

Universidade Estadual de Ponta Grossa
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Área de Concentração: Física

**PLASTICIDADE SINÁPTICA EM REDES
NEURONAIS**

RAFAEL RIBASKI BORGES

PONTA GROSSA
2016

RAFAEL RIBASKI BORGES

**PLASTICIDADE SINÁPTICA EM REDES
NEURONAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências, área de concentração Física, da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito necessário à obtenção do grau de Doutor em Ciências.
Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos Batista

PONTA GROSSA

2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

B732 Borges, Rafael Ribaski
 Plasticidade sinaptica em redes
 neuronais/ Rafael Ribaski Borges. Ponta
 Grossa, 2016.
 77f.

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

 Orientador: Prof. Dr. Antonio Marcos
 Batista.

 1.Sincronização de disparos.
 2.Neurônios. 3.Modelo de Hodgkin e Huxley.
 I.Batista, Antonio Marcos. II.
 Universidade Estadual de Ponta Grossa.
 Doutorado em Ciências. III. T.

CDD: 530

TERMO DE APROVAÇÃO

RAFAEL RIBASKI BORGES

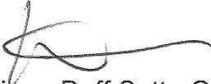
“Plasticidade Sináptica em Redes Neurais”

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
Departamento de Matemática e Estatística – UEPG/PR


Prof. Dr. Silvio Luiz Thomaz de Souza
Universidade Federal São João del-Rei/MG


Prof. Dr. Adriano Doff Sotta Gomes
Universidade Federal Tecnológica – UTFPR


Prof. Dr. Marciano Pereira
Departamento de Matemática e Estatística – UEPG/PR


Prof. Dr. José Danilo Szezech Júnior
Departamento de Matemática e Estatística – UEPG/PR

Ponta Grossa, 11 de maio de 2016

Agradecimentos

- À Deus, por estar sempre ao meu lado;
- Ao prof. Dr. Antonio Marcos Batista, primeiramente pela oportunidade, e por sua orientação na realização deste trabalho;
- Ao meu amor, Jaqueline, pelo carinho, atenção e incentivo;
- À minha mãe Olga, pelo amor que recebo;
- Ao Prof. Dr. André Mauricio Brinatti e Prof. Dr. Giuliano Gadioli La Guardia pelas colaborações na minha banca de qualificação de projeto de Tese;
- Aos amigos Ms. Fernando da Silva Borges, Ms. Ewandson Luiz Lameu e Dra. Kelly C. Iarosz pela colaboração nas simulações nos trabalhos desenvolvidos.
- À todos os amigos da 105: Prof. Batista, Prof. Danilo, Fernando, Ewandson, Kelly, Ricardo, Vagner, Paulo, Moisés, Michele, Robson e Ronaldo, obrigado pela amizade.

- À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES, pelo auxílio financeiro;
- À Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências-Física;
- À Universidade Tecnológica Federal do Paraná pela liberação parcial para realização desta tese.
- A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Resumo

Nesta tese foi investigada a influência dos modelos de plasticidade sináptica na dinâmica de redes neuronais. Especificamente, foi analisado o efeito da plasticidade na criação e supressão da sincronização de disparos em redes compostas por neurônios com sinapses excitatórias e inibitórias. O modelo de plasticidade sináptica dependente do tempo entre disparos (do inglês: Spike-timing-dependent plasticity: STDP), modifica a intensidade das sinapses existentes na rede neuronal. Para simular a dinâmica de cada neurônio foi utilizado o modelo de Hodgkin e Huxley (HH), que é capaz de fornecer as principais características da evolução temporal do potencial de membrana de cada célula. Como diagnóstico de sincronização foi utilizado o parâmetro de ordem de Kuramoto. Primeiramente foi investigada a dinâmica de disparos em redes neuronais com topologia global e aleatória com sinapses excitatórias com plasticidade (STDP). Observou-se que a STDP contribui para a sincronização do sistema em redes neuronais suficientemente densas. No entanto, este efeito é maximizado com a inserção de uma perturbação externa de intensidade moderada. Na sequência, foi analisado o comportamento do sistema com a combinação de sinapses excitatórias e inibitórias, ambas com STDP. Os resultados indicaram que a rede torna-se não sincronizada com o aumento da intensidade das sinapses inibitórias. Entretanto, para pequenas intensidades destas sinapses, observou-se um acréscimo nos valores do parâmetro de ordem quando o sistema com STDP foi perturbado.

Palavras chave: Sincronização de disparos, Neurônios, Modelo de Hodgkin e Huxley.

Abstract

In this thesis, it was investigated the influence of synaptic plasticity in the dynamics of neuronal networks. Specifically, we analyzed the effect on creation and suppression of synchronization spikes in networks composed of neurons with excitatory and inhibitory synapses. The spike timing-dependent plasticity (STDP) changes the strength of existing synapses in the neuronal network. To simulate the dynamics of each neuron, we considered the Hodgkin and Huxley model (HH), that is able to provide the main features of the temporal evolution of the membrane potential of each cell. The Kuramoto order parameter was utilized as synchronization diagnostic. First of all, we have studied the dynamics spikes in neuronal networks on a global and random topology with excitatory synapses with plasticity (STDP). It was observed that the STDP improves synchronization in a sufficiently dense neuronal networks. However, this effect is maximized by the insertion of an external perturbation of moderate intensity. Further, the system behavior was analyzed using the combination of inhibitory and excitatory synapses, both with spike timing-dependent plasticity. Our results indicated that the network becomes desynchronized when the intensity of inhibitory synapses is increased. Nevertheless, for small intensities of these synapses there was an increase in the values of the order parameter when the system with STDP was perturbed.

Keywords: Spike synchronization, Neurons, Hodgkin-Huxley model.

Lista de Símbolos

ε_{ij} :	Intensidade de acoplamento químico excitatório entre os neurônios i e j ;
$\varepsilon_{ij}^{\text{Inicial}}$:	Intensidade de acoplamento químico excitatório inicial entre os neurônios i e j ;
$\Delta\varepsilon_{ij}$:	Variação na intensidade de acoplamento químico excitatório entre os neurônios i e j ;
σ_{ij} :	Intensidade de acoplamento químico inibitório entre os neurônios i e j ;
$\sigma_{ij}^{\text{Inicial}}$:	Intensidade de acoplamento químico inibitório inicial entre os neurônios i e j ;
$\Delta\sigma_{ij}$:	Variação na intensidade de acoplamento químico inibitório entre os neurônios i e j ;
σ_M :	Intensidade média das sinapses inibitórias;
Γ :	Perturbação externa na rede neuronal;
γ :	Intensidade de uma perturbação externa;
R :	Parâmetro de ordem de Kuramoto;
\bar{R} :	Parâmetro de ordem médio de Kuramoto;
I :	Densidade de corrente elétrica constante ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$);
p :	Probabilidade de conexão em redes aleatórias;
p_c :	Probabilidade crítica de conexão;
N :	Número de neurônios na rede;
f_i :	Frequência de disparos do neurônio i ;
Δt_{ij} :	Tempo entre disparos dos neurônios i e j ;

Lista de Abreviaturas e Siglas

- STDP: Plasticidade sináptica dependente do tempo de disparos (do inglês: Spike timing dependent plasticity);
- eSTDP: Plasticidade dependente do tempo de disparos em sinapses excitatórias (do inglês: Spike-timing plasticity of excitatory synapses);
- iSTDP: Plasticidade dependente do tempo de disparos em sinapses inibitórias (do inglês: Spike-timing plasticity of inhibitory synapses);
- PLD: Potenciação de longa duração;
- DLD: Depreciação de longa duração;
- NAF: Neurônio com alta frequência;
- NBF: Neurônio com baixa frequência;
- HH: Hodgkin-Huxley;
- DP: Desvio-padrão;

Lista de Figuras

2.1	Ilustração de um potencial de ação de um neurônio. Este é representado por uma grande e rápida variação no potencial de membrana.	21
2.2	Diagrama esquemático do modelo de Hodgkin e Huxley. As propriedades elétricas da membrana celular são descritas pelo capacitor C e o resistor R.	22
2.3	Dinâmica de disparos do modelo de Hodgkin e Huxley. (a) Densidade de corrente constante $I = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Figura inserida: Dinâmica de disparos periódicos quando $I = 10,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$. (b) Frequência de disparos em função da densidade de corrente I	24
2.4	Ilustração de redes com tamanhos $N = 11$ vértices com topologia: (a) Global: Todos os vértices conectados e (b) Aleatória: Rede com poucas arestas.	26
2.5	Ilustração de redes com tamanho $N = 11$ vértices com topologia: (a) Mundo pequeno pelo modelo de Watts e Strogatz (43). Na rede regular são inseridos alguns atalhos conectando vértices distantes e (b) Sem escala: Poucos vértices com grau alto (muitas conexões) e a maioria dos vértices com grau pequeno.	27
2.6	Ilustração do mecanismo de indução da PLD e DLD em sinapses excitatórias. Ocorre PLD quando um pulso de alta frequência (100Hz) é aplicado em um curto intervalo de tempo (1s). Em contraste, ocorre DLD quando pulso de baixa frequência (2Hz) é aplicado em um grande intervalo de tempo (10 min).	29

2.7	Mudança da eficiência sináptica em função do tempo entre disparos neuronais em sinapses excitatórias (STDP). Ocorre PLD se um disparo pré-sináptico precede um pós-sináptico ($\Delta t_{ij} = t_i - t_j > 0$). Ocorre DLD se $\Delta t_{ij} = t_i - t_j < 0$. Para $ \Delta t_{ij} > 20\text{ms}$, os valores de $\Delta \varepsilon_{ij}$ são muito pequenos.	31
2.8	Mudança da eficiência sináptica em função do tempo entre disparos neuronais em sinapses inibitórias (iSTDP). Ocorre PLD se um disparo pré-sináptico precede um pós-sináptico quando $\Delta t_{ij} = t_i - t_j \approx +10\text{ms}$. Para $\Delta t_{ij} = t_i - t_j < 0$ ocorre DLD. Para $\Delta t_{ij} \approx 0$ ou $ \Delta t_{ij} > 20\text{ms}$, os valores de $\Delta \sigma_{ij}$ são muito pequenos.	32
2.9	Ilustração do cálculo do parâmetro de ordem de Kuramoto (R) para dois neurônios j e k . (a) θ_j representa a fase do neurônio j . (b) θ_k representa a fase do neurônio k . (c) O módulo do número complexo z é o parâmetro de ordem de Kuramoto e ψ é a média das fases dos neurônios j e k	35
3.1	Representação esquemática de redes em que cada neurônio é conectado com outros com uma probabilidade de conexão p	37
3.2	Instantes em que ocorrem potenciais de ação (disparos) dos neurônios na rede. (a) Para probabilidade de conexão $p = 0, 1$ (não sincronizado). (b) Para $p = 1, 0$ (rede global). (c) Parâmetro de ordem em função do tempo correspondentes a $p = 0, 1$ (linha preta) e $p = 1, 0$ (linha vermelha).	39
3.3	Parâmetro de ordem médio em função da probabilidade de conexão p sem plasticidade sináptica (STDP) para $N = 100$, com perturbação externa com intensidades $\gamma = 0$ (círculos pretos), $\gamma = 5$ (triângulos vermelhos), e $\gamma = 10$ (quadrados azuis). As barras representam o desvio-padrão entre 15 repetições.	40
3.4	Acoplamento médio em função do tempo para alguns valores de γ e probabilidade de conexão p . A intensidade das conexões sinápticas iniciais são distribuídas normalmente com média $\varepsilon_{ij}^{Inicial} = 0, 1$ e desvio padrão $DP = 0, 02$. (a) $\gamma = 0$. (b) $\gamma = 5, 0\mu\text{A}/\text{cm}^2$	42

3.5	Parâmetro de ordem médio em função da probabilidade de conexão p com STDP (círculos pretos) e sem STDP (triângulos vermelhos). (a) $\gamma = 0,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$ (b) $\gamma = 3,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$ (c) $\gamma = 5,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$ (d) $\gamma = 10,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$	43
3.6	(a) Acoplamento médio excitatório ε , (b) Parâmetro de ordem médio em função da intensidade da perturbação externa γ , onde os círculos pretos (triângulos vermelhos) correspondem as simulações com STDP (sem STDP).	44
3.7	(a) Módulo dos valores de $\Delta\varepsilon_{ij}$ como função do tempo de disparos entre os neurônios pré e pós-sinápticos (STDP). As curvas são de potenciação (linha preta) e depressão (linha vermelha). (b) Tempo médio entre disparos em função da probabilidade de conexão p para $\gamma = 0$ (círculos vermelhos), $\gamma = 3$ (quadrados azuis), $\gamma = 5$ (triângulos pretos) e $\gamma = 10$ (losangos verdes). A linha tracejada corresponde ao valor de $\Delta t_{ij} = 1,8\text{ms}$ em que ocorre interseção nas curvas de potenciação e depressão. (c) Probabilidade crítica p_c como função da intensidade da perturbação externa γ . A equação do ajuste linear é dada por $p_c = 0,06\gamma + 0,37$	46
3.8	Acoplamento médio ($\bar{\varepsilon}_{ij}$) em função do tempo considerando a probabilidade de conexão $p = 0,47$ e $\gamma = 3,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$. A intensidade das conexões sinápticas iniciais são distribuídas normalmente com média $\bar{\varepsilon}_{ij}^{Inicial} = 0,1$ e desvio padrão $DP = 0,02$. O comportamento de ($\bar{\varepsilon}_{ij}$) depende da configuração inicial da rede neuronal e evolui para um regime fortemente acoplado (curva em vermelho) ou um regime fracamente acoplado (curva em preto).	47
3.9	Ilustração das conexões sinápticas entre neurônios com frequências de disparos baixas e altas. Os círculos verdes representam neurônios disparando com frequências baixas e os amarelos neurônios com frequências altas.	47
3.10	Acoplamento médio ($\bar{\varepsilon}_{ij}$) em função da porcentagem (%) das conexões com neurônios pré-sinápticos (i) com alta frequência (NAF) e neurônios pós-sinápticos (j) com baixa frequência (NBF) para $p = 0,47$ e $\gamma = 3,0$	48

4.1	Modificação na intensidade das sinapses em função do tempo entre disparos. (a) Sinapses excitatórias (eSTDP) e (b) Sinapses inibitórias (iSTDP).	50
4.2	Parâmetro de ordem médio em função da intensidade média das sinapses inibitórias σ_M , para o caso sem plasticidade. Os círculos e barras representam a média e o desvio padrão entre 30 repetições. As figuras inseridas representam os tempos de disparos de cada neurônio para os dois casos extremos $\sigma_M = 0,25$ e $\sigma_M = 0,75$. 52	52
4.3	Acoplamento médio excitatório ($\bar{\varepsilon}_{ij}$) e inibitório ($\bar{\sigma}_{ij}$) em função do tempo e de σ_M para $\gamma = 0,0$. As linhas em preto e vermelho representam o resultado de duas simulações para o mesmo valor de σ_M com configurações iniciais diferentes. (a) e (b) $\sigma_M = 0,25$ e (c) e (d) $\sigma_M = 0,75$	53
4.4	(a) Dinâmica dos tempos de disparos neuronais para $\gamma = 0,0$ e $\sigma_M = 0,25$. (b) Matriz das intensidades de acoplamento final excitatório e inibitório para os mesmos parâmetros de (a). Para ilustração os neurônios são dispostos em ordem crescente das suas frequências naturais, ou seja, se $f_i < f_j, i < j$	54
4.5	Dinâmica dos tempos de disparos neuronais e matrizes das intensidades de acoplamento final excitatório e inibitório para $\gamma = 0,0$ e $\sigma_M = 0,675$ para duas configurações iniciais diferentes. (a) Regime não sincronizado ($R \approx 0.1$). (b) Matriz de acoplamento final correspondente a (a). (c) Regime sincronizado ($R \approx 0.9$). (d) Matriz de acoplamento final correspondente a (c). Para ilustração os neurônios são dispostos em ordem crescente das suas frequências naturais, ou seja, se $f_i < f_j, i < j$	55
4.6	Parâmetro de ordem médio (\bar{R}) em função da intensidade média inicial de acoplamento inibitório σ_M para os casos sem (círculos pretos) e com (triângulos vermelhos) eSTDP e iSTDP e $\gamma = 0,0$. Os símbolos e as barras correspondem a média e o desvio padrão entre 30 simulações. Figura inserida: Distribuição dos valores de R para $\sigma_M = 0,675$	56

4.7	Distribuição de I para os neurônios inibitórios para o caso $\sigma_M = 0,675$ e $\gamma = 0,0$. (a) Maior número de neurônios inibitórios com frequência de disparos alta ($I > 9,8$) (10 neurônios) e menor número de neurônios inibitórios com frequência baixa ($I < 9,2$) (7 neurônios) correspondendo ao caso do R baixo ($R \approx 0,1$). (b) Menor número de neurônios com frequência alta e maior número de neurônios frequência baixa quando comparado com (a) (2 e 14 neurônios, respectivamente), correspondendo ao caso de R alto ($R \approx 0,9$).	57
4.8	(a) Valor absoluto da mudança induzida pelo modelo STDP nas sinapses excitatórias. A linha tracejada em verde corresponde ao valor de Δt_{ij} em que ocorre a transição do regime de potenciação mais intensa para a depressão mais intensa. (b) Valor absoluto da mudança induzida pelo modelo iSTDP nas sinapses inibitórias. A linha tracejada em azul corresponde ao valor de Δt_{ij} em que ocorre a transição do regime de potenciação mais intensa para a depressão mais intensa. .	58
4.9	Tempos médios de disparos entre todos os neurônios na rede para $\gamma = 0,0$ e $\sigma_M = 0,675$ considerando configurações iniciais diferentes com $R \approx 0,1$ (linha preta) e $R \approx 0,9$ (linha vermelha). As linhas tracejadas representam o valor de $\bar{\Delta}t$ onde ocorre a mudança de regime (depressão ou potenciação mais intensa). (a) Sinapses excitatórias e (b) Inibitórias.	59
4.10	Acoplamento médio em função do tempo e para $\sigma_M = 0,25$ (linha preta) e $\sigma_M = 0,75$ (linha vermelha), para $\gamma = 10,0$. (a) Excitatório e (b) inibitório.	61
4.11	Matrizes das intensidades de acoplamento final excitatório e inibitório para $\gamma = 10\mu A/cm^2$. (a) $\sigma_M = 0,25$: Quase todas as conexões atingem o valor máximo. (b) $\sigma_M = 0,75$: As sinapses inibitórias atingem o valor máximo e as excitatórias tendem a zero. Para ilustração os neurônios são dispostos em ordem crescente das suas frequências naturais, ou seja, se $f_i < f_j, i < j$	62
4.12	Acoplamento médio excitatório e inibitório em função de σ_M para $\gamma = 10\mu A/cm^2$. (a) Excitatório (círculos pretos) (b) inibitório (triângulos vermelhos).	63

4.13	Acoplamento médio em função do tempo e para $\sigma_M = 0,55$ (linha preta) e $\sigma_M = 0,6$ (linha vermelha), para $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. (a) Excitatório e (b) inibitório.	64
4.14	Parâmetro de ordem médio (\bar{R}) em função da intensidade inicial média do acoplamento inibitório σ_M para os casos sem (círculos pretos) e com (triângulos vermelhos) STDP e iSTDP e $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Os símbolos e as barras correspondem a média e o desvio padrão entre 30 simulações. Figura inserida: Distribuição dos valores de R para $\sigma_M = 0,575$	65
4.15	Dinâmica dos tempos de disparos neuronais e matrizes das intensidades de acoplamento final excitatório e inibitório para $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $\sigma_M = 0,575$ para duas configurações iniciais diferentes. (a) Regime sincronizado ($R \approx 0,85$). (b) Matriz de acoplamento final correspondente a (a). (c) Regime não sincronizado ($R \approx 0,1$). (d) Matriz de acoplamento final correspondente a (c). Para ilustração os neurônios são dispostos em ordem crescente das suas frequências naturais, ou seja, se $f_i < f_j, i < j$	66
4.16	Tempos médios de disparos entre todos os neurônios na rede para $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $\sigma_M = 0,575$ considerando duas configurações iniciais diferentes com $R \approx 0,1$ (linha preta) e $R \approx 0,9$ (linha vermelha). As linhas tracejadas representam o valor de $\bar{\Delta t}$ onde ocorre a mudança de regime (depressão ou potenciação mais intensa). (a) Sinapses excitatórias e (b) inibitórias.	67

Sumário

1	Introdução	17
2	Redes Neurais	20
2.1	Dinâmica Neuronal: Modelo de Hodgkin e Huxley	20
2.2	Redes Neurais	25
2.3	Plasticidade Sináptica	28
2.4	Estudo da sincronização: parâmetro de ordem de Kuramoto.	33
3	Plasticidade em redes neuronais com sinapses excitatórias	36
3.1	Resultados das simulações sem plasticidade sináptica	37
3.2	Resultados das simulações com plasticidade sináptica	41
4	Plasticidade em redes neuronais com sinapses excitatórias e inibitórias	49
4.1	Plasticidade dependente do tempo em sinapses inibitórias.	49
4.2	Caso sem perturbação externa	51
4.3	Caso com perturbação externa	60
5	Conclusões	68

6	Trabalhos futuros	70
	Referências Bibliográficas	71

Capítulo 1

Introdução

O cérebro humano contém aproximadamente 10^{11} neurônios, onde cada um deles é conectado com cerca de 10^4 outros neurônios, em média (1). Estas conexões, denominadas sinapses, são responsáveis pela comunicação neuronal e estão dispostas em uma rede altamente complexa (2). Uma sinapse é o local onde o axônio do neurônio pré-sináptico faz contato com os dendritos do neurônio pós-sináptico (3). O tipo mais comum no cérebro de vertebrados é a sinapse química, onde a transmissão de informação de um neurônio para outro ocorre com auxílio de substâncias químicas denominadas neurotransmissores. Neste caso, um sinal químico é convertido em um sinal elétrico (2). Estas sinapses podem aumentar (sinapse excitatória) ou diminuir (sinapse inibitória) a probabilidade de um potencial de ação (disparo) de um neurônio pós-sináptico (4). No entanto, os neurônios também podem ser conectados por sinapses elétricas, chamadas junções comunicantes. Neste caso, a comunicação neuronal é realizada diretamente via pulsos elétricos(5).

Alguns modelos matemáticos descrevem alguns comportamentos da atividade neuronal, como disparos sucessivos ou periódicos. Exemplos são os sistemas de equações diferenciais de Hodgkin-Huxley (6), Hindmarsh-Rose (7) e integra-e-dispara (8) ou o mapa bidimensional de Rulkov (9). A dinâmica local dos neurônios nas redes consideradas nesta tese foi descrita pelo modelo de Hodgkin-Huxley.

Nesta tese, foram investigados os mecanismos para a criação e controle da sincronização de disparos em redes compostas por neurônios modelados por Hodgkin-Huxley. A ocorrência da sincronização de disparos em algumas áreas específicas do cérebro é associada à algumas enfermidades, como epilepsia e doença de Parkinson (10), (11). Em pesquisas recentes sobre a doença de Alzheimer, o controle da sincronização neuronal mostrou que a dinâmica de oscilações do tálamo e do córtex são significativamente influenciadas pela perda sináptica cortico-cortical (12). Por outro lado, ela também é responsável por algumas funções cerebrais vitais, tais como, processamento de informações sensoriais e funcionamento motor (13). Por estas razões, tem-se dado muita atenção à pesquisa na área de neurociência com foco nos mecanismos de geração e supressão da sincronização neuronal.

Também foram investigados os efeitos da plasticidade sináptica na sincronização dos disparos em redes neuronais. A intensidade das sinapses químicas pode ser modificável com o passar do tempo, isto é, elas podem ser potencializadas ou minimizadas. O mecanismo responsável por estes ajustes é conhecido como plasticidade sináptica. Esta é uma das mais importantes propriedades do cérebro dos mamíferos e está relacionada a capacidade da atividade neuronal gerada por uma experiência, modificar pensamentos, sentimentos e comportamentos. Também acredita-se que a plasticidade sináptica esteja relacionada com processos de aprendizagem e memória (14),(15).

O fenômeno de plasticidade sináptica foi postulado pelo psicólogo Canadense Donald Hebb no final da década de 1940 (16). Ele acreditava que a atividade conjunta entre neurônios acarretaria em um reforço entre essas sinapses. Este fato foi posteriormente comprovado experimentalmente em 1973 por Bliss e colaboradores (17). Estes observaram um acréscimo (potenciação) de longa-duração na intensidade de sinapses hipocampais do cérebro de coelhos quando estimulados com pulsos de alta frequência. Em 1992, Dudek e Bear observaram um decréscimo (depressão) de longa-duração em experimentos com neurônios do cérebro de ratos (18). Estas duas formas de plasticidade sináptica também foram observadas por Bi e Poo em 1998 (19). Eles encontraram uma dependência temporal entre os disparos neuronais e o mecanismo de plasticidade sináptica. Esta plasticidade sináptica

dependente do tempo entre disparos (do inglês: Spike-timing-dependent plasticity, STDP), foi observada em várias regiões do cérebro de mamíferos (20). Nesta tese, foram empregados os modelos de plasticidade dependente do tempo em sinapses excitatórias (eSTDP) (19) e em sinapses inibitórias (iSTDP) (21).

Esta tese está organizada da seguinte forma: No capítulo 2 são apresentados o modelo de Hodgkin-Huxley usado para simular a dinâmica neuronal e os modelos de plasticidade dependente do tempo em sinapses químicas excitatórias e inibitórias. Também é apresentada uma breve introdução sobre modelos para construção de redes complexas e sobre o parâmetro de ordem de Kuramoto, que foi utilizado como ferramenta de diagnóstico de sincronização neuronal. No capítulo 3 são apresentados os resultados obtidos nas simulações em redes neuronais com topologia global e aleatória com sinapses excitatórias, com e sem plasticidade. Estes resultados foram discutidos nos artigos científicos: *Sincronização de disparos em redes neuronais com plasticidade sináptica*-Revista Brasileira de Ensino de Física (2015) (22) e *Effects of the spike timing-dependent plasticity on the synchronisation in a random Hodgkin-Huxley neuronal network*-Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation (2016)(23). No capítulo 4 são discutidos os resultados obtidos considerando a combinação de sinapses excitatórias e inibitórias com e sem plasticidade: *Spike timing-dependent plasticity induces complexity in the brain* (24) (Submetido para publicação).

Em paralelo ao trabalho de doutoramento foram desenvolvidos em colaboração com pesquisadores da Universidade Federal do Paraná (Prof. Dr. Ricardo L. Viana), Curitiba/PR - Brasil, Universidade de São Paulo (Prof. Dr. Iberê L. Caldas e Dra. Kelly C. Yarosz), São Paulo/SP - Brasil, University of Aberdeen- Reino Unido (Dr. Murilo S. Baptista), Universidad Rey Juan Carlos- Espanha (Dr. Miguel A. F. Sanjúan) e da Humboldt University Berlin - Alemanha (Dr. Jurgen Kurths), os trabalhos *Network and external perturbation induce burst synchronisation in cat cerebral cortex* (25) e *Suppression of neuronal phase synchronisation in cat cerebral cortex* (26).

Capítulo 2

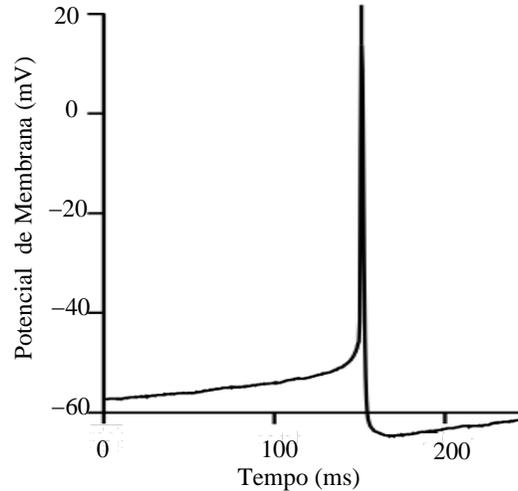
Redes Neurais

2.1 Dinâmica Neuronal: Modelo de Hodgkin e Huxley

Um dos mais importantes modelos em neurociência computacional é o modelo proposto por Hodgkin e Huxley (6). Em 1963, A.L. Hodgkin e A. Huxley receberam o prêmio Nobel de medicina e fisiologia por seus trabalhos nesta área. Neste modelo, o mecanismo responsável pela geração de um potencial de ação foi elucidada em uma série de experimentos com o axônio gigante de uma lula. Um potencial de ação, também denominado disparo, é uma grande e rápida variação no potencial de membrana de um neurônio, conforme ilustrado na Figura 2.1. Estes são importantes para a comunicação neuronal, pois são o único tipo de alteração no potencial de membrana que se propagam por grandes distâncias sem sofrer atenuação (5).

Hodgkin e Huxley identificaram três diferentes correntes de íons compostas por sódio (I_{Na}), potássio (I_K) e uma de vazamento (I_{Vaz}), devido principalmente aos íons de cloro. Além disso, também encontraram canais dependentes da voltagem para sódio e potássio que controlam a entrada e saída destes íons da célula através de sua membrana

Figura 2.1: Ilustração de um potencial de ação de um neurônio. Este é representado por uma grande e rápida variação no potencial de membrana.



FONTE: Adaptada de Dayan, P. e Abbott, L.F. (5).

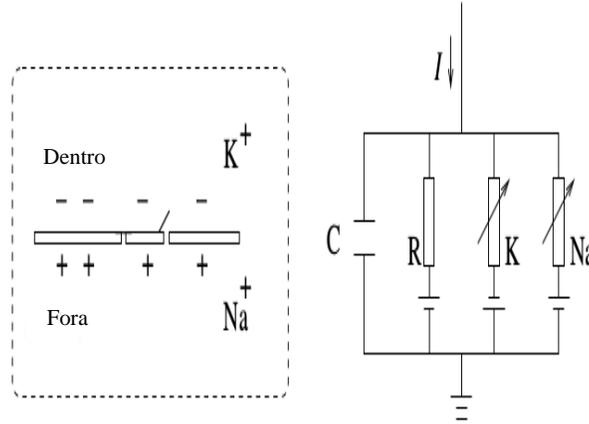
(2),(3),(27). Na Figura 2.2 é apresentado um diagrama esquemático com um circuito equivalente que representa uma abstração das observações feitas por Hodgkin e Huxley. A membrana celular semipermeável separa o interior da célula do meio extra-celular e funciona como um capacitor. Em geral, os íons de sódio possuem maior concentração no exterior da célula e os de potássio no interior da célula. O potencial de Nernst gerado por esta diferença de concentração é representada pelas baterias. Se uma corrente externa $I(t)$ é aplicada na célula, ela pode adicionar mais carga ao capacitor ou fluir nos canais da membrana celular.

Em linguagem matemática, estas considerações podem ser escritas como:

$$I(t) = I_{\text{capacitor}} + I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{Vaz}}, \quad (2.1)$$

onde a capacitância é escrita como $C = \frac{Q}{V}$, em que Q é a carga e V é a voltagem do capacitor. Portanto, $I_{\text{capacitor}} = C \frac{dV}{dt}$, assim a equação (2.1) torna-se:

Figura 2.2: Diagrama esquemático do modelo de Hodgkin e Huxley. As propriedades elétricas da membrana celular são descritas pelo capacitor C e o resistor R .



FONTE: Adaptada de Gerstner, W. e Kistler, W. (2).

$$C \frac{dV}{dt} = I(t) - I_{Na} - I_K - I_{vaz}, \quad (2.2)$$

como $V = RI$ ou $I = V/R$ podemos escrever as correntes iônicas como:

$$\begin{aligned} I_{Na} &\propto \frac{1}{R_{Na}}(V - E_{Na}), \\ I_K &\propto \frac{1}{R_K}(V - E_K), \\ I_{vaz} &= \frac{1}{R_{vaz}}(V - E_{vaz}), \end{aligned} \quad (2.3)$$

onde E_{Na} , E_K e E_{vaz} são os potenciais reversos destes íons. No entanto, os canais iônicos para o sódio e o potássio apresentam uma resistência (ou condutância $g = 1/R$) variável, associada ao fato destes canais permitirem ou não a passagem destes íons. Hodgkin e Huxley definiram as chamadas funções de ativação e inativação, $m(V)$, $n(V)$ e $h(V)$, que são relacionadas com as probabilidades destes canais iônicos estarem abertos ou fechados.

As funções $m(V)$ e $h(V)$ controlam a dinâmica dos canais de sódio e $n(V)$ os de potássio. Assim, o modelo de Hodgkin e Huxley é composto por um sistema de quatro equações diferenciais acopladas, dadas por (6):

$$C\dot{V} = I(t) - \bar{g}_K n^4(V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h(V - E_{Na}) - \bar{g}_{Vaz}(V - E_{Vaz}), \quad (2.4)$$

$$\dot{n} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n, \quad (2.5)$$

$$\dot{m} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \quad (2.6)$$

$$\dot{h} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \quad (2.7)$$

onde as funções $\alpha_x(V)$ e $\beta_x(V)$ com $x = m, n, h$, são dadas por (6):

$$\alpha_n(V) = 0,01 \frac{10 - V}{\exp\left(\frac{10 - V}{10}\right) - 1}, \quad (2.8)$$

$$\beta_n(V) = 0,125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right), \quad (2.9)$$

$$\alpha_m(V) = 0,1 \frac{25 - V}{\exp\left(\frac{25 - V}{10}\right) - 1}, \quad (2.10)$$

$$\beta_m(V) = 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right), \quad (2.11)$$

$$\alpha_h(V) = 0,07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right), \quad (2.12)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - V}{10}\right) + 1}. \quad (2.13)$$

Os parâmetros do modelo são apresentados na Tabela 2.1.

A dinâmica da geração de potenciais de ação (disparos) está relacionada à corrente externa $I(t)$ aplicada. Considerando uma corrente constante I , o modelo pode apresentar um regime sem disparos ou de disparos periódicos. Na Figura 2.3a uma densidade de corrente constante com intensidade $I = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ foi aplicada. Na figura inserida é apresentada a dinâmica dos disparos periódicos correspondentes. Na Figura 2.3b é ilustrada

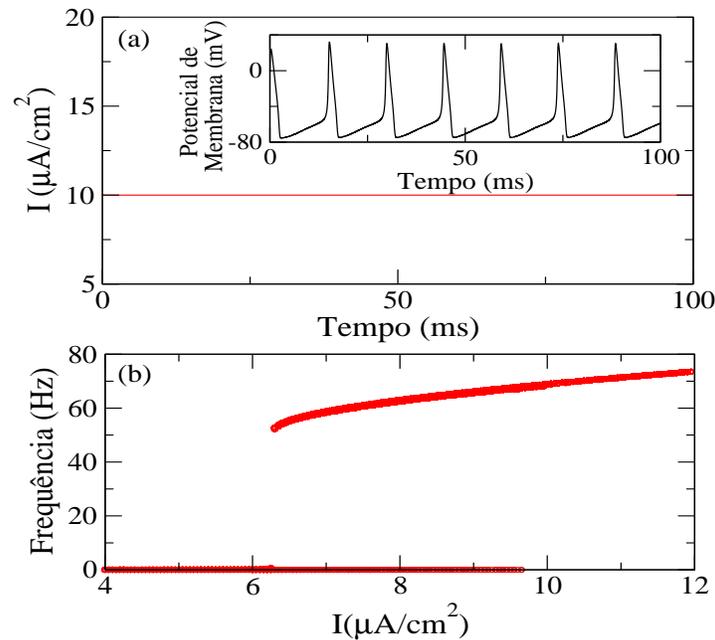
Tabela 2.1: Parâmetros do modelo de Hodgkin e Huxley considerando o potencial de repouso igual a -65 mV. A capacitância da membrana $C = 1\mu\text{F}/\text{cm}^2$.

x	E_x (mV)	g_x (mS/cm ²)
Na	50	120
K	-77	36
Vaz	-54,4	0,3

FONTE: Adaptada de Gerstner, W. e Kistler, W. (2).

a dinâmica do sistema, representada pela frequência de disparos, em função de I . Neste caso, observa-se três regimes possíveis para o sistema: Para $I < 6,27\mu\text{A}/\text{cm}^2$ o modelo não apresenta disparos (frequência nula), para $I > 9,78\mu\text{A}/\text{cm}^2$ observa-se a dinâmica de disparos periódicos e para os valores de I intermediários, $6,27 < I < 9,78$, o modelo apresenta biestabilidade e depende da condição inicial das variáveis V, n, m e h (28),(29).

Figura 2.3: Dinâmica de disparos do modelo de Hodgkin e Huxley. (a) Densidade de corrente constante $I = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Figura inserida: Dinâmica de disparos periódicos quando $I = 10,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$. (b) Frequência de disparos em função da densidade de corrente I .



FONTE: O autor.

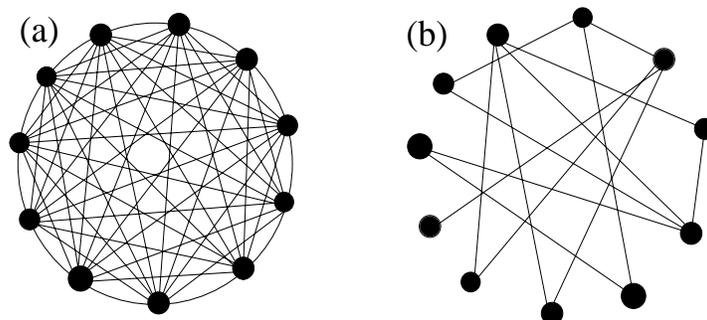
2.2 Redes Neurais

Redes complexas podem ser tratadas matematicamente como um grafo (30). Um grafo é formado por um conjunto de nós (ou vértices), conectados por um conjunto de arestas (32),(33),(34). Vários sistemas reais podem ser modelados por tais redes, onde os nós e arestas podem representar por exemplo, pessoas e suas interações, cidades e as rodovias que ligam umas as outras e moléculas e suas interações(31). Também, o sistema nervoso é uma rede altamente complexa, onde os nós representam os neurônios (ou uma área do cérebro) e as arestas são as conexões entre eles intermediadas por sinapses (30),(35). Algumas regiões do cérebro de alguns mamíferos, como por exemplo a área do córtex do gato e o macaco, possuem um mapeamento das conexões das respectivas redes neuronais (36),(37).

Um modelo computacional de uma rede neuronal depende da arquitetura, a qual especifica como os neurônios estão conectados e como a dinâmica é aplicada a cada unidade ou nó. No entanto, a aplicação de redes neuronais artificiais para modelar processos biológicos é limitada pela escolha da topologia da rede. Uma primeira aproximação de uma rede neuronal real é uma configuração regular global onde todos os nós (neurônios) estão interligados uns com os outros (38) (Figura 2.4a). A dinâmica de sistemas neuronais reais também pode ser aproximada por um modelo simples que gera uma rede com conexões esparsas (39),(40). Este tipo de topologia de rede complexa é denominado aleatório e foi proposto por P. Erdős e A. Renyi no início da década de 1950 (31). Para a construção deste tipo de rede complexa inicia-se com N nós desconectados e cada par de nós é ligado com uma probabilidade p (Figura 2.4b).

O sistema nervoso de mamíferos apresenta um padrão de conexões com um grande número de atalhos que ligam neurônios distantes espacialmente, fazendo com que a distância média entre eles seja menor do que se comparada com o caso de somente interações com neurônios vizinhos. Contudo, esta rede ainda apresenta uma alta aglomeração, isto é, existe uma alta probabilidade da formação de grupos de neurônios interconectados (30),(41). Es-

Figura 2.4: Ilustração de redes com tamanhos $N = 11$ vértices com topologia: (a) Global: Todos os vértices conectados e (b) Aleatória: Rede com poucas arestas.



FONTE: O autor.

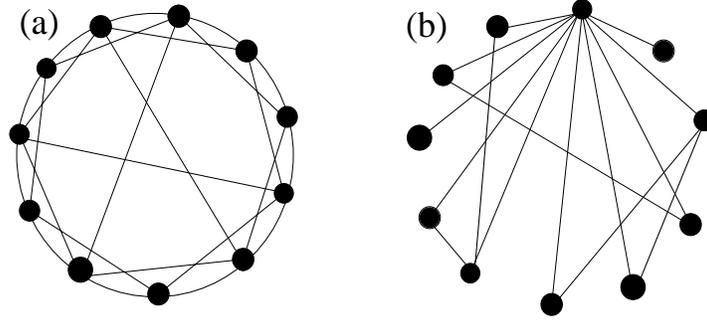
tas duas propriedades caracterizam um tipo de rede complexa denominada mundo pequeno (42),(43),(35) (Figura 2.5a).

Estas redes podem ser geradas a partir de uma rede regular conectada com primeiros vizinhos. Em seguida, com uma dada probabilidade, algumas conexões são desfeitas e religadas a um outro vértice distante na rede escolhido aleatoriamente (42). No entanto, este processo de religação pode desconectar algum vértice da rede. Uma alternativa proposta por Newmann e Watts foi considerar a inserção de “atalhos” na rede, sem retirar as ligações pré-existentes na rede regular (43). Redes com propriedade mundo pequeno têm sido consideradas como modelo para redes corticais seguindo um grande número de evidências neurofisiológicas (41),(44),(45).

Evidências experimentais, obtidas por ressonância magnética funcional, sugerem que algumas áreas do cérebro podem ser aproximadas por redes sem escala (30),(46). Neste tipo de rede complexa, o número de conexões de cada nó apresenta uma dependência do tipo lei de potência, isto é, se $P(k)dk$ denota a probabilidade de se encontrar um nó com conectividade entre k e $k + dk$, para este tipo de rede, $P(k) \approx k^{-\gamma}$ com $\gamma > 1$. Isto implica que existem poucos nós da rede com alta conectividade, enquanto que, a maioria dos nós possuem poucas conexões. Esta distribuição do tipo lei de potência é oriunda de dois mecanismos: (i) A rede expande-se continuamente pela adição de novos nós; (ii) novos

nós são conectados preferencialmente aos nós com alta conectividade (51) (Figura 2.5b).

Figura 2.5: Ilustração de redes com tamanho $N = 11$ vértices com topologia: (a) Mundo pequeno pelo modelo de Watts e Strogatz (43). Na rede regular são inseridos alguns atalhos conectando vértices distantes e (b) Sem escala: Poucos vértices com grau alto (muitas conexões) e a maioria dos vértices com grau pequeno.



FONTE: O autor.

Considerando uma rede composta por vários neurônios, cada um deles descrito pelo modelo de Hodgkin e Huxley, pode-se inserir sinapses químicas excitatórias e/ou inibitórias, por meio da adição de um termo de acoplamento entre os neurônios para cada um dos tipos de sinapses na primeira equação do modelo. Neste caso, a equação (2.4) pode ser reescrita como (38):

$$\begin{aligned}
 C\dot{V}_i = & I_i - g_K n^4 (V_i - E_K) - g_{Na} m^3 h (V_i - E_{Na}) - g_L (V_i - E_L) + \\
 & + \frac{(V_r^{Exc} - V_i)}{\omega_{Exc}} \sum_{j=1}^{N_{Exc}} \varepsilon_{ij} s_j + \frac{(V_r^{Inib} - V_i)}{\omega_{Inib}} \sum_{j=1}^{N_{Inib}} \sigma_{ij} s_j,
 \end{aligned} \tag{2.14}$$

onde os elementos da matriz ε_{ij} (σ_{ij}) fornecem a intensidade da sinapse excitatória (inibitória) entre o neurônio pré-sináptico (j) e o pós-sináptico (i), ω_{Exc} (ω_{Inib}) representa o número médio de sinapses excitatórias (inibitórias) de cada neurônio. Os neurônios são conectados excitatoriamente (inibitoriamente) com potencial reverso $V_r^{Exc} = 20\text{mV}$ ($V_r^{Inib} = -75\text{mV}$),

onde o potencial pós-sináptico s_i é dado por (38):

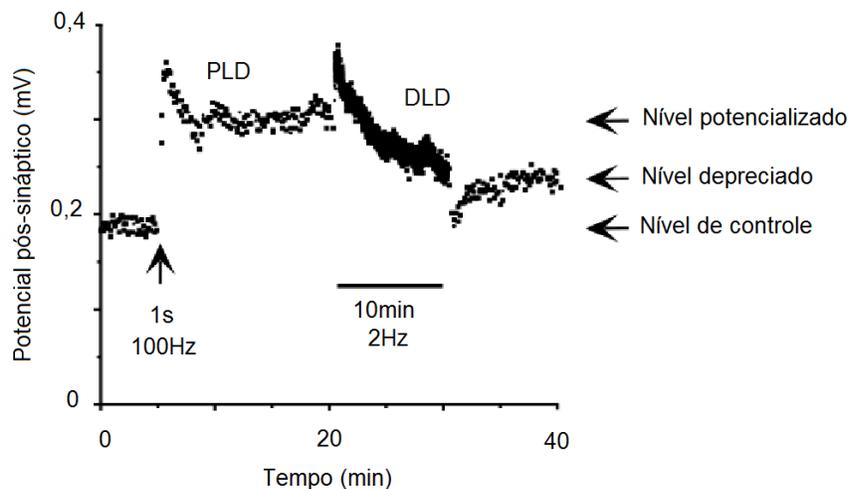
$$\frac{ds_i}{dt} = \frac{5(1 - s_i)}{1 + \exp(-\frac{V_i + 3}{8})} - s_i. \quad (2.15)$$

2.3 Plasticidade Sináptica

Nas redes neuronais abordadas na seção anterior a intensidade do acoplamento excitatório e inibitório que representam estas sinapses, são consideradas como parâmetros constantes. No entanto, experimentos eletrofisiológicos mostram que esta amplitude pode ser variável com o tempo. Atualmente acredita-se que estas modificações na eficiência sináptica estejam correlacionadas a habilidades como aprendizado e memória (15),(59).

No final da década de 1940, o psicólogo Canadense Donald Hebb postulou em seu livro, “A organização do comportamento”, que a atividade conjunta entre dois neurônios acarretaria um acréscimo na intensidade das sinapses entre eles (16). Durante as duas décadas seguintes, vários neurocientistas tentaram encontrar evidências experimentais para tal afirmação. Em 1973, Bliss e colaboradores conseguiram verificar este fenômeno, por meio de experimentos com neurônios do hipocampo do cérebro de coelhos (17). Neste experimento, neurônios do hipocampo foram estimulados por um pulso de alta frequência por um pequeno intervalo de tempo. Eles observaram um acréscimo duradouro na resposta pós-sináptica desses neurônios que corroborava com o postulado de Hebb. Essa mudança duradoura foi denominada potenciação de longa duração (PLD) (17)(57). Em contraste, em 1992 Dudek e Bear observaram um fenômeno não previsto por Hebb, denominado depressão de longa duração (DLD) (18). Experimentalmente, eles verificaram um decréscimo persistente na intensidade da resposta pós-sináptica de neurônios hipocámpais quando estimulados por pulsos de baixa frequência aplicados em longos intervalos de tempo. Na Figura 2.6 são ilustrados estes mecanismos para indução da potenciação e depressão de longa duração.

Figura 2.6: Ilustração do mecanismo de indução da PLD e DLD em sinapses excitatórias. Ocorre PLD quando um pulso de alta frequência (100Hz) é aplicado em um curto intervalo de tempo (1s). Em contraste, ocorre DLD quando pulso de baixa frequência (2Hz) é aplicado em um grande intervalo de tempo (10 min).



FONTE: Adaptado de Dayan e Abbott (5).

Os dois experimentos abordados no parágrafo anterior foram realizados com neurônios com sinapses excitatórias. O principal e mais abundante neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central de mamíferos é o glutamato, que exerce um papel fundamental nos mecanismos bioquímicos da plasticidade sináptica (15). Para este neurotransmissor existem receptores especiais no terminal pós-sináptico: o N-metil-D-aspartato (NMDA) e o ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propiónico (AMPA). A quantidade destes receptores disponíveis afeta diretamente o fluxo de íons, principalmente Ca^{+2} para o interior do terminal pós-sináptico. A entrada de íons de cálcio desencadeia reações químicas complexas no neurônio pós-sináptico, que alteram a quantidade de receptores glutamatérgicos disponíveis, ocasionando mudanças na eficiência dessa sinapse (58),(59),(20).

A mudança na eficiência das sinapses em algumas regiões do cérebro, tais como hipocampo e neocórtex, depende também de alguns aspectos temporais. Experimentalmente, Levi e Stewart verificaram que a ordem temporal de pulsos de baixa e alta frequência eram

importantes. Eles observaram que ocorre PLD se um pulso de baixa frequência ocorre imediatamente antes de um pulso de alta frequência. Neste caso, foi observado que esta diferença de tempo entre os pulsos era menor que 20ms. No entanto, a inversão na ordem destes pulsos desencadeia DLD (60).

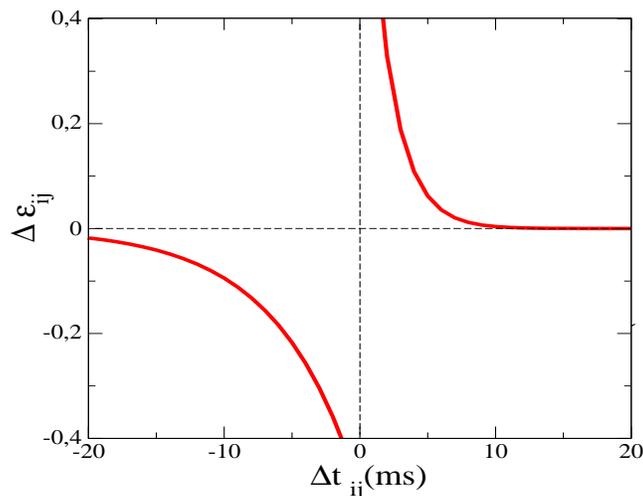
Em 1998 os neurocientistas Bi e Poo também observaram uma dependência temporal em seus experimentos envolvendo plasticidade sináptica (19). Nestes experimentos uma cultura de células do hipocampo de camundongos foram estimuladas e os seus tempos de disparos pré e pós-sinápticos foram contabilizados. Bi e Poo verificaram que a ordem temporal dos disparos dos neurônios pré e pós-sinápticos influenciavam substancialmente a direção da modificação nas sinapses. A Figura 2.7 ilustra os resultados deste experimento, onde o neurônio pré-sináptico (j) e o neurônio pós-sináptico (i) dispararam nos tempos t_j e t_i , respectivamente. Os valores de $\Delta t_{ij} = t_i - t_j$ representam a diferença entre os tempos de disparos destes neurônios e $\Delta \varepsilon_{ij}$ denota a mudança na intensidade da respectiva sinapse. Se um disparo pré-sináptico precede um pós-sináptico em um pequeno intervalo de tempo, ($0 < \Delta t_{ij} < 10\text{ms}$) ocorre PLD. Neste caso, esta sinapse tende a ser reforçada pois o primeiro neurônio atua de maneira cooperativa, participando no disparo do segundo. No entanto se $\Delta t_{ij} < 0$ ocorre DLD, pois o neurônio pré-sináptico dispara depois do segundo, e portanto, não auxilia em seu disparo. Esta plasticidade dependente do tempo de disparos, do inglês: spike timing dependent plasticity (STDP), já foi observada em sinapses excitatórias em várias regiões do cérebro (20).

A STDP rapidamente atraiu grande interesse pois é um modelo biologicamente plausível, com vantagens computacionais apesar de sua simplicidade (61). Neste modelo o incremento $\Delta \varepsilon_{ij}$ da eficiência sináptica pode ser escrito como:

$$\Delta \varepsilon_{ij} = \begin{cases} A_1 \exp(-\Delta t_{ij}/\tau_1) & \Delta t_{ij} \geq 0 \\ -A_2 \exp(\Delta t_{ij}/\tau_2) & \Delta t_{ij} < 0, \end{cases} \quad (2.16)$$

onde $A_1 = 1,0$, $A_2 = 0,5$, $\tau_1 = 1,8 \text{ ms}$ e $\tau_2 = 6,0 \text{ ms}$ (59),(38).

Figura 2.7: Mudança da eficiência sináptica em função do tempo entre disparos neuronais em sinapses excitatórias (STDP). Ocorre PLD se um disparo pré-sináptico precede um pós-sináptico ($\Delta t_{ij} = t_i - t_j > 0$). Ocorre DLD se $\Delta t_{ij} = t_i - t_j < 0$. Para $|\Delta t_{ij}| > 20\text{ms}$, os valores de $\Delta \varepsilon_{ij}$ são muito pequenos.



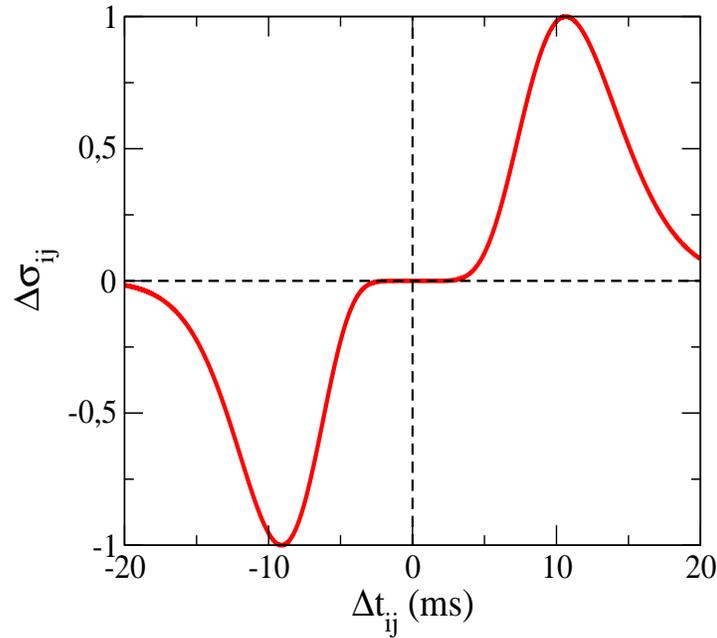
FONTE: Adaptado de Bi e Poo (19).

Diversas observações experimentais demonstram a existência desta dependência temporal na plasticidade sináptica (STDP), em outras regiões do cérebro além do hipocampo (20),(61). Algumas destas evidências também englobam sinapses inibitórias(62),(21).

Os mecanismos de plasticidade observados em sinapses inibitórias apresentam-se mais complexos do que para as sinapses excitatórias e ainda não são completamente explicados (20). Nas áreas corticais, cerca de 20% dos neurônios são inibitórios e possuem diferentes papéis funcionais, como processamento sensorial e controle da sincronização neuronal (62). Existem algumas evidências experimentais de dependência temporal na plasticidade em sinapses inibitórias em diversas regiões, tais como, no córtex e cerebelo (20). Dentre estas, destaca-se a observação experimental de Haas e colaboradores que relatam uma mudança na intensidade das conexões inibitórias do córtex entorrinal em função do tempo entre disparos dos neurônios pré e pós-sinápticos (iSTDP) (21). Na Figura 2.8 é ilustrado o resultado deste experimento, onde pode ser observado que ocorre PLD máxima

se um disparo pré precede um pós-sináptico para valores de $\Delta t_{ij} \approx +10\text{ms}$. Neste caso, a atuação do primeiro neurônio inibitório provoca um pequeno atraso no disparo do segundo, e assim, esta sinapse é reforçada. No entanto, para valores negativos Δt_{ij} ocorre DLD, pois o disparo do neurônio pré-sináptico não influencia a dinâmica do segundo.

Figura 2.8: Mudança da eficiência sináptica em função do tempo entre disparos neuronais em sinapses inibitórias (iSTDP). Ocorre PLD se um disparo pré-sináptico precede um pós-sináptico quando $\Delta t_{ij} = t_i - t_j \approx +10\text{ms}$. Para $\Delta t_{ij} = t_i - t_j < 0$ ocorre DLD. Para $\Delta t_{ij} \approx 0$ ou $|\Delta t_{ij}| > 20\text{ms}$, os valores de $\Delta\sigma_{ij}$ são muito pequenos.



FONTE: Adaptado de Haas et. al (21).

Neste modelo de plasticidade, a intensidade do acoplamento inibitório σ_{ij} é modificado dependendo do tempo entre os disparos dos neurônios pré e pós-sináptico (Equação 2.17) (21),(63),(64).

$$\Delta\sigma_{ij} = \frac{g_0}{g_{\text{norm}}} \alpha^\beta |\Delta t_{ij}| \Delta t_{ij}^{\beta-1} \exp(-\alpha |\Delta t_{ij}|), \quad (2.17)$$

onde $\Delta t_{ij} = t_i - t_j = t_{\text{pos}} - t_{\text{pre}}$, g_0 é um fator de escala que representa a mudança na

condutância das sinapses inibitórias, $g_{\text{norm}} = \beta^\beta \exp(-\beta)$ é uma constante de normalização. Outros parâmetros do modelo são: $g_0 = 0,02$, $\beta = 10,0$, $\alpha = 0,94$ se $\Delta t_{ij} > 0$ e $\alpha = 1,1$ se $\Delta t_{ij} < 0$.

2.4 Estudo da sincronização: parâmetro de ordem de Kuramoto.

O fenômeno da sincronização está relacionado a uma vasta gama de fenômenos naturais que vão desde processos metabólicos em nossas células até as mais altas atividades cognitivas (52). No entanto, os primeiros estudos sobre sincronização de sistemas datam de meados do século XVII, com trabalhos do cientista holandês Christiaan Huygens (1629–1695). Ele observou que dois relógios de pêndulo dispostos em um mesmo suporte apresentavam um movimento sincronizado, ou seja, suas oscilações coincidiam perfeitamente (53). Após Huygens, diversos pesquisadores realizaram investigações que vão desde as células cardíacas até o piscar de comunidades de vaga-lumes (52).

Para o estudo da sincronização de redes compostas por neurônios, cada elemento é descrito em termos de uma variável que evolui no tempo. Neste caso, cada neurônio comporta-se como um oscilador, pois quando a sua variável associada atinge um certo limiar, este emite um pulso (potencial de ação), e retorna para seu estado de repouso (54).

A sincronização de disparos neuronais pode ser uma importante propriedade para o entendimento de algumas doenças no cérebro, tais como, a mal de Parkinson e a epilepsia. Algumas destas enfermidades são caracterizadas por uma acentuada sincronização neuronal (10),(11). No entanto, a sincronização neuronal em determinadas áreas do cérebro é fundamental para o funcionamento motor e processamento de informações sensoriais (13).

Para o diagnóstico da sincronização de disparos neuronais foi utilizado o parâmetro de ordem de Kuramoto (R). Em meados da década de 1970, Yoshiki Kuramoto analisou a sincronização de um conjunto de N osciladores com frequências ω_i intrínsecas, acoplados

por meio do seno da diferença entre suas fases (Equação 2.18) (54),(55),(56),

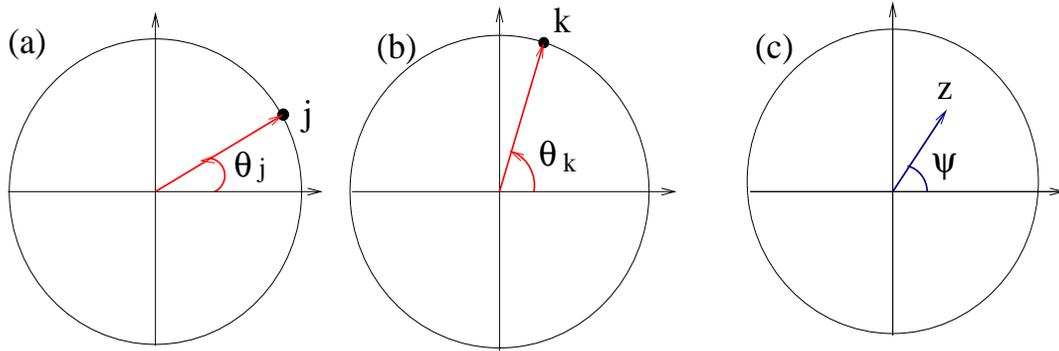
$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{\varepsilon}{N} \sum_{j=1}^N \text{sen}(\theta_j - \theta_i), \quad (2.18)$$

onde ε é a intensidade do acoplamento e o estado do i -ésimo oscilador é representado pela sua fase θ_i , a qual pertence ao intervalo $[0, 2\pi]$. Esta situação pode ser analisada em um círculo unitário no plano complexo, onde θ é o ângulo no sentido anti-horário entre o eixo real e o vetor com extremidade na circunferência $|z|$ (Figura 2.9 a,b). Para medir o grau de sincronização de um grupo de osciladores (neurônios) pode ser usado o parâmetro de ordem de Kuramoto (R) definido pela Equação 2.19 (54),(55),(56).

$$R(t)e^{i\psi(t)} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N e^{i\theta_j(t)}, \quad (2.19)$$

onde $\theta_j(t) = 2\pi \frac{t - t_{j,m}}{t_{j,m+1} - t_{j,m}}$ é a fase do neurônio j , com $t_{j,m} < t < t_{j,m+1}$. O instante de tempo $t_{j,m}$ denota o m -ésimo disparo do neurônio j e $\psi(t)$ é a média das fases de todos os neurônios. Valores de $R = |z| \approx 1$ correspondem a um regime sincronizado, enquanto que um estado não sincronizado é associado a valores $R \approx 0$. Na Figura 2.9c é ilustrado o parâmetro de ordem para dois neurônios j e k , onde ψ é a média das fases desses neurônios e o módulo do número complexo z indica o grau de sincronização do sistema.

Figura 2.9: Ilustração do cálculo do parâmetro de ordem de Kuramoto (R) para dois neurônios j e k . (a) θ_j representa a fase do neurônio j . (b) θ_k representa a fase do neurônio k . (c) O módulo do número complexo z é o parâmetro de ordem de Kuramoto e ψ é a média das fases dos neurônios j e k .



FONTE: Adaptado de (56).

Capítulo 3

Plasticidade em redes neuronais com sinapses excitatórias

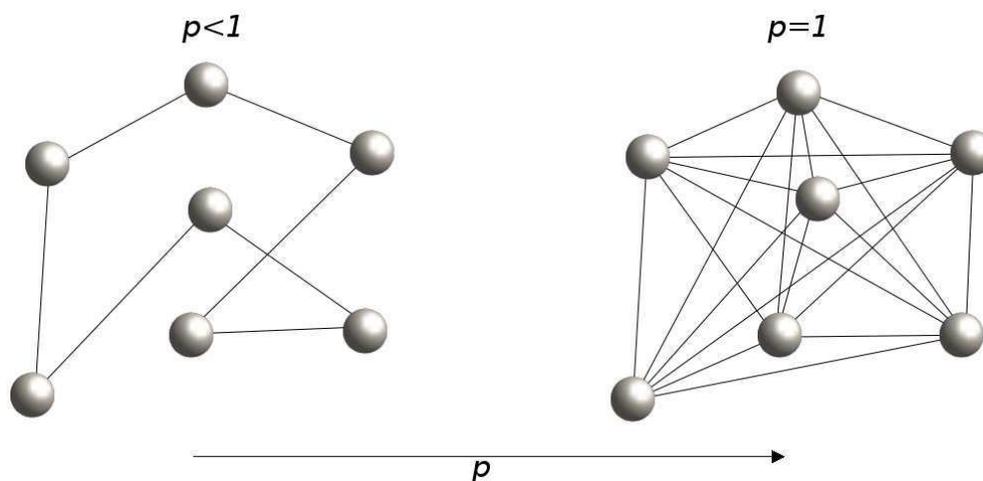
Neste capítulo são apresentados os resultados publicados nos artigos científicos: *Sincronização de disparos em redes neuronais com plasticidade sináptica*, Revista Brasileira de Ensino de Física (2015) e *Effects of the spike timing-dependent plasticity on the synchronisation in a random Hodgkin-Huxley neuronal network*, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation (2016). Nestes trabalhos foi empregado um modelo de plasticidade sináptica dependente do tempo entre disparos (STDP) em redes neuronais excitatórias no modelo de Hodgkin-Huxley com topologia global e aleatória, respectivamente. Os resultados demonstram que a STDP pode melhorar a sincronização neuronal em alguns casos, e isto pode ser intensificado com a presença de uma perturbação externa. Alguns destes resultados podem ser relacionados com as conclusões obtidas por Popovych e colaboradores, que utilizaram redes com topologia global para suas simulações (38). Além disso, foram analisados os tempos médios de disparos e foi encontrada uma probabilidade crítica de conexão, onde a configuração inicial da rede neuronal torna-se importante.

3.1 Resultados das simulações sem plasticidade sináptica

Nesta seção são apresentados alguns resultados obtidos em simulações realizadas em redes neuronais com topologias aleatória e global sem o mecanismo de plasticidade sináptica. Neste caso, a intensidade das conexões sinápticas entre os neurônios são fixas com o passar do tempo. Também foram comparados o comportamento do sistema em relação a sincronização de disparos quando é inserida uma perturbação externa.

Na Figura 3.1 é ilustrada uma rede neuronal aleatória, onde cada conexão depende de uma probabilidade p ($p < 1$), e outra global onde todos os neurônios estão interconectados. Este último corresponde ao caso de uma rede aleatória com probabilidade de conexão $p = 1$, onde cada neurônio interage com todos os outros neurônios da rede.

Figura 3.1: Representação esquemática de redes em que cada neurônio é conectado com outros com uma probabilidade de conexão p .



FONTE: Adaptado de Borges, 2016 (23).

Para ambos os tipos de rede consideradas, as sinapses são químicas e excitatórias, cujas intensidades podem ser modificadas pelo modelo de plasticidade adotado (STDP).

As conexões sinápticas com intensidades ε_{ij} , são unidirecionais e ligam o neurônio pré-sináptico j ao pós-sináptico i . A intensidade das conexões iniciais entre os $N = 100$ neurônios na rede foram distribuídas em uma Gaussiana com média $\bar{\varepsilon}_{ij}^{Inicial} = 0,1$ e desvio padrão $DP = 0,02$. Para a situação sem plasticidade não ocorrem alterações nos valores de ε_{ij} , ou seja, a intensidade das conexões permanecem fixas. Assim o potencial de membrana de cada neurônio na rede é descrito como:

$$C\dot{V}_i = I_i - g_K n^4 (V_i - E_K) - g_{Na} m^3 h (V_i - E_{Na}) - g_L (V_i - E_L) + \frac{(V_r - V_i)}{\omega} \sum_{j=1}^N \varepsilon_{ij} s_j, \quad (3.1)$$

onde V_i é o potencial de membrana do neurônio i ($i = 1, \dots, N$), I_i é a densidade de corrente ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) distribuída aleatoriamente no intervalo $[9, 0; 10, 0]$, ω é o número médio de sinapses na rede, $V_r = 20\text{mV}$ é o potencial reverso excitatório e a variável s_j descreve o potencial pós-sináptico do neurônio j .

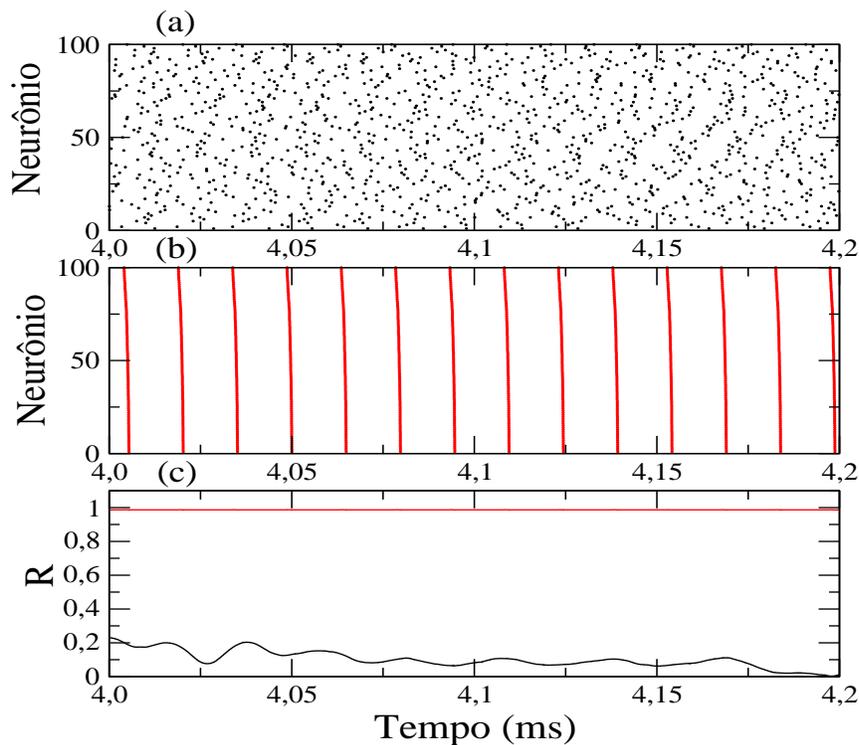
Nas Figuras 3.2a e 3.2b são apresentados os instantes em que ocorrem disparos neuronais, para os casos de uma rede aleatória com poucas conexões ($p = 0,1$) e para uma rede global ($p = 1$). Visualmente, podemos verificar que o segundo caso, apresenta uma forte sincronização. Este fato pode ser quantificado na Figura 3.2c, onde são mostrados o comportamento do parâmetro de ordem em função do tempo ($R(t)$), para cada um dos casos. O parâmetro de ordem médio \bar{R} é definido como a média temporal de $R(t)$, conforme a Equação 3.2:

$$\bar{R} = \frac{1}{t_2 - t_1} \sum_{t=t_1}^{t_2} R(t), \quad (3.2)$$

onde $t_2 - t_1$ é o intervalo de tempo observado. Portanto, um estado sincronizado corresponde a $\bar{R} \approx 1$, e o não sincronizado a $\bar{R} < 1$.

Pode-se retirar um sistema do estado sincronizado inserindo um ruído ou uma

Figura 3.2: Instantes em que ocorrem potenciais de ação (disparos) dos neurônios na rede. (a) Para probabilidade de conexão $p = 0,1$ (não sincronizado). (b) Para $p = 1,0$ (rede global). (c) Parâmetro de ordem em função do tempo correspondentes a $p = 0,1$ (linha preta) e $p = 1,0$ (linha vermelha).



FONTE: Adaptado de Borges, 2016 (23).

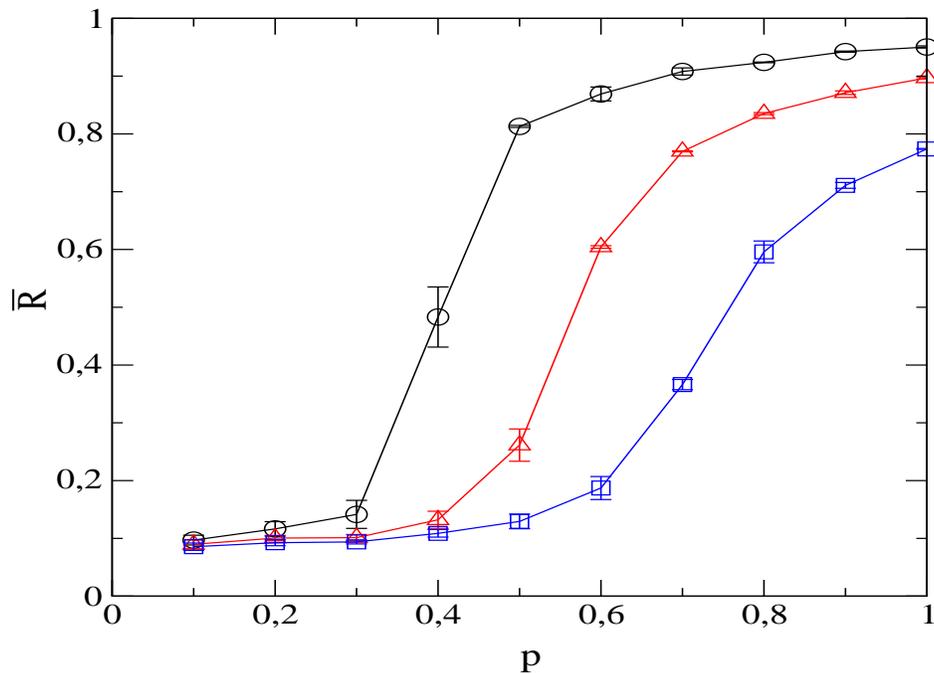
perturbação externa. Com o objetivo de reduzir a sincronização em um sistema como o da Figura 3.2b foi adicionada uma perturbação externa Γ_i de intensidade constante γ . Esta perturbação foi inserida no sistema de maneira aleatória com objetivo de desordenar os tempos de disparos neuronais. Cada neurônio recebeu em média uma perturbação a cada 14 ms, onde este valor é aproximadamente igual ao intervalo entre disparos para o caso sem

perturbação. Assim, a equação 3.1 é reescrita como:

$$C\dot{V}_i = I_i - g_K n^4 (V_i - E_K) - g_{Na} m^3 h (V_i - E_{Na}) - g_L (V_i - E_L) + \frac{(V_r - V_i)}{\omega} \sum_{j=1}^N \varepsilon_{ij} s_j + \Gamma_i. \quad (3.3)$$

O efeito de supressão da sincronização devido a perturbação externa em simulações sem plasticidade sináptica, é apresentado na Figura 3.3. Observa-se que o acréscimo da intensidade de γ contribui para um regime não sincronizado e mesmo para redes com probabilidade de conexão alta ($p \approx 1$) ocorre um decréscimo no valor de \bar{R} quando comparado ao caso sem perturbação.

Figura 3.3: Parâmetro de ordem médio em função da probabilidade de conexão p sem plasticidade sináptica (STDP) para $N = 100$, com perturbação externa com intensidades $\gamma = 0$ (círculos pretos), $\gamma = 5$ (triângulos vermelhos), e $\gamma = 10$ (quadrados azuis). As barras representam o desvio-padrão entre 15 repetições.



FONTE: Adaptado de Borges, 2016 (23).

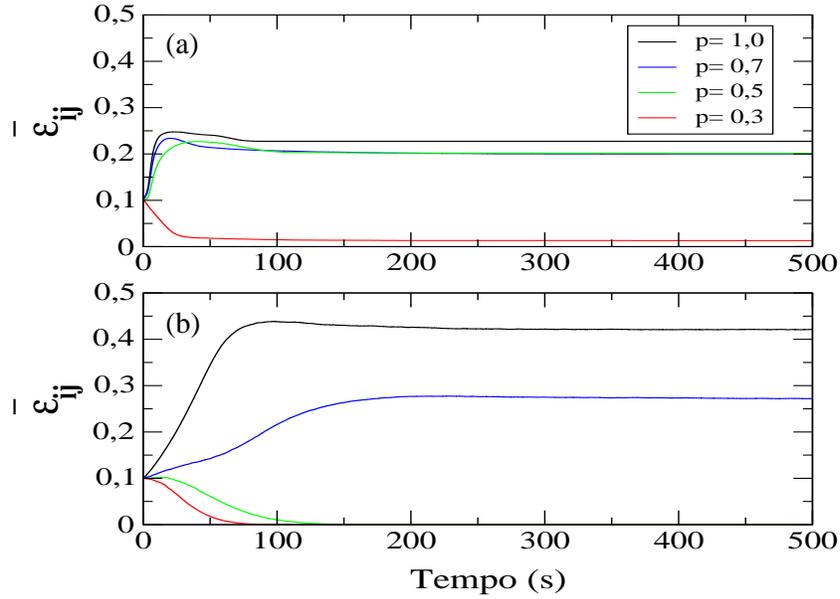
3.2 Resultados das simulações com plasticidade sináptica

Nesta seção são apresentados os resultados obtidos em simulações considerando a evolução temporal das conexões sinápticas (ε_{ij}), devido ao mecanismo de plasticidade sináptica. Também são comparados estes resultados aos obtidos na seção anterior com e sem a atuação de uma perturbação externa.

Na Figura 3.4 são apresentados o comportamento do acoplamento médio $\bar{\varepsilon}_{ij}$ em função do tempo para alguns valores de γ e de probabilidade de conexão p . Na Figura 3.4a não houve aplicação de perturbação externa. Neste caso, as alterações observadas em ($\bar{\varepsilon}_{ij}$) são devido somente a STDP. Na Figura 3.4b, além da STDP, foi inserida uma perturbação com intensidade $\gamma = 5,0\mu A/cm^2$. Pode-se observar que atuação da STDP combinada com uma perturbação desencadeia maiores modificações na intensidade de $\bar{\varepsilon}_{ij}$ quando comparado ao caso anterior. Se a rede neuronal possui poucas sinapses iniciais, ou seja, a probabilidade de conexão p entre dois neurônios é pequena, os valores de $\bar{\varepsilon}_{ij}$ convergem para um regime fracamente acoplado. No entanto, se a rede neuronal for suficientemente densa, observa-se um regime fortemente acoplado. Por exemplo, se considerarmos os casos para $p = 0,7$ e $p = 1,0$ temos um incremento de 34,7% e 85% nos valores de $\bar{\varepsilon}_{ij}$, respectivamente.

Este mecanismo de enfraquecimento ou fortalecimento das conexões sinápticas em função da inserção da STDP e perturbação externa, pode ser relacionado à sincronização dos disparos neuronais na rede. Na Figura 3.5 são apresentados os valores do parâmetro de ordem médio de Kuramoto (\bar{R}) em função da probabilidade de conexão p e da intensidade da perturbação γ . Em cada uma destas figuras são comparadas as simulações com e sem STDP. Na Figura 3.5a observa-se um aumento dos valores de \bar{R} devido exclusivamente a STDP. Para os valores de $p = 0,7$ e $p = 1,0$, por exemplo, existe um acréscimo de 5,9% e 3,1% nos valores de \bar{R} , respectivamente. No entanto, quando é inserido uma perturbação,

Figura 3.4: Acoplamento médio em função do tempo para alguns valores de γ e probabilidade de conexão p . A intensidade das conexões sinápticas iniciais são distribuídas normalmente com média $\bar{\varepsilon}_{ij}^{Inicial} = 0,1$ e desvio padrão $DP = 0,02$. (a) $\gamma = 0$. (b) $\gamma = 5,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$.

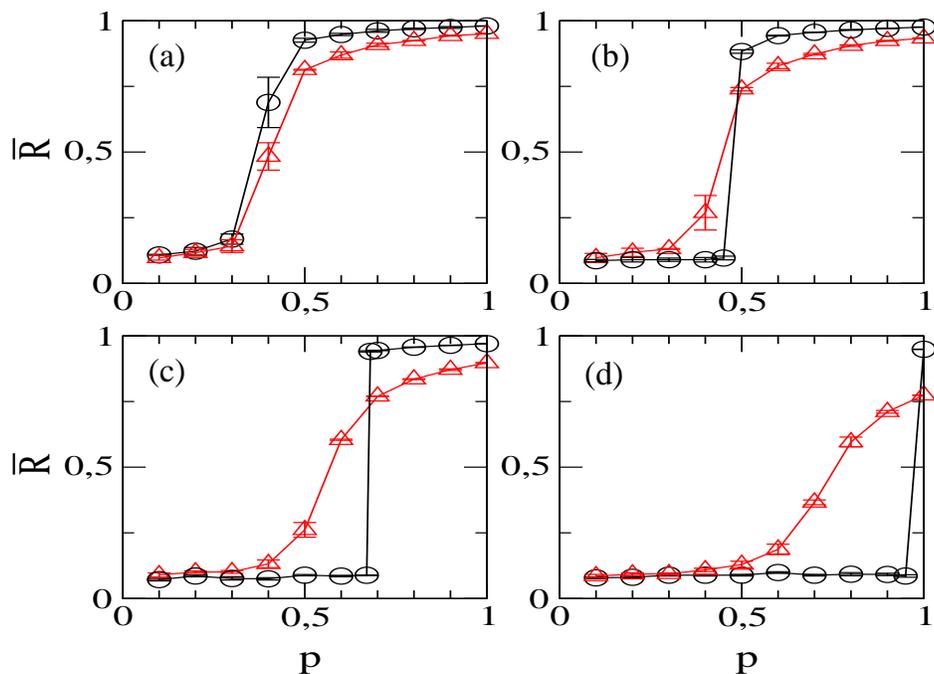


FONTE: Adaptado de Borges, 2016 (23).

ocorre um acréscimo na diferença entre valores de \bar{R} conforme Figuras 3.5b, 3.5c e 3.5d. Observa-se na Tabela 3.1 que a diferença nos valores de \bar{R} pode chegar a 22,7% para $p = 0,7$ quando $\gamma = 5,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$, e 22,6% para $p = 1,0$ quando $\gamma = 10,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$.

Estes fatos demonstram que a combinação de plasticidade sináptica e intensidades moderadas de perturbação externa contribuem para o surgimento de um regime sincronizado de disparos. Na Tabela 3.1 também pode-se observar que, à medida que se aumenta o valor de γ , considerando o mesmo valor de p , a diferença (%) nos valores de \bar{R} aumenta. Porém, valores altos de perturbação, por exemplo $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$, perturbam o sistema suprimindo a sincronização de disparos neuronais quando a rede possui poucas conexões iniciais ($p < 1,0$). Somente para redes com $p \approx 1,0$ apresentam valores de \bar{R} superiores quando comparados ao caso sem STDP.

Figura 3.5: Parâmetro de ordem médio em função da probabilidade de conexão p com STDP (círculos pretos) e sem STDP (triângulos vermelhos). (a) $\gamma = 0,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$ (b) $\gamma = 3,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$ (c) $\gamma = 5,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$ (d) $\gamma = 10,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$.



FONTE: Adaptado de Borges, 2016 (23).

Tabela 3.1: Acréscimo (%) no parâmetro de ordem médio (\bar{R}) em função do aumento da intensidade de $\gamma(\mu\text{A}/\text{cm}^2)$ para alguns valores de probabilidade de conexão p .

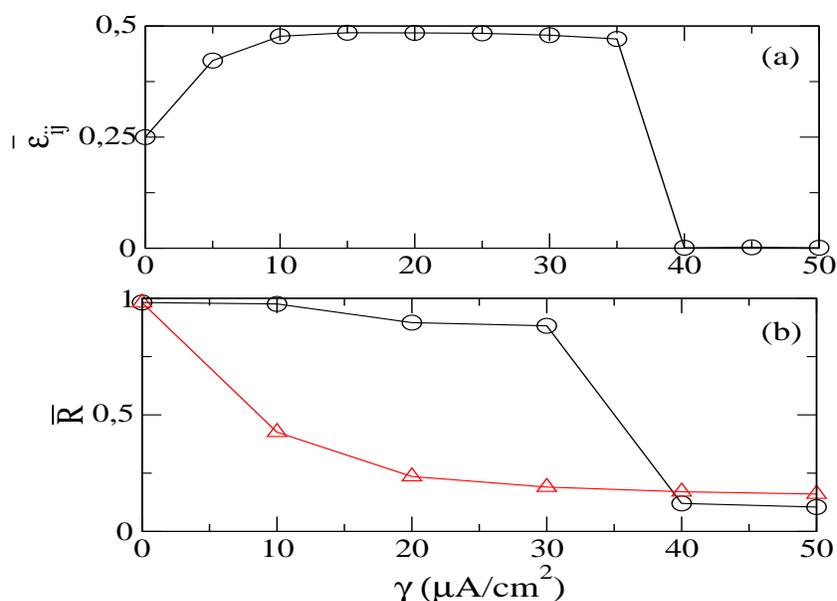
γ	$p = 0,7$	$p = 0,8$	$p = 0,9$	$p = 1,0$
0,0	5,9%	4,9%	3,4%	3,1%
3,0	9,6%	6,6%	5,1%	4,6%
5,0	22,7%	14,6%	10,6%	8,2%
10,0	-	-	-	22,6%

FONTE: O autor.

Na Figura 3.6a observa-se que para redes com topologia global ($p = 1$), o acoplamento médio sofre um acréscimo para os casos com plasticidade sináptica e intensidades adequadas de perturbação externa. Para perturbações de maior intensidade ($\gamma > 35\mu\text{A}/\text{cm}^2$), a rede neuronal evolui perdendo todas suas conexões. Na Figura 3.6b

é apresentado o comportamento do parâmetro de ordem médio em função da intensidade de γ para os casos com e sem STDP. Observa-se uma melhora na sincronização do sistema quando ocorre a combinação de plasticidade de intensidades moderadas de perturbação externa. No entanto, o sistema evolui para um estado não sincronizado quando as perturbações tornam-se muito intensas.

Figura 3.6: (a) Acoplamento médio excitatório ε , (b) Parâmetro de ordem médio em função da intensidade da perturbação externa γ , onde os círculos pretos (triângulos vermelhos) correspondem as simulações com STDP (sem STDP).



FONTE: Adaptado de Borges, 2015 (22).

Nas simulações com a presença de plasticidade sináptica e perturbação externa, foi observado uma transição abrupta entre os regimes não sincronizado e sincronizado conforme Figuras 3.5b, 3.5c e 3.5d. Ela ocorre nas vizinhanças de uma probabilidade de conexão crítica p_c . Esta foi determinada pela análise dos tempos médios de disparos entre todos os neurônios na rede (Figura 3.7). Na Figura 3.7a observa-se os acréscimos (potenciação) e decréscimos (depressão, em valor absoluto), das intensidades das conexões sinápticas entre os neurônios i e j em função de Δt_{ij} . Foi observado uma interseção

nas curvas de potenciação e depressão para $\Delta t_{ij} \approx 1,8\text{ms}$. Para valores pequenos entre os tempos de disparos, ($\Delta t_{ij} < 1,8\text{ms}$), foi observado que a intensidade da potenciação sináptica é superior ao da depressão (em módulo). Portanto, neste caso, as conexões da rede neuronal tendem a se fortalecer. No entanto, para valores de Δt_{ij} superiores a $1,8\text{ms}$ a situação inversa ocorre. Neste caso, a intensidade da depressão sináptica é superior ao da potenciação o que ocasiona um enfraquecimento das conexões da rede neuronal.

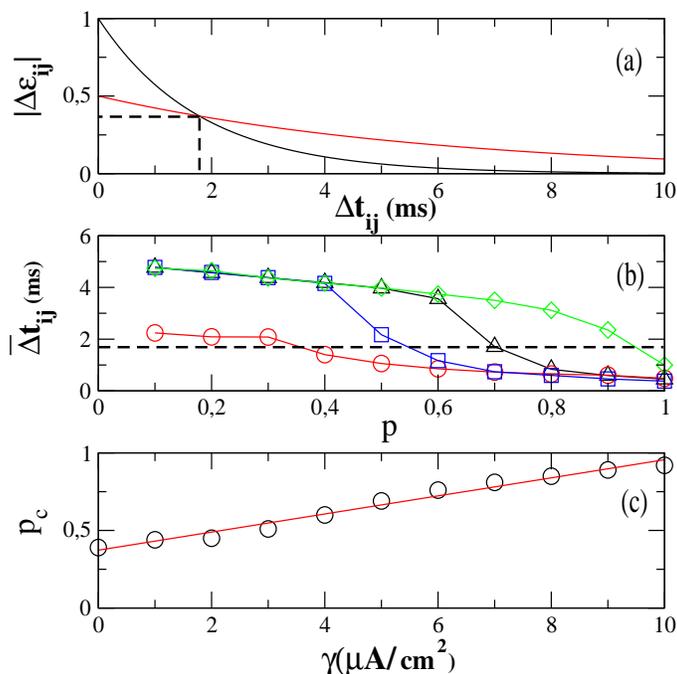
Na Figura 3.7b é apresentado o comportamento dos tempos médios de disparos entre todos os neurônios na rede em função da probabilidade de conexão p e da intensidade da perturbação externa γ . Os valores de p_c para cada caso, são aproximadamente os valores de p onde as curvas de $\bar{\Delta t}_{ij}$ cruzam a reta tracejada que corresponde a $\Delta t_{ij} = 1,8\text{ms}$. Também foi observado que os valores de p_c crescem de forma linear em função de γ (Figura 3.7c).

No entanto, existe um pequeno intervalo de valores de probabilidade de conexão p para os quais observa-se uma alternância no comportamento assintótico do acoplamento médio ($\bar{\varepsilon}_{ij}$), entre um regime desconectado e um fortemente acoplado. Na Figura 3.8 é ilustrado um exemplo de um destes casos para $p = 0,47$ e $\gamma = 3,0\mu\text{A}/\text{cm}^2$.

Os comportamentos observados na Figura 3.8 para o mesmo valor de parâmetro dependem da condição inicial do sistema. Esta pode modificar algumas características do sistema, como as intensidades dos acoplamentos iniciais, a frequência de disparos de cada neurônio e os potenciais de membrana iniciais. No entanto, observou-se que a configuração inicial da rede neuronal era o fator mais relevante para a sua evolução temporal. Esta leva em conta a definição de quais neurônios serão os pré e pós-sinápticos e suas respectivas frequências que dependem do valor de I_i .

Na Figura 3.9 é ilustrada uma configuração inicial da rede neuronal onde existe uma parcela das sinapses conectando neurônios com frequências baixas (círculos verdes) a outros com frequências altas (círculos amarelos). Esta diferença entre as frequências dos neurônios pré e pós-sinápticos tem influência no comportamento assintótico dos acopla-

Figura 3.7: (a) Módulo dos valores de $\Delta\varepsilon_{ij}$ como função do tempo de disparos entre os neurônios pré e pós-sinápticos (STDP). As curvas são de potenciação (linha preta) e depressão (linha vermelha). (b) Tempo médio entre disparos em função da probabilidade de conexão p para $\gamma = 0$ (círculos vermelhos), $\gamma = 3$ (quadrados azuis), $\gamma = 5$ (triângulos pretos) e $\gamma = 10$ (losangos verdes). A linha tracejada corresponde ao valor de $\Delta t_{ij} = 1,8$ ms em que ocorre interseção nas curvas de potenciação e depressão. (c) Probabilidade crítica p_c como função da intensidade da perturbação externa γ . A equação do ajuste linear é dada por $p_c = 0,06\gamma + 0,37$.

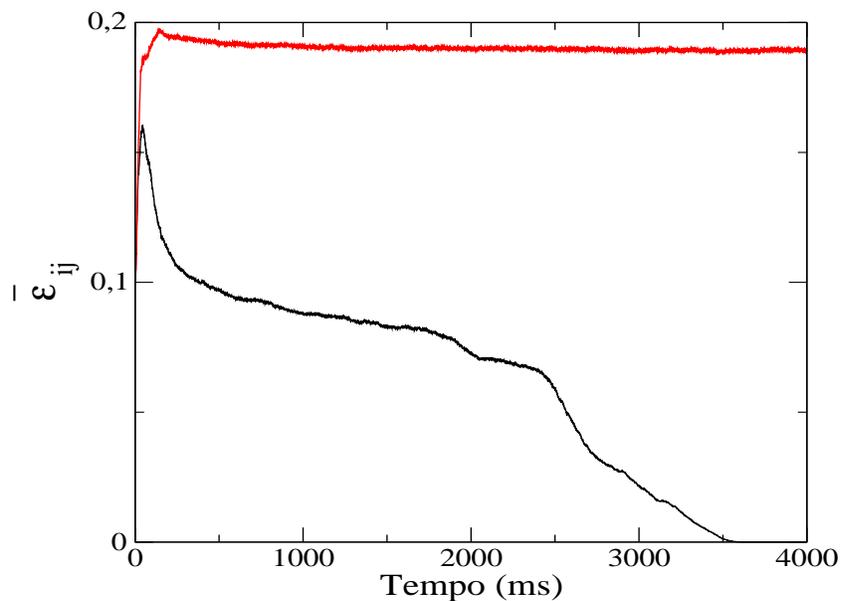


FONTE: Adaptado de Borges, 2016 (23).

mentos sinápticos e na sincronização do sistema.

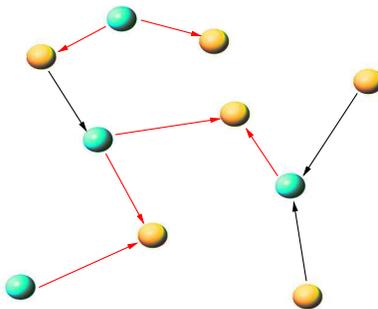
Pode-se observar na Figura 3.10, que se existe uma parcela significativa de sinapses conectando neurônios com baixas frequências (NBF) à aqueles com frequências altas (NAF), a intensidade destas ligações tendem a diminuir devido a depressão sináptica promovida pela STDP e é acentuada pela inserção de perturbação externa. Isto deve-se ao fato de que, neurônios com frequências baixas tendem a disparar depois daqueles com frequências mais altas. No entanto, observa-se o fortalecimento das conexões se existe uma maior quantidade de NAF como neurônios pré-sinápticos.

Figura 3.8: Acoplamento médio ($\bar{\varepsilon}_{ij}$) em função do tempo considerando a probabilidade de conexão $p = 0,47$ e $\gamma = 3,0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. A intensidade das conexões sinápticas iniciais são distribuídas normalmente com média $\bar{\varepsilon}_{ij}^{inicial} = 0,1$ e desvio padrão $DP = 0,02$. O comportamento de ($\bar{\varepsilon}_{ij}$) depende da configuração inicial da rede neuronal e evolui para um regime fortemente acoplado (curva em vermelho) ou um regime fracamente acoplado (curva em preto).



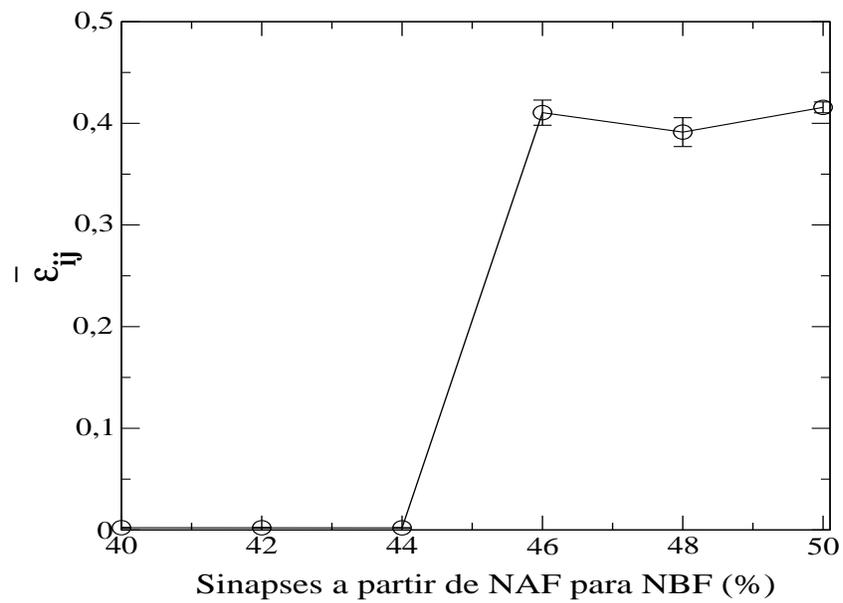
FONTE: O autor.

Figura 3.9: Ilustração das conexões sinápticas entre neurônios com frequências de disparos baixas e altas. Os círculos verdes representam neurônios disparando com frequências baixas e os amarelos neurônios com frequências altas.



FONTE: Adaptado de Borges, 2016 (23).

Figura 3.10: Acoplamento médio ($\bar{\epsilon}_{ij}$) em função da porcentagem (%) das conexões com neurônios pré-sinápticos (i) com alta frequência (NAF) e neurônios pós-sinápticos (j) com baixa frequência (NBF) para $p = 0,47$ e $\gamma = 3,0$.



FONTE: Adaptado de Borges, 2016 (23).

Capítulo 4

Plasticidade em redes neuronais com sinapses excitatórias e inibitórias

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos em simulações da dinâmica de redes neuronais excitatórias e inibitórias, levando-se em conta a plasticidade sináptica em cada tipo de sinapse. Este trabalho intitulado “*Spike timing-dependent plasticity induces complexity in the brain*” foi submetido para publicação: Physical Review E (2016).

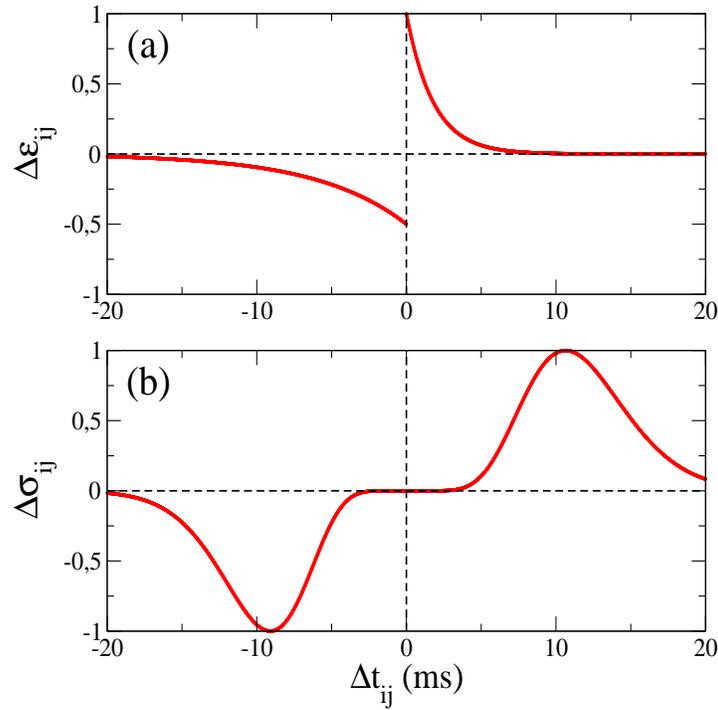
4.1 Plasticidade dependente do tempo em sinapses inibitórias.

Além da plasticidade em sinapses excitatórias utilizada no capítulo anterior, foi também analisado o efeito das sinapses inibitórias com plasticidade na sincronização de disparos. Neste modelo de plasticidade, proposto por Haas e colaboradores, a intensidade do acoplamento inibitório (σ_{ij}) é modificado dependendo do tempo entre os disparos dos neurônios pré e pós-sináptico (Equação 4.1)(21),(63),(64).

$$\Delta\sigma_{ij} = \frac{g_0}{g_{\text{norm}}} \alpha^\beta |\Delta t_{ij}| \Delta t_{ij}^{\beta-1} \exp(-\alpha |\Delta t_{ij}|), \quad (4.1)$$

onde $\Delta t_{ij} = t_i - t_j = t_{\text{pos}} - t_{\text{pre}}$, g_0 é um fator de escala que representa a mudança na condutância das sinapses inibitórias, $g_{\text{norm}} = \beta^\beta \exp(-\beta)$ é uma constante de normalização. A Figura 4.1b apresenta a curva obtida a partir da Equação 4.1 para $g_0 = 0,02$, $\beta = 10,0$, $\alpha = 0,94$ se $\Delta t_{ij} > 0$ and $\alpha = 1,1$ se $\Delta t_{ij} < 0$.

Figura 4.1: Modificação na intensidade das sinapses em função do tempo entre disparos. (a) Sinapses excitatórias (eSTDP) e (b) Sinapses inibitórias (iSTDP).



FONTE: Adaptado de Borges, (24).

De modo análogo ao caso da STDP, a intensidade do acoplamento inibitório foi atualizado pela equação 4.2:

$$\sigma_{ij} \rightarrow \sigma_{ij} + 10^{-3} \Delta\sigma_{ij}. \quad (4.2)$$

A intensidade do acoplamento inicial excitatório ($\varepsilon_{ij}^{\text{Inicial}}$) foi distribuído normalmente com média e desvio-padrão 0,25 e 0,02, respectivamente. Na evolução dos pesos dessas conexões, as suas intensidades ε_{ij} foram mantidas no intervalo $[0; 0,5]$. Para as sinapses inibitórias, a intensidade das conexões iniciais ($\sigma_{ij}^{\text{Inicial}}$) também foram distribuídas normalmente com mesmo desvio-padrão, porém com média σ_M . Os valores das intensidades das conexões inibitórias foram mantidas em $[0, 2\sigma_M]$.

Nas simulações foi adotada uma rede globalmente conectada com $N = 200$ neurônios. Destes, foi considerado que 80% deles ($N_{\text{Exc}} = 160$ neurônios) são excitatórios e os 20% restantes são inibitórios ($N_{\text{Inib}} = 40$). Assim, a equação diferencial que descreve o potencial de membrana do neurônio i na rede com sinapses excitatórias e inibitórias é dada por:

$$C\dot{V}_i = I_i - g_K n^4 (V_i - E_K) - g_{\text{Na}} m^3 h (V_i - E_{\text{Na}}) - g_L (V_i - E_L) + \frac{(V_r^{\text{Exc}} - V_i)}{\omega_{\text{Exc}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{Exc}}} \varepsilon_{ij} s_j + \frac{(V_r^{\text{Inib}} - V_i)}{\omega_{\text{Inib}}} \sum_{j=1}^{N_{\text{Inib}}} \sigma_{ij} s_j + \Gamma_i, \quad (4.3)$$

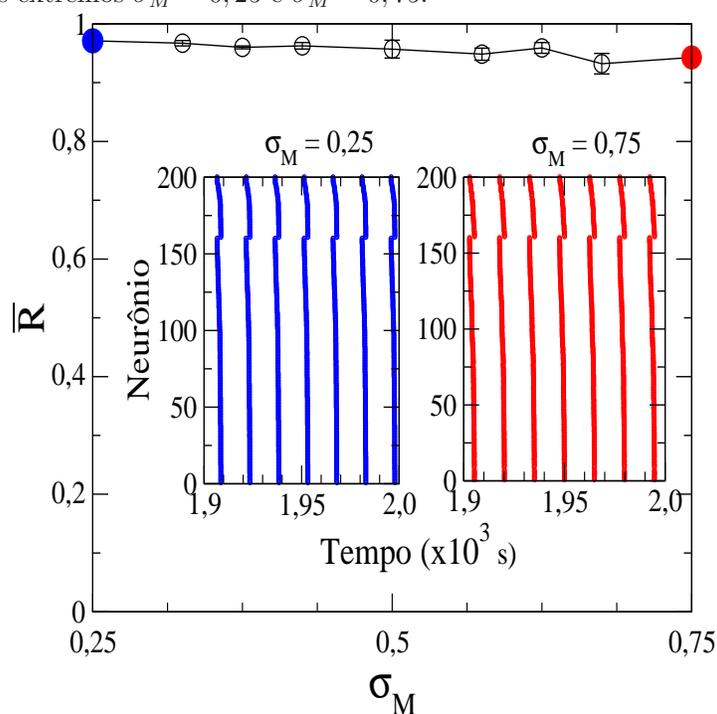
onde V_i é o potencial de membrana do neurônio i ($i = 1, \dots, N$), I_i é a densidade de corrente aleatoriamente distribuída no intervalo $[9, 0, 10, 0]$, ω_{Exc} (ω_{Inib}) é o número de sinapses excitatórias (inibitórias) que chegam ao neurônio i e ε_{ij} (σ_{ij}) é a intensidade do acoplamento excitatório (inibitório) a partir do neurônio pré-sináptico j ao pós-sináptico i . A perturbação externa Γ_i , de intensidade constante γ e a função $s_i(t)$ (potencial pós-sináptico) foram inseridos na Equação 4.3 de forma análoga ao caso de somente sinapses excitatórias (Cap. 3).

4.2 Caso sem perturbação externa

Nesta seção são apresentados os resultados obtidos nas simulações sem a influência de perturbações externas ($\gamma = 0$). Neste caso, todas as mudanças observadas na dinâmica

do sistema são induzidas pelos modelos de plasticidade sináptica. Na Figura 4.2, é apresentado o comportamento do sistema em relação à sincronização de disparos para o caso da rede neuronal sem plasticidade. Observa-se pelos valores do parâmetro de ordem (\bar{R}) e pelas figuras inseridas ($\sigma_M = 0,25$ e $\sigma_M = 0,75$), que o sistema está fortemente sincronizado mesmo quando aumenta-se a influência das sinapses inibitórias.

Figura 4.2: Parâmetro de ordem médio em função da intensidade média das sinapses inibitórias σ_M , para o caso sem plasticidade. Os círculos e barras representam a média e o desvio padrão entre 30 repetições. As figuras inseridas representam os tempos de disparos de cada neurônio para os dois casos extremos $\sigma_M = 0,25$ e $\sigma_M = 0,75$.

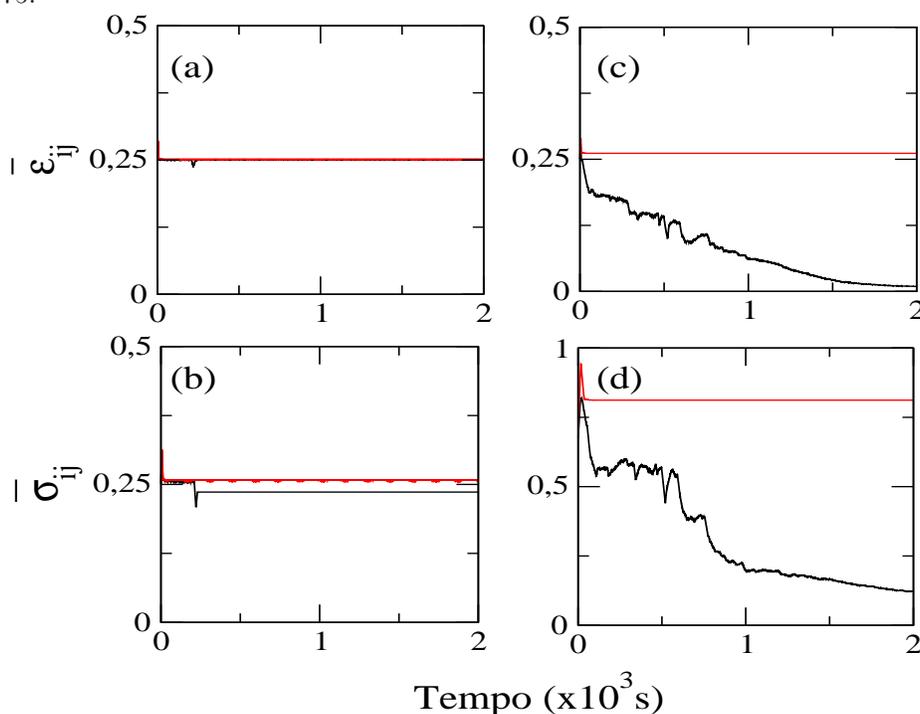


FONTE: O autor.

Para o caso com plasticidade em ambas as conexões (excitatórias e inibitórias), a influência das inibitórias torna-se mais acentuada. Na Figura 4.3, são apresentados a evolução temporal do acoplamento médio excitatório e inibitório, em função de σ_M em duas simulações com configurações iniciais diferentes. Estas condições iniciais alteram a intensidade de acoplamento inicial entre os neurônios, o valor da densidade da corrente I_i

e a condição inicial para o potencial de membrana V_i para cada célula i . Para o mesmo valor de σ_M foi observado diferentes comportamentos do acoplamento médio excitatório e inibitório. Para $\sigma_M = 0,25$, não ocorrem mudanças significativas em ambos os tipos de acoplamento com o decorrer do tempo (Figura 4.3 a,b). No entanto, para $\sigma_M = 0,75$, observa-se que ambas as curvas do acoplamento médio excitatório e inibitório podem convergir para valores significativamente diferentes nas duas simulações (Figura 4.3 c,d).

Figura 4.3: Acoplamento médio excitatório ($\bar{\varepsilon}_{ij}$) e inibitório ($\bar{\sigma}_{ij}$) em função do tempo e de σ_M para $\gamma = 0,0$. As linhas em preto e vermelho representam o resultado de duas simulações para o mesmo valor de σ_M com configurações iniciais diferentes. (a) e (b) $\sigma_M = 0,25$ e (c) e (d) $\sigma_M = 0,75$.

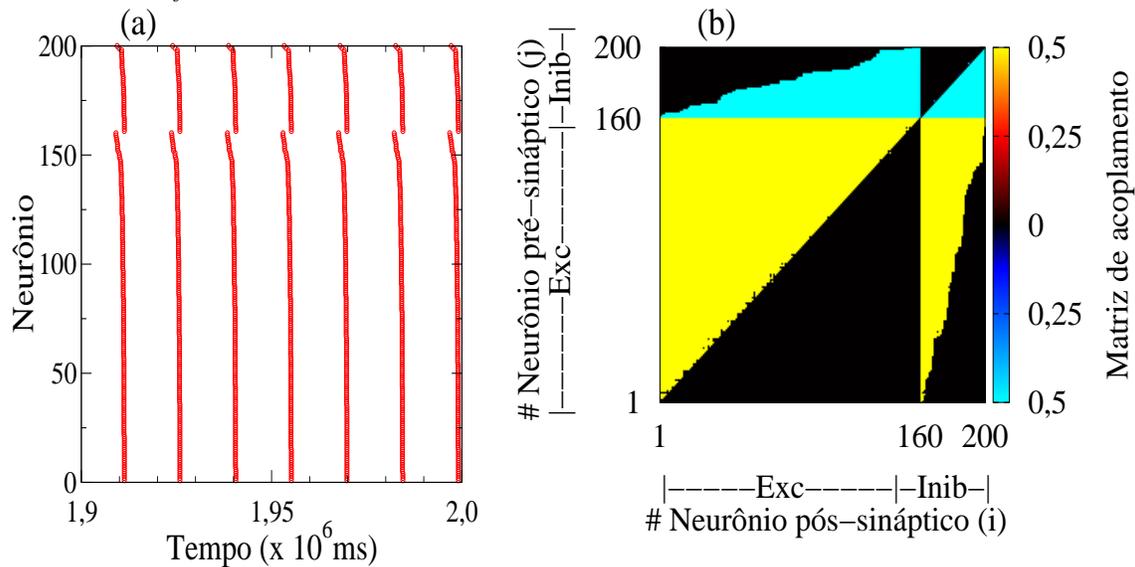


FONTE: O autor.

Contudo, nas simulações em que a influência das sinapses inibitórias torna-se pequena, ($\sigma_M \approx 0,25$), observa-se um padrão bem definido em ambas as conexões e o sistema apresenta disparos sincronizados (Figura 4.4a). Nestes casos, ocorre potenciação nas sinapses excitatórias (inibitórias), no sentido dos neurônios de maior frequência (menor

frequência) para os de menor frequência (maior frequência) (Figura 4.4b). A intensidade das conexões sinápticas nesta situação convergem para os valores extremos do intervalo $[0; 0,5]$.

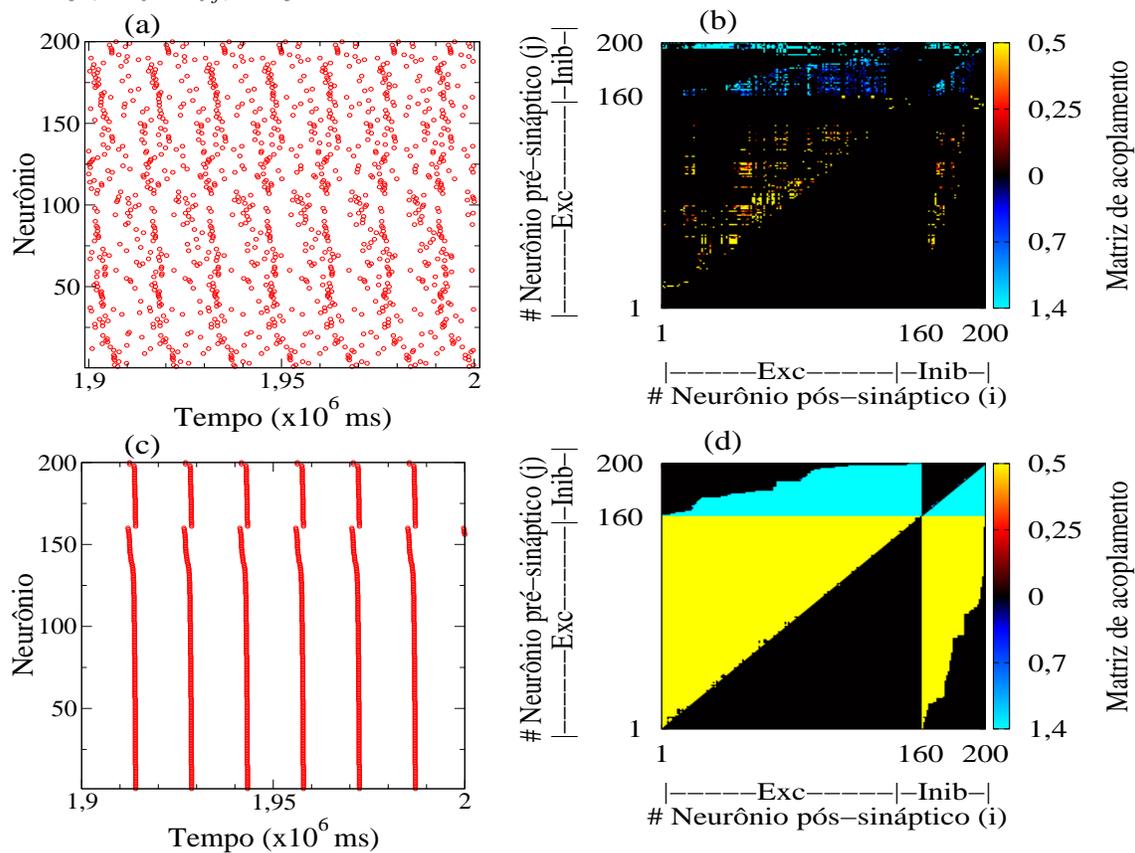
Figura 4.4: (a) Dinâmica dos tempos de disparos neuronais para $\gamma = 0,0$ e $\sigma_M = 0,25$. (b) Matriz das intensidades de acoplamento final excitatório e inibitório para os mesmos parâmetros de (a). Para ilustração os neurônios são dispostos em ordem crescente das suas frequências naturais, ou seja, se $f_i < f_j, i < j$.



FONTE: Adaptado de Borges, (24).

No entanto, quando as sinapses inibitórias atuam de forma mais intensa na rede ($\sigma_M > 0,5$), observou-se diferentes comportamentos finais do sistema. Na Figura 4.5 são apresentados a dinâmica dos tempos de disparos e as matrizes dos valores de acoplamento final para $\sigma_M = 0,675$. Pode-se observar na Figura 4.5a que os neurônios disparam em tempos diferentes, ou seja, o sistema encontra-se não sincronizado. Neste caso, quase todas as conexões sinápticas tendem a zero, ou seja, a rede torna-se desconectada (Figura 4.5b). Porém, para o mesmo valor do parâmetro σ_M , o sistema pode apresentar o comportamento assintótico similar ao caso quando $\sigma_M = 0,25$ (Figura 4.5 c,d).

Figura 4.5: Dinâmica dos tempos de disparos neuronais e matrizes das intensidades de acoplamento final excitatório e inibitório para $\gamma = 0,0$ e $\sigma_M = 0,675$ para duas configurações iniciais diferentes. (a) Regime não sincronizado ($R \approx 0.1$). (b) Matriz de acoplamento final correspondente a (a). (c) Regime sincronizado ($R \approx 0.9$). (d) Matriz de acoplamento final correspondente a (c). Para ilustração os neurônios são dispostos em ordem crescente das suas frequências naturais, ou seja, se $f_i < f_j$, $i < j$.



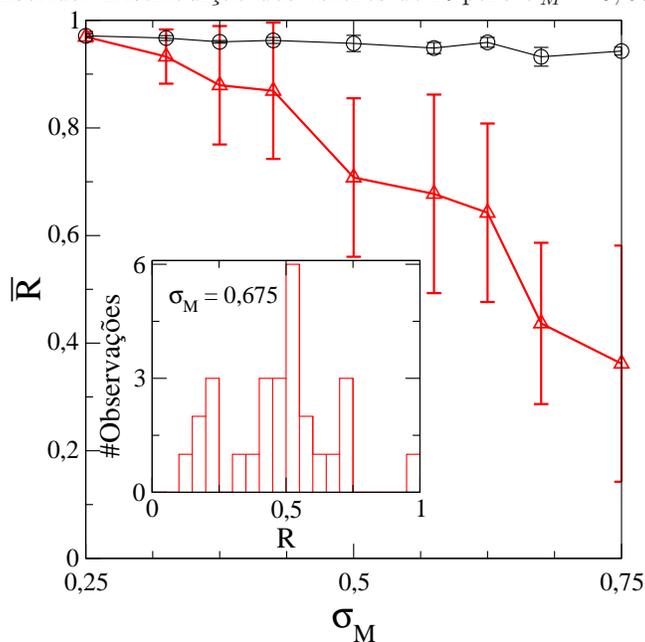
FONTE: Adaptado de Borges, (24).

Esta mudança no comportamento da intensidade das sinapses entre os neurônios se reflete na sincronização de disparos. Na Figura 4.6 é apresentado o comportamento do parâmetro de ordem médio \bar{R} em função de σ_M para os casos com e sem plasticidade (eSTDP e iSTDP) e sem perturbação externa ($\gamma = 0,0$). Para cada valor de σ_M , foram calculados a média e o desvio padrão do parâmetro de ordem entre 30 simulações com configurações iniciais aleatórias. Para o caso sem plasticidade observa-se que o sistema mantém-se sincronizado ($\bar{R} \approx 1$), mesmo quando aumenta-se a intensidade das sinapses

inibitórias. Este fato também ocorre quando a rede possui plasticidade se os valores de σ_M são pequenos.

No entanto, para valores de $\sigma_M > 0,5$, a contribuição das sinapses inibitórias torna-se significativa e o comportamento final do sistema pode variar de uma simulação para a outra. Nestes casos pode-se ser observado na Figura 4.6 para as simulações com plasticidade uma grande variabilidade nos valores de \bar{R} como indicado pelas barras de desvio-padrão. Este fato é ilustrado para $\sigma_M = 0,675$ (Figura 4.6 inserida). Nela, observa-se valores pequenos do parâmetro de ordem, $R \approx 0,1$ e valores próximos de 1. No entanto, a maioria dos valores de R concentram-se próximos do valor médio $\bar{R} \approx 0,4$.

Figura 4.6: Parâmetro de ordem médio (\bar{R}) em função da intensidade média inicial de acoplamento inibitório σ_M para os casos sem (círculos pretos) e com (triângulos vermelhos) eSTDP e iSTDP e $\gamma = 0,0$. Os símbolos e as barras correspondem a média e o desvio padrão entre 30 simulações. Figura inserida: Distribuição dos valores de R para $\sigma_M = 0,675$.

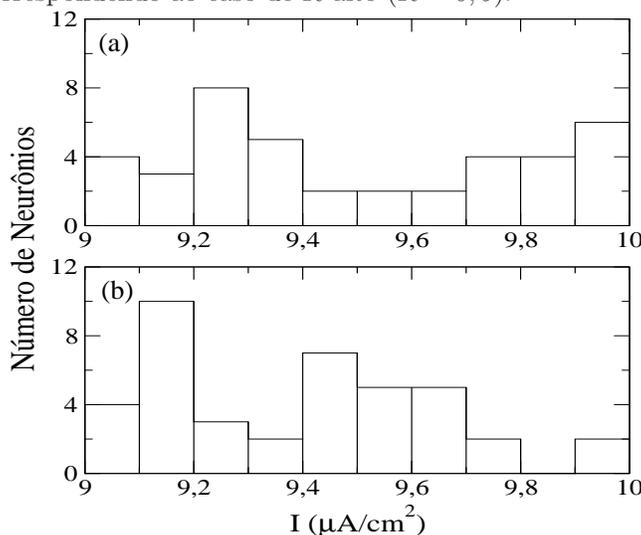


FONTE: Adaptado de Borges, (24).

Os comportamentos extremos para a intensidade do acoplamento final (Figura 4.5 b,d) para $\sigma_M = 0,675$ e do parâmetro de ordem médio (Figura 4.6) dependem da con-

figuração inicial do sistema. Este possui influência em vários fatores, como por exemplo, a intensidade das conexões sinápticas iniciais ($\varepsilon_{ij}^{Inicial}$ e $\sigma_{ij}^{Inicial}$) e o potencial de membrana inicial V_i de cada neurônio i . No entanto, o fator predominante nos diferentes comportamentos observados é a distribuição dos valores da densidade de corrente I_i . Nas Figuras 4.7a e 4.7b são apresentados a distribuição de I_i para os respectivos casos das Figuras 4.5b e 4.5d. Pode-se observar na Figura 4.7a um maior número de neurônios inibitórios com maior frequência (correspondendo a valores de $I > 9,8$) (10 neurônios) quando comparado ao número de neurônios inibitórios com menor frequência ($I < 9,2$) (7 neurônios), correspondendo ao caso de parâmetro de ordem baixo ($R \approx 0,1$). Contudo, pode-se observar Figura 4.7b uma situação oposta. A atuação de uma quantidade significativa de neurônios inibitórios com alta frequência perturbam o sistema e tendem a modificar a dinâmica dos disparos dos demais na rede neuronal.

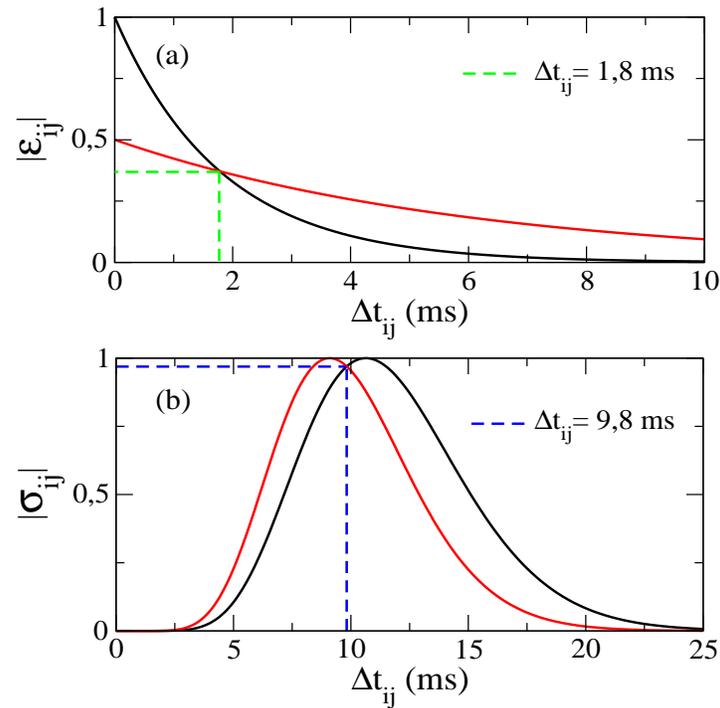
Figura 4.7: Distribuição de I para os neurônios inibitórios para o caso $\sigma_M = 0,675$ e $\gamma = 0,0$. (a) Maior número de neurônios inibitórios com frequência de disparos alta ($I > 9,8$) (10 neurônios) e menor número de neurônios inibitórios com frequência baixa ($I < 9,2$) (7 neurônios) correspondendo ao caso do R baixo ($R \approx 0,1$). (b) Menor número de neurônios com frequência alta e maior número de neurônios frequência baixa quando comparado com (a) (2 e 14 neurônios, respectivamente), correspondendo ao caso de R alto ($R \approx 0,9$).



FONTE: O autor.

Esta alteração na dinâmica desencadeia modificações nos tempos de disparos Δt_{ij} entre os neurônios i e j na rede. Nas Figuras 4.8a e 4.8b são apresentados em valor absoluto, a intensidade das mudanças induzidas pelos modelos de plasticidade sináptica eSTDP e iSTDP correspondentes as Figuras 4.1a e 4.1b. Observa-se que em ambas existe um valor de Δt_{ij} em que ocorre uma transição entre os regimes de potenciação mais intensa para depressão mais intensa.

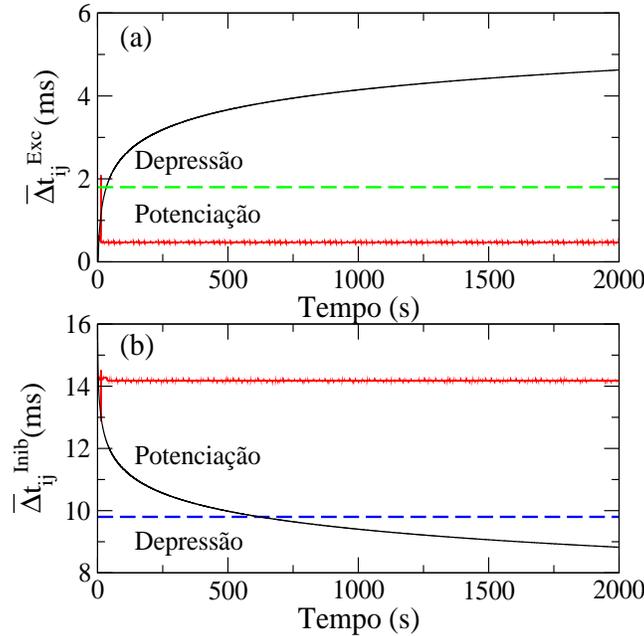
Figura 4.8: (a) Valor absoluto da mudança induzida pelo modelo STDP nas sinapses excitatórias. A linha tracejada em verde corresponde ao valor de Δt_{ij} em que ocorre a transição do regime de potenciação mais intensa para a depressão mais intensa. (b) Valor absoluto da mudança induzida pelo modelo iSTDP nas sinapses inibitórias. A linha tracejada em azul corresponde ao valor de Δt_{ij} em que ocorre a transição do regime de potenciação mais intensa para a depressão mais intensa.



FONTE: O autor.

Na Figura 4.9 são apresentados os resultados dos tempos médios de disparos para cada tipo de sinapse ($\Delta\bar{t}_{ij}^{Exc}$ e $\Delta\bar{t}_{ij}^{Inib}$). Estes valores foram computados dentro de um intervalo de tempo de 100ms. As linhas tracejadas representam o valor de $\bar{\Delta t}$ onde ocorre a mudança de regime, depressão ou potenciação mais intensa, obtidos na Figura 4.8. Pode-se observar que para o comportamento não sincronizado, correspondente a uma rede desconectada, os valores de $\Delta\bar{t}_{ij}^{Exc}$ são superiores a 1,8ms, enquanto que, os valores de $\Delta\bar{t}_{ij}^{Inib}$ são inferiores a 9,8ms (linhas em preto). Em ambos os casos, para estes valores de Δt , a intensidade da depressão sináptica induzida pelos modelos eSTDP e iSTDP é superior quando comparada a potenciação. Nesta situação, na evolução temporal da intensidade das sinapses, pode ocorrer várias potenciações e depressões. No entanto, como a intensidade das depressões são superiores, todas as conexões sinápticas aproximam-se de zero e a rede tende a ficar desconectada e assim, não sincronizada.

Figura 4.9: Tempos médios de disparos entre todos os neurônios na rede para $\gamma = 0,0$ e $\sigma_M = 0,675$ considerando configurações iniciais diferentes com $R \approx 0,1$ (linha preta) e $R \approx 0,9$ (linha vermelha). As linhas tracejadas representam o valor de $\bar{\Delta t}$ onde ocorre a mudança de regime (depressão ou potenciação mais intensa). (a) Sinapses excitatórias e (b) Inibitórias.



FONTE: Adaptado de Borges, (24).

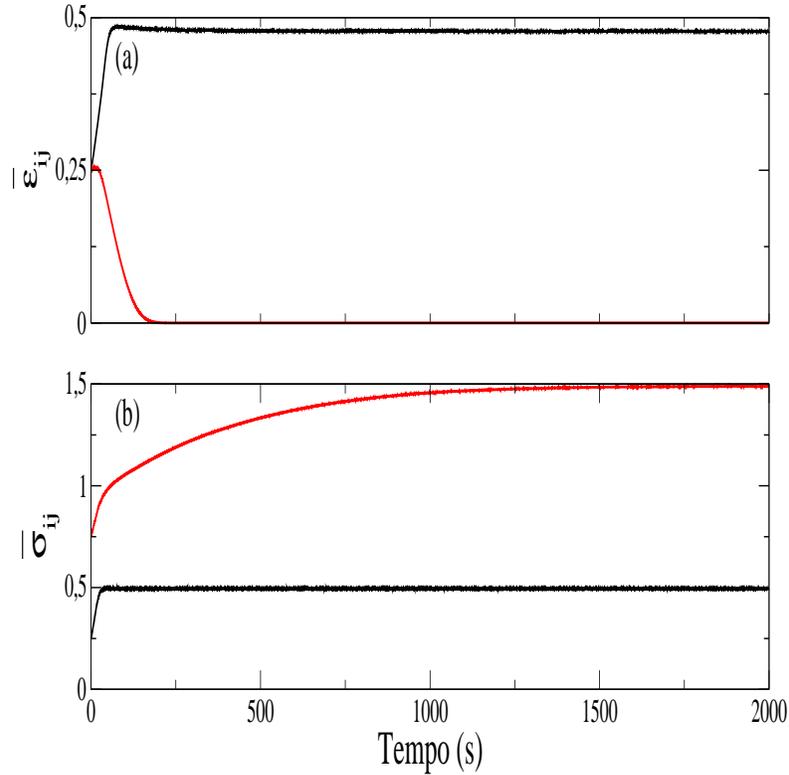
No entanto, quando os valores de $\Delta \bar{t}_{ij}^{Exc}$ e $\Delta \bar{t}_{ij}^{Inib}$ são menores do que 1,8ms (ou maiores do que 9,8ms, respectivamente), o efeito oposto ocorre. Neste caso, a intensidade da potenciação sináptica é mais acentuada do que a depressão (Figura 4.9a e 4.9b, linhas vermelhas). Assim, a rede neuronal tende a ficar conectada seguindo o padrão apresentado na Figura 4.4b. Nesta situação, como a rede torna-se fortemente conectada, observa-se uma forte sincronização de disparos neuronais.

4.3 Caso com perturbação externa

A seguir são apresentados os resultados obtidos nas simulações, com a inclusão uma perturbação externa Γ_i de intensidade constante $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. A inserção desta perturbação, combinada com eSTDP e iSTDP pode fornecer uma contribuição positiva para o acoplamento médio tanto excitatório quanto inibitório (Figura 4.10a,b). Neste caso, observa-se que quando a influência das sinapses inibitórias é pequena ($\sigma_M \approx 0,25$), ocorre potenciação em aproximadamente todas as sinapses (excitatórias e inibitórias) (Figura 4.11a). Nesta situação, a rede permanece fortemente conectada, com topologia aproximadamente global, pois quase todas as intensidades das conexões convergem para valores altos ($\bar{\varepsilon}_{ij} \geq 0,4$ e $\bar{\sigma}_{ij} \approx 0,5$). Somente algumas poucas conexões, cujos neurônios (excitatórios e inibitórios) pré-sinápticos são aqueles de menor frequência, tendem a zero (Figura 4.11a).

Para valores maiores de σ_M observa-se também que as conexões inibitórias tornam-se fortalecidas. Pode ser observado na Figura 4.10, para $\sigma_M = 0,75$, que o acoplamento médio inibitório converge para o maior valor permitido no intervalo ($\bar{\sigma}_{ij} \approx 1,5$). No entanto, para este mesmo valor de σ_M , existe uma tendência de decrescimento da intensidade das sinapses excitatórias ($\bar{\varepsilon}_{ij} \approx 0$). Neste caso, a rede neuronal permanece conectada, porém somente com sinapses inibitórias (Figura 4.11b).

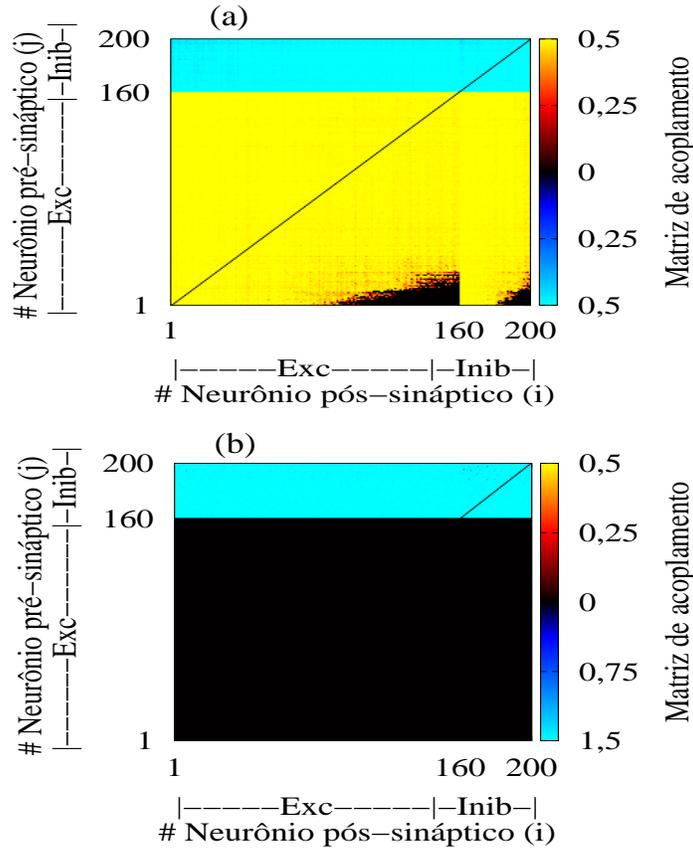
Figura 4.10: Acoplamento médio em função do tempo e para $\sigma_M = 0,25$ (linha preta) e $\sigma_M = 0,75$ (linha vermelha), para $\gamma = 10,0$. (a) Excitatório e (b) inibitório.



FONTE: O autor.

Na Figura 4.12 são apresentados os valores do acoplamento médio excitatório e inibitório em função de σ_M quando $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Para redes neuronais com sinapses inibitórias moderadas ($\sigma_M < 0,575$), a combinação de plasticidade sináptica e perturbação externa contribui para um reforço na intensidade de acoplamento de ambos tipos de sinapses. Portanto quando $\sigma_M < 0,575$, a configuração final da rede neuronal tende ao comportamento observado na Figura 4.11a. No entanto, quando a influência das sinapses inibitórias torna-se significativa ($\sigma_M > 0,575$), observa-se que a intensidade das sinapses excitatórias tendem a zero. Neste caso, a rede neuronal possui comportamento final análogo à situação observada na Figura 4.11b.

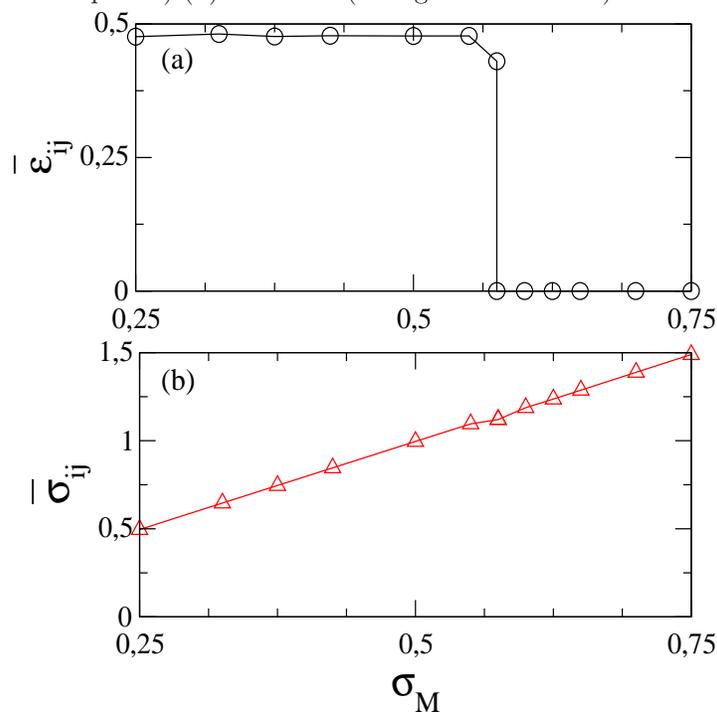
Figura 4.11: Matrizes das intensidades de acoplamento final excitatório e inibitório para $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. (a) $\sigma_M = 0,25$: Quase todas as conexões atingem o valor máximo. (b) $\sigma_M = 0,75$: As sinapses inibitórias atingem o valor máximo e as excitatórias tendem a zero. Para ilustração os neurônios são dispostos em ordem crescente das suas frequências naturais, ou seja, se $f_i < f_j$, $i < j$.



FONTE: Adaptado de Borges, (24).

Também pode ser observada Figura 4.12a uma transição abrupta nos valores do acoplamento médio excitatório para valores de σ_M próximos a 0,575. Na Figura 4.13 são apresentados o comportamento do acoplamento médio excitatório e inibitório em função do tempo para valores nas vizinhanças de $\sigma_M = 0,575$. Pode ser observado que para valores ligeiramente menores que 0,575 ($\sigma_M = 0,55$), ambos os tipos de sinapses apresentam um aumento em suas intensidades. No entanto, para $\sigma_M = 0,6$, as sinapses inibitórias sofrem potenciação enquanto que as excitatórias tendem a zero.

Figura 4.12: Acoplamento médio excitatório e inibitório em função de σ_M para $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. (a) Excitatório (círculos pretos) (b) inibitório (triângulos vermelhos).

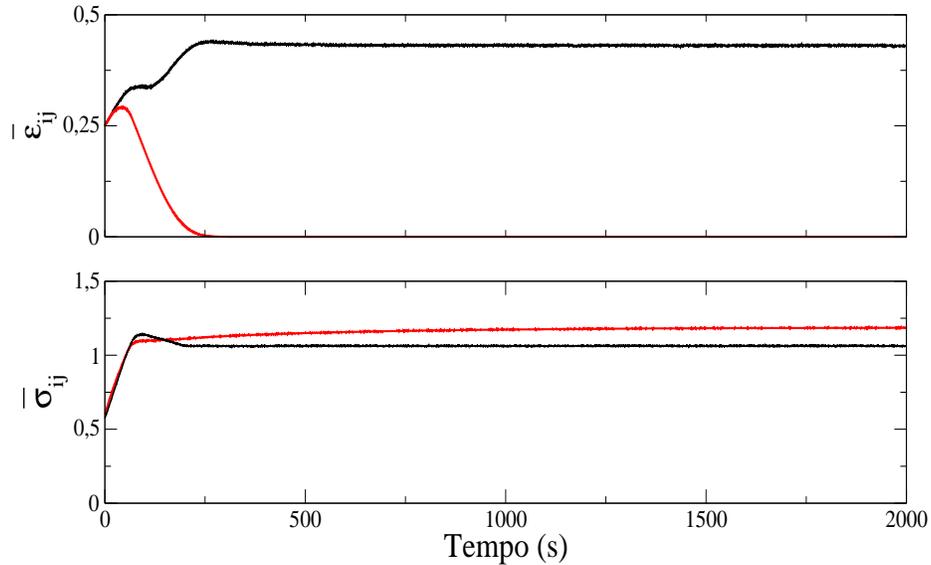


FONTE: O autor.

A dependência do comportamento final da intensidade das conexões na rede neuronal em função de σ_M , possui grande influência na análise da sincronização do sistema. Na Figura 4.14 são apresentados os resultados do parâmetro de ordem médio (\bar{R}) em função de σ_M para simulações com perturbação ($\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$). Observa-se que para $\sigma_M < 0,575$ os valores de \bar{R} , para o caso com plasticidade, são superiores quando comparados ao caso sem plasticidade. Como ilustração, para $\sigma_M = 0,25$ esta diferença entre os valores de \bar{R} é aproximadamente 5,6%. Já para $\sigma_M = 0,55$ o aumento em \bar{R} é em torno de 9,1%. Como resultado, para valores de σ_M pequenos, os modelos de plasticidade em sinapses excitatórias e inibitórias combinados com uma perturbação externa, auxiliam na sincronização do sistema.

No entanto se $\sigma_M > 0,575$, observa-se somente sinapses inibitórias à longo prazo.

Figura 4.13: Acoplamento médio em função do tempo e para $\sigma_M = 0,55$ (linha preta) e $\sigma_M = 0,6$ (linha vermelha), para $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. (a) Excitatório e (b) inibitório.

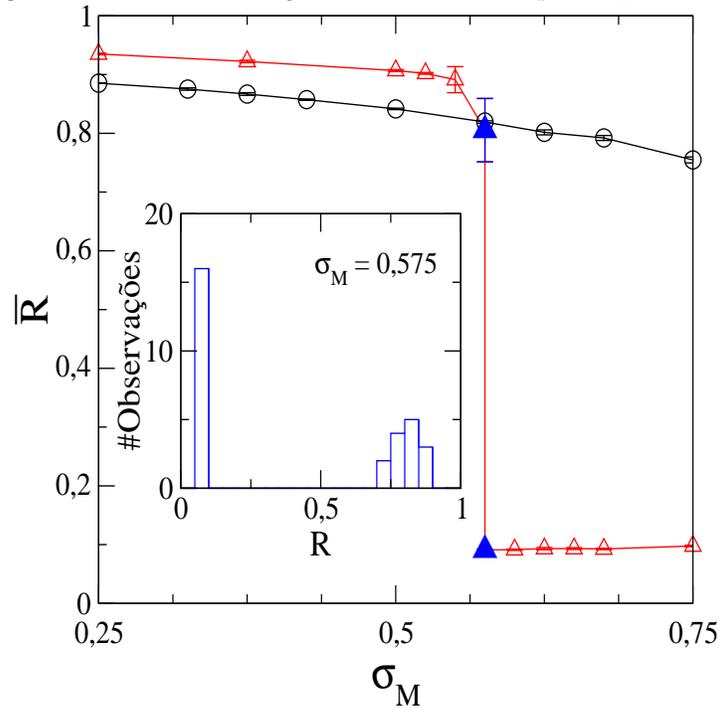


FONTE: O autor.

Estas tendem a atrasar os disparos dos neurônios pós-sinápticos, e portanto retirá-los de sincronização. Este fato é quantificado na Figura 4.14 pelos valores pequenos de \bar{R} quando $\sigma_M > 0,575$. Contudo, diferentemente das simulações sem perturbação externa ($\gamma = 0$), a rede ainda permanece conectada.

Também na Figura 4.14 observa-se uma transição abrupta dos valores de \bar{R} quando $\sigma_M = 0,575$. Para este valor de σ_M foi verificado uma biestabilidade no sistema. Na Figura 4.14 (inserida) são apresentados os resultados de 30 simulações com configurações iniciais diferentes. Nela observa-se que em aproximadamente 50% dos casos, os valores de \bar{R} são pequenos (sistema não sincronizado), e o restante apresentam valores altos para \bar{R} (sistema sincronizado).

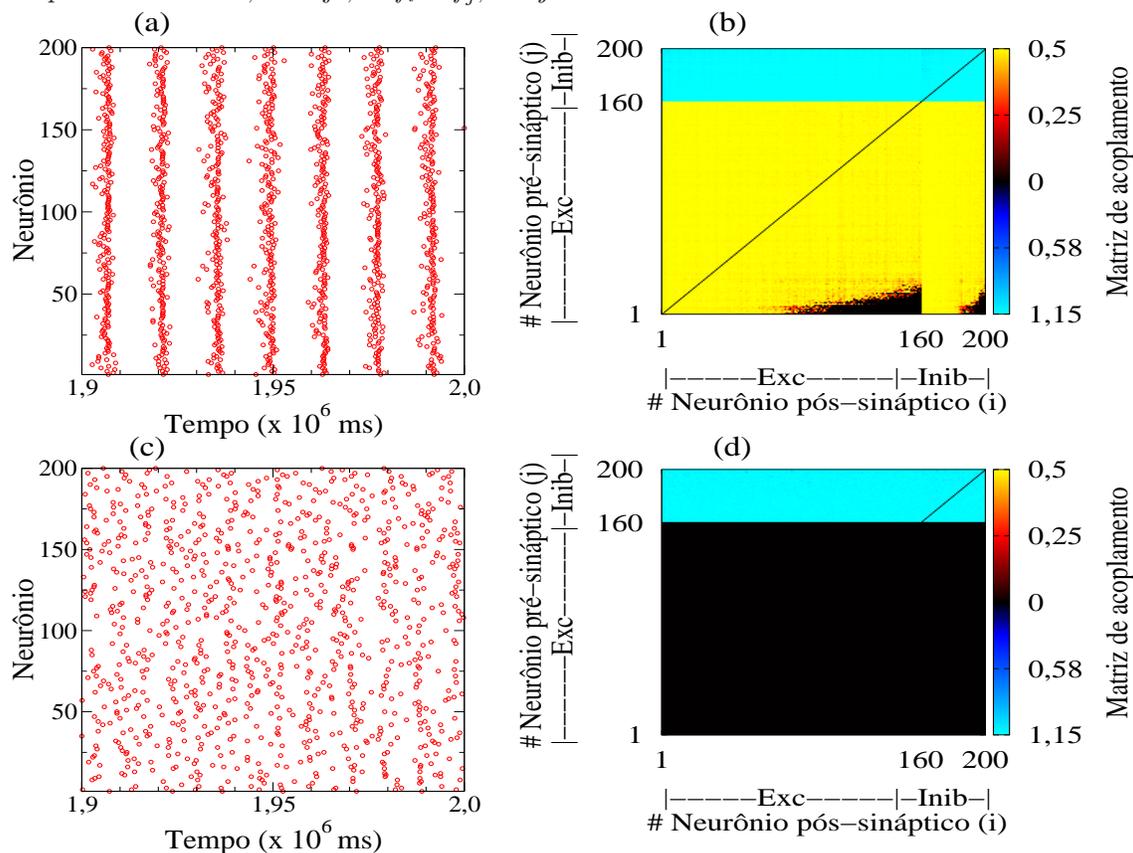
Figura 4.14: Parâmetro de ordem médio (\bar{R}) em função da intensidade inicial média do acoplamento inibitório σ_M para os casos sem (círculos pretos) e com (triângulos vermelhos) STDP e iSTDP e $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Os símbolos e as barras correspondem a média e o desvio padrão entre 30 simulações. Figura inserida: Distribuição dos valores de R para $\sigma_M = 0,575$.



FONTE: Adaptado de Borges, (24).

A biestabilidade observada na Figura 4.14 quando $\sigma_M = 0,575$ também é ilustrada na Figura 4.15. Nela pode ser observado que uma configuração inicial pode conduzir o sistema para um regime sincronizado e fortemente conectado (Figura 4.15a,b). Neste caso, quase todas as conexões (excitatórias e inibitórias) atingem os seus valores máximos. No entanto, uma outra configuração pode resultar em uma dinâmica não sincronizada com uma rede neuronal composta de somente sinapses inibitórias (Figura 4.15c,d). Neste caso, as sinapses inibitórias evoluem para a maior valor de acoplamento possível, enquanto que, as excitatórias desaparecem.

Figura 4.15: Dinâmica dos tempos de disparos neuronais e matrizes das intensidades de acoplamento final excitatório e inibitório para $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $\sigma_M = 0,575$ para duas configurações iniciais diferentes. (a) Regime sincronizado ($R \approx 0,85$). (b) Matriz de acoplamento final correspondente a (a). (c) Regime não sincronizado ($R \approx 0,1$). (d) Matriz de acoplamento final correspondente a (c). Para ilustração os neurônios são dispostos em ordem crescente das suas frequências naturais, ou seja, se $f_i < f_j$, $i < j$.

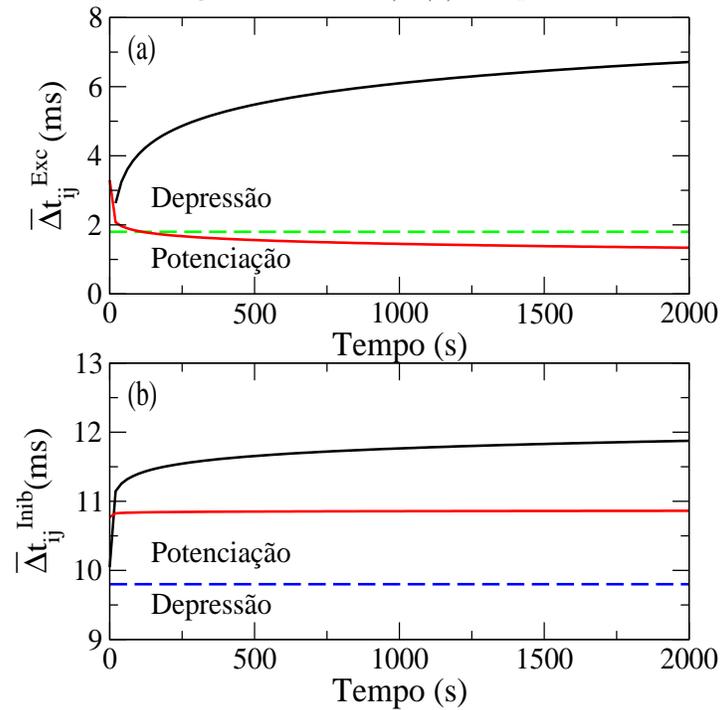


FONTE: Adaptado de Borges, (24).

Na Figura 4.16 são apresentados os resultados dos tempos médios entre disparos de todos os neurônios para cada tipo de sinapse, para as duas configurações iniciais da Figura 4.15. Pode ser observado que para o caso sincronizado ($\bar{R} \approx 0,85$), os valores de $\Delta \bar{t}_{ij}^{\text{Exc}}$ e $\Delta \bar{t}_{ij}^{\text{Inib}}$ estão na região de potenciação. Neste caso, a intensidade de ambas as sinapses atingem o valor máximo e a rede neuronal torna-se fortemente conectada. Para a situação não sincronizada ($\bar{R} \approx 0,1$), os valores de $\Delta \bar{t}_{ij}^{\text{Inib}}$ também convergem para a

região de potenciação. No entanto, os valores médios dos tempos de disparos excitatórios aumentam e com isso, convergem para a região de depressão sináptica do seu modelo de plasticidade. Neste caso a rede ainda permanece conectada, porém somente com conexões inibitórias.

Figura 4.16: Tempos médios de disparos entre todos os neurônios na rede para $\gamma = 10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ e $\sigma_M = 0,575$ considerando duas configurações iniciais diferentes com $R \approx 0,1$ (linha preta) e $R \approx 0,9$ (linha vermelha). As linhas tracejadas representam o valor de $\bar{\Delta t}$ onde ocorre a mudança de regime (depressão ou potenciação mais intensa). (a) Sinapses excitatórias e (b) inibitórias.



FONTE: Adaptado de Borges, (24).

Capítulo 5

Conclusões

Nesta tese foi estudada a sincronização de disparos neuronais (potenciais de ação), considerando as intensidades das sinapses modificáveis por mecanismos de plasticidade. A dinâmica local de cada neurônio foi dada pelo modelo de Hodgkin e Huxley, que reproduz as principais características de um potencial de ação. As simulações indicam que o modelo de plasticidade sináptica dependente do tempo de disparos (STDP) pode interferir na dinâmica de uma rede neuronal.

A STDP produz modificações nas intensidades das conexões sinápticas (excitatórias ou inibitórias) entre os neurônios na rede. A força dessas conexões pode sofrer acréscimos (potenciação) ou diminuir (depreciação) com o passar do tempo, dependendo da atividade dos neurônios envolvidos. Portanto, este modelo de plasticidade sináptica é fundamentado no postulado proposto por Hebb. Os resultados obtidos indicam que essas alterações na conectividade da rede têm influência direta na sincronização de disparos neuronais.

Para o caso em que a rede neuronal possui somente sinapses excitatórias, a eSTDP (STDP em sinapses excitatórias) contribui para a sincronização do sistema. Este fato foi comprovado para redes com topologia global por Popovych e colaboradores (38). Os resultados contidos nesta tese demonstram que, este fato também é válido para redes com

topologia aleatória com um número suficiente de conexões sinápticas iniciais. No entanto, esta melhora na sincronização é maximizada quando a rede neuronal com eSTDP sofre perturbações externas de intensidade moderada.

Também foi verificado que a direção das sinapses, considerando neurônios com grande diferença nas frequências de disparos, possui grande influência na sincronização da rede com eSTDP. A combinação deste fato e pequenas intensidades de perturbação externa pode induzir o surgimento de transições abruptas (primeira ordem) no parâmetro de ordem. Estas súbitas transições ilustram a passagem rápida do sistema do estado sincronizado para o não sincronizado em função de uma pequena variação de algum parâmetro das simulações.

Em redes neuronais com topologia global, a combinação de sinapses excitatórias e inibitórias, ambas com STDP (eSTDP e iSTDP), observou-se que o sistema evolui para o estado não sincronizado quando aumenta-se a intensidade das sinapses inibitórias. A inserção de intensidades moderadas de perturbações externas pode induzir uma forte sincronização no sistema com eSTDP e iSTDP, quando as sinapses inibitórias iniciais possuem pouca influência na rede neuronal.

Também foi observado transições suaves (segunda ordem) nos valores do parâmetro de ordem em todos os casos com plasticidade sináptica. No entanto, foi observado que a introdução de uma perturbação externa em redes neuronais com STDP (eSTDP e iSTDP), também induz o surgimento de transições abruptas (primeira ordem) no parâmetro de ordem. Além disso, foi possível observar uma biestabilidade do sistema, alternando entre o estado sincronizado e não sincronizado, exatamente no valor em que ocorre a transição de primeira ordem.

Capítulo 6

Trabalhos futuros

Como trabalho futuro pretende-se investigar a criação e a supressão da sincronização neuronal em redes com plasticidade sináptica com topologias mundo pequeno e sem escala. Serão analisados a influência dos parâmetros da criação das conexões da rede neuronal (em redes mundo pequeno: a probabilidade da inserção de atalhos e em redes sem escala: a distribuição de grau), combinados com os modelos de plasticidade já estudados. Serão investigados os parâmetros do sistema para uma possível sincronização explosiva. Neste caso, observa-se a combinação de uma transição de primeira ordem e histerese nos valores do parâmetro de ordem (67),(68),(69).

Também pretende-se investigar outros modelos de plasticidade sináptica. Será estudado o modelo de plasticidade sináptica de curta duração proposto por Tsodyks e colaboradores (70). Em estudos com um molusco denominado *Aplysia*, foi observada esta forma de plasticidade sináptica, cuja duração varia de alguns milissegundos à poucos segundos . Ela também foi encontrada em sinapses em organismos desde simples invertebrados até mamíferos, possuindo um papel importante nas adaptações rápidas de sinais sensoriais, mudanças transientes em estados comportamentais e memórias recentes (15).

Referências Bibliográficas

- 1 R. LENT, **Cem Bilhões de Neurônios? - Conceitos Fundamentais de Neurociência**, 2ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu Editora, 2010.
- 2 GERSTNER, W.; KISTLER, W. **Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity**. Cambridge: Cambridge University Press, 2002, 480 p.
- 3 IZHIKEVICH, E. M. **Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting**. Massachusetts: Mit Press, 2007, 505 p.
- 4 TSODYKS, M. V.; MARKRAM, H. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 94, n.2, p. 719–723, jan. 1997.
- 5 DAYAN, P.; ABBOTT, L.F. **Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems**. Massachusetts: Mit Press, 2001, 460 p.
- 6 HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve. **J. Physiol.** v. 117, p.500-544, 1952.
- 7 HINDMARSH J. L.; ROSE R. M. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. **Proceedings of the Royal Society of London**, v.221, p. 87-102, 1984.

- 8 ABBOTT, L. F. Lopicque's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). **Brain Research Bulletin**, v.50, p. 303-304, 1999.
- 9 RULKOV, N. F. Regularization of synchronized chaotic bursts. **Physical Review Letters**, v.86, p. 183-186, 2001.
- 10 HAMMOND, C.; BERGMAN, H; BROWN,P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: Networks, models and treatments. **Trends in Neurosciences**, v.30, n.7, p. 357-364, 2007.
- 11 NINI, A. et al. Neurons in the Globus Pallidus Do Not Show Correlated Activity in the Normal Monkey, but Phase-Locked Oscillations Appear in the MPTP Model of Parkinsonism. **Journal of Neurophysiology**, v.74, n.4, p. 1800-1805,1995.
- 12 ABUHASSAN, K. et al. Compensating for thalamocortical synaptic loss in Alzheimer's disease. **Frontiers in Computational Neuroscience**, v.8, 2014.
- 13 UHLHAAS, P.; SINGER, W. Neural synchrony in Brain Disorders: Relevance for cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. **Neuron**, v.52, p.155-158, 2006.
- 14 DAN, Y; POO,M.M. Spike Timing-Dependent Plasticity: From Synapse to Perception. **Physiological Reviews**, v.86, p.1033-1048, 2006.
- 15 CITRI, A.; MALENKA, R. C. Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and mechanisms. **Neuropsychopharmacology Reviews**, v. 33, p. 18-41, 2008.
- 16 HEBB, D. O. **The Organization of Behavior**. New York: Wiley, 1949, 335p.
- 17 BLISS, T. V. P.; GARDNER-MEDWIN, A. R. Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Unanaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path. **The Journal of Physiology**, v. 232, p. 357-374, 1973.
- 18 DUDEK, S. M.; BEAR, M. F. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 89, p.4363-4367, 1992.

- 19 BI, G.Q; POO,M.M. Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type. **The Journal of Neuroscience**, v.18, p.10464-10472, 1998.
- 20 CAPORALE, N.; DAN,Y. Spike Timing Dependent-Plasticity: A Hebbian Learning Rule, **Annu. Rev. Neurosci.** v. 31, p.25-46, 2008.
- 21 HAAS, J.H. et al. Spike-Timing-Dependent Plasticity of Inhibitory Synapses in the Entorhinal Cortex. **J. Neurophysiol.** v.96, p.3305-3313, 2006.
- 22 BORGES,R.R. et al. Sincronização de disparos em redes neuronais com plasticidade sináptica. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.37, n.2, 2015.
- 23 BORGES,R.R. et al. Effects of the spike timing-dependent plasticity on the synchronisation in a random Hodgkin–Huxley neuronal network. **Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat.**, v.34, p.22-34, 2016.
- 24 BORGES,R.R. et al. Spike timing-dependent plasticity induces complexity in the brain. Submetido para publicação, 2016.
- 25 LAMEU, E.L. et al. Network and external perturbation induce burst synchronisation in cat cerebral cortex. **Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat.**, v.34, p.45-54, 2016.
- 26 LAMEU, E.L et al. Suppression of neuronal phase synchronisation in cat cerebral cortex. Submetido para publicação, 2016.
- 27 STERRATT, D. et al. **Principles of computational modelling in Neuroscience.** Cambridge: Cambridge University Press, 2011, 390 p.
- 28 RINZEL,J; MILLER, R.J. Numerical calculation of stable and unstable periodic solutions to the Hodgkin-Huxley equations. **Mathematical Biosciences**, v.49, p. 27-59, 1980.

- 29 LUCCIOLI, S; KREUZ, T.;TORCINI, A. Dynamical response of the Hodgkin-Huxley model in the high-input regime. **Physical Review E**, v.73, n.41902, 13p.,2006.
- 30 SPORNS, O. et al. Organization, development and function of complex brain networks. **Trends in Cognitive Sciences**, v.8, p.418-425, 2004.
- 31 ALBERT, R; BARABÁSI, A.L. Statistical mechanics of complex networks. **Rev. Mod. Phys.**, v.74, p.47-97, 2002.
- 32 CHARTRAND, G. **Introductory Graph Theory**. New York: Dover Publications, 1977, 294 p.
- 33 BOLLOBÁS, B. **Graduate Texts in Mathematics Series: Modern Graph Theory**. New York: Springer, 1998, 394 p.
- 34 BORNHOLDT, S.; SCHUSTER, H.G. **Handbook of Graphs and Networks: From the genome to the internet**. Berlin: Wiley, 2006, 401 p.
- 35 STROGATZ S.H. Exploring complex networks. **Nature**, v.410, p.268-276, 2001.
- 36 SCANNELL, J.W. Analysis of Connectivity in the Cat Cerebral Cortex. **The Journal of Neuroscience**, v.15, p.1463-1483, 1995.
- 37 FELLEMAN, D.J., VAN ESSEN D.C. Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex. **Cerebral Cortex**, v.9, p.1-47, 1991.
- 38 POPOVYCH, V.O. et al. Self-organized noise resistance of oscillatory neural networks with spike timing-dependent plasticity. **Scientific reports**, v.3, n.2926, 6p., 2013.
- 39 VREESWIJK, C. V.; SOMPOLINSKY, H. Chaos in Neuronal Networks with Balanced Excitatory and Inhibitory Activity. **Science**, v. 74, p. 1724-1726, 1996.
- 40 TOMM, C. et al. Connection-type-specific biases make uniform random network models consistent with cortical recordings. **J. Neurophysiol**, v.112, p.1801-1814, 2014.

- 41 ACHARD, S. et al. A Resilient, Low-Frequency, Small-World Human Brain Functional Network with Highly Connected Association Cortical Hubs. **The Journal of Neuroscience**, v.26, p.63-72, 2006.
- 42 WATTS, D.J.; STROGATZ S.H. Collective dynamics of “small world” networks. **Nature**, v.393, p.440-442, 1998.
- 43 NEWMAN, M. E. J.; WATTS, D. J. Scaling and percolation in the small-world network model. **Physical Review E**, v.60, p. 7332-7342, 1999.
- 44 SPORNS, O.; ZWITHE, J.D. Small World of the Cerebral Cortex. **Neuroinformatics**, v.2, p.145-162, 2004.
- 45 STAM, C.J. Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a ‘small-world’ network? **Neuroscience Letters**, v.355, p.25-28, 2004.
- 46 EGUÍLUZ, V. M. et al. Scale-Free Brain Functional Networks. **Physical Review Letters**, v.94, n.18102, 4p., 2005.
- 47 LIN, I.H. et al. Synchronization in a Noise-Driven Developing Neural Network. **Physical Review E**, v.84, n.51923, 8p., 2011.
- 48 BATISTA, C. A. S. et al. Control of bursting synchronization in networks of Hodgkin-Huxley-type neurons with chemical synapses. **Physical Review E**, v.87, n.42713, 13p., 2013.
- 49 NORDENFELT, A. et al. Bursting frequency versus phase synchronization in time-delayed neuron networks. **Physical Review E**, v.87, n.52903, 7p., 2013.
- 50 LEYVA, I. et al. Sparse repulsive coupling enhances synchronization in complex networks. **Physical Review E**, v.74, n.56112, 7p., 2006.
- 51 BARABÁSI, A. L.; ALBERT, R. Emergence of Scaling in Random Networks. **Science**, v. 286, p. 509-512, 1999.

- 52 ARENAS, A. et al. Synchronization in complex networks. **Physics Reports**, v.469, p. 93-153, 2008.
- 53 PIKOVYSKI, A.; ROSENBLUM, M.; KURTHS, Y. **Synchronization: A universal concept in nonlinear sciences**. Cambridge: Cambridge University Press., 2001, 411 p.
- 54 ACEBRÓN, J.A. et al. The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. **Reviews of Modern Physics**, v.77, p.137-185, 2005.
- 55 KURAMOTO, Y. **Chemical oscillations, waves, and turbulence**. Berlin: Springer, 1984, 158 p.
- 56 STROGATZ S.H. From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. **Physica D**, v.143, p.1-20, 2000.
- 57 BLISS, T. V. P.; Collingridge, G. L. A Synaptic Model of Memory: Long-Term Potentiation in the Hippocampus. **Nature** 361, p.31-39, 1993.
- 58 KELSO, S.R. et al. Hebbian Synapses in Hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.83, p.5326-5330, 1986.
- 59 BI, G.Q; POO, M.M. Synaptic Modification by Correlated Activity: Hebb's Postulate Revisited. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 24, p.139-166, 2001.
- 60 LEVY, W.B.; STEWARD, O. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. **Neuroscience**, v.8, p.791-797, 1983.
- 61 MARKRAM, H; GERSTNER, W, SJOSTROM, P.J. A history of Spike-timing-dependent plasticity. **Frontiers in Synaptic Neuroscience**, v.3, n.4, 24p., 2011.
- 62 VOGELS, T. P. et al. Inhibitory synaptic plasticity: spike timing-dependence and putative network function. **Frontiers in Neural Circuits**, v.7, n.119, 11p., 2013.

- 63 ABARBANEL, H.D.I; TALATHI, S.S. Neural Circuitry for Recognizing Interspike Interval Sequences. **Physical Review Letters**, v.96, n.148104, 4p., 2006.
- 64 TALATHI, S.S.; HWANG, D.U.; DITTO,W.L. Spike timing dependent plasticity promotes synchrony of inhibitory networks in the presence of heterogeneity. **J. Comput. Neurosci.** v.25, 20p.; 2008.
- 65 POPOVYCH, V.O.; TASS, P. Desynchronizing electrical and sensory coordinated reset neuromodulation. **Frontiers in Human neuroscience**, v.6, 14p. 2012.
- 66 ZAMBRANO, S. et al. Synchronization of uncoupled excitable systems induced by white and coloured noise. **New Journal of Physics**, v.12, 16p., 2010.
- 67 GÓMES-GARDEÑES, J. et al. Explosive Synchronization Transitions in Scale-Free Networks. **Physical Review Letters**, v. 106, n.128701, 4p., 2011.
- 68 HU, C et al. Exact solution for first-order synchronization transition in a generalized Kuramoto model. **Scientific reports**, v.4, n.7262, 6p., 2014.
- 69 ZHANG, X. et al. Explosive Synchronization in Adaptive and Multilayer Networks. **Physical Review Letters**, v. 114, n.38701, 4p., 2015.
- 70 TSODYKS, M. V.; UZIEL, A.; MARKRAM, H. Synchrony Generation in Recurrent Networks with Frequency-Dependent Synapses. **The Journal of Neuroscience**, v.20, 5p., 2000.