uma rede constituída de $N = 100$ neurônios, onde analisa-se a influência do valor da condutividade sináptica químicas excitatória (g_{exc}) e da probabilidade de conexão das sinapses excitatórias (p) para a obtenção de sincronização na rede neuronal. Para esta análise, considerou-se valores fixos de parâmetros de reinício das variáveis V e w , $V_r = -58$ mV e $b = 70$ pA, os quais no estudo de neurônios isolados correspondem ao padrão de disparos

com adaptação, quando considerados juntamente com os demais parâmetros apresentados na Tabela 2.1. Mantendo fixo o valor da probabilidade de conexão $p = 0,5$ e considerando diferentes valores de g_{exc} , identificou-se 4 padrões de atividade na rede neuronal. A Figura 4.1 apresenta os instantes de disparos dos N neurônios da rede e uma ilustração do potencial neuronal referente ao padrão de (a) disparos (D) dessincronizados, (b) disparos (D) sincronizados, (c) disparos e rajadas de disparos (DRD) parcialmente sincronizados, e (d) rajadas de disparos (RD) sincronizadas. A Figura 4.1 (e) mostra o valor do parâmetro de ordem de Kuramoto instantâneo ($Z(t)$) referente aos 4 padrões apresentados.

Figura 4.1: Instantes de disparos dos neurônios da rede para 4 diferentes padrões de atividade e um exemplo de evolução do potencial da membrana correspondente a este padrão. A rede neuronal considerada é composta por $N = 100$ neurônios conectados aleatoriamente através de sinapses químicas excitatórias, considerando $V_r = -58$ mV, $b = 70$ pA, e $p = 0,5$. Modificando a intensidade da condutância sináptica química excitatória, obteve-se a dinâmica de (a) disparos (D) dessincronizados ($g_{exc} = 0,02$ nS), (b) disparos (D) sincronizados ($g_{exc} = 0,19$ nS), (c) disparos e rajadas de disparos (DRD) parcialmente sincronizados ($g_{exc} = 0,37$ nS), e (d) rajadas de disparos (RD) sincronizadas ($g_{exc} = 0,4$ nS). A Figura (e) apresenta o parâmetro de ordem instantâneo $Z(t)$ referente as dinâmicas das Figuras (a), (b), (c), e (d).



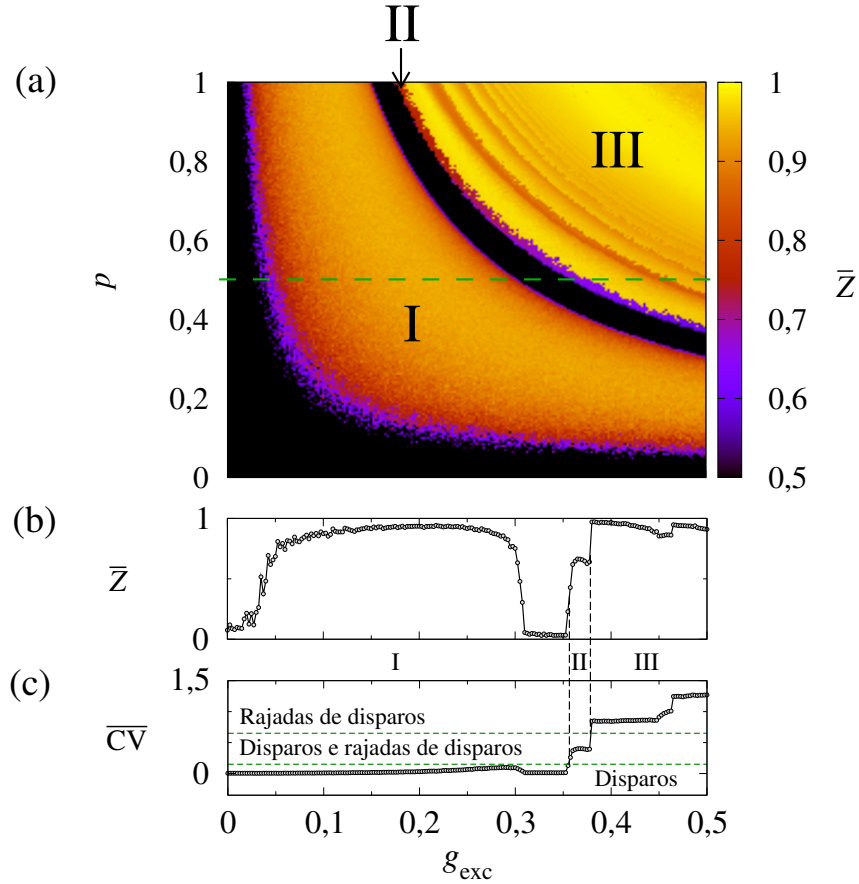
Fonte: O autor.

Para valores pequenos de condutância sináptica química excitatória, como a dinâmica neuronal apresentada na Figura 4.1 (a) ($g_{\text{exc}} = 0,02 \text{ nS}$), a rede apresenta atividade correspondente ao padrão de disparos (D) dessincronizados. Esta dinâmica correspondente a pequenos valores de parâmetro de ordem instantâneo ($Z(t) < 0,15$), o qual é apresentado em cor verde na Figura 4.1 (e). Na dinâmica de rede, o padrão de disparos apresenta $\overline{CV} < 0,2$. Ao aumentar o valor da condutância excitatória para $g_{\text{exc}} = 0,19 \text{ nS}$, observa-se um padrão de disparos (D) sincronizados (Figura 4.1 (b)). Esta dinâmica sincronizada é caracterizada por um parâmetro de ordem instantâneo com valores altos ($Z(t) > 0,88$), o qual é apresentado em vermelho na Figura 4.1 (e). Considerando um valor maior de condutância, $g_{\text{exc}} = 0,37 \text{ nS}$ (Figura 4.1 (c)), observa-se o padrão de disparos e rajadas de disparos (DRD) parcialmente sincronizado, o qual apresenta parâmetro de ordem instantâneo oscilando no intervalo $0,15 \leq Z(t) \leq 0,9$. Na dinâmica de rede, o padrão de DRD apresenta coeficiente de variação médio no intervalo $0,2 \leq \overline{CV} \leq 0,2$. Na Figura 4.1 (d), observa-se que aumentando ainda mais a condutância sináptica excitatória para $g_{\text{exc}} = 0,4 \text{ nS}$, surge o padrão de rajadas de disparos (RD), o qual apresenta $Z(t) \approx 1$ entre as rajadas de disparos, e parâmetro de ordem instantâneo que pode variar nos instantes das rajadas. Logo, dependendo do valor da condutância sináptica excitatória, pode-se obter padrões sincronizados, dessincronizados ou parcialmente sincronizados, e ainda alterar o padrão neuronal de disparos (D) para disparos e rajadas de disparos (DRD), ou para rajadas de disparos (RD).

Dada a existência destes 4 diferentes padrões encontrados na rede neuronal, investigou-se a influência dos parâmetros g_{exc} e p para a obtenção de dinâmica neuronal sincronizada e dessincronizada. A Figura 4.2 (a) apresenta $\bar{Z}$ considerando os parâmetros no intervalo $0 \leq g_{\text{exc}} \leq 0,5 \text{ nS}$ e $0 \leq p \leq 1$. As Figuras 4.2 (b) e (c), apresentam o perfil de $\bar{Z}$ e $\overline{CV}$ em função de g_{exc} , respectivamente, considerando valor fixo $p = 0,5$. Na Figura 4.2 (c) são identificados os intervalos do $\overline{CV}$ correspondentes a dinâmica de disparos (D), disparos e rajadas de disparos (DRD), e rajadas de disparos (RD).

Para pequenos valores de g_{exc} e p , tem-se a existência de padrões de disparos dessincronizados ($\bar{Z} < 0,15$). Este padrão representado pela região em cor preta na Figura 4.2 (a), apresenta baixo valor de $\bar{Z}$ (Figuras 4.2 (a) e (b)) e $\overline{CV} < 0,2$ (Figura 4.2 (c)). Aumentando p

Figura 4.2: Sincronização de disparos (D) e rajadas de disparos (RD) em uma rede neuronal composta por $N = 100$ neurônios aleatoriamente conectados por meio de sinapses químicas excitatórias. A Figura (a) apresenta o valor do parâmetro de ordem médio $\bar{Z}$ para o espaço de parâmetros $g_{\text{exc}} \times p$. A Figura (b) apresenta o valor do parâmetro de ordem médio correspondente a $p = 0,5$, sendo este indicado pela linha tracejada verde na Figura (a). A Figura (c) apresenta $\overline{CV}$ em função de g_{exc} considerando $p = 0,5$. As regiões I, II, e III, correspondem aos padrões de disparos (D), disparos e rajadas de disparos (DRD), e rajadas de disparos (RD), respectivamente.



Fonte: O autor.

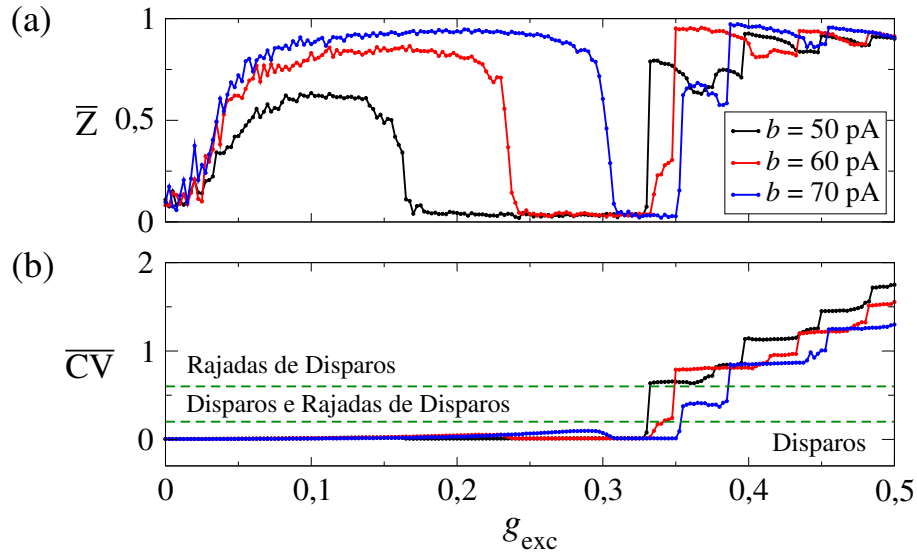
ou g_{exc} , ou ambos, obtém-se uma dinâmica de disparos sincronizados. Como mencionado, este padrão apresenta alto valor de $\bar{Z}$ e $\overline{CV} < 0,2$. Na Figura 4.2, a região com padrões de disparos é identificada como Região I. Aumentado ainda mais um dos parâmetros, p ou g_{exc} , a dinâmica da rede neuronal novamente retorna a apresentar um padrão de disparos dessincronizados. Para grandes valores de p e g_{exc} , observa-se o padrão de rajadas de disparos sincronizados, caracterizado por alto valor de $\bar{Z}$ e $\overline{CV} \geq 0,6$. Este padrão é identificado na Figura 4.2 como Região III. Entre a região de padrão de disparos (D) e rajadas de disparos (RD), observa-se um padrão de transição da dinâmica neuronal, caracterizado tanto por disparos quanto por rajadas de disparos, denominado como padrão de disparos e rajadas de disparos (DRD). Nas simulações realizadas nesta seção, este padrão apresenta valor do coeficiente de variação no intervalo

$0,2 \leq \overline{CV} \leq 0,6$ (Figura 4.2 (c)), sendo identificado na Figura 4.2 como Região II. O valor de $\overline{Z}$ neste caso, não apresenta valor baixo ou alto, representando uma atividade parcialmente sincronizada. Deste modo, observa-se que os parâmetros g_{exc} e p influenciam a dinâmica da rede neuronal de forma semelhante, gerando transições nos padrões e na sincronização. O resultado apresentado na Figura 4.2, sugere que a presença de adaptação engatilhada por disparo (associada ao parâmetro b) é uma condição suficiente para a rede neuronal conectada por meio de sinapses excitatórias transicionar do padrão de disparos para rajadas de disparos (75). Em outras palavras, neurônios que isoladamente apresentam padrão de disparos com adaptação podem transicionar para o padrão de rajadas de disparos quando aumentar-se a influência das sinapses químicas excitatórias.

Após realizar esta avaliação, considerando diferentes valores dos parâmetros g_{exc} e p , investigou-se a influência dos parâmetros reinício b e V_r sob a transição de padrões de atividade e sob a sincronização. Primeiramente avaliou-se a influência da intensidade de adaptação engatilhada por disparo (b) sob a sincronização da rede neuronal. Para tal, considerou-se fixo os parâmetros $p = 0,5$ e $V_r = -58$ mV. A Figura 4.3 apresenta (a) $\overline{Z}$ e (b) $\overline{CV}$ em função de g_{exc} para 3 diferentes valores de b . Nesta simulação, considerou-se $b = 50$ pA (linha de cor preta), $b = 60$ pA (linha de cor vermelha), e $b = 70$ pA (linha de cor azul), sendo a condutância sináptica química avaliada no intervalo $0 \leq g_{exc} \leq 0,5$ nS. Observando a Figura 4.3, nota-se que a intensidade de b possui influência sobre a sincronização da rede neuronal. Na simulação realizada, o aumento da intensidade de b favorece o aparecimento do padrão de disparos (D) sincronizados, fato que pode ser observado pelo aumento de $\overline{Z}$ para o parâmetro $g_{exc} \leq 0,31$ nS. Além disso, dependendo da intensidade de b , observa-se o aparecimento do padrão de disparos e rajadas de disparos (DRD), o qual pode ser observado na Figura 4.3 (b) para $b = 70$ pA no intervalo $0,355 \leq g_{exc} \leq 0,385$ nS.

Para avaliar a influência dos parâmetros de reinício sobre a sincronização da rede neuronal, considerou-se o espaço de parâmetros $V_r \times b$ para valor fixo $p = 0,5$. A Figura 4.4 mostra $\overline{CV}$ e $\overline{Z}$ para 3 diferentes intensidades de g_{exc} . As Figuras 4.4 (a) e (b), apresentam $\overline{CV}$ e $\overline{Z}$, respectivamente, ao considerar $g_{exc} = 0,05$ nS. Comparando a Figura 4.4 (a), com a figura correspondente ao caso de um neurônio isolado (Figura 2.8), observa-se que o acoplamento químico excitatório

Figura 4.3: (a) $\bar{Z}$ e (b) $\overline{CV}$ em função do acoplamento g_{exc} para 3 diferentes parâmetros de adaptação engatilhada por disparo $b = 50$ pA (linha de cor preta), $b = 60$ pA (linha de cor vermelha), e $b = 70$ pA (linha de cor azul). Também foram considerados fixos os parâmetros $p = 0,5$ e $V_r = -58$ mV.

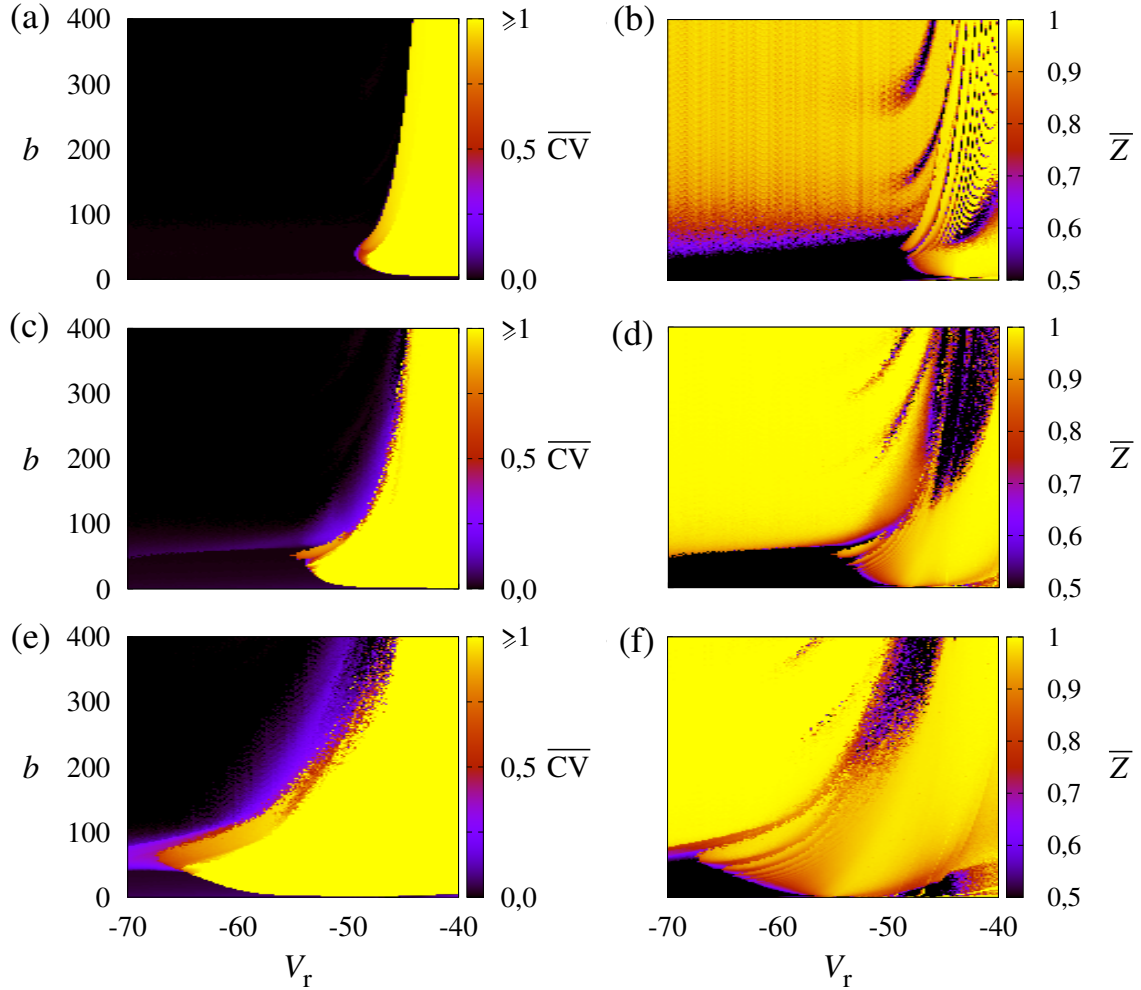


Fonte: O autor.

g_{exc} gera um aumento na região correspondente ao padrão de rajadas de disparos (RD). Na Figura 4.4 (b), observa-se que o aumento da intensidade de b favorece o aparecimento do padrão de disparos sincronizados (DS) na rede neuronal. As Figuras 4.4 (c) e (d), apresentam $\overline{CV}$ e $\bar{Z}$, respectivamente, ao considerar $g_{exc} = 0,25$ nS. Na Figura 4.4 (c), observa-se que o aumento de g_{exc} gera uma maior região com padrão de rajadas de disparos (RD). Contudo, na Figura 4.4 (d), observa-se que altos valores de b geram uma região com valor de $\bar{Z} < 0,5$ para o mesmo padrão de rajadas de disparos (RD). A Figura 4.4 (e) e (f) apresentam $\overline{CV}$ e $\bar{Z}$, respectivamente, considerando $g_{exc} = 0,5$ nS. Por meio desta figura, observa-se que ao aumentar ainda mais o valor de g_{exc} , a região com padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizadas também é ampliada. Para este valor de parâmetro, nota-se também a existência do padrão de disparos e rajadas de disparos (DRD), na região de transição entre o padrão de disparos (D) e rajadas de disparos (RD). Nas simulações realizadas nesta seção, o padrão DRD apresenta coeficiente de variação médio no intervalo $0,2 \leq \overline{CV} \leq 0,6$.

Por fim, no estudo da dinâmica da rede conectada por meio de sinapses excitatórias, avaliou-se o efeito da perturbação externa da forma de pulsos quadrados de corrente (PQC). Para esta análise, aplicou-se os PQC no espaço de parâmetros das Figuras 4.2 (a) e 4.4 (b). Os PQCs são aleatoriamente aplicados ao longo do tempo, de maneira independente sobre cada

Figura 4.4: $\overline{CV}$ e $\overline{Z}$ no espaço de parâmetro de $V_r \times b$, correspondente a $g_{exc} = 0,05$ nS (Figura (a,b)), $g_{exc} = 0,25$ nS (Figura (c,d)), e $g_{exc} = 0,5$ nS (Figura (e,f)). Na simulação apresentada, considerou-se a probabilidade de conexão assumindo valor $p = 0,5$.

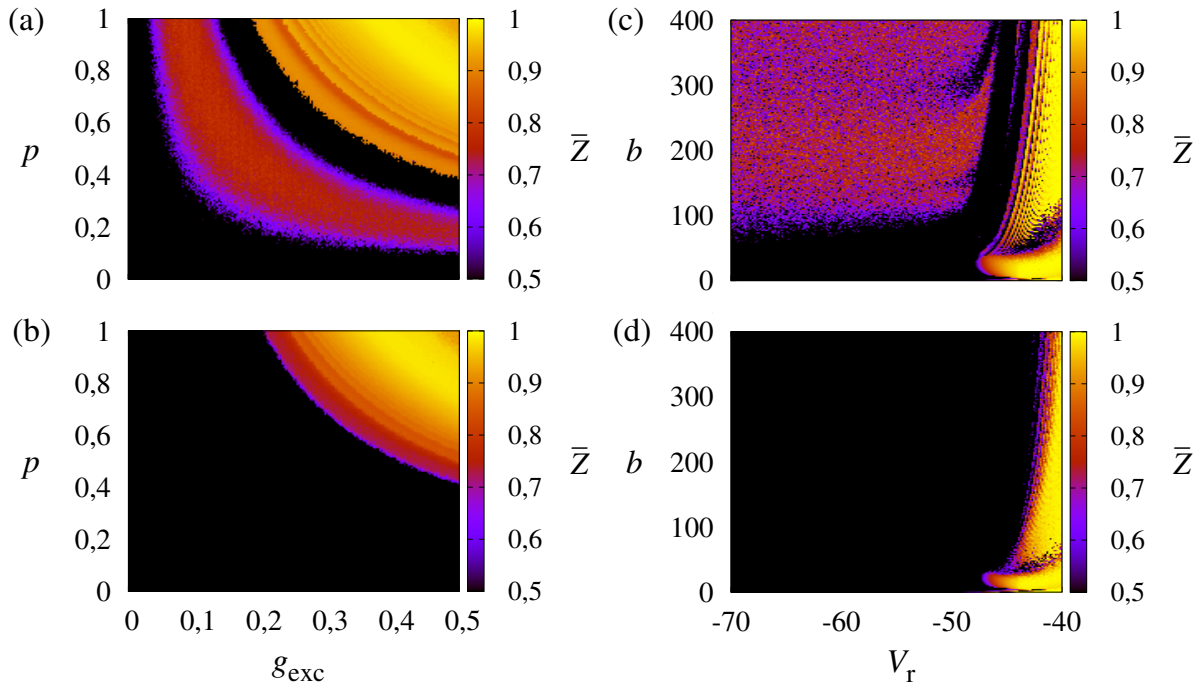


Fonte: O autor.

neurônio da rede, considerando a frequência média $f_I = 10$ Hz e duração $T_I = 1$ ms. As Figuras 4.5 (a) e (b) apresentam $\overline{Z}$ no espaço de parâmetros $g_{exc} \times p$ considerando $A_I = 500$ pA e $A_I = 1000$ pA, respectivamente. Essas duas figuras mostram a influência da aplicação dos PQC no espaço de parâmetros $g_{exc} \times p$ mostrado na Figura 4.2 (a) (sem perturbação). Como pode-se observar, os PQCs com amplitude $A_I = 500$ pA reduzem a intensidade de $\overline{Z}$ para a região correspondente ao padrão de disparos sincronizados. Considerando $A_I = 1000$ pA, a região correspondente a este padrão tem a intensidade de $\overline{Z}$ ainda mais reduzida, apresentando valor $\overline{Z} < 0,5$. Contudo, para as duas amplitudes consideradas ($A_I = 500$ pA e $A_I = 1000$ pA), a região correspondente ao padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizados apresenta uma redução de menor intensidade no valor de $\overline{Z}$. As Figuras 4.5 (c) e (d) apresentam $\overline{Z}$ no espaço

de parâmetros $b \times V_r$, considerando $A_I = 500$ pA e $A_I = 1000$ pA, respectivamente. Essas duas figuras apresentam a influência da aplicação do PQC no espaço de parâmetros apresentado na Figura 4.4 (b) (sem perturbação). Por meio destas, observa-se que a aplicação de PQC gera um resultado semelhante ao apresentado no espaço de parâmetro $g_{\text{exc}} \times p$. Os PQC geram uma redução na intensidade de $\bar{Z}$ na região de padrões de disparos (D) sincronizados. Nota-se também uma pequena redução na região de rajadas de disparos sincronizados. Logo, de maneira geral, a sincronização correspondente ao padrão de rajadas de disparos (RD) se mostra mais robusto quanto a aplicação de PQC que o padrão de disparos (D). Essa robustez é também observada quando são considerados diferentes frequências (f_I) de PCQ.

Figura 4.5: Influência da aplicação de pulsos quadrados de corrente (PQC) no espaço de parâmetros apresentados nas Figuras 4.2 (a) e 4.4 (b). Os PQCs são aleatoriamente aplicados ao longo do tempo, de maneira independente sobre cada neurônio da rede, considerando a frequência média $f_I = 10$ Hz e duração $T_I = 1$ ms. As figuras (a) e (b) apresentam $\bar{Z}$ no espaço de parâmetros $g_{\text{exc}} \times p$ considerando $A_I = 500$ pA e $A_I = 1000$ pA, respectivamente. As figuras (c) e (d) apresentam $\bar{Z}$ no espaço de parâmetros $b \times V_r$, considerando $A_I = 500$ pA e $A_I = 1000$ pA, respectivamente.

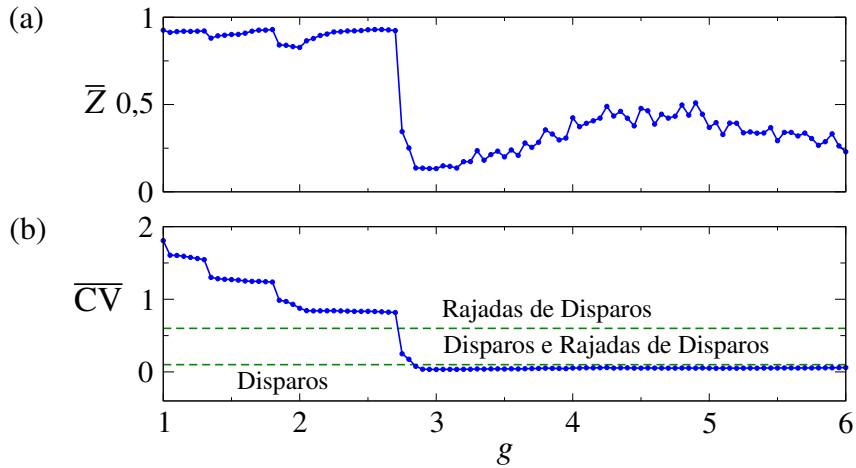


Fonte: O autor.

4.2 Conectividade Química Excitatória e Inibitória

Nesta seção, avalia-se a sincronização e os padrões de atividade de uma rede neuronal conectada por meio de sinapses químicas excitatórias e inibitórias, sendo a influência da condutância sináptica inibitória principalmente investigada. Para tal, considerou-se uma rede composta por $N = 1000$ neurônios aleatoriamente conectados com probabilidade conexão $p = 0,1$, e valores de parâmetros fixo $g_{exc} = 0,4$ nS, $b = 70$ pA, e $V_r = -58$ mV. A Figura 4.6 mostra (a) $\bar{Z}$ e (b) $\overline{CV}$ como função de g , considerando a condutância sináptica inibitória relativa no intervalo $0 \leq g \leq 6$ e a corrente relativa a reobase $r = 2$. Nesta figura, observa-se que ao aumentar o valor de g , o padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizados é alterado para disparos e rajadas de disparos (DRD) e disparos (D) dessincronizados. Após isso, investigou-se a influência g ao considerar diferentes intensidades r .

Figura 4.6: Influência do aumento da condutância sináptica inibitória relativa sobre a sincronização e o padrão de atividade neuronal. (a) $\bar{Z}$ e (b) $\overline{CV}$ como função de g , considerando fixo $g_{exc} = 0,4$ nS, $r = 2$, $b = 70$ pA, e $V_r = -58$ mV.



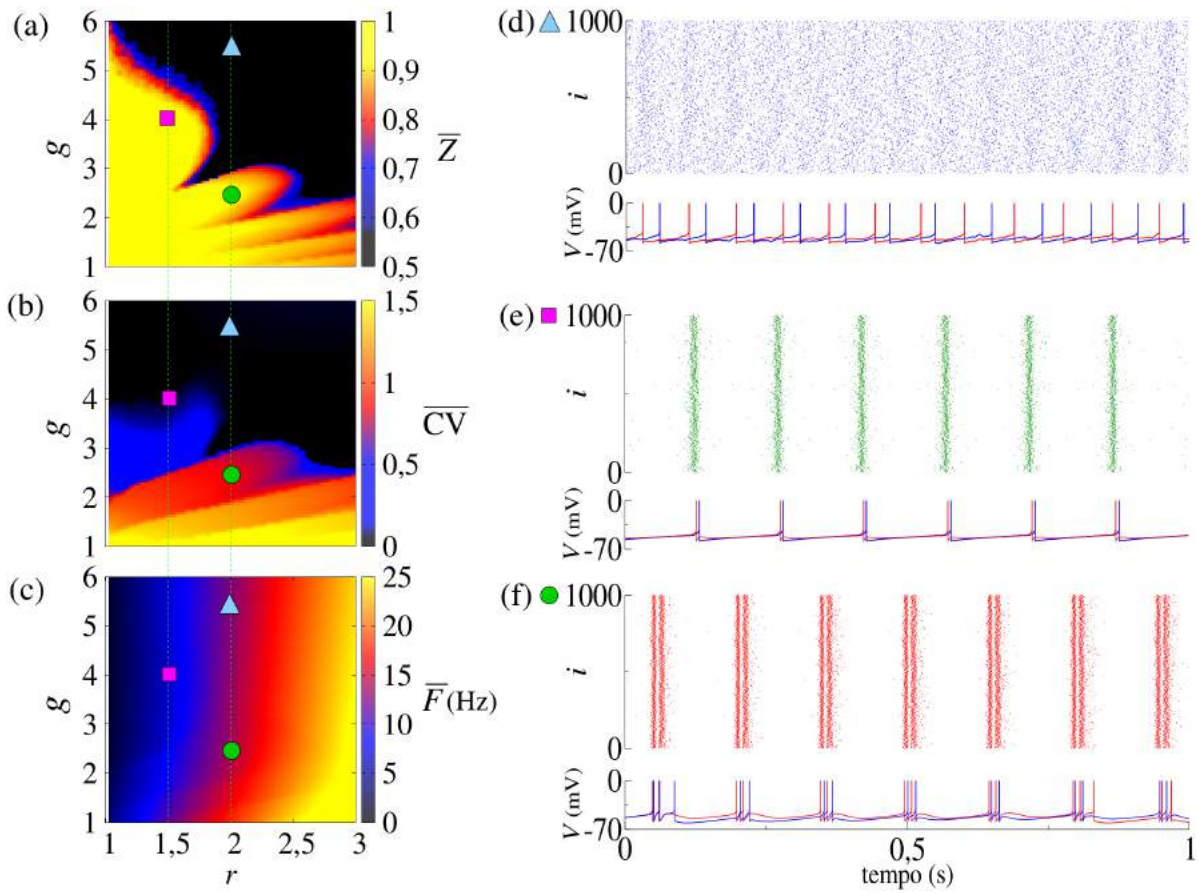
Fonte: O autor.

A Figura 4.7 apresenta os valores médios do (a) parâmetro de ordem de Kuramoto ($\bar{Z}$), (b) do coeficiente de variação ($\overline{CV}$), e (c) da taxa de disparo ($\bar{F}$), no espaço de parâmetros da condutância sináptica inibitória relativa (g) e da corrente relativa a reobase (r). Na Figura 4.7 (a) observa-se que quando a intensidade da condutância inibitória é grande, a rede apresenta dinâmica neuronal dessincronizada. Esta atividade dessincronizada, obtida em um regime de equilíbrio das entradas excitatórias e inibitórias, foi relatada por Ostojic (140) ao considerar

uma rede neuronal descrita pelo modelo integra-e-dispara. Contudo, ao reduzir a influência das sinapses inibitórias, dependendo da intensidade de corrente constante aplicada, obtém-se atividade neuronal sincronizada. A Figura 4.7 (a) apresenta a região de sincronização indicada pela cor amarela. Na Figura 4.7 (b) observa-se que ao reduzir a intensidade de inibição da rede, a dinâmica da rede neuronal pode transicionar do padrão de disparos (D) para disparos e rajadas de disparos (DRD), e para rajadas de disparos (RD). Nas simulações realizadas, $\overline{CV}$ apresenta diferentes valores para os padrões de disparos ($\overline{CV} < 0,1$), disparos e rajadas de disparos ($0,1 \leq \overline{CV} \leq 0,6$) e rajadas de disparos ($\overline{CV} > 0,6$). No caso estudado, a redução da inibição não altera significativamente a taxa média de disparos para $g \geq 3$. Contudo, na Figura 4.7 (c) pode-se observar que para $g < 3$, que a redução na inibição pode gerar aumento da taxa média de disparos ($\overline{F}$). As Figuras 4.7 (d), (e) e (f) apresentam os instantes de disparos dos neurônios ($i \times t$) e a correspondente evolução do potencial de membrana de dois neurônios ao longo do tempo ($V \times t$) para os três diferentes padrões de disparos encontrados na rede. A Figura 4.7 (d) apresenta a dinâmica de disparos dessincronizados ($\overline{CV} < 0,1$ e $\overline{Z} < 0,5$) correspondente aos parâmetros $g = 5,5$ e $r = 2$ (indicado no espaço de parâmetros por um triângulo azul). A Figura 4.7 (e) apresenta a dinâmica de disparos sincronizados ($\overline{CV} < 0,1$ e $\overline{Z} > 0,9$) correspondente aos parâmetros $g = 4$, $r = 1,5$ (indicado no espaço de parâmetros por um quadrado magenta). A Figura 4.7 (f) apresenta a dinâmica de rajadas de disparos sincronizados ($\overline{CV} > 0,6$ e $\overline{Z} > 0,9$) correspondente aos parâmetros $g = 2,5$ e $r = 2,0$ (indicado no espaço de parâmetros por um círculo verde).

Uma vez observada que a transição do padrão de disparos dessincronizados para rajadas de disparos sincronizados pode ocorrer devido a redução da intensidade da condutância sináptica inibitória, investigou-se se a redução da inibição via perda de neurônios inibitórios da rede também poderia gerar tal transição. A Figura 4.8 (a) apresenta o valor do parâmetro de ordem médio no espaço de parâmetros da condutância sináptica inibitória relativa g e da percentagem da perda de neurônios inibitórios da rede. Por meio desta figura, pode-se observar que, tanto a redução da inibição via redução da intensidade da condutância sináptica inibitória, quanto pela perda de neurônios inibitórios, pode favorecer o aparecimento de atividade sincronizada na rede neuronal. As Figuras 4.8 (b) e (c) mostram $\overline{CV}$ e $F(t)$ da rede neuronal, ao perder

Figura 4.7: Efeito da redução da condutância sináptica inibitória em uma rede neuronal com sinapses excitatórias e inibitórias. As figuras (a), (b) e (c) apresentam, respectivamente, o valor médio do do parâmetro de ordem ($\bar{Z}$), do coeficiente de variação ($\overline{CV}$), e da taxa de disparos ($\bar{F}$) no espaço de parâmetros da corrente relativa a reobase (r) e da intensidade relativa da condutância sináptica inibitória (g). As figuras (d), (e) e (f) apresentam três diferentes padrões de atividade neuronal encontradas na rede por meio dos instantes de disparos dos neurônios e da dinâmica da membrana neuronal de dois neurônios ao longo do tempo. A atividade de disparos dessincronizados apresentada na figura (d), tem seus respectivos parâmetros r e g , indicado no espaço de parâmetros das figuras (a), (b) e (c) por meio de um triângulo azul (parâmetros $r = 2$ e $g = 5,5$). Os parâmetros correspondentes a dinâmica de disparos sincronizados ($r = 1,5$ e $g = 4,0$), apresentada na figura (e), é indicado nas figuras (a), (b) e (c) por meio de um quadrado magenta. Por último, a dinâmica de rajadas de disparos sincronizados, apresentado na figura (f), tem os seus respectivos parâmetros ($r = 2$ e $g = 2,5$) indicado por um círculo verde no espaço de parâmetros.

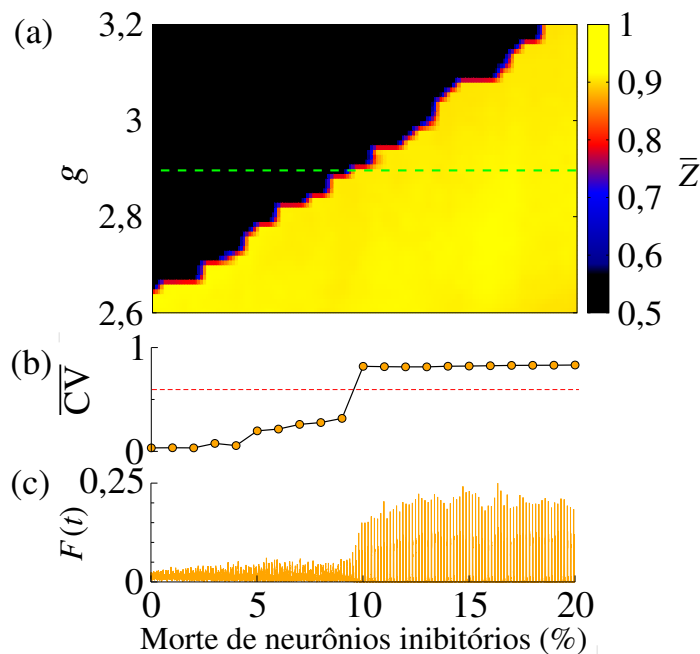


Fonte: O autor.

neurônios inibitórios. Para tal, considerou-se um valor fixo de condutância inibitória relativa $g = 2,9$ (indicada na Figura 4.8 (a) por meio de uma linha tracejada verde). Inicialmente, ao considerar uma rede sem perda de neurônios inibitórios, tem-se uma dinâmica de disparos dessincronizados ($\bar{Z} < 0,9$ e $\overline{CV} \approx 0$) e a taxa de instantânea de disparos é $F(t) < 0,05$. Ao considerar uma perda de neurônios inibitórios entre 5% e 9%, nota-se um aumento do valor médio do coeficiente de variação, contudo ainda menor que $\overline{CV} = 0,6$ (indicado pela

linha tracejada vermelha na Figura 4.8 (b)). Quando a percentagem da perda de neurônios inibitórios atinge cerca de 10%, a rede neuronal sincroniza no padrão de rajadas de disparos. Neste padrão, a taxa instantânea de disparos ($F(t)$) também aumenta, apresentando valores instantâneos máximos que podem chegar a $F(t) = 0,25$.

Figura 4.8: Efeito da redução da inibição por meio da diminuição da condutância sináptica inibitória e pela remoção de neurônios inibitórios na sincronização da rede neuronal. A Figura (a) apresenta a intensidade da sincronização no espaço de parâmetros do acoplamento sináptico relativo (g) e da percentagem de perda de neurônios inibitórios. As Figuras (b) e (c) apresentam o valor médio do coeficiente de variação ($\overline{CV}$) e da taxa de disparos instantânea ($F(t)$) considerando a percentagem da remoção de neurônios inibitórios no intervalo $[0,20]\%$.



Fonte: O autor.

Após analisar a influência de diferentes parâmetros da neuronal na transição entre os padrões de disparos (D) dessincronizados e rajadas de disparos (RD) sincronizados, avaliou-se um interessante comportamento dinâmico que ocorre próximo a esta região de transição, o regime de biestabilidade.

4.3 Biestabilidade

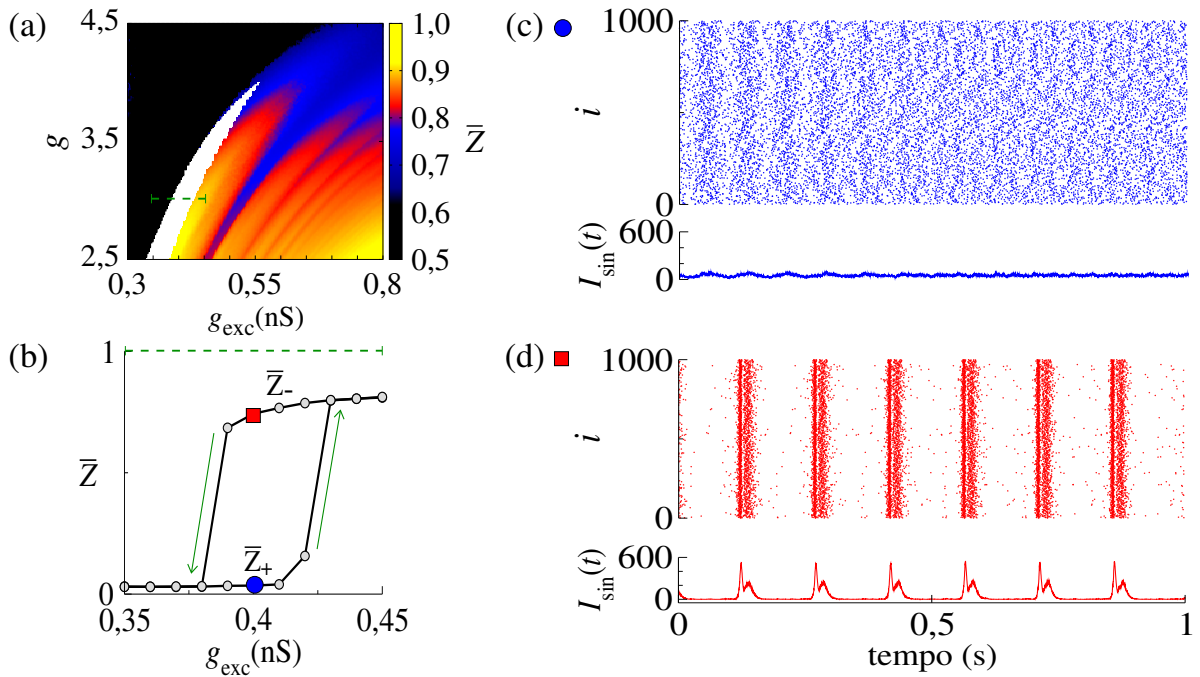
No regime biestável, a rede pode apresentar dois diferentes padrões de atividade para um mesmo conjunto de parâmetros. No modelo estudado, a região próxima a transição do padrão de atividade e da sincronização, pode apresentar o padrão de disparos (D) dessincronizados ou

rajadas de disparos (RD) sincronizados. A dinâmica da rede neste regime possui dependência as condições iniciais, sendo este um fator determinante para o padrão de atividade obtido. Verificou-se, contudo, que a aplicação do pulso de corrente quadrada pode alterar o estado da dinâmica da rede. Para realizar esta avaliação, considerou-se a corrente constantemente aplicada sobre cada neurônio com valor fixo $I_i = 2I_{\text{re0}}$ (equivalente a $r = 2$). O comportamento de biestabilidade foi estudado no espaço de parâmetros $g_{\text{exc}} \times g$.

A Figura 4.9 (a) apresenta o valor médio do parâmetro de ordem ($\bar{Z}$) por meio da escala de cores referente ao espaço de parâmetros $g_{\text{exc}} \times g$. A região de cor preta representa o padrão de disparos (D) dessincronizados, enquanto a região colorida está associado ao padrão de rajadas de disparos (RD) com $\bar{Z} > 0,6$. A região indicada pela cor branca corresponde a região de dinâmica biestável da rede neuronal. Nesta região a rede pode apresentar atividade de disparos (D) dessincronizados ou rajadas de disparos (RD) sincronizadas. Logo, esta biestabilidade tem o padrão de atividade neuronal associado a sincronização da rede. A Figura 4.9 (b) apresenta o valor médio do parâmetro de ordem ($\bar{Z}$) ao aumentar ($\bar{Z}_+$) e ao reduzir ($\bar{Z}_-$) o valor de g_{exc} considerando $g = 3$ (indicado no espaço de parâmetros da Figura 4.9 (a) por uma linha tracejada verde). Considerando a rede inicialmente com dinâmica de disparos dessincronizados (rajadas de disparos sincronizados) correspondente ao parâmetro $g_{\text{exc}} = 0,35 \text{ nS}$ ($g_{\text{exc}} = 0,45 \text{ nS}$) e reinjetando o estado das variáveis ao aumentar (diminuir) a intensidade de acoplamento, obtém-se a curva apresentada na Figura 4.9 (b). Na região de biestabilidade estudada, o valor $\bar{Z}_-$, associado a redução do valor de g_{exc} , é maior que $\bar{Z}_+$, associado ao aumento de g_{exc} . Neste mapeamento, identificou-se como região biestável quando a condição $(\bar{Z}_- - \bar{Z}_+) > 0,4$ é satisfeita. Fora da região de biestabilidade, $\bar{Z}_+$ e $\bar{Z}_-$ apresentam valores muito próximos ou mesmo idênticos. Na região de biestabilidade descrita, o padrão de atividade neuronal não muda ao longo do tempo, isto é, se mantém com dinâmica de disparos (D) dessincronizados ou rajadas de disparos (RD) sincronizadas. Os instantes de disparos e a intensidade média de corrente sináptica instantânea ($I_{\text{sin}}(t)$) são apresentados para os padrões de disparos (D) dessincronizados (Figuras 4.9 (c)) e rajadas de disparos (RD) sincronizadas (Figuras 4.9 (d)). A dinâmica apresentada nas Figuras 4.9 (c) e (d) é indicada na Figura 4.9 (b) por um círculo azul e um quadrado vermelho, respectivamente. Nota-se que para

atividade de disparos (D) dessincronizados (Figura 4.9 (c)) a intensidade de corrente instantânea máxima apresenta valores menores que no caso de rajadas de disparos (RD) sincronizadas (Figura 4.9 (d)). Enquanto no primeiro caso, a corrente sináptica se mantém aproximadamente constante $I_{\text{sin}} \approx 50$ pA, no segundo caso, a corrente oscila no intervalo $[0-500]$ pA.

Figura 4.9: Biestabilidade da dinâmica neuronal encontrada na transição entre o padrão de disparos (D) dessincronizados e rajadas de disparos (RD) sincronizadas. A figura (a) apresenta a intensidade de sincronização da rede neuronal para o espaço de parâmetros $g_{\text{exc}} \times g$ por meio de $\bar{Z}$. Enquanto a região de cor preta indica o padrão de disparos (D) dessincronizados, a barra de cor está associada ao padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizadas. Já a região em cor branca indica o comportamento biestável da rede neuronal. A figura (b) apresenta o perfil de $\bar{Z}$ na região biestável indicada pela linha tracejada verde na figura (a). O aumento ou redução da intensidade de g_{exc} gera diferentes padrões de atividade na região biestável. Os instantes de disparos dos neurônios da rede e a intensidade da corrente sináptica instantânea ($I_{\text{sin}}(t)$), para o padrão de disparos dessincronizados e rajadas de disparos sincronizados são mostrados nas figuras (c) e (d), respectivamente. As correspondentes dinâmicas de disparos dessincronizados (figura (c)) e rajadas de disparos sincronizados (figura (d)) são indicadas na figura (b) por um círculo azul e um quadrado vermelho, respectivamente. Ambos os padrões de atividade da rede neuronal são encontrados para $g = 3$ e $g_{\text{exc}} = 0,4$ nS.

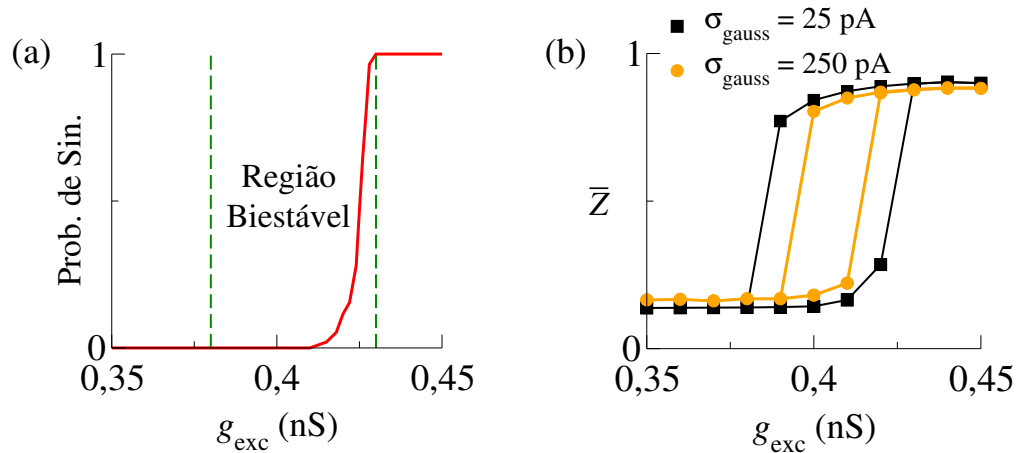


Fonte: O autor.

Após determinada a região de biestabilidade, considerou-se diferentes condições iniciais para os neurônios, a fim de avaliar a probabilidade da rede apresentar o padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizadas. Para avaliar esta probabilidade, considerou-se a média de 100 repetições, onde o valor inicial do potencial de membrana e da corrente de adaptação correspondente de cada neurônio i foi arbitrariamente escolhido nos intervalo $V_i = [-70, -50]$ mV

e $w_i = [0, 80]$ pA, respectivamente. A Figura 4.10 (a) apresenta a probabilidade de ocorrência de sincronização no intervalo $0,35 \leq g_{\text{exc}} \leq 0,45$. Para g_{exc} fora da região de biestabilidade, a probabilidade de sincronização é igual a 0 (padrão de disparos dessincronizados) ou 1 (padrão de rajadas de disparos sincronizados). Na maior parte da região biestável, observa-se baixa probabilidade de ocorrência de sincronização. Esse resultado possui relevância biológica uma vez que a ocorrência de crises epilépticas são eventos com probabilidade relativamente menor do que estados normais de atividade. Ainda na região de biestabilidade, avaliou-se o efeito da aplicação de corrente gaussiana com média igual a zero ($\bar{I}_{\text{gauss}} = 0$ pA). A aplicação desta forma de corrente externa no modelo é descrita na Seção 3.1. A Figura 4.10 (b) apresenta $\bar{Z}$ ao aplicar de perturbação externa da forma de corrente gaussiana na região de biestabilidade. Nesta figura, considerou-se desvio padrão da intensidade de corrente I_{gauss} igual a $\sigma_{\text{gauss}} = 25$ pA (quadrados e linha de cor preta) e $\sigma_{\text{gauss}} = 250$ pA (círculos e linha de cor laranja). Observando esta figura, nota-se que ao aumentar a intensidade do corrente gaussiana ocorre uma redução na região de biestabilidade. Este resultado corrobora com o estudo apresentado por DaQing et al. (150), o qual aponta que flutuações de corrente poderiam controlar dinâmicas de crises de epilepsia parcial.

Figura 4.10: (a) Probabilidade de atividade sincronizada como função de g_{exc} considerando condições iniciais aleatórias. (b) $\bar{Z}$ ao aplicar perturbação externa da forma de corrente gaussiana com média $\bar{I}_{\text{gauss}} = 0$ pA, considerando $\sigma_{\text{gauss}} = 25$ pA (quadrados e linha de cor preta) e $\sigma_{\text{gauss}} = 250$ pA (círculos e linha de cor laranja).



Fonte: O autor.

Os dois padrões de atividade encontrados na região biestável apresentam diferentes evoluções no espaço de fase de suas variáveis w e V . A Figura 4.11 apresenta a trajetória no espaço de

fase das variáveis w_1 e V_1 (figuras da esquerda) e a evolução w_1 ao longo do tempo (figuras da direita), onde V_1 e w_1 corresponde às variáveis do neurônio $i = 1$. As dinâmicas apresentadas pela cor azul e vermelho, correspondem ao padrão de disparos (D) dessincronizados e rajadas de disparos (RD) sincronizadas, respectivamente. Este dois padrões de atividade são obtidos na região biestável ao considerar os parâmetros $g_{exc} = 0,4$ nS e $g = 3$. Na Figura 4.11, o círculo azul (quadrado vermelho) corresponde aos instantes de reinício das variáveis w_1 e V_1 . A linha núcleo de V ($dV/dt = 0$) é representada pela linha de cor preta, e a região com PPD arredondado ($dV/dt < 0$) pela região de cor cinza. A linha núcleo de V , pode ser determinada por meio da Equação 2.12 acrescida da contribuição da corrente sináptica I_i^{sin} (definida pela Equação 3.12) que chega a cada neurônio i , expresso pela Equação 4.1,

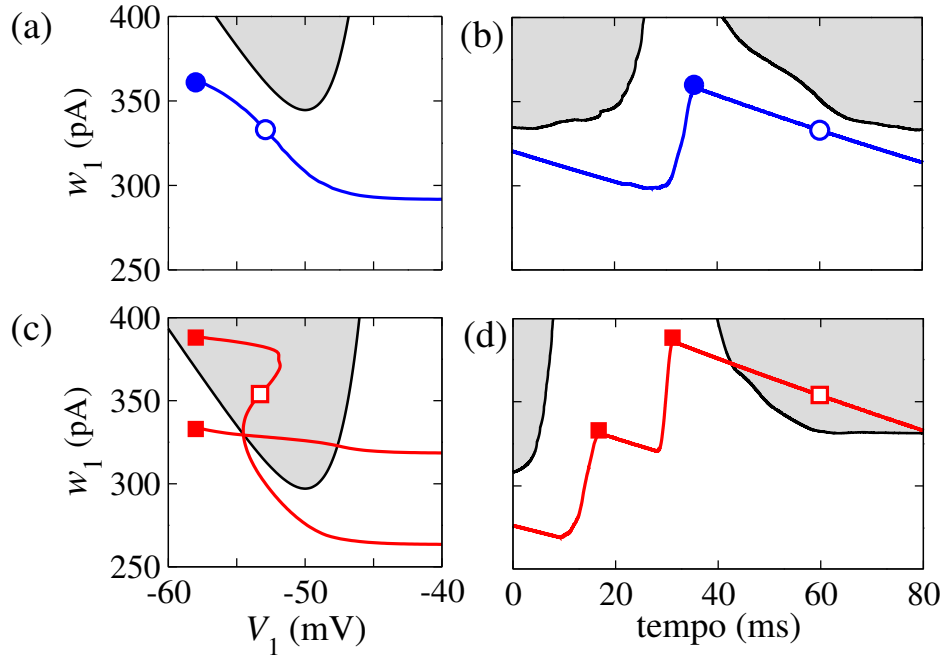
$$w^* = -g_v(V^* - E_R) + g_v\Delta_{inc}\exp\left(\frac{V^* - V_L}{\Delta_{inc}}\right) + I_i + I_i^{sin}, \quad (4.1)$$

onde para cada valor de potencial V^* está associado uma corrente de adaptação w^* , de modo que o par (V^*, w^*) determina os pontos sobre a linha núcleo de V . O círculo branco (quadrado branco) indica o ponto na trajetória das variáveis w_1 e V_1 , no instante correspondente a linha núcleo de V mostrada na Figura 4.11 (a) (Figura 4.11 (c)).

Nas Figuras 4.11 (a) e (b), correspondentes ao padrão de disparos (D) dessincronizados, as variáveis dos neurônios ao longo do tempo estão na região em que $dV/dt > 0$ (região de cor branca). Esta região confere um aumento do potencial da membrana após o reinício das variáveis. As Figuras 4.11 (c) e (d), apresentam a mesma caracterização para o padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizadas, a qual mostra que a trajetória das variáveis passa inicialmente pela região com $dV/dt > 0$, depois pela região em que $dV/dt < 0$, finalizando novamente na região inicial. Enquanto uma trajetória na região $dV/dt > 0$, favorece o aumento do potencial da membrana, a trajetória na região $dV/dt < 0$ favorece a redução no potencial, fato que pode ser observado nas figuras.

No caso do padrão de rajadas de disparos (RD) encontrado quando um neurônio desacoplado é submetido a aplicação de corrente constante (caso estudado na seção 2.2.2), o reinício da variável ocorre diretamente na região de PPD arredondado ($dV/dt < 0$). No caso do padrão de rajadas de disparos (RD) gerado a partir da interação entre neurônios com padrão de

Figura 4.11: Trajetória no espaço de fase das variáveis V_1 e w_1 , e evolução temporal de w_1 para os dois padrões de disparos encontrados no regime biestável. As Figuras (a) e (c) apresentam a trajetória no espaço de fase correspondente a dinâmica de disparos dessincronizados e rajadas de disparos sincronizados, respectivamente. As Figuras (b) e (d) apresentam o valor da variável w_1 (linha azul e vermelha) e o valor de w^* que define a linha núcleo de V instantânea (linha preta) ao longo do tempo, respectivamente. A região cinza nas Figuras (a) (Figura (c)) indica onde $dV/dt < 0$ no instante indicado pelo círculo (quadrado) branco em cada uma das dinâmicas de disparos.



Fonte: O autor.

disparos (D) (caso estudado neste capítulo), a trajetória do espaço de fase do neurônio na região PPD arredondando, ocorre um certo tempo depois do reinício das variáveis.

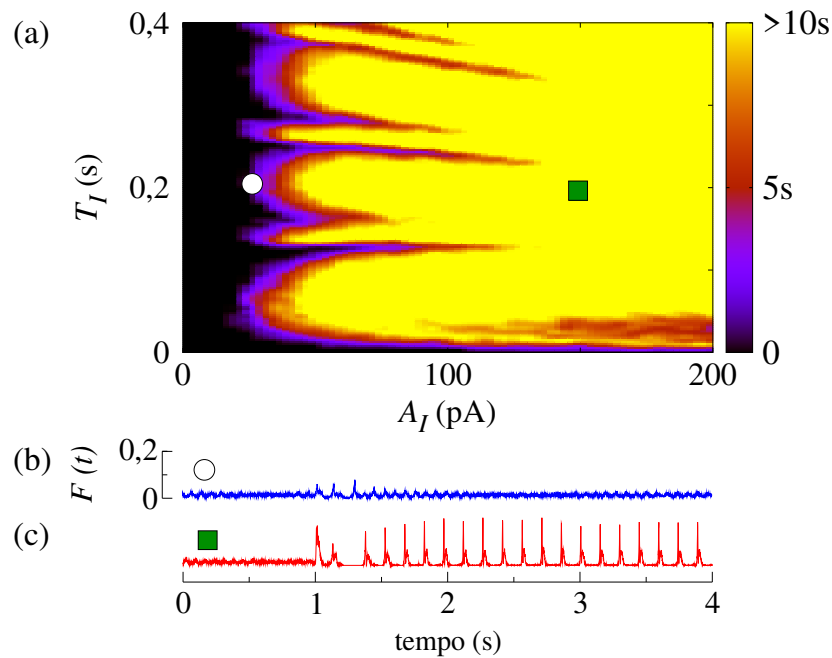
Na ausência de perturbação externa aplicada, o padrão de atividade na região biestável não se altera de um à outro padrão. Por esta razão, investigou-se a possibilidade de alterar a dinâmica neuronal por meio da aplicação de pulso quadrado de corrente (PQC). Primeiramente, investigou-se a aplicação de PQC a fim de alterar o padrão de disparos (D) dessincronizados para rajadas de disparos (RD) sincronizadas. Para tal, aplicou-se o PQC sobre todos os neurônios da rede, em um mesmo instante de tempo, considerando uma certa amplitude (A_I) e duração (T_I). A aplicação desta forma de corrente externa no modelo neuronal é descrita na Seção 3.1. Realizou-se a análise da aplicação de PQC na região de biestabilidade considerando os parâmetros $g_{exc} = 0,4 \text{ nS}$ e $g = 3$. Nas simulações realizadas, o PQC é aplicado após decorrido o tempo de 1 s do padrão de disparos (D) dessincronizados. A Figura 4.12 (a) apresenta o tempo de duração da atividade sincronizada após a aplicação de PQC de diferentes

amplitudes (A_I) e durações (T_I). Após cessar a aplicação do PQC, monitorou-se a sincronização da atividade da rede por 10 s. A barra de cor indica o tempo em que a rede permaneceu com atividade sincronizada após cessar a aplicação do PQC. Enquanto as regiões em preto, indicam que não houve persistência de atividade sincronizada ao longo do tempo, as regiões em amarelo mantém atividade sincronizada após 10 s. Já as regiões de cores azul e vermelho apresentam um tempo transiente em atividade sincronizada. As Figuras 4.12 (b) e (c) apresentam a taxa de disparos instantânea $F(t)$ para o caso onde a aplicação do PQC não é suficiente para gerar a transição para o padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizados (indicado pelo círculo branco em $T_I = 0,2$ s e $A_I = 25$ pA no espaço de parâmetros da Figura 4.12 (a)) e no caso em que gera tal transição (indicada pelo quadrado verde em $T_I = 0,2$ s e $A_I = 150$ pA), respectivamente. Observando a figura, nota-se que a aplicação de pequenas amplitudes de pulso quadrado de corrente em todos os neurônios da rede, como por exemplo $A_I \approx 40$ pA, seriam suficientes para gerar a transição do padrão de disparos (D) dessincronizados para rajadas de disparos (RD) sincronizadas. Além disso, mesmo curtos períodos (T_I) de aplicação de PQC, seriam suficientes para gerar está transição.

Investigou-se a mesma aplicação de PQC para $g_{\text{exc}} = 0,4$ nS e $g = 4$, região que não corresponde a uma dinâmica biestável. Contudo, tal aplicação de diferentes amplitudes e durações não gerou o aparecimento de sincronização que persiste ao longo do tempo. Nesta região de parâmetros, a atividade da rede pode até sincronizar por um curto período, devido a aplicação do PQC, não persistindo a sincronização para tempos maiores que 1 s. Neste caso, as correntes sinápticas da rede são suficientes para impedir que a sincronização se mantenha. Desta forma, somente no regime de biestabilidade, a transição do padrão de disparos para rajadas de disparos se mostrou acessível. Neste regime de biestabilidade, uma rede neuronal recebendo estímulos de maneira coordenada, poderia sincronizar em rajadas de disparos, padrão que persiste ao longo do tempo.

A região de biestabilidade caracteriza bem a dinâmica da epilepsia uma vez que pode apresentar a dinâmica considerada saudável (dessincronizada) e anormal (sincronizada). Fora da região de dinâmica biestável, após cessar o estímulo gerado por meio da corrente aplicada, a rede naturalmente retorna uma atividade neuronal dessincronizada. De outro modo, na região

Figura 4.12: Efeito da aplicação de pulso quadrado de corrente (PQC) de diferentes amplitudes e durações na obtenção de dinâmica sincronizada na região biestável. A Figura (a) apresenta o tempo que o padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizadas se mantém após a aplicação das respectivas durações (T_I) e amplitudes (A_I) de PQC. A duração máxima de monitoramento considerada após o término da aplicação da corrente foi 10 s. As figuras (a) e (b) apresentam a taxa de disparos instantânea quando a aplicação do PQC é insuficiente ($T_I = 0,2$ s e $A_I = 25$ pA) e suficiente ($T_I = 0,2$ s e $A_I = 150$ pA) para gerar a sincronização da rede, respectivamente.



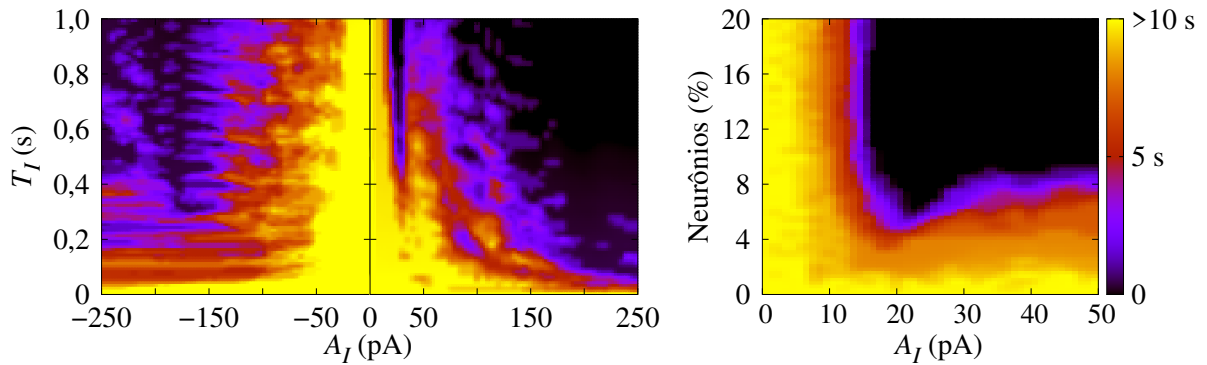
Fonte: O autor.

biestável, a sincronização não é controlada pela própria rede, a qual persiste ao longo do tempo. Muitos pacientes que possuem epilepsia não conseguem controlar suas crises mesmo com o uso de medicamentos. Logo, possui-se muito interesse no estudo da aplicação de corrente para fins de controle desta doença.

Devido a este interesse, investigou-se a aplicação de PQC para retirar a sincronização da rede neuronal na região de biestabilidade. Para tal, aplicou-se o PQC em 10% dos neurônios da rede considerando amplitudes (A_I) positivas e negativas. Nas simulações realizadas, inicialmente a rede apresenta o padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizadas. A Figura 4.13 (a) apresenta o tempo em que a rede neuronal permanece sincronizada após cessar a aplicação de PQC. Nesta análise, o tempo máximo de aplicação do PQC foi $T_I = 1$ s. Observa-se na Figura 4.13 (a) que tanto amplitudes de corrente positivas quanto negativas sobre 10% dos neurônios da rede são capazes de gerar a dessincronização no regime biestável. Em particular, as amplitudes positivas ($A_I > 0$) se mostraram mais efetivas para tal fim, requerendo menor

amplitude (A_I) e duração (T_I) do PQC. Após esta avaliação, fixou-se o tempo de aplicação do PQC igual a $T_I = 1$ s, e analisou a influência da percentagem de neurônios perturbados e da intensidade de amplitudes positivas (A_I) para a obtenção de dinâmica dessincronizada. A Figura 4.13 (b) apresenta o tempo em que a rede permanece em regime sincronizado após o cessar da aplicação de PQC. Para o caso analisado, existe uma percentagem mínima de neurônios, cerca de 8% dos neurônios da rede, e uma amplitude mínima de PQC, cerca de $A_I \approx 15$ pA, necessária para alterar o padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizados para disparos (D) dessincronizados.

Figura 4.13: Tempo em que a rede neuronal permanece no padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizadas após a aplicação de PQC em uma percentagem dos neurônios da rede. (a) Espaço de parâmetros $A_I \times T_I$, considerando aplicação de PQC em 10% dos neurônios da rede. (b) Percentagem de neurônios perturbados e amplitude ($A_I > 0$), considerando fixo $T_I = 1$ s. Nesta figura considerou-se os parâmetros $g_{exc} = 0,4$ nS e $g = 3$.



Fonte: O autor.

Capítulo 5

Conclusões

Nesta tese estudou-se a influência das condutâncias sinápticas químicas excitatórias e inibitórias para obtenção de sincronização e diferentes padrões de atividade em uma rede neuronal conectada aleatoriamente. Para descrever a atividade de cada neurônio da rede, utilizou-se o modelo integra-e-dispara exponencial com adaptação (IDEA), o qual reúne características como simplicidade na descrição do potencial e relevância biológica. O modelo IDEA pode apresentar diferentes padrões de atividade, dependendo da escolha dos parâmetros do neurônio e da intensidade de corrente a qual é submetido. Para realizar as simulações da rede neuronal, considerou-se neurônios com intensidade de adaptação sublimiar ligeiramente diferentes, correspondente ao padrão de disparos com adaptação.

No estudo da rede neuronal conectada somente por meio de sinapses excitatórias, observou-se que o aumento da interação neuronal, obtida por meio do acréscimo na probabilidade de conexão ou da intensidade da condutância sináptica, pode gerar transições na sincronização e nos padrões de atividade. O aumento da influência excitatória pode alterar o padrão de disparos (D) dessincronizados para disparos (D) sincronizados, disparos e rajadas de disparos (DRD) parcialmente sincronizados, ou rajadas de disparos (RD) sincronizadas. Quanto maior a probabilidade de conexão e a intensidade da condutância sináptica química excitatória, mais provável é encontrar atividade de rajadas de disparos (RD) sincronizadas. Nas simulações realizadas, o aumento da intensidade da adaptação engatilhada por disparos favoreceu a sincronização no padrão de disparos (D), em contrapartida, podem também favorecer a dessincronização do padrão de rajadas de disparos (RD). Na região de transição entre o padrão de D e RD, dependendo da intensidade da adaptação engatilhada por disparos, é possível obter o padrão de disparos e rajadas de disparos (DRD). Considerando uma perturbação externa da forma de pulsos quadrados de corrente (PQC), aplicados continuamente ao longo do tempo

e de modo aleatório sobre todos os neurônios da rede, observa-se primeiro a supressão da sincronização de disparos (D), seguida da supressão da sincronização do padrão de rajadas de disparos (RD). Deste modo, a sincronização do padrão de rajadas de disparos (RD) se mostra mais robusto que a sincronização de disparos (D) quando a rede é submetida a aplicações de PQC de maneira aleatória. Além disso, essa robustez é também observada quando os PQC são aplicados com diferentes frequências. Este fato sugere que o padrão de rajadas de disparos (RD) sincronizados fornece um bom meio para transmitir informação quando os neurônios estão submetidos a perturbação.

No estudo da rede neuronal aleatoriamente conectada por meio de sinapses químicas excitatórias e inibitórias, observou-se que o aumento da influência inibitória gera um efeito oposto ao das sinapses excitatórias, favorecendo a dessincronização e a transição do padrão de rajadas de disparos (RD) para disparos e rajadas de disparos (DRD) ou disparos (D). Por outro lado, a redução da influência inibitória via diminuição da intensidade da condutância inibitória e/ou pela perda de neurônios inibitórios, favorece o aparecimento de atividade sincronizada na rede neuronal. De uma forma geral, a região de parâmetros onde existe equilíbrio entre as influências excitatórias e inibitórias, a rede neuronal apresenta padrões dessincronizados de atividade. No estudo realizado, as atividades sincronizadas de disparos (D) e rajadas de disparos (RD) emergem no regime de fraca ou ausente inibição, sendo associados ao desbalanço entre os dois tipos de sinapses químicas. O desbalanço entre estas duas influências é recorrentemente associado a doenças neurológicas como epilepsia, a qual é caracterizada por um comportamento de atividade neuronal excessivamente sincronizado.

Ainda no regime de baixa inibição da rede aleatoriamente conectada por sinapses químicas excitatórias e inibitórias, encontrou-se o comportamento de biestabilidade, onde a rede pode apresentar o padrão de disparos (D) dessincronizados (associado a uma atividade ausente de crise epilética) ou rajadas de disparos (RD) sincronizadas (associado a uma atividade de crise epilética). O regime de biestabilidade, o qual é encontrado próximo a transição entre o padrão de disparos (D) dessincronizados e rajadas de disparos (RD) sincronizadas, apresenta dependência as condições iniciais das variáveis da rede neuronal. Na maior parte da região biestável, observa-se baixa a probabilidade de sincronização, assumindo valores maiores que

zero, próximo a região de rajadas de disparos (RD) sincronizadas. As flutuações de corrente injetadas nos neurônios gerada por meio da aplicação de ruído gaussiano reduzem a região de dinâmica biestável.

Na ausência de perturbação externa aplicada, o padrão de atividade da rede neuronal na região de biestabilidade, não oscilada entre os dois padrões possíveis. Contudo, considerando a aplicação de PQC, notou-se a possibilidade de transicionar o padrão dessincronizado para sincronizado dependendo da amplitude e duração do pulso de corrente quadrada (PCQ). Este fato sugere que mesmo baixas amplitudes de estímulo, originadas em outras regiões do cérebro, poderiam ser capazes de induzir crises em redes neuronais no regime de biestabilidade. Observou-se também que, a aplicação do mesmo PQC fora da região de biestabilidade não gerou sincronização que persiste ao longo do tempo. Logo, a aplicação das mesmas intensidades e durações de estímulos (suficientes para sincronizar no regime de biestabilidade) não são capazes para gerar crises fora da região biestável, sendo a rede neuronal responsável por pelo controle da excessiva sincronização. Por final, objetivando controlar a sincronização na região biestável, constatou-se que a aplicação de PQC em uma percentagem da rede neuronal, pode ser suficiente para o tratamento das crises, sendo as amplitudes de corrente positivas mais eficientes para tal fim.

Capítulo 6

Trabalhos futuros

Dada a complexidade e o grande interesse para o entendimento da dinâmica das redes neuronais, as possibilidades para novos estudos aplicando os conceitos citados e/ou utilizados neste trabalho são ainda bastante abrangentes.

Como uma possível continuação do estudo realizado, tem-se a investigação da influência do tempo atraso sináptico químico sobre a sincronização neuronal e sobre o padrão de atividade da rede neuronal. Para tal, pode-se avaliar o atraso excitatório e inibitório de maneira independente, analisando o efeito de distribuições do tempo de atraso e da probabilidade de falha na transmissão do impulso sináptico destas duas componentes.

Uma outra possibilidade de prosseguimento deste trabalho, está em comparar a obtenção de sincronização neuronal em diferentes topologias e configurações de redes neuronais, conectadas por meio de sinapses químicas e elétricas. As topologias que podem ser utilizadas neste estudo são a rede pequeno mundo, livre de escala, rede regular, rede modular, e redes reais.

Referências

- 1 EROGLU, D.; LAMB, J. S. W.; PEREIRA, T. Synchronisation of chaos and it applications. **Contemporary Physics**, v. 58, n. 3, p. 207-243, 2017.
- 2 PIKOVSKY, A.; ROSENBLUM, M.; KURTHS, J. Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences. **Cambridge University Press**, 2001.
- 3 BENNETT, M.; SCHATZ, M. F.; ROCKWOOD, H.; WIESENFELD, K. Huygens's clocks. **Proceedings: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 458, n. 2019, p. 563-579, 2002.
- 4 LI, Y.; LI, C. Complete synchronization of delayed chaotic neural networks by intermittent control with two switches in a control period. **Neurocomputing**, v. 173, p. 1341-1347, 2016.
- 5 BATISTA, C. A. S.; LOPES, S. R.; VIANA, R. L.; BATISTA, A. M. Delayed feedback control of bursting synchronization in a scale-free neuronal network. **Neural Networks**, v. 23, n. 1, p. 114, 2010.
- 6 JIANG, H.; LIU, Y.; ZHANG, L.; YU, J. Anti-phase synchronization and symmetry-breaking bifurcation of impulsively coupled oscillators. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v. 39, p. 199-208, 2016.
- 7 HUANG, J.; LI, CHUANDONG; L. HUANG, T.; HE, X. Finite-time lag synchronization of delayed neural network. **Neurocomputing**, v. 39, p. 145-149, 2014.
- 8 FERRARI, F. A. S. **Modelos Matemáticos para lesões em redes neurais com padrões complexos de conectividade**, 2015. Tese (Doutorado em Física), Universidade Estadual do Paraná, Curitiba, 2015.
- 9 BAPTISTA, M. S.; REN, H.-P.; SWARTS, J. C. M.; CARARETO, R.; NIJMEIJER, H.; GREBOGI, C. Collective almost synchronisation in complex networks. **Plos One**, v. 7, n. 11, p. n48118, 2012.
- 10 WANG, X. J. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. **Physiological Reviews**, v. 90, n. 3, p. 1195-1268, 2010.
- 11 HUTCHEON, B.; YAROM, Y. Resonance oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. **Trends in Neuroscience**, v. 23, n. 5, p. 216-222, 2000.
- 12 WOMELSDORF, T.; FRIES, P. The role of neuronal synchronization in seletive attention. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 17, n. 2, p. 154-160, 2007.
- 13 STEINMETZ, P. N.; ROY, A.; FITZGERALD, P. J., HSIAO, S. S.; JOHNSON, K. O.; NIEBUR, E. Attention modulate synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. **Nature**, v. 404, n. 6774, p. 187-190, 2000.

- 14 FELL, J.; AXMACHER, N. The role of phase synchronization in memory processes. **Nature reviews neuroscience**, v. 12, n. 2, p. 105-118, 2011.
- 15 MELLONI, L.; MOLINA, C.; PENA, M.; TORRES, D.; SINGER, W.; RODRIGUEZ, E. Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 11, p. 2858-2865, 2007.
- 16 HIPPI, J. F.; ENGEL, A. K.; SIEGEL, M. Oscillatory synchronization in large-scale cortical networks predicts perception. **Neurons**, v. 69, n. 2, p. 387 - 296, 2011.
- 17 GRAMMONT, F.; RIEHLE, A. Spike synchronization and firing rate in a population of motor cortical neurons in relation to movement direction and reaction time. **Biological Cybernetics**, v. 88, n. 3, p. 360-373, 2003.
- 18 DINSTEIN, I.; PIERCE, K.; EYLER, L.; SOLSO, S.; MALACH, R.; BEHRMANN, M.; COURCHESNE, E. Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. **Neuron**, v. 70, n. 6, p. 1218-1225, 2011.
- 19 JIRUSKA, P.; de CURTIS, M.; JEFFERYS, J. G. R.; SCHEVON, C. A.; SCHIFF, S. J.; SCHINDLER, K. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. **Journal of Physiology**, v. 591, n. 4, p. 787-797, 2013.
- 20 PETRACCA, M.; SAIOTE, C.; BENDER, H. A.; ARIAS, F.; FARRELL, C.; MAGIONCALDA, P.; MARTINO, M.; MILLER, A.; NORTHOFF, G.; LUBLIN, F.; INGLESE, M. Synchronization and variability imbalance underlie cognitive impairment in primary-progressive multiple sclerosis. **Scientific Reports**, v. 7, p. 46411, 2017.
- 21 ARRONDO, G.; ALEGRE, M.; SEPULCRE, J.; IRIATE J.; ARTIEDA, J.; VILLOSLADA, P. Abnormalities in brain synchronization are correlated with cognitive impairment in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis**, v. 15, n. 4, p. 509-516, 2009.
- 22 HAMMOND, C.; BERGMAN, H.; BROWN, P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. **Trends in Neuroscience**, v. 30, n. 7, p. 357-364, 2007.
- 23 WYNN, J. K.; ROACH, B. J.; LEE, J.; HORAN, W. P.; FORD, J. M.; JIMENEZ, A. M.; GREEN, M. F. EEG findings of reduced neural synchronization during visual integration in schizophrenia. **PLOS ONE**, v. 10, n. 3, p. e0119849, 2015.
- 24 ARON, L.; YANKNER, B. A. Neural synchronization in Alzheimer's disease. **Nature**, v. 540, p. 207-208, 2016.
- 25 TRAUB, R. D.; WONG, R. K. S. Cellular mechanism of neural synchronization in epilepsy. **Science**, v. 216, n. 4547, p. 745-747, 1982.
- 26 LI, X.; CUI, D.; JIRUSKA, P.; FOX, J. E.; YAO, X.; JEFFERYS, J. G. Synchronization measurement of multiple neural populations. **Journal of Neurophysiology**, v. 98, n. 6, p. 3341-3348, 2007.
- 27 WU, Y.; LIU, D.; SONG, Z. Neural networks and energy bursts in epilepsy. **Neuroscience**, v. 287, p. 175-186, 2015.

- 28 FISHER, R. S.; van EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL, J. Jr. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470-472, 2005.
- 29 SIERRA-PAREDES, G.; SIERRA-MARCUÑO, G. Extrasynaptic GABA and glutamate receptors in epilepsy. **CNS Neurological Disorders Drug Targets**, v. 6, p. 288-300, 2007.
- 30 ENGEL, J. Jr.; THOMPSON, P. M.; STERN, J. M.; STABA, R. J.; BRAGIN, A.; MODY, I. Connectomics and epilepsy. **Current Opinion in Neurology**, v. 26, n. 2, p. 186-194, 2013.
- 31 GEIER, C.; LEHNERTZ, K. Which brain regions are important for seizure dynamics in epileptic networks? Influence of link identification and EEG recording montage on node centralities. **International Journal of Neural Systems**, v. 27, n. 1, p. 1650033, 2017.
- 32 FALCO-WALTER, J. J.; SCHEFFER, I. E.; FISHER, R. S. The new definition and classification of seizures and epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 139, p. 73-79, 2018.
- 33 TRINKA, E.; COCK, H.; HESDORFFER, D.; ROSSETTI, A.; SCHEFFER, I. E.; SHINNAR, S.; SHORVON, S.; LOWENSTEIN, D. H. A definition and classification of status epilepticus-report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. **Epilepsia**, v. 56, n. 10, p. 1515-1523, 2015.
- 34 MCCANDLESS, D. W. **Epilepsy: animal and human correlations**. New York: Springer-Verlag, 2012.
- 35 KRAMER, M. A.; CASH, S.S. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. **Neuroscientist**, v. 18, n. 4, p. 360-372, 2012.
- 36 DINGLEDINE, R.; VARVEL, N. H.; DUDED, F. E. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 813, p. 109-122, 2014.
- 37 DANZER, S. Mossy fiber sprouting in the epileptic brain: Taking on the Lernaean Hydra. **Epilepsy Currents**, v. 17, n. 1, p. 50-51, 2017.
- 38 SCHARFMAN, H. E.; SOLLAS, A. L.; BERGER, R. E.; GOODMAN, J. H. Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting. **Journal of Neurophysiology**, v. 90, n. 4, p. 2536-2547, 2003.
- 39 WONG, M. Modulation of dendritic spines in epilepsy: Cellular mechanisms and functional implications. **Epilepsy & Behavior**, v. 7, n. 4, p. 569-577, 2005.
- 40 WONG, M. Stabilizing dendritic structure as a novel therapeutic approach for epilepsy. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 8, n. 6, p. 907-915, 2008.
- 41 JESSBERGER, S.; PARENT, J. M. Epilepsy and adult neurogenesis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 12, p. 1-10, 2015.
- 42 CHO, K.-O.; LYBRAND, Z. R.; ITO, N.; BRULET, R.; TAFACORY, F.; ZHANG, L.; GOOD, L.; URE, K.; KERNIE, S. G.; BIRNBAUM, S. G.; SCHARFMAN, H. E.; EISCH, A. J.; HSIEH, J. Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. **Nature Communications**, v. 6, p. 6606, 2015.

- 43 SILVA, F. H. L.; BLANES, W.; KALITZIN, S. N.; PARRA, J.; SUFFCZYNSKI, P.; VELIS, D. N. Dynamical diseases of brain systems: Different routes to epileptic seizures. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 50, n. 5, p. 540-548, 2003.
- 44 HOLT, A. B.; NETOFF, T. I. Computational modeling of epilepsy for an experimental neurologist. **Experimental Neurology**, v. 244, p. 75-86, 2013.
- 45 TRAUB, R. D.; JEFFERYS, J. G. R.; WHITTINGTON, M. A. Enhanced NMDA conductance can account for epileptiform activity induced by low Mg^{2+} in the rat hippocampal slice. **Journal of Physiology**, v. 478, p. 379-393, 1994.
- 46 WHITE, H. S. Animal models of epileptogenesis. **Neurology**, v. 59, n. 9, p. 7-14, 2002.
- 47 RICHARDSON, M. P.; Large scale brain models of epilepsy: dynamics meets connectomics. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 83, n. 12, p. 1238-1248, 2012.
- 48 ABDULLAHI, A. T.; ADAMU, L. H. Neuronal network models of epileptogenesis. **Neurosciences**, v. 22, n. 2, p. 85-93, 2017.
- 49 WENDLING, F. Neurocomputational models in the study of epileptic phenomena. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 22, n. 5, p. 285-287, 2005.
- 50 SCHARFMAN, H. E.; BUCKMASTER, P.S. **Issues in Clinical Epileptology: A review from the bench**. Springer Netherlands, v. 813, n. 1, 2014.
- 51 SOLTSZ, I.; STALEY, K. **Computational neuroscience in epilepsy**. Academic Press, 2008.
- 52 TRAUB, R. D.; MILES, R.; JEFFERYS, J. G. R. Synaptic and intrinsic conductances shape picrotoxin-induced synchronized after-discharges in the guinea-pig hippocampal slice. **The Journal of Physiology**, v. 461, n. 1, p. 525-547, 1993.
- 53 SCHINDLER, K. A.; BIALONSKI, S.; HORSTMANN, M. T.; ELGER, C. E.; LEHNERTZ, K.; Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures. **Chaos**, v. 18, n. 3, p. 033119, 2008.
- 54 FRENCH, J. A. Refractory epilepsy: clinical overview. **Epilepsia**, v. 48, p. 3-7, 2007.
- 55 PRINZ, A. A. Understanding epilepsy through network modeling. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 16, p. 5953-5954, 2008.
- 56 COTA, V. R.; MEDEIROS, D. C.; VILELA, M. R. S. P.; DORETTO, M. C.; MORAES, M. F. D. Distinct patterns of electrical stimulation of the basolateral amygdala influence pentylenetetrazole seizure outcome. **Epilepsy & Behavior**, v. 14, n. 1, p. 26-31, 2009.
- 57 MCINTYRE, C. C.; SAVASTA, M.; WALTER, B. L.; VITEK, J. L. How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 21, n. 1, p. 40-50, 2004.
- 58 FRIDLEY, J.; THOMAS, J. G. NAVARRO, J. C.; YOSHOR, D. Brain stimulation for the treatment of epilepsy. **Neurosurgical Focus**, v. 32, n. 3, p. E13, 2012.

- 59 VELASCO, A. L.; VELASCO, F.; VELASCO, M.; TREJO, D.; CASTRO, G.; CARRILLO-RUIZ, J. D. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: A double-blind, long-term follow-up study. **Epilepsia**, v. 48, n. 10, p. 1895-1903, 2007.
- 60 VIANA, R. L.; BORGES, F. S.; IAROSZ, K. C.; BATISTA, A. M., LOPES, S. R.; CALDAS, I. L. Dynamic range in a neuron network with electrical and chemical synapses. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v. 19, n. 1, p. 164-172, 2014.
- 61 IAROSZ, K. C.; BATISTA, A. M.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R.; CALDAS, I. L.; PENNA, T. J. P. The influence of connectivity on the firing rate in a neuronal network with electrical and chemical synapses. **Physica A**, v. 391, n. 3, p. 819-827, 2012.
- 62 COPELLI, M. Physics of psychophysics: Stevens and Weber-Fechner laws are transfer functions of excitable media. **Physical Review E**, v. 65, n. 6, p. 060901, 2002.
- 63 RULKOV, N. F. Regularization of Synchronized Chaotic Bursts. **Physical Review Letters**, v. 86, n. 1, p. 183-186, 2001.
- 64 FRANOVIĆ, I.; MILJKOVIĆ, V. The effects of synaptic time delay on motifs of chemically coupled Rulkov model neurons. **Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation**, v. 16, n.2, p. 623-633, 2011.
- 65 RULKOV, N. F. Modeling of spiking-bursting neural behavior using two-dimensional map. **Physical Review E**, v. 65, n.4, p. 041922, 2002.
- 66 GALVES, A.; LÖCHERBACH, E. Infinite systems of interacting chains with memory of variable length—A stochastic model for biological neural nets. **Journal of Statistical Physics**, v. 151, n. 5, p. 896-921, 2013.
- 67 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **The Journal of Physiology**, v. 117, n. 4, p. 500-544, 1952.
- 68 HINDMARSH, J. L.; ROSE, R. M. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. **Proceedings of the Royal Society B**, Biological Sciences, v. 221, n. 1222, p. 87-102, 1984.
- 69 MORRIS, C.; LECAR, H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. **Biophysical Journal**, v. 35, n. 1, p. 193-213, 1981.
- 70 IZHIKEVICH, E. M. Simple model of spiking neurons. **IEEE Transactions on Neural Network**, v. 14, n. 6, p. 1596-1572, 2003.
- 71 MURRAY, J.D. **Mathematical Biology I: An Introduction**. Third Edition, Springer, p. 256, 2001.
- 72 XU, B.; BINCZAK, S.; JACQUIR, S.; PONT, O.; YAHIA, H. Parameters analysis of FitzHugh-Nagumo model for a reliable simulation. **36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**, Chicago, United States. IEEE, 2014.

- 73 ABBOTT, L. F. Lapicque's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). **Brain Research Bulletin**, v. 50, n. 5-6, p. 303-304, 1999.
- 74 STORACE, M.; LINARO, D.; DE LANGE, E. The Hindmarsh–Rose neuron model: Bifurcation analysis and piecewise-linear approximations. **Chaos**, v. 18, n. 3, p. 033128, 2008.
- 75 FARDET, T.; BALLANDRAS, M.; BOTTANI, S.; MÉTENS, S.; MONCEAU, P. Understanding the generation of network bursts by adaptive oscillatory neurons. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 1-41, 2018.
- 76 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.
- 77 BRETTE, R.; GERSTNER, W. Adaptive exponential integrate-and-fire model as an effective description of neuronal activity. **Journal of neurophysiology**, v. 94, n. 5, p. 3637-3642, 2005.
- 78 GELENBE, E.; CRAMER, C. Oscillatory corticothalamic response to somatosensory input. **Biosystems**, v. 48, n. 1-3, p. 67-75, 1998.
- 79 SENN, W.; WYLER, K.; STREIT, J.; LARKUM, M.; LÜSCHER, H.-R.; MEY, H; MÜLLER, L.; STAINHAUSER, D.; VOGT, K.; WANNIER, T. Dynamics of a random neural network with synaptic depression. **Neural Network**, v. 9, n. 4, p. 575-588, 1996.
- 80 ERDÖS, P.; RÉNYI, A. On random graphs, I. **Publicationes Mathematicae**, v. 6, p. 290-297, 1959.
- 81 CHEN, L.; DENG, Y.; LUO, W.; WANG, Z.; ZENG, S. Detection of bursts in neuronal spike trains by the mean inter-spike interval method. **Progress in Natural Science**, v. 19, n. 2, p. 229-235, 2009.
- 82 FENG, J.F.; BROWN, D. Coefficient of variation of interspike intervals greater than 0.5. How and when? **Biological Cybernetics**, v. 80, n. 5, p. 291-297, 1999.
- 83 GERSTNER, W.; KISTLER, W. M.; NAUD, R.; PANISNKI, L. **Neuronal dynamics: from single neurons to networks and models of cognition**. Cambridge University Press, 2014.
- 84 GABBIANI, F.; KOCH, C. **Principles of spike train analysis, in Methods in Neuronal Modeling: From Ions to Networks**, 2nd Edn, eds C. Koch and I. Segev (Cambridge, MA: MIT Press), p. 313-360, 1998.
- 85 IZHIKEVICZ, E. M. Neural excitability, spiking and bursting. **International Journal of Bifurcation and Chaos**, v. 10, n. 6, p. 1172-1266, 2000.
- 86 KURAMOTO, Y **Chemical oscillations, waves, and turbulence**. Springer-Verlag, Berlin, 1984.
- 87 DAVISON, A. P.; FENG, J.; BROWN, D. Spike synchronization in a biophysically-detailed model of the olfactory bulb. **Neurocomputing**, v. 38-40, p. 515-521, 2001.

- 88 RIEHLE, A.; GRÜN, S. DIESMANN, M.; AERSEN, A. Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. **Science**, v. 278, n. 5345, p. 1950-1953, 1997.
- 89 JEFFERYS, J. G. R.; HASS, H. L. Synchronized bursting of CA1 hippocampal pyramidal cells in the absence of synaptic transmission. **Nature**, v. 300, n. 5891, p. 448-450, 1982.
- 90 MAEDA, E. ROBINSON, H. P. C.; KAWANA, A. The mechanism of generation and propagation of synchronized bursting in developing networks of cortical neurons. **The Journal of Neuroscience**, v. 15, n. 10, p. 6834-6845, 1995.
- 91 KANDAL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M.; SIEGELBAUM, S. A.; HUDSPETH, A. J. **Principles of neural science**. Fifth Edition, New York: McGraw-hill, 2013.
- 92 NORTHROP, R. B. **Introduction to Dynamic Modeling of Neuro-Sensory Systems Biomedical Engineering**, CRC Press, 2001.
- 93 BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**, Artmed Editora, 4ª Edição, 2017.
- 94 ARBIB, M. A. **The Handbook of Brain Theory and Neural Networks**. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England, Second Edition, 2002.
- 95 HALL, J. E. **Guyton and Hall textbook of medical physiology**. Elsevier Health Sciences, 2015.
- 96 SIEGEL, A.; SAPRU, H. N. **Essential Neuroscience**, Third edition, 2015.
- 97 BRODAL, P. **The central nervous system**. Institute of Basic Medical Sciences, Fourth Edition, 2010.
- 98 DEBANNE, D.; CAMPANAC, E.; BIALOWAS, A.; CARLIER, E.; ALCARAZ, G. Axon Physiology, **Physiological Reviews**, v. 91, n. 2, p. 555-602, 2011.
- 99 SQUIRE, L.; BERG, D.; BLOOM, F.; DU LAC, S.; GHOSH, A.; SPITZER, N. **Fundamental Neuroscience**, Fundamental Neuroscience Series, Elsevier Science, 2008.
- 100 MAYO, J. P.; SMITH, M. A. Neuronal Adaptation: Tired Neurons or Wired Networks? **Trends in Neurosciences**, v. 40, n. 3, p. 127-128, 2017.
- 101 VAN VEESWIJK, C.; HANSEL, D. Patterns of synchrony in neural networks with spike adaptation. **Neural Computation**, v. 13, n. 5, p. 959-992, 2001.
- 102 MASQUELIER, T.; DECO, G. Network bursting dynamics in excitatory cortical neuron cultures results from the combination of different adaptive mechanism. **Plos One**, v. 8, n. 10, p. 1-11, 2013.
- 103 YELLEN, G. The voltage-gated potassium channels and their relatives. **Nature**, v. 419, p. 6902, 2002.
- 104 BARNETT, M. W.; LARKMAN, P. M. The action potential. **Practical Neurology**, v. 7, n. 3, p. 192-197, 2007.

- 105 CONNORS, B. W.; LONG, M. A. Electrical Synapses in the mammalian brain. **Annual Review of Neuroscience**, v. 27, p. 393-418, 2004.
- 106 GADSBY, D.C. Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 10, n. 5, p. 344-352, 2009.
- 107 GOUAUX, E.; MACKINNON, R. Principles of selective ion transport in channels and pumps. **Science**, v. 310, n. 5753, p. 1461-1465, 2005.
- 108 ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Molecular Biology of the Cell**. New York, Garland Science, 4th edition, 2002.
- 109 VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Fundamentals of Biochemistry: Life at the molecular level**. John Wiley & Sons, Inc, 2013.
- 110 MARUYAMA, K. **The Discovery of Adenosine Triphosphate and the Establishment of Its Structure**. Kluwer Academic Publishers, Journal of the History of Biology, v. 24, 1991.
- 111 SEIFTER, J.; SLOANE, D.; RATNER, A. **Concepts in medical physiology**. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- 112 BEAN, B. P. The action potential in mammalian central neurons. **Nature Review Neuroscience**, v. 8, n. 6, p. 451-465, 2007.
- 113 PEREDA, A. E. Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. **Nature Review Neuroscience**, v. 15, n. 4, p. 250-263, 2014.
- 114 TRAPPENBERG, T. P. **Fundamental of computational neuroscience**. Oxford University Press, Second edition, 2010.
- 115 PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D.; HALL, W. C.; LAMANTIA, A-S.; MCNAMARA, J. O.; WILLIAMS, S. M. **Neuroscience**, Third edition, 2004.
- 116 ARBIB, A. M.; BONAIUTO, J. J.; (Eds.) From neuron to Cognition via Computational Neuroscience. **Computational Neuroscience Series**, The MIT Press, 2016.
- 117 TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**, Editora Guanabara Koogan LTDA, Grupo Editorial Nascional, 12^a edição, 2010.
- 118 The British Neuroscience Association. **Neuroscience: Science of the brain - An introduction for young students**, European Dana Alliance for the Brain, 2003. Endereço eletrônico: <<https://www.bna.org.uk/publications/>>. Acesso em: 18 de março de 2019.
- 119 IZHIKEVICH, E. M. **Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting**. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England, 2007.
- 120 LYNCH, E. P.; HOUGHTON, C. J. Parameter estimation of neuron models using *in-vitro* and *in-vivo* electrophysiological data. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 9, p.10, 2015.
- 121 NAUD, R.; MARCILLE, N.; CLOPATH, C.; GERSTNER, W. Firing patterns in the adaptive exponential integrate-and-fire model. **Biological Cybernetics**, v. 99, n. 4-5, p. 335-347, 2008.

- 122 CLOPATH, C.; JOLIVET, R.; Rauch, A.; LÜSCHER, H.-R.; GERSTNER, W. Predicting neuronal activity with simple models of the threshold type: adaptive exponential integrate-and-fire model with two compartments. **Neurocomputing**, v. 70, n. 10-12, p. 1668-1673, 2007.
- 123 BURKITT, A. N. A review of the integrate-and-fire neuron model: I. Homogeneous synaptic input. **Biological Cybernetics**, v. 95, n. 1, p. 1-19, 2006.
- 124 PRESS, W. H.; TEUKOLSKY, S. A.; VETTERLING, W. T.; FLANNERY, B. P. **Numerical Recipes in C: The art of scientific computing**, Cambridge University Press, Second Edition, 1992.
- 125 LAPICQUE, L. Quantitative investigations of electrical nerve excitation treated as polarization. 1907. **Biological Cybernetics**, v. 97, n. 5-6, p. 341-349, 2007.
- 126 BRUNEL, N. Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 183-208, 2000.
- 127 BRUNEL, N.; VAN ROSSUM, M. C. W. Lapique's 1907 paper: from frogs to integrate-and-fire. **Biological Cybernetics**, v. 97, n. 5-6, p. 337-339, 2007.
- 128 LADENBAUER, J.; LEHNERT, J.; RANKOOHI, H.; DAHMS, T.; SCHÖLL, E.; OBERMAYER, K. Adaptation controls synchrony and cluster states of coupled threshold-model neurons. **Physical Review E**, v. 88, n. 4, p. 042713, 2013.
- 129 SHIAU, L. J.; SCHWALGER, T.; LINDNER, B. Interspike interval correlation in a stochastic exponential integrate-and-fire model with subthreshold and spike-triggered adaptation. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 38, n. 3, p. 589-600, 2015.
- 130 JOLIVET, R.; KOBAYASHI, R.; RAUCH, A.; NAUD, R.; SHINOMOTO, S.; GERSTNER, W. A benchmark test for a quantitative assessment of simple neuron models. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 169, n. 2, p. 417-424, 2008.
- 131 LADENBAUER, J.; AUGUSTIN, M.; SHIAU, L.; OBERMAYER, K. Impact of adaptation currents on synchronization of coupled exponential integrate-and-fire neurons. **PLoS Computational Biology**, v. 8, n. 4, p. e1002478, 2012.
- 132 BRETTE, R. What is the most realistic single-compartment model of spike initiation? **Plos Computacional Biology**, v. 11, n. 4, p. e1004114, 2015.
- 133 ASHLEY, Z.; SUTHERLAND, H.; LANMULLER, H.; UNGER, E.; LI, F.; MAYR, W.; KERN, H.; JARVIS, J. C.; SALMONS, S. Determination of the chronaxie and rheobase of denervated limb muscles in conscious rabbits. **Artificial Organs**, v. 29, n. 3, p. 212-215, 2005.
- 134 TOUBOUL, J.; BRETTE, R. Dynamics and bifurcations of the adaptive exponential integrate-and-fire model. **Biological Cybernetics**, v. 99, n.4-5, p.319-334, 2008.
- 135 DRUCKMANN, S.; BANITT, Y.; GIDON, A.; SCHÜRMANN, F.; MARKRAM, H.; SEGEV, I. A novel multiple objective optimization framework for constraining conductance-based neuron models by experimental data. **Frontiers in Neuroscience**, v. 1, n. 1, 2007.

- 136 BORGES, F. S.; PROTACHEVICZ, P. R.; LAMEU, E. L.; BONETTI, R. C.; IAROSZ, K. C.; CALDAS, I. L.; BAPTISTA, M. S.; BATISTA, A. M. Synchronised firing patterns in a random network of adaptive exponential integrate-and-fire neuron model. **Neural Networks**, v. 90, p. 1-7, 2017.
- 137 JAEGER, D.; JUNG, R. **Encyclopedia of Computational Neuroscience**. Springer-Verlag New York, 2015.
- 138 FERRARI, F. A. S.; VIANA, R. L.; LOPES, S. R.; STOOP, R. Phase synchronization of coupled bursting neurons and the generalized Kuramoto model. **Neural Networks**, v. 66, p. 107-118, 2015.
- 139 TOMOV, P.; PENA, R. F.; ZACK, M. A.; ROQUE, A. C. Sustained oscillations, irregular firing, and chaotic dynamics in hierarchical modular networks with mixtures of electrophysiological cell types. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 8, p. 103, 2014.
- 140 OSTOJIC, S. Two types of asynchronous activity in networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 4, p. 594-600, 2014.
- 141 NOBACK, C. R.; STROMINGER, N. L. DEMAREST, R. J. RUGGIERO, D. A. **The Human Nervous System: Structure and Function**. 6th Edition. Humana Press, 2005.
- 142 DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. Theoretical neuroscience: Computational and mathematical modeling of neural systems. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 15, n. 1, p. 154-155, 2003.
- 143 GABBIANI, F.; COX, S. J. **Mathematics for Neuroscientists**. Academic Press, 2009.
- 144 GURLAND, F.; TRIPATHI, R. C. A simple approximation for unbiased estimation of the standard deviation. **The American Statistician**, v. 25, n. 4, p. 30-32, 1971.
- 145 PROTACHEVICZ, P. R.; BORGES, R. R.; REIS, A. S.; BORGES, F. S.; IAROSZ, K. C.; CALDAS, I. L.; LAMEU, E. L.; MACAU, E. E. N.; VIANA, R. L.; SOKOLOV, I. M.; FERRARI, F. A. S.; KURTHS, J.; BATISTA, A. M.; LO, C.-Y.; HE, Y.; LIN, C.-P. Synchronous behaviour in network model based on human cortico-cortical connections. **Physiological Measurement**, v. 39, n. 7, p. 1-9, 2018.
- 146 SANTOS, M. S.; PROTACHEVICZ, P. R.; IAROSZ, K. C.; CALDAS, I. L.; VIANA, R. L.; BORGES, F. S.; REN, H.-P.; SZEZECH, J. D. Jr, BATISTA, A. M.; GREBOGI, C. Spike-burst chimera states in an adaptive exponential integrate-and-fire neuronal network. **Chaos**, v. 29, n. 4, p. 43106, 2019.
- 147 PROTACHEVICZ, P. R.; BORGES, F. S.; LAMEU, E. L.; JI, P. IAROSZ, K. C.; KIHARA, A. H.; CALDAS, I. L.; SZEZECH JR, J. D.; BAPTISTA, M. S.; MACAU, E. E. N.; ANTONOPOULOS, C. G., BATISTA, A. M.; KURTHS, J. Biestable firing pattern in a neural network model. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v. 13, 2019.
- 148 BREAKSPEAR, M.; HEITMANN, S.; DAFFERSHOFER, A. Generative models of cortical oscillations: neurobiological implications of the Kuramoto model. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 4, n. 1, p. 190, 2010.

- 149 BATISTA, C. A. S.; SZEZECH JR, J. D.; BATISTA, A. M.; MACAU, E. E. N.; VIANA, R. L. Synchronization of phase oscillators with coupling mediated by a diffusing substance. **Physica A** , v. 470, p. 236-248, 2017.
- 150 DAQING, G.; CHUAN, X.; SHENG DUN, W.; TIANJIAO, Z.; YANGSONG, Z.; YANG, X.; DEZHONG, Y. Stochastic fluctuations of permittivity coupling regulate seizure dynamics in partial epilepsy. **Science China Technological Sciences**, v. 60, n. 7, p. 995-1002, 2017.