



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA**

DANIEL MIRANDA CASTRO

**CAUSALIDADE DE GRANGER BIDIRECIONAL VIA BANDAS DE
FREQUÊNCIA DISTINTAS EM REDES DE NEURÔNIOS IZHIKEVICH**

Recife
2019

DANIEL MIRANDA CASTRO

**CAUSALIDADE DE GRANGER BIDIRECIONAL VIA BANDAS DE
FREQUÊNCIA DISTINTAS EM REDES DE NEURÔNIOS IZHKEVICH**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Área de Concentração: Dinâmica Não-linear, Caos e Sistemas Complexos

Orientador: Prof. Pedro Valadão Carelli

Co-Orientadora: Profa. Fernanda Selingardi Matias

Recife
2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária Arabelly Ascoli CRB4-2068

C355c Castro, Daniel Miranda
Causalidade de Granger bidirecional via bandas de frequência distintas em redes de neurônios Izhikevich / Daniel Miranda Castro. – 2019.
58 f.: fig.

Orientador: Pedro Valadão Carelli
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Física. Recife, 2019.
Inclui referências.

1. Dinâmica não-linear. 2. Sistemas complexos. 3. Neurociência. 4. Oscilações corticais I. Carelli, Pedro Valadão (orientador). II. Título.

515.39 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2019-33

DANIEL MIRANDA CASTRO

**CAUSALIDADE DE GRANGER BIDIRECIONAL VIA BANDAS DE
FREQUÊNCIA DISTINTAS EM REDES DE NEURÔNIOS IZHIKEVICH**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Aprovada em: 25/04/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Pedro Valadão Carelli
Orientador
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Fernanda Selingardi Matias
Co-Orientadora
Universidade Federal de Alagoas

Prof. Mauro Copelli Lopes da Silva
Examinador Interno
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Bóris Marin
Examinador Externo
Universidade Federal do ABC

AGRADECIMENTOS

Primeiramente aos meus pais e irmãos, Mauro, Ana, Lucas e Pedro. Vocês são minha casa e vão estar sempre presentes, onde quer que eu esteja. Também à minha família da Rosa e Silva, João, Gustavo e Hellen.

A todos do grupo de neurôciencia da UFPE (e Fernanda!!!). A convivência, conselhos e ajuda foi essencial para a existência deste trabalho. Aos amigos, alunos e professores, que participaram da minha formação no mestrado e graduação. Não consigo imaginar de que forma eu veria o mundo se não tivesse passado pela física.

A toda (extensa) lista de pessoas que me ouviram reclamar da vida e fizeram parte das minhas decisões nesses dois anos. Não caberiam todos os nomes nesta página, mas cada uma delas fizeram diferença em algum ponto do trajeto.

À Iana e Maya, por tornarem a minha vida sempre mais bonita.

Por fim, agradeço ao CNPq pelo apoio financeiro.

RESUMO

Para a neurociência, um problema essencial é desvendar de que forma os complexos padrões de atividade elétrica do cérebro codificam as informações dos estímulos sensoriais e da própria atividade interna do sistema nervoso. Nesse contexto, uma das abordagens utilizadas para lidar com este problema é o estudo do papel funcional das ondas corticais. Estas ondas são caracterizadas por padrões oscilatórios que facilitam a sincronização de populações de neurônios em escalas espaciais e temporais diversas, a depender do seu mecanismo gerador e função biológica. Vários estudos recentes, experimentais ([1, 2, 3]), e computacionais ([4]), relatam que medidas de transmissão de informação, como a da causalidade de Granger, mostram que áreas corticais engajadas em tarefas específicas podem se influenciar mutuamente através de ondas corticais. Nesses experimentos, o fluxo de informação acontece em regiões diferentes do espectro de frequências do sinal (e.g. nas bandas alfa e gama ou beta e gama), a depender do sentido observado. Estudar esse tipo de fenômeno pode elucidar questões sobre como ocorre o processamento da informação sensorial que chega no cérebro, bem como ajudar a construir mapas funcionais de como diferentes regiões corticais interagem entre si. A proposta desta dissertação é apresentar simulações computacionais de redes de neurônios Izhikevich, onde se buscou fazer emergir esse fluxo de informação bidirecional através de bandas de frequências distintas. Após uma introdução conceitual, serão descritos de forma mais detalhada o procedimento para construção do modelo e a definição das ferramentas de análise de sinais necessárias no trabalho, com ênfase na causalidade de Granger. Nos capítulos finais, serão apresentados os resultados inéditos obtidos na pesquisa, junto com um capítulo contendo reprodução de Matias et al. (2015)[5], sobre causalidade de Granger em redes neuronais capazes de exibir sincronização antecipada.

Palavras-chave: Neurociência. Izhikevich. Causalidade de Granger. Oscilações Corticais. Sincronização Antecipada.

ABSTRACT

In neuroscience, a major question is how complex patterns of electrical activity in the brain encode sensory information and coordinate its internal dynamics. One important approach discussed in this work is the study of cortical waves or rhythms. These rhythms are characterized by oscillatory patterns that contribute for the synchronization of neural populations across different spatial and temporal scales. Several experimental ([1, 2, 3]) and theoretical ([4]) recent studies report that information transmission measurements (such as Granger Causality) show that cortical areas engaged in visual tasks, can influence each other through particular frequency bands. In those experiments, the directionality of the information flow varies with the frequency range (e.g beta and gamma or alpha and gamma). Investigating this phenomenon may elucidate how sensory stimuli are processed in the cortex, as well as allow the creation of functional hierarchies of different cortical regions. In this thesis, we show numerical simulations of networks of Izhikevich neurons, in an attempt to reproduce the bidirectional, cross-frequency information flow found in the experiments mentioned above. After introducing the main concepts, we explain the procedure used in the construction of the network model and the required tools for signal processing, with emphasis on Granger Causality. In the final chapters, we show a reproduction of Matias et al. (2015)[6], with results on Granger Causality on neuron networks exhibiting anticipated synchronization. Furthermore, we show results on networks of Izhikevich neurons capable of exhibiting the previously mentioned cross-frequency interaction.

Keywords: Neuroscience. Izhikevich. Granger Causality. Cortical Rhythms. Anticipated Synchronization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diversos tipos de neurônios. A morfologia e dinâmica da célula varia significativamente de acordo com a sua função específica.	13
Figura 2 – Exemplo do potencial de membrana (V) e canais de sódio (m e h para ativação e inativação) e potássio (n) no modelo de Hodgkin-Huxley(HH) disparando potenciais de ação a uma frequência fixa, em resposta a uma corrente elétrica constante. O resultado é obtido integrando-se numericamente as quatro equações diferenciais acopladas que regem a dinâmica do sistema.	14
Figura 3 – Exemplos de organização da atividade elétrica dos neurônios possíveis através do padrão de <i>spikes</i> (representados por barras verticais, com o eixo horizontal sendo o tempo(ms)) de um grupo de neurônios. São eles: (A) O tempo até que o primeiro disparo aconteça após o início de um estímulo; (B) A fase relativa dos potenciais de ação com relação ao período de oscilação da atividade coletiva ao fundo; (C) O grau de sincronização e correlação entre <i>spikes</i> de uma população; (D) A Taxa de disparos média de uma população para um intervalo de tempo (retirado de [7]).	16
Figura 4 – Lista com os nomes e frequências associadas das diferentes oscilações encontradas no córtex, acompanhada do espectro de potência do sinal de EEG de um camundongo durante o sono e despertar. A posição horizontal dos picos do gráfico seguem aproximadamente uma progressão geométrica de razão e . (retirado de [8]).	18
Figura 5 – Resultados de [2] mostrando valores da causalidade de Granger espectral medida a partir do sinal de áreas do córtex visual de macacos durante uma tarefa de atenção visual. No sentido ascendente (<i>bottom-up</i>) da hierarquia anatômica, a influência ocorre na banda de frequência gamma, aqui em 60-80Hz. Em reposta, um fluxo de informação no sentido inverso (<i>top-down</i>) acontece na faixa de frequência beta, próxima a 20 Hz. (Retirado de [2]).	19
Figura 6 – Esquema ilustrativo do sentido em que a informação flui através das regiões do córtex visual durante experimentos de atenção em macacos. O estímulo que chega no córtex visual primário tem sua informação transmitida principalmente através de oscilações gamma em direção às próximas regiões (influência <i>bottom-up</i>). Em reposta, um fluxo de informação no sentido inverso (<i>top-down</i>) acontece na banda de frequência beta (retirado de [9]).	20

Figura 7 – Mapeamento da hierarquia funcional do córtex visual feito a partir dos valores do DAI referentes às diferentes faixas de frequência. Cada gráfico corresponde aos valores de DAI medidos nessa sequência de regiões do córtex (retirado de [3]).	21
Figura 8 – Ilustração do modelo (A), espectro de coerência (B), causalidade de Granger (C) e DAI (D) entre duas redes computacionais representando as áreas visuais V1 e V4 em Mejias et al.(2016). (Retirado de [4]).	22
Figura 9 – Comparação entre diferentes modelos de neurônio (retirado de [10]).	24
Figura 10 – Repertório dinâmico do modelo de Izhikevich (retirado de [11]).	25
Figura 11 – Planos de fase esquematizando as bifurcações sela-nó e Andronov-Hopf, respectivamente. O tipo de bifurcação sofrido pelo sistema define vários aspectos da excitabilidade de um modelo de neurônio. (Retirado de [11]).	26
Figura 12 – A) Cadeia de eventos que leva à liberação de neurotransmissores pelo neurônio pré-sináptico. B) Correntes sinápticas geradas por diferentes tipos de canal sináptico. Na primeira linha, exemplos de canais excitatórios (AMPA, NMDA); na segunda, de inibitórios (GABA _A , GABA _B (retirado de [12])).	28
Figura 13 – Dados experimentais (de O’Keefe et al., 1997) de 94 neurônios da região MT do córtex visual de macacos sob estímulo visual. (A) Após registrar o número de disparos em janelas de 256 ms, é feito o gráfico da variância σ_n^2 desse número em função da sua média $\langle n \rangle$. (B,C) Para comparar o resultado com um processo de Poisson, fez-se um ajuste do registro usando a equação $\sigma_n^2 = A\langle n \rangle^B$, da onde foram obtidas as duas constantes para diferentes tamanhos de janelas de tempo (na figura, <i>A</i> é <i>multiplier</i> e <i>B</i> <i>exponent</i>). Um processo Poisson tem $A = B = 1$ (retirado de [13]).	29
Figura 14 – Simulação de uma rede Izhikevich com sinapses instantâneas e ruído simulando sinal vindo do tálamo. No gráfico, cada ponto significa um potencial de ação de um neurônio em um instante de tempo. É possível identificar na figura diferentes ritmos corticais que emergem do sistema. No final se encontra um exemplo de série temporal de um neurônio individual. (retirado de [14]).	30
Figura 15 – Ilustração do esquema de conexões sinápticas. Os parâmetros de controle usados para ajustar a fase relativa entre as redes foram as condutâncias sinápticas das conexões unidirecionais entre as populações, g_E^{SR} e a intensidade das conexões inibitório-excitatório da população R g_I^R (retirado de [6]).	37
Figura 16 – Sincronização entre os potenciais médios dos neurônios das redes do modelo. (A, B) Nestes exemplos de simulações, é possível ver os picos de atividade média da rede exibindo sincronia atrasada (A), com a população <i>S</i> (em vermelho) atingindo primeiro o máximo, e antecipada (B), onde a população <i>R</i> (em roxo) está adiantada.	38

Figura 17 – (A, B) Tempo entre picos no sinal em função de g_I^R , condutância sináptica entre os neurônios inibitórios e excitatórios da rede R(A) e g_E^{SR} , condutância das projeções entre as populações (B). A curva menos suave e barras de erro maiores em comparação aos resultados do artigo original (figura 18) provavelmente se devem ao método utilizado no cálculo de τ (no artigo original, é tirada a média do sinal em uma janela de tempo deslizante). . . .	39
Figura 18 – (A, B) Tempo entre picos no sinal em função de g_I^R , condutância sináptica entre os neurônios inibitórios e excitatórios da rede R(A) e g_E^{SR} , condutância das projeções entre as populações (B). Reproduzido de Matias et al.[6]. . . .	39
Figura 19 – Comparação original entre o LFP (A), coerência entre populações (B) e causalidade de Granger espectral (C) dos registros experimentais e do modelo. Os valores absolutos menores e picos mais largos das curvas feitas com dados reais provavelmente se devem ao fato do estímulo Poisson e topologia aleatória do modelo não serem capazes de recriar todas as características do sistema real. (Reproduzida de [6]).	41
Figura 20 – Coerência entre redes e causalidade de Granger espectral para o modelo ajustado nesta dissertação para reproduzir os dados experimentais.	42
Figura 21 – Exemplos de simulação da rede para $I_c = 2.5$ pA, $I_c = 8.5$ pA e $I_c = 10.0$ pA, mantendo fixos $f = 2.4$ kHz, $g_E = 0.5$ nS e $g_I = 3.2$ nS. À esquerda da figura estão as médias dos potenciais de toda a população; ao centro, o espectro de frequências; à direita, os <i>raster plots</i> (Cada ponto representa um potencial de ação do neurônio n (eixo vertical) no instante t (eixo horizontal)). A frequência de oscilação da rede aumenta gradativamente até a sincronização entre os disparos dos diferentes neurônios ruir entre $I_c = 9.0$ pA e $I_c = 10.0$ pA.	44
Figura 22 – Exemplos de simulação da rede para $f = 0.8$ kHz, $f = 2.4$ kHz e $f = 2.8$ kHz, mantendo fixos $I_c = 9.0$ pA, $g_E = 0.5$ nS e $g_I = 3.2$ nS . À esquerda da figura estão as médias dos potenciais de toda a população; ao centro, o espectro de frequências; à direita, os <i>raster plots</i> (Cada ponto representa um potencial de ação do neurônio n (eixo vertical) no instante t (eixo horizontal)).	45
Figura 23 – Ilustração do esquema de conexões sinápticas e estímulos externos das redes 1 (vermelha) e 2 (roxa). Os parâmetros de controle usados foram f (kHz), taxa de entrada do ruído Poisson comum às duas populações; f' (kHz), taxa de entrada do ruído Poisson que atinge apenas a subpopulação excitatória da primeira rede; g_{Ext} (nS), condutância da sinapse que media a entrada do ruído exclusivo à primeira rede (correspondente a f'); e I_c (pA), corrente DC que alimenta igualmente todos os neurônios.	47

- Figura 24 – Exemplos de simulações controlando os parâmetros f e f' . A partir de certo valor de f' (5.2 kHz ou 6.0 kHz, no caso de $f = 0.8$ kHz), surge um mesmo padrão na causalidade, independente de f : sobre os dois picos intermediários do espectro, ficam dois picos de causalidade *top-down* e *bottom-up*, respectivamente. Ambos se encontram na região gama. 48
- Figura 25 – Alguns resultados da primeira rotina de simulação. Nos casos com $f' = 1.8$ kHz (primeira linha), foram obtidos picos de causalidade *top-down* (da rede 2 à rede 1) e *bottom-up* (da rede 1 à rede 2) em faixas distintas, mas a *bottom-up* (vermelha) se encontra numa frequência um pouco abaixo do desejado. Nos casos com $f' = 3.0$ kHz (segunda e terceira linhas), os máximos do espectro se deslocam para frente (especialmente em $I_c = 3.2$ pA), mas o valor da causalidade *bottom-up* não chega a superar o da *top-down* nesse ponto. 50
- Figura 26 – Análise da última rotina de simulações utilizando um modelo autorregressivo de ordem $n = 5$ para o cálculo da coerência e causalidade de Granger. Pequenos melhoramentos foram alcançados e relação às simulações anteriores: Nos casos em que o espectro se restringe majoritariamente à duas regiões, foram obtidos combinações de parâmetros em que a região próxima de 30 Hz é dominada apenas pela rede 1 (primeira linha). Além disso, para a situação em que o segundo pico de frequência ocorre após a linha de 30 Hz, a causalidade *bottom-up* (da rede 1 à rede 2) agora se sobrepõe à *top-down* (da rede 2 à rede 1), criando um padrão de transmissão entre duas bandas mais bem definido. 53
- Figura 27 – Análise da última rotina de simulações utilizando um modelo autorregressivo de ordem $n = 10$ para o cálculo da coerência e causalidade de Granger. Em boa parte das novas combinações de parâmetros, foram encontrados resultados semelhantes aos previamente obtidos (primeira linha). Na linha seguinte, encontra-se um exemplo de uma das exceções em que o padrão de causalidade *top-down* (da rede 2 à rede 1) mudou, ficando com o primeiro máximo acima do segundo. Nesse último caso, o perfil da causalidade *bottom-up* (da rede 1 à rede 2) mostra uma defasagem em relação ao pico de coerência em 40 Hz. 54

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Neurônios	12
1.2	Codificação Neural e Ondas Corticais	15
1.3	Causalidade de Granger via bandas de frequência distintas	19
2	O MODELO	23
2.1	O neurônio de Izhikevich	23
2.2	Conexões sinápticas	26
2.3	Processo de Poisson	28
2.4	Simulando a rede neuronal	29
3	ANÁLISE DE SINAIS	31
3.1	Transformada de Fourier e coerência	31
3.2	Causalidade de Granger	32
4	SINCRONIZAÇÃO ANTECIPADA E CAUSALIDADE DE GRANGER	36
4.1	Sincronização antecipada entre áreas corticais	36
4.2	Construção da rede neuronal	37
4.3	Reprodução de resultados experimentais	40
5	CAUSALIDADE DE GRANGER BIDIRECIONAL	43
5.1	Modelo de rede	43
5.2	Modelo com duas populações	47
5.3	Rotinas de simulação e análise	48
6	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS	58

1 INTRODUÇÃO

Para a neurociência, um problema essencial é desvendar de que forma os complexos padrões de atividade elétrica do cérebro codificam as informações dos estímulos sensoriais vindos do mundo externo e da própria atividade interna do sistema nervoso. Esta tarefa é especialmente difícil, uma vez que a dinâmica cerebral integra de maneira não trivial diferentes mecanismos ao longo de várias ordens de grandeza espaciais, desde o funcionamento interno de uma única célula (μm) até regiões inteiras agindo coletivamente (cm). Nesse contexto, uma das abordagens utilizadas para lidar com este problema é o estudo do papel funcional das ondas corticais. Estas ondas são caracterizadas por padrões oscilatórios que facilitam a sincronização de populações de neurônios em escalas espaciais e temporais diversas, a depender do seu mecanismo gerador e função biológica.

O foco deste trabalho é explorar computacionalmente esse fenômeno, fazendo uso de sistemas neuronais de média escala (da ordem de mil neurônios). Em particular, serão usados como base resultados experimentais ([?]) e computacionais ([4]) pré-existentes na literatura envolvendo causalidade de Granger bidirecional entre populações neuronais. A partir dessa referência, será proposto um modelo simples com neurônios Izhikevich que possa reproduzir as propriedades encontradas nesses artigos.

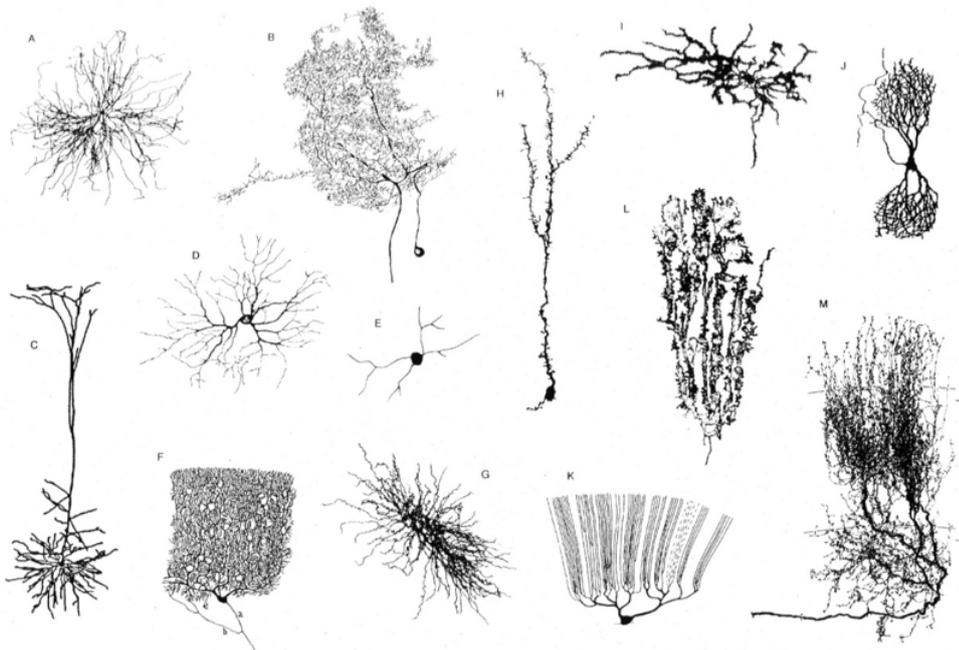
Neste capítulo, o objetivo é introduzir brevemente alguns elementos básicos de neurociência, o funcionamento de neurônios e da sua dinâmica coletiva. Primeiro, é feita uma breve introdução sobre os neurônios, unidades computacionais com as quais o sistema nervoso opera. Em seguida, são expostos alguns paradigmas possíveis para a análise e interpretação da atividade dessas unidades, com ênfase no fenômeno de ondas corticais. Por fim, são revisados alguns resultados da literatura na área que estuda a interação entre diferentes ondas corticais.

1.1 Neurônios

Ao longo da segunda metade do século XIX e primeira do XX, importantes trabalhos de neuroanatomia (em especial o de Santiago Ramon y Cajal e Camillo Golgi) estabeleceram que os tecidos do sistema nervoso eram compostos de células individuais. Chamadas neurônios, seriam as unidades discretas principais na coordenação da atividade do sistema nervoso¹. Essa ideia recebeu o nome de doutrina do neurônio, e foi um pilar central na construção inicial da neurociência.

Anatomicamente, pode-se dividir (de maneira bastante simplificada) um neurônio em três estruturas: o corpo celular ou soma, os dendritos e o axônio. O primeiro é a parte central da

¹ Outros tipos de célula além dos neurônios compõem cerca de 90% da população celular total do sistema nervoso. Como suas funções principais consistem em dar suporte biológico para que os neurônios executem suas tarefas, aqui o foco se limita a descrever apenas os últimos.



Dendrites, Oxford University Press, 2015; Modified from Mel, B.W. Neural Computation, 1994.

Figura 1 – Diversos tipos de neurônios. A morfologia e dinâmica da célula varia significativamente de acordo com a sua função específica.

célula, onde se encontra o seu núcleo. Na sua membrana, existem canais proteicos por onde fluem diferentes íons, com as bombas de sódio e potássio em geral mantendo mais íons de potássio e cloro dentro do soma e de cálcio e sódio fora. Isto produz uma bateria que sustenta uma diferença de potencial em torno de -60 mV entre o interior e o exterior do neurônio[8]. A dinâmica elétrica resultante desses canais iônicos é equivalente à de um circuito RC não-linear; uma vez conhecida a dependência específica dos canais iônicos com o potencial de membrana, é possível modelar o funcionamento de um neurônio através de um conjunto de equações diferenciais acopladas (figura 2). Esse trabalho foi realizado pela primeira vez por Hodgkin e Huxley no início da segunda metade do século XX.

Dentre as várias características desse sistema, uma propriedade essencial é a capacidade de gerar o que é chamado de potencial de ação (ou *spike*): atingido um certo potencial de membrana, os canais de sódio permitem a passagem de cada vez mais íons para dentro da célula, causando um aumento abrupto no potencial. No próximo momento, a abertura dos canais de potássio (que gera um fluxo iônico de dentro para fora da membrana) e inativação posterior dos de sódio reduz novamente o valor do potencial[7] (figura 2). Este é o principal meio pelo qual neurônios transmitem sinal elétrico entre si.

Os responsáveis por essa transmissão e recepção do sinal elétrico são as outras duas estruturas mencionadas antes, axônio e dendritos. Uma vez transmitido um sinal até o terminal do axônio, que normalmente faz fronteira com um dendrito ou com o próprio soma de outra célula, ocorre a ativação da sinapse, interface entre o neurônio transmissor (pré-sináptico) e receptor

(pós-sináptico). No caso das sinapses químicas, isso se dá através da liberação de moléculas² chamadas neurotransmissores, desencadeando uma resposta do neurônio pós-sináptico, seja de excitação (no caso de um neurônio pré-sináptico excitatório) ou de inibição (no caso de um inibitório) do seu potencial elétrico.

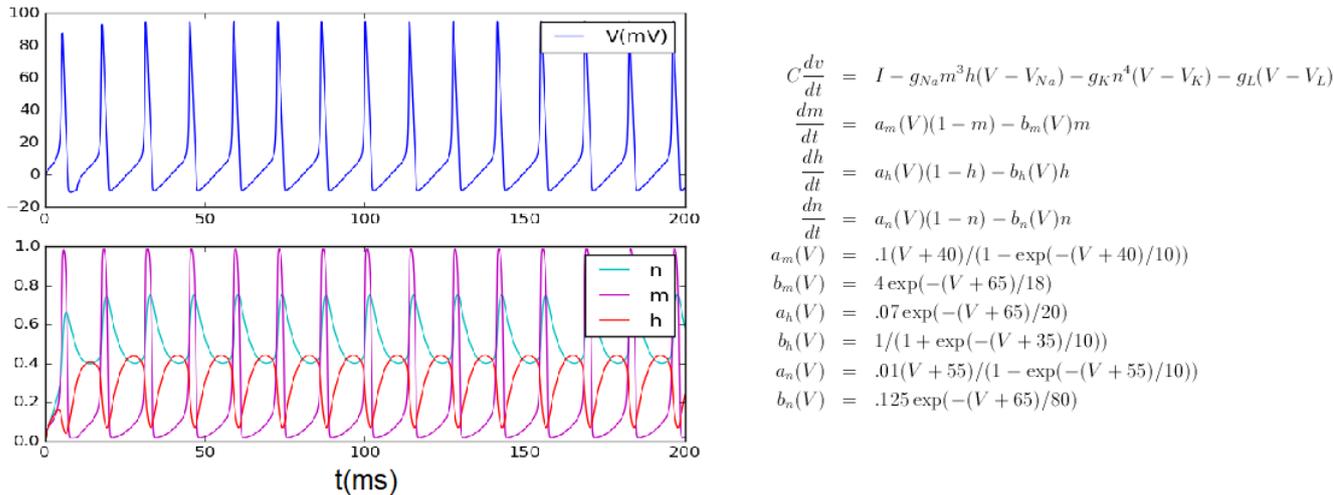


Figura 2 – Exemplo do potencial de membrana (V) e canais de sódio (m e h para ativação e inativação) e potássio (n) no modelo de Hodgkin-Huxley(HH) disparando potenciais de ação a uma frequência fixa, em resposta a uma corrente elétrica constante. O resultado é obtido integrando-se numericamente as quatro equações diferenciais acopladas que regem a dinâmica do sistema.

Aqui, será feito um pequeno parêntese para explicitar algumas diferenças entre neurônios excitatórios e inibitórios em mamíferos. Diferentemente dos excitatórios, a maioria dos neurônios inibitórios fazem conexões de curto alcance, o que os levaram a ser batizados originalmente como "interneurônios de circuito local"³ ou simplesmente interneurônios. Apesar de serem minoria (menos de um quinto do número total de neurônios), suas ligações sinápticas são mais fortes que as dos excitatórios, podendo ter entre 5 e 15 terminais sinápticos se projetando em uma única célula excitatória [8]. Além disso, metade desses terminais atingem pontos chave para influenciar a dinâmica dos alvos, em geral próximos do corpo da célula (em contraste com as sinapses excitatórias, que em geral se conectam aos dendritos das outras). O limiar para geração de potenciais de ação também é menor, a frequência de disparo típica maior e os potenciais pós-sinápticos inibitórios⁴ são maiores e mais curtos.

Por fim, interneurônios próximos se conectam entre si através de sinapses elétricas (de *gap junctions*), que são basicamente poros entre as membranas das células que permitem fluxo direto de íons entre elas, propagando de maneira mais direta os sinais que chegam individualmente

² Comumente aminoácidos ou monoaminas.

³ De *local circuit interneuron*.

⁴ Alteração no potencial de membrana de um neurônio causada por um neurônio pré-sináptico a ele. Pode ser tanto inibitório (*IPSP*) quanto excitatório (*EPSP*). *EPSPs* ou *IPSPs* sucessivos podem gerar potenciais de ação no neurônio pós-sináptico.

em cada um dos neurônios; isso facilita a coordenação entre grupos maiores de neurônios. A junção dessas características faz com que o efeito total das sinapses inibitórias seja equivalente ao das excitatórias [8]. Este equilíbrio entre excitação e inibição é essencial para a riqueza dinâmica do cérebro e execução de diversas de suas funções. Em particular, é um ingrediente central na geração de oscilações coletivas, tópico da seção seguinte.

Computacionalmente, existem duas abordagens mais comuns para modelagem de neurônios individuais: a primeira foca na plausibilidade biológica, com equações cujos parâmetros correspondem às propriedades fisiológicas de um neurônio. Exemplos são o próprio modelo de Hodgkin-Huxley ou de Morris-Lecar. Com isso, se obtém em geral resultados mais detalhadamente próximos aos experimentais. Todavia, esses modelos são significativamente mais custosos computacionalmente, além de muito pouco práticos para um tratamento analítico. Para simulações de larga escala ou tratamentos analíticos, existem modelos simplificados, como o integra-e-dispara e Fitzhugh-Nagumo⁵. Estes abdicam de detalhes que podem não ser necessários em dada situação (e.g. a forma exata dos potenciais de ação) para que as propriedades de interesse possam ser simuladas ou exploradas analiticamente. Neste trabalho, o segundo caso é visto no capítulo seguinte e utilizado ao longo dos demais, com o objetivo de ter um custo computacional menor na realização das simulações.

1.2 Codificação Neural e Ondas Corticais

A quantidade de neurônios no cérebro de um mamífero é da ordem de 10^{10} , com milhares de potenciais de ação sendo disparados coletivamente numa escala de kHz em cada pequena coluna⁶ de córtex[7], formando um padrão de atividade extremamente complexo. Neste contexto, é um problema central da neurôciencia desvendar de que forma esse padrão elétrico codifica as informações dos estímulos sensoriais vindos do mundo externo e da própria atividade interna do cérebro, bem como de que maneira as diferentes regiões coordenam e comunicam essas informações entre si. Aqui, a palavra codificar tem o sentido de possuir um repertório de respostas elétricas em função de uma coleção de estímulos possíveis.

Para atacar essa questão, existem algumas estratégias possíveis, a princípio não excludentes entre si. Uma delas envolve estudar como diferentes opções de codificação – geralmente em função da estatística ou padrão temporal de potenciais de ação dos neurônios – podem explicar propriedades do sistema, ou conseguem prever ou se correlacionar com estímulos controlados. Apenas como ilustração, entre algumas das opções, estão: a densidade de *spikes* de uma população num intervalo de tempo; a frequência média de disparo neuronal; o tempo de latência até que um primeiro disparo aconteça em resposta a um estímulo; a fase relativa entre os disparos dos

⁵ Nesses exemplos, o primeiro nada mais é do que a equação para um circuito RC linear junto com uma regra que reseta a dinâmica para representar um potencial de ação; o segundo, tem as equações de um oscilador de relaxação.

⁶ Pequenas estruturas presentes na organização anatômica cortical. A conectividade entre pequenos grupos de neurônios próximos se dá mais ao longo do eixo vertical da superfície do córtex.

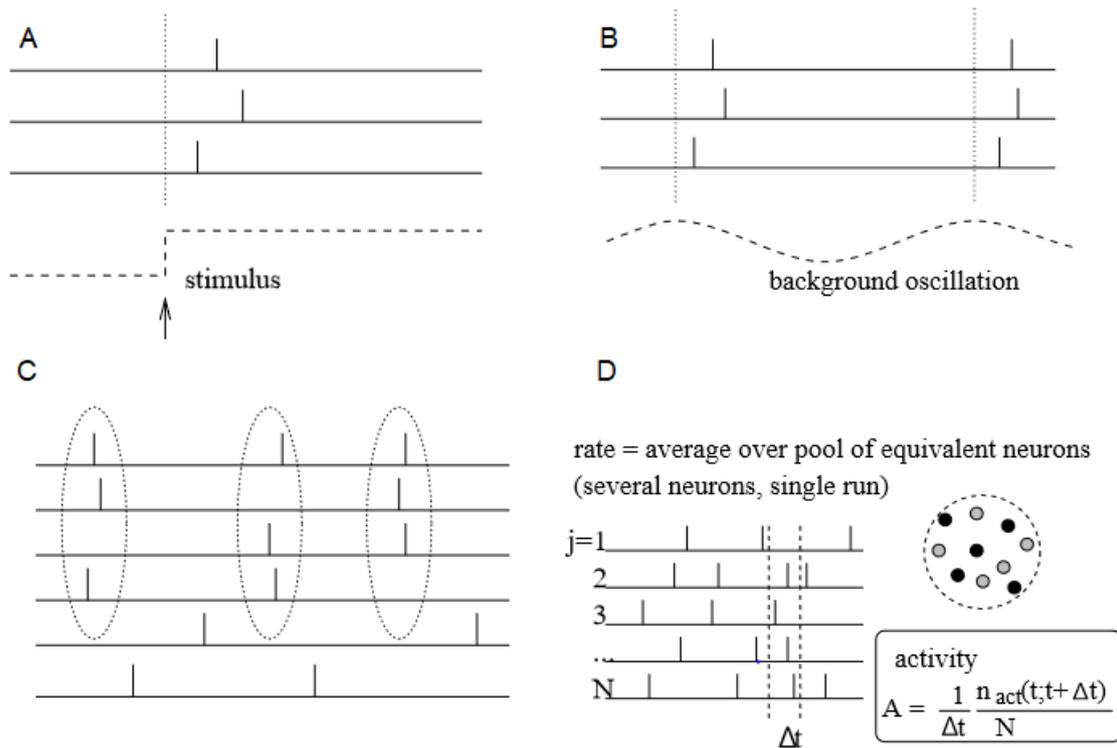


Figura 3 – Exemplos de organização da atividade elétrica dos neurônios possíveis através do padrão de *spikes* (representados por barras verticais, com o eixo horizontal sendo o tempo(ms)) de um grupo de neurônios. São eles: (A) O tempo até que o primeiro disparo aconteça após o início de um estímulo; (B) A fase relativa dos potenciais de ação com relação ao período de oscilação da atividade coletiva ao fundo; (C) O grau de sincronização e correlação entre *spikes* de uma população; (D) A Taxa de disparos média de uma população para um intervalo de tempo (retirado de [7]).

neurônios e o período de oscilação da atividade coletiva em torno deles; e o grau de sincronização ou correlação da sequência ("trem") de *spikes* de vários neurônios⁷[7](figura 3).

Outra abordagem está na área que estuda oscilações coletivas ou ondas corticais, que é o foco deste trabalho. Nas várias regiões do cérebro, a atividade complexa e de difícil previsão é constantemente intercalada com momentos de sincronização coletiva, que geram oscilações no padrão elétrico dessas áreas em faixas de frequência específicas[8]. Experimentalmente, esse tipo de atividade pode ser medido *in vivo* através de procedimentos como a eletroencefalografia (EEG), magnetoencefalografia (MEG), eletrocorticografia (ECoG) subdural ou da inserção direta de eletrodos no tecido nervoso que captam a atividade elétrica numa região próxima a eles (LFP)⁸.

⁷ Dentro da dinâmica do cérebro, existem padrões de atividade aparentemente relevantes para o processamento de informação acontecendo em diversas escalas, desde como múltiplos dendritos de um mesmo neurônio integram diferentes estímulos para sua célula[15] (da ordem de μm) até o padrão coletivo de regiões cerebrais inteiras(cm)[16], passando pelas escalas intermediárias. Este texto cita apenas alguns poucos princípios de codificação possíveis.

⁸ Do inglês *Local Field Potential*.

A capacidade do cérebro de gerar padrões oscilatórios no tempo é uma propriedade interessante do ponto de vista funcional. Apesar da atividade de neurônios individuais ser altamente irregular, se aproximando estatisticamente de um processo de Poisson, pequenas correlações podem ser decisivas para a organização e funcionamento dos circuitos neuronais. Exemplos dessa importância podem ser sistemas que dependem que neurônios específicos disparem sequencialmente (e.g. grupos de *place cells*⁹) ou o impacto de correlações temporais em certos tipos de plasticidade sináptica, como STDP¹⁰[17]. A combinação de irregularidade a nível local com momentos de previsibilidade em escala coletiva é muito eficiente porque, enquanto a primeira característica contribui para maximizar a quantidade de informação¹¹ codificada, a segunda permite o acoplamento de e entre regiões corticais. Em suma, torna possível estar sensível a estímulos e interferências no corpo e ambiente e orquestrar a organização interna do cérebro simultaneamente[8].

Estudos iniciais que identificaram os primeiros tipos de ondas corticais mostram que elas estão associadas à execução de tarefas específicas. Uma primeira apresentação formal de uma classificação dessas diferentes oscilações foi feita em 1974, separando arbitrariamente (por questões práticas) o espectro de frequências nas faixas delta (0.5-4.0 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (12-30 Hz) e gama (>30 Hz)[8]. Posteriormente foram catalogadas outras faixas de frequência, com o desenvolvimento de técnicas com resolução melhor que a do EEG (figura 4).

Existe hoje uma grande variedade de pesquisas cujo objetivo é associar ritmos corticais com tarefas comportamentais. A lista a seguir resume alguns resultados e propostas para as funções de alguns desses ritmos.

1. **Ondas Teta**(4-8 Hz): Acontecem no hipocampo durante navegação espacial. Em experimentos com ratos, na medida em que o animal atravessa as regiões em que *place cells* específicas respondem (chamadas *place fields*), os disparos desses neurônios se acoplam gradativamente com início até o fim do ciclo da oscilação theta. Esse efeito recebe o nome de precessão de fase e persiste independente da velocidade do animal, que altera a frequência da oscilação mas não a relação de fase entre o neurônio e o ciclo[17].
2. **Ondas Beta**(15-30 Hz): São detectadas no córtex motor primário durante o planejamento de movimentos (surge antes que o movimento comece, mas não acontece durante o

⁹ *Place cells* são um tipo de neurônios encontrados no hipocampo. Em experimentos com ratos, a atividade de uma *place cell* aumenta especificamente quando eles se encontram em lugares específicos do ambiente (*place fields*).

¹⁰ *Spike timing dependant plasticity* (STDP) é um mecanismo de aprendizado que ocorre através da modulação da magnitude das condutâncias sinápticas. Neste tipo de plasticidade, são fortalecidas as conexões em que o neurônio pré-sináptico emite potenciais de ação que atingem o neurônio pós-sináptico alguns segundos antes que este dispare o seu potencial de ação (*Long Term Potentiation* ou LTP). Alternativamente, um disparos pré-sinápticos atrasados em relação aos pós-sinápticos enfraquecem a conexão sináptica (*Long Term Depression* ou LTD).

¹¹ No sentido de teoria da informação da palavra, associado à entropia de Shannon.

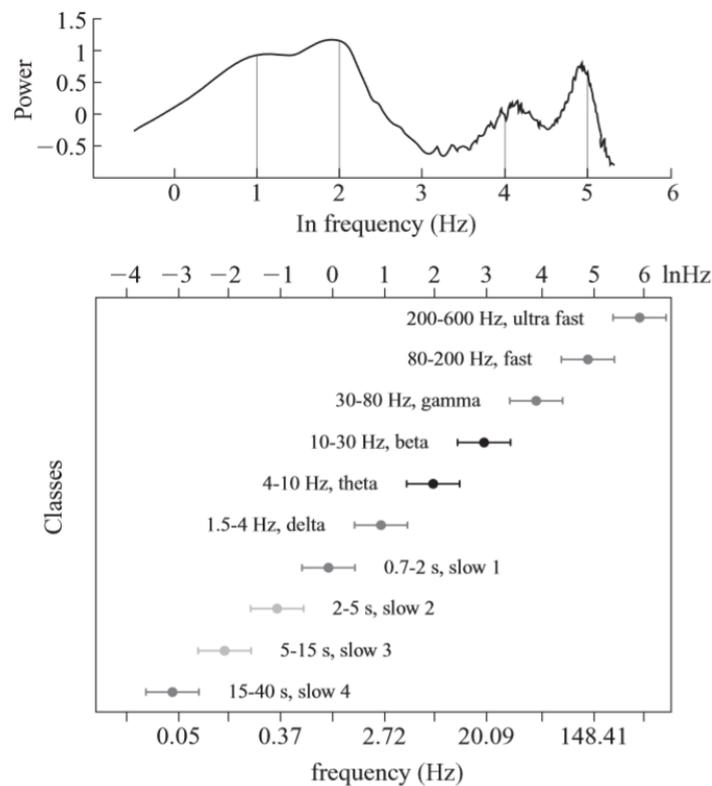


Figura 4 – Lista com os nomes e frequências associadas das diferentes oscilações encontradas no córtex, acompanhada do espectro de potência do sinal de EEG de um camundongo durante o sono e despertar. A posição horizontal dos picos do gráfico seguem aproximadamente uma progressão geométrica de razão e . (retirado de [8]).

movimento em si). Também está associada à integração sensório-motora[17]. No córtex visual, está relacionada ao processamento *top-down* em tarefas de atenção visual [?, 2]. Esse tópico será melhor abordado a partir da próxima seção.

3. **Ondas Gama**(30-80 Hz): São associadas à resposta a *inputs* sensoriais em mais de uma área, como o bulbo olfatório e córtex visual primário. A hipótese é de que elas tem o papel de integrar e transmitir informação sensorial entre populações neuronais sincronizadas nessa faixa ([16]).
4. **Ondas Lentas**(<1 Hz): Ocorrem durante o sono, quando fora do estado REM, ao longo de todo córtex cerebral. Esse estado do sono está associado à consolidação de memória, e essa função pode estar diretamente conectada às oscilações lentas ([16]).

Apesar de ainda em uso, essa classificação enfrenta alguns problemas: como as faixas são divididas arbitrariamente e não por origem/função das oscilações, é uma possibilidade que um mesmo fenômeno gere ondas dentro de classificações diferentes dependendo da espécie, idade ou estado (e.g. anestesiado ou acordado) do sujeito estudado. Adicionalmente, o processo de definir nomes e estados para comportamentos subjetivos e associá-los a eventos neuronais não necessariamente revela algum aspecto fundamental do funcionamento do sistema ou que

princípios o governam[8]. Contudo, ela é pragmaticamente importante e permite que haja uma base comum para a produção acadêmica da área.

1.3 Causalidade de Granger via bandas de frequência distintas

Além de investigar como as diversas ondas corticais no cérebro estão correlacionadas à diferentes comportamentos, diversos estudos são dedicados à interação entre essas diferentes oscilações e o seu papel funcional nos processos cerebrais. Por exemplo, experimentos recentes ([1], [2]) mostram que regiões distintas do córtex visual se influenciam mutuamente através de bandas de frequência distintas. Em Bastos et al.(2015)[2], foi feito um experimento que consiste em condicionar macacos a ativar um estímulo visual com dois elementos de cores diferentes, contendo uma indicação de qual cor se deve dar atenção. Em seguida, a indicação muda e o macaco é recompensado se responder à mudança.

Com os registros feitos com eletrodos em diferentes partes do córtex visual¹², foram feitos cálculos baseados em causalidade de Granger¹³ para mostrar que, no espaço de frequências do sinal, a maior parte da influência direcional no sentido ascendente (*bottom-up*) da hierarquia do córtex visual¹⁴ se dá na faixa de frequência gama, enquanto no sentido contrário (*top-down*) a influência se dá através de oscilações beta (figura 5).

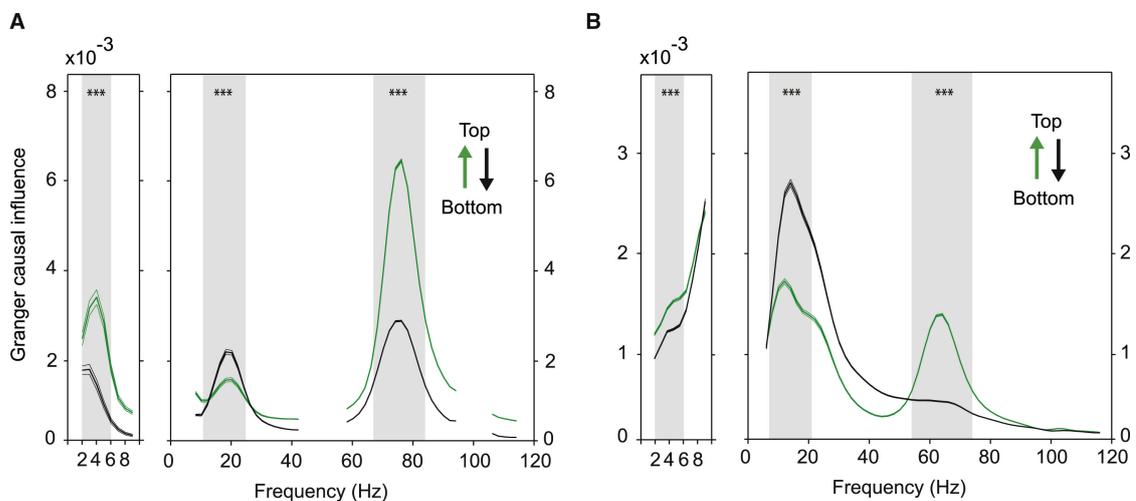


Figura 5 – Resultados de [2] mostrando valores da causalidade de Granger espectral medida a partir do sinal de áreas do córtex visual de macacos durante uma tarefa de atenção visual. No sentido ascendente (*bottom-up*) da hierarquia anatômica, a influência ocorre na banda de frequência gama, aqui em 60-80Hz. Em reposta, um fluxo de informação no sentido inverso (*top-down*) acontece na faixa de frequência beta, próxima a 20 Hz. (Retirado de [2]).

¹² As áreas registradas foram V1/V2, V4 e 7A em [2] e V1, V2, 8L, V8, TEO, DP, 8M e 7A em [3].

¹³ Detalhes sobre causalidade de Granger se encontram no capítulo 3.

¹⁴ A construção dessa hierarquia anatômica do córtex visual é feita ordenando as diferentes regiões que o compõem a partir da assimetria de projeções sinápticas. Veja a figura 6.

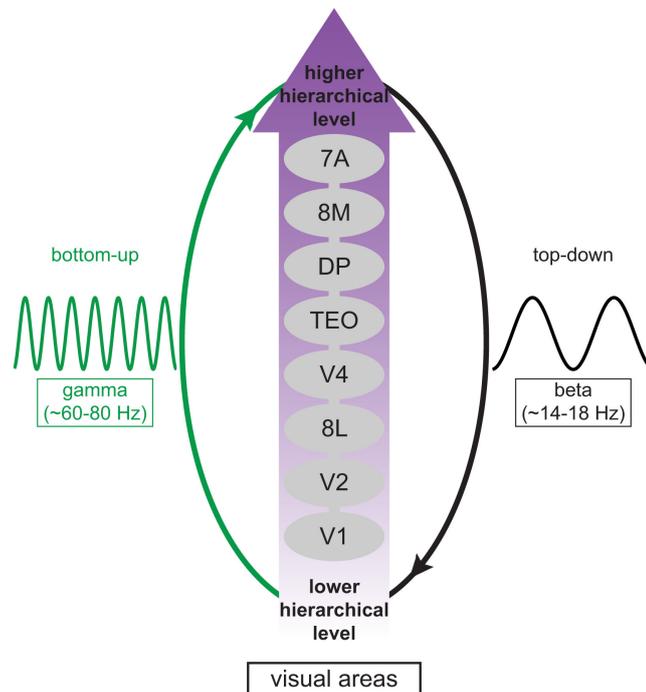


Figura 6 – Esquema ilustrativo do sentido em que a informação flui através das regiões do córtex visual durante experimentos de atenção em macacos. O estímulo que chega no córtex visual primário tem sua informação transmitida principalmente através de oscilações gamma em direção às próximas regiões (influência *bottom-up*). Em resposta, um fluxo de informação no sentido inverso (*top-down*) acontece na banda de frequência beta (retirado de [9]).

Resultados similares, inclusive em humanos ([3]), foram obtidos também através de experimentos no córtex visual envolvendo atenção, porém dessa vez com uma influência *top-down* sendo exercida através de uma frequência um pouco mais baixa, caindo em média na classificação de oscilação alfa (11.02 – 2.45 Hz). Contudo, como os picos de causalidade de Granger aconteciam numa região ambígua da classificação de ritmos corticais (entre 7 e 19 Hz), nesse artigo foi utilizado o termo alfa-beta para se referir a essas oscilações.

Além disso, foi feito um mapeamento funcional da hierarquia do córtex visual a partir da definição¹⁵ de um índice de assimetria de influência direcional (*directed influence asymmetry index* ou DAI); esse índice é simplesmente a razão entre a diferença e a soma dos valores de causalidade de Granger (GC) para cada sentido:

$$DAI_{Y \rightarrow X} = \frac{GC_{Y \rightarrow X} - GC_{X \rightarrow Y}}{GC_{Y \rightarrow X} + GC_{X \rightarrow Y}} \quad (1)$$

No geral, a hierarquia obtida por esse método está em consonância com a ordem anatômica estabelecida previamente (figura 7). Porém, áreas que seguem o fluxo ventral do lobo occipital obtêm um valor menor no DAI relativo à banda alfa-beta, conseqüentemente indicando

¹⁵ Feita originalmente no artigo anterior sobre interação beta-gamma[2].

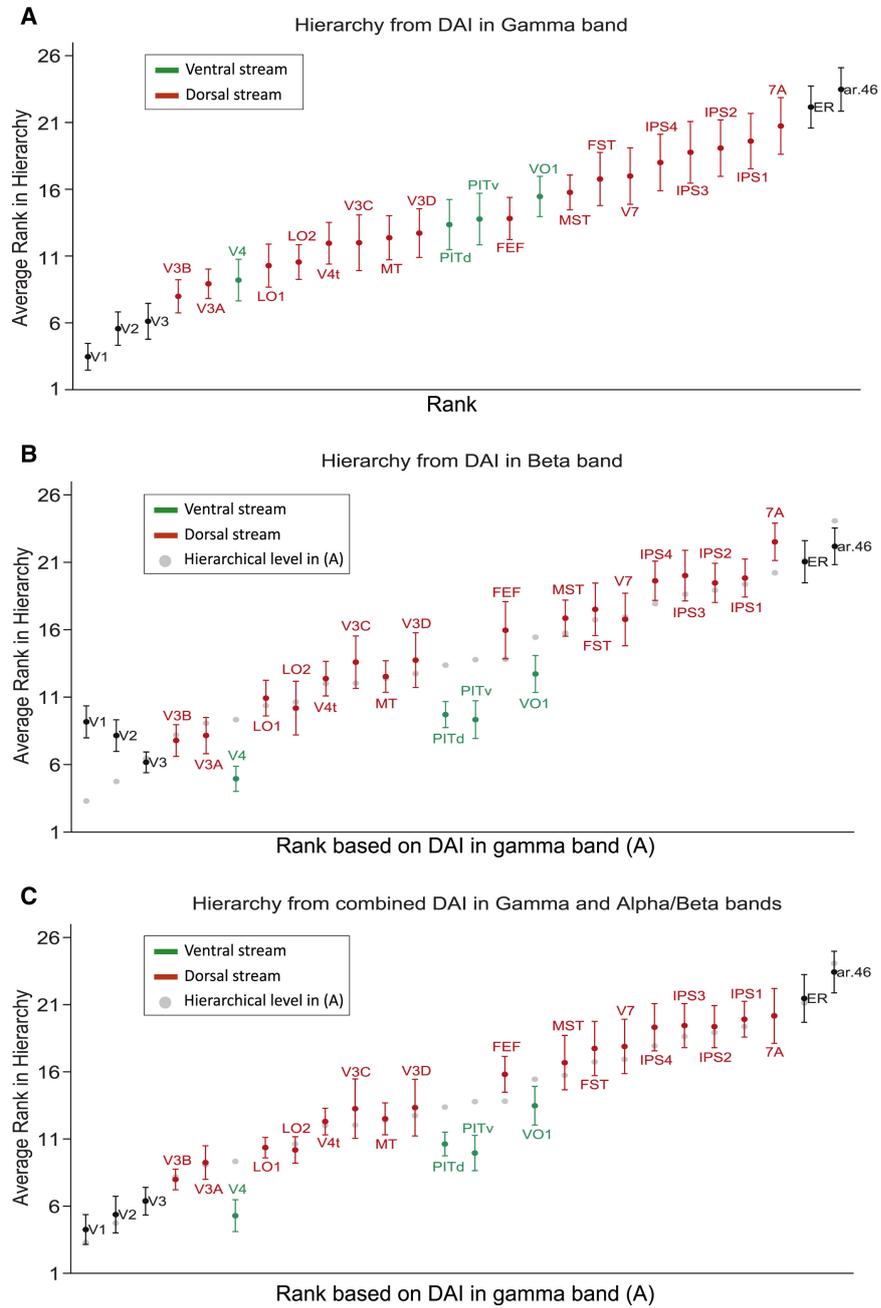


Figura 7 – Mapeamento da hierarquia funcional do córtex visual feito a partir dos valores do DAI referentes às diferentes faixas de frequência. Cada gráfico corresponde aos valores de DAI medidos nessa sequência de regiões do córtex (retirado de [3]).

uma posição mais baixa na hierarquia para essas regiões. Isso sugere que, especificamente no sentido *top-down*, a influência vinda das regiões mais altas da hierarquia atinge prioritariamente as regiões ventrais. Isso está em consonância com resultados anteriores que indicam a região V4 como adequada à integração de informação *top-down* e *bottom-up*[3].

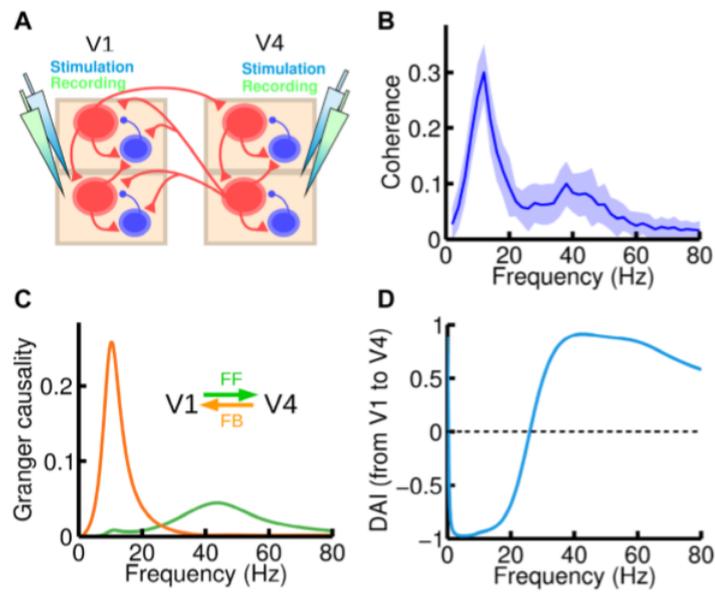


Figura 8 – Ilustração do modelo (A), espectro de coerência (B), causalidade de Granger (C) e DAI (D) entre duas redes computacionais representando as áreas visuais V1 e V4 em Mejias et al.(2016). (Retirado de [4]).

Em Mejias et al. (2016)[4], os autores construíram um modelo computacional inspirado nas situações descritas acima. Com redes compostas por populações do tipo Wilson-Cowan (modelo para representar a atividade média de populações inteiras de neurônios, excitatórias ou inibitórias), foram obtidos resultados semelhantes aos experimentais, tanto entre áreas individuais (figura 8) quanto na versão em larga escala do modelo, com simulações de oito áreas. Para isso, o modelo foi desenhado com sua topologia e pesos sinápticos baseados em dados experimentais de outros trabalhos, resultando num arranjo mais biologicamente realista. Isso também conferiu ao modelo várias propriedades similares às dos experimentos com primatas. Os estímulos externos foram simulados com ruído estocástico, para estabelecer a atividade basal da simulação, e com uma injeção de corrente constante na população correspondente a V1 para representar um *input* sensorial.

Estes são alguns exemplos que compõem a base conceitual sobre a qual foi desenvolvida este projeto. No próximo capítulo, será descrito o procedimento para a construção de modelos de redes neuronais.

2 O MODELO

Neste capítulo, descrevemos o procedimento para construção do modelo de rede neuronal utilizado neste projeto, passando pelos elementos funcionais que o compõem. São abordados respectivamente os métodos para simular os neurônios, as sinapses e o ruído estocástico que estimula a rede.

2.1 O neurônio de Izhikevich

Proposto pela primeira vez em 2003, o modelo de neurônio de Izhikevich [11] é descrito, em sua forma reduzida, por

$$\dot{v} = I + v^2 - u \quad (2)$$

$$\dot{u} = a(bv - u) \quad (3)$$

junto com uma regra que reinicia a dinâmica após um potencial de ação

$$se \quad v \geq 1, \quad \begin{cases} v \leftarrow c, \\ u \leftarrow u + d \end{cases},$$

onde v representa o potencial de membrana, u representa uma variável de recuperação (que já incorpora a inativação dos canais de sódio e de ativação dos de potássio em resposta à variação do potencial de membrana numa mesma equação), I é a corrente recebida pelo neurônio e a , b , c e d são quatro parâmetros adimensionais. Aqui, o parâmetro a dita o tempo característico de u , b determina se u atuará como um mecanismo ressonador ou amplificador e c e d modulam o transiente imediatamente após o disparo de um potencial de ação.

O uso do neurônio de Izhikevich para simular uma rede neuronal é interessante porque, apesar dos seus parâmetros não representarem diretamente aspectos fisiológicos de um neurônio, o modelo tem sua plausibilidade biológica garantida pelo seu repertório dinâmico, que permite a reprodução de uma grande quantidade dos padrões de atividade possíveis para um neurônio. Ao mesmo tempo, o custo computacional necessário para sua implementação é mínimo, comparado com outros modelos de capacidade semelhante (fig. 9).

Em seu livro ([11]), Izhikevich cria uma classificação dos tipos de neurônios a partir da sua dinâmica no plano de fase e bifurcações. Entre os critérios de classificação, um neurônio pode ser do tipo integrador ou ressonador. Isto é definido pela maneira com que o neurônio transita do estado excitável ao estado de disparo tônico: No caso dos integradores, essa transição acontece através de uma bifurcação sela-nó ou sela-nó no círculo invariante. Já os ressonadores sofrem uma bifurcação Andronov-Hopf subcrítica ou supercrítica.

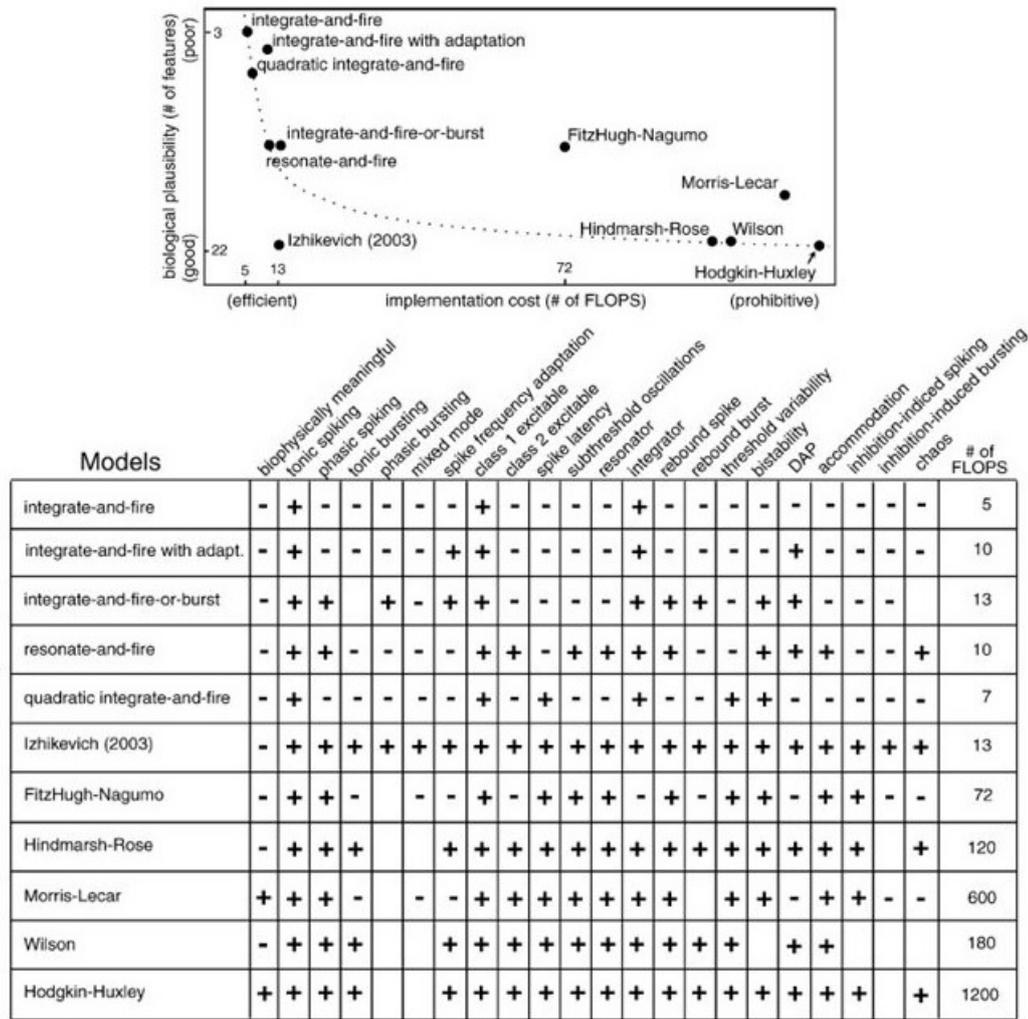


Figura 9 – Comparação entre diferentes modelos de neurônio (retirado de [10]).

Uma análise do plano de fase do sistema revela a origem da riqueza do seu repertório dinâmico: parte da versatilidade do modelo de Izhikevich se deve à bifurcação de Bogdanov-Takens sofrida pelo sistema: ela é uma bifurcação de codimensão 2 (isso é, requer dois parâmetros para existir) que ocorre quando ambos os autovalores correspondentes à linearização do sistema em um ponto fixo se encontram na origem [11]. Isso a torna um caso híbrido de bifurcação de Andronov-Hopf¹ e sela-nó² acontecendo simultaneamente. Essa característica é importante porque permite ao modelo representar um neurônio com diferentes tipos de excitabilidade. Apenas variando o valor do parâmetro b , decide-se se a variação da corrente I fará o sistema sofrer uma bifurcação sela-nó no círculo invariante (SNIC), presente na dinâmica de neurônios integradores, ou Hopf subcrítica [11], que representa neurônios ressonadores.

A simplicidade do modelo é permitida pela limitação no plano de fase introduzida pela

¹ Onde os autovalores cruzam o eixo imaginário com valores não nulos, trocando a estabilidade do seu ponto fixo que, nesse caso, é uma espiral.
² Onde dois pontos fixos diferentes, uma sela e um nó, colidem no plano de fase e se aniquilam (ou, inversamente, surgem e se afastam).

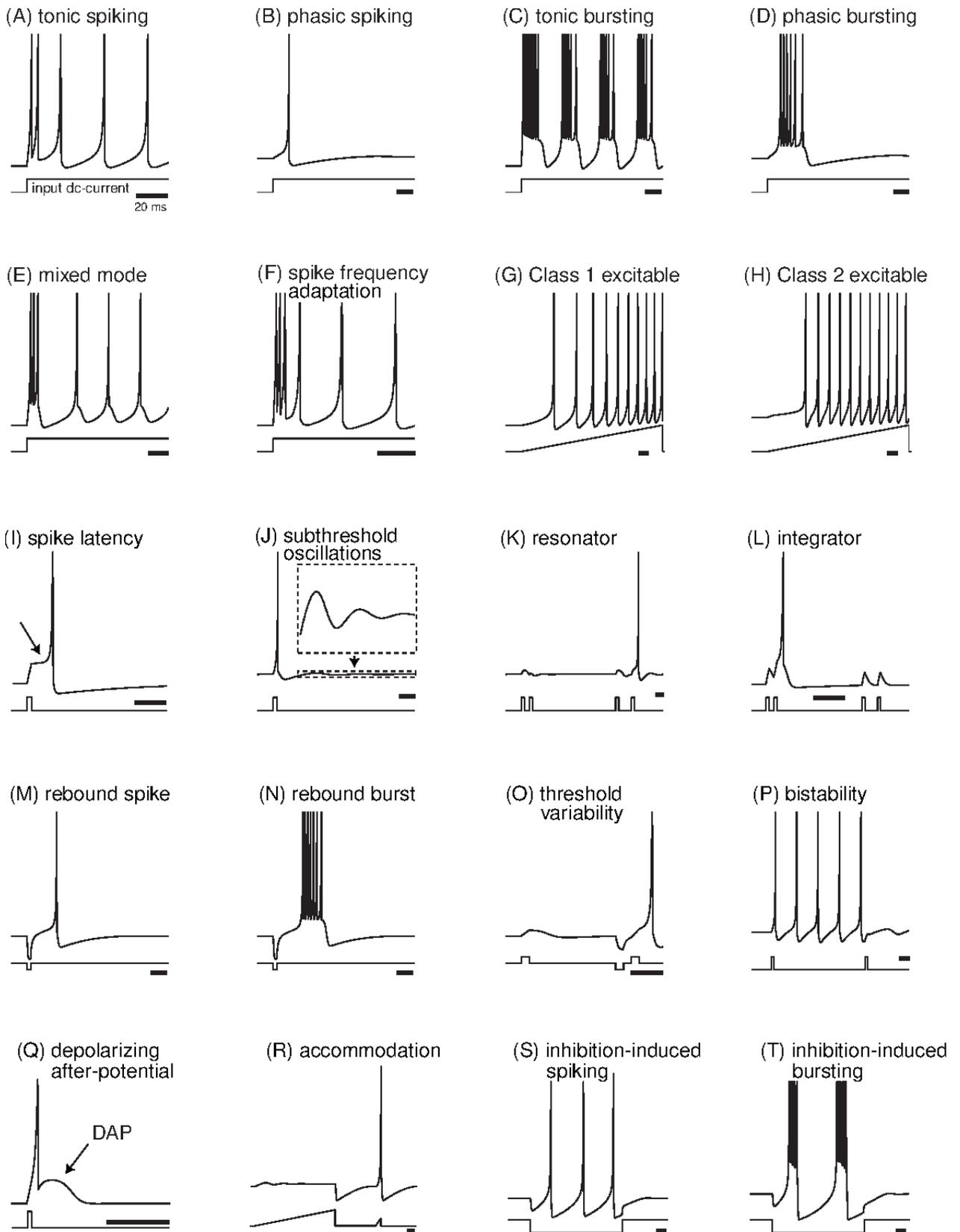


Figura 10 – Repertório dinâmico do modelo de Izhikevich (retirado de [11]).

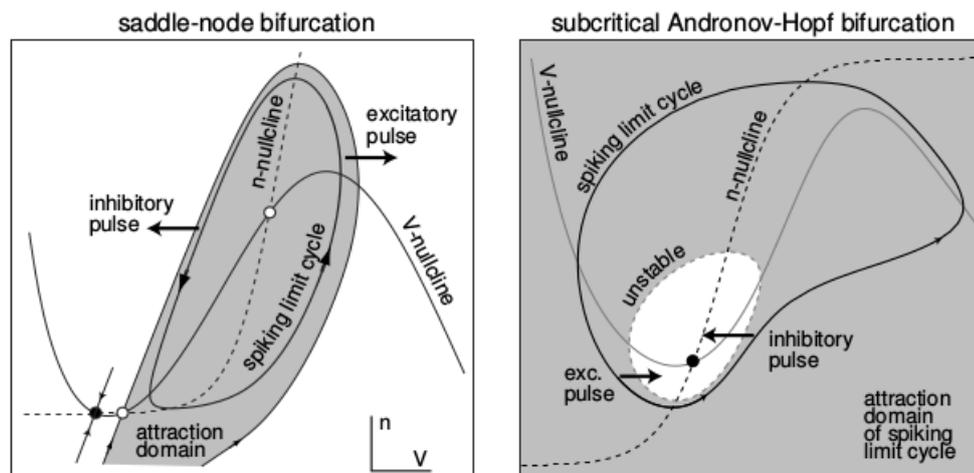


Figura 11 – Planos de fase esquematizando as bifurcações sela-nó e Andronov-Hopf, respectivamente. O tipo de bifurcação sofrido pelo sistema define vários aspectos da excitabilidade de um modelo de neurônio. (Retirado de [11]).

regra que reinicia a dinâmica após o disparo do neurônio: como efetivamente a trajetória do sistema no plano de fase está confinada a uma vizinhança dos pontos fixos, é possível aproximar funções que usualmente seriam mais custosas computacionalmente (como as sigmóides do modelo de Morris-Lecar ou Hodgkin-Huxley, por exemplo) pelas que são usadas no modelo. Adicionalmente, o mecanismo que reinicia o sistema possibilita modelar fenômenos como o de *bursting* sem a necessidade de implementar uma terceira variável dinâmica. Outro exemplo de como esse mecanismo confere características de um sistema tridimensional ao modelo é o fato de ser possível levar o sistema a um regime caótico através de sucessivas bifurcações de dobramento ou adição de período [18].

É importante notar que, apesar dos benefícios trazidos pela simplificação do sistema, a ausência da parte da dinâmica em que a trajetória percorreria o plano de fase durante o potencial de ação implica que o formato exato do disparo não é bem capturado pelo modelo. Isso significa que ele é mais bem aplicado quando essa característica se torna menos relevante, como em simulações com mais neurônios (onde o custo computacional também passa a ser um fator mais importante).

Explicitado como funciona o modelo de neurônio, o próximo passo a ser dado é o de descrever a maneira com que essas unidades interagem entre si e são estimuladas.

2.2 Conexões sinápticas

Para modelar sinapses químicas, o procedimento mais comum envolve quantificar a dinâmica dos receptores pós-sinápticos. Através de equações cinéticas de primeira ordem, é possível deduzir uma expressão que regula que fração r dos receptores pós-sinápticos está ativada

num instante de tempo. Um cenário simples³ pode ser escrito como [12]

$$\dot{r} = \alpha[T](1 - r) - \beta r, \quad (4)$$

onde α e β modulam respectivamente a dinâmica de abertura e fechamento dos receptores e $[T]$ é a concentração de neurotransmissor na fenda sináptica. Como a liberação de neurotransmissores está diretamente ligada à chegada de um potencial de ação pré-sináptico (fig. 12A), é razoável propor uma função contínua que relacione $[T]$ ao potencial elétrico do neurônio pré-sináptico V_{pre} . Obtido empiricamente, o resultado pode ser escrito como

$$[T](V_{pre}) = \frac{T_{max}}{1 + \exp\{-(V_{pre} - V_p)/K_p\}}, \quad (5)$$

onde T_{max} é a concentração máxima, K_p dá a inclinação da sigmóide e V_p é o valor de meia altura da sigmoidal. Contudo, é possível simplificar ainda mais a forma da dinâmica, se for levada em conta a ordem de grandeza no tempo com que a corrente sináptica cresce em magnitude após a chegada do disparo pré-sináptico (fig. 12B). Como o tempo de crescimento é muito curto, ele pode ser aproximado por um aumento instantâneo na quantidade de receptores ativados decorrente da chegada de um potencial de ação pré-sináptico. Desta forma, a expressão final para a fração de receptores ativados no terminal pós-sináptico fica

$$\tau_x \dot{r}_x = -r_x + \sum_k \delta(t - t_k). \quad (6)$$

Aqui, τ_x dita o tempo característico de decaimento para o tipo específico de receptor a ser modelado e o somatório expressa o incremento instantâneo na fração de receptores ativados advindo de todos os disparos pré-sinápticos chegando na célula pós-sináptica, em seus respectivos instantes t_k .

Conhecendo a dinâmica de ativação dos receptores, é possível calcular diretamente a corrente que o neurônio pós-sináptico recebe devido à transmissão das outras células como

$$I_x = \bar{g}_x r (v - E_x), \quad (7)$$

onde \bar{g}_x é a condutância máxima, v é o potencial pós-sináptico e E_x é o potencial de reversão⁴ para aquele receptor [12].

³ O processo completo envolve: a síntese e guarnição de neurotransmissores pela célula pré-sináptica; a entrada de íons de cálcio (Ca^{2+}) no terminal pré-sináptico promovida pela transmissão do potencial de ação através do axônio, que ativa proteínas responsáveis pela liberação de neurotransmissor na fenda sináptica; a ativação dos receptores do terminal pós-sináptico, que gera um potencial pós-sináptico excitatório ou inibitório (EPSP ou IPSP) no neurônio pós-sináptico.

⁴ Também chamado potencial de Nernst, para um íon X dado por $E_x = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{[X]_{fora}}{[X]_{dentro}} \right)$. Essa expressão pode ser obtida facilmente a partir da termodinâmica.

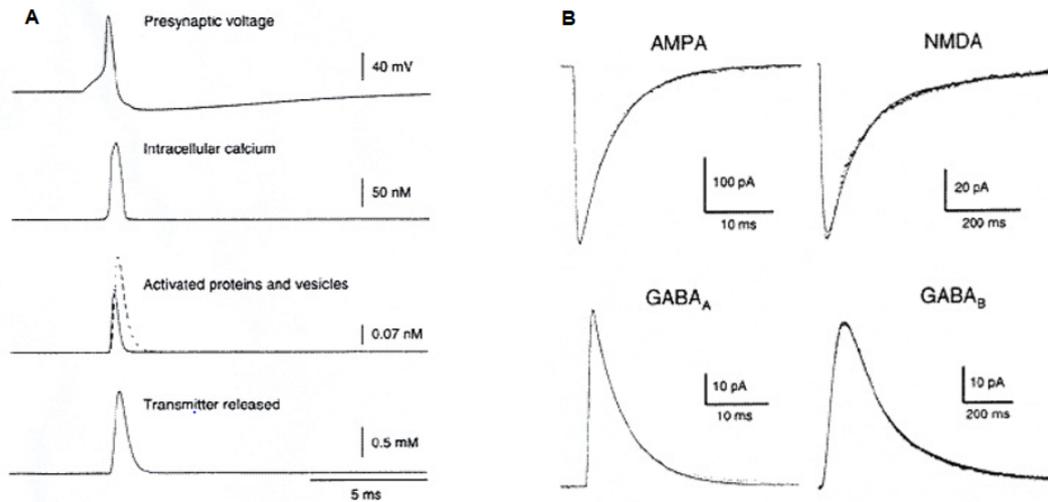


Figura 12 – A) Cadeia de eventos que leva à liberação de neurotransmissores pelo neurônio pré-sináptico. B) Correntes sinápticas geradas por diferentes tipos de canal sináptico. Na primeira linha, exemplos de canais excitatórios (AMPA, NMDA); na segunda, de inibitórios (GABA_A, GABA_B (retirado de [12])).

Feitas essas aproximações, é possível simular diferentes tipos de receptores sinápticos de maneira simples o suficiente para que se faça um modelo com milhares de sinapses de maneira computacionalmente eficiente.

2.3 Processo de Poisson

Além dos neurônios a serem simulados diretamente pelo modelo, é necessário utilizar alguma técnica que possa substituir o sinal que, numa situação real, viria dos neurônios externos à população que está sendo observada. Para esse fim, existem resultados experimentais (fig. 13) mostrando que a atividade conjunta de muitos neurônios no cérebro se aproxima, sob várias condições, de um processo de Poisson [13]. Portanto, é possível modelar a chegada de inputs sinápticos em um neurônio da rede vinda de todos os neurônios de fora da rede, estimando a frequência média com que ele receberia esses inputs.

Para simular um processo homogêneo de Poisson, segue-se um procedimento simples: para um processo homogêneo com potenciais de ação chegando a uma frequência λ , compara-se, a cada iteração, um número aleatório x (entre 0 e 1) com $e^{-\lambda}$. Se $x > e^{-\lambda}$ (probabilidade de que nenhum evento aconteça em um instante de tempo), isso significa que naquele instante de tempo o neurônio alvo do processo recebe um potencial pós-sináptico. Este é intermediado pelo mesmo modelo de sinapse que conecta os neurônios da rede, descrito no início da seção (embora não necessariamente com a mesma condutância).

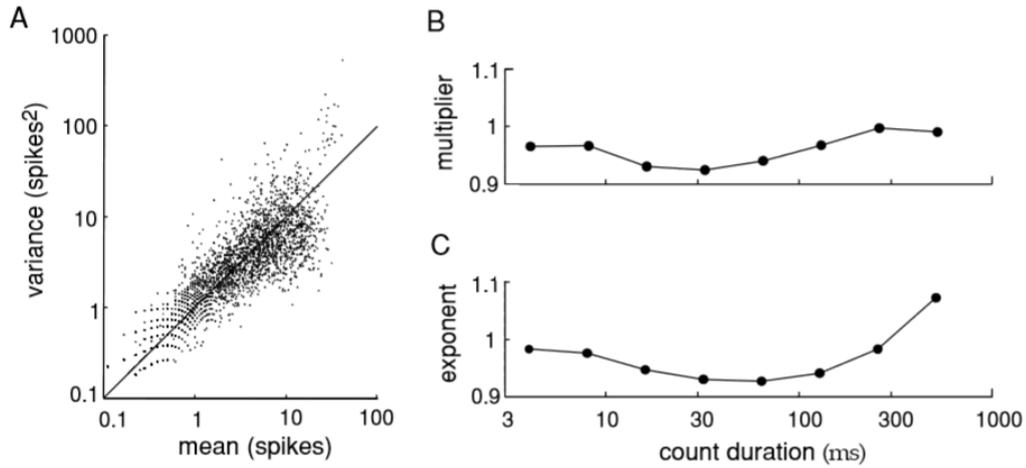


Figura 13 – Dados experimentais (de O’Keefe et al., 1997) de 94 neurônios da região MT do córtex visual de macacos sob estímulo visual. (A) Após registrar o número de disparos em janelas de 256 ms, é feito o gráfico da variância σ_n^2 desse número em função da sua média $\langle n \rangle$. (B,C) Para comparar o resultado com um processo de Poisson, fez-se um ajuste do registro usando a equação $\sigma_n^2 = A \langle n \rangle^B$, da onde foram obtidas as duas constantes para diferentes tamanhos de janelas de tempo (na figura, A é *multiplier* e B *exponent*). Um processo Poisson tem $A = B = 1$ (retirado de [13]).

2.4 Simulando a rede neuronal

Em um outro artigo [14], Izhikevich propõe uma receita usando o próprio modelo para simular redes neuronais representando um pedaço de córtex de mamífero. O objetivo é ter uma rede cujos elementos exibam comportamentos diferentes entre si, emulando a heterogeneidade do córtex, mantendo simples o procedimento para construção da rede, o que permite a simulação de redes com mais neurônios.

Primeiro, a equação 2 é adaptada para

$$\dot{v} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I, \quad (8)$$

para que seja possível obter a diversidade desejada na dinâmica ajustando apenas os quatro parâmetros adimensionais do modelo (e sem mudar qualitativamente a forma do sistema).

Para representar os neurônios excitatórios da rede, para cada neurônio j se escolhe $(a_j, b_j) = (0.02, 0.2)$ e $(c_j, d_j) = (-65, 8) + (15, -6)r_j$, onde r_j é uma variável aleatória distribuída uniformemente no intervalo $[0, 1]$. Para os inibitórios, se usam os parâmetros $(a_j, b_j) = (0.02, 0.25) + (0.08, -0.05)r_j$ e $(c_j, d_j) = (-65, 2)$. Com essa configuração, é possível ajustar a entrada de ruído e estrutura das conexões sinápticas para criar redes com diferentes oscilações corticais, como exemplificado na figura 14 e também nos capítulos finais deste trabalho.

No capítulo seguinte, o passo dado é o de descrever as ferramentas usadas para analisar os resultados originados pelos modelos construídos aqui.

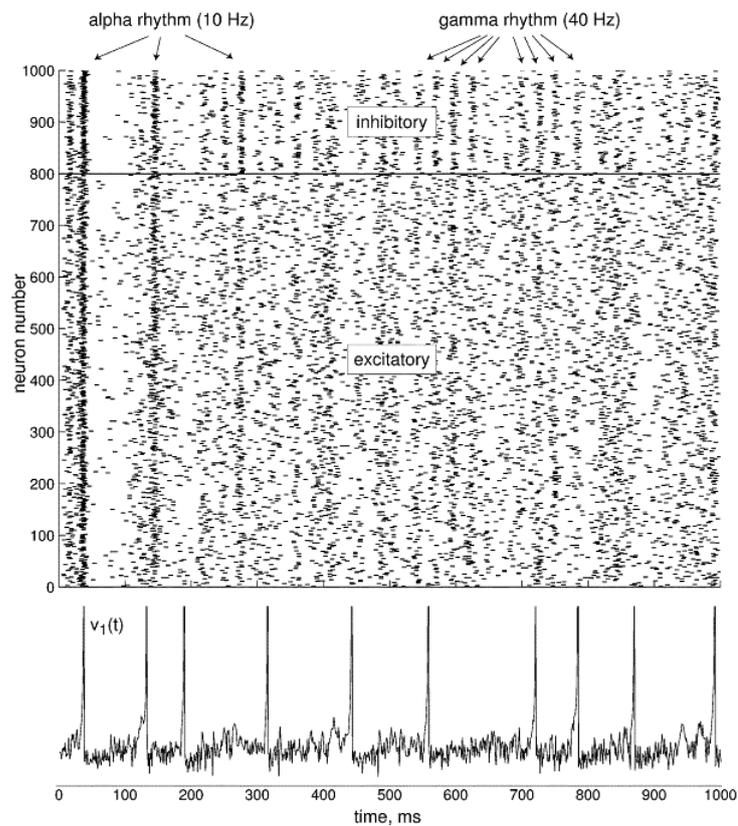


Figura 14 – Simulação de uma rede Izhikevich com sinapses instantâneas e ruído simulando sinal vindo do tálamo. No gráfico, cada ponto significa um potencial de ação de um neurônio em um instante de tempo. É possível identificar na figura diferentes ritmos corticais que emergem do sistema. No final se encontra um exemplo de série temporal de um neurônio individual. (retirado de [14]).

3 ANÁLISE DE SINAIS

Neste capítulo serão descritas as ferramentas e métodos usados no estudo das propriedades das redes neuronais deste projeto. Um pouco mais de atenção é dada à apresentação da causalidade de Granger, medida estatística que dá base ao trabalho.

3.1 Transformada de Fourier e coerência

Para que seja possível identificar a presença e relação entre diferentes oscilações em redes neuronais, faz-se necessário o uso de algumas ferramentas básicas de processamento de sinais. A primeira delas é a transformada de Fourier, que possibilita representar no espaço de frequências um sinal originalmente obtido em função do tempo. Dada uma função integrável $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$ isso é feito através da operação

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega t} f(t) dt, \quad (9)$$

onde ω é a frequência angular¹. Com isso, é possível identificar as diversas frequências que compõem um sinal.

Para calcular transformadas de Fourier numericamente, o procedimento mais comum é utilizar um algoritmo de transformada rápida de Fourier (FFT², que é a maneira de se calcular a transformada computacionalmente). Neste trabalho, todas as transformadas foram calculadas através da biblioteca NumPy[19].

A coerência, no sentido de processamento de sinal da palavra, é um conceito que mensura estatisticamente o quanto dois sinais lineares e estacionários diferentes variam de maneira correlacionada. Dados dois sinais $x(t)$ e $y(t)$, a coerência pode ser escrita como

$$C_{xy} = \frac{|S_{xy}|^2}{S_{xx}S_{yy}}, \quad (10)$$

onde $S_{xx,yy} = |F_{x,y}(w)|^2$ é a densidade espectral do sinal $x(t)$, $y(t)$ e S_{xy} é a densidade espectral cruzada, um caso mais geral de densidade espectral, definido por

$$S_{xy} = \int_{-\infty}^{\infty} \left[\int_{-\infty}^{\infty} x(\tau)y(t+\tau)d\tau \right] e^{-i\omega t} dt. \quad (11)$$

¹ $\omega = 2\pi\nu$, onde ν é a frequência.

² *Fast Fourier Transform* é qualquer algoritmo que execute, em $\mathcal{O}(N \log N)$ operações para um sinal de tamanho N , a transformada discreta de Fourier (ou DFT, de *discrete Fourier transform*).

Aqui, os colchetes destacam que S_{xy} é a transformada de Fourier da função de correlação cruzada. Portanto, a coerência pode ser vista como uma medida de correlação cruzada no espectro de frequências, normalizada de modo que $0 \leq C_{xy} \leq 1$.

No projeto, os cálculos de coerência foram feitos através da toolbox de Matlab *Granger Causal Connectivity Analysis* (GCCA) [20], a partir dos modelos autorregressivos gerados pela mesma (mais na seção seguinte). O mesmo se aplica para o cálculo de causalidade de Granger, descrito na seção seguinte.

3.2 Causalidade de Granger

Inicialmente apresentada em 1969 para aplicações na economia, a causalidade de Granger é um cálculo estatístico feito a partir de regressões lineares de processos estocásticos [21]. É dita uma medida de causalidade no sentido de que quantifica o quanto o passado de uma variável afeta o estado atual de outras distribuídas conjuntamente à primeira [22].

Antes de mostrar a expressão exata para o cálculo da causalidade de Granger, é conveniente introduzir brevemente a noção de modelo autorregressivo vetorial, usada na sua definição. Suponha um processo estocástico vetorial discreto no tempo $\mathbf{U} = \mathbf{U}_1, \dots, \mathbf{U}_t, \dots, \mathbf{U}_n$, onde o t -ésimo elemento contém os valores de cada uma das componentes $u_{1t}, u_{2t}, \dots, u_{mt}$ para o instante t .

Dado que \mathbf{U} é um processo estacionário³ ⁴, o modelo autorregressivo vetorial de ordem p associado a ele é definido como [20]

$$\mathbf{U}_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_k \cdot \mathbf{U}_{t-k} + \boldsymbol{\varepsilon}_t, \quad (12)$$

onde \mathbf{A}_k são os coeficientes da regressão (matrizes reais $n \times n$) e $\boldsymbol{\varepsilon}_t$ são os vetores dos erros associados à previsão cada instante. Basicamente, a ideia da regressão é descrever, a menos de um erro, o estado atual do processo em função dos seus estados passados. No cálculo da causalidade será utilizada explicitamente a matriz de covariância dos erros $\boldsymbol{\Sigma} \equiv \text{cov}(\boldsymbol{\varepsilon}_t)$, que, pela estacionariedade assumida do processo, é independente do tempo [20].

Suponha agora dois processos distribuídos conjuntamente e sua respectiva matriz de covariância dos erros

³ Um processo estocástico $U(t)$ é dito estritamente estacionário se, dados dois vetores compostos por elementos consecutivos de $U(t)$, $U_t = [U_1, \dots, U_n]$ e $U_{t+k} = [U_{1+k}, \dots, U_{n+k}]$, possuem a mesma distribuição de probabilidade conjunta para qualquer k e n . Como consequência, os momentos da distribuição são independentes de t .

⁴ Existem extensões para adaptar o uso da causalidade de Granger para processos não estacionários, mas não elas não serão discutidas nesse projeto.

$$\mathbf{X}_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{xx,k} \cdot \mathbf{X}_{t-k} + \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{xy,k} \cdot \mathbf{Y}_{t-k} + \boldsymbol{\varepsilon}_{x,t} \quad (13)$$

$$\mathbf{Y}_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{yx,k} \cdot \mathbf{X}_{t-k} + \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{yy,k} \cdot \mathbf{Y}_{t-k} + \boldsymbol{\varepsilon}_{y,t} \quad (14)$$

$$\boldsymbol{\Sigma} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_{xx} & \boldsymbol{\Sigma}_{xy} \\ \boldsymbol{\Sigma}_{yx} & \boldsymbol{\Sigma}_{yy} \end{pmatrix}. \quad (15)$$

Para mensurar o quanto a inclusão dos termos que representam o passado de uma das variáveis torna melhor o poder preditivo do modelo da outra, vamos comparar um dos processos (por exemplo, o \mathbf{X}) com um modelo reduzido que leva em conta apenas a própria variável:

$$\mathbf{X}_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{xx,k} \mathbf{X}_{t-k} + \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_{xy,k} \mathbf{Y}_{t-k} + \boldsymbol{\varepsilon}_{x,t} \quad (16)$$

$$\mathbf{X}'_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}'_{xx,k} \mathbf{X}_{t-k} + \boldsymbol{\varepsilon}'_{x,t}. \quad (17)$$

Como no outro caso, o novo modelo \mathbf{X}'_t também tem sua matriz de covariância $\boldsymbol{\Sigma}'_{XX} \equiv \text{cov}(\boldsymbol{\varepsilon}'_{x,t})$. Definimos então a causalidade de Granger de \mathbf{Y} para \mathbf{X} como o logaritmo da razão entre os determinantes das matrizes de covariância de \mathbf{X} sem e com a inclusão do passado de \mathbf{Y}

$$F_{\mathbf{Y} \rightarrow \mathbf{X}} \equiv \ln \frac{|\boldsymbol{\Sigma}'_{XX}|}{|\boldsymbol{\Sigma}_{XX}|}. \quad (18)$$

Com isso, se mensura o quanto a inclusão do processo \mathbf{Y} no cálculo do modelo melhora a sua previsão, diminuindo o erro associado (e, conseqüentemente, aumentando $F_{\mathbf{Y} \rightarrow \mathbf{X}}$). Se a inclusão de \mathbf{Y} não afetar o modelo, $|\boldsymbol{\Sigma}'_{XX}| = |\boldsymbol{\Sigma}_{XX}|$, implicando em $F_{\mathbf{Y} \rightarrow \mathbf{X}} = 0$

Uma grande vantagem do uso desse método para a neurociência é a possibilidade de realizar a mesma medida no domínio de frequências: definindo a função de transferência $\mathbf{H}(\lambda)$ a partir da transformada de fourier dos coeficientes de regressão como

$$\mathbf{H}(\lambda) = \left(\mathbf{I} - \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_k e^{-ik\lambda} \right)^{-1}, \quad (19)$$

onde \mathbf{I} é a matriz identidade, é possível descrever a densidade espectral de potência cruzada (CPSD)⁵, a partir da matriz de covariância dos erros do sistema completo como

$$S(\lambda) = \mathbf{H}(\lambda) \boldsymbol{\Sigma} \mathbf{H}^*(\lambda), \quad (20)$$

⁵ Do inglês *cross-power spectral density*.

para repetir o mesmo procedimento feito anteriormente, desta vez usando as *CPSDs* dos dois processos para comparar as previsões com e sem a inclusão da segunda variável no modelo. Partindo da expressão matricial inicial

$$S(\lambda) = \begin{pmatrix} S_{xx}(\lambda) & S_{xy}(\lambda) \\ S_{yx}(\lambda) & S_{yy}(\lambda) \end{pmatrix}, \quad (21)$$

é possível fazer uma transformação linear de modo a fazer $\Sigma_{xy} = 0$ para obter a densidade espectral do processo \mathbf{X}_t como⁶

$$S_{xx}(\lambda) = \mathbf{H}_{xx}(\lambda)\Sigma_{xx}\mathbf{H}_{xx}^*(\lambda) + \mathbf{H}_{xy}(\lambda)\Sigma_{yy}\mathbf{H}_{xy}^*(\lambda), \quad (22)$$

onde $\mathbf{H}_{xx}(\lambda)$ e $\mathbf{H}_{xy}(\lambda)$ são obtidos a partir dos coeficientes \mathbf{A}_{xx} e \mathbf{A}_{xy} , respectivamente. Assim, podemos definir a causalidade de Granger espectral como

$$f_{\mathbf{Y} \rightarrow \mathbf{X}} \equiv \ln \left(\frac{|S_{xx}(\lambda)|}{|S_{xx}(\lambda) - \mathbf{H}_{xy}(\lambda)\Sigma_{yy}\mathbf{H}_{xy}^*(\lambda)|} \right). \quad (23)$$

Esta última é conceitualmente semelhante à sua versão no tempo. Contudo agora é possível inferir o quanto cada banda de frequência de um sinal contribui na melhora da previsão do modelo do outro (ou, no sentido de causalidade de Granger, causa o outro).

Resta saber como encontrar, dada uma amostra, os parâmetros e ordem de modelo que melhor se adequam aos dados. Existe uma série de métodos possíveis para a obtenção dos parâmetros. Um exemplo bem conhecido é o método dos mínimos quadrados. Dada uma amostra \mathbf{U}_t e seu modelo $\mathbb{U}_t = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_k \cdot \mathbf{U}_{t-k}$, é preciso minimizar a função

$$S(\hat{\mathbf{A}}) = \left| \mathbf{U}_t - \sum_{k=1}^p \mathbf{A}_k \cdot \mathbf{U}_{t-k} \right|^2. \quad (24)$$

Em outras palavras, a solução que extremiza $S(\hat{\mathbf{A}})$ retorna a configuração de parâmetros que minimiza a norma entre o modelo e a amostra (e, conseqüentemente, o erro ε_t).

Também é necessário determinar qual ordem do modelo garante um bom ajuste sem recorrer a um número excessivo de parâmetros. Existem técnicas para julgar o quão bom é um ajuste dando um peso negativo para modelos com um número maior de parâmetros, como o critério de informação Bayesiano ou de Akaike. Isso é feito da seguinte maneira: escolhida uma combinação de parâmetros, se obtém o máximo da função de verossimilhança \hat{L} para esse

⁶ A expressão original para o modelo seria $S_{xx}(\lambda) = \mathbf{H}_{xx}(\lambda)\Sigma_{xx}\mathbf{H}_{xx}^*(\lambda) + 2\text{Re}(\mathbf{H}_{xx}(\lambda)\Sigma_{xy}\mathbf{H}_{xy}^*(\lambda)) + \mathbf{H}_{xy}(\lambda)\Sigma_{yy}\mathbf{H}_{xy}^*(\lambda)$, mas é sempre possível fazer uma transformação linear de modo que $\Sigma_{xy} = 0$, e isto não altera o resultado de $F_{\mathbf{Y} \rightarrow \mathbf{X}}$ [20].

modelo. Então, define-se uma quantidade em função de \hat{L} e da ordem do modelo k . Nos critérios de informação de Bayes e de Akaike (BIC e AIC), por exemplo, essas quantidades são

$$BIC = \ln(n)k - \ln(\hat{L}) \quad (25)$$

$$AIC = 2k - 2\ln(\hat{L}), \quad (26)$$

com n sendo o tamanho da amostra. Assim, combinação de parâmetros e ordem que minimizar a diferença acima nos indica um candidato para ordem do modelo regressivo.

Por fim, é importante notar que a causalidade de Granger não faz suposições quanto aos mecanismos envolvidos na interação entre processos, apenas quantifica o erro na previsão do modelo em cada um dos casos [23]. Além disso, como a teoria da causalidade de Granger é toda construída sobre processos estocásticos estacionários, é preciso verificar se as séries temporais usadas são suficientemente autodescorrelacionadas. Do contrário, aproximá-las a processos estocásticos pode fazer a medida perder o sentido. Para testar a confiabilidade dos resultados da causalidade de Granger, se pode comparar o cálculo com os resultados obtidos para os sinais surrogados, *i.e.* segmentados e reordenados aleatoriamente. Outra alternativa é checar se as regiões de máximo na causalidade coincidem com os máximos de correlação entre os sinais (ou coerência, no caso espectral).

Nos capítulos subsequentes, o protocolo utilizado para calcular a causalidade de Granger das séries temporais geradas nas simulações foi o seguinte: primeiro, é feito o *downsampling* da série, guardando um a cada cem pontos (resultando numa resolução de 200 Hz). Isto contribui para que o sinal analisado esteja menos autocorrelacionado. Em seguida, são removidas do sinal sua média e tendências de crescimento, através das funções *cca_demean* e *cca_detrend* da *toolbox*. O algoritmo que calcula a causalidade recebe os parâmetros *channel*, correspondente à quantidade de canais registrados (no caso computacional, a quantidade de populações da rede); *freq*, que é o intervalo de frequências que deve ser analisado pelo código; *nlags*, a ordem do modelo a ser utilizada. Para *nlags* = -1, a ordem é calculada com os critérios de informação mencionados anteriormente. *Nr* e *Nl* são respectivamente o número de realizações (*trials*) e o tamanho delas. Nas simulações deste trabalho foram mantidos fixos *channel* = 2, *freq* = [1, 100] Hz, *Nr* = 2 e *Nl* = 1000.

Descrito o procedimento para simular e analisar as redes neuronais feitas nesse projeto, os próximos capítulos exploram o uso do modelo. Primeiro, com o fim de reproduzir um artigo já existente na literatura; em seguida, para buscar novos resultados envolvendo influência bidirecional entre redes neuronais através de faixas de frequência distintas.

4 SINCRONIZAÇÃO ANTECIPADA E CAUSALIDADE DE GRANGER

Neste capítulo, será exposta a reprodução dos resultados de Matias et al. [6], para uma primeira aplicação do modelo de rede neuronal proposto anteriormente neste projeto. No artigo, os autores mostram que inferir influência de uma população neuronal sobre outra a partir da fase relativa entre os seus sinais pode levar a conclusões equivocadas sobre a direcionalidade dessa influência. Eles propõem ainda que a direção correta pode ser obtida através do cálculo da causalidade de Granger.

4.1 Sincronização antecipada entre áreas corticais

No artigo de 2014 [6], os autores expõem uma prática comum, porém incorreta, no estudo de sincronização entre áreas do cérebro. Ao detectar a presença de uma fase relativa entre os sinais elétricos de duas populações neuronais correlacionadas temporalmente (captados durante algum procedimento experimental), frequentemente assume-se que existe uma influência direcional da região adiantada para a atrasada. Tal prática considera que o tempo de atraso corresponde ao tempo que a informação continua nesse padrão de atividade demora para ser transmitida de uma área à outra. Contudo, evidências teóricas e experimentais usando métodos de conectividade efetiva, como causalidade de Granger e *Transfer entropy*¹, entram em conflito com essa suposição. Por exemplo, foi mostrado que, durante certas tarefas cognitivas, uma influência entre áreas corticais com direcionalidade bem definida pode acontecer com fase relativa tanto positiva quanto negativa.

Adicionalmente, medir fases relativas para inferir direcionalidade também não é teoricamente justificável. Isto porque existe a possibilidade de que o sistema exiba uma dinâmica particular de sistemas não lineares, chamada sincronização antecipada. Este fenômeno, descrito pela primeira vez por Henning Voss[25], ocorre da seguinte maneira: suponha dois sistemas acoplados unidirecionalmente como escrito abaixo [5]

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x(t)) \\ \dot{y} = f(y(t)) + \mathbf{K}[x(t) - y(t - t_d)] \end{cases}, \quad (27)$$

onde $f(x)$ é a função que descreve a dinâmica dos sistemas individualmente e o segundo termo da segunda equação diz que o sistema se retroalimenta negativamente com um atraso t_d . Nessas condições², é possível mostrar que existe uma solução $y(t) = x(t + \tau)$ estável, i.e. em que o sistema $y(t)$ sincroniza com o estado futuro do sistema $x(t)$.

¹ Medida baseada em teoria da informação, a partir do conceito de entropia de Shannon. É equivalente à causalidade de Granger para variáveis distribuídas normalmente [24].

² Também é possível obter antecipação para sistemas não autônomos, embora as soluções deixem de ter exatamente a mesma forma[26].

A partir deste aporte teórico, é possível deduzir que, caso populações neuronais possam exibir sincronização antecipada, usar o atraso relativo no sinal entre populações como uma evidência de influência direcional pode levar a conclusões erradas. Em um outro artigo, Matias et al.[5], usa um arranjo simples de três neurônios, em que um primeiro neurônio se acopla unidirecionalmente a um segundo e um terceiro interneurônio inibitório, bidirecionalmente conectado ao segundo. Nesta configuração, o interneurônio cumpre a função de mecanismo de *feedback* atrasado. Nessa situação, foi mostrado que existe uma transição suave entre os regimes de sincronia atrasada e antecipada. Sendo assim, um sistema de redes neuronais com um mecanismo similar seria um candidato a modelo com sincronização antecipada.

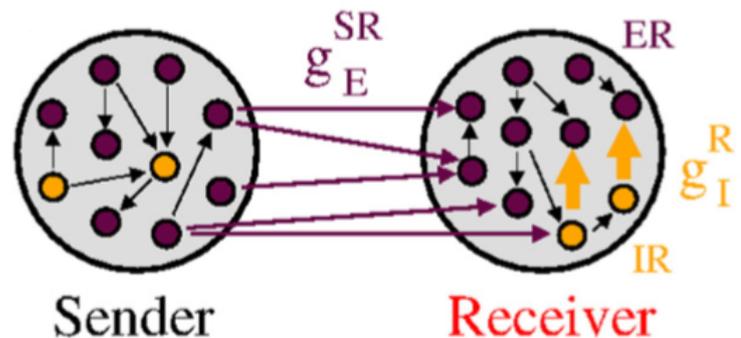


Figura 15 – Ilustração do esquema de conexões sinápticas. Os parâmetros de controle usados para ajustar a fase relativa entre as redes foram as condutâncias sinápticas das conexões unidirecionais entre as populações, g_E^{SR} e a intensidade das conexões inibitório-excitatório da população R g_I^R (retirado de [6]).

4.2 Construção da rede neuronal

Para atacar o problema, os autores simularam um modelo da seguinte maneira: duas populações, *Sender*(S) e *Receiver*(R), compostas cada uma por $N = 500$ neurônios Izhikevich, de parâmetros como no capítulo 2. Desse número, 400 dos neurônios são excitatórios e 100 inibitórios. Em cada um dos neurônios, são projetadas aleatoriamente 40 conexões sinápticas excitatórias e 10 inibitórias (10% da população); as sinapses são modeladas como na seção 2.2.2 e têm seus tempos característicos de decaimento $\tau_E = 5.26$ ms para conexões excitatórias e $\tau_I = 5.6$ ms para inibitórias.

Na população S, os valores para as condutâncias são $g_E^S = 0.5$ nS e $g_I^S = 4.0$ nS; na R, $g_E^R = 0.5$ nS, $\tilde{g}_I = 4.0$ nS e g_I^R , a condutância das conexões inibitório-excitatórias da população R, foi um dos parâmetros variados para modular a fase relativa entre as oscilações das redes, atuando como mecanismo de *feedback* atrasado. Entre as redes, as conexões foram feitas unidirecionalmente, com cada neurônio em R recebendo aleatoriamente 20 sinapses de condutância g_E^{SR} (outro parâmetro de controle) da população excitatória S. Um esquema ilustrativo desse arranjo se encontra na figura 15. O estímulo externo da rede foi realizado seguindo o procedimento da seção 2.2.3. Cada neurônio de ambas as redes recebeu disparos excitatórios com uma frequência

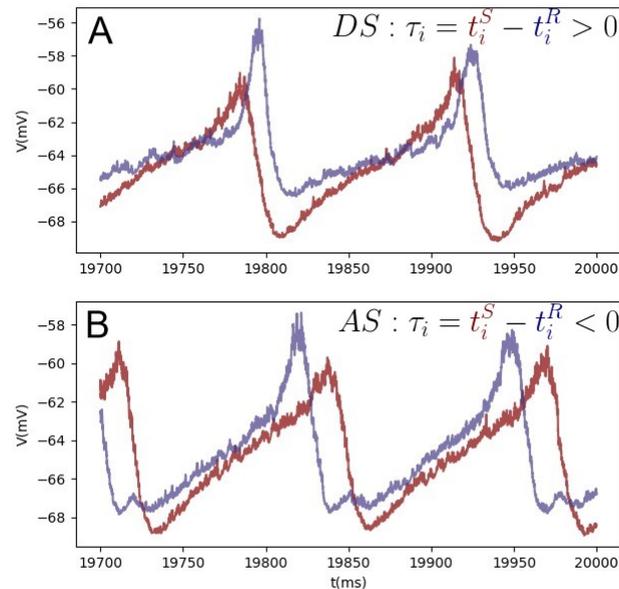


Figura 16 – Sincronização entre os potenciais médios dos neurônios das redes do modelo. (A, B) Nestes exemplos de simulações, é possível ver os picos de atividade média da rede exibindo sincronia atrasada (A), com a população *S* (em vermelho) atingindo primeiro o máximo, e antecipada (B), onde a população *R* (em roxo) está adiantada.

média $f = 2.4$ kHz, mantida fixa em todas as simulações. As simulações foram feitas utilizando o método de Euler³ para integração numérica, com passo de tempo $dt = 0.05$ e $n_{Steps} = 400000$ passos de tempo, resultando em simulações de 20000 ms de duração. Em todos os cálculos, foi descartado um transiente de 10000 ms.

Para medir a sincronização entre as populações, foram comparados os instantes de tempo dos picos do potencial médio V de cada rede. O tempo de defasagem τ é calculado com a média dos τ_i de cada ciclo (excluindo um tempo transiente de 10 s). Se, em média, os intervalos de tempo $\tau_i = t_i^R - t_i^S < 0$, é dito que a população *R* antecipa a *S* (figura 16). Na figura 17, é possível ver que a transição entre sincronização atrasada e antecipada se dá de maneira contínua a partir da diminuição do atraso entre as redes.

Devido à natureza ruidosa do sinal, o algoritmo de detecção dos picos respeita uma distância mínima entre máximos para evitar a contagem de máximos muito próximos decorrentes do ruído Poisson e não da oscilação das redes. No trabalho original, os autores usaram o valor médio do sinal em janelas de tempo de 5-8 ms (para $dt = 0.05$, isso significa 100-160 iterações da simulação) para obter um sinal mais suave. Essa diferença no método de obtenção do intervalo τ deve ser responsável por parte da discrepância entre os resultados desta dissertação e de Matias

³ A instabilidade do método de integração de Euler é contida pelo fato de que o modelo de Izhikevich reinicia constantemente o valor das suas equações para uma quantidade fixa.

et al.[6], tanto nos valores presentes no gráfico quanto nas barras de erro. O espectro de Fourier das séries temporais foi calculado através do pacote de Python NumPy [19]; a causalidade de Granger, pela *toolbox* GCCA para Matlab, de Anil K. Seth[20].

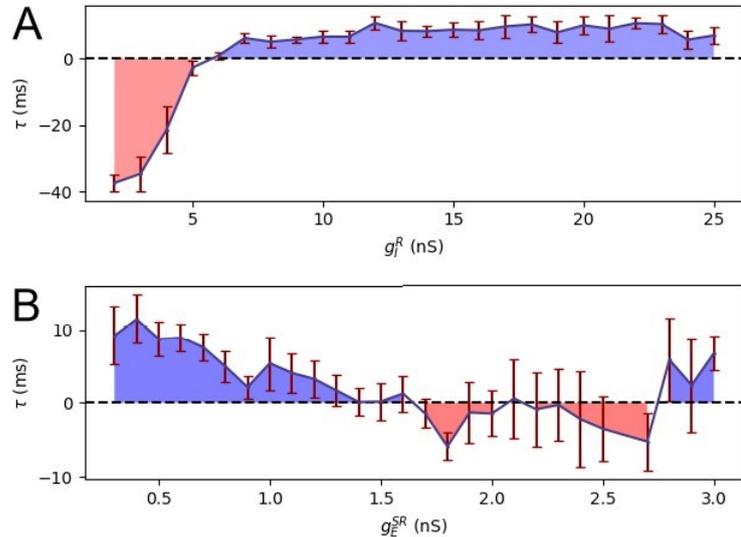


Figura 17 – (A, B) Tempo entre picos no sinal em função de g_I^R , condutância sináptica entre os neurônios inibitórios e excitatórios da rede R(A) e g_E^{SR} , condutância das projeções entre as populações (B). A curva menos suave e barras de erro maiores em comparação aos resultados do artigo original (figura 18) provavelmente se devem ao método utilizado no cálculo de τ (no artigo original, é tirada a média do sinal em uma janela de tempo deslizando).

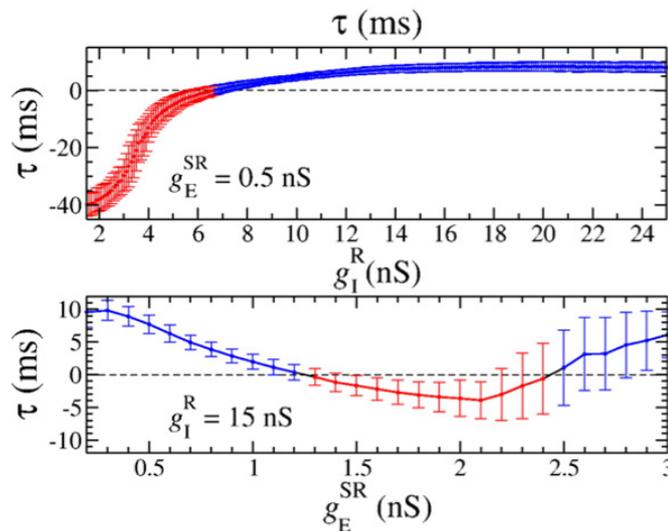


Figura 18 – (A, B) Tempo entre picos no sinal em função de g_I^R , condutância sináptica entre os neurônios inibitórios e excitatórios da rede R(A) e g_E^{SR} , condutância das projeções entre as populações (B). Reproduzido de Matias et al.[6].

Em seguida, no artigo original também foram escolhidos dados experimentais dos traba-

Site pairs	Peak coherence		Peak Granger causality				Phase		Time delay
	Magnitude	f_{peak} (Hz)	S → R	f_{peak} (Hz)	R → S	f_{peak} (Hz)	Difference (rad)		τ (ms)
2 → 1	0.3051	24	0.1944	25	–	–	–1.3166	–8.73	(AS)
2 → 3	0.4029	24	0.1547	26	0.0892	25	–2.1316	–14.14	(AS)
2 → 4	0.2552	24	0.1086	24	0.0265	26	–1.6706	–11.08	(AS)
3 → 1	0.2546	24	0.1610	24	–	–	0.4637	3.08	(DS)
3 → 4	0.7186	24	0.4203	26	0.0859	28	0.3799	2.52	(DS)
4 → 1	0.2072	24	0.0644	26	–	–	–0.4313	–2.86	(AS)

Tabela 1 – Tabela contendo dados experimentais de eletrodos em macacos de [27]. Os resultados são organizados de maneira a classificar como *Sender* e *Receiver*, como na simulação, sítios com valores muito assimétricos na causalidade de Granger espectral (S→R maior que R→S), simultaneamente requerendo que o pico da causalidade coincida com o da coerência. O resultado mostra que não há relação aparente entre a direcionalidade da influência e o sinal da fase da coerência entre os sinais. Reproduzida de [6].

lhos de Brovelli et al. [27] e Salazar et al. [28]. Neles, foram utilizados eletrodos em macacos para registrar simultaneamente diferentes áreas do córtex. Para testar a hipótese levantada inicialmente, os dados foram organizados da seguinte forma: nos casos em que houvera uma assimetria considerável entre os valores da causalidade de Granger (espectral) nos sinais registrados e, numa frequência similar à do pico da causalidade, um pico na coerência entre os sinais, chamou-se, como no modelo, a região que exercia influência na outra de *Sender* (S) e a outra de *Receiver* (R). A partir dessa definição, é mostrado na tabela 1 (também retirada de [6]) que a fase da coerência calculada não possui relação bem definida com a causalidade de Granger, sugerindo que o atraso ou adiantamento entre as regiões não é um dado significativo para inferir sobre a direção da influência entre as áreas medidas.

4.3 Reprodução de resultados experimentais

Por fim, os autores ajustaram o modelo anterior para reproduzir os resultados de coerência e causalidade de Granger espectral obtidos por Brovelli et al. [27], a partir de experimentos em macacos realizando tarefas cognitivas. Para isso, foi ajustada a condutância inibitória das redes para $g_I^S = \tilde{g}_I^R = 3.2$ nS, e os parâmetros de controle fixados em $g^{SR} = 0.5$ nS e $g_I^R = 12.6$ nS. Além disso, cada neurônio passou a receber uma corrente DC de valor $I_c = 9.0$ pA. Com esse ajuste, as populações da simulação podem exibir um espectro de coerência similar ao sinal dos dados experimentais.

Na figura 20 se encontram alinhados o LFP⁴, a coerência e a causalidade de Granger espectral respectivamente do experimento, do modelo do artigo original e da reprodução desta dissertação. Nas três situações, foram obtidos picos na causalidade espectral bem alinhados com os picos da coerência, indicativos de que a medida da Granger é significativa nesse caso. A coerência nos modelos possui um segundo pico na banda gamma (de 0.2, no resultado desse

⁴ *Local Field Potential* é o sinal elétrico gerado pelos diversos neurônios captados por um eletrodo usado em procedimentos experimentais. Como dito anteriormente, nas simulações o sinal medido é a média do potencial elétrico da população inteira, que funciona como uma aproximação (não rigorosa) de um LFP.

projeto, e 0.3, no artigo original). Apenas a simulação original apresenta um segundo máximo na causalidade, diferente da referência experimental. Essa e outras diferenças menores entre as simulações provavelmente se devem às conexões aleatórias geradas para cada simulação produzirem resultados ligeiramente diferentes em cada tentativa. Uma análise estatística de várias repetições das mesmas simulações também poderia elucidar diferenças entre os resultados.

É possível notar que, nos dados experimentais, o valor absoluto da coerência e da causalidade são menores e a largura das curvas é maior do que no modelo. Isso acontece provavelmente devido às influências que o sistema real recebe das demais áreas as quais está conectado, uma vez que o estímulo Poisson e a topologia aleatória do modelo não tem como captar todas as sutilezas do sistema real.

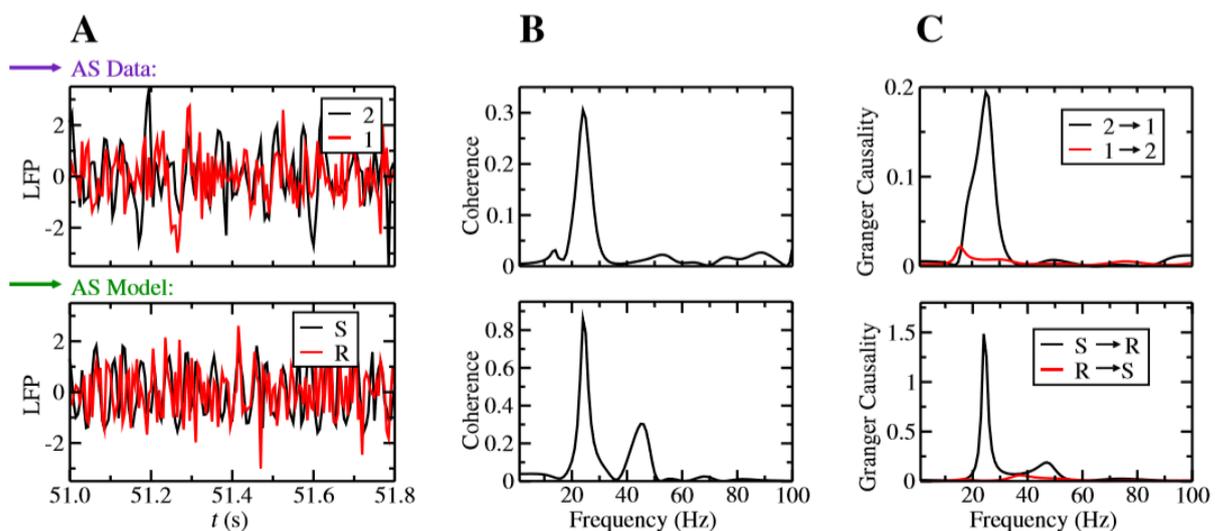


Figura 19 – Comparação original entre o LFP (A), coerência entre populações (B) e causalidade de Granger espectral (C) dos registros experimentais e do modelo. Os valores absolutos menores e picos mais largos das curvas feitas com dados reais provavelmente se devem ao fato do estímulo Poisson e topologia aleatória do modelo não serem capazes de recriar todas as características do sistema real. (Reproduzida de [6]).

Em resumo, os autores pretendiam, com esse modelo, mostrar que existem arranjos neuronais que possibilitam a emergência de sincronia antecipada, e que isso implica que um tempo de defasagem no sinal de regiões acopladas do cérebro não implica, por si só, que haja uma influência direcional clara entre elas [6].

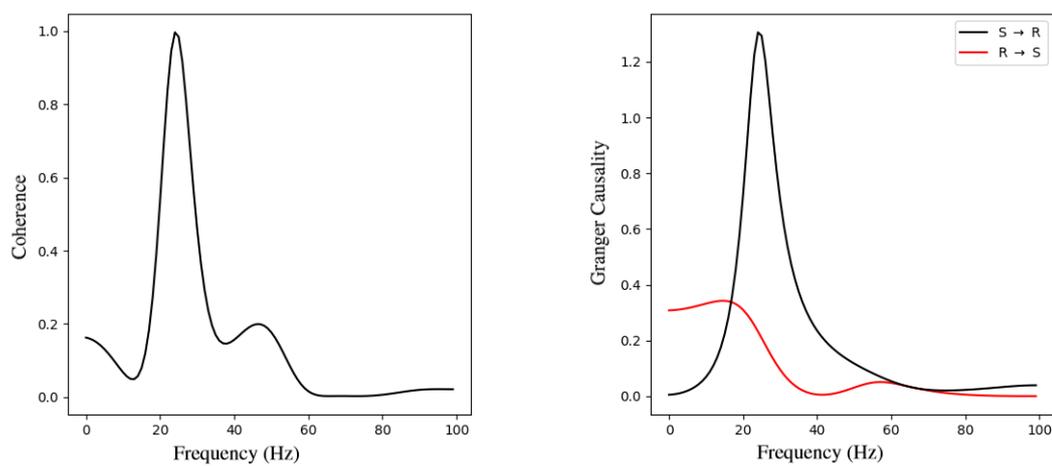


Figura 20 – Coerência entre redes e causalidade de Granger espectral para o modelo ajustado nesta dissertação para reproduzir os dados experimentais.

5 CAUSALIDADE DE GRANGER BIDIRECIONAL EM BANDAS DE FREQUÊNCIA DISTINTAS

Neste capítulo final, estão descritos os procedimentos e resultados das simulações originais feitas neste projeto, com o objetivo de modelar o efeito de transmissão de informação entre redes neuronais mediado por bandas de frequência diferentes. Após alguma exploração inicial com simulações de uma população isolada, foi decidido utilizar como modelo um arranjo com duas redes semelhantes conectadas bidirecionalmente, contudo recebendo estímulos externos de maneiras diferentes.

5.1 Modelo de rede

Inspirado nos resultados da literatura descritos no capítulo 1.3 ([2, 3, 4]), foi desenhado neste capítulo um modelo que exhibe influência bidirecional entre duas redes de neurônios em bandas de frequência distintas. Em particular, se buscou obter simultaneamente resultados onde as populações oscilam nas bandas beta e gama do espectro, bem como exibem causalidade de Granger na faixa beta do espectro em um sentido (*top-down*) e na gama no outro (*bottom-up*).

Primeiro, exploramos como o comportamento de uma única população de neurônios varia em função de alguns parâmetros de controle escolhidos. Essa população é formada por uma rede de $N = 500$ neurônios Izhikevich, com parâmetros individuais tal como descrito na seção 2.4, sendo 400 deles excitatórios e 100 inibitórios. Novamente, cada neurônio recebe aleatoriamente 40 conexões sinápticas excitatórias e 10 inibitórias (10% do total), também com tempos de decaimento $\tau_E = 5.26$ ms e $\tau_I = 5.6$ ms. A princípio, todas as condutâncias sinápticas excitatórias foram fixadas em $g_E = 0.5$ nS e as inibitórias em $g_I = 3.2$ nS (exceto quando explicitamente mencionado). Além disso, cada neurônio é estimulado individualmente com um ruído Poisson de taxa f (kHz), implementado tal como descrito no capítulo 2. Também foi aplicada uma corrente DC I_c (pA).

Assim como no capítulo anterior, as simulações foram feitas utilizando o método de Euler para integração numérica, com passo de tempo $dt = 0.05$ e $n_{Steps} = 400000$ passos de tempo, equivalentes a 20000 ms de duração. Em todos os cálculos, foi descartado um transiente de 10000 ms.

O primeiro parâmetro variado foi a corrente constante I_c injetada em cada neurônio. Mantendo fixos $f = 2.4$ kHz, $g_E = 0.5$ nS e $g_I = 3.2$ nS, foram feitas simulações com valores para a corrente no intervalo $I_c = [0, 30.0]$ (pA), em passos de 0.5. Os resultados (figura 21) mostram que, na medida em que o parâmetro cresce, a frequência principal do espectro de Fourier da rede (que já oscila naturalmente nessa configuração, mesmo com $I_c = 0$) também cresce. Além disso, os demais harmônicos são gradativamente suprimidos, restando apenas a frequência principal. Entre $I_c = 9.0$ e $I_c = 10.0$, as oscilações desaparecem, após atingir uma frequência

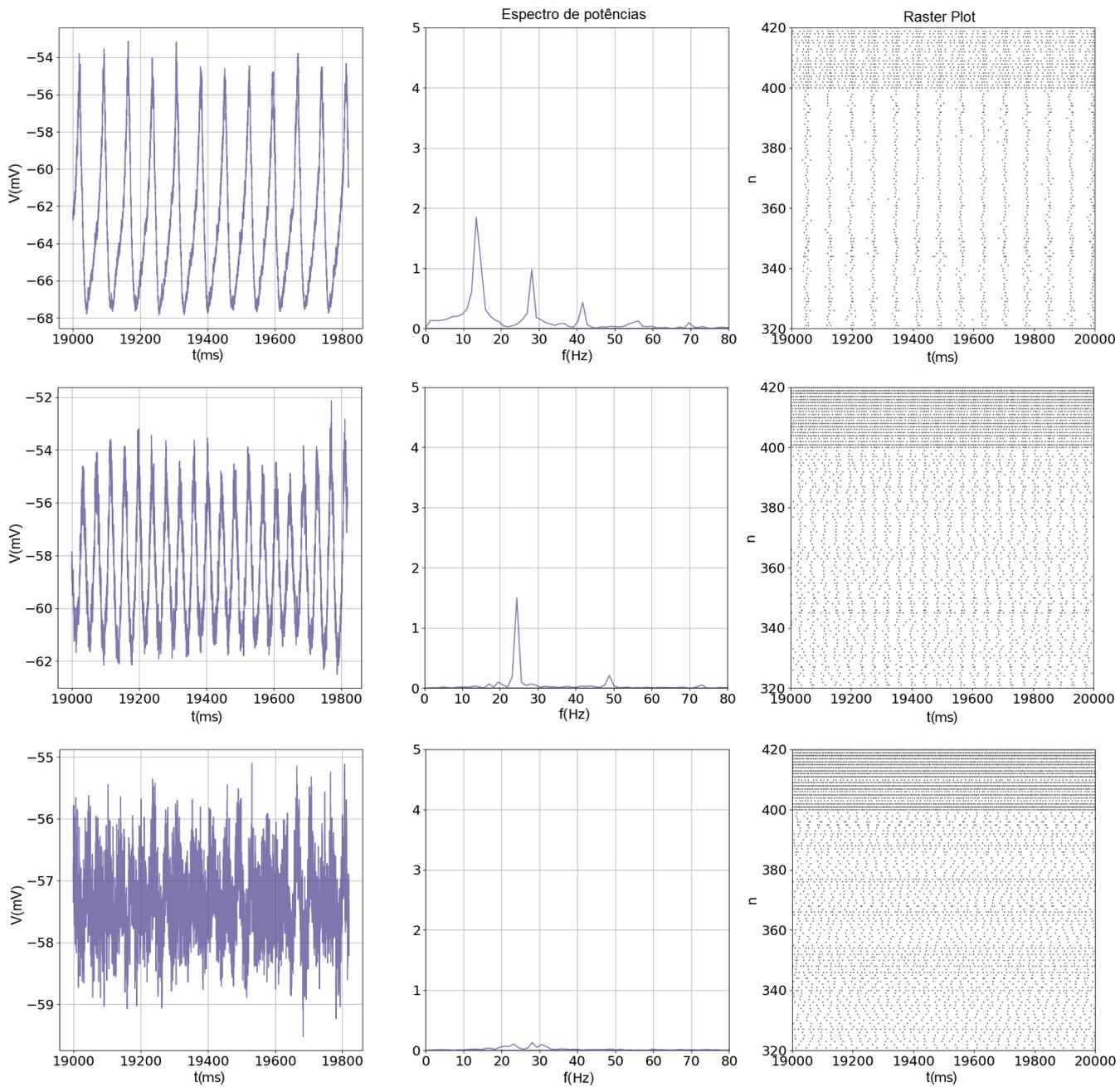


Figura 21 – Exemplos de simulação da rede para $I_c = 2.5$ pA, $I_c = 8.5$ pA e $I_c = 10.0$ pA, mantendo fixos $f = 2.4$ kHz, $g_E = 0.5$ nS e $g_I = 3.2$ nS. À esquerda da figura estão as médias dos potenciais de toda a população; ao centro, o espectro de frequências; à direita, os *raster plots* (Cada ponto representa um potencial de ação do neurônio n (eixo vertical) no instante t (eixo horizontal)). A frequência de oscilação da rede aumenta gradativamente até a sincronização entre os disparos dos diferentes neurônios ruir entre $I_c = 9.0$ pA e $I_c = 10.0$ pA.

máxima próxima a 25Hz, e a rede dispara desordenadamente. Na figura 21 são exibidos três casos oriundos das simulações: um estado de oscilações bem definidas ($I_c = 2.5 \text{ pA}$); um segundo na iminência atingir um estado sem oscilações ($I_c = 8.5 \text{ pA}$) e o último mostrando os neurônios da rede disparando descorrelacionadamente, isto é, sem gerar nenhum pico reconhecível no espectro de frequências.

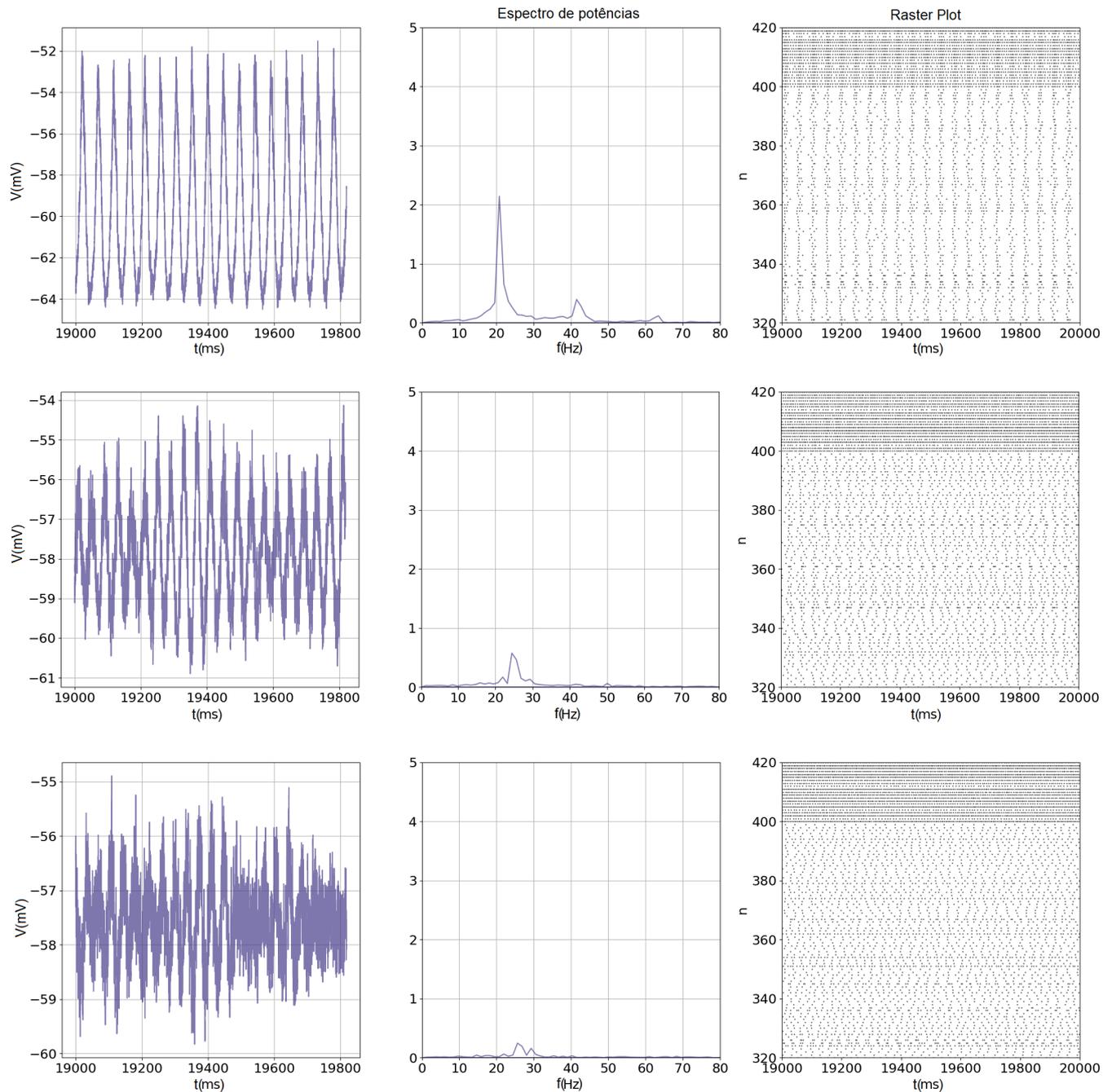


Figura 22 – Exemplos de simulação da rede para $f = 0.8 \text{ kHz}$, $f = 2.4 \text{ kHz}$ e $f = 2.8 \text{ kHz}$, mantendo fixos $I_c = 9.0 \text{ pA}$, $g_E = 0.5 \text{ nS}$ e $g_I = 3.2 \text{ nS}$. À esquerda da figura estão as médias dos potenciais de toda a população; ao centro, o espectro de frequências; à direita, os *raster plots*(Cada ponto representa um potencial de ação do neurônio n (eixo vertical) no instante t (eixo horizontal)).

Em seguida, foram feitas simulações variando a condutância inibitória g_I , com $f = 2.4$ kHz, $g_E = 0.5$ nS e $I_c = 0.0$ pA e $I_C = 9.0$ pA. Para tal, foram escolhidos valores de g_I no intervalo $[0.8, 4.5]$ nS, em passos de 0.1 nS. Como o valor de g_I não implicou em mudanças na frequência de oscilação da rede (apesar de definir a presença ou não de oscilações), ele foi excluído da lista de parâmetros de controle das varreduras feitas com duas redes (na próxima seção).

O último parâmetro analisado nesta exploração inicial foi frequência de chegada do ruído Poisson, f . Foram realizadas simulações variando o parâmetro f no intervalo $[0.8, 4.8]$ kHz, em passos de 0.2 kHz. Os valores utilizados nos demais parâmetros foram $g_E = 0.5$ nS, $g_I = 3.2$ nS, $I_c = 9.0$ pA e $I_C = 0.0$ pA. Nos exemplos da figura 22, com $I_c = 9.0$ pA, é possível ver a transição que o sistema faz entre o estado com oscilações bem definidas (até $f = 2.4$ kHz) até um estado em que o ruído domina a dinâmica da rede. Para $I_c = 0.0$ pA, surgem oscilações de frequência principal em 8 Hz em $f = 2.2$ kHz, aumentando continuamente para 15 Hz no limite $f = 4.8$ Hz.

Em geral, a rede não foi capaz de exibir em seu espectro de potências uma quantidade significativa de oscilações gamma. Baseado nisto, adaptamos o protocolo para estimular as redes nas simulações subsequentes. Além do ruído Poisson que gera a atividade basal da população, é aplicado um outro estímulo Poisson atingindo apenas seus neurônios excitatórios. Esta decisão também tem respaldo biológico, uma vez que os *inputs* sensoriais que chegam nas áreas iniciais do córtex visual também incidem majoritariamente na sua porção excitatória.

5.2 Modelo com duas populações

A partir dos resultados anteriores, foi feito um arranjo contendo duas redes Izhikevich idênticas, construídas tal como descrito na seção anterior. Entre essas redes, as projeções sinápticas ocorrem bidirecionalmente, com cada neurônio recebendo aleatoriamente 20 conexões excitatórias da rede oposta. Todas as condutâncias sinápticas excitatórias foram fixadas em $g_E = 0.5$ nS, e todas as inibitórias em $g_I = 3.2$ nS.

Na intenção de representar os arranjos experimentais que exibem os resultados com causalidade bidirecional entre as faixas alfa/beta e gamma ([2, 3, 4]), as redes são estimuladas como explicado a seguir. Enquanto todos os neurônios recebem igualmente potenciais de ação com distribuição Poisson no tempo a uma taxa f (kHz), a primeira rede recebe um estímulo adicional de taxa f' (kHz) e condutância g_{Ext} (nS) apenas nos seus 400 neurônios excitatórios, com o objetivo de obter oscilações gama. Este estímulo extra pode representar, por exemplo, o recebimento de atividade sináptica de outras regiões devido a um estímulo visual. Esta atividade extra não incide diretamente nos neurônios inibitórios, mais comumente conectados a circuitos locais [8]. Adicionalmente, uma corrente DC de valor I_c (pA) foi injetada em todos os neurônios.

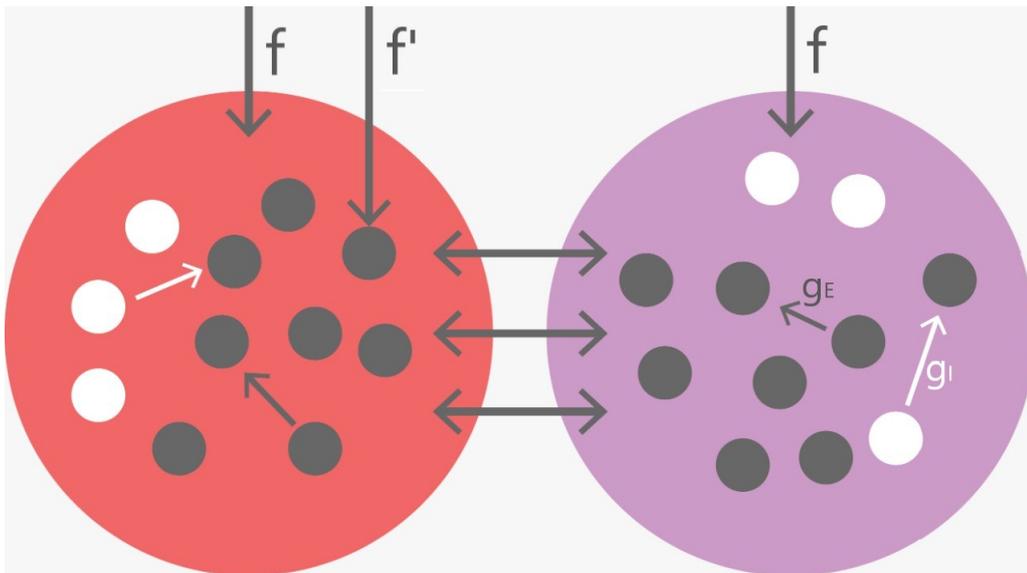


Figura 23 – Ilustração do esquema de conexões sinápticas e estímulos externos das redes 1 (vermelha) e 2 (roxa). Os parâmetros de controle usados foram f (kHz), taxa de entrada do ruído Poisson comum às duas populações; f' (kHz), taxa de entrada do ruído Poisson que atinge apenas a subpopulação excitatória da primeira rede; g_{Ext} (nS), condutância da sinapse que media a entrada do ruído exclusivo à primeira rede (correspondente a f'); e I_c (pA), corrente DC que alimenta igualmente todos os neurônios.

Mais uma vez, foi utilizado o método de Euler para integração numérica para realizar as simulações, usando um passo de tamanho $dt = 0.05$ e $n_{Steps} = 400000$ passos, resultando em simulações de 20000 ms de duração, novamente descartando 10000 ms de transiente.

5.3 Rotinas de simulação e análise

Inicialmente, foram feitas simulações controlando apenas as frequências de entrada de ruído f e f' . A escolha de parâmetros completa foi $f = \{0.8, 1.6, 2.4\}$ kHz, f' com valores contidos no intervalo $[2.0, 7.6]$ kHz, em passos de 0.4 kHz, $g_{Ext} = 0.5$ nS e $I_c = 0.0, 9.0$ pA.

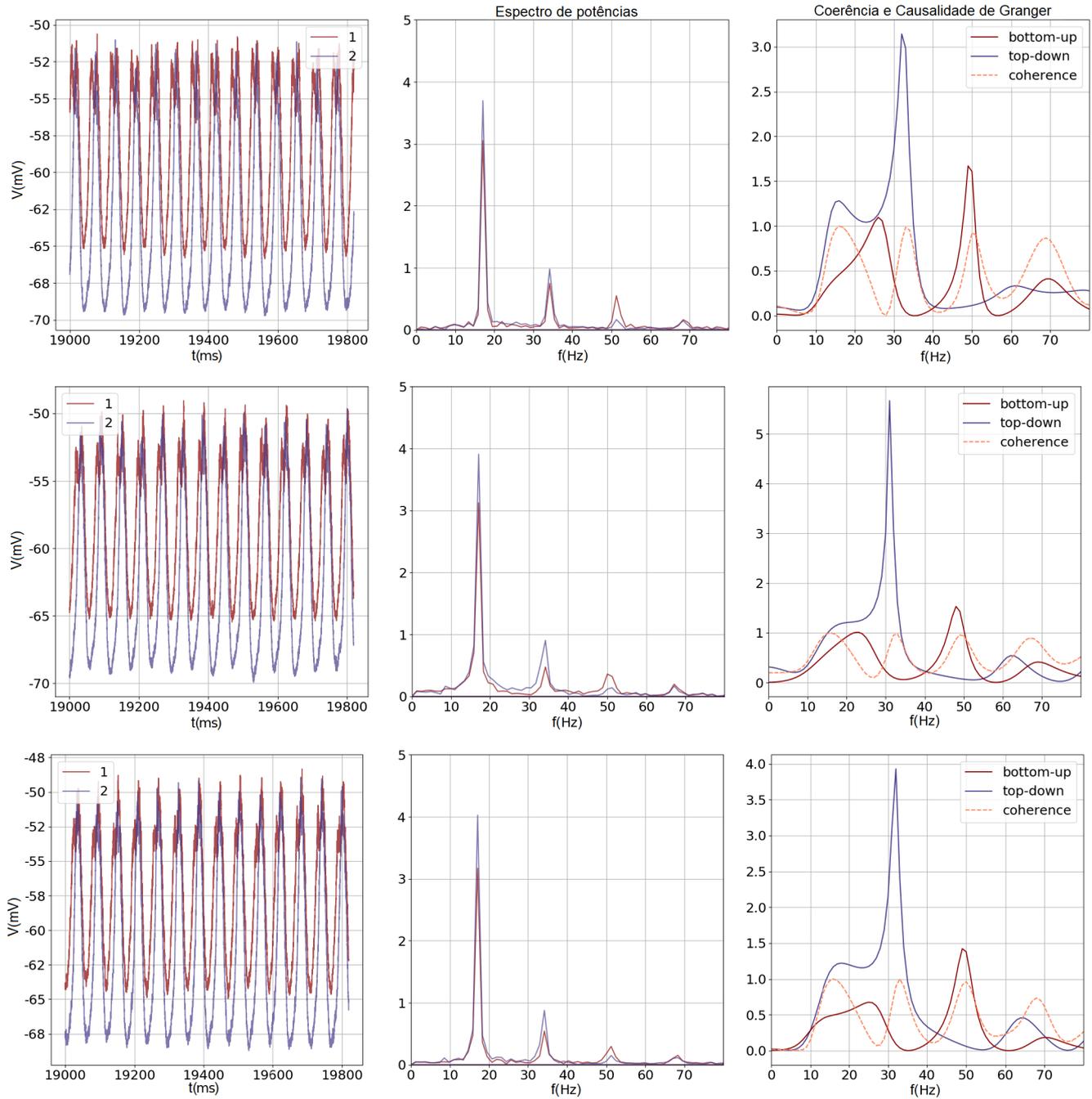


Figura 24 – Exemplos de simulações controlando os parâmetros f e f' . A partir de certo valor de f' (5.2 kHz ou 6.0 kHz, no caso de $f = 0.8$ kHz), surge um mesmo padrão na causalidade, independente de f : sobre os dois picos intermediários do espectro, ficam dois picos de causalidade *top-down* e *bottom-up*, respectivamente. Ambos se encontram na região gama.

Ao estimar a ordem do modelo autorregressivo para o cálculo da causalidade de Granger,

foi utilizado o algoritmo da *toolbox* GCCA para obter a ordem com base no critério de informação de Akaike, limitando os valores possíveis para $nlags$ no intervalo [5,15]. O resultado obtido foi $nlags > 10$ na maior parte dos casos (frequentemente no limite de $nlags = 15$). Os gráficos feitos com essa ordem de modelo exibem demasiados picos de coerência e causalidade em diversas frequências o que indica um excesso de parametrização. A fim de procurar resultados mais razoáveis, também foram feitas versões do cálculo com $nlags = 5, 10$. Uma vez que a frequência de resolução escolhida para o cálculo do programa é de 200 Hz, esses dois valores de ordem correspondem a incluir no modelo valores até 25 e 50 ms no passado, que são da ordem do período de oscilação das ondas beta (em torno de 20 Hz) e gamma (em torno de 40 Hz).

Na figura 24 se encontram alguns resultados com $nlags = 10$. No caso de $I_c = 0.0$ pA, a rede 2, sem o estímulo adicional, oscila muito fracamente e, conseqüentemente, não rende relações de causalidade interessantes. Para $I_c = 9.0$ pA, as duas redes passam a oscilar juntas, com frequências distribuídas entre quatro faixas em torno de 18, 34, 51 e 67 Hz. Como fica claro na figura, o valor de f não foi decisivo para a frequência de oscilação da rede. No intervalo de variação de f' , os picos do espectro de frequências não chegam a variar mais do que 5Hz. Porém, a partir de $f' = 5.2$ kHz (ou 6.0 kHz, no caso de $f = 0.8$ kHz), a causalidade exhibe um padrão com dois picos nas duas frequências intermediárias do espectro, respectivamente *top-down* e *bottom-up*, ambas dentro da região gamma. Em valores menores f' , o primeiro máximo de coerência vem acompanhado de um de causalidade *bottom-up*; no outro extremo do intervalo, um pico *top-down* se sobrepõe a ele. O surgimento desse pico já é visível na primeira linha da figura 24, com $f' = 6.8$ kHz.

Para varrer o espaço de parâmetros de maneira sistemática, foram feitas outras duas rotinas de simulações variando simultaneamente os quatro parâmetros de controle (f , f' , g_{Ext} e I_c). Na primeira delas, os valores de f' e g_{Ext} foram mantidos iguais. Os valores usados estão contidos na tabela abaixo:

Tabela 2 – Parâmetros da penúltima rotina de simulações.

Parâmetros de controle			
	Valor inicial	Valor final	Tamanho do passo
f (kHz)	0.6	2.4	0.6
f' (kHz)	0.6	7.8	1.2
I_c (pA)	0.0	8.0	1.6

Para estas simulações, a maioria resultados mais relevantes foram obtidos com modelos de ordem $n = 5$. Uma consequência de fazer uso de modelos de ordem mais baixa é que as coerências calculadas assim se mantêm muito altas em boa parte do espectro de frequências.

Com $f = 0.6, 1.8$ kHz e $f' = 1.8$ kHz, com $I_c = 0.0$ pA as redes não oscilam, enquanto I_c acima de 4.8 pA torna as redes excessivamente periódicas, destruindo a causalidade no sentido *bottom-up*. Contudo, para valores intermediários de I_c , é possível ver o espectro de Fourier com picos definidos próximos a 15, 28 e 40 Hz. Neles, também vê-se que a população 1, a que recebe

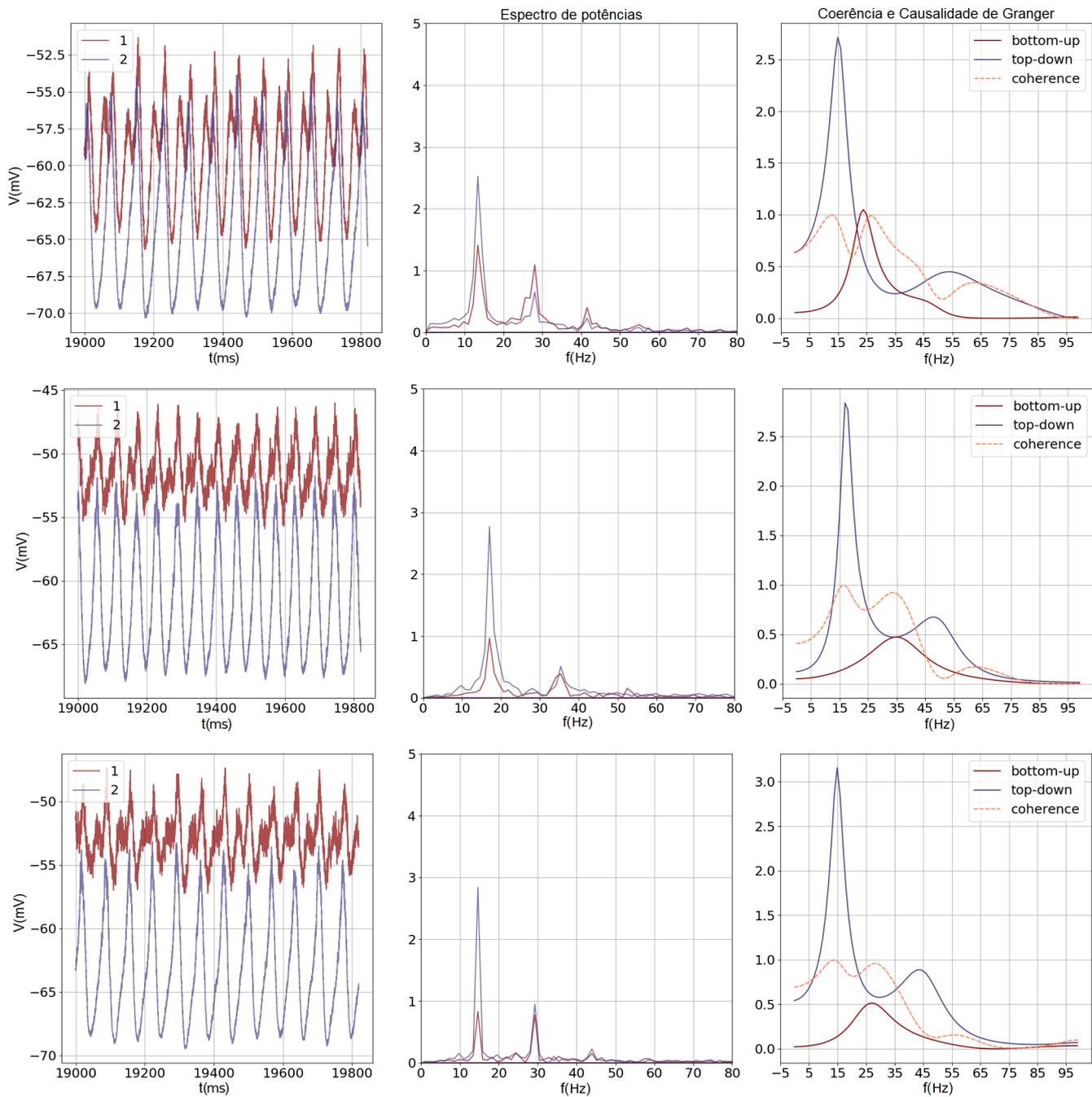


Figura 25 – Alguns resultados da primeira rotina de simulação. Nos casos com $f' = 1.8$ kHz (primeira linha), foram obtidos picos de causalidade *top-down* (da rede 2 à rede 1) e *bottom-up* (da rede 1 à rede 2) em faixas distintas, mas a *bottom-up* (vermelha) se encontra numa frequência um pouco abaixo do desejado. Nos casos com $f' = 3.0$ kHz (segunda e terceira linhas), os máximos do espectro se deslocam para frente (especialmente em $I_c = 3.2$ pA), mas o valor da causalidade *bottom-up* não chega a superar o da *top-down* nesse ponto.

o estímulo extra, apresenta uma porção maior do espectro de frequências no segundo pico, em relação à população 2 (figura 25). O fato da série temporal da primeira população ser mais ruidosa é uma consequência previsível de se ter um estímulo Poisson adicional chegando nessa parte da rede.

O gráfico com a coerência e causalidade espectral apresenta picos de causalidade próximos (mas não perfeitamente alinhados) com os da coerência. Os valores desta última se mantêm altos na primeira metade do espectro, porém seus picos são distinguíveis. A região do segundo pico (*bottom-up*), apesar de próxima da faixa gama, não alcança a zona mais comum para essas ondas, em torno de 40 Hz.

Um tipo de situação diferente acontece com $f' = 3.0$ kHz e $g_{Ext} = 3.0$ nS: agora, a presença do estímulo mais forte faz a população 1 ficar visivelmente mais ruidosa, embora suas oscilações ainda estejam bem definidas. No espaço de frequências, toda a atividade se concentra basicamente em duas regiões. O primeiro pico da rede se encontra na porção mais central da faixa beta (18 Hz), e o seguinte (35 Hz) pode ser enquadrado como dentro da banda gama de forma menos ambígua, diferentemente do caso anterior. Novamente, f' , e não f , é mais importante para a frequência de oscilação da rede. E, diferentemente dos casos para uma rede única, o aumento da corrente constante I_c não dá mais definição aos picos do espectro de frequência, mas sim o contrário, alarga-os.

Desta vez, os máximos na coerência e causalidade espectral, tanto *bottom-up* quanto *top-down*, se encontram melhor alinhados, além do valor da coerência fora das zonas de interesse diminuir mais rapidamente. A causalidade *bottom-up*, todavia, não alcança valores expressivos e chega a no máximo tangenciar o vale da influência no sentido oposto, na região gama. Uma possível solução futura a ser explorada para esse problema seria fazer uma versão adaptada do modelo com transmissão sináptica fortalecida apenas nas ligações partindo da rede 1 em direção à 2 (i.e. no sentido *bottom-up*), forçando a primeira rede a ter mais influência sobre a segunda.

Uma última rotina foi feita variando simultaneamente os quatro parâmetros (f , f' , g_{Ext} e I_c). Os valores utilizados encontram-se na tabela 3:

Tabela 3 – Parâmetros da última rotina de simulações.

Parâmetros de controle			
	Valor inicial	Valor final	Tamanho do passo
f (kHz)	0.6	2.4	0.6
f' (kHz)	1.2	4.8	0.6
g_{Ext} (nS)	0.5	4.0	0.5
I_c (pA)	0.0	6.4	1.6

Ainda com regressões de ordem $n = 5$, ocorreram pequenas melhoras com respeito aos cenários anteriores. Em certa região do espaço de parâmetros (exemplo na figura 26 com $f = 0.6$ kHz, $f' = 3.6$ kHz, $g_{Ext} = 1.0$ nS e $I_c = 3.2$ pA), foram geradas algumas séries cujo

espectro contém um segundo pico próximo à 30 Hz apenas na rede 1. Na figura seguinte, na parte do espaço em que as oscilações das redes se encontram próximas a 16 e 32 Hz, os valores da causalidade *bottom-up* chegam a se sobrepor no segundo máximo de coerência. Novamente, em alguns resultados os máximos de causalidade e coerência se encontram um pouco defasados.

Usando modelos de ordem $n = 10$ para a causalidade, são obtidos alguns gráficos semelhantes aos das primeiras simulações, nos casos em que os picos do espectro de frequências estão melhor localizados (figura 27). Além disso, em uma pequena parte das simulações com f e f' mais altos, o primeiro máximo supera o valor do segundo. Nesses casos, porém, a coerência calculada a partir do modelo fica novamente defasada em relação à causalidade *bottom-up*.

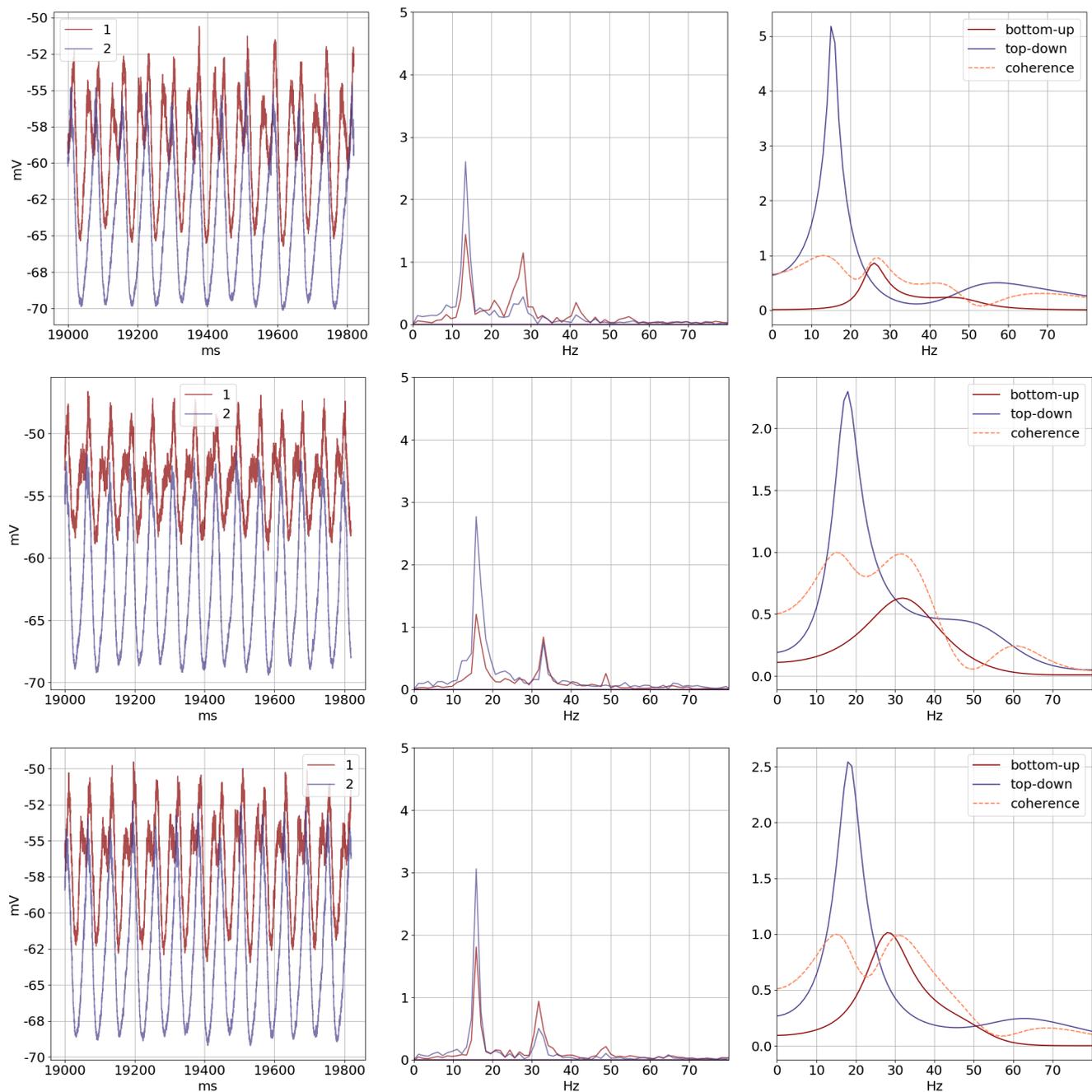


Figura 26 – Análise da última rotina de simulações utilizando um modelo autorregressivo de ordem $n = 5$ para o cálculo da coerência e causalidade de Granger. Pequenos melhoramentos foram alcançados e relação às simulações anteriores: Nos casos em que o espectro se restringe majoritariamente às duas regiões, foram obtidos combinações de parâmetros em que a região próxima de 30 Hz é dominada apenas pela rede 1 (primeira linha). Além disso, para a situação em que o segundo pico de frequência ocorre após a linha de 30 Hz, a causalidade *bottom-up* (da rede 1 à rede 2) agora se sobrepõe à *top-down* (da rede 2 à rede 1), criando um padrão de transmissão entre duas bandas mais bem definido.

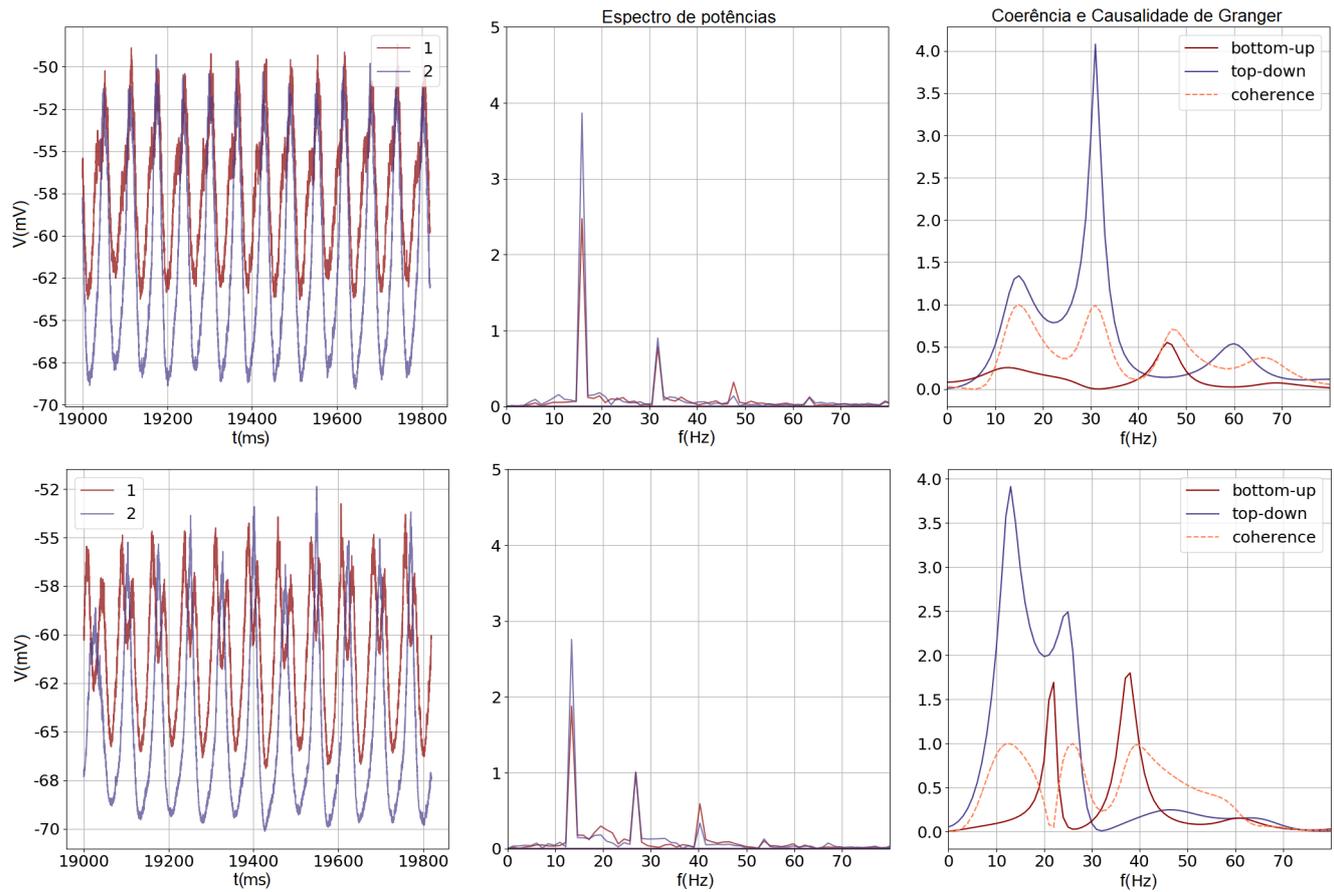


Figura 27 – Análise da última rotina de simulações utilizando um modelo autorregressivo de ordem $n = 10$ para o cálculo da coerência e causalidade de Granger. Em boa parte das novas combinações de parâmetros, foram encontrados resultados semelhantes aos previamente obtidos (primeira linha). Na linha seguinte, encontra-se um exemplo de uma das exceções em que o padrão de causalidade *top-down* (da rede 2 à rede 1) mudou, ficando com o primeiro máximo acima do segundo. Nesse último caso, o perfil da causalidade *bottom-up* (da rede 1 à rede 2) mostra uma defasagem em relação ao pico de coerência em 40 Hz.

6 CONCLUSÃO

Nesta dissertação, estudamos oscilações em redes de neurônios Izhikevich ajustadas para simular populações corticais. Inicialmente, foram simuladas redes conectadas unidirecionalmente através de sinapses químicas a fim de reproduzir resultados não intuitivos de sincronização antecipada obtidos em Matias (2014)[6]. Também foram utilizadas medidas de coerência e causalidade de Granger espectral para determinar a direcionalidade da influência entre essas redes. Essas técnicas de análise de dados são em geral utilizadas para determinar a conectividade funcional em dados experimentais em que a conectividade estrutural não é conhecida. No caso das simulações, em que conhecemos a conectividade estrutural, podemos verificar se as medidas de causalidade estatística de fato fornecem resultados confiáveis.

Em seguida, desenvolvemos um modelo de redes neuronais acoplados bidirecionalmente para reproduzir resultados experimentais ([1, 2, 3]) de causalidade bidirecional para diferentes faixas de frequência. Os resultados obtidos neste capítulo final mostram que, sob determinadas circunstâncias, é possível ajustar redes de neurônios Izhikevich para que delas emergjam fluxos de informação bidirecional em faixas de frequência diferentes. Isso sugere que esse tipo de fenômeno, para existir, não tem como condição necessária a presença de toda a diversidade de mecanismos e topologia detalhada do sistema biológico real (embora estas importem para além da existência do fenômeno por si só). Futuros ajustes mais precisos no modelo podem ser feitos, no intuito de encontrar um regime em que as bandas de frequência da causalidade de Granger coincidam com dados experimentais já reportados. Adicionalmente, uma análise mais cuidadosa dos cálculos feitos para a causalidade de Granger (como para a escolha da ordem para o modelo autoregressivo e para testar a significância estatística dos resultados, como testes com dados surrogados e testes de intervalo de confiança) podem corrigir algumas inconsistências encontradas ao longo do capítulo. Após lidar com essas questões, uma continuação possível do projeto seria simular uma versão do modelo com múltiplas redes, para construir uma hierarquia funcional, como obtido teoricamente em Mejias et al. ([4]) e experimentalmente em Bastos ([2]) das redes a partir do índice de assimetria de influência direcional (DAI) introduzido no capítulo 1.

REFERÊNCIAS

- [1] RICHTER, C. G. et al. Top-down modulation of stimulus drive via beta-gamma cross-frequency interaction. *bioRxiv*, Cold Spring Harbor Laboratory, p. 054288, 2016. Citado 4 vezes nas páginas 5, 6, 19 e 55.
- [2] BASTOS, A. M. et al. Visual areas exert feedforward and feedback influences through distinct frequency channels. *Neuron*, Elsevier, v. 85, n. 2, p. 390–401, 2015. Citado 9 vezes nas páginas 5, 6, 7, 18, 19, 20, 43, 47 e 55.
- [3] MICHALAREAS, G. et al. Alpha-beta and gamma rhythms subserve feedback and feedforward influences among human visual cortical areas. *Neuron*, Elsevier, v. 89, n. 2, p. 384–397, 2016. Citado 10 vezes nas páginas 5, 6, 8, 19, 20, 21, 22, 43, 47 e 55.
- [4] MEJIAS, J. F. et al. Feedforward and feedback frequency-dependent interactions in a large-scale laminar network of the primate cortex. *Science advances*, American Association for the Advancement of Science, v. 2, n. 11, p. e1601335, 2016. Citado 8 vezes nas páginas 5, 6, 8, 12, 22, 43, 47 e 55.
- [5] MATIAS, F. S. et al. Anticipated synchronization in a biologically plausible model of neuronal motifs. *Phys. Rev. E*, American Physical Society, v. 84, p. 021922, Aug 2011. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.84.021922>>. Citado 3 vezes nas páginas 5, 36 e 37.
- [6] MATIAS, F. S. et al. Modeling positive granger causality and negative phase lag between cortical areas. *NeuroImage*, Elsevier, v. 99, p. 411–418, 2014. Citado 9 vezes nas páginas 6, 8, 9, 36, 37, 39, 40, 41 e 55.
- [7] GERSTNER, W.; KISTLER, W. M. *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*. [S.l.]: Cambridge university press, 2002. Citado 4 vezes nas páginas 7, 13, 15 e 16.
- [8] BUZSAKI, G. *Rhythms of the Brain*. [S.l.]: Oxford University Press, 2006. Citado 9 vezes nas páginas 7, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 47.
- [9] ZHENG, C.; COLGIN, L. L. Beta and gamma rhythms go with the flow. *Neuron*, Elsevier, v. 85, n. 2, p. 236–237, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 7 e 20.
- [10] IZHIKEVICH, E. M. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE Transactions on Neural Networks*, v. 15, n. 05, p. 1063–1070, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 8 e 24.
- [11] IZHIKEVICH, E. *Dynamical systems in neuroscience: the geometry of excitability and bursting*. [S.l.]: MIT press, 2007. v. 25. Citado 5 vezes nas páginas 8, 23, 24, 25 e 26.

- [12] SEGEV, I.; KOCH, C. Book; Book/Illustrated. *Methods in neuronal modeling : from ions to networks*. 2nd ed. ed. [S.l.]: Cambridge, Mass. : MIT Press, 1998. ISBN 0262112310 (alk. paper). Citado 3 vezes nas páginas 8, 27 e 28.
- [13] DAYAN, P.; ABBOTT, L. F. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. [S.l.]: The MIT Press, 2005. ISBN 0262541858. Citado 3 vezes nas páginas 8, 28 e 29.
- [14] IZHIKEVICH, E. M. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on Neural Networks*, v. 14, n. 6, p. 1569–1572, Nov 2003. ISSN 1045-9227. Citado 3 vezes nas páginas 8, 29 e 30.
- [15] SJÖSTRÖM, P. et al. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiological reviews*, v. 88, p. 769–840, 05 2008. Citado na página 16.
- [16] MULLER, L. et al. Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 19, n. 5, p. 255, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 16 e 18.
- [17] WANG, X.-J. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological reviews*, American Physiological Society Bethesda, MD, v. 90, n. 3, p. 1195–1268, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 18.
- [18] TAMURA, A.; UETA, T.; TSUJI, S. Bifurcation analysis of izhikevich model. In: *Proc. Int. Symp. Nonlinear Theory Appl.* [S.l.: s.n.], 2008. p. 424–427. Citado na página 26.
- [19] DEVELOPERS, N. Numpy. *NumPy Numpy. Scipy Developers*, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 39.
- [20] BARNETT, L.; SETH, A. The mvgc multivariate granger causality toolbox: A new approach to granger-causal inference. v. 223, 11 2013. Citado 3 vezes nas páginas 32, 34 e 39.
- [21] GRANGER, C. W. J. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica*, [Wiley, Econometric Society], v. 37, n. 3, p. 424–438, 1969. ISSN 00129682, 14680262. Citado na página 32.
- [22] SETH, A. Granger causality. *Scholarpedia*, v. 2, n. 7, p. 1667, 2007. Revision #91329. Citado na página 32.
- [23] BARRETT, A.; BARNETT, L. Granger causality is designed to measure effect, not mechanism. *Frontiers in Neuroinformatics*, v. 7, p. 6, 2013. ISSN 1662-5196. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2013.00006>>. Citado na página 35.
- [24] VICENTE, R. et al. Transfer entropy—a model-free measure of effective connectivity for the neurosciences. *Journal of computational neuroscience*, Springer, v. 30, n. 1, p. 45–67, 2011. Citado na página 36.

- [25] VOSS, H. U. Anticipating chaotic synchronization. *Phys. Rev. E*, American Physical Society, v. 61, p. 5115–5119, May 2000. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.61.5115>>. Citado na página 36.
- [26] CALVO, O. et al. Anticipated synchronization: A metaphorical linear view. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP, v. 14, n. 1, p. 7–13, 2004. Citado na página 36.
- [27] BROVELLI, A. et al. Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by granger causality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 101, n. 26, p. 9849–9854, 2004. Citado na página 40.
- [28] SALAZAR, R. et al. Content-specific fronto-parietal synchronization during visual working memory. *Science*, American Association for the Advancement of Science, p. 1224000, 2012. Citado na página 40.