



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE  
CENTRO DE TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA ELÉTRICA



# **Dinâmica da Plasticidade Sináptica em neurônios do Hipocampo durante ciclos de sono: um estudo computacional**

**Wilfredo Blanco Figuerola**

Orientador: Prof. Dr. Adrião Duarte Doria Neto

Co-orientador: Prof. Dr. Sidarta Tollendal Gomes Ribeiro

**Tese de Doutorado** apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da UFRN (área de concentração: Engenharia de Computação) como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Número de ordem PPgEE: D70

Natal, RN, Março de 2012

Divisão de Serviços Técnicos

Catalogação da Publicação na Fonte. UFRN / Biblioteca Central Zila Mamede

Figuerola, Wilfredo Blanco.

Dinâmica da Plasticidade Sináptica em neurônios do hipocampo durante ciclos de sono: um estudo computacional / Wilfredo Blanco Figuerola. - Natal, RN, 2012.

82 f.

Orientador: Prof. Dr. Adrião Duarte Dória Neto

Co-orientador: Prof. Dr. Sidarta Tollendal Gomes Ribeiro

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Tecnologia. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.

1. Redes neurais artificiais - Tese. 2. Sono - Tese. 3. Memória - Tese. 4. Pesos sinápticos - Tese. I. Dória Neto, Adrião Duarte. II. Ribeiro, Sidarta Tollendal Gomes. III. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. IV. Título.

RN/UF/BCZM

CDU 621.31

# **Dinâmica da Plasticidade Sináptica em neurônios do Hipocampo durante ciclos de sono: um estudo computacional**

**Wilfredo Blanco Figuerola**

Tese de Doutorado aprovada em 26 de Março de 2012 pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

---

Prof. Dr. Adrião Duarte Dória Neto (Orientador) ..... DCA/UFRN

---

Prof. Dr. Sidarta Tollendal Gomes Ribeiro (Co-orientador) .... IC (Instituto do Cérebro)/UFRN

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Maria Guimarães Guerreiro (Examinadora Interna) ..... DEB/UFRN

---

Prof. Dr. Emilio Del Moral Hernandez (Examinador Externo) ..... Escola Politécnica/USP

---

Prof. Dr. Mauro Copelli Lopes da Silva (Examinador Externo). Dpto. de Física DF/UFPE

*Às minhas filhas, Julia e Paula, por  
“entenderem” minha ausência  
durante a realização deste trabalho.  
À minha esposa Debora pela ajuda e  
dedicação incondicional em todos os  
momentos. A meus pais, exemplos  
para a minha vida.*

---

# Agradecimentos

---

Ao meus orientadores, professores Dr. Sidarta Ribeiro e Dr. Adriaio Duarte Doria Neto, sou grato pela orientação.

À professora Dr. Ana Maria Guimaraes Guerreiro pela ajuda e excelentes sugestões durante a realização desta tese.

Aos colegas do IINN-ELS e IC-UFRN pelas sugestões.

Aos professores, tutores e colegas do curso ACCN (Advanced Course in Computational Neuroscience) em Freiburg-Alemanha pelas críticas e sugestões.

À minha família pelo apoio durante esta jornada.

À CAPES, CNPq, IINN-ELS e UFRN-Pró-Reitoria de Pós-Graduação pelo apoio financeiro.

---

# Resumo

---

Diversas linhas de pesquisa demonstram que o sono favorece a consolidação de memórias e o aprendizado. Tem sido proposto que o papel cognitivo do sono deriva de um redimensionamento global dos pesos sinápticos, capaz de restabelecer homeostaticamente a capacidade de aprender coisas novas, apagando memórias durante a noite. Tal fenômeno seria típico do sono de ondas lentas (“slow wave sleep”, SWS) e caracterizado por mecanismos não-Hebbianos, isto é, independentes da atividade neuronal sincrônica. Outra abordagem postula que o sono desencadeia também um realce de conexões sinápticas específicas, levando a um entalhamento de certos traços mnemônicos no âmbito de uma matriz de pesos sinápticos redimensionados a cada noite. Tal entalhamento é entendido como a combinação de mecanismos Hebbianos e não-Hebbianos, capazes respectivamente de aumentar e diminuir os pesos sinápticos em circuitos complementares, levando à melhoria seletiva de memórias e a uma reestruturação da configuração sináptica (“synaptic configuration”, SC) que pode ser crucial para a geração de novos comportamentos (“insights”). Os achados empíricos indicam que a indução de plasticidade Hebbiana durante o sono acontece na transição do SWS para o estágio de movimento rápido dos olhos (“rapid eye movement”, REM), possivelmente devido às grandes diferenças entre os regimes das taxas de disparos entre os estados e à regulação positiva de fatores envolvidos na plasticidade sináptica de longo prazo. Neste estudo, as teorias da homeostase e do entalhamento foram comparadas usando uma rede neural artificial (“artificial neural network”, ANN) alimentada com potenciais de ação registrados no hipocampo de ratos durante todo o ciclo sono-vigília. Na simulação em que a ANN não aplicou mecanismos de plasticidade de longo prazo durante o sono (transição SWS-REM), a distribuição pesos sinápticos foram inexoravelmente re-escalada para uma média proporcional à taxa de disparo das entradas, apagando eventualmente o padrão de pesos sinápticos inicialmente estabelecido. Em contraste, quando a plasticidade de longo prazo foi modelada durante a transição SWS-REM, o aumento dos pesos sinápticos foi observado em toda a gama de valores iniciais, efetivamente redistribuindo os pesos de modo a reforçar um subconjunto de sinapses ao longo do tempo. Os resultados sugerem que uma regulação positiva proveniente da plasticidade de longo prazo pode alterar completamente o papel do sono: sua ausência leva ao esquecimento, sua presença leva a uma mudança mnemônica positiva.

**Palavras-chave:** Sono, Memória, Pesos Sinápticos, Rede Neural, Entalhamento, Homeostase

---

# Abstract

---

Several research lines show that sleep favors memory consolidation and learning. It has been proposed that the cognitive role of sleep is derived from a global scaling of synaptic weights, able to homeostatically restore the ability to learn new things, erasing memories overnight. This phenomenon is typical of slow-wave sleep (SWS) and characterized by non-Hebbian mechanisms, i.e., mechanisms independent of synchronous neuronal activity. Another view holds that sleep also triggers the specific enhancement of synaptic connections, carrying out the embossing of certain mnemonic traces within a lattice of synaptic weights rescaled each night. Such an embossing is understood as the combination of Hebbian and non-Hebbian mechanisms, capable of increasing and decreasing respectively the synaptic weights in complementary circuits, leading to selective memory improvement and a restructuring of synaptic configuration (SC) that can be crucial for the generation of new behaviors (“insights”). The empirical findings indicate that initiation of Hebbian plasticity during sleep occurs in the transition of the SWS to the stage of rapid eye movement (REM), possibly due to the significant differences between the firing rates regimes of the stages and the up-regulation of factors involved in long-term synaptic plasticity. In this study the theories of homeostasis and embossing were compared using an artificial neural network (ANN) fed with action potentials recorded in the hippocampus of rats during the sleep-wake cycle. In the simulation in which the ANN did not apply the long-term plasticity mechanisms during sleep (SWS-transition REM), the synaptic weights distribution was re-scaled inexorably, for its mean value proportional to the input firing rate, erasing the synaptic weights pattern that had been established initially. In contrast, when the long-term plasticity is modeled during the transition SWS-REM, an increase of synaptic weights were observed in the range of initial/low values, redistributing effectively the weights in a way to reinforce a subset of synapses over time. The results suggest that a positive regulation coming from the long-term plasticity can completely change the role of sleep: its absence leads to forgetting; its presence leads to a positive mnemonic change.

**Keywords:** Sleep, Memory, Synaptic Weights, Artificial Neural Network, Embossing, Homeostasis

---

# Sumário

---

|                                                                                                |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Sumário</b>                                                                                 | <b>i</b>   |
| <b>Lista de Figuras</b>                                                                        | <b>iii</b> |
| <b>Lista de Tabelas</b>                                                                        | <b>v</b>   |
| <b>1 Introdução</b>                                                                            | <b>1</b>   |
| 1.1 Visão geral . . . . .                                                                      | 1          |
| 1.2 Objetivos . . . . .                                                                        | 2          |
| 1.3 Organização . . . . .                                                                      | 3          |
| <b>2 Sono e memória</b>                                                                        | <b>5</b>   |
| 2.1 Ciclo sono-vigília . . . . .                                                               | 5          |
| 2.2 Características eletrofisiológicas dos estágios de sono. . . . .                           | 7          |
| 2.3 Correlação da atividade de disparos entre neurônios para WK, SWS e REM                     | 8          |
| 2.4 Papel do sono na consolidação da memória . . . . .                                         | 9          |
| 2.4.1 Evidências de acréscimo sináptico durante o sono . . . . .                               | 10         |
| 2.4.2 Evidências de rebaixamento sináptico durante o sono . . . . .                            | 11         |
| <b>3 Redes Neurais Artificiais (Artificial Neural Networks, ANNs)</b>                          | <b>13</b>  |
| 3.1 Estrutura, modelo e funcionalidade . . . . .                                               | 13         |
| 3.2 Modelo de disparo do neurônio . . . . .                                                    | 14         |
| 3.2.1 Corrente sináptica total . . . . .                                                       | 14         |
| 3.2.2 Disparo estocástico: uma máquina de Boltzmann . . . . .                                  | 16         |
| 3.3 Modelo de plasticidade sináptica . . . . .                                                 | 16         |
| <b>4 Metodologia</b>                                                                           | <b>19</b>  |
| 4.1 Estrutura geral da simulação . . . . .                                                     | 19         |
| 4.2 Geração do trem de disparos: entradas para nossa rede neural . . . . .                     | 20         |
| 4.3 Ajustando o modelo da rede . . . . .                                                       | 22         |
| 4.3.1 Actividade espontanea da ANN (ajustando a função sigmoideal): .                          | 22         |
| 4.3.2 Adaptação do modelo de plasticidade . . . . .                                            | 22         |
| 4.3.3 Modelo de plasticidade sináptica de potenciação a longo prazo . .                        | 23         |
| 4.4 Quantificando a evolução líquida da configuração sináptica . . . . .                       | 25         |
| 4.5 Configurando a quantidade média de potenciação e depreciação (ajustes do modelo) . . . . . | 26         |

|          |                                                                                                               |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.6      | Desenho e implementação . . . . .                                                                             | 27        |
| <b>5</b> | <b>Resultados</b>                                                                                             | <b>31</b> |
| 5.1      | Estimulando com dados fictícios, correspondente a um único estágio, a entrada da ANN . . . . .                | 31        |
| 5.2      | Estimulando a ANN com trens de disparos reais que pertencem a um único estágio de sono . . . . .              | 33        |
| 5.3      | Estimulando a ANN com trens de disparos reais contendo múltiplos ciclos de SWS e REM . . . . .                | 34        |
| 5.4      | Simulações realizadas implementando plasticidade a longo prazo . . . . .                                      | 35        |
| 5.4.1    | Plasticidade a longo prazo modulada pelos disparos síncronos durante o SWS prévio . . . . .                   | 35        |
| 5.4.2    | Plasticidade a longo prazo modulada pela dinâmica sináptica que ocorre na transição de SWS para REM . . . . . | 37        |
| <b>6</b> | <b>Conclusões</b>                                                                                             | <b>39</b> |
| 6.0.1    | Perspectivas . . . . .                                                                                        | 40        |
|          | <b>Bibliography</b>                                                                                           | <b>42</b> |
| <b>A</b> | <b>Codificação neural</b>                                                                                     | <b>55</b> |
| A.1      | Gravar/Registrar atividade neural . . . . .                                                                   | 55        |
| <b>B</b> | <b>Gerando trem de disparos Possonianos</b>                                                                   | <b>59</b> |
| B.1      | Processo Poissoniano homogêneo . . . . .                                                                      | 59        |
| <b>C</b> | <b>Valores reais das taxas de disparos para WK, SWS e REM</b>                                                 | <b>61</b> |
| <b>D</b> | <b>Estimulando a ANN com dados fictícios (Poissonianos) não correlacionados.</b>                              | <b>63</b> |

---

# Lista de Figuras

---

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1 | Ciclo de WK-SWS-REM em humanos. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 6  |
| 2.2 | Ciclo de WK-SWS-REM em ratos (painel superior). Um sub-exemplo do hypnograma contendo estágios de SWS, REM e WK (painel central) e a porção final do hypnograma com os estágios transitórios removidos (painel inferior) . . . . .                                                                                                            | 7  |
| 2.3 | Características estatísticas de dados reais de ratos durante estágios WK, SWS e REM (usando bin de tamanho de 1s). Distribuições das taxas de disparos (painel esquerdo) para cada estado WK, SWS e REM com suas respectivas medias representadas pelas linhas pontilhadas. Media e variância reais para os estados (painel direito). . . . . | 8  |
| 2.4 | Matrizes de correlação cruzada da atividade de disparos de neurônios reais para cada estado WK, SWS e REM (painel esquerdo) e seus respectivos valores de medias e variâncias. . . . .                                                                                                                                                        | 8  |
| 3.1 | Rede neural biologica (imagem tomada de <a href="http://home.ubalt.edu.htm">http://home.ubalt.edu.htm</a> ) . .                                                                                                                                                                                                                               | 14 |
| 3.2 | Arquitetura de uma rede neural artificial padrão . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 14 |
| 3.3 | Entradas para um neurônio (figura tomada de Abbott 2001) . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                            | 15 |
| 4.1 | Estrutura geral da simulação. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 20 |
| 4.2 | A ANN exposta a sequencias de disparos como entradas. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 21 |
| 4.3 | Atividade espontânea da rede (a) Média da taxa de disparo da população de neurônios usando (b) a função sigmoideal original. (c) Média da taxa de disparo da população de neurônios e (e) Matriz de disparos para 100 neurônios escolhidos aleatoriamente, usando (d) a função sigmoideal ajustada. . . . .                                   | 23 |
| 4.4 | Calculando $Cie_{ij}$ baseado nos disparos sincronizados durante SWS. . . .                                                                                                                                                                                                                                                                   | 24 |
| 4.5 | $Cie_{ij}$ em função de $\beta_{ij}$ quando $\beta_{ij} < 180$ e tabela com os casos gerais de $\beta$ . . .                                                                                                                                                                                                                                  | 25 |
| 4.6 | Diagrama de fase de $Mz$ dependendo dos valores de $C_p$ e $C_d$ . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                    | 26 |
| 4.7 | Diagrama de classes da aplicação. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 28 |
| 4.8 | Pseudo-código genérico da aplicação (algoritmo principal). . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                            | 29 |
| 5.1 | Dinâmica dos pesos sinápticos ao longo do tempo quando a ANN é estimulada com regimes (entradas fictícias) de diferentes de taxas de disparos. . .                                                                                                                                                                                            | 32 |
| 5.2 | Dinâmica dos pesos sinápticos ao longo do tempo quando a ANN é estimulada com dados reais que pertencem a um único estágio de sono. . . .                                                                                                                                                                                                     | 33 |
| 5.3 | Dinâmica da SC quando a ANN é exposta aos ciclos reais de sono. . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                       | 35 |

|     |                                                                                                                                                                       |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.4 | Dinâmica da configuração sináptica quando é implementada a plasticidade a longo prazo baseada na atividade síncrona de disparos durante SWS prévio . . . . .          | 36 |
| 5.5 | Dinâmica da configuração sináptica quando é implementada a plasticidade a longo prazo baseada na dinâmica sináptica que ocorre na transição de SWS para REM . . . . . | 38 |
| A.1 | Foto da implantação de múltiplos eletrodos no cérebro de rato. . . . .                                                                                                | 56 |
| A.2 | Esquema do implante de múltiplos eletrodos em diferentes regiões: córtex (CX) e hipocampo (HP) . . . . .                                                              | 56 |
| A.3 | Abordagem experimental . . . . .                                                                                                                                      | 56 |
| A.4 | Captura duma tela do sistema Plexon . . . . .                                                                                                                         | 57 |
| C.1 | Proporções de tempo e taxas de disparos durante WK, SWS e REM. . . .                                                                                                  | 61 |
| D.1 | Dinâmica de valores dos pesos sinápticos da ANN entradas com valores diferentes de taxas de disparos. . . . .                                                         | 63 |

---

# Lista de Tabelas

---

|     |                                                                                                                      |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1 | Os estágios do sono nos seres humanos. . . . .                                                                       | 6  |
| 2.2 | Teorias propostas para explicar a função do sono. . . . .                                                            | 9  |
| 3.1 | Analogia entre redes neurais biológicas e artificiais. . . . .                                                       | 14 |
| 5.1 | Algumas características estatísticas das distribuições de pesos sinápticos<br>(SC) para diferentes entradas. . . . . | 34 |

---

# Capítulo 1

## Introdução

---

### 1.1 Visão geral

O sono é um comportamento composto por duas fases distintas em mamíferos e aves. Sono de ondas lentas (slow wave sleep, SWS) é caracterizado por ondas cerebrais de baixa frequência com grande amplitude, e relativamente baixas taxas de disparo no hipocampo (figura 2.3) e córtex cerebral [Steriade et al. 1993, Achermann & Borbély 1997, Werth et al. 1997, Gervasoni et al. 2004]. Por outro lado, o sono caracterizado pelo movimento rápido dos olhos (rapid eye movement, REM) tem ondas de alta frequência do cérebro com pequena amplitude e taxas, relativamente, elevadas de disparo no hipocampo (figura 2.3) e córtex [Vanderwolf 1969, Winson 1974, Steriade et al. 1993]. Pesquisas indicam que ambas as fases do sono desempenham um papel importante na consolidação da memória [Sejnowski & Destexhe 2000, Maquet 2001, Walker & Stickgold 2006, Diekelmann & Born 2010]. Animais privados dos sonos SWS e REM evidenciam déficits cognitivos [Pearlman 1969, Leconte & Bloch 1970, Fishbein 1971, Pearlman 1973, Pearlman & Becker 1974, Linden et al. 1975, Karni et al. 1994, Stickgold et al. 2000, Walker et al. 2002, Maquet et al. 2003, Mednick et al. 2003], a aprendizagem é melhorada quando o sono REM é ampliado [Wetzel et al. 2003], o aumento no tempo de sono favorece a aquisição de memória [Lucero 1970, Leconte & Hennevin 1971, Fishbein et al. 1974, Smith & Wong 1991]. Em conjunto esses achados indicam que o sono é um elemento primordial para o processamento de informações adaptativas do organismo [Smith & Wong 1991, Winson 1972, Diekelmann & Born 2010].

Quais são os mecanismos subjacentes ao papel cognitivo do sono? Aproximadamente três décadas atrás, Crick e Mitchison sugeriram que mecanismos de consolidação de memória são alcançados através de um processo de desaprendizagem [Crick & Mitchison 1983]. Eles sugeriram que a depressão sináptica é mais relevante do que a potenciação sináptica para o processamento da memória off-line. Esse postulado é contrário à abordagem de Hebbian, que afirma que conexões entre neurônios são reforçadas quando eles disparadam simultaneamente. De fato, estudos recentes foram capazes de modelar o reforçamento dos padrões mais fortes de aprendizagem, uma condição denominada pseudo-ensaio [Robins & McCallum 1999]. Ambas as alternativas estão, na verdade, baseadas na hipótese de que a função do sono é a de evitar "catastróficos esquecimentos", permitindo à rede neural conservar seus padrões de memória, mesmo provocando uma

redução na capacidade de codificação da rede.

Pesquisas moleculares e eletrofisiológicas levaram à teoria de que SWS provoca rebaixamento sináptico generalizado, ou seja, uma diminuição global em pesos sinápticos ao longo do tempo [Tononi & Cirelli 2003, Vyazovskiy, Cirelli, Tononi & Tobler 2008], retornando-os à linha de base. Um modelo computacional [Olcese et al. 2010] confirmou, recentemente, essa hipótese, mas falhou em atribuir qualquer papel ao REM [Cirelli et al. 2004]. Considerando que o SWS é um estado menos ruidoso do que REM (figura 2.4), e que o REM desencadeia mecanismos de plasticidade dependente de atividade, como a fosforização de kinase (kinase phosphorylation) e expressão de genes imediatos precoces (“immediate-early gene”, IEG) [Ribeiro et al. 1999, Ribeiro et al. 2002, Ribeiro et al. 2007]; é possível conjecturar que o ciclo de sono introduz interferências relevantes na estrutura global sináptica, em vez de um simples rebaixamento de pesos sinápticos observados durante SWS.

Nenhum dos modelos computacionais citados acima foram devidamente testados com entradas neurofisiológicas reais, que evidenciem ligações com o estados marcados. Outro aspecto ausente nesses estudos é o postulado de regras de plasticidade sináptica com efeito a longo prazo, tais como a IEG. Por fim, mas não menos importante, o fato de que o SWS e estágios do sono REM ocorrem de forma cíclica, com uma grande variedade de proporção de tempo (figura 2.1 e 2.2).

## 1.2 Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é desenvolver uma simulação computacional (modelo) que quantifique/meça a evolução da rede neural biológica durante os ciclos de sono em ratos. Mais especificamente, criar uma Rede Neural Artificial (Artificial Neural Network, ANN) capaz de modelar a dinâmica do tecido nervoso quando exposto à atividade neural com distintas taxas de disparo, como ocorre durante os estágios do sono de SWS e REM. Nessas simulações, será possível acessar e analisar a dinâmica de valores da distribuição dos pesos sinápticos (Configuração Sináptica, “Synaptic Configuration”, SC) [Abraham & Robins 2005] ao longo do tempo através dos estágios do sono.

Como será descrito no capítulo 2, considerando evidências eletrofisiológicas e moleculares, foi inicialmente proposto que o SWS e o REM exercem funções distintas e complementares na consolidação da memória, com a manutenção da memória ocorrendo durante o SWS e a reestruturação da mesma durante o REM [Ribeiro & Nicolelis 2004]. O propósito desse estudo é, também, avaliar se o modelo de simulação computacional será capaz de representar esses achados.

Considerando que o REM tem taxas de disparo mais altas do que o SWS e desencadeia mecanismos capazes de produzir aumentos a longo prazo dos pesos sinápticos, propomos, também, dois modelos alternativos para explicar o papel do REM em mudanças sinápticas. Em ambos, as conexões sinápticas receberam um bonus positivo com base na atividade prévia do SWS e REM. Para tratar dessas questões, investigamos como as variações do sono (dependendo do estágio) nas taxas de disparo afetam a SC de uma ANN. A ANN compreende uma população excitatória de unidades (neurônios) binárias estocásticas, onde seus pesos sinápticos são aleatoriamente inicializados para cada simulação. A

regra estável de aprendizagem Hebbiana [van Rossum et al. 2000] foi adaptada e usada para atualizar os pesos sinápticos ao longo do tempo.

## 1.3 Organização

O presente manuscrito está organizado em seis capítulos. O primeiro capítulo introduz a temática, os capítulos 2 e 3 visam explicar as bases teóricas (trabalhos anteriores) que justificam o emprego do modelo computacional. O Capítulo 2 enfoca nas características do estado de sono e seu papel na consolidação da memória. O modelo computacional básico da ANN é descrito e apresentado no capítulo 3. Mais especificamente, este capítulo descreve o modelo de disparo e de plasticidade da ANN.

A metodologia é delineada no capítulo 4, onde primeiramente é detalhadamente descrito a estrutura geral das simulações. Nesse segmento também são descritos os modelos de disparo e plasticidade usados para implementar a plasticidade a longo prazo e como os parâmetros do modelo são ajustados.

No capítulo 5 e 6 os resultados e conclusões são, respectivamente, apresentados.



---

## Capítulo 2

### Sono e memória

---

#### 2.1 Ciclo sono-vigília

O sono é um estado natural que ocorre quando o corpo é mantido em repouso. É um fenômeno que pode ser observado em seres humanos e outros animais. Pode, ainda, ser compreendido como um estado no tempo que envolve várias funções. O processo evolutivo tem se encarregado de reorganizar as suas etapas e duração das mesmas (seção 2.1) com o propósito de otimizar sua produtividade [Sejnowski & Destexhe 2000, Cirelli & Tononi 2008].

A duração do sono diário varia entre as espécies e, em cada caso, este período é complementar para o padrão de atividade, que pode ser diurna, noturna, crepuscular, ou arritmica [Blake & Gerard 1937]. Nos mamíferos, o tempo de sono diário varia de 4 a 19 horas. Os ratos (um caso noturno), por exemplo, passam 60% do dia (luzes acesas) dormindo e 60% da noite (luzes apagadas) acordado/vigília ("wake" em inglês, WK). Assim, dentro de um ambiente normal, cada espécie pode apresentar proporções distintas de ciclo sono-vigília.

O sono é um comportamento complexo que compreende várias fases sequenciais com distintas características neurofisiológicas. Em mamíferos e aves, episódios longos de não-movimento rápido dos olhos/sono de ondas lentas (NREM/SWS ou sono non-REM/SW) são seguidos por episódios curtos do sono de movimento rápido dos olhos ("rapid eye movement sleep" em inglês, REM) [Aserinsky & Kleitman 1953, Dement & Kleitman 1957, Jouvet et al. 1959, Dement 1958, Roffwarg et al. 1962, Tradardi 1966, Jouvet 1967]. O NREM inclui 4 fases: 1 e 2 são chamados estágios mais leves do sono, 3 e 4 são chamados de sono de ondas lentas (SWS) [Silber et al. 2007, Diekelmann & Born 2010] (figura 2.1).

A análise do sono nos seres humanos pode ser realizada através de um teste multiparamétrico conhecido como polissonografia (PSG). Nesta avaliação, diversas medidas são tomadas, tais como: eletroencefalograma (EEG) de ondas cerebrais, eletro (EOG) dos movimentos oculares, e eletromiografia (EMG) da atividade do músculo esquelético. A tabela 2.1 mostra um resumo das características das fases do sono.

A alternância destes dois estágios (NREM/SWS e REM) é chamada de ciclo de sono e, tipicamente, segue uma ordem de 1 -> 2 -> 3 -> 4 -> REM. Um ciclo do sono pode incluir uma sequência de diversas alternâncias SWS-> REM. Cada uma delas apresenta dinâmicas complexas, considerando-se que a distribuição do tempo e as proporções dos

| Estágio        | Frequências obtidas com EEG                                                 | Descrição                                                                                                                                                                                                                |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fase 1         | De ondas alfa (8-13 Hz) para ondas teta (4-7 Hz)                            | Refere-se à transição do cérebro de vigília para o sono sonolento. O sujeito perde tônus muscular e diminui a consciência do ambiente externo.                                                                           |
| Fase 2         | Fusos de sono (12-16 Hz) e K-complexos [Cash et al. 2009, Roth et al. 1956] | A atividade muscular diminui. A consciência do ambiente externo desaparece. Ocupa 45% a 55% do tempo total de sono em adultos.                                                                                           |
| Estágios 3 e 4 | Ondas delta (0,5-4 Hz)                                                      | Conhecido como sono profundo ou SWS. Os distúrbios do sono são evidenciados: Enurese, sonambulismo e falar dormindo.                                                                                                     |
| REM            | Alpha (8-12 Hz) e Beta (12-30 Hz) e ondas                                   | Atonia muscular, mas incluem os movimentos oculares rápidos. Sonhos mais vívidos ocorrem. Ocupa 20-25% de tempo total de sono em adultos. Geralmente ocorre cerca de 4 ou 5 vezes (figura 2.1) durante uma noite normal. |

Tabela 2.1: Os estágios do sono nos seres humanos.

estágios são diferentes durante o ciclo completo do sono. Figura 2.1 (imagem tirada do [Diekelmann & Born 2010]) ilustra os estágios do sono convencional avaliado (Hipnograma). Observa-se que as proporções de tempo SWS eram altas na primeira fase do sono (sono inicial) e depois diminuíram progressivamente na parte posterior do sono [Loomis et al. 1935, Blake & Gerard 1937]. As proporções de REM, no entanto, tornaram-se mais amplas na fase final do sono, pouco antes do despertar natural. Semelhantes aos seres humanos, um hipnograma real de um rato é mostrado na figura 2.2.

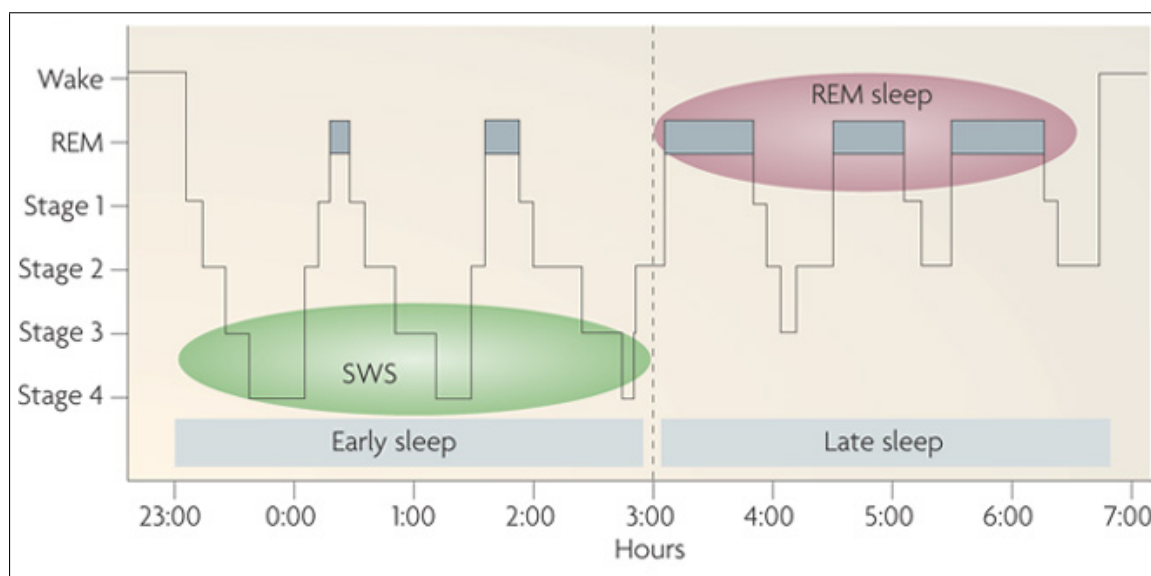


Figura 2.1: Ciclo de WK-SWS-REM em humanos.

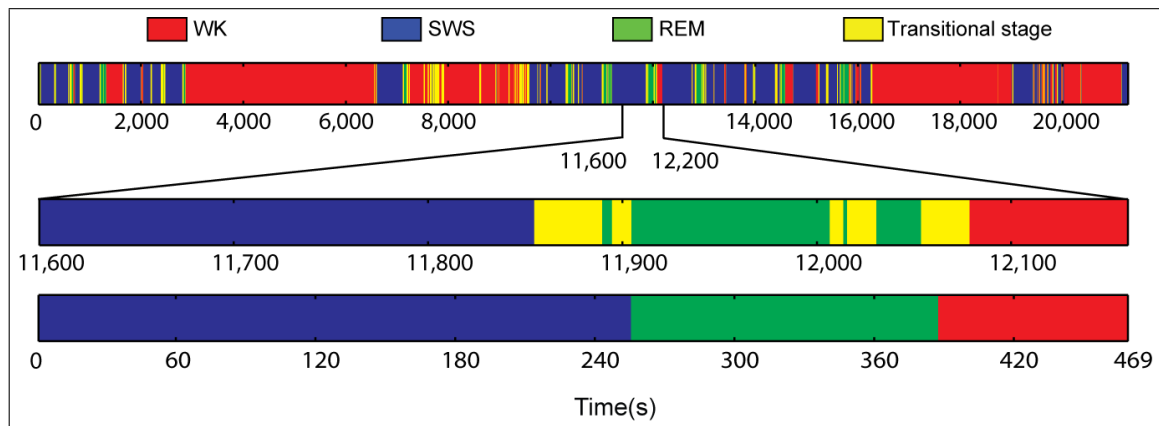


Figura 2.2: Ciclo de WK-SWS-REM em ratos (painel superior). Um sub-exemplo do hipnograma contendo estágios de SWS, REM e WK (painel central) e a porção final do hipnograma com os estágios transitórios removidos (painel inferior)

## 2.2 Características eletrofisiológicas dos estágios de sono.

Na tabela 2.1 são apresentadas algumas características eletrofisiológicas das fases do sono, quando as ondas cerebrais são medidas com EEG. A nova técnica tem sido, também, empregada para registrar dados em tempo real: gravações crônicas com matrizes de multi-eletrodos [Kralik et al. 2001, Nicolelis et al. 2003, Ribeiro et al. 2004]. Esta técnica é capaz de gravar sinais compostas pela atividade de múltiplas unidades (potenciais de campo locais - LFPs) e atividades de unidades extracelulares individuais (disparos/potenciais de ação) de distintas regiões frontais do cérebro de ratos (ver anexo A).

Quando os potenciais de campo locais (LFP) são mensurados, a atividade elétrica cortical produzida durante os estágios da vigília (WK) apresenta oscilações rápidas de baixa amplitude (faixa beta e gama de frequência,  $> 15\text{Hz}$ ) [Destexhe et al. 1999]. O estágio SWS é marcado por grande amplitude, oscilações corticais lentas de faixas de frequências (ondas delta de  $1 - 4\text{Hz}$  e "spindles" de  $7 - 14\text{Hz}$ ). O estágio REM é caracterizado por baixa amplitude e oscilações rápidas, similares ao padrão da vigília [Diekelmann & Born 2010].

A atividade individual de disparo neural (trem de disparos) é dividida em "bins" (compartimentos) discretos com o mesmo tamanho (1s). Os números de disparos que aparecem em um "bin" são contados com o objetivo de produzir as taxas de disparos em função do tempo. A função da distribuição destes valores é outra forma de descrever a atividade neural. A figura 2.3 representa as funções da distribuição de taxas de disparo durante os estados WK, SWS e REM estados. Em geral, os estágios SWS (cor azul) apresentam médias de taxas de disparo mais baixas e as fases WK (cor vermelha), conforme esperado, as maiores médias de taxas de disparo. Os estágios REM (cor verde) têm LFPs muito semelhantes às fases WK, porém sua taxa média de disparo é menor do que em WK, mas superior às SWS. Estas distribuições foram geradas a partir de trens de disparos reais de

45 neurônios da região do hipocampo, durante um período de tempo de 48 horas.

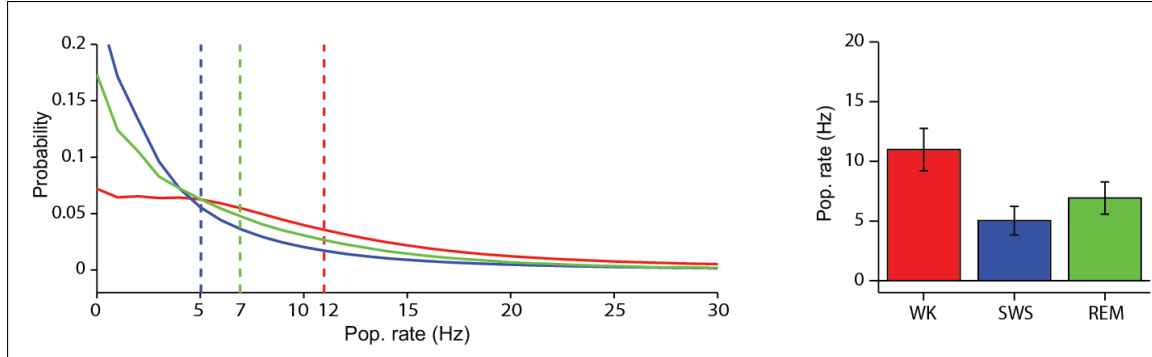


Figura 2.3: Características estatísticas de dados reais de ratos durante estágios WK, SWS e REM (usando bin de tamanho de 1s). Distribuições das taxas de disparos (painel esquerdo) para cada estado WK, SWS e REM com suas respectivas medias representadas pelas linhas pontilhadas. Media e variância reais para os estados (painel direito).

## 2.3 Correlação da atividade de disparos entre neurônios para WK, SWS e REM

Nesta seção descrevemos brevemente a atividade de sincronização de disparo de neurônios do hipocampo (HP) em ratos. Para descrever isso, utilizamos o coeficiente de correlação linear de Pearson. A figura 2.4 apresenta três matrizes quadradas simétricas para os estados de WK, SWS e REM, que correspondem aos valores da correlação linear de Pearson para as atividades de disparo entre 45 neurônios. Figura 2.4 b exibe a média destes valores da correlação para os estados WK, SWS e REM. O estado WK apresenta o maior valor médio, seguido pelo SWS e REM, respectivamente.

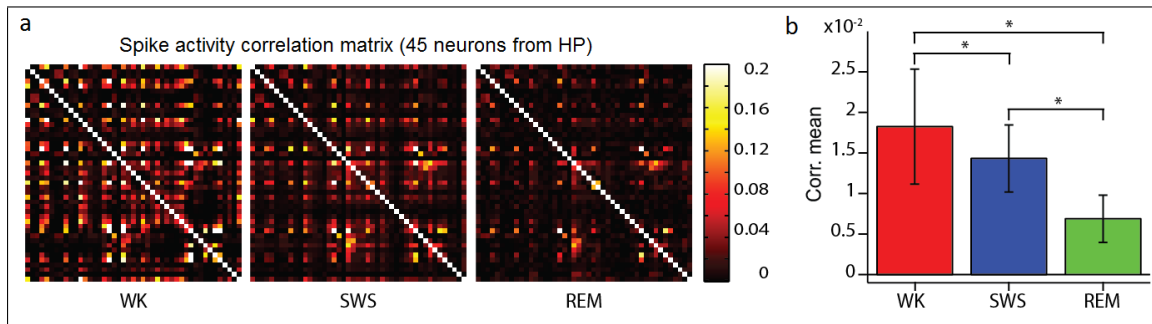


Figura 2.4: Matrizes de correlação cruzada da atividade de disparos de neurônios reais para cada estado WK, SWS e REM (painel esquerdo) e seus respectivos valores de medias e variâncias.

É sabido que as oscilações lentas predominam nas fases SWS (em LFPs), que são geradas pela sincronização das atividades de disparo em estados de rebaixamento (down-states) e de elevação (up-states) [Diekelmann & Born 2010]. Assim sendo, embora SWS geralmente apresente taxas de disparos baixas, a média de correlação da atividade de disparo (barra azul) entre os neurônios é maior do que nos estágios de REM. Por outro lado, o REM tem uma correlação de atividade de disparo significativamente menor do que SWS (não correlacionados), representando o valor mais baixo (barra verde) entre os estados. O teste Kolmogorov-Smirnov (KS) foi aplicado para comparar os valores de correlação das atividades de disparo (todas as entradas abaixo ou acima da diagonal principal das matrizes) para cada estado. O teste determinou que todas as distribuições diferiam significativamente, obtendo-se  $p = 1.0466e-18$  para WK e SWS,  $p = 1.7592e-014$  para WK e REM, e  $p = 8.7963e-012$  para SWS e REM.

## 2.4 Papel do sono na consolidação da memória

É importante enfatizar que o sono tem muitas funções, não apenas as descritas nesse manuscrito. A tabela 2.2 fornece um breve sumário de 3 categorias propostas para a função do sono.

| Função      | Descrição                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Restauração | - A conservação de energia. - A cicatrização é afetado pela privação do sono [Gümüstekín et al. 2004]. - A privação de sono afeta o sistema imunológico [Zager et al. 2007]. - Sono SWS afeta os níveis de hormônio de crescimento em homens adultos [Cauter et al. 2000] e ratos [Everson & Crowley 2004] |
| Ontogênese  | - Privação precoce na vida de sono ativo (REM) pode resultar em problemas de comportamento, distúrbios do sono permanente, diminuição da massa cerebral [Mirmiran et al. 1983, Mirmiran & E 1993] e morte de neurônios [Morrissey et al. 2004].                                                            |
| Preservação | Organismos dormem em momentos onde maximizam a sua segurança [Allison & Cicchetti 1976].                                                                                                                                                                                                                   |

Tabela 2.2: Teorias propostas para explicar a função do sono.

Não foi até a década de 1970 que a ciência começou a reconhecer o papel fundamental do sono no processo de consolidação da memória. Os principais achados que corroboram com esta perspectiva são os efeitos nocivos da privação do sono na aprendizagem [Pearlman 1969, Leconte & Bloch 1970, Fishbein 1971, Pearlman 1973, Pearlman & Becker 1974, Linden et al. 1975, Shiromani et al. 1979, Smith & Butler 1982, Smith

& Kelly 1988, Karni et al. 1994, Stickgold et al. 2000, Walker et al. 2002, Maquet et al. 2003, Mednick et al. 2003], a melhoria na retenção da memória em ratos quando o sono REM é reforçado [Wetzel et al. 2003], o aumento da quantidade de sono após a aquisição de memória [Lucero 1970, Leconte & Hennevin 1971, Fishbein et al. 1974, Smith et al. 1974, Smith & Lapp 1986, Smith & Lapp 1991, Smith & Wong 1991], e o fato de que o ritmo teta, uma oscilação hipocampal relacionada à aprendizagem típica de grande estimulação [Green & Arduini 1954, Brown 1968, Sainsbury 1970, Harper 1971, Arnolds et al. 1980, Stewart & Fox 1991, Kahana et al. 1999], também caracterizar o sono REM [Vanderwolf 1969, Timo-Iaria et al. 1970, Winson 1974, Cantero et al. 2003]. Considerando o envolvimento do hipocampo na aquisição de memória, estes resultados indicam que o sono é uma janela off-line privilegiada para o processamento de informações novas e ecologicamente relevantes [Bryson & Schacher 1969, Winson 1972].

### 2.4.1 Evidências de acréscimo sináptico durante o sono

No processo de codificação de memória, a atividade neuronal reverbera até ocorrerem alterações celulares estruturais. Em outras palavras, a transformação de traços de reverberação de curta duração em memória de longa duração [Hebb 1949]. Tem sido proposto que o sono pode exercer um papel muito importante nesta transformação, ou seja, durante a consolidação da memória. Pavlides e Winson (1989) foram, possivelmente, os pioneiros nos estudos sobre a atividade pós-estímulo de neurônios hipocampais de ratos. Eles quantificaram as taxas de disparo neuronal durante e após o confinamento no ambiente durante o ciclo vigília-sono e observaram que as taxas de disparo observadas durante a vigília (WK) reaparecem no hipocampo durante os SWS e sono REM subsequentes [Pavlides & Winson 1989]. Estes resultados indicaram que o sono possui um mecanismo, proposto por Donald Hebb, necessário para a efetivação da aprendizagem. De forma mais específica, a reverberação neuronal pós-aquisição de traços mnemônicos.

Estudos posteriores produziram achados promissores: a reverberação neuronal durante o sono ou WK silencioso foi considerado responsável por preservar as relações temporais de disparo durante o WK exploratório no hipocampo [Wilson & McNaughton 1994, Skaggs & McNaughton 1996, Poe et al. 2000, Louie & Wilson 2001, Lee & Wilson 2002, Nádasdy et al. 1999, Hirase et al. 2001] e do córtex cerebral [Qin et al. 1997, Hoffman & McNaughton 2002], originando uma reprodução de padrões de atividade correlata entre dois [Wilson & McNaughton 1994] ou múltiplos grupos de neurônios [Louie & Wilson 2001, Ribeiro et al. 2004]. A reativação cerebral durante o sono foi detectada em roedores [Pavlides & Winson 1989, Wilson & McNaughton 1994, Skaggs & McNaughton 1996, Louie & Wilson 2001, Lee & Wilson 2002, Qin et al. 1997, Nádasdy et al. 1999, Hirase et al. 2001], primatas não-humanos [Hoffman & McNaughton 2002], humanos [Maquet et al. 2000] e aves [Dave & Margoliash 2000]. Esse dado aponta para a existência de um fenômeno biológico universal. Além disso, a expressão gênica da plasticidade cerebral relacionada ao zif-268 foi observada durante o sono REM [Ribeiro et al. 1999, Ribeiro et al. 2002], evidenciando que reativação neuronal e plasticidade celular durante o sono são capazes de consolidar memórias [Agranoff et al. 1966, Milbrandt 1987, Sukhatme et al. 1988, Christy & Nathans 1989, Morgan

& Curran 1989, Cole et al. 1989, Wisden et al. 1990, Madison et al. 1991, Nikolaev et al. 1992, Mello et al. 1992, Bliss & Collingridge 1993, Thiel et al. 1994, Petersohn et al. 1995, Wallace et al. 1995, Jones et al. 2001]. Além disso, a reativação cerebral pós-aquisição durante o sono parece ser proporcional à aquisição de memória em ratos [Gerrard et al. 2001] e seres humanos [Peigneux et al. 2003], e para prever, quantitativamente, a aprendizagem [Maquet et al. 2003, Datta 2000].

Estudos atuais mostram que o SWS e REM estabelecem uma relação de colaboração no processo de consolidação da memória, tendo distintos, mas papéis complementares [Mednick et al. 2003, Stickgold et al. 2000]. Os dados eletrofisiológicos e moleculares sugerem que reverberação neuronal pós-aquisição ocorre, principalmente, durante os episódios de SWS [Pavlidis & Winson 1989, Wilson & McNaughton 1994, Ribeiro et al. 2004], enquanto os eventos capazes de promover o armazenamento de memória de longa duração só são ativados durante o subsequente sono REM [Ribeiro et al. 1999, Ribeiro et al. 2002]. Além disso, o ciclo vigília-sono desencadeia uma propagação pós-sináptica de traços de memória para longe dos sítios neurais que estavam à frente de codificação original [Ribeiro et al. 2002]. Em conjunto, esses estudos propõem que os mecanismos moleculares e celulares causam a reverberação, armazenamento e propagação de memória durante o sono [Ribeiro & Nicolelis 2004].

Em suma, há evidências suficientes para concluir que o sono desempenha um papel importante na reestruturação e consolidação da memória. No entanto, a maioria dos detalhes dos mecanismos subjacentes a este processo ainda não estão claros. Diferentes estágios do sono melhoram os diferentes tipos de memórias [Diekelmann & Born 2010] e mais importante ainda, todos eles se complementam para melhorar as memórias, tornando-as não só mais fortes, mas também resistentes à deterioração [Roger et al. 2007].

### 2.4.2 Evidencias de rebaixamento sináptico durante o sono

A ideia do rebaixamento sináptico durante o sono foi sugerido por outro grupo de pesquisadores. Nesse modelo, os pesos sinápticos que foram saturados durante o estado de vigília, sofreriam redução de sua força, sendo assim levados a níveis basais, através de um processo homeostático [Tononi & Cirelli 2003, Tononi & Cirelli 2006]. Esta visão é apoiada, principalmente, por três fatores: 1) rebaixamento da regulação de atividades dependentes de genes de transcrição, enzimas metabólicas, quinases de proteínas dependentes de cálcio e proteínas de membrana de tráfico [Vyazovskiy, Cirelli, Pfister-Genskow, Faraguna & Tononi 2008], 2) potencialização eletrofisiológica durante a vigília, com a depressão durante o sono [Vyazovskiy, Cirelli, Pfister-Genskow, Faraguna & Tononi 2008, Liu et al. 2010] e 3) aumento morfológica das sinapses durante a vigília, com uma redução durante o sono [Bushey et al. 2011].

Os estudos iniciais, que suportam estes postulados, descobriram que ratos, após longos períodos de sono, mostraram baixos níveis de mRNA e proteína codificada pelo IEG c-fos e NGFI-A (zif-268), em comparação com o aumento dos níveis detectados em sono de animais privados [Pompeiano et al. 1992, Pompeiano et al. 1994, Tononi et al. 1994, Pompeiano et al. 1995, Pompeiano et al. 1997, O'Hara et al. 1993]. Eventualmente, as obser-

vações foram estendidas para outros IEG [Tononi et al. 1995, Cirelli & Tononi 1998, Cirelli & Tononi 1999, Cirelli et al. 1999, Cirelli & Tononi 2000a, Cirelli & Tononi 2000b, Cirelli et al. 2004, Cirelli 2005, Cirelli et al. 2006, Hanlon et al. 2009], quinases dependentes de cálcio e outros marcadores moleculares da plasticidade [Vyazovskiy, Cirelli, Pfister-Genskow, Faraguna & Tononi 2008]. Outra evidência que corrobora com a ideia do rebaixamento sináptico durante o sono vem de experimentos eletrofisiológicos em ratos, que mostram que a inclinação e amplitude de respostas corticais evocadas aumentam depois de acordar, mas diminuem após o sono [Vyazovskiy, Cirelli, Pfister-Genskow, Faraguna & Tononi 2008]. Da mesma forma, as registros de amostras corticais de roedores mostraram que pequenas correntes excitatórias pós-sinápticas são maiores e mais frequentes após período de acordar do que depois de períodos de sono [Liu et al. 2010]. Um modelo computacional que se ajusta a esses dados foi recentemente publicado [Olcese et al. 2010].

Estudos conduzidos com *Drosophila melanogaster* revelaram que os períodos de sono foram associados com o aumento dos níveis de transcrição relacionadas ao deslocamento de proteínas da membrana, e uma diminuição dos níveis de expressão de enzimas metabólicas, tais como os citocromos essenciais para a respiração dentro da mitocôndria [Cirelli 2006, Shaw et al. 2000, Huber et al. 2004, Cirelli, LaVaute & Tononi 2005, Cirelli, Bushey, Hill, Huber, Kreber, Ganetzky & Tononi 2005, Bushey et al. 2007]. Adicionalmente, o sono foi, também, associada com o rebaixamento da regulação do arco IEG, homer e zif-268, bem como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) [Cirelli, LaVaute & Tononi 2005]. Muito recentemente, uma combinação de *Drosophila* genética com a microscopia confocal e análise do comportamento mostrou, de forma direta, que o tamanho eo número das sinapses aumentam após acordar, e diminuem após o sono [Bushey et al. 2011]. O crescimento sináptico foi, ainda, mais importante quando uma experiência mais rica de vigília foi fornecida.

De uma forma geral, estes resultados corroboram com a hipótese da homeostase “sináptica” (SHY) proposto por Giulio Tononi e Chiara Cirelli [Tononi & Cirelli 2003, Tononi & Cirelli 2006], onde o sono promove um ajuste descendente não-Hebbiano de pesos sinápticos no nível de rede, divergindo da plasticidade clássica de Hebbian, que atua em circuitos específicos. SHY está intimamente relacionado com um princípio chamado plasticidade sináptica homeostática, sugerido por Gina Turrigiano, para explicar o dimensionamento sináptico, a fim de manter a estabilidade funcional de circuitos neuronais [Turrigiano et al. 1998, Turrigiano 1999].

---

## Capítulo 3

# Redes Neurais Artificiais (Artificial Neural Networks, ANNs)

---

Modelos matemáticos podem representar sistemas reais em termos de relações lógicas e quantitativas que podem ser manipuladas e alteradas com o objetivo de averiguar como o sistema reage. Normalmente, quanto mais complexo for o sistema, mais temos que fazer simplificações e construir sistemas de modelos que podem nos dar “insights” sobre aspectos do sistema real. Os modelos podem ser avaliados e seus resultados comparados com a observação real/experiências, ajudando o observador a verificar se o resultado do modelo é uma boa representação do sistema real. Este “feedback” nos ajuda a melhorar e ajustar os modelos.

O cérebro é um sistema complexo e dinâmico, desde seu nível mais alto (macroscópico) representando relações mais gerais entre as regiões até o mais baixo, onde reações químicas ocorrem durante as sinapses entre os neurônios [Trappenberg 2002, Izhikevich 2007]. Portanto, é difícil modelar mecanismos biofísicos responsáveis pela elaboração de atividade neural, utilizando uma álgebra simples, cálculo, ou teoria da probabilidade, para obter soluções analíticas para caracterizar/prever o seu comportamento.

As Redes Neurais Artificiais (ANNs) são modelos matemáticos que foram criados com base nas redes neurais biológicas. Esta seção descreve o modelo de ANN utilizado neste presente trabalho.

### 3.1 Estrutura, modelo e funcionalidade

O modelo de rede neural, como o seu nome expressa, baseia-se em redes neurais biológicas [Haykin 1998, Negnevitsky 2004] (figura 3.1 e tabela 3.1). Em suas estruturas são encontradas uma série de unidades muito simples e altamente interligadas, também chamadas de neurônios. Os neurônios são conectados por conexões/ligações sinápticas ponderadas (pesos), que expressam a força de cada entrada para o neurônio e passam os sinais de um neurônio para o outro.

Cada neurônio pode receber vários sinais de entrada através de suas ligações/conexões, mas produzir apenas um único sinal de saída. A conexão de saída é dividida em ramos, a fim de transmitir o sinal único (o sinal não é dividido entre esses ramos) para as conexões de entrada de outros neurônios.

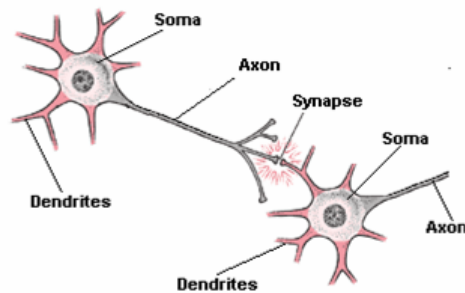


Figura 3.1: Rede neural biológica (imagem tomada de <http://home.ubalt.edu.htm>)

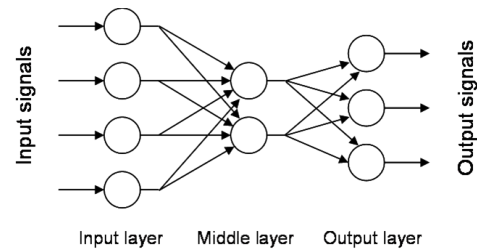


Figura 3.2: Arquitetura de uma rede neural artificial padrão

| Biological neural network | Artificial neural network |
|---------------------------|---------------------------|
| Soma                      | Neuron                    |
| Dendrite                  | Input                     |
| Axon                      | Output                    |
| Synapse                   | Weight                    |

Tabela 3.1: Analogia entre redes neurais biológicas e artificiais.

Existem vários níveis de modelos de redes neurais, desde os detalhadamente descritos, envolvendo milhares de equações diferenciais acopladas (modelos baseados em condutâncias) passando por redes compostas por elementos simplificados (Rede Neural Artificial - ANN) e até mesmo com um conjunto de equações diferenciais com algumas variáveis (alguns chamados modelos de populações). Para este trabalho, o modelo selecionado pertence ao segundo grupo, os modelos de ANNs. Para descrever um modelo de rede neural, temos que definir dois componentes principais: como seus elementos individuais (neurônios) disparam, em outras palavras, definir o **modelo de disparo** do neurônio, e como o valor dos pesos sinápticos entre os neurônios será ajustado, isto é, o **modelo plasticidade sináptica**.

## 3.2 Modelo de disparo do neurônio

A construção de um modelo de disparo é realizada em duas etapas. Em primeiro lugar, é determinada como a entrada de um neurônio depende da atividade (disparos) dos neurônios pré-sinápticos. Em segundo lugar, definir o modelo de como o disparo do neurônio pós-sináptico depende da sua corrente sináptica total de entrada [Abbott 2001]. Em outras palavras, como as conexões pré-sinápticas são integradas e como essa integração afeta o disparo do neurônio pós-sináptico.

### 3.2.1 Corrente sináptica total

Vamos denotar  $I_i$  como a corrente sináptica total da unidade/neurônio  $i$ , que é aproximadamente igual a corrente sináptica, que seria medida no soma do neurônio durante um

experimento de “voltage-clamp”[Abbott 2001]. Posteriormente nesta seção,  $I_i$  será definida em função da atividade pré-sináptica. Se forem considerados múltiplos neurônios de entrada e de saída, podemos definir os vetores  $u$  e  $v$ , respectivamente, para representar as atividades de disparo. Cada componente desses vetores representa, individualmente, a atividade de cada unidade (figura 3.3). Para representar os pesos sinápticos, o vetor de  $w$ , que contém  $N_u$  elementos, é definido.  $N_u$  define a quantidade total de neurônios pré-sinápticos,  $j = 1, 2, \dots, N_u$ . Então, o disparo da entrada  $j$  é definido como  $u_j$  e este é uma sequência binária de estados (ativo/1 e inativo/0) ao longo do tempo.

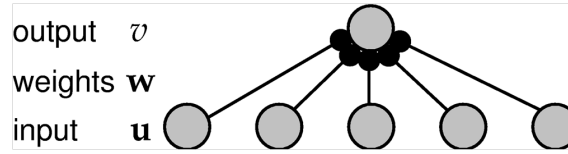


Figura 3.3: Entradas para um neurônio (figura tomada de Abbott 2001)

O estado do neurônio  $i$  é determinado pela corrente de entrada total

$$I_i(t) = \sum_{j=1}^{N_u} w_{ij} u_j(t) \quad (3.1)$$

generalizando a equação 3.1

$$I_i(t) = \frac{1}{N_u} \sum_{j=1}^{N_u} w_{ij} u_j(t) \quad (3.2)$$

Os valores de  $w_{ij}$  representam a força dos valores das sinapses da unidade de entrada  $j$  para unidade de saída  $i$ . A divisão por  $N_u$  garante a normalização do termo  $\sum_{j=1}^{N_u} w_{ij} u_j(t)$  e a sua independência da quantidade de unidades/neurônios pré-sinápticos.

A configuração sináptica (distribuição de todos os possíveis  $w_{ij}$  valores sinápticos) de nossa rede neural pode ser representada pela matriz quadrada  $W$  com dimensões  $N \times N$ , onde  $N$  é o total de neurônios da rede.  $W$  é inicializada assimetricamente ( $w_{ij} \neq w_{ji}$ ) e os valores da sua diagonal principal  $w_{ii} = 0$  (Figura 3.3). O fato de  $w_{ii} = 0$  garante que a saída de um neurônio não se conecta com si mesmo, evitando estados instáveis [Hopfield 1982].

$$W = \begin{pmatrix} 0 & w_{21} & w_{31} & \dots & w_{n1} \\ w_{12} & 0 & w_{32} & \dots & w_{n2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \dots \\ w_{1n} & w_{2n} & \dots & w_{nn-1} & 0 \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

Como nossa rede vai ser exposta a ativação externa (tanto simulada como real) representando os estágios de sono; um novo termo  $e_i(t)$  é acrescentado para representar esta

entrada ao neurônio  $i$ . Este é definido na equação 3.4, em que  $e_i(t)$ , como  $u_j(t)$ , é uma sequência de estados binários ao longo do tempo, no entanto, ela representa uma entrada externa, onde  $w_{ie}$  é seu correspondente valor de modulação (força/peso sináptico).

$$I_i(t) = w_{ie}e_i(t) + \frac{1}{N_u} \sum_{j=1}^{N_u} w_{ij}u_j(t) \quad (3.4)$$

### 3.2.2 Disparo estocástico: uma máquina de Boltzmann

Uma vez que a corrente sináptica total  $I_i(t)$  foi definida, através de uma integração do disparo dos neurônios pré-sinápticos e da entrada externa, definir como o neurônio vai disparar seria o próximo passo. O modelo de disparo da máquina de Boltzmann [Ackley et al. 1985, Abbott 2001] foi escolhido para realizar este processo. Neste modelo, os neurônios podem ter dois estados (binário), então  $v_i(t) = 1$  se a unidade  $i$  está ativa no momento  $t$  (por exemplo, ele dispara um potencial de ação entre o tempo  $t$  e  $t + \Delta t$  para um pequeno valor de  $\Delta t$ ), e  $v_i(t) = 0$  se estiver inativa. Em cada iteração de tempo de duração  $\Delta t$ , o estado do neurônio é atualizado com base em uma regra probabilística, que é denotada por

$$P[v_i(t + \Delta t) = 1] = F(I_i(t)) \quad \text{with} \quad F(I_i) = \frac{1}{1 + e^{-I_i}} \quad (3.5)$$

$F$  é uma função sigmóide, genericamente, também, chamada de função de transferência. Ela contempla a seguinte propriedade: quanto maior o valor de  $I_i$ , maior a probabilidade da unidade  $i$  disparar. Em outras palavras, de alcançar o valor de um (figura 4.3 seção métodos).

Quando a entrada externa  $e_i(t) = 1$  é desejado que o neurônio dispare  $i$  também. Neste contexto, decidimos modular essa entrada, definindo um valor constante para  $w_{ie} = 0,5(50\%)$ .

## 3.3 Modelo de plasticidade sináptica

A plasticidade sináptica é considerada como o fenômeno essencial para o aprendizado e da memória. Para compreender este processo, é necessário estudar como a experiência e treinamento podem modificar sinapses. Em outras palavras, o modelo de plasticidade sináptica é o conjunto de regras que irão determinar como as conexões sinápticas ( $w_{ij}$ ) vão ser alteradas dependendo da atividade neuronal.

As principais ideias por trás das regras de plasticidade discutidas nesta seção foram delineados pelo famoso psicólogo canadense Donal O. Hebb, em seu livro de 1949 [Hebb 1949]. Neste livro, ele afirmou que:

*When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased.*

*Quando um axônio da célula A está próximo o suficiente para excitar a célula B e repetidamente ou persistentemente segue fazendo com que a célula dispare, algum processo de crescimento ou alteração metabólica ocorre em uma ou ambas as células, de forma que aumente a eficácia de A, como uma das células capazes de fazer com que B dispare.*

Sabe-se que a sugestão original de Hebb é instável, porque sempre aumenta a força sináptica [Abbott 2001]. Ele não representa o caso em que as sinapses possam diminuir em força quando a atividade pós-sináptica não acompanha a atividade pré-sináptica (caso em que  $u_j = 1$  e  $v_i = 0$ ). Nós descrevemos as regras discretas de plasticidade para a potenciação e depressão das seguintes formas

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \frac{1}{C_p} v_i(t) u_j(t), \quad \text{for} \quad v_i(t) = u_j(t) = 1 \quad (3.6)$$

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \frac{1}{C_d} (v_i(t) - \theta) u_j(t), \quad \text{for} \quad v_i(t) = 0 \text{ and } u_j(t) = 1 \quad (3.7)$$

Os casos em que  $u_j(t) = v_i(t) = 1$  (neurônios pré e pós-sinápticos disparam sincronamente) são representados pela equação 3.6 e quando  $u_j(t) = 1$  e  $v_i(t) = 0$  (neurônio pré-sináptico dispara e neurônio pós-sináptico não dispara) são representados pela equação 3.7.  $\theta$  é um limiar que determina o nível da atividade pós-sináptica [Abbott 2001].  $\theta = 1$ , no nosso caso, uma vez  $u_j(t)$  e  $v_i(t)$  são tratados como sequências de valores binários.  $\frac{1}{C_p}$  e  $\frac{1}{C_d}$  são a quantidade de potenciação e depressão, respectivamente, por aplicação da regra de plasticidade.



---

# Capítulo 4

## Metodologia

---

### 4.1 Estrutura geral da simulação

Nesta seção é apresentada a estrutura mais detalhada e completa da simulação. Figura 4.1 ajudará a ilustrar esta apresentação.

Na parte superior da figura estamos representando um ciclo sono-vigília fictício ao longo do tempo (Hipnograma), que compreende uma fase de vigília (wake, WK - barra de cor vermelha), seguido por um período de sono. O período de sono também contém ciclos de períodos de SWS (barras de cor azul) seguidos por períodos de REM (barras de cor verde). Os elementos gráficos (sinais de onda do segundo painel), escolhidas para representar cada estágio do sono, dão uma ideia das características eletrofisiológicas das fases (ver capítulo 2), especificamente quando potenciais de campos locais (Local Field Potentials, LFPs) são registrados. O estágio SWS é representado por uma onda com alta amplitude, enquanto WK e REM são descritos por um sinal de frequência mais alta e de menor amplitude do que SWS. A partir dos dados unitários registrados (ver apêndice A), a taxa de disparo é calculada (ver seção 4.2), a fim de gerar trens de disparos baseados em uma distribuição de Poisson (ver anexo B), que servirão como entradas para nosso modelo de rede. Este processo é representado pela forma 3D vermelho retangular.

A ANN está sendo representada pela forma retangular 3D de cor laranja e, dentro da mesma, os neurônios e suas conexões sinápticas são mostrados pelos círculos e linhas, respectivamente. Os neurônios têm dois estados possíveis (ativos e inativos), representados por círculos vermelhos e brancos, respectivamente. Para as conexões sinápticas (linhas), a sua espessura e cor representam a força das conexões. As linhas finas de cor preta descrevem as conexões mais fracas, as linhas mais grossas de cor preta descrevem conexões sinápticas fortes e as linhas vermelhas grossas estão descrevendo as conexões sinápticas mais fortes entre os neurônios.

Antes de iniciar as simulações, a ANN é inicializada, em outras palavras, define-se como os neurônios vão ser conectados/ligados e qual vai ser o valor da força dessa conexão (ver capítulo 3). Da esquerda para a direita da figura 4.1, a primeira forma retangular 3D de cor laranja representa uma noção visual deste estágio inicial, onde a rede está pronta para receber entradas provenientes do gerador de disparos (forma retangular 3D de cor vermelha). Estas entradas são sequências de disparos, representados pela matriz trens de disparos ao longo do tempo (figura 4.2); onde cada linha corresponde à atividade

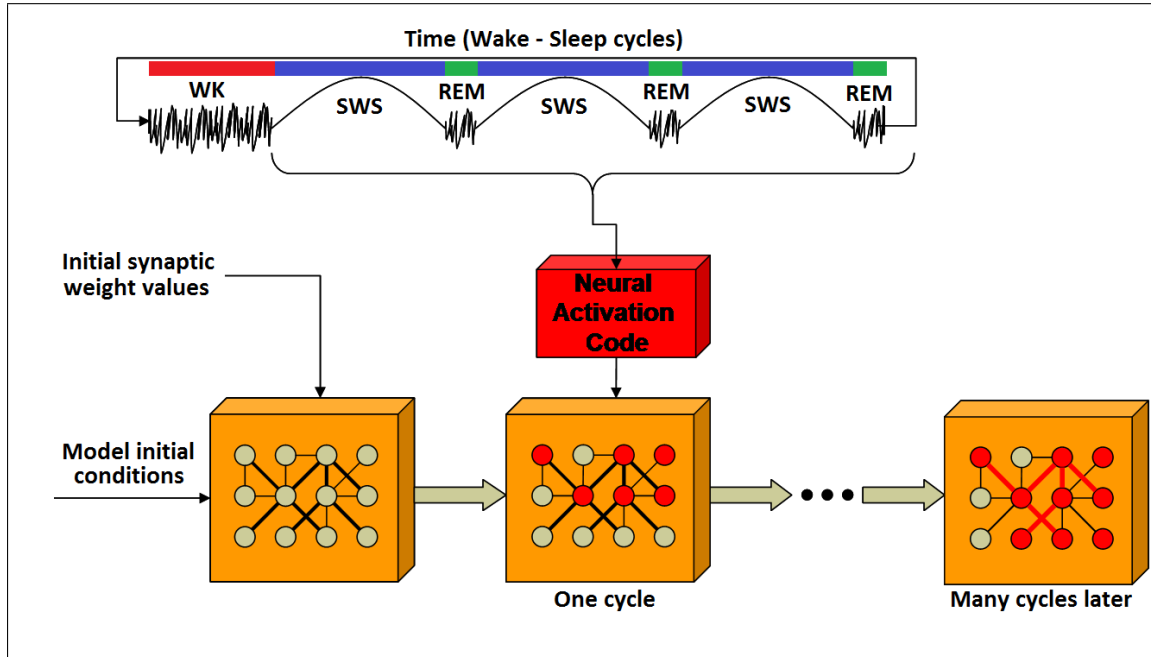


Figura 4.1: Estrutura geral da simulação.

de um neurônio ao longo do tempo, e cada coluna corresponde a um padrão de disparos (padrão de entrada) da população de neurônios em um passo de tempo  $\Delta t$  dos nossos ciclos de sono-vigília. Os valores zero e um representam os estados inativo (sem disparo) e ativo (com disparo) dos neurônios, respectivamente.

A simulação consiste em apresentar as colunas (uma para cada passo de tempo) da matriz de trens de disparos como a entrada para cada neurônios da nossa ANN (figura 4.2), dando a possibilidade dos mesmos dispararem ou não através de seu modelo de disparo. Uma vez que os neurônios são conectados de certa maneira, esta atividade vai desencadear mudanças sinápticas (modelo de plasticidade sináptica).

Depois de muitos passos de tamanho  $\Delta t$ , o estado inicial e final da ANN, representada por  $W_I$  e  $W_F$ , respectivamente, são comparados a fim de avaliar as diferenças entre eles. Esta métrica, entre outras, serão explicadas na seção 4.4. Essas informações vão ajudar a caracterizar a evolução da ANN durante os ciclos do sono.

## 4.2 Geração do trem de disparos: entradas para nossa rede neural

Respostas neurais podem ser descritas estatisticamente [Abbott 2001] e a maneira mais simples de realizar esta tarefa é através do cálculo da taxa de disparo, que é obtida pela contagem do número de disparos que acontecem durante um experimento (“trial”) e dividi-lo pela duração do experimento. Esta taxa será representada por  $r$ . Considerando que queremos descrever a atividade neural para os estados (WK, SWS e REM), cada um

## 4.2. GERAÇÃO DO TREM DE DISPAROS: ENTRADAS PARA NOSSA REDE NEURAL21

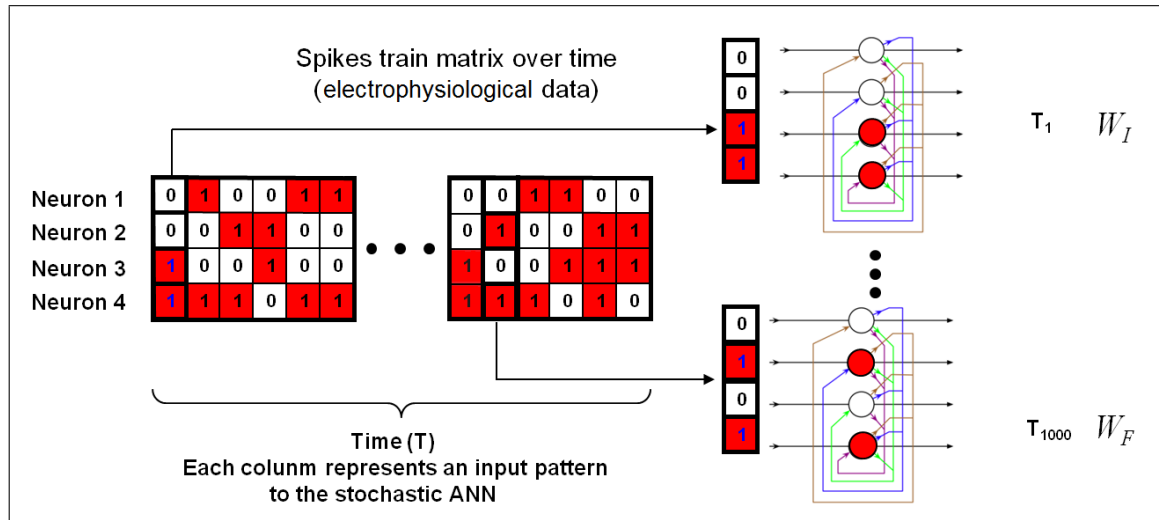


Figura 4.2: A ANN exposta a sequencias de disparos como entradas.

deles foi considerado como um “trial” único, determinando que a taxa de disparo para cada estado será definida como  $r_{i,s}$ .

$$r_{i,s} = \frac{N_{i,s}}{T_s} \quad (4.1)$$

Com  $i = [1..N_{re}]$ , onde  $N_{re}$  é a quantidade de neurônios da região  $re$  e  $s$  representa os estados.  $N_{i,s}$  é o número de disparos do  $neuron_i$  durante o estágio  $s$  e  $T_s$ , tempo total, quando o animal estava no estágio  $s$  durante todo o experimento (soma de todas as frações de tempos). A taxa de disparo foi calculada para um total de 4 animais (ratos) para cada estágio e região (ver figura C.1, apêndice C). É difícil encontrar gamas de valores semelhantes entre os animais. No entanto, foi achado em trabalhos anteriores [Steriade et al. 1993, Achermann & Borbély 1997, Werth et al. 1997], que geralmente encontramos maior taxa de disparos durante a vigília (WK), seguido de estágio de sono REM e os valores mais baixos são encontrados principalmente em SWS.

Uma vez que  $r_{i,s}$  é calculado a partir de trem de disparos reais do hipocampo (obtido através da técnica de registro de multi-eletrodos, ver apêndice A), podemos gerar trens de disparos não correlacionados (independentes) homogêneos, seguindo uma distribuição de Poisson (ver apêndice B) e usá-los como as entradas para a ANN. O objetivo deste procedimento foi para eliminar as relações temporais típicas de WK, SWS e REM, mas preservar as diferenças das taxas fundamentais. Alimentando a ANN com essas entradas fictícias (resultados apresentados na seção 5.1) é um objetivo preliminar a fim de testar o nosso modelo com entradas não correlacionadas. Posteriormente, a ideia é usar trem de disparos real (resultados apresentados nas seções 5.2 e 5.3).

## 4.3 Ajustando o modelo da rede

### 4.3.1 Actividade espontanea da ANN (ajustando a função sigmoideal):

Nas seções anteriores 3.2.1 e 3.2.2 definimos as equações da corrente total sináptica e do modelo de disparo dos neurônios, respectivamente. No entanto, é observado que o intervalo dos possíveis valores da corrente total sináptica  $I_i$  (equação 3.4) está entre  $0 - 1,5$ . Este fato vai nos ajudar a ajustar a função sigmoideal  $F(I_i)$ . A fim de fazer isso, permitimos que a ANN funcione espontaneamente, caso em que as entradas externas, para cada neurônio, ao longo do tempo é igual a zero ( $e_i(t) = 0$ ). Em outras palavras, o modelo de rede não é afetado por qualquer entrada externa e sua atividade depende apenas das interações entre os neurônios. Então, é importante ajustar a função sigmoideal para estabelecer a atividade basal de nossa ANN.

Na função original sigmoideal  $F(I_i)$ , quando  $I_i(t) = 0$ ,  $F(I_i(t)) = 0,5$ , os neurônios tem quase 0,5 de probabilidade para disparar no momento  $t$  (figura 4.3 b). Usando a função sigmoideal original, verificou-se a atividade espontânea da rede durante 5s, e pode ser observado que a taxa de disparo da população de neurônios da rede é de 140Hz (figura 4.3 a).

Nós introduzimos dois parâmetros na equação da sigmoide, definida agora como

$$F(I_i) = \frac{1}{1 + e^{-(K_s I_i + K_t)}} \quad (4.2)$$

Estes dois parâmetros foram ajustados com o objetivo de diminuir a taxa de disparo da população de neurônios. Para valores específicos de  $K_s = 11$  e  $K_t = -6$ , a nova função sigmoideal pode ser vista na figura 4.3d.  $K_s$  e  $K_t$  representam a escala e o fator de translação no eixo x, respectivamente. Com estes dois valores determinados, podemos verificar, uma vez mais, a atividade espontânea da rede, obtendo uma taxa de disparo da população de rede neural em torno  $]0,5 - 1Hz[$  (figura 4.3 c, e).

Note-se que mesmo quando  $I_i = 0$ , existe ainda uma possibilidade mínima ( $0,00247 \approx 0,25\%$ ) que o neurônio dispare. Esta probabilidade de baixo valor é equivalente a ter uma corrente mínima constante, utilizada principalmente para garantir a atividade basal da rede [Vogels & Abbott 2009]. Durante esta simulação nenhuma regra de plasticidade sináptica foi aplicada.

### 4.3.2 Adaptação do modelo de plasticidade

Este modelo incorpora uma observação experimental, isto é, o fato da quantidade de variação sináptica ser ajustada dependendo do valor sináptico atual. Apesar de não aplicar a Plasticidade dependendo do tempo de disparo (para Spike-timing-dependent plasticity em inglês, STDP)[Debanne et al. 1996, Bi & Poo 1998], para protocolos STDP observou-se que a quantidade relativa de depressão era independente do valor das sinapses, enquanto que a potenciação era relativamente maior para as sinapses fracas do que para as sinapses fortes [Debanne et al. 1996, Bi & Poo 1998, van Rossum et al. 2000]. A expressão de

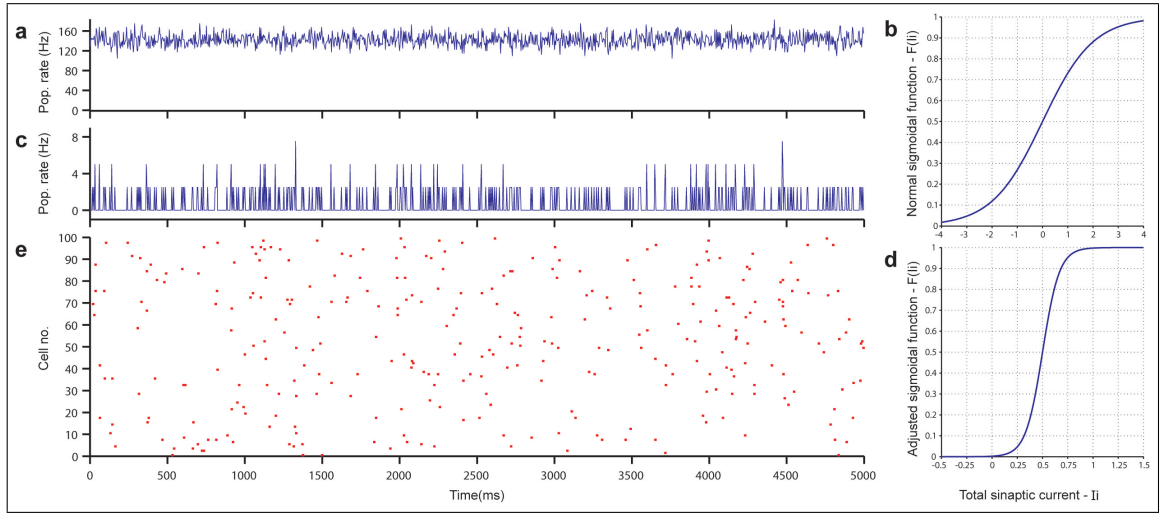


Figura 4.3: Atividade espontânea da rede (a) Média da taxa de disparo da população de neurônios usando (b) a função sigmoial original. (c) Média da taxa de disparo da população de neurônios e (e) Matriz de disparos para 100 neurônios escolhidos aleatoriamente, usando (d) a função sigmoial ajustada.

potenciação 3.6 foi adaptada para capturar esta questão

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \frac{1}{C_p} v_i(t) u_j(t) (e^{-w_{ij}(t)/w_{max}} - e^{-1}) \quad (4.3)$$

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \frac{1}{C_p e} v_i(t) u_j(t) (e^{1-w_{ij}(t)} - 1) \quad \text{with} \quad w_{max} = 1 \quad (4.4)$$

O valor de  $w_{max}$  é a força sináptica acima da qual este procedimento de potenciação, na verdade, leva à depressão, garantindo que a força sináptica nunca suba para valores infinitos [van Rossum et al. 2000].

Semelhante a trabalhos anteriores [Walker & Russo 2004], estudamos uma rede de 150 neurônios excitatórios estocásticos binários, conforme explicado na seção anterior. Cada neurônio é conectado com o resto dos neurônios da rede, como na rede de Hopfield [Hopfield 1982] e Máquina de Boltzmann [Ackley et al. 1985].

### 4.3.3 Modelo de plasticidade sináptica de potenciação a longo prazo

Um novo termo é adicionado na equação de potenciação 4.4, a fim de modelar o efeito de potenciação de longa duração sob as conexões sinápticas, que é ativado pelo REM. Este termo é uma curva Gaussiana ao longo do tempo (figuras 5.4 e 5.5 no capítulo 5) e seus parâmetros são:  $t_T$  é o momento em que a potenciação é acionada;  $\mu$  é o momento em que a Gaussiana atinge seu valor máximo (30 minutos) e  $\theta$  sua variância. A razão para esperar 30 minutos é porque a cinética de arc e zif-268 mRNA mostram pico de valor máximo em 30 minutos [Guzowski et al. 1999, Guzowski et al. 2001, Mello & Clayton 1994].

A equação final da potenciação na sua forma discreta é definida por:

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + \frac{1}{C_p e} v_i(t) u_j(t) (e^{1-w_{ij}(t)} - 1) + \frac{Cieg_{ij}}{\theta \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(t - (t_T + \mu))^2}{2\theta^2}\right) \quad (4.5)$$

O parâmetro  $Cieg_{ij}$  modula a amplitude da curva Gaussiana. Propusemos duas formas de calcular este valor: na primeira, contamos os disparos quando os neurônios pré ( $j$ ) e pós ( $i$ ) sinápticos disparam simultaneamente (representado por  $Sp_{ij}$  variável na figura 4.4) sobre a quantidade de disparos do neurônio pré-sináptico  $j$  (representado por  $Sp_j$  na figura 4.4). Isto foi calculado durante um período de SWS anterior ao estágio de sono REM (ver resultados das simulações na secção 5.4.1).

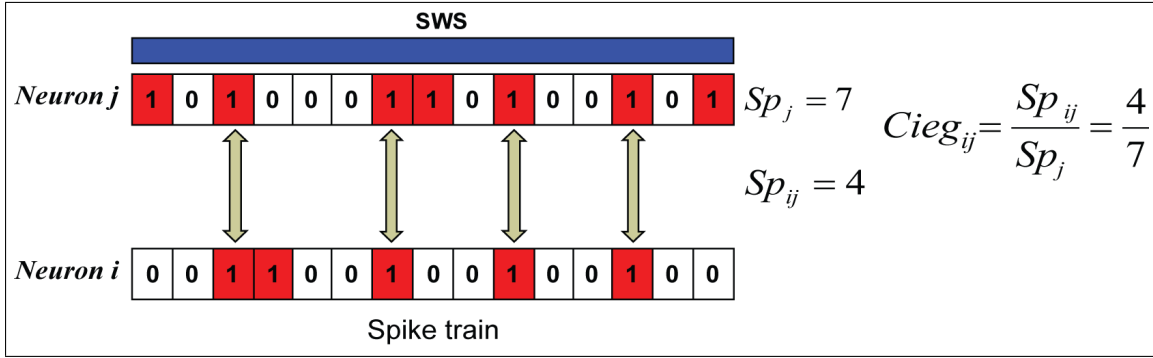


Figura 4.4: Calculando  $Cieg_{ij}$  baseado nos disparos sincronizados durante SWS.

Na segunda, as conexões sinápticas  $w_{ij}$  foram selecionadas com base no ângulo ( $\beta_{ij}$ ) formado pelos valores  $w_{ij}(t)$  na transição SWS/REM. Mais especificamente, nós tomamos os valores de  $w_{ij}(t)$  durante os últimos 10 segundos de SWS (anterior ao REM) para obter o melhor ajuste linear (linha). O mesmo procedimento foi aplicado para os 10 segundos seguintes de REM. Com estas linhas, um para SWS e outro para REM, foram calculados seus correspondentes vetores unitários e o produto escalar (coseno do ângulo) entre eles. Aquelas conexões sinápticas que mostraram um ângulo  $\beta_{ij}$  menor do que  $\pi$  ( $180^\circ$ ), foram potencializadas ao longo do tempo seguindo a curva Gaussiana. A expressão de  $Cieg_{ij}$  é

$$Cieg_{ij} = \begin{cases} 0 & \beta_{ij} \geq \pi \\ 0.5 * (\cos(\beta_{ij}) + 1) & 0 < \beta_{ij} < \pi \end{cases} \quad (4.6)$$

e seu gráfico é mostrado na figura 4.5 para valores de  $0 < \beta_{ij} < \pi$ . A tabela na figura 4.5 está apresentando casos gerais de  $\beta$  com base nas possibilidades do sinal da inclinação (gradiente) no ponto de transição de SWS para REM.

Existem três casos possíveis quando o  $0 < \beta_{ij} < \pi$  (última coluna), no entanto, as simulações apenas consideram dois deles, que são os casos em que a inclinação durante o sono REM é positiva (células da tabela, com fundo de cor vermelha claro, na figura 4.5).

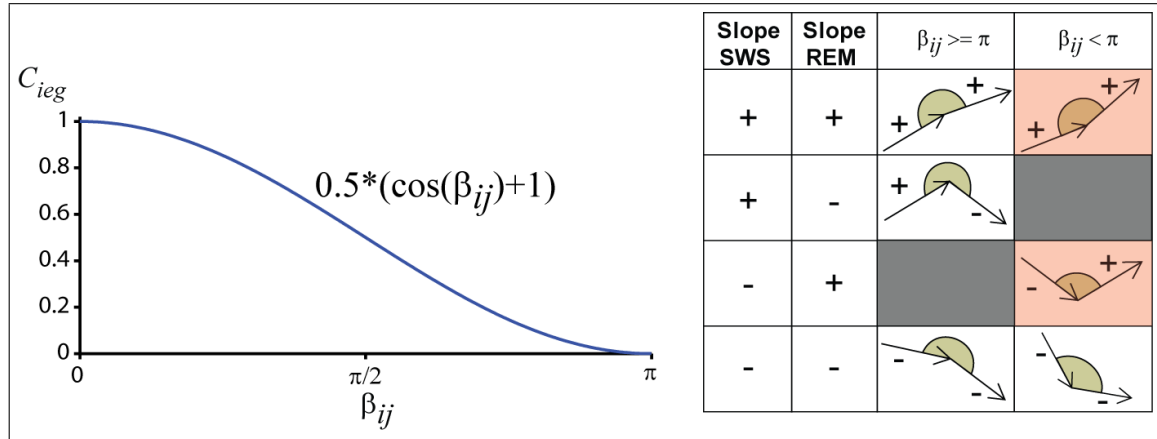


Figura 4.5:  $C_{ieg_{ij}}$  em função de  $\beta_{ij}$  quando  $\beta_{ij} < \pi$  e tabela com os casos gerais de  $\beta$ .

## 4.4 Quantificando a evolução líquida da configuração sináptica

**Variação líquida:** Para cada simulação, a matriz de configuração sináptica de nossa ANN 3.3 foi inicializada com valores aleatórios (seguindo uma distribuição uniforme com valores entre 0 e 1) e  $W_I$  (ver figura 4.2) é definida para descrever esse estado inicial. Então, a simulação é executada por um período de tempo  $T$  e, em cada passo, a matriz  $W_I$  está mudando com base nas equações da regra de plasticidade 3.7 e 4.4. Esta matriz de configuração sináptica final é denotada como  $W_F$ . A primeira proposta de métrica é a média da soma das diferenças (elemento por elemento) dos valores finais e iniciais da matriz de pesos sinápticos. Esta métrica pode ser denotada como

$$M_w = \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (W_F(ij) - W_I(ij))}{N(N-1)} \quad (4.7)$$

Esta métrica só traz uma noção líquida global da tendência da configuração sináptica. Em outras palavras, nos diz quando toda a rede aumenta ou diminui, como média, os valores de pesos sinápticos. Casos em que  $M_w < 0$  e  $M_w > 0$ , consideramos que a rede passou por uma depressão e potenciação global, respectivamente. Quando  $M_w \approx 0$  não podemos afirmar que os valores sinápticos não sofrem qualquer alteração. Esta evolução líquida perde a dinâmica temporal, uma vez que apenas dois estados foram contados para avaliá-la. Quando alguns pesos sinápticos se depreciam em um lugar e se potencializam em outro lugar, com quase a mesma proporção, o valor desta métrica será próximo de zero. No entanto, poderia ser possível que as mudanças individuais de valores de pesos sinápticos fossem significativas.

**Critério para definir o estado estacionário/equilíbrio da ANN:** a rede é considerada que atinge o ponto de equilíbrio quando o módulo de variação ao longo do tempo (inclinação) de cada valor de conexão sináptica da rede é inferior a um pequeno número  $\epsilon$  (epsilon). Nossas simulações usaram  $\epsilon = 0,00025$ , em outras palavras, quando

$$|dw_{ij}/dt| \leq \epsilon, \text{ para } \forall i \text{ e } \forall j.$$

## 4.5 Configurando a quantidade média de potenciação e depreciação (ajustes do modelo)

Nós exploramos empiricamente os valores de  $Mw$  para um conjunto de combinações de quantidades de potenciação  $1/C_p$  e depressão  $1/C_d$ . Quatro diferentes condições foram executadas: (1) sem entradas externas, de modo que o estado da ANN só dependesse da atividade espontânea e interações recíprocas entre os neurônios ANN (figura 4.6a, painel superior esquerdo), (2, 3 e 4) entradas externas correspondentes a trens de disparos gerados por uma distribuição homogênea de Poisson, para 20 Hz (maior atividade, WK, figura 4.6 a, painel para cima-direita), 7 Hz (alta atividade, REM, figura 4.6 a, painel de baixo-esquerda) e 5 Hz (baixa atividade, SWS, figura 4.6 a, painel de baixo-direita). Com estas condições de entrada, foi investigado como a configuração sináptica responde a uma vasta gama de parâmetros de potenciação  $C_p$  e depressão  $C_d$ .

Para cada combinação dos parâmetros  $C_p$  e  $C_d$ , a simulação é executada por um período de  $T = 1$  min e, para cada passo de tempo, todos os valores dos pesos sinápticos são atualizados com base nas equações 3.7 / 4.4 para depressão/potenciação. Figura 4.6a representa o valor de  $Mw$  para os valores de  $C_p$  e  $C_d$  escolhido.

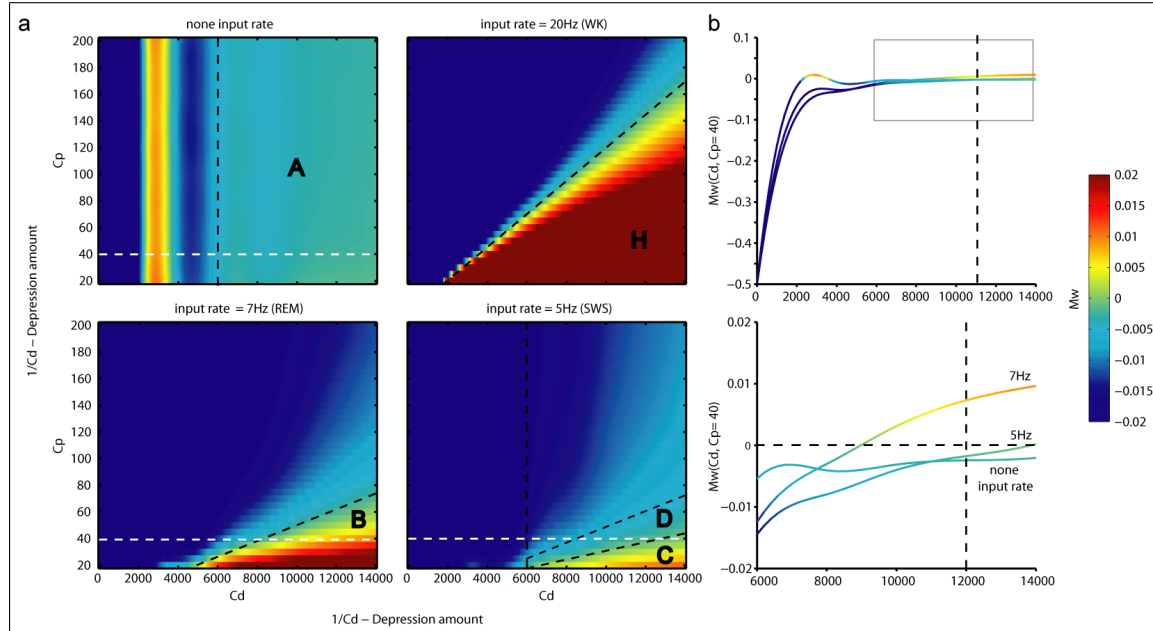


Figura 4.6: Diagrama de fase de  $Mz$  dependendo dos valores de  $C_p$  e  $C_d$ .

Para a primeira condição (figura 4.6 a, painel superior esquerdo), estávamos interessados nas regiões em que os valores de  $Mw$  estivessem perto de zero pelo fato de não ter influencia de entradas externas. Assim, os valores dos pesos sinápticos não mostram uma

tendência de aumento ou diminuição. Esta simulação foi dominada pela depressão sináptica (quando  $M_w < 0$ ); variações  $C_d$  eram claramente mais evidentes do que as variações de  $C_p$ , uma vez que para um valor específico de  $C_d$  os valores de  $C_p$  são praticamente constantes. Da mesma forma, para qualquer valor  $C_p$ , os valores de  $C_d$  na faixa mais baixa ( $2 < C_d < 2000$ ) determinaram um  $M_w < -0,02$  ( $W_I > W_F$ , depressão líquida da configuração sináptica). Para a faixa superior onde  $2000 < C_d < 6000$ , é observada uma região com ondas dos valores de  $M_w$  e quando  $C_d > 6000$ , os valores de  $M_w$  estabilizam perto de zero (região A). A segunda condição representa as maiores taxas de disparos observadas pelos neurônios do hipocampo. Em contraste com a primeira condição, não encontramos nenhuma relação fixa entre os parâmetros  $C_p$  e  $C_d$  (figura 4.6a, painel de cima à direita). A região triangular representada pela letra H mostra que a ANN sofre uma potenciação líquida ( $M_w > 0$ , área de cor vermelho escuro) dos valores sinápticos. A terceira condição (figura 4.6a, o painel de abaixo, à esquerda), em que as entradas externas foram caracterizadas por atividade elevada (característico de REM), também revelou uma região triangular que corresponde a potenciação sináptica líquida (região B). A quarta condição (figura 4.6a, o painel de abaixo, à esquerda), em que a atividade das entradas externas foi baixa (característico de SWS), revelou ainda uma pequena região triangular que corresponde à uma potenciação líquida dos pesos sinápticos (região C). Esta região se encontra localizada na mesma (mas é substancialmente menor) região correspondente gerada por entradas mais elevadas de atividade.

A ANN irá se comportar de forma diferente dependendo da escolha de parâmetros  $C_p$  e  $C_d$ . Se os valores de  $C_p$  e  $C_d$  são tomados a partir da região C, tanto a atividade baixa como a elevada vão conduzir a uma potenciação líquida dos pesos sinápticos. No entanto, se os valores de  $C_p$  e  $C_d$  são localizados na região definida pela letra  $D = (A \cap B) - C$ , as condições de baixa e alta atividade causam efeitos de depressão e potenciação líquida dos pesos sinápticos, respectivamente (figura 4.6b,  $M_w(C_d, C_p = 40)$ ). Para garantir que nosso modelo possa pegar ambos os efeitos de potenciação e depressão dependendo das alterações na taxa de disparo, tomamos os valores de  $C_p$  e  $C_d$  da região da D. Para todas as simulações seguintes usamos os valores de  $C_p = 40$  (linha tracejada branca) e  $C_d = 12000$ .

## 4.6 Desenho e implementação

O código fonte foi desenvolvido em Matlab para 64 bits, usando programação orientada a objetos (POO) [Booch et al. 2007]. A aplicação é composta por duas classes principais, rede (Network) e Neurônio (Neuron)(figura 4.7).

Estas classes são relacionadas entre si, e esta relação está representada/modelada por uma relação de agregação composição [Booch et al. 2005]. Propomos que a classe “Neuron” não existe independentemente da classe de “Network”. Instâncias da classe “Neuron” são criadas uma vez que a instância da classe de “Network” existe. Em outras palavras, a classe “Neuron” é filha da classe “Network” e seu ciclo de vida depende da classe pai.

A Figura 4.7 mostra o diagrama de classes usando Linguagem Modelo Unificado (UML) [Booch et al. 2005]. O elemento gráfico da linha sólida com uma seta aberta representa a associação unidirecional, onde somente a classe pai (a classe “Network”) sabe

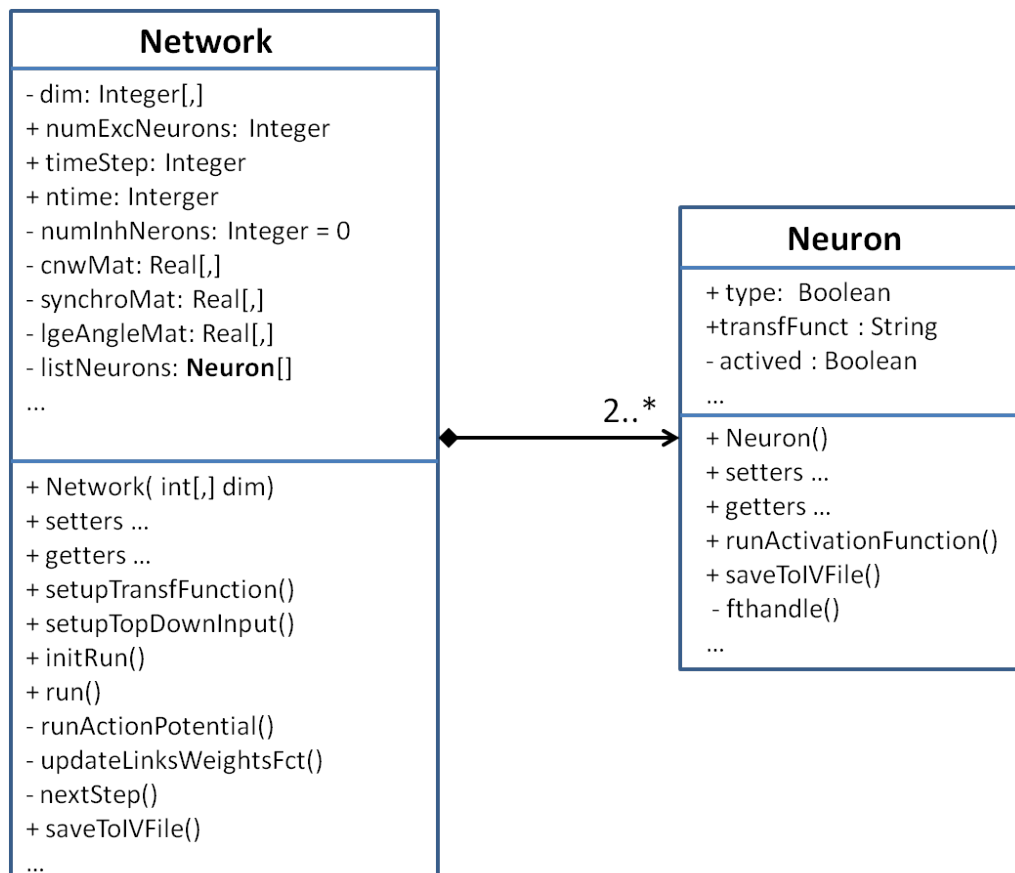


Figura 4.7: Diagrama de classes da aplicação.

que a relação existe. A relação de agregação composição é representada graficamente pela forma de diamante preenchida. Também observa-se um indicador de multiplicidade 2..\*, indicando que, quando uma instância de uma classe de “Network” existe, ela pode ter um mínimo de duas instâncias da classe “Neuron” associadas, e até infinitas instâncias da classe “Neuron”.

Neste trabalho não temos a intenção de explicar os detalhes de todo o desenvolvimento do aplicativo. A figura 4.8 nos dá uma visão geral dos passos seguidos pelas simulações (script). O pseudo-código tem comentários auto explicativos usando a cor verde.

```

nrun = totalTime;                                // Total time of the simulation
experiment = 'myExperiment';                      // Name of the experiment
input_generated = 1;                             // 0 (zero) for real inputs or 1 (one) for Poisson generated inputs
realNeuralCodeFile = 'real_input_file.mat';       // File name of the real inputs
graphicOutput = false;                           // Save or not the simulation as graphic file .wrl

// Creating the network
m = Network( dim);
m.set( nrun);

for r=1:25                                         // Running 25 simulations
    m.setMem2DLinks( 'Hopfield', 'Uniform', 0);   // Initiate the network connection structure and weight values
    m.initRun( );                                // Reset all attributes to start the new simulation

    // ==== m.run() ====
    for n=1:nrun                                  // For the total time steps (nrun) of the simulation
        if (input_generated)                      // For Poisson generated inputs
            ec = poissonSpikeGeneratorM( );
        else                                       // For real data, loading the file
            ec = load( realNeuralCodeFile);
        end
        m.setupTopDownInput(ec);
        m.runActionPotential( );
        m.updateLinksWeightsFct( );               // Applying the plasticity rules

        if (graphicOutput)                       // Saving the new structure of the network as a graphic file
            fileName = ['currentNetworkState_' r '.' n '.wrl'];
            m.saveToVFile(fileName);              // Network class write itself to a graphic file
        end

        m.updateFiringRate( );                   // Update the firing rate matrix
        m.nextStep( );                           // Reset the network for the next step
    end
    // ==== End of m.run() ====

    //Saving the simulation
    outputFileName = [experiment r '.mat'];

    //Getters methods to obtain the important attributes from the Network to be saved
    firingRateM = getFiringRate( );              // Matrix that stores the firing rate of the network
    weightsInTimeMat = getWeightsInTimeMat( );   // Matrix that stores the every synaptic weights values over time
    synchroMat = getSynchroMat( );               // Matrix that stores the synchronization during SWS
    slopeMat = getSlopeMat( );                   // Matrix that stores the angle at the SWS-REM transition point

    //Saving
    save( outputFileName, 'firingRateM', 'weightsInTimeMat', 'synchroMat', 'slopeMat');
end

```

Figura 4.8: Pseudo-código genérico da aplicação (algoritmo principal).



---

## Capítulo 5

### Resultados

---

As simulações foram geradas pela estimulação do modelo de ANN com dois conjuntos de entradas externas: o primeiro, trens de disparos que são gerados utilizando uma distribuição de Poisson (figura 5.1) e o segundo; os trens de disparos reais registrados para estágios de sono SWS e REM. Mantivemos observando a dinâmica da configuração sináptica da ANN para um passo de tempo  $dt = 4ms$ . Para todas as simulações, os valores dos pesos sinápticos ( $[0 .. 1]$ ) foram aleatoriamente inicializados usando uma distribuição uniforme. Para assegurar a robustez estatística, todas as simulações foram repetidas 25 vezes, independentemente.

#### 5.1 Estimulando com dados fictícios, correspondente a um único estágio, a entrada da ANN

Foi selecionado um conjunto de valores diferentes de taxas de disparos (3, 5, 7, 10, 12, 20 e 40Hz) que representa a atividade observada em dados reais, e seus respectivos trens de disparos Poissonianos foram gerados como entradas para nossa ANN. A figura 5.1a mostra os valores da função dos pesos sinápticos ao longo do tempo ( $w(t)$ ) quando a ANN é exposta a um subconjunto de regimes de entradas com diferentes taxas de disparos: 5, 7, 10, 12 e 20Hz para cada coluna, respectivamente (para o resto dos valores de taxas de disparos, verificar apêndice D). Na sua primeira linha, cada área colorida representa a dinâmica no tempo de todos os valores dos pesos sinápticos, e na segunda linha seu correspondente conjunto de curvas de valores de pesos sinápticos ao longo do tempo. Em cada simulação, a rede se comportou de forma equivalente. Os resultados sugerem que todos os pesos sinápticos convergem para uma distribuição de equilíbrio no momento representado pela linha tracejada. Vale ressaltar que esses resultados foram encontrados em trabalhos anteriores [van Rossum et al. 2000].

As funções de distribuição sináptica (figura 5.1 b), para cada regime de disparo externo (3, 5, 7, 10, 12, 20 e 40Hz), foram tomadas no momento (representado pela linha tracejada de cor preta) de estabilidade (estado de equilíbrio) dos valores dos pesos sinápticos (ver seção 4.4). O valor médio da distribuição depende, exclusivamente, da taxa de disparo média ( $mfr$ ) utilizada como atividade de entrada, mostrando uma dependência logarítmica ( $f(mfr) = a * \log(mfr) + c$ ,  $a = 0,2872$  e  $c = -0,09225$ ) entre a taxa de disparo média e a média da distribuição no ponto de convergência (figura 5.1c, perfil de

linha de cor azul). Também podemos observar que, com entradas de baixa e alta atividade (de 3Hz até 40Hz) muito longo e curto tempo de simulação foi necessário para atingir o ponto de equilíbrio, respectivamente. Esta relação sugere uma dependência exponencial negativa ( $f(mfr) = a * \exp(b * mfr)$ ,  $a = 1.238e + 004$  e  $b = -0,1421$ ) entre a taxa de disparo média e o momento em que o ponto de convergência é atingido (figura 5.1c, perfil de linha de cor vermelha).

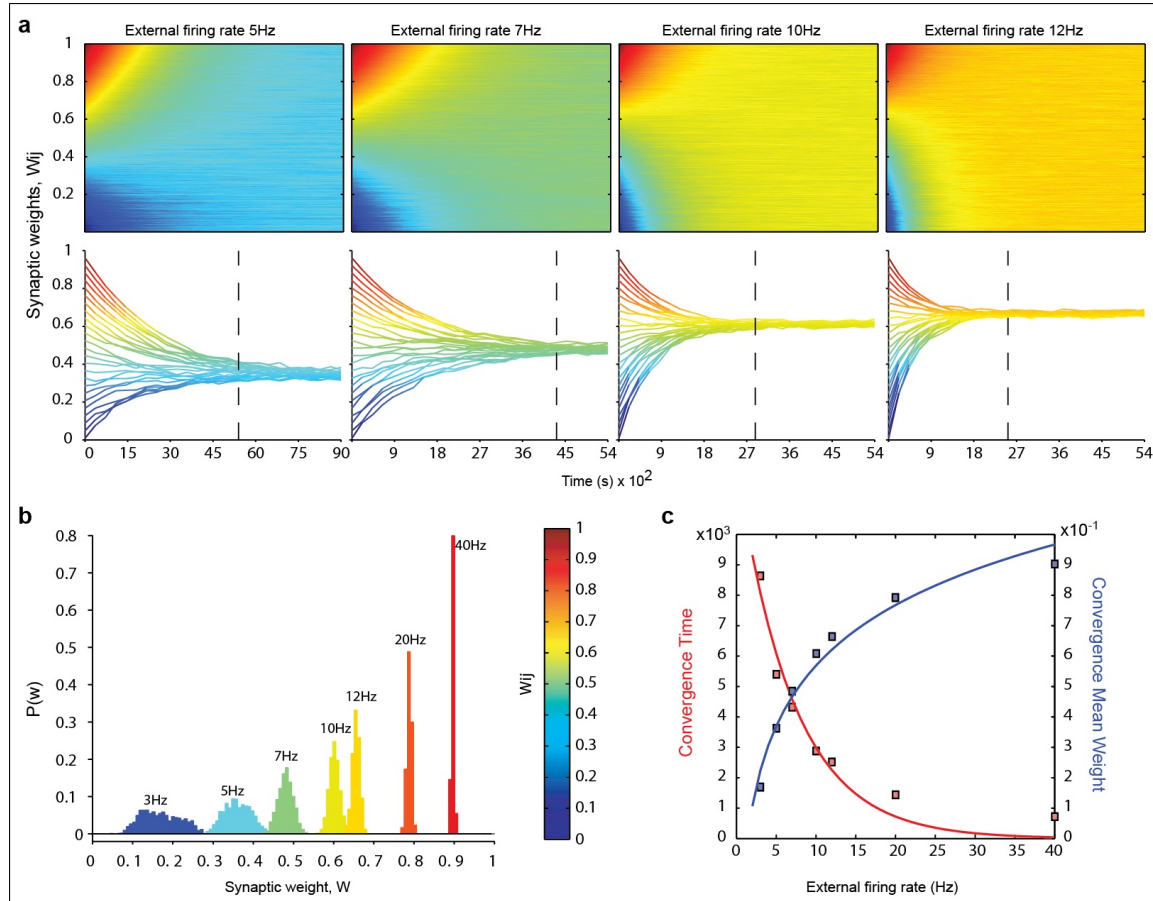


Figura 5.1: Dinâmica dos pesos sinápticos ao longo do tempo quando a ANN é estimulada com regimes (entradas fictícias) de diferentes de taxas de disparos.

Em simulações, quando uma “baixa atividade” ( $< 7Hz$  observada principalmente durante SWS) é usada como entrada para a rede, foi observado que a média dos valores dos pesos sinápticos (média da distribuição) é menor que 0.5, causando uma depressão líquida (“net”) dos pesos sinápticos ( $M_w < 0$ ) para toda a rede. No entanto, todos os valores de pesos sinápticos que estão abaixo do ponto de equilíbrio mostraram um aumento marcado de seus valores, com o objetivo de atingir o referido ponto. Esta depressão global não significa que todos os valores de pesos sinápticos mostraram uma depreciação no tempo; algumas conexões sinápticas fracas foram realmente potencializadas. Em simulações com maior atividade ( $\geq 10Hz$  observada principalmente durante o sono REM e WK) como entrada para a ANN, nas quais a média dos valores dos pesos sinápticos foi

## 5.2. ESTIMULANDO A ANN COM TRENS DE DISPAROS REAIS QUE PERTENCEM A UM ÚNICO

maior que 0.5, observou-se uma potenciação líquida da configuração sináptica da ANN. No entanto, apenas os valores de pesos sinápticos acima da média dos pesos, mostram um leve decaimento.

Em resumo, quando a ANN é estimulada com os dados de trens de disparos Poissonianos não correlacionados/fictícios, todos os valores iniciais de pesos sinápticos convergem ao longo do tempo para uma distribuição estável (estado estacionário) de pesos sinápticos. Observou-se uma depressão e potenciação líquida dos pesos sinápticos para as baixas e altas taxas de disparo, respectivamente.

## 5.2 Estimulando a ANN com trens de disparos reais que pertencem a um único estágio de sono

Do experimento real (ver hipnograma na figura 2.2), extraímos e concatenamos a atividade neural unitária de cada neurônio (trens de disparos), durante todos os episódios de SWS e REM. Estas atividades neurais, para SWS e REM, são utilizadas como entradas para o nossa ANN. Duas simulações são realizadas, obtendo a dinâmica dos pesos sinápticos ao longo do tempo ( $w(t)$ ) para SWS (figura 5.2, painel da linha de cima) e REM (5.2, painel da linha de baixo).

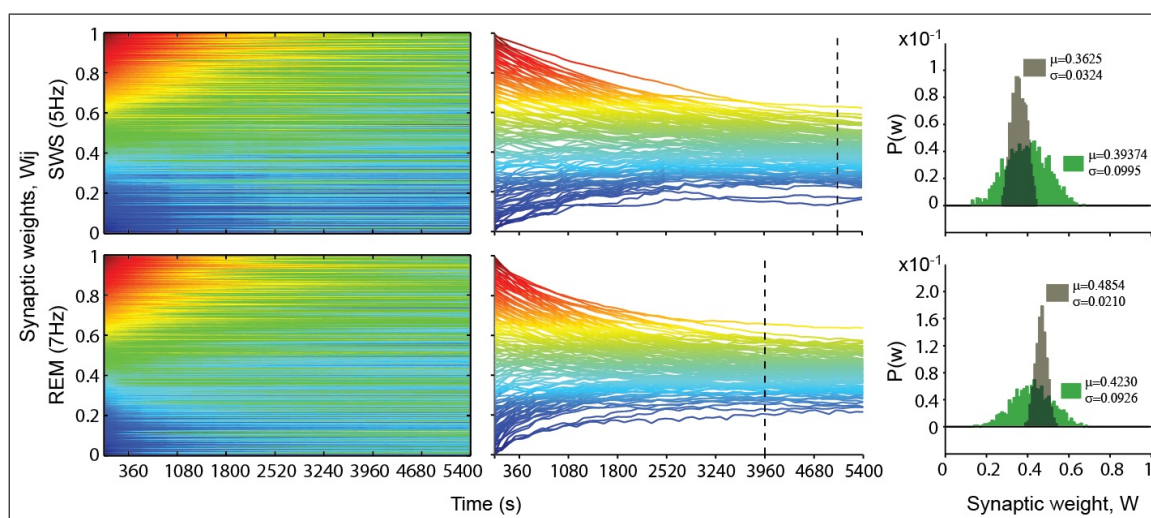


Figura 5.2: Dinâmica dos pesos sinápticos ao longo do tempo quando a ANN é estimulada com dados reais que pertencem a um único estágio de sono.

As áreas coloridas na primeira coluna, painéis de acima e de baixo, representam todas as dinâmicas dos valores dos pesos sinápticos ao longo do tempo para SWS e estágios REM, respectivamente. Subsequentes deles, seus respectivas curvas de  $w(t)$ . As distribuições reais dos valores dos pesos sinápticos (figura 5.2 gráfico de área de cor verde), obtidas no ponto do tempo quando a rede alcança o equilíbrio (traço linha preta), são mostradas na última coluna da figura para cada estágio do sono. Conjuntamente são mos-

tradas as distribuições correspondentes (gráfico de área de cor cinza), quando os dados de entrada eram fictícios, mas com igual taxa disparo (visto também figura 5.1 b).

Pode-se observar que a taxa de disparo externa (entrada) é seguida pelo valor médio da distribuição dos pesos sinápticos  $P(w)$  [van Rossum et al. 2000]. Como visto na seção 2.3, a atividade neural real se caracteriza por ter uma maior correlação para SWS do que REM (figura 2.4), e isto é capturado pelo modelo através do valor da variância da distribuição dos pesos sinápticos. Para uma maior/menor correlação de disparos nas estradas, observado principalmente durante SWS/REM, observamos um maior/menor valor da variância das distribuições de pesos sinápticos (5.2a,  $P(W)$  distribuições de cor verde). Pela mesma razão, quando a ANN é estimulada com os dados não correlacionados, mas com igual taxa de atividade, os valores das variâncias das distribuições (distribuições de cor cinza  $P(W)$  em 5.2, são ainda menores (ver tabela 5.1).

| Estagio de sono (entrada)    | Taxa | Correlação            | Média(SC) | std(SC) |
|------------------------------|------|-----------------------|-----------|---------|
| SWS (real)                   | 5Hz  | $1.48 \times 10^{-2}$ | 0.3974    | 0.0995  |
| REM (real)                   | 7Hz  | $0.70 \times 10^{-2}$ | 0.4230    | 0.0965  |
| SWS (Poissonianos fictícios) | 5Hz  | 0.0                   | 0.3635    | 0.0324  |
| REM (Poissonianos fictícios) | 7Hz  | 0.0                   | 0.4854    | 0.0210  |

Tabela 5.1: Algumas características estatísticas das distribuições de pesos sinápticos (SC) para diferentes entradas.

### 5.3 Estimulando a ANN com trens de disparos reais contendo múltiplos ciclos de SWS e REM

A partir do hipnograma do experimento real (figura 2.2 e 5.3), elegemos um período de tempo em que a alternância natural de SWS e REM é observada. Deste período selecionado (a partir 10.000s até 15.400s), os trens de disparos de cada neurônio são filtrados, tirando os períodos de micro-despertares e períodos indefinidos (figura 5.3, hypnograms). Como mencionado na introdução, é observada uma maior taxa de disparo durante o sono REM que durante SWS (figura 5.3, taxas de disparo da população de neurônios). Os trens de disparos, do período selecionado e filtrado, são usados como entrada para a nossa rede. Como em simulações anteriores, continuamos acompanhando a dinâmica de cada valor de conexão sináptica da ANN ao longo do tempo (figura 5.3, painel da última linha).

O modelo comporta-se de forma consistente, fazendo com que os valores dos pesos sinápticos tendam para o centro dos valores possíveis ( $[0 \dots 1]$ ). Os valores da média e variância da distribuição final dos valores de pesos sinápticos ( $\mu = 0,40618$ ,  $\sigma = 0,096262$ ) (figura 5.3, painel de última linha, última coluna) estão entre os valores já vistos quando a simulação foi realizada com as entradas reais provenientes de estágios de sono separadamente. Para o valor da média obtemos:  $mean(SWS) < mean(ciclos) < mean(REM)$  ( $0,39374 < 0,40618 < 0,4230$ ). Para o desvio padrão:  $std(REM) < std(ciclos) < std(SWS)$  ( $0,0926 < 0,096262 < 0,0995$ ). Este resultado é esperado, uma vez que é sabido que os

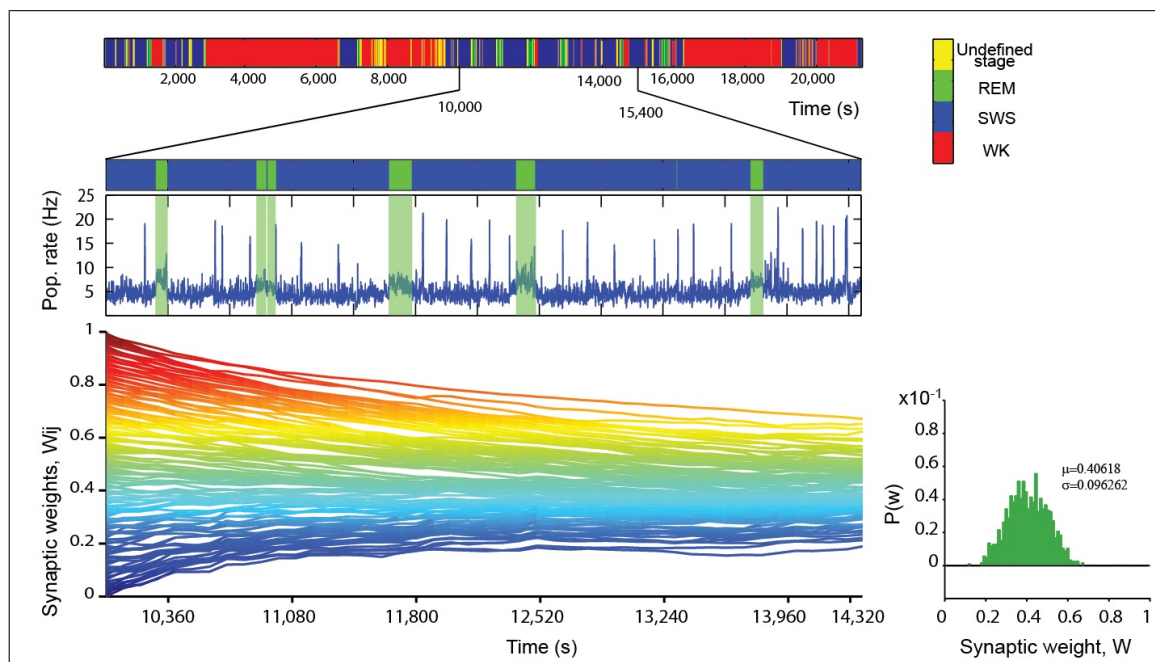


Figura 5.3: Dinâmica da SC quando a ANN é exposta aos ciclos reais de sono.

períodos de SWS vão para baixar as sinapses, enquanto os períodos de REM vão aumentar as sinapses.

## 5.4 Simulações realizadas implementando plasticidade a longo prazo

### 5.4.1 Plasticidade a longo prazo modulada pelos disparos síncronos durante o SWS prévio

O estágio de SWS é conhecido por ter uma alta correlação na atividade de disparos (figura 2.4). Além disso, ele tem sido observado como um estágio do sono que abriga a reativação do mesmo conjunto de neurônios que foram ativados durante estados anteriores de vigília. Baseado neste fato, foi proposto modular a curva Gaussiana ao longo do tempo (veja seção 4.3.3), definindo o valor de  $Cieg_{ij}$  como uma métrica que caracteriza a sincronização da atividade de disparos durante o estágio de SWS. Portanto, elaboramos um experimento, começando com um período de tempo inicial de 20s de dados reais de SWS, seguido por 10s de REM e o resto do tempo mantendo dados de SWS simulados (figura 5.4 hipnograma).

Com esta configuração, executamos uma simulação sem (figura 5.4 a) e com plasticidade a longo prazo expressão (figura 5.4 b, c). Em simulações que não aplicaram plasticidade de longo prazo, mesmo com o estágio REM inserido, a configuração sináptica da rede convergiram para o estado de equilíbrio da ANN como visto na seção anterior

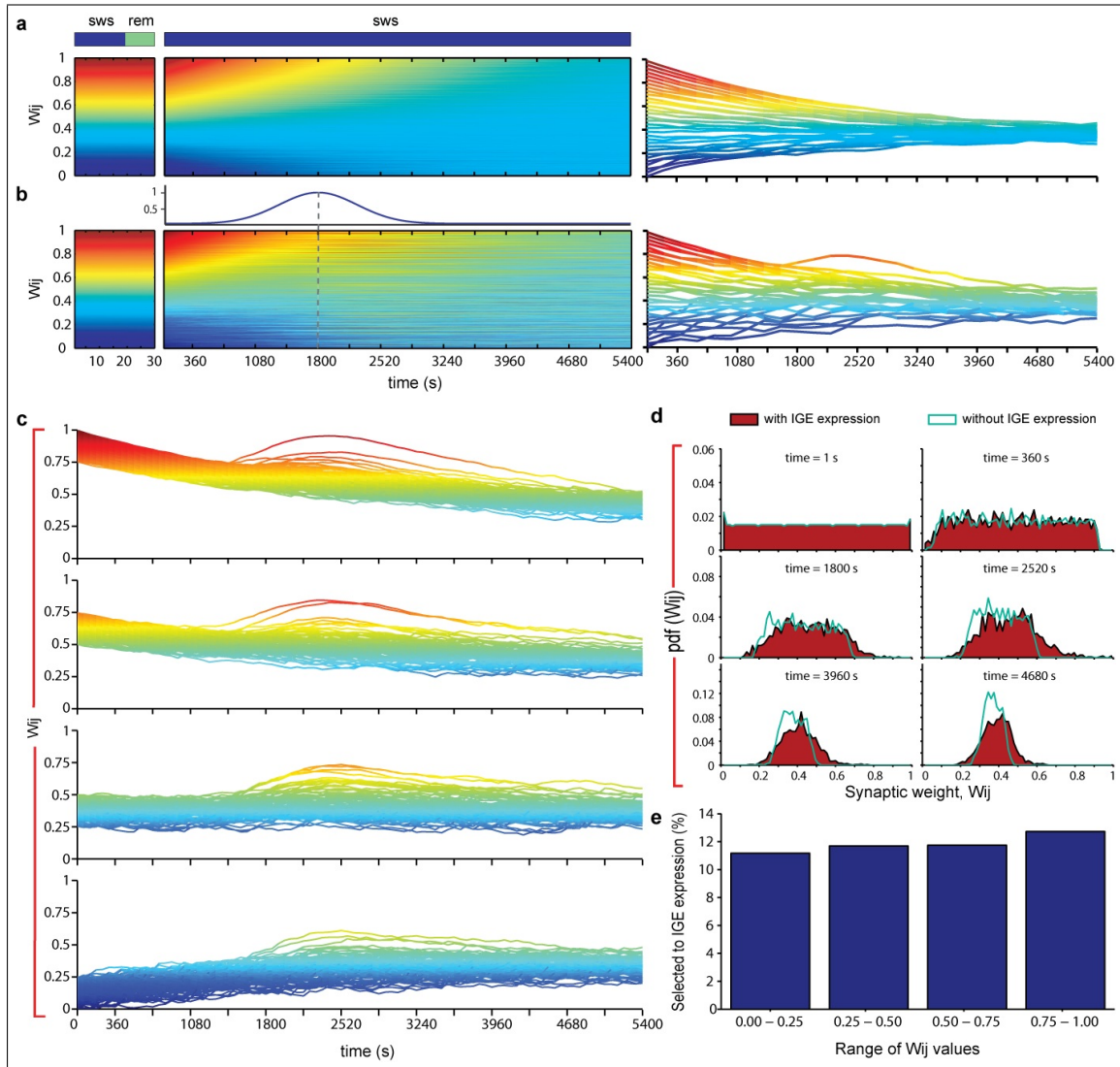


Figura 5.4: Dinâmica da configuração sináptica quando é implementada a plasticidade a longo prazo baseada na atividade síncrona de disparos durante SWS prévio

(5.1 e 5.2). Nas simulações com plasticidade de longo prazo, as conexões sinápticas são selecionadas com base na atividade de disparos síncrona ( $Cieg_{ij}$  valor que modula a função gaussiana) observada durante o SWS prévio. Neste experimento, o estágio REM tem apenas a função de desencadear a plasticidade de longo prazo. Durante o período de tempo, a partir de 30s até 3600s, na qual a função Gaussiana (valor máximo cerca de 1800s, figura 5.4 b, curva Gaussiana) influencia o modelo de plasticidade, as conexões sinápticas selecionadas ( $Cieg_{ij} > 0$ ) foram marcadas por uma potenciação. Em seguida, a distribuição de valores dos pesos sinápticos ganharam novos e fortes valores (figura 5.4 b, d em tempo = 2520s), que não existiam na função de distribuição sináptica na simulação que não implementou a plasticidade a longo prazo.

Para cada simulação ( $n=25$ ) como média, observou-se que cerca de  $\approx 50\%$  das conexões sinápticas foram selecionadas para realizar a plasticidade de longo prazo (figura 5.4 e). Como esperado, há uma relação direta entre os valores de pesos sinápticos e da amplitude da gaussiana expressa. Pares de neurônios com as mais fortes conexões sinápticas expressam uma curva de Gauss, com maior amplitude (figura 5.4 c, primeira linha, 0,75-1,0) do que o resto dos valores de conexão sináptica. No entanto, das 50% das sinapses selecionadas, a quantidade por grupo está quase igualmente distribuída, mesmo para conexões sinápticas com os menores valores (figura 5.4 e).

#### 5.4.2 Plasticidade a longo prazo modulada pela dinâmica sináptica que ocorre na transição de SWS para REM

Usando a mesma configuração experimental que foi explicada na seção anterior, propomos outra forma de modular a plasticidade de longo prazo. Esta abordagem está baseada na atividade molecular, na qual conexões sinápticas são selecionadas com base no ângulo  $B_{ij}$  (equação 4.6) produzido pela dinâmica dos pesos sinápticos ( $w_{ij}(t)$ ) que ocorre durante a transição de SWS para REM (5Hz  $\rightarrow$  7 Hz). Esta mudança significativa deste ângulo ( $B_{ij} < \pi$ ), pode permitir um fluxo interno de cálcio na célula [Ribeiro et al. 1999, Ribeiro et al. 2002, Ulloor & Datta 2005, Romcy-Pereira et al. 2009, Vecsey et al. 2009], que pode disparar eventos futuros de mudanças sinápticas.

Durante o período de tempo, a partir de 30s até 3600s, na qual a função Gaussiana (valor máximo de cerca de 1800s) (figura 5.5 b) influencia o modelo de plasticidade, as conexões sinápticas selecionadas ( $Cieg_{ij} > 0$ ) foram marcadas também por uma potenciação. A distribuição dos valores sinápticos da ANN foi amplamente distribuída, principalmente para a maior faixa de valores, se comparada com a simulação em que nenhuma plasticidade de longo prazo foi executada. Pode-se observar que pesos sinápticos com valores baixos ( $w_{ij} < 0,5$ ) na distribuição foram deslocados para a direita (para os valores mais elevados) (figura 5.5 d, a partir de 1800 de tempo). Em geral, a plasticidade de longa duração desencadeada por REM causou uma redistribuição dos pesos sinápticos distante do ponto de convergência, aumentando a diversidade da mesma (figura 5.5 d). Diferentemente do experimento anterior, as sinapses mais fracas (0-0,25) foram mais selecionadas para ser potencializadas após REM, enquanto que menos de 10% dos pesos mais fortes ( $> 0,75$ ) foram potenciados (figura 5.5 e).

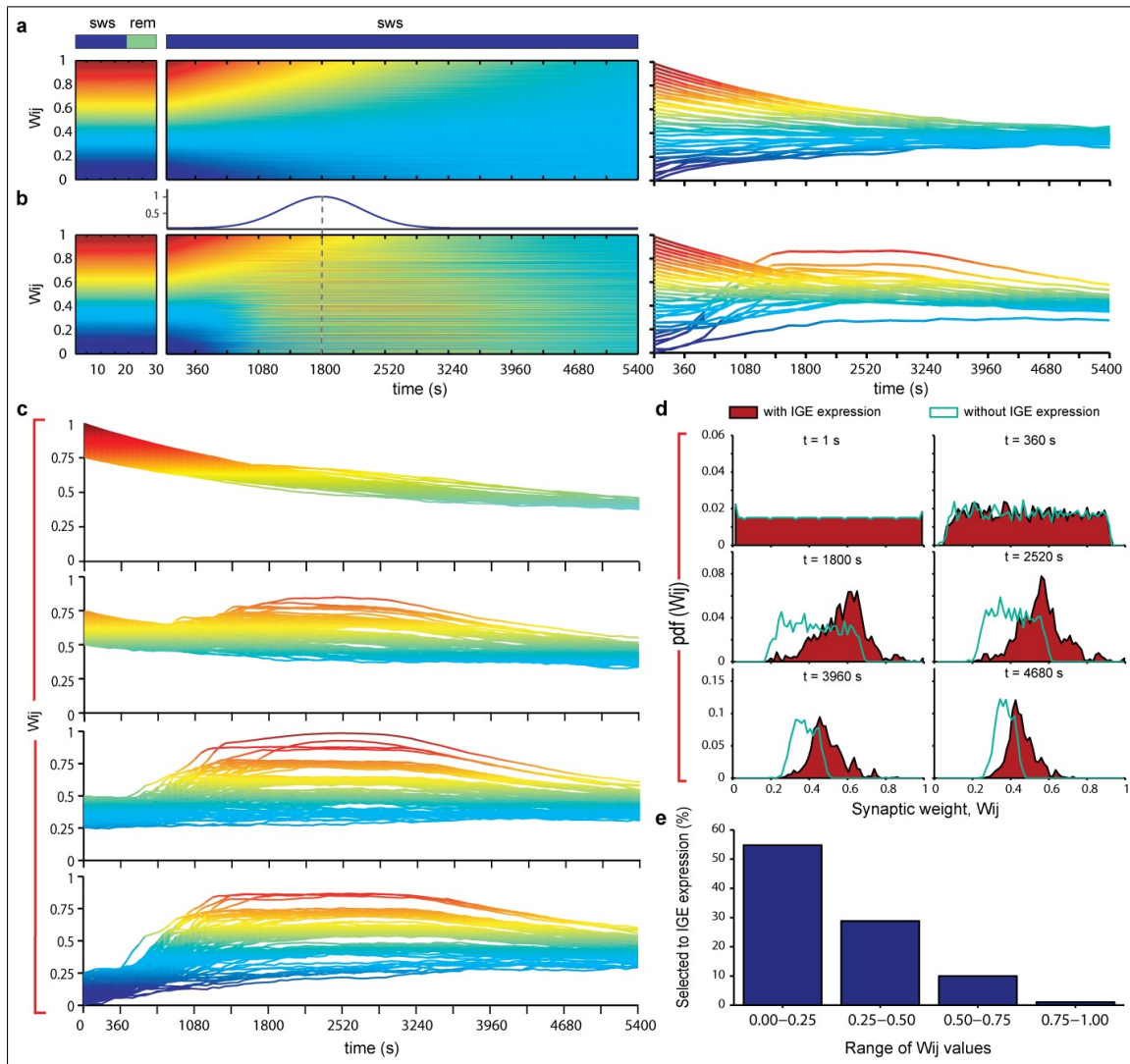


Figura 5.5: Dinâmica da configuração sináptica quando é implementada a plasticidade a longo prazo baseada na dinâmica sináptica que ocorre na transição de SWS para REM

---

## Capítulo 6

### Conclusões

---

Nas simulações em que a ANN passa por um estado único e sem a aplicação da plasticidade de longo prazo (entradas de 3Hz a 40Hz), o modelo de plasticidade mostrou-se estável [van Rossum et al. 2000], evitando valores sinápticos extremos (fraco e forte) e restringindo os valores dos pesos a valores centrais [van Rossum et al. 2000]. A diversidade dos valores originais SC é afetada, uma vez que é apenas uma questão de tempo para que os valores sinápticos das conexões converjam para um estado de equilíbrio específico para qualquer atividade externa. Este modelo revelou que os estados com alta atividade não correlacionada são capazes de suprimir a diversidade SC em menos tempo do que os estados com baixa atividade. Essa pode ser a razão pela qual o sono seja organizado em diferentes estágios, com proporções precisas de tempo, de forma a otimizar sua produtividade [Cirelli & Tononi 2008, Diekelmann & Born 2010]. Estes resultados também sugerem que os diferentes padrões de disparo durante o ciclo do sono geram rebaixamento sináptico global (mas não apenas pela depressão) durante SWS [Leonard et al. 1987, Olcese et al. 2010] e potencialização sináptica durante o sono REM (combinação de rebaixamento e potencialização). Aplicando uma plasticidade instantânea (adaptado STDP estável, consulte seção de Métodos 4.3.2) o sistema se comporta em conformidade com resultados de trabalhos previamente descritos, tentando chegar a um estado de equilíbrio através de um processo homeostático [Tononi & Cirelli 2003, Olcese et al. 2010]. Estas abordagens falham em atribuir uma função aos ciclos do sono no processo de consolidação e resistência das memórias.

Nossas duas novas propostas foram baseadas em dois pressupostos: primeiro, a existência de sono REM, geralmente ignorado em trabalhos anteriores [Olcese et al. 2010], o segundo, a existência de mecanismo de plasticidade, com efeitos a longo prazo (expressão IEG) em sinapses. A ANN é exposta a um ciclo de SWS/REM e algumas conexões sinápticas são selecionadas (quando  $Cieg_{ij} > 0$ ) para realizar expressão de plasticidade a longo prazo modelada pela curva Gaussiana ao longo do tempo. Durante o período em que a Gaussiana afeta a dinâmica sináptica (figura 5.4 b e figura 5.5 b), seus valores são potencializados, espalhando a distribuição de valores dos pesos sinápticos (figura 5.4 d e figura 5.5d).

Na primeira simulação,  $Cieg_{ij}$  modula baseada na sincronização de disparos observada durante o período de SWS. Nesta abordagem, as sinapses foram aproximadamente selecionadas, de forma homogênea  $\approx 10\%$  para cada grupo (figura 5.4 e). Em outras palavras, todos eles têm a possibilidade de desempenhar um papel importante para rees-

trutar sinapses, incluindo um conjunto de valores fracos. A segunda, onde as conexões sinápticas receberam um impulso modulado pelo ângulo formado por  $w(t)$  no tempo de transição de SWS para REM, as sinapses fracas foram, majoritariamente, selecionadas (figura 5.5 e) para a potencialização futura, espalhando os pesos da configuração sináptica (figura 5.5 d) muito além do ponto de convergência, que foi criado exclusivamente pelas taxas de entrada.

Os resultados indicam que a expressão de potencialização a longo prazo desencadeada pelo REM permite que conexões sinápticas mais fracas desempenhem um papel na codificação de memória. Esse fenômeno pode gerar novas conexões que raramente ou nunca foram ativadas durante a vigília anterior ou períodos SWS, mas que se tornam mais fortes “por acaso”, em outras palavras, de uma maneira estocástica [Hobson 2009]. Essa preferência por potenciação fraca ao invés de conexões sinápticas fortes (figure 5.5 d), não é completamente estocástica, uma vez que sabemos que a plasticidade neural do hipocampo favorece mais a potenciação entre sinapses fracas do que entre sinapses fortes [Bi & Poo 1998, van Rossum et al. 2000]. O favorecimento de ligações fracas pode dar origem à associação de memórias completamente nova e criativa [Stickgold et al. 1999].

As simulações demonstraram que a convergência sináptica, não só através do rebaixamento, ocorre na ausência da aplicação de potencialização das sinapses a longo prazo. Quando esta potencialização é modelada, a distribuição sináptica tende a se diversificar, respaldando a ideia de que o REM beneficia a cognição através da atividade estocástica.

Ao investigar a dinâmica da configuração sináptica ao longo do tempo de uma ANN durante o sono e a forma como estas simulações podem refletir experimentos e teorias relacionadas com a reestruturação/consolidação da memória durante o sono, alguns resultados foram encontrados: (1) durante SWS e REM, há um rebaixamento (não só de depressão) e elevação global, respectivamente, da configuração sináptica, (2) a existência de estágios de sono REM capazes de selecionar (estocasticamente) conexões sinápticas para realizar eventos de potenciação futuros, como a expressão de genes imediatos (IEG); causando uma diversificação da distribuição sináptica, e (3) A potencialização a longo prazo favorece/permite que sinapses fracas desempenhem um papel importante na codificação de memória.

### 6.0.1 Perspectivas

Novos dados eletrofisiológicos serão coletados (conforme descrito no apêndice A) no Instituto do Cérebro da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) para, também, estimular o nosso modelo de ANN e testar a sua robustez. Estas simulações permitirão que os pesquisadores modifiquem, com facilidade, as condições iniciais do modelo, modificando a complexidade/dinâmica (vários ciclos e em diferentes proporções) dos ciclos de sono, entre outras possíveis manipulações.

Nosso modelo de ANN simulou, de forma efetiva, estudos anteriores [van Rossum et al. 2000, Olcese et al. 2010], mesmo que estas pesquisas tenham utilizado modelos mais complexos. Esta redução de complexidade permite a simulação de longos períodos de tempo (entre 1-2 horas), uma característica que é necessária para modelar a plasticidade a longo prazo - que é um dos objetivos principais deste trabalho. Nesse contexto, podemos

imaginar este modelo operando em tempo real, em paralelo com os dados do sistema de aquisição (descrito no apêndice A). Então, a rede pode ser alimentada com os dados gravados e a dinâmica de sinapses verificada, instantaneamente.

Os valores de pesos sinápticos são ajustados com base nas regras de plasticidade sináptica. Este processo pode ser, também, denominado de algoritmo de treino, em que a rede aprende uma tarefa específica. A literatura evidencia que as memórias estão relacionadas com a forma como os valores dos pesos sinápticos são distribuídos em uma rede neural. No entanto, em nossa rede, os valores dos pesos sinápticos foram inicializados aleatoriamente. Isso significa que eles não foram resultado de um processo de treinamento. Neste cenário, ainda é cedo para estabelecer uma relação direta com a consolidação da memória ou esquecimento durante as simulações. Para resolver esta questão, vamos considerar que, para definir uma tarefa, a nossa rede deve ser capaz de aprender através de um processo de treinamento [Izhikevich 2007]. Depois podemos alimentar a nossa rede com trens de disparo e averiguar se a rede ainda é capaz de recuperar a tarefa aprendida.

No capítulo 2.1 mencionamos que os ciclos de sono são processos complexos, não só pelo fato de serem compostos por várias etapas, mas também pela forma cíclica que emergem durante o sono e por suas proporções de tempo. Neste trabalho, apenas um ciclo foi simulado, ou seja, apenas uma transição de SWS para REM. Esta abordagem é o primeiro passo, a fim de compreender como uma onda (modelada pela curva Gaussiana) de potenciação a longo prazo pode reestruturar/modificar as sinapses da rede. Em simulações futuras, queremos modelar várias transições/ciclos de SWS->REM e avaliar o efeito destas ondas de potenciação, sobrepondo-se umas às outras, sob a configuração sináptica.

Embora não tenhamos discutido o uso de técnicas de visualização para melhorar a forma de descrever a dinâmica dos pesos sinápticos da ANN (neurônios de ativação e pesos sinápticos), este projeto tem um grande potencial para visualizar a evolução, no tempo, de nossas simulações. Animações 3D de saída (três dimensões) por tempo irão nos ajudar a acompanhar, visualmente, a ativação dos neurônios, a dinâmica dos pesos sinápticos e a propagação de sinal do nosso modelo de ANN.



---

## Referências Bibliográficas

---

- Abbott, Peter Dayan L. F. (2001), *Theoretical Neuroscience Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*, The MIT Press.
- Abraham, W. C. & A. Robins (2005), 'Memory retention—the synaptic stability versus plasticity dilemma.', *Trends in neurosciences* **28**(2), 73–78.
- Achermann, P. & A. A. Borbély (1997), 'Low-frequency (< 1 hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram.', *Neuroscience* **81**(1), 213–222.
- Ackley, D.H., G.E. Hinton & T.J. Sejnowski (1985), 'A learning algorithm for boltzmann machines', *Cognitive science* **9**(1), 147–169.
- Agranoff, B. W., R. E. Davis & J. J. Brink (1966), 'Chemical studies on memory fixation in goldfish.', *Brain Res* **1**(3), 303–309.
- Allison, T. & D. V. Cicchetti (1976), 'Sleep in mammals: ecological and constitutional correlates.', *Science* **194**(4266), 732–734.
- Arnolds, D. E., F. H. Lopes da Silva, J. W. Aitink, A. Kamp & P. Boeijinga (1980), 'The spectral properties of hippocampal eeg related to behaviour in man.', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **50**(3-4), 324–328.
- Aserinsky, E. & N. Kleitman (1953), 'Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep.', *Science* **118**(3062), 273–274.
- Bi, Guo-qiang & Mu-ming Poo (1998), 'Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: Dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type', *J. Neurosci.* **18**(24), 10464–10472.
- Blake, H. & R. W. Gerard (1937), 'Brain potentials during sleep', *Am J Physiol* **119**(4), 692–703.
- Bliss, T. V. & G. L. Collingridge (1993), 'A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus.', *Nature* **361**(6407), 31–39.
- Booch, G., J. Rumbaugh & I. Jacobson (2005), *Unified Modeling Language User Guide, The (Addison-Wesley Object Technology Series)*, Addison-Wesley Professional.
- Booch, G., R. Maksimchuk, M. Engle, B. Young, J. Conallen & K. Houston (2007), *Object-oriented analysis and design with applications*, Addison-Wesley Professional.

- Brown, B. B. (1968), 'Frequency and phase of hippocampal theta activity in the spontaneously behaving cat.', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **24**(1), 53–62.
- Bryson, D. & S. Schacher (1969), 'Behavioral analysis of mammalian sleep and learning.', *Perspect Biol Med* **13**(1), 71–79.
- Bushey, D., G. Tononi & C. Cirelli (2011), 'Sleep and synaptic homeostasis: structural evidence in drosophila', *Science* **332**(6037), 1576.
- Bushey, D., R. Huber, G. Tononi & C. Cirelli (2007), 'Drosophila hyperkinetic mutants have reduced sleep and impaired memory', *The Journal of neuroscience* **27**(20), 5384.
- Cantero, Jose L, Mercedes Atienza, Robert Stickgold, Michael J Kahana, Joseph R Madsen & Bernat Kocsis (2003), 'Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex.', *J Neurosci* **23**(34), 10897–10903.
- Cash, Sydney S, Eric Halgren, Nima Dehghani, Andrea O Rossetti, Thomas Thesen, Chunmao Wang, Orrin Devinsky, Ruben Kuzniecky, Werner Doyle, Joseph R Madsen, Edward Bromfield, Loránd Eross, Péter Halász, George Karmos, Richárd Csercsa, Lucia Wittner & István Ulbert (2009), 'The human k-complex represents an isolated cortical down-state.', *Science* **324**(5930), 1084–1087.
- Cauter, E. Van, R. Leproult & L. Plat (2000), 'Age-related changes in slow wave sleep and rem sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men.', *JAMA* **284**(7), 861–868.
- Christy, B. & D. Nathans (1989), 'Dna binding site of the growth factor-inducible protein zif268.', *Proc Natl Acad Sci U S A* **86**(22), 8737–8741.
- Cirelli, C. (2005), 'A molecular window on sleep: changes in gene expression between sleep and wakefulness', *The Neuroscientist* **11**(1), 63–74.
- Cirelli, C. (2006), 'Sleep disruption, oxidative stress, and aging: new insights from fruit flies', *Proceedings of the National Academy of Sciences* **103**(38), 13901.
- Cirelli, C., C.M. Gutierrez & G. Tononi (2004), 'Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression', *Neuron* **41**(1), 35–43.
- Cirelli, C., D. Bushey, S. Hill, R. Huber, R. Kreber, B. Ganetzky & G. Tononi (2005), 'Reduced sleep in drosophila shaker mutants', *Nature* **434**(7037), 1087–1092.
- Cirelli, C. & G. Tononi (1998), 'Differences in gene expression between sleep and waking as revealed by mrna differential display1', *Molecular brain research* **56**(1-2), 293–305.
- Cirelli, C. & G. Tononi (1999), 'Differences in gene expression during sleep and wakefulness', *Annals of medicine* **31**(2), 117–124.

- Cirelli, C. & G. Tononi (2000a), 'Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system', *The Journal of neuroscience* **20**(24), 9187–9194.
- Cirelli, C. & G. Tononi (2000b), 'Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle<sup>1</sup>', *Brain research* **885**(2), 303–321.
- Cirelli, C., G. Tononi et al. (1999), 'Differences in brain gene expression between sleep and waking as revealed by mrna differential display and cDNA microarray technology', *Journal of sleep research* **8**(1), 44–52.
- Cirelli, C., T.M. LaVaute & G. Tononi (2005), 'Sleep and wakefulness modulate gene expression in drosophila', *Journal of neurochemistry* **94**(5), 1411–1419.
- Cirelli, C., U. Faraguna & G. Tononi (2006), 'Changes in brain gene expression after long-term sleep deprivation', *Journal of neurochemistry* **98**(5), 1632–1645.
- Cirelli, Chiara & Giulio Tononi (2008), 'Is sleep essential?', *PLoS Biol* **6**(8), e216.
- Cole, A. J., D. W. Saffen, J. M. Baraban & P. F. Worley (1989), 'Rapid increase of an immediate early gene messenger rna in hippocampal neurons by synaptic nmda receptor activation.', *Nature* **340**(6233), 474–476.
- Crick, Francis & Graeme Mitchison (1983), 'The function of dream sleep', *Nature* **304**(5922), 111–114.
- Datta, S. (2000), 'Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity.', *J Neurosci* **20**(22), 8607–8613.
- Dave, A. S. & D. Margoliash (2000), 'Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning.', *Science* **290**(5492), 812–816.
- Debanne, D., BH Gähwiler & SM Thompson (1996), 'Synaptic and non-synaptic plasticity between individual pyramidal cells in the rat hippocampus in vitro', *Journal of Physiology-Paris* **90**(5-6), 307–309.
- Dement, W. (1958), 'The occurrence of low voltage, fast, electroencephalogram patterns during behavioral sleep in the cat.', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **10**(2), 291–296.
- Dement, W. & N. Kleitman (1957), 'Cyclic variations in eeg during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming.', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **9**(4), 673–690.
- Destexhe, A., D. Contreras & M. Steriade (1999), 'Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural wake and sleep states.', *J Neurosci* **19**(11), 4595–4608.

- Diekelmann, Susanne & Jan Born (2010), 'The memory function of sleep', *Nat Rev Neurosci* **11**(2), 114–126.
- Everson, Carol A & William R Crowley (2004), 'Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats.', *Am J Physiol Endocrinol Metab* **286**(6), E1060–E1070.
- Fishbein, W. (1971), 'Disruptive effects of rapid eye movement sleep deprivation on long-term memory.', *Physiol Behav* **6**(4), 279–282.
- Fishbein, W., C. Kastaniotis & D. Chattman (1974), 'Paradoxical sleep: prolonged augmentation following learning.', *Brain Res* **79**(1), 61–75.
- Gerrard, J. L., H. Kudrimoti, B. L. McNaughton & C. A. Barnes (2001), 'Reactivation of hippocampal ensemble activity patterns in the aging rat.', *Behav Neurosci* **115**(6), 1180–1192.
- Gervasoni, Damien, Shih-Chieh Lin, Sidarta Ribeiro, Ernesto S. Soares, Janaina Pantoja & Miguel A. L. Nicolelis (2004), 'Global forebrain dynamics predict rat behavioral states and their transitions', *J. Neurosci.* **24**(49), 11137–11147.
- Green, J. D. & A. A. Arduini (1954), 'Hippocampal electrical activity in arousal.', *J Neurophysiol* **17**(6), 533–557.
- Gümüştékín, Kenan, Bedrí Seven, Nezihe Karabulut, Omer Aktaş, Nesrín Gürsan, Sahín Aslan, Mustafa Keleş, Erhan Varoglu & Senol Dane (2004), 'Effects of sleep deprivation, nicotine, and selenium on wound healing in rats.', *Int J Neurosci* **114**(11), 1433–1442.
- Guzowski, J.F., B. Setlow, E.K. Wagner & J.L. McGaugh (2001), 'Experience-dependent gene expression in the rat hippocampus after spatial learning: A comparison of the immediate-early genes arc, c-fos, and zif268', *The Journal of Neuroscience* **21**(14), 5089–5098.
- Guzowski, J.F., B.L. McNaughton, C.A. Barnes, P.F. Worley et al. (1999), 'Environment-specific expression of the immediate-early gene arc in hippocampal neuronal ensembles', *Nature neuroscience* **2**, 1120–1124.
- Hanlon, E.C., U. Faraguna, V.V. Vyazovskiy, G. Tononi & C. Cirelli (2009), 'Effects of skilled training on sleep slow wave activity and cortical gene expression in the rat', *Sleep* **32**(6), 719.
- Harper, R. M. (1971), 'Frequency changes in hippocampal electrical activity during movement and tonic immobility.', *Physiol Behav* **7**(1), 55–58.
- Haykin, Simon (1998), *Neural Networks: A Comprehensive Foundation*, Prentice Hall.
- Hebb, D.O. (1949), *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*, John Wiley & Sons.

- Hirase, H., X. Leinekugel, A. Czurkó, J. Csicsvari & G. Buzsáki (2001), 'Firing rates of hippocampal neurons are preserved during subsequent sleep episodes and modified by novel awake experience.', *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(16), 9386–9390.
- Hobson, J. Allan (2009), 'Rem sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness', *Nat Rev Neurosci* **10**(11), 803–813.
- Hoffman, K. L. & B. L. McNaughton (2002), 'Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex.', *Science* **297**(5589), 2070–2073.
- Hopfield, J. J. (1982), 'Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **79**(8), 2554–2558.
- Huber, R., S.L. Hill, C. Holladay, M. Biesiadecki, G. Tononi, C. Cirelli et al. (2004), 'Sleep homeostasis in drosophila melanogaster.', *Sleep* **27**(4), 628.
- Izhikevich, E.M. (2007), 'Solving the distal reward problem through linkage of stdp and dopamine signaling', *Cerebral Cortex* **17**(10), 2443–2452.
- Izhikevich, Eugene M. (2007), *Dynamical Systems in Neuroscience*, The MIT Press.
- Jones, M. W., M. L. Errington, P. J. French, A. Fine, T. V. Bliss, S. Garell, P. Charnay, B. Bozon, S. Laroche & S. Davis (2001), 'A requirement for the immediate early gene zif268 in the expression of late ltp and long-term memories.', *Nat Neurosci* **4**(3), 289–296.
- Jouvet, M. (1967), 'The states of sleep.', *Sci Am* **216**(2), 62–8 passim.
- Jouvet, M., F. Michel & J. Courjon (1959), '[on a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep.]', *C R Seances Soc Biol Fil* **153**, 1024–1028.
- Kahana, M. J., R. Sekuler, J. B. Caplan, M. Kirschen & J. R. Madsen (1999), 'Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation.', *Nature* **399**(6738), 781–784.
- Karni, A., D. Tanne, B. S. Rubenstein, J. J. Askenasy & D. Sagi (1994), 'Dependence on rem sleep of overnight improvement of a perceptual skill.', *Science* **265**(5172), 679–682.
- Kralik, J. D., D. F. Dimitrov, D. J. Krupa, D. B. Katz, D. Cohen & M. A. Nicolelis (2001), 'Techniques for long-term multisite neuronal ensemble recordings in behaving animals.', *Methods* **25**(2), 121–150.
- Leconte, P. & E. Hennevin (1971), 'Increase of the duration of paradoxical sleep due to learning in the rat', *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* **273**(1), 86–88.
- Leconte, P. & V. Bloch (1970), 'Deficiency in retention of conditioning after deprivation of paradoxical sleep in rats.', *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences. Série D: Sciences naturelles* **271**(2), 226.

- Lee, Albert K & Matthew A Wilson (2002), 'Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep.', *Neuron* **36**(6), 1183–1194.
- Leonard, B. J., B. L. McNaughton & C. A. Barnes (1987), 'Suppression of hippocampal synaptic plasticity during slow-wave sleep.', *Brain Res* **425**(1), 174–177.
- Linden, E. R., D. Bern & W. Fishbein (1975), 'Retrograde amnesia: prolonging the fixation phase of memory consolidation by paradoxical sleep deprivation.', *Physiol Behav* **14**(04), 409–412.
- Liu, Z.W., U. Faraguna, C. Cirelli, G. Tononi & X.B. Gao (2010), 'Direct evidence for wake-related increases and sleep-related decreases in synaptic strength in rodent cortex', *The Journal of Neuroscience* **30**(25), 8671–8675.
- Loomis, Alered L, E. Newton Harvey & Garret Hobart (1935), 'Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep.', *Science* **81**(2111), 597–598.
- Louie, K. & M. A. Wilson (2001), 'Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep.', *Neuron* **29**(1), 145–156.
- Lucero, M. A. (1970), 'Lengthening of rem sleep duration consecutive to learning in the rat.', *Brain Res* **20**(2), 319–322.
- Madison, D. V., R. C. Malenka & R. A. Nicoll (1991), 'Mechanisms underlying long-term potentiation of synaptic transmission.', *Annu Rev Neurosci* **14**, 379–397.
- Maquet, P., S. Laureys, P. Peigneux, S. Fuchs, C. Petiau, C. Phillips, J. Aerts, G. Del Fiore, C. Degueldre, T. Meulemans, A. Luxen, G. Franck, M. Van Der Linden, C. Smith & A. Cleeremans (2000), 'Experience-dependent changes in cerebral activation during human rem sleep.', *Nat Neurosci* **3**(8), 831–836.
- Maquet, Pierre (2001), 'The role of sleep in learning and memory', *Science* .
- Maquet, Pierre, Sophie Schwartz, Richard Passingham & Christopher Frith (2003), 'Sleep-related consolidation of a visuomotor skill: brain mechanisms as assessed by functional magnetic resonance imaging.', *J Neurosci* **23**(4), 1432–1440.
- Mednick, Sara, Ken Nakayama & Robert Stickgold (2003), 'Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night.', *Nat Neurosci* **6**(7), 697–698.
- Mello, C. V., D. S. Vicario & D. F. Clayton (1992), 'Song presentation induces gene expression in the songbird forebrain.', *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**(15), 6818–6822.
- Mello, C.V. & D.F. Clayton (1994), 'Song-induced zenk gene expression in auditory pathways of songbird brain and its relation to the song control system', *The Journal of neuroscience* **14**(11), 6652–6666.
- Milbrandt, J. (1987), 'A nerve growth factor-induced gene encodes a possible transcriptional regulatory factor.', *Science* **238**(4828), 797–799.

- Mirmiran, M., J. Scholtens, N. E. van de Poll, H. B. Uylings, J. van der Gugten & G. J. Boer (1983), 'Effects of experimental suppression of active (rem) sleep during early development upon adult brain and behavior in the rat.', *Brain Res* **283**(2-3), 277–286.
- Mirmiran & Van Someren E (1993), 'Symposium: Normal and abnormal rem sleep regulation: The importance of rem sleep for brain maturation.', *J Sleep Res* **2**(4), 188–192.
- Morgan, J. I. & T. Curran (1989), 'Stimulus-transcription coupling in neurons: role of cellular immediate-early genes.', *Trends Neurosci* **12**(11), 459–462.
- Morrissey, Michael J, S. P. Duntley, A. M. Anch & R. Nonneman (2004), 'Active sleep and its role in the prevention of apoptosis in the developing brain.', *Med Hypotheses* **62**(6), 876–879.
- Nádasdy, Z., H. Hirase, A. Czurkó, J. Csicsvari & G. Buzsáki (1999), 'Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus.', *J Neurosci* **19**(21), 9497–9507.
- Negnevitsky, Michael (2004), *Artificial Intelligence: A Guide to Intelligent Systems*, 2 edition<sup>a</sup> edição, Addison Wesley.
- Nicolelis, Miguel A L, Dragan Dimitrov, Jose M Carmena, Roy Crist, Gary Lehew, Jerald D Kralik & Steven P Wise (2003), 'Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys.', *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**(19), 11041–11046.
- Nikolaev, E., B. Kaminska, W. Tischmeyer, H. Matthies & L. Kaczmarek (1992), 'Induction of expression of genes encoding transcription factors in the rat brain elicited by behavioral training.', *Brain Res Bull* **28**(3), 479–484.
- O'Hara, B.F., K.A. Young, F.L. Watson, H.C. Heller et al. (1993), 'Immediate early gene expression in brain during sleep deprivation: preliminary observations.', *Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine* .
- Olcese, Umberto, Steve K Esser & Giulio Tononi (2010), 'Sleep and synaptic renormalization: a computational study.', *J Neurophysiol* **104**(6), 3476–3493.
- Pavlidis, C. & J. Winson (1989), 'Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes.', *J Neurosci* **9**(8), 2907–2918.
- Pearlman, C. (1973), 'Rem sleep deprivation impairs latent extinction in rats.', *Physiol Behav* **11**(2), 233–237.
- Pearlman, C. A. (1969), 'Effect of rapid eye movement (dreaming) sleep deprivation on retention of avoidance learning in rats. rep no 563.', *Rep US Nav Submar Med Cent* pp. 1–4.

- Pearlman, C. & M. Becker (1974), 'Rem sleep deprivation impairs bar-press acquisition in rats.', *Physiol Behav* **13**(6), 813–817.
- Peigneux, Philippe, Steven Laureys, Sonia Fuchs, Arnaud Destrebecqz, Fabienne Collette, Xavier Delbeuck, Christophe Phillips, Joel Aerts, Guy Del Fiore, Christian Degueldre, André Luxen, Axel Cleeremans & Pierre Maquet (2003), 'Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during post-training rapid-eye-movements sleep.', *Neuroimage* **20**(1), 125–134.
- Petersohn, D., S. Schoch, D. R. Brinkmann & G. Thiel (1995), 'The human synapsin ii gene promoter. possible role for the transcription factor zif268/egr-1, polyoma enhancer activator 3, and ap2.', *J Biol Chem* **270**(41), 24361–24369.
- Poe, G. R., D. A. Nitz, B. L. McNaughton & C. A. Barnes (2000), 'Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during rem sleep.', *Brain Res* **855**(1), 176–180.
- Pompeiano, M., C. Cirelli, G. Tononi et al. (1992), 'Effects of sleep deprivation on fos-like immunoreactivity in the rat brain.', *Archives italiennes de biologie* **130**(4), 325.
- Pompeiano, M., C. Cirelli, P. Arrighi & G. Tononi (1995), 'c-fos expression during wakefulness and sleep', *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* **25**(6), 329–341.
- Pompeiano, M., C. Cirelli, S. Ronca-Testoni & G. Tononi (1997), 'Ngfi-a expression in the rat brain after sleep deprivation', *Molecular brain research* **46**(1-2), 143–153.
- Pompeiano, M., JM Palacios & G. Mengod (1994), 'Distribution of the serotonin 5-ht2 receptor family mrnas: comparison between 5-ht2a and 5-ht2c receptors', *Molecular Brain Research* **23**(1-2), 163–178.
- Qin, Y. L., B. L. McNaughton, W. E. Skaggs & C. A. Barnes (1997), 'Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles.', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **352**(1360), 1525–1533.
- Ribeiro, S., V. Goyal, C. V. Mello & C. Pavlides (1999), 'Brain gene expression during rem sleep depends on prior waking experience.', *Learn Mem* **6**(5), 500–508.
- Ribeiro, Sidarta, Claudio V Mello, Tarciso Velho, Timothy J Gardner, Erich D Jarvis & Constantine Pavlides (2002), 'Induction of hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expression during ensuing rapid-eye-movement sleep.', *J Neurosci* **22**(24), 10914–10923.
- Ribeiro, Sidarta, Damien Gervasoni, Ernesto S Soares, Yi Zhou, Shih-Chieh Lin, Janaina Pantoja, Michael Lavine & Miguel A L Nicolelis (2004), 'Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas.', *PLoS Biol* **2**(1), E24.

- Ribeiro, Sidarta & Miguel A L Nicolelis (2004), 'Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep.', *Learn Mem* **11**(6), 686–696.
- Ribeiro, Sidarta, Xinwu Shi, Matthew Engelhard, Yi Zhou, Hao Zhang, Damien Gervasoni, Shih-Chieh Lin, Kazuhiro Wada, Nelson A.M Lemos & Miguel A.L Nicolelis (2007), 'Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus', *Frontiers in Neuroscience* (0), 12.
- Robins, A. & S. McCallum (1999), 'The consolidation of learning during sleep: comparing the pseudorehearsal and unlearning accounts', *Neural Networks* **12**(7-8), 1191 – 1206.
- Roffwarg, H. P., W. C. Dement, J. N. Muzio & C. Fisher (1962), 'Dream imagery: relationship to rapid eye movements of sleep.', *Arch Gen Psychiatry* **7**, 235–258.
- Roger, Bingham, Terrence Sejnowski, Jerry Siegel, Mark Eric Dyken, Charles Czeisler, Paul Shaw, Ralph Greenspan, Satchin Panda, Philip Low, Robert Stickgold, Sara Mednick, Allan Pack, Luis de Lecea, David Dinges, Dan Kripke & Giulio Tononi (2007), Waking up to sleep, *em* 'Waking Up To Sleep', The Science Network. Several conference videos.
- Romcy-Pereira, R.N., L. Erraji-Benchekroun, P. Smyrniotopoulos, S. Ogawa, C.V. Mello, E. Sibille & C. Pavlides (2009), 'Sleep-dependent gene expression in the hippocampus and prefrontal cortex following long-term potentiation', *Physiology & behavior* **98**(1-2), 44–52.
- Roth, M., J. Shaw & J. Green (1956), 'The form voltage distribution and physiological significance of the k-complex.', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **8**(3), 385–402.
- Sainsbury, R. S. (1970), 'Hippocampal activity during natural behavior in the guinea pig.', *Physiol Behav* **5**(3), 317–324.
- Sejnowski, Terrence J. & Alain Destexhe (2000), 'Why do we sleep?', *Brain Research* **886**, 208 – 223. *Towards 2010, A brain Odyssey, The 3rd Brain Research Interactive*.
- Shaw, P.J., C. Cirelli, R.J. Greenspan & G. Tononi (2000), 'Correlates of sleep and waking in drosophila melanogaster', *Science* **287**(5459), 1834.
- Shiromani, P., B. M. Gutwein & W. Fishbein (1979), 'Development of learning and memory in mice after brief paradoxical sleep deprivation.', *Physiol Behav* **22**(5), 971–978.
- Silber, Michael H, Sonia Ancoli-Israel, Michael H Bonnet, Sudhansu Chokroverty, Madeleine M Grigg-Damberger, Max Hirshkowitz, Sheldon Kapen, Sharon A Keenan, Meir H Kryger, Thomas Penzel, Mark R Pressman & Conrad Iber (2007), 'The visual scoring of sleep in adults.', *J Clin Sleep Med* **3**(2), 121–131.

- Skaggs, W. E. & B. L. McNaughton (1996), 'Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience.', *Science* **271**(5257), 1870–1873.
- Smith, C. & G. Kelly (1988), 'Paradoxical sleep deprivation applied two days after end of training retards learning.', *Physiol Behav* **43**(2), 213–216.
- Smith, C., K. Kitahama, J. L. Valatx & M. Jouvet (1974), 'Increased paradoxical sleep in mice during acquisition of a shock avoidance task.', *Brain Res* **77**(2), 221–230.
- Smith, C. & L. Lapp (1986), 'Prolonged increases in both ps and number of rems following a shuttle avoidance task.', *Physiol Behav* **36**(6), 1053–1057.
- Smith, C. & L. Lapp (1991), 'Increases in number of rems and rem density in humans following an intensive learning period.', *Sleep* **14**(4), 325–330.
- Smith, C. & P. T. Wong (1991), 'Paradoxical sleep increases predict successful learning in a complex operant task.', *Behav Neurosci* **105**(2), 282–288.
- Smith, C. & S. Butler (1982), 'Paradoxical sleep at selective times following training is necessary for learning.', *Physiol Behav* **29**(3), 469–473.
- Steriade, M., D. A. McCormick & T. J. Sejnowski (1993), 'Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain.', *Science (New York, N.Y.)* **262**(5134), 679–685.
- Stewart, M. & S. E. Fox (1991), 'Hippocampal theta activity in monkeys.', *Brain Res* **538**(1), 59–63.
- Stickgold, R., L. James & J. A. Hobson (2000), 'Visual discrimination learning requires sleep after training.', *Nat Neurosci* **3**(12), 1237–1238.
- Stickgold, Robert, Laurie Scott, Cynthia Rittenhouse & J. Allan Hobson (1999), 'Sleep-induced changes in associative memory', *Journal of Cognitive Neuroscience* **11**(2), 182–193.
- Sukhatme, V. P., X. M. Cao, L. C. Chang, C. H. Tsai-Morris, D. Stamenkovich, P. C. Ferreira, D. R. Cohen, S. A. Edwards, T. B. Shows & T. Curran (1988), 'A zinc finger-encoding gene coregulated with c-fos during growth and differentiation, and after cellular depolarization.', *Cell* **53**(1), 37–43.
- Thiel, G., S. Schoch & D. Petersohn (1994), 'Regulation of synapsin i gene expression by the zinc finger transcription factor zif268/egr-1.', *J Biol Chem* **269**(21), 15294–15301.
- Timo-Iaria, C., N. Negrão, W. R. Schmidek, K. Hoshino, C. E. Lobato de Menezes & T. Leme da Rocha (1970), 'Phases and states of sleep in the rat.', *Physiol Behav* **5**(9), 1057–1062.

- Tononi, G. & C. Cirelli (2006), 'Sleep function and synaptic homeostasis', *Sleep medicine reviews* **10**(1), 49–62.
- Tononi, G., C. Cirelli & M. Pompeiano (1995), 'Changes in gene expression during the sleep-waking cycle: a new view of activating systems.', *Archives Italiennes de Biologie* **134**(1), 21–37.
- Tononi, G., M. Pompeiano & C. Cirelli (1994), 'The locus coeruleus and immediate-early genes in spontaneous and forced wakefulness', *Brain research bulletin* **35**(5-6), 589–596.
- Tononi, Giulio & Chiara Cirelli (2003), 'Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis.', *Brain Res Bull* **62**(2), 143–150.
- Tradardi, V. (1966), 'Sleep in the pigeon.', *Arch Ital Biol* **104**(4), 516–521.
- Trappenberg, Thomas (2002), *Fundamentals of Computational Neuroscience*, Oxford University Press, USA (June 20, 2002).
- Turrigiano, G.G. (1999), 'Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same', *Trends in Neurosciences* **22**(5), 221–227.
- Turrigiano, G.G., K.R. Leslie, N.S. Desai, L.C. Rutherford, S.B. Nelson et al. (1998), 'Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons', *NATURE-LONDON*- pp. 892–895.
- Ullor, J. & S. Datta (2005), 'Spatio-temporal activation of cyclic amp response element-binding protein, activity-regulated cytoskeletal-associated protein and brain-derived nerve growth factor: a mechanism for pontine-wave generator activation-dependent two-way active-avoidance memory processing in the rat', *Journal of neurochemistry* **95**(2), 418–428.
- van Rossum, M. C., G. Q. Bi & G. G. Turrigiano (2000), 'Stable hebbian learning from spike timing-dependent plasticity.', *J Neurosci* **20**(23), 8812–8821.
- Vanderwolf, C.H (1969), 'Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **26**(4), 407 – 418.
- Vecsey, C.G., G.S. Baillie, D. Jaganath, R. Havekes, A. Daniels, M. Wimmer, T. Huang, K.M. Brown, X.Y. Li, G. Descalzi et al. (2009), 'Sleep deprivation impairs camp signalling in the hippocampus', *Nature* **461**(7267), 1122–1125.
- Vogels, Tim P & L. F. Abbott (2009), 'Gating multiple signals through detailed balance of excitation and inhibition in spiking networks.', *Nat Neurosci* **12**(4), 483–491.
- Vyazovskiy, V. V., C. Cirelli, G. Tononi & I. Tobler (2008), 'Cortical metabolic rates as measured by 2-deoxyglucose-uptake are increased after waking and decreased after sleep in mice.', *Brain Res Bull* **75**(5), 591–597.

- Vyazovskiy, V.V., C. Cirelli, M. Pfister-Genskow, U. Faraguna & G. Tononi (2008), 'Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep', *Nature neuroscience* **11**(2), 200–208.
- Walker, Matthew P. & Robert Stickgold (2006), 'Sleep, memory, and plasticity', *Annual Review of Psychology* **57**(1), 139–166.
- Walker, Matthew P, Tiffany Brakefield, Alexandra Morgan, J. Allan Hobson & Robert Stickgold (2002), 'Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning.', *Neuron* **35**(1), 205–211.
- Walker, R. & V. Russo (2004), 'Memory consolidation and forgetting during sleep: A neural network model', *Neural processing letters* **19**(2), 147–156.
- Wallace, C. S., G. S. Withers, I. J. Weiler, J. M. George, D. F. Clayton & W. T. Greenough (1995), 'Correspondence between sites of ngfi-a induction and sites of morphological plasticity following exposure to environmental complexity.', *Brain Res Mol Brain Res* **32**(2), 211–220.
- Werth, Esther, Peter Achermann, Derk-Jan Dijk & Alexander A. Borbély (1997), 'Spindle frequency activity in the sleep eeg: individual differences and topographical distribution', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **103**(5), 535 – 542.
- Wetzel, Wolfram, Thomas Wagner & Detlef Balschun (2003), 'Rem sleep enhancement induced by different procedures improves memory retention in rats.', *Eur J Neurosci* **18**(9), 2611–2617.
- Wilson, M. A. & B. L. McNaughton (1994), 'Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep.', *Science* **265**(5172), 676–679.
- Winson, J. (1972), 'Interspecies differences in the occurrence of theta.', *Behav Biol* **7**(4), 479–487.
- Winson, Jonathan (1974), 'Patterns of hippocampal theta rhythm in the freely moving rat', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **36**, 291 – 301.
- Wisdén, W., M. L. Errington, S. Williams, S. B. Dunnett, C. Waters, D. Hitchcock, G. Evan, T. V. Bliss & S. P. Hunt (1990), 'Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord.', *Neuron* **4**(4), 603–614.
- Zager, A., M. L. Andersen, F. S. Ruiz, I. B. Antunes & S. Tufik (2007), 'Effects of acute and chronic sleep loss on immune modulation of rats.', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **293**(1), R504–R509.

---

# Apêndice A

## Codificação neural

---

Nesta seção faremos uma breve descrição da técnica de implantação de matrizes de múltiplos eletrodos e registros eletrofisiológicos em tempo real. Esta técnica foi aplicada por Ribeiro (2000-2006) em um experimento realizado na Duke University-EUA, explicado ainda neste apêndice. O mesmo paradigma experimental também foi realizado por pesquisadores do Instituto Internacional de Neurociências de Natal Edmond e Lilly Safra (IINN-ELS) e do Instituto do Cérebro da UFRN. Os dados produzidos nestes experimentos serão utilizados no presente projecto.

### A.1 Gravar/Registrar atividade neural

Implantação de matrizes de múltiplos eletrodos é um procedimento já descritos em detalhes em outros trabalhos [Kralik et al. 2001, Nicolelis et al. 2003, Ribeiro et al. 2004], see figure A.1. De forma resumida, os ratos serão sedados com isoflurano inalado e anestesiados com quetamina e xilazina intra-muscular; atropina será usada para controlar o excesso de secreções que pode dificultar a respiração. Cada animal receberá dois implantes bilaterais de matrizes com 32 (2x16) eletrodos feitos de microfilamentos de tungstênio cobertos por teflon (35  $\mu\text{m}$ , 1,0 -1,2 MOhm at 1KHz; California Fire Wire Company, Grover Beach, EUA) e espaçados a intervalos de 250  $\mu\text{m}$ . Os implantes serão fixados no crânio, utilizando-se parafusos de aço inoxidável e acrílico. Um parafuso adicional, soldado a um fio de prata, servirá como eletrodo de referência (terra).

O posicionamento cirúrgico preciso dos eletrodos será garantido pelo posicionamento estereotáxico dos microfios e pelo registro contínuo da atividade neural durante a cirurgia. Matrizes com 32 (2x16) eletrodos feitos de microfilamentos espaçados a intervalos de 250  $\mu\text{m}$  foram implantadas: matriz de 4x4 no "barrel field" córtex somatossensorial primário (S1) e córtex visual primário (V1), matriz 2X16 para hipocampo (HP) conectado a conectores de plástico (Omnetics, Minneapolis, MN). Para S1 e V1, se almejava implantar na camada piramidal V e a localização dos implantes foi confirmada pela presença respectiva de respostas somatossensorial ou visuais durante a implantação e/ou experimentação. Para a HP, a colocação do eletrodo foi guiada pela característica da atividade neuronal observada em cada profundidade durante o implante, e pela presença do ritmo teta em potenciais de campo locais (LFPs)

Após 1 semana a recuperação da cirurgia, os animais foram habituados e registrados

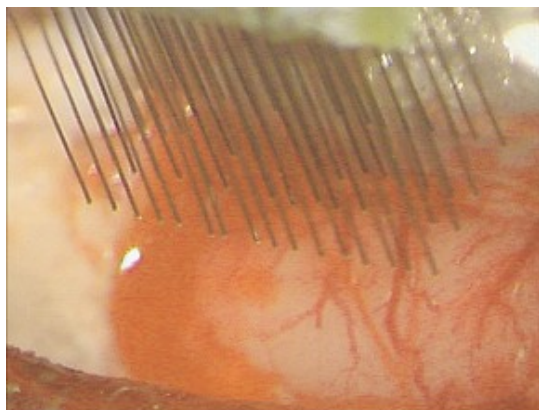


Figura A.1: Foto da implantação de múltiplos eletrodos no cérebro de rato.

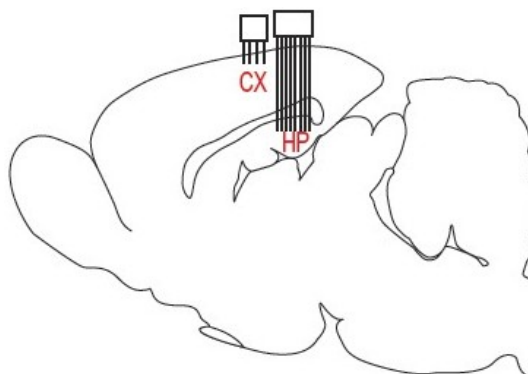


Figura A.2: Esquema do implante de múltiplos eletrodos em diferentes regiões: córtex (CX) e hipocampo (HP)

em uma caixa vazia durante 5 dias consecutivos completos (12:12 ciclo de luz, apagadas as 7PM, comida e água ad libitum). Experimentos consistiram de gravar animais antes, durante e após a exploração objecto (figura A.3 a, b, e c, respectivamente), no escuro. Nova estimulação espaço-tátil foi produzida transitoriamente pela introdução de quatro objetos diferentes nos cantos da caixa (figura A.3 b). Os sinais neurais foram continuamente registrados (pré e pós-estimulação) em todo o ciclo natural de vigília-sono durante 2-48h. Figura A.3 mostra a abordagem experimental.

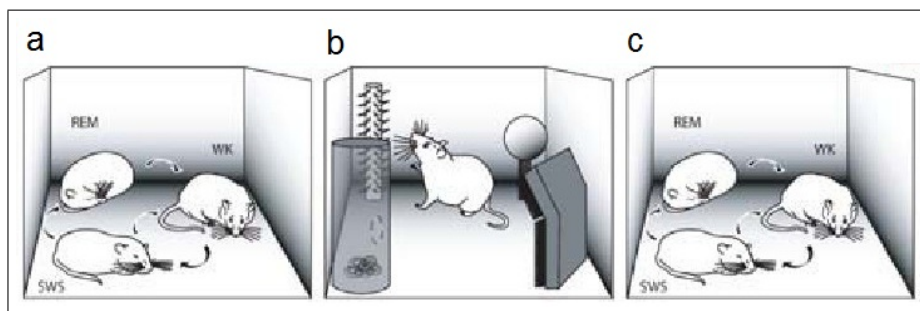


Figura A.3: Abordagem experimental

Um processador de aquisição múltiplos-neurônios de 64 canais (MNAP, Plexon Inc, Dallas, TX) foi usado para discriminar e armazenar digitalmente a forma da onda dos disparos neuronais. Conjuntamente, também foi usado um pacote de software para a seleção supervisionada de potenciais de ação, trabalhando sob a plataforma Windows XP, que permite a amostragem contínua de todas as formas de onda (SortClient 2002, Plexon Inc, Dallas, TX) para validação offline (Offline Sorter 2.3, Plexon Inc, Dallas, TX) (figure A.4).

Atividade neuronal extra celular de 100-150 neurônios por animal e os potenciais de campo locais (LFPs) foram gravados simultaneamente.

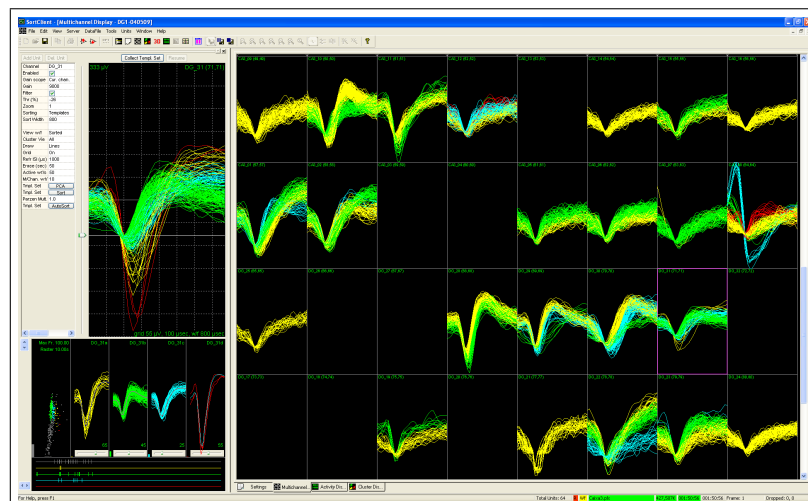


Figura A.4: Captura dum tela do sistema Plexon



---

## Apêndice B

### Gerando trem de disparos Possonianos

---

Atividade extracelular neuronal previamente descrito no apêndice A, geralmente é representada por sequência de disparos (potenciais de ação) ao longo do tempo, que refletem as dinâmicas intrínsecas do neurônio e a característica temporal do estímulo. No entanto, no capítulo 2 foi visto que durante o sono, mesmo para ambos SWS e REM, a atividade muscular geralmente diminui e a consciência do ambiente externo desaparece. Porém, sequências de potenciais de ação não são geradas como consequências de qualquer estímulo externo e, sim, pelo estado interno do sistema nervoso, caracterizado pela complexidade e variabilidade dos estágios de sono.

A complexidade da sequência de potenciais de ação faz pouco provável que ela pode ser descrita deterministicamente; no entanto, poderia ser utilizado um método estocástico [Abbott 2001] a fim de gerar a sequência de disparos. Um dos métodos usados para gerar uma sequência de disparos é chamado: **processo de ponto (point process, em inglês)**.

No caso específico, quando a probabilidade de um potencial de ação que ocorre em qualquer dado momento não depende dos eventos anteriores (os eventos em si são estatisticamente independentes), considera-se um **processo de Poisson**. Existem dois casos de processo de Poisson que podem ser separados, o **processo de Poisson Homogêneo**, em que a taxa de disparos é constante ao longo do tempo, e o **processo de Poisson não Homogêneo**, que envolve uma taxa de disparo dependente do tempo. No âmbito deste estudo, iremos apenas explicar brevemente como pode ser gerado um trem de disparos baseado em um processo Poissoniano homogêneo.

#### B.1 Processo Poissoniano homogêneo

Em primeiro lugar, vamos assumir que um potencial de ação tem uma curta duração (cerca de 1 ms), e a sequência de potenciais de ação pode ser caracterizada simplesmente por uma lista dos tempos em que os disparos ocorreram. Então, os  $n$  tempos de disparos são ordenados como  $0 \leq t_1 \leq t_2 \leq \dots t_n \leq T$ . Em seguida, uma forma simplificada de modelar disparos seria usando a função  $\delta$  de Dirac.

$$\rho(t) = \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i) \quad (\text{B.1})$$

$\rho$  é chamado a função de resposta neural e é usada para representar somas dos picos

como integrais ao longo do tempo. Agora, pode ser definida a taxa disparo dependendo do tempo [Abbott 2001].

$$r(t) = \frac{1}{\Delta t} \int_t^{t+\Delta t} dt \rho(t) \quad (\text{B.2})$$

Como a taxa de disparo é constante ( $r(t) = r$ ) para o processo de Poissoniano homogêneo, então a sequência de potências de ação  $n$  gerada ao longo de um intervalo de tempo fixo tem a mesma probabilidade. A probabilidade  $P[t_1, t_2, \dots, t_n]$  que uma sequência de  $n$  disparos ocorra entre os tempos de  $t_i$  e  $t_i + \Delta t$  é definido como

$$P[t_1, t_2, \dots, t_n] = n! P_T[n] \left( \frac{\Delta t}{T} \right)^n \quad (\text{B.3})$$

onde  $P_T[n]$  é a probabilidade de que qualquer sequência de  $n$  disparos ocorra dentro de um intervalo de duração  $T$ , e pode ser calculada dividindo o tempo  $T$  em  $M$  janelas pequenas de tempo (“bins”) de tamanho  $\Delta t = T/M$ , supondo que  $\Delta t$  é pequeno o suficiente para que nunca há dois disparos dentro de um bin, então

$$P_T[n] = \frac{(rT)^n}{n!} \exp(-rT) \quad (\text{B.4})$$

chamada distribuição de Poisson. Para grande  $rT$ , o que corresponde a um grande número de disparos esperados, a distribuição de Poisson se aproxima de uma distribuição Gaussiana com média e variância igual a  $rT$ . Essa aproximação já é bastante bom para  $rT = 10$ .

A probabilidade de um processo Poissoniano homogêneo gere o seguinte disparo em algum lugar no intervalo  $t_i + \tau \leq t_{i+1} < t_i + \tau + \Delta t$ , para um pequeno  $\Delta t$ , é a probabilidade de que nenhum disparo é disparado por um tempo  $\tau$  vezes a probabilidade,  $r\Delta t$ , de gerar um disparo dentro de um pequeno intervalo seguinte  $\Delta t$ . A partir da equação B.4, com  $n = 0$ , a probabilidade de não disparar um disparo para um período de  $\tau$  é  $\exp(-r\tau)$ , então a probabilidade de um intervalo entre dois disparos esteja compreendido entre  $\tau$  e  $\tau + \Delta t$  é

$$P[\tau \leq t_{i+1} - t_i < \tau + \Delta t] = r\Delta t \exp(-r\tau) \quad (\text{B.5})$$

Para gerar uma sequência de potenciais de ação com base em uma distribuição de Poissoniana Homogênea, precisamos calcular os tempos de disparos  $t_i$  para  $i = 1, 2, 3, \dots, n$  iterativamente, gerando intervalo entre dos disparos da função de densidade probabilística exponencial (equação B.5) [Abbott 2001]. Assim, os tempos dos disparos podem ser gerados a partir da fórmula iterativamente  $t_{i+1} = t_i - \ln(x_{rand})/r$ , onde  $x_{rand}$  é um número aleatório uniformemente distribuído, escolhido no intervalo entre 0 e 1.

---

## Apêndice C

# Valores reais das taxas de disparos para WK, SWS e REM

---

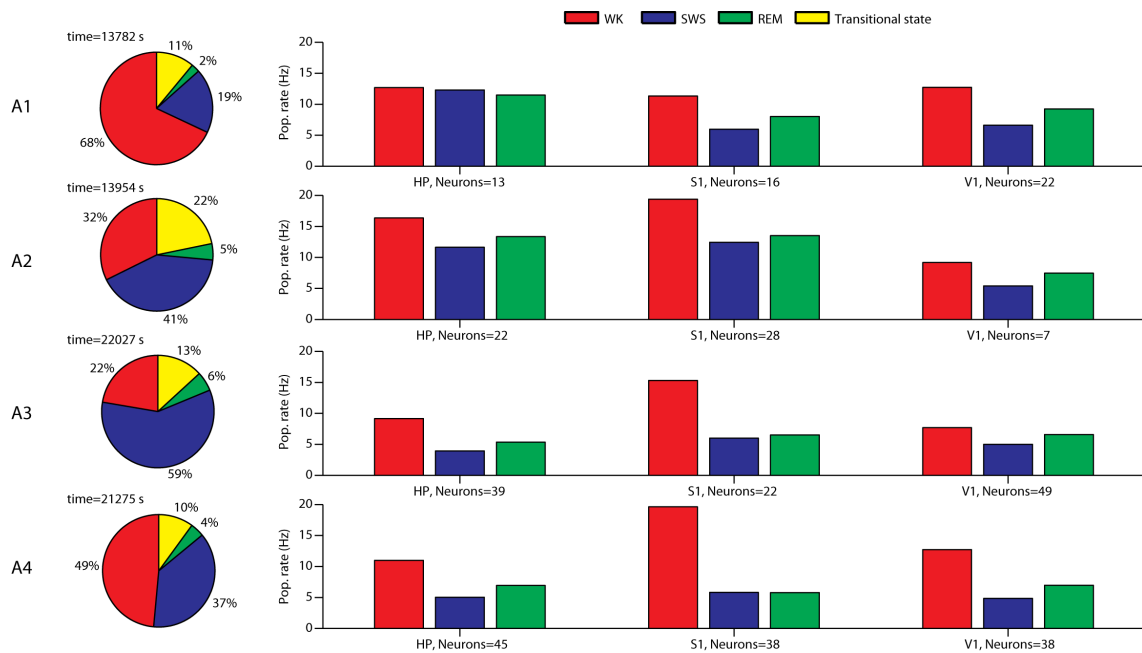


Figura C.1: Proporções de tempo e taxas de disparos durante WK, SWS e REM.

Durante todo o experimento (ver apêndice A), foram registradas as atividades extracelular unitárias e potenciais de campo local para cada animal (linhas A1, A2, A3 e A4). As diferenças eletrofisiológicas entre os Estados (WK, SWS e REM), permitiram classificá-los automaticamente em tempo real [Gervasoni et al. 2004]. O tempo total do experimento, dividido nas percentagens de tempo para um dos estados, é mostrado (gráficos de pizza) e, ao lado (para cada animal), seus correspondente valores de taxas de disparo para diferentes regiões (colunas): hipocampo (HP), somatossensorial primário “barrel field” córtex (S1) e córtex visual primário (V1).



---

## Apêndice D

# Estimulando a ANN com dados fictícios (Poissonianos) não correlacionados.

---

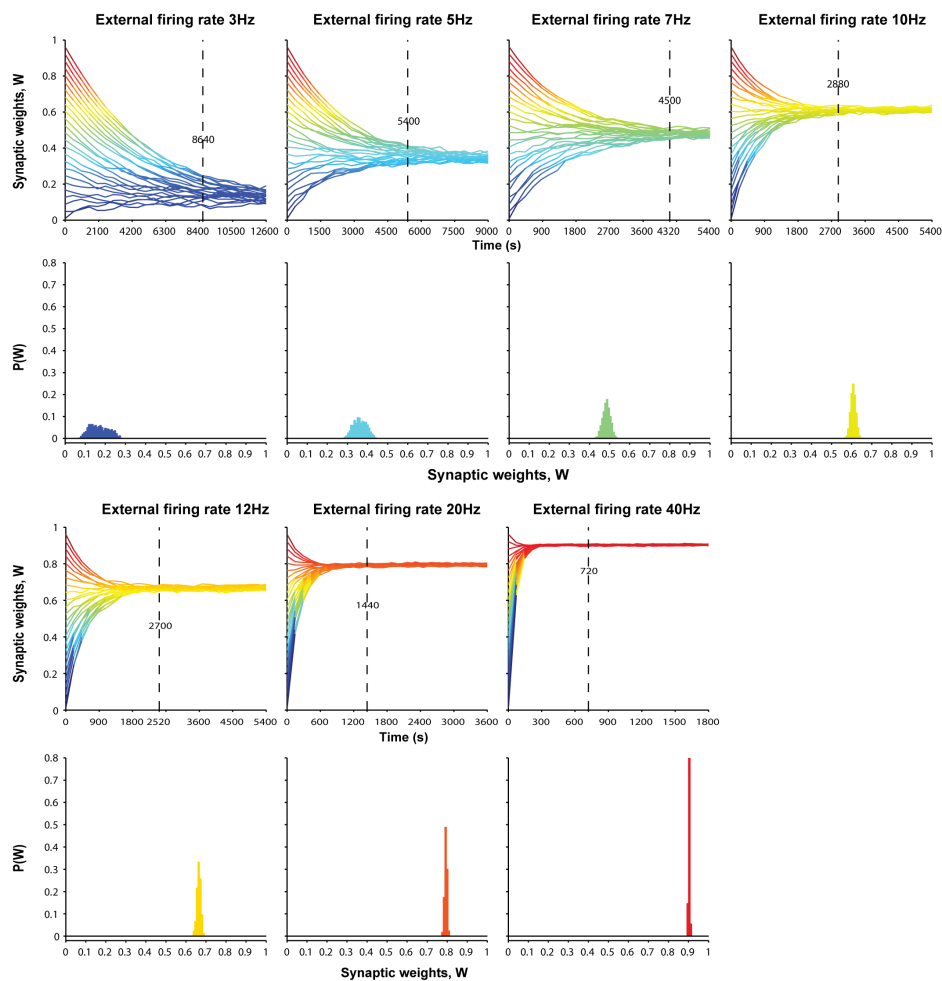


Figura D.1: Dinâmica de valores dos pesos sinápticos da ANN entradas com valores diferentes de taxas de disparos.

Trens de disparos Poissonianos não correlacionados foram gerados para valores diferentes de taxa de disparo (3, 5, 7, 10, 12, 20 e 40 Hz), observada nos dados reais (C) na região do hipocampo (HP). Para cada simulação, os neurónios/unidades da ANN são estimulados com os trens de disparos gerados (um único valor de taxa de disparo para cada simulação). Então, sete simulações foram realizadas (figura D.1), e observamos a dinâmica dos valores dos pesos sinápticos ao longo do tempo ( $w(t)$  linhas de perfis) e sua correspondente distribuição ( $P(w)$ ) ao final da simulação. As simulações foram executadas por tempo suficiente para que os valores sinápticos pudessem atingir o ponto de equilíbrio (linha tracejada preta). O ponto de equilíbrio foi calculado como mencionado anteriormente em seção 4.4.