

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

INSTITUTO DE FÍSICA

Gustavo Duarte Soroka

*Estudo das propriedades de sincronização de
redes em modelos de memória de trabalho.*

Porto Alegre

2017

Gustavo Duarte Soroka

Estudo das propriedades de sincronização de redes em modelos de memória de trabalho.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Física.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Física

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Pires Idiart

Porto Alegre
2017

Resumo

Durante o comportamento normal de um humano ou um animal uma sequência de eventos recentes deve ser armazenada ativamente na memória de trabalho ao mesmo tempo que, às vezes, se faz necessário que uma memória de longo prazo que representa uma sequência de eventos seja evocada. Portanto o armazenamento e transmissão de mensagens com múltiplos itens deve ocorrer com frequência entre regiões do cérebro. Uma das hipóteses de como isto acontece propõe que múltiplos itens são representados em oscilações cerebrais acopladas, mais especificamente as oscilações teta-gama. Neste acoplamento, subciclos gama ($\sim 40\text{Hz}$) estariam posicionados em diferentes fases de um ciclo teta ($\sim 7\text{Hz}$), e as células que disparam em determinado subciclo gama formam um padrão espacial que representa algum item. Essa teoria foi apresentada pela primeira vez em 1995 (Lisman & Idiart 1995) e desde então muitos estudos já foram feitos explorando esse modelo, sua capacidade e aplicações. Entretanto, um dos focos de estudo pouco explorados é o acoplamento de informações armazenadas por diferentes redes deste tipo. Os objetivos do presente trabalho são a revisão da área, a implementação de um modelo computacional e a proposta para um mecanismo de acoplamento. O modelo computacional implementado para a memória de trabalho de múltiplos itens é equivalente a proposta de 1995 mas com neurônios integra e dispara baseados em corrente (CUBA). Neste trabalho a dinâmica do modelo foi estudada analiticamente e computacionalmente. Um diagrama de fases para o número de disparos por ciclo foi determinado computacionalmente em função de alguns dos parâmetros do modelo. Finalmente, escolhendo um conjunto de parâmetros que resultou em um modelo funcional com a capacidade de armazenar cinco informações por rede foi possível propor um mecanismo externo de acoplamento de duas destas redes que possibilita um altíssimo nível de coerência e sincronização das fases.

Abstract

During normal behavior of a human being or an animal a sequence of recent events must be actively stored in the working memory as well as sometimes a long term memory representing a sequence of events should be evoked. Therefore, the storage and transmission of multiple item messages must occur frequently between brain regions. One hypothesis of how this happens propose that multiple items are represented in coupled brain oscillations, more specifically the theta-gamma oscillations. In this coupling, gamma subcycles ($\sim 40\text{Hz}$) are nested in different phases of a theta cycle ($\sim 7\text{Hz}$) and the cells that fire during a certain gamma subcycle form a spatial pattern representing some item. This theory was presented for the first time in 1995 (Lisman & Idiart 1995) and since then a lot of studies were made exploring this model, its capacity and applications. However, one of the less explored study focus is the coupling of informations stored in different networks of this kind. The goals of the present work are the review of the literature on the subject, the implementation of a computational model and a proposition for a coupling mechanism. The computational model implemented for multiple item working memory is equivalent to that of 1995 only with current based (CUBA) integrate and fire neurons. In this work, the model dynamics was studied analytically and computationally. A phase diagram for the fire number by cycle was determined computationally in function of some of the parameters of the model. Finally, choosing a set of parameters resulting in a functional model with storage capacity of five items per network was possible to propose an external mechanism of coupling for two networks leading a high coherence value and phase synchronization.

Contents

Abreviações e Nomenclaturas	4
List of Figures	5
1 Introdução	7
1.1 A Biofísica dos Neurônios	7
1.1.1 Componentes de um Neurônio	7
1.1.2 Membrana Celular	8
1.1.3 Potencial de Repouso	8
1.2 Os canais de sódio dependentes de voltagem	9
1.3 Potencial de Ação	10
1.4 Memória	10
1.4.1 Tipos de Memória	11
1.4.2 Memória de Trabalho	12
1.5 Teta e Gama	12
1.6 Modelos Computacionais	13
1.6.1 Integrate and Fire	13
1.6.2 Modelos baseados em corrente CUBA	14
1.6.3 Modelo Lisman & Idiart	14
2 Objetivos	16
3 Metodologia	17
3.1 Neurônios	17
3.1.1 Correntes	17
3.1.2 Ruído	18
3.2 Redes	18
3.3 Sincronização de Redes	18
3.4 Método Computacional	19
4 Resultados	21
4.1 Solução analítica para um neurônio integra e dispara CUBA	21
4.1.1 O comportamento de I_{ADP}	21
4.1.2 O comportamento de I_{psp}	22
4.1.3 O comportamento de I_{θ}	23
4.1.4 O comportamento conjunto das correntes	23
4.2 Resultados Computacionais	25
4.2.1 Mapeando os Parâmetros dos Neurônios	25
4.2.2 Modos Exóticos de Disparo	25
4.2.3 Primeiras redes	28
4.2.4 Redes com Assembléias de Neurônios	30
4.2.5 Ruído	31
4.3 Coerência entre Redes	31
5 Conclusões	35
References	37
6 Apêndice A - Simulações dos Mapas	38
7 Apêndice B - Registro da dinâmica dos neurônios	39

Abreviações e Nomenclaturas

Λ	Limiar de ativação do mecanismo de coerência e sincronização
τ_{ADP}	Constante de tempo do fenômeno ADP
τ_m	Constante de tempo da integração da membrana
τ_{psp}	Constante de tempo de decaimento da corrente psp
A_θ	Amplitude da oscilação θ
A_{ADP}	Amplitude do fenômeno ADP
E_{ion}	Potencial de Nerst de um íon
f_θ	Frequência da oscilação θ
I_θ	Corrente da oscilação θ
I_{ADP}	Corrente do fenômeno ADP
I_{inf}	Corrente informacional
I_{psp}	Corrente dos potenciais pós-sinápticos
V_m	Potencial da Membrana
V_θ	Potencial da Membrana apenas sob efeito da oscilação θ
V_{ADP}	Potencial da Membrana sob efeito do ADP
V_{limiar}	Potencial da membrana limiar para o disparo
V_{psp}	Potencial da membrana sob um potencial pós-sináptico
V_{rest}	Potencial de repouso da membrana
ADP	Afterdepolarization ou despolarização pós-disparo
N	Número de neurônios de uma rede
PSP	Potencial pós-sináptico

List of Figures

1	Representação gráfica de um neurônio e suas partes. ¹	7
2	Molécula fosfolipídica (esq). Bicamada fosfolipídica (dir). ²	8
3	Representação de um potencial de ação e suas partes. A linha pontilhada representa o limiar de disparo. ³	10
4	Esquematisação dos tipos de memória quanto ao seu conteúdo.	11
5	Circuito elétrico representando a membrana de um neurônio (esq). Dinâmica do circuito RC onde o potencial de ação é colocado de forma artificial quando o valor o potencial ultrapassa um limiar estabelecido (linha vermelha).	13
6	O neurônio computacional integra e dispara soma estímulos de acordo com o peso da conexão e promove um impulso de saída caso a soma alcance um determinado valor	14
7	Modelo Lisman & Idiart. ⁴ [12]	15
8	Ruído da rede inserido na forma de uma variação aleatória normal do valor do limiar de disparo dos neurônios (esq.). Variação temporal utilizada na ordem do milissegundo (dir.).	18
9	Exemplo de duas possíveis redes R1 e R2 que armazenam informações diferentes, respectivamente formas geométricas e cores e que se acopladas podem representar formas geométricas coloridas.	19
10	I_{ADP} e V_{ADP} para três valores da constante de tempo da membrana: $\tau_m = 10, 50$ e 99 <i>ms</i> . $\tau_{ADP} = 100$ <i>ms</i> e $A_{ADP} = 6$ <i>mV</i>	21
11	Comportamento de uma corrente excitatória pós-sináptica durante a integração membrana. Embaixo, o decaimento temporal da corrente. Os parâmetros foram $A_{psp} = 6$ e $\tau_m = \tau_{psp} = 10$ <i>ms</i>	22
12	Comportamento de uma corrente inibitória pós-sináptica na membrana. Os parâmetros foram $A_{psp} = 6$ e $\tau_m = \tau_{psp} = 10$ <i>ms</i>	22
13	Comportamento de uma corrente oscilatória de frequência $f = 8$ <i>Hz</i> . Os parâmetros foram $A_\theta = 5$ <i>mV</i> e $\tau_m = 10$ <i>ms</i>	23
14	$V'_\theta + V'_{ADP}$. O $V_{limiar} = 10$ <i>mV</i> foi escolhido arbitrariamente para exemplificar o fenômeno.	24
15	Efeito do I_{psp} inibitório sobre V_θ . Aqui, $A_{psp} = 3$ <i>mV</i> e $\tau_m = \tau_{psp} = 10$ <i>ms</i>	24
16	Mapa do número de disparo de cada neurônio de acordo com os parâmetros A_{ADP} , A_θ e τ_{ADP} com $f = 8$ <i>Hz</i>	25
17	Zoom no mapa da figura 16a onde aparecem múltiplos comportamentos em um intervalo muito pequeno dos parâmetros.	25
18	Registro das correntes e potenciais de um neurônio que sustenta disparos por apenas quatro ciclos.	26
19	Fase dos disparos ao longo do tempo (esq.). Posição dos disparos dentro do ciclo θ (I_θ) (dir.).	26
20	Fases do estímulo informacional nas quais os neurônios com $\tau = 41.7$ <i>ms</i> conseguem sustentar os disparos na ordem temporal dos segundos.	27
21	Fase dos disparos ao longo do tempo. Linhas vermelhas indicam posições estáveis. (esq.). Posição dos disparos dentro do ciclo θ (I_θ) (dir.).	27
22	Fase dos disparos ao longo do tempo. (esq.). Posição dos disparos dentro do ciclo θ (I_θ) (dir.).	27
23	Fases que possibilitam a renovação dos disparos no próximo ciclo para os neurônios com $\tau_{ADP} = 41.7$ e 41.9 <i>ms</i> . As janelas em brancos representam os valores que não produzem renovação dos disparos.	28
24	Rede com 5 neurônios com conexões inibitórias entre si reproduzem o fenômeno de armazenamento de informações diferentes. Os parâmetros utilizados foram $A_\theta = 5$ <i>mV</i> , $A_{ADP} = 10$ <i>mV</i> , $\tau_{ADP} = 130$ <i>ms</i> e $f = 8$ <i>Hz</i>	28
25	Neurônio 3 da rede anterior. Linha tracejada preta projeta o comportamento do potencial da membrana V se não houvesse inibição. Linhas tracejadas verdes indicam os instantes de tempo dos disparos dos neurônios 1 e 2.	29
26	Rede utilizando os parâmetros $A_\theta = 9$ <i>mV</i> , $A_{ADP} = 13$ <i>mV</i> , $\tau_{ADP} = 130$ <i>ms</i> e $f = 8$ <i>Hz</i> (esq). Zoom do neurônio 3 antes de um disparo (dir).	29

27	Rede com 25 neurônios em que cada 5 representam uma informação armazenada por essa assembléia. Os neurônios de uma mesma assembléia são aqueles que disparam no mesmo instante. Parâmetros da rede são $A_\theta = 9\text{ mv}$, $A_{ADP} = 14\text{ mV}$, $\tau_{ADP} = 135\text{ ms}$, $\tau_{psp} = \tau_m = 10\text{ ms}$ e $f = 8\text{ Hz}$	30
28	Ruído limite suportado pela rede para armazenar os padrões corretamente por segundos.	31
29	Tempo dos disparos dos neurônio em uma rede com ruído. Ampliação na direita. .	31
30	Oscilação característica do potencial da membrana de cada uma das redes causadas pela corrente oscilatória I_θ de cada uma. Em preto contínuo, uma rede com $f_\theta = 8\text{ Hz}$ e em vermelho pontilhado com $f'_\theta = 7\text{ Hz}$	31
31	Diferença de fase em função do tempo entre duas redes com frequências diferentes e fase inicial diferentes.	32
32	Batimento criado pela soma das oscilações das redes. Quando elas estão em fase, sua amplitude é maior e consegue promover uma atividade de resposta que causa a coerência	32
33	Atividades oscilatórias das redes coerêntes e sincronizadas.	33
34	Coerência e sincronização causadas pelo mecanismo baseado na soma das atividades oscilatórias das redes. Na direita, comportamento médio da diferença de fase mostrada na esquerda.	33
35	Raster plot dos disparos das duas redes, uma em cinza preenchido e a outra em vermelho sem preenchimento.	33
36	Simulações computacionais gerando os mapas (esq.) e as fronteiras (dir.) para os parâmetros $A_{adp} \times \tau_{ADP}$	38
37	Simulações computacionais gerando os mapas (esq.) e as fronteiras (dir.) para os parâmetros $A_{adp} \times A_\theta$	38
38	Neurônio com $\tau_{ADP} = 41.9\text{ ms}$ e $A_{ADP} = 11.5\text{ mV}$ que sustenta 2 disparos por ciclo.	39
39	Neurônio com $\tau_{ADP} = 135.0\text{ ms}$ e $A_{ADP} = 10.0\text{ mV}$ que sustenta 1 disparo por ciclo.	40
40	Neurônio com $\tau_{ADP} = 41.85\text{ ms}$ e $A_{ADP} = 11.5\text{ mV}$ que sustenta 2 disparos por ciclo por apenas 6 ciclos.	40

1 Introdução

A neurociência é uma das áreas de pesquisa com maior interdisciplinaridade que existe. Ela envolve praticamente todos os campos do conhecimento: desde as células nervosas, suas propriedades físicas e químicas bastante singulares, a descrição matemática e modelagem computacional, o estudo macroscópico do comportamento e doenças do cérebro e até abordagens filosóficas envolvendo os limites do pensamento e percepção. Portanto, para uma correta definição do objeto de estudo deste trabalho, é necessário abordar os temas que fazem parte destas diversas áreas do conhecimento. Essa revisão começará abordando as propriedades dos neurônios que estão envolvidas com a transmissão de informação (o disparo) e em seguida falará sobre qual o tipo de memória que será modelada. Os últimos dois tópicos são as oscilações cerebrais e os modelos computacionais utilizados nesse trabalho.

1.1 A Biofísica dos Neurônios

Os neurônios são as células responsáveis pela condução elétrica e transmissão de informação no sistema nervoso. Aproximadamente 86 bilhões compõe o encéfalo de um ser humano [9] e sua atividade macroscópica permite toda a funcionalidade complexa que conhecemos. Não é possível explicar os fenômenos dentro do cérebro com a atividade de apenas um, dois ou uma amostra pequena de neurônios pois eles se devem às conexões formadas entre essas células. Cada neurônio pode se conectar com milhares de outros e as propriedades de circuito do encéfalo juntamente com sua capacidade de processamento paralelo tornam esse órgão tão poderoso, complexo e misterioso. Entender a biofísica dessas células é o primeiro passo para a criação de modelos que possam tanto representar os fenômenos macroscópicos quanto ser fieis aos processos microscópicos.

1.1.1 Componentes de um Neurônio

Pode-se dividir um neurônio em quatro partes: os dendritos, o soma, o axônio e os terminais sinápticos. Cada um destes possui uma função específica no processo de transmissão de informação dentro das células, mas todos estão relacionados com a membrana celular. O papel principal de qualquer membrana de uma célula é a criação de um meio interno onde todos os processos metabólicos, reprodutivos, sintetizantes e degradativos possam acontecer com tranquilidade.

A principal componente, tanto do meio intracelular quanto extracelular, é a água. Dentro desse fluido estão todas organelas e também onde estão uma variedade de íons que desempenham diversas funções específicas e uma função completamente física: a movimentação ordenada desses íons gera a corrente elétrica dessas células. Então, além, da função de restringir o meio interno do externo, a dinâmica dos íons através da membrana tem papel fundamental na criação dos chamados impulsos nervosos. [15]

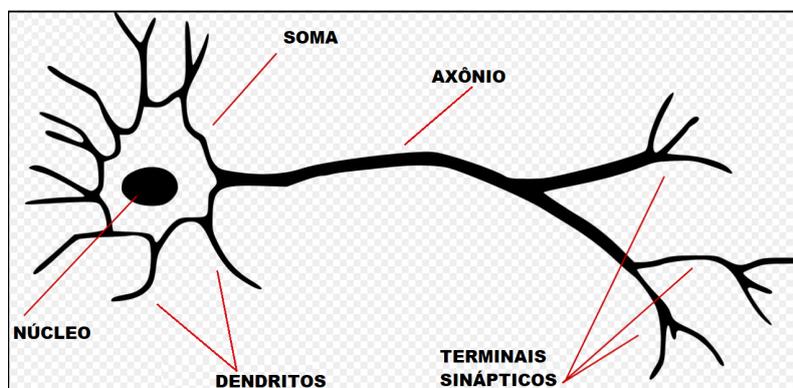


Figure 1: Representação gráfica de um neurônio e suas partes.⁵

⁵Adaptado. By derivative work: Notjim (talk) Neurone.png: Looxix at fr.wikipedia (Neurone.png) [GFDL (<http://www.gnu.org/copyleft/fdl.html>) or CC-BY-SA-3.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)], via Wikimedia Commons

Dendritos: também chamada de árvores dendrítica, é o conjunto de terminações da membrana celular que são projetados em sua maioria diretamente do soma e que recebem o impulsos nervosos. São ricos em canais iônicos que se abrem quando uma molécula específica se encaixa em sua estrutura. Esses canais são chamados de *canais dependentes de ligante* ou *receptores ionotrópicos*.

Soma: também chamado de corpo celular, é a região mais volumosa de um neurônio e contém seu núcleo. Na membrana do soma ocorre a integração de todos estímulos recebidos pelo neurônio e se ela for forte o suficiente para chegar na região de contato com o axônio, chamada de *cone de implantação*⁶, o neurônio transmite o impulso nervoso para outros. O cone de implantação é rico em canais iônicos que se abrem a partir de um potencial elétrico específico entre as regiões intra e extracelular. Canais desse tipo são chamados de *canais dependentes de voltagem*.

Axônio: longa projeção da membrana celular vinda da soma. Possui a função de conduzir o impulso nervoso sem interrupções. Uma vez que os estímulos chegam no cone de implantação, uma reação em cadeia de inversão do potencial elétrico da membrana começa no cone de se prograda até a extremidade oposta dos dendritos. O axônio é rico em canais dependentes de voltagem.

Terminais sinápticos: são poucas projeções do axônio cuja função é transmitir o impulso nervoso para outros neurônios. Possui vesículas que contém moléculas neurotransmissoras e são expelidos quando a inversão do potencial chega na região.

1.1.2 Membrana Celular

A membrana celular é formada por uma bicamada de fosfolípidios cujas partes polares estão em contato com o meio intra-celular e extra-celular. As partes apolares ficam isoladas dentro da própria membrana. Ela se caracteriza por ser dinâmica, possuindo uma fluidez bidimensional e por vezes chamada de mosaico fluido. Inseridas na membrana estão diversas proteínas. As relevantes aqui são aquelas que formam canais.

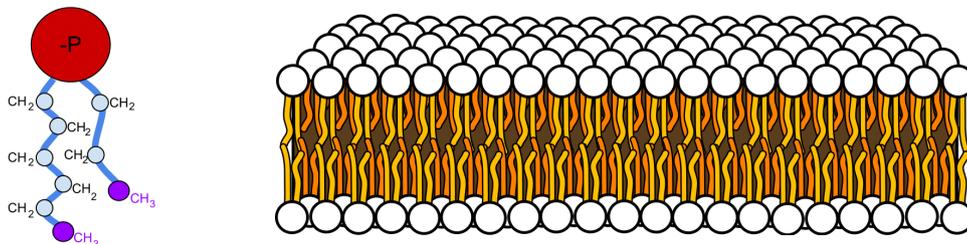


Figure 2: Molécula fosfolípídica (esq). Bicamada fosfolípídica (dir).⁷

Os canais iônicos são proteínas arranjadas de forma que exista um poro por entre ela, conectando o lado extracelular com o intracelular, podendo ele estar sempre aberto, se abrir dependendo da tensão por entre a membrana ou por uma ligação química. Uma propriedade importante dos canais, causada pelo diâmetro dos poros, é a seletividade iônica, ou seja, cada íon é permeável a canais específicos [15].

1.1.3 Potencial de Repouso

O potencial de repouso ou potencial de equilíbrio de um neurônio é uma luta incessante entre o gradiente de concentração dos íons e o potencial elétrico gerado por eles através da membrana celular. Cada íon existe em uma concentração diferente dentro e fora das células, produzindo um gradiente de concentração e gerando uma corrente para cada íon, através dos seus canais em direção

⁶A região do cone de implantação depende do tipo de neurônio: neurônios sensoriais costumam ter ela próxima das terminações sensoriais enquanto piramidais do cortex costumam ter na região de contato do axônio com a soma.

⁷Adaptado. By VeggieSaur (Own work) [CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)], via Wikimedia Commons (esq). By OpenStax [CC BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)], via Wikimedia Commons (dir).

ao lado da membrana menos concentrado. Tal corrente produz uma diferença de cargas entre o lado interno e o externo, essa diferença se concentra próximo a membrana e produz um tensão através dela. O potencial elétrico gerado se iguala ao potencial de difusão gerado pelo gradiente de concentração e se estabelece um equilíbrio. A tabela 2 mostra os principais íons para o equilíbrio e dinâmica da membrana celular, suas concentrações fora e dentro da célula e a proporção entre elas.

Table 1: Principais íons para o equilíbrio e dinâmica da membrana celular e suas concentrações fora e dentro dos neurônios [15].

Íon	Concentração fora (mM)	Concentração dentro (mM)	Razão fora:dentro
K^+	5	100	1:20
Na^+	150	15	10:1
Ca^{2+}	2	0,0002	10.000:1
Cl^-	150	13	11,5:1

Cada íon tem um gradiente de concentração e uma quantidade de canais permeáveis diferentes e por isso existe um valor de potencial elétrico específico que contrapõe o processo de difusão para cada um dos íons. Esse potencial é medido em termos da diferença de potencial gerada entre a membrana celular e pode ser calculada através da Equação de Nernst:

$$E_{ion} = 2.303 \frac{RT}{zF} \log \frac{[ion]_{ext}}{[ion]_{int}} \quad (1)$$

Na qual R é a constante dos gases, T é a temperatura absoluta, z é a carga do íon, F é a constante de Faraday e $[ion]_{ext}/[ion]_{int}$ são as concentrações do íon extracelular/intracelular. Para os principais íons, o potencial de equilíbrio a $T = 37^\circ C$ segundo a Equação de Nernst é:

$$E_{K^+} = -80 \text{ mV} \quad E_{Na^+} = 62 \text{ mV} \quad E_{Ca^{2+}} = 123 \text{ mV} \quad E_{Cl^-} = -65 \text{ mV}$$

De forma mais geral, existe uma equação que leva em conta a permeabilidade relativa de cada íon, basicamente o numero de canais de vazamento de cada íon, e estima o potencial de equilíbrio de uma membrana permeável a vários íons. Essa equação é chamada de Equação de Goldman. Para uma membrana permeável apenas ao K^+ e ao Na^+ , os dois íons mais permeáveis, a estimativa do potencial de equilíbrio é -65 mV.

1.2 Os canais de sódio dependentes de voltagem

Os canais de sódio dependentes de voltagem são os responsáveis por uma série de propriedades dos neurônios, incluindo a transmissão da informação dentro da célula, descrita no próximo capítulo. Essas proteínas são formadas por quatro sub-unidades que juntas criam um poro entre elas. O poro é altamente seletivo aos íons Na^+ e permanece fechado até que o potencial elétrico entre os lados extracelular e intracelular atinja um determinado valor e o canal sofra uma mudança conformacional, se abrindo. Sabe-se que eles se abrem com um pequeno atraso quando estimulados, mas que rapidamente são inativados. Acredita-se que essa inativação é devido a uma porção globular do canal que encaixa no poro pelo lado intracelular. Ao retornar ao potencial de repouso, o poro é desobstruído e o canal se fecha por outra mudança conformacional. [15]

Existem também os canais de potássio dependentes de voltagem. Com a despolarização, eles demoram cerca de 1 ms para se abrir e quando terminam a abertura os canais de sódio já estão sendo inativados. Veremos que esse *timing* é crucial para o funcionamento dos mecanismos de transmissão de informação.

A permeabilidade dos íons se torna dinâmica com a abertura dos canais dependentes de voltagem e uma das formas de descrever ela é através da condutância desses íons (g_{ion}). A diferença das condutâncias dará a forma e permitirá que os mecanismos de condução aconteçam.

1.3 Potencial de Ação

Os neurônios se mantêm no potencial de repouso enquanto não são excitados ou inibidos. O estímulo proveniente de outro neurônio, de natureza química, altera localmente o potencial da membrana e se espalha seguindo a eletricidade e a difusão, decaindo exponencialmente de amplitude. Caso o estímulo seja capaz de espalhar até a região do neurônio chamada de cone de implantação e alcançar um valor limite, chamado de *limiar de disparo*, ou simplesmente limiar, o neurônio desencadeia um fenômeno que propaga uma corrente elétrica por toda extensão do axônio até os terminais sinápticos, onde vão liberar neurotransmissores e estimular outros neurônios. [15]

Esse fenômeno é o potencial de ação, mas também chamado de pico de potencial, potencial em ponta (*spike*), impulso nervoso ou simplesmente descarga. Se colocarmos eletrodos fora e dentro da célula, conectados a um osciloscópio, veremos a figura 3.

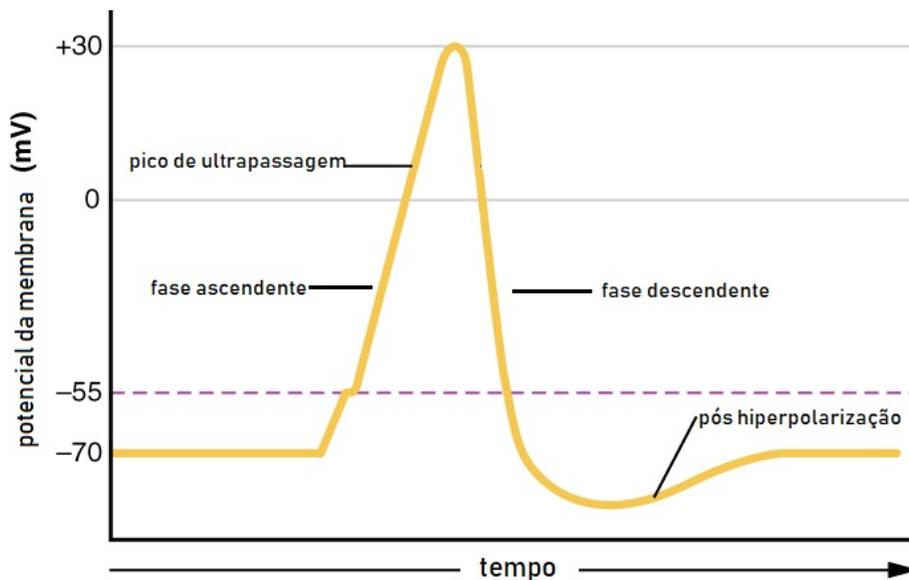


Figure 3: Representação de um potencial de ação e suas partes. A linha pontilhada representa o limiar de disparo. ⁸

Estímulos fracos não conseguem gerar o potencial de ação pois não alcançam o limiar de disparo, marcado pela linha pontilhada vermelha na figura 3. O fenômeno todo dura cerca de 2 ms e pode ser caracterizado pelas seguintes fases [15]:

1. Fase Ascendente: quando o potencial da membrana V_m alcança o limiar, canais de sódio dependente de voltagem se abrem, de forma que $g_{Na} \gg g_K$ e a membrana tende rapidamente ao valor do potencial de Nerst do sódio. Canais de potássio de abertura lenta começam a se abrir.
2. Pico de Ultrapassagem: V_m se torna positivo, os canais de sódio dependentes de voltagem se fecham e os de potássio terminam de abrir.
3. Fase Descendente: com a abertura dos canais de potássio dependentes de voltagem, g_K aumenta e $g_K \gg g_{Na}$. Os íons de potássio saem da célula e restauram o potencial para um valor próximo do repouso.
4. Pós Hiperpolarização: o valor do potencial da membrana se torna mais negativo que o potencial de repouso devido aos canais de potássio dependentes de voltagem por um breve momento. Quando os canais fecham, o potencial é restaurado para o repouso.

1.4 Memória

Memória significa aquisição, formação, conservação e evocação de informações [11]. Em organismos simples, permite a adaptação ou evitação a locais que podem ser nocivos e já se mostraram assim.

⁸Adaptado. By OpenStax [CC BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)], via Wikimedia Commons

Em organismos complexos como mamíferos, primatas e o próprio homem, permite também o desenvolvimento de uma personalidade individual, uma história grupal e uma cultura que engloba muitos indivíduos. Pode-se dizer que a memória define as pessoas: os eventos pelos quais elas passaram, aquilo que eles conhecem e aquilo que sabem fazer. Porém memória não é uma só, ela pode ser classificada de acordo com sua função, conteúdo e duração.⁹

1.4.1 Tipos de Memória

Quanto sua função, a memória pode ser dividida em dois tipos. O primeiro se constitui pela memória de trabalho, cuja função dinâmica é o gerenciamento da realidade, permitindo o julgamento sobre os fatos que estão acontecendo a todo momento, conectando eventos breves e permitindo sua compreensão. Ela serve para conectar o minuto anterior ao presente e permitir que entendamos porque estamos fazendo o que fazemos nesse momento. Ela guarda o parágrafo anterior apenas para a compreensão do próximo. Geralmente essa memória dura entre segundos e poucos minutos e tem a característica de não deixar resíduos bioquímicos. O outro tipo de memória quanto sua função tem a duração de horas a anos, deixa resíduos bioquímicos ou produz alterações nas células e sua função é o armazenamento de informações. [11]

Quanto ao conteúdo, as memórias podem ser divididas em declarativas ou explícitas e não declarativas ou implícitas. Memórias declarativas são aquelas que nós, seres humanos, podemos dizer que temos e como a adquirimos, ou seja, podemos declarar elas. Por outro lado, as não declarativas nós não sabemos declarar exatamente como obtivemos ela e o que ela é de fato.

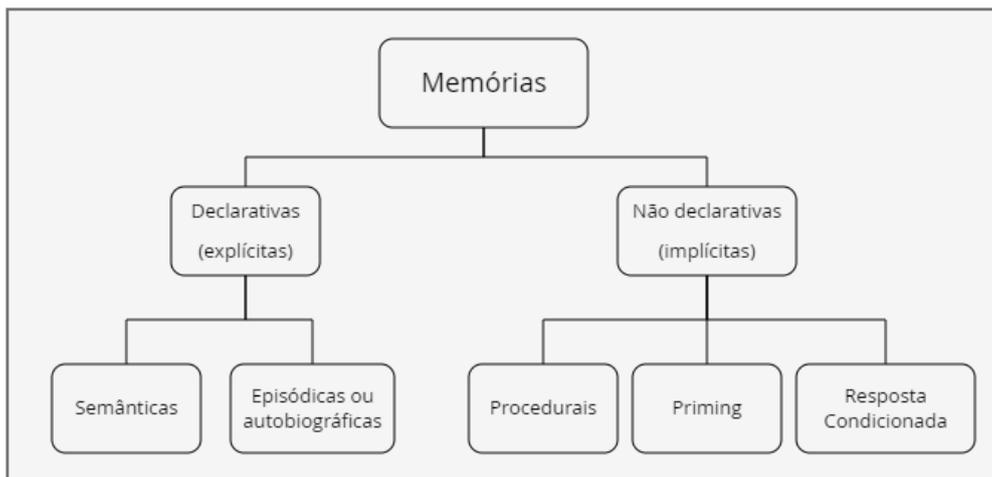


Figure 4: Esquemática dos tipos de memória quanto ao seu conteúdo.

As memórias episódicas são aquelas de eventos os quais vivenciamos. Também são chamadas de autobiográficas por esse caráter de que nós estivemos lá e presenciamos aquele acontecimento. As semânticas se tratam de conhecimentos gerais, como por exemplo toda a física aprendida no curso de graduação da UFRGS. Para ambos tipos é possível declarar a memória (a lembrança de um evento, uma equação da física) e também sabemos como a conseguimos.

As memórias procedurais se tratam de memórias de capacidades e habilidades motoras e sensoriais adquiridas com o tempo, por exemplo correr, nadar, andar de bicicleta e tocar um instrumento musical [11]. A informação armazenada está relacionada com a execução de uma tarefa. As respostas condicionadas são referentes a informações evocadas devido a um estímulo específico. Algumas respostas são inatas e outras adquiridas com o tempo: o ato de proteger a face com as mãos e braços ao tropeçar ou cair no chão é um exemplo de resposta inata e a salivação devido ao toque de uma campainha (experimento de Pavlov) demonstra que é possível treinar uma resposta com um estímulo.

⁹As definições e exemplos se referem apenas a memória biológica. Utilizamos o mesmo termo para memória de computador, porém os mecanismos por trás são outros e não convém para esse trabalho.

Alguns autores ainda discriminam um tipo de memória evocada através de dicas, chamada de priming. Se trata de, através de um fragmento de imagem, som, texto, gesto odor (entre outros) a recordação do todo (uma música inteira, outros pedaços do textos, uma sensação, etc).

A terceira forma de classificar as memórias em relação a quanto tempo duram. Além da memória de trabalho, cuja duração não ultrapassa a ordem dos minutos, existem:

Memória de curta duração: tem a duração de 1 a 6 horas.

Memória de longa duração: tem a duração de dias a décadas.

A discussão se ambos os tipos não são na verdade o mesmo já foi ultrapassada e se descobriu que apesar de usarem as mesmas áreas do cérebro, elas funcionam através de mecanismos diferentes e são afetadas por intervenções diferentes [11]. A memória de curta duração tem o papel de manter uma cópia da informação enquanto ela está sendo consolidada pelos mecanismos da memória de longa duração (que leva em torno do mesmo tempo de duração da memória de curta duração e envolve plasticidade sináptica) e permitir seu uso durante esse tempo.

1.4.2 Memória de Trabalho

Como já mencionado, a memória de trabalho tem uma duração muito breve, da ordem de segundos a poucos minutos e sua função não é explicitamente o armazenamento de informações. Ela trabalha armazenando e manipulando a realidade, contextualizando os fatos que estão acontecendo, conectando aqueles que aconteceram a segundos ou minutos atrás com os que acontecem no exato momento.

A principal área do cérebro envolvida no processamento dessa memória é o cortex pré-frontal, ela também é chamada de memória operacional e depende basicamente da atividade dos neurônios que disparam e que mantém a informação "ativa" ou existente no circuito. Modelos de memória de trabalho são baseados em efeitos de reverberação dos neurônios, no qual um circuito consegue produzir uma excitação nele mesmo e manter um padrão atividade elétrica por segundos ou minutos. Por conta disso, ela não deixa resíduos bioquímicos e não faz alterações nas células envolvidas.

1.5 Teta e Gama

Duas das principais oscilações cerebrais são a teta ($\sim 7 Hz$) e gama ($\sim 40 Hz$) e a primeira indicação de que possuíam um papel em codificação de informação apareceu com as pesquisas sobre células de lugar e *place fields* [17]. Em síntese, informações sobre posições sucessivas de ratos eram codificadas em fases da oscilação teta presente no hipocampo. Nessas fases específicas do ciclo teta estavam acoplados ciclos de uma oscilação gama. Conforme o rato caminhava, os conjuntos de neurônios (assembléias) representando os lugares em que o rato passava e posições futuras disparavam cada vez antes, formando o fenômeno de *precessão de fase*. Para Lisman e Jensen [13], uma propriedade importante do acoplamento teta-gama encontrando relacionado com as células de lugar é a *compressão temporal*: eventos que levam segundos de intervalo para acontecer são armazenados com intervalos de milissegundos ou, nas palavras dos autores, *enquanto o rato leva $\sim 300 ms$ para se mover entre as posições a e b, as células representando essas posições disparam com uma diferença de $\sim 30 ms$.*¹⁰

Lisman e Jensen fazem uma breve revisão sobre estudos a cerca das oscilações teta, gama e seu acoplamento durante a tarefa de memória de trabalho, no qual os experimentos típicos consistem em pessoas que memorizam uma lista de múltiplos itens e, após um intervalo de $\sim 10 s$, são questionadas sobre ela:

gama: Em humanos, foi observado um aumento da potência da oscilação gama durante as tarefas (através de magnetoencefalografia) e um aumento na coerência do disparos medidos no campo (*spike field*) durante o intervalo.

teta: Em humanos, foi observada uma prolongada banda teta na atividade cortical durante tarefas de memória de trabalho. Em animais, mostrou-se que disparos durante as tarefas estavam

¹⁰Tradução livre.

em fase com oscilações de baixa frequência (teta/delta) no potencial de campo no córtex estriado e no córtex pré-frontal.

Acoplamento teta-gama: Foi demonstrado o acoplamento dessas duas oscilações no cortex e no hipocampo durante tarefas de memória de trabalho. A potência de gama é modulada pela fase das oscilações teta e a força do acoplamento prediz performance nas tarefas. O acoplamento depende da natureza das informações que estão sendo armazenadas.

De modo geral, as oscilações são caracterizadas por sua frequência e seu estudo permite a descoberta de quais funções desempenham. Juntamente com as já citadas, podemos resumi-las em

Table 2: Oscilações cerebrais caracterizadas por sua frequência em hertz.

Delta	Teta	Alfa	Beta	Gama
0.5-4	4-8	8-13	13-30	30-70

1.6 Modelos Computacionais

1.6.1 Integrate and Fire

Em 1907 o neurocientista francês Louis Lapicque pela primeira vez modelou um neurônio como um circuito elétrico composto de um resistor e um capacitor conectados em paralelo [1], respectivamente representando a capacitância e a resistência a fuga da membrana (figura 5).

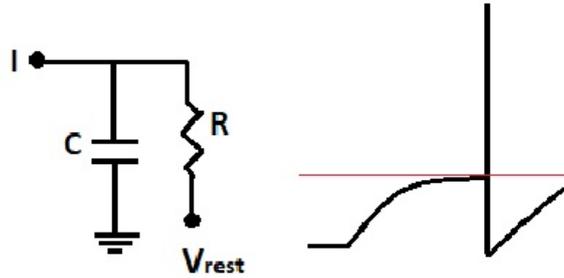


Figure 5: Circuito elétrico representando a membrana de um neurônio (esq). Dinâmica do circuito RC onde o potencial de ação é colocado de forma artificial quando o valor o potencial ultrapassa um limiar estabelecido (linha vermelha).

O circuito RC carrega até que o potencial ultrapassa um valor estabelecido como limiar e um potencial de ação é colocado artificialmente, descarregando o capacitor que volta a carregar em seguida. O componente de fuga é o resistor e o integrador é o capacitor.

A equação diferencial que descreve esse sistema elétrico é:

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -V(t) + RI(t) \quad (2)$$

A solução para $I(t) = I$ é

$$V(t) = RI(1 - e^{-\frac{t}{\tau_m}}) \quad (3)$$

Os modelos de integração e disparo podem incluir transmissão sináptica, condutâncias sub-limiar, processos estocásticos e outros fenômenos não lineares. A utilidade desse modelo está no fato de conseguir separar a rapidíssima escala de tempo do potencial de ação das escalas de tempo de processos mais lentos que influenciam na integração, no *bursting* e em mecanismos adaptativos [1]. Além disso, a simplicidade do modelo permite focar recursos intelectuais e computacionais em questões mais relevantes e em mecanismos que envolvam mais a dinâmica de redes do que o comportamento de um único neurônio.

De forma geral, consiste em modelar neurônios como computadores que somam estímulos recebidos externamente (outros neurônios, oscilações cerebrais, um experimentador) e transmite um impulso

caso a integração dos estímulos recebidos alcance um determinado valor (figura6). Os estímulos podem ser pesados de acordo com a força da conexão do neurônio com aqueles que lhe estimulam.

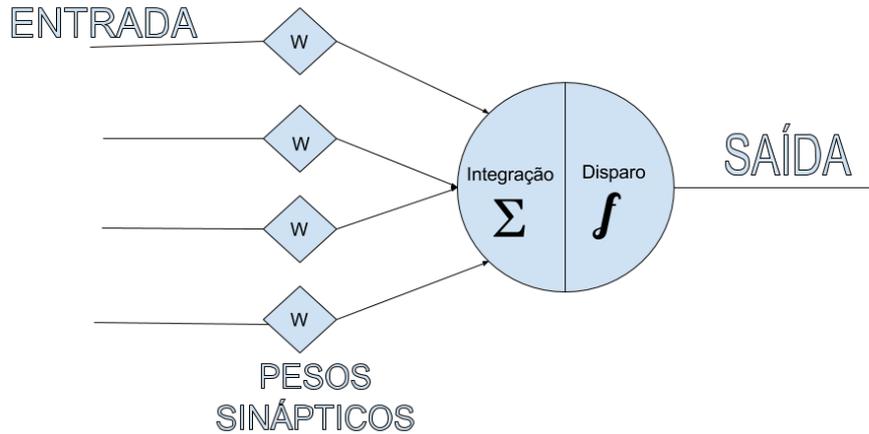


Figure 6: O neurônio computacional integra e dispara soma estímulos de acordo com o peso da conexão e promove um impulso de saída caso a soma alcance um determinado valor

Todo modelo deve ser utilizado com a consciência das suas limitações, por isso é importante citar aquilo que ele despreza:

- tamanho do neurônio
- geometria
- morfologia
- conexões sinápticas (químicas)
- forma do potencial de ação
- canais iônicos

1.6.2 Modelos baseados em corrente CUBA

Dois tipos básicos de neurônios integra e dispara são os baseados em corrente (CUBA) e baseados em condutância (COBA), cujas equações matemáticas que descrevem a dinâmica do potencial da membrana são [22]

$$\tau \frac{dV}{dt} = (V_{rest} - V) + g_{ex}(E_{ex} - V_{rest}) + g_{inh}(E_{inh} - V_{rest}) \quad (4)$$

para CUBA e para COBA são

$$\tau \frac{dV}{dt} = (V_{rest} - V) + g_{ex}(E_{ex} - V) + g_{inh}(E_{inh} - V) \quad (5)$$

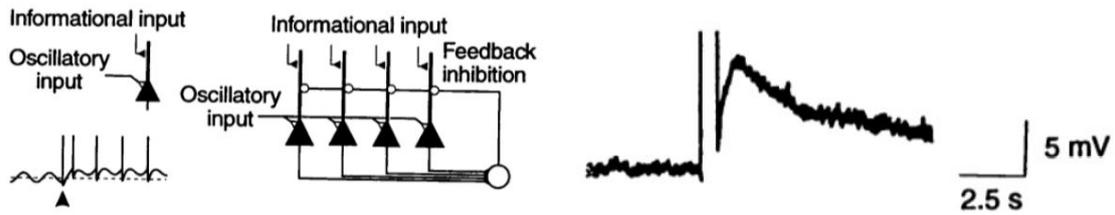
onde g_{ex} e g_{inh} são as condutâncias excitatórias e inibitórias e E_{ex} e E_{inh} os potenciais de Nernst. A diferença principal no comportamento dessas membrana é a linearidade no caso das membranas baseadas em corrente e não linearidade nas baseadas em condutância e, de forma simples, o uso do modelo mais simples, o CUBA, permite uma soma simples das correntes injetadas nos neurônios e a predição de seu comportamento.

1.6.3 Modelo Lisman & Idiart

Em 1995, um novo modelo de memória de trabalho de múltiplos itens é proposto sugerindo um mecanismo diferente [12]. Até então, a memória de trabalho era explicada pela persistência do disparo de neurônios em redes com reverberação [16], ou seja, o circuito elétrico da memória de trabalho se auto-estimula, sustentando a atividade elétrica. O mecanismo alternativo proposto por

Lisman e Idiart é baseado em uma propriedade de neurônios hipocampais e corticais chamada de *despolarização pós-disparo* (do inglês *afterdepolarization*, ADP), a qual produz um aumento na excitabilidade da membrana dos neurônios logo após seu disparo. O modelo propõe que o ADP é curto para criar uma memória sozinho, porém longo o suficiente para ser renovado a cada ciclo de oscilações do tipo teta-alfa (5-12Hz). A despolarização pós-disparo foi observada diversas vezes no cérebro [3] [4] [6] e é caracterizada por aumentar de forma lenta a excitabilidade e diminuir de forma mais lenta ainda.

O modelo em si é representado na figura 7a: neurônios biestáveis, quando estimulados com intensidade suficiente, mudam de um modo de repouso para um modo de disparo repetitivo. A rede de neurônios é estimulada, além da corrente informacional, uma corrente oscilatória de frequência teta e conectada com interneurônios inibitórios que produzem uma frequência gama acoplada na oscilação teta. A figura 7b mostra um registro intracelular do ADP em neurônios corticais.



(a) Esquema dos neurônios e rede do Modelo Lisman & Idiart.

(b) Registro do ADP em neurônios corticais.

Figure 7: Modelo Lisman & Idiart.¹¹ [12]

O modelo é coerente com os resultados de experimentos de memorização e tempo de escaneamento realizados com indivíduos, os quais demonstram uma capacidade de armazenamento de 7 ± 2 itens na memória de trabalho e estimam o tempo de resposta médio por item (~ 38 ms) [21]. Lisman & Idiart propõe uma rede cujos itens são armazenados em ciclos de alta frequência gama (~ 40 Hz) e cuja capacidade é a mesma dos experimentos psicológicos já citados.

¹¹Utilizado com permissão.

2 Objetivos

Os objetivos gerais desse trabalho podem ser descritos como

- construir um modelo computacional para o armazenamento e codificação de memórias de trabalho de múltiplos itens através de neurônios do tipo integra e dispara
- estudar o acoplamento de informações durante a sincronização de redes na tarefa de memória de trabalho

Além dos objetivos gerais citados acima, esse trabalho possui uma série de objetivos específicos, sendo o primeiro deles a modelagem computacional de neurônios do tipo integra e dispara CUBA juntamente com a resolução analítica das equações matemáticas utilizadas na sua construção. Além da construção, o trabalho se propõe a estudar as propriedades destes neurônios sozinhos através de diagramas de fase dos parâmetros, de modos exóticos de disparo e do seu comportamento em rede.

O segundo dos objetivos específicos é a reprodução do modelo de memória de trabalho de múltiplos itens Lisman & Idiart. O terceiro e quarto são o estudo do acoplamento de oscilações cerebrais e a aplicação dele no modelo de memória de trabalho de múltiplos itens.

3 Metodologia

A modelagem computacional de sistemas biofísicos consiste em descrevê-los através de equações diferenciais e aplicar métodos de cálculo numérico para resolvê-las. Este capítulo abordará como foram modelados os neurônios, sozinhos e em redes, os fenômenos biofísicos envolvidos e os métodos utilizados para resolver esses sistemas. A propriedade mais importantes dos neurônios para o nosso modelo é a dinâmica do potencial da membrana, cujo valor limiar V_{limiar} distingue o estado de repouso da produção do fenômeno do potencial de ação, transmitindo a informação através de uma rede e produzindo funções específicas no cérebro. Sendo assim, cada neurônio é representado pela dinâmica de sua membrana, cujo enfoque principal na utilização de um modelo do tipo integra e dispara é o comportamento de rede.

3.1 Neurônios

A equação diferencial que descreve a dinâmica do potencial de membrana para um neurônio integra e dispara CUBA é

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -V + \sum_i I_i \quad (6)$$

na qual V representa o potencial da membrana, τ_m a constante de tempo da integração da membrana e $\sum_i I_i$ representa as diferentes correntes integradas pelo neurônio. As utilizadas nesse trabalho são

- I_θ : corrente oscilatória de frequência θ causada por uma oscilação cerebral proveniente de outras regiões e produzida por mecanismo não explorados neste trabalho.
- I_{ADP} : corrente intrínseca excitatória lenta causada pelo fenômeno de despolarização pós-disparo de alguns neurônios.
- I_{psp} : corrente pós-sináptica devido as conexões sinápticas entre os neurônios.
- I_{inf} : corrente que vai trazer a informação a ser armazenada (quais neurônios farão parte de uma assembleia que representa uma informação específica).

A seguir será descrito como as correntes foram representadas matematicamente e como foram utilizadas nas simulações computacionais.

3.1.1 Correntes

A corrente oscilatória I_θ utilizada possui a forma senoidal

$$I_\theta(t) = A_\theta \text{sen}(2\pi ft) \quad (7)$$

onde A_θ é a amplitude de oscilação, f a frequência e t representa o tempo.

A corrente produzida pelo fenômeno ADP é modelada como uma função alfa

$$I_{ADP}(t) = A_{ADP} \left(\frac{t - t_0}{\tau_{ADP}} \right) e^{-\frac{t-t_0}{\tau_{ADP}+1}} H(t - t_0) \quad (8)$$

em que A_{ADP} é a amplitude máxima, τ_{ADP} a constante de tempo de decaimento, t o tempo, t_0 o tempo de último disparo do neurônio e $H(t - t_0)$ é uma função degrau (Heaviside).

A corrente pós-sináptica é uma função exponencial

$$I_{psp}(t) = A_{psp} e^{-\frac{t}{\tau_{psp}}} \quad (9)$$

no qual A_{psp} é a amplitude máxima e τ_{psp} a constante de decaimento dela. Essa é a única corrente em que não foi usada sua forma analítica nas simulações pois seus efeitos dependem inteiramente das conexões entre os neurônios e do comportamento da rede.

A última das correntes, I_{inf} , traz a informação para a rede, que está armazenada no conjunto específico de neurônios que dispara num intervalo próximo de tempo. Essa corrente, então, é modelada como uma função retangular cujo único objetivo é fazer o neurônio disparar instantaneamente. Então, ela possui uma amplitude muito alta e uma duração bastante breve

$$I_{inf} = A_{inf} \prod(t; t_1, t_2) \quad (10)$$

Em que A_{inf} é a amplitude e $\prod(t; t_1, t_2) = H(t - t_1)H(t_2 - t)$ para $t_2 > t_1$ é uma função retangular que possui valor 1 entre os intervalos de tempo t_1 e t_2 e 0 em qualquer outro tempo.

3.1.2 Ruído

Após a construção da rede, um ruído foi adicionado na forma de uma variação no valor do limiar de disparo dos neurônios (figura 8) de forma a gerar uma distribuição em torno do valor V_{limiar} escolhido. A produção do ruído foi através de números aleatórios gaussianos dados por [18]:

$$n_{gaussiano} = \sigma \sqrt{-2 \ln(n_{aleatorio1})} \text{sen}(2\pi n_{aleatorio2}) \quad (11)$$

Na qual $n_{aleatorio1}$ e $n_{aleatorio2}$ são números aleatórios gerados com uma distribuição uniforme no intervalo $[-1,1]$ e σ^2 a variância da distribuição normal produzida.

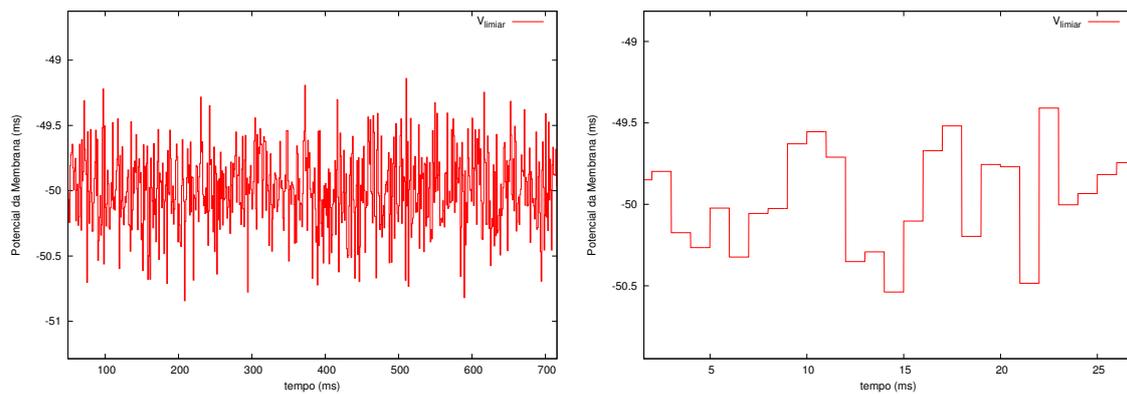


Figure 8: Ruído da rede inserido na forma de uma variação aleatória normal do valor do limiar de disparo dos neurônios (esq.). Variação temporal utilizada na ordem do milissegundo (dir.).

3.2 Redes

Os neurônios modelados foram separados em duas redes, cada uma contendo um número $N + 1$ de neurônios. Cada uma das redes armazenou 5 informações distintas, representadas pelo padrão de neurônios que disparavam temporalmente próximos. Chamaremos esses padrões de assembleias, cada uma contendo um número $n = \frac{N}{5}$ de neurônios. Cada rede estava conectada com um circuito de resposta inibitória, representado por um interneurônio inibitório. As únicas conexões entre neurônios são as excitatórias entre os que compõe as assembleias e o interneurônio inibitório e uma conexão inibitória global entre esse interneurônio e todos os outros. Cada rede recebe uma corrente oscilatória de frequência diferente, representando duas regiões diferentes do encéfalo

3.3 Sincronização de Redes

Sabe-se que uma medição da atividade elétrica do encéfalo revela diferentes ritmos, ou oscilações, e as áreas envolvidas na memórias de trabalho são as que foram mais estudadas (cortex e hipocampo) [7]. Estes ritmos podem ser observados como picos no Espectro de Potência do campo local medido por um eletrodo. Suas intensidades dependem da tarefa ou do estado de alerta do animal, e também podem variar de região para região no encéfalo.. Nossa proposta é supor duas redes, R1 e R2, que possuem a capacidade de armazenamento de múltiplos itens na memória de trabalho, porém que possuam frequências diferentes e que seja possível montá-las de forma a juntar, fundir ou acoplar as informações que elas armazenam.

Sabe-se também que diferentes tipos de informações são armazenadas em diferentes regiões, por exemplo aquelas que designam formas geométricas e aquelas que representam cores. De modo a exemplificar o modelo, supomos que R1 armazena 5 informações de formas geométricas (círculo, losango, triângulo, paralelogramo e pentágono) e R2 armazena a informação de 5 cores (vermelho, azul, roxo, verde e amarelo), o acoplamento dessas redes nos permite representar o armazenamento de informações compostas, como a de formas geométricas coloridas (figura 9). A hipótese que diferentes aspectos do mesmo objeto, representados em diferentes regiões do encéfalo, são conectados por sincronia é uma possível solução do problema da integração (The binding problem). Esta solução foi proposta por Peter Milner [14] e é discutida por Wolf Singer [20].

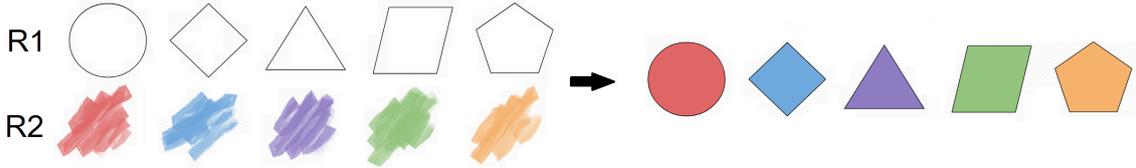


Figure 9: Exemplo de duas possíveis redes R1 e R2 que armazenam informações diferentes, respectivamente formas geométricas e cores e que se acopladas podem representar formas geométricas coloridas.

Nossa hipótese é a de que um mecanismo simples e biologicamente plausível para o acoplamento de informações nas redes de memórias de trabalho de múltiplos itens seja a sincronização dos subciclos gama onde estão armazenadas as informações através de algum mecanismo de coerência. Este, deve, portanto

- promover uma coerência alta entre as redes
- esta coerência deve se dar para diferenças de fase baixas, a fim de promover a sincronização das informações dos respectivos ciclos gama

Propomos, então, um mecanismo cuja atividade se dá apenas quando um circuito de resposta é excitado o suficiente pela soma das oscilações das redes R1 e R2. A amplitude da soma das oscilações precisa atingir um valor limiar, ou seja, quando elas entram em fase há uma perpetuação da situação por meio do mecanismo. A natureza deste mecanismo não é o foco aqui, porém podemos especular suas características. Um circuito simples de interneurônios que quando ativados pela das atividades oscilatórias das duas redes, promove uma resposta na corrente oscilatória de cada uma delas. Essa resposta tem a capacidade de causar a coerência e sincronização das redes.

Em termos matemáticos, quando a amplitude da soma das oscilações atinge um valor limiar Λ , é ativado um mecanismo que atue incrementando uma fase ϕ_1 e ϕ_2 em cada uma das I_θ que causam a atividade oscilatória das redes.

$$I_{\theta_1}(t) = A_\theta \text{sen}(2\pi f_{\theta_1} t + \phi_1) \quad (12)$$

Para a segunda rede, ainda colocamos um termo da fase inicial ϕ_i .

$$I_{\theta_2}(t) = A_\theta \text{sen}(2\pi f_{\theta_2} t + \phi_i + \phi_2) \quad (13)$$

A diferença de fase entre as redes foi calculada através do argumento da função seno presente nas correntes oscilatórias acima e normalizada entre 0 e 0.5.

$$|\Delta\phi| = 2\pi t(f_{\theta_1} - f_{\theta_2}) + \phi_1 - \phi_2 - \phi_i \quad (14)$$

3.4 Método Computacional

As equações diferenciais envolvidas nesse trabalho são equações de primeira ordem da forma

$$\frac{dx}{dt} = x + \text{constante} \quad (15)$$

e o método numérico utilizado para sua resolução é o Método de Euler, dado por [19]

$$x_{i+1} = x_i + \Delta t f(x, t) \quad (16)$$

sendo Δt o passo de tempo utilizado. A erro global deste método é da ordem do passo de tempo $O(\Delta t)$.

Todas simulações foram realizadas utilizando a linguagem de programação C e todos os gráficos foram criados a partir do programa GNUPLOT.

4 Resultados

Neste capítulo, primeiro serão apresentados os comportamentos das correntes do sistema com a dinâmica de integração da membrana através das soluções analíticas das equações envolvidas. Através do mapeamento do número de disparos de cada neurônio em função de alguns dos parâmetros, se discute o comportamento de resultados estranhos. Após isso, são apresentados os resultados das primeiras redes formadas: o modelo de memória de trabalho de múltiplos itens. Por último, a dinâmica do comportamento conjunto de duas redes e a solução do problema de sincronização com o mecanismo proposto.

4.1 Solução analítica para um neurônio integra e dispara CUBA

A solução da equação 6 é dada por

$$V(t) = \int_{-\infty}^t G(t-t')f(t')dt' \quad (17)$$

Sendo $G(t-t')$ a função de green do operador diferencial $D_t = \tau_m \frac{d}{dt} + 1$ e $f(t')$ as funções correspondentes ao somatório das correntes.

Temos que

$$G(t-t') = \frac{1}{\tau_m} e^{-\frac{1}{\tau_m}(t-t')}$$

para $t > t'$.

4.1.1 O comportamento de I_{ADP}

Resolvendo a equação 17 para I_{ADP}

$$V_{ADP}(t) = \int_0^t \frac{1}{\tau_m} e^{-\frac{(t-t')}{\tau_m}} \frac{A_{adp}}{\tau_{ADP}} t e^{-\frac{t'}{\tau_{adp}} + 1} dt'$$

$$V_{ADP}(t) = V_r + \frac{A_{ADP}}{\tau_m \tau_{ADP}} \frac{1}{\alpha^2} e^{\frac{-t}{\tau_m} + 1} (1 - e^{-\alpha t} (1 + \alpha t)) \quad (18)$$

sendo V_r uma constante de identificada como o potencial de repouso do neurônio e a constante $\alpha = \frac{1}{\tau_{ADP}} - \frac{1}{\tau_m}$.

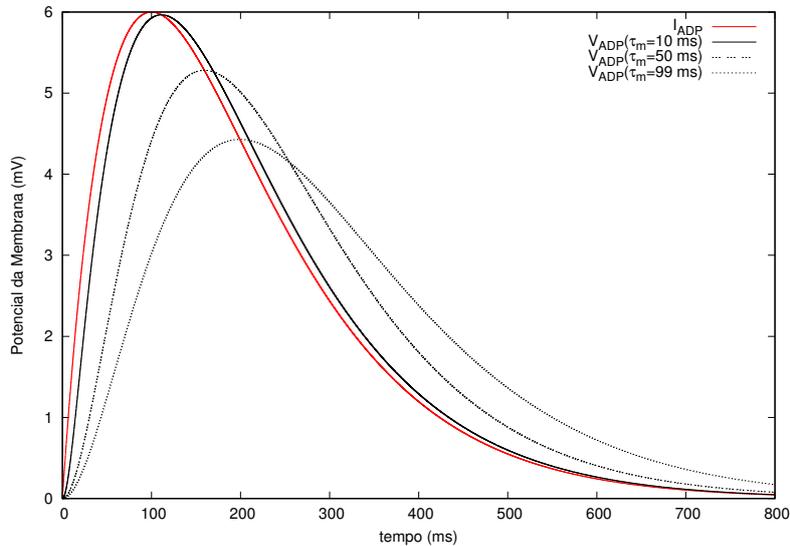


Figure 10: I_{ADP} e V_{ADP} para três valores da constante de tempo da membrana: $\tau_m = 10, 50$ e 99 ms. $\tau_{ADP} = 100$ ms e $A_{ADP} = 6$ mV

A medida que τ_m se aproxima de zero, as curvas pretas se aproximam da vermelha, ou seja, o tempo de integração da membrana diminui e permite que mais corrente seja integrada.

4.1.2 O comportamento de I_{psp}

A integração da membrana para a corrente pós sináptica será

$$V_{psp}(t) = \int_0^t \frac{1}{\tau_m} e^{-\frac{(t-t')}{\tau_m}} A_{psp} e^{-\frac{t}{\tau_{psp}}} dt'$$

$$V_{psp}(t) = V_r + A_{psp} (e^{\frac{t}{\tau_m}} - 1) e^{-t(\frac{1}{\tau_{psp}} + \frac{1}{\tau_m})} \quad (19)$$

onde A_{psp} é uma amplitude que depende do número de neurônios que estão excitando ou inibindo outro determinado neurônio no instante t e τ_{psp} é uma constante de tempo que determina o tempo de decaimento dessa corrente.

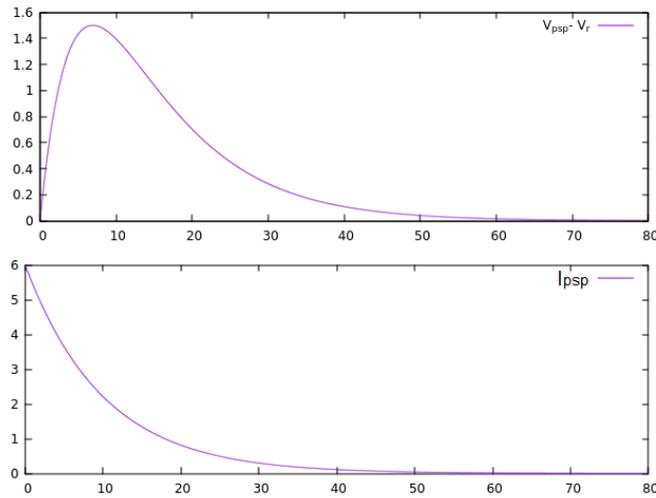


Figure 11: Comportamento de uma corrente excitatória pós-sináptica durante a integração membrana. Embaixo, o decaimento temporal da corrente. Os parâmetros foram $A_{psp} = 6$ e $\tau_m = \tau_{psp} = 10 \text{ ms}$.

Para o modelo em questão, a corrente do tipo pós-sináptica também será inibitória, o comportamento é, de forma equivalente, mostrado na figura 13.

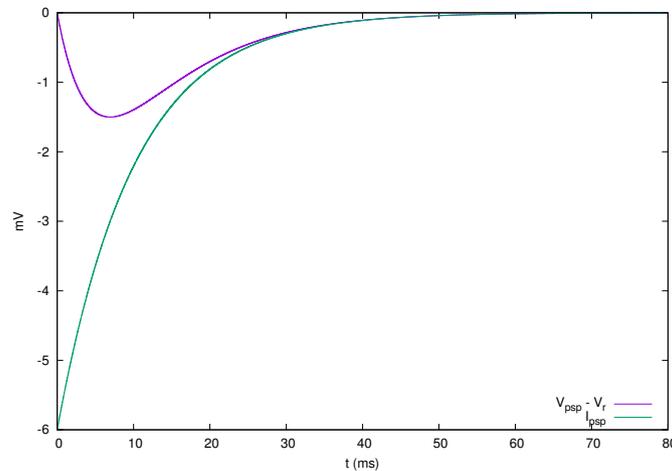


Figure 12: Comportamento de uma corrente inibitória pós-sináptica na membrana. Os parâmetros foram $A_{psp} = 6$ e $\tau_m = \tau_{psp} = 10 \text{ ms}$.

4.1.3 O comportamento de I_θ

A corrente oscilatória se comportará da seguinte forma

$$V_\theta(t) = \int_0^t \frac{1}{\tau_m} e^{-\frac{(t-t')}{\tau_m}} A_\theta \text{sen}(2\pi f t') dt'$$

$$V_\theta(t) = V_r + \frac{A_\theta(2\pi f \tau_m e^{-\frac{t}{\tau_m}} - 2\pi f \tau_m \cos(2\pi f t) + \text{sen}(2\pi f t))}{4\pi^2 f^2 \tau_m^2 + 1} \quad (20)$$

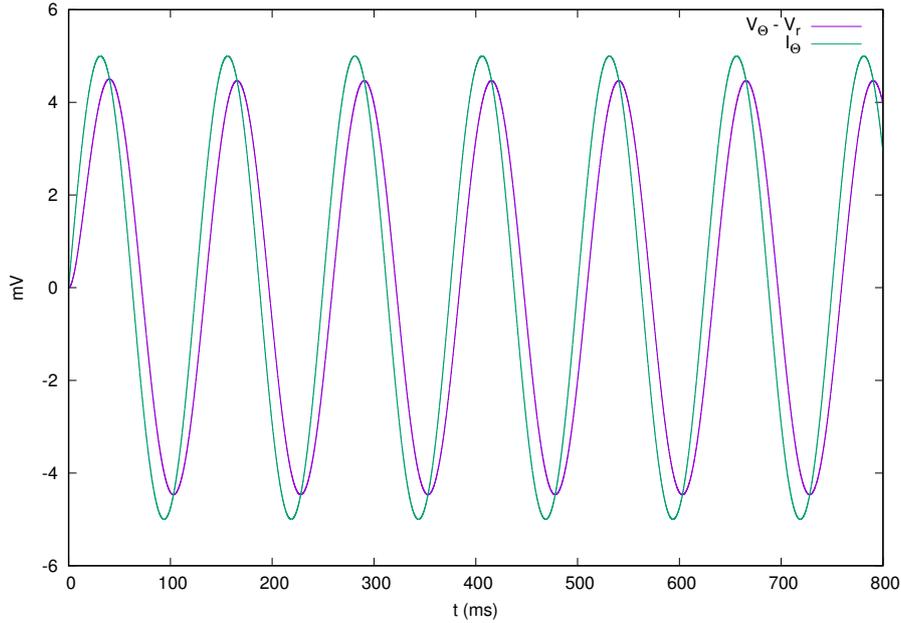


Figure 13: Comportamento de uma corrente oscilatória de frequência $f = 8 \text{ Hz}$. Os parâmetros foram $A_\theta = 5 \text{ mV}$ e $\tau_m = 10 \text{ ms}$.

4.1.4 O comportamento conjunto das correntes

A I_θ é uma corrente permanente no nosso modelo, ela está sempre lá para todo tempo. As outras dependem de eventos que vão acontecer, a I_{ADP} vai surgir na membrana de um neurônio logo após ele disparar e a I_{psp} quando interagir com o interneurônio inibitório. Vale, então, observar como as duas últimas se comportam com a corrente oscilatória do sistema.

Para o modelo CUBA, o comportamento de duas correntes é simplesmente a combinação linear dos comportamentos separados, então podemos escrever que:

$$V_{i_1, i_2, i_3, \dots} = V_r + \sum_i V'_i \quad (21)$$

Em que V_{i_1, i_2} é o comportamento do potencial da membrana sob as correntes i_1 e i_2 e V'_i é o comportamento da membrana sob uma corrente i e sem a constante V_r .

Observamos que o efeito do ADP no sistema com a corrente oscilatória traz justamente o comportamento desejado: elevar o potencial da membrana para o potencial limiar V_{limiar} (figura 14).

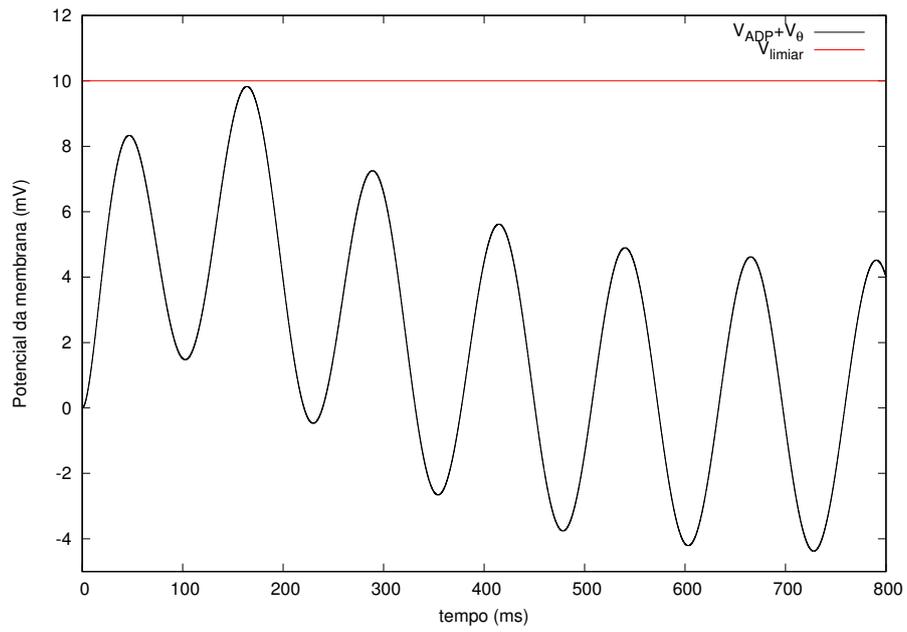


Figure 14: $V'_\theta + V'_{ADP}$. O $V_{limiar} = 10 \text{ mV}$ foi escolhido arbitrariamente para exemplificar o fenômeno.

Os efeitos da corrente pós-sináptica inibitória pode ser vista na figura 15, eles causam um atraso e uma diminuição no valor do potencial da membrana que oscila.

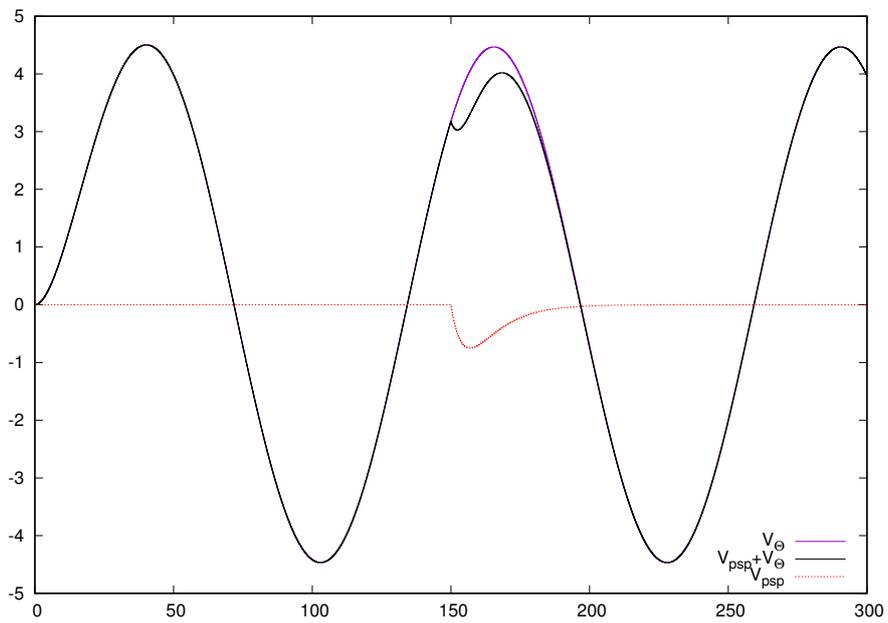


Figure 15: Efeito do I_{psp} inibitório sobre V_θ . Aqui, $A_{psp} = 3 \text{ mV}$ e $\tau_m = \tau_{psp} = 10 \text{ ms}$.

4.2 Resultados Computacionais

4.2.1 Mapeando os Parâmetros dos Neurônios

O desafio na simulação de redes é encontrar parâmetros que, além de reproduzirem o fenômeno desejado, façam sentido biofísico e sejam observados em experimentos eletrofisiológicos. Mapas¹² do número de disparos que cada neurônio sozinho faz em cada ciclo θ são mostrados na figura 16 de acordo com o valor dos parâmetros. Busca-se aqueles valores que produzam o valor de 1 disparo por ciclo.

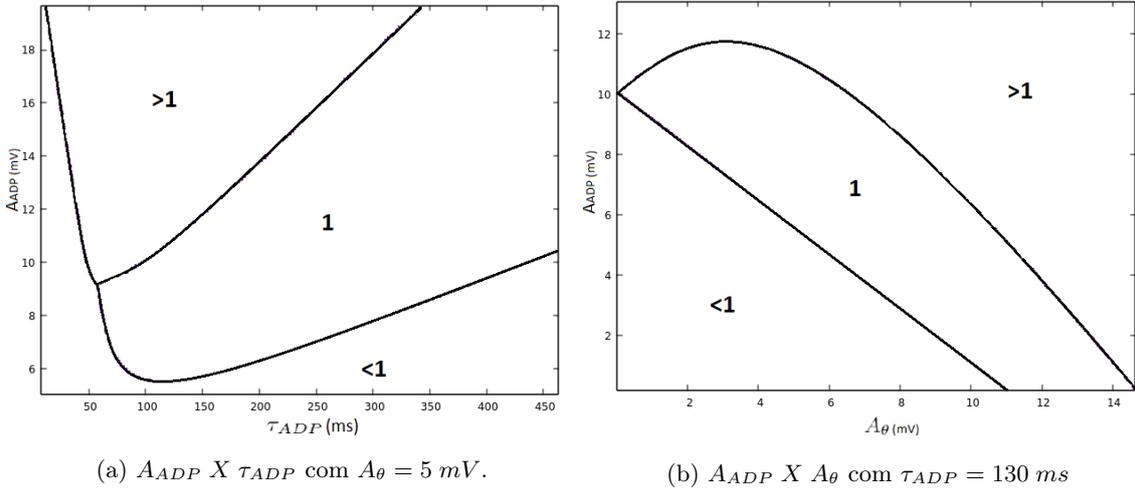


Figure 16: Mapa do número de disparo de cada neurônio de acordo com os parâmetros A_{ADP} , A_{θ} e τ_{ADP} com $f = 8 \text{ Hz}$.

4.2.2 Modos Exóticos de Disparo

Durante a investigação dos mapas da figura 16 foram observados comportamentos estranhos e exóticos para os disparos dos neurônios, principalmente aqueles envolvendo mais de um disparo por ciclo θ . O resultados das simulações podem ser vistos no Apêndice A e um dos casos será discutido aqui.

A figura 17 mostra uma região do mapa $A_{ADP} \times \tau_{ADP}$ onde se observa múltiplos comportamentos diferentes em um intervalo muito pequeno para os parâmetros utilizados. Uma investigação mais profunda mostrou que os neurônios em questão conseguiam sustentar os disparos por apenas alguns ciclos.

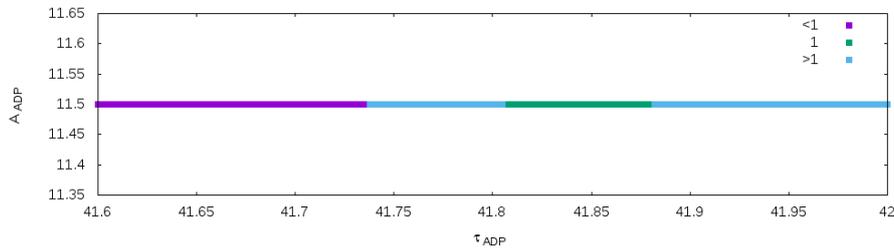


Figure 17: Zoom no mapa da figura 16a onde aparecem múltiplos comportamentos em um intervalo muito pequeno dos parâmetros.

A figura 40 mostra a atividade de um neurônio com $\tau_{ADP} = 41.7 \text{ ms}$. Vemos que apesar dele ter sido categorizado como possuindo menos de um disparo por ciclo, na verdade ele sustenta mais de um disparo por ciclo por alguns ciclos e para. Outros comportamentos, como disparos em ciclos alternados, também foram observados.

¹²Os resultados das simulações são encontrados no Apêndice A. A figura 16 está representando esses resultados.

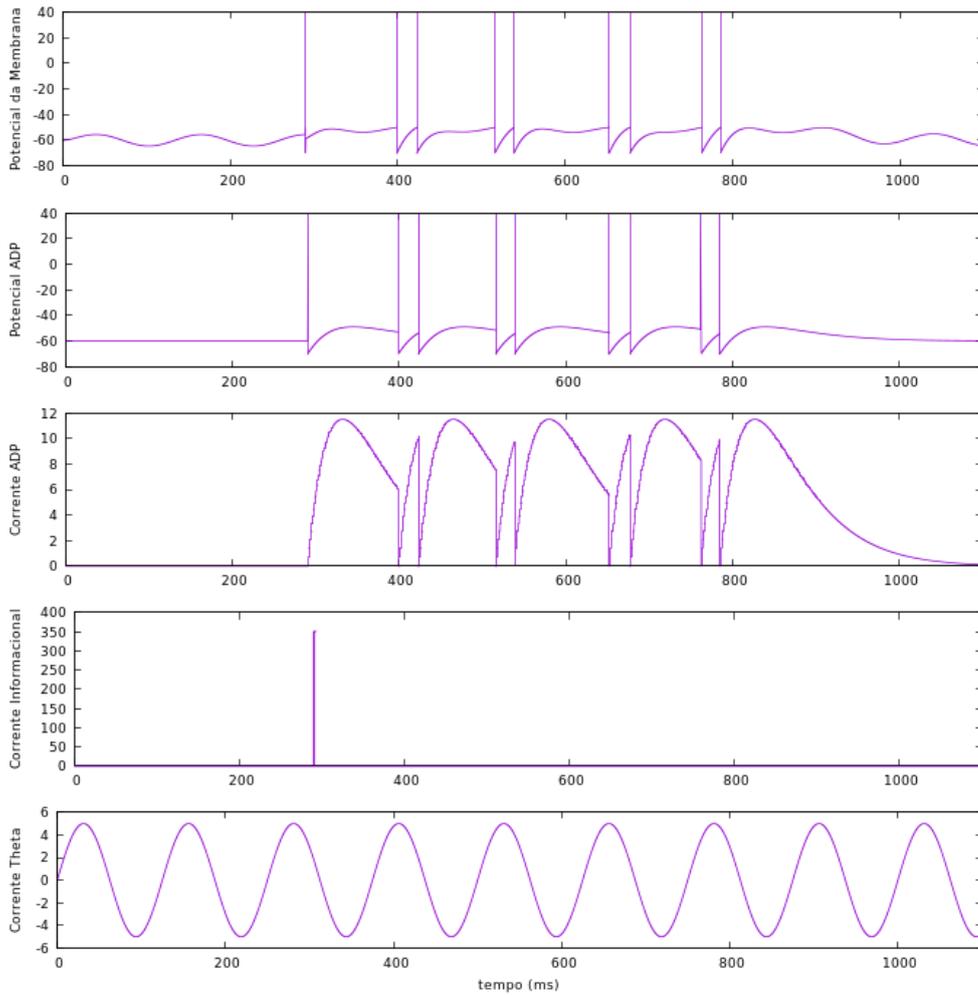


Figure 18: Registro das correntes e potenciais de um neurônio que sustenta disparos por apenas quatro ciclos.

O comportamento dos disparos de acordo com a fase, representada no intervalo $[0,1]$, é mostrada na figura 19, mostrando em relação ao tempo, à posição no ciclo de corrente oscilatória θ e quais fases possibilitam a sustentação dos disparos por vários ciclos.

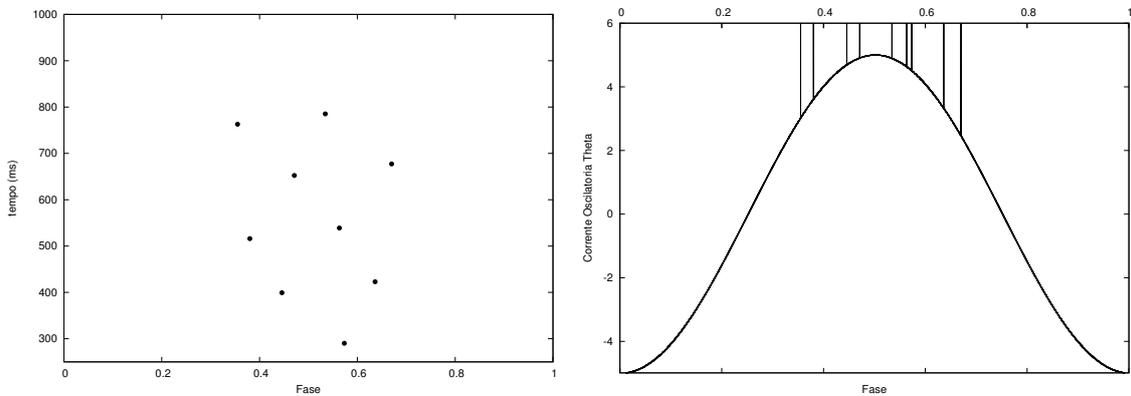


Figure 19: Fase dos disparos ao longo do tempo (esq.). Posição dos disparos dentro do ciclo θ (I_θ) (dir.).

Nesse caso, os disparos não conseguem encontrar valores de equilíbrio e oscilam até que atinjam uma fase em que a combinação de parâmetros não seja suficiente para alcançar o limiar no ciclo seguinte. Foi observado uma dependência com relação à fase em que a corrente infor-

macional I_{inf} estimulou o neurônio (figura 20). Devido a quantidade de parâmetros existentes (A_θ , A_{ADP} , τ_{ADP} , τ_m , f_θ , ...), é impossível prever o comportamento para todas combinações, mas também desnecessário pois o objetivo é justamente encontrar a combinação que não possui comportamentos estranhos e cujos parâmetros façam algum sentido biofísico.

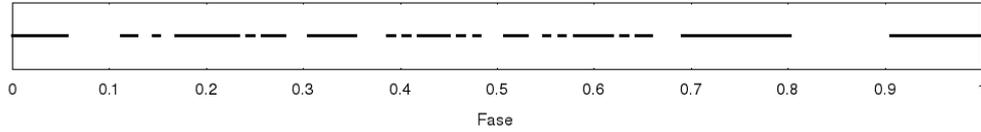


Figure 20: Fases do estímulo informacional nas quais os neurônios com $\tau = 41.7 \text{ ms}$ conseguem sustentar os disparos na ordem temporal dos segundos.

Dois outros exemplos de combinação de parâmetros são mostrados abaixo, com os mesmos parâmetros, exceto um deles com $\tau_{ADP} = 41.9 \text{ ms}$ e o outro com $A_{ADP} = 10 \text{ mV}$ e $\tau_{ADP} = 135 \text{ ms}$. O primeiro deles sustenta dois disparos por ciclo e eles alternam entre posições de estabilidade (figura 21) e o segundo é uma configuração mais estável de apenas um disparo por ciclo (figura 22).

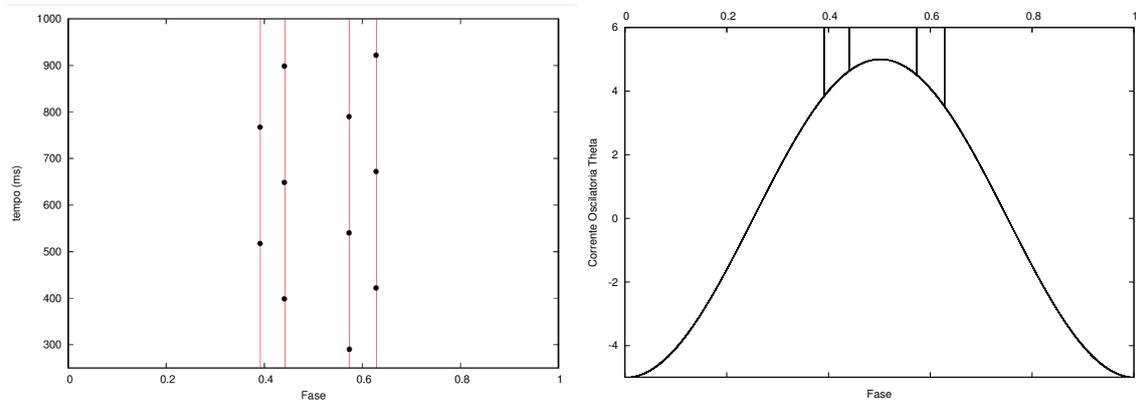


Figure 21: Fase dos disparos ao longo do tempo. Linhas vermelhas indicam posições estáveis. (esq.). Posição dos disparos dentro do ciclo θ (I_θ) (dir.).

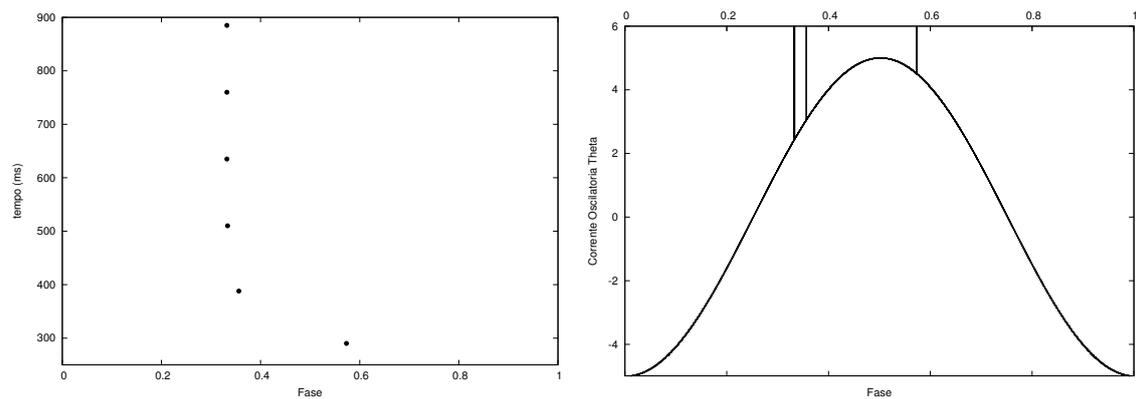


Figure 22: Fase dos disparos ao longo do tempo. (esq.). Posição dos disparos dentro do ciclo θ (I_θ) (dir.).

Podemos fazer a mesma análise das fases do estímulo informacional que produzem neurônios com disparos estáveis. Para o primeiro caso, a análise é mesma para o caso $\tau_{ADP} = 41.9 \text{ ms}$ e $\tau_{ADP} = 41.7 \text{ ms}$. Para o caso $\tau_{ADP} = 134 \text{ ms}$ e $A_{ADP} = 10.0 \text{ mV}$ não se encontrou nenhuma fase que produzisse instabilidade nos disparos.

A próxima pergunta a ser respondida é quais as fases em que, se o neurônio dispara, ele não irá renovar o disparo no próximo ciclo. Enquanto, para o último caso, não se encontrou nenhum valor que levasse a isso, para os casos $\tau_{ADP} = 41.7$ e 41.9 ms o resultado é mostrado na figura 23.

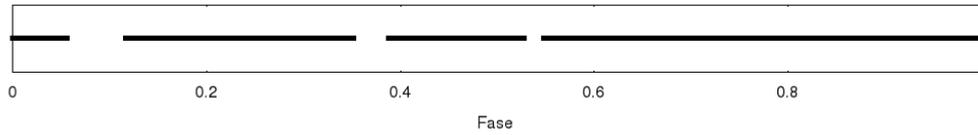


Figure 23: Fases que possibilitam a renovação dos disparos no próximo ciclo para os neurônios com $\tau_{ADP} = 41.7$ e 41.9 ms. As janelas em brancos representam os valores que não produzem renovação dos disparos.

Um neurônio localizado entre os valores $\tau_{ADP} = 41.7$ e 41.9 ms, por exemplo $\tau_{ADP} = 41.85$ ms, é um exemplo semelhante ao $\tau_{ADP} = 41.7$ ms. Ele acusou possuir um disparo por ciclo, mas era instável e não sustentava os disparos. Os resultados são semelhantes, por isso não são mostrados, mas a dinâmica da membrana pode ser vista no Apêndice B, junto com a dinâmica dos outros exemplos citados.

4.2.3 Primeiras redes

Colocando 5 neurônios em rede, ligados por conexões inibitórias ou, de forma análoga, conectados em feedback com interneurônios inibitórios, e utilizando parâmetros indicados pelos mapas anteriores já é possível reproduzir o fenômeno desejado (figura 24).

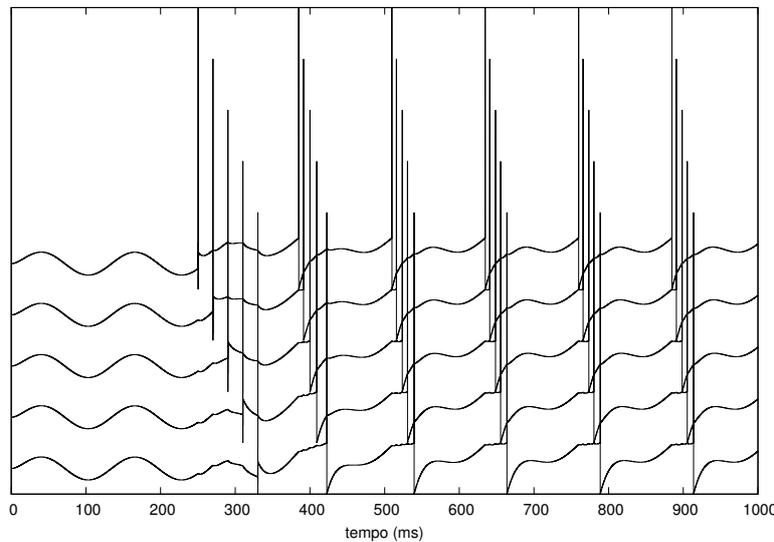


Figure 24: Rede com 5 neurônios com conexões inibitórias entre si reproduzem o fenômeno de armazenamento de informações diferentes. Os parâmetros utilizados foram $A_{\theta} = 5$ mV, $A_{ADP} = 10$ mV, $\tau_{ADP} = 130$ ms e $f = 8$ Hz.

Na mesma rede, uma olhada mais de perto permite ver a dinâmica do mecanismo que separa as informações em fases diferente do ciclo. A figura 25 mostra o comportamento do neurônio 3, que em cada ciclo dispara antes de 2 outros (neurônios 4 e 5) e depois de 2 (neurônios 1 e 2). Podemos ver o disparo dos dois primeiros neurônio nesse ciclo fez com que o disparo do neurônio 3 atrasasse aproximadamente 10 ms.

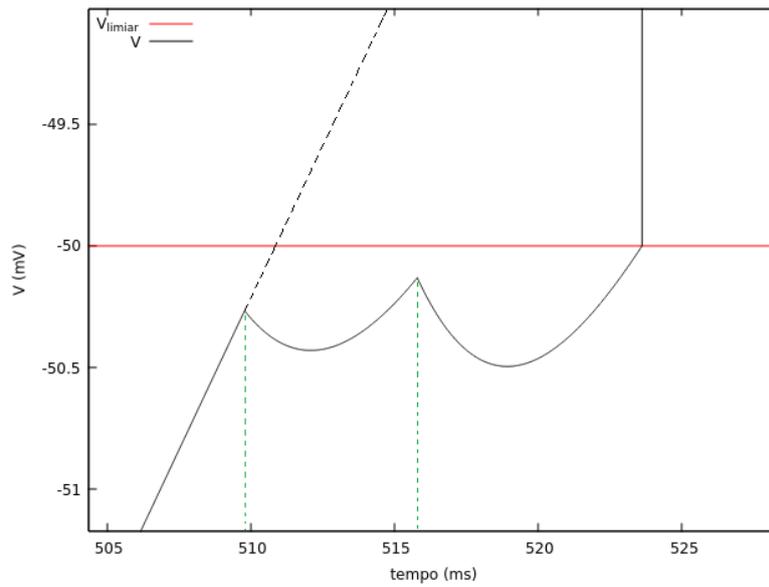


Figure 25: Neurônio 3 da rede anterior. Linha tracejada preta projeta o comportamento do potencial da membrana V se não houvesse inibição. Linhas tracejadas verdes indicam os instantes de tempo dos disparos dos neurônios 1 e 2.

A separação entre as informações (disparos) depende da intensidade da inibição, então utilizando valores dos parâmetros que já saem um pouco dos indicados pelos mapas, é possível aumentar a inibição e como consequência a separação (figura 26).

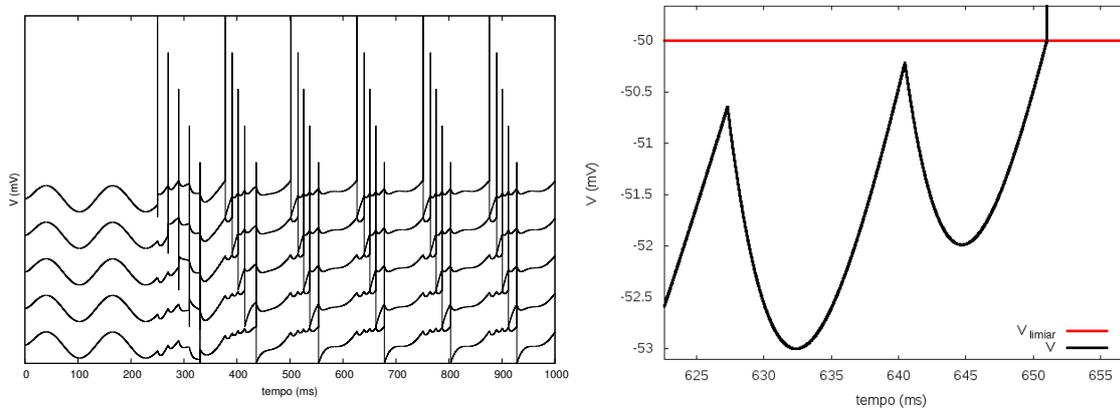


Figure 26: Rede utilizando os parâmetros $A_{\theta} = 9 \text{ mV}$, $A_{ADP} = 13 \text{ mV}$, $\tau_{ADP} = 130 \text{ ms}$ e $f = 8 \text{ Hz}$ (esq). Zoom do neurônio 3 antes de um disparo (dir).

Para os parâmetros citados, o neurônio 3 teve um atraso de 20 ms no disparo, aproximadamente o dobro da rede anterior.

4.2.4 Redes com Assembléias de Neurônios

As informações armazenadas na memória são representadas mais por um grupo de neurônios, chamado de assembléia, do que por apenas um. Assim, o progresso natural é utilizar vários neurônios que disparam juntos para representar as informações armazenadas. A figura 27 mostra spike raster plots das redes. Observa-se que em todos casos o padrão de disparo é continuamente repetido, ou seja, as informações estão sendo armazenadas com sucesso.

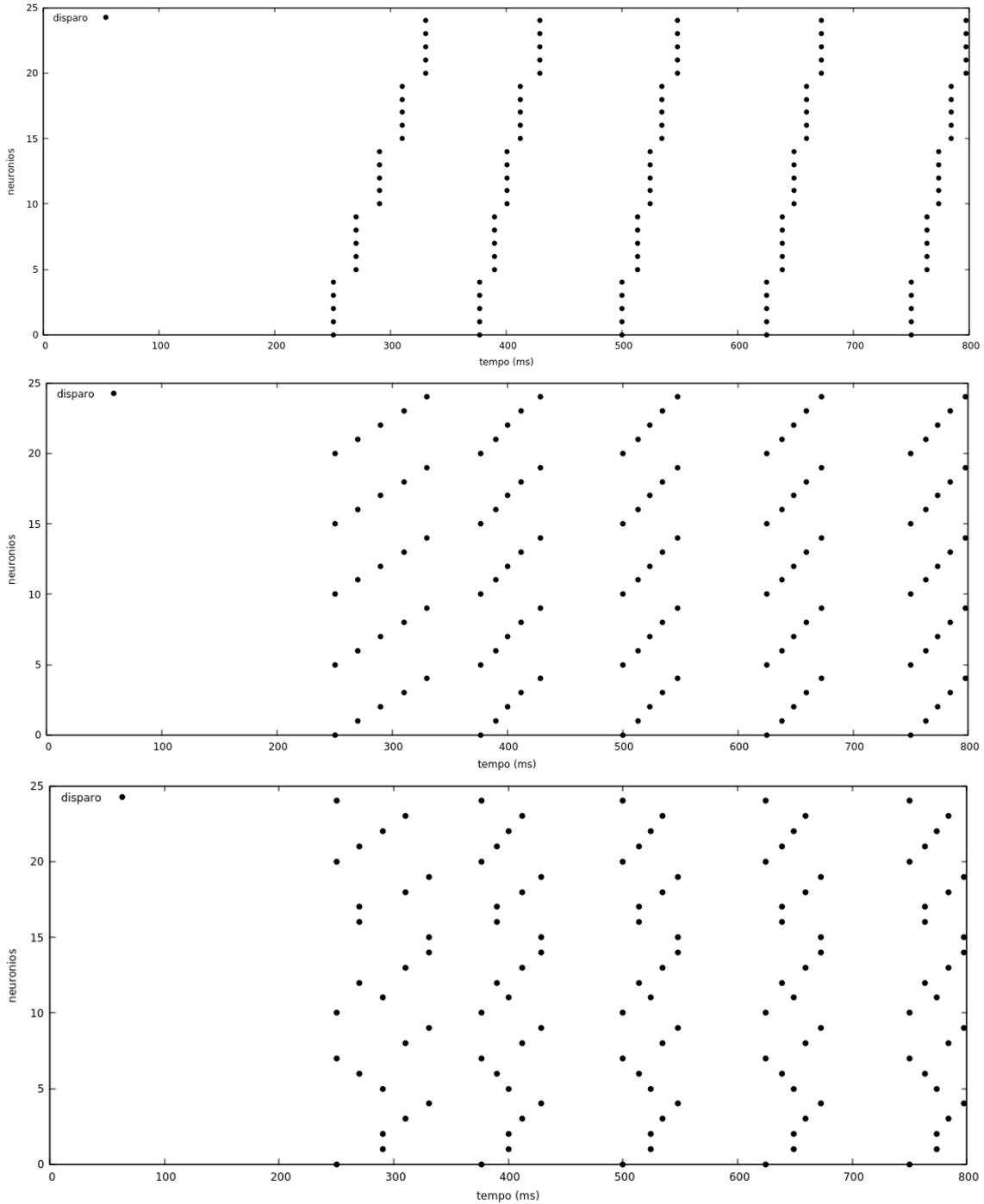


Figure 27: Rede com 25 neurônios em que cada 5 representam uma informação armazenada por essa assembléia. Os neurônios de uma mesma assembléia são aqueles que disparam no mesmo instante. Parâmetros da rede são $A_{\theta} = 9 \text{ mV}$, $A_{ADP} = 14 \text{ mV}$, $\tau_{ADP} = 135 \text{ ms}$, $\tau_{psp} = \tau_m = 10 \text{ ms}$ e $f = 8 \text{ Hz}$.

4.2.5 Ruído

Observou-se que a rede se mostrou estável para rúidos com $\sigma^2 \leq 0.002$, como na figura 32, e o efeito sobre o tempo de disparo de cada neurônio na figura 29.

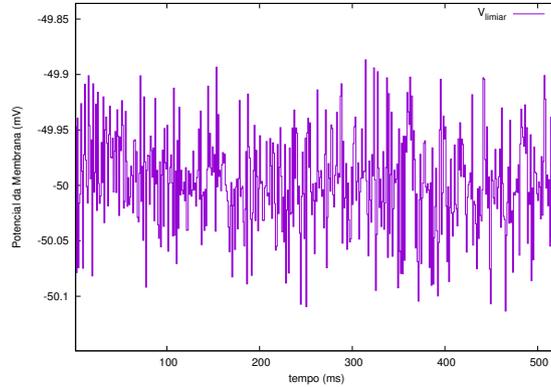


Figure 28: Ruído limite suportado pela rede para armazenar os padrões corretamente por segundos.

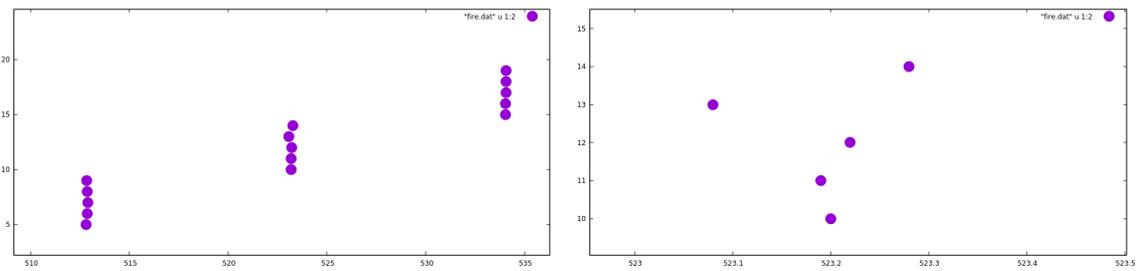


Figure 29: Tempo dos disparos dos neurônio em uma rede com ruído. Ampliação na direita.

4.3 Coerência entre Redes

Duas redes diferentes foram submetidas a diferentes correntes oscilatórias I_θ de frequências $f_{\theta 1}$ e $f_{\theta 2}$ mostradas na figura 30. Estas correntes possuem uma diferença de frequência de $\Delta_{ff'} = 1 \text{ Hz}$ e uma diferença de fase inicial $\Delta_{\phi_i} \sim 0.86\pi$ ¹³. A figura 31 mostra a que a diferença de fase varia linearmente com o tempo, sendo o valor 0.5 o valor máximo.

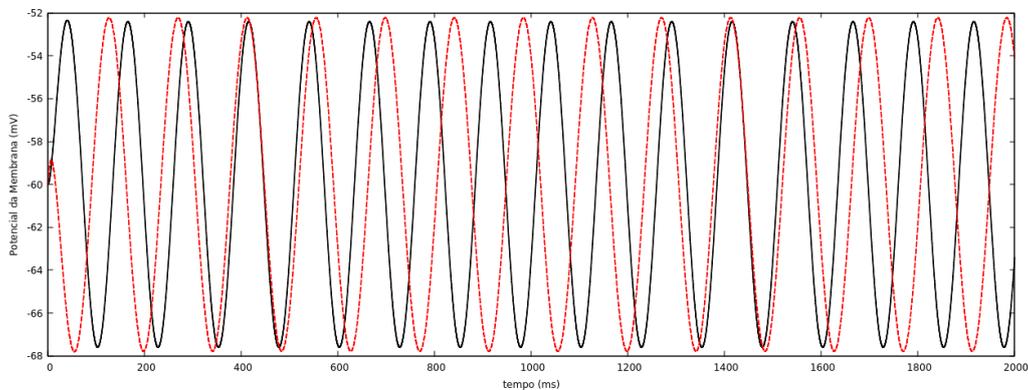


Figure 30: Oscilação característica do potencial da membrana de cada uma das redes causadas pela corrente oscilatória I_θ de cada uma. Em preto contínuo, uma rede com $f_\theta = 8 \text{ Hz}$ e em vermelho pontilhado com $f'_\theta = 7 \text{ Hz}$.

¹³A diferença de fase inicial foi arbitrária, porém com o objetivo de investigar o acoplamento das redes, mesmo em casos extremos em que comecem fora de fase.

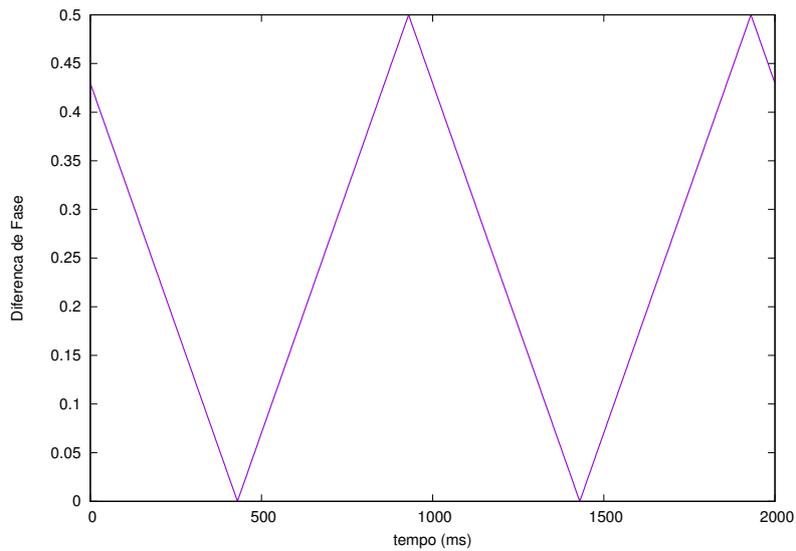


Figure 31: Diferença de fase em função do tempo entre duas redes com frequências diferentes e fase inicial diferentes.

Utilizamos valores ~ 106 mV como limiar Λ para a soma das amplitudes das oscilações de rede (mostradas no batimento da figura 32).

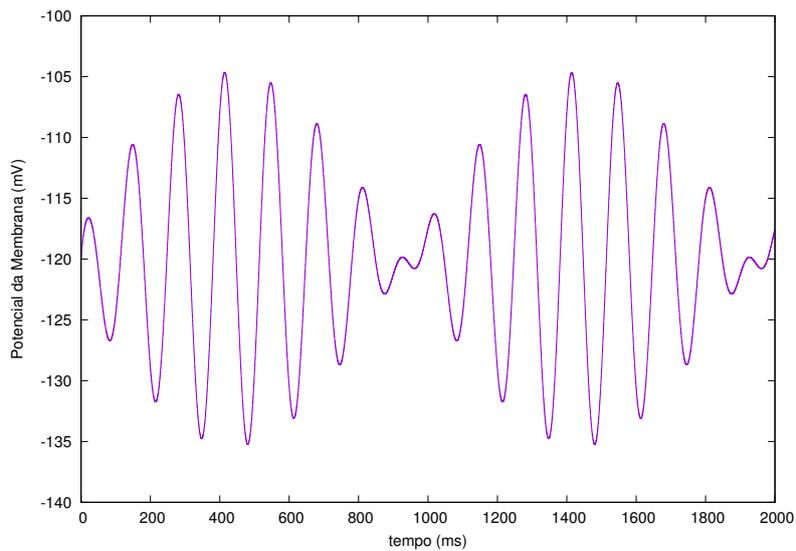


Figure 32: Batimento criado pela soma das oscilações das redes. Quando elas estão em fase, sua amplitude é maior e consegue promover uma atividade de resposta que causa a coerência

A atividade oscilatória das redes coerentes e sincronizadas é vista na figura 33

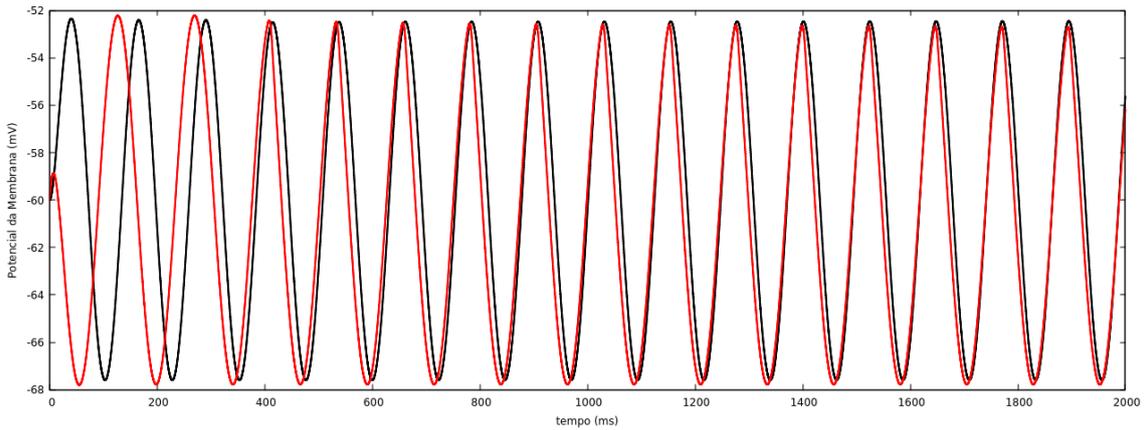


Figure 33: Atividades oscilatórias das redes coerêntes e sincronizadas.

Podemos ver na figura 34 como a diferença das fases da rede se comportam sob ação do mecanismo, atingindo uma coerência de quase 1 e uma diferença de fase média de 10%.

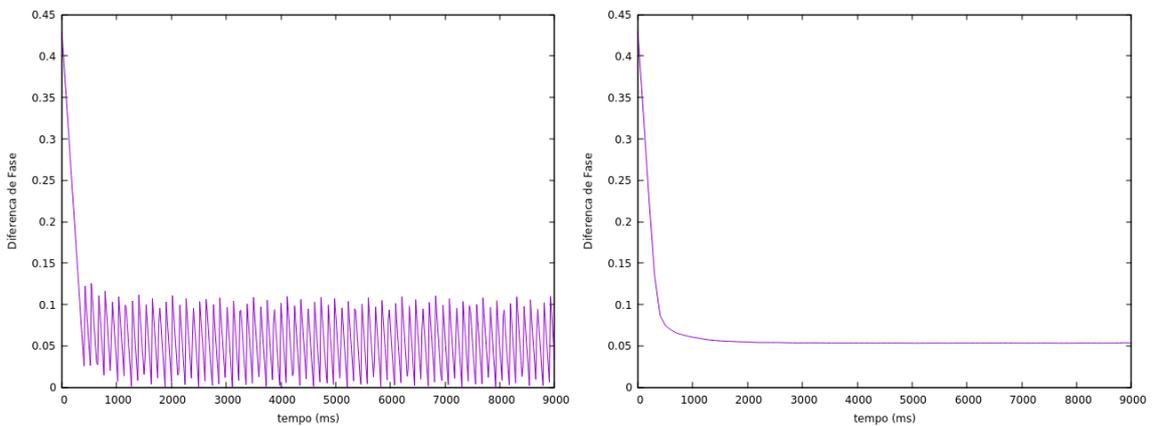


Figure 34: Coerência e sincronização causadas pelo mecanismo baseado na soma das atividades oscilatórias das redes. Na direita, comportamento médio da diferença de fase mostrada na esquerda.

A sincronização das atividades e sua coerência é condição base para o funcionamento do modelo, porém não suficiente. De fato, essa coerência sincronizada deve promover a sincronização dos disparos dos ensembles envolvidos nas memórias armazenadas. Olhando de perto isto, figura 35:

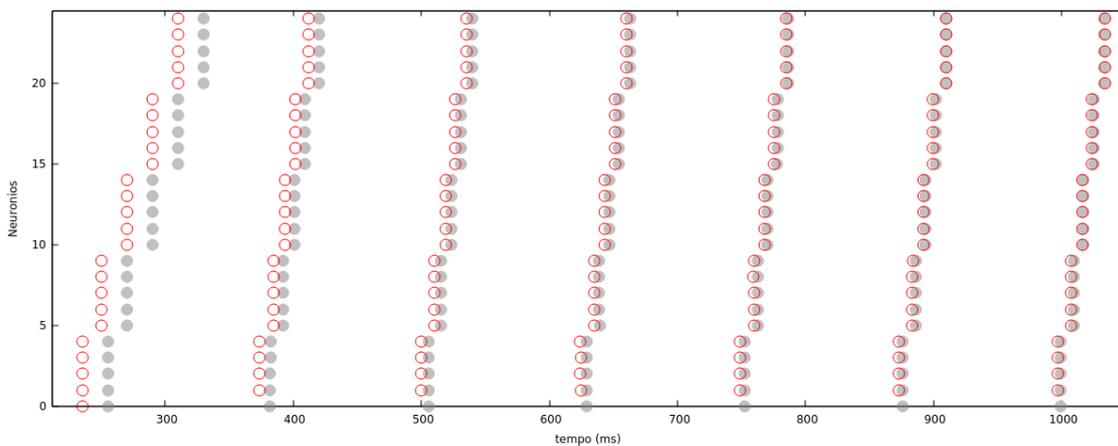


Figure 35: Raster plot dos disparos das duas redes, uma em cinza preenchido e a outra em vermelho sem preenchimento.

Um paralelo teórico pode ser feito com o modelo matemático conhecido como Modelo de Kuramoto, utilizado para descrever sincronização de um número grande de osciladores acoplados e já comparado com redes de neurônios [10]. De forma simples, o modelo descreve osciladores através da equação [2]

$$\frac{d\theta_i}{dt} = \omega_i + \frac{K}{N} \sum_{j=1}^N \sin(\theta_j - \theta_i) \quad (22)$$

onde θ_i é a fase do oscilador i , ω_i sua frequência natural e um somatório envolvendo todos os osciladores com todos, influenciando a fase de cada um através de uma função seno. A medida que os osciladores se afastam, o termo de sincronização entre eles fica mais forte.

Pode-se ver que este modelo é uma solução mais sofisticada, porém equivalente, para o problema da sincronização das redes deste trabalho. A implementação deste modelo neste trabalho, como em outros [5] [8], poderia representar uma melhoria em desempenho e na capacidade de redes a serem acopladas.

5 Conclusões

O estudo sintetizado neste trabalho promoveu a construção de um modelo computacional sobre memória de trabalho de múltiplos itens baseado naquele proposto em 1995 por Lisman & Idiart, porém único em suas propriedades e características. As equações diferenciais usadas, as correntes presentes no problema, o modelo de neurônio, o método computacional, os parâmetros utilizados, entre outros fatores tornaram os neurônios criados neste trabalho objetos de estudo inéditos e se tirou proveito deste fato, explorando resultados incomuns e fazendo-se uma análise crítica das limitações do modelo criado.

A resolução analítica das equações diferenciais e as correntes aplicadas nos permitiu observar que o comportamento das peças agrupadas para a construção desse trabalho eram aquele esperado e permitiu verificar a utilidade da integração numérica que simplificação do problema do cálculo necessário para resolução das equações envolvidas no problema. Os primeiros resultados computacionais nos permitiram mapear os parâmetros de neurônios isolados, buscando regiões cujo comportamento sustentasse um disparo por ciclo mas também representasse plausibilidade biofísica em seus valores. Certo esforço foi gasto para manter essa plausibilidade, que ficou mais difícil a medida que o problema ficou mais complexo, com incremento dos interneurônios inibitórios, de ruído e do mecanismo de sincronização. Uma primeira aposta sobre esse fato é afirmar que faltam peças cruciais em nosso modelo para tornar seus valores coerentes com as observações eletrofisiológicas ou que devido as suas limitações esses resultados são inevitáveis. Os modos exóticos de disparo nada mais são do que uma análise dessas limitações e de resultados cuja análise crítica impediu erros de interpretação sobre os comportamentos dos neurônios. Alguns problemas com a metodologia computacional foram encontrados nessa fase, consertados quando necessários ou ignorados quando desprezíveis, como por exemplo contagem de ciclos e de número de disparos por ciclo. Uma investigação mais profunda motivou o capítulo citado.

Como já comentado, a construção das redes necessitou uma alteração pequena dos parâmetros utilizados e elas aguentaram valores baixos de ruídos, demonstrando que podem ser redes pouco robustas por construção ou que a quantidade de neurônios utilizadas foi baixa, não permitindo certo grau de liberdade e desvio no comportamento dos poucos neurônios. Aqui, uma construção diferenciada, utilizando algum mecanismo de excitação entre os neurônios de uma mesma assembleia ou equivalente, permitiriam aumentar a robustez com o número de neurônios.

O mecanismo proposto no fim para a coerência e sincronização das redes se mostrou simples, plausível e bastante eficiente. Como já observado muito *in vivo*, os níveis de coerência entre regiões do cérebro de animais durante tarefas de memória de trabalho se aproxima do valor 1, ou seja, há uma estabilidade muito grande na diferença de fase entre a atividade elétricas dessas regiões. O que faltava era que essa coerência fosse promovida quando a as regiões estivessem em fase. Nosso mecanismo conseguiu, não apenas promover uma sincronização média das redes de 0.9 (de valores 0-1) mas também a sincronização dos disparos dos neurônios em cada rede. Esse resultado sugere que, um mecanismo de leitura dessas duas redes, envolvendo a mesma integração temporal já utilizada em cada um dos neurônios, seria capaz de acoplar as informações contidas nos respectivos subciclos gama de cada rede. Informações obtidas sensorialmente podem ser armazenadas e processadas separadamente pelo cérebro e acopladas ou fundidas para serem evocadas ou durante a comunicação entre regiões do encéfalo.

Apesar do esforço desse trabalho na criação do modelo, muitas janelas de possibilidades, hipóteses e teorias foram abertas sem condições de serem exploradas, porém representam boas perspectivas de continuação e aperfeiçoamento desse trabalho. O primeiro diz respeito em testar o modelo com neurônios biologicamente mais realistas, a fim de entender, entre outras coisas, como a dinâmica de um potencial de ação, até agora desprezado, poderia influenciar nos parâmetros e características utilizadas. A segunda dessas janelas diz respeito ao estudo e implementação de algum mecanismo baseado em acoplamento fase-amplitude, pois no problema em questão é necessário acoplar informações que estão em fases equivalentes dos ciclos teta sendo a fase uma grandeza que o cérebro não consegue comparar ou calcular diretamente. Uma proposta plausível seria a codificação da fase dos neurônios que disparam através da amplitude da oscilação no momento. A codificação de amplitude em frequência também poderia representar uma possibilidade de interação

com esse mecanismo ou até ele mesmo. O acoplamento das informações aninhadas nos ciclos gama poderiam ser tratadas como osciladores individuais que estão acoplados com os mesmos ciclos em outras redes. Uma última possibilidade em aberto é a implementação do Modelo de Kuramoto no modelo desse trabalho, uma sofisticação que poderia permitir o acoplamento de múltiplas redes.

Além das perspectivas de continuação desse trabalho já citadas, outras duas podem ser comentadas. Uma, a investigação a cerca da capacidade das redes não foi realizada, sendo o número de informações armazenadas por rede utilizado um tanto arbitrário. De que forma afetariam as redes se houvesse mais memórias? Haveria perda de sincronização? Por último, a investigação a cerca do acoplamento de informações poderia ser extrapolada e adaptada para comunicação entre regiões diferentes do cérebro. Sequências de comandos ou memórias conscientes, inconscientes, verbais, não verbais, motoras ou até mesmo biológicas poderiam utilizar um mecanismo semelhante ao apresentado aqui.

References

- [1] L. F. Abbott. Lapicque's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain Research Bulletin*, 50(5-6):303–304, 1999.
- [2] Juan A. Acebrón, L. L. Bonilla, Conrad J. Pérez Vicente, Félix Ritort, and Renato Spigler. The kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Rev. Mod. Phys.*, 77:137–185, Apr 2005.
- [3] Rodrigo Andrade. Cell excitation enhances muscarinic cholinergic responses in rat association cortex. *Brain Research*, 548(1):81 – 93, 1991.
- [4] R. Araneda and R. Andrade. 5-hydroxytryptamine₂ and 5-hydroxytryptamine_{1a} receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. *Neuroscience*, 40(2):399 – 412, 1991.
- [5] Michael Breakspear, Stewart Heitmann, and Andreas Daffertshofer. Generative models of cortical oscillations: Neurobiological implications of the kuramoto model. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4:190, 2010.
- [6] Manfred Caesar, David A. Brown, Beat H. Gähwiler, and Thomas Knöpfel. Characterization of a calcium-dependent current generating a slow afterdepolarization of ca3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *European Journal of Neuroscience*, 5(6):560–569, 1993.
- [7] Laura Colgin. Rhythms of the hippocampal network. 17, 03 2016.
- [8] D. Cumin and C.P. Unsworth. Generalising the kuramoto model for the study of neuronal synchronisation in the brain. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 226(2):181 – 196, 2007.
- [9] Azevedo F. et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, 513(5):532–41, 2009.
- [10] FA Ferrari, RL Viana, SR Lopes, and R Stoop. Phase synchronization of coupled bursting neurons and the generalized kuramoto model. *Neural Networks*, 66(5):107–118, 2015-03-11 00:00:00.0.
- [11] Ivan Izquierdo. *Memória*. ARTMED, 2^a edition, 2002.
- [12] Marco A P Idiart John E Lisman. Storage of 7 +- short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*, 267:1512–1515, 1995.
- [13] John E. Lisman and Ole Jensen. The theta-gamma neural code. *Neuron*, 77(6):1002 – 1016, 2013.
- [14] Peter M. Milner. A model for visual shape recognition. 81:521–35, 12 1974.
- [15] Michael A. Paradiso Mark F. Bear, Barry W. Connors. *Neurociências, Desvendando o Sistema Nervoso*. 3^a edition, 2008.
- [16] R.G.M Morris. D.o. hebb: The organization of behavior, wiley: New york; 1949. *Brain Research Bulletin*, 50(5):437, 1999.
- [17] J. O'Keefe and J. Dostrovsky. The hippocampus as a spatial map. preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1):171 – 175, 1971.
- [18] William H. Press, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling, and Brian P. Flannery. *Numerical Recipes 3rd Edition: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, New York, NY, USA, 3 edition, 2007.
- [19] Claudio Scherer. *Métodos Computacionais da Física: Versão Scilab*. 2^a edition, 2010.
- [20] W. Singer. Binding by synchrony. *Scholarpedia*, 2(12):1657, 2007. revision #124403.
- [21] Saul Sternberg. High-speed scanning in human memory. *Science*, 153(3736):652–654, 1966.
- [22] Tim P. Vogels and L. F. Abbott. Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons. *Journal of Neuroscience*, 25(46):10786–10795, 2005.

6 Apêndice A - Simulações dos Mapas

Foram utilizadas duas simulações diferentes para a produção da figura 16. O primeiro método consiste em mapear o espaço dos parâmetros avaliados e avaliar o valor do disparo para cada um dos pontos (figuras 36 e 37, esquerda). O segundo método buscou encontrar apenas a fronteira entre os comportamentos (figura 36 e 37, direita).

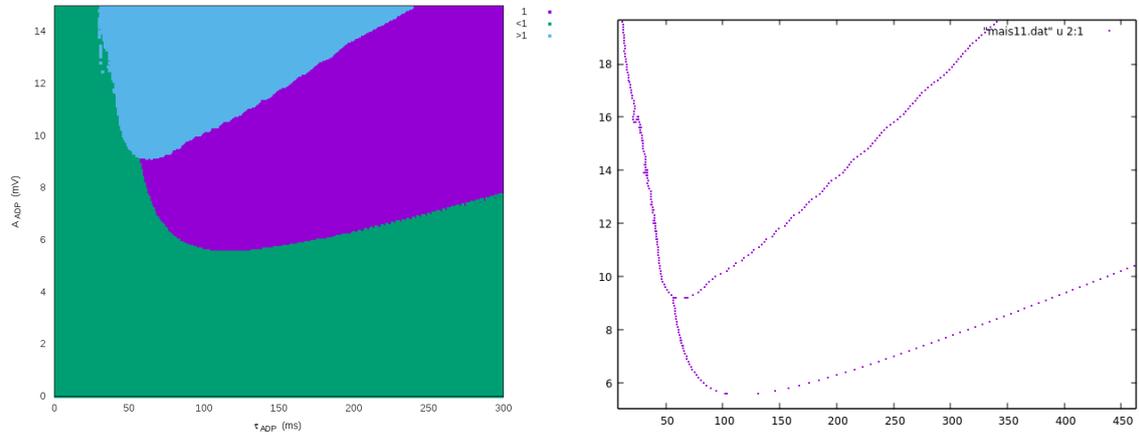


Figure 36: Simulações computacionais gerando os mapas (esq.) e as fronteiras (dir.) para os parâmetros $A_{adp} \times \tau_{ADP}$.

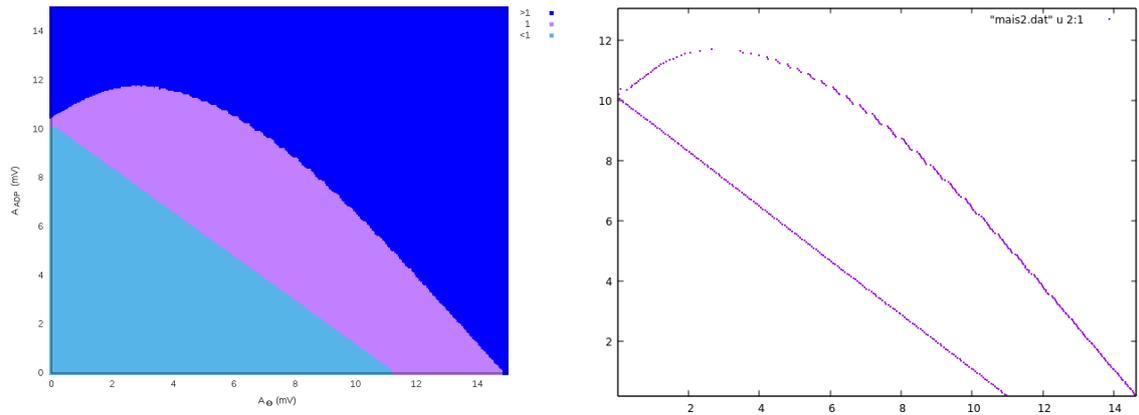


Figure 37: Simulações computacionais gerando os mapas (esq.) e as fronteiras (dir.) para os parâmetros $A_{adp} \times A_{\theta}$.

7 Apêndice B - Registro da dinâmica dos neurônios

O registro da dinâmica da membrana dos neurônios citados em Modos Exóticos de Disparo podem ser vistos aqui. Todos possuem os seguintes parâmetros em comum:

- $A_\theta = 5.0 \text{ mV}$
- $f_\theta = 8.0 \text{ Hz}$
- $V_{limiar} = 50.0 \text{ mV}$
- $V_{rest} = 60.0 \text{ mV}$
- $\tau_m = 10.0 \text{ ms}$

E são diferentes nos parâmetros τ_{ADP} e A_{ADP} . Os registros dos exemplos aqui, em ordem, são:

1. $\tau_{ADP} = 41.9 \text{ ms}$ e $A_{ADP} = 11.5 \text{ mV}$: o neurônio sustenta 2 disparos pro ciclo.
2. $\tau_{ADP} = 135.0 \text{ ms}$ e $A_{ADP} = 10.0 \text{ mV}$: o neurônio sustenta 1 disparo pro ciclo.
3. $\tau_{ADP} = 41.85 \text{ ms}$ e $A_{ADP} = 11.5 \text{ mV}$: o neurônio sustenta 2 disparos pro ciclo por apenas 6 ciclos .

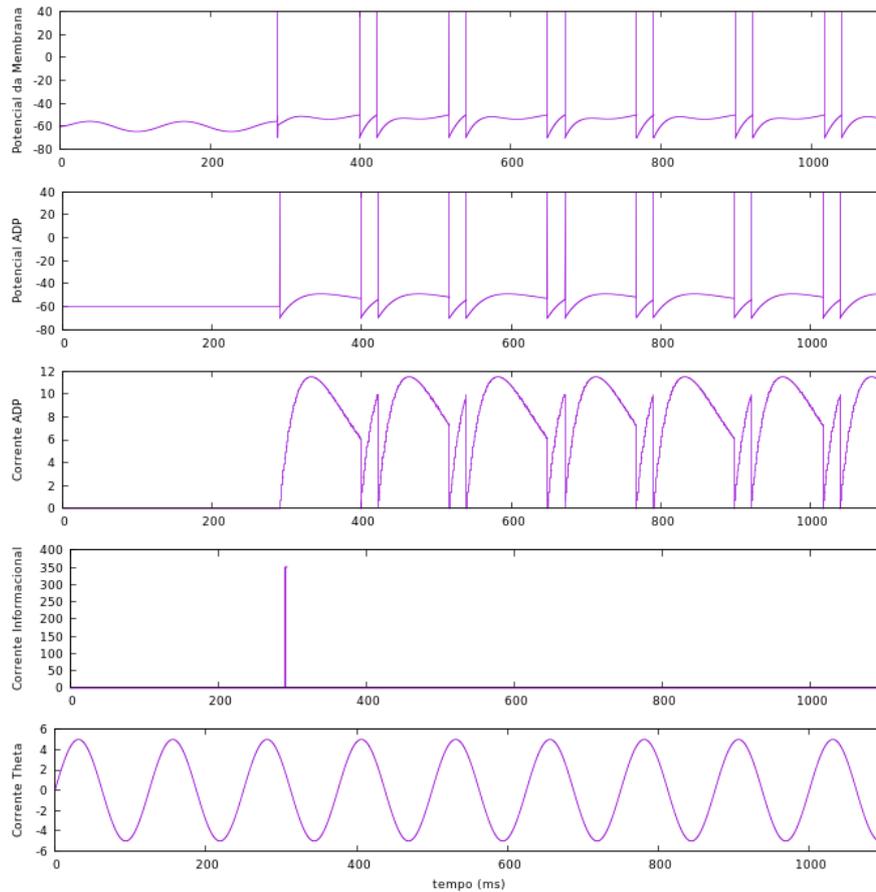


Figure 38: Neurônio com $\tau_{ADP} = 41.9 \text{ ms}$ e $A_{ADP} = 11.5 \text{ mV}$ que sustenta 2 disparos por ciclo.

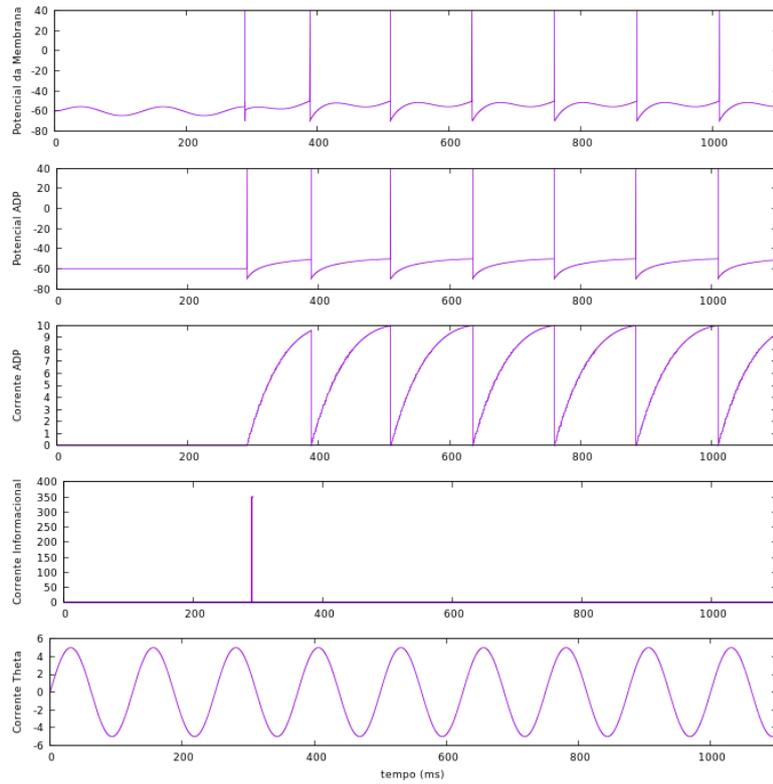


Figure 39: Neurônio com $\tau_{ADP} = 135.0 \text{ ms}$ e $A_{ADP} = 10.0 \text{ mV}$ que sustenta 1 disparo por ciclo.

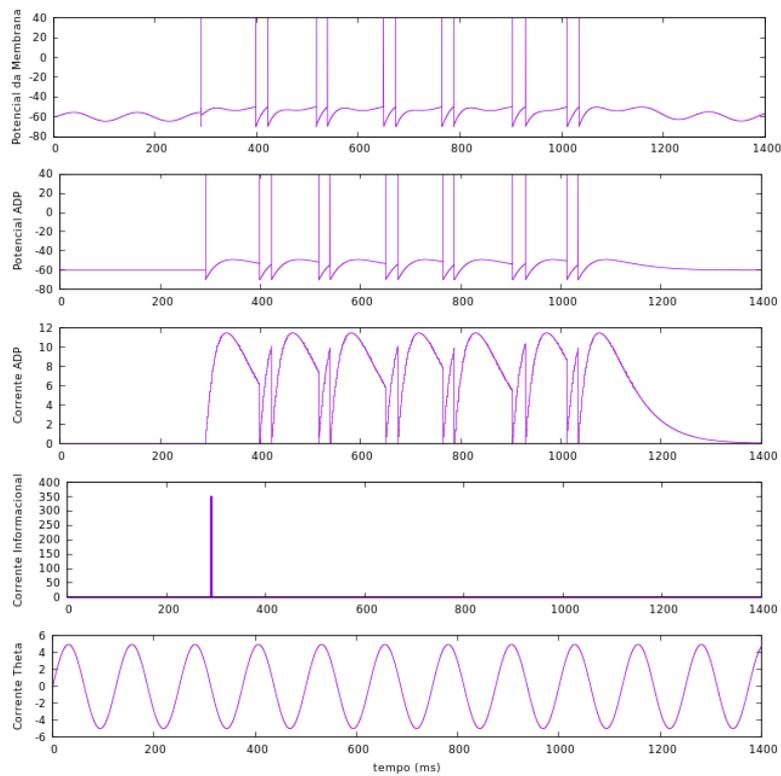


Figure 40: Neurônio com $\tau_{ADP} = 41.85 \text{ ms}$ e $A_{ADP} = 11.5 \text{ mV}$ que sustenta 2 disparos por ciclo por apenas 6 ciclos.