

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

**Plasticidade sináptica não-supervisionada em redes de  
neurônios recorrentes\***

Beatriz Eymi Pimentel Mizusaki

Dissertação elaborada sob orientação do Professor Rubem Erichsen Jr., co-orientação do Professor Leonardo Gregory Brunnet e apresentada ao Instituto de Física da UFRGS em preenchimento do requisito final à obtenção do título de Mestre em Física.

Porto Alegre  
2013

---

\* Trabalho financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)



# Agradecimentos

Agradeço à ajuda e ao apoio pessoas durante a pesquisa e a escrita deste trabalho: primeiramente aos meus orientadores Rubem e Leonardo e ao meu colega Everton, pelo seu esforço, e também aos meus amigos e amigas, em particular Fernanda e Laura, ao meu namorado Zacarias e especialmente à minha família: minha mãe Ana Maria, meu pai Olavo, meu irmão Lucas e Schwarz.



# Resumo

Várias propriedades do cérebro, como a aprendizagem e a memória, dependem da característica plástica das suas sinapses que lhe dá a capacidade de se adaptar de acordo com diferentes percepções do ambiente. Estudos recentes tem desenvolvido regras fenomenológicas para descrever a modificação das conexões químicas entre neurônios e entender as suas propriedades e efeitos em rede. Em particular, ainda foram pouco explorados sobre uma rede de neurônios recorrente, que possui apenas uma camada conectada a si mesma. É preciso um arranjo delicado das suas sinapses para que ela possa apresentar uma atividade transiente que tenha relação com o seu estímulo inicial. Após o ajuste de modelos matemáticos para simular a rede, conseguimos que esse sistema controlado fosse construído a partir duas regras de plasticidade de origem experimental, o escalonamento homeostático e a plasticidade dependente dos tempos de disparo. Quando treinada com a indução repetitiva de um padrão de potenciais de ação, a rede se auto-organiza para produzir uma resposta com frequência de disparos fixada pelas regras. Formulamos uma medida de correlação para quantificar a eficiência do reconhecimento e da separação de diferentes padrões apresentados, com relação à recuperação dos intervalos temporais, e analisamos diferentes aspectos que a influenciam. Os resultados deste trabalho serão apresentados após uma breve revisão da literatura.



# Abstract

Many of the brain properties, such as learning and memory, rely on the plastic nature of its synapses, which yields the capacity to adapt accordingly to the changes in the environment. Recent studies have worked in the development of phenomenological rules to describe the morphing of chemical connections between neurons and to understand its net effects. Most particularly, these are yet not much explored on a recurrent network architecture, which consists of a single layer connected within itself. A very delicate arrangement of the synapses is needed in order to the network to present a transient activity that still relates to the initial stimulus. We managed to adjust the mathematical models in order to get the controlled system to be built on top of two experimentally derived plasticity rules, the homeostatic scaling and the spike-timing-dependent plasticity. Trained by a repetitive exposure to an action potential pattern, the network organizes itself to produce a response with a firing frequency that has been determined by the rules. We created a correlation measure to quantify the efficiency of recognition and separation of the presented pattern by comparing the time interval recovery, and analyzed the influence of diverse network aspects on it. The results of this work will be presented after a brief review of the literature.





# Sumário

<b>1. Introdução</b> . . . . .	1
<b>2. Breve revisão da fisiologia dos neurônios</b> . . . . .	3
<b>3. Modelos de neurônios</b> . . . . .	9
3.1 Integração-e-disparo . . . . .	11
3.2 Modelo de Izhikevich . . . . .	12
<b>4. Plasticidade Sináptica</b> . . . . .	17
4.1 Plasticidade de longa duração . . . . .	18
4.1.1 STDP . . . . .	19
4.1.2 Homeostase . . . . .	21
4.2 Plasticidade de curta duração . . . . .	22
<b>5. Plasticidade em uma rede recorrente</b> . . . . .	25
5.1 Treinamento . . . . .	26
5.2 Medida de correlação . . . . .	31
5.3 Comparação entre os modelos . . . . .	35
5.4 Regras de aprendizado . . . . .	37
5.5 Influência da conectividade e do tamanho da rede . . . . .	40
5.6 Ordem de apresentação . . . . .	43
<b>6. Conclusão</b> . . . . .	47
<b>Referências Bibliográficas</b> . . . . .	51



## Capítulo 1

# Introdução

A busca pelo engrama da memória, ou a forma como ela estaria representada no cérebro, faz parte de uma longa história de tentativa de compreensão desse complexo sistema e de como ele consegue guardar informações [1]. Ele está sempre mudando tanto em função do que o corpo experiencia quanto em função da sua própria atividade interna ([2], cap. 23). As alterações das suas conexões, ou sinapses, são importantes para o processamento de informação, tanto durante o seu estágio de formação quanto depois de maduro. Acredita-se que esse caráter plástico seja uma das bases para as capacidades de aprendizado e memória [2, 3, 4].

As formas como as conexões entre os neurônios se alteram podem ser definidas em termos de regras, chamadas de regras de plasticidade. Neste trabalho realizamos um estudo computacional sobre as modificações sinápticas utilizando modelos desenvolvidos a partir de resultados experimentais. Um dos objetivos aos quais a abordagem computacional tenta se aplicar é o de integrar teorias distantes para a compreensão da computação cerebral [5, 6], uma vez que a neurociência é uma área bastante ampla e dividida em setores muito especializados. Tentamos descrever o efeito de regras fenomenológicas para a modificação sináptica na dinâmica de redes de neurônios recorrentes, nas quais a informação é reintroduzida nela mesma pelas suas próprias unidades. Diferentemente do caso das redes diretas, que são organizadas em camadas sem retroalimentação, as consequências da plasticidade sináptica em redes recorrentes, principalmente sobre a dinâmica de sua atividade, ainda são pouco compreendidas. Recentemente vários trabalhos tem explorado o papel dessa plasticidade no desenvolvimento de padrões de atividade reproduzíveis com precisão temporal em redes recorrentes inicialmente aleatórias [7, 8, 9, 10]. Considera-se que essa precisão seja importante no processamento de informação em algumas regiões do encéfalo [11, 12]. Esperamos contribuir para essa discussão com uma medida da capacidade da rede de armazenar diferentes padrões e uma subsequente avaliação de fatores que podem afetá-la.

Examinaremos duas regras em especial: a plasticidade dependente dos tempos de disparo [1, 13, 14] e o escalonamento homeostático [15, 16]. Elas servem para a definição da arquitetura de uma rede recorrente com atividade biologicamente plausível, que pode ser muito complicada [17]. Espera-se que as suas conexões se moldem de acordo com os estímulos de entrada, regidas pelas regras de plasticidade, e a rede se auto-organize. Caso isso seja realizado de maneira autônoma, com a rede se ajustando de acordo com a sua própria atividade, sem avaliação de um examinador externo, a plasticidade é chamada de não-supervisionada. A partir da repetição de estímulos iniciais, como em um treinamento, pretende-se que a rede dê origem a um sistema de reconhecimento que apresente memória associativa, reproduzindo respostas de atividade com intervalos temporais precisos.

Nos primeiros capítulos desta dissertação faremos uma recapitulação da literatura sobre os temas abordados no trabalho. No capítulo dois são revisadas as bases biológicas que servem de inspiração para ele: os neurônios, seu funcionamento e as conexões entre eles. No capítulo três, discutimos os modelos matemáticos que utilizamos para descrever a dinâmica dos neurônios e das sinapses nas simulações: o modelo de integração-e-disparo com sinapses por carga e o modelo de Izhikevich com sinapses por condutância. Por fim, no capítulo quatro, apresentamos algumas noções gerais sobre o estado atual dos conhecimentos sobre o fenômeno da plasticidade sináptica, em particular a plasticidade dependente dos tempos de disparo (STDP), o escalonamento homeostático e a plasticidade de curta duração, com modelos matemáticos formulados sobre resultados experimentais. No quinto capítulo apresentamos os resultados computacionais deste trabalho, considerações sobre o efeito da plasticidade em conexões químicas de uma rede recorrente. É discutida a emergência de estados dinâmicos estáveis na rede e a sua capacidade de associação com um estímulo inicial apresentado. Um parâmetro de correlação quantifica a eficiência dessa associatividade baseando-se na precisão da reprodução dos tempos de disparo de cada neurônio após a exposição ao estímulo. A partir desse parâmetro exploramos as propriedades de reconhecimento da rede, com testes para determinar a influência de cada regra de plasticidade em particular, além da conectividade, do número de neurônios e da ordem de apresentação dos estímulos.

## Capítulo 2

# Breve revisão da fisiologia dos neurônios

Nesta seção vamos revisar brevemente alguns conceitos básicos de neurociência (recomenda-se o trabalho de Bear et al. [2] como referência) para melhor contextualizar este trabalho.

Uma grande revolução ocorreu na neurociência no final do século XIX, quando o neurocientista Santiago Ramón y Cajal capitaneou a idéia de que o sistema nervoso era composto por células individuais conectadas entre si. Essa visão contestava a teoria reticular até então vigente, de que ele seria um sistema contínuo. Apesar de só ter encontrado confirmação décadas depois, com o advento do microscópio eletrônico, desde o início essa tese modificou profundamente a forma como o cérebro é observado, sendo considerada um dos marcos do início da neurociência moderna.

As principais células que constituem um sistema nervoso são os neurônios (fig. 2.1), que se comunicam através de processos eletroquímicos em junções chamadas sinapses. Um neurônio pode ser separados em duas partes: o corpo celular, ou soma, e as suas ramificações, os neuritos. O corpo celular é onde está localizado o núcleo e é o responsável pelas funções celulares básicas, como as sínteses proteicas. Já os neuritos são extensões que fazem as comunicações entre as células, e podem ser classificados entre dendritos, por onde normalmente recebem informação de outros neurônios (chamados pré-sinápticos), e axônio, por onde a transmitem para outros (chamados pós-sinápticos). Quase todos os neurônios possuem apenas um axônio, cujo comprimento pode atingir mais de um metro nos seres humanos, e que é extensamente ramificado. As pontas de seus ramos terminam em bulbos que se conectam, em geral, a um dendrito (alguns neurônios possuem estruturas especiais para sinapses com forma semelhante a cogumelos amassados, chamadas de espinhos dendríticos). Nota-se no entanto que nem todas as conexões são axo-dendríticas. Apesar de serem o padrão, muitas organizações diferentes podem ser encontradas, principalmente no sistema nervoso central: sinapses axo-axônicas, dendro-dendríticas e axo-somáticas por exemplo.

Existem várias outras células além de neurônios em um sistema nervoso, e à elas

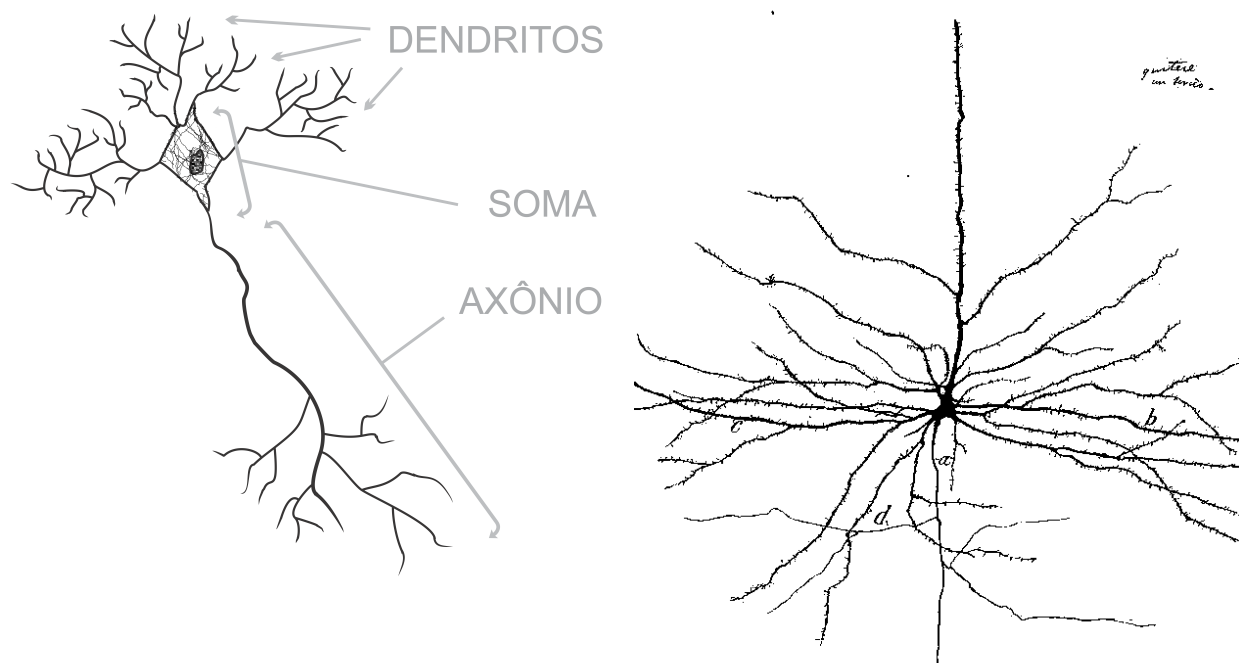


Fig. 2.1: À esquerda, esquema de um neurônio e suas partes. À direita, ilustração feita por Ramón y Cajal de um neurônio piramidal tingido pelo método de Golgi [2]. O ramo indicado pela letra *a*, que se estende para fora da figura, é o axônio. O que se estende para cima, mais espesso, é o dendrito apical, típico desse tipo de neurônio. Também estão representados os espinhos dendríticos recobrendo os dendritos.

costuma-se referir genericamente como *glia*. Suas principais funções são de suporte, nutrição e proteção aos neurônios, mas especula-se que possam ter algum papel direto na computação cortical [18, 19].

Em um mesmo sistema podem ser encontrados diversos tipos e tamanhos de neurônios diferentes, cada um com características, funções e comportamentos distintos. Uma possível classificação para eles os separa quanto ao seu formato, e dentre as classes resultantes destacamos a dos neurônios piramidais [20], muito abundantes no sistema nervoso central, e assim chamados pelo formato triangular do soma e da árvore dendrítica. Eles serão o tipo ao qual vamos nos referir neste trabalho.

Todas as células possuem uma diferença de potencial entre o interior e o exterior de sua membrana plasmática devido à diferença nas concentrações de íons nos dois meios. Mesmo sem gasto de energia, o balanço entre essas concentrações pode se dar por meio de

difusão e pela interação elétrica da carga dos íons acumulados próximos à membrana. O ponto de equilíbrio desse balanço pode ser descrito pela equação de Nernst (eq. 2.1) para o potencial ( $V_j$ , para íons tipo  $j$  com carga  $Ze$ , com concentrações  $C_{ext_j}$  e  $C_{int_j}$  do lado externo e interno, respectivamente) em torno de uma membrana semipermeável [21].

$$V_j = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{C_{ext_j}}{C_{int_j}} \quad , \quad (2.1)$$

onde  $R$  é a constante universal dos gases,  $T$  é a temperatura e  $F$  é a constante de Faraday. Nos neurônios em repouso, o potencial de Nernst, ou potencial reverso, costuma ser em torno de -80mV para o potássio e +62mV para o sódio, enquanto o potencial da membrana fica em torno de -65mV. Pode-se ver que as concentrações desses íons não estão em equilíbrio, e elas são mantidas assim por serem alteradas constantemente pela célula, de forma ativa, através da regulação da permeabilidade da membrana, que se dá pela abertura ou fechamento de bombas e canais iônicos.

Nos neurônios, assim como em algumas outras células excitáveis, a transmissão de informação a maiores distâncias se dá por pulsos no potencial da membrana plasmática. Esse processo é chamado potencial de ação, e se dá quando a diferença de potencial ultrapassa um valor limiar, ascendendo rapidamente a um pico e logo depois retornando ao repouso. No caso do neurônio, o que ocorre é que no potencial limiar os canais da membrana permeáveis a íons de sódio, cuja concentração é mantida elevada no meio extracelular, se abrem, gerando uma corrente iônica positiva para dentro da célula que aumenta a diferença de potencial. Após o início da subida, em um valor um pouco maior, se abrem os canais de íons de potássio, que possui maior concentração intracelular, criando uma corrente contrária à de sódio que reduz novamente o potencial ao valor de repouso, enquanto os canais de sódio voltam a se fechar. Usualmente o potencial de ação se origina na base do axônio no soma (*axon hillock* ou cone de implantação) e se propaga pelo seu comprimento através da abertura e do fechamento de canais iônicos consecutivos. O desempenho do axônio na transmissão do pulso é maximizado pela bainha de mielina, que o isola eletricamente. Ela é formada por camadas de células da glia (como a células de Schwann). Após o disparo de um potencial de ação, o neurônio passa por um período de quiescência, durante o qual reorganiza as suas concentrações iônicas, até ser capaz de produzir um outro.

As conexões, ou sinapses, entre neurônios podem ser de dois tipos: elétrica ou química. A primeira se dá por meio de canais ao longo da membrana que interligam diretamente o citoplasma de duas células, chamados de *gap junctions* ou junções comunicantes. Por esses locais pode haver a passagem de íons (dando forma a uma corrente elétrica entre os neurônios) ou de algumas moléculas pequenas. Essas conexões estão associadas a respostas rápidas e à sincronização de atividades, sendo importantes por exemplo em mecanismos

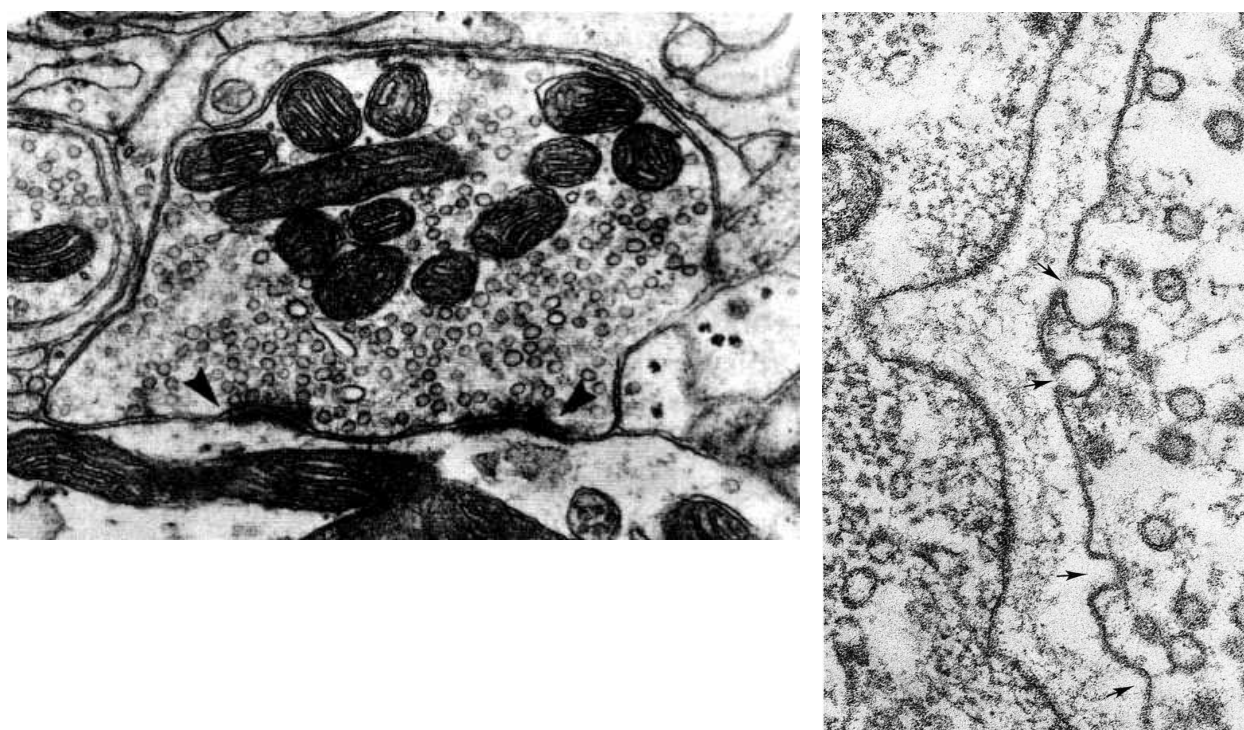


Fig. 2.2: Microscopias eletrônicas de uma sinapse em uma junção neuromuscular de um sapo feitas por John Heuser (University of California Medical School) e Thomas Reese (National Institutes of Health) [22]. Na foto da esquerda está um botão sináptico, com a fenda sináptica separando as membranas dos neurônios pré e pós-sinápticos na base da foto. As estruturas grandes e escuras são mitocôndrias, que fornecem energia para o processo da sinapse e os pequenos círculos são as vesículas contendo neurotransmissores. Interpreta-se que as áreas escurecidas próximas à fenda sejam os principais locos de liberação de neurotransmissores (apontados pelas flechas). Na direita, uma imagem em detalhe dessas regiões mostra o processo de exocitose das vesículas formando as típicas figuras em forma de ômega ( $\Omega$ ).

de reflexo e na formação do sistema nervoso durante a fase embrionária ([2], cap. 5). Ainda se sabe muito pouco sobre o seu papel no encéfalo humano, apesar de terem sua presença amplamente confirmada. As excitações resultantes no neurônio pós-sináptico tem amplitude menor se comparadas às químicas, e são, em geral, bilaterais (os neurônios transmitem e recebem simultaneamente por cada canal, enquanto as químicas tendem a ser unilaterais).

As conexões químicas, muitas vezes chamadas simplesmente de sinapses, têm sido mais amplamente estudadas. Nelas os neurônios pré e pós-sinápticos ficam separados por uma distância da ordem de 20 – 40 nm, e esse vão é chamado de fenda sináptica (fig. 2.2). Ge-



almente ocorrem entre um terminal de um axônio e alguma região de um dendrito (em um espinho dendrítico, nos que os possuem). O potencial de ação do neurônio pré-sináptico funciona como um sinal para a descarga do conteúdo de vesículas, contendo substâncias chamadas neurotransmissores, na fenda, que se difundem até o neurônio pós-sináptico, onde interagem quimicamente com receptores específicos sobre a membrana. Por sua vez, os receptores acionados podem desencadear diferentes reações na célula, liberando sinalizadores que se difundem pelo citoplasma ou abrindo canais iônicos. Nos limitamos a descrever o segundo caso, em que os principais agentes são os neurotransmissores glutamato e GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico). De acordo com o tipo de neurônio pré-sináptico, as conexões podem ser excitatórias (saem de neurônios excitatórios), contribuindo para o aumento do potencial do neurônio pós-sináptico, ou inibitórias (saem de neurônios inibitórios), diminuindo-o. Nas conexões excitatórias, a abertura de canais permeáveis a cátions (principalmente de sódio, potássio e cálcio) no neurônio pós-sináptico resulta em um aumento do potencial da membrana no formato de um pico (muito menor do que o potencial de ação) chamado potencial excitatório pós-sináptico (EPSP). Os principais receptores nesse processo são os de AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) e de NMDA (N-metil-D-aspartato), e ambos respondem à presença de glutamato. Uma das diferenças que ressaltamos em seus comportamentos é o tempo de dinâmica de seus EPSPs, sendo o do AMPA da ordem de 5 ms e do NMDA de 120 ms. De forma análoga, nas conexões inibitórias abrem-se canais permeáveis a íons de cloro (que têm maior concentração extracelular) ou de potássio, gerando uma pequena diminuição do potencial, chamada de potencial inibitório pós-sináptico (IPSP), na forma de um pico invertido. Os receptores responsáveis nesses casos são o GABA<sub>A</sub> e o GABA<sub>B</sub>, que são ativados pelo neurotransmissor GABA. Eles também diferem quanto à duração dos IPSPs, sendo o GABA<sub>A</sub> mais rápido (6 ms) e o GABA<sub>B</sub> mais lento (150 ms).

A amplitude dos potenciais pós-sinápticos é controlada por inúmeros fatores, e a sua capacidade de variação é conhecida como plasticidade sináptica. Neste trabalho iremos abordar alguns dos efeitos desse fenômeno, em sinapses químicas, na dinâmica de uma rede de neurônios.



## Capítulo 3

# Modelos de neurônios

Grande parte do estudo da neurociência computacional se baseia no desenvolvimento de modelos matemáticos que simulam comportamentos básicos do neurônio, e a sua utilização para entender fenômenos coletivos que emergem em uma rede neural. Isso é particularmente importante para a caracterização de fenômenos que apresentam empecilhos na observação experimental.

Os modelos de neurônios mais simples são binários, que associam o valor um, se o neurônio estiver ativo, e zero (ou menos um), se estiver em repouso. São os chamados modelos formais, para os quais uma descrição mais detalhada pode ser encontrada no trabalho de Hertz et al. [23]. Um neurônio ativo seria o equivalente a uma célula disparando potenciais de ação com uma frequência acima de um valor mínimo. Um tipo bastante simples desse modelo usa uma função de Heaviside da soma dos estados das unidades pré-sinápticas, ponderados por um peso. O neurônio resume-se, então, a uma variável lógica [24]. Dentre os modelos binários, um dos mais estudados na física é o modelo de Hopfield [25], que pode ser interpretado como uma rede de spins interagentes. Através da modificação dos pesos (ou aprendizado) é possível adaptar a rede para realizar tarefas, como filtros e detectores de sinais. As memórias aprendidas são acessadas como pontos fixos da dinâmica da rede.

Para estudar certas propriedades da dinâmica de um neurônio, no entanto, são necessários mais detalhes sobre a sua atividade. Existem vários modelos que simulam o potencial da membrana com cada disparo representado separadamente, chamados de modelos biológicos ou *spiking neuron models* [26]. A primeira equação utilizada para isso foi proposta por Louis Lapicque [27, 28] em 1907, no que ficou conhecido como modelo de integração-e-disparo. Mas foi em 1952 que, aproveitando o conhecimento sobre os canais iônicos derivado de medidas in vitro do potencial do axônio gigante de uma lula, Alan Hodgkin e Andrew Huxley construíram o primeiro modelo realístico para potencial da membrana [29]. Ele é constituído por quatro equações diferenciais ordinárias acopladas, sendo uma para o potencial e três para condutâncias da membrana. A partir desse modelo procurou-se

fazer simplificações que apresentassem o mesmo comportamento dinâmico geral [30], principalmente para facilitar a simulação computacional e possibilitar resoluções analíticas. Uma das mais famosas foi o modelo de Fitzhugh-Nagumo [31, 32], proposto por Richard FitzHugh em 1961 como uma variação sobre o oscilador de Van der Pol [31], e para o qual Jin-Ichi Nagumo construiu um circuito eletrônico equivalente [32].

Modelos cada vez mais computacionalmente eficientes continuam sendo desenvolvidos até hoje, como o de Hindmarsh-Rose[33], o mapa de Rulkov [34] e o de Izhikevich [35], normalmente visando a redução dimensional. Uma abordagem popular nessa direção é a discretização do tempo, com equações do tipo mapas, como as propostas em [34, 36, 37]. Por outro lado, também são construídos modelos expandindo o de Hodgkin-Huxley, tanto para agregar mais detalhamento às correntes [38], como para detalhar a extensão espacial do neurônio. Para isso podem ser usados a teoria de cabos, que descreve a propagação do pulso pelo comprimento do axônio, e os modelos de compartimentos, que simulam a forma como a mudança do potencial pode percorrer a extensão do neurônio trecho por trecho [39]. Ao se estudar separadamente a propagação de sinais na árvore dendrítica dos neurônios podem ser observados certos fenômenos outrora desprezados, como a retropropagação do potencial de ação, considerada importante no desenvolvimento da plasticidade sináptica.

No capítulo anterior foi descrito o funcionamento básico das interações entre os neurônios, que podem ser modeladas de diversas maneiras. Nas simulações utilizamos duas formas diferentes para as sinapses químicas: uma bastante simples (porém suficiente), que é a soma de contribuições fixas dos neurônios pré-sinápticos que dispararam para o potencial do pós, e outra mais biológica, baseada na modulação das condutâncias da membrana do neurônio pós-sináptico pelos receptores sinápticos. Não utilizamos junções comunicantes nos modelos de rede utilizados neste trabalho. Normalmente elas seriam modeladas como um termo de corrente entre as duas células proporcional à diferença de potencial entre elas.

No nosso grupo de trabalho na UFRGS já foram realizados estudos detalhando a dinâmica de modelos de neurônios biológicos, em especial do modelo tri-dimensional de Hindmarsh-Rose [40, 41] e do mapa de Rulkov [42]. Nas simulações deste trabalho utilizamos um modelo de integração-e-disparo [27, 28] e um modelo bidimensional desenvolvido por Izhikevich [35], que serão descritos nas próximas seções.

### 3.1 Integração-e-disparo

O tipo mais simples de modelo que determina os tempos de disparo de cada célula é chamado de integração-e-disparo. Introduzido por Louis Lapicque em 1907 [27, 28], ele consiste em apenas uma equação para simular o potencial da membrana, que seria um capacitor alimentado por uma corrente externa, estruturado como um circuito RC. Caso receba carga suficiente para atingir um valor limiar (fig 3.1) ele é descarregado, e nesse ponto é registrada a ocorrência de um disparo. Podem ser introduzidos alguns elementos que aumentam a complexidade da resposta desse modelo, como por exemplo um termo de vazamento ou um termo quadrático. Nas simulações utilizamos um termo de vazamento, com o qual o neurônio tende a ser descarregado de volta ao potencial de repouso com uma constante de tempo  $\tau$ .

A equação diferencial para o potencial de um neurônio indexado  $i$  é

$$\tau \frac{dv_i(t)}{dt} = -v_i(t) + I_i(t) \quad , \quad (3.1)$$

onde podemos ver que ele recebe uma entrada  $I_i(t)$  e o potencial decai exponencialmente em função da corrente de vazamento. Chamamos atenção para o fato de que  $I_i(t)$  é uma entrada de estímulos externos, com dimensão de potencial. A condição inicial é que, sem uma entrada ( $I(t) = 0$ ), o  $v$  tende ao potencial de repouso  $v(+\infty) = v_r$ . As variáveis são renormalizadas para que o valor de  $v_r$  seja próximo do biológico (em torno de -65mV).

Uma forma com a qual se poderia medir  $I(t)$  em neurônios biológicos seria a partir de uma corrente com condutância variável que chega ao neurônio. No entanto optamos por uma representação bastante simplificada, na intenção de que a equação pudesse ser integrada analiticamente, modelando as sinapses como uma troca de cargas [43]: cada vez que dispara, um neurônio  $j$  envia uma carga  $W_{ij}$  para os seus pós-sinápticos. O valor de  $W_{ij}$  é adicionado diretamente ao valor do potencial, aumentando-o se  $j$  for excitatório ( $W_{ij} > 0$ ) ou diminuindo-o se for inibitório ( $W_{ij} < 0$ ). A equação de  $I_i(t)$  que um neurônio recebe é:

$$I_i(t) = \sum_j \sum_{d_j} W_{ij} \delta[t - (t_{d_j})] \quad . \quad (3.2)$$

O efeito seria um aumento imediato nas diferenças de potencial dos neurônios pós-sinápticos nos tempos em que  $j$  dispara,  $t_{d_j}$ . Em uma rede recorrente com atividade mais alta, o efeito de  $I_i(t)$  tenderia a sincronizar os disparos da rede, o que não seria desejável em um sistema nervoso saudável (corresponderia a um estado epiléptico). Para que isso seja evitado, é necessário adicionar um tempo de retardo  $t_{r_{ij}}$  entre o disparo e a chegada, (resultando na modificação do argumento da função delta  $[t - (t_{d_j})]$  para  $[t - (t_{d_j} + t_{r_{ij}})]$ ), o qual também corresponderia ao tempo de transmissão do sinal pelo axônio do neurônio pré-sináptico.

Para otimizar o tempo de simulação da rede, implementamos um algoritmo de listas no qual o estado de cada neurônio só é atualizado nos instantes em que recebe sinapses:  $t_{d_j} + t_{r_{ij}}$ , ou seja, o momento  $t_{d_j}$  em que o pré-sináptico  $j$  disparou somado ao período de retardo entre eles  $t_{r_{ij}}$ . Esse artifício foi inspirado no software NEURON [44], mas escrevemos um programa próprio na linguagem C. A equação final calculada para  $v(t)$ , na qual  $t'$  é o tempo da última atualização, fica

$$v_i(t) = v_r + [v_i(t') - v_r]e^{-\frac{t-t'}{\tau}} + \sum_j \sum_{d_j} [W_{ij}\Theta(t - (t_{d_j} + t_{r_{ij}}))]e^{-\frac{t-(t_{d_j}+t_{r_{ij}})}{\tau}} \quad , \quad (3.3)$$

e a constante de decaimento  $\tau$  utilizada foi de 30ms para excitatórios e de 10ms para inibitórios. O valor de  $v_i$  é reiniciado para  $v_0$  caso passe do limiar  $v_{th}$ :

$$\text{se o neurônio } i \text{ dispara em } t, v_i(t) \geq v_{th}, \quad v_i(t + \delta t) \rightarrow v_0 \quad . \quad (3.4)$$

O modelo de integração-e-disparo é um dos mais amplamente utilizados em trabalhos de neurociência computacional, produzindo muitos resultados interessantes. Por ser simples, é bastante versátil e de fácil implementação. Porém, não apresenta comportamentos mais complexos da dinâmica neural como trens de pulsos, periodicidade ou caos (o que não é fundamental para este trabalho, por exemplo), e pode-se ter certa dificuldade em ajustar os seus parâmetros para relacioná-los com valores experimentais. Em particular, no nosso caso também temos dificuldade para traduzir o peso sináptico  $W$  para seus equivalentes fisiológicos.

## 3.2 Modelo de Izhikevich

O outro modelo de neurônio que utilizamos foi desenvolvido por Eugene Izhikevich [35]. É um modelo considerado híbrido [45], pois simula uma parte (a subida) do potencial de ação mas continua sendo reiniciado artificialmente. Ele pode ser ajustado para reproduzir respostas de diversos tipos de neurônios, um pouco mais complexas do que as do integração-e-disparo.

O modelo consiste em um sistema de equações bidimensional:

$$C \frac{dv_i(t)}{dt} = k(v_i(t) - v_r)(v_i(t) - v_t) - u_i(t) - I_i(t) \quad , \quad (3.5)$$

$$\frac{du_i(t)}{dt} = a[b(v_i(t) - v_r) - u_i(t)] \quad , \quad (3.6)$$

$$I_i(t) = I_i^{ext}(t) - I_i^{syn}(t) \quad . \quad (3.7)$$

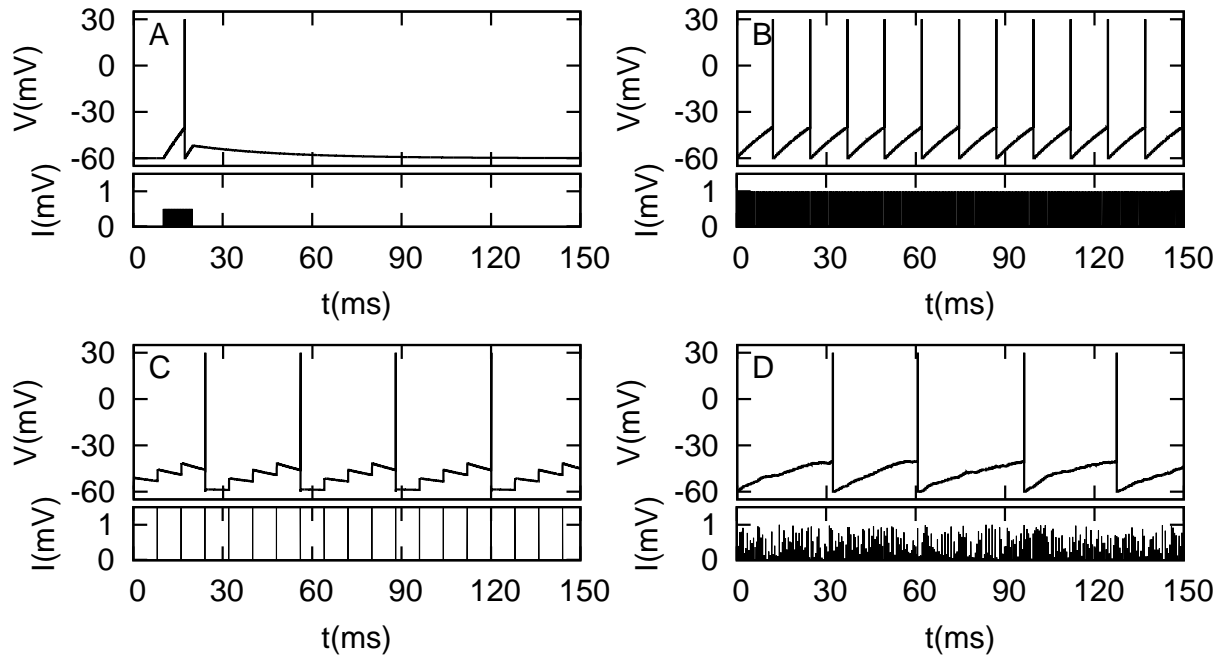


Fig. 3.1: Respostas do modelo de integração-e-disparo,  $V$ , de acordo com a entrada  $I$  mostrada embaixo. Em A, uma entrada em forma de pulso excita um potencial de ação. Em B e C, entradas periódicas com amplitudes e períodos diferentes levam a trens de disparos. Em D, uma entrada aleatória leva a potenciais de ação não-periódicos. Esta última é a mais próxima do que ocorre nas nossas simulações.

A equação para  $v(t)$  é semelhante à de um modelo de integração-e-disparo quadrático [26]. A diferença é o acoplamento de uma segunda equação, para a variável de recuperação  $u(t)$ . Dentre os padrões de comportamento considerados típicos de neurônios piramidais, escolhemos para o trabalho o de disparos rápidos (*fast spiking* - FS) para neurônios inibitórios e de disparos regulares (*regular spiking* - RS) para excitatórios. Para isso, empregamos os valores da tabela 3.1 para os parâmetros livres do modelo, retirados de [46]. O neurônio FS apresenta uma frequência média de disparos duas vezes maior do que o RS ao receber a mesma entrada (fig. 3.2), o que é compatível com o que tentaremos treinar na rede com os modelos de plasticidade (ver capítulo 3, escalonamento homeostático).

Ao entrar em certas regiões do espaço  $v \times u$ , o sistema é conduzido a um ciclo de disparo (fig. 3.2) e é reiniciado quando  $v$  chega ao valor máximo do potencial de ação  $v_{peak}$ , retornando a um valor  $c$  não necessariamente igual ao potencial de repouso  $v_r$ :

$$\text{se o neurônio } i \text{ dispara em } t \ (v_i(t) \geq v_{peak}), \begin{cases} v_i(t + \delta t) \rightarrow c \\ u_i(t + \delta t) \rightarrow u_i + d \end{cases} \quad (3.8)$$

A variável auxiliar  $u(t)$  não volta ao seu valor de repouso após um potencial de ação, mantendo informação sobre a atividade recente. Com isso podem ser simulados alguns processos mais complexos, como trens de disparos. Utilizamos passos de tempo equivalentes a uma unidade de tempo do modelo, de 1ms, que é a duração aproximada de um potencial de ação, e o sistema de equações foi integrado pelo método de Euler. Assim, podemos representar todos os valores temporais por números inteiros, e o modelo é transformado em um mapa. Mantivemos, no entanto, um passo intermediário para o potencial, que é incrementado duas vezes por passo de tempo, uma anterior à atualização de  $u$  e outra posterior (como sugerido em [47]).

Para esse modelo adotamos uma forma mais realista para modelar a interação sináptica. A corrente  $I_{syn}(t)$  que alimenta um neurônio pós-sináptico é controlada pelas suas condutâncias  $g^k$ , que são ativadas pelos receptores sinápticos excitatórios AMPA e NMDA e inibitórios  $GABA_A$  e  $GABA_B$ .

$$I_i^{syn}(t) = g_i^{AMPA}(t)v_i(t) + g_i^{GABA_A}(t)(v_i(t) + 70) + g_i^{NMDA}(t)\frac{\left(\frac{v_i(t)+80}{60}\right)^2}{1 + \left(\frac{v_i(t)+80}{60}\right)^2}v_i(t) + g_i^{GABA_B}(t)(v_i(t) + 90) \quad (3.9)$$

As condutâncias aumentam ao receber um sinal e decaem exponencialmente com uma constante  $\tau_{g^k}$ , gerando um potencial pós-sináptico:

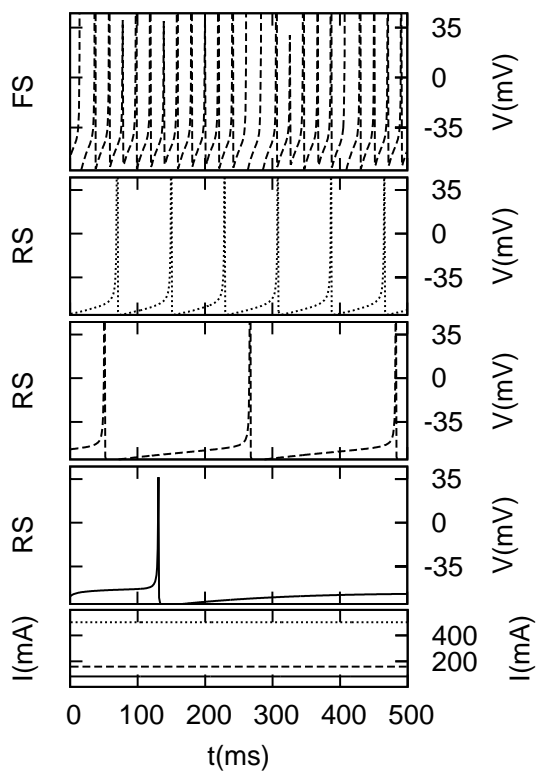
$$\frac{dg_i^k(t)}{dt} = -\frac{g_i^k(t)}{\tau_{g^k}} \quad (3.10)$$

A constante de decaimento  $\tau_{g^k}$  é igual a 5, 150, 6 e 150 ms para  $k = AMPA, NMDA, GABA_A$  e  $GABA_B$ , respectivamente. O valor de  $g^k$  é atualizado a cada vez em que há um disparo de um neurônio pré-sináptico:

$$g_i^k(t + \delta t) = g_i^k(t) + W_{ij}, \text{ se } j \text{ disparou em } t \quad (3.11)$$

O modelo de Izhikevich apresenta vantagens em relação ao de integração-disparo pois tem a capacidade de reproduzir comportamentos neuronais complexos e seus parâmetros estão bem definidos na literatura. No entanto, o regime de disparos caótico continua ausente. Isto é esperado, já que se trata de um sistema dinâmico a tempo contínuo de duas equações.





	Excitatório (RS)	Inibitório (FS)
C	100	20
k	3	1
$v_t$	-50	-40
$v_{peak}$	50	25
a	0.01	0.15
b	5	8
c	-60	-55
d	400	200

Tab. 3.1: Valores dos parâmetros utilizados para o modelo de Izhikevich, retirados de [46].

Fig. 3.2: Alguns regimes de disparo do modelo de Izhikevich para um neurônio tipo RS com três valores de  $I$  (linhas contínua, tracejada e pontilhada), e para um do tipo FS com o valor de  $I$  tracejado.



## Capítulo 4

# Plasticidade Sináptica

As conexões de uma rede de neurônios estão constantemente se transformando. Seja em resposta a mudanças no ambiente ou à própria atividade do resto da rede, as sinapses podem alterar a sua intensidade, ficando mais fortes ou fracas, ou a sua quantidade, que pode aumentar ou diminuir [2].

Uma regra específica para o desenvolvimento de uma memória associativa em redes de neurônios foi postulada por Donald Hebb [23, 48] em 1949 e continua sendo aceita como um paradigma de aprendizado neural até hoje. Ela estabelece basicamente que, se dois neurônios  $i$  e  $j$  são conectados e apresentam atividade correlacionada, a sinapse entre eles tende a se fortalecer. No entanto, essa relação tem uma consequência indesejada ao constituir o que pode ser chamado de realimentação positiva, pois tende a levar as conexões a um extremo: se as atividades são correlacionadas, a sinapse tende a crescer, aumentando a efetividade do neurônio pré-sináptico na excitação do pós, o que por sua vez aumenta a correlação entre as atividades, formando um ciclo. Assim, as sinapses mais eficazes tenderiam a crescer sem limites. O resultado é que as atividades dos neurônios pós-sinápticos tendem a se desestabilizar [49] e, caso não sejam limitados, os valores dos pesos sinápticos também tendem a extremos [50]. Essas divergências não são realistas do ponto de vista de sistemas nervosos, e é necessária a adição de outras regras de plasticidade ou de um valor de peso máximo para controlá-las.

A maioria dos estudos experimentais de plasticidade sináptica inclui medidas *in vitro* da excitação pós-sináptica em sinapses artificialmente excitadas. A intensidade das sinapses pode ser medida pelo potencial quantal, a resposta do neurônio pós-sináptico à chegada de um quantum (quantidade fixa liberada por vez pela sinapse) de neurotransmissores [39].

Geralmente na abordagem computacional são estudados modelos fenomenológicos, que não entram em detalhes individuais sobre mecanismos bioquímicos e biofísicos subjacentes. A intensidade da conexão é quantificada pelo peso sináptico, que corresponde à uma medida da amplitude da resposta do neurônio pós-sináptico, por exemplo o valor máximo

do potencial excitatório pós-sináptico. O efeito de diminuição de um peso sináptico é chamado de depressão, e o de aumento, de potenciação. A atualização dos pesos sinápticos é formulada em regras, que são classificadas quanto ao tempo que o sistema demoraria até retornar à configuração original se fossem retiradas: curta ou longa duração.

As formas de modificação sináptica que iremos utilizar serão apenas as desencadeadas diretamente por potenciais de ação. Elas são não-supervisionadas, ou seja, dependem apenas da atividade da rede no momento, e não de alguma resposta ou retroalimentação de supervisores externos [23]. Existem alguns relatos sobre plasticidade em sinapses elétricas [51, 52], mas isso não será discutido neste trabalho. Muitas vezes as sinapses químicas são consideradas mais interessantes do ponto de vista de um modelo de aprendizado por possuírem uma relação de direcionalidade, definindo um fluxo de informação [1].

## 4.1 Plasticidade de longa duração

Processos de longa duração são aqueles cujo efeito pode continuar perceptível por horas ou até dias. Acredita-se que esses sejam alguns dos mecanismos básicos para o funcionamento das memórias e do aprendizado [2]. Essa suposição se baseia não só em considerações teóricas, mas também em experimentos comportamentais em ratos [3] ou organismos mais simples, como a lesma *Aplysia* [4], enquanto a bioquímica das suas sinapses é monitorada. Esses processos podem ser caracterizados como de depressão (comumente abreviados por LTD, *Long-Term Depression*) ou de potenciação (LTP, *Long-Term Potentiation*).

Nosso objetivo é utilizar regras de plasticidade sináptica de origem experimental em um mecanismo de associação de padrões baseado na regra de Hebb [48], com um estabilizador de atividade (em uma combinação semelhante, por exemplo, à regra de Oja[23, 49]). Utilizamos dois modelos bastante conhecidos nas simulações: a plasticidade dependente dos tempos de disparo (STDP) e o escalonamento homeostático. Não consideramos epifenômenos dessas regras, interferências entre seus mecanismos ou outras variações possíveis, como a do modelo de Bienenstock-Cooper-Munro (limiar variável) [53].

A variação dos pesos sinápticos na plasticidade de longa duração é bastante lenta se comparada com a escala de tempo da dinâmica dos neurônios (milisegundos). Para a otimização das simulações, utilizamos modelos de regras de plasticidade que foram discretizados no tempo, com cada passo correspondendo a uma *etapa*, ou *trial*, de atividade neural (definida como a duração de uma resposta transiente da rede a um estímulo externo).

### 4.1.1 STDP

A plasticidade dependente dos tempos de disparos é mais conhecida pelo seu nome em inglês, *Spike-Timing-Dependent-Plasticity* (STDP). É um fenômeno particularmente interessante, pois pode estabelecer uma relação de causalidade entre as atividades de pares (ou grupos) de neurônios pré e pós-sinápticos, no que pode ser considerada um tipo de regra de Hebb [13, 14]. A sua formulação consiste em comparar os tempos de disparo dos neurônios pré e pós-sinápticos. Caso este dispare logo após um potencial de ação de um de seus pré-sinápticos, o peso sináptico entre eles aumenta, e caso essa ordem temporal esteja invertida, o peso diminui (fig. 4.1). Apesar de ser a forma mais comumente observada em células piramidais do neocórtex e do hipocampo, ela não é ubíqua, e em certos sistemas nervosos ela pode aparecer bastante modificada, até mesmo com a dependência em relação ao tempo simetrizada, o que anularia a causalidade [49].

O STDP tem sido bastante explorado experimentalmente, com resultados razoavelmente consistentes, como nas medidas feitas com bastante precisão por Guo-qiang Bi e Mu-ming Poo [54] em 1998, em células do hipocampo de ratos. Muito resumidamente, a teoria mais aceita sobre o seu funcionamento é que o processo seja desencadeado pela interação da retropropagação de um potencial de ação do neurônio pós-sináptico (para os seus dendritos) com os seus receptores de NMDA, que teriam sido acionados por um disparo do pré-sináptico [55]. É importante ressaltar que isso não é um consenso, e, talvez por ser um sistema tão amplamente estudado, o STDP continua tendo o seu papel no sistema nervoso e mecanismos de funcionamento ainda muito discutidos [56, 57, 58].

A grande maioria dos modelos matemáticos para a plasticidade dependente dos tempos de disparo tenta ajustar os dados do experimento feito por Bi e Poo[54] a funções exponenciais, em geral com uma dependência multiplicativa em relação ao peso sináptico atual (eq. 4.1, mais detalhes podem ser encontrados em [14, 59, 16]). Sabe-se que alguns marcadores de atividade, como potenciais excitatórios do neurônio pós-sináptico (EPSPs) ou o seu nível de cálcio intra-celular, também podem ocasionar modificações sinápticas de maneira semelhante ao STDP sem que necessariamente tenham havido potenciais de ação de ambos os neurônios. Alguns modelos já tentam levar isso em conta [60, 61], mas por enquanto continuamos a utilizar em nossas simulações a formulação mais clássica [16, 62], que compara o intervalo de tempo entre pares de potenciais de ação pré e pós-sinápticos para aumentar ou diminuir os pesos com uma relação causal.

A escala de tempo do STDP é muito maior do que a das simulações de atividade neural que utilizamos, baseada em etapas (*trials*) curtas. Assim foi possível discretizar a sua atualização, como em [7], diminuindo o peso computacional da simulação. Somente ao

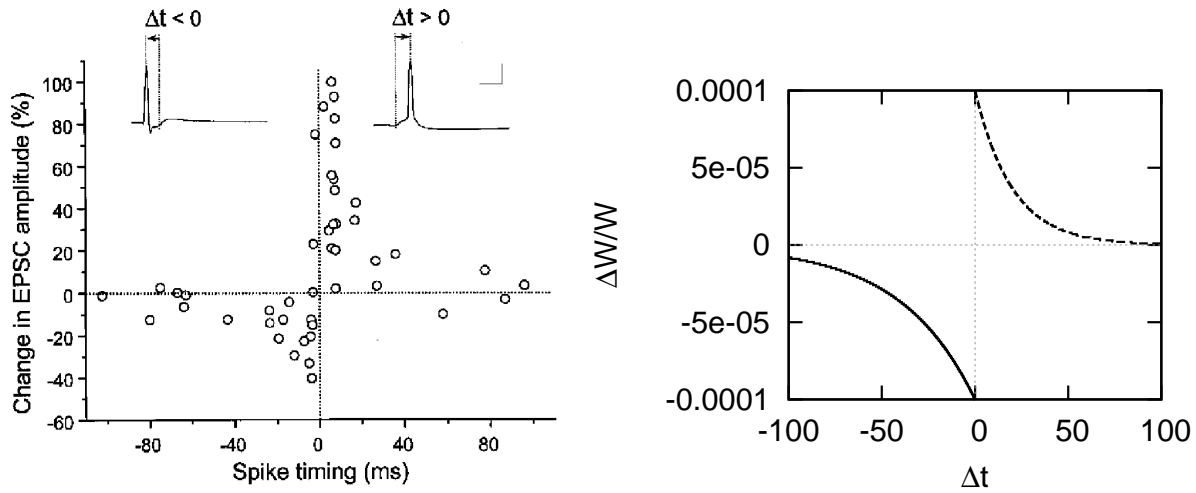


Fig. 4.1: Gráficos da relação entre a variação do peso sináptico e o intervalo de tempo entre os disparos dos neurônios pré e pós-sinápticos para o STDP. Pode-se observar que a mudança entre a potenciação e a depressão ocorre em um intervalo de aproximadamente 1ms de precisão. À esquerda, o gráfico obtido por Bi e Poo [54]. À direita, um gráfico resultante da implementação das equações utilizadas no nosso trabalho, com curvas de potenciação (tracejada) e depressão (contínua).

final de cada etapa de atividade o peso sináptico da conexão que vai do neurônio  $j$  para o  $i$ ,  $W_{ij}$ , é modificado:

$$W_{ij}^{\nu+1} = W_{ij}^{\nu} + W_{ij}^{\nu} \sum_k^{S_i^{\nu}} \sum_l^{S_j^{\nu}} F(t_i^k - t_j^l) \quad . \quad (4.1)$$

A função  $F(t_i - t_j)$  separa os casos de depressão e potenciação sináptica de acordo com a diferença entre os tempos dos potenciais de ação  $t_i$  e  $t_j$  que essas células dispararam durante a última etapa  $\nu$  (calculada para todos os pares entre os  $S_i^{\nu}$  disparos de  $i$  e os  $S_j^{\nu}$  disparos de  $j$ ).

$$F(t_i - t_j) = \begin{cases} c_{pot} e^{\frac{-(t_i - t_j)}{\tau_{pot}}} & t_i > t_j \\ c_{dep} e^{\frac{t_i - t_j}{\tau_{dep}}} & t_i < t_j \end{cases} \quad . \quad (4.2)$$

Os coeficientes  $c_{pot}$  e  $c_{dep}$  definem o quanto cada par de disparos contribui para a mudança do peso, com valores de 0.0001 e  $-0.0001$  para potenciação e para depressão, respectivamente. As constantes de decaimento  $\tau_{pot} = 20ms$  e  $\tau_{dep} = 40ms$  definem um intervalo de tempo entre os disparos no qual eles ainda são considerados correlacionados.

Em nossas simulações implementamos o STDP apenas para as conexões que partem

de neurônios excitatórios para outros excitatórios. Não se pode dizer, entretanto, que esse tipo de plasticidade não existe em sinapses inibitórias. Apesar de ainda serem considerados menos comuns, em trabalhos recentes elas tem sido registradas em diversos sistemas nervosos, principalmente durante o estágio de desenvolvimento [63].

### 4.1.2 Homeostase

O escalonamento homeostático é um processo que tenta explicar a tendência dos neurônios a manter uma atividade de base homeostática característica, mesmo em meio às constantes mudanças extra e intracelulares às quais são submetidos. Inicialmente era implementado em modelos de maneira *ad hoc* por meio de ajustes nos pesos sinápticos recebidos por um neurônio de acordo com o seu nível de atividade [49], como um artifício para estabilizar a atividade de uma rede com aprendizado Hebbiano.

Mais recentemente, no entanto, evidências experimentais desse fenômeno tem dado suporte a modelos com base biológica. As primeiras observações apareceram em 1998, em culturas de células do córtex visual por Turrigiano et al. [64], do hipocampo por Lissin et al. [65] e de células espinhais por O'Brien et al. [66], em ratos. Os três chegaram à mesma conclusão ao explorarem as consequências do bloqueio ou da excitação artificial de potenciais de ação de neurônios: de que eles levam ao fortalecimento ou enfraquecimento, respectivamente, das sinapses das quais são pós-sinápticos. Pode-se utilizar um mesmo modelo fenomenológico para descrevê-los, apesar de diferirem em seus mecanismos bioquímicos [15]. É definida uma atividade ideal para o neurônio, e os pesos das sinapses que ele recebe são ajustados de forma que a sua frequência de disparos tenda a esse valor.

A regra que utilizamos foi baseada no trabalho de van Rossum et al. [16], que altera os pesos sinápticos  $W_{ij}$  recebidos pelo neurônio  $i$  de forma a manter a sua frequência média de disparos  $a_i$  em torno de um valor ideal  $a_{goal}$ . Mas para que a atualização pudesse ser discretizada da mesma forma que a do STDP, o modelo foi levemente alterado, como em [7, 17]. Ao invés da frequência, fixa-se um valor da média acumulada  $A_i^\nu$  do número de disparos em cada etapa  $\nu$ ,  $S_i^\nu$ :

$$W_{ij}^{\nu+1} = W_{ij}^\nu + \alpha_W A_j^\nu (A_{goal} - A_i^\nu) W_{ij}^\nu \quad , \quad (4.3)$$

$$A_i^{\nu+1} = A_i^\nu + \alpha_A (S_i^\nu - A_i^\nu) \quad . \quad (4.4)$$

A velocidade da modificação dos  $W_{ij}$  é controlada pelo coeficiente  $\alpha_W = 0.01$  e a de convergência de  $A_i$  para  $S_i$  por  $\alpha_A = 0.05$ .

A versão original [16] modifica simultaneamente todos os pesos recebidos pelo neurônio pós-sináptico pelo mesmo fator. Isso impõe algumas restrições na forma como as cone-

xões de cada neurônio podem se modificar, pois a proporção entre os pesos de diferentes pré-sinápticos nunca se altera, não podendo contornar configurações com frustração, por exemplo. Para melhorar a estabilidade da rede adotamos uma alteração introduzida por Dean Buonomano [67], que inclui uma dependência com a atividade pré-sináptica  $A_j$  na equação 4.3. Isso define que a modificação de cada sinapse seja específica a ela, ao invés de uma mesma alteração para todas as conexões de uma célula inteira, como inicialmente modelado. Pode ser ressaltado que, apesar de ser encontrada em certos sistemas, observa-se que em um grande número de casos efetivamente não há dependência pré-sináptica [15, 68], de maneira que ela deve ser utilizada com cuidado em comparações biológicas. O escalonamento homeostático foi implementado apenas nas sinapses excitatórias.

## 4.2 Plasticidade de curta duração

A plasticidade de curta duração consiste em um fenômeno transiente cujo efeito tem duração de no máximo poucos minutos. Assim como a de longa duração, pode ser separada entre potenciação e depressão (STP, *Short-Term Potentiation* e STD, *Short-Term Depression*, respectivamente). Ela corresponde a uma dinâmica entre-disparos de cada sinapse, de forma que dois potenciais de ação consecutivos, se forem suficientemente próximos temporalmente, podem proporcionar respostas diferentes no neurônio pós-sináptico. O que ocorre de fato seria uma mudança na probabilidade de liberação de um quantum de neurotransmissores pela sinapse [14, 69, 70] devido à atividade recente do neurônio pré-sináptico.

Nas simulações implementamos as equações propostas por Izhikevich [30], baseadas no modelo de H. Markram e M. Tsodyks, que foi formulado sobre medidas experimentais [69, 70]. Como regra, a plasticidade de curta duração depende apenas da atividade do neurônio pré-sináptico, e consiste em uma variável auxiliar  $x_j(t)$  (fig. 4.2) que modula os pesos sinápticos  $W_{ij}$  durante um curto período após um disparo do pré-sináptico  $j$ :

$$W_{ij} \rightarrow W_{ij}x_j \quad . \quad (4.5)$$

A sua dinâmica é descrita por:

$$x_j(t) = 1 - [1 - x_j(t_x)]e^{-\frac{t-t_x}{\tau_x}} \quad , \quad (4.6)$$

onde  $t_x$  é o tempo do último potencial de ação de  $j$ . A plasticidade se dá a cada disparo de  $j$ , quando  $x_j(t)$  é multiplicado por um fator  $p$ :

$$x_j(t + \delta t) = px_j(t), \quad \text{se } j \text{ dispara em } t \quad ,$$



de forma que podemos separar os casos de  $p < 1$  como depressão e de  $p > 1$  como potenciação. Após um tempo sem atividade,  $x_j$  tende a um, e o peso sináptico  $W_{ij}$  retorna ao valor original.

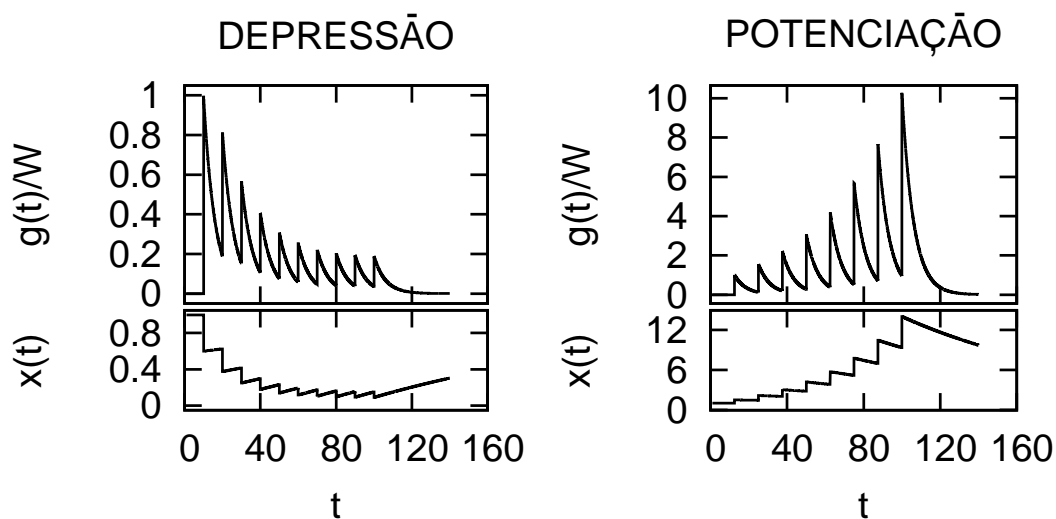


Fig. 4.2: Gráficos de  $x(t)$  de acordo com a atividade do neurônio pré-sináptico, para potenciação à direita e depressão à esquerda. Cada pico é causado por um potencial de ação. O seu efeito pode ser visto na mudança da amplitude da resposta da condutância  $g(t)$  (do modelo de Izhikevich), com  $W$  mantido fixo.

A plasticidade compatível com os neurônios piramidais considerados no trabalho é somente a de depressão [30], com  $p = 0.6$ . O tempo médio de duração, definido pela constante de decaimento, é  $\tau_x = 150$  ms.



## Capítulo 5

# Plasticidade em uma rede recorrente

Estudamos o comportamento de uma rede recorrente com plasticidade sináptica não-supervisionada. Apesar de bastante explorados para redes diretas *feedforward*, os efeitos da modificação das conexões no caso de recorrência da rede, quando a saída da rede está conectada com ela mesma, não estão muito claros. Tentamos entender de que forma essa característica biológica pode dar origem a propriedades computacionais na rede. O objetivo é determinar se a estrutura resultante possibilita a emergência de estados dinâmicos com atividade controlada e o desenvolvimento de alguma forma de reconhecimento de padrões na forma de uma memória associativa. Espera-se que a atividade da rede seja estável em resposta a uma entrada, e que não continue disparando, de forma auto-sustentada, depois de cessados os estímulos. Para que isso aconteça, deve haver também a estabilidade da distribuição de pesos sinápticos. A idéia inicial na qual se baseia este trabalho se refere ao aprendizado de uma resposta esparsa da rede na forma de uma sequência temporal, dirigida ao estudo dos sistemas auditórios [17]. Testamos a consistência e a capacidade desse reconhecimento a partir da precisão temporal dos disparos neuronais e a influência de diversos fatores sobre ela.

O sistema simulado consiste em uma rede de  $N = 500$  neurônios, sendo 400 excitatórios e 100 inibitórios. Todos os resultados apresentados foram simulados com o modelo para dinâmica neuronal de Izhikevich (descrito na seção 3.2), a não ser pela seção 5.3. As conexões são definidas a partir de uma matriz sináptica, que é sorteada aleatoriamente com cada neurônio excitatório recebendo sinapses excitatórias com probabilidade 0.12, inibitórias com probabilidade 0.2 e cada neurônio inibitório recebendo sinapses excitatórias com probabilidade 0.2 (número total de conexões recebidas por célula na tabela 5.1).

		Pós-sináptico	
		Excitatório	Inibitório
Pré-sináptico	Excitatório	48	80
	Inibitório	20	-

Tab. 5.1: Número de conexões na rede.

Esses valores de conectividade são compatíveis com valores da literatura [71] para neurônios piramidais. Não há sinapses inibitórias atuando diretamente sobre neurônios inibitórios, de modo que a regulação de sua atividade é feita indiretamente, através da inibição dos excitatórios que os ativariam. No modelo de Izhikevich, os pesos sinápticos excitatórios tem valores iniciais de  $W_{iee} = 0,2 \text{ nS}$  para pós-sinápticos excitatórios, de  $W_{iei} = 0,04 \text{ nS}$  para pós-sinápticos inibitórios, e valores máximos fixados em  $W_{ee}^{max} = 1,5 \text{ nS}$  e  $W_{ei}^{max} = 0,5 \text{ nS}$ , respectivamente. Este não é um vínculo estritamente necessário, já que as regras de plasticidade empregadas, STDP e escalonamento homeostático, já impediriam a divergência dos valores dos pesos sinápticos por conta própria [49, 50]. Ao repetir as simulações sem a limitação do valor máximo vemos que os resultados são semelhantes, mas resolvemos mantê-lo para evitar que uma sinapse ficasse forte o suficiente para disparar um neurônio pós-sináptico sozinha. As magnitudes iniciais das sinapses excitatórias são muito baixas para conseguirem disparar um potencial de ação em outras células, com a conectividade empregada na rede. Os pesos das sinapses inibitórias são mantidos fixos em  $W_{ie} = 0,4 \text{ nS}$ , sem plasticidade, em todas as simulações.

O escalonamento homeostático foi utilizado em todas as conexões excitatórias, para controlar a atividade média da rede. O objetivo é que cada neurônio dispare  $A_{goal}$  vezes após cada apresentação de um estímulo. Em todas as sinapses foi implementada a depressão por STP e, apenas nas de neurônios excitatório para outro excitatório, o STDP.

## 5.1 Treinamento

A simulação é dividida em etapas (*trials*) consecutivas nas quais é apresentado um padrão. O objetivo é que o sistema desenvolva uma sequência de disparos neuronais relacionada à condição inicial apresentada.

Alguns cuidados a serem tomados primeiramente seriam o de evitar a sincronização excessiva entre as células (comportamento epiléptico) e a atividade auto-sustentada, que é quando a rede não entra em repouso mesmo sem estímulos externos (a atividade deixa de ser vinculada à entrada inicial). É difícil definir uma arquitetura para a rede de forma que

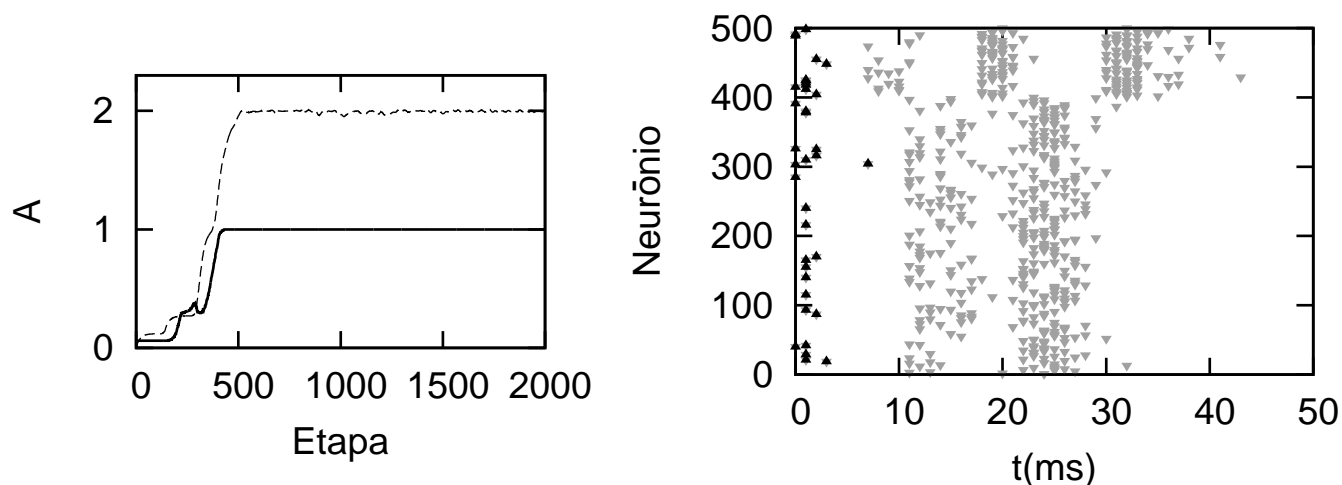


Fig. 5.1: No gráfico da esquerda está representado o crescimento do valor médio das atividades  $A_i$ , que converge para os valores de  $A_{goal} = 1$  (neurônios excitatórios, linha cheia) e  $A_{goal} = 2$  (inibitórios, linha tracejada). No gráfico de varredura (que mostra os tempos de disparo de cada neurônio), ou *rasterplot* à direita, podemos observar a atividade da rede ainda não treinada (praticamente só a condição inicial, em preto) e a resposta desenvolvida após o aprendizado (já com o número de disparos referente ao  $A_{goal}$ , em cinza). Os neurônios marcados de 0 a 400 são os excitatórios e os de 401 a 500 são os inibitórios.

ela comporte essas características, então iniciamos as simulações com uma rede aleatória com pesos sinápticos pequenos. Eles serão moldados pelas regras de plasticidade, o STDP e o escalonamento homeostático, com este fixando os valores de  $A_{goal} = 1$  disparos por etapa para neurônios excitatórios e de  $A_{goal} = 2$  para inibitórios (que possuem frequência natural mais alta [30, 7]).

O treinamento se inicia com a rede quiescente, sem potenciais de ação, e ao início de cada etapa é imposto um padrão de disparos sobre os mesmos 36 neurônios, que foram escolhidos aleatoriamente. Nos referimos a esse conjunto como um estímulo inicial ou um padrão a ser treinado. Caso haja conexões com peso suficientes, esse estímulo pode excitar potenciais de ação em outras células, propagando-se para o resto da rede. Isso não ocorre nas primeiras etapas, pois os pesos iniciais são muito pequenos e o resultado é uma baixa atividade da rede. Como descrito no capítulo anterior, os pesos sinápticos são atualizados em passos discretos, após o cessamento da atividade de cada etapa. Enquanto o número de disparos de cada neurônio por etapa,  $S$ , e logo a sua média acumulada no tempo,  $A$

(eq. 4.4), estiverem longe do valor de  $A_{goal}$ , a regra de escalonamento homeostático (eq. 4.3) gera uma modificação nos seus pesos. À medida que os pesos sinápticos evoluem, a rede começa a desenvolver uma atividade não-trivial (isso é, outros neurônios além dos da condição inicial também disparam) que se segue à entrada (Fig. 5.1). Um padrão é considerado treinado quando produz uma resposta com atividade próxima do  $A_{goal}$  para todos os neurônios.

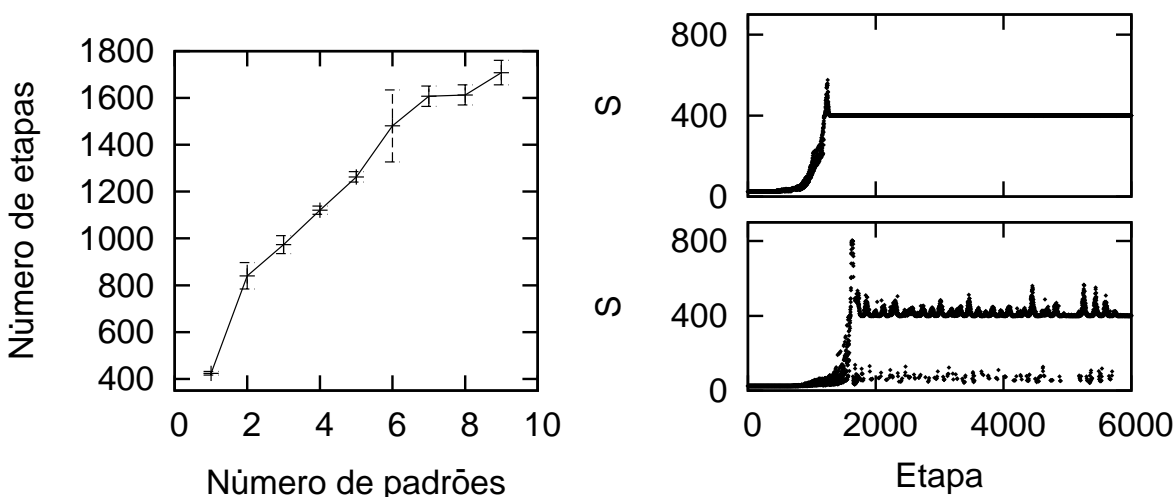


Fig. 5.2: À esquerda, gráfico de comparação do número de etapas necessárias para a atividade dos neurônios excitatórios se estabilizar em  $A_{goal}$ . À direita, curvas de treinamento mostrando o número de disparos total de neurônios excitatórios,  $S$ , por etapa. Acima, com 5 estímulos diferentes treinados, e abaixo, com 10. O gráfico de 10 padrões mostra uma mudança no comportamento pois, mesmo após se estabilizar em torno de  $A_{goal}$ , ainda apresenta muitas etapas com atividade baixa.

Do ponto de vista do treinamento de um padrão, o processo é semelhante ao fenômeno de sensibilização a um sinal ([2], cap. 25). Apesar de a rede ser recorrente, de certa maneira se forma uma subrede direta (*feedforward*) de conexões mais fortes que guiam os disparos que se seguem à entrada treinada. Ao treinar mais de um estímulo ao mesmo tempo, esse cenário muda um pouco, pois há uma competição entre as memórias, o que acaba diminuindo algumas conexões eficientes. Após serem definidos, os padrões são apresentados à rede, um por etapa, em uma ordem aleatória. Testamos o sistema com um número fixo de padrões por vez, monitorando quantas etapas são necessárias para que a atividade se estabilize (atividade dos excitatórios na fig. 5.2). O sistema continua com esse funcionamento até uma quantidade limite de padrões, em torno de sete ou oito, a

partir da qual as respostas da rede começam a apresentar falhas, com flutuações cada vez maiores no nível de atividade, e em algumas etapas não chega a se desenvolver atividade alguma (gráfico de atividade com 10 padrões na fig. 5.2). Para garantir que não ocorreria atividade auto-sustentada em treinamentos com um número muito maior de padrões foram rodadas simulações com até 1000 entradas diferentes, por pelo menos 20000 etapas.

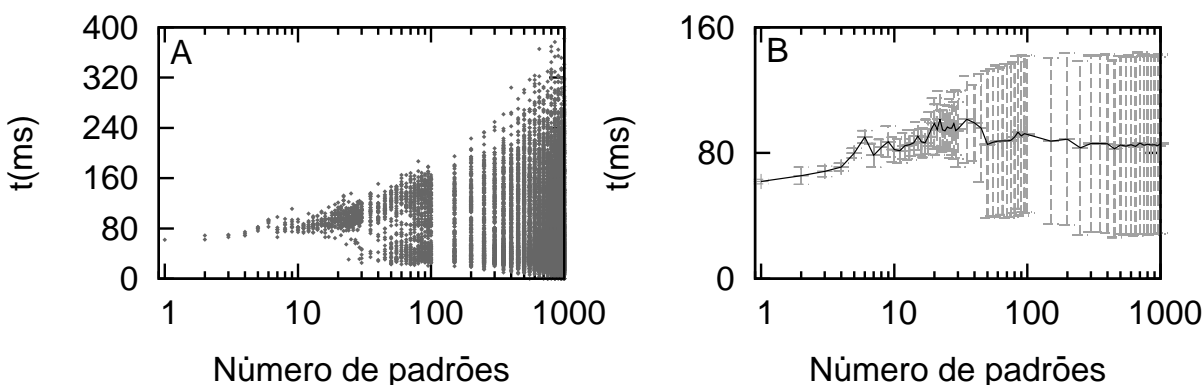


Fig. 5.3: Duração média das respostas de acordo com o número de padrões. No gráfico da esquerda, cada ponto representa a duração média de um padrão específico. No da direita, a linha representa uma média sobre os padrões.

A duração média da resposta a cada padrão treinado fica entre 60 e 120 ms. Ela aumenta levemente com a quantidade de padrões (fig. 5.3 B), até mais ou menos 25 padrões, quando estabiliza em torno de 90ms. No gráfico 5.3 A, do tempo médio de cada padrão treinado, podemos ver que alguns apresentam respostas muito curtas, a partir de 11, aproximadamente. Isso significa que os estímulos provavelmente não foram aprendidos. A duração da resposta da rede pode ainda ser influenciada por vários fatores aqui não explorados, como os limites máximos dos pesos sinápticos e os tempos de retardo.

Ao comparar os gráficos de varredura (gráficos dos tempos de disparo de cada neurônio em uma etapa) de um mesmo padrão treinado, em diferentes etapas, podemos observar que eles são bastante semelhantes (fig. 5.4). O mesmo não ocorre entre dois padrões distintos treinados na mesma rede, o que demonstra que a rede tem uma resposta específica para cada estímulo treinado. Pode-se dizer que ela reconhece as entradas e responde com trajetórias de disparos associadas a cada uma. De certa forma isso constitui uma memória associativa. Para explorar a robustez dessa propriedade utilizamos uma medida de correlação que compara os tempos de disparo de cada etapa, apresentada na próxima seção.

Outro ponto a ser observado é a evolução da distribuição de pesos sinápticos excitatórios (fig. 5.5), que varia a sua magnitude média e dispersão durante o treinamento. O

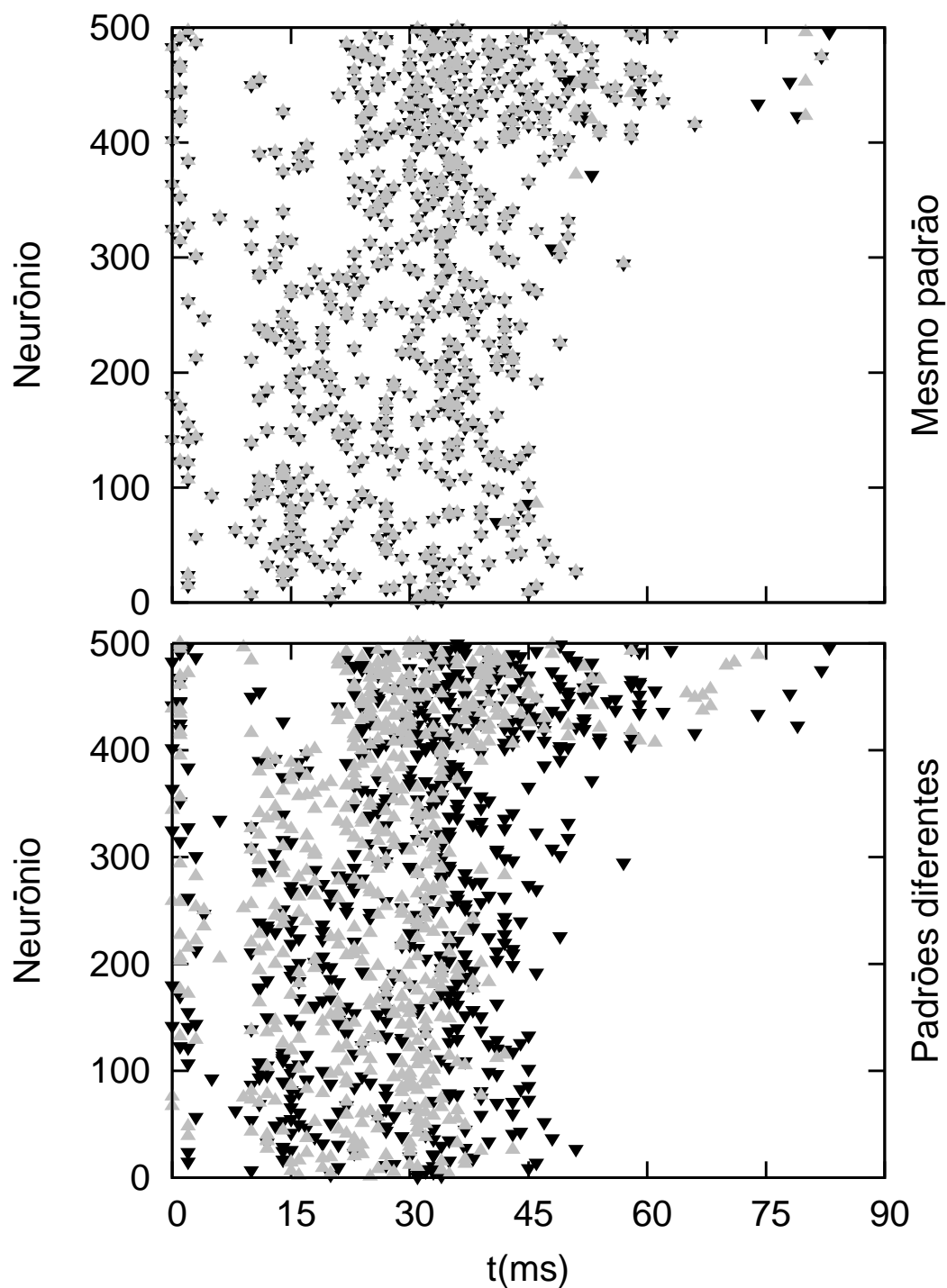


Fig. 5.4: Comparação entre dois gráficos de varredura, para dois padrões treinados. O gráfico superior apresenta os tempos de disparo de duas etapas de apresentação do mesmo estímulo inicial, sobrepostos. Pode-se ver que eles são quase idênticos. No gráfico inferior estão os tempos de duas etapas de padrões diferentes, para comparação.



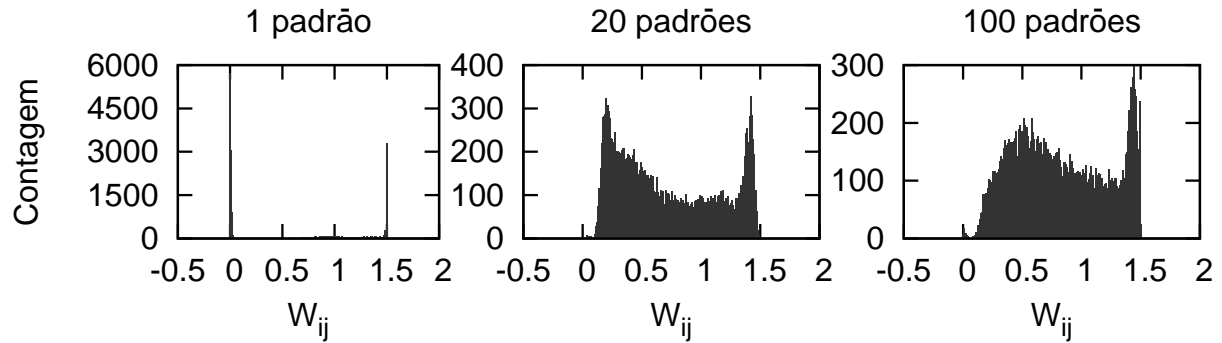


Fig. 5.5: Histogramas dos pesos sinápticos excitatórios da rede. Todos possuem o mesmo número total de conexões (148), mas foram expostos a quantidades diferentes de estímulos iniciais.

aprendizado de apenas um padrão gera a distribuição bimodal que podemos ver na fig. 5.5, que ilustra o cenário da subrede direta, com os pesos concentrados em algumas conexões e mais da metade nulos. A forma da distribuição vai depender da quantidade de informação apresentada, pois com o aumento do número de padrões a quantidade de conexões espúrias diminui e o número de pesos com o valor máximo também. O resultado tenderia a uma distribuição unimodal, forma compatível com resultados experimentais [66, 71], mas a barreira do valor máximo gera um acúmulo que forma outro pico. Porém, mesmo se não houvesse esse vínculo os pesos ainda não cresceriam sem limites, porque o STDP e o escalonamento são duas regras que mantêm a estabilidade da configuração dos pesos, sem divergir [49, 50] (e nesse caso seria visível a distribuição unimodal).

## 5.2 Medida de correlação

Para quantificar a capacidade da rede de associar os tempos de disparo de cada etapa com o padrão treinado, desenvolvemos um parâmetro de correlação  $C^{\nu\nu'}$  entre a atividade em duas etapas  $\nu$  e  $\nu'$ . Ela foi calculada apenas para neurônios excitatórios, que compõem 80% da rede ( $N_e = 0.8N$ ). Essa medida, que é basicamente a superposição de dois rasterplots, compara o  $k$ -ésimo tempo de disparo do neurônio  $i$  na etapa  $\nu$  com o  $l$ -ésimo (o mais próximo temporalmente) da etapa  $\nu'$ , decaindo de acordo com a distância temporal

entre eles, com uma janela gaussiana de largura  $\sigma$  ms.

$$C^{\nu\nu'} = \frac{1}{\gamma} \sum_{i=1}^{N_e} \sum_{k,l=1}^{S_i^\nu, S_i^{\nu'}} e^{-\left(\frac{t_{i,k}^\nu - t_{i,l}^{\nu'}}{2\sigma^2}\right)^2} . \quad (5.1)$$

Duas respostas idênticas teriam uma medida de correlação igual a 1. As primeiras apresentações, que só dispararam a condição inicial, também apresentariam  $C^{\nu\nu'} = 1$ . Para nos certificarmos de que a atividade está convergindo para  $A_{goal}$ , ou seja, de que está ocorrendo aprendizado, ajustamos a normalização  $\gamma$ , evitando que a correlação entre etapas de um estímulo não-treinado seja 1.

$$\gamma = \left[ \text{MAX}(S^\nu, S^{\nu'}, N_e) \right] . \quad (5.2)$$

Caso o maior entre os números de disparos das etapas  $\nu$  e  $\nu'$  ainda seja menor do que o ideal de um disparo por etapa ( $A_{goal}^{exc} \times N_e = N_e$ ), normaliza-se  $C^{\nu\nu'}$  por  $N_e$ . A não ser quando especificado, utilizamos em todas as medidas a maior precisão temporal possível, com  $\sigma = 1$ . Esse é o passo de integração das equações da dinâmica neuronal.

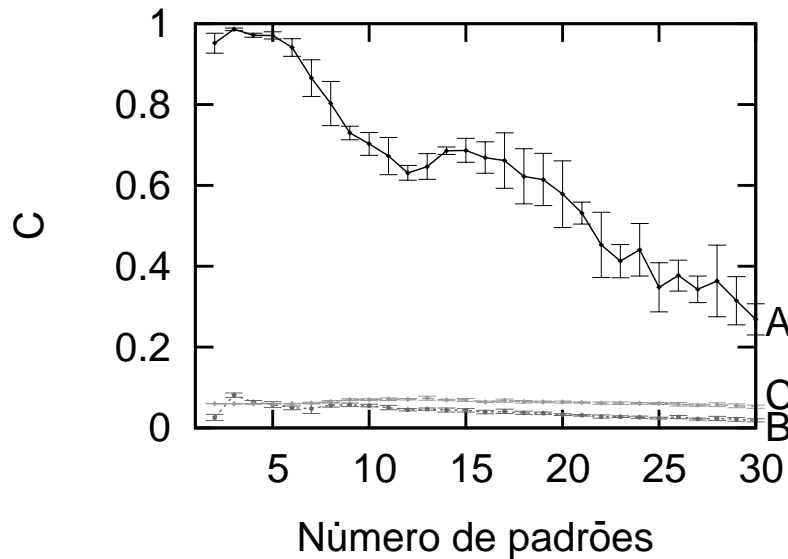


Fig. 5.6: Gráfico de  $C^{\nu\nu'}$  médio em função do número de padrões treinados, em uma média realizada sobre dez condições iniciais diferentes. A curva A, em preto, é a correlação de um padrão com ele mesmo, a B, em cinza-escuro, é com um outro também treinado e a C, em cinza-claro, é com um não treinado. Para cada padrão são realizadas pelo menos 20 apresentações entre as quais é calculado  $C^{\nu\nu'}$ , e essas medidas são repetidas para todos os padrões treinados. Cada ponto é a média entre os  $C^{\nu\nu'}$  médios de todos eles.

Comparamos a correlação de um padrão com ele mesmo, para ver se é lembrado, dele com um outro também treinado, para ver se são separados e também com um não treinado, para controlar se ele não está gerando uma resposta (o que eventualmente pode acontecer, se a rede estiver saturada com muitos pesos sinápticos altos). Cada uma dessas medidas é repetida para pelo menos 20 apresentações distintas, e ao final realizamos uma média entre elas. Isso é repetido para todos os padrões treinados por vez, entre os quais é feita outra média. Por fim, as simulações são repetidas para dez condições iniciais diferentes, modificando-se as condições iniciais. A média entre esses resultados está no gráfico da figura 5.6, que mostra os valores de  $C^{\nu\nu'}$  em função do número de padrões treinados.

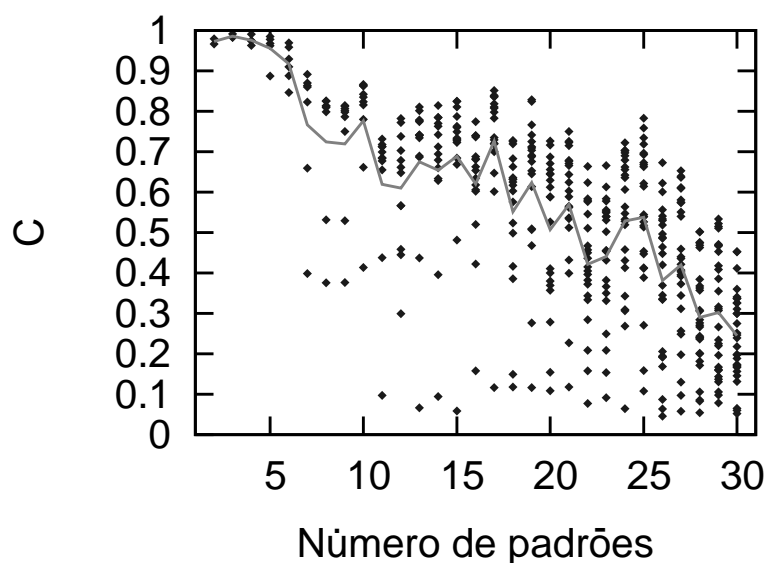


Fig. 5.7: Gráfico das correlações médias de um padrão com ele mesmo, separadas para cada padrão. Podemos ver que, a partir de 7, há um dos estímulos com  $C^{\nu\nu'}$  mais baixo. Isso significa que ele não está sendo sempre lembrado. A linha cinza representa a média entre eles (a mesma da figura 5.6).

Podemos observar um limite para a capacidade de recuperação máxima, com  $C \approx 1$  (fig. 5.6). O gráfico 5.7, onde a média de  $C^{\nu\nu'}$  está separada por padrão, mostra mais detalhes. Vemos que o início do decaimento, em torno de 7 padrões, se dá pela falha no aprendizado de apenas um padrão, sendo que os outros continuam sendo recuperados. À medida que são treinados mais estímulos, mais começam a apresentar falhas na correlação. Observando outras medidas de correlação, sem média, pode-se observar também que começam a ser trocados os padrões lembrados, sendo às vezes recuperados, às vezes não, aproximadamente a partir de 10. Isso já podia ser visto nos gráficos de  $S_i$ , com etapas de atividade baixa

(fig. 5.2, 10 padrões) que não estão vinculadas a nenhum estímulo específico.

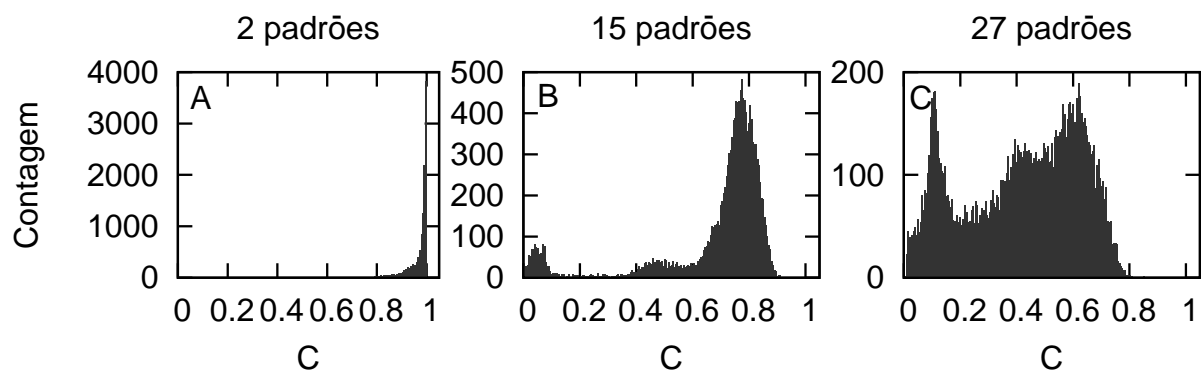


Fig. 5.8: Histogramas das medidas de correlações de um padrão com ele mesmo durante duas mil etapas para 2, 15 e 27 treinados. Aqui não foi realizada nenhuma média. Mesmo com 15 padrões ainda há algumas etapas que conseguem recuperações razoáveis, apesar de poucos na média, o que já não ocorre para 27.

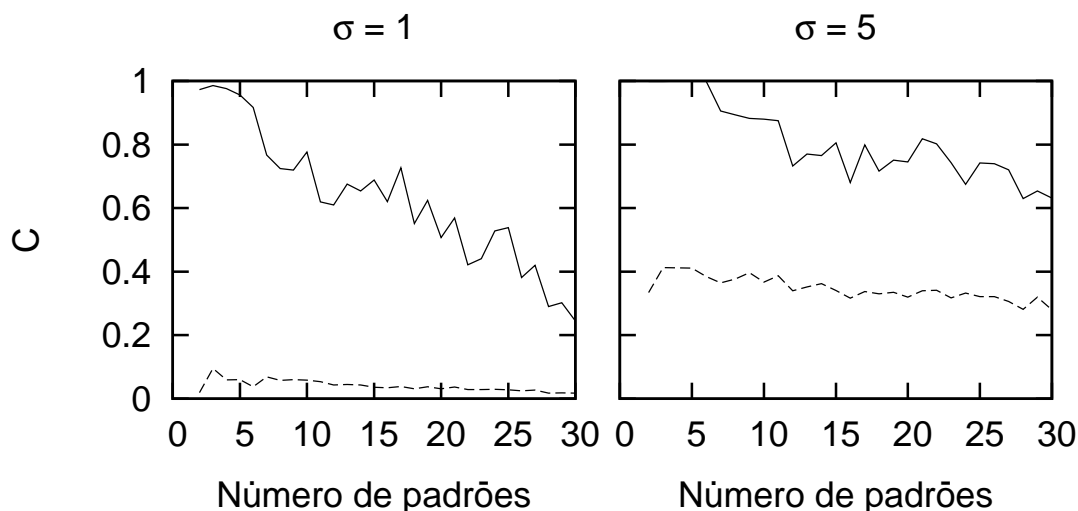


Fig. 5.9: Gráficos de correlação entre um padrão com ele mesmo (linha cheia) e com outro treinado (tracejada) para dois valores de  $\sigma$ . À esquerda,  $\sigma = 1$ , como em todas as medidas apresentadas até agora. À direita,  $\sigma = 5$ .

Na figura 5.8 podemos ver como são distribuídas as medidas de correlação de acordo com o seu valor, em histogramas de  $C^{vv'}$  entre cada par de etapas (sem médias) de um mesmo estímulo, para todos os padrões misturados. Mesmo com muitas entradas diferentes treinadas, ainda há algumas etapas que conseguem recuperações razoáveis, mas na média

são poucas. A correlação é próxima de 1 (como na fig. 5.8 A) para até aproximadamente 7 padrões, quando começa a decair, apresentando algumas etapas com correlação baixa (fig. 5.8 B) até pouco mais de 20 padrões. Para mais padrões, a maioria das etapas já é com  $C^{\nu\nu'}$  baixo, e nenhuma resposta é recuperada completamente (fig. 5.8 C).

Caso o valor de  $\sigma$  seja aumentado, a janela de cálculo da correlação é afrouxada e os valores de  $C^{\nu\nu'}$  aumentam (fig. 5.9). No entanto, a correlação entre padrões diferentes também aumenta, redefinindo o patamar mínimo para se considerar uma recuperação como não-trivial. Essa modificação apenas deixa a medida mais imprecisa.

### 5.3 Comparação entre os modelos

Todos os resultados apresentados até agora foram obtidos com simulações do modelo de Izhikevich. No entanto, iniciamos este trabalho com a adaptação do modelo de integração-e-disparo com sinapses por cargas (descrito no capítulo 3) para o sistema. Nesta seção vamos comparar alguns resultados desse modelo com os do modelo de Izhikevich. O modelo de integração-e-disparo tem parâmetros muito variáveis sem valores de referência (tab 5.2), portanto necessita de mais ajustes para funcionar corretamente. Conseguimos encontrar um conjunto de parâmetros que gerou uma atividade estável, ainda mantendo um limite nos pesos sinápticos para que uma conexão sozinha não tivesse magnitude suficiente para gerar um potencial de ação em seu neurônio pós-sináptico. Cada potencial de ação deve depender de uma soma de sinapses diferentes, principalmente para evitar o desenvolvimento de atividade auto-sustentada ou de sincronização excessiva na rede.

Nesse ponto também é importante o ajuste dos tempos de retardo entre o disparo do neurônio pré-sináptico e o recebimento no pós-sináptico. Quando fixos, esses tempos acabam estabelecendo distâncias entre os neurônios, formando o que pode ser entendido como uma estrutura espacial. Os tempos de retardo também definem a duração da resposta da rede, pois os potenciais de ação podem ficar mais espaçados caso os atrasos nas conexões sejam maiores.

No gráfico de evolução da atividade do sistema (fig. 5.10), podemos ver que ele atinge o  $A_{goal}$ , mantém o  $A$  estável, mas tem flutuações no  $S$  que parecem ser dependentes do padrão, como se fossem separados. Isso não ocorre com o modelo de Izhikevich com sinapses modeladas por condutâncias.

A associação de memórias por tempo de disparo também funciona, e os resultados das medidas de correlação são semelhantes aos do modelo de Izhikevich. O fator mais importante na escolha do modelo de Izhikevich para o resto do trabalho foram os parâmetros

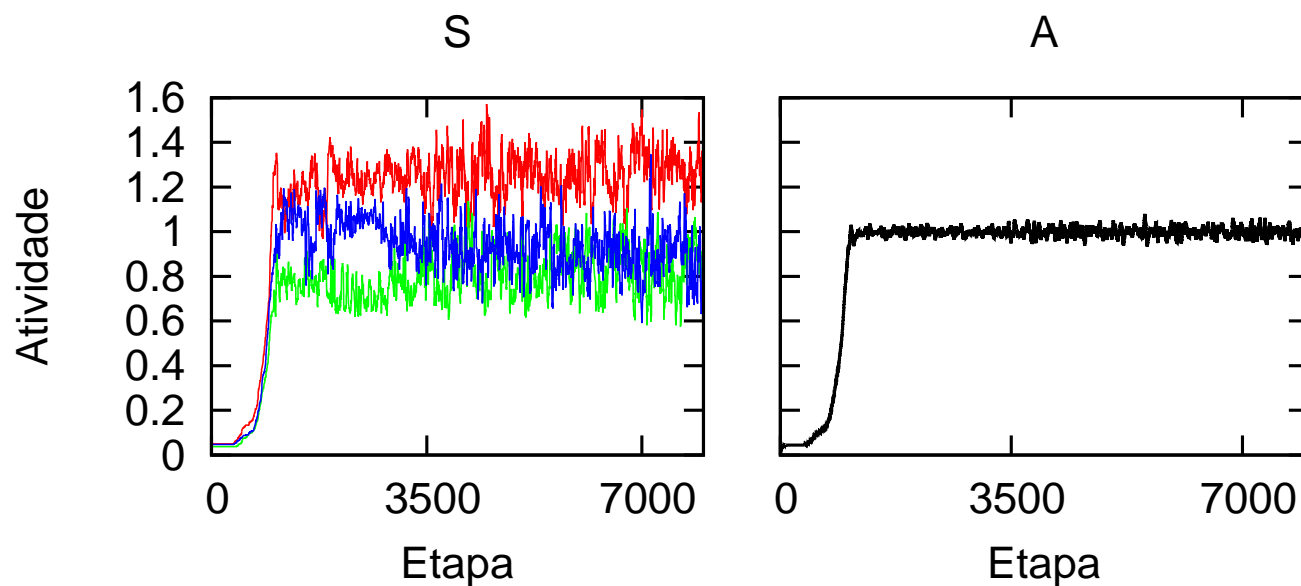


Fig. 5.10: Gráficos da atividade por etapa com o modelo de integração-e-disparo com sinapses por cargas, para três padrões. À esquerda, as curvas com o número de disparos  $S$  por etapa, separadas por padrão (vermelho, verde e azul), e à direita a curva de atividade média total  $A$ .

mais fáceis de ajustar e com valores mais próximos aos fisiológicos.

$v_r$	Potencial de repouso.
$\delta v_r$	Dispersão média do valor de $v_r$ .
$t_r$	Tempo de retardo médio de uma sinapse.
$t_{r_{min}}$	Tempo de retardo mínimo.
$q_e$	Tempo de quiescência para os neurônios excitatórios.
$q_i$	Tempo de quiescência para os neurônios inibitórios.
$W_{iee}$	Valor inicial dos pesos entre neurônios excitatórios.
$W_{ee_{max}}$	Valor máximo para a conexão entre neurônios excitatórios.
$W_{iei}$	Valor inicial da conexão de um neurônio excitatório para um inibitório.
$W_{ei_{max}}$	Valor máximo para a conexão de um neurônio excitatório para um inibitório.
$W_{iie}$	Valor inicial da conexão de um neurônio inibitório para um excitatório.
$W_{ie_{max}}$	Valor máximo para a conexão de um neurônio inibitório para um excitatório.
$v_{th}$	Potencial limiar médio para um disparo.
$\delta v_{th}$	Dispersão média de $v_{th}$ .
$v_o$	Valor de reinicialização do neurônio após um potencial de ação.
$\tau_e$	Constante de decaimento temporal para neurônios excitatórios.
$\tau_i$	Constante de decaimento temporal para neurônios inibitórios.
$v_i$	Valor médio para a potencial inicial de cada neurônio.
$\delta v_i$	Dispersão de $v_i$ .

Tab. 5.2: Parâmetros ajustáveis do modelo de integração-e-disparo.

## 5.4 Regras de aprendizado

Nesta seção mostramos os resultados de como diferem as simulações ao se omitir alguma das regras de plasticidade, para demonstrar o seu papel específico no treinamento da rede.

Primeiro, para mostrar a importância da dependência pré-sináptica para o desenvolvimento do comportamento visto até agora [17], simulamos a rede utilizando o escalonamento homeostático clássico, que é controlado apenas pela atividade do neurônio pós-sináptico (descrito no capítulo 4). A atividade média  $A$  é controlada, mas o número de disparos  $S$  não é mantido em todas as etapas (fig. 5.11). Para aprender duas condições iniciais a rede demorou pelo menos 10000 etapas (contra menos de 1000 com a dependência pré-sináptica, na fig. 5.3), e a tentativa com 3 padrões chegou a 100000 etapas sem se estabilizar, o que seria equivalente a pelo menos três horas de exposição se considerássemos que cada etapa tivesse aproximadamente 100ms (e provavelmente não convergiria mesmo com mais etapas,

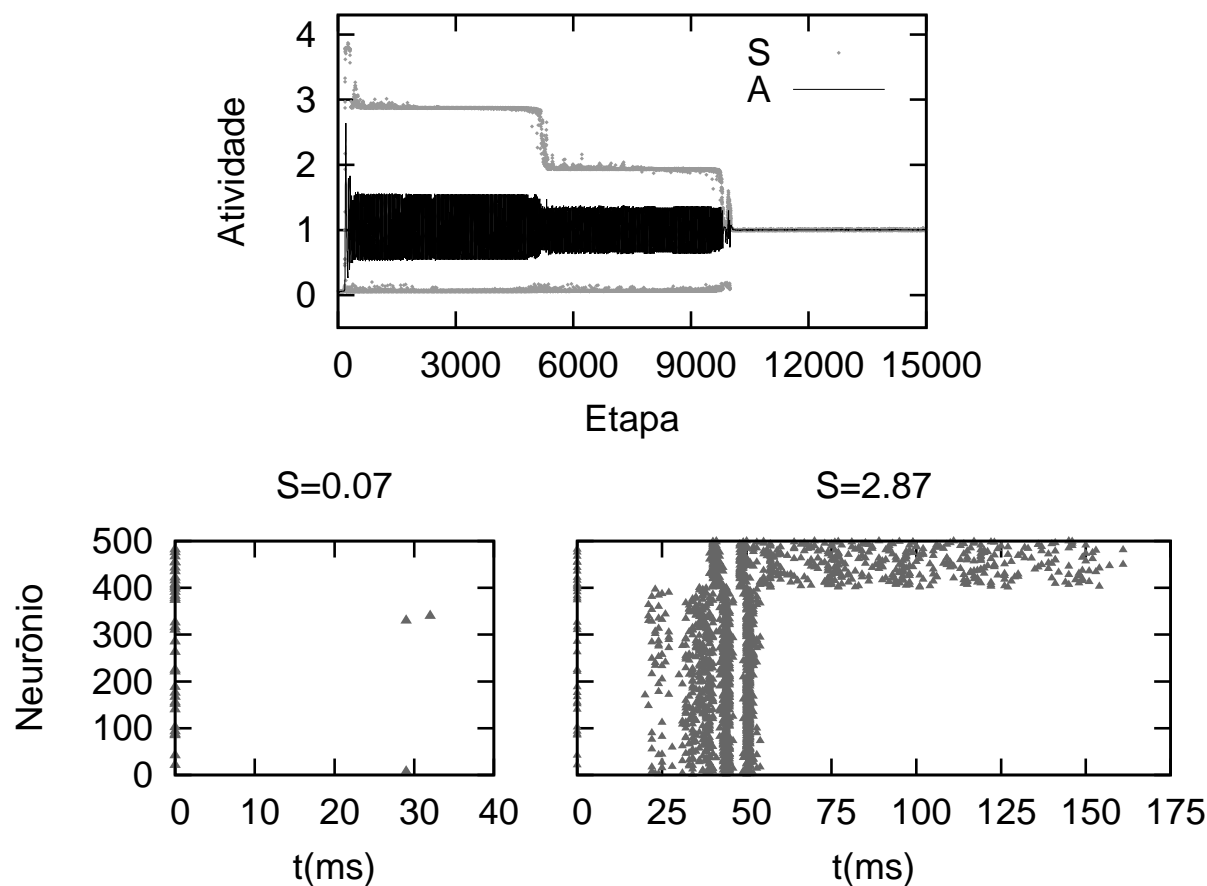


Fig. 5.11: Gráficos de simulações com escalonamento homeostático sem dependência pré-sináptica. Acima, atividade dos neurônios excitatórios da rede (número de disparos  $S$  e média acumulada  $A$ ), por etapa, para dois padrões treinados. Abaixo, dois gráficos de varredura mostrando a variação entre as respostas.

pois a probabilidade de conexões com frustração é bastante grande).

Depois testamos o aprendizado da rede com a dependência pré-sináptica no escalonamento homeostático mas sem o STDP. A dependência pré-sináptica no escalonamento homeostático já introduz um certo caráter Hebbiano no aprendizado, de forma que consegue ser suficiente para adaptar a rede ao reconhecimento das entradas. Com isso queremos ver qual diferença a plasticidade dependente de disparos pode fazer no desenvolvimento da memória associativa. Em outro estudo [7] foi mostrado que, para a análise por componentes principais, o STDP melhora o desempenho da rede recorrente. No entanto, ao olhar os gráficos de  $C^{\nu\nu'}$  entre duas etapas com o mesmo estímulo em função do número de padrões (fig. 5.12, com as mesmas médias realizadas sobre a fig. 5.6), com e sem STDP, observamos que o segundo é mais eficiente.



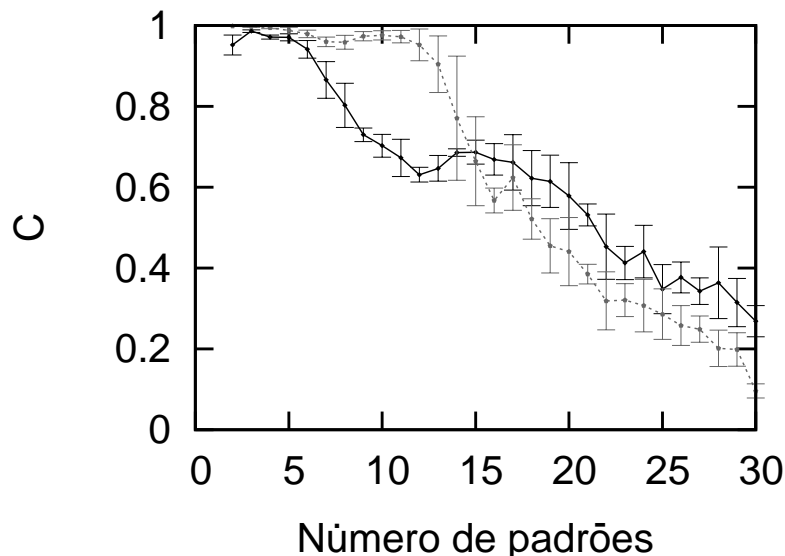


Fig. 5.12: Gráficos de  $C^{\nu\nu'}$  entre etapas do mesmo padrão em função do número de padrões treinados, como feito na fig. 5.6. As medidas com STDP estão na linha preta e as sem na cinza pontilhada.

Pode-se ver claramente que a regra de STDP não é necessária para que haja o aprendizado dos padrões. Para poucos padrões, enquanto a recuperação ainda está bem próxima de 100%, o desempenho melhor é da rede em que ela está ausente. Já no treinamento de mais padrões o STDP passa a melhorar um pouco, mas a medida de correlação já está bastante baixa. O papel da plasticidade dependente dos tempos de disparo no desenvolvimento de padrões de atividade com precisão temporal (como as respostas da rede aqui estudada ou as *synfire chains* [72]) dentro de redes recorrentes tem sido bastante discutido [59, 8, 9, 10], com conclusões ainda em aberto.

Sobre a plasticidade de curta duração, como a frequência de disparos é baixa ( $A_{goal=1}$  para neurônios excitatórios) e ela só agiria depois de um primeiro disparo, a sua presença não faz diferença enquanto a atividade se mantém controlada. Já para o treinamento de muitos padrões ao mesmo tempo, como alguns etapas começam a ter mais disparos, ela passa a ser importante. A depressão sináptica de curta duração ajuda a diminuir a probabilidade de ainda mais disparos subsequentes.

Não implementamos a rede sem escalonamento homeostático pois optamos por manter uma frequência de disparos bem controlada, de forma a poder calcular a correlação entre etapas. Nota-se que há estudos que apontam ser possível uma atividade controlada só com o STDP [62].

## 5.5 Influência da conectividade e do tamanho da rede

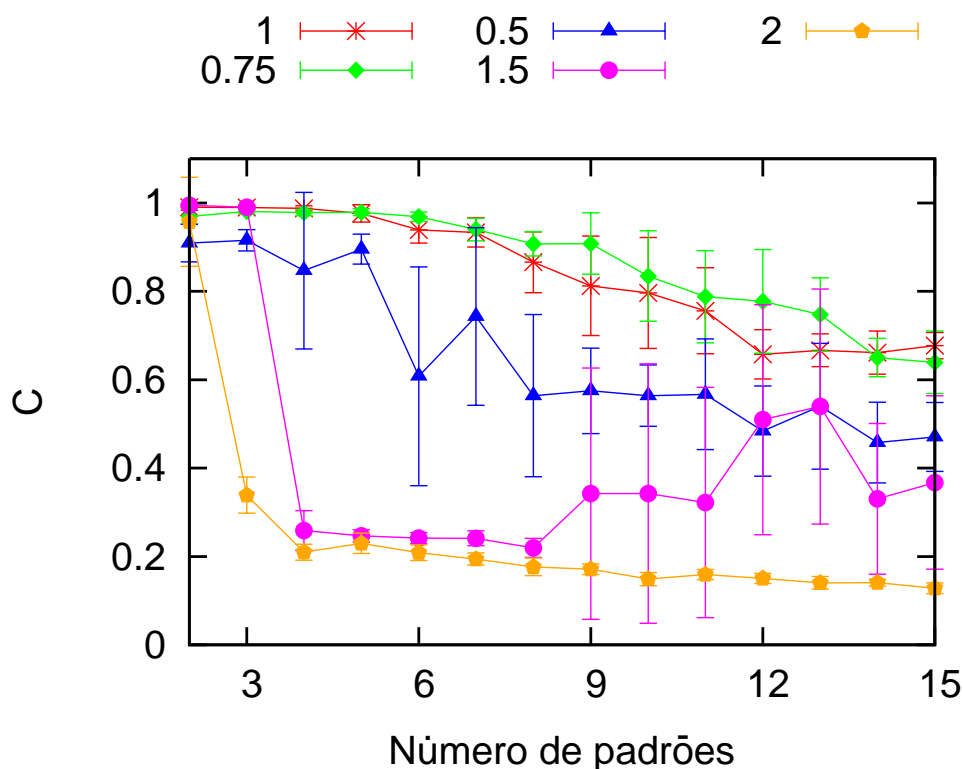


Fig. 5.13: Gráfico da correlação entre duas etapas de apresentação do mesmo estímulo em função do número de padrões treinados, para diferentes valores de conectividade da rede. O número indicado na legenda representa a proporção de sinapses em relação ao valor inicial (indicado pelo número 1, descrito em tab. 5.1). O tamanho da rede foi mantido em  $N = 500$  para todas as curvas.

A medida de correlação também pode ser influenciada pela conectividade ou pelo tamanho da rede. Para analisar essa questão observamos gráficos de  $C^{vv'}$  entre duas etapas com o mesmo estímulo em função do número de padrões, com as mesmas médias aplicadas na figura 5.6, para redes com parâmetros diferentes.

Para a variação da conectividade, o tamanho da rede foi fixado em  $N = 500$  e a sua quantidade de sinapses foi alterada, mantendo-se a mesma proporção inicial entre elas (tabela 5.1), para 0,5, 0,75, 1,5 ou 2 vezes a original (fig. 5.13). As simulações foram repetidas para 10 condições iniciais diferentes.

Há um intervalo, entre 1 e 0,75 vezes a conectividade inicial, que parece dar origem a uma maior eficiência na recuperação dos tempos de disparo. Ainda assim a rede com 0,75 do valor utilizado originalmente apresentou o melhor desempenho de todos. Esse mesmo

comportamento é visto caso a simulação seja repetida sem a regra de STDP. Assim como na seção anterior, as curvas apresentam maior capacidade de correlação máxima (fig. 5.14) sem a plasticidade dependente dos tempos de disparo.

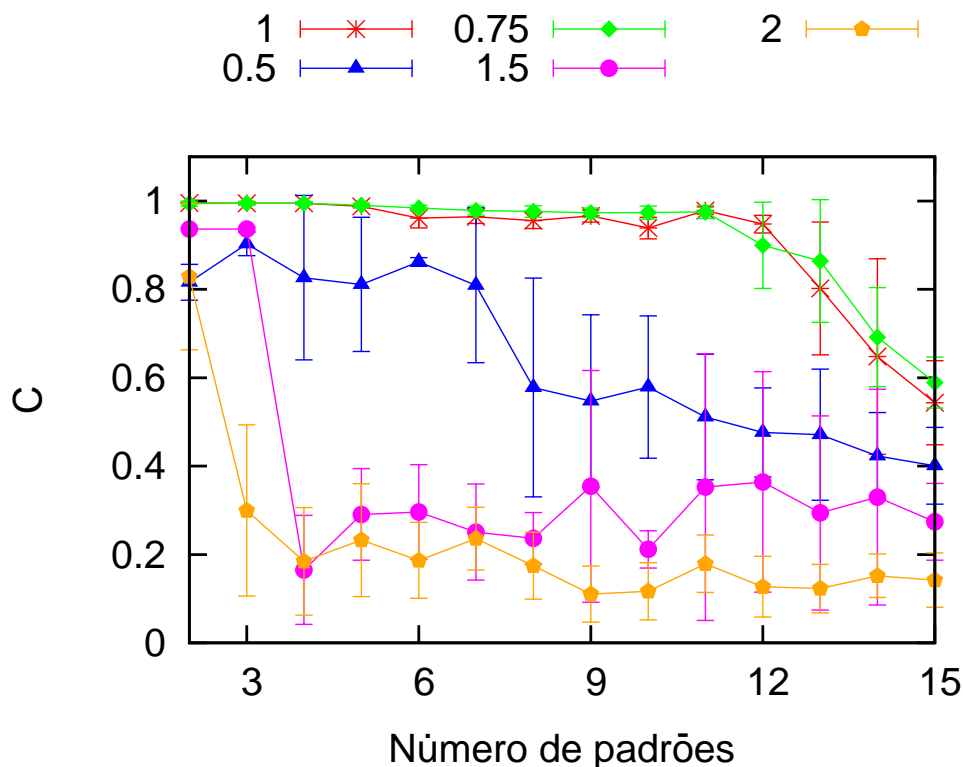


Fig. 5.14: Gráfico da correlação entre duas etapas de apresentação do mesmo estímulo em função do número de padrões treinados para diferentes valores de conectividade da rede, sem a regra de STDP. O número indicado na legenda representa a proporção de sinapses em relação ao valor inicial (indicado pelo número 1, descrito em tab. 5.1). O tamanho da rede foi mantido em  $N = 500$  para todas as curvas.

A existência de uma faixa de valores ideal para a conectividade pode ser explicada como um equilíbrio entre o problema apresentado pelos valores mais altos e os mais baixos. O primeiro caso apresenta uma maior recorrência na rede, o que dificulta a recuperação de trajetórias de atividade [7], e o segundo gera uma rede com conexões muito esparsas, de forma que, mesmo com os pesos máximos, os neurônios da condição inicial não conseguem excitar disparos nos seus pós-sinápticos.

Para testar o quanto a correlação escala com o número de neurônios  $N$ , rodamos simulações com 300, 750 e 1000 células, mantendo os mesmos valores de conectividade anteriores (tabela 5.1), e a proporção entre neurônios excitatórios e inibitórios, de 4:1. No gráfico da correlação em função do número de padrões treinados (fig. 5.15, em cima), a menor

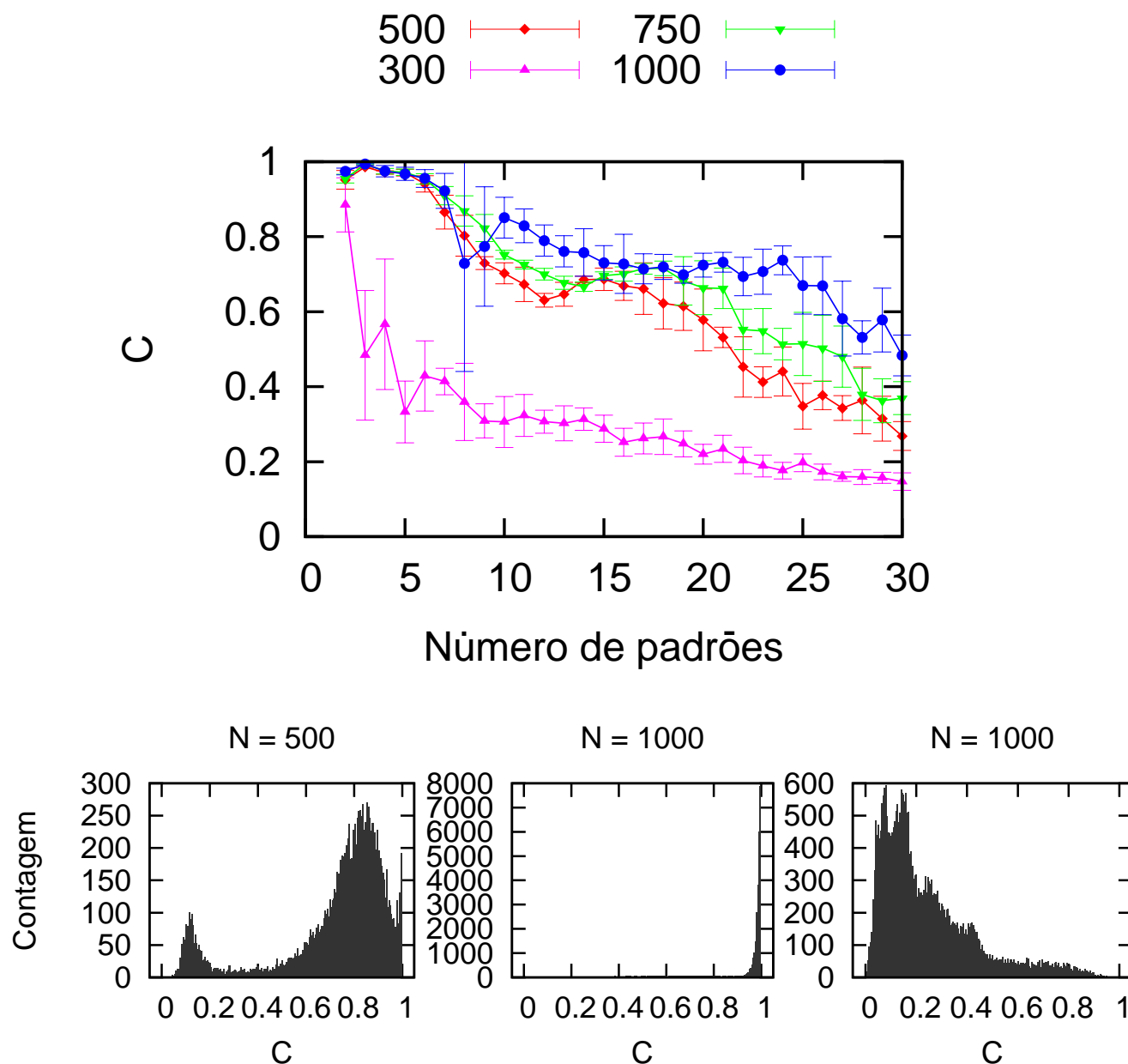


Fig. 5.15: Acima, gráfico da correlação entre duas etapas de apresentação do mesmo estímulo em função do número de padrões treinados para diferentes tamanhos de rede. Na legenda está o número de neurônios simulados para cada curva. Abaixo, histogramas das correlações em muitas etapas para 8 padrões com  $N = 500$  e  $N = 1000$ , este com duas condições iniciais diferentes. Mudando-se apenas a semente do gerador de números aleatórios o sistema pode apresentar recuperação plena ou defeituosa.

rede, com  $N = 300$ , não chega sequer a desenvolver uma atividade razoável, apresentando valores de  $C^{\nu\nu'}$  muito baixos, pois possui muito poucas conexões. Já as redes de 750 e 1000 neurônios não só conseguem a recuperação como o seu decaimento é mais lento em

relação ao da rede de  $N = 500$ , apesar da quantidade de memórias completas ( $C^{\nu\nu'} \approx 1$ ) não a aumentar muito. O leve aumento nos valores de correlação indica um crescimento monotônico de  $C^{\nu\nu'}$  em função de  $N$ , à exceção dos pontos 8 e 9 da curva  $N = 1000$ , em que há cruzamentos com a curva de  $N = 750$ , mas que não são significativos caso sejam levadas em conta as barras de erro.

A curva  $N = 1000$  é um pouco diferente das outras devido a essas grandes flutuações nos pontos de 8, 9 e 10 padrões. Observa-se, nos histogramas das correlações sem médias, que certos treinamentos funcionam e outros não (fig. 5.15, embaixo). A única diferença entre eles é a condição inicial. No primeiro caso, a recuperação é inclusive melhor do que nas redes menores (fig. 5.15, embaixo), enquanto no segundo não há o aprendizado de praticamente nenhuma memória. Se por um lado a rede maior pode funcionar melhor, por outro ela apresenta chances de falhar.

A forma ideal de ajustar as dimensões da rede talvez seja aumentando a conectividade ou  $W_{max}$  para  $N$  menor e diminuindo-os para  $N$  maior.

## 5.6 Ordem de apresentação

Por último, estudamos a resposta da rede a diferentes estratégias de treinamento de padrões, acompanhando as suas consequências na medida de correlação. Em todas as simulações mostradas até agora os padrões foram apresentados aleatoriamente. Nesta seção testamos duas variações na ordem de apresentação: a cíclica e a por turnos.

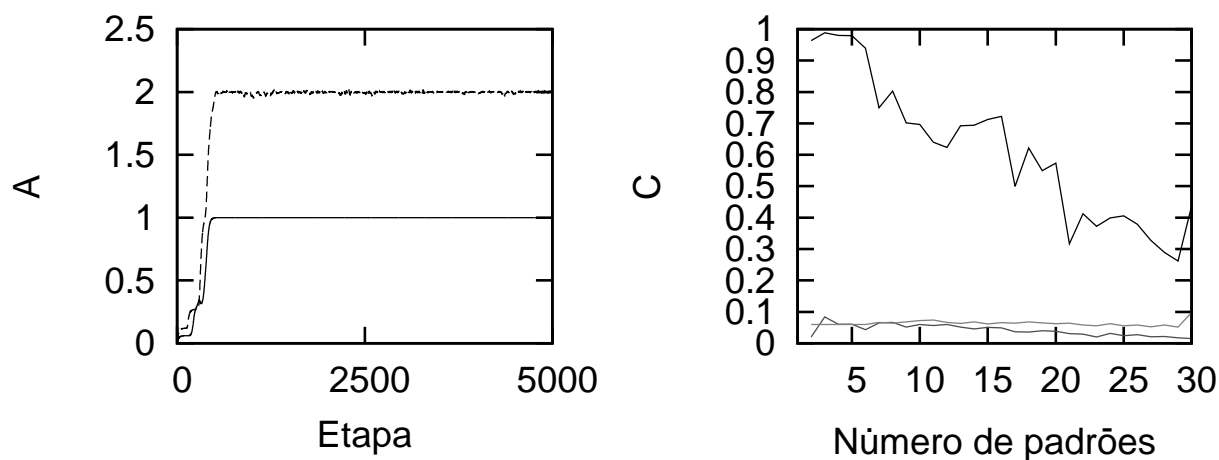


Fig. 5.16: Curvas de crescimento da atividade média  $A$  dos neurônios da rede (para 2 estímulos) e da correlação em função do número de padrões (um estímulo com ele mesmo, com outro treinado e com um não-treinado), para a apresentação cíclica.

A primeira consiste em fixar a ordem em que são apresentados os estímulos, formando ciclos (fig. 5.16). Essa abordagem acaba sendo aproximadamente um caso especial do método aleatório, tendo resultados muito parecidos. Tentamos observar se haveria alguma influência da apresentação em ordem fixa sobre a recuperação, trocando a ordem em algumas etapas de medida de correlação, mas pareceu não ter efeito algum além do comportamento já visto anteriormente.

A outra variação foi chamada de treinamento por turnos: cada padrão era exposto por várias etapas consecutivas (2000 ou 5000, por exemplo) antes do próximo ser apresentado, este também repetido pelo mesmo número de apresentações, e assim por diante. De certa forma, a variação cíclica também é um tipo especial desta abordagem, com turnos que duram apenas uma etapa. Porém, nas simulações realizadas com turnos de 2000 etapas para 5 estímulos diferentes, vemos que os seus resultados são bastante diferentes (fig. 5.17).

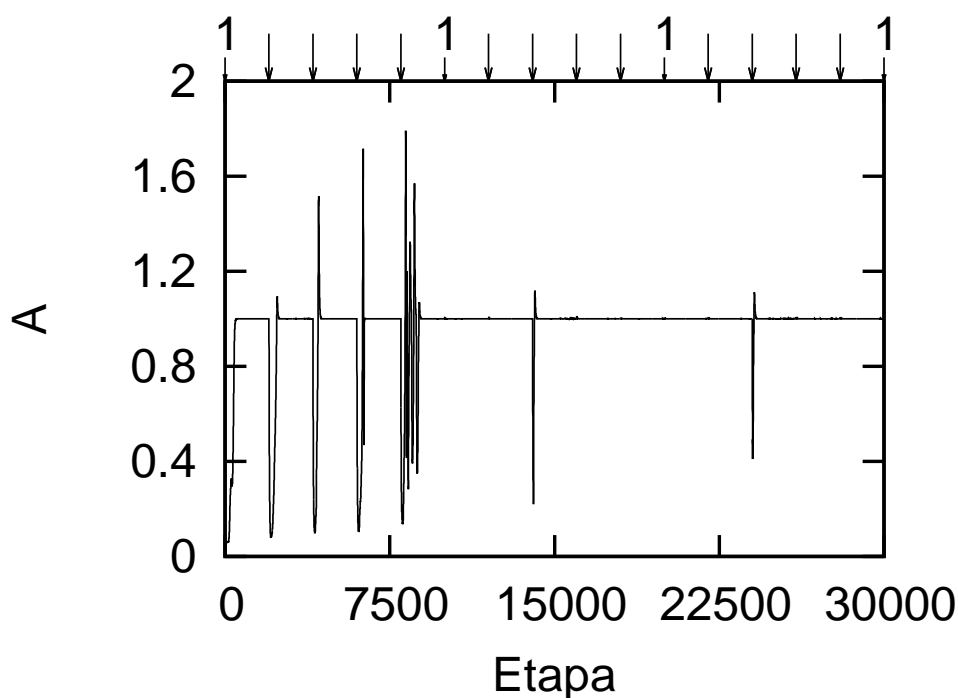


Fig. 5.17: Gráfico da atividade média  $A$  dos neurônios excitatórios para o aprendizado de 5 padrões por turnos. As trocas de padrão ocorrem a cada 2000 etapas e estão sinalizadas por flechas. O retorno ao primeiro padrão apresentado está indicado pelo número 1.

No gráfico do crescimento da atividade média  $A$  (fig. 5.17), podemos ver que ela converge para  $A_{goal}$ , mas há uma instabilidade a cada vez em que é apresentado um padrão novo. Isso não ocorre quando o primeiro é reapresentado, mas volta a acontecer periodicamente até um certo número de turnos. O fato de o primeiro padrão não desestabilizar a

rede na sua reapresentação demonstra algum tipo de reconhecimento.

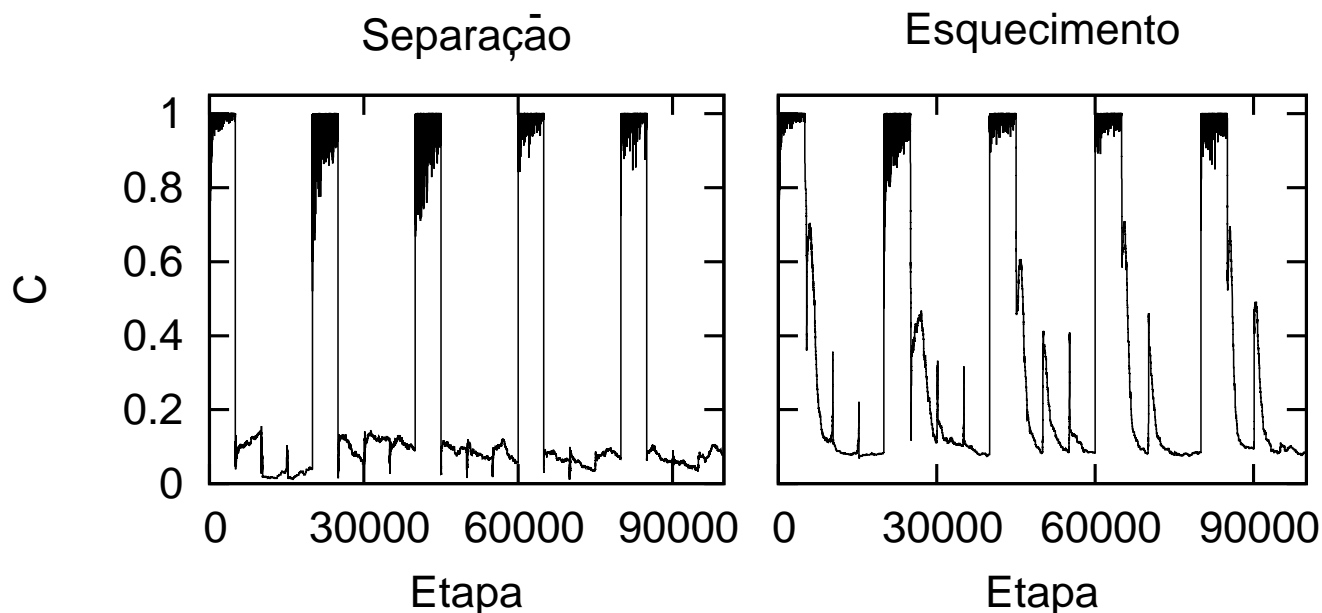


Fig. 5.18: Gráficos de correlação da apresentação por turnos. Cada padrão é apresentado durante 5000 turnos. À esquerda, correlação da etapa atual com a da última vez em que o primeiro padrão foi apresentado. Pode-se ver que ele é aprendido durante o seu turno, e as etapas dos outros apresentam atividades com diferentes tempos de disparo. Logo, há uma separação das trajetórias. À direita, após cada etapa com aprendizado foi realizada mais uma apresentação do primeiro padrão, omitindo-se a atualização dos pesos. Assim podemos observar quantas etapas de treinamento de outros estímulos se passam até que a rede não gere mais a mesma resposta a ele, ou seja, que esqueça o primeiro padrão.

Apresentamos, na figura 5.18, os gráficos de correlação por etapa para o aprendizado de 4 estímulos com turnos de 5000 etapas, nos quais podemos ver que a rede aprende a reconhecê-los. Eles começam a ser aprendidos independentemente em cada turno, mas parecem ser esquecidos enquanto os outros estão sendo treinados (fig. 5.18). Em um teste de separação, calculamos  $C^{\nu\nu'}$  entre a etapa atual e a de última apresentação do primeiro padrão. Vemos que a correlação é aproximadamente 1 nas etapas em que ele é reapresentado, e muito pequena nos outros, o que mostra que a resposta entre eles é diferente, assim como na abordagem aleatória. Em um outro teste, para o que chamamos de esquecimento, reapresentamos o primeiro padrão após cada etapa, sem implementar a modificação sináptica, e calculamos a correlação dessa resposta com a da última etapa em que ele foi treinado (com modificação sináptica). Com isso podemos estimar o número de

etapas de aprendizado de outros estímulos durante as quais um padrão aprendido continua a ser lembrado. Para avaliar uma relação entre o tamanho de cada turno e a capacidade de armazenamento de padrões seriam necessárias mais simulações, que não serão apresentadas aqui.

Considerando que a rede parece esquecer de um padrão enquanto está treinando outros (fig. 5.18), a ordem aleatória ainda parece melhor. No entanto, aqui só foram mostrados os resultados para um turno de 5000 etapas. É possível que, testando outros tamanhos, ainda possam ser encontrados alguns resultados mais interessantes, com menos esquecimento.



## Capítulo 6

# Conclusão

Nos primeiros capítulos foi feita uma revisão sobre a literatura atual no contexto desse trabalho. Isso incluiu uma breve caracterização sobre a fisiologia dos neurônios e suas conexões, uma descrição dos modelos matemáticos implementados para simular as redes e uma introdução ao fenômeno da plasticidade sináptica, suas bases experimentais e os modelos utilizados.

No quinto capítulo apresentamos os resultados obtidos a partir de simulações de uma rede recorrente com sinapses químicas plásticas. Isso foi feito para dois modelos de sinapses, um baseado em condutâncias, implementado junto com o modelo de atividade neuronal de Izhikevich, e o outro com sinapses do tipo troca de cargas, com o modelo de integração-e-disparo. O primeiro foi utilizado na maior parte das simulações, por ter parâmetros bem descritos na literatura e valores compatíveis aos encontrados em sistemas naturais. Mesmo assim, os principais resultados foram reproduzidos com o modelo de integração-e-disparo com sinapses instantâneas sem apresentar grandes alterações.

O treinamento foi feito em etapas de tempo discretas, em cada qual há a apresentação de um estímulo inicial. A partir da modificação das conexões por regras de plasticidade é possível alcançar o controle da atividade da rede, evitando a atividade auto-sustentada e a sincronização excessiva. Cada apresentação de um estímulo inicial induz uma resposta espaço-temporal na rede que, depois do aprendizado, se desenvolve com uma atividade média próxima a  $A_{goal}$ , e possui os mesmos intervalos de tempo entre os disparos. Como a atividade devolvida pela rede é específica a cada padrão de entrada, podemos considerar que isso constitui uma espécie de memória associativa. A rede simulada consegue, então, reconhecer e separar diferentes estímulos aprendidos, reproduzindo respostas com precisão de milissegundos nos tempos de disparo de cada neurônio. Observa-se que a precisão dos intervalos de tempo entre disparos de neurônios pode ser encontrada em diversas regiões do cérebro [11, 12, 73], e acredita-se que seja um ponto essencial para o aspecto temporal da codificação neural. Para mensurar a capacidade de associação de respostas de atividade

aos estímulos excitados na rede foi introduzida uma medida de correlação que compara os tempos dos potenciais de ação de cada neurônio entre duas etapas de treinamento. Ela é máxima quando os tempos de disparos são todos idênticos, o que acontece, por exemplo, no aprendizado de apenas um estímulo pela rede. No entanto, essa medida entre duas etapas de apresentação do mesmo padrão diminui à medida que mais estímulos são treinados ao mesmo tempo, se mantendo alta para até seis padrões distintos. Para um número maior a rede começa a não conseguir mais manter o mesmo número de disparos em todas as etapas (como visto no gráfico 5.2). O problema, nesse caso, é a competição entre sinapses fortalecidas por diferentes condições iniciais.

Foram utilizadas duas regras de aprendizado não-supervisionadas de formulação experimental: a plasticidade dependente de tempos de disparos e o escalonamento homeostático. O sistema funciona mesmo só com o escalonamento homeostático, desde que com a dependência pré-sináptica, que constitui uma relação com caráter tipo regra de Hebb [17]. Também seria possível construir o sistema com outros mecanismos de homeostase além do escalonamento [8, 9], mas isso não foi explorado nesse trabalho. A plasticidade dependente dos tempos de disparo não pareceu melhorar a recuperação dos tempos de disparos. A rede com STDP só apresentou eficiência maior a partir do treinamento de mais de 15 padrões, quando o sistema já não consegue mais ser tão preciso. Esse é um resultado que não está bem explicado, pois seria esperável que o STDP auxiliasse a rede a formar cadeias de conexões entre neurônios de forma causal, mas no caso parece atrapalhar esse processo. Tanto na rede com STDP quanto na sem, foi identificada uma faixa de valores de conectividade ideal para o funcionamento do aprendizado. Ela corresponde a um balanço entre a escassez de conexões que não são suficientes para excitar neurônios pós-sinápticos e a recorrência excessiva da rede. Quanto à variação de tamanho da rede, observamos que os gráficos de correlação seguem um leve escalamento monotônico com o número de neurônios da rede. No entanto, a partir de 1000 neurônios, o sistema apresenta instabilidades de origem ainda não compreendida. Também abordamos o efeito de duas estratégias de treinamento diferentes da utilizada originalmente, na qual os padrões de estímulos eram apresentados em ordem aleatória: a com ordem fixa e a por turnos. A primeira demonstra resultados efetivamente iguais à aleatória, e a por turnos, apesar de funcionar, não parece ser eficiente para o reconhecimento de várias entradas ao mesmo tempo (só a do turno atual é bem lembrada).

Ainda há alguns pontos que seriam interessantes de serem estudados neste sistema em trabalhos futuros. Não utilizamos ruído nas sinapses em si, e seria desejável observar os seus eventuais efeitos, uma vez que a natureza das transmissões sinápticas é probabilística

[69]. A capacidade de reconhecimento da rede pode ser afetada por modificações nas regras de plasticidade, como outras formulações para o STDP [14], outras formas de homeostase (como por exemplo uma normalização sobre os pesos), ou com o mesmo STDP atuando em sinapses inibitórias, ou a criação de novas conexões [74]. Pode ser testada ainda a influência da presença de conexões elétricas, que definem uma organização espacial adicional para a rede. Apesar de ser compatível com o paradigma de codificação esparsa dos sistemas sensoriais, os valores de  $A_{goal}$  utilizados poderiam ser modificados para taxas de disparos maiores. Um outro aspecto a ser observado poderia ser a interação do sistema com regras supervisionadas, por exemplo para o treinamento de conexões com uma outra rede. Um trabalho sobre uma rede com aprendizado supervisionado pode ser visto em [75], mas sem plasticidade, com as conexões fixas. Além disso, poderia ser um pouco mais aprofundada a caracterização do modelo de sinapses por cargas, que funcionou mas ainda pode ter algumas sutilezas ainda não exploradas. Também seria muito interessante um estudo formal de física estatística detalhando a quantidade de informação armazenável pela rede.

Os resultados deste trabalho foram apresentados em dois congressos internacionais em 2012. No XXXII Dynamics Days Europe foi exposto um pôster intitulado "Spike timing recovery in recurrent neural networks with unsupervised learning"[76] e no XII Granada Seminars on Computational Physics foi feita uma apresentação oral. Neste último fomos convidados a contribuir com uma pequena publicação para os proceedings do congresso [77]. Nele também foi apresentado o trabalho do meu colega doutorando Everton Agnes, que está sendo realizado de maneira complementar sobre o mesmo assunto [78]. No momento há um artigo em fase de escrita, que deve ser finalizado no segundo semestre de 2013.

O estudo computacional da plasticidade sináptica é uma área em crescimento que ainda está relativamente no seu início. Mesmo no estudo de apenas um tipo de regra isolado, como o STDP, ainda há muito a ser feito, como por exemplo entender os seus mecanismos bioquímicos e as suas modulações, além do desenvolvimento de modelos mais realistas que levem em conta esses detalhes [60, 61]. Ainda não estão bem compreendidas as interações entre os tipos de plasticidade que separamos na teoria, principalmente no caso da plasticidade de curta duração, e nem a forma como elas influenciariam a codificação de informação no sistema. Esses conhecimentos também poderiam ser introduzidos em redes neurais artificiais que podem eventualmente levar a aplicações práticas.



# Referências Bibliográficas

- [1] H. Markram, W. Gerstner e P. J. Sjöström, “A history os spike-timing-dependent plasticity,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 3(4), pp. 1–24, 2011.
- [2] M. F. Bear, B. W. Connors e M. A. Paradiso, *Neuroscience: Exploring the brain*. Lippincott Williams & Wilkins, 3a ed. 2006.
- [3] I. Izquierdo, *Memória*. Artmed, 2011.
- [4] E. R. Kandel, “The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses,” *Science*, vol. 294, pp. 1030–1038, 2001.
- [5] L. F. Abbott, “Theoretical Neuroscience Rising,” *Neuron*, vol. 60, pp. 489–495, 2008.
- [6] W. Gerstner, H. Sprekeler e G. Deco, “Theory and Simulation in Neuroscience,” *Science*, vol. 338, pp. 60–65, 2012.
- [7] J. K. Liu e D. V. Buonomano, “Embedding multiple trajectories in simulated recurrent neural networks in a self-organizing manner,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 29(42), pp. 13172–13181, 2009.
- [8] J. K. Jun and D. Z. Jin, “Development of neural circuitry for precise temporal sequences through spontaneous activity, axon remodeling, and synaptic plasticity,” *PLoS One*, vol. 2(8), pp. 1–17, 2007.
- [9] I. R. Fiete and W. Senn and C. Z. H. Wang and R. H. R. Hahnloser, “Spike-time-dependent plasticity and heterosynaptic competition organize networks to produce long scale-free sequences of neural activity,” *Neuron*, vol. 65, pp. 563–576, 2010.
- [10] S. Kunkel, M. Diesmann e A. Morrison, “Limits to the development of feed-forward structures in large recurrent neuronal networks,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 4(160), pp. 1–15, 2011.

- [11] D. Robbe, S. M. Montgomery, A. Thome, P. E. Rueda-Orozco, B. L. McNaughton e G. Buzsaki, “Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function,” *Nature Neuroscience*, vol. 9(12), pp. 1526–1533, 2006.
- [12] P. Tiesinga, J.-M. Fellows e T. J. Sejnowski, “Regulation of spike timing in visual cortical circuits,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, pp. 97–109, 2008.
- [13] W. Gerstner, R. Kempter, J. L. Van Hemmen e H. Wagner, “A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding,” *Nature*, vol. 383, pp. 76–78, 1996.
- [14] A. Morrison, M. Diesmann e W. Gerstner, “Phenomenological models of synaptic plasticity based on spike timing,” *Biological Cybernetics*, vol. 98, pp. 459–478, 2008.
- [15] G. G. Turrigiano, “Homeostatic scaling: the positive side of negative feedback,” *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 17, pp. 318–324, 2007.
- [16] M. C. W. van Rossum, G.-q. Bi e G. G. Turrigiano, “Stable Hebbian learning from spike timing-dependent plasticity,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 20(23), pp. 8812–8821, 2000.
- [17] D. V. Buonomano, “Learning rule for the emergence of stable dynamics and timing in recurrent networks,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 94, pp. 2275–2283, 2005.
- [18] N. B. Hamilton e D. Attwell, “Do astrocytes really exocytose neurotransmitters?,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 11, pp. 227–238, 2010.
- [19] S. Lee, B.-E. Yoon, K. Berglund, S.-J. Oh, H. Park, H.-S. Shin, G. J. Augustine e C. J. Lee, “Channel-mediated tonic GABA release from glia,” *Science*, vol. 330, pp. 790–796, 2010.
- [20] N. Spruston, “Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 9, pp. 206–221, 2008.
- [21] W. H. Nernst, “Zur Kinetik der in Lösung befindlichen Körper: Theorie der Diffusion,” *Zeitschrift für physikalische Chemie, Stöchiometrie und Verwandtschaftslehre*, vol. 2, pp. 613–637, 1888.
- [22] D. W. Faucett, *The Cell*. W. B. Saunders Co., 2nd Ed. 1981.
- [23] J. A. Hertz, A. S. Krogh e R. G. Palmer, *Introduction To The Theory Of Neural Computation*. Westview Press, 1991.

- [24] W. S. McCulloch e W. Pitts, “A logical calculus of the idead immanent in nervous activity,” *Bulletin of Mathematical Biophysics*, vol. 5, pp. 115–133, 1943.
- [25] J. J. Hopfield, “Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities,” *PNAS*, vol. 79, pp. 2554–2558, 1998.
- [26] W. Gerstner e W. Kistler, *Spiking neuron models*. Cambridge University Press, 2002.
- [27] L. Lapique, “Recherches quantitatives sur l’excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation.,” *Journal de Physiologie et de Pathologie Generale*, vol. 9, pp. 620–635, 1907.
- [28] L. F. Abbott, “Lapicque’s introduction of the integrate-and-fire model neuron(1907),” *Brain Research Bulletin*, vol. 50(5/6), pp. 303–304, 1999.
- [29] A. L. Hodgkin e A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation,” *Journal of Physiology*, vol. 115, pp. 500–544, 1952.
- [30] E. M. Izhikevich, *Dynamical systems in neuroscience : the geometry of excitability and bursting*. The MIT Press, 2006.
- [31] R. FitzHugh, “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane,” *Biophysics Journal*, vol. 1(6), pp. 445–466, 1961.
- [32] J. Nagumo, S. Arimoto e S. Yoshizawa, “An active pulse transmission line simulating nerve axon,” *Proceedings of the IRE*, vol. 50(10), pp. 2061–2070, 1962.
- [33] J. L. Hindmarsh e R. M. Rose, “A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations,” *Proceedings of the Royal Society of London B*, vol. 221, pp. 87–102, 1984.
- [34] N. F. Rulkov, “Modeling os spiking-bursting neural behaviour using two-dimensional map,” *Physical Review E*, vol. 65 (041922), pp. 1–9, 2002.
- [35] E. M. Izhikevich, “Simple model of spiking neurons,” *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol. 14(6), pp. 1569–1572, 2003.
- [36] D. R. Chialvo, “Generic excitable dynamics on a two-dimensional map,” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 5(3/4), pp. 461–479, 1995.

- [37] S. M. Kuva, G. F. Lima, O. Kinouchi, M. H. R. Tragtenberg e A. C. Roque, “A minimal model for excitable and bursting elements,” *Neurocomputing*, vol. 38-40, pp. 255–261, 2001.
- [38] R. E. Plant, “The effects of calcium ++ on bursting neurons,” *Biophysical Journal*, vol. 21, pp. 217–237, 1978.
- [39] C. Koch, *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*. Oxford University Press, 1999.
- [40] R. Erichsen Jr. e L. G. Brunnet, “Multistability in networks of Hindmarsh-Rose neurons,” *Physical Review E*, vol. 78 (061917), pp. 1–6, 2008.
- [41] R. Erichsen Jr., M. M. Mainieri e L. G. Brunnet, “Periodicity and chaos in electrically coupled Hindmarsh-Rose neurons,” *Physical Review E*, vol. 74 (061906), pp. 1–3, 2006.
- [42] E. J. Agnes, R. Erichsen Jr. e L. G. Brunnet, “Synchronization regimes in a map-based model neural network,” *Physica A*, vol. 389, pp. 651–658, 2010.
- [43] N. Brunel e V. Hakim, “Fast global oscillations in networks of integrate-and-fire neurons with low firing rates,” *Neural Computation*, vol. 11(7), pp. 1621–1671, 1999.
- [44] N. T. Carnevale e M. L. Hines, “Discrete event simulation in the NEURON environment,” *Neurocomputation*, vol. 58-60, pp. 1117–1122, 2004.
- [45] E. M. Izhikevich, “Hybrid Spiking Models,” *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, vol. 368, pp. 5061–5070, 2010.
- [46] E. M. Izhikevich e G. M. Edelman, “Large scale model of mammalian thalamocortical systems,” *PNAS*, vol. 105(9), pp. 3593–3598, 2008.
- [47] E. M. Izhikevich, J. A. Gally e G. M. Edelman, “Spike-timing dynamics of neuronal groups,” *Cerebral Cortex*, vol. 14, pp. 933–944, 2004.
- [48] D. O. Hebb, *The organization of Behavior*. Wiley, New York, 1949.
- [49] L. F. Abbott e S. B. Nelson, “Synaptic plasticity: taming the beast,” *Nature Neuroscience*, vol. 3, pp. 1178–1183, 2000.
- [50] C. Tetzlaff, C. Kolodziejcki, M. Timme e F. Wörgötter, “Synaptic scaling in combination with many generic plasticity mechanisms stabilizes circuit connectivity,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 5(47), pp. 1–15, 2011.



- [51] D. C. McMahon, “Modulation of electrical synaptic transmission in zebrafish retinal horizontal cells,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 14(3), pp. 1722–1734, 1994.
- [52] R. Bruzzone e C. Ressot, “Connexins, gap junctions and cell-cell signalling in the nervous system,” *European Journal of Neuroscience*, vol. 9, pp. 1–6, 1997.
- [53] E. L. Bienenstock, L. N. Cooper e P. W. Munro, “Theory for the development of neuron selectivity, orientation specificity and binocular interaction in visual cortex,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 2(1), pp. 32–48, 1982.
- [54] G.-q. Bi e M.-m. Poo, “Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 18(24), pp. 10464–10472, 1998.
- [55] J. C. Magee e D. Johnston, “A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons,” *Science*, vol. 275, pp. 209–213, 1997.
- [56] J. Lisman e N. Spruston, “Postsynaptic depolarization requirements for LTP and LTD: a critique of spike timing-dependent plasticity,” *Nature Neuroscience*, vol. 8(7), pp. 839–841, 2005.
- [57] J. Lisman e N. Spruston, “Questions about STDP as a general model of synaptic plasticity,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 2(140), pp. 1–4, 2010.
- [58] P. J. Sjöström, “Of mice and men: why investigate timing in plasticity?,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 2(140), pp. 4–5, 2010.
- [59] A. Morrison, A. Aertsen e M. Diesmann, “Spike-timing-dependent plasticity in balanced random networks,” *Neural Computation*, vol. 19, pp. 1437–1467, 2007.
- [60] C. Clopath, L. Büsing, E. Vasilaki e W. Gerstner, “Connectivity reflects coding: a model of voltage-based STDP with homeostasis,” *Nature Neuroscience*, vol. 13(3), pp. 344–352, 2010.
- [61] C. Clopath e W. Gerstner, “Voltage and spike timing interact in STDP - a unified model,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 2(25), pp. 1–11, 2010.
- [62] S. Song, K. D. Miller e L. F. Abbott, “Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity,” *Nature Neuroscience*, vol. 3(9), pp. 919–926, 2000.

- [63] K. P. Lamsa, D. M. Kullmann e M. A. Woodin, “Spike-timing dependent plasticity in inhibitory circuits,” *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, vol. 2(8), pp. 1–8, 2010.
- [64] G. G. Turrigiano, K. R. Leslie, N. S. Desai, L. C. Rutherford e S. B. Nelson, “Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons,” *Nature*, vol. 391, pp. 892–896, 1998.
- [65] D. V. Lissin, S. N. Gomperts, R. C. Carroll, C. W. Christine, D. Kalman, M. K. Itamura, S. Hardy, R. A. Nicoll, R. C. Malenka e M. Von Zastrow, “Activity differentially regulates the surface expression of synaptic AMPA and NMDA glutamate receptors,” *PNAS USA*, vol. 95, pp. 7097–7102, 1998.
- [66] R. J. O’Brien, S. Kamboj, M. D. Ehlers, K. R. Rosen, G. D. Fischbach e R. L. Haganir, “Activity-dependent modulation of synaptic AMPA receptor accumulation,” *Neuron*, vol. 21, pp. 1067–1078, 1998.
- [67] J. K. Liu, “Learning rule of homeostatic synaptic scaling: presynaptic dependent or not,” *Neural Computation*, vol. 23(12), pp. 3145–3161, 2011.
- [68] G. G. Turrigiano e S. B. Nelson, “Homeostatic plasticity in the developing nervous system,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 5, pp. 97–107, 2004.
- [69] M. V. Tsodyks e H. Markram, “The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability,” *PNAS USA*, vol. 94, pp. 719–723, 1997.
- [70] H. Markram, Y. Wang e M. Tsodyks, “Differential signaling via the same axon of neocortical pyramidal neurons,” *PNAS USA*, vol. 95, pp. 5323–5328, 1998.
- [71] S. Song, P. J. Sjöström, M. Reigl, S. B. Nelson e Dmitri B. Chklovskii, “Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits,” *PLoS Biology*, vol. 3(3), pp. 507–519, 2005.
- [72] Moshe Abeles, *Local cortical circuits: an electrophysiological study*. Springer, 1982.
- [73] D. A. Butts, C. Weng, J. Jin, C.-I. Yeh, N. A. Lesica, J.-M. Alonso e G. B. Stanley, “Temporal precision in the neural code and the timescales of natural vision,” *Nature*, vol. 449, pp. 92–96, 2007.
- [74] N. Yasumatsu, M. Matsuzaki, T. Miyazaki, J. Noguchi e H. Kasai, “Principles of long-term dynamics of dendritic spines,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 28(50), pp. 13592–13608, 2008.

- [75] E. J. Agnes, R. Erichsen Jr. e L. G. Brunnet, “Model architecture for associative memory in a neural network of spiking neurons,” *Physica A*, vol. 391, pp. 843–948, 2012.
- [76] B. E. P. Mizusaki, E. J. Agnes, L. G. Brunnet e R. Erichsen Jr., “Spike timing recovery in recurrent neural networks with unsupervised learning,” in *XXXII Dynamics Days Europe Book of Abstracts*, 2012.
- [77] B. E. P. Mizusaki, E. J. Agnes, L. G. Brunnet e R. Erichsen Jr., “Spike timing analysis in neural networks with unsupervised synaptic plasticity,” in *PHYSICS, COMPUTATION, AND THE MIND - ADVANCES AND CHALLENGES AT INTERFACES: Proceedings of the 12th Granada Seminar on Computational and Statistical Physics - AIP Conference Proceedings*, vol. 1510, pp. 213–215, 2012.
- [78] E. J. Agnes, B. E. P. Mizusaki, R. Erichsen Jr. e L. G. Brunnet, “Strategies to associate memories by unsupervised learning in neural networks,” in *PHYSICS, COMPUTATION, AND THE MIND - ADVANCES AND CHALLENGES AT INTERFACES: Proceedings of the 12th Granada Seminar on Computational and Statistical Physics - AIP Conference Proceedings*, vol. 1510, pp. 255–257, 2012.