

Marcelo Porto Becker

**O papel da arquitetura na estabilização de  
redes neuronais recorrentes**

**Porto Alegre**

**12 de dezembro de 2014**



Marcelo Porto Becker

# **O papel da arquitetura na estabilização de redes neurais recorrentes**

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

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Instituto de Biociências

Bacharelado em Biotecnologia – Bioinformática

Orientador: Dr. Rubem Erichsen Junior

Porto Alegre

12 de dezembro de 2014

Marcelo Porto Becker

## **O papel da arquitetura na estabilização de redes neuronais recorrentes**

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

Comissão examinadora:

---

**Dr. Rubem Erichsen Junior**  
Orientador

---

**Dr. Leonardo Gregory Brunnet**  
Convidado 1

---

**Dr. Jorge Alberto Quillfeldt**  
Convidado 2

Porto Alegre  
12 de dezembro de 2014

# Agradecimentos

Primeiramente, agradeço aos meus pais, pelo apoio e compreensão nas minhas decisões, por mais incompreensíveis que possam ter parecido. Agradeço aos professores Rubem Erichsen, Rita de Almeida, Everton Agnes, pela oportunidade, ajuda e pelas discussões geradas no processo, bem como as demais pessoas que contribuíram para minha formação. Aos meus amigos de longa data pelas instigantes conversas e pelas não instigantes também. Aos colegas e amigos de curso, por tornar a trajetória mais agradável. E à sequência de eventos que me levou aonde estou.



# Resumo

A dinâmica de redes recorrentes em áreas corticais do encéfalo possui grande relevância na codificação de informações sensoriais. O processamento desse tipo de informação deve levar em conta características tanto espaciais como temporais desses estímulos. Estudos sugerem que tal codificação é feita como trajetórias em um espaço de fases. Essas trajetórias precisam ser estáveis para que a informação seja corretamente transmitida.

Regras de plasticidade homeostáticas canônicas como o *synaptic scaling*, apesar de corretamente estabilizarem redes de estrutura *feedforward*, não conseguem estabilizar redes recorrentes. Uma outra forma de regra homeostática, chamada *Presynaptic-dependent synaptic scaling*, foi capaz de estabilizar a atividade de redes recorrentes em alguns casos, porém sua eficácia degrada com a quantidade de informação embebida na rede. Além disso, a estrutura topológica dessas redes ainda não foram detalhadamente descritas, e nenhuma estrutura preferencial foi aferida.

Para adereçar essas questões, avaliamos a estabilidade da atividade frente a diversas arquiteturas de rede, variando a clusterização e a distribuição de graus de entrada. Também buscamos correlações entre o nível de estabilidade da rede e algumas de suas propriedades como o caminho mínimo médio, o índice de recursividade, a clusterização global e a média dos pesos sinápticos.

Conseguimos observar que as redes apresentaram melhores valores de estabilidade para algumas distribuições de graus de entrada, sendo essas distribuições binomiais com caudas ligeiramente alongadas. Pudemos também observar melhor algumas das características dessas redes e como elas se auto-organizam. As demais propriedades não apresentaram uma influência significativa na estabilidade. Entretanto, os resultados não descartam existência de influência de propriedades locais da rede sobre a estabilidade.

**Palavras-chaves:** redes neuronais recorrentes. aprendizado não-supervisionado. plasticidade homeostática. estabilidade de redes.





# Abstract

The dynamics of recurrent networks in cortical areas of the brain has great relevance in the encoding of sensory information. The processing of such information must take into account both spatial and temporal proprieties of these stimuli. Studies suggest that such coding is done as trajectories in a phase space. These trajectories need to be stable so that the information is correctly transmitted.

Canonical homeostatic rules as the synaptic scaling, although capable of properly stabilize networks with feedforward structures, cannot stabilize recurrent networks. Another form of homeostatic regulation, called Presynaptic-dependent synaptic scaling, was able to stabilize the activity of recurrent networks in some cases, but its effectiveness degrades with the amount of information embedded in the network. Moreover, the topological structure of these networks have not been described in detail, and no preferred structure was inferred. To deal with these questions, we evaluated the stability of the activity for several types of network architectures, modifying the clustering and the in-degree distribution. We also looked for correlations between the degree of network stability and some of the network properties such as the average shortest path, the index of recursion, the global clustering coefficient and the average synaptic weights.

We observed that the networks showed better stability values for some in-degree distributions, with this distributions being binomials with slightly elongated tails. We could also better observe some of the characteristics of these networks and how they organize themselves. The other evaluated properties showed no significant influence on the stability. However, the results do not rule out the existence of influence of local properties on the stability of the network.

**Key-words:** recurrent neuronal networks. unsupervised learning. homeostatic plasticity. network stability.



# Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>1.1</b>	<b>Fisiologia Neuronal</b>	<b>12</b>
<b>1.2</b>	<b>Plasticidade sináptica</b>	<b>19</b>
1.2.1	Plasticidade de curta duração	19
1.2.2	Plasticidade de longa duração	20
1.2.3	Plasticidade homeostática	23
<b>1.3</b>	<b>Grafos</b>	<b>25</b>
1.3.1	Conceitos e medidas básicas em grafos	26
1.3.2	Dinâmica de redes neuronais e grafos	28
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>39</b>
4.1	Atividade e estabilidade	39
4.2	Variação da clusterização	41
4.3	Variação dos graus de entrada	42
4.4	Estabilidade em redes com 1000 neurônios	42
4.5	Correlações estruturais	44
4.6	Distribuições	46
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>49</b>
	<b>Referências</b>	<b>53</b>



# 1 Introdução

A dinâmica de redes recorrentes em áreas corticais do encéfalo possui grande relevância na codificação de informações sensoriais e na produção de respostas motoras (BUONOMANO; MAASS, 2009). O processamento desse tipo de informação deve levar em conta características tanto espaciais quanto temporais desses estímulos. Observações experimentais já foram realizadas tanto *in vitro* (BUONOMANO, 2003) (GOEL; BUONOMANO, 2013) como *in vivo* (HAHNLOSER; KOZHEVNIKOV; FEE, 2002). Um exemplo a ser citado trata-se das redes responsáveis pela geração dos padrões silábicos no canto de pássaros, as quais dependem fortemente do padrão temporal de disparos para a memorização e o aprendizado (HAHNLOSER; KOZHEVNIKOV; FEE, 2002).

Redes recorrentes são também conhecidas por exibir comportamento caótico frente a entradas contínuas poissonianas (VREESWIJK; SOMPOLINSKY, 1996). Comportamentos caóticos são caracterizados pela dependência sensível as condições iniciais impostas ao sistema, o que gera evoluções completamente diferentes para mínimas alterações nas entradas. Esse fato é ao mesmo tempo de grande importância e um grande empecilho. Importância pois as trajetórias geradas são consideravelmente diferentes umas das outras, o que facilita a codificação. Empecilho pois o típico ruído dessas redes pode acabar com essas trajetórias e suas reprodutibilidades. Entretanto, o que se observa em alguns casos é uma grande precisão dessas trajetórias, com disparos variando poucos milissegundos, o que indica um forte mecanismo de controle.

Em um trabalho recente, Laje e Buonomano mostraram que é possível construir uma rede constituída de neurônios de taxa de disparo (modelo com componentes lineares) a qual é capaz de memorizar padrões treinados (LAJE; BUONOMANO, 2013). A memorização é caracterizada pela formação de trajetórias atrativas no espaço de fases, chamadas de atratores dinâmicos, pelo treinamento de certas condições iniciais. Mais especificamente, trajetórias naturalmente geradas pela rede através da apresentação de um estímulo eram treinadas utilizando um procedimento proposto por Sussillo e Abbott, denominado FORCE (SUSSILLO; ABBOTT, 2009). Tais trajetórias eram capazes de ser decodificadas por neurônios de saída e gerar respostas temporais por meio desses. Porém o problema equivalente utilizando modelos não-lineares (*spike neurons*), os quais reproduzem de maneira mais fiel o comportamento de um neurônio, continua sem solução. De fato, a descrição de sistemas não-lineares com alta dimensionalidade não é um problema isolado das neurociências (RABINOVICH et al., 2006), mas comum a diversas áreas (STROGATZ, 2001).

Turrigiano propôs um mecanismo pelo qual era possível, por meio da fixação de

uma atividade alvo, obter estabilidade na atividade dinâmica de redes com arquitetura *feedforward* (TURRIGIANO et al., 1998; TURRIGIANO, 1999); sendo o modelo matemático desse mecanismo feito por van Rossum (ROSSUM; BI; TURRIGIANO, 2000). Porém, tal mecanismo se mostrou ineficaz em estabilizar a atividade de redes com arquitetura recorrente. Buonomano propôs um modelo mais apropriado para lidar com redes recorrentes modificando o modelo anterior.

Através dessa formulação, Buonomano conseguiu obter uma rede cuja atividade se mantém estável durante o período entre a apresentação do estímulo e o fim da atividade na rede (BUONOMANO, 2005; LIU; BUONOMANO, 2009). Em suas simulações, foram consideradas duas escalas de tempo: uma escala rápida, que controla a dinâmica da rede frente a uma entrada; e outra mais lenta, responsável pela atualização dos pesos. Dessa forma, os pesos foram modificados apenas quando a atividade da rede cessou. Foi observado que a instabilidade da rede aumenta rapidamente a medida que mais informação é adicionada na rede. Parte desse problema é devido ao fato de que o treinamento para mais de um padrão de disparos força a recursividade enquanto que treinando apenas uma, a estrutura dos pesos é essencialmente *feedforward*.

Em nenhum dos trabalhos citados a estrutura topológica da rede foi avaliada detalhadamente. Alguns trabalhos mostram certos efeitos sobre a sincronização (YU et al., 2008) bem como a distribuição de disparos (LITWIN-KUMAR; DOIRON, 2012). É também reconhecido que a estrutura dos pesos é alterada com o treinamento para redes de neurônios de taxa de disparo sobre atividade contínua (LAJE; BUONOMANO, 2013), porém os efeitos de diferentes topologias sobre a estabilidade de redes de neurônios de disparo não foram avaliados.

Nas próximas subseções serão detalhadas as bases para a compreensão do presente trabalho.

## 1.1 Fisiologia Neuronal

O presente capítulo apresenta uma breve revisão da fisiologia neuronal. Uma discussão mais detalhada pode ser encontrada em Purves (PURVES et al., 2001).

O encéfalo é unanimemente reconhecido como o órgão computacional de animais vertebrados e alguns invertebrados. Sua função é a de controlar os demais órgãos do corpo com base nas informações extraídas do mesmo e do meio externo. Para exercer essas funções, o encéfalo possui um conjunto de células altamente especializadas, as quais são divididas em dois grandes grupos: neurônios e glia. Neurônios são os reais efetores das funções computacionais do sistema nervoso, transmitindo e processando informações através de complexas redes. Glias, por sua vez, atuam como células de suporte, mantendo as condições ideais para o funcionamento neuronal. Dentre essas funções estão a recaptura

de neurotransmissores excitados nas fendas sinápticas (por astrócitos), formação da bainha de mielina em alguns neurônios (por oligodendrócitos) e defesa contra patógenos (pelas microglias). Estima-se que existam cerca de 100 bilhões de células neuronais no encéfalo humano e dez vezes mais células gliais. Entretanto, um recente estudo [Herculano] propõe outras figuras para essas grandezas, estimando um igual número de neurônios e glias em torno de 85 bilhões.

A morfologia do sistema nervoso só se tornou consenso no início do século 20. Duas visões concorrentes encabeçadas por Camillo Golgi e Santiago Ramón y Cajal disputavam a supremacia científica na época. Golgi defendia a teoria reticular, a qual afirmava que células nervosas eram conectadas fisicamente formando uma rede contínua. Essa visão foi progressivamente perdendo força a medida que melhores técnicas de visualização microscópica foram sendo desenvolvidas. A chamada doutrina neuronal, a qual prega a natureza discreta das células neuronais, prevaleceu com a ajuda dos experimentos em microscópio ótico realizados por Ramón y Cajal e foi efetivamente confirmada com o advento do microscópio eletrônico.

Ramon y Cajal produziu também alguns dos mais detalhados desenhos, baseados em suas observações por microscopia utilizando a técnica de tingimento de Golgi, descrevendo a morfologia neuronal [figura 1]. Tais figuras, juntamente com os posteriores desenvolvimentos das técnicas de imageamento, revelaram a grande diversidade morfológica das células nervosas. Entretanto, algumas características são praticamente onipresentes e sobre essas características costuma-se descrever uma espécie de neurônio modelo. Primeiramente, um neurônio possui três partes distintas tanto estruturalmente como funcionalmente. O chamado soma é uma estrutura aproximadamente esférica onde estão localizadas grande parte das organelas membranares da célula, incluindo o núcleo. Dessa forma, toda expressão gênica bem como boa parte da atividade metabólica é realizada no mesmo. Acoplados ao soma, estão uma série de ramificações com formato arbóreo cuja função é de receber e integrar os sinais advindos de outros neurônios. A estas ramificações atribuímos o nome de dendritos. A terceira parte, com nome de axônio, é um grande alongamento da membrana celular, partindo do soma, o qual é responsável pela emissão dos sinais neuronais. Axônios tipicamente iniciam como um grande alongamento o qual se divide em vários ramos, posteriormente, para fazer conexões com diversas outras células. Essas conexões, chamadas de sinapses, são em geral realizadas com dendritos de outros neurônios (sinapses axo-dendríticas). Entretanto, outros arranjos sinápticos podem ser encontrados como conexões entre axônio e soma (axo-somáticas), axônio e outro axônio (axo-axônicas), e entre dendritos distintos (dendro-dendríticas).

Todas células animais possuem uma diferença entre os potenciais intracelular e extracelular. Isso é devido as diferentes concentrações iônicas no interior e exterior celular, o que gera uma diferença de carga. Essa diferença de potencial é gerada e mantida por

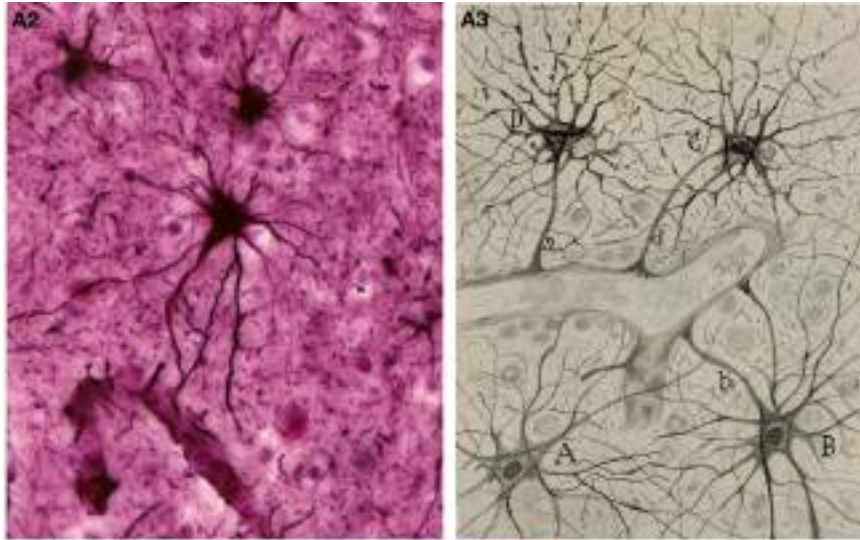


Figura 1 – Astrócitos em um encéfalo adulto. Corte histológico e desenho realizado por Ramon e Cajal (GARCIA-LOPEZ; GARCIA-MARIN; FREIRE, 2010).

um grande conjunto de proteínas membranares cuja função é a de permitir a passagem de íons através da barreira lipídica de maneira seletiva. Essas proteínas são divididas em dois grandes grupos de acordo com a utilização de energia no processo: canais (transporte passivo) e bombas (transporte ativo). Canais iônicos diferem quanto aos íons que permitem passagem e quanto ao mecanismo de ativação. Os íons de maior relevância na dinâmica neuronal são os de potássio ( $K^+$ ), sódio ( $Na^+$ ), cálcio ( $Ca^+$ ) e cloro ( $Cl^-$ ). Os canais possuem diferentes tipos de mecanismos de ativação, podendo encontrar-se abertos constantemente, abrir na presença de substâncias químicas, alterar a abertura em função do potencial de membrana, ou então alterar a abertura em função de estímulos físicos (esses últimos não serão relevantes na discussão do trabalho). Bombas iônicas metabolizam ATP para transportar íons contra seus gradientes de concentração, mantendo as concentrações iônicas no interior e exterior celular desbalanceadas. Para a manutenção do potencial de membrana, a bomba de maior importância é a bomba de sódio e potássio. Como o nome indica, bombas de sódio e potássio transportam íons de sódio e potássio contra seus gradientes de concentração. Mais especificamente, essas bombas transportam simultaneamente 3 íons de sódio para o exterior celular e 2 íons de potássio para o interior.

O potencial de membrana de um neurônio é dado pelo equilíbrio entre dois fluxos iônicos: um gerado pela difusão dos íons, outro pela própria diferença de potencial entre o meio intracelular e extracelular. Um neurônio em repouso é predominantemente permeável por íons de potássio. Dessa forma, o potencial de repouso de um neurônio é relativamente próximo ao potencial de equilíbrio de potássio. O potencial de equilíbrio de um íon é dado pela equação de Nernst

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion]_{out}}{[ion]_{in}}, \quad (1.1)$$



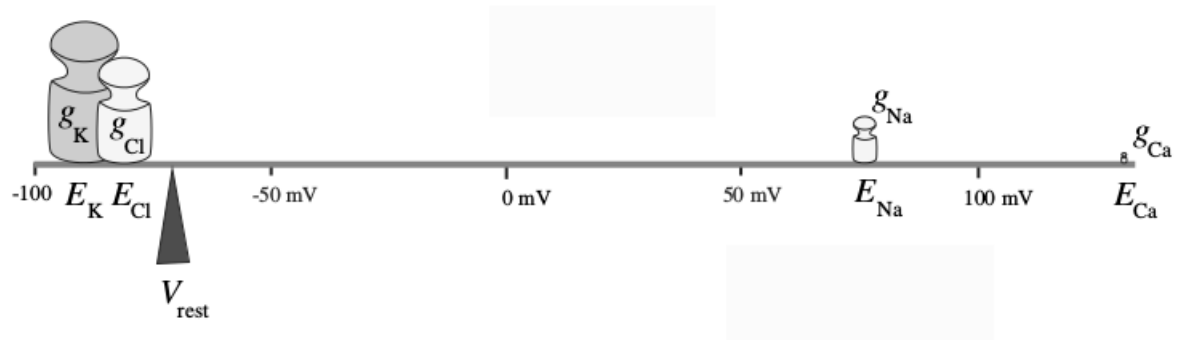


Figura 2 – Interpretação mecânica do potencial de membrana em repouso (IZHIKEVICH, 2007).

onde  $[ion]_{in}$  e  $[ion]_{out}$  são as concentrações iônicas no interior e no exterior celular, respectivamente,  $R$  é a constante universal dos gases,  $T$  a temperatura em Kelvin,  $z$  a valência do íon e  $F$  é a constante de Faraday. Esse potencial é também chamado potencial reverso, pois indica o ponto onde o fluxo de íons do tipo indicado reverte o sentido. Os valores obtidos para os íons mais relevantes, em um neurônio típico de mamífero são:  $E_{K^+} = -90mV$ ,  $E_{Na^+} = 90mV$ ,  $E_{Cl^-} = -89mV$  e  $E_{Ca^{2+}} = 136mV$ . Cada íon contribui com uma corrente proporcional a condutância associada aos seus canais:

$$I_{ion} = g_{ion}(V - E_{ion}). \quad (1.2)$$

O potencial de repouso de um neurônio é dado, então, pela média ponderada dos potenciais de equilíbrio de cada íon que contribui com corrente:

$$V_{rest} = \frac{g_{Na}E_{Na} + g_{Ca}E_{Ca} + g_{K}E_{K} + g_{Cl}E_{Cl}}{g_{Na} + g_{Ca} + g_{K} + g_{Cl}}. \quad (1.3)$$

Essa equação possui uma interpretação mecânica simples. Podemos imaginar  $V_{rest}$  como o centro de massa de uma balança com pesos  $g_{ion}$  postos em distâncias  $E_{ion}$ , como exemplificado na figura 2.

Como mencionado acima, existe uma plethora de canais iônicos em células neuronais os quais possuem diferentes mecanismos e graus de ativação. Isso indica que a condutância para um determinado íon pode variar com o tempo, em função do estado do neurônio. Essa propriedade é a que permite a transmissão de informação ao longo de sua extensão, bem como contribui com um certo nível de processamento das entradas recebidas. De alta relevância para tais propriedades são os canais dependentes de voltagem, os quais alteram suas condutâncias de acordo com o potencial membranar no ponto onde se encontram. A combinação adequada desses canais nas condições adequadas produz um fenômeno denominado potencial de ação. Potencial de ação é o nome dado à alteração rápida e significativa do potencial de membrana a qual se propaga ao longo do axônio do neurônio. Essa alteração, também chamada de disparo, possui um formato de pulso com duração local de aproximadamente 1 milissegundo [figura 3].

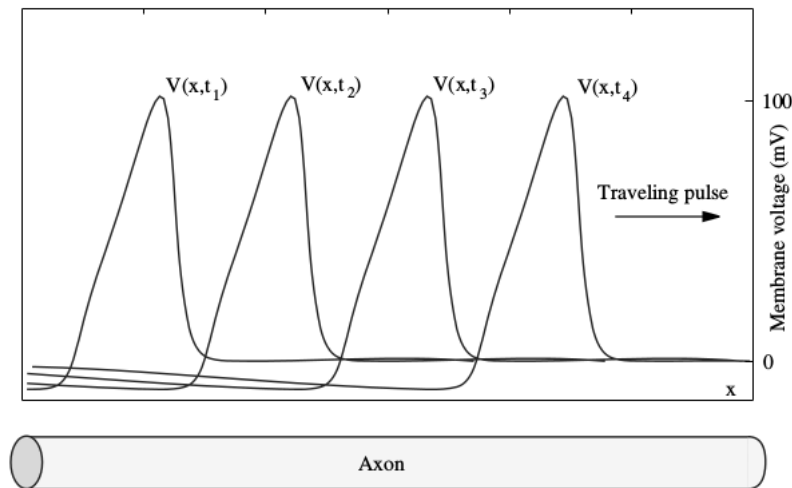


Figura 3 – Representação do potencial de ação atravessando um axônio (IZHIKEVICH, 2007).

A geração de potenciais de ação depende essencialmente de dois tipos de canais dependentes de voltagem: os de corrente transiente de sódio, e os de corrente persistente de potássio. Ambos canais são ativados quando o potencial atinge um determinado limiar. Entretanto o tempo de abertura dos canais de sódio é ligeiramente mais rápidos que os de potássio. Dessa forma, a abertura dos canais de sódio aumenta a condutância desse íon gerando um influxo inicial do mesmo, o que acaba despolarizando a membrana. Esse processo é responsável pelo rápido crescimento do potencial membranar visualizado na figura 3. Logo após a abertura dos canais de  $Na^+$ , os canais de  $K^+$  são ativados e a condutância para esse íon aumenta. Concomitantemente, os canais de  $Na^+$  começam a desativar (por isso o nome corrente transiente). O resultado dessa sequência de eventos é a diminuição do potencial de membrana até um pouco abaixo de seu valor de repouso, já que a condutância desse íon é somada aos canais de  $K^+$  permanentes. Com a membrana repolarizada, os canais persistentes de  $K^+$  são desativados, e o potencial retorna a seu valor de repouso. Utilizando a interpretação mecânica anterior, podemos visualizar o processo como a alteração do equilíbrio da balança pela alteração dos pesos  $g_{ion}$  [figura 4].

Nem todas as partes de um neurônio são capazes de gerar potenciais de ação. Tipicamente, a produção de potenciais de ação só acontece nos axônios, os quais possuem uma densidade suficiente de canais sódio transientes e potássio persistentes. Soma e dendritos em geral não possuem uma alta concentração desses canais, sendo que as correntes viajam passivamente por suas extensões. A passividade dos dendritos e soma contribuem para o processamento de informações, já que torna-se necessário uma maior integração dos sinais recebidos para que esses alcancem o axônio com intensidade suficiente para gerar um disparo. O sinal percorre, então, o axônio ativamente até chegar aos botões

sinápticos, onde são feitas conexões com outros neurônios.

Sinapses podem ser de dois tipos: químicas e elétricas. Sinapses elétricas são encontradas em menor proporção no sistema nervoso de mamíferos, e por isso não serão discutidas aqui. Em sinapses químicas, compostos moleculares (neurotransmissores) são liberados na breve fenda que separa os pontos de conexão. Conexões sinápticas, assim como os próprios neurônios, são unidirecionais, ou seja, o fluxo de informações pelo neurônio e pela sinapse pode seguir somente uma direção (dendritos em direção ao axônio). Desse modo, nomeamos os neurônios que participam de uma conexão de pré-sinápticos e pós-sinápticos. O neurônio pré-sináptico possui vesículas que armazenam os compostos químicos, chamados neurotransmissores, usados na transmissão dos impulsos [figura 5]. Com a chegada de um potencial de ação a um botão sináptico, canais de cálcio dependentes de voltagem localizados no próprio botão são abertos e levam a um influxo de cálcio (íon tipicamente associado a sinalização celular). Complexos proteicos que ancoram as vesículas contendo neurotransmissores, na presença de cálcio, excitam essas vesículas, liberando os neurotransmissores na fenda sináptica. A presença de neurotransmissores na fenda sináptica pode provocar dois efeitos, dependendo do tipo de neurotransmissor e do canal receptor: abertura de canais dependentes de ligante, o que altera o potencial da célula pós-sináptica; ou ativação de receptores metabotrópicos, o que acarreta em alterações na eficiência sináptica a longo prazo.

Neurônios podem ser classificados de acordo com tipo de resposta gerada a seus estímulos. Neurônios cujas sinapses despolarizam sua contraparte pós-sináptica, são chamados de excitatórios; já os que geram hiperpolarização, são denominados inibitórios. A natureza excitatória ou inibitória é determinada pelo neurotransmissor liberado na fenda sináptica, bem como o receptor ao qual se liga. O neurotransmissor excitatório mais comum no sistema nervoso central é o glutamato, estimando-se que cerca de 50% de todas suas sinapses liberam esse agente. Dois são os principais receptores aos quais o glutamato se liga: AMPA

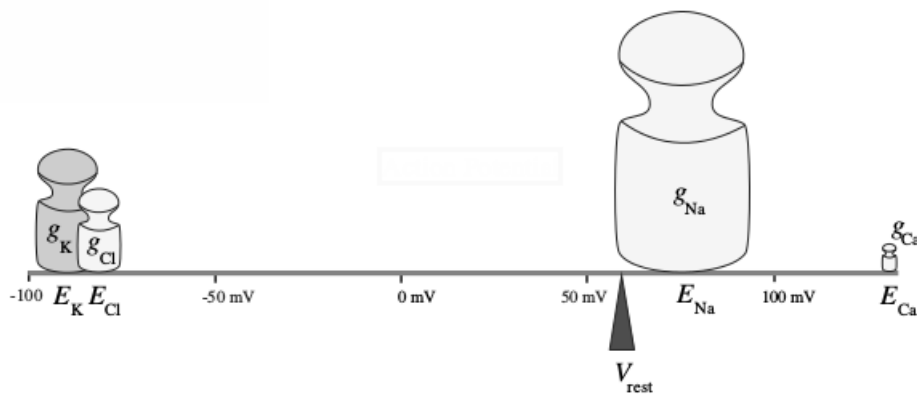


Figura 4 – Interpretação mecânica das alterações durante o potencial de ação (IZHIKEVICH, 2007).

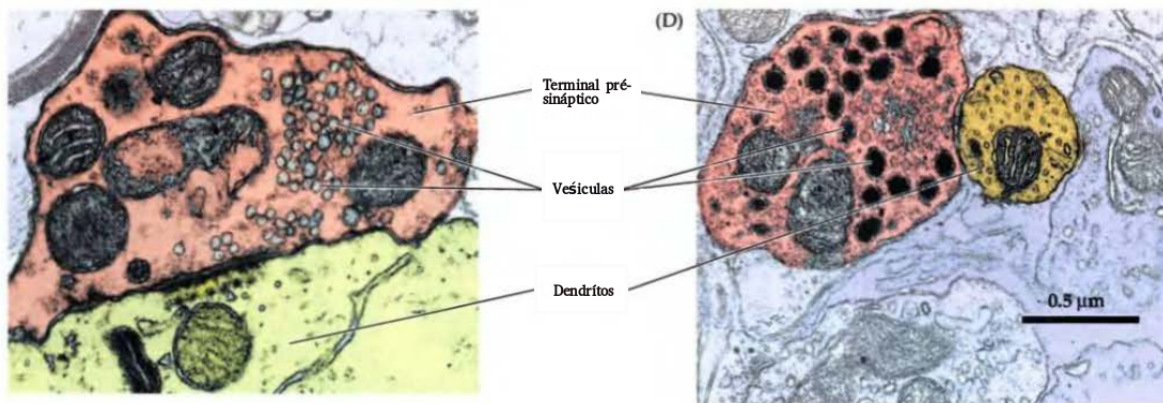


Figura 5 – Vesículas contendo neurotransmissores em uma sinapse (PURVES et al., 2001).

e NMDA. AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato) é um receptor de rápida ativação com estrutura tetramérica, o qual não possui muita especificidade para os íons que o permeiam, podendo ser permeado por  $Na^+$  e  $K^+$ . Por esse motivo, seu potencial reverso é significativamente maior que o potencial de repouso, o que gera a despolarização da membrana. Receptores NMDA coexistem com receptores AMPA em diversas sinapses do encéfalo. Canais NMDA são permeados por íons  $Ca^{2+}$  além de  $Na^+$  e  $K^+$ , o que leva também a despolarização da membrana pós-sináptica. Entretanto, canais NMDA possuem a peculiaridade de além de apresentarem dependência de um ligante para sua abertura, também apresentam dependência do potencial de membrana. Isso se deve ao fato de esses canais serem bloqueados por íons  $Mg^{2+}$  quando hiperpolarizados, impedindo a passagem de íons mesmo quando ativados por glutamato. Porém, com a despolarização da membrana, esses íons são repelidos para fora do poro e a passagem dos seu íons preferenciais ( $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Ca^{2+}$ ) é permitida.

A maior parte das sinapses inibitórias do sistema nervoso central utilizam ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) ou glicina como neurotransmissores. GABA é mais comumente encontrado em circuitos de interneurônios locais. Entretanto, neurônios de projeção também podem ser gabaérgicos, como por exemplo as células de Purkinje cerebelares. Suas sinapses podem exibir três tipos de receptores pós-sinápticos:  $GABA_A$ ,  $GABA_B$  ou  $GABA_C$ .  $GABA_A$  e  $GABA_C$  são receptores ionotrópicos, enquanto que receptores  $GABA_B$  são metabotrópicos. Receptores GABA estão tipicamente associados a íons  $Cl^-$ , cujo potencial de reversão é mais negativo que o potencial de repouso. Dessa forma, a abertura desses canais leva ao influxo de  $Cl^-$  e conseqüentemente a hiperpolarização da membrana. Receptores  $GABA_B$ , diferentemente de suas contrapartes ionotrópicas, promovem inibição pela abertura de canais de  $K^+$ . Tal abertura acontece indiretamente através da mediação de proteínas G, o que acarreta em uma dinâmica mais lenta.

A efetividade do processo sináptico não é estacionária, sendo alvo de constante modulação e modificação. Esses mecanismos de modulação serão discutidos mais detalha-

damente na próxima seção.

## 1.2 Plasticidade sináptica

O mapa de conexões entre neurônios não providencia uma informação completa sobre o funcionamento do sistema nervoso. Sinapses neuronais são dinâmicas por natureza e suas dinâmicas estão intrinsecamente relacionadas a processos como aprendizado, formação e manutenção de memória. A ideia de que sinapses alteram suas eficácias de acordo com o histórico de suas atividades permeia a neurociência a algumas décadas. Um dos primeiros a propor plasticidade sináptica como mecanismo de aprendizado e armazenamento de memória foi Cajal, e posteriormente essa ideia foi desenvolvida por Donald Hebb ([HEBB, 2002](#)). No cerne de sua proposta, Hebb postula que neurônios cujos disparos são correlacionados tem suas conexões intensificadas, ou seja, se um neurônio contribui para o disparo de outro, obtendo um efeito causal, a eficácia de sua sinapse aumenta. De forma semelhante, a desconexão entre disparos leva a diminuição da eficácia sináptica entre os neurônios envolvidos. Diversos outros mecanismos de modificação sináptica foram descobertos com o passar do tempo. Além da correlação temporal, neurônios alteram suas conexões de modo a manter sua atividade em níveis estáveis. Plasticidade homeostática desempenha um importante papel na prevenção de estados epiléticos (ativação explosiva e sincronizada), ou na prevenção de estados quiescentes (ausência de atividade). Uma outra forma de se ver os mecanismos de plasticidade está relacionada a duração de seus efeitos. A classificação típica discretiza os efeitos em duas escalas de tempo: as de curta duração, as quais tem duração típica de milissegundos a alguns poucos minutos; e as de longa duração, que perduram por hora, dias, ou mais.

### 1.2.1 Plasticidade de curta duração

Plasticidade de curta duração (STP, do inglês *short term plasticity*) existe em diversas formas e pode ser observada em praticamente todas sinapses nervosas, indo de invertebrados a mamíferos ([ZUCKER; REGEHR, 2002](#)). A ela atribui-se papéis que estão associados a mudanças rápidas e transitórias, como a adaptação a estímulos sensoriais, mudanças de estados comportamentais, memórias de curta duração, etc. Serão mencionados, aqui, os dois tipos de plasticidade de curta duração mais básicos: facilitação, depressão.

Facilitação sináptica é um rápido aumento na eficácia sináptica decorrente da chegada de dois ou mais potenciais de ação no terminal pré-sináptico em curtos intervalos de tempo (da ordem de milissegundo). A persistência de seus efeitos é relativamente curta, persistindo algumas dezenas de milissegundos para estímulos não tetânicos. A explicação mais comumente aceita para esse fenômeno afirma que o efeito se deve ao acúmulo de cálcio no botão sináptico. O influxo de cálcio, pela chegada de um potencial de ação, possui

uma dinâmica notavelmente rápida. Porém, o seu efluxo é um tanto mais lento, o que gera margem para um acúmulo caso os disparos cheguem em intervalos suficientemente curtos. O acúmulo de cálcio no terminal acarreta em um maior número de vesículas fusionadas e por consequência uma maior liberação de neurotransmissores. Todavia, é provável que mecanismos adicionais estejam envolvidos nessa modulação, possivelmente por meio de fosforilação de proteínas pré-sinápticas (ROSAHL et al., 1993).

Opondo-se a facilitação, a depressão sináptica diminui a quantidade de neurotransmissores liberados quando em atividade constante. Essa observação levou a ideia de que ela decorra da depleção de vesículas sinápticas do terminal devido a constante liberação e o tempo finito de reposição dos mesmos. Dessa forma, a depressão perdura enquanto as vesículas não forem repostas. Pelo mesmo motivo, observa-se que a intensidade da depressão é proporcional a taxa de disparo do neurônio pré-sináptico.

A ocorrência de facilitação ou depressão sináptica pode depender de diversos fatores. Para disparos em pares, depressão é comumente observada quando o intervalo entre os disparos é menor que 20 milissegundo. Por outro lado, facilitação ocorre para intervalos de 20 até 500 milissegundos. Além disso, existe uma dependência do histórico recente da ativação da sinapse. Sinapses que iniciam com uma alta probabilidade de liberação neurotransmissores, tendem a sofrer depressão nos disparos sequenciais. Inversamente, sinapses com alta probabilidade inicial, tendem a sofrer facilitação nos disparos seguintes.

O sistema nervoso possui muitos outros processos de modulação de curta duração. Os dois aqui tratados são apenas os mais bem descritos na literatura, e por esse motivo servem como modelos de plasticidade de curta duração. Uma discussão mais completa sobre tais mecanismos pode ser vista em (ZUCKER; REGEHR, 2002).

### 1.2.2 Plasticidade de longa duração

As formas de plasticidade estudadas de forma mais extensiva e minuciosa, e que sevem como modelo de plasticidade de longa duração são a potenciação (LTP, *Long Term Potentiation*) e a depressão (LTD, *Long Term Depression*), observadas na área CA1 (*Cornu Ammon 1*) do hipocampo. O motivo de tal interesse reside nas evidências de que em tais processos esta uma das bases da criação e armazenamento de memórias. Além disso, formas similares ou mesmo idênticas de plasticidade foram encontradas por todo encéfalo.

Um dos grandes avanços na compreensão da maquinaria por traz da LTP e LTD, foi a descoberta do envolvimento de receptores AMPA e NMDA. Como descrito anteriormente, ambos receptores são ativados por glutamato e ambos geram um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS). Foi também discutido que a dinâmica dos receptores NMDA é dependente da voltagem devido ao bloqueio do canal por íons magnésio. Esses receptores são frequentemente encontrados em conjunto nos espinhos dendríticos. Estudos realizados

nos meados da década de 1980 mostraram que a utilização de antagonistas do receptor NMDA previne a geração de LTP, porém não altera a resposta pós-sináptica a estímulos de baixa frequência. Esses estudos revelaram a dependência da geração de LTP a presença de receptores NMDA. Na presença de um disparo, glutamato é liberado na fenda sináptica e se liga a ambos os receptores. Receptores AMPA são então abertos e geram despolarização. Todavia, devido ao bloqueio por magnésio, os receptores NMDA não geram corrente. Durante tétanos de alta frequência, a liberação de glutamato pelo terminal mantêm-se relativamente constante. Mantendo-se a concentração de glutamato na fenda sináptica, a ativação de AMPA gera a despolarização necessária para o desbloqueio dos receptores NMDA, permitindo o influxo de cálcio.

LTD, diferentemente da LTP, é causada, em uma de suas formas, pela presença de disparos pós-sinápticos de baixa frequência por longos períodos de tempo. Sua evocação depende também da abertura de canais NMDA e da posterior entrada de cálcio na célula. O que difere entre a ativação de LTP ou LTD é a natureza do sinal de cálcio: um aumento grande e rápido da concentração de cálcio leva à LTP, enquanto que um aumento pequeno e lento leva a LTD.

A indução das formas de LTP e LTD mencionadas está relacionada, respectivamente, com a inserção e remoção de receptores AMPA no terminal pós-sináptico. Dois são os principais mecanismos de inserção e remoção desses canais, sendo que esses agem em diferente escalas de tempo. Em escalas de tempo mais curtas, LTP e LTD são efeitos do tráfego de canais AMPA. Com o influxo de cálcio causado pela abertura de canais NMDA, ocorre a ativação de proteínas cinase ou fosforilase (dependendo do tipo de sinal), as quais promovem, por meio da fosforilação ou desfosforilação de proteínas ainda desconhecidas (possivelmente os próprios receptores AMPA), a fusão ou a invaginação de vesículas contendo os receptores AMPA. Alterações nos pesos mais duradouras necessitam de síntese de novos receptores. Naturalmente, esse processo ocorre em uma escala de tempo mais longa e envolve cascatas de sinalização ainda desconhecidas.

Além das formas baseadas em frequência de disparos, LTP e LTD podem ser induzidas por meio das relações temporais entre os disparos dos neurônios pré e pós-sinápticos. A esse mecanismo de plasticidade foi atribuído um nome especial devido a sua grande contribuição para o aprendizado e memória, bem como sua ampla utilização na modelagem de redes neuronais. STDP (do inglês *Spike-Timing Dependent Plasticity*) trata-se de uma forma de aprendizado Hebbiano, no qual intensidades sinápticas são alteradas de acordo com as correlações entre os disparos dos neurônios pré e pós-sinápticos. Se os potenciais de ação ocorrem de maneira causal, ou seja, o neurônio pós-sináptico dispara após o pré-sináptico, a conexão é intensificada, caso seja anti-causal, a sinapse é atenuada. A detecção de disparos pós-sinápticos depende novamente de canais NMDA através de um processo chamado *backpropagation*. *Backpropagation* é um fenômeno em

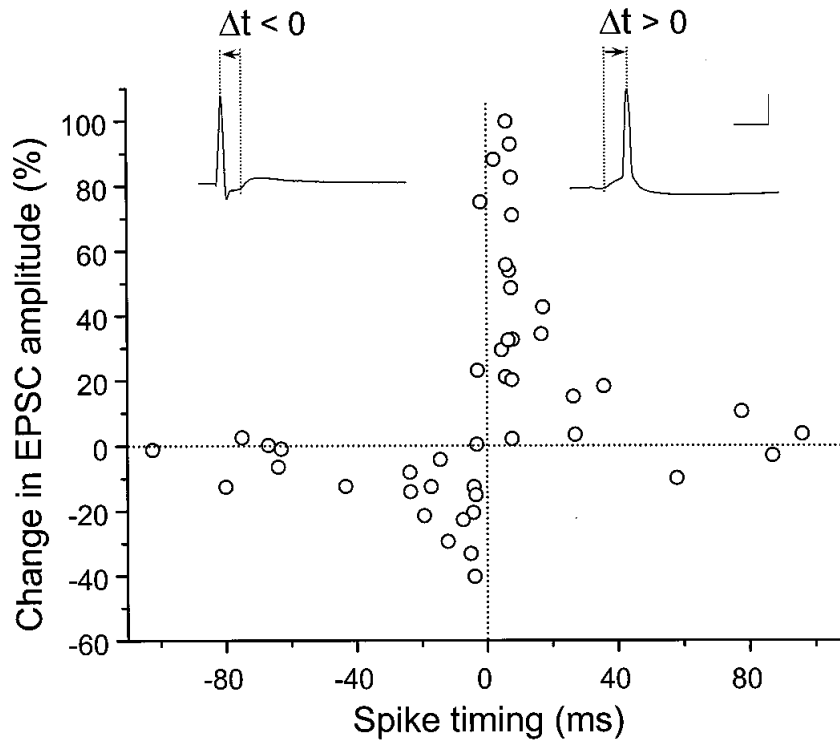


Figura 6 – Protocolo clássico de STDP (BI; POO, 1998).

que um potencial de ação é propagado tanto para seus terminais axonais, quanto para os seus dendritos. Essa propagação permite a despolarização da membrana e a abertura dos receptores NMDA na presença de glutamato.

Em um protocolo experimental típico de STDP, a ativação dos mecanismos plásticos da sinapse é dada pela apresentação de um disparo pós-sináptico antes ou logo após um disparo pré-sináptico (BI; POO, 1998). Esse processo é repetido de 60 a 100 vezes a uma frequência constante. A alteração da intensidade sináptica é então mensurada pela variação da inclinação inicial da curva do potencial pós-sináptico. O resultado de tal protocolo pode ser observado na figura 6.

Um dos primeiros modelos capaz de reproduzir tais resultados foi o proposto por Gerstner *et al* (GERSTNER *et al.*, 1996). Sua dinâmica depende apenas de duas variáveis: os tempos onde disparos pré-sinápticos ocorreram  $t_j$ , e os tempos dos disparos pós-sinápticos  $t_i$ . A alteração dos pesos sinápticos obedece a seguinte relação:

$$\Delta w_j = \sum_m^N \sum_n^N W(t_i^n - t_j^m), \quad (1.4)$$

onde a função  $W(x)$  é uma função que adequadamente represente os dados experimentais. A função mais comumente utilizada é a seguinte:



$$\begin{aligned} W(x) &= A_+ e^{-x/\tau_+} \quad \text{para } x > 0 \\ W(x) &= -A_- e^{x/\tau_-} \quad \text{para } x < 0 \end{aligned} \quad (1.5)$$

Devido a sua simplicidade, essa regra de aprendizagem é amplamente utilizada em modelos de redes neurais adaptativas.

Modelos biofísicos foram propostos ao longo do tempo. Entretanto, devido ao desconhecimento das rotas de sinalização envolvidas no processo de STDP, todos esses modelos atuam em um nível fenomenológico. Dentre esses modelos encontra-se o proposto por Shouval *et al.* (SHOUVAL; BEAR; COOPER, 2002). Seu modelo se baseia em 3 suposições: (1) cálcio é o sinal primário para a ativação dos mecanismos plásticos; (2) o influxo de cálcio se dá predominantemente através de receptores NMDA; (3) o *backpropagation* dendrítico gera uma longa cauda despolarizante. Com base nessas suposições, Shouval consegue reproduzir um conjunto de protocolos experimentais com sucesso. Subsequentemente, outros modelos foram propostos considerando outros tipos de condições, maior detalhamento, ou simplificações em modelos anteriores (GRAUPNER; BRUNEL, 2012; RUBIN *et al.*, 2005; LISMAN; ZHABOTINSKY, 2001).

### 1.2.3 Plasticidade homeostática

Aprendizados do tipo hebbiano como o STDP possuem um efeito inerentemente desestabilizante, pois formam essencialmente o que é conhecido como *feedback* positivo. *Feedback* positivo se diz respeito a um efeito que se retroalimenta, intensificando-se. Supondo a ocorrência de um disparo pré-sináptico seguido de um pós-sináptico, sobre a ação desse tipo de mecanismo de plasticidade, observamos o fortalecimento de tal conexão. Por consequência, disparos pré-sinápticos possuem maior probabilidade de acarretarem disparos pós-sinápticos, o que leva a maior correlação entre os disparos e a potenciação dessa sinapse, fechando o ciclo. De forma semelhante, disparos pós-sinápticos seguidos de pré-sinápticos enfraquecem a sinapse, fazendo-a tender a quiescência. Dessa forma, se faz necessário um tipo de mecanismo de aprendizado capaz de estabilizar tais sinapses. A esse mecanismo damos o nome de plasticidade homeostática, por extensão do conceito de homeostase amplamente empregado na biologia.

Uma ampla gama de evidências foi coletada em prol do conceito de plasticidade homeostática. Em culturas de neurônios corticais, foi observado que bloqueando-se farmacologicamente os estímulos à rede por tempo prolongado e posteriormente interrompendo esse bloqueio, a rede é levada a um estado de hiperexcitabilidade. Similarmente, reduzindo-se a inibição por meio do bloqueio de sinapses inibitórias acarreta inicialmente no aumento da atividade da rede, mas com o decorrer do tempo a atividade retorna aos níveis basais (TURRIGIANO *et al.*, 1998)[figura 7].

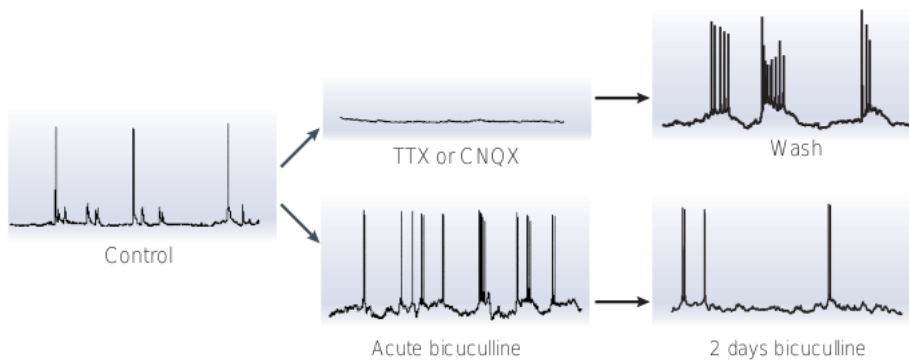


Figura 7 – Bloqueio da atividade por 2 dias com Tetrodoxina (TTX) ou CNQX leva a um estado de hiperexcitabilidade quando a cultura é lavada. Bloqueando-se sinapses inibitórias pela utilização de bicuculina, inicialmente acarreta em um aumento de atividade, mas após dois dias a atividade retorna a níveis basais.

O mecanismo de indução desse tipo de plasticidade ainda é pouco conhecido. Um parte desse desconhecimento se deve ao longo tempo necessário para que o processo decorra, e a dificuldade de se medir tal processo sem interferir no mesmo. Quanto a sua ação, sabe-se que grande parte de seus efeitos se deve a alterações no tráfego de receptores no terminal pós-sináptico (O'BRIEN *et al.*, 1998). Em sinapses neuromusculares, observou-se que mudanças na transmissão pré-sináptica contribuem para algumas formas de plasticidade homeostática (DAVIS; BEZPROZVANNY, 2001). Porém, para neurônios do sistema nervoso central a situação não é tão clara, havendo evidências mistas (TURRIGIANO *et al.*, 1998; THIAGARAJAN; PIEDRAS-RENTERIA; TSIEN, 2002).

Em modelagens computacionais, a plasticidade homeostática foi inicialmente estudada em redes com arquitetura *feedforward*. Esse tipo de arquitetura é caracterizado pela organização dos neurônios em camadas, sendo que cada camada se conecta somente com a próxima camada. Dessa forma, nesse tipo de rede não há recorrências. Atividade nesse tipo de rede depende de um ajuste fino nos pesos sinápticos, pois se o ganho entre uma camada e sua subsequente não for próximo da unidade, ou a atividade morre, ou perde sua especificidade. Formalmente, porém, o problema da propagação de atividade em uma rede *feedforward* é análogo ao problema da estabilização da atividade em redes recorrentes. A diferença está no fato de que a atividade se propaga temporalmente em redes recorrentes e não espacialmente como em redes *feedforward*.

Uma das primeiras implementações de plasticidade homeostática foi realizada por van Rossum *et al.* (ROSSUM; BI; TURRIGIANO, 2000), baseado no trabalho de Turrigiano *et al.*. Trata-se de uma regra multiplicativa que é construída sobre um ponto fixo de atividade  $A_{goal}$ , a qual recebe o nome de escalonamento sináptico (*synaptic scaling*).

A regra possui a seguinte forma:

$$\Delta W_{pre,pos} = \alpha[A_{goal} - A_{pos}(t)]W_{pre,pos} \quad (1.6)$$

$$A_i^{\tau+1} = A_i^{\tau} + \alpha_A[S_i^{\tau} - A_i^{\tau}], \quad (1.7)$$

onde  $A$  é a atividade média do neurônio  $i$  e  $S_i$  representa a presença ( $S_i^{\tau} = 1$ ) ou a ausência ( $S_i^{\tau} = 0$ ) de disparo na etapa  $\tau$ . Tal regra consegue adequadamente a convergência das atividades de cada neurônio da rede para o valor  $A_{goal}$  quando a topologia da mesma segue a estrutura *feedforward*. Todavia, em redes com alto grau de recorrência, a estabilidade não é alcançada. Isso se deve ao fato de a razão entre os pesos sinápticos das sinapses realizadas com um certo neurônio não se altera. Isso pode ser exemplificado na seguinte situação sugerida por Buonomano (BUONOMANO, 2005): considere uma pequena rede como representada na figura 8. supondo que inicialmente o peso sináptico  $w_1$  seja menor que o peso da conexão com  $B$  ( $w_2$ ), como  $w_1$  e  $w_2$  serão alterados sempre pelo mesmo fator, essa relação não será alterada. Entretanto, se é esperado que a rede convirja para um estado estável onde cada neurônio dispare uma vez em um determinado período,  $w_1$  necessita ser maior que  $w_2$ .

Tendo em vista esse problema, Buonomano propõe uma alteração na regra de modo a promover alterações na razão entre os pesos das sinapses realizadas com um determinado neurônio. A alteração consiste na adição de um termo correspondendo a atividade pré-sináptica, o que favorece a potenciação de sinapses com neurônios mais ativos. Desse modo, a regra adquire a seguinte forma:

$$\Delta W_{pre,pos} = \alpha A_{pre}(t)[A_{goal} - A_{pos}(t)]W_{pre,pos}. \quad (1.8)$$

Com essa alteração é possível estabilizar redes recorrentes em determinados casos. Porém, essa dependência pré-sináptica ainda não foi observada experimentalmente, gerando questionamentos sobre possíveis cenários de ocorrência.

## 1.3 Grafos

O estudo de redes e suas propriedades pertence principalmente a um ramo da matemática discreta intitulado teoria de grafos. Seu nascimento ocorreu com a publicação da solução do problema das pontes de Königsberg por Leonhard Euler em 1736, o qual consistia em achar um caminho que atravessa-se cada uma das pontes da cidade prussiana de Königsberg apenas uma vez. Euler mostrou em seu trabalho que tal caminho não existe. Um grande avanço na área ocorreu com a descoberta de grafos aleatórios e suas propriedades. Um grafo aleatório é caracterizado pela ocorrência de uma conexão entre

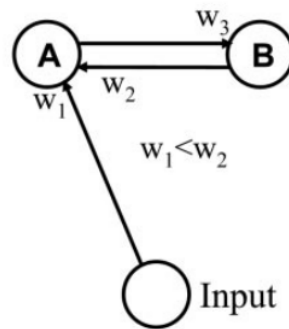


Figura 8 – *Toy model* que proporciona um exemplo de uma condição em que a atividade não converge (BUONOMANO, 2005).

dois vértices com probabilidade  $p$ . Entretanto, apesar do acréscimo de conhecimento sobre essas estruturas, diversos tipos de redes reais não podiam ser corretamente descritas por elas. Por exemplo, um fenômeno empírico que não podia ser explicado pelas estruturas até então conhecidas era o fato de que em redes esparsas (poucas conexões em relação ao número de unidades na rede) e com conexões primariamente locais, as distâncias entre duas unidades era muito menor que o esperado.

Uns dos primeiros a descrever uma rede capaz de reproduzir algumas das propriedades observadas em vários tipos de redes naturais foi Duncan Watts e Steven Strogatz (WATTS; STROGATZ, 1998). Para isso, eles construíram uma rede com formato de anel onde cada nodo faz conexão com os  $k$  vizinhos mais próximos. Então, sobre essa rede, conexões foram escolhidas com uma probabilidade  $p$  para serem refeitas com um outro nodo aleatório da rede. Foi observado para essa rede que para valores de  $p$  perto de zero, o caminho mínimo entre vértices é pequeno como em uma rede aleatória e existe um alto grau de conexões locais como em redes regulares. Essas redes ficaram conhecidas como *small world networks*, sendo encontradas em diversas situações naturais como no sistema nervoso de *C. elegans*, ou redes sociais de atores.

A segunda grande descoberta na área veio de Barabasi e Alberts (BARABÁSI; ALBERT, 1999). Seu trabalho propõe um modelo de rede o qual considera preferencialidade nas conexões, de forma que a rede perde sua homogeneidade quando a distribuição de conexões. Em específico, Barabasi e Alberts constroem uma rede onde os vértices com maior número de conexões são mais prováveis a receber novas conexões. A distribuição das conexões nessa rede obedece, então, uma lei de potência com forma  $P(k) = k^{-1/a}$ . Redes desse tipo não possuem escala, sendo então chamadas *scale-free networks*. Exemplos desse tipo de rede são a internet, rede de colaboração entre cientistas, etc.

### 1.3.1 Conceitos e medidas básicas em grafos

Falaremos agora sobre alguns conceitos básicos utilizados no trabalho.

Um grafo é uma representação matemática de uma rede, consistindo em uma coleção de vértices e arcos (conexões entre vértices). Grafos são tipicamente representados matematicamente através de uma matriz de adjacência. Em um grafo binário, um arco entre um vértice  $i$  e um  $j$  é representado por  $A_{ij} = 1$ . Caso não haja conexão,  $A_{ij} = 0$ . Para um grafo com pesos, o valor  $A_{ij}$  corresponde ao peso do arco entre os vértices  $i$  e  $j$ . Além disso um grafo pode ter conexões simétricas, ou seja,  $A_{ij} = A_{ji}$  para todo par  $ij$ ; ou pode ser um grafo direcional, onde  $A_{ij}$  pode diferir de  $A_{ji}$ . Como no presente trabalho os grafos tratados são todos grafos com pesos e direcionais, as medidas apresentadas considerarão apenas esse caso.

Vértices em grafos direcionais recebem e fazem conexões com outros vértices. O número de arcos que incidem sobre um vértice é o grau de entrada desse vértice. Similarmente, o número de arcos que saem de um vértice é o grau de saída desse vértice. Dessa forma,  $P(k_{in})$  e  $P(k_{out})$  são as distribuições dos graus de entrada e de saída, respectivamente.

Duas são as principais medidas que caracterizam a estrutura de uma rede. Elas são o caminho mínimo médio, e o coeficiente de clusterização. O caminho mínimo médio é, como o próprio nome indica, a média dos menores caminhos entre todos os pares de vértices da rede. No caso de redes neuronais, como um maior peso na conexão entre dois neurônios corresponde a uma maior influência de um neurônio sobre o outro, ao invés de se utilizar o peso para calcular o caminho mínimo, utiliza-se o inverso do dele. Ou seja, para um caminho  $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$ , o distância seria descrita pela seguinte soma:

$$\frac{1}{A_{12}} + \frac{1}{A_{23}}. \quad (1.9)$$

Assim, o caminho mínimo médio tem a seguinte forma:

$$L = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i,j \in N, i \neq j} d_{ij}, \quad (1.10)$$

onde  $d_{ij}$  é a menor soma do inverso dos pesos dos arcos que levem de  $i$  até  $j$ , conforme demonstrado acima.

O coeficiente de clusterização é uma medida de agrupamento dos vértices. Em grafos binários simétricos, o coeficiente de clusterização de um vértice  $i$  com grau  $k_i$  (como o grafo é simétrico,  $k_{in} = k_{out}$ ) é definido como a razão dos arcos  $e_i$  existentes entre os vizinhos de  $i$  pelo máximo de número possível de arcos entre eles. Assim, temos:

$$c_i = \frac{2e_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (1.11)$$

e o coeficiente global é

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N c_i. \quad (1.12)$$

Para grafos direcionais com pesos é necessário fazer uma adaptação a prescrição anterior. Algumas alternativas foram propostas, sendo a usada nesse trabalho proposta por Fagiolo (FAGIOLO, 2007). Em sua adaptação, ele considera um peso máximo para os arcos e normaliza o coeficiente para um vértice  $i$  da seguinte maneira:

$$c_i = \frac{e_i}{k_i(k_i - 1)w_{max}}. \quad (1.13)$$

Além disso, o termo 2 na frente de  $e_i$  não se faz necessário devido a perda de simetria das conexões, de modo que o número máximo de conexões é  $N(N - 1)$  ao invés de  $N(N - 1)/2$ . O coeficiente global é calculado da mesma maneira.

### 1.3.2 Dinâmica de redes neuronais e grafos

Nas últimas décadas, as descobertas em teoria de grafos vem sendo utilizadas para investigar propriedades de redes neuronais e influências de diversas arquiteturas sobre sua dinâmica. Estudos desse tipo procuraram verificar influências em efeitos como sincronização de redes ou de neurônios, regimes de oscilação, distribuição de disparos em redes, etc. Tais propriedades possuem direta relação com questões como o armazenamento e a codificação de informações, bem como possui aplicações em problemas médicos como o entendimento da epilepsia.

Roxin *et al.* estudaram esses efeitos (ROXIN; RIECKE; SOLLA, 2004). Nesse trabalho, foi construída uma rede com neurônios excitatórios de integração e disparo e topologia *small world*. Foi observado que para valores baixo de  $p$  estímulos de curta duração resultavam em atividade autossustentável ou em uma breve resposta. Valores de  $p$  altos geravam respostas longas e desordenadas.

Introduzindo neurônios inibitórios na rede, Shin e Kim estudaram uma rede composta de 1000 neurônios de FitzHugh-Nagumo (SHIN; KIM, 2006). Partindo de condições iniciais aleatórias e utilizando STDP como mecanismo plástico, Shin e Kim observaram que a rede se organizava para estruturas *small world* e *scale-free*, mantendo um balanço entre excitação e inibição.

Roxin, em 2011 (ROXIN, 2011), observou alterações nos regimes e distribuições de disparos em redes de neurônios de integração e disparo frente a variação da homogeneidade dos graus de entrada e de saída desses neurônios. Em sua rede, ele interpolou uma distribuição binomial e uma lei de potência para gerar a distribuição de graus da rede. Foi observado que para algumas situações a rede apresentava um padrão oscilatório de disparos enquanto que para outras esse comportamento desaparecia.

Litwin-Kumar e Doiron (LITWIN-KUMAR; DOIRON, 2012) estudaram o comportamento de uma rede de neurônios de integração e disparo com componente oscilatório variando o grau de clusterização. Nesse estudo, foi observado que, mesmo para baixos

valores de clusterização, clusters de neurônios apresentavam diferentes regimes de disparos sendo eles rápidos ou lentos. Os clusters também entravam ou saíam espontaneamente desses regimes.

Quanto a relação entre estabilidade e estrutura em redes, poucos foram os estudos que adereçaram esse assunto. Liu e Buonomano ([LIU; BUONOMANO, 2009](#)) em parte de seu artigo observaram que a medida que suas redes são treinadas com mais condições iniciais, o nível de recursividade da rede aumenta e sua estabilidade decai. Em uma rede com atividade contínua, Laje e Buonomano ([LAJE; BUONOMANO, 2013](#)) verificaram que redes treinadas e com atividade estável possuíam distribuições de coeficientes de clusterização com cauda mais longa que suas contrapartes não treinadas.

Outros diversos estudos foram publicados analisando efeitos na dinâmica de redes neuronais e diferentes arquiteturas. Uma boa revisão pode ser vista em ([STAM; REIJNEVELD, 2007](#)).





## 2 Objetivos

O trabalho aqui apresentado tem como objetivos:

- Encontrar valores de clusterização na construção das redes que forneçam melhores estruturas no que diz respeito a estabilização da atividade dessas.
- Encontrar distribuições de graus de entradas que melhor estabilizem as redes.
- Buscar correlações estruturais que contribuam para o alcance da homeostase.
- Analisar as distribuições de algumas propriedades de rede de forma a obter mais informações sobre as estruturas geradas pelas regras de aprendizado.



## 3 Materiais e Métodos

Todas simulações realizadas foram feitas com códigos próprios em linguagem C, sendo os scripts e o tratamento de dados implementados em python. Neurônios foram modelados como um único compartimento, sendo esse compartimento uma unidade de integração e disparo, interagindo por meio de sinapses dinâmicas. Redes foram construídas utilizando 500 neurônios desse tipo, sendo 80% (400) desses neurônios excitatórios, e 20% (100) inibitórios. Em um caso específico, a rede foi construída utilizando 1000 neurônios, mantendo-se a mesma proporção de neurônios excitatórios e inibitórios. As conexões entre as unidades dependem da arquitetura utilizada. A dinâmica da rede foi separada em duas escalas de tempo: uma correspondendo a dinâmica da atividade da rede, e outra correspondendo a atualização dos pesos sinápticos. Consideramos uma parte de dinâmica seguida de uma de atualização de pesos como uma etapa.

### Dinâmica neuronal e sinapses

Neurônios foram modelados como unidades de integração e disparo, utilizando a prescrição de Carnevale e Hines ([CARNEVALE; HINES, 2002](#)):

$$\tau \frac{dv}{dt} = -v + w \sum_k \delta(t - t_k^{spk} - t_k^{delay}), \quad (3.1)$$

sendo  $v$  o potencial de membrana do neurônio,  $\tau$  a constante de tempo de descarga da membrana,  $w$  o peso da conexão,  $t_k^{spk}$  o tempo de disparo do neurônio pré-sináptico  $k$ ,  $t_k^{delay}$  o tempo de atraso entre um disparo e a transferência de carga, e  $\delta$  é a função delta de Dirac. Dessa forma, a transferência de carga entre um neurônio e outro é instantânea. Neurônios que disparam passam por um período refratário no qual não podem disparar, aqui estabelecido como 3ms para excitatórios e 1ms para inibitórios.

A vantagem desse modelo é a existência de solução analítica. Desse modo, não foi necessário a utilização de nenhuma técnica de integração numérica, sendo os tempos de disparo calculados de forma exata.

O potencial de equilíbrio de cada neurônio foi fixado em -60mV. Limiares de disparo foram retirados de uma distribuição normal com média -40 para neurônios excitatórios e -45 para inibitórios, sendo a variância para ambos os casos 5% da média. Constantes de tempo receberam valores de 30ms e 10ms para neurônios excitatórios e inibitórios, respectivamente.

Não utilizamos plasticidade de curta duração nas simulações. Buonomano ([BUONOMANO, 2005](#)) observou em seu trabalho que a implementação ou não de regras de plasticidade de curta duração não alteram significativamente a dinâmica da rede.

## Plasticidade homeostática

Como modelo de plasticidade homeostática, utilizamos *Presynaptic-dependent synaptic scaling* (PSD) conforme proposto por Buonomano (BUONOMANO, 2005):

$$W_{ij}^{\tau+1} = W_{ij}^{\tau} + \alpha_W A_j^{\tau} (A_{goal} - A_i^{\tau}) W_{ij}^{\tau}. \quad (3.2)$$

$W_{ij}^{\tau}$  é a matriz de pesos sinápticos na etapa  $\tau$ .  $\alpha_W$  é a taxa de aprendizado, fixada em 0,01.  $A_{goal}$  foi fixado em 1 para a neurônios excitatórios e 2 para inibitórios. A atividade média  $A_i^{\tau}$  do neurônio  $i$  na etapa  $\tau$  é dada por

$$A_i^{\tau+1} = A_i^{\tau} + \alpha_A [S_i^{\tau} - A_i^{\tau}], \quad (3.3)$$

onde  $\alpha_A = 0,05$  define a integração da atividade entre etapas, e  $S_i^{\tau}$  é o número de disparos do neurônio  $i$  na correspondente etapa.

## Spike-Timing Dependent Plasticity

STDP foi implementado conforme proposto por van Rossum (ROSSUM; BI; TURRIGIANO, 2000):

$$W_{ij}^{\tau+1} = W_{ij}^{\tau} + W_{ij}^{\tau} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J F(t_i - t_j). \quad (3.4)$$

onde

$$F(\Delta t) = \begin{cases} c_p \cdot e^{-\Delta t / \tau_p}, & \Delta t > 0 \\ c_d \cdot -e^{\Delta t / \tau_d}, & \Delta t \leq 0 \end{cases} \quad (3.5)$$

com  $\Delta t = t_{pos}^{spk} - t_{pre}^{spk}$ . STDP foi aplicada somente para sinapses entre neurônios excitatórios.

## Treinamento

As redes foram treinadas com 1 ou 2 condições iniciais. Cada condição inicial é definida como um conjunto de 20 neurônios que disparam no tempo zero de cada etapa. As condições iniciais são apresentadas sequencialmente no processo de treinamento. O número de etapas apresentadas é definido pelo número de condições iniciais com as quais pretende-se treinar a rede. Mas especificamente, o número de etapas é igual a  $1500p$ , sendo  $p$  o número de condições iniciais. Para extração de dados, 500 etapas adicionais são realizadas.

## Arquiteturas

Para a construção da rede, foram consideradas diversas arquiteturas. Todas as redes foram construídas sobre uma estrutura básica em forma de anel. Cada neurônio excitatório é posto sobre esse anel em intervalos de espaçamento iguais, sendo o atraso entre suas interações proporcionais a esse espaçamento. O número de conexões entre neurônios

excitatórios e inibitórios  $k_{in}^{EI}$ , inibitórios e excitatórios  $k_{in}^{IE}$ , inibitórios e inibitórios  $k_{in}^{II}$  foi mantido constante em todas as redes consideradas, sendo  $k_{in}^{EI} = k_{in}^{IE} = k_{in}^{II} = 5$  para as redes com 500 neurônios e  $k_{in}^{EI} = k_{in}^{IE} = k_{in}^{II} = 12$  para redes com 1000 neurônios.

Variamos inicialmente a distribuição dos graus de entrada dos neurônio excitatórios em conexões excitatório-excitatório  $k_{in}^{EE}$ . Para isso, consideramos uma distribuição híbrida com a seguinte forma:

$$k_{in}^{EE} = q_{in}k^{bin} + (1 - q_{in})k^{pow}, \quad (3.6)$$

onde  $k^{bin}$  e  $k^{pow}$  são valores retirados de uma distribuição binomial com média  $0,06N$  ( $N$  é o número de neurônios da rede) e uma lei de potência, respectivamente.  $q_{in}$  é um parâmetro utilizado para interpolar as distribuições, sendo variado entre simulações. Desse modo, conseguimos construir redes com diferentes graus de homogeneidade (relativo aos graus de entrada de cada neurônio), bem como diferentes médias nas distribuições. Exemplos de três distribuições podem ser vistos na figura 9.

A variação da clusterização na construção da rede foi feita do seguinte modo:  $k_{in}^{EE}$  foi retirado de uma binomial com média  $0,05N$  sendo que uma fração dessas conexões foi forçada com os vizinhos mais próximos na estrutura circular. Para isso, utilizamos um parâmetro de construção  $\lambda$  o qual indica a fração de conexões forçadas. Variando esse parâmetro podemos gradativamente alterar a estrutura da rede conforme a figura 10.

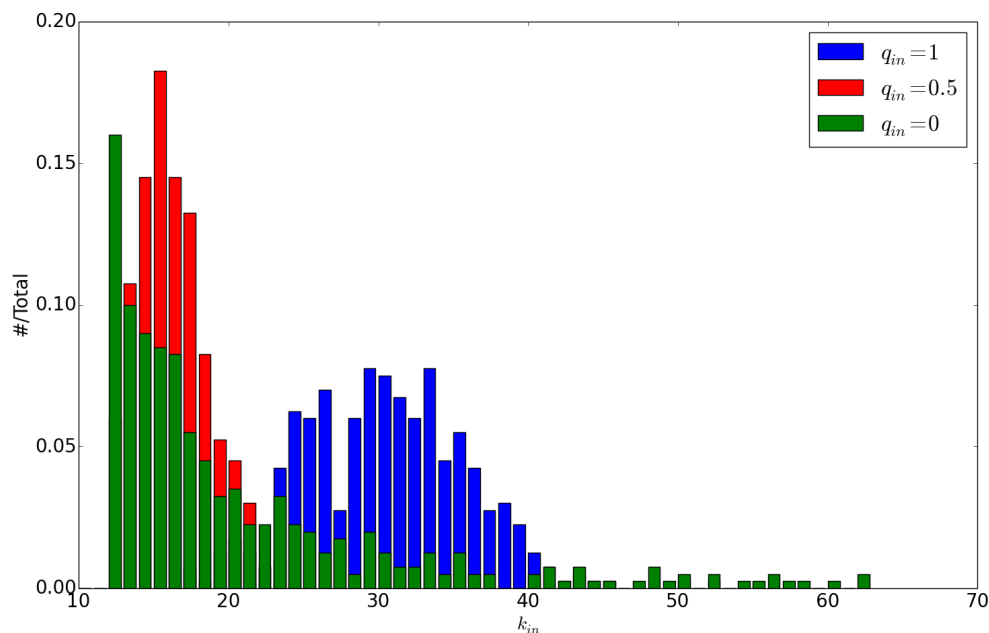


Figura 9 – Distribuição de graus de entrada para 3 casos. Azul corresponde a uma distribuição binomial, vermelho uma mescla de binomial e lei de potência e em verde uma lei de potência

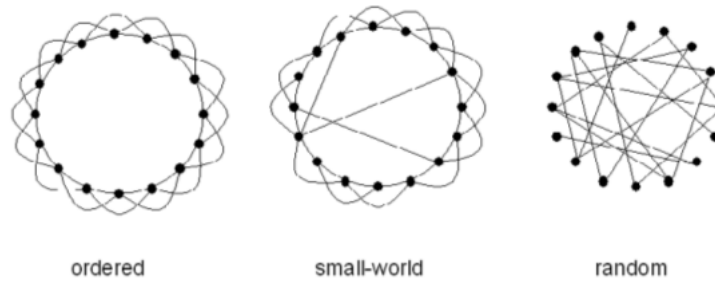


Figura 10 – Estrutura da rede conforme varia-se  $\lambda$ . A mais a esquerda representa uma rede ordenada com  $\lambda = 1$ . A mais a direita representa aleatória com  $\lambda = 0$ . Retirado de (STAM; REIJNEVELD, 2007)

## Análise de estabilidade

A estabilidade da rede foi aferida observando a sua atividade média  $\langle A \rangle$  dada a apresentação de um certo número de condições iniciais previamente treinadas, sendo o treinamento feito de modo intercalado. Sobre a média foi calculado o desvio padrão utilizando medidas de 500 etapas após o treinamento com  $1500p$  etapas totais. Repetindo esse processo para 10 simulações, foi então calculado a média e o desvio dos desvios da atividade previamente calculados.

## Correlações estruturais

Além das relações entre arquitetura e estabilidade da rede, foram averiguadas as correlações entre as estruturas de grafos formadas na rede e o desvio padrão da atividade. Para cada caso avaliado, foram executadas 10 simulações para coletar os dados necessários ao cálculo de correlação. As correlações foram calculadas através do coeficiente de Pearson.

Primeiramente, foi calculada a correlação entre o desvio padrão da atividade e o caminho mínimo médio. O cálculo do caminho mínimo médio foi realizado utilizando o algoritmo de Dijkstra (BONDY; MURTY, 2008), sendo o algoritmo implementado sobre o inverso dos pesos  $1/w$ . A partir da matriz de caminhos mínimos gerada, calcula-se a média para a rede, considerando apenas neurônios excitatórios.

Foi também verificado a correlação com um índice de recursividade, definido como a média do caminho mínimo de um nó consigo mesmo. Esse índice foi calculado com base na matriz gerada pelo algoritmo de Dijkstra, fazendo a média da diagonal principal.

Como terceira medida foi calculada a correlação com o coeficiente de clusterização da rede. Para a normalização do coeficiente, foi utilizado o peso máximo das conexões, definido como 12.

Por último, foi verificado a correlação do desvio da atividade com a média da

distribuição de pesos da rede. A média foi calculada com base na matriz de peso  $W_{ij}$  gerada pelo treinamento da rede.





## 4 Resultados

### 4.1 Atividade e estabilidade

Inicialmente, foi de interesse do trabalho reproduzir alguns dos resultados obtidos por Buonomano (BUONOMANO, 2005). Um deles foi a estabilização da atividade em um disparo por etapa, em uma rede com distribuição de graus binomial. Como observado na figura 11a, a rede atinge a estabilidade após cerca de 900 etapas. Também é interessante o primeiro platô que ocorre em torno do etapa 400. Esse comportamento foi observado em todas simulações, por volta do mesmo intervalo de etapas e por volta do mesmo valor de atividade (500). Esse comportamento decorre do aumento da inibição que ocorre quase simultaneamente a ocorrência do platô, o que diminui momentaneamente o aumento da atividade excitatória. A atividade inibitória também se estabiliza em sua atividade alvo ( $A_{goal} = 2$ ).

Uma outra forma de se observar a atividade da rede é através da distribuição de disparos em uma etapa. A figura 11b apresenta um *scatter plot* dos disparos ordenados pelo tempo em que estes ocorreram. Índices de 0 a 400 correspondem a neurônios excitatórios, enquanto que os demais são inibitórios. O hiato inicial deve-se aos atrasos associados às transferências de carga entre um neurônio e outro. Pode-se observar uma duração da atividade de cerca de 70ms, o que se mantém nas demais simulações utilizando uma condição inicial. Observa-se também uma maior concentração de disparos entre 20 e 40ms, sendo a taxa de disparos da rede nesse intervalo aproximadamente constante (inclinação

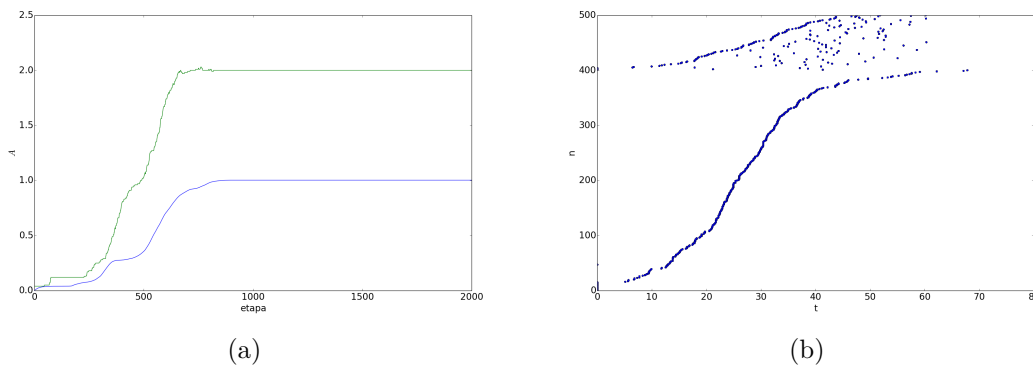


Figura 11 – (a) Atividade dos neurônios excitatórios (azul) e inibitórios (verde) de uma rede de 500 neurônios durante o treinamento com uma condição inicial. (b) *Scatter plot* dos disparos da rede. No eixo y, neurônios com índice de 0 a 400 correspondem a neurônios excitatórios enquanto que de 400 a 500 são inibitórios. Neurônios estão ordenados por tempo de disparo.

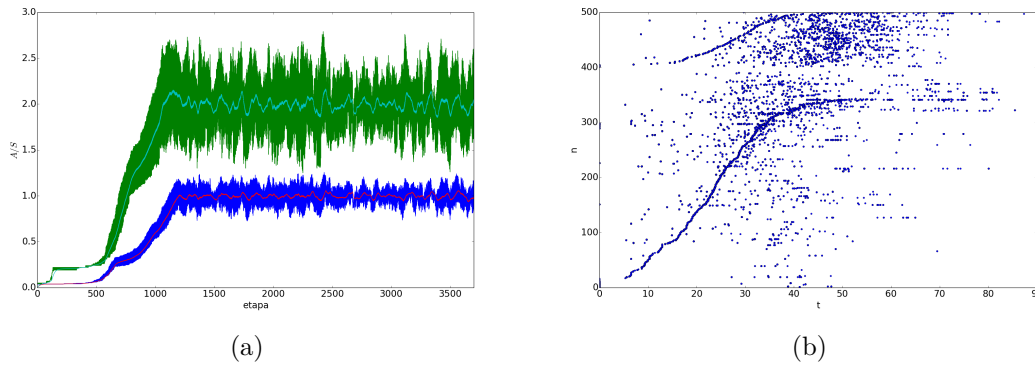


Figura 12 – (a) Média de disparos por trial dos neurônios excitatórios (azul) e inibitórios (verde) de uma rede de 500 neurônios durante o treinamento com duas condições iniciais. A linha suavizada é a atividade  $A$  da rede em cada etapa. (b) *Scatter plot* dos disparos da rede. No eixo  $y$ , neurônios com índice de 0 a 400 correspondem a neurônios excitatórios enquanto que de 400 a 500 são inibitórios. Neurônios estão ordenados por tempo de disparo.

aproximadamente constante). Além disso, os disparos tornam-se mais escassos no final da etapa. A distribuição de disparos inibitórios é um pouco mais homogênea que os disparos excitatórios, o que faz sentido devido a sua função de controle.

Esses resultados são coerentes com os resultados apresentados por Buonomano (BUONOMANO, 2005), com uma pequena diferença na duração das etapas. Isso se deve provavelmente às interações sinápticas que no nosso caso acontecem instantaneamente após o atraso estabelecido.

Para duas condições iniciais a situação muda de figura. A atividade da rede torna-se significativamente mais instável, com média de disparos excitatórios oscilando bruscamente através das etapas [figura 12a]. As flutuações na atividade são ainda maiores para neurônios inibitórios, exibindo amplitudes de cerca de 0.6 nesse caso específico. A distribuição de disparos reflete essa instabilidade [figura 12b]. Apesar de manter uma certa estrutura na sequência de disparos, diversos neurônios disparam fora dessa estrutura. É possível observar também alguns neurônios que disparam de maneira sequencial em curtos intervalos de tempo o que acarreta no aumento da média de disparos da rede e da atividade. Neurônios inibitórios sofrem o mesmo problema em um maior grau, de modo que perde-se quase que por completo qualquer estrutura nos disparos após 40ms.

Esse cenário piora rapidamente com o aumento do número de condições iniciais treinadas. Nessas situações a rede oscila entre estados em que a atividade explode e estados em que praticamente não ocorrem disparos, perdendo qualquer tipo de capacidade computacional.

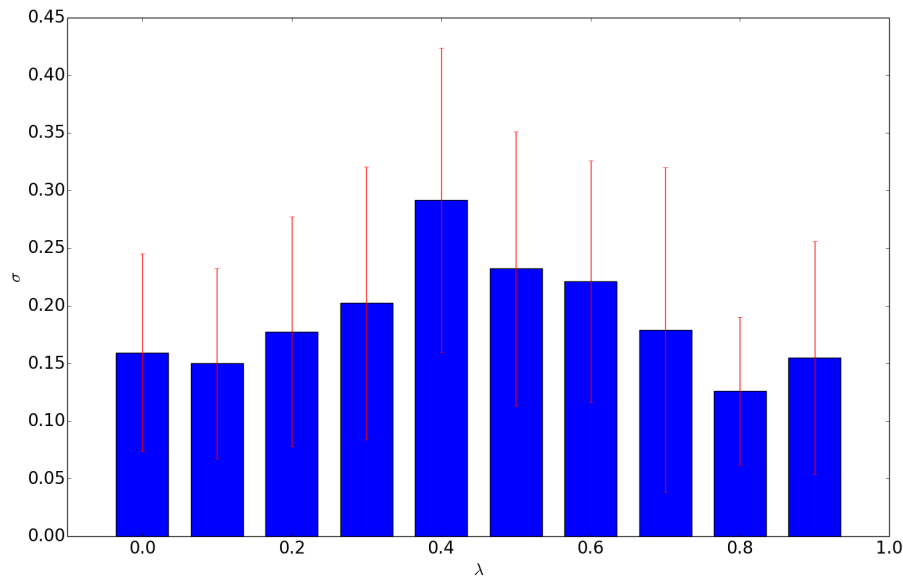


Figura 13 – Flutuação da atividade de rede para diferentes  $\lambda$ 's.  $\sigma$  foi calculado sobre um intervalo de 500 etapas. Barras de erro representam o desvio padrão de  $\sigma$  calculadas a partir de 10 simulações com diferentes condições iniciais.

## 4.2 Variação da clusterização

Para ver se existe alguma preferencialidade na topologia da rede quanto à estabilidade, variamos, inicialmente, a clusterização utilizando o parâmetro  $\lambda$  como descrito nos materiais e métodos. Utilizamos valores de  $\lambda$  indo de 0 até 0,9 em intervalos de 0,1. Observamos pelos dados [figura 13] que nenhum dos valores do parâmetro de clusterização  $\lambda$  influencia na estabilidade da rede, exceto pelo pico em  $\lambda = 0,4$ . Uma possível causa de instabilidade à medida que se aumenta o valor de  $\lambda$  está no alto grau de interconexão dos grupos formados. Grupos assim podem tornar-se mais sensíveis as alterações nos pesos.

De modo a verificar se o alto grau de clusterização nas redes com maiores valores de  $\lambda$  contribui para seus baixos níveis de estabilidade, normalizamos os pesos das conexões pertencentes ao cluster. Mais especificamente, para cada conexão que um neurônio recebe dos seus  $\lambda k_{in}$  vizinhos mais próximos, dividimos o valor do peso por  $\lambda k_{in}$ , bem como dividimos seus incrementos  $\Delta w$  pelo mesmo valor. Como pode-se observar na figura 14, ocorreu uma homogeneização dos valores de estabilidade, desaparecendo a elevação perto de  $\lambda = 0,4$ .

Uma característica notável em ambos os casos apresentados é o alto grau de variação de  $\sigma$  caracterizado pela larga barra de erro. Além de indicar a ausência de influência do parâmetro de construção, também indica uma certa incapacidade das regras de aprendizado utilizadas para convergir a atividade ao valor estabelecido.

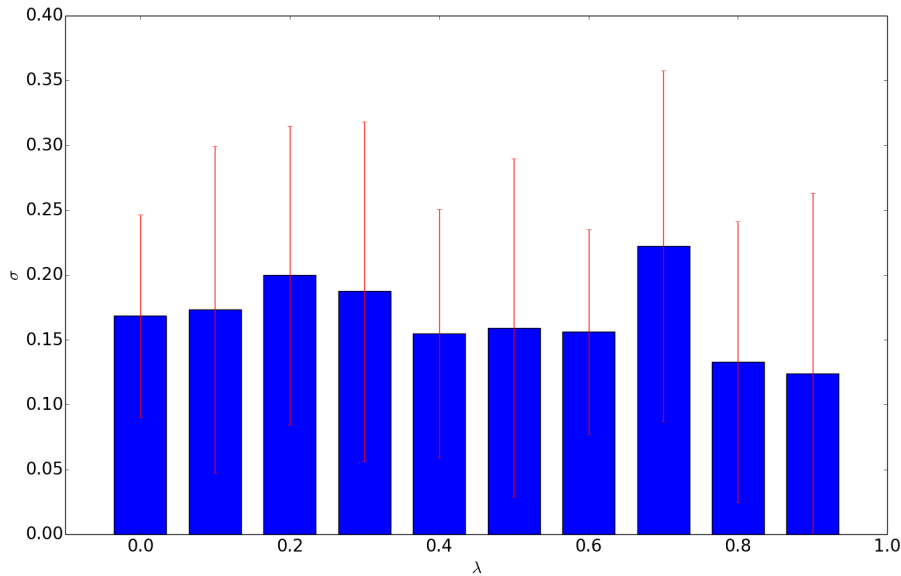


Figura 14 – Flutuação da atividade para diferentes  $\lambda$ 's em uma rede cujos pesos foram normalizados pelo número de componentes do cluster  $\lambda k_{in}$ . Barras de erro representam o desvio padrão de  $\sigma$  calculadas a partir de 10 simulações com diferentes condições iniciais.

### 4.3 Variação dos graus de entrada

Procuramos verificar se a distribuição de graus de entrada altera de alguma forma a estabilidade da rede. Para isso, interpolamos duas distribuições através de um parâmetro  $q_{in}$  conforme descrito anteriormente. Utilizamos valores de  $q_{in}$  indo de 0 até 1 em intervalos de 0,1. Observando os resultados [figura 15], notamos valores de  $q_{in}$  que se destacam. Em especial, para  $q_{in} = 0,8$  houve uma notável melhora na estabilidade da rede e um menor nível de oscilação nos valores de  $\sigma$ . Isso nos indica uma estrutura de conexões preferencial não completamente homogênea, com uma cauda da distribuição de graus de entrada levemente alongada. Novamente, observa-se um alto nível de flutuação nos resultados.

### 4.4 Estabilidade em redes com 1000 neurônios

Uma possível causa para as flutuações observadas pode ser o tamanho da rede empregada. Para saber como a estabilidade escala com o aumento do tamanho da rede, fizemos as medidas anteriores para uma rede com o dobro de neurônios. Assim, variamos o parâmetro  $\lambda$  para verificar a influência da clusterização [figura 16] e o parâmetro  $q_{in}$  para avaliar a influência da heterogeneidade dos graus de entrada [figura 17]. Novamente, observamos nenhuma alteração na estabilidade. Flutuações entre simulações com mesmo parâmetro continuaram altas, independente do aumento do tamanho da rede.

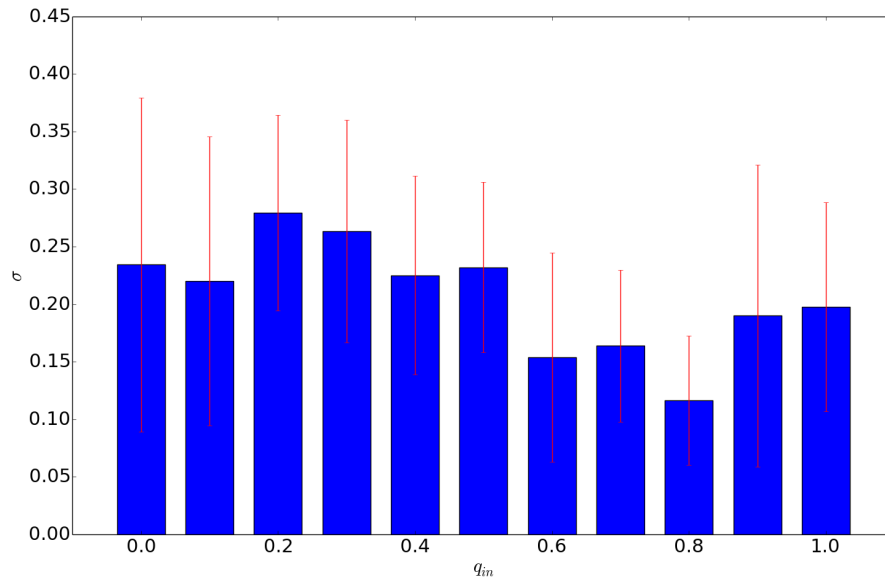


Figura 15 – Gráfico de barras indicando a estabilidade da rede em função do parâmetro de interpolação  $q_{in}$ . Maiores valores de  $q_{in}$  indicam uma distribuição mais próxima de uma binomial, enquanto que menores valores de  $q_{in}$  indicam uma distribuição mais próxima de uma lei de potência. Barras de erro representam o desvio padrão de  $\sigma$  calculadas a partir de 10 simulações com diferentes condições iniciais.

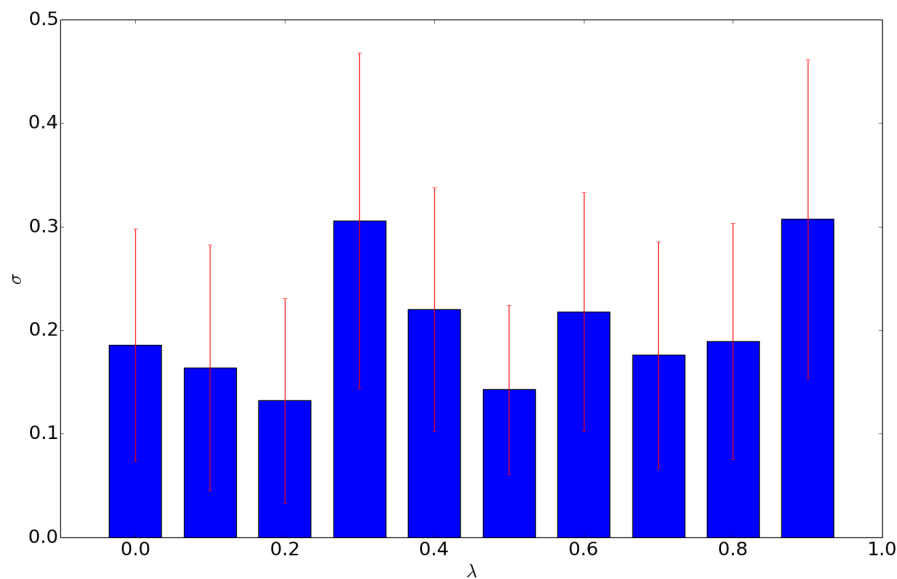


Figura 16 – Flutuação da atividade de uma rede de 1000 neurônios para diferentes valores de  $\lambda$ . Barras de erro representam o desvio padrão de  $\sigma$  calculadas a partir de 10 simulações com diferentes condições iniciais.

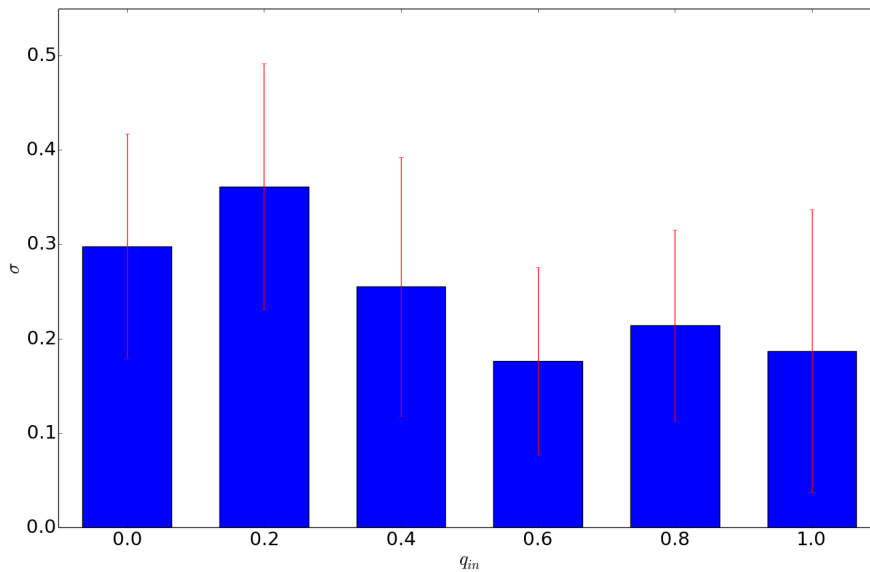


Figura 17 – Estabilidade da rede em função do parâmetro de interpolação  $q_{in}$  para uma rede com 1000 neurônios. Barras de erro representam o desvio padrão de  $\sigma$  calculadas a partir de 10 simulações com diferentes condições iniciais.

Com base nos resultados apresentados até o momento nota-se que a atividade de algumas redes oscila com menor amplitude do que em outras. Isso indica que algumas configurações de conexões e pesos leva a atividades mais estáveis que outras. As observações com base em parâmetros de construção feitas até agora desconsideram a estrutura de pesos bem como a evolução da rede para atingir essa estrutura. Dessa forma, para que a rede alcance a homeostase, é necessário primeiro averiguar que propriedade ou, o que é mais provável, conjunto de propriedades correlaciona com menores valores de  $\sigma$ .

## 4.5 Correlações estruturais

Conforme descrito acima, nas diferentes simulações realizadas houve diferentes níveis de estabilidade nas redes. Tentamos verificar se algumas propriedades globais da rede correlacionam de alguma maneira com o grau de estabilidade alcançado pela mesma. As propriedades analisadas foram o caminho mínimo médio  $L$  (também chamado de distância característica), o índice de recursividade definido como a média da diagonal principal da matriz de caminhos mínimos, o coeficiente de clusterização  $C$  e a média da distribuição de pesos.

Primeiramente analisamos a correlação do caminho mínimo médio  $L$  com desvio padrão da atividade  $\sigma$  em uma rede com distribuição de graus binomial com média 25 e  $\lambda = 0$ . Valores baixos de  $L$  indicam uma maior facilidade de informações viajarem de um nó a um outro qualquer. No nosso caso, caminhos menores estão associados a conexões mais

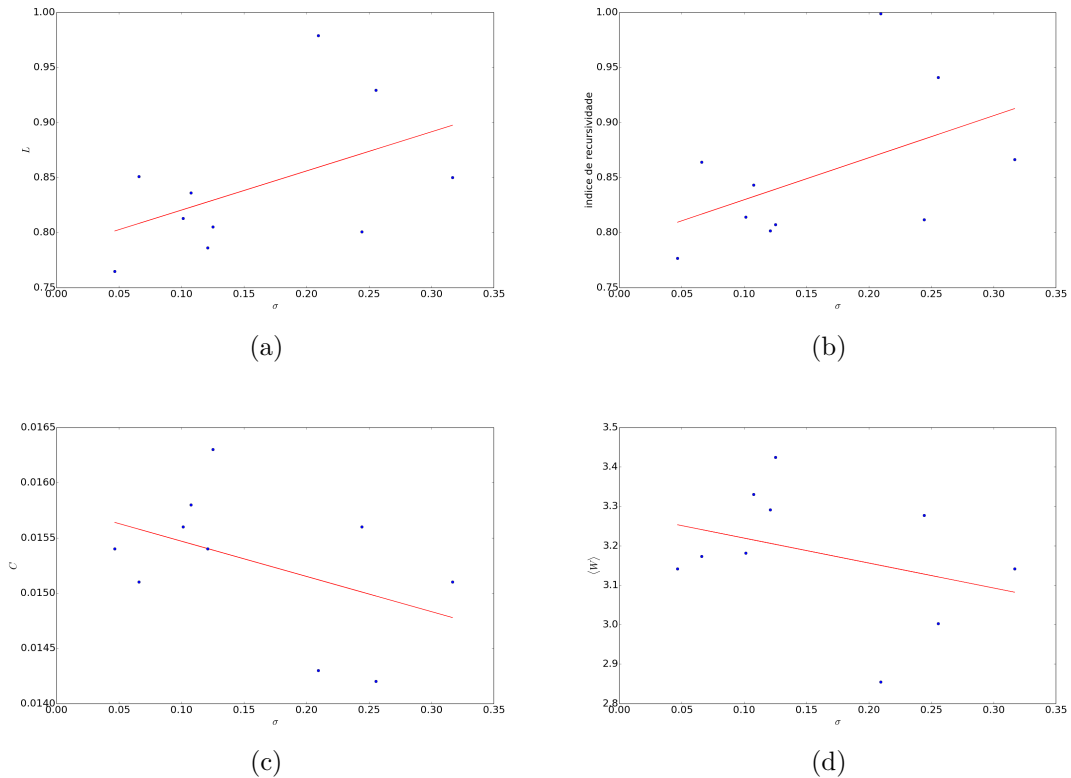


Figura 18 – (a) Correlação entre o caminho mínimo médio da rede  $L$  e o desvio padrão da atividade  $\sigma$  ( $r = 0,48$  e  $p\text{-valor}=0,15$ ). (b) Correlação entre o índice de recursividade e o desvio padrão da atividade  $\sigma$  ( $r = 0,50$  e  $p\text{-valor}=0,14$ ). (c) Correlação entre o coeficiente de clusterização médio  $C$  e o desvio padrão da atividade  $\sigma$  ( $r = -0,45$  e  $p\text{-valor}=0,19$ ). (d) Correlação entre o a média da distribuição dos pesos e o desvio padrão da atividade  $\sigma$  ( $r = -0,35$  e  $p\text{-valor}=0,32$ ). Todos valores foram calculados utilizando o coeficiente de correlação de Pearson.

fortes entre neurônios e a uma maior contribuição para a geração de disparo. Além disso, maior conectividade contribui para diminuir o caminho mínimo. Analisando a figura 18a, nota-se uma certa tendência a maiores valores de  $\sigma$  estarem associados a maiores valores de  $L$ , porém essa aparente tendência não possui significância estatística ( $p\text{-valor} \gg 0,01$ ) e essa significância cai ainda mais com o maior número de condições iniciais [dados não mostrados].

Uma outra propriedade da rede analisada foi o índice de recursividade. Esse índice nos fornece uma medida da quantidade de ciclos presentes na rede e de quão forte eles são. Liu e Buonomano (LIU; BUONOMANO, 2009) observaram que um maior número de condições iniciais embebidas na rede aumenta a estrutura recursiva da mesma e que redes treinadas com uma condição inicial apresentam uma estrutura essencialmente *feedforward*. Esses resultados também foram observados aqui. Valores de índice de recursividade para redes treinadas com 1 condição inicial obtiveram média de 2,26 e desvio padrão de 0,06,

enquanto que para 2 condições iniciais a média foi de 0,85 e desvio de 0,06. Analisamos então a correlação dessa medida com a medida de estabilidade [figura 18b]. Valores encontrados foram muito próximos dos valores de  $L$  ( $r = 0,50$  e  $p\text{-valor}=0,14$ ), e portanto nenhuma correlação pode ser inferida [figura 18b].

A terceira propriedade que foi contraposta com a estabilidade é a clusterização da rede. Utilizamos o coeficiente de clusterização global  $C$  como medida de clusterização para essa avaliação. Novamente houve grande dispersão dos pontos, sendo que os resultados obtiveram  $p$ -valor relativamente alto ( $p\text{-valor}=0,19$ ) [figura 18c].

Analisamos também a correlação da média da distribuição de pesos com a estabilidade da rede [figura 18d]. Observamos novamente que não existe essa correlação, sendo o  $p$ -valor encontrado significativamente maior que 0,01 ( $p\text{-valor}=0,32$ ).

Notamos então que nenhuma das propriedades típicas utilizadas em análise de grafos é responsável pela estabilidade de redes recorrentes. Entretanto, as análises realizadas mantiveram-se em nível global, não sendo vistas as propriedades locais da rede. Essas propriedades são notoriamente mais difíceis de serem mensuradas para redes com grande número de vértices.

## 4.6 Distribuições

Para ampliar a descrição das redes geradas, geramos as distribuições de algumas das propriedades analisadas para redes com distribuição de graus binomial e  $\lambda = 0$ . Assim, podemos ter uma breve ideia do que ocorre na rede em um nível local. Logicamente, apenas pela observação das formas das distribuições geradas não podemos obter informações estruturais da rede. Contudo, algumas informações relevantes derivadas das formas das distribuições podem ser extraídas.

A primeira distribuição gerada foi para os caminhos mínimos entre dois pares de vértices quaisquer da rede. Consideramos duas redes distintas as quais foram mantidas as mesmas para todas as demais distribuições geradas. Os valores de  $\sigma$  para as duas redes foram de  $\sigma = 0,0465$  para a primeira coluna de figuras e  $\sigma = 0,3170$  para a segunda [figura 19]. Observando as figuras 19a e 19b, notamos que em ambos os casos a distribuição é bem homogênea, possuindo um pico perto de  $L_{i,j} = 0,7$  e uma cauda um pouco mais alongada. Isso indica que os caminhos mínimos tendem a concentra-se em um certo intervalo de valores, não havendo grupos significativos de vértices mais fracamente conectados que outros. As diferenças entre as distribuições (o que manteve-se em todas distribuições de  $L_{i,j}$  geradas) foram pequenas, localizando-se na altura do pico e no tamanho da cauda.

A segunda distribuição que analisamos foi a distribuição dos coeficientes de clusterização locais  $c_i$  [figuras 19c e 19d]. As distribuições nesse caso são menos homogêneas que no



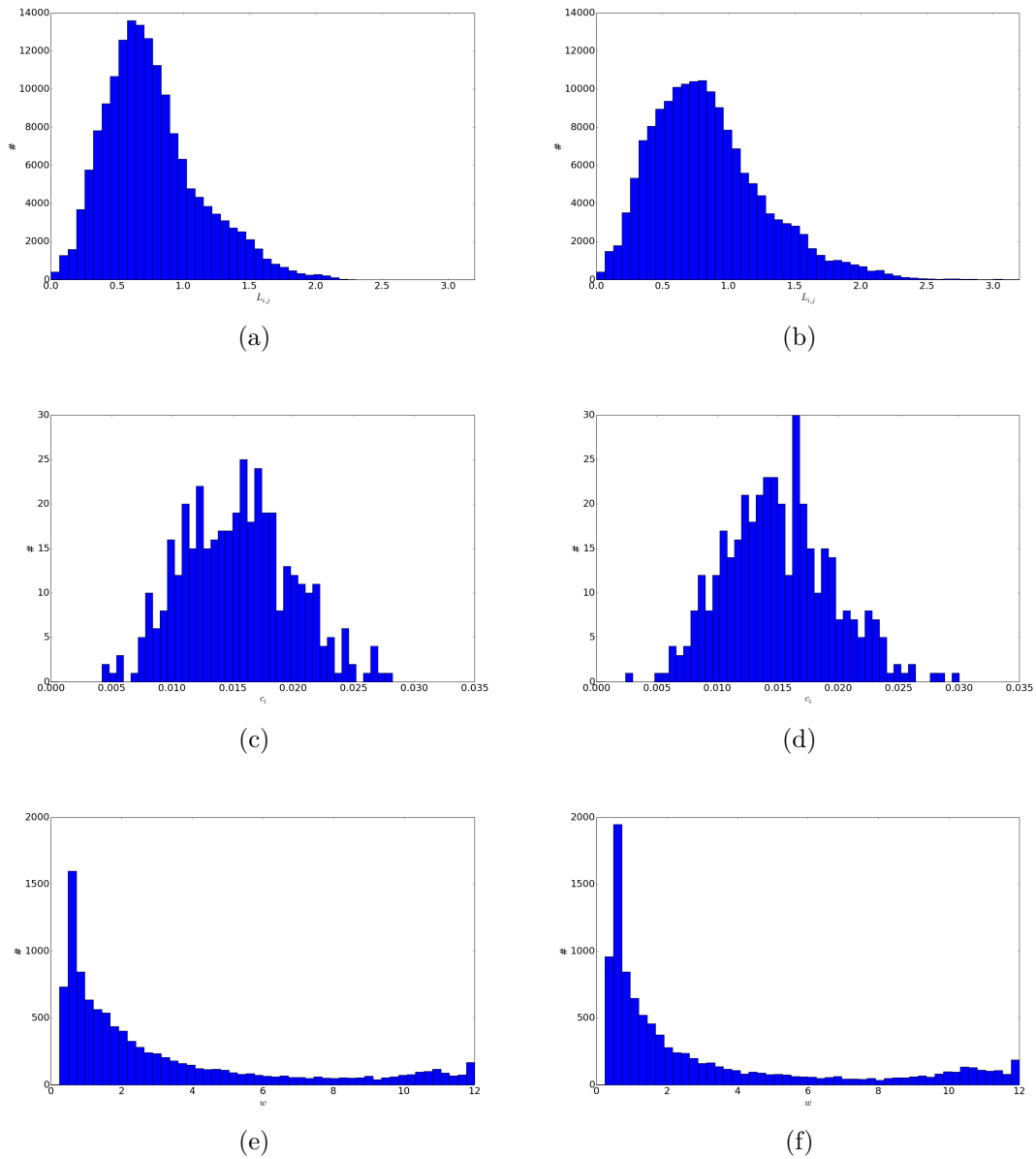


Figura 19 – (a) e (b) Distribuições dos caminhos mínimos entre pares de vértices da rede. (c) e (d) Distribuições dos coeficientes de clusterização de cada vértice da rede para duas redes distintas. (e) e (f) Distribuições de pesos sinápticos entre vértices. As distribuições foram construídas sobre duas redes com  $\sigma = 0,0465$  para a primeira coluna e  $\sigma = 0,3170$  para a segunda coluna.

caso anterior, entretanto, as formas se mantêm similares. As distribuições não apresentam nenhuma notável assimetria, mantendo-se centradas em torno da média. Notamos também que o aumento de  $\lambda$  aumenta um pouco a assimetria da distribuição, gerando uma cauda um pouco mais longa (dados não mostrados).

A terceira distribuição gerada foi a distribuição de pesos sinápticos [figuras 19e e 19f]. Essas distribuições apresentam uma forma peculiar, com um pico inicial, um decaimento e um leve crescimento no final. Elas nos afirmam que a maior parte das conexões na rede são fracas e apenas algumas sinapses são fortes. Redes com distribuições desse tipo necessitam de uma maior cooperação para a geração de atividade, já que um maior número de disparos pré-sinápticos é necessário para a geração de um disparo pós-sináptico.

## 5 Conclusão

A estabilidade de redes com arquitetura recorrente é de grande importância para os papéis computacionais que desempenham, e os mecanismos responsáveis pelo alcance dessa estabilidade de forma não supervisionada vem chamando atenção recentemente. O repertório de regras de aprendizado disponíveis até o momento não parece ser suficiente para a completa descrição da dinâmica de redes desse tipo. Dentre essas, regras homeostáticas ainda não garantem a prevenção de explosões de atividade ou a sobrevivência da mesma quando a rede é embebida com múltiplas informações. No trabalho aqui apresentado, tentamos verificar a existência de alguma topologia preferencial que contribua para a estabilização dessas redes, bem como tentamos atribuir propriedades as quais futuras regras de aprendizado devem almejar alcançar para conseguir que a rede atinja a homeostase.

Verificamos inicialmente que para uma condição inicial, as regras de aprendizado utilizadas conseguem dirigir a rede ao seu valor de atividade estipulado [figura 11]. Como descrito por Liu e Buonomano (LIU; BUONOMANO, 2009), para essas condições a rede acaba adquirindo uma estrutura *feedforward*, com baixo grau de recursividade. O padrão de disparos nesse caso é sequencial, similar a uma *synfire-chain*. *Synfire-chains* foram propostas como modelos de propagação de atividade em redes neuronais, cuja característica é a ocorrência de disparos sequenciais (ABELES, 1991). Esse tipo de atividade já foi observado experimentalmente no córtex visual de gatos (IKEGAYA et al., 2004), na geração de motivos sonoros em conto de pássaros (HAHNLOSER; KOZHEVNIKOV; FEE, 2002), entre outros. O problema reside em armazenar mais de uma sequência nessas redes. Como mostrado na figura 12, com o treinamento de duas condições iniciais na rede, a estabilidade é perdida e a sequência começa a ficar muito ruidosa. Ainda assim, Liu e Buonomano (LIU; BUONOMANO, 2009) mostraram que é possível extrair informações dessas redes. Para isso eles consideraram uma camada de saída de neurônios composta por 5 unidades. Com base na atividade da rede principal, esses neurônios foram treinados para gerar disparos em tempos previamente especificados. Entretanto, a geração dos disparos no tempo especificado mostrou-se dependente da estabilidade da rede principal, e decaiu rapidamente com o aumento do número de condições iniciais.

De modo a alcançar melhores níveis de estabilidade para redes com duas condições iniciais, variamos dois parâmetros de construção da rede. O primeiro parâmetro  $\lambda$  indica a fração de conexões feitas com os vizinhos mais próximos. Esse parâmetro não gerou nenhuma alteração na estabilidade da rede, como pode ser visto nas figuras 13 e 14. Um possível limitador para efeitos da clusterização é a fixação de um disparo por etapa estabelecido na regra homeostática. Litwin-Kumar e Doiron (LITWIN-KUMAR; DOIRON, 2012) por exemplo, mostraram que clusters de neurônios tendem a formar grupos de

disparos com frequências diferentes do resto da rede. Assim, a restrição de um disparo por etapa impede qualquer comportamento que envolva frequências, e também impede o comportamento coletivo nesse sentido.

O segundo parâmetro variado nas nossas redes foi  $q_{in}$ , o qual altera a distribuição dos graus de entrada da rede interpolando uma distribuição binomial e uma lei de potência. A rede apresentou uma preferencialidade para valores de  $q_{in}$  próximos de 0,8 no que diz respeito a estabilidade [figura 15]. Esse resultado nos afirma que esse tipo de rede possui uma assimetria na distribuição de graus de entrada, possuindo alguns neurônios com maior número de conexões. As flutuações para esses valores de  $q_{in}$  também foram um pouco menores que as demais, fortalecendo a tendência. Como essa alteração na distribuição altera a dinâmica da rede é um tópico sujeito a investigação. Seja como for, sua interpretação não é trivial, dependendo de como esses poucos neurônios com maior número de conexões interagem com os demais e como as regras de aprendizado conduzem os seus pesos.

Também analisamos como a estabilidade da rede escala com o aumento do número de vértices. Os resultados para a rede com 1000 vértices não sofreram grandes alterações em relação a redes com 500 vértices. Ao contrário do que era esperado, ao aumento do tamanho da rede não diminuiu a largura das barras de erro, não alterando a variabilidade dos resultados. Espera-se que redes com maior número de neurônios sejam capazes de armazenar mais informação, o que nos insinua a incapacidade das regras utilizadas em alcançar atividades significativas e estáveis.

Com base nos resultados obtidos pela variação de parâmetros de construção, procuramos avaliar a fonte de tais flutuações através da correlação entre o desvio padrão da atividade e algumas propriedades de rede. As propriedades vistas foram o caminho mínimo médio, o índice de recursividade, o coeficiente de clusterização global e a média da distribuição de pesos. Não foram encontradas correlações significativas entre as propriedades testadas e a estabilidade da rede. Isso nos indica que tais propriedades globais não são os grandes fatores que contribuí para a homeostase. Uma possibilidade é que a estabilidade dessas redes dependa de um conjunto de propriedades locais da rede, como motivos específicos estabilizando ou desestabilizam o grupo que pertencem. Isso está de acordo com o que observamos no *raster plot* de disparos para duas condições iniciais [figura 12b], onde vemos alguns neurônios que disparam sequencialmente em um curto intervalo de tempo.

Para tentar vislumbrar o que ocorre em um nível local, construímos as distribuições de três propriedades da rede [figura 19]. Essas são: os caminhos mínimos entre pares de vértices, a clusterização local, e os pesos sinápticos. Para as distribuições de caminhos mínimos, observamos uma certa homogeneidade na suas formas, sem haver descontinuidades ou bimodalidades. As distribuições também apresentaram um certo alongamento da cauda. Isso indica que a maior parte dos pares de neurônios possuem distâncias similares, com

alguns poucos pares um pouco mais isolados. Notamos também que não há muitas diferenças entre as distribuições das diferentes redes geradas, ocorrendo geralmente no tamanho do pico e na largura da cauda.

As distribuições de clusters locais apresenta uma forma um pouco mais rugosa que as demais apresentadas, ocorrendo alguns picos e vales. Entretanto, a forma geral das distribuições se mantém. Também nota-se um certo grau de simetria nas distribuições.

Vimos também que os pesos sinápticos se concentram na região de menores valores da distribuição, com um pequeno crescimento no final. Isso pode indicar que essa fração de neurônios com forte conexões seja responsável pela instabilidade na rede. Quando comparamos com as redes treinadas com uma condição inicial notamos que ocorreu uma menor gradação nessas citadas. Sinapses ou são silenciadas ou são fortalecidas ao máximo para uma condição inicial, o que reforça a ideia da geração de uma estrutura *feedforward*.

Alguns fatores nos vem em mente para explicar a dificuldade em se estabilizar tais redes utilizando as prescrições sinápticas aqui descritas. O primeiro fator esta relacionado com a atividade alvo da rede. O fato de se fixar a atividade em um valor pré-determinado impede fortemente a formação de dinâmicas complexas as quais se adaptam aos estímulos apresentados. As trajetórias geradas são obrigadas a utilizar todos os neurônios uma única vez no nosso caso. Em um de seus resultados experimentais, Goel e Buonomano ([GOEL; BUONOMANO, 2013](#)) mostraram que em redes corticais organotípicas em cultura, após o treinamento e a reapresentação de um estímulo, a atividade reverbera pela mesma. Dessa forma, a fixação da atividade dos neurônios excitatórios em um disparo por etapa é um tanto artificial.

Outro fator que dificulta a estabilização é a discretização temporal em etapas. Plasticidades do tipo homeostático dependem da taxa de disparo de um determinado neurônio integrada em um determinado intervalo de tempo ([TURRIGIANO et al., 1998](#)). Sabe-se também que os valores alvos de atividade adaptam-se à dinâmica, não sendo estáticos ([O'LEARY; WYLLIE, 2011](#)). Entretanto, com a implementação da dinâmica em etapas as quais duram no máximo uma centena de milissegundos, a regra homeostática tem que ser aplicada utilizando quantidade de disparos por etapa. Assim, qualquer adaptação do valor alvo tem que ser feito por saltos e não continuamente como seria feito se os alvos de atividade fossem taxas de disparos, o que dificulta a implementação.

Por fim, nas últimas décadas vem aumentando a atenção para o balanço entre excitação e inibição nas redes ([VREESWIJK; SOMPOLINSKY, 1996](#); [VOGELS et al., 2011](#)). Uma rede com excitação e inibição balanceada é caracterizada pela proximidade à igualdade da soma das correntes excitatórias e inibitórias. Tal balanceamento já foi associado com a manutenção de atividades caóticas ([VREESWIJK; SOMPOLINSKY, 1996](#)), importante para a geração distintas sequências de disparos, e também está relacionado com o correto estabelecimento da homeostase ([VOGELS et al., 2011](#)). Níveis adequados de

inibição e excitação proporcionam estados assíncronos irregulares os quais esperamos. As regras de plasticidades aqui utilizadas não levam em consideração nas suas implementações o correto balanceamento de correntes excitatórias e inibitórias. Dessa forma, é natural esperar que as mesmas produzam atividades pouco estáveis quando a estrutura de rede escapa de uma estrutura *feedforward*.

O modo pelo qual redes recorrentes geram estados dinâmicos funcionais onde a atividade consegue percorrer a mesma sem gerar explosões de atividade é ainda um grande problema em neurociências. Esse tipo de atividade se faz necessário, por exemplo, na geração de respostas temporais precisas. Nesse trabalho, tentamos avaliar influências topológicas e estruturais na correta estabilização das redes. Notamos uma certa preferencialidade topológica no que diz respeito a distribuição de graus de entrada. Uma análise mais profunda desse tipo de arquitetura e de suas implicações na dinâmica das redes pode nos fornecer algumas dicas das propriedades necessárias a estabilização das mesmas. Apesar das demais propriedades analisadas não influenciarem na estabilidade, é natural supor que outras propriedades topológicas possuem graus de influência. Uma grande possibilidade é que exista dependência de estruturas locais formadas com o treinamento da rede. Entretanto, a investigação de propriedades locais é mais complexa e trata-se ainda de um problema computacional de difícil solução.

Além disso, sabe-se que o encéfalo possui uma ampla gama de mecanismos de regulação de suas sinapses, os quais operam simultaneamente. É bem provável que grande parte desses mecanismos ainda estão para ser elucidados, e suas elucidações nos fornecerão valiosas pistas para o problema atacado aqui nesse trabalho.

# Referências

- ABELES, M. *Corticonics: Neural circuits of the cerebral cortex*. [S.l.]: Cambridge University Press, 1991. Citado na página 49.
- BARABÁSI, A.-L.; ALBERT, R. Emergence of scaling in random networks. *science*, American Association for the Advancement of Science, v. 286, n. 5439, p. 509–512, 1999. Citado na página 26.
- BI, G.-q.; POO, M.-m. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: Dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *Journal of Neuroscience*, v. 18, p. 10464–10472, 1998. Citado na página 22.
- BONDY, A.; MURTY, U. *Graph Theory*. [S.l.]: Springer, 2008. (Graduate Texts in Mathematics). Citado na página 36.
- BUONOMANO, D. V. Timing of neural responses in cortical organotypic slices. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 100, n. 8, p. 4897–4902, 2003. Citado na página 11.
- BUONOMANO, D. V. A Learning Rule for the Emergence of Stable Dynamics and Timing in Recurrent Networks. *J Neurophysiol*, v. 94, n. 4, p. 2275–2283, out. 2005. Citado 7 vezes nas páginas 12, 25, 26, 33, 34, 39 e 40.
- BUONOMANO, D. V.; MAASS, W. State-dependent computations: spatiotemporal processing in cortical networks. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 10, n. 2, p. 113–125, 2009. Citado na página 11.
- CARNEVALE, N.; HINES, M. Efficient discrete event simulation of spiking neurons in neuron. In: *Poster presented at the 2002 SFN Meeting, Yale University, New Haven. SfN abstract*. [S.l.: s.n.], 2002. v. 312. Citado na página 33.
- DAVIS, G. W.; BEZPROZVANNY, I. Maintaining the stability of neural function: a homeostatic hypothesis. *Annual Review of Physiology*, Annual Reviews 4139 El Camino Way, PO Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA, v. 63, n. 1, p. 847–869, 2001. Citado na página 24.
- FAGIOLO, G. Clustering in complex directed networks. *Physical Review E*, v. 76, n. 2, p. 026107, 2007. Citado na página 28.
- GARCIA-LOPEZ, P.; GARCIA-MARIN, V.; FREIRE, M. The histological slides and drawings of cajal. *Frontiers in neuroanatomy*, Frontiers Research Foundation, v. 4, 2010. Citado na página 14.
- GERSTNER, W. et al. A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. *Nature*, v. 383, n. LCN-ARTICLE-1996-002, p. 76–78, 1996. Citado na página 22.
- GOEL, A.; BUONOMANO, D. V. Chronic electrical stimulation homeostatically decreases spontaneous activity, but paradoxically increases evoked network activity. *Journal of neurophysiology*, Am Physiological Soc, v. 109, n. 7, p. 1824–1836, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 51.

GRAUPNER, M.; BRUNEL, N. Calcium-based plasticity model explains sensitivity of synaptic changes to spike pattern, rate, and dendritic location. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 109, n. 10, p. 3991–3996, 2012. Citado na página 23.

HAHNLOSER, R. H.; KOZHEVNIKOV, A. A.; FEE, M. S. An ultra-sparse code underlies the generation of neural sequences in a songbird. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 419, n. 6902, p. 65–70, 2002. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 49.

HEBB, D. O. *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. [S.l.]: Psychology Press, 2002. Citado na página 19.

IKEGAYA, Y. et al. Synfire chains and cortical songs: temporal modules of cortical activity. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 304, n. 5670, p. 559–564, 2004. Citado na página 49.

IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical systems in neuroscience*. [S.l.]: MIT press, 2007. Citado 3 vezes nas páginas 15, 16 e 17.

LAJE, R.; BUONOMANO, D. V. Robust timing and motor patterns by taming chaos in recurrent neural networks. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 16, n. 7, p. 925–933, 2013. Citado 3 vezes nas páginas 11, 12 e 29.

LISMAN, J. E.; ZHABOTINSKY, A. E. A model of synaptic memory: A camkii/pp1 switch that potentiates transmission by organizing an {AMPA} receptor anchoring assembly. *Neuron*, v. 31, n. 2, p. 191 – 201, 2001. ISSN 0896-6273. Citado na página 23.

LITWIN-KUMAR, A.; DOIRON, B. Slow dynamics and high variability in balanced cortical networks with clustered connections. *Nature neuroscience*, v. 15, n. 11, p. 1498–1505, nov. 2012. Citado 3 vezes nas páginas 12, 28 e 49.

LIU, J. K.; BUONOMANO, D. V. Embedding multiple trajectories in simulated recurrent neural networks in a self-organizing manner. *The Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 29, n. 42, p. 13172–13181, 2009. Citado 4 vezes nas páginas 12, 29, 45 e 49.

O’LEARY, T.; WYLLIE, D. J. Neuronal homeostasis: time for a change? *The Journal of physiology*, Physiological Soc, v. 589, n. 20, p. 4811–4826, 2011. Citado na página 51.

O’BRIEN, R. J. et al. Activity-dependent modulation of synaptic ampa receptor accumulation. *Neuron*, Elsevier, v. 21, n. 5, p. 1067–1078, 1998. Citado na página 24.

PURVES, D. et al. *Neuroscience*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, v. 3, 2001. Citado 2 vezes nas páginas 12 e 18.

RABINOVICH, M. I. et al. Dynamical principles in neuroscience. *Rev. Mod. Phys.*, American Physical Society, v. 78, p. 1213–1265, Nov 2006. Citado na página 11.

ROSAHL, T. W. et al. Short-term synaptic plasticity is altered in mice lacking synapsin I. *Cell*, v. 75, n. 4, p. 661–670, 1993. Citado na página 20.

ROSSUM, M. C. W. V.; BI, G. Q.; TURRIGIANO, G. G. Stable hebbian learning from spike timing-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*, v. 20, p. 8812–8821, 2000. Citado 3 vezes nas páginas 12, 24 e 34.



- ROXIN, A. The role of degree distribution in shaping the dynamics in networks of sparsely connected spiking neurons. *Frontiers in computational neuroscience*, Frontiers Research Foundation, v. 5, 2011. Citado na página 28.
- ROXIN, A.; RIECKE, H.; SOLLA, S. A. Self-sustained activity in a small-world network of excitable neurons. *Physical Review Letters*, APS, v. 92, n. 19, p. 198101, 2004. Citado na página 28.
- RUBIN, J. E. et al. Calcium time course as a signal for spike-timing-dependent plasticity. *American Physiological Society*, v. 93, n. 5, p. 2600–2613, 2005. Citado na página 23.
- SHIN, C. W.; KIM, S. Self-organized criticality and scale-free properties in emergent functional neural networks. *Physical Review E (Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics)*, APS, v. 74, n. 4, 2006. Citado na página 28.
- SHOUVAL, H. Z.; BEAR, M. F.; COOPER, L. N. A unified model of nmda receptor-dependent bidirectional synaptic plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 99, n. 16, p. 10831–10836, 2002. Citado na página 23.
- STAM, C. J.; REIJNEVELD, J. C. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear biomedical physics*, BioMed Central Ltd, v. 1, n. 1, p. 3, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 36.
- STROGATZ, S. H. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology and chemistry*. [S.l.]: Perseus publishing, 2001. Citado na página 11.
- SUSSILLO, D.; ABBOTT, L. F. Generating coherent patterns of activity from chaotic neural networks. *Neuron*, v. 63, n. 4, p. 544–557, ago. 2009. Citado na página 11.
- THIAGARAJAN, T. C.; PIEDRAS-RENTERIA, E. S.; TSIEN, R. W.  $\alpha$ - and  $\beta$ -camkii: inverse regulation by neuronal activity and opposing effects on synaptic strength. *Neuron*, Elsevier, v. 36, n. 6, p. 1103–1114, 2002. Citado na página 24.
- TURRIGIANO, G. G. Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends in Neurosciences*, v. 22, n. 5, p. 221–227, maio 1999. Citado na página 12.
- TURRIGIANO, G. G. et al. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 391, n. 6670, p. 892–896, 1998. Citado 4 vezes nas páginas 12, 23, 24 e 51.
- VOGELS, T. et al. Inhibitory plasticity balances excitation and inhibition in sensory pathways and memory networks. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 334, n. 6062, p. 1569–1573, 2011. Citado na página 51.
- VREESWIJK, C. van; SOMPOLINSKY, H. Chaos in neuronal networks with balanced excitatory and inhibitory activity. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 274, n. 5293, p. 1724–1726, 1996. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 51.
- WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature*, Nature Publishing Group, v. 393, n. 6684, p. 440–442, 1998. Citado na página 26.
- YU, S. et al. A small world of neuronal synchrony. *Cerebral Cortex*, v. 18, n. 12, p. 2891–2901, 2008. Citado na página 12.

ZUCKER, R. S.; REGEHR, W. G. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol*, v. 64, n. 1, p. 355–405, 2002. Citado 2 vezes nas páginas [19](#) e [20](#).