

Marcelo Porto Becker

**Classificação e caracterização das dinâmicas em
redes neuronais recorrentes quando o balanço
excitatório-inibitório é alterado**

Porto Alegre

17 de junho de 2019

Marcelo Porto Becker

**Classificação e caracterização das dinâmicas em redes
neurais recorrentes quando o balanço
excitatório-inibitório é alterado**

Monografia apresentada ao curso de Física,
como requisito parcial para a obtenção do
Título de Bacharelado Física, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Instituto de Física

Bacharelado em Física

Orientador: Dr. Marco Aurélio Pires Idiart

Porto Alegre

17 de junho de 2019

Marcelo Porto Becker

**Classificação e caracterização das dinâmicas em redes
neurônais recorrentes quando o balanço
excitatório-inibitório é alterado**

Monografia apresentada ao curso de Física,
como requisito parcial para a obtenção do
Título de Bacharelado Física, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul

Comissão examinadora:

Dr. Marco Aurélio Pires Idiart
Orientador

Dr. Leonardo Gregory Brunnet
Convidado 1

Dr. Mendeli Henning Vainstein
Convidado 2

Porto Alegre
17 de junho de 2019

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço aos meus pais, pelo apoio e compreensão. Agradeço aos professores Marco Idiart e Rubem Erichsen pelas discussões geradas no processo, bem como às demais pessoas que contribuíram para minha formação.

Resumo

Redes neuronais são capazes de exibir uma grande variedade de comportamentos dinâmicos, os quais costumam ser classificados com base nos seus níveis de sincronia e regularidade de disparos. Acredita-se que o tipo de dinâmica exibido por essas redes seja resultado do balanço entre as correntes excitatórias e inibitórias em cada neurônio, de modo que disparos sejam frutos da média e das flutuações temporais dessas correntes. Nesse processo, a inibição desempenha um importante papel, controlando a excitação que advém das conexões internas e da entrada externa. Dessa forma, a relação entre as conexões excitatórias e inibitórias em ambas as direções se torna importante. Outro fator de possível relevância é a escala de tempo das correntes excitatórias, as quais podem ser moduladas pela proporção de canais AMPA e NMDA. Nesse trabalho, buscamos caracterizar os diferentes tipos de dinâmicas exibidos frente à alteração no acoplamento entre as populações excitatória e inibitória, bem como modificações na proporção de canais AMPA e NMDA. Observamos a maior relevância das conexões excitatória-inibitória na determinação do regime dinâmico em que a rede opera. Entretanto, esse efeito tende a diminuir à medida que introduzimos canais NMDA em neurônios inibitórios, de modo que a excitação nesses neurônios torna-se menos precisa. As redes foram capazes de exibir uma grande riqueza de dinâmicas, sendo que as transições entre estados tornam-se possíveis pela simples alteração de alguns parâmetros da rede, o que pode ser alcançado fisiologicamente por mecanismos plásticos celulares.

Palavras-chaves: redes neuronais recorrentes; dinâmica neuronal; balanceamento sináptico; estabilidade de redes.

Abstract

Neuronal networks are capable of exhibiting a great variety of behaviors which are typically classified on the basis of the synchrony and regularity of their spikes. It is believed that the type of dynamics exhibited by these networks are the result of the balance between the excitatory and inhibitory currents in the neurons so that spikes are the results of the average and the temporal fluctuations of these currents. In this process, the inhibition plays an important role, controlling the excitation that comes from the internal connections and the external input. In this way, the relation between the inhibitory and excitatory connections in both directions become important. Another factor of possible relevance is the time scale of the excitatory currents, which can be modulated by the AMPA and NMDA channels proportion. Here we aimed to characterize the different types of dynamics exhibited by the change in the coupling between de excitatory and inhibitory populations, as well as modifications in proportions of the AMPA and NMDA channels. We observed higher importance of the excitatory-inhibitory connections in determining the dynamical regime in which the network operates. However, this effect tends to decrease as we introduce NMDA channels in the inhibitory neurons so that the excitation in these neurons becomes less accurate. The networks were able to display a great wealth of dynamics, such that the transitions between states become possible by the simple alteration of some parameters of the network, which can be attained physiologically by cell plasticity mechanisms.

Key-words: recurrent neuronal networks; neuronal dynamics; synaptic balancing; network stability.

Sumário

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Fisiologia Neuronal	12
1.2	Dinâmicas de rede e inibição	18
1.3	Objetivos	22
2	MATERIAIS E MÉTODOS	23
2.1	Dinâmica neuronal e sináptica	23
2.2	Arquitetura da rede	25
2.3	Classificação da dinâmica das redes	26
2.4	Medidas de regularidade e sincronização	26
2.5	Medidas de taxa de disparos	27
3	RESULTADOS	29
3.1	Análise da excitação	29
3.2	Proporção AMPA/NMDA em neurônios excitatórios	30
3.3	Proporção AMPA/NMDA em neurônios inibitórios	35
4	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	45

1 Introdução

O sistema nervoso humano possui por volta de 86 bilhões de neurônios e um número equivalente de glia (células de suporte do sistema nervoso) (HERCULANO-HOUZEL, 2009). É um fato impressionante que tal sistema consiga operar de maneira harmônica e orquestrada a ponto de gerar tamanha diversidade de comportamentos. Essa riqueza não se restringe à formação de estruturas com propriedades de processamento espacial, mas também possui uma grande riqueza de processamento temporal. Além disso, toda essa diversidade de comportamento não pode de alguma maneira ofuscar sinais sensoriais externos, os quais podem ser relativamente tênues quando relacionados a algumas dinâmicas internas. Essa diversidade é fruto do processo evolutivo, o qual proporcionou gradativamente mecanismos capazes de gerar a variedade de funções que observamos em grande parte do reino animal, como o processamento de sinais sensoriais, geração de respostas motoras, memória, etc. Avanços na neurociência vem recentemente lançando luz sobre partes desses problemas, com abordagens de amplo espectro advindas desde a psicologia, a biologia molecular, a genética, até abordagens teóricas e computacionais. Da parte teórica, uma das contribuições é a categorização do “zoológico” de dinâmicas observadas tanto experimentalmente como em simulações computacionais. Essa categorização nos permite construir modelos capazes de explicar as condições para a geração de tais estados, bem como extrair as características essenciais que esses estados fornecem à rede.

Excitação neuronal esteve por muito tempo no centro dos holofotes das pesquisas, devido a seu claro papel de gerador de atividade. Porém mais recentemente, a centralidade da inibição começou a ser reconhecida, em especial no controle e manutenção de estados de rede (TREVINO, 2016; HENNEQUIN; AGNES; VOGELS, 2017), mas também na formação de memórias (VOGELS et al., 2011). A interação dinâmica de correntes excitatórias e inibitórias se tornou foco de vários trabalhos (VREESWIJK; SOMPOLINSKY, 1996; DENÈVE; MACHENS, 2016; AVIEL; HORN; ABELES, 2005), com uma propriedade surgindo como centro de atenções: o balanço entre inibição e excitação. Esse acredita-se ser a condição principal para a geração das dinâmicas observadas em redes neuronais em repouso, as quais são altamente imprevisíveis e estocásticas.

Nesse trabalho buscamos classificar as dinâmicas possíveis frente à variação das correntes inibitórias por meio do acoplamento entre as populações excitatórias e inibitórias. Não somente isso, mas buscamos analisar o papel da distribuição da corrente excitatória ao longo do tempo nesses estados por meio da alteração da proporção entre canais AMPA e NMDA, os quais são canais excitatórios com diferentes escalas temporais para abertura. A seguir, apresentaremos a base necessária para se compreender e contextualizar o trabalho.

1.1 Fisiologia Neuronal

O presente capítulo apresenta uma breve revisão da fisiologia neuronal. Uma discussão mais detalhada pode ser encontrada em (PURVES et al., 2014) para a parte mais biológica e em (IZHIKEVICH, 2007) para um tratamento mais matemático.

O tecido cortical é constituído primariamente de dois tipos celulares: neurônios, e neuroglia (ou simplesmente glia). Neurônios são reconhecidos como os efetores da função computacional do sistema nervoso, processando informações sensoriais e gerando respostas motoras ou hormonais. Glias possuem papel de suporte, mantendo o ambiente ideal para o funcionamento do tecido neuronal. Dentre os tipos de glia temos os astrócitos, cuja função é de recaptura de neurotransmissores excitados na fenda sináptica; oligodendrócitos, responsáveis pela formação da bainha de mielina; e a microglia, com papel de defesa e proteção.

Uma célula neuronal prototípica é caracterizada por longas projeções, as quais fazem contatos com outros neurônios através de junções denominadas sinapses. Essas junções podem ocorrer tanto fisicamente, conectando o interior de ambas as células por meio de proteínas especializadas, ou quimicamente, sendo que as projeções não conectam as células completamente e a comunicação é realizada por meio de sinais químicos. Sinapses físicas são chamadas junções comunicantes (*gap junctions*) e estão geralmente associadas a comunicações elétricas entre neurônios. Já as químicas formam o principal método de comunicação entre neurônios em mamíferos e serão descritas em maior detalhe mais à frente.

Quanto à sua estrutura, podemos dividir um neurônio em três partes: o soma, o qual consiste no corpo celular, contendo as organelas necessárias para a manutenção da função da célula; os dendritos, os quais formam uma estrutura em forma de árvore, especializada na recepção de sinais advindos de outros neurônios; e o axônio, o qual corresponde a uma longa projeção com possíveis ramificações em especial na sua extremidade, responsável pela transmissão de informação a outros neurônios (figura 1). Dessa maneira, existe uma direcionalidade nessas células, onde um polo integra sinais e um outro emite. Entretanto, a recepção de sinais através de sinapses não ocorre necessariamente pela conexão de um axônio a um dendrito (sinapses axo-dendríticas), podendo ocorrer no soma (axo-somáticas) ou no próprio axônio (axo-axônicas) de outros neurônios. Em alguns casos, temos também conexões entre dendritos (sinapses dendro-dendríticas).

Todas células animais possuem uma diferença de potencial elétrico entre o interior e o exterior da célula. Essa diferença é fruto do trabalho de bombas iônicas que mantêm a concentração de íons distinta entre as duas partes. A de maior importância em células neuronais é a chamada bomba de sódio e potássio. A bomba de sódio e potássio é uma proteína transmembrânica que realiza o transporte ativo (envolvendo a utilização de ATP)

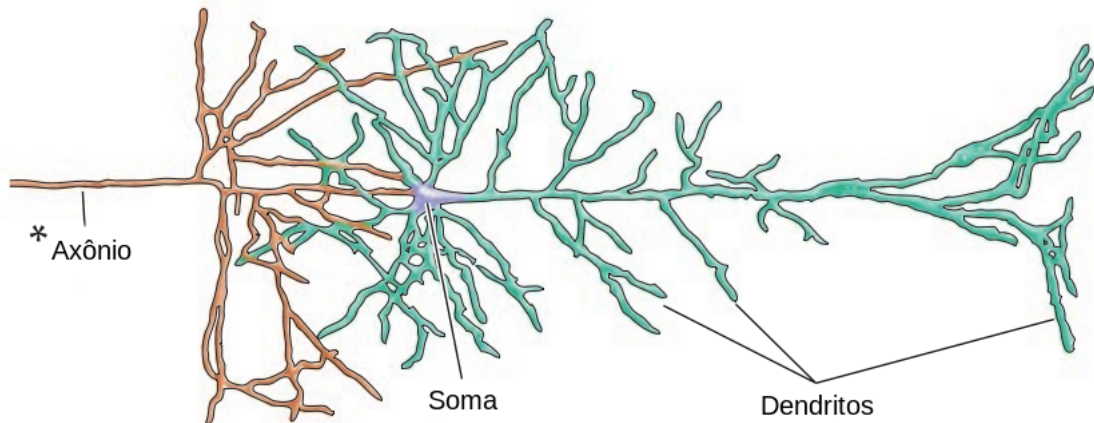


Figura 1 – Esquemática de um neurônio piramidal. Projeção axonal se estende além da figura. Adaptado de (PURVES et al., 2014)

de 3 íons de sódio para o exterior celular e 2 íons de potássio para o interior a cada ciclo, gerando um fluxo de cargas positivas para o exterior da célula. Esse fluxo produz um acúmulo de cargas positivas no exterior e por consequência uma diferença de potencial, onde o interior encontra-se mais negativo que o exterior. Outros íons que contribuem de maneira relevante na diferença de potencial são os íons de cálcio (Ca^{2+}) e cloro (Cl^-), os quais se concentram no exterior celular.

Além das bombas que mantêm o desbalanço de cargas na membrana, a célula é permeada por canais iônicos que permitem a passagem de íons por ela de maneira muitas vezes seletiva. Alguns desses canais se encontram permanentemente abertos permitindo a passagem de íons livremente. O exemplo mais comumente encontrado é o dos canais de vazamento de potássio (*leak channels*), os quais permitem a passagem, como o nome sugere, de íons potássio pela membrana celular. Outros canais necessitam ser ativados por algum tipo de sinal, como a ligação de algum composto químico ou a alteração local do potencial de membrana.

O potencial de membrana é fruto de dois fluxos de íons que competem entre si: o fluxo devido a difusão desses íons, e o fluxo gerado pela diferença de potencial entre o meio intra e extracelular (figura 2). Devido ao predomínio de canais de vazamento de potássio, o potencial de repouso é próximo ao potencial de equilíbrio de potássio. Esse potencial de equilíbrio (também chamado de potencial reverso), para um íon cuja concentração no interior celular é $[ion]_{in}$ e no exterior é $[ion]_{out}$, é dado pela equação de Nernst:

$$V_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion]_{out}}{[ion]_{in}},$$

onde R é a constante universal dos gases, T a temperatura em Kelvin, z o número de

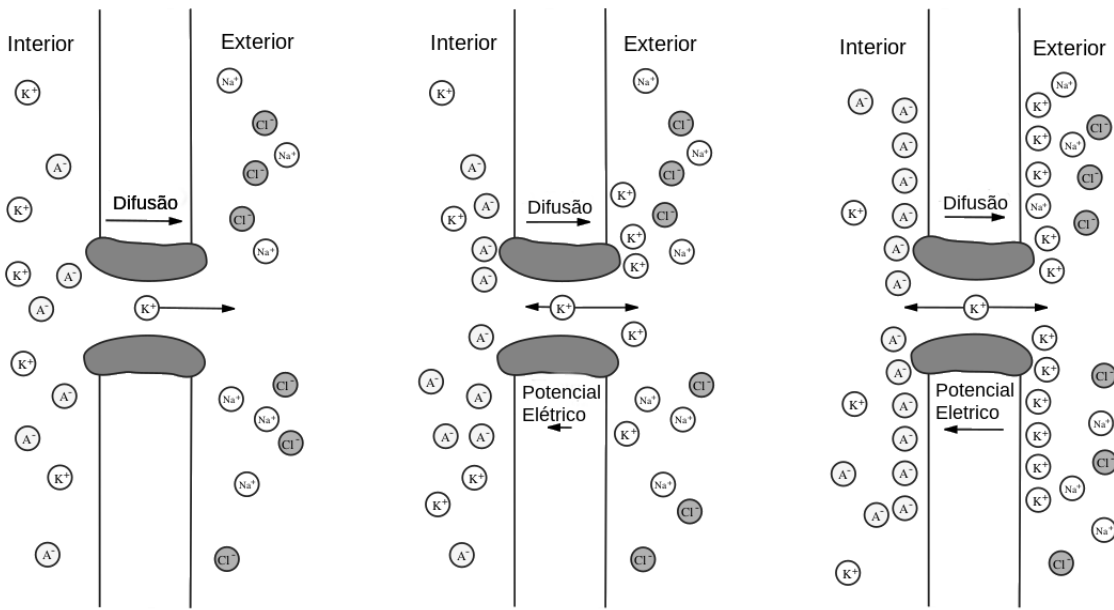


Figura 2 – Geração do potencial de equilíbrio. O potencial de equilíbrio é alcançado quando o fluxo geral devido a competição entre a difusão e o potencial elétrico é nulo. Adaptado de (IZHIKEVICH, 2007)

valência do íon, e F a constante de Faraday. A equação de Nernst é resultado direto do cálculo do equilíbrio dos dois fluxos em competição. Para um neurônio de mamífero típico, os valores dos potenciais de equilíbrio dos principais íons são: $V_{K^+} = -90mV$, $V_{Na^+} = 90mV$, $V_{Ca^{2+}} = 136mV$ e $V_{Cl^-} = -89mV$. Temos então uma corrente associada a cada íon, podendo serem descritas por

$$I_{ion} = g_{ion}(V - V_{ion}),$$

sendo g_{ion} a condutância para esse íon. O valor do potencial de membrana em repouso é então determinado pela média ponderada de todas as contribuições:

$$V_{rest} = \frac{g_{K^+}V_{K^+} + g_{Na^+}V_{Na^+} + g_{Cl^-}V_{Cl^-} + g_{Ca^{2+}}V_{Ca^{2+}}}{g_{K^+} + g_{Na^+} + g_{Cl^-} + g_{Ca^{2+}}}.$$

Nem toda a extensão da membrana neuronal possui a mesma constituição de canais iônicos. Em especial a região axonal possui uma grande densidade de canais iônicos dependentes de voltagem, os quais exercem papel fundamental na transmissão de sinais. A combinação de canais dependentes de voltagem presentes nos axônios são responsáveis pela geração dos potenciais de ação (também chamados genericamente de disparos), os quais consistem em grandes alterações bruscas locais no potencial de membrana que propagam em direção as extremidades dos axônios (figura 3). De maneira mais específica, dois tipos de canais geram a dinâmica do potencial de ação: os canais de corrente transiente de sódio e os canais de corrente persistente de potássio. Esses canais são ativados quando

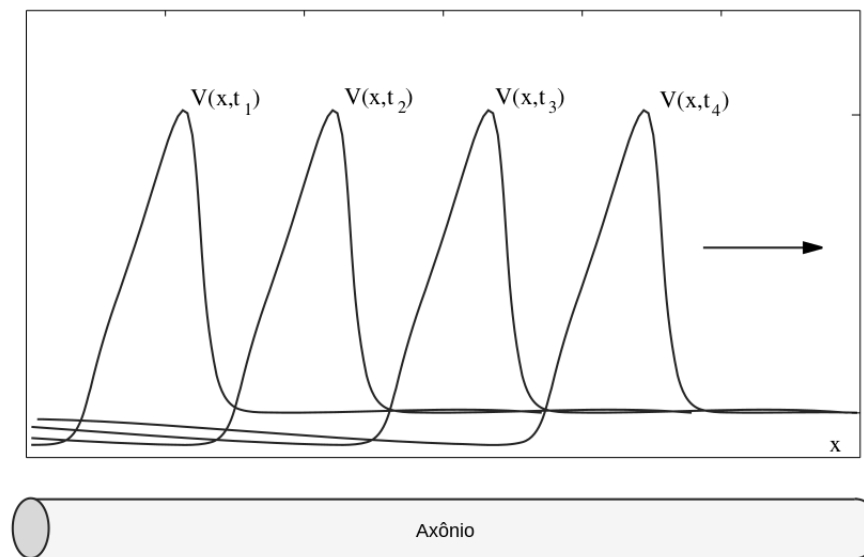


Figura 3 – Propagação do potencial de ação pelo axônio. Adaptado de (IZHIKEVICH, 2007)

o potencial de membrana atinge um valor limiar, iniciando o processo de propagação na região de união entre o axônio e o soma. A abertura dos canais de sódio é ligeiramente mais rápida que os canais de potássio, gerando um influxo de sódio inicial na região e por consequência a sua despolarização (figura 4). Em decorrência disso, as regiões vizinhas ao longo do axônio são despolarizadas até o limiar, propagando o pulso. À medida que os canais de potássio começam a abrir e hiperpolarizar a membrana, os canais de sódio fecham e o potencial de membrana decresce a um vale, retornando ao seu valor de repouso após o fechamento dos canais de potássio. A duração local de um pulso gerado por esse processo é em torno de 1 milissegundo, sendo que nesse intervalo de tempo o neurônio não pode emitir outro disparo. Esse intervalo de tempo é chamado de tempo refratário absoluto. Já a hiperpolarização subsequente ao pulso cria um período onde a ocorrência de um segundo disparo é dificultada, recebendo o nome de tempo refratário relativo.

A transmissão de sinais em cérebros de mamíferos é realizada na grande maioria das vezes por meio de sinapses químicas (figura 5). Um potencial de ação quando percorre o axônio e chega ao botão sináptico provoca a liberação de moléculas sinalizadoras, chamadas neurotransmissores, na fenda sináptica. O efeito da liberação desses neurotransmissores na fenda sináptica é a ligação desses em receptores localizados na célula pós-sináptica. A natureza do par neurotransmissor-receptor define a característica do sinal recebido. O receptor pode ser tanto um canal iônico que abre em contato com o seu ligante (e em alguns casos com a necessidade de algum outro fator adjacente, como veremos adiante), ou receptor metabotrópico, que acarreta alterações de longo prazo na sinapse. Nesse trabalho, apenas canais iônicos serão tratados.

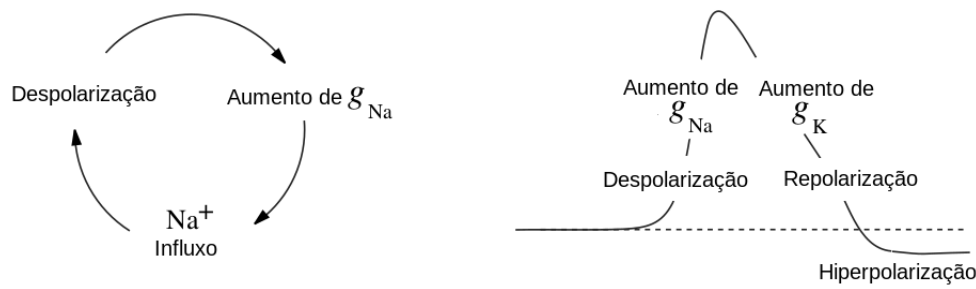


Figura 4 – Ciclo gerado do potencial de ação. Despolarização local da membrana promove a abertura de canais de sódio e permitindo o influxo de sódio. A abertura de canais de potássio reverte a despolarização e leva a membrana momentaneamente a um estado hiperpolarizado. Adaptado de (IZHIKEVICH, 2007)

A resposta gerada na célula pós-sináptica nos permite a classificação de neurônios em dois tipos: neurônios excitatórios, os quais despolarizam (deslocam o potencial de membrana para zero) a célula pós-sináptica; e neurônios inibitórios, que as hiperpolarizam (tornam o potencial mais negativo). O principal par receptor-neurotransmissor de neurônios excitatórios é o par AMPA-glutamato. AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) trata-se de um canal tetramérico de rápida ativação que permite o fluxo de sódio e potássio indiscriminadamente. Com efeito, seu potencial de membrana é consideravelmente maior que o potencial de repouso e sua abertura por meio de glutamato gera uma corrente despolarizante na célula pós-sináptica. Também ativados por glutamato são os receptores NMDA (N-metil D-Aspartato), os quais são permeáveis por íons sódio e em menor grau por íons cálcio, despolarizando a membrana. Entretanto, a abertura desses canais depende também do potencial de membrana no momento da ligação do glutamato. Isso ocorre devido à estrutura do canal, que possui um sítio de ligação de íons magnésio (Mg^{2+}) os quais bloqueiam a passagem de íons quando a membrana se encontra em repouso. A ocorrência de despolarização desloca os íons magnésio do sítio, permitindo sua abertura. Dessa forma, receptores NMDA são tipicamente encontrados em conjunto com receptores AMPA, os quais permitem a despolarização inicial da célula. Outra distinção de seus companheiros AMPA é o fato de sua dinâmica de abertura ser consideravelmente mais lenta, gerando correntes que iniciam mais lentamente mas também decaem mais lentamente.

Para sinapses inibitórias no córtex, o receptor mais proeminente é o receptor de GABA (ácido γ -aminobutírico). Esse receptor possui três tipos distintos: $GABA_A$, $GABA_B$ e $GABA_C$. $GABA_A$ e $GABA_C$ são canais iônicos, que na presença do neurotransmissor GABA abrem e permitem a passagem de íons cloro, hiperpolarizando a membrana. Já $GABA_B$ são receptores metabotrópico, os quais causam a abertura de canais de potássio por meio de cascatas de sinalização internas envolvendo a proteína G.

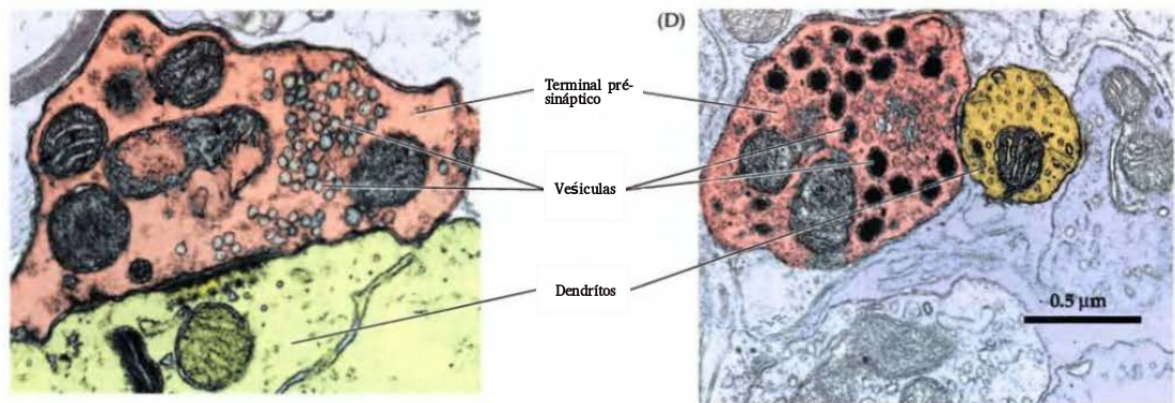


Figura 5 – Eletromicrografia de uma sinapse química. Podemos observar a pequena separação entre os dois terminais, bem como as vesículas contendo neurotransmissores a serem liberados na fenda. Adaptado de (PURVES et al., 2014)

Sinapses no sistema nervoso não são estruturas fixas no espaço nem no tempo. A magnitude de potencial pós-sináptico elicito por um potencial de ação pode variar de conexão para conexão e também com o tempo. A capacidade de modificação temporal de uma sinapse em função de sua atividade ou estado é chamada de plasticidade sináptica. Esses processos são creditados como o cerne do aprendizado no sistema nervoso. Em termos de escala temporal, plasticidade pode ser dividida em duas categorias: plasticidade de curta duração, cuja duração das modificações é da ordem de milissegundos a alguns poucos minutos; e plasticidade de longa duração, com durações que variam de horas a anos. No presente trabalho, apenas a plasticidade de curta duração será relevante nas escalas de tempo simuladas, portanto trataremos aqui apenas dela.

Plasticidade de curta duração (STP, do inglês *short term plasticity*) possui diversas formas e mecanismos no sistema nervoso, sendo observadas nos mais distintos tipos de sinapses (ZUCKER; REGEHR, 2002). Sua função está tipicamente associada à adaptação a estímulos, memórias de curta duração, ou respostas em geral que necessitem ser rápidas e pouco duradouras. Os dois principais tipos de plasticidade de curta duração são a facilitação e a depressão. Facilitação consiste no aumento transitório da eficácia sináptica devido à ocorrência de dois ou mais disparos pré-sinápticos em um intervalo de tempo da ordem de milissegundos. Isso possivelmente ocorre devido ao influxo de cálcio no botão sináptico gerado pela sequência de disparos, o que promove a maior liberação de neurotransmissores em disparos subsequentes. Entretanto, tal fenômeno provavelmente depende de cascatas de sinalização decorrentes do mesmo acúmulo de cálcio pré-sináptico (ROSAHL et al., 1993). Já a depressão, como o nome sugere, se refere à diminuição da eficácia sináptica devido à constante atividade pré-sináptica. Sua ocorrência decorre da diminuição do número de vesículas contendo neurotransmissores devido à constante liberação dessas durante a série de potenciais de ação. O tempo de reposição dessas vesículas determina a duração da depressão. A ocorrência de facilitação ou depressão depende, entre outros fatores, das

relações temporais entre os disparos e do estado em que o neurônio se encontra (ZUCKER; REGEHR, 2002).

1.2 Dinâmicas de rede e inibição

Redes neuronais podem exibir um amplo espectro de dinâmicas (VOGELS; RAJAN; ABBOTT, 2005). Em sistemas dinâmicos, classificamos dinâmicas tipicamente com relação a quatro comportamentos assintóticos: dinâmicas de ponto fixo, periódicas, quasi-periódicas, e caóticas (STROGATZ et al., 1994). Dinâmicas de ponto fixo se mantêm fixas no tempo. Periódicas se repetem após um certo período, sendo geralmente caracterizadas por ciclos limites. O comportamento de dinâmicas quasi-periódicas não se repete como as periódicas devido a consistirem na composição de dinâmicas periódicas com frequências incomensuráveis. Já dinâmicas caóticas não só não se repetem mas possuem o que se chama de dependência sensível às condições iniciais, o que consiste na divergência de dinâmicas independentemente de quão próximas elas iniciaram. Essas dinâmicas estereotípicas possuem correlatos em redes neuronais.

Um dos mais consagrados modelos de memória se aproveita da possibilidade de se criar redes com diversos pontos fixos de dinâmica. Tal modelo, originalmente proposto por Hopfield (HOPFIELD, 1982), utiliza neurônios binários (os quais possuem somente dois estados, ligado e desligado) para construir uma rede cujos pontos fixos representam estados desejados. Dessa forma, se o estado inicial dessa rede estiver dentro da bacia de atração de um determinado ponto fixo atrator, tal estado convergirá para esse ponto fixo. O modelo proposto por Hopfield possui um análogo físico já muito estudado no modelo de spins magnéticos proposto por Ising, sendo que muitos dos resultados e técnicas desse puderam ser reutilizados para o modelo de Hopfield (HERTZ, 2018). Como fica claro pelo tipo de neurônio utilizado, essas redes são extremamente simplificadas, sendo necessário cuidado em extrapolar tais resultados para redes biológicas. Entretanto é possível se encontrar resultados análogos em modelos mais detalhados (ZENKE; AGNES; GERSTNER, 2014; VOGELS et al., 2011) e em redes *in vivo* (GOLDMAN-RAKIC, 1995), na forma de atividades sustentadas de agrupamentos de neurônios, onde grupos de neurônios exibem atividade mais elevada e persistentes que a vizinhança na presença de um estímulo evocativo.

Oscilações em redes possuem grande relevância no córtex de mamíferos. Essas oscilações se manifestam tipicamente quando olhamos as atividades médias de grupos de neurônios por meio de medidas como a eletroencefalografia (EEG) (BUZSÁKI; ANASTASSIOU; KOCH, 2012). Elas não só são observadas por toda a parte, mas também ocorrem em uma larga banda de frequências, indo de $0.05Hz$ até aproximadamente $500Hz$ (BUZSAKI, 2004). O espectro de potência dessas frequências segue uma lei de potência, o

que indica uma maior presença de oscilações de baixa frequência e também sugere a possibilidade dessas redes operarem em regime de criticalidade (BUZSAKI, 2004; BAK; TANG; WIESENFELD, 1987). O motivo dessas oscilações predominarem no regime de baixas frequências encontra-se na localidade das conexões corticais e na finitude da velocidade de transmissão de sinal entre neurônios. Oscilações de alta frequência só conseguem sobreviver em pequenos circuitos, enquanto que oscilações de mais baixa frequência são permitidas em tamanhos maiores de rede. Tanta diversidade de dinâmicas vem acompanhada de diversidade de funções. Oscilações corticais estão associadas à seleção de estímulos (MARSHALL et al., 2002; THOMSON; WEST, 2003), acoplamento de grupos de neurônios para processamento de informações (GRAY et al., 1989), e armazenamento de informações (LISMAN; IDIART, 1995), para citar alguns exemplos.

Quando observamos os disparos de uma rede cortical de um animal em repouso, notamos que os tempos de disparo são altamente imprevisíveis (RENART et al., 2010). Essa imprevisibilidade é compatível com o que se observa em regimes caóticos com neurônios disparando em baixa frequência (VREESWIJK; SOMPOLINSKY, 1996). Se olharmos inicialmente para o grande número de conexões que um neurônio no córtex recebe (da ordem de 20000 (BRAITENBERG; SCHÜZ, 1991)), podemos nos surpreender que uma rede cortical exiba esse tipo de comportamento, sem a ocorrência de explosões de atividade. Conforme (VOGELS; RAJAN; ABBOTT, 2005), supondo que um neurônio receba n entradas com peso w . Se considerarmos w a probabilidade de um disparo pré-sináptico evocar um pós-sináptico, esperamos que a entrada total nw seja da ordem de 1 para evitar explosão de atividade. Como n é da ordem de 20000, o peso sináptico deveria ser aproximadamente $w \approx 0.00005$. Esse valor, no entanto, é muito menor que os valores tipicamente observados, que são da ordem de $w \approx 0.1$. De fato, o problema de como se alcançar esses estados observados experimentalmente, também chamados de estados assíncronos irregulares (AI), não foi facilmente resolvido. Beurle (BEURLE, 1956) mostrou, utilizando um modelo de neurônios binários, que redes compostas por neurônios excitatórios admitem apenas dois estados de atividade estáveis: ou a rede se encontra quiescente, ou todos neurônios se encontram ativados. Griffith (GRIFFITH, 1963) observou o mesmo resultado, porém notou que adicionando inibição na rede estados intermediários podiam ser obtidos. Posteriores investigações mostraram o grande papel que a inibição exerce na geração e manutenção de estados AI (TREVIÑO, 2016).

Uma das hipóteses mais aceitas para a geração de estados AI é o balanceamento das correntes excitatórias e inibitórias. Essa hipótese afirma que em um estado AI, as correntes excitatórias e inibitórias em um neurônio se anulam em média. Dessa forma, disparos não ocorrem por uma corrente despolarizante constante, mas sim pelas flutuações das correntes. Isso permite que a sequência de disparos seja irregular e imprevisível, similar ao observado experimentalmente. Uma maneira simplificada de se visualizar esses efeitos baseia-se no seguinte. Suponha que um neurônio receba um grande número conexões poissonianas

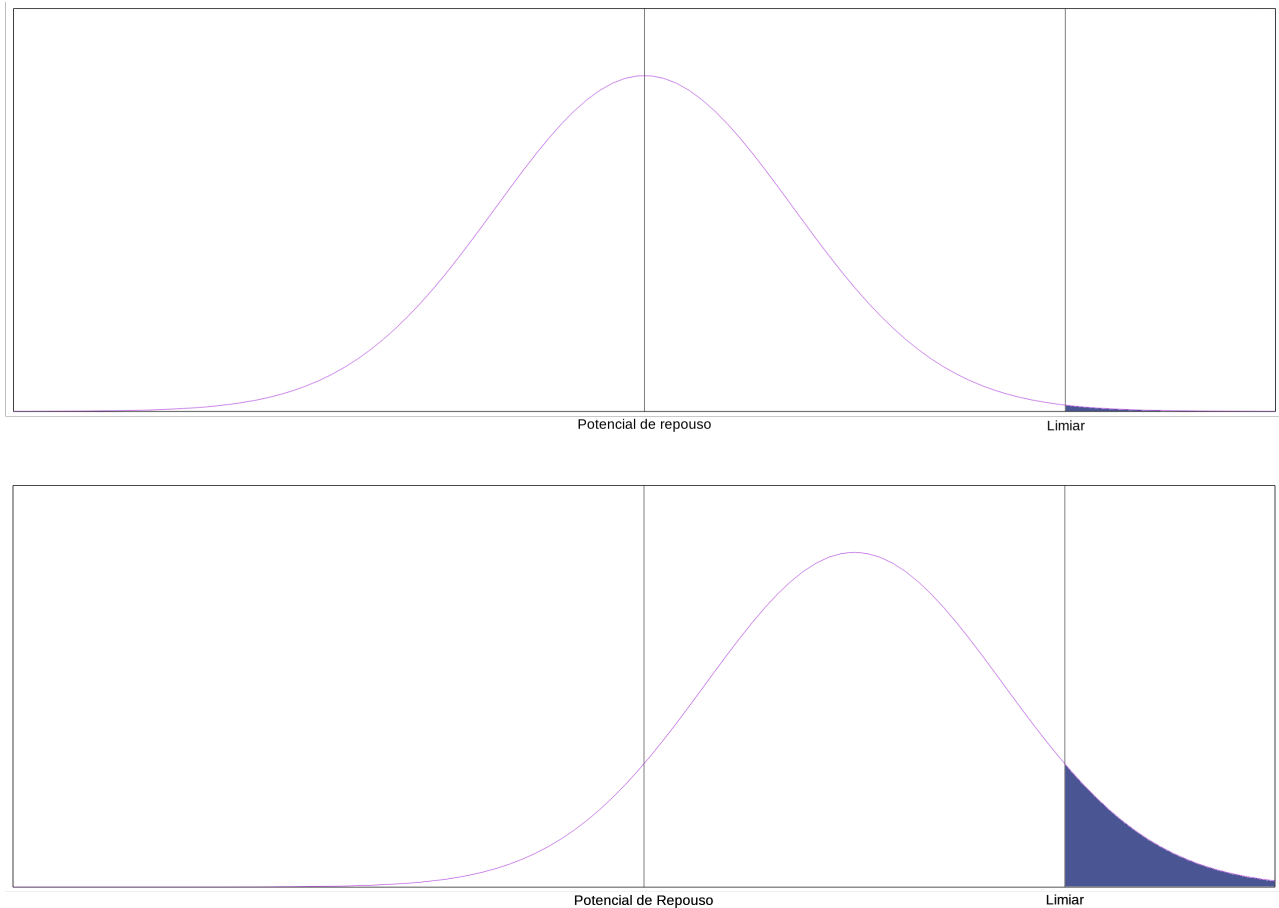


Figura 6 – Probabilidade de um neurônio disparar dado o influxo de uma corrente gaussiana com duas médias diferentes.

(neurônios que disparam como processos de Poisson) descorrelacionadas excitatórias e inibitórias. Dessa forma, podemos considerar os valores do potencial de membrana do neurônio como um ruído gaussiano em torno de uma média (figura 6). Em um intervalo de tempo τ (tomado tipicamente como a constante de integração temporal da membrana, a qual é aproximadamente $\tau \approx 20ms$), a probabilidade do neurônio disparar pode ser tomada como a probabilidade de encontrarmos o potencial de membrana acima do valor limiar de disparo. Para uma entrada balanceada, a média do potencial de membrana se encontrará próxima do valor de repouso, sendo que a parte da cauda que encontra-se acima do limiar é pequena (figura 6 superior). Quanto mais deslocamos a média para valores mais despolarizados (onde a excitação vence a inibição), maior a probabilidade do neurônio disparar nesse intervalo de tempo, já que região da distribuição acima do limiar é maior (figura 6 inferior). Com maior probabilidade de se encontrar disparo em um determinado intervalo, mais regular esse neurônio se torna. Um argumento similar pode ser encontrado em (ABELES, 1991).

Brunel realizou de maneira analítica a categorização dos estados que uma rede com conexões esparsas pode adotar (BRUNEL, 2000). Para isso, ele utilizou quatro

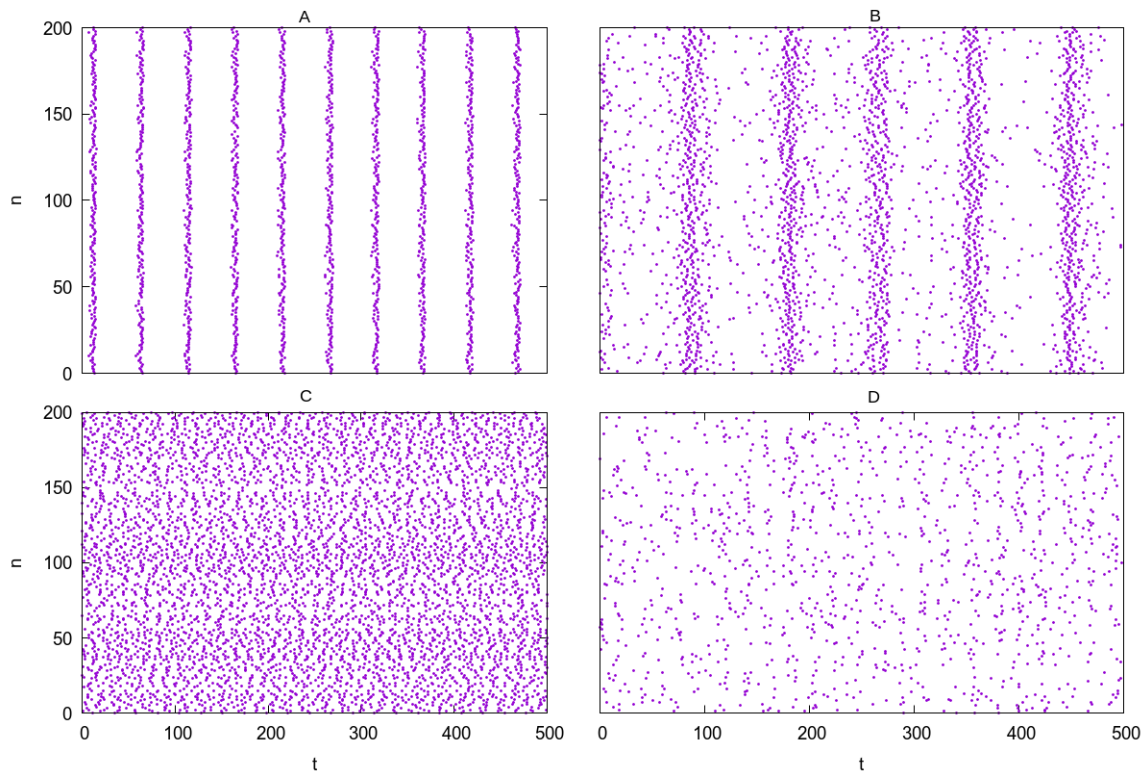


Figura 7 – Diferentes estados que uma rede pode adotar segundo a classificação de Brunel [Brunel:2000]. (A) Síncrono regular. (B) Síncrono irregular. (C) Assíncrono regular. (D) Assíncrono irregular. Pontos representam os tempos em que o neurônio n realizou um disparo.

categorias: estados síncronos regulares (SR), síncronos irregulares (SI), assíncronos regulares e assíncronos irregulares (AI) (figura 7). A irregularidade diz respeito aos tempos de disparo individuais de um neurônio, ou seja, observamos a largura da distribuição de intervalos entre disparos. Quanto mais larga, mais irregular é a rede. Sincronia se refere à atividade da rede como um todo, com disparos da rede agrupados em pequenos intervalos de tempo simbolizando atividade síncrona. Desconsiderando a dinâmica das correntes, Brunel mostrou que redes neuronais podem exibir todos esse comportamentos e mudar de um estado para o outro simplesmente alterando a frequência da rede externa que alimenta a atividade ou alterando o balanço entre excitação e inibição. Outras investigações independentes confirmam e expandem esse resultado de Brunel. Um exemplo é o modelo estudado por Destexhe (DESTEXHE, 2009). Utilizando neurônios de integração e disparo adaptativos, foi possível a criação de um circuito tálamo-cortical capaz de exibir não somente atividade AI, mas também variações *Up* e *Down states* (que correspondem a maiores e menores taxas de disparos, respectivamente) observadas experimentalmente.

Não podemos subestimar o papel da inibição no controle da dinâmica de redes corticais. Por exemplo, inibição contribui fortemente para a geração de oscilações gamma, as quais estão associadas a funções como formação de memória e processamento sensorial (BARTOS; VIDA; JONAS, 2007). Não somente isso, mas inibição promove e controla

estados assíncronos. Nesse caso, a inibição funcionaria descorrelacionando as entradas excitatórias, as quais são em geral correlacionadas devido ao compartilhamento de conexões que ocorre em redes recorrentes (TREVIÑO, 2016). De maneira mais específica, como tipicamente em uma rede balanceada a inibição é atrasada com relação à excitação (devido à dinâmica intrínseca das sinapses inibitórias e ao loop excitação-inibição necessário para ativação da inibição), aquela tem o efeito de diminuir a janela de efeito dessa. Dessa forma, um neurônio funcionaria como um detector de coincidência, e a pura correlação espacial perderia parte do seu efeito (TREVIÑO, 2016).

Fica claro que a dinâmica das correntes excitatórias e inibitórias desempenha um importante papel na definição do regime de atividade que uma rede irá exibir. Entretanto, boa parte dos trabalhos teóricos se restringem a limitar os detalhes dessa dinâmica devido às facilidades analíticas que essas simplificações proporcionam (AMIT; BRUNEL, 1997; BRUNEL; HAKIM, 1999; BRUNEL, 2000). Mais especificamente, canais NMDA possuem dinâmica consideravelmente mais lenta que seus companheiros AMPA, tendo como efeito o aumento da janela de excitação e por consequência o intervalo onde um disparo pode ocorrer. Dessa forma, a razão entre canais NMDA e AMPA devem alterar o espaço de fase da dinâmica dessas redes devido à alteração das relações temporais entre essas correntes. Nesse trabalho, buscaremos avaliar os efeitos dessas correntes, assim como os efeitos que a população de neurônios inibitórios tem sobre o controle da dinâmica.

1.3 Objetivos

- Objetivo geral: Caracterizar e classificar os regimes dinâmicos de redes neuronais recorrentes frente a diferentes relações de inibição e excitação.
- Objetivos específicos:
 1. Analisar os regimes dinâmicos para diferentes pesos de conexões entre a população inibitória e excitatória.
 2. Analisar as mudanças no panorama dinâmico quanto à modificação na proporção de canais AMPA e NMDA das sinapses excitatórias.

2 Materiais e Métodos

O modelo utilizado nesse trabalho é adaptado do modelo aplicado por Zenke *et al* (ZENKE; AGNES; GERSTNER, 2014) e foi simulado utilizando códigos desenvolvidos pelo autor desse TCC na linguagem C++, sendo o tratamento de dados realizados em Python. As integrações foram feitas pelo método de Euler, com passo temporal $dt = 0.1ms$. O agregado de parâmetros e seus respectivos valores podem ser encontrados na tabela 1 no final do capítulo.

2.1 Dinâmica neuronal e sináptica

Os elementos que compõem a rede foram modelados como neurônios de integração e disparo, os quais recebem correntes baseadas em condutância. O neurônio se comporta como um circuito RC, com um termo capacitivo representando a membrana plasmática, uma condutância constante representando os canais de vazamento, e duas condutâncias que possuem dependência temporal representando os respectivos canais excitatórios e inibitórios (figura 8A). Equacionando, a evolução temporal do potencial de membrana do i -ésimo neurônio, V_i , obedece:

$$\tau^m \frac{dV_i}{dt} = g^{leak}(V^{rest} - V_i) + g_i^E(V^E - V_i) + g_i^I(V^I - V_i),$$

onde V^{rest} o é potencial de repouso; V^E e V^I os potenciais reversos excitatório e inibitório, respectivamente; τ^m a constante de tempo da membrana; e g^{leak} a condutância correspondente à corrente de vazamento. A condutância inibitória tem dinâmica descrita por

$$\frac{dg_i^I}{dt} = -\frac{g_i^I}{\tau^I} + \sum_{j \in I} w_{ij} S_j(t),$$

sendo τ^I a constante de tempo e w_{ij} o peso sináptico do neurônio j para o i . Quando o neurônio inibitório j emite um disparo, a condutância salta um valor w_{ij} depois de um atraso d_{ij} , conforme $S_j(t) = \sum_k \delta(t - t_j^k - d_{ij})$, onde δ é a delta de Dirac e t_j^k o tempo do k -ésimo disparo do neurônio pré-sináptico j .

A condutância excitatória g_i^E considera duas fontes:

$$g_i^E = \alpha^{E/I} g_i^{ampa} + (1 - \alpha^{E/I}) g_i^{nmda},$$

os canais AMPA (g_i^{ampa}), de dinâmica rápida, e os canais NMDA (g_i^{nmda}), cuja dinâmica é mais lenta e depende da abertura dos canais AMPA. De maneira mais específica, a dinâmica obedece ao seguinte conjunto de equações:

$$\frac{dg_i^{ampa}}{dt} = -\frac{g_i^{ampa}}{\tau^{ampa}} + \sum_{j \in E} w_{ij} u_j(t) x_j(t) S_j(t),$$

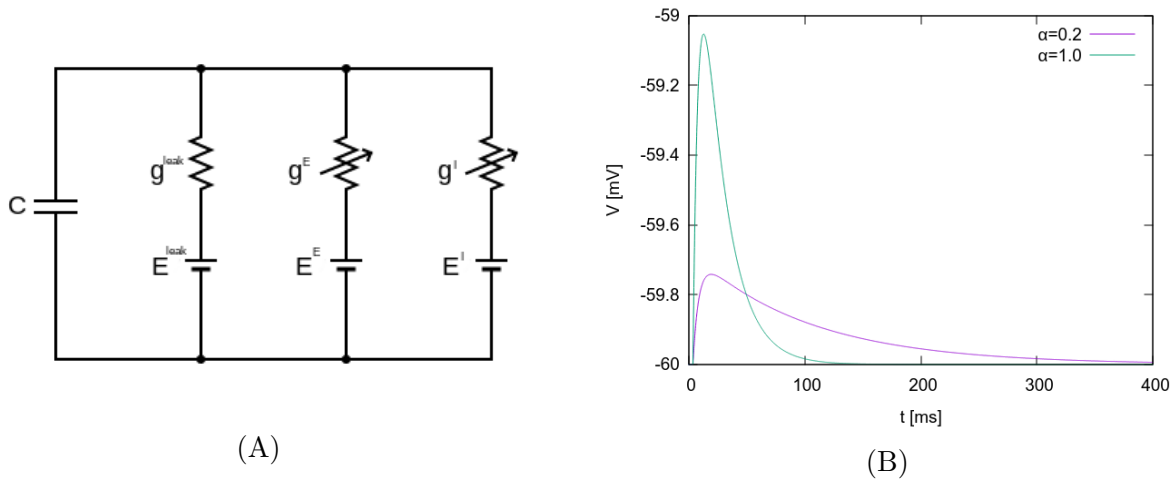


Figura 8 – (a) Diagrama de circuito de um neurônio de integração e disparo. (b) Resposta a um disparo para diferentes proporções de canais AMPA/NMDA (parâmetro α).

$$\tau^{nmda} \frac{dg_i^{nmda}}{dt} = -g_i^{nmda} + g_i^{ampa}.$$

τ^{ampa} e τ^{nmda} são as constantes de tempo dos canais AMPA e NMDA, respectivamente; $\alpha^{E/I}$ indica a proporção de cada canal na contribuição da corrente excitatória para a população excitatória ou inibitória (conforme o índice E ou I); $u_j(t)$ e $x_j(t)$ são variáveis de plasticidade de curta duração que serão descritas a seguir. A proporção de canais AMPA e NMDA altera a duração e amplitude da corrente como pode ser visto na figura 8B.

Um neurônio i dispara quando seu potencial de membrana V_i ultrapassa um certo limiar θ_i . Ao disparar, o neurônio emite um sinal que é recebido pelos seus parceiros pós-sinápticos após um atraso d_{ij} , conforme descrito acima. Após a ocorrência do disparo, o potencial de membrana é redefinido para seu valor de repouso V_i^{rest} , mantendo-se fixo pelo tempo refratário absoluto $r = 1ms$, e o limiar é atualizado para $\theta_i \rightarrow \theta^{spk}$, simulando o efeito do tempo refratário relativo. Na ausência de disparo, a evolução temporal do limiar segue um decaimento exponencial

$$\tau^{th} \frac{d\theta_i}{dt} = \theta^{rest} - \theta_i,$$

com τ^{th} sendo a constante de tempo do limiar.

Os termos de plasticidade de curta duração u_i e x_i , os quais estão presentes somente nas sinapses excitatórias, evoluem temporalmente conforme

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{1 - x_i}{\tau^d} - u_i x_i S_i(t),$$

$$\frac{du_i}{dt} = \frac{U - u_i}{\tau^f} + U(1 - u_i) S_i(t),$$

onde τ^d e τ^f são as constantes de tempo de depressão e facilitação, respectivamente, e U constante de facilitação. Nesse modelo (TSODYKS; FEIGEL'MAN, 1988), x_i representa

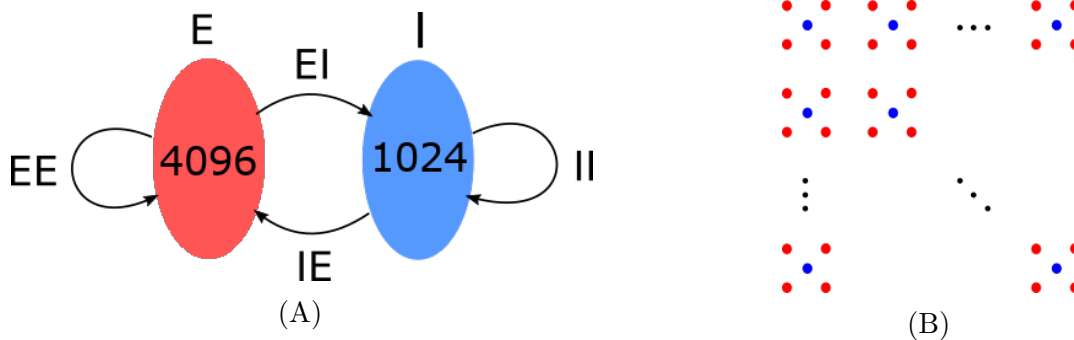


Figura 9 – (a) Estrutura das conexões da rede. (b) Disposição espacial dos neurônios em uma rede plana

a depleção de recursos sinápticos e u_i representa a quantidade de recursos sinápticos disponíveis.

2.2 Arquitetura da rede

As redes foram construídas utilizando 5120 neurônios de integração e disparo, sendo desses 4096 (80%) excitatórios (N_E) e 1024 (20%) inibitórios (N_I), conforme as proporções tipicamente encontradas em tecidos corticais. Elementos de cada população fazem conexões com outros elementos de sua população e da população adjacente (figura 9A). Neurônios foram dispostos em um plano de maneira regular e simétrica, em motivos constituídos de um neurônio inibitório cercado por quatro excitatórios, de modo a simular a estrutura de uma camada cortical [figura 9B]. Cada neurônio da rede recebe k_{in}^E conexões excitatórias e k_{in}^I , inibitórias; e emite k_{out}^E conexões para neurônios excitatórios e k_{out}^I para neurônios inibitórios. Esses valores são retirados de distribuições binomiais com média pN_E (pN_I) para os graus excitatórios (inibitórios), ajustados de modo que o número de conexões de entrada e saída de cada tipo sejam iguais. Além das conexões entre populações, todos neurônios da rede recebem conexões de uma população externa excitatória de tamanho $N_{ext} = N_E$, com probabilidade de conexão $p_{ext} = 0.05$. Esses neurônios externos disparam como processos de Poisson com frequência de $5Hz$ e peso de conexão $w^{ext} = 0.05$.

Os pesos das conexões entre elementos da mesma população foram atribuídos da seguinte maneira: entre neurônios excitatórios, $w^{EE} = 0.1$; entre inibitórios, $w^{II} = 2w^{EE}$. Já para o acoplamento das duas populações, introduzimos dois parâmetros de ganho sináptico g^{IE} e g^{EI} , de forma que os pesos das conexões excitatório-inibitório ficam $w^{IE} = g^{IE}w^{EE}$ e os pesos inibitório-excitatório ficam $w^{EI} = g^{EI}w^{EE}$. Para analisar a influência desse acoplamento, varremos o espaço de estados gerados pelos diferentes pesos entre populações excitatórias e inibitórias variando os parâmetros de ganho sináptico no intervalo $[1, 4]$ em passos de 0.25.

As distâncias entre os neurônios da rede estão codificadas nos atrasos sinápticos d ,

sendo que o atraso máximo na rede é de $2ms$. Para evitar efeitos de borda, a rede possui condições de contorno periódica, de modo que o atraso máximo é dado para distâncias equivalentes às da ponta ao centro da rede. Além dos efeitos nos atrasos, a estrutura espacial da rede também influencia a probabilidade de conexão inibitória. Neurônios inibitórios realizam conexões preferencialmente locais, seguindo uma distribuição gaussiana centrada no mesmo com desvio $\sigma = 10$ e sendo a unidade métrica a distância entre dois neurônios adjacentes de mesmo tipo (figura 10). Já as conexões excitatórias são realizadas de forma uniformemente aleatória.

2.3 Classificação da dinâmica das redes

As dinâmicas exibidas pelas redes foram classificadas de acordo com dois critérios propostos por Brunel (BRUNEL, 2000). O primeiro deles diz respeito à sincronização. Uma rede síncrona exibe oscilações da atividade global, com neurônios disparando em conjunto dentro de pequenas janelas de tempo. Uma rede assíncrona, não possui essas propriedades, com a atividade global flutuando em torno de uma média. O segundo critério é a regularidade dos disparos. Em uma rede regular, a distribuição de intervalos entre disparos dos neurônios possui um forte pico e é pouco distribuída. Já em uma irregular, neurônios variam consideravelmente os intervalos de disparos.

Com isso temos quatro grandes categorias para as dinâmicas: síncronas regulares (SR), síncronas irregulares (SI), assíncronas regulares (AR) e assíncronas irregulares (AI). A seguir, exporemos as medidas utilizadas para determinar esses estados.

2.4 Medidas de regularidade e sincronização

No presente trabalho, regularidade em uma rede se refere aos intervalos entre disparos de um neurônio, enquanto sincronização é uma propriedade global que observa os tempos de disparos do coletivo. Para sintetizar essas propriedades, duas medidas foram utilizadas. A primeira delas é a média do coeficiente de variação dos intervalos entre disparos ($\overline{C_V}$), o qual indica a largura da distribuição desses intervalos. Mais especificamente, o coeficiente de variação é definido como:

$$C_V^2 = \frac{\langle \Delta s^2 \rangle}{\langle s \rangle^2},$$

onde s é o intervalo de tempo entre dois disparos consecutivos, $\langle s \rangle = \int_0^\infty s P_0(s) ds$ é o intervalo médio e $\langle \Delta s^2 \rangle = \int_0^\infty s^2 P_0(s) ds - \langle s \rangle^2$ é a variância da distribuição. $P_0(s)$ é a distribuição estacionária dos intervalos entre disparos. Um neurônio que dispara como um processo de Poisson terá um $C_V = 1$. $C_V > 1$ indica um trem de disparos mais irregular que um processo de Poisson. $C_V < 1$ indica um que é mais regular. Por fim tiramos a média entre os neurônios excitatórios da rede.

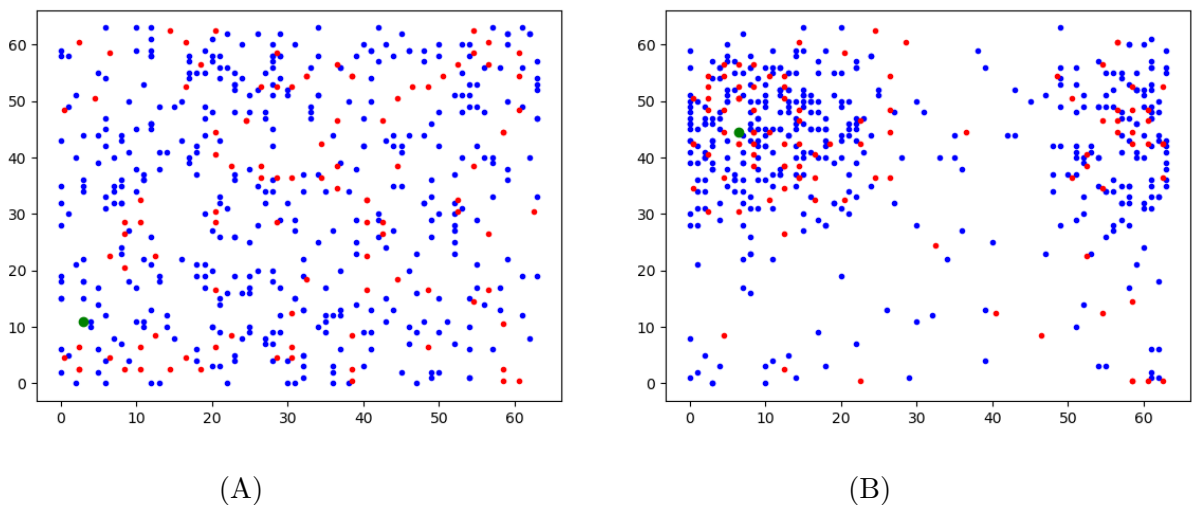


Figura 10 – (a) Conexões realizadas por um neurônio excitatório. (b) Conexões realizadas por um neurônio inibitório. Ponto verde consiste no neurônio realizando as conexões. Pontos azuis, neurônios excitatórios recebendo as conexões. Pontos vermelhos, neurônios inibitórios receptores.

A medida de sincronização utilizada foi a autocorrelação do histograma de disparos da rede. Para construir o histograma, dividimos o tempo em caixas de $5ms$, contando o número de disparos dos neurônios excitatórios da rede em cada caixa. Com o histograma em mãos, calculamos o coeficiente de correlação de Pearson entre o histograma e uma cópia sua deslocada em um tempo τ . O coeficiente de correlação de Pearson entre duas distribuições $P(\Delta t)$ e $P_\tau(\Delta t)$ é definido como

$$\rho(P, P_\tau) = \frac{cov(P, P_\tau)}{\sigma(P)\sigma(P_\tau)},$$

sendo $cov(X, Y)$ a covariância entre duas distribuições X e Y , e $\sigma(X)$ o desvio padrão da distribuição X . Com isso temos a autocorrelação em função do parâmetro τ . Para sintetizar em um só valor, pegamos o máximo do módulo da autocorrelação para $\tau \geq 20ms$, de modo a desconsiderar o pico inicial. Por simplicidade, esse valor será denominado a autocorrelação da rede.

2.5 Medidas de taxa de disparos

Para verificar o nível de atividade da rede bem como a sua heterogeneidade, medimos a taxa de disparos média e o fator de Fano da mesma. Espera-se que uma rede na ausência de estímulo estruturado externo possua uma atividade comparável com sua entrada. Da mesma forma, espera-se que não haja neurônios quiescentes. A taxa de disparos média é definida simplesmente como

$$\bar{\nu} = \frac{\overline{n^{sp}}}{T},$$

Nome	Valor	Descrição
N_E	4096	Tamanho da população excitatória
N_I	1024	Tamanho da população inibitória
N_{ext}	4096	Tamanho da população externa
p	0.1	Probabilidade de conexão (EE, EI, IE, II)
p_{ext}	0.05	Probabilidade de conexão da população externa
d	[0.1, 2]	Atraso sináptico
w^{EE}	0.1	Peso sináptico (EE)
w^{EI}	$g^{EI}w^{EE}$	Peso sináptico (EI)
w^{IE}	$g^{IE}w^{EE}$	Peso sináptico (IE)
w^{II}	$2 * w^{EE}$	Peso sináptico (II)
g^{EI}	[1, 4]	Ganho sináptico (EI)
g^{IE}	[1, 4]	Ganho sináptico (IE)
w^{ext}	0.05	Peso sináptico das conexões externas
τ^m	20ms	Constante de tempo da membrana
V^{rest}	-60mV	Potencial de repouso
V^E	0mV	Potencial reverso excitatório
V^I	-80mV	Potencial reverso inibitório
g^{leak}	1	Condutância dos canais de vazamento
r	1ms	tempo refratário absoluto
α^E	[0.2, 1]	Razão AMPA/NMDA (população excitatória)
α^I	[0.5, 1]	Razão AMPA/NMDA (população inibitória)
τ^{ampa}	5ms	Constante de tempo dos canais AMPA
τ^{gaba}	10ms	Constante de tempo dos canais GABA
τ^{nmda}	100ms	Constante de tempo dos canais NMDA
τ^{th}	2ms	Constante de tempo do limiar
θ^{rest}	-50mV	Valor de repouso do limiar
θ^{spk}	50mV	Valor do limiar após um disparo
τ^d	200ms	Constante de tempo de depressão
τ^f	600ms	Constante de tempo de facilitação
U	0.2	Parâmetro relativo à facilitação
\bar{v}_{inp}	5Hz	Taxa de disparos dos neurônios de entrada

Tabela 1 – Tabela contendo os valores e descrições dos parâmetros utilizados no modelo. Colchetes indicam o intervalo de onde o parâmetro foi tirado.

onde tiramos a média do número de disparos n^{sp} entre os neurônios excitatórios no intervalo de tempo de medição T .

O fator de Fano se baseia na distribuição das taxas de disparos dos neurônios da rede. É uma medida que caracteriza a dispersão da distribuição, sendo definida como

$$F = \frac{\langle (\Delta n^{sp})^2 \rangle}{\langle n^{sp} \rangle},$$

com $\Delta n^{sp} = n^{sp} - \langle n^{sp} \rangle$ sendo o desvio da média.

3 Resultados

3.1 Análise da excitação

De modo a construir uma base inicial para analisar os efeitos da intensidade do acoplamento entre as populações excitatória e inibitória, temos que verificar o comportamento dessas redes na ausência desse acoplamento. Com isso em mente, zeramos os ganhos sinápticos g^{IE} e g^{EI} e observamos a distribuição dos disparos ao longo do tempo para distintos valores de pesos w^{EE} (figura 11). Nota-se que para uma rede funcionando apenas sobre influência do estímulo externo ($w^{EE} = 0$), a atividade é completamente descorrelacionada, conforme se esperaria pelo tipo de entrada (figura 11A). Aumentado-se o peso w^{EE} , a atividade excitatória aumenta gradativamente enquanto que a inibitória diminui (figura 11B e C). Isso novamente é intuitivo, já que o acoplamento excitatório-excitatório e inibitório-inibitório cresce (lembre-se que $w^{II} = 2w^{EE}$). Porém, o que devemos notar é que a ocorrência de sincronização se deu (dentre os quatro casos verificados) apenas para o valor de peso $w^{EE} = 2$ (figura 11D). Isso nos indica que sem o acoplamento entre populações e sobre influência de entradas descorrelacionadas, a sincronização ocorre apenas sobre forte amplificação do sinal por meio das recorrências. Entretanto, vale ressaltar que se a entrada fosse desligada em algum momento, apenas o último caso seria capaz de manter sua atividade, o que está de acordo com os resultados de (BEURLE, 1956) e (GRIFFITH, 1963).

Um outro ponto que necessita investigação é como a taxa de disparos varia com o aumento de w^{EE} . Plotamos, então, a taxa de disparos média da população excitatória em função do peso excitatório-excitatório (figura 12). Pudemos observar a formação de um padrão relacionado a como essas taxas escalam com o peso sináptico (figura 12A). Em escala logarítmica (figura 12B) a relação linear se torna bem clara, de forma que o ruído da entrada poissoniana não afeta o padrão das médias. É importante notar que mesmo para a rede completamente desacoplada ($w^{EE} = 0$) a taxa de disparos média ($\bar{\nu} \approx 33Hz$) é maior que a taxa dos neurônios de entrada ($\bar{\nu}_{inp} = 5Hz$). Ou seja, existe uma amplificação intrínseca devido ao fato de cada neurônio receber varias entradas. O fator de amplificação provavelmente depende do número médio de conexões que um neurônio recebe, bem como o peso dessas conexões. No restante desse trabalho, o peso utilizado será $w^{EE} = 0.1$ (conforme exposto nos métodos), restringindo-nos em um regime relativamente baixo de excitação.

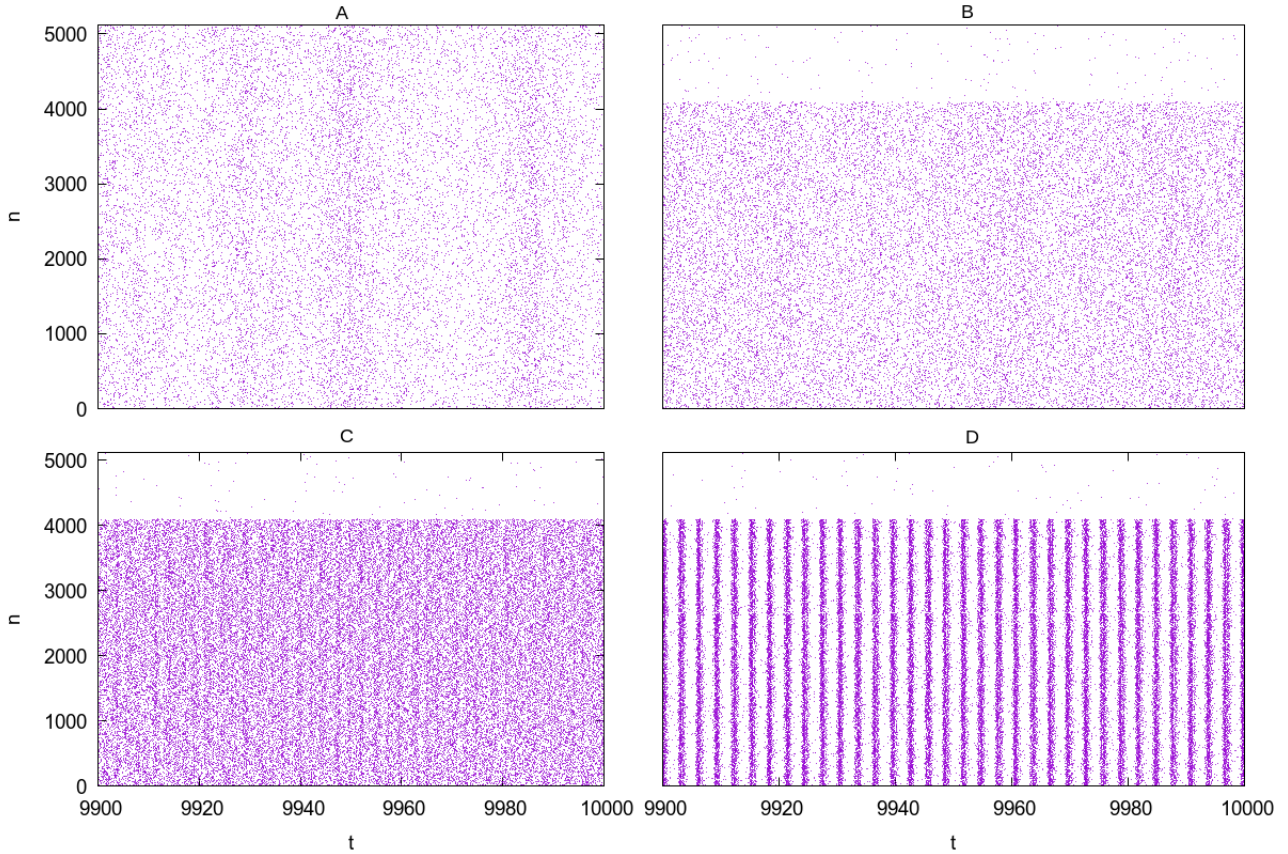


Figura 11 – (A) Rasterplot para uma rede completamente desacoplada ($w^{EE} = 0$). Disparos ocorrem apenas devido à entrada externa da rede. (B) Rede com $w^{EE} = 0.1$. Notamos um leve aumento na atividade excitatória e diminuição na inibitória. (C) Rede com $w^{EE} = 1.0$. Novamente, a atividade aumenta nos excitatórios e diminui nos inibitórios. (D) Rede com $w^{EE} = 2.0$. Aqui temos a ocorrência de sincronização e um aumento considerável na regularidade dos disparos. Figuras foram geradas sobre últimos 100ms de simulação. Neurônios excitatórios correspondem aos índices de 0 a 4095, enquanto que os inibitórios vão de 4096 à 5119.

3.2 Proporção AMPA/NMDA em neurônios excitatórios

Para limitar a influência de certos parâmetros nos resultados, inicialmente investigaremos o caso em que a proporção entre canais AMPA e NMDA em neurônios excitatórios (α^E) varia, mas neurônios inibitórios possuem apenas canais AMPA ($\alpha^I = 1$). Para cada α^E escolhido, alteramos os ganhos sinápticos g^{IE} e g^{EI} em passos de 0.25 em um intervalo de 1 a 4. Com cada conjunto de parâmetros estabelecido, simulamos a rede por 50s realizando medidas nos últimos 5s de simulação de modo a garantir que o equilíbrio tenha sido atingido. De modo a descrever os estados da maneira mais completa possível, quatro medidas foram utilizadas: a autocorrelação, o coeficiente de variação entre disparos, o fator de Fano e as taxas de disparos, conforme descrito na metodologia.

Analisando inicialmente a autocorrelação, obtivemos os resultados apresentados

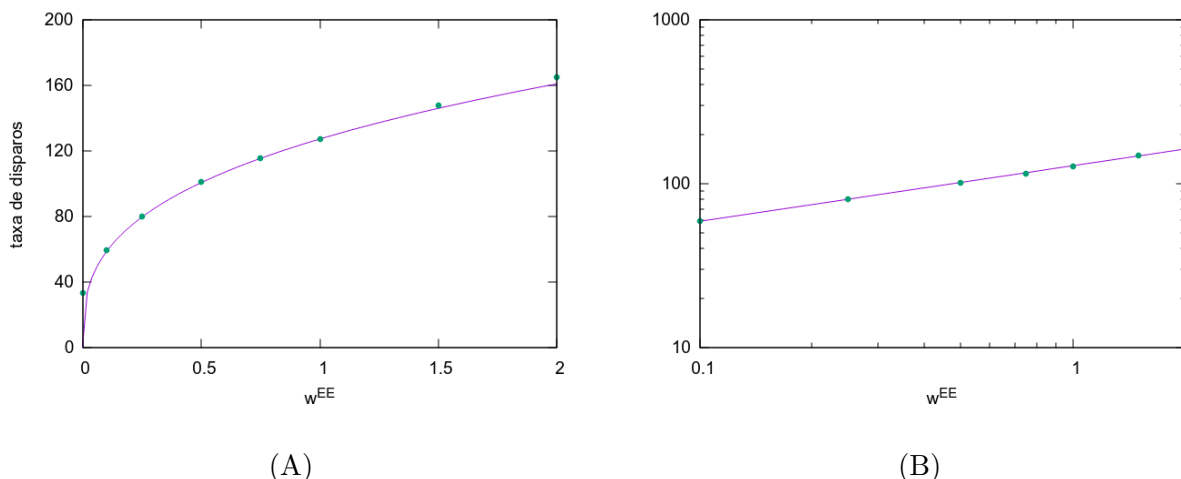


Figura 12 – (A) Taxa de disparos médio dos neurônios excitatórios em função do peso sináptico w^{EE} . (B) Escala logarítmica mostra uma relação linear. A curva ajustada sobre os pontos possui a forma $f(x) = bx^a$, com as constantes encontradas $a \approx 1/3$ e $b = 4.854$

na figura 13. Duas regiões se mostram distintas no espaço de estados, transicionando de forma relativamente brusca de uma pra outra. Uma região corresponde a estados com alto grau de sincronia, enquanto que a outra corresponde baixa sincronia. A primeira característica que pode nos chamar a atenção é o enfraquecimento gradativo das regiões de alta sincronização ($\rho \approx 1$) à medida que α^E se aproxima de 1. Entretanto podemos notar que a sincronia persiste em grande parte nessa região, sendo que o que realmente se altera é a regularidade nos tempos de disparos, como veremos mais adiante. Outra informação importante que podemos extrair reside na assimetria presente nos gráficos. A influência do acoplamento excitatório-inibitório na determinação do estado de sincronização se mostra muito maior que a influência do acoplamento inibitório-excitatório. De fato, a verticalidade nos gráficos se mantém ao longo dos resultados, insinuando que para esse conjunto de parâmetros o controle da atividade excitatória é realizado na sua maior parte pelo feedback dessa atividade.

Também testamos o efeito da aleatoriedade nas proporções de canais utilizando uma distribuição uniforme no intervalo $[0.2, 1]$ para retirar os valores de α^E . Interessantemente, como pode ser visto na figura, o espaço de estados se assemelha muito ao espaço de $\alpha^E = 0.6$, o qual é a média do intervalo. Esse resultado se mostrará uma constante ao longo do trabalho.

Complementar à medida de autocorrelação da rede excitatória é o coeficiente de variação entre disparos (C_V). Nesse caso obteremos a regularidade dos disparos dos neurônios excitatórios da rede. Pelo mesmo procedimento anterior, obtivemos os resultados dispostos na figura 14. Notamos que para $\alpha^E = 0.2$ e $\alpha^E = 0.4$ as áreas onde ocorrem sincronização apresentam também regularidade nos disparos. Logo, temos a ocorrência de

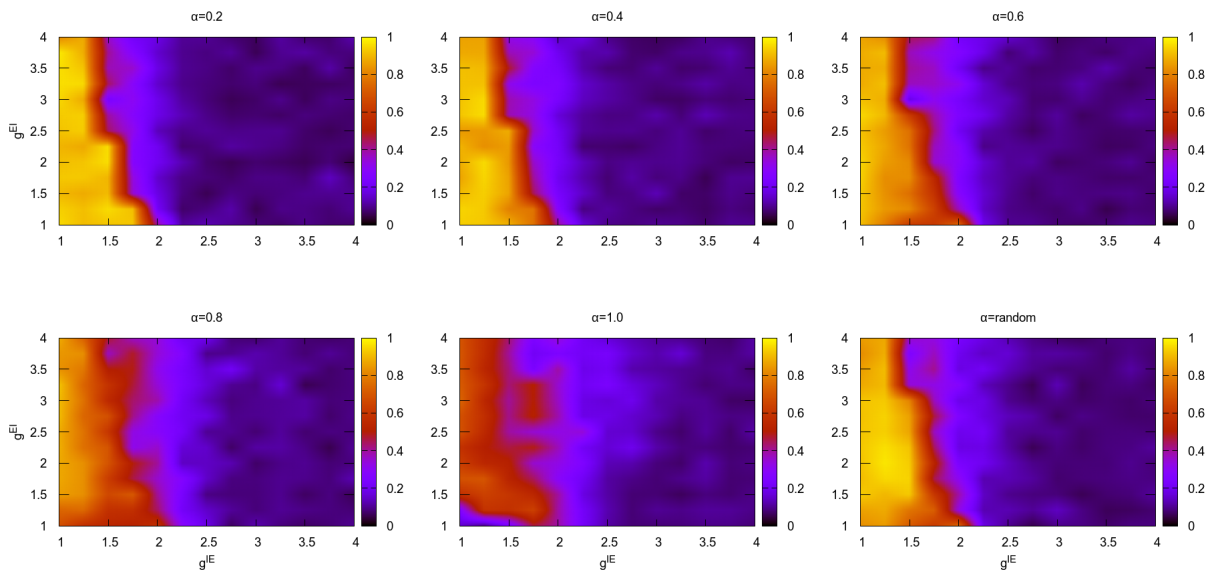


Figura 13 – Autocorrelação para diversas redes, variando a proporção entre canais AMPA e NMDA em neurônios excitatórios (α^E), e também os ganhos sinápticos. Incluso também é o caso em que α^E é tirado de uma distribuição uniforme para cada neurônio. Proporção de canais em neurônios inibitórios foi mantida fixa em $\alpha^I = 1$ (somente canais AMPA).

apenas dois estados na região avaliada quando os canais NMDA dominam, sendo esses os estados assíncronos irregulares (AI) e síncronos regulares (SR). Isso se altera à medida que os canais AMPA dominam a dinâmica e as correntes se tornam mais rápidas. Temos uma progressiva perda da região regular até seu completo sumiço para $\alpha^E = 1$. Alguns pontos nesse caminho nos chamam a atenção, entretanto, por saírem fora da escala. Esses pontos cujo C_V é maior que 1 estão associados a distribuições bimodais de intervalos entre disparos, o que nos indica que a rede possui dois comportamentos distintos coexistindo. Quando olhamos o rasterplot dessas configurações, é justamente isso que observamos (figura 15). A rede oscila entre estado síncrono irregular/regular (SI/SR) e assíncrono irregular (AI), com períodos distintos para cada configuração e níveis de regularidade que podem variar. Nota-se também que esses estados ocorrem nas regiões fronteiriças entre sincronia e assincronia e possuem algumas similaridades às coexistências encontradas por Brunel (BRUNEL, 2000). Porém, as coexistências que encontramos são entre estados diferentes da que Brunel observou, levando-nos a supor que tais coexistências são resultados das dinâmicas mais complexas das correntes.

Na mesma figura encontram-se também as correntes excitatória, inibitória e a soma de ambas para um neurônio aleatório da rede. Esse estado instável nos permite contrastar a diferença nas correntes entre estados SI e AI. A grande diferença está nos elevados picos de inibição que ocorrem na sincronia e no leve pico de excitação imediatamente antes da inibição. Podemos pensar no cenário que cria esse tipo de estado síncrono. Em um determinado momento, uma flutuação global de atividade excitatória recruta neurônios

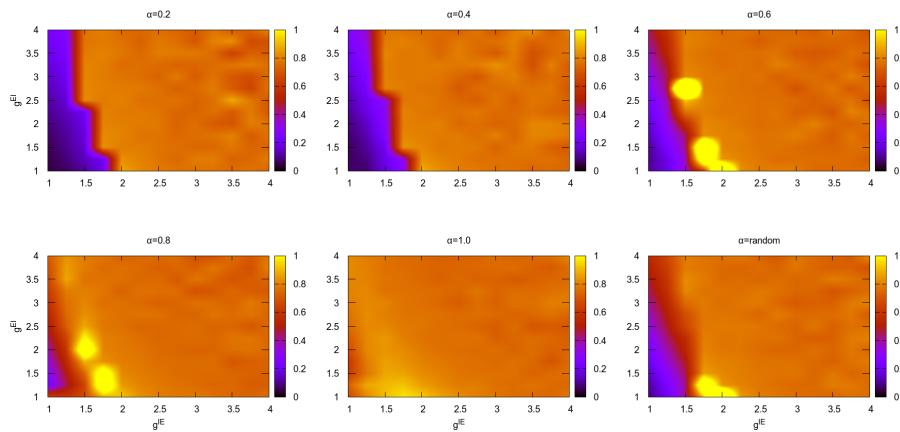


Figura 14 – Coeficiente de variação entre disparos para diversas redes, variando a proporção entre canais AMPA e NMDA em neurônios excitatórios (α^E), e também os ganhos sinápticos. Proporção de canais em neurônios inibitórios foi mantida fixa em $\alpha^I = 1$ (somente canais AMPA).

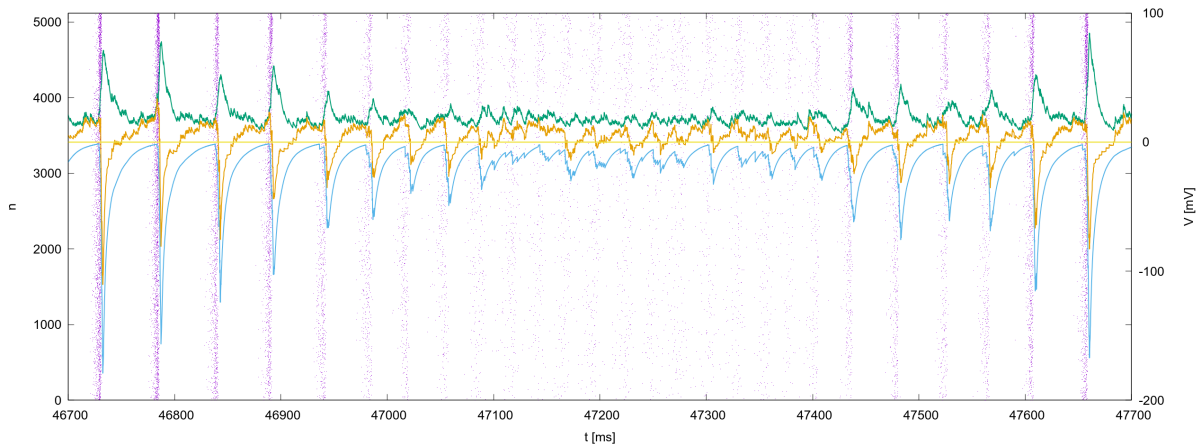


Figura 15 – Rasteplo e correntes para $\alpha^E = 0.6$, $g^{IE} = 1.5$ e $g^{EI} = 2.75$. Curva em verde representa a corrente excitatória que um neurônio aleatório da rede recebe, enquanto que a curva azul representa a corrente inibitória. Curva amarela apresenta a soma das duas contribuições. Linha marcando o zero foi plotada como referência.

inibitórios em massa, de modo que uma grande corrente inibitória cessa temporariamente a atividade excitatória, bem como a inibitória. À medida que a corrente inibitória decai, a excitatória se mantém em um certo nível devido à entrada externa. Isso permite uma vantagem temporal para a excitação, que recruta novamente boa parte da população excitatória assim como a inibitória (com um certo atraso devido às diferenças de escalas de tempo entre a dinâmica excitatória e inibitória), reiniciando o ciclo. A perda da sincronia nesses estados instáveis ocorre, como podemos observar, pela perda progressiva de neurônios excitatórios recrutados na sequência de disparos. Esse cenário é plausível, porém é necessária uma investigação mais minuciosa para avaliar os gatilhos de cada transição.

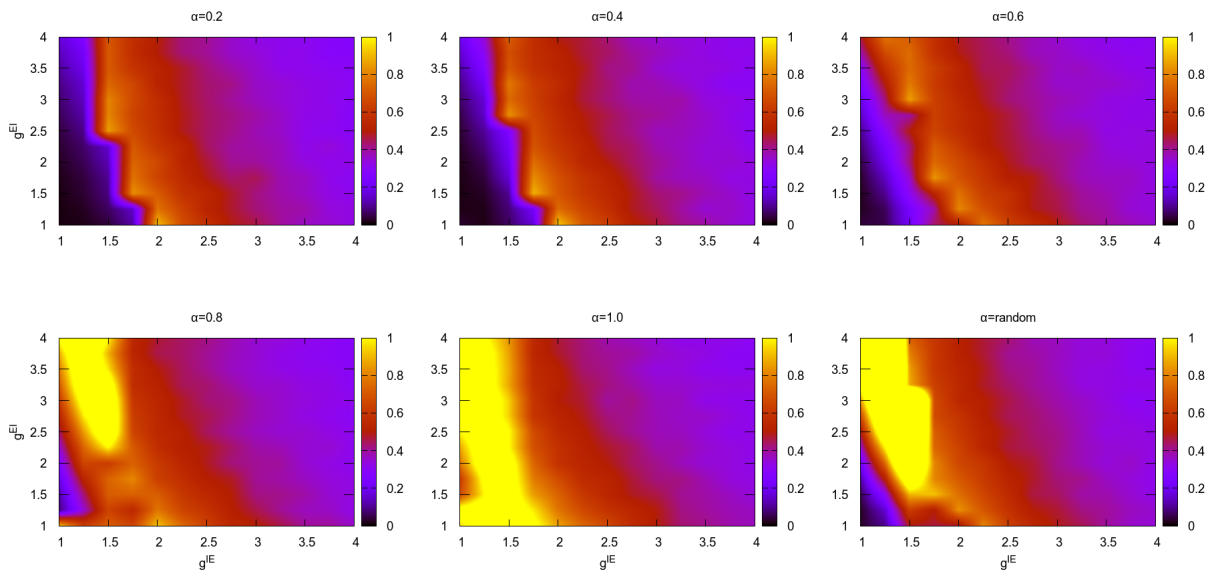


Figura 16 – Fator de fano para diversas redes, variando a proporção entre canais AMPA e NMDA em neurônios excitatórios (α^E), e também os ganhos sinápticos. Proporção de canais em neurônios inibitórios foi mantida fixa em $\alpha^I = 1$ (somente canais AMPA).

Voltamos a atenção agora para a variação das taxas de disparos da rede pelo intermédio do fator de Fano (figura 16). Como se pode esperar, nas regiões síncronas regulares a variação na taxa de disparos é mínima devido ao grande recrutamento de neurônios a cada ciclo. Já as regiões assíncronas irregulares possuem uma diversidade maior. Para α^E baixo, temos predominância de dois comportamentos: uma região de variação média, com valores próximos de $F \approx 0.6$ e uma região de baixa variação com $F \approx 0.2$. Esperaríamos, em um primeiro momento, que a irregularidade gerasse um fator de Fano próximo de 1 para toda a região. A fonte de tão baixa variação nas taxas de disparos para essas áreas se manifesta quando olhamos a taxa de disparos média da rede (figura 17). Para essas regiões, a taxa de disparos é muito baixa devido ao forte feedback inibitório, o que gera irregularidade mas não variações consideráveis nas taxas de disparos.

Um outro ponto a se notar com relação à taxa de disparos é o quão estreita são as faixas de atividade próximas da taxa de disparos dos neurônios de entrada ($\bar{\nu} \approx 5$) para α^E baixo. Isso possivelmente ocorre devido à diminuição dos picos de corrente excitatória para alta concentração de canais NMDA, o que prejudica a produção de excitação suficiente capaz de recrutar um número de neurônios excitatórios necessários para a geração de disparos quando na presença de uma inibição modesta. Quando a inibição é fraca, a excitação consegue recrutar grande parte da população excitatória o que gera sincronização e regularidade. Podemos perceber, entretanto, que as taxas de disparos mesmo das redes com atividade SR é menor que a atividade AI da rede completamente desacoplada (figura 11A).

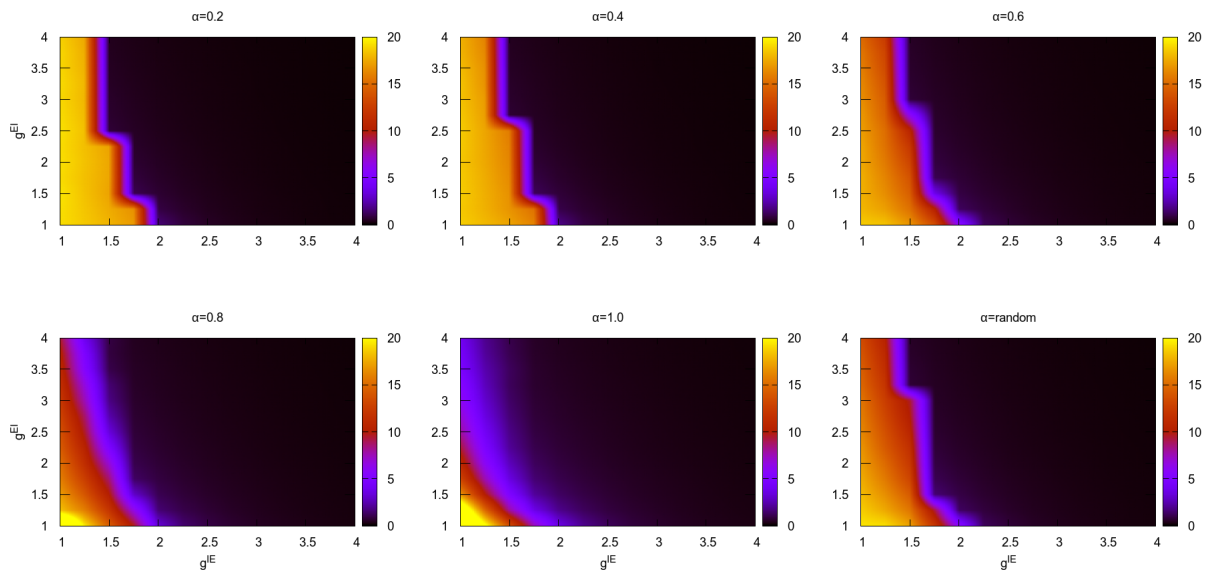


Figura 17 – Taxa de disparos para diversas redes, variando a proporção entre canais AMPA e NMDA em neurônios excitatórios (α^E), e também os ganhos sinápticos. Proporção de canais em neurônios inibitórios foi mantida fixa em $\alpha^I = 1$ (somente canais AMPA).

3.3 Proporção AMPA/NMDA em neurônios inibitórios

Até o momento, vimos que a alta concentração de canais NMDA (os quais prolongam a corrente e diminuem a sua amplitude) em neurônios excitatórios, reduz a variedade de dinâmicas que uma rede recorrente esparsa pode exibir. Nesse processo, vimos que as transições são bruscas e caracterizam a passagem da sincronização até o quase silenciamento da rede. Maior concentração de canais AMPA permite à rede produzir estados AI mais robustos, com regiões onde a taxa de disparos se equipara com a entrada. Entretanto, a maior variedade de estados ocorre para proporções intermediárias, sendo que $\alpha^E = 0.8$ consegue manter a região com atividade auto-consistente (onde a rede reproduz em certo grau a taxa de disparos da entrada, nesse caso $\bar{\nu} \approx 5Hz$). A verticalidade dos gráficos nos mostrou o papel mais importante do ganho sináptico excitatório-inibitório para o controle de dinâmicas. Isso nos motiva a realizar a seguinte pergunta: qual o efeito da redistribuição da corrente por meio da introdução de canais NMDA em neurônios da população inibitória?

Para responder essa pergunta, alteramos o valor da proporção de canais AMPA/NMDA em neurônios inibitórios para $\alpha^I = 0.5$ e repetimos as mesmas medidas. Como antes, iniciamos analisando a autocorrelação para caracterizar a sincronização (figura 18). Uma grande diferença se manifesta com relação ao caso anterior. A rede aparenta apresentar mínimas configurações onde ocorre sincronização. Não somente isso, mas a variação da área das regiões síncronas não é monotônica. De fato, o padrão é bem irregular, sendo possível que haja variação considerável entre simulações. Um outro detalhe que estará presente nas

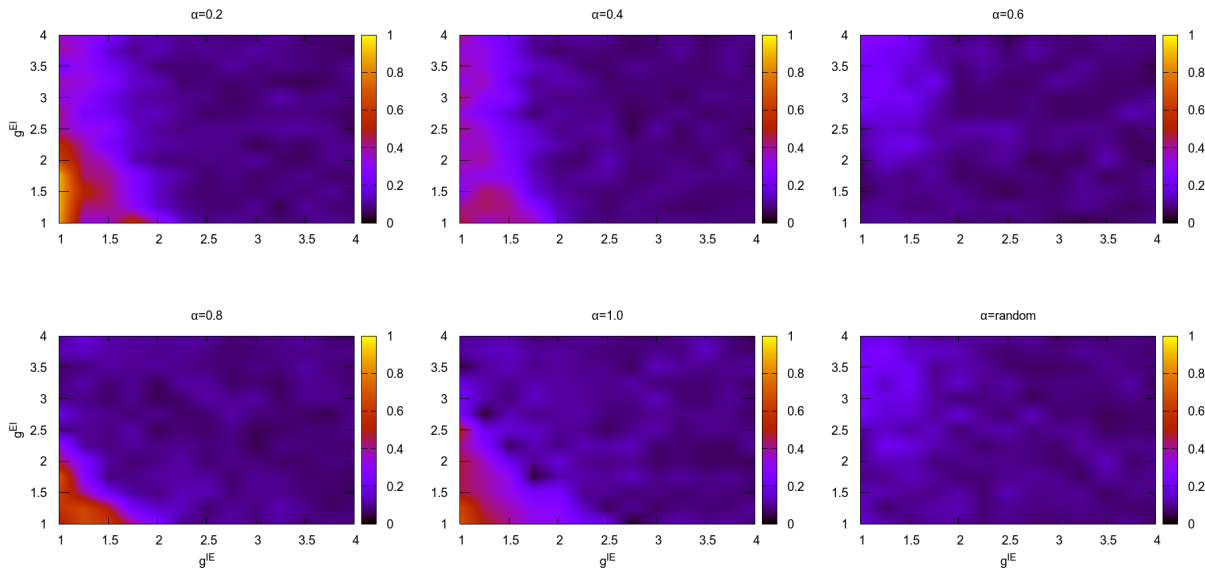


Figura 18 – Autocorrelação para diversas redes, variando a proporção entre canais AMPA e NMDA em neurônios excitatórios (α^E), e também os ganhos sinápticos. Proporção de canais em neurônios inibitórios foi mantida fixa em $\alpha^I = 0.5$ (somente canais AMPA).

medidas seguintes é a relativa simetrização do espaço de estados. O aumento da escala temporal da dinâmica das correntes excitatórias em neurônios inibitórios parece ter o efeito de equiparar a importância dos acoplamentos excitatório-inibitório e inibitório-excitatório no controle das redes.

O cenário se repete em certo grau quando olhamos o coeficiente de variação (figura 19). Temos grande predominância de estados altamente irregulares, com regularidade aparecendo somente para $\alpha^E = 0.2$. Dois pontos valem a pena ser salientados. Primeiro, para $\alpha^E = 1$, temos uma faixa de regularidade média cuja sincronia aparenta ser baixa. Porém, quando investigamos os tempos de disparos (figura 20A), notamos a ocorrência de sincronização porém precedida por grande irregularidade nos disparos. Essa irregularidade destrói grande parte da autocorrelação, o que nos dá o valor baixo observado. Vale notar também que esse estado possui períodos mais longos que as demais sincronizações. É necessário, então, cuidado nas regiões de transição, onde a dinâmica pode exibir características das regiões vizinhas. Podemos ter uma maior clareza dessa transição quando contemplamos os disparos de sua vizinha síncrona (figura 20B). Essa mantém uma sincronização com maior irregularidade porém simétrica, já que a geração dessa sincronização não envolve picos de inibição, mas sim transientes de excitação. O segundo ponto se refere à existência novamente de regiões onde temos convivência de estados. Essas regiões, no entanto, encontram-se menos isoladas que as observadas para $\alpha^I = 1$, formando faixas nas transições. Essas faixas são mais acentuadas para valores intermediários de α^E , decaindo para valores maiores.

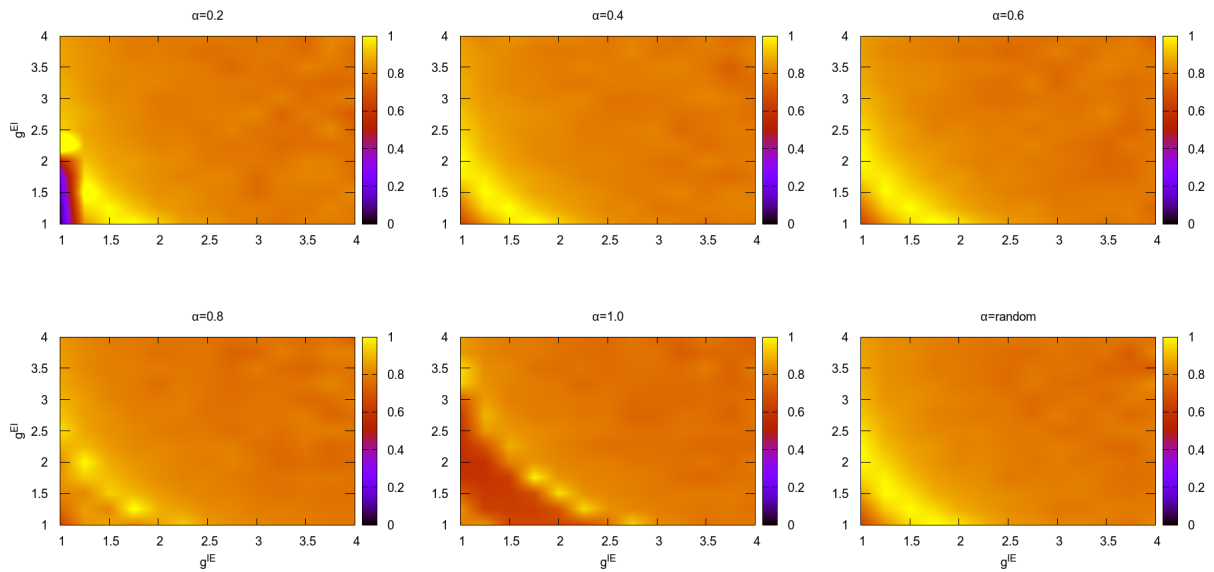


Figura 19 – Coeficiente de variação entre disparos para diversas redes, variando a proporção entre canais AMPA e NMDA em neurônios excitatórios (α^E), e também os ganhos sinápticos. Proporção de canais em neurônios inibitórios foi mantida fixa em $\alpha^I = 0.5$ (somente canais AMPA).

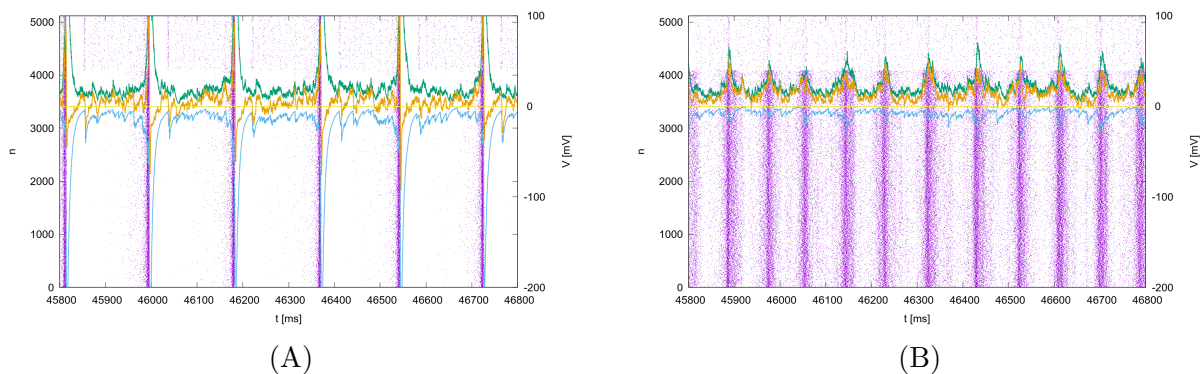


Figura 20 – Rasterplot e correntes para (A) $\alpha^E = 1$, $\alpha^I = 0.5$, $g^{IE} = 1.5$ e $g^{EI} = 1.5$; e (B) $\alpha^E = 1$, $\alpha^I = 0.5$, $g^{IE} = 1$ e $g^{EI} = 1$. Curva em verde representa a corrente excitatória que um neurônio aleatório da rede recebe, enquanto que a curva azul representa a corrente inibitória. Curva amarela apresenta a soma das duas contribuições. Linha marcando o zero foi graficada como referência.

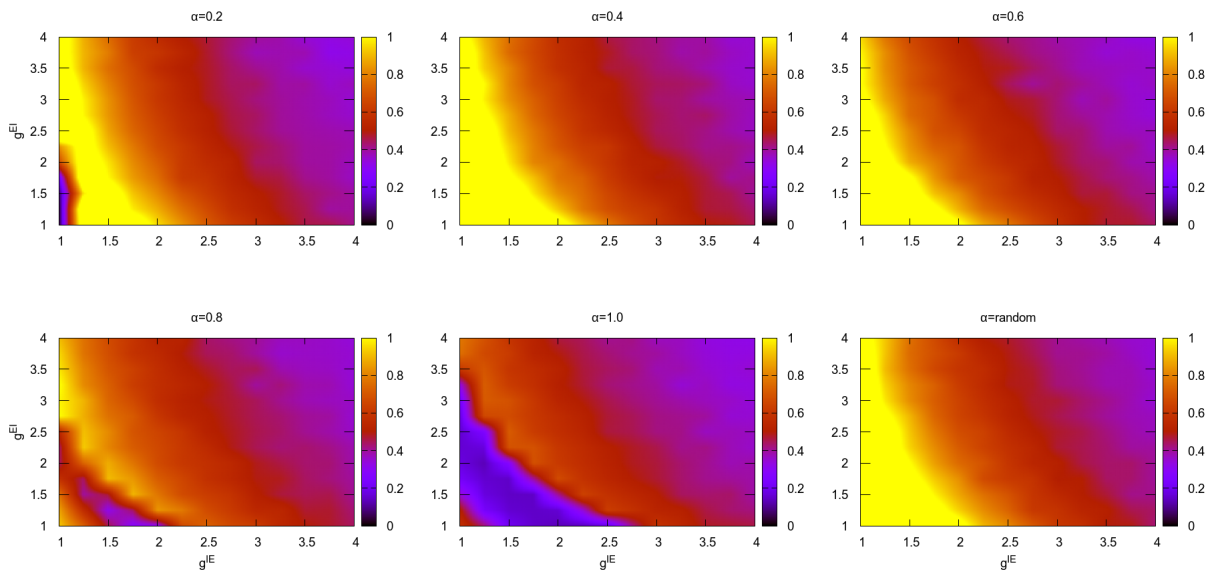


Figura 21 – Fator de Fano para diversas redes, variando a proporção entre canais AMPA e NMDA em neurônios excitatórios (α^E), e também os ganhos sinápticos. Proporção de canais em neurônios inibitórios foi mantida fixa em $\alpha^I = 0.5$ (somente canais AMPA).

Cabe nos perguntar qual o motivo da diminuição das áreas de sincronização e regularidade com o aumento da proporção de canais NMDA nos neurônios inibitórios. Um possível cenário decorre da diminuição da probabilidade de se gerar um disparo inibitório frente à ocorrência de um disparo excitatório em um intervalo de tempo curto após esse disparo, e do aumento do intervalo de tempo onde um disparo pode ocorrer. O recrutamento da população inibitória se torna mais homogêneo, o que por consequência produz uma corrente inibitória mais homogênea para a população excitatória. Não temos assim com tanta frequência os picos de inibição que cessam a atividade da rede e promovem a sincronização regular.

O fator de Fano nos reforça o cenário apresentado pelas figuras anteriores (figura 21). Variabilidade nas taxas de disparo pode ser vista na maior parte dos estados para α^E baixo, sendo maior para baixa inibição (com exceção das regiões regulares) e decaindo à medida que a inibição aumenta. Esse fato decorre da diminuição da atividade devido à inibição, o que impede que as assimetrias nos números de conexões sejam ressaltadas. Aqui temos o indicativo de sincronização que não pudemos observar com clareza pela autocorrelação anteriormente. A faixa para $\alpha^E = 1$ (e em menor grau a reentrância que ocorrem em $\alpha^E = 0.8$) possui baixa variação nas taxas de disparo pois as pequenas irregularidades observadas antes da ocorrência dos disparos síncronos não são o suficiente para elevar a taxa de disparo de maneira relevante. Dessa forma, a distribuição dessas taxas é fortemente centrada.

A baixa variação da atividade para forte inibição é novamente visível pelas taxas

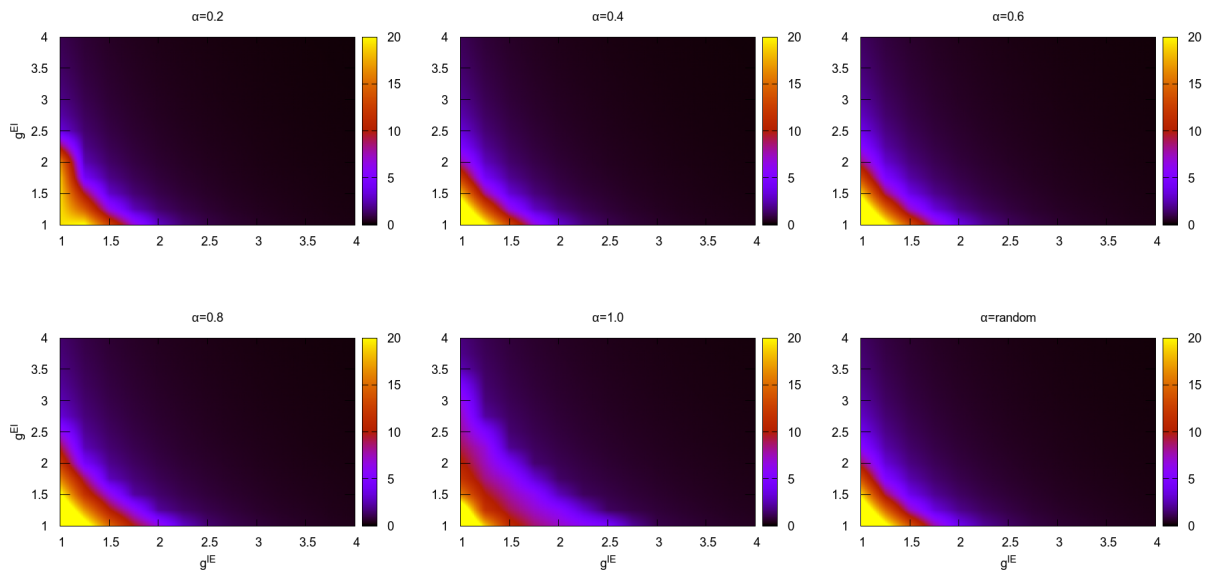


Figura 22 – Taxa de disparo média para diversas redes, variando a proporção entre canais AMPA e NMDA em neurônios excitatórios (α^E), e também os ganhos sinápticos. Proporção de canais em neurônios inibitórios foi mantida fixa em $\alpha^I = 0.5$ (somente canais AMPA).

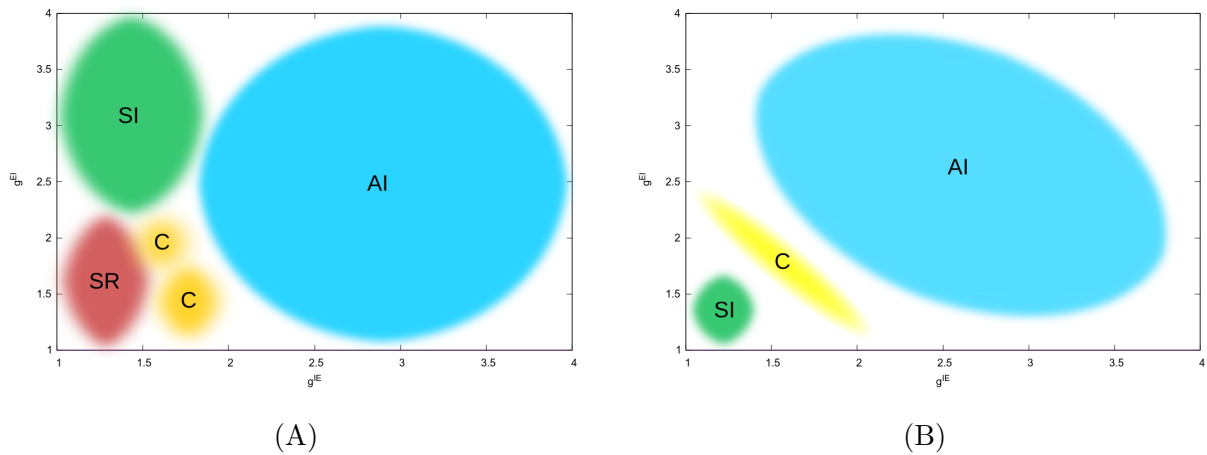


Figura 23 – Esquematisação do espaço de estados para (A) $\alpha^I = 1$ e (B) $\alpha^I = 0.5$. Regiões coloridas representam de grosso modo as localizações dos estados encontrados. Os estados representados são: síncrono regular (SR), síncrono irregular (SI), assíncrono irregular (AI) e estados de coexistência (C).

de disparos média das redes (figura 22). Devido à entrada excitatória externa à população inibitória, e o forte feedback entre a população excitatória e inibitória, qualquer início de atividade excitatória é logo sobrepujado pela inibição subsequente. Para α^E menores, as regiões com taxas de disparo auto-consistente ($\bar{\nu} \approx 5Hz$) são maiores que no caso onde $\alpha^I = 1$. Em ambos os casos essa região cresce com o aumento de α^E . Entretanto, essa região para $\alpha^E = 1$ consiste em grande parte na região onde temos a sincronização assimétrica de longo período que observamos anteriormente.

De modo a representar os estados apresentados de um modo mais claro, bem como as modificações que decorrem da diminuição de α^I , esquematizamos o espaço de estados para $\alpha^E = 0.8$ para os dois valores de α^I testados (figura 23). Pode-se observar o desaparecimento dos estados SR com a adição de NMDA nos neurônios inibitórios, bem como o deslocamento e diminuição da região SI. As regiões de fronteira podem exibir comportamentos complexos, como os estados coexistentes representados, porém essas regiões necessitam ser melhor avaliadas por estudos computacionais mais precisos e fogem do escopo desse trabalho.

Com isso, pudemos ver os efeitos qualitativos no espaço de estados da introdução de canais NMDA em neurônios inibitórios. De fato, seus efeitos são consideravelmente mais relevantes na determinação do tipo de dinâmica que uma rede irá exibir do que a adição de canais NMDA em neurônios excitatórios. Além da simetrização das contribuições dos ganhos sinápticos, também observamos um efeito de estabilização de dinâmicas assíncronas irregulares, as quais se tornam mais predominante nesse caso.

4 Conclusão

Redes neuronais são sistemas dinâmicos capazes de exibir uma grande riqueza de comportamentos. Dentre os tipos de comportamentos, categorizados analiticamente por Brunel (BRUNEL, 2000), estão os chamados síncronos-regulares (SR), síncronos-irregulares (SI), assíncronos-regulares (AR) e assíncronos-irregulares (AI). Estados SR são caracterizados pela forte oscilação global da atividade da rede, com neurônios disparando em conjunto em pequenas janelas temporais. É difícil de se conceber cenários onde forte sincronização e regularidade em conjunto desempenham um papel computacional funcional. De fato, quando pensamos em forte sincronização e regularidade, o tipo de dinâmica que nos vem em mente é a resultante de uma epilepsia (MAJUMDAR; PRASAD; VERMA, 2014). Não somente isso, mas sob a perspectiva da quantidade de informação contida em uma dinâmica, um estado puramente SR pode ser representado equivalentemente por um único neurônio. Essa completa redundância é pouco eficiente energeticamente para ser um mecanismo útil.

Sincronia, entretanto, possui grande relevância no funcionamento do sistema nervoso. A introdução de irregularidade nos disparos torna o estado mais maleável à manipulação de estímulos externos, já que as correntes não saturam. Estados oscilatórios são encontrados por todo o cérebro e em uma grande amplitude de frequências (BUZSAKI, 2004). Uma das funções que esse tipo de dinâmica pode desempenhar reside na possibilidade de acoplar dinâmicas em áreas distintas por meio da sincronização dessas oscilações (GRAY et al., 1989). Esse tipo de troca de informação é mais efetiva do que a realizada por modificações sinápticas, aproveitando-se das propriedades que esses tipos de oscilações possuem (BUZSAKI, 2004). Não só em transmissão de informações oscilações são importantes, mas também na seleção de estímulos externos (MARSHALL et al., 2002; THOMSON; WEST, 2003) e diversas outras funções (BUZSAKI, 2004).

Estados AR são caracterizados pela ausência de oscilações globais significativas e também pela regularidade individual dos disparos de cada neurônio da rede. O estereótipo de um estado AR puro é uma coleção de osciladores fora de fase. Teríamos então uma atividade global irregular mas uma atividade individual de cada neurônio perfeitamente regular. Um estado do tipo ocorreria na presença de forte estímulo excitatório externo, mas fraco acoplamento entre neurônios. Brunel encontrou analiticamente a presença desse tipo de estado na ocorrência de forte excitação externa, porém no regime onde internamente a inibição é maior que a excitação e a distribuição dos atrasos sinápticos é ligeiramente larga (BRUNEL, 2000).

Por fim, estados AI não possuem regularidade, sendo o estereótipo nesse caso uma

rede de neurônios de Poisson desacoplados. Estados assíncronos regulares formam a base para muitas computações realizadas no córtex cerebral. Grande parte dos modelos de memória e plasticidade que buscam codificar informações em assembleias de neurônios (*cell assemblies*) tomam por início uma rede cujo estado é assíncrono irregular (VOGELS et al., 2011; ZENKE; AGNES; GERSTNER, 2014). De fato, uma ampla literatura sobre o assunto já está disponível, buscando avaliar as propriedades desse tipo de estado e a melhor maneira de se armazenar informações nele (AVIEL; HORN; ABELES, 2005; DENÈVE; MACHENS, 2016). Estados AI ocorrem em decorrência do balanço excitatório-inibitório, conforme descrito anteriormente nesse trabalho.

Buscamos, aqui, descrever a influência do acoplamento entre as populações excitatória e inibitória no espaço de estados de uma rede neuronal recorrente, bem como o papel da dinâmica das correntes excitatórias por intermédio da distribuição de canais AMPA e NMDA nesses estados. De imediato, o que pudemos notar foi a grande variedade de dinâmicas apresentadas por essas redes sem a necessidade de nenhum ajuste fino. Não somente isso, mas existe uma gradação entre os níveis de regularidade e sincronia de acordo com as medidas utilizadas. Uma rede pode ser fortemente síncrona com autocorrelação próxima de 1, exibir valores intermediários, ou então ser completamente assíncrona. O mesmo ocorre para a regularidade dos disparos da rede. Entretanto, estados assíncronos regulares não foram encontrados em nossas dinâmicas. Isso provavelmente decorre de termos trabalhado sobre baixa excitação externa, e esses estados ocorrerem sobre entrada forte, como já descrito (BRUNEL, 2000).

Para redes onde neurônios inibitórios possuem apenas os canais excitatórios AMPA, a influência dos acoplamentos excitatório-inibitório se mostrou muito mais relevante na determinação do tipo de dinâmica apresentada. A maior importância dessas sinapses no controle da atividade se mostra coerente quando pensamos que a população inibitória deve funcionar em resposta à atividade excitatória a qual deve controlar. Para o ciclo funcionar, a população inibitória deve ser recrutada o suficiente para ser capaz de inibir grandes flutuações excitatórias. Não só isso, mas ela deve ser capaz de gerar sincronizações, já que o estado com as populações desacopladas ($g^{EI} = g^{IE} = 0$) é AI. O aumento da proporção de canais AMPA em neurônios excitatórios faz com que as regiões SR progressivamente desapareçam, dando espaço para dinâmicas AI e SI.

Um detalhe interessante dessas dinâmicas é a possibilidade de coexistência de algumas delas. Em regiões de transição, é possível se encontrar dinâmicas que oscilam entre estados síncronos regulares/irregulares e assíncronos irregulares. Essa coexistência é um símbolo da instabilidade dessas regiões de transição, exibindo características de ambas. Esses tipos de coexistência não aparecem nas descrições de Brunel (BRUNEL, 2000), sendo que em seu trabalho, os estados que coexistem são os AI e AR. Isso pode ser um indicativo que esses efeitos venham da maneira mais detalhada que modelamos as correntes.

O comportamento dessas redes se mostra um pouco mais claro quando olhamos para estatísticas de taxas de disparos. O fator de Fano, que nos informa a variabilidade dessas taxas, mostra a baixa variabilidade em estados SR e alta variabilidade em estados AI de baixa inibição. A variabilidade então decai devido ao silenciamento da rede à medida que a inibição domina a dinâmica. Também conseguimos constatar uma faixa maior de atividade auto-consistente (taxa de disparos similar à entrada) para neurônios com maior concentração de canais AMPA, sendo que em todos os casos o decaimento da atividade se dá de maneira relativamente rápida.

Outro detalhe a ser considerado é baixa influência da introdução de heterogeneidade nas correntes excitatórias em neurônios excitatórios por meio da atribuição de α^E aleatórios. Em essência, a rede se comporta de maneira muito similar ao comportamento da rede com α^E na média do intervalo. A única exceção se encontra na maior variabilidade de disparos indicada pelo fator de Fano.

A introdução de canais NMDA em neurônios inibitórios teve um drástico efeito nos espaços de estados construídos. Em primeiro lugar, aumentou as regiões onde a dinâmica existente é a assíncrona irregular. Essa figura está de acordo com resultados que mostram que a curva de resposta de neurônios excitatórios é mais estreita (neurônios excitatórios são específicos a propriedades do estímulo) enquanto que neurônios inibitórios possuem uma curva de resposta mais larga (possuem menor especificidade) mas centradas no pico excitatórios os quais controlam (DENÈVE; MACHENS, 2016). Devido ao alargamento da corrente excitatória em neurônios inibitórios pela introdução de canais NMDA, espera-se que a resposta inibitória seja menos específica, mas se mantenha ainda em torno do pico de excitação. Dessa forma, o balanço da rede pode ser mantido para a geração de atividades AI.

O alargamento dessas correntes teve também o efeito de simetrizar as influências dos acoplamentos excitatório-inibitório e inibitório-excitatório. A influência dos pesos sinápticos das projeções inibitório-excitatório na determinação do tipo de dinâmica exibida pela rede, que antes era mínima, se tornou consideravelmente maior, sendo mais um grau de liberdade que a rede possui para o controle de seu estado. Além disso, tivemos a expansão das regiões de coexistência de dinâmicas SR, SI e AI, sendo que essa expansão foi maior para valores intermediários de α^E . Também tivemos o aparecimento de uma região síncrona levemente irregular, cujos períodos de sincronização são maiores que os demais tipicamente encontrados. Esses estados encontram-se no limiar da sincronização, sendo que um início assíncrono pode ser observado até que os neurônios disparam de maneira sincronizada, reiniciando o processo. Um aumento da inibição leva esses estados aos estados de coexistência que então seguem para a completa assincronia.

A análise nesse trabalho ficou restrita em descrever os comportamentos dinâmicos que uma rede recorrente pode exibir, modelando com maior detalhes as dinâmicas das

correntes e as formas como a inibição pode ser recrutada. Relacionar diretamente os detalhes temporais dessas correntes com os detalhes de sincronização e regularidade dessas redes se encontrou fora do escopo da análise proposta, apesar de que alguns cenários possíveis tenham sido desenhados. Uma investigação mais minuciosa dessas relações dinâmicas entre corrente e estado, bem como os gatilhos que promovem as transições são de grande valor e podem ser uma futura continuação desse trabalho.

O panorama descrito aqui mostra a base em que essas redes podem operar e uma pequena parte do vocabulário que uma rede neuronal recorrente pode exibir. As formas que as transições entre estados ocorrem e as resposta a diferentes tipos de estímulos que essas redes podem exibir, que aqui se mantiveram constantes e de baixa intensidade, são ainda perguntas em aberto. Entretanto as ferramentas necessárias para estas investigações já se encontram disponíveis em grande parte, e novos resultados estão para ser expostos em um futuro próximo.

Referências

- ABELES, M. *Corticonics: Neural circuits of the cerebral cortex*. [S.l.]: Cambridge University Press, 1991. Citado na página 20.
- AMIT, D. J.; BRUNEL, N. Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, v. 7, n. 3, p. 237–252, 1997. ISSN 1047-3211. Citado na página 22.
- AVIEL, Y.; HORN, D.; ABELES, M. Memory capacity of balanced networks. *Neural Computation*, v. 17, n. 3, p. 691–713, 2005. ISSN 08997667. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 42.
- BAK, P.; TANG, C.; WIESENFELD, K. Self-organized criticality: An explanation of the $1/f$ noise. *Physical Review Letters*, v. 59, n. 4, p. 381–384, jul 1987. ISSN 0031-9007. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.59.381>>. Citado na página 19.
- BARTOS, M.; VIDA, I.; JONAS, P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 8, n. 1, p. 45–56, jan 2007. ISSN 1471-003X. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrn2044>>. Citado na página 21.
- BEURLE, R. L. Properties of a mass of cells capable of regenerating pulses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, v. 240, n. 669, p. 55–94, aug 1956. ISSN 2054-0280. Disponível em: <<http://www.royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.1956.0012>>. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 29.
- BRAITENBERG, V.; SCHÜZ, A. *Anatomy of the cortex: statistics and geometry*. Springer-Verlag, 1991. (Studies of brain function). ISBN 9783540532330. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=zgxrAAAAMAAJ>>. Citado na página 19.
- BRUNEL, N. Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, v. 8, n. 3, p. 183–208, May 2000. ISSN 1573-6873. Disponível em: <<https://doi.org/10.1023/A:1008925309027>>. Citado 6 vezes nas páginas 20, 22, 26, 32, 41 e 42.
- BRUNEL, N.; HAKIM, V. Fast global oscillations in networks of integrate-and-fire neurons with low firing rates. *Neural Computation*, v. 11, n. 7, p. 1621–1671, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1162/089976699300016179>>. Citado na página 22.
- BUZSAKI, G. Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, v. 304, n. 5679, p. 1926–1929, jun 2004. ISSN 0036-8075. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1099745>>. Citado 3 vezes nas páginas 18, 19 e 41.
- BUZSÁKI, G.; ANASTASSIOU, C. A.; KOCH, C. The origin of extracellular fields and currents-EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature

- Publishing Group, v. 13, n. 6, p. 407–420, 2012. ISSN 1471003X. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrn3241>>. Citado na página 18.
- DENÈVE, S.; MACHENS, C. K. Efficient codes and balanced networks. *Nature Neuroscience*, v. 19, n. 3, p. 375–382, 2016. ISSN 15461726. Citado 3 vezes nas páginas 11, 42 e 43.
- DESTEXHE, A. Self-sustained asynchronous irregular states and Up-Down states in thalamic, cortical and thalamocortical networks of nonlinear integrate-and-fire neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, v. 27, n. 3, p. 493–506, 2009. ISSN 09295313. Citado na página 21.
- GOLDMAN-RAKIC, P. Cellular basis of working memory. *Neuron*, v. 14, n. 3, p. 477–485, 1995. ISSN 08966273. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0896627395903046>>. Citado na página 18.
- GRAY, C. M. et al. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, v. 338, n. 6213, p. 334–337, mar 1989. ISSN 0028-0836. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/338334a0>>. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 41.
- GRIFFITH, J. S. On the stability of brain-like structures. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 3, n. 4, p. 299–308, 1963. ISSN 00063495. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495\(63\)86822-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3495(63)86822-8)>. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 29.
- HENNEQUIN, G.; AGNES, E. J.; VOGELS, T. P. Inhibitory Plasticity: Balance, Control, and Codependence. n. June, p. 557–579, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031005>>. Citado na página 11.
- HERCULANO-HOUZEL, S. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 3, n. November, p. 1–11, 2009. Citado na página 11.
- HERTZ, J. A. *Introduction to the theory of neural computation*. [S.l.]: CRC Press, 2018. Citado na página 18.
- HOPFIELD, J. J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 79, n. 8, p. 2554–2558, apr 1982. ISSN 0027-8424. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.79.8.2554>>. Citado na página 18.
- IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical systems in neuroscience*. [S.l.]: MIT press, 2007. Citado 4 vezes nas páginas 12, 14, 15 e 16.
- LISMAN, J. E.; IDIART, M. A. Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*, v. 267, n. 5203, p. 1512–1515, 1995. ISSN 00368075. Citado na página 19.
- MAJUMDAR, K.; PRASAD, P. D.; VERMA, S. Synchronization implies seizure or seizure implies synchronization? *Brain Topography*, v. 27, n. 1, p. 112–122, 2014. ISSN 08960267. Citado na página 41.

- MARSHALL, L. et al. Hippocampal pyramidal cell-interneuron spike transmission is frequency dependent and responsible for place modulation of interneuron discharge. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 22, n. 2, p. RC197, 2002. ISSN 1529-2401. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784809>>. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 41.
- PURVES, D. et al. Neuroscience, 2008. *De Boeck, Sinauer, Sunderland, Mass*, 2014. Citado 3 vezes nas páginas 12, 13 e 17.
- RENART, A. et al. The asynchronous state in cortical circuits. *Science (New York, N.Y.)*, v. 327, n. 5965, p. 587–90, 2010. ISSN 1095-9203. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2861483&tool=pmcentrez&rendertype=ab>>. Citado na página 19.
- ROSAHL, T. W. et al. Short-term synaptic plasticity is altered in mice lacking synapsin I. *Cell*, v. 75, n. 4, p. 661–670, 1993. ISSN 00928674. Citado na página 17.
- STROGATZ, S. et al. Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering. *Computers in Physics*, AIP, v. 8, n. 5, p. 532–532, 1994. Citado na página 18.
- THOMSON, A. M.; WEST, D. C. Presynaptic frequency filtering in the gamma frequency band; dual intracellular recordings in slices of adult rat and cat neocortex. *Cerebral Cortex*, v. 13, n. 2, p. 136–143, 2003. ISSN 10473211. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 41.
- TREVIÑO, M. Inhibition controls asynchronous states of neuronal networks. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, v. 8, n. MAY, p. 1–8, 2016. ISSN 16633563. Citado 3 vezes nas páginas 11, 19 e 22.
- TSODYKS, M. V.; FEIGEL'MAN, M. V. The enhanced storage capacity in neural networks with low activity level. *Epl*, v. 6, n. 2, p. 101–105, 1988. ISSN 12864854. Citado na página 24.
- VOGELS, T. P.; RAJAN, K.; ABBOTT, L. F. Neural network dynamics. *Annual review of neuroscience*, v. 28, n. 1, p. 357–376, jan 2005. ISSN 0147-006X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16022600http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135637>>. Citado 2 vezes nas páginas 18 e 19.
- VOGELS, T. P. et al. Inhibitory Plasticity Balances Excitation and Inhibition in Sensory Pathways and Memory Networks. *Science*, v. 334, n. 6062, p. 1569–1573, 2011. ISSN 0036-8075. Citado 3 vezes nas páginas 11, 18 e 42.
- VREESWIJK, C. van; SOMPOLINSKY, H. Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity. *Science (New York, N.Y.)*, v. 274, n. 5293, p. 1724–1726, 1996. ISSN 0036-8075. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 19.
- ZENKE, F.; AGNES, E. J.; GERSTNER, W. A diversity of synaptic plasticity mechanisms orchestrated to form and retrieve memories in spiking neural networks. *Nature Communications*, Nature Publishing Group, v. 6, n. 2011, p. 1–13, 2014. ISSN 2041-1723. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms7922>>. Citado 3 vezes nas páginas 18, 23 e 42.

ZUCKER, R. S.; REGEHR, W. G. Short-Term Synaptic Plasticity. *Annual Review of Physiology*, v. 64, n. 1, p. 355–405, mar 2002. ISSN 0066-4278. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547>>. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18.