



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FÍSICA

KATIELE VALÉRIA PEREIRA BRITO

**EFEITOS DA HETEROGENEIDADE NEURONAL
NA SINCRONIZAÇÃO DE POPULAÇÕES
CORTICAIS ACOPLADAS
UNIDIRECIONALMENTE**

Maceió - AL

2021

KATIELE VALÉRIA PEREIRA BRITO

**EFEITOS DA HETEROGENEIDADE NEURONAL
NA SINCRONIZAÇÃO DE POPULAÇÕES
CORTICAIS ACOPLADAS
UNIDIRECIONALMENTE**

Dissertação apresentada ao Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Física.

Orientadora: Dra. Fernanda Selingardi Matias

Maceió - AL

2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

B862e Brito, Katiele Valéria Pereira.

Efeitos da heterogeneidade neuronal na sincronização de populações corticais acopladas unidirecionalmente / Katiele Valéria Pereira Brito. – 2021.

46, 9 f. : il. color.

Orientadora: Fernanda Selingardi Matias.

Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Física. Programa de Pós-Graduação em Física. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 40-46.

Apêndice: f. 47-[56].

1. Neurociência computacional. 2. Sistemas dinâmicos. 3. Sincronização.
I. Título.

CDU: 53



Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Física
Programa de Pós Graduação em Física

BR 104 km 14. Campus A.C. Simões
Cidade Universitária
Tabuleiro dos Martins
57072-970 Maceió - AL. Brasil
FONE : (82) 3214-1423/FAX 3214-1645

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

“Efeitos da Heterogeneidade Neuronal na Sincronização de Populações
Corticais Acopladas Unidirecionalmente”

por

Katiele Valéria Pereira Brito

A Banca Examinadora composta pelas professoras Fernanda Selingardi Matias (orientadora e presidente da banca), do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas; Érica de Mello Silva, do Instituto de Física da Universidade Federal de Mato Grosso; e Caroline Garcia Forlim, da *University Medical Center Hamburg-Eppendorf* (Alemanha), consideram a candidata aprovada com grau “_A_”.

Maceió, 11 de março de 2021.

Fernanda S. Matias

Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Selingardi Matias

Érica de Mello Silva

Prof^ª. Dr^ª. Érica de Mello Silva

Caroline Garcia Forlim

Prof^ª. Dr^ª. Caroline Garcia Forlim

Dedicatória

Aos meus avós:

Catarina Pereira de Brito (Em memória)

Orlando Alves Brito

e minha mãe:

Rosilene Pereira de Brito Silva

Agradecimentos

Ao longo desses dois anos de mestrado, de muito estudo, esforço, dedicação e empenho, gostaria de agradecer a algumas pessoas que foram fundamentais para que eu pudesse concluir a realização deste sonho da minha jornada acadêmica. Primeiramente agradeço aos meus avós, Catarina e Orlando; à minha mãe Rosilene e ao meu padastro Adilson; aos meus irmãos Taires e Natanael, pela compreensão, ao serem privados em muitos momentos da minha companhia e atenção, por sempre me apoiarem e me incentivarem a estudar, vocês sempre serão meus alicerces, amo muito vocês. Aos meus tios e tias que sempre acreditaram que eu era capaz. Aos meus primos, em especial Cleyton, Patricia e Thayfany, que sempre estiveram ao meu lado quando eu precisava conversar ou rir em pouco, vocês são maravilhosos. Minha gratidão especial à Prof^a Fernanda, minha orientadora e, acima de tudo, uma querida e grande amiga, muito obrigada por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo desses dois anos de trabalho. Sem sua orientação, apoio, confiança e amizade, não somente neste trabalho, mas em todo o caminho percorrido até aqui, nada disso seria possível. Um obrigado especial aos meus amigos, Gláucia, Leilane, Thais, Elvis, Crislaine, que apesar da distância, sempre estiveram comigo, através das mensagens de texto e áudios, me ajudando e me apoiando. Quero agradecer à minha grande amiga e colega de apartamento, Helena, pela paciência, parceria, sinceridade e amizade nesses anos morando juntas, você é muito especial pra mim. Agradeço imensamente à Laís, Carol, Stephanny, Luciano, Leandro, Júlio e Ícaro, pelo acolhimento, carinho e amizade, vocês fizeram com que Maceió fosse minha segunda casa. Agradeço ao meu grupo de pesquisa Neurolab, por todo conhecimento e aprendizado que pudemos compartilhar durante esses anos, obrigada pela amizade, pela atenção e por serem tão solícitos, vocês são simplesmente maravilhosos. Agradeço ao Coletivo Mileva Maric, pelos encontros e conversas, vocês me ensinaram muito. O meu profundo agradecimento a todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta dissertação, estimulando-me intelectual e emocionalmente. Todos vocês moram em meu coração e sou muito grata por ter vocês em minha vida. E me perdoem se esqueci de alguém. Agradeço por fim a CAPES, pelo apoio financeiro oferecido para a realização desta pesquisa e dissertação.

Resumo

Duas populações de neurônios unidirecionalmente conectadas em uma configuração emissor-receptor podem apresentar diversidade em suas relações de fase. Em particular, o sistema pode exibir sincronização antecipada (AS), que é caracterizada por um atraso de fase negativo. Este fenômeno foi relatado em dados eletrofisiológicos de primatas não humanos e EEG em humanos durante tarefas cognitivas de discriminação visual. Em dados eletrofisiológicos, o acoplamento unidirecional pode ser acessado pela causalidade de Granger e pode ser acompanhado por diferença de fase positiva, nula ou negativa entre as áreas corticais. Em modelos neuronais a conectividade unidirecional é garantida durante a construção da rede, e uma transição da sincronização atrasada usual (DS, com diferença de fase positiva) para AS foi mostrada entre populações de neurônios dependendo da quantidade de inibição e ruído externo na população receptora. Aqui, mostramos que uma propriedade local da população receptora como a heterogeneidade neuronal pode determinar a relação dinâmica entre o emissor e o receptor. Nós mostramos que a dinâmica interna do receptor depende da proporção dos diferentes tipos de disparos dos neurônios (por exemplo: regular, *bursting* intrínseco e *chattering*). Em particular, mostramos que o nosso modelo exibe equilíbrio de excitação-inibição sináptica para os regimes DS e AS. Além disso, mostramos que o sistema pode exibir uma transição de DS para AS via bi-estabilidade de fase ou via sincronização a tempo zero, mediada pela proporção dos diferentes tipos de neurônios.

Palavras-chave: Neurociência computacional. Sistemas dinâmicos. Sincronização.

Abstract

Two neuronal populations unidirectionally connected in a sender-receiver configuration can present diversity in their phase relations. In particular, the system can exhibit anticipated synchronization (AS), which is characterized by a negative phase-lag. This phenomenon has been reported in electrophysiological data of non-human primates and human EEG during a visual discrimination cognitive task. In electrophysiological data, the unidirectional coupling could be accessed by Granger causality and can be accompanied by both positive, negative, or zero phase difference between cortical areas. In neuronal models the unidirectional connection is part of the model. A transition from the usual delayed synchronization (DS, with positive phase-lag) to AS has been reported between neuronal populations depending on the amount of inhibition and external noise at the receiver population. Here, we show that a local property of the receiver population as neuronal heterogeneity can determine the dynamical relation between the sender and the receiver populations. We show that the internal dynamics of the receiver depends on the proportion of the different types of neurons (for example: regular spiking, intrinsically bursting and chattering). In particular, we show that our model exhibits excitation-inhibition synaptic balance for both DS and AS regimes. Furthermore, we show that the system can exhibit a transition from DS to AS via phase bi-stability or via zero-lag synchronization, mediated by the proportion of different types of neurons.

Keywords:: Computational neuroscience. Dynamical systems. Synchronization.

LISTA DE FIGURAS

1.1	Esquema da configuração do sistema Transmissor-Receptor.	13
2.1	Descrição da estrutura do neurônio.	15
2.2	Representação da sinapse elétrica e química	16
2.3	Impulso elétrico ao longo do axônio de um neurônio.	17
2.4	Potencial de ação ao longo de um axônio neuronal.	18
2.5	Primeira observação de EEG feito por Berger em 1929.	18
2.6	Representação do axônio em um circuito elétrico.	19
2.7	Modelos neuronais e sua eficiência computacional	21
2.8	Parâmetros do modelo de neurônio de Izhikevich.	23
2.9	Representação esquemática de duas áreas corticais.	24
3.1	Caracterização dos regimes AS e DS.	27
3.2	Séries temporais neuronais.	28
3.3	Distribuição de probabilidade de encontrar um neurônio excitatório na população (R).	29
3.4	Efeitos da heterogeneidade neuronal no período oscilatório de uma população.	30
3.5	Caracterização dos regimes dinâmicos apresentados pelas populações Trans- missora e Receptora com $g_E = 0,5$ nS e $g_I = 2,0$ nS.	31
3.6	Caracterização dos regimes dinâmicos apresentados pelas populações Trans- missora e Receptora com $g_E = 0,5$ nS e $g_I = 4,0$ nS.	32

3.7	Exemplos ilustrativos dos gráficos raster para todos os neurônios em cada regime dinâmico.	33
3.8	Tempo de atraso médio τ entre a população neuronal em função do parâmetro que controla a heterogeneidade neuronal X	34
3.9	Varredura do espaço de parâmetros.	35
3.10	Equilíbrio excitatório-inibitório para quatro neurônios.	36

SUMÁRIO

1	Introdução	10
1.1	Sincronização	10
1.2	Sincronização Atrasada	12
1.3	Sincronização Antecipada	13
1.4	Sincronização Antecipada no Cérebro	14
2	Modelos em neurociência computacional	15
2.1	Neurônios e sinapses	15
2.2	Modelo de neurônio de Hodgkin e Huxley	17
2.3	Modelo de neurônio de Izhikevich	20
2.4	Modelo de populações neuronais	23
3	Resultados	26
3.1	Caracterização dos regimes AS e DS	26
3.2	Heterogeneidade nos padrões de disparos dos neurônios	27
3.3	Efeitos da heterogeneidade neuronal em uma única população	28
3.4	Efeitos da heterogeneidade neuronal na dinâmica de populações acopladas unidirecionalmente	30
3.5	Equilíbrio entre excitação-inibição sináptica	36
4	Conclusões e Perspectivas	38
	Referências	46

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

1.1 Sincronização

O primeiro cientista a observar e descrever o fenômeno da sincronização foi Christiaan Huygens, no século XVII, através de um par de relógios de pêndulo pendurados em um suporte comum. Após observar tais relógios, ele percebeu que suas oscilações coincidiam e os pêndulos se moviam sempre com mesma frequência e em direções opostas. Portanto, os relógios haviam sincronizado [1]. Mais tarde, Eccles e Vincent acoplaram dois geradores com diferentes frequências e mostraram que o acoplamento forçou os sistemas a vibrar com uma frequência comum, ou seja, os dois geradores sincronizaram. Dessa maneira, podemos definir que a sincronização é como *um ajuste de ritmos de objetos oscilantes devido à sua fraca interação* [1]. Esse fenômeno de sincronização pode ser encontrado tanto entre objetos construídos pela humanidade (por exemplo, os relógios de pêndulo) como também na natureza.

Em 1979 o astrônomo e matemático francês Jean-Jacques Dortous de Mairan observou que as folhas da planta de feijão sincronizavam de formas diferentes, as folhas se moviam para cima durante o dia, formando um padrão, e para baixo durante a noite, formando outro padrão. Esse fenômeno acontecia mesmo colocando a planta em um quarto escuro, desde então vários experimentos são feitos em sistemas biológicos [1]. A sincronização pode ser um problema, quando não consideramos que o movimento conjunto pode alterar

as propriedades do sistema, como ocorreu com a ponte London Millennium Bridge, em Londres. O professor de engenharia Macdonald [2] descobriu que os passos dos pedestres podem sincronizar com a frequência natural de oscilação da ponte e aumentar sua amplitude de oscilação levando a instabilidades perigosas. Por este motivo, a ponte teve que ser interditada.

É possível observar a sincronização em populações de vaga-lumes, como foi observado e modelado por Mirollo e Strogatz [3]. Em que a única interação observada ocorria quando um vaga-lume via o lampejo de outro e respondia mudando o ritmo do seu lampejo para piscar mais próximo da fase do primeiro no ciclo seguinte. Para definir a sincronização do piscar dos vaga-lumes Ermentrout e Rinzel [4] sugeriram um modelo experimental que depende do ritmo de lampejo dos vaga-lumes e sua resposta a um estímulo externo, uma lanterna estimulava o piscar dos vaga-lumes. Vamos supor que $\theta = 0$ seja a fase do ritmo de piscar do vaga-lume que corresponde ao instante em que o lampejo é emitido. Considerando que quando não há estímulo externo a fase natural do vaga-lume é ω , sendo $\dot{\theta} = \omega$. Suponhamos que haja um estímulo periódico Ω , cuja fase satisfaça:

$$\dot{\Theta} = \Omega, \quad (1.1)$$

onde $\Theta = 0$ corresponde ao lampejo do estímulo. Quando o estímulo se encontra à frente do ciclo admitimos que o vaga-lume acelera o seu ritmo de forma a sincronizar com a lanterna. Porém, o lampejo do vaga-lume fica mais lento se a lanterna aumentar seu lampejo, considerando esses fatores foi proposto [5] o seguinte modelo:

$$\dot{\theta} = \omega + A \sin(\Theta - \theta), \quad (1.2)$$

em que A diz respeito à capacidade do vaga-lume modificar sua frequência. Para ver se os vaga-lumes e o estímulo externo assumem o mesmo período, fazemos $\phi = \Theta - \theta$, desta maneira vamos subtrair a Equação 1.2 da Equação 1.1:

$$\dot{\phi} = \dot{\Theta} - \dot{\theta} = \Omega - \omega - A \sin(\Theta - \theta) \quad (1.3)$$

onde obtemos a equação de um oscilador não linear. Fazendo uma adimensionalização da Equação 1.3 usando:

$$\tau = At, \quad \mu = \frac{\Omega - \omega}{A} \quad (1.4)$$

obtendo assim:

$$\phi' = \mu - \sin(\phi) \quad (1.5)$$

onde $\phi' = d\phi/d\tau$. Aqui μ mede a diferença de fase relativa entre os vaga-lumes e a lanterna. Quando $\mu = 0$, o vaga-lume e a lanterna piscam simultaneamente, $\Omega = \omega$, exibindo uma diferença de fase zero, ou seja, os vaga-lumes e a lanterna piscam numa mesma frequência e com a mesma fase. Se $0 < \mu < 1$, teremos $\Omega > \omega$, a lanterna pisca mais rápido que o vaga-lume, quando isso ocorre dizemos que o sistema vaga-lume e lanterna entram em um travamento de fase (*phase-locking* em inglês). Isso significa que o vaga-lume e a lanterna oscilam na mesma frequência, apesar do vaga-lume ficar com a fase atrasada. Para $\mu > 1$, o travamento de fase é perdido, e a diferença de fase aumenta indefinidamente num regime chamado deriva de fase (*phase-drift* em inglês). Se $\mu < 0$ o vaga-lume pode antecipar o lampejo da lanterna.

1.2 Sincronização Atrasada

Como visto na Seção anterior, quando a lanterna pisca mais rápido que o vaga-lume ocorre um travamento de fase, fazendo com que o lampejo do vaga-lume ocorra sempre após o piscar da lanterna. Quando isso ocorre, dizemos que o lampejo do vaga-lume atrasa, eles estão sincronizados, mas com um atraso de fase. Dessa forma podemos dizer que a sincronização atrasada (DS, do inglês *delayed synchronization*) pode ser observada em sistemas acoplados unidirecionalmente, e tem sido estudada em diversos problemas da física e da biologia como pode ser visto em [1]. Vamos definir dois sistemas acoplados unidirecionalmente, como no exemplo vaga-lumes e lanterna, a lanterna emite um lampejo e os vaga-lumes respondem emitindo seus lampejos naturais. Sendo $x(t)$ a função que descreve o lampejo da lanterna, que chamaremos de Transmissor (T) e $y(t)$ a função que descreve o lampejo dos vaga-lumes que chamaremos de Receptor (R).

A DS ocorre quando a atividade temporal do sistema R, $y(t)$, possui um atraso de fase, em relação a do sistema T, $x(t) = y(t + d)$. Este tipo de sincronização vem sendo muito estudado em circuitos eletrônicos, lasers [1, 6], sistemas biológicos como vaga-lumes [1] e populações neuronais [7, 8, 9, 6].

1.3 Sincronização Antecipada

Um tipo de sincronização contra-intuitiva foi mostrada por Voss [10] em 2000. Ele mostrou analítica e computacionalmente que dois sistemas dinâmicos idênticos acoplados unidirecionalmente em uma estrutura *Transmissor-Receptor*, em que o sistema Receptor está sujeito a uma retroalimentação atrasada e negativa t_d (Ver Fig. 1.1), pode exibir o fenômeno da Sincronização Antecipada (AS, do inglês Anticipated Synchronization). Os resultados numéricos apresentados por Voss, mostraram que a atividade futura do sistema Transmissor é antecipada pelo sistema Receptor, sendo esta uma solução robusta.

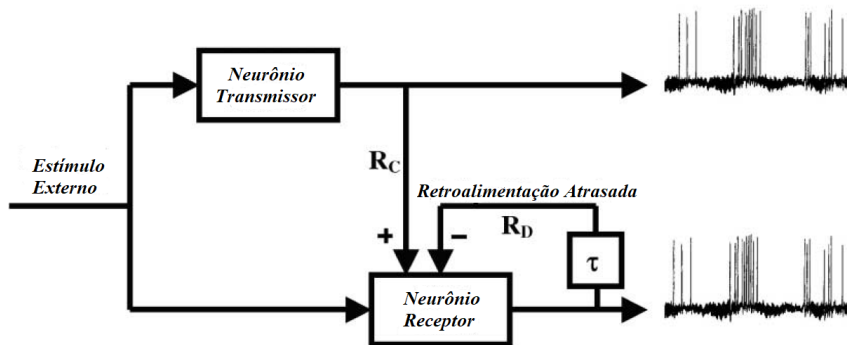


Fig. 1.1: Representação esquemática de dois sistemas acoplados unidirecionalmente na configuração Transmissor-Receptor. Imagem traduzida de Cizak et al. [11].

O modelo consiste em dois sistemas dinâmicos acoplados unidirecionalmente descritos pelas Equações [12]:

$$\dot{\mathbf{T}} = \mathbf{f}(\mathbf{T}(t)), \quad (1.6)$$

$$\dot{\mathbf{R}} = \mathbf{f}(\mathbf{R}(t)) + \mathbf{K}[\mathbf{T}(t) - \mathbf{R}(t - t_d)]. \quad (1.7)$$

A Equação 1.6 representa o sistema Transmissor ($x(t)$), e a Equação 1.7 representa o sistema Receptor ($y(t - d)$), K é uma matriz que representa um parâmetro de acoplamento. Uma solução estável para o sistema é $\mathbf{R}(t) = \mathbf{T}(t - t_d)$, esta solução caracteriza a situação contra-intuitiva em que o receptor lidera o emissor no tempo, que chamamos de AS. Isso significa que a atividade do receptor prediz a atividade do transmissor por um período de tempo t_d .

1.4 Sincronização Antecipada no Cérebro

Voss [10] sugeriu que a AS poderia ocorrer em sistemas neuronais. Diante disso, Ciszak et al. [11] mostraram em 2003 que a AS poderia ocorrer em circuitos neuronais, onde dois neurônios foram acoplados unidirecionalmente com uma retroalimentação atrasada e negativa, e o disparo do neurônio receptor antecipava o disparo do neurônio transmissor mesmo na presença de um ruído branco. Porém, nesses circuitos a retroalimentação atrasada e negativa não é biologicamente realista.

Em 2011, Matias e colaboradores [7] propuseram um modelo biologicamente plausível e mostraram que a AS poderia ser observada em sistemas neuronais. O modelo foi baseado em um mini circuito neuronal com sinapses químicas mediadas por uma inibição dinâmica através de um interneurônio. Este modelo foi simulado utilizando três neurônios do tipo Hodgkin-Huxley e apresentou tanto um regime de AS como um de DS e uma transição entre esses regimes, mediada pela força da sinapse inibitória. Em 2014, o mesmo grupo propôs um modelo em uma escala de populações neuronais [8], que pode ser comparado aos dados eletrofisiológicos obtidos de córtex sensorial e do córtex motor de um primata. Foi simulado duas regiões semelhantes unidirecionalmente acopladas, cada uma composta por 500 neurônios descritos pelo modelo Izhikevich [13]. Foram utilizadas análises espectrais de coerência, causalidade de Granger e diferença de fase para comparar os dados experimentais coletados enquanto o primata realizava tarefas do tipo GO/NO-GO com as séries temporais obtidas com o modelo teórico computacional. Os resultados mostraram que tanto as populações corticais simuladas como as experimentais exibiram sincronização com diferença de fase do tipo AS e DS. Mais recentemente, foi mostrado que a AS ocorre através de dois neurônios conectados unidirecionalmente mediados por uma autapse neuronal [14] e em humanos realizando tarefas do tipo GO/NO-GO, em que os sinais de EEG humanos podem exibir sincronização antecipada [15].

Neste trabalho, estudamos os efeitos globais na sincronização antecipada entre duas populações corticais quando variamos as propriedades dinâmicas dos neurônios que formam a rede cerebral. Simulamos a atividade elétrica de duas populações compostas de 500 neurônios cada e sinapses químicas. Os neurônios dessas populações são descritos pelo modelo de Izhikevich [13], como será exemplificado mais adiante.

CAPÍTULO 2

MODELOS EM NEUROCIÊNCIA COMPUTACIONAL

2.1 Neurônios e sinapses

O sistema nervoso humano é formado por aproximadamente 86 bilhões de neurônios [16]. Estes neurônios (Ver Fig. 2.1) são responsáveis, dentre outras coisas, pela condução do impulso nervoso através do corpo [17]. A conexão entre os neurônios é chamada sinapse.

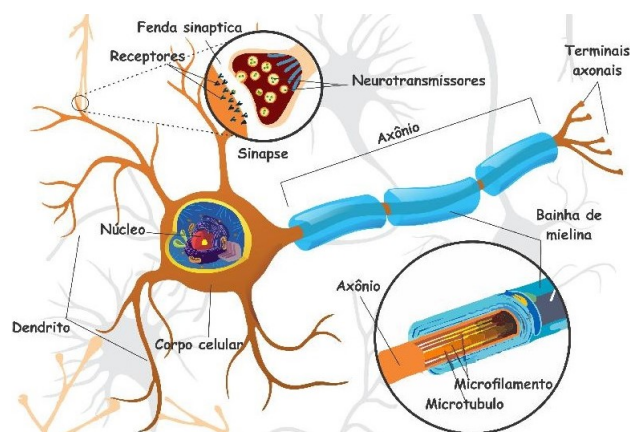


Fig. 2.1: No neurônio, geralmente, o impulso nervoso vem dos Dendritos, passa pelo Corpo celular e é conduzido pelo Axônio até os próximos neurônios ou fibras musculares, através dos terminais axonais. Nesses terminais, existem fendas sinápticas, que são responsáveis por liberarem neurotransmissores, desta maneira o impulso elétrico passa de um neurônio para outro. A bainha de Mielina contribui na condução desse impulso nervoso, aumentando sua velocidade. Imagem retirada de: neuro.ufabc.edu.br/blog/o-que-e-o-neuronio/.

As sinapses podem ser elétricas, que são as que ocorrem através dos impulsos elétricos, e químicas, que são as que ocorrem através de um mediador químico, chamado neurotransmissor. A maioria das sinapses que ocorrem no cérebro humano são químicas, as sinapses elétricas ocorrem sobretudo entre células da glia no ser humano e em invertebrados [17].

Sinapses elétricas (Ver Fig. 2.2-a) ocorrem através de impulsos elétricos nas junções comunicantes entre dois neurônios, semelhantes às junções cardíacas, que são estruturas que permitem a comunicação entre células através de conexinas. Essas junções permitem o livre fluxo de íons nos dois lados da membrana do neurônio. Já as sinapses químicas (Ver Fig. 2.2-b), ocorrem entre dois neurônios separados por uma fenda (conhecida como fenda sináptica), esses neurônios são conhecidos como neurônio pré-sináptico e pós-sináptico. Essa comunicação entre os neurônios ocorre através dos neurotransmissores e possui apenas um sentido de propagação.

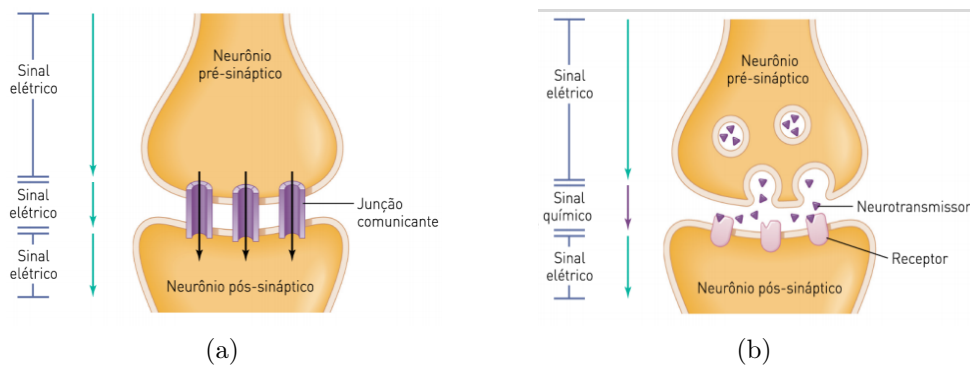


Fig. 2.2: Em (a) a sinapse elétrica permite a transferência direta da corrente iônica de uma célula para outra. Em (b) a sinapse química permite que o sinal de entrada seja transmitido quando um neurônio libera um neurotransmissor na fenda sináptica. Imagem obtida em: sinapsaprender.files.wordpress.com/2014/02/sinapses.png.

Na sinapse química o impulso elétrico vem do dendrito pré-sináptico, libera substâncias químicas (neurotransmissores) na fenda sináptica existente entre os neurônios pré e pós sinápticos. Os neurotransmissores, se conectam ao neurônio pós-sináptico, estimulando a abertura de canais iônicos e causando a propagação da informação através do neurônio pós-sináptico [17].

Os impulsos elétricos que variam no tempo ao longo da membrana neuronal são chamados de potenciais de ação. Os potenciais de ação são formados por correntes iônicas ao longo da membrana neuronal e são responsáveis pela propagação da informação em um neurônio. Os potenciais de ação estimulam a transmissão de informações de um neurônio para outro ou para um nervo. O impulso transportado através da troca de íons

da membrana normalmente é propagado em um único sentido (Ver Fig. 2.3) [18, 19].

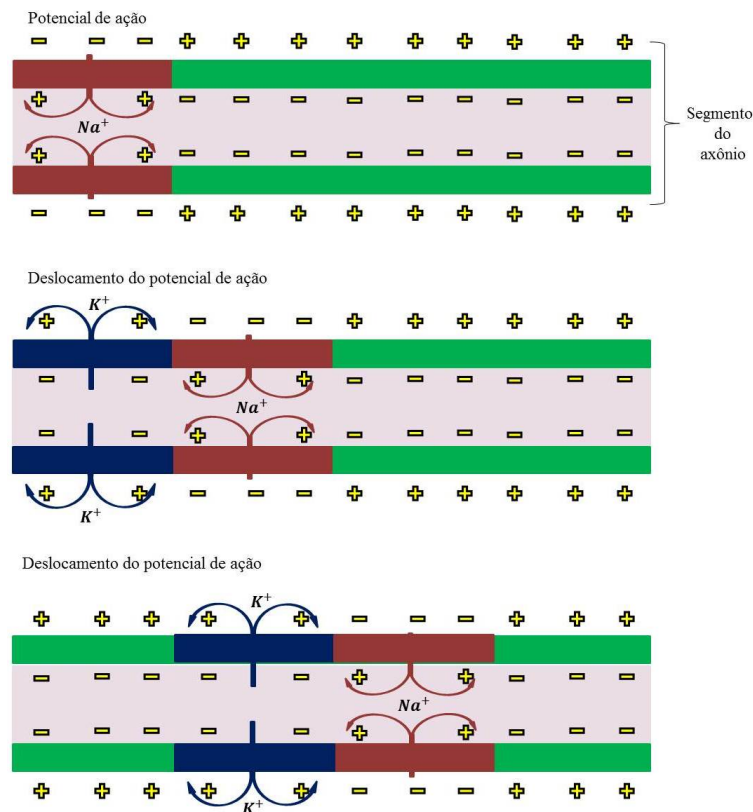


Fig. 2.3: Impulso elétrico ao longo do axônio de um neurônio. Imagem adaptada de: www.sobiologia.com.br/conteudos/FisiologiaAnimal/nervoso4.php.

A troca de íons na membrana produz impulsos elétricos que podem ser gerados de duas maneiras distintas: através de sinapses excitatórias, que transportam íons positivos para dentro (Na^+) do neurônio, ou de sinapses inibitórias, que transportam íons negativos (Cl^-) para dentro ou íons positivos (K^+) para fora do neurônio, como mostra a Fig. (2.3) [19]. O potencial de ação pode ser gerado por diferentes estímulos internos e externos, que, quando iniciados, geram uma cadeia de eventos. A entrada de sódio (Na^+) nos canais iônicos através do estímulo, despolariza a membrana, tornando-a menos negativa. Esta despolarização é chamada de potencial gerador, a qual se alcançar um nível crítico, irá gerar o potencial de ação, que é denominado limiar (Ver Fig. 2.4) [17, 18].

2.2 Modelo de neurônio de Hodgkin e Huxley

Os sinais elétricos gerados pelos nervos do músculo foram medidos por Carlo Matteucci e Emil Du Bois-Reymond no século XIX, onde utilizaram um galvanômetro e estabeleceram o conceito de fisiologia. Em 1875 Richard Caton, cientista inglês, registrou pela

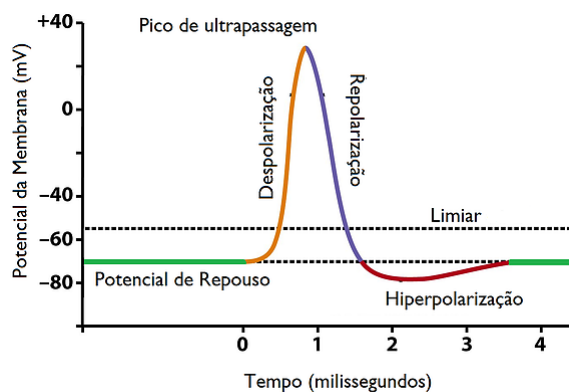


Fig. 2.4: Potencial de ação ao longo de um axônio neuronal. Imagem adaptada de: [neuroibb.wixsite.com/brainy/potencial – de – ao](http://neuroibb.wixsite.com/brainy/potencial-de-ao).

primeira vez a atividade cerebral através de sinais elétricos. Desde então o termo EEG (Eletroencefalografia) é utilizado para indicar a atividade elétrica neuronal do cérebro [18].

Os primeiros registros em papel da eletroencefalografia (EEG) foram realizados no início do século XX. Hans Berger realizou estudos em humanos por volta de 1920, e seu primeiro registro em papel fotográfico da atividade cerebral humana (Ver Fig. 2.5) foi realizado em 1929, tendo duração de aproximadamente 3 minutos [18].

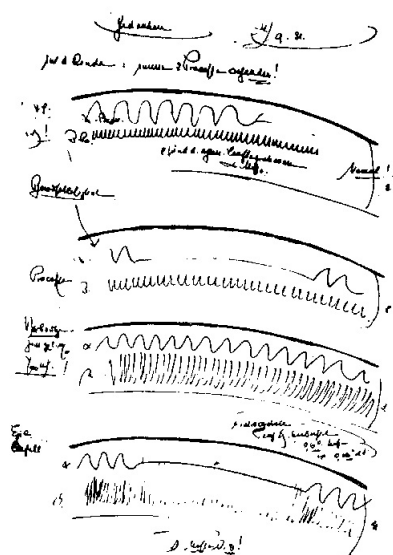


Fig. 2.5: Primeira observação de EEG feito por Berger em 1929. Imagem obtida em: www.cerebromente.org.br/n19/history/bergerannotations.gif.

Contudo, não era possível descrever matematicamente como a informação era transportada de um neurônio para outro. Foi então que em 1952, os pesquisadores Hodgkin e Huxley [20] e Eccles conseguiram medir a atividade elétrica de um neurônio gigante da lula. Eles descreveram como os íons são transportados através da célula neuronal, e

receberam o prêmio Nobel de 1963 em fisiologia e medicina [21, 20] por essa descrição. O potencial de membrana, pode ser definido como a diferença entre os potenciais intracelular e extracelular. A corrente total da membrana é descrita por Hodgkin e Huxley como sendo a soma das correntes iônicas e capacitiva:

$$I_m(t) = I_{\text{iônico}}(t) + C_m \frac{dV(t)}{dt} \quad (2.1)$$

C_m é a capacitância da membrana. E após realizarem vários experimentos, eles concluíram que [21, 20]:

1. O potencial de membrana envolve duas principais condutâncias dependentes da voltagem, G_{Na} e G_K , independentes uma da outra, e uma terceira condutância chamada condutância de vazamento G_m , essa última não depende do potencial de membrana. O fluxo de corrente iônica é dado pela soma de uma corrente de sódio, uma corrente de potássio e uma de vazamento:

$$I_{\text{iônico}}(t) = I_{Na} + I_K + I_{\text{vazamento}} \quad (2.2)$$

2. As correntes iônicas estão relacionadas ao potencial de condução através da Lei de Ohm, (Equação 2.3), e o potencial de reversão iônico E_i é dado pela Equação de Nernst's, dessa maneira podemos usar o circuito equivalente (Ver Fig. 2.6) para descrever a membrana axonal:

$$I_i(t) = G_i(V(t), t)(V(t) - E_i) \quad (2.3)$$

3. Cada uma das duas condutâncias iônicas é expressa como uma condutância máxima,

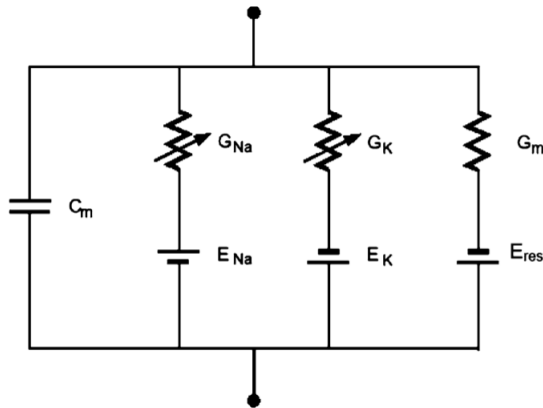


Fig. 2.6: Representação do axônio em um circuito elétrico. C_m é a capacitância da membrana, $G_m = 1/R_m$ é a condutância de vazamento. Imagem obtida em [22].

\bar{G}_{Na} e \bar{G}_K , multiplicada por um coeficiente numérico que representa a fração da condutância máxima dos canais abertos. Estes canais podem estar em dois estados: abertos e fechados. Quando estes canais estão abertos, falamos que há uma ativação da célula, e quando estão fechados há uma inativação da célula.

Para analisar os canais iônicos da membrana axonal da lula, Hodgkin e Huxley realizaram variados experimentos [20] e propuseram um modelo completo [21] baseado em uma equação diferencial não-linear capaz de descrever todas as correntes iônicas que fluem através da membrana neuronal gigante da lula:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \bar{G}_{Na} m^3 h (E_{Na} - V) + \bar{G}_K n^4 (E_K - V) + G_m (V_{rest} - V) + I_{inj}(t), \quad (2.4)$$

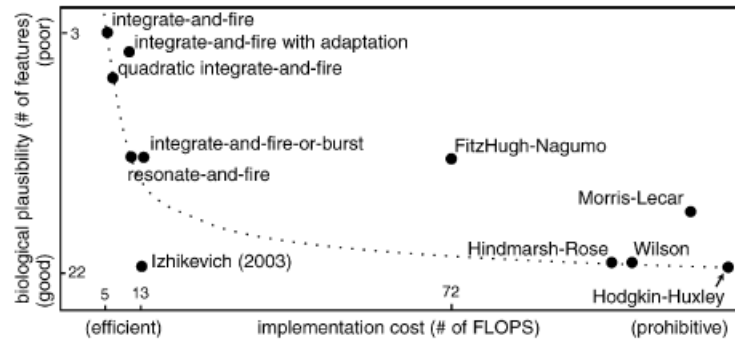
$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V)(1 - x) - \beta_x(V)x, \quad (2.5)$$

onde $I_{inj}(t)$ é a corrente injetada por meio de um eletrodo intracelular. $x \in \{h, m, n\}$, em que a equação para m representa a dinâmica de ativação do sódio, n do potássio e h é a dinâmica de inativação do sódio. \bar{G}_{Na} é a condutância máxima de sódio e E_{Na} é o potencial de reversão do sódio. \bar{G}_K é a condutância máxima do potássio e E_K é o potencial de reversão do potássio [21].

Através das pesquisas realizadas por Hodgkin e Huxley foi possível que diversos pesquisadores até os dias atuais elaborassem variadas modelagens computacionais biologicamente plausíveis, sendo assim possível simular a atividade elétrica neuronal de animais e humanos computacionalmente [13]. Outros modelos neuronais foram propostos desde então. Alguns modelos, no entanto são mais eficientes computacionalmente do que outros, como podemos observar na tabela feita por Izhikevich em 2004 (Fig. 2.7). A escolha do modelo a ser utilizado depende muito do questionamento científico que se quer responder.

2.3 Modelo de neurônio de Izhikevich

O modelo de Izhikevich [23] tem sido amplamente utilizado para descrever o comportamento de neurônios corticais. Por um lado, por se tratar de um modelo com apenas duas equações diferenciais sua eficiência computacional é bastante alta. Por outro lado, ainda que cada termo do modelo não possa ser associado a um canal iônico específico como no



Models	biophysically meaningful	tonic spiking	phasic spiking	tonic bursting	phasic bursting	mixed mode	spike frequency adaptation	class 1 excitable	class 2 excitable	spike latency	subthreshold oscillations	resonator	integrator	rebound spike	rebound burst	threshold variability	bistability	DAP	accommodation	inhibitor-induced spiking	inhibitor-induced bursting	chaos	# of FLOPS
integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
integrate-and-fire with adapt.	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	10
integrate-and-fire-or-burst	-	+	+		+	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-		13
resonate-and-fire	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	10
quadratic integrate-and-fire	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	7
Izhikevich (2003)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	13
FitzHugh-Nagumo	-	+	+	-		-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	72
Hindmarsh-Rose	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+		120
Morris-Lecar	+	+	+	-		-	-	+	+	+	+	+	+	+		+	+	-	+	+	-	-	600
Wilson	-	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+				180
Hodgkin-Huxley	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	1200

Fig. 2.7: Comparação realizada entre o número de características neuronais que podem ser simuladas e sua eficiência computacional realizada por Izhikevich [13].

caso do neurônio de Hodgkin e Huxley, alterando os parâmetros do modelo é possível obter diferentes tipos de disparos neuronais observados experimentalmente. Sendo assim, uma população de neurônios de Izhikevich pode apresentar heterogeneidade nos tipos de disparos do neurônio se garantirmos que cada neurônio dessa população possui um valor de parâmetro diferente dos outros.

Em uma população de neurônios é possível notar que o modelo de Izhikevich tem um excelente ganho computacional quando comparado com o modelo de Hodgkin-Huxley, pois as equações diferenciais que descrevem a atividade neuronal do modelo de Hodgkin-Huxley levam um tempo maior de interação computacional para serem simuladas. Utilizando o modelo de Izhikevich, é possível simular computacionalmente milhares de neurônios

corticais em tempo real ($1ms$), o que não é possível utilizando o modelo de Hodgkin-Huxley como pode ser observado na Fig. 2.7.

As equações que descrevem o modelo de Izhikevich são da forma:

$$\frac{dv}{dt} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + \sum_x I_x, \quad (2.6)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u), \quad (2.7)$$

onde v é o potencial de membrana e u a variável de recuperação que responde pelas correntes iônicas (ativação de K^+ e inativação de Na^+). I_x são as correntes sinápticas fornecidas pela interação com outros neurônios e entradas externas. Se $v \geq 30$ mV, v é redefinido para c e u para $u + d$. Quando v dispara maior que 30, ele é redefinido para 30, para que todos os picos tenham magnitudes iguais. Dependendo dos parâmetros a , b , c e d , cada neurônio da população responde de forma diferente quando uma corrente constante é aplicada, como pode ser observado na Fig. 2.8.

Neste trabalho estudamos os efeitos da variabilidade neuronal na população receptora (R), onde foram usados diferentes valores de (c, d) para os neurônios excitatórios em R:

$$c = -55 - X + [(5 + X)\sigma^2] - [(10 - X)\sigma^2] \quad (2.8)$$

$$d = 4 + Y - [(2 + Y)\sigma^2] + [(4 - Y)\sigma^2] \quad (2.9)$$

onde σ é uma variável uniformemente distribuída no intervalo $[0, 1]$. Usamos $Y = 2X/5$ para garantir que a distribuição do tipo neuronal escolhido está ao longo da linha mudando de disparos regulares (RS, $c = -65$ e $d = 8$) para chattering (CH, $c = -50$ e $d = 2$) via bursting intrínseco (IB, $c = -55$ e $d = 4$) (essa passagem pode ser visualizada na Fig. 2.8). O modelo de Izhikevich [23] usado neste trabalho é o modelo mais simples que pode reproduzir os vários tipos de comportamento neuronal e consiste em apenas duas equações, possuindo apenas um termo não linear v^2 .

A medida que variamos X de -5 a 10 , a quantidade de neurônios de cada tipo na população (R) muda conforme será mostrado no próximo capítulo. Variamos X ao longo da pesquisa para mostrar como a heterogeneidade pode afetar as relações de fase entre as

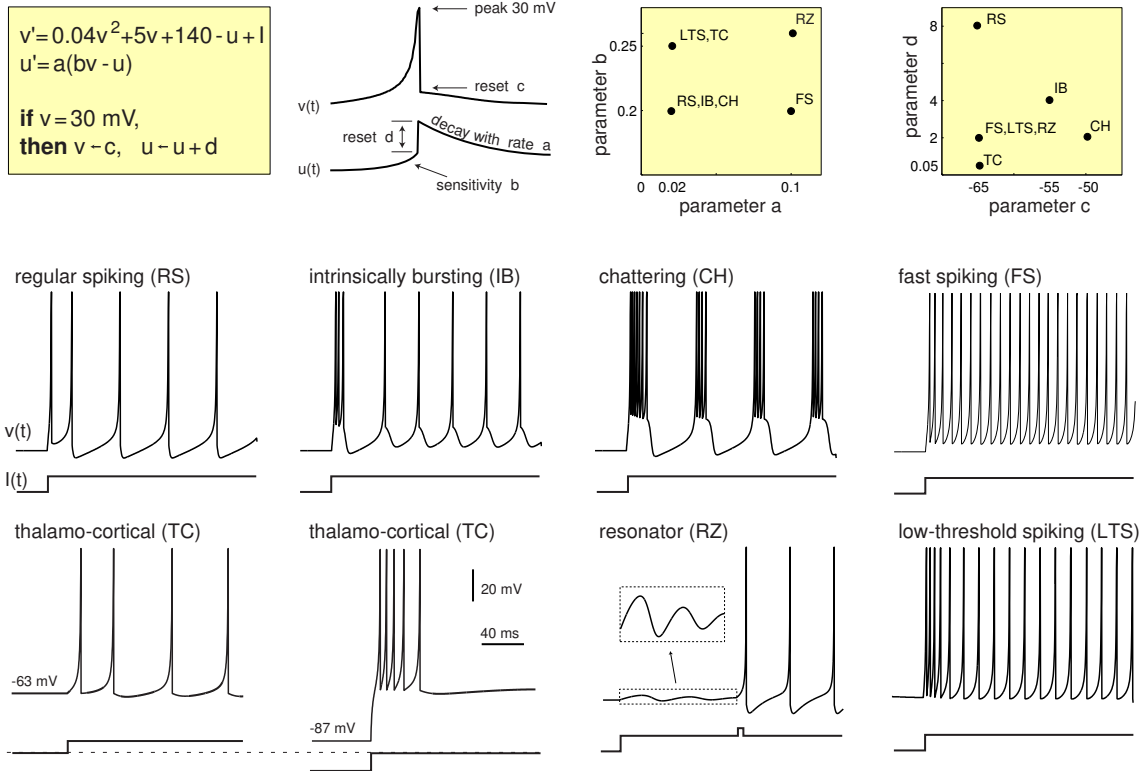


Fig. 2.8: Parâmetros do modelo de Izhikevich que determinam os diferentes padrões de disparos possíveis dos neurônios. Se mantivermos fixos $(a, b) = (0.02, 0.2)$, a resposta do neurônio dependerá de uma corrente constante aplicada e dos parâmetros de (c, d) . Para $(c, d) = (65, 8)$ o neurônio apresenta disparos regulares (RS), para $(c, d) = (55, 4)$ é do tipo intrinsically bursting (IB), e para $(c, d) = (50, 2)$ o neurônio é do tipo chattering (CH). Imagem obtida em: www.izhikevich.org.

duas populações. Exemplos ilustrativos de disparos neuronais incorporados na população neuronal, mas com parâmetros diferentes, são mostrados na Fig. 3.2. As equações foram integradas com o método de Euler em um intervalo de tempo de 0,05 ms.

2.4 Modelo de populações neuronais

Neste trabalho estudamos duas populações corticais acopladas em uma configuração Transmissor-Receptor, conforme a Fig. 2.9, onde a população Transmissora é composta por 500 neurônios (sendo 80% deles excitatórios e 20% inibitórios), a população Receptora é composta por 400 neurônios excitatórios, todos eles descritos pelas Equações 2.6 e 2.7. Ambas as populações têm heterogeneidade neuronal, mas para a população do receptor (R), variamos a distribuição dos parâmetros que determinam os padrões de disparo neuronal. O *feedback* inibitório é controlado pela condutância sináptica g_I em R, enquanto o acoplamento emissor-receptor é determinado por condutâncias sinápticas

excitatórias com g_E .

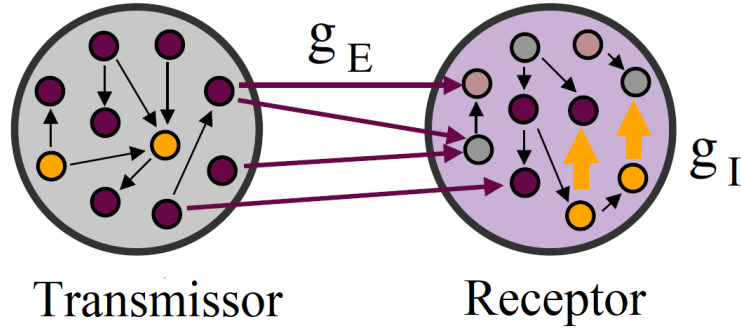


Fig. 2.9: Representação esquemática de duas áreas corticais, compostas por centenas de tipos de disparos de neurônios e sinapses químicas, acopladas em uma configuração transmissor-receptor. Os neurônios excitatórios/inibitórios são representados por unidades roxas/amarelas.

Como visto na Seção 2.1 os neurônios transportam a informação através das sinapses, em nosso modelo as conexões entre os neurônios em cada população são definidas como sinapses químicas excitatórias e inibitórias rápidas, unidirecionais mediadas por AMPA e GABA_A. AMPA são receptores neuronais responsáveis pela maior parte da transmissão excitatória rápida, GABA_A são uma sub classe de receptores responsáveis por mediar os efeitos do ácido gama-aminobutírico (GABA), possuindo uma cinética de transmissão relativamente rápida. As correntes sinápticas são dadas por:

$$I_x = g_x r_x (v - V_x), \quad (2.10)$$

onde $x = E, I$ (excitatório e inibitório mediado por AMPA e GABA_A, respectivamente), $V_E = 0$ mV, $V_I = -65$ mV, g_x é a força máxima de condutância sináptica e r_x é a fração de receptores sinápticos ligados, cuja dinâmica é dada por:

$$\tau_x \frac{dr_x}{dt} = -r_x + D \sum_k \delta(t - t_k), \quad (2.11)$$

onde a soma de k representa disparos pré-sinápticos t_k . D é fixado, sem perda de generalidade, igual a 0,05. Os decaimentos de tempo são $\tau_E = 5,26$ ms $\tau_I = 5,6$ ms. Cada neurônio está sujeito a um trem de disparo ruidoso independente descrito por uma distribuição de Poisson com taxa R . A entrada imita sinapses excitatórias (com condutâncias g_P) de n neurônios pré-sinápticos externos à população, cada um aumentando com uma taxa de Poisson R/n que, juntamente com uma corrente externa constante I_c ,

determina a frequência principal do potencial médio de membrana de cada população. Salvo indicação contrária, empregamos $R = 2.400$ Hz e $I_c = 0$.

A conectividade dentro de cada população atinge aleatoriamente 10% dos neurônios, com condutâncias excitatórias definidas em $g_E^T = g_E^R = 0,5$ nS. As condutâncias inibitórias são fixadas na população emissora $g_I^T = 4,0$ nS e g_I na população receptora varia ao longo do estudo (ver Fig. 2.9). Cada neurônio na população (R) recebe 20 sinapses rápidas (com condutância g_E) de neurônios excitatórios aleatórios da população (T). Vale enfatizar que para analisar o equilíbrio excitação-inibição em cada neurônio, usamos $G_x = g_x r_x$ como a condutância sináptica efetiva em cada passo de tempo, que é uma fração do valor máximo possível de g_x .

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

Neste capítulo, apresentamos os resultados obtidos através das simulações computacionais de duas populações de neurônios corticais unidirecionalmente acopladas. O foco do estudo foi encontrar a dependência das relações de fase entre as populações com a heterogeneidade dos neurônios. Ou seja, analisamos como a dinâmica das populações muda a medida que variamos a proporção dos diferentes tipos de neurônios que compõem a população receptora. Conseguimos mostrar que variando as propriedades locais dos neurônios e o peso das sinapses inibitórias, o sistema apresenta os regimes de DS e AS e uma transição de um para o outro. Mostramos ainda que essa transição pode ocorrer através de um regime de sincronização com diferença de fase zero, ou através de um regime de bi-estabilidade de fase, em que o sistema se encontra ora em AS, ora em DS. Os resultados apresentados aqui foram publicados na revista *Physical Review E* e o artigo se encontra no apêndice.

3.1 Caracterização dos regimes AS e DS

Os regimes de AS e DS podem ser caracterizados utilizando a média $\langle V \rangle$ do potencial de membrana de todos os neurônios de cada população. Dessa maneira, em nossa simulação, consideramos que o potencial de membrana médio V_x ($x = T, R$) de cada população é uma aproximação do LFP (do inglês *local field potential*, ou potencial de campo local) medido em dados reais. Visto que o potencial médio é bastante ruidoso, realizamos uma

suavização do sinal dentro de uma janela deslizante de largura 5 – 8 ms para podermos extrair os tempos de ativação máxima $\{t_i^x\}$ (onde i indexa o pico da atividade) em cada oscilação. O período de uma dada população em cada ciclo é, portanto, $T_i^x \equiv t_{i+1}^x - t_i^x$. Para uma série de tempo suficientemente longa, calculamos o período médio T_x e sua variância.

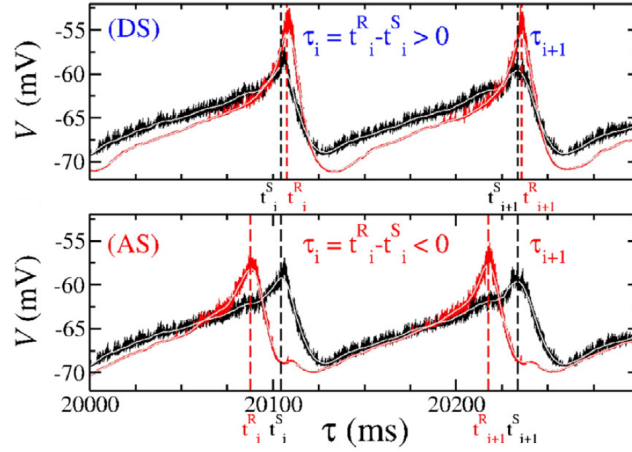


Fig. 3.1: Potencial de membrana médio $\langle V \rangle$ da população Transmissora (preto) e Receptora (vermelho) nos regimes DS (superior) e AS (inferior). Imagem retirada de: MATIAS et al., 2014.

De forma semelhante, calculamos o tempo de atraso entre os picos das duas populações em cada ciclo como: $\tau_i = t_i^R - t_i^T$. Um exemplo de DS e um de AS pode ser visualizado na Fig. 3.1. Então, se τ_i obedece uma distribuição unimodal, calculamos τ como o valor médio de τ_i e σ_τ como sua variância. Se o período das duas populações é suficientemente próximo $T_T \approx T_R$, e τ independente das condições iniciais, as populações estão sincronizadas em um regime de travamento de fase. Usamos indistintamente o termo diferença de fase ou tempo de atraso, pois, sempre é possível associar ambos: $\phi_i = 2\pi\tau_i/T_T$. Em todos esses cálculos, descartamos um tempo transiente nas simulações.

3.2 Heterogeneidade nos padrões de disparos dos neurônios

Como dito na Seção 2.3, variando os parâmetros a , b , c e d , cada neurônio da população exibirá um padrão de disparo quando uma corrente constante for aplicada. Izhikevich [24] mostrou que seu modelo poderia reproduzir diferentes tipos de padrões como pode ser observado na Fig. 2.8.

Alterando X estamos alterando a distribuição dos parâmetros c e d das Equações 2.8 e 2.9, e conseqüentemente, conseguimos mostrar a heterogeneidade neuronal que foi inserida na nossa rede. Na Fig. 3.2, é possível observar três séries temporais para diferentes tipos de neurônios em uma mesma simulação (com $X = 2$), e assim, nota-se que os neurônios apresentam diferentes tipos de disparos dependendo dos parâmetros c e d .

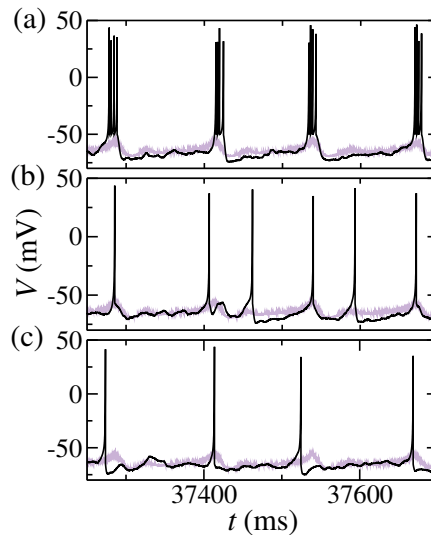


Fig. 3.2: Três séries temporais neuronais exemplares para ilustrar a heterogeneidade neuronal inserida na rede. Padrão de disparo durante a atividade oscilatória de (a) um neurônio do tipo *chattering* (CH, $c = -50, 4$), (b) um neurônio do tipo *intrinsically bursting* (IB, $c = -56, 9$), e (c) um neurônio de pico regular (RS, $c = -64, 9$). A linha roxa mostra a atividade média de todos os neurônios na mesma população (para $X = 2$ e $g_I = 2, 0$ nS fixos).

À medida que modificamos o valor de X usado nas simulações, modificamos a quantidade de neurônios com diferentes valores do parâmetro d . Assim, obtemos diferentes distribuições de probabilidades de encontrar distintos tipos de disparo, para diferentes valores X , como mostra a Fig. 3.3.

3.3 Efeitos da heterogeneidade neuronal em uma única população

Para estudar o efeito da heterogeneidade neuronal nas propriedades oscilatórias de apenas uma população, analisamos o caso desacoplado ($g_E = 0$). A população Transmissora, que tem uma distribuição fixa de tipos de neurônios, oscila com um período médio $T_T = 130$ ms. A medida que mudamos a distribuição dos tipos de disparos neuronais da população

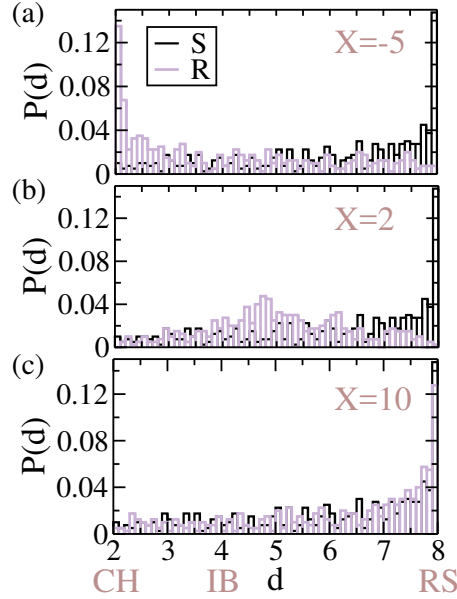


Fig. 3.3: Distribuição de probabilidade de encontrar um neurônio excitatório na população (R) com o parâmetro do modelo d , que determina seu disparo de pico padrão (veja Equações 2.8 e 2.8). (a) Para $X = -5$ é muito provável encontrar $d = 2$ (e consequentemente $c = -50$), o que garante que haja mais neurônios do tipo *chattering* (CH) na população do que outros tipos de neurônios. (b) Para $X = 2$, a distribuição de d tem um pico em torno de $d = 5$ e há mais neurônios do tipo *intrinsically bursting* (IB, $d = 4$ e $c = -55$) do que outros tipos. (c) Para $X = 10$, a maioria dos neurônios tem disparos regulares (RS, $d = 8$ e $c = -65$).

receptora, variando X na Equação 2.8, o período oscilatório de R varia de mais de 150 ms a menos de 120 ms (ver Fig. 3.4 para dois valores diferentes de inibição: $g_I = 2,0$ nS e $g_I = 4,0$ nS). Uma diminuição no número de neurônios do tipo *chattering* junto com um aumento no número de neurônios do tipo *intrinsically bursting* facilita oscilações mais rápidas.

Isso significa que podemos controlar a dinâmica interna da população alterando as propriedades locais dos neurônios. Em particular, podemos garantir que o receptor oscile mais rapidamente, mantendo o equilíbrio de excitação-inibição já que não alteramos os parâmetros sinápticos, e alterando apenas X . Vale ressaltar que o equilíbrio E/I tem sido amplamente relacionado à dinâmica da rede, processamento de informações no sistema nervoso e disfunção social (Exemplo: marginalidade.) [25, 26, 27]. Além disso, em estudos anteriores de antecipação, o equilíbrio E/I não estava garantido visto que nesses trabalhos a dinâmica interna do receptor é determinada pela condutância das sinapses inibitórias internas ou das sinapses excitatórias representando o ruído externo [28, 29].

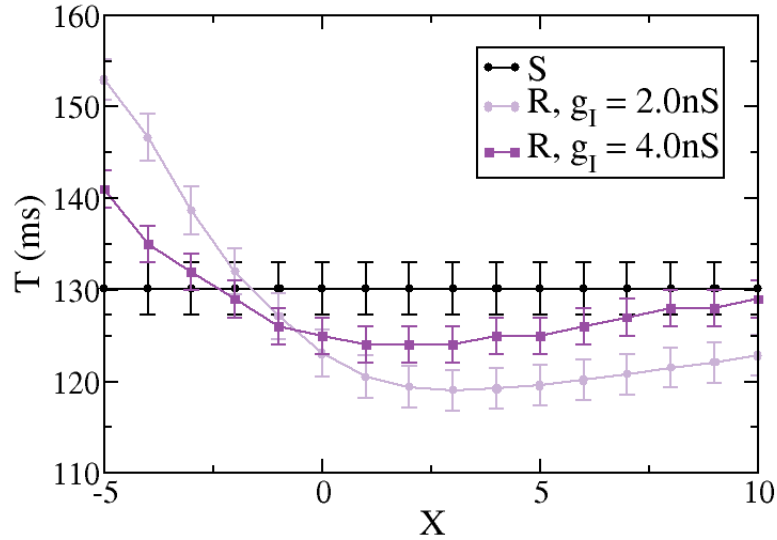


Fig. 3.4: Efeitos da heterogeneidade neuronal no período oscilatório de uma população. As populações (T) e (R) são desacopladas ($g_E = 0 \text{ nS}$) e mudando X , mudamos apenas os parâmetros neuronais c e d dos neurônios na população (R) (ver Equações 2.8 e 2.9). O período oscilatório de (R) depende tanto da inibição quanto do parâmetro de variabilidade neuronal X .

3.4 Efeitos da heterogeneidade neuronal na dinâmica de populações acopladas unidirecionalmente

As propriedades da oscilação livre (ou *free-running* em inglês, $g_E = 0$) de cada população podem influenciar os padrões de sincronização entre elas quando ativam o acoplamento transmissor-receptor ($g_E > 0$) [28, 14, 30]. De fato, para $g_E = 0,5 \text{ nS}$ e $g_I = 2,0 \text{ nS}$, o sistema pode exibir três regimes diferentes dependendo de X . Exemplos ilustrativos dessas dinâmicas são mostrados nas Figs. 3.5 e 3.6.

Para $X = -5$ (mais neurônios CH, Fig. 3.3 e Fig. 3.2 (a)) o sistema apresenta o regime usual de travamento de fase com tempo médio positivo atraso $\tau = 13 \text{ ms}$. Isso significa que um pico do potencial médio de membrana da população do emissor é seguido por um pico do receptor. Portanto, o atraso de tempo em cada ciclo τ_i é positivo e flutua em torno de um valor médio bem definido (consulte a coluna da esquerda na Fig. 3.5 e Fig. 3.6).

Para $X = 10$ (mais neurônios RS, como mostrado na Fig. 3.3 (c) e Fig. 3.2 (c)) um pico do Transmissor é, para a maioria dos ciclos, precedidos por um pico do receptor ($\tau_i < 0$) e, conseqüentemente, o tempo de atraso médio é negativo (veja a coluna da direita

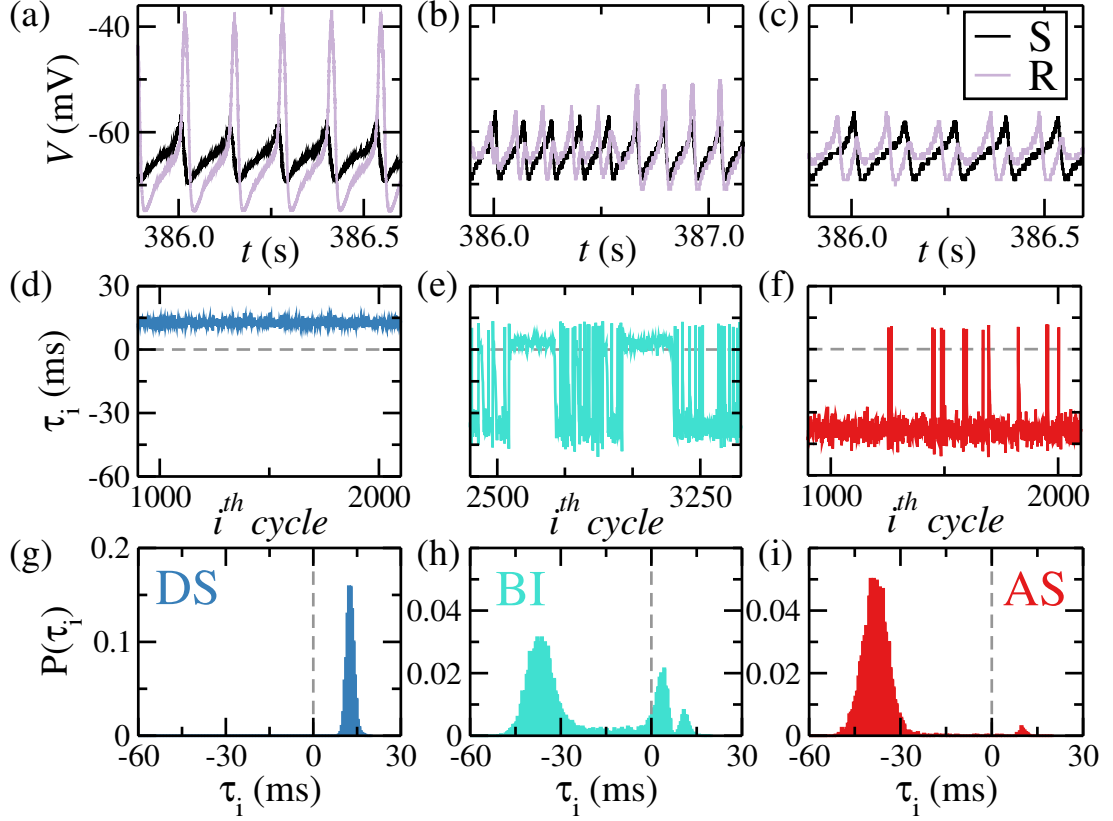


Fig. 3.5: Caracterizando os três diferentes regimes dinâmicos exibidos pelas duas populações neuronais dependendo do parâmetro X que controla a variabilidade do pico neuronal. Existem dois regimes de travamento de fase possível: sincronização atrasada (DS, $X = -5$) e sincronização antecipada (AS, $X = 10$), bem como um regime biestável em relação às diferenças de fase (BI, $X = 2$). (a) - (c) Séries temporais para populações de emissor e receptor. (d) - (f) Tempo de atraso τ_i por ciclo. (g) - (i) Distribuição de probabilidade de atrasos. (g) A distribuição unimodal com média positiva caracteriza DS, enquanto (i) a média negativa representa AS. (h) A distribuição bimodal juntamente com uma alternância entre os ciclos de DS seguidos aleatoriamente por ciclos de AS caracterizam a biestabilidade de fase. As condutâncias sinápticas são mantidas fixas: $g_E = 0,5$ nS e $g_I = 2,0$ nS.

na Fig. 3.5 e Fig. 3.6). Isso caracteriza o regime de sincronização antecipada (AS, com tempo de atraso médio $\tau = -39$ ms e $\tau = -15$ ms para estes exemplos, respectivamente.) [8, 28, 29]. Este regime contra-intuitivo explica a influência unidirecional observada com diferença de fase negativa verificada em dados de macacos LFP [31, 32, 8] bem como em EEG humano [15]. Além disso, o AS pode estar possivelmente relacionado à curta latência comumente relatada em sistemas visuais [33, 34, 35, 36, 37, 38], circuitos olfativos [39], cérebro de pássaros canoros [30] e percepção humana [40, 41].

Para valores intermediários de X ($X = 2$, por exemplo, veja a Fig. 3.3 (b) e Fig. 3.2 (b)) o sistema exibe um biestabilidade de fase entre esses dois regimes de travamento de

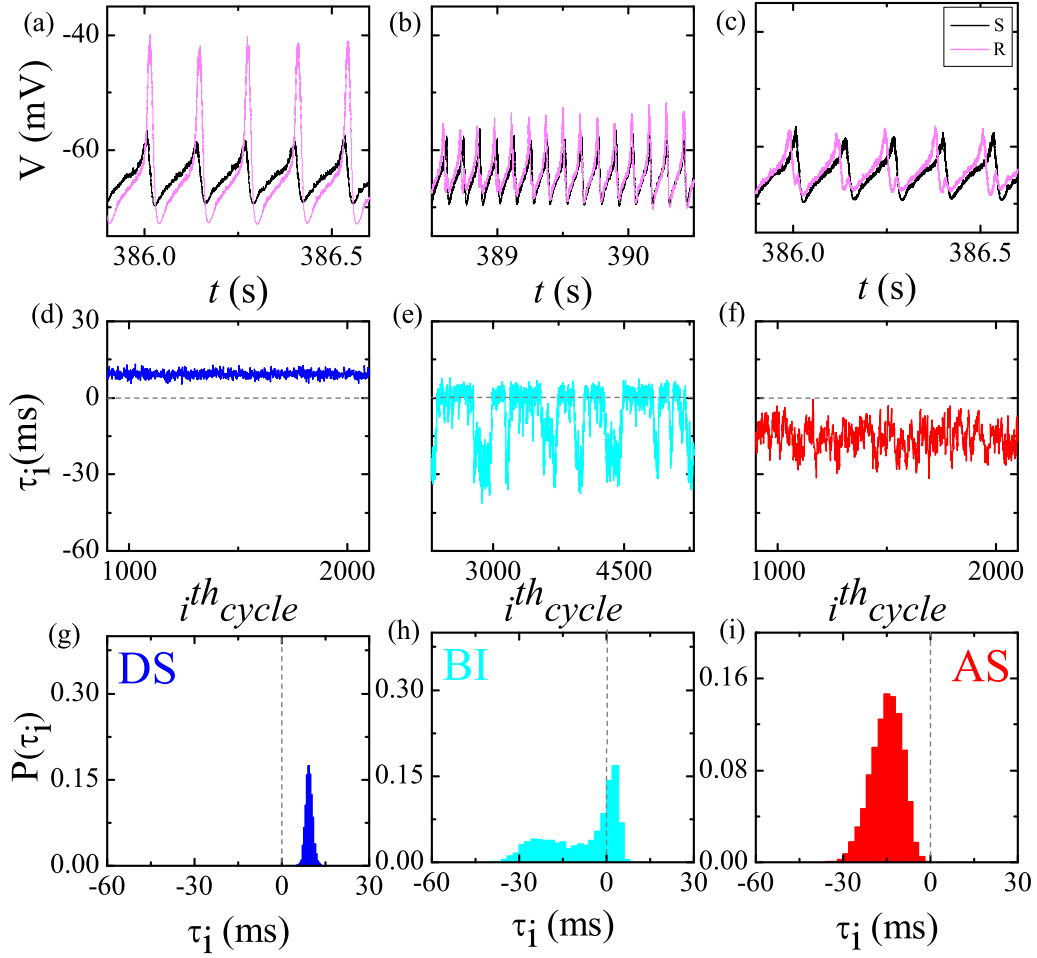


Fig. 3.6: Existem dois regimes de travamento de fase possível: sincronização atrasada (DS, $X = -5$) e sincronização antecipada (AS, $X = 10$), bem como um regime biestável em relação às diferenças de fase (BI, $X = 0$). (a) - (c) Séries temporais para populações de emissor e receptor. (d) - (f) Atraso de tempo τ_i por ciclo. (g) - (i) Distribuição de probabilidade de atrasos. (g) A distribuição unimodal com média positiva caracteriza DS, enquanto (i) a média negativa representa AS. (h) A distribuição bimodal juntamente com uma alternância entre os ciclos de DS seguidos aleatoriamente por ciclos de AS caracterizam a biestabilidade de fase. As condutâncias sinápticas são mantidas fixas: $g_E = 0,5$ nS e $g_I = 4,0$ nS.

fase possível: DS e AS. A atividade alterna alguns períodos de DS eventualmente seguidos por alguns períodos de AS. Em outras palavras, o retardo de tempo τ_i é positivo para alguns ciclos, com valor médio e desvio padrão bem definido (próximo a 4,5 ms neste caso, e 1 ms para $X=0$ na Fig. 3.6 - (g)), que é semelhante a um regime de DS para uma determinada quantidade de períodos. Em seguida, o sistema alterna aleatoriamente para diferentes dinâmicas em que τ_i é negativo durante alguns outros ciclos (o tempo de atraso médio é próximo a -36 ms para o conjunto de parâmetros na Fig. 3.5 (b), (e) e (h) e a -18 ms para o conjunto de parâmetros na Fig. 3.6 (b), (e) e (h)). Portanto, nestes

regimes, o sistema não pode ser simplesmente caracterizado pelo atraso médio τ .

Uma biestabilidade de fase entre AS e DS foi relatada anteriormente para valores muito pequenos de inibição [29]. Foi proposto que esta biestabilidade de fase poderia ser um modelo plausível para diferenças na sincronização de fase de dados MEG durante a percepção biestável [42]. Kosem et al. [42] mostraram que, quando os participantes ouvem sequências de fala biestáveis (ou ambíguas), isso poderia ser percebido como duas sequências de palavras distintas repetidas ao longo do tempo, suas gravações de Magnetoencefalografia (MEG) apresentam diferenças de fase relacionadas à sequência que estão percebendo. Portanto, propomos que esta fase-biestabilidade também pode ser promovida pela variabilidade neuronal em regiões corticais.

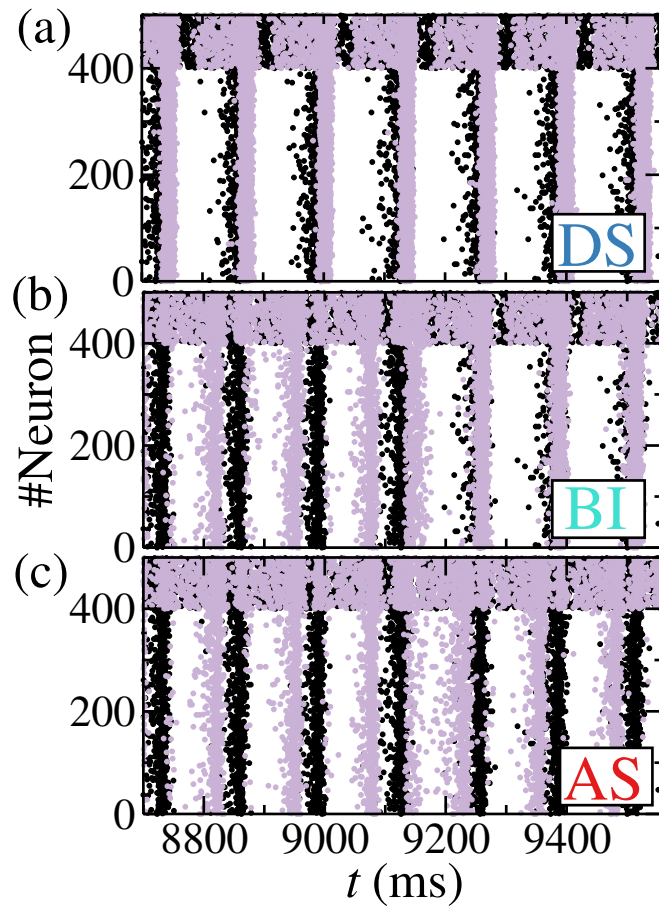


Fig. 3.7: Exemplos ilustrativos dos gráficos raster para todos os neurônios em cada regime dinâmico. Os pontos pretos são neurônios da população do Transmissor e os pontos roxos (luz) são neurônios do Receptor. Todos os parâmetros como na Fig. 3.5 e nós apenas mudamos a distribuição de neurônios de pico CH, IB e RS na rede: $X = -5$ gera DS, $X = 2$ promove a fase biestabilidade, e para $X = 10$ o sistema exibe AS.

Os três regimes diferentes também podem ser visualizados em um gráfico raster como na Fig. 3.7. Nesses gráficos, cada ponto representa um disparo do i -ésimo neurônio indexado

pelo eixo vertical no momento indicado pelo eixo horizontal. Vale a pena mencionar alguns pontos. Interneurônios (índices 400 a 499) estão disparando com frequência mais alta do que neurônios excitatórios (índices 0 a 399) em ambas as populações. O padrão do tipo de disparos de neurônios excitatórios na população receptora no regime DS é mais concentrado próximo ao pico da atividade média. Isso significa que os neurônios são mais sincronizados uns com os outros. Por outro lado, a variabilidade ao longo de todo o período é maior no regime AS. Neurônios do tipo *Bursting* e neurônios com disparos regulares podem disparar mais facilmente no meio do período do que neurônios do tipo *chattering* (veja um exemplo na Fig. 3.2). Uma vez que estamos mudando a proporção de neurônios CH, IB e RS para obter a transição de um regime para outro, poderíamos especular que os neurônios CH facilitam a sincronização de toda a população e do regime DS usual, enquanto os neurônios RS permitem a maior diversidade e o regime de AS.

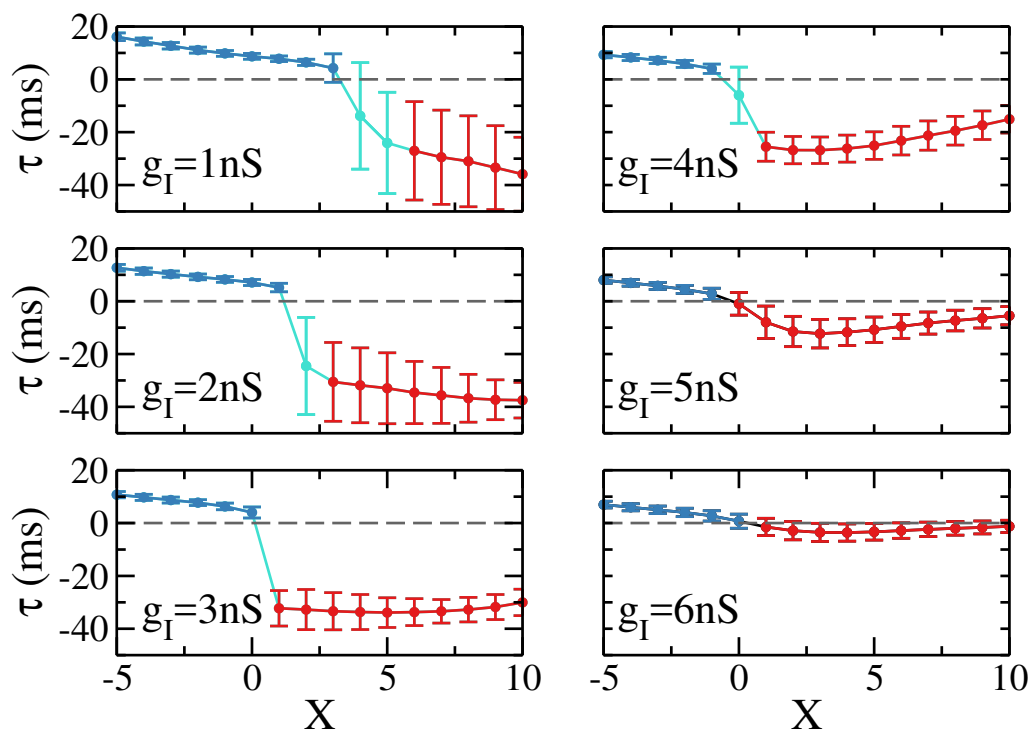


Fig. 3.8: Tempo de atraso médio τ entre a população neuronal em função do parâmetro que controla a heterogeneidade neuronal X . A transição DS-AS pode ocorrer por meio de um regime biestável ou por meio de sincronização *zero-lag* para inibição grande o suficiente ($g_I = 5$ nS e $g_I = 6$ nS).

Por mudanças incrementais na heterogeneidade neuronal, o sistema pode sofrer uma transição de DS para AS através do regime biestável ou via sincronização *zero-lag*, que é quando a diferença de fase entre o transmissor e receptor é próxima de zero, dependendo da quantidade de inibição no receptor. A Fig. 3.8 mostra o tempo de atraso médio em

função de X , o parâmetro que controla a distribuição do tipo de neurônio, para diferentes valores de condutância inibitória g_I . Cada curva corresponde a uma linha horizontal na Fig. 3.9 que exibe uma projeção bidimensional dos parâmetros espaciais do nosso modelo (X, g_I) .

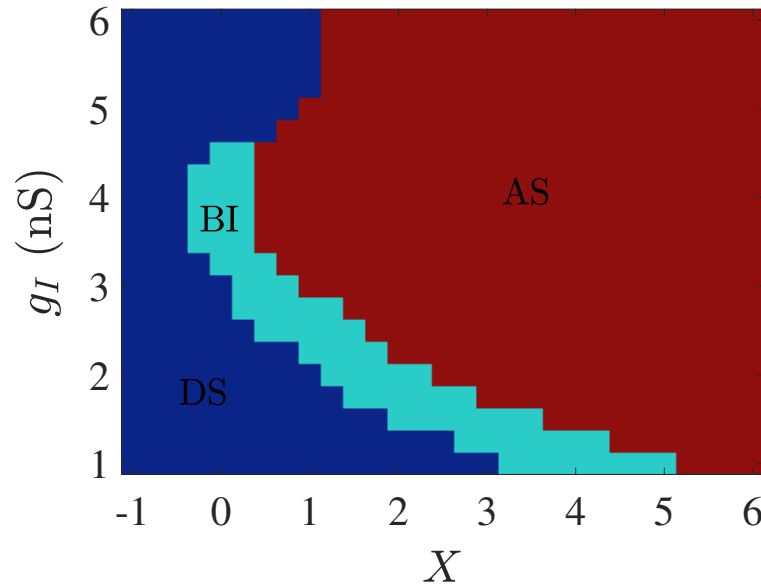


Fig. 3.9: Varredura do espaço de parâmetros para visualizar a relação de fase em função da condutância inibitória g_I e o parâmetro de controle da variabilidade neuronal X . Os três regimes: DS, AS e BI podem ser verificados para um conjunto razoável de parâmetros. Linhas horizontais para valores inteiros de g_I são mostradas na Fig. 3.8.

Para $g_I > 4,5$ nS a transição de DS para AS é contínua e podemos encontrar virtualmente qualquer valor de atraso médio entre as duas populações, incluindo uma sincronização a *zero-lag*, na qual o pico de atividade de ambas as regiões ocorrem muito próximo em média (ver $g_I = 5$ nS e $g_I = 6$ nS na Fig. 3.8). Na Fig. 3.9 podemos ver que o fim do regime biestável entre DS e AS dá lugar a uma transição DS-AS via *zero-lag* e coincide com uma mudança na inclinação da fronteira entre DS e AS. Este comportamento de reentrada permite que o sistema tenha, por exemplo, uma primeira transição DS-AS via biestabilidade seguida por uma transição AS-DS via *zero-lag* em função de g_I para $X = 1$ fixo.

O regime *zero-lag* tem sido amplamente estudado como um regime não intuitivo que pode superar os atrasos sinápticos entre áreas distantes [43, 44]. Os primeiros resultados experimentais sobre a sincronização total de neurônios distantes originaram muitas teorias sobre a comunicação neuronal como ligação por sincronia (*binding by synchrony* em inglês)[45] e comunicação por coerência [46]. Com novos resultados experimentais sobre

diversidade nas relações de fase, a última hipótese foi adaptada para incluir o efeito de relações de fase diferentes de zero [47, 48, 49]. Além disso, foi demonstrado que em populações corticais unidirecionalmente acopladas a transição DS-AS via *zero-lag* pode ser mediada por condutâncias sinápticas [8, 28] e que a plasticidade dependente do tempo de disparo (*spiking time dependent plasticity* em inglês) pode promover uma sincronização a *zero-lag* auto-organizada [50].

3.5 Equilíbrio entre excitação-inibição sináptica

Em estudos anteriores com populações do tipo transmissor-receptor, os diferentes regimes foram alcançados mudando a relação excitação-inibição por meio de modificações na inibição interna, o acoplamento transmissor-receptor ou a quantidade de ruído externo simulado como sinapses excitatórias [8, 28]. Em particular, o regime biestável relatado em [29] requer valores muito pequenos de condutância inibitória. Aqui podemos obter diferentes relações de fase garantindo que o equilíbrio de excitação-inibição seja mantido apenas alterando a heterogeneidade neuronal.

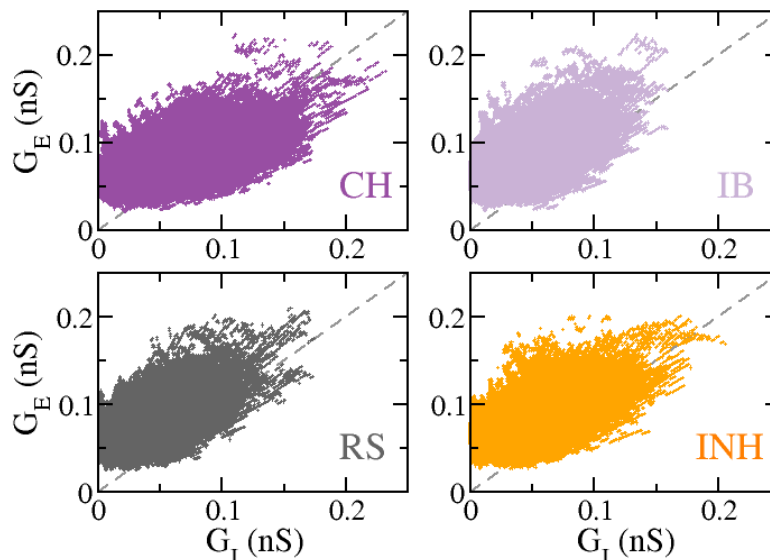


Fig. 3.10: Equilíbrio excitatório-inibitório para quatro neurônios ilustrativos (três excitatórios: CH, IB, RS e um inibitório) na população receptora durante o regime biestável ($X = 2$ e $g_I = 2$ nS). As condutâncias sinápticas eficazes excitatórias e inibitórias preservam uma relação proporcional aproximada entre si no curso das oscilações.

Podemos ver o equilíbrio excitatório-inibitório na Fig. 3.10, onde as duas condutâncias

sinápticas efetivas são plotadas uns contra os outros por quatro neurônios diferentes da população receptora: um *chattering*, um *intrinsically bursting*, um disparo regular e um neurônio inibitório. Esses gráficos produzem uma relação linear, o que significa que a condutância sináptica excitatória e inibitória aumenta e diminui com o tempo de tal forma que a razão dos dois g_E/g_I permanece quase fixa. Essa proporção varia ligeiramente de neurônio para neurônio. O equilíbrio E/I tem sido relacionado com uma variedade de características dinâmicas, como atividade oscilatória [25, 51], processamento de informação e disfunção social [27], bem como complexidade cortical [52].

Todas as simulações foram realizadas em linguagem C, em um programa similar ao utilizado na [8]. Cada simulação leva em torno de uma hora para ser concluída. Não foi necessário utilizar clusters, utilizamos um notebook convencional para a obtenção de todos os dados apresentados aqui.

CAPÍTULO 4

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Mostramos que a heterogeneidade neuronal pode promover diferentes relações de fase entre populações do tipo corticais acopladas unidirecionalmente. Verificamos que ao alterar a proporção de diferentes tipos de padrões de disparo neuronal, o sistema pode apresentar regimes de travamento de fase com diferença de fases positiva (DS), negativa (AS) e zero, bem como um regime biestável. A transição DS-AS pode possivelmente explicar a curta latência comumente relatada em sistemas visuais [33, 34, 35, 36, 37, 38], circuitos olfativos [39], cérebro de pássaros que cantam [30] e percepção humana [40, 41]. O regime biestável pode ser associado à percepção biestável durante estimulação ambígua [42, 29]. Estudos anteriores sobre AS [8, 28] e biestabilidade de fase [29] na população neuronal exploraram os efeitos das propriedades neuronais na dinâmica da rede. Além disso, a possibilidade de alterar a variabilidade neuronal nos permite permanecer no equilíbrio de inibição e de excitação, que tem sido considerada uma propriedade fundamental da saúde do cérebro [25, 27, 51, 52].

Embora existam exemplos de variabilidade neuronal em todo o cérebro, sua importância para o processo de informação permanece uma fonte de debate. Os papéis funcionais da heterogeneidade neuronal intrínseca na dinâmica da rede têm sido mais extensivamente estudados nos últimos anos [53, 54, 55, 56, 57]. Teoricamente, o efeito da heterogeneidade nas propriedades de sincronização de uma única rede neuronal foi estudado em diferentes modelos [58, 59, 60, 61, 62]. Em particular, Rossi et al. [62] argumentaram que seus resultados podem ser importantes à luz das ideias de comunicação através de coerência [46,

47] (*communication through coherence hypothesis*). Aqui damos um passo adiante nesta direção, mostrando o efeito específico da heterogeneidade nos padrões de sincronização de fase de duas redes acopladas. Nesse caso, poderíamos investigar o efeito da heterogeneidade neuronal na comunicação entre áreas corticais distantes.

Diferentemente dos primeiros artigos sobre AS [10, 11], aqui o tempo de antecipação não está embutido nas equações dinâmicas, nem associado à relação excitação-inibição, mas emerge da dinâmica e heterogeneidade neuronal. Isso abre novas possibilidades para estudar como a variabilidade neuronal modula a diversidade da relação de fase entre áreas corticais que tem sido objeto de investigação mais intensa nos últimos anos [48, 49]. Em particular, incluir os efeitos da homeostase e da variabilidade dos neurônios inibitórios são os próximos passos naturais que pretendemos seguir.

REFERÊNCIAS

- [1] A. Pikovsky, M. Rosenblum, and J. Kurths. *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge nonlinear science series. Cambridge University Press, 2001.
- [2] John HG Macdonald. Lateral excitation of bridges by balancing pedestrians. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 465(2104):1055–1073, 2009.
- [3] R. E. Mirollo and S. H. Strogatz. Synchronization of pulse-coupled biological oscillators. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 50(6):1645–1662, 1990.
- [4] G BARD Ermentrout and JOHN Rinzel. Beyond a pacemaker’s entrainment limit: phase walk-through. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 246(1):R102–R106, 1984.
- [5] Steven H Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering (Boulder, CO)*. Westview Press, 2001.
- [6] Lin Shi, Guiling Chen, Shouming Zhong, Xiliang Li, and Wenqin Wang. Lag synchronisation of master–slave dynamical systems via intermittent control. *International Journal of Systems Science*, 49(16):3346–3353, 2018.
- [7] Fernanda S Matias, Pedro V Carelli, Claudio R Mirasso, and Mauro Copelli. Anticipated synchronization in a biologically plausible model of neuronal motifs. *Physical Review E*, 84(2):021922, 2011.

- [8] Fernanda S Matias, Leonardo L Gollo, Pedro V Carelli, Steven L Bressler, Mauro Copelli, and Claudio R Mirasso. Modeling positive granger causality and negative phase lag between cortical areas. *NeuroImage*, 99:411–418, 2014.
- [9] Fernando Montani, Osvaldo A Rosso, Fernanda S Matias, Steven L Bressler, and Claudio R Mirasso. A symbolic information approach to determine anticipated and delayed synchronization in neuronal circuit models. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 373(2056):20150110, 2015.
- [10] Henning U Voss. Anticipating chaotic synchronization. *Physical review E*, 61(5):5115, 2000.
- [11] M. Cizak, O. Calvo, C. Masoller, C. R. Mirasso, and R. Toral. Anticipating the response of excitable systems driven by random forcing. *Phys. Rev. Lett.*, 90:204102, 2003.
- [12] Henning U Voss. Dynamic long-term anticipation of chaotic states. *Physical Review Letters*, 87(1):014102, 2001.
- [13] Eugene M Izhikevich. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE transactions on neural networks*, 15(5):1063–1070, 2004.
- [14] Marcel A Pinto, Osvaldo A Rosso, and Fernanda S Matias. Inhibitory autapse mediates anticipated synchronization between coupled neurons. *Physical Review E*, 99(6):062411, 2019.
- [15] Francisco-Leandro P Carlos, Maciel-Monteiro Ubirakitan, Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues, Moisés Aguilar-Domingo, Eva Herrera-Gutiérrez, Jesús Gómez-Amor, Mauro Copelli, Pedro V Carelli, and Fernanda S Matias. Anticipated synchronization in human eeg data: Unidirectional causality with negative phase lag. *Physical Review E*, 102(3):032216, 2020.
- [16] Suzana Herculano-Houzel. The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in human neuroscience*, 3:31, 2009.
- [17] Mark F Bear, Barry W Connors, and Michael A Paradiso. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. Artmed Editora, 2002.

- [18] Saeid Sanei and JA Chambers. Introduction to eeg. *EEG signal processing*, pages 1–34, 2007.
- [19] Fernando Lopes Da Silva. Eeg: origin and measurement. In *EEG-fMRI*, pages 19–38. Springer, 2009.
- [20] Allan L Hodgkin and Andrew F Huxley. The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. *The Journal of physiology*, 116(4):473, 1952.
- [21] Christof Koch. *Biophysics of computation: information processing in single neurons*. Oxford university press, 2004.
- [22] Marina Rezhinkina and Marko Markov. Mathematical modelling of pulsed magnetic field action on neurons’ bioelectric activity. *The Environmentalist*, 29(2):147–152, 2009.
- [23] Eugene M Izhikevich. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*, 14(6):1569–1572, 2003.
- [24] Eugene M Izhikevich. *Dynamical systems in neuroscience*. MIT press, 2007.
- [25] Nicolas Brunel and Xiao-Jing Wang. What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? i. synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. *Journal of neurophysiology*, 90(1):415–430, 2003.
- [26] Itamar D Landau, Robert Egger, Vincent J Dercksen, Marcel Oberlaender, and Haim Sompolinsky. The impact of structural heterogeneity on excitation-inhibition balance in cortical networks. *Neuron*, 92(5):1106–1121, 2016.
- [27] Ofer Yizhar, Lief E Fenno, Matthias Prigge, Franziska Schneider, Thomas J Davidson, Daniel J O’shea, Vikaas S Sohal, Inbal Goshen, Joel Finkelstein, Jeanne T Paz, et al. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477(7363):171–178, 2011.
- [28] Leonardo Dalla Porta, Fernanda S Matias, Alfredo J dos Santos, Ana Alonso, Pedro V Carelli, Mauro Copelli, and Claudio R Mirasso. Exploring the phase-locking mechanisms yielding delayed and anticipated synchronization in neuronal circuits. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 13, 2019.

- [29] Júlio Nunes Machado and Fernanda Selingardi Matias. Phase bistability between anticipated and delayed synchronization in neuronal populations. *Physical Review E*, 102(3):032412, 2020.
- [30] Germán César Dima, Mauro Copelli, and Gabriel Bernardo Mindlin. Anticipated synchronization and zero-lag phases in population neural models. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 28(08):1830025, 2018.
- [31] A. Brovelli, M. Ding, A. Ledberg, Y. Chen, R. Nakamura, and S. L. Bressler. Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: Directional influences revealed by Granger causality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101(26):9849–9854, 2004.
- [32] R. F. Salazar, N. M. Dotson, S. L. Bressler, and C. M. Gray. Content-specific frontoparietal synchronization during visual working memory. *Science*, 338:1097–1100, 2012.
- [33] Guy A Orban, KP Hoffmann, and Jacques Duysens. Velocity selectivity in the cat visual system. i. responses of lgn cells to moving bar stimuli: a comparison with cortical areas 17 and 18. *Journal of Neurophysiology*, 54(4):1026–1049, 1985.
- [34] LG Nowak, MHJ Munk, Po Girard, and J Bullier. Visual latencies in areas v1 and v2 of the macaque monkey. *Visual neuroscience*, 12(2):371–384, 1995.
- [35] Dirk Kerzel and Karl R Gegenfurtner. Neuronal processing delays are compensated in the sensorimotor branch of the visual system. *Current Biology*, 13(22):1975–1978, 2003.
- [36] Dirk Jancke, Wolfram Erlhagen, Gregor Schöner, and Hubert R Dinse. Shorter latencies for motion trajectories than for flashes in population responses of cat primary visual cortex. *The Journal of physiology*, 556(3):971–982, 2004.
- [37] Gabriel D Puccini, Maria V Sanchez-Vives, and Albert Compte. Integrated mechanisms of anticipation and rate-of-change computations in cortical circuits. *PLoS computational biology*, 3(5):e82, 2007.
- [38] L. M. Martinez, M. Molano-Mazo, X. Wang, F. T. Sommer, and J. Hirsch. Statistical wiring of thalamic receptive fields optimizes spatial sampling of the retinal image. *Neuron*, 81:943–956, 2014.

- [39] Jean-Pierre Rospars, Alexandre Grémioux, David Jarriault, Antoine Chaffiol, Christelle Monsempe, Nina Deisig, Sylvia Anton, Philippe Lucas, and Dominique Martinez. Heterogeneity and convergence of olfactory first-order neurons account for the high speed and sensitivity of second-order neurons. *PLoS Computational Biology*, 10(12):e1003975, 2014.
- [40] N. Stepp and M. T. Turvey. On strong anticipation. *Cognitive Systems Research*, 11(2):148–164, 2010.
- [41] Nigel Stepp and Michael T Turvey. Anticipation in manual tracking with multiple delays. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 43(5):914, 2017.
- [42] Anne Kösem, Alexandre Gramfort, and Virginie van Wassenhove. Encoding of event timing in the phase of neural oscillations. *Neuroimage*, 92:274–284, 2014.
- [43] Raul Vicente, Leonardo L Gollo, Claudio R Mirasso, Ingo Fischer, and Gordon Pipa. Dynamical relaying can yield zero time lag neuronal synchrony despite long conduction delays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105(44):17157–17162, 2008.
- [44] Leonardo L Gollo, Claudio Mirasso, Olaf Sporns, and Michael Breakspear. Mechanisms of zero-lag synchronization in cortical motifs. *PLoS Computational Biology*, 10(4):e1003548, 2014.
- [45] W. Singer. Neuronal synchrony: A versatile code for the definition of relations? *Neuron Review*, 24:49–65, 1999.
- [46] P. Fries. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10):474–480, 2005.
- [47] Andre M Bastos, Julien Vezoli, and Pascal Fries. Communication through coherence with inter-areal delays. *Current Opinion in Neurobiology*, 31:173–180, 2015.
- [48] Eric Maris, Thilo Womelsdorf, Robert Desimone, and Pascal Fries. Rhythmic neuronal synchronization in visual cortex entails spatial phase relation diversity that is modulated by stimulation and attention. *Neuroimage*, 74:99–116, 2013.

- [49] Eric Maris, Pascal Fries, and Freek van Ede. Diverse phase relations among neuronal rhythms and their potential function. *Trends in Neurosciences*, 2016.
- [50] Fernanda S Matias, Pedro V Carelli, Claudio R Mirasso, and Mauro Copelli. Self-organized near-zero-lag synchronization induced by spike-timing dependent plasticity in cortical populations. *PloS one*, 10(10):e0140504, 2015.
- [51] Albert Compte, Maria V Sanchez-Vives, David A McCormick, and Xiao-Jing Wang. Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (< 1 hz) and wave propagations in a cortical network model. *Journal of neurophysiology*, 89(5):2707–2725, 2003.
- [52] Almudena Barbero-Castillo, Pedro Mateos-Aparicio, Leonardo Dalla Porta, Alessandra Camassa, Lorena Perez Mendez, Maria V Sanchez-Vives, and Maria V Sanchez-Vives. Impact of gabaa and gabab inhibition on cortical dynamics and perturbational complexity during synchronous and asynchronous activity, 2020.
- [53] Gary Marsat and Leonard Maler. Neural heterogeneity and efficient population codes for communication signals. *Journal of neurophysiology*, 104(5):2543–2555, 2010.
- [54] Krishnan Padmanabhan and Nathaniel N Urban. Intrinsic biophysical diversity decorrelates neuronal firing while increasing information content. *Nature neuroscience*, 13(10):1276–1282, 2010.
- [55] M Savard, R Krahe, and MJ Chacron. Neural heterogeneities influence envelope and temporal coding at the sensory periphery. *Neuroscience*, 172:270–284, 2011.
- [56] Kamilla Angelo, Ede A Rancz, Diogo Pimentel, Christian Hundahl, Jens Hannibal, Alexander Fleischmann, Bruno Pichler, and Troy W Margrie. A biophysical signature of network affiliation and sensory processing in mitral cells. *Nature*, 488(7411):375–378, 2012.
- [57] Shreejoy J Tripathy, Krishnan Padmanabhan, Richard C Gerkin, and Nathaniel N Urban. Intermediate intrinsic diversity enhances neural population coding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(20):8248–8253, 2013.
- [58] David Golomb and John Rinzel. Dynamics of globally coupled inhibitory neurons with heterogeneity. *Physical review E*, 48(6):4810, 1993.

- [59] Toni Pérez, Claudio R Mirasso, Raúl Toral, and James D Gunton. The constructive role of diversity in the global response of coupled neuron systems. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 368(1933):5619–5632, 2010.
- [60] JF Mejias and A Longtin. Optimal heterogeneity for coding in spiking neural networks. *Physical Review Letters*, 108(22):228102, 2012.
- [61] Jorge F Mejias and André Longtin. Differential effects of excitatory and inhibitory heterogeneity on the gain and asynchronous state of sparse cortical networks. *Frontiers in computational neuroscience*, 8:107, 2014.
- [62] Kalel Luiz Rossi, Roberto Cesar Budziszki, Joao Antonio Paludo Silveira, Bruno Rafael Reichert Boaretto, Thiago Lima Prado, Sergio Roberto Lopes, and Ulrike Feudel. Effects of neuronal variability on phase synchronization of neural networks. *arXiv preprint arXiv:2003.03289*, 2020.

APÊNDICE A - ARTIGO PUBLICADO

Este artigo foi Publicado no Physical Review E

Neuronal heterogeneity modulates phase-synchronization between unidirectionally coupled populations with excitation-inhibition balance

Katiele V. P. Brito¹ and Fernanda S. Matias^{1,*}

¹*Instituto de Física, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas 57072-970 Brazil*

Several experiments and models have highlighted the importance of neuronal heterogeneity in brain dynamics and function. However, how such a cell-to-cell diversity can affect cortical computation, synchronization, and neuronal communication is still under debate. Previous studies have focused on the effect of neuronal heterogeneity in one neuronal population. Here we are specifically interested in the effect of neuronal variability on the phase relations between two populations, which can be related to different cortical communication hypotheses. It has been recently shown that two spiking neuron populations unidirectionally connected in a sender-receiver configuration can exhibit anticipated synchronization (AS), which is characterized by a negative phase-lag. This phenomenon has been reported in electrophysiological data of non-human primates and human EEG during a visual discrimination cognitive task. In experiments, the unidirectional coupling could be accessed by Granger causality and can be accompanied by both positive or negative phase difference between cortical areas. Here we propose a model of two coupled populations in which the neuronal heterogeneity can determine the dynamical relation between the sender and the receiver and can reproduce phase relations reported in experiments. Depending on the distribution of parameters characterizing the neuronal firing patterns, the system can exhibit both AS and the usual delayed synchronization regime (DS, with positive phase) as well as a zero-lag synchronization regime and phase bistability between AS and DS. Furthermore, we show that our network can present diversity in their phase relations maintaining the excitation-inhibition balance.

PACS numbers: 87.18.Sn, 87.19.1l, 87.19.lm

I. INTRODUCTION

The coherent activity of different cortical areas has been considered related to plenty of cognitive functions, such as, object recognition, visual-motor integration, and working memory [1, 2]. Many hypotheses about neuronal communication take into account the role of brain oscillation and phase synchronization, for example: the binding by synchrony [3] the communication through coherence [4, 5] the gating by inhibition [6], and nested oscillations [7]. Although the mechanisms involved in large-scale integration are still unknown, they have been extensively studied with biologically inspired neuronal population models [8].

Spiking neurons are typically considered the building blocks of the population dynamics and neuronal diversity is ubiquitous across the nervous system. However, the functional significance of neuronal heterogeneity is still under investigation [9–13]. From the experimental point of view, empirical observations show considerable variability in the response properties of different neurons [12, 14, 15], and its relation with efficient neural coding [9]. From the modeling side, a variety of computational network models of one neuronal population have been employed to study the effect of heterogeneity in synchronization and coding capabilities [16–21], in self-sustained activity [22], and in persistent activity, which could underlie the cognitive function of working memory [23, 24].

The previous studies mentioned above have investigated the effect of neuronal heterogeneity in one neuronal population. Here we are interested in the role of heterogeneity in the phase synchronization of a physiologically plausible model of two neuronal populations unidirectionally coupled. This could be potentially useful to understand the influence of neuronal variability on the communication between distant brain areas [3–7]. The neuronal population model studied here have been employed before, in the light of anticipated synchronization ideas [25, 26], to explain electrophysiological results in non-human primate showing that unidirectional Granger causality can be accompanied by both positive or negative phase difference between cortical areas [26–29]. However, the effect of neuronal variability on those phase relations have not been explored.

The typical synchronized regime between two unidirectionally coupled systems exhibits a positive phase-lag in which the sender is also the leader. This regime is usually called delayed synchronization (DS) or simply lagged synchronization. However, it has been shown that the sender-receiver configuration can also synchronize with a negative phase-lag if the system can be described by the following equations in which the receiver is subjected to a delayed self-feedback [25]:

$$\begin{aligned}\dot{\mathbf{S}} &= \mathbf{f}(\mathbf{S}(t)), \\ \dot{\mathbf{R}} &= \mathbf{f}(\mathbf{R}(t)) + \mathbf{K}[\mathbf{S}(t) - \mathbf{R}(t - t_d)].\end{aligned}\tag{1}$$

The stable solution $\mathbf{R}(t) = \mathbf{S}(t - t_d)$, characterizes the counter-intuitive situation in which the receiver leads the sender and it is called anticipated synchronization (AS). This means that the activity of the receiver predicts the

* fernanda@fis.ufal.br

activity of the sender by an amount of time t_d . In the last 20 years, this solution have been extensively studied in physical systems both theoretically [25, 30–35] and experimentally [36–38]. In particular, AS in unidirectional circuits have been employed for control and prediction of undesirable events [37].

It has been shown that AS can also occur if the delayed self-feedback is replaced by different parameter mismatches at the receiver [39–41], a faster internal dynamics of the receiver [42–45], as well as by an inhibitory loop mediated by chemical synapses [46–49]. Moreover, when the feedback is not hard-wired in the equation but emerges from system dynamics, two neuronal population can present phase diversity and a transition from AS to DS through zero-lag synchronization, induced by synaptic properties [26, 45]. Different patterns of phase synchronization can also emerge due to the time-delays in heterogeneous networks [50]. More recently, it has been shown that a sender-receiver network can also present phase bistability between DS and AS regimes [51]. It is worth to mentioning that in symmetric bidirectional coupled systems it is not possible to separately classify AS or DS, but only a lagged synchronization. In case of asymmetric bidirectional influence we can define the stronger direction of influence as the sender-receiver direction. For example, the effect of a bidirectional connection in the AS regime have been studied in neuronal motifs coupled by chemical synapses [47]. Since chemical synapses are unidirectional by their own nature, in such circuits each direction of influence is independent of each other.

Here we show that the neuronal heterogeneity can promote diversity of phase relations between two neuronal networks with excitation-inhibition balance. As far as we know, this is the first verification that the neuronal spiking properties of the population can promote AS and phase-bistability. In Sec. II, we describe the neuronal population model as well as the parameters that we use to change neuronal heterogeneity. In Sec. III, we report our results, showing that the motif can exhibit phase-locking regimes: with positive, negative, and zero phases and a bistable regime which alternates from AS to DS. We also show that the excitatory and inhibitory conductances remain with a fixed relationship during oscillations. Concluding remarks and a brief discussion of the significance of our findings for neuroscience are presented in Sec. IV.

II. NETWORK MODEL WITH NEURONAL HETEROGENEITY

Each node is a neuron model with a specific firing pattern

Our neuronal motif is composed of two unidirectionally coupled cortical-like neuronal populations: a sender (S) and a receiver (R), see Fig. 1(b). Each one is composed

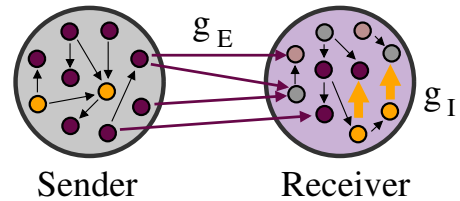


FIG. 1. (a) Schematic representation of two cortical areas, composed of hundreds of spiking neurons and chemical synapses, coupled in a sender-receiver configuration. Both populations have neuronal heterogeneity but for the Receiver (R) population we vary the distribution of parameters determining the neuronal firing patterns. The inhibitory feedback is controlled by the synaptic conductance g_I at R, whereas the sender-receiver coupling is determined by excitatory synaptic conductances with g_E .

of 400 excitatory and 100 inhibitory neurons [26] which is the typical employed proportion of 80% excitatory neurons and 20% inhibitory neurons, based on anatomical estimates for neocortex [52]. Each neuron is described by the Izhikevich model [53]:

$$\frac{dv}{dt} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + \sum_x I_x, \quad (2)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u). \quad (3)$$

In Eqs. 2 and 3 v is the membrane potential and u the recovery variable which accounts for activation of K^+ and inactivation of Na^+ ionic currents. I_x are the synaptic currents provided by the interaction with other neurons and external inputs. If $v \geq 30$ mV, v is reset to c and u to $u + d$.

To study the effects of neuronal variability at the receiver population, we use different values of (c,d) for the excitatory neurons in R:

$$c = -55 - X + [(5 + X)\sigma^2] - [(10 - X)\sigma^2], \quad (4)$$

$$d = 4 + Y - [(2 + Y)\sigma^2] + [(4 - Y)\sigma^2]. \quad (5)$$

We use $Y = 2X/5$ to guarantee that neuronal type distribution is along the line changing from regular spikes (RS, $c = -65$ and $d = 8$) to chattering (CH, $c = -50$ and $d = 2$) via intrinsically bursting (IB, $c = -55$ and $d = 4$). As we vary X from -5 to 10 the amount of neuron of each type in the R population changes as shown in Fig. 2. We vary X throughout the paper to show how heterogeneity can affect phase relations between the two populations. Illustrative examples of neuronal firings embedding in the neuronal population but with different parameters are shown in Fig. 3. Equations were integrated with the Euler method and a time step of 0.05 ms.

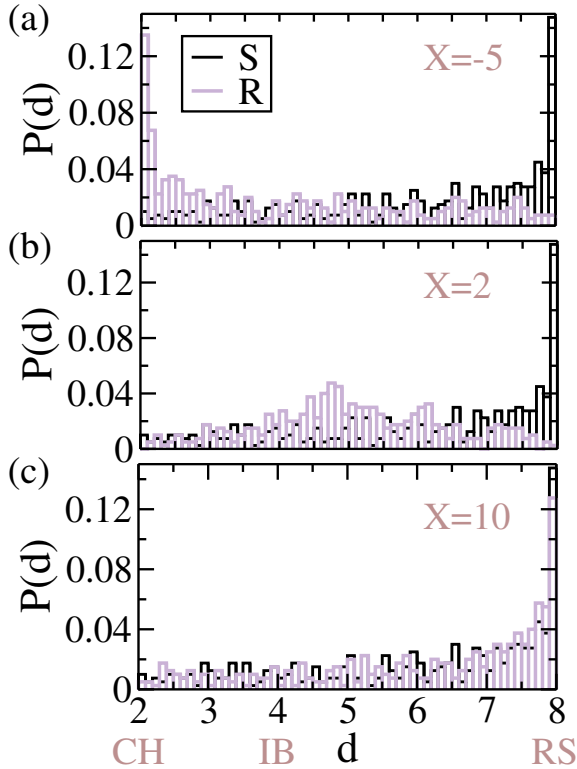


FIG. 2. Probability distribution of finding an excitatory neuron at R population with model parameter d , which determines its spiking firing pattern (see Eqs. 4 and 5). (a) For $X = -5$ it is very probable to find $d = 2$ (and consequently $c = -50$) which ensures that there are more chattering (CH) neuron in the population than other neuron types. (b) For $X = 2$ the distribution of d has a peak around $d = 5$ and there are more intrinsically bursting neurons (IB, $d = 4$ and $c = -55$) than other kinds. (c) For $X = 10$ the majority of neurons are regular spiking (RS, $d = 8$ and $c = -65$).

Each link is an excitatory or inhibitory chemical synapse

The connections between neurons in each population are assumed to be fast unidirectional excitatory and inhibitory chemical synapses mediated by AMPA and GABA_A. The synaptic currents are given by:

$$I_x = g_x r_x (v - V_x), \quad (6)$$

where $x = E, I$ (excitatory and inhibitory mediated by AMPA and GABA_A, respectively), $V_E = 0$ mV, $V_I = -65$ mV, g_x is the synaptic conductance maximal strengths and r_x is the fraction of bound synaptic receptors whose dynamics is given by:

$$\tau_x \frac{dr_x}{dt} = -r_x + D \sum_k \delta(t - t_k), \quad (7)$$

where the summation over k stands for pre-synaptic spikes at times t_k . D is taken, without loss of generality, equal to 0.05. The time decays are $\tau_E = 5.26$ ms

$\tau_I = 5.6$ ms. Each neuron is subject to an independent noisy spike train described by a Poisson distribution with rate R . The input mimics excitatory synapses (with conductances g_P) from n pre-synaptic neurons external to the population, each one spiking with a Poisson rate R/n which, together with a constant external current I_c , determine the main frequency of mean membrane potential of each population. Unless otherwise stated, we have employed $R = 2400$ Hz and $I_c = 0$.

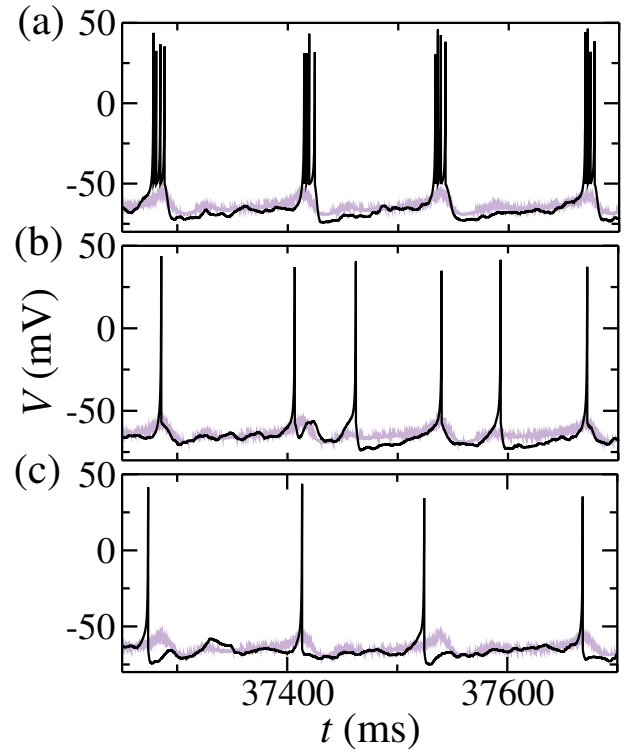


FIG. 3. Three exemplar neuronal time series to illustrate neuronal heterogeneity embedded in the network. Firing pattern during the oscillatory activity of (a) a chattering neuron (CH, $c = -50.4$), (b) an intrinsically bursting neuron (IB, $c = -56.9$), and (c) a regular spiking neuron (RS, $c = -64.9$). The purple line shows the mean activity of all neurons in the same population (for fixed $X = 2$ and $g_I = 2.0$ nS).

Connectivity within each population randomly targets 10% of the neurons, with excitatory conductances set at $g_E^S = g_E^R = 0.5$ nS. Inhibitory conductances are fixed at the sender population $g_I^S = 4.0$ nS and g_I at the receiver population is varied throughout the study (see Fig. 1). Each neuron at the R population receives 20 fast synapses (with conductance g_E) from random excitatory neurons of the S population. It is worth emphasizing that to analyze the excitation-inhibition balance at each neuron, we use $G_x = g_x r_x$ as the effective synaptic conductance at each time step, which is a fraction of the maximal possible value of g_x .

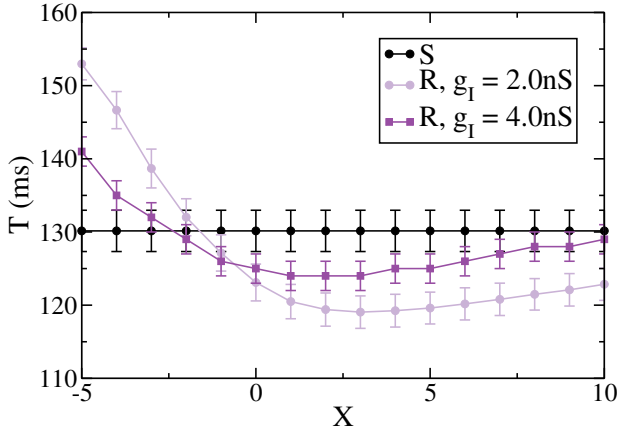


FIG. 4. Effect of neuronal heterogeneity in the oscillatory period of one population. The S and R populations are uncoupled ($g_E = 0$ nS), and by changing X , we only change the neuronal parameters c and d of neurons in the R population (see Eqs. 4 and 5). The oscillatory period of R depends on both inhibition and the neuronal variability parameter X .

Characterizing phase relations between sender and receiver populations

Since the mean membrane potential V_x ($x = S, R$) of each population (which we assume as a crude approximation of the measured LFP) is noisy, we average within a sliding window of width 5-8 ms to obtain a smoothed signal, from which we can extract the peak times $\{t_i^x\}$ (where i indexes the peak). The period of a given population in each cycle is thus $T_i^x \equiv t_{i+1}^x - t_i^x$. For a sufficiently long time series, we compute the mean period T_x and its variance.

In a similar way we calculate the time delay in each cycle $\tau_i = t_i^R - t_i^S$. Then, if τ_i obeys a unimodal distribution, we calculate τ as the mean value of τ_i and σ_τ as its variance. If $T_S \approx T_R$ and g_E is independent of the initial conditions, the populations exhibit oscillatory synchronization with a phase-locking regime. We indistinguishably use the term phase difference or time delay since it is always possible to associate both: $\phi_i = 2\pi\tau_i/T_S$. In all those calculations we discard the transient time.

It is also possible to estimate the time-delay by using the peak of the delayed cross-correlation function $C(V_S, V_R, \Delta t)$ between the the mean membrane potential of the S and R populations. This function can be calculated as:

$$C(V_S, V_R, \Delta t) = \frac{(\sum V_S^i - \overline{V_S})(\sum V_R^{i+\Delta t} - \overline{V_R})}{\sqrt{\sum (V_S^i - \overline{V_S})^2} \sqrt{\sum (V_R^i - \overline{V_R})^2}}. \quad (8)$$

The values of $C(V_S, V_R, \Delta t)$ also indicate the level of synchronization between the two populations.

III. RESULTS

The effect of neuronal heterogeneity in one population

To study the effect of neuronal heterogeneity in the oscillatory properties of only one population, we analyze the uncoupled case ($g_E = 0$). For comparison, the Sender population, which has a fixed distribution of neuronal spiking types, oscillates with a mean period of $T_S = 130$ ms. As we change the neuronal types distribution of the Receiver population by varying X in Eq. 4, the oscillatory period of R varies from more than 150 ms to less than 120 ms (see Fig. 4 for two different values of inhibition: $g_I = 2.0$ nS and $g_I = 4.0$ nS). A decrease in the number of chattering neurons and an increase in the number of intrinsically bursting neurons facilitate faster oscillations.

This means that we can control the internal dynamics of the population by changing the local properties of the neurons. In particular, we can turn the receiver faster maintaining the excitation-inhibition balance by changing X . It is worth mentioning that the E/I balance has been extensively related to network dynamics, information processing in the nervous system, and social dysfunction [54–56]. Moreover, it was not always possible to keep the E/I balance in previous studies in which the internal dynamics of the receiver were determined by the relationship between inhibitory and excitatory synaptic currents at the receiver [45, 51].

Local properties at the receiver population modulates global phase relations between two population

The free-running properties of each population can influence the synchronization patterns between them, when we turn the sender-receiver coupling on ($g_E > 0$) [43–45]. In fact, for $g_E = 0.5$ nS and $g_I = 2.0$ nS the motif can exhibit three different regimes depending on X . Illustrative examples of these dynamics are shown in Fig. 5 for $X = -5$, $X = 2$ and $X = 10$. The distribution of neuronal spiking parameters shown in Fig. 2 ensures that the receiver population exhibits more chattering neurons for $X = -5$, more intrinsically bursting neurons for $X = 2$, and more regular spiking neuron for $X = 10$. For $X = -5$ the system presents the usual phase-locking regime with positive mean time delay $\tau = 13$ ms. This means that a peak of the mean membrane potential of the sender population is followed by a peak of the receiver. Therefore, the time delay in each cycle τ_i is positive and fluctuates around a well defined mean value (see the left column in Fig. 5). For this example, the delayed cross-correlation function $C(V_S, V_R, \Delta t)$ calculated by Eq. 8 has a local peak of 0.92 for $\Delta t = 15$ ms.

For $X = 10$, a peak of the Sender is, for the majority of the cycles, preceded by a peak of the receiver

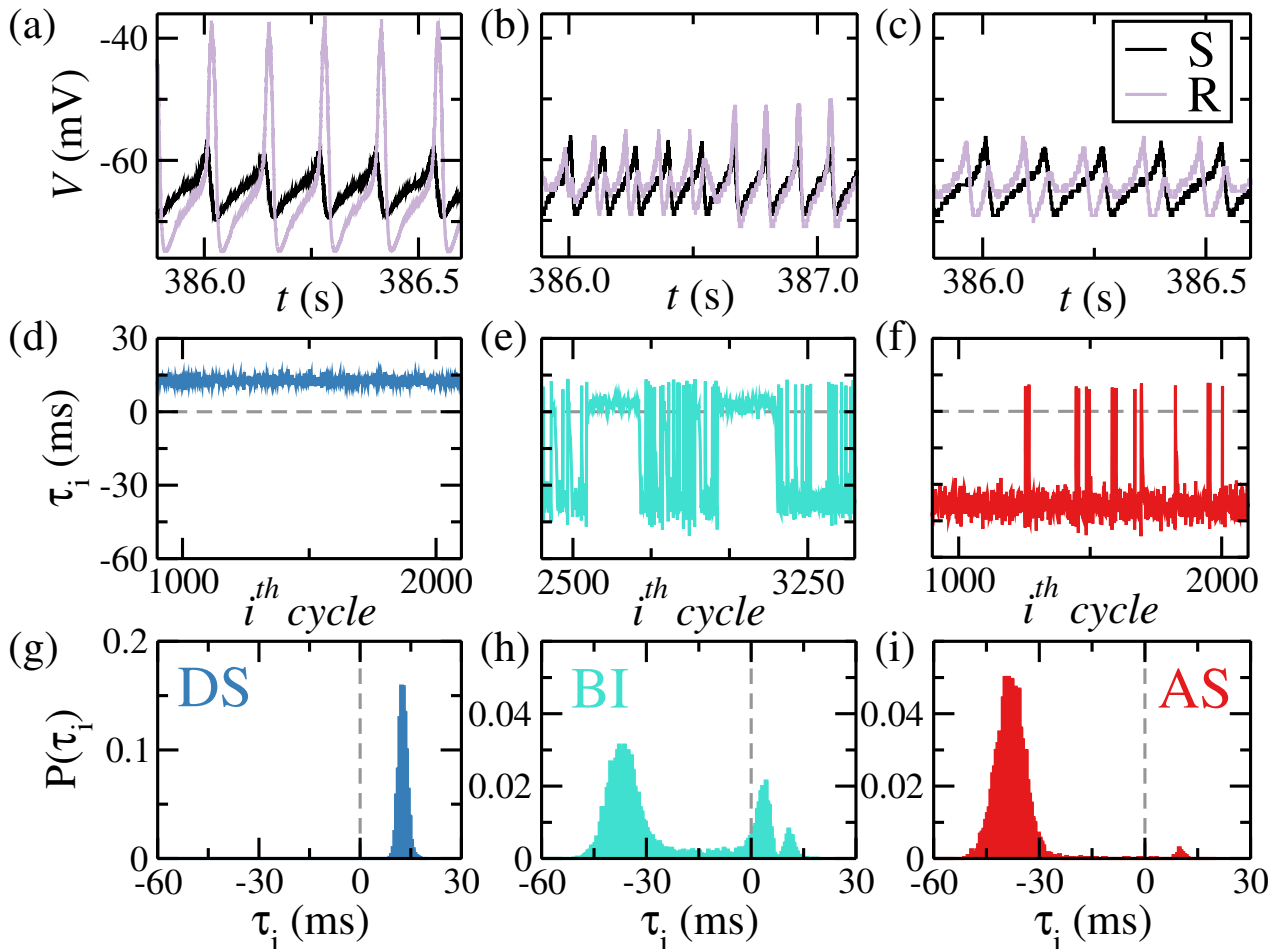


FIG. 5. Characterizing the three different dynamical regimes exhibited by the two neuronal populations depending on the parameter X controlling the neuronal spiking variability. There are two possible phase-locking regimes: delayed synchronization (DS, $X = -5$) and anticipated synchronization (AS, $X = 10$), as well as a bistable regime in respect to the phase differences (BI, $X = 2$). (a)-(c) Time series for sender and receiver populations. (d)-(f) Time delay τ_i per cycle. (g)-(i) Probability distribution of time delays. (g) The unimodal distribution with a positive average characterizes DS, whereas (i) the negative average represents AS. (j) The bimodal distribution together with an alternation between cycles of DS randomly followed by cycles of AS characterizes the phase bistability. Synaptic conductances are kept fixed: $g_E = 0.5$ nS and $g_I = 2.0$ nS.

($\tau_i < 0$) and, consequently, the mean time delay is negative (see the right column in Fig. 5). This characterizes the anticipated synchronization regime (AS, with mean time delay $\tau = -39$ ms for this example). This counter intuitive regime explains the observed unidirectional influence with negative phase difference verified in LFP monkey data [26, 28, 29] as well as in human EEG [57]. Moreover, AS could be possibly related to commonly reported short latency in visual systems [58–63], olfactory circuits [64], songbirds brain [43] and human perception [65, 66]. For this example, the delayed cross-correlation function $C(V_S, V_R, \Delta t)$ has a local peak of 0.84 for $\Delta t = -39$ ms.

For intermediate values of X the system exhibits a phase-bistability between these two possible phase-locking regimes: DS and AS (see Fig. 5(b), (e) and (h) with $X = 2$). The activity alternates from a few peri-

ods of DS eventually followed by a few periods of AS. In other words, the time delay τ_i is positive for a few cycles, with a well-defined mean value and standard deviation (close to $\tau = 4.5$ ms in this case), which is similar to a DS regime for a certain amount of periods. Then, the system randomly switches to a different dynamics in which τ_i is negative during a few other cycles (the mean time delay is close to $\tau = -36$ ms for this example). Therefore, in this regime, the system cannot be simply characterized by the mean time delay (τ).

A phase-bistability between AS and DS has been previously reported for very small values of inhibition [51]. It has been proposed that this phase bistability could be a plausible model for differences in phase synchronization of MEG data during bistable perception [67]. Kosem et al. [67] have shown that when participants listening to bistable (or ambiguous) speech sequences that could be

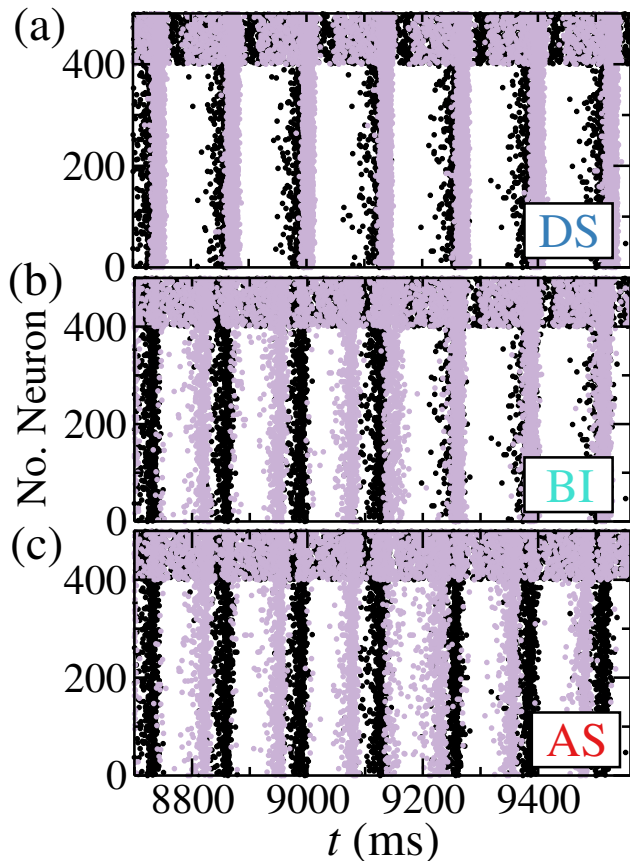


FIG. 6. Illustrative examples of the raster plots for all neurons in each dynamical regime. Black dots are neurons from the sender population and purple (light gray) dots are neurons at the receiver. All parameters as in Fig. 5 and we only change the distribution of CH, IB, and RS spiking neurons in the network: $X = -5$ generates DS, $X = 2$ promotes the phase bistability, and for $X = 10$ the motif exhibits AS.

perceived as two distinct word sequences repeated over time, their MEG recordings present phase-differences related to which sequence they are perceiving. Therefore, we propose that this phase-bistability can also be promoted by neuronal variability in cortical regions.

The three different regimes can also be visualized in a raster plot as in Fig. 6. In these plots, each dot represents a spike of the i -th neuron indexed by the vertical axis at the time indicated by the horizontal axis. It is worth mentioning a few points. Interneurons (indices 400 to 499) are spiking with higher frequency than excitatory neurons (indices 0 to 399) in both populations. The spiking pattern of the excitatory neurons at the receiver population in the DS regime is more concentrated close to the peak of the mean activity. This means that the neurons are more synchronized with each other. On the other hand, the variability along the entire period is larger in the AS regime. Bursting neurons and regular spiking neurons can more easily fire in the middle of the period than chattering neurons (see an example in

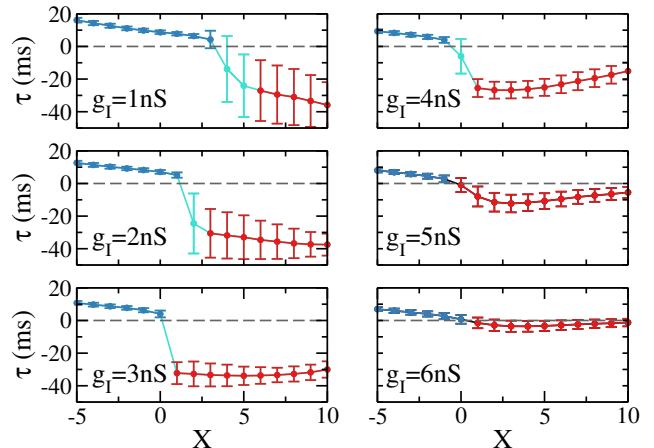


FIG. 7. Mean time delay τ between neuronal population as a function of the parameter controlling the neuronal heterogeneity X . The DS-AS transition can occur via a bistable regime or through zero-lag synchronization for sufficient large inhibition ($g_I = 5$ nS and $g_I = 6$ nS).

Fig. 3). Since we are changing the proportion of CH, IB, and RS neurons to obtain the transition from one regime to another, we could speculate that CH neurons facilitate the synchronization of the entire population and the usual DS regime, whereas RS neurons allow the observed larger diversity and the AS regime.

By incremental changes in the neuronal heterogeneity, the system can undergo a transition from DS to AS through the bistable regime or via zero lag-synchronization depending on the amount of inhibition at the receiver. Fig. 7 shows the mean time delay as a function of X , the parameter controlling the neuron type distribution, for different values of inhibitory conductance g_I . Each curve corresponds to a horizontal line in Fig. 8 which displays a two-dimensional projection of the parameter space of our model (X, g_I).

For $g_I > 4.5$ nS the transition from DS to AS is continuous and we can find virtually any value of mean time delay between the two populations, including a zero-lag synchronization, in which the peak of activity of both regions occurs very close on average (see $g_I = 5$ nS and $g_I = 6$ nS in Fig. 7). In Fig. 8 we can see that the end of the bistable regime between DS and AS, gives place to a DS-AS transition via zero-lag, and coincides with a change in the slope of the boundary between DS and AS. This re-entrant behavior allows the system to have, for example for fixed $X = 1$, a first DS-AS transition via bistability followed by an AS-DS transition via zero-lag as a function of g_I (this would correspond to a vertical line $X = 1$ in Fig. 7).

The zero-lag regime has been extensively studied as a non-intuitive regime that can overcome the synaptic delays between distant areas [68, 69]. The first experimental results about the total synchronization of distant neurons originated many theories about neuronal communication as binding by synchrony [3] and communica-

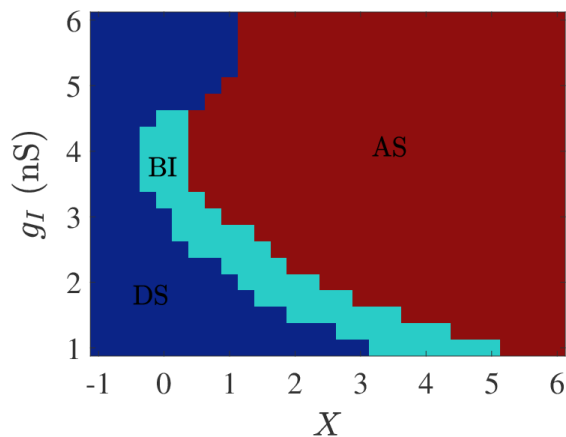


FIG. 8. Scanning parameter space to visualize the phase relation as a function of inhibitory conductance g_I and the parameter controlling neuronal variability X . The three regimes: DS, AS and BI can be verified for a reasonable set of parameters. Horizontal lines for integer values of g_I are shown in Fig. 7.

tion through coherence [4]. With new experimental results about phase relation diversity, the latter hypothesis has been adapted to include the effect of non-zero phase relations [5, 70, 71]. Furthermore, it has been shown that in unidirectionally coupled cortical populations the DS-AS transition via zero-lag can be mediated by synaptic conductances [26, 45] and that spiking-timing dependent plasticity can promote auto-organized zero-lag synchronization [72].

It is worth to emphasize that previous experimental studies with brain signals have shown that unidirectional influence can be accompanied by positive, zero or negative phase differences in different frequency bands [26, 28, 29, 57]. In our model, the populations oscillate with a period of 130 ms which is equivalent to a frequency close to 7.7 Hz. This means that the time delay of 13 ms in the DS regime shown in Fig. 5(a) is equivalent to a phase delay of 0.2π rad, whereas the anticipation in Fig. 5(c) has a phase delay of -0.6π rad. Therefore our model is able to reproduce unidirectional influence in the alpha band with both positive, zero and negative phase relations. It has been recently shown that human EEG can present unidirectional influence between signals with both positive and negative phase relation [?]. All the 11 analyzed volunteers presented pairs of electrodes synchronized in the alpha band (from 7 to 13 Hz) with unidirectional influence and a diversity of phase relations including positive, negative and zero phase lags. Two other studies with monkey LFP have shown that unidirectional influence can be accompanied by the counterintuitive negative phase difference reported here. In Brovelli et al. [28] they have shown that somatosensory motor cortex can influence motor cortex during oscillatory activity with main frequency around 24 Hz and a negative time difference of -8.7 ms. In a different experiment [29], it

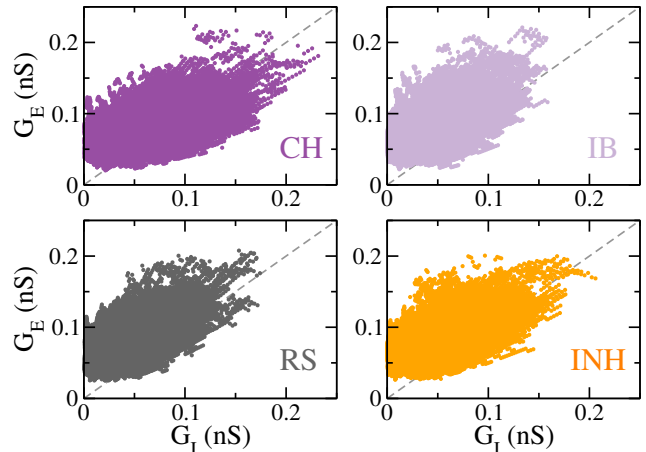


FIG. 9. Excitatory-inhibitory balance for four illustrative neurons (three excitatory: CH, IB, RS and one inhibitory) at the receiver population during the bistable regime ($X = 2$ and $g_I = 2$ nS). Excitatory and inhibitory effective synaptic conductances preserve an approximate proportional relation to each other in the course of the oscillations.

has been shown the posterior parietal cortex can unidirectionally influence the prefrontal cortex in a frequency of 17 Hz and present a time difference that can range from 2.45 ms to 6.53 ms.

Excitation-Inhibition balance

In previous studies [26, 45] with sender-receiver populations, the different regimes were achieved by changing the excitation-inhibition relation via modifications in the internal inhibition, the sender-receiver coupling, or the amount of external noise simulated as excitatory synapses. In particular, the bistable regime reported in [51] required very small values of inhibitory conductance. Here we can obtain different phase relations ensuring that the excitation-inhibition balance is maintained by only changing the neuronal heterogeneity.

We can see the excitatory-inhibitory balance in Fig. 9 where the two effective synaptic conductances are plotted against each other for four different neurons of the receiver population: one chattering, one intrinsically bursting, one regular spiking, and an inhibitory neuron. These plots yield a linear relationship, which means that the excitatory and inhibitory synaptic conductance increase and decrease in time in such a way that the ratio of the two G_E/G_I remains almost fixed. This ratio slightly varies from neuron to neuron. The E/I balance has been related to a variety of dynamical features such as oscillatory activity [54, 73], information processing and social dysfunction [56] as well as cortical complexity [74].

IV. CONCLUDING REMARKS

We have shown that neuronal heterogeneity can promote different phase relations between spiking neuron networks. We have verified that by changing the proportion of different types of neuronal firing patterns the system can present phase-locking regimes with positive (DS), negative (AS), and zero phase differences as well as a bistable regime. The DS-AS transition could possibly explain commonly reported short latency in visual systems [58–63], olfactory circuits [64], songbirds brain [43] and human perception [65, 66], whereas the bistable regime can be associated with bistable perception during ambiguous stimulation [51, 67]. Previous studies on AS [26, 45] and phase-bistability [51] in the neuronal population have not explored the effects of neuronal properties on the network dynamics. Moreover, the possibility of change the neuronal variability allows us to remain in the excitation inhibition balance which has been considered a fundamental property of the health brain [54, 56, 73, 74].

Although examples of neuronal variability exist throughout the brain, their importance for the information process remains a source of debate. The functional roles of intrinsic neuronal heterogeneity on the network dynamics have been more extensively studied in the last years [9–13]. Theoretically, the effect of heterogeneity on

synchronization properties of only one neuronal network has been studied in different models [16, 18–21]. In particular, Rossi et al. [21] argued that their results can be important in the light of communication through coherence ideas [4, 5]. Here we give a step further in this direction by showing the specific effect of heterogeneity in the phase synchronization patterns of two coupled networks. In such a case, we could investigate the effect of neuronal heterogeneity in phase relations and, consequently, in communication between distant cortical areas.

Differently from the first papers about AS [25, 32], here the anticipation time is not hard-wired in the dynamical equations, neither associated with the excitation-inhibition relation but rather emerges from the neuronal dynamics and heterogeneity. This opens new possibilities to study how neuronal variability modulates the phase relation diversity between cortical areas which has been the object of more intense investigation in the last years [70, 71]. In particular, including effects from homeostasis and the variability of inhibitory neurons are natural next steps that we are currently pursuing.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank FAPEAL, UFAL, CNPq (grant 432429/2016-6), and CAPES (grant 88881.120309/2016-01) for financial support.

-
- [1] F. Varela, J. P. Lachaux, E. Rodriguez, and J. Martinerie, *Nature Reviews Neuroscience* **2**, 229 (2001).
 - [2] G. Buzsaki, *Rhythms of the Brain* (Oxford University Press (New York), 2006).
 - [3] W. Singer, *Neuron Review* **24**, 49 (1999).
 - [4] P. Fries, *Trends in Cognitive Sciences* **9**, 474 (2005).
 - [5] A. M. Bastos, J. Vezoli, and P. Fries, *Current Opinion in Neurobiology* **31**, 173 (2015).
 - [6] O. Jensen and A. Mazaheri, *Frontiers in human neuroscience* **4**, 186 (2010).
 - [7] M. Bonnefond, S. Kastner, and O. Jensen, *eneuro* **4** (2017).
 - [8] X. J. Wang, *Physiological Reviews* **90**, 1195 (2010).
 - [9] G. Marsat and L. Maler, *Journal of neurophysiology* **104**, 2543 (2010).
 - [10] K. Padmanabhan and N. N. Urban, *Nature neuroscience* **13**, 1276 (2010).
 - [11] M. Savard, R. Krahe, and M. Chacron, *Neuroscience* **172**, 270 (2011).
 - [12] K. Angelo, E. A. Rancz, D. Pimentel, C. Hundahl, J. Hannibal, A. Fleischmann, B. Pichler, and T. W. Margrie, *Nature* **488**, 375 (2012).
 - [13] S. J. Tripathy, K. Padmanabhan, R. C. Gerkin, and N. N. Urban, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **110**, 8248 (2013).
 - [14] C. Beaulieu, *Brain research* **609**, 284 (1993).
 - [15] H. Markram, M. Toledo-Rodriguez, Y. Wang, A. Gupta, G. Silberberg, and C. Wu, *Nature reviews neuroscience* **5**, 793 (2004).
 - [16] D. Golomb and J. Rinzel, *Physical review E* **48**, 4810 (1993).
 - [17] M. Shamir and H. Sompolinsky, *Neural computation* **18**, 1951 (2006).
 - [18] T. Pérez, C. R. Mirasso, R. Toral, and J. D. Gunton, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **368**, 5619 (2010).
 - [19] J. Mejias and A. Longtin, *Physical Review Letters* **108**, 228102 (2012).
 - [20] J. F. Mejias and A. Longtin, *Frontiers in computational neuroscience* **8**, 107 (2014).
 - [21] K. L. Rossi, R. C. Budzinski, J. A. P. Silveira, B. R. R. Boaretto, T. L. Prado, S. R. Lopes, and U. Feudel, *arXiv preprint arXiv:2003.03289* (2020).
 - [22] F. Borges, P. Protachevich, R. Pena, E. Lameu, G. Higa, A. Kihara, F. Matias, C. Antonopoulos, R. de Pasquale, A. Roque, *et al.*, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **537**, 122671 (2020).
 - [23] A. Renart, P. Song, and X.-J. Wang, *Neuron* **38**, 473 (2003).
 - [24] J. Hass, S. Ardid, J. Sherfey, and N. Kopell, *bioRxiv*, 645663 (2019).
 - [25] H. U. Voss, *Phys. Rev. E* **61**, 5115 (2000).
 - [26] F. S. Matias, L. L. Gollo, P. V. Carelli, S. L. Bressler, M. Copelli, and C. R. Mirasso, *NeuroImage* **99**, 411 (2014).
 - [27] F. Montani, O. A. Rosso, F. S. Matias, S. L. Bressler, and C. R. Mirasso, *Phil. Trans. R. Soc. A* **373**, 20150110

- (2015).
- [28] A. Brovelli, M. Ding, A. Ledberg, Y. Chen, R. Nakamura, and S. L. Bressler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 9849 (2004).
- [29] R. F. Salazar, N. M. Dotson, S. L. Bressler, and C. M. Gray, *Science* **338**, 1097 (2012).
- [30] H. U. Voss, *Phys. Rev. E* **64**, 039904 (2001).
- [31] H. U. Voss, *Phys. Rev. Lett.* **87**, 014102 (2001).
- [32] M. Ciszak, O. Calvo, C. Masoller, C. R. Mirasso, and R. Toral, *Phys. Rev. Lett.* **90**, 204102 (2003).
- [33] C. Masoller and D. H. Zanette, *Physica A* **300**, 359 (2001).
- [34] E. Hernández-García, C. Masoller, and C. Mirasso, *Phys. Lett. A* **295**, 39 (2002).
- [35] J. Sausedo-Solorio and A. Pisarchik, *Physics Letters A* **378**, 2108 (2014).
- [36] S. Sivaprakasam, E. M. Shahverdiev, P. S. Spencer, and K. A. Shore, *Phys. Rev. Lett.* **87**, 154101 (2001).
- [37] M. Ciszak, C. R. Mirasso, R. Toral, and O. Calvo, *Phys. Rev. E* **79**, 046203 (2009).
- [38] S. Tang and J. M. Liu, *Phys. Rev. Lett.* **90**, 194101 (2003).
- [39] M. Kostur, P. Hänggi, P. Talkner, and J. L. Mateos, *Phys. Rev. E* **72**, 036210 (2005).
- [40] T. Pyragienė and K. Pyragas, *Nonlinear Dynamics* **74**, 297 (2013).
- [41] A. Y. Simonov, S. Y. Gordileeva, A. Pisarchik, and V. Kazantsev, *JETP Letters* **98**, 632 (2014).
- [42] Y. Hayashi, S. J. Nasuto, and H. Eberle, *Physical Review E* **93**, 052229 (2016).
- [43] G. C. Dima, M. Copelli, and G. B. Mindlin, *International Journal of Bifurcation and Chaos* **28**, 1830025 (2018).
- [44] M. A. Pinto, O. A. Rosso, and F. S. Matias, *Physical Review E* **99**, 062411 (2019).
- [45] L. Dalla Porta, F. S. Matias, A. J. dos Santos, A. Alonso, P. V. Carelli, M. Copelli, and C. R. Mirasso, *Frontiers in Systems Neuroscience* **13** (2019).
- [46] F. S. Matias, P. V. Carelli, C. R. Mirasso, and M. Copelli, *Phys. Rev. E* **84**, 021922 (2011).
- [47] F. S. Matias, L. L. Gollo, P. V. Carelli, C. R. Mirasso, and M. Copelli, *Phys. Rev. E* **94**, 042411 (2016).
- [48] F. S. Matias, P. V. Carelli, C. R. Mirasso, and M. Copelli, *Physical Review E* **95**, 052410 (2017).
- [49] C. R. Mirasso, P. V. Carelli, T. Pereira, F. S. Matias, and M. Copelli, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* **27**, 114305 (2017).
- [50] S. Petkoski, J. M. Palva, and V. K. Jirsa, *PLOS Computational Biology* **14**, e1006160 (2018).
- [51] J. N. Machado and F. S. Matias, *Physical Review E* **102**, 032412 (2020).
- [52] N. Brunel, *Journal of computational neuroscience* **8**, 183 (2000).
- [53] E. Izhikevich, *IEEE Transaction on Neural Networks* **14**, 1569 (2003).
- [54] N. Brunel and X.-J. Wang, *Journal of neurophysiology* **90**, 415 (2003).
- [55] I. D. Landau, R. Egger, V. J. Dercksen, M. Oberlaender, and H. Sompolinsky, *Neuron* **92**, 1106 (2016).
- [56] O. Yizhar, L. E. Fenno, M. Prigge, F. Schneider, T. J. Davidson, D. J. Oshea, V. S. Sohal, I. Goshen, J. Finkelstein, J. T. Paz, *et al.*, *Nature* **477**, 171 (2011).
- [57] F.-L. P. Carlos, M.-M. Ubirakitan, M. C. A. Rodrigues, M. Aguilar-Domingo, E. Herrera-Gutiérrez, J. Gómez-Amor, M. Copelli, P. V. Carelli, and F. S. Matias, *Physical Review E* **102**, 032216 (2020).
- [58] G. A. Orban, K. Hoffmann, and J. Duysens, *Journal of Neurophysiology* **54**, 1026 (1985).
- [59] L. Nowak, M. Munk, P. Girard, and J. Bullier, *Visual neuroscience* **12**, 371 (1995).
- [60] D. Kerzel and K. R. Gegenfurtner, *Current Biology* **13**, 1975 (2003).
- [61] D. Jancke, W. Erlhagen, G. Schöner, and H. R. Dinse, *The Journal of physiology* **556**, 971 (2004).
- [62] G. D. Puccini, M. V. Sanchez-Vives, and A. Compte, *PLoS computational biology* **3**, e82 (2007).
- [63] L. M. Martinez, M. Molano-Mazo, X. Wang, F. T. Sommer, and J. Hirsch, *Neuron* **81**, 943 (2014).
- [64] J.-P. Rospars, A. Grémiaux, D. Jarriault, A. Chaffiol, C. Monsempe, N. Deisig, S. Anton, P. Lucas, and D. Martinez, *PLoS Computational Biology* **10**, e1003975 (2014).
- [65] N. Stepp and M. T. Turvey, *Cognitive Systems Research* **11**, 148 (2010).
- [66] N. Stepp and M. T. Turvey, *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* **43**, 914 (2017).
- [67] A. Kösem, A. Gramfort, and V. van Wassenhove, *Neuroimage* **92**, 274 (2014).
- [68] R. Vicente, L. L. Gollo, C. R. Mirasso, I. Fischer, and G. Pipa, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 17157 (2008).
- [69] L. L. Gollo, C. Mirasso, O. Sporns, and M. Breakspear, *PLoS Computational Biology* **10**, e1003548 (2014).
- [70] E. Maris, T. Womelsdorf, R. Desimone, and P. Fries, *Neuroimage* **74**, 99 (2013).
- [71] E. Maris, P. Fries, and F. van Ede, *Trends in Neurosciences* (2016).
- [72] F. S. Matias, P. V. Carelli, C. R. Mirasso, and M. Copelli, *PloS one* **10**, e0140504 (2015).
- [73] A. Compte, M. V. Sanchez-Vives, D. A. McCormick, and X.-J. Wang, *Journal of neurophysiology* **89**, 2707 (2003).
- [74] A. Barbero-Castillo, P. Mateos-Aparicio, L. Dalla Porta, A. Camassa, L. Perez Mendez, M. V. Sanchez-Vives, and M. V. Sanchez-Vives, “Impact of gabaa and gabab inhibition on cortical dynamics and perturbational complexity during synchronous and asynchronous activity,” (2020).