



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE FÍSICA - CCEN
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FÍSICA

THAÍS FELICIANO SILVA

**ANÁLISE DO COMPORTAMENTO COLETIVO DE NEURÔNIOS
DO CÓRTEX ATRAVÉS DE MODELOS DE MÁXIMA ENTROPIA**

Recife

2018

THAÍS FELICIANO SILVA

**ANÁLISE DO COMPORTAMENTO COLETIVO DE NEURÔNIOS
DO CÓRTEX ATRAVÉS DE MODELOS DE MÁXIMA ENTROPIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Área de Concentração: Dinâmica Linear, Caos e Sistemas Complexos

Orientador: Prof. Dr. Pedro Valadão Carelli

Recife

2018

Catálogo na fonte
Bibliotecária Elaine Freitas CRB4-1790

S586a Silva, Thaís Feliciano
 Análise do comportamento coletivo de neurônios do córtex através de
 modelos de máxima entropia / Thaís Feliciano Silva. – 2018.
 81 f. : fig.

 Orientador : Pedro Valadão Carelli
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN.
 Física. Recife, 2018.
 Inclui referências e apêndices.

 1. Dinâmica linear 2. Sistemas complexos 3. Modelo de Ising I. Carelli,
 Pedro Valadão (Orientador) II. Título.

 531.163 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2018-48

THAÍS FELICIANO SILVA

ANÁLISE DO COMPORTAMENTO COLETIVO DE NEURÔNIOS DO CÓRTEX ATRAVÉS DE MODELOS DE MÁXIMA ENTROPIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Física.

Trabalho aprovado. Recife, 27 de Abril de 2018:

Prof. Dr. Pedro Valadão Carelli
Orientador

**Prof. Dr. Ernesto Carneiro Pessoa
Raposo**
Examinador Interno
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Bussoti Reyes
Examinador Externo
Universidade Federal do ABC

Recife
2018

*Para Meus Pais,
Edvaldo e Rosângela*

AGRADECIMENTOS

Na caminhada acadêmica é impossível dizer que uma conquista é inteiramente do aluno. Tem sempre alguém que tirou uma pequena dúvida que há dias não se tinha a resposta, um outro que deu uma dica para os trabalhos do laboratório, ou discutiu um artigo e fez se ter uma nova visão daquele gráfico em específico. Todos esses momentos, por menores que sejam, fazem parte de uma cadeia de conhecimentos que só se aprende pelas relações interpessoais.

Tive a sorte de trabalhar com o Prof. Pedro que acreditou no que eu poderia produzir desde o começo, teve paciência com minhas limitações e erros. Me sugeriu um projeto de pesquisa desafiador Prof. Nivaldo agregou muito na minha formação como eletrofisiologista. Ele ensinou que um bom registro, requer prática, dedicação e concentração, além de ter ajudado a implantar novas técnicas no laboratório, o que nos abriu novas possibilidades de pesquisa.

Agora, o que um aluno experimental é sem seus colegas de laboratório? Se não estão te ajudando no trabalho, estão fazendo seu dia no laboratório ficar mais leve. Antonio, Leandro, Igor, Edilson, Gabriel, Johnyefeson, Carla. Cada um deles contribuiu e tem contribuído para uma atmosfera de cooperação mútua no LNSC. Agradeço também aos colegas do LFTC que ensinaram tanto da área de computação, da qual eu pouco entendia.

Mas nada teria sido da mesma forma se eu não tivesse tido o apoio incondicional da minha família, que sempre levaram a sério minhas escolhas profissionais e me ajudaram em tudo o que puderam. Ao meu esposo, Fernando, agradeço pela parceria e cuidado, mais ainda pelo encorajamento nos momentos de desânimo. Sorte a nossa, estamos nessa juntos.

RESUMO

Funções cerebrais decorrem da interação de um grande número de neurônios. Sendo o cérebro um sistema não linear e complexo, a obtenção de modelos que descrevam adequadamente o comportamento coletivo de circuitos neurais não é uma tarefa trivial. Uma das hipóteses que vem ganhando destaque na literatura é a de que a dinâmica do cérebro se encontra próxima a um ponto crítico. Alguns trabalhos mostraram que modelos de máxima entropia que levam em conta apenas a interação por pares (modelos tipo Ising) eram capazes explicar padrões de atividade global em dados de retina de invertebrados e fatias de córtex *in vitro*. Além disso estes modelos permitem obter assinaturas de criticalidade nas redes neurais estudadas. Nesta dissertação, realizamos experimentos *in vivo* onde registramos longos períodos da atividade cortical espontânea de ratos anestesiados. Os registros foram feitos utilizando tanto matrizes de multieletrodos de fios de tungstênio quanto eletrodos de silício de alta densidade (silicon probes). Implementamos um algoritmo para ajustar um modelo de máxima entropia que leva em conta a interação por pares entre os elementos do modelo e validamos o algoritmo com dados simulados. Finalmente apresentamos os resultados utilizando o modelo de máxima entropia para analisar os dados experimentais medidos com ambos os tipos de eletrodos.

Palavras-chave: Modelo de Ising. Silicon Probe. Córtex Visual Primário. Modelo de Máxima Entropia. *In Vivo*

ABSTRACT

Brain functions arise from the interaction of a large number of neurons. Since the brain is a nonlinear and complex system, obtaining models that adequately describe the collective behavior of neural circuits is not a trivial task. One of the hypotheses that has gained prominence in the literature is that the dynamics of the brain is close to a critical point. Some studies have shown that maximum entropy models that take into account only the interaction by pairs (Ising type models) were able to explain patterns of global activity in retinal data of invertebrates and in vitro cortex slices. In addition, these models allow to obtain criticality signatures in the studied neural networks. In this dissertation, we performed *in vivo* experiments where we recorded long periods of spontaneous cortical activity of anesthetized rats. The records were made using both tungsten wire multi-electrode arrays and silicon probes. We implemented an algorithm to fit a maximum entropy model that takes into account the paired interaction between the elements of the model and validate the algorithm with simulated data. Finally we present the results using the maximum entropy model to analyze the experimental data measured with both types of electrodes.

Keywords: Ising model. Silicon probe. Primary Visual Cortex. Maximum Entropy Model. *In Vivo*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ilustração da morfologia dos neurônios e esquema da transmissão de informações uns para os outros. O neurônio pré sináptico propaga o impulso nervoso até o terminal axônico, transformando o sinal elétrico em químico, a sinapse. Os dendritos do neurônio pós sináptico captam a informação química e transcrevem novamente em sinal elétrico, o potencial de ação. Figura retirada do (IZHIKEVICH, 2007)	17
Figura 2 – O neurônio é uma célula que compõe o Sistema Nervoso. As células nervosas serão adaptadas para atender as necessidades de cada parte do corpo. Figura retirada de (KANDEL et al., 2000)	18
Figura 3 – A membrana celular do neurônio é composta de uma dupla camada de fosfolípidios. A parte hidrofóbica fica na parte medial da membrana enquanto que a parte hidrofílica se encontra nas superfícies externa e interna. Essa composição dá a membrana a característica de impermeabilidade. Os canais iônicos são as portas de entrada e saída do neurônio. Cada canal iônico é seletivo a um tipo de íon. Figura retirada de (KANDEL et al., 2000)	18
Figura 4 – Para que a membrana celular atinja o potencial de membrana de repouso, é preciso que haja a igualdade entre a força do gradiente de concentração que, no caso, para os íon de K^+ , é para fora da célula e a força elétrica gerada pelo fluxo dos mesmos íons direcionada para dentro do neurônio. Figura retirada de (IZHIKEVICH, 2007)	19
Figura 5 – Concentração em miliMolar dos íons dentro e fora do neurônio. Potencial de equilíbrio calculados a partir da Equação de Nerst usando as concentrações medidas. Figura retirada do (IZHIKEVICH, 2007)	20
Figura 6 – Etapas do potencial de ação especificadas. Esta função da voltagem da membrana em função do tempo foi plotada a partir do modelo de Hodgking-Huxley. Figura retirada do (IZHIKEVICH, 2007)	21
Figura 7 – Gráfico do potencial de membrana em função do tempo em comparação com os gráficos da condutância de Na^+ e K^+ . É possível ver pelo gráfico, a rapidez que a condutância do sódio aumenta, sendo responsável pela fase ascendente do <i>spike</i> . Também se observa que a condutância do potássio demora um pouco mais para aumentar e para diminuir, o que explica a repolarização da célula. Figura retirada do (KANDEL et al., 2000)	22

Figura 8 – Propagação do potencial de ação. A região 2 é indicada como o local do potencial de ação. A despolarização nesse momento gerará a despolarização na área 1 e 3, mas somente uma delas irá despolarizar ao ponto de passar o limiar e disparar. A outra região não será afetada pois ela ainda estará no período refratário. Essa dinâmica impõe ao sistema uma direção de propagação. Figura retirada do (KANDEL et al., 2000).	23
Figura 9 – Estereotáxico para roedores (WPI,)	25
Figura 10 – Linhas Craniais em vista após incisão e limpeza do local. O ponto vermelho é a indicação para o bregma, que é a origem para as coordenadas estereotáticas. A partir do bregma marcamos o ponto, em azul, 7 mm ML- 3,5 mm AP e com a broca é feito um quadrado, representado em verde, com 1mm de largura com o ponto azul no centro.	26
Figura 11 – Corte coronal do Córtex do rato. A partir do Bregma, o corte é feito na posição -7.08 mm. A seta mostra a posição da Silicon Probe. V1M (córtex visual monocular) é a parte do cérebro responsável pelo processamento visual dos estímulos vindos de um olho. V1M do hemisfério esquerdo recebe as informações captadas do olho direito e vice-versa. No canto superior esquerdo, é mostrado, sem escalas, como os <i>shanks</i> da Silicon Probe fica disposta no cérebro. Figura retirada do (PAXINOS; WATSON, 2007).	27
Figura 12 – Cirurgia Finalizada com implante da Silicon Probe de 32 canais no Córtex Visual Primário do rato.	28
Figura 13 – Matriz de Eletrodo confeccionado no LNSC usando fios de tungstênio.	29
Figura 14 – Medidas da Silicon Probe usada nos experimentos para esse estudo. Modelo: Buzsaki32	30
Figura 15 – Especificações da Silicon Probe. Tamanho dos shanks e distância entre eles.	31
Figura 16 – Especificações da Silicon Probe. Distância entre os sites de gravação que estão posicionados nos shanks	32
Figura 17 – Imagem da Silicon Probe de 32 canais e 4 shanks	32
Figura 18 – Headstage ZifClip.	33
Figura 19 – Pré Amplificador PZ2.	33
Figura 20 – Processador RZ2.	34

Figura 21 – Cadeia de processamento criada em específico para o experimento com ratos feito no LNSC. O primeiro bloco indica ao sistema que a aquisição do dado será coletado por 32 canais do Pré Amplificador. O bloco seguinte logo abaixo é responsável pela filtragem do sinal. É retirado o componente do sinal com frequência menor ou igual à 1 Hertz e maior ou igual à 8000 Hertz. O bloco do canto superior direito gerencia o que será armazenado, qual formato e a taxa de amostra o dado será gravado. O formato do dado que utilizamos foi <i>16-bit integer</i> e a taxa de aquisição foi de 24 kHz. Todos os outros blocos menores configuram a visualização do dado no momento da aquisição.	35
Figura 22 – Dados brutos (<i>Raw data</i>) são as deflexões de potencial elétrico em função do tempo. Esse registro é o conjunto de atividade neural individual e oscilação coletiva da rede. Depois que o sinal é filtrado, usando uma faixa de frequência onde o potencial de ação costuma pertencer, o dado coletado se apresenta com picos evidentes de atividade. Figura extraída do artigo (REY; PEDREIRA; QUIROGA, 2015).	37
Figura 23 – Dado bruto adquirido usando <i>Silicon Probe</i> . A área registrada foi o Córtex Visual Primário. Cada linha corresponde à atividade de um canal de aquisição e cada cor um <i>shank</i> diferente. A janela de tempo mostrada na figura é de 1 segundo. Os dados foram coletados no LNSC. Software: Neuroscope.	37
Figura 24 – (a) Dado já filtrado apresentado espaço-temporalmente. No eixo vertical, uma ordem de canais que são próximos obedecendo a geometria da probe e no eixo horizontal, o tempo dividido em amostras de gravação. A escala de cores representa a amplitude em unidades de desvios padrão (s.d.). (b) Detecção do “centros de massa” de dois potenciais de ação. Os dois spikes aconteceram ao mesmo tempo, porém em canais diferentes, permitindo dizer que são duas células distintas. Um potencial de ação é sentido por vários canais e por várias amostras de tempo. Figuras extraídas do artigo (ROSSANT et al., 2016).	38
Figura 25 – Software Klustaviewa destinado à formação manual de <i>clusters</i> a partir de informações como a matriz de similaridade e o correlograma. O <i>cluster 7</i> que está sendo apresentado é caracterizado como SUA. Isso significa que os disparos armazenados nesse cluster pertencem a um único neurônio.	40
Figura 26 – Software Klustaviewa destinado à formação manual de <i>clusters</i> a partir de informações como a matriz de similaridade e o correlograma. O <i>cluster 11</i> é dito como MUA, ou seja, os disparos armazenados nesse <i>cluster</i> não caracterizam atividade unitária de um neurônio.	40

Figura 27 – Matriz de Similaridade. As linhas e colunas correspondem a todos os <i>clusters</i> e um pixel corresponde ao grau de similaridade de dois <i>clusters</i> . Quanto mais quente é a cor, mais similar são aqueles dois <i>clusters</i> . Isso significa que aqueles dois <i>clusters</i> talvez sejam a atividade de um único neurônio.	41
Figura 28 – Matriz de autocorrelogramas e correlogramas cruzados para todos os <i>clusters</i> considerados single unit activity (SUA).	42
Figura 29 – Exemplo para binarização da atividade elétrica de um subgrupo de 10 neurônios. A primeira figura mostra um segmento de pouco mais de 500ms dividido em janelas de 20ms com pontos indicando qual neurônio disparou em um determinado instante. A outra figura representa o mesmo que a primeira porém usando o sistema binário para a detecção ou não do potencial de ação. As sequências de 1 e 0 na vertical indicam o estado da rede de neurônios num intervalo de 20ms. Já as linhas descrevem o estado de um único neurônio ao longo do tempo. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006).	44
Figura 30 – Probabilidade conjunta de disparo. Em vermelho, $P(K)$ inferida a partir dos dados e a linha tracejada é a distribuição de probabilidade exponencial que melhor fita os dados. Em azul, os <i>spike trains</i> foram aleatoriamente embaralhados a fim de eliminar todas as correlações e a distribuição que melhor se ajusta é a de Poisson. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006).	45
Figura 31 – Gráfico de dispersão representando a frequência de aparição dos padrões de disparos de uma subrede de 10 neurônios. No eixo horizontal, é visto a taxa que as palavras binárias aparecem no tempo de gravação. Já no eixo vertical, é plotado a previsão da frequência dos padrões a partir do modelo independente. A linha preta mostra a igualdade das frequências dos dois modelos. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006).	46
Figura 32 – Gráfico de dispersão comparando a frequência real em que os padrões acontecem com a frequência calculada usando a função de probabilidade que leva em consideração as interações entre pares de neurônios. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006).	47
Figura 33 – Informação mútua total comparada com a fração da informação mútua vinda das correlações por pares. Cada ponto equivale a um subgrupo de 10 neurônios. o ponto azul é o subgrupo visto na figura 32. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006)	48

Figura 34 – Média da fração da informação mútua que é proveniente das interações entre pares de neurônios. Cada barra corresponde a um animal e a um estímulo. Os dados obtidos da salamandra e do porquinho da índia são registros provenientes da retina <i>in vitro</i> e os dados do córtex também são <i>in vitro</i> . Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006)	49
Figura 35 – Covariância medida de acordo com os dados experimentais no eixo x. Já no eixo vertical, estão as respectivas covariâncias a partir do modelo de Ising. Figura extraída do artigo (TKACIK et al., 2006).	50
Figura 36 – Probabilidade Conjunta de K neurônios estarem disparando ao mesmo tempo. A linha preta indica o resultado para o modelo independente. A vermelha e azul mostram o resultado de P(K) para os dados experimentais e para os dados criados pelo modelo de Ising já ajustado aos dados da retina da salamandra. Figura extraída do artigo (TKACIK et al., 2006).	51
Figura 37 – Capacidade térmica obtida usando o Learning Model no cálculo dos multiplicadores de lagrange. O valor da capacidade térmica proveniente dos dados experimentais está indicado pela linha pontilhada vermelha. A capacidade térmica em função da temperatura é plotada para vários subgrupos de neurônios. O maior deles, 120 neurônios, é uma simulação. Figura extraída do artigo (TKACIK et al., 2006)	52
Figura 38 – Capacidade térmica calculada para 4 subgrupos de neurônios. Foi usada nesta análise a hamiltoniana dada pela equação 5.9. Figura retirada de (TKAČIK et al., 2015)	53
Figura 39 – Calor específico descrito em (MORA; DENY; MARRE, 2015) onde a hamiltoniana utilizada 5.10 leva em consideração a interação entre a quantidade de neurônios ativados em um instante t e o instante t+v. Figura retirada de (MORA; DENY; MARRE, 2015).	54
Figura 40 – Da atividade neural registrada por um shank de Silicon Probe, foram selecionados 18 neurônios com a maior taxa de disparo. No total foram feitas 100 iterações. O learning rate definido na seção 5.1.3 foi fixado em 1 para todas as iterações. O tamanho do bin foi definido como 100ms pela baixa frequência de spikes.	57
Figura 41 – Probabilidade Conjunta P(K) de K neurônios dos 18 estarem disparando ao mesmo tempo. A linha azul representa P(K) para os dados coletados. A linha vermelha é a probabilidade calculada a partir de uma cadeia de Markov criada com os h_i e J_{ij} que melhor se ajustaram aos dados. Já a linha verde corresponde ao P(K) dos dados com a evolução temporal do estado de cada neurônio embaralhada. Os dados usados aqui foram os mesmos que a figura 40.	58

- Figura 42 – Capacidade térmica em função da temperatura para 18 neurônios. A linha azul representa a capacidade térmica a partir dos parâmetros encontrados para a distribuição de probabilidade que retrata os dados da melhor forma. A linha verde é o resultado da capacidade térmica para os parâmetros vindos do modelo independente. 60
- Figura 43 – Capacidade térmica em função da temperatura para subgrupos de 5, 10, 14 e 18 neurônios de um mesmo shank. Como esperado, o máximo da função vai aumentando e se posicionando cada vez mais próximo do ponto crítico. A figura (a) e (b) representam a mesma capacidade térmica, mas a temperatura da figura (a) está na escala log. 61
- Figura 44 – Análise da convergência das diferentes estratégias de encontrar a distribuição de probabilidade para os dados eletrofisiológicos registrados com matriz de eletrodos. 21 canais foram usados. O tamanho do bin escolhido foi de 50ms. Para a função de atualização dos multiplicadores de Lagrange, o learning rate foi substituído por um parâmetro fixo igual a 0.1. A quantidade de iterações realizadas a fim de alcançar a menor diferença entre os dados foi 300. 63
- Figura 45 – Probabilidade Conjunta para dados colhidos usando matriz de eletrodos. Três curvas são apresentadas. A azul mostra $P(K)$ para os dados eletrofisiológicos binarizados. A verde representa a probabilidade conjunta dos dados embaralhados, destruindo assim qualquer possibilidade de correlação entre os canais. Já a curva vermelha mostra uma simulação de como seria $P(K)$ a partir do modelo ajustado pelos dados. 64
- Figura 46 – Capacidade Térmica em função do parâmetro temperatura (linha azul). Como forma de confirmar que o máximo acentuado é proveniente das correlações entre os pares de neurônios e não de um artifício do modelo, plotamos a capacidade térmica com os parâmetros de um modelo independente (linha verde) (ver apêndice D). 65

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	BASES DA ATIVIDADE ELÉTRICA DOS NEURÔNIOS	17
2.1	NEURÔNIO	17
2.2	POTENCIAL DE MEMBRANA	19
2.3	POTENCIAL DE AÇÃO	20
2.4	PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO	22
3	EXPERIMENTOS ELETROFISIOLÓGICOS	24
3.1	PROTOCOLO CIRÚRGICO	24
3.2	CONFIGURAÇÕES DO ELETRODO	29
3.2.1	Matriz de Eletrodos	29
3.2.2	Silicon Probe	30
3.3	AQUISIÇÃO DOS DADOS ELETROFISIOLÓGICOS	32
4	TRATAMENTO DO SINAL ELETROFISIOLÓGICO	36
4.1	ANÁLISE DE DADOS	36
4.1.1	Detecção do Potencial de Ação	36
4.1.2	Software para Spike Sorting	39
5	MODELOS DE MÁXIMA ENTROPIA PARA DESCRIÇÃO DE REDES NEURAIS	43
5.1	CORRELAÇÕES FRACAS ENTRE NEURÔNIOS LEVAM A ESTADOS GLOBAIS FORTEMENTE CORRELACIONADOS	43
5.1.1	Importância das interações por pares para a estrutura global da rede neural	44
5.1.2	Modelo de Máxima Entropia com Interação por Pares	46
5.1.3	Obtenção do Modelo de máxima entropia a partir dos dados	49
5.2	EMERGÊNCIA DE PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS NUM SISTEMA DESCRITO PROBABILISTICAMENTE	52
6	RESULTADOS	55
6.1	ANÁLISE DA APROXIMAÇÃO DO MODELO AOS DADOS	55
6.2	PROPRIEDADES EMERGENTES DO COMPORTAMENTO COLETIVO DOS NEURÔNIOS	58
6.3	RESULTADOS PARA REGISTROS FEITOS COM MATRIZ DE ELETRODOS	62

7	CONCLUSÃO	66
	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICE A – SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO PARA SISTE- MAS DE MUITOS NEURÔNIOS	71
	APÊNDICE B – PRINCÍPIO DA MAXIMIZAÇÃO DA ENTROPIA POR JAYNES	74
	APÊNDICE C – MULTIPLICADORES DE LAGRANGE	78
	APÊNDICE D – EQUAÇÕES EXATAS PARA RESOLVER O MO- DELO DE ISING INDEPENDENTE	80

1 INTRODUÇÃO

Esta dissertação de mestrado envolveu duas etapas. A primeira foi a realização de cirurgias e experimentos eletrofisiológicos para medir a atividade elétrica espontânea do córtex, seguida do tratamento destes dados para extração dos potenciais de ação dos neurônios medidos. A segunda foi a implementação de um algoritmo para ajustar um modelo de máxima entropia para os dados e comparar as estatísticas de disparos experimentais com as obtidas pelo modelo utilizado.

O capítulo 2 faz uma revisão das bases da atividade elétrica de neurônios. O terceiro e quarto capítulos descrevem como foram feitos os experimentos e tratamento dos sinais eletrofisiológicos. No quinto capítulo fazemos uma revisão da literatura da aplicação de modelos de máxima entropia a sistemas neurais. No sexto capítulo apresentamos alguns resultados do modelo para dois tipos diferentes de eletrodos, ambos medidos no córtex visual primário. Por fim discutimos nossos resultados e apontamos perspectivas futuras para a continuidade deste trabalho.

Para não prejudicar o fluxo de leitura, alguns tópicos relevantes porém mais consolidados em livros texto foram colocados nos apêndices. Sendo o apêndice A dedicado aos detalhes da simulação de Monte Carlo, necessária para redes com $N > 20$. O apêndice B apresenta a os detalhes da obtenção das probabilidades que maximizam a entropia respeitando os vínculos, a partir do método de multiplicadores de Lagrange. No apêndice C apresentamos a solução exata para o modelo independente, quando não são consideradas as interações entre os neurônios. No apêndice D apresentamos uma revisão do princípio de maximização da entropia segundo Jaynes.

2 BASES DA ATIVIDADE ELÉTRICA DOS NEURÔNIOS

2.1 NEURÔNIO

Os neurônios são células capazes de gerar pulsos elétricos, responsáveis por adquirir e processar informações sensoriais, tomar decisões e emitir comandos motores para os músculos. Tipicamente, essa célula é dividida em 4 regiões: o soma, os dendritos, o axônio e as terminações sinápticas (Fig 1). Os neurônios podem ter diferentes morfologias dependendo da região cerebral onde estejam.(Fig 2).

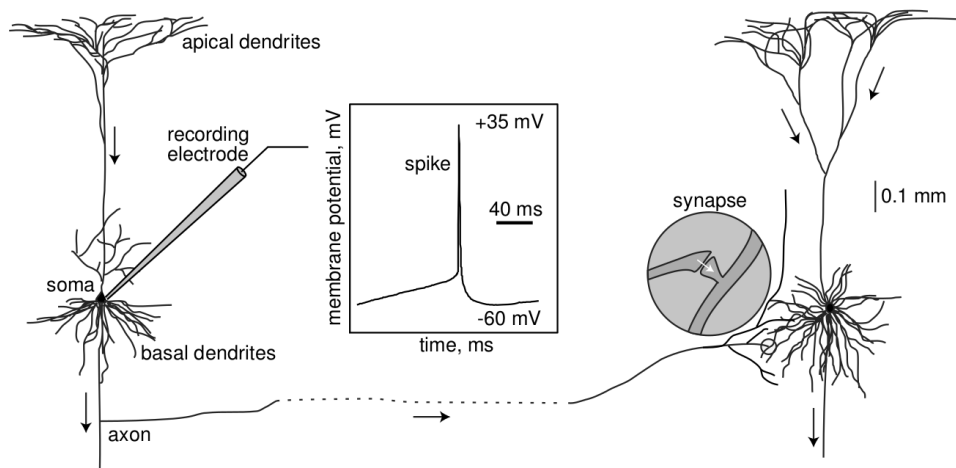


Figura 1 – Ilustração da morfologia dos neurônios e esquema da transmissão de informações uns para os outros. O neurônio pré sináptico propaga o impulso nervoso até o terminal axônico, transformando o sinal elétrico em químico, a sinapse. Os dendritos do neurônio pós sináptico captam a informação química e transcrevem novamente em sinal elétrico, o potencial de ação. Figura retirada do (IZHIKEVICH, 2007)

A membrana celular do neurônio é constituída por uma bicamada lipídica impermeável. Havendo um desbalanço de cargas entre os meios intra e extracelulares, o excedente de cargas se acumula ao redor da membrana (Fig. 3). Assim, ela funciona como um capacitor.

Como forma dos íons do meio extracelular terem acesso ao meio intracelular e vice-versa, há canais proteicos que atravessam a membrana celular agindo como portões que controlam a passagem desses íons (KOCH, 2004).

Esses canais iônicos têm duas propriedades importantes. A primeira é que eles conduzem seletivamente íons que são responsáveis pelo potencial elétrico da célula (Fig 3). A segunda é que a abertura ou fechamento desses canais iônicos está ligado com estímulos elétricos, mecânicos ou químicos (KANDEL et al., 2000).

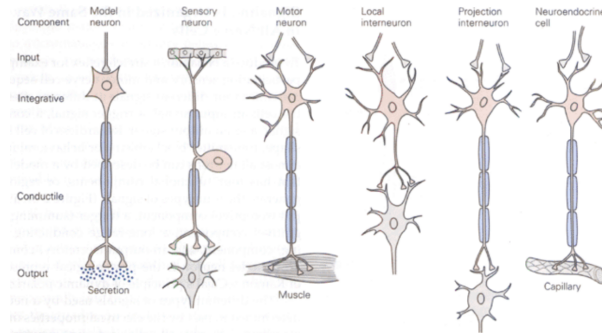


Figura 2 – O neurônio é uma célula que compõe o Sistema Nervoso. As células nervosas serão adaptadas para atender as necessidades de cada parte do corpo. Figura retirada de (KANDEL et al., 2000)

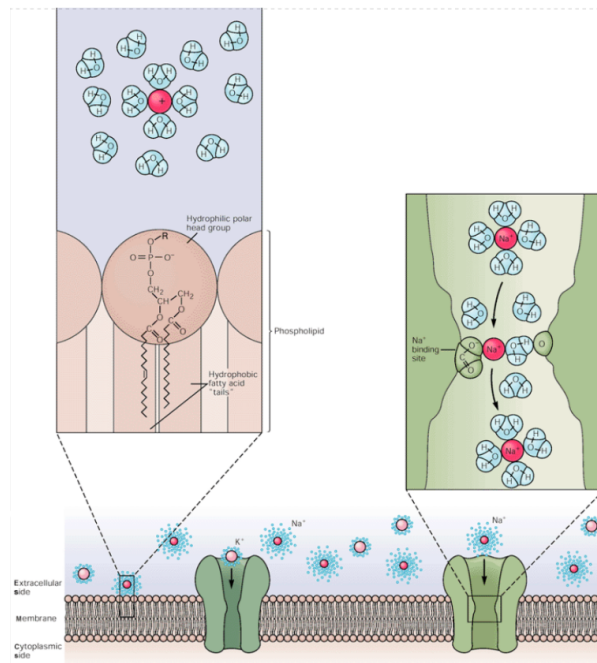


Figura 3 – A membrana celular do neurônio é composta de uma dupla camada de fosfolípidos. A parte hidrofóbica fica na parte medial da membrana enquanto que a parte hidrofílica se encontra nas superfícies externa e interna. Essa composição dá a membrana a característica de impermeabilidade. Os canais iônicos são as portas de entrada e saída do neurônio. Cada canal iônico é seletivo a um tipo de íon. Figura retirada de (KANDEL et al., 2000)

Há dois grandes grupos de canais, os canais passivos (*resting channels*) e os canais controlados por comportas (*gated channels*) (LENT, 2004). Os de repouso ficam abertos e são importantes para manter o potencial de repouso da célula. Já os canais controlados por comportas permanecem bloqueados quando a membrana está em repouso e quando abertos são responsáveis por causar flutuações abruptas na voltagem da célula.

2.2 POTENCIAL DE MEMBRANA

O potencial de membrana V_m é definido por $V_m = V_i - V_e$, onde V_i é o potencial elétrico dentro da célula e V_e é o potencial elétrico fora da célula. Por convenção, o potencial elétrico externo é definido como zero, $V_m = V_i$. No estado de repouso (sem receber estímulos de outros neurônios), o potencial de membrana de um neurônio fica tipicamente em torno -60 mV e -70 mV (KANDEL et al., 2000).

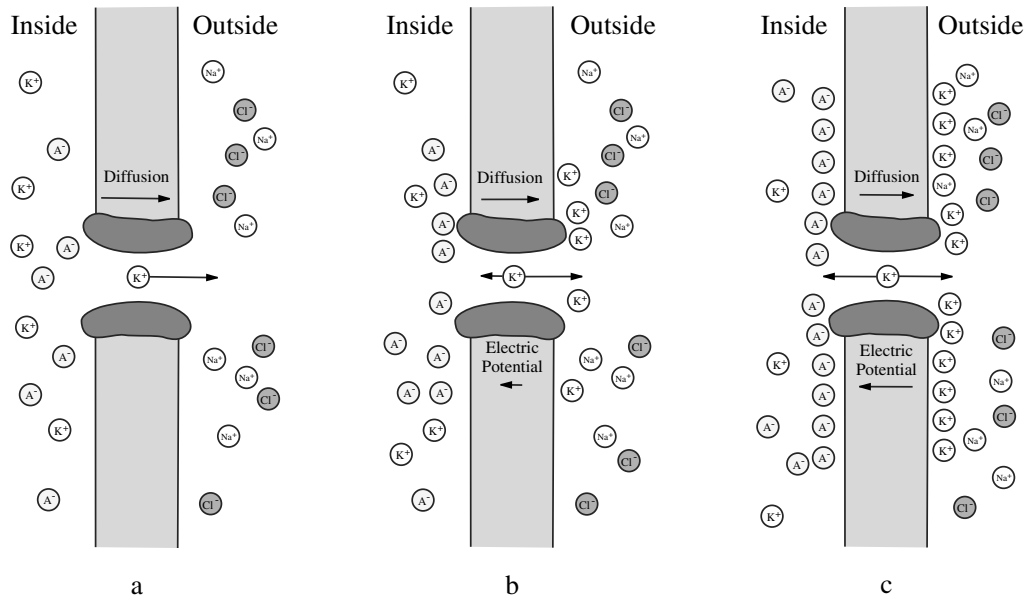


Figura 4 – Para que a membrana celular atinja o potencial de membrana de repouso, é preciso que haja a igualdade entre a força do gradiente de concentração que, no caso, para os íons de K^+ , é para fora da célula e a força elétrica gerada pelo fluxo dos mesmos íons direcionada para dentro do neurônio. Figura retirada de (IZHIKEVICH, 2007)

A origem do potencial de repouso pode ser entendida de maneira aproximada considerando apenas um íon. Na situação de repouso, temos principalmente canais iônicos permeáveis ao potássio. Além disso há uma concentração maior de potássio no meio intracelular do que no extracelular. Se inicialmente não tivéssemos diferença de potencial algum, os íons de potássio sairiam da célula devido ao potencial químico (Fig. 4a). Este fluxo causaria um excedente de cargas negativas no meio intracelular e positivas no meio extracelular, tornando o potencial de membrana negativo. O potencial se estabiliza quando o potencial elétrico formado compensa exatamente o potencial químico (Fig. 4c). Este potencial de equilíbrio é dado pela **Equação de Nernst** (Eq. 2.1):

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_e}{[X]_i} \quad (2.1)$$

Onde $[X]_e$ e $[X]_i$ são as concentrações do íon no meio extracelular e intracelular respectivamente. R é a constante universal dos gases, T é a temperatura em graus Kelvin, F é a constante de Faraday e z é a quantidade de elétrons na camada de valência do íon.

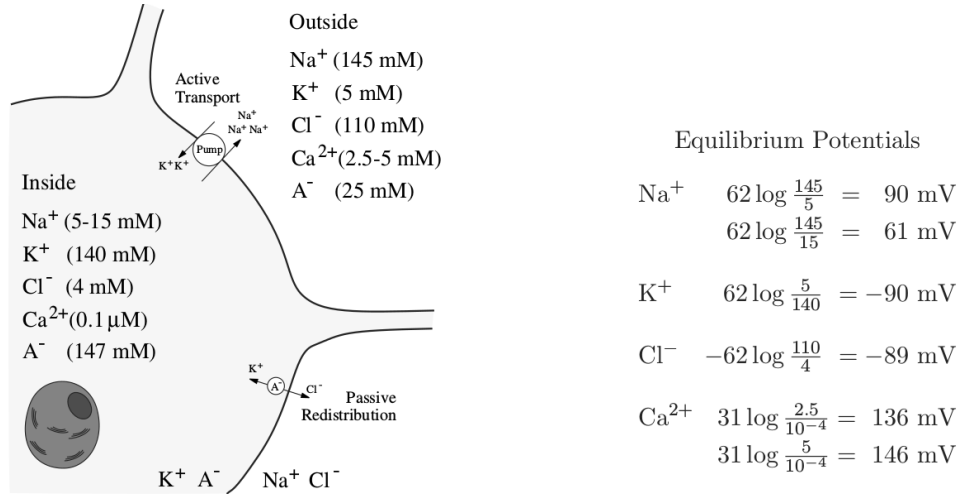


Figura 5 – Concentração em miliMolar dos íons dentro e fora do neurônio. Potencial de equilíbrio calculados a partir da Equação de Nerst usando as concentrações medidas. Figura retirada do (IZHIKEVICH, 2007)

Quando o potencial de membrana é determinado por mais de um tipo de íon, a influência de cada um deles é ponderada pela permeabilidade do canal. A relação entre o potencial de repouso, concentração de cada íon e permeabilidade de cada canal é dada pela **Equação de Goldman**.

$$V_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e} \quad (2.2)$$

2.3 POTENCIAL DE AÇÃO

As informações entre neurônios são transmitidas por meio dos **potenciais de ação** (*spikes*) que são deflexões abruptas na diferença de potencial elétrico do neurônio (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2007). A dinâmica de geração do potencial de ação é dada principalmente pelos canais iônicos de **Sódio** (Na^+) e **Potássio** (K^+).

No potencial de repouso, a concentração de íons de Sódio é muito maior no meio extracelular e a de Potássio é mais acentuada no meio intracelular mas não o suficiente para a diferença de potencial elétrico ser nula (Fig. 5).

Um corpo celular é dito **despolarizado** quando correntes positivas fluem para dentro da célula, deixando assim o potencial de membrana menos negativo. Já uma célula dita **hiperpolarizada**, há um aumento na diferença das concentrações entre o meio extra

e intracelular levando assim a um potencial de membrana mais negativo (KANDEL et al., 2000).

Uma despolarização pode ser causada por razões diversas: sinapses químicas, estímulos mecânicos, despolarização de uma rede, substâncias farmacológicas, entre outros. Independente do motivo, despolarizações causam a abertura dos canais dependentes de voltagem do Sódio resultando numa corrente em direção ao interior do neurônio.

Em outras palavras, a despolarização da membrana causa o aumento da condutância dos canais de Na^+ . A **condutância** é a medida da permeabilidade da membrana aos íons. Quantitativamente, é mensurado o número de canais abertos por micrômetros quadrados de membrana.

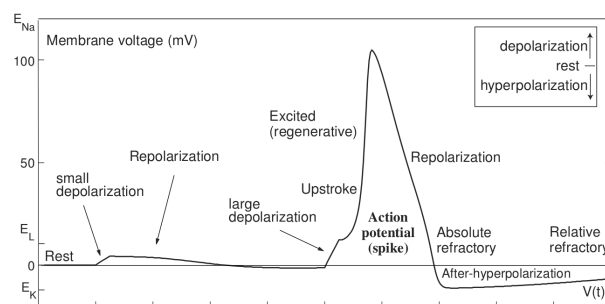


Figura 6 – Etapas do potencial de ação especificadas. Esta função da voltagem da membrana em função do tempo foi plotada a partir do modelo de Hodgking-Huxley. Figura retirada do (IZHIKEVICH, 2007)

O influxo de sódio deixa a membrana celular mais despolarizada, causando a abertura de mais canais responsáveis pela passagem de Na^+ , resultando numa reação em cascata. Esse processo é responsável pela fase ascendente do potencial de ação (Fig. 6).

O estado de despolarização é limitado pela gradativa diminuição da condutância dos canais de sódio (chamada inativação) e pela lenta ativação dos canais de potássio (Fig. 7). Assim, a diminuição do influxo de Na^+ e o início do efluxo de K^+ repolarizam a membrana do neurônio. A dinâmica de formação do potencial de ação é descrita quantitativamente pelo modelo de Hodgkin-Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952), ganhadores do prêmio nobel de medicina e fisiologia por este trabalho.

Como dito antes, existe um atraso para a condutância do potássio aumentar e criar uma corrente de efluxo. Por esse motivo, os canais de K^+ continuam abertos mesmo após a membrana atingir o potencial de repouso, o que causa uns instantes de hiperpolarização transiente, o **período refratário**.

Dependendo da amplitude da hiperpolarização e do intervalo de tempo em que houve um último disparo, o período refratário pode ser total (não é possível haver potencial naquele momento) ou relativo (pode haver um novo potencial de ação se o estímulo for suficientemente intenso).

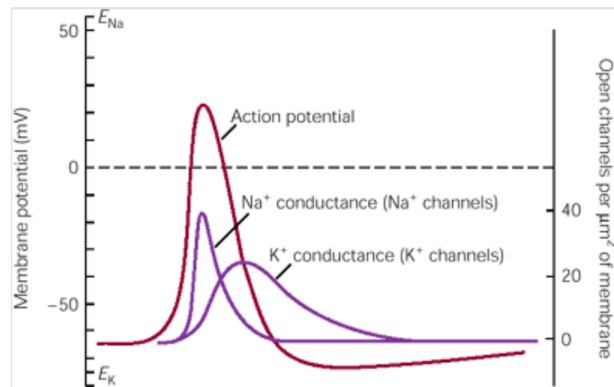


Figura 7 – Gráfico do potencial de membrana em função do tempo em comparação com os gráficos da condutância de Na⁺ e K⁺. É possível ver pelo gráfico, a rapidez que a condutância do sódio aumenta, sendo responsável pela fase ascendente do *spike*. Também se observa que a condutância do potássio demora um pouco mais para aumentar e para diminuir, o que explica a repolarização da célula. Figura retirada do (KANDEL et al., 2000)

2.4 PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO

A propagação do potencial é necessária para que haja a transmissão de informação entre os neurônios. Uma vez que uma região da membrana neuronal foi ativada sendo despolarizada, é criada uma diferença de potencial dentro do axônio que induz a despolarização da região adjacente que antes estava em repouso. Essa corrente de íons de uma parte ativa para uma parte inativa da membrana permite que haja a propagação do potencial de ação por todo axônio (Fig. 8).

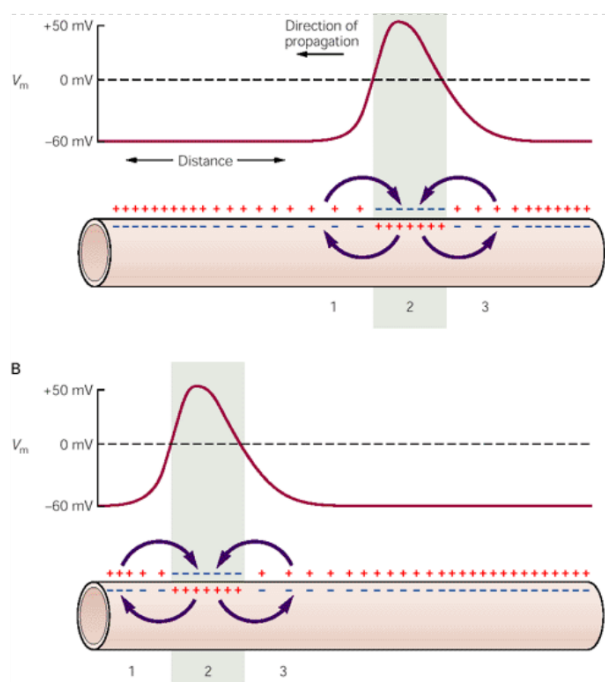


Figura 8 – Propagação do potencial de ação. A região 2 é indicada como o local do potencial de ação. A despolarização nesse momento gerará a despolarização na área 1 e 3, mas somente uma delas irá despolarizar ao ponto de passar o limiar e disparar. A outra região não será afetada pois ela ainda estará no período refratário. Essa dinâmica impõe ao sistema uma direção de propagação. Figura retirada do (KANDEL et al., 2000).

3 EXPERIMENTOS ELETROFISIOLÓGICOS

3.1 PROTOCOLO CIRÚRGICO

Todos os procedimentos experimentais com animais feitos no LNSC (Laboratório de Neurociência de Sistema e Computacional) são aprovados pelo comitê de ética no uso de animais (CEUA) da UFPE, processo 23076.030111/2013-95. O modelo animal usado foi o rato da linhagem **Long Evans**. Para esse estudo, todos os animais eram machos com idade entre 80 dias e 100 dias.

Antes da cirurgia o animal é posto em uma caixa fechada com uma pequena quantidade de Isoflurano (Anestésico Volátil). Esse pré-anestésico é usado para não estressar o animal e evitar problemas em atingir o plano anestésico desejado para a cirurgia.

O anestésico utilizado em todas as cirurgias foi a Uretana. A dose utilizada é de 1,44 g de Uretana para cada quilograma do animal. A Uretana é dissolvida em água destilada na proporção de 20 g de soluto em 100 ml de solução. A indução da anestesia é feita em três etapas, aplicando um terço da dose de indução a cada quinze minutos. Após a última aplicação, o animal é deixado em repouso no escuro por uma hora para que a anestesia atinja seu pleno efeito.

O procedimento cirúrgico começa pela realização da tricotomia (raspagem dos pêlos) na área do implante. Depois do posicionamento do animal no estereotáxico (Fig. 9) e a higienização da área com álcool e Iodo, é aplicada a Lidocaína (Anestésico Local) via subcutânea no mesmo local.

Após esses procedimentos, é feito um corte antero-posterior (corte vertical da altura dos olhos até o começo do pescoço) de um pouco mais de 2,5 cm. A limpeza do local com água oxigenada e a retirada de tecidos adjacentes são importantes para uma boa visualização do crânio.

Com o crânio exposto e seco (Fig. 10), é possível ver as linhas cranianas que guiarão as medidas estereotáxicas. Utilizamos o bregma como ponto de referência e este é definido como a interseção entre a sutura sagital (Conexão entre ossos parietais) e a sutura coronal (Conexão com o osso parietal e o osso frontal)(PAXINOS et al., 1985).

A partir dele, descemos 7mm AP (Antero-Posterior) e 3,5mm (Meso-lateral) (Fig.11) medidas essas que foram calculadas a fim de alcançar o Córtex Visual Primário (V1) (PAXINOS; WATSON, 2007).

Utilizamos um parafuso fixo no crânio e em contato com a dura-máter (meninge)

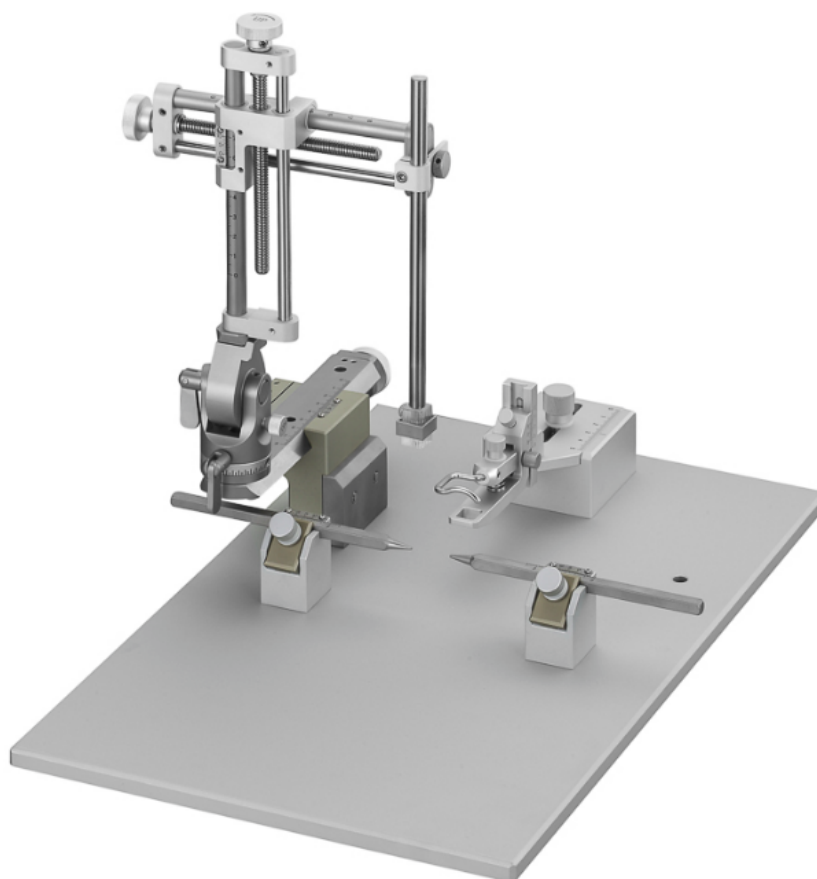


Figura 9 – Estereotáxico para roedores (WPI,)

como terra e referência elétrica (potencial zero) para as medidas eletrofisiológicas. A craniotomia (remoção de uma calota óssea) é feita utilizando uma broca de dentista. As coordenadas marcadas servem como o centro da craniotomia que é em forma quadrada com 1mm de lado (Fig. 10).

Sem a calota óssea, é possível retirar a meninge mais rígida, que é a dura-máter. Ao final desse protocolo, a Silicon Probe é posicionada para o implante agudo.

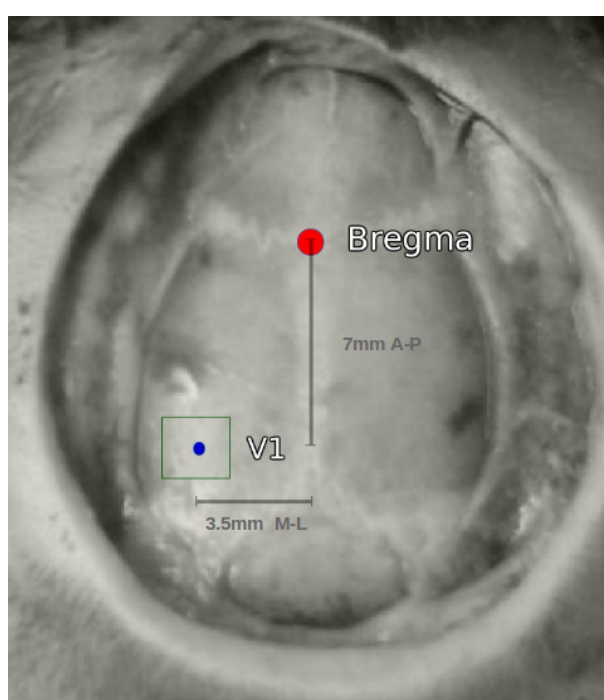


Figura 10 – Linhas Craniais em vista após incisão e limpeza do local. O ponto vermelho é a indicação para o bregma, que é a origem para as coordenadas estereotáxicas. A partir do bregma marcamos o ponto, em azul, 7 mm ML- 3,5 mm AP e com a broca é feito um quadrado, representado em verde, com 1mm de largura com o ponto azul no centro.

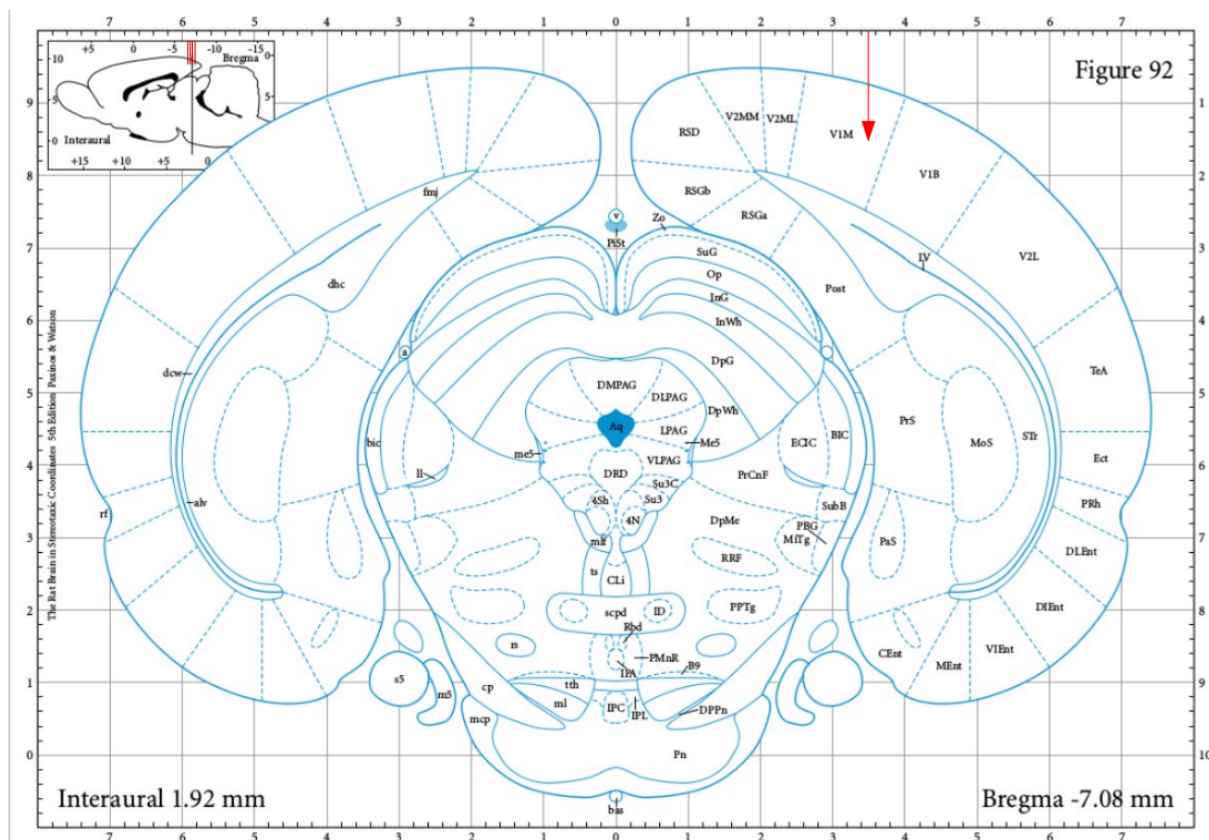


Figura 11 – Corte coronal do Córtex do rato. A partir do Bregma, o corte é feito na posição -7.08 mm. A seta mostra a posição da Silicon Probe. V1M (córtex visual monocular) é a parte do cérebro responsável pelo processamento visual dos estímulos vindos de um olho. V1M do hemisfério esquerdo recebe as informações captadas do olho direito e vice-versa. No canto superior esquerdo, é mostrado, sem escalas, como os *shanks* da Silicon Probe fica disposta no cérebro. Figura retirada do (PAXINOS; WATSON, 2007).

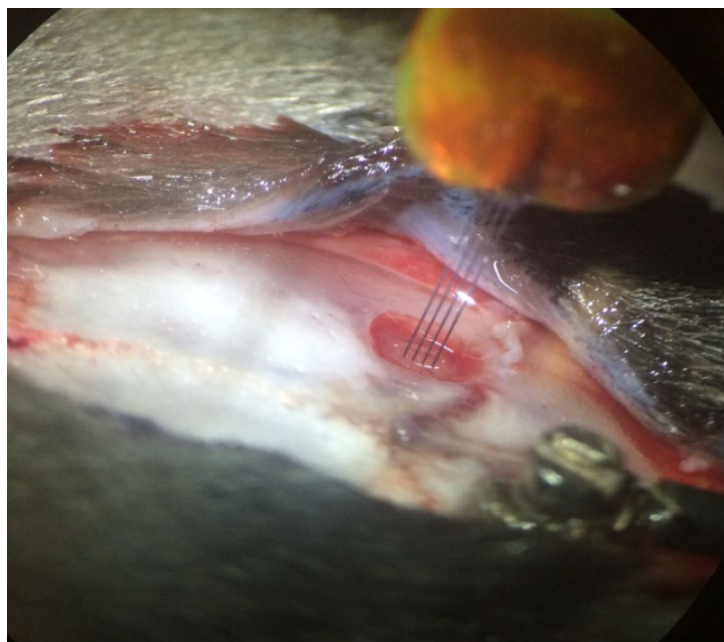


Figura 12 – Cirurgia Finalizada com implante da Silicon Probe de 32 canais no Córtex Visual Primário do rato.

Logo após as cirurgias agudas, os animais são eutanasiados com a exposição de longa duração no Isoflurano. O corpo é congelado e descartado como lixo biológico. Com algum animais foi feita a perfusão para uma futura histologia, a fim de confirmar que o implante estava no Córtex Visual Primário.

3.2 CONFIGURAÇÕES DO ELETRODO

3.2.1 Matriz de Eletrodos

Neste trabalho utilizamos matrizes de 32 eletrodos extracelulares para medir a atividade cortical. Os eletrodos extracelulares são capazes de identificar a ocorrência de potenciais de ação em neurônios que estejam muito próximos à ponta dos fios condutores.

Um primeiro tipo de matriz de eletrodo foi uma matriz de fios de tungstênio, que é produzida no próprio laboratório. Com a ajuda de um microscópio, é feito um gabarito com capilares formando uma matriz com 4 linhas e 8 colunas. Os capilares são feitos de quartzo amorfo e sílica fundida, recobertos externamente de poliamida. O diâmetro externo e interno é 150 e 75 μm respectivamente (NETO, 2015).



Figura 13 – Matriz de Eletrodo confeccionado no LNSC usando fios de tungstênio.

Dentro de cada capilar que forma o gabarito, introduzimos um **fio de tungstênio**, com diâmetro de 35 μm , recoberto por uma fina camada de poliamida (isolante) de modo que só será registrada a atividade que ocorrer próxima à ponta do eletrodo. Dadas as dimensões do gabarito e dos fios, a disposição total dos fios cobre uma área de aproximadamente 0.7 mm^2 (681525 μm^2) do córtex do animal.

Todos os fios, depois de posicionados pelo gabarito, são colados paralelamente a uma placa de circuito impresso e soldados nesta mesma placa. Essa placa está acoplada com um conector Omnetics, que permite o acoplamento com o *headstage* (descrito abaixo) que adquire o sinal.

Após finalizar a confecção, medimos a impedância (valor da resistência do circuito ao fluxo de corrente) de cada canal do conector que está ligado a um eletrodo de tungstênio. A impedância dos eletrodos pode variar em uma faixa de dezenas a pouco mais de uma centena de $k\Omega$.

3.2.2 Silicon Probe

Um eletrodo feito com fio tem apenas um único local sensível a diferenças de potencial, que é a ponta. Além disso, eletrodos com essa conformação não são muito eficientes em identificar a atividade de um único neurônio, impedindo assim que haja um estudo otimizado de grandes populações de neurônios.

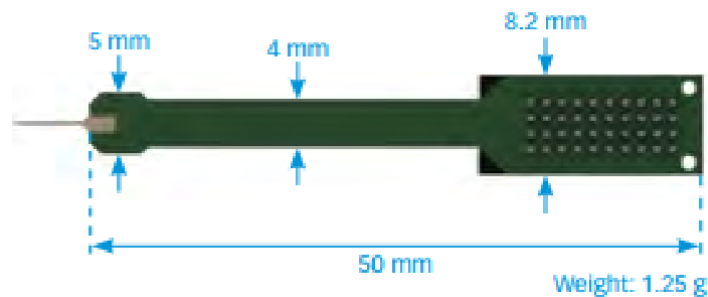


Figura 14 – Medidas da Silicon Probe usada nos experimentos para esse estudo. Modelo: Buzsaki32

A fim de aumentar os locais de captação do sinal elétrico e diminuir danos no tecido, foi desenvolvido pioneiramente na Universidade de Michigan pelo grupo do Prof. Kensall Wise um dispositivo cujo em um único filamento tem várias entradas de gravação (sites), as chamadas **Silicon Probes** (sondas de silício) (BUZSAKI, 2006). Esse multieletródo de alta densidade é capaz de medir a atividade cerebral e estimular à nível celular (Fig. 14)(MCALPINE,).

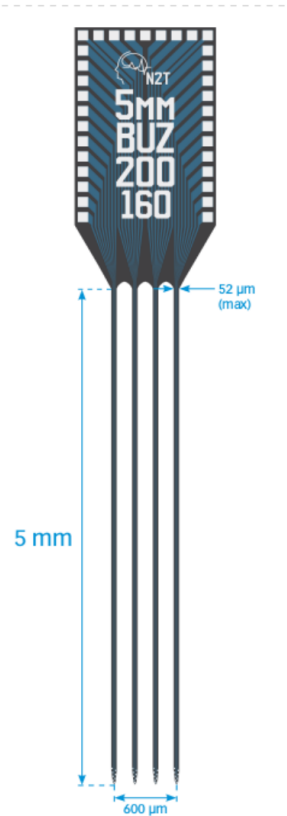


Figura 15 – Especificações da Silicon Probe. Tamanho dos shanks e distância entre eles.

As Silicon Probes são fabricadas usando a tecnologia MEMs (*microelectromechanical system*) (WISE; NAJAFI, 1991) que reduz as limitações técnicas que antes eram encontradas em multieletrodos de fios. Nesse estudo foi utilizada a série A de probes que são específicas para experimentos agudos, com 4 *shanks* (filamentos de silício) e cada um deles com 8 locais de aquisição (*recording sites*). A distância entre os *shanks* é de 200 microns e ao longo de cada *shank* é distribuído os sites em 140 microns de filamento (Fig.16) (NEURONEXUS,).

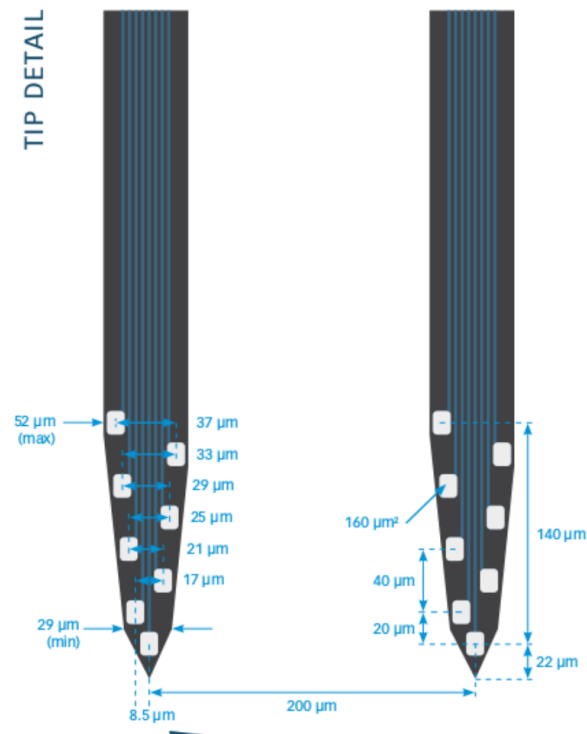


Figura 16 – Especificações da Silicon Probe. Distância entre os sites de gravação que estão posicionados nos shanks

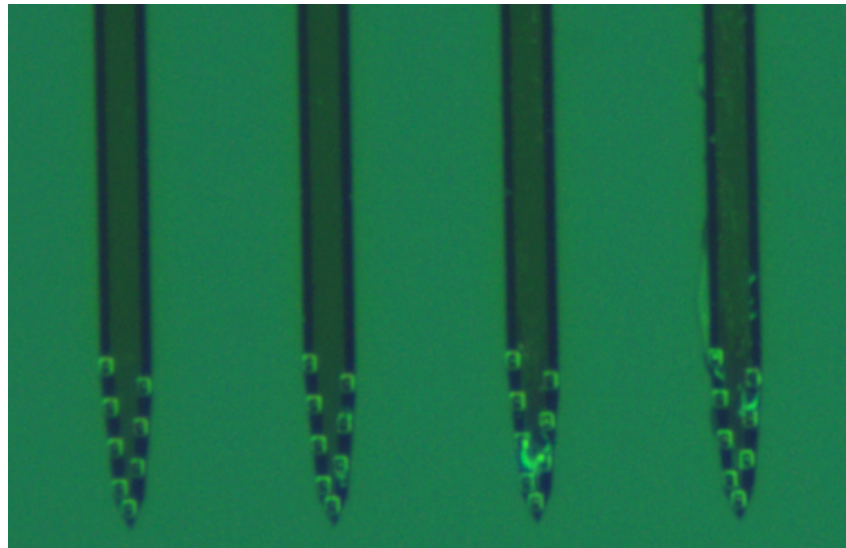


Figura 17 – Imagem da Silicon Probe de 32 canais e 4 shanks

3.3 AQUISIÇÃO DOS DADOS ELETROFISIOLÓGICOS

A aquisição de dados é feita utilizando o sistema RZ2 32 canais da *Tucker-Davis Technologies* (TDT) (TDT, c), que inclui o aparato de captação (*headstage*), filtragem e

digitalização (Pré amplificador PZ2) e processamento (Processador RZ2).

O *Headstage Zifclip* é encaixado com os pontos de saída da Silicon Probe (Fig. 18). O sinal analógico é copiado com ganho unitário e transmitido para o Pré Amplificador (TDT, b). O objetivo do *headstage* é captar o sinal o retransmitir com mais potência para que não seja atenuado até a digitalização.

O Pré-amplificador PZ2, amplifica o sinal recebido do *headstage*, faz uma filtragem *anti-aliasing*, digitaliza e envia o sinal digitalizado por fibra ótica para o RZ2 (Fig.19).

O equipamento RZ2, tem dois DSPs (*digital signal processors*) dedicados a tratar o sinal em tempo real e enviar para armazenagem no computador (TDT, a).



Figura 18 – Headstage ZifClip.



Figura 19 – Pré Amplificador PZ2.



Figura 20 – Processador RZ2.

Os sinais podem ser manipulados digitalmente antes de serem armazenados ou enviados como output. Essas modificações são configuradas usando a interface R PvdsEx. O *Real-time Processor Visual Design Studio* dá controle ao usuário sobre a apresentação do sinal e a aquisição dos dados.

Com a disponibilização de mais de 300 componentes chamados "*black boxes*", é possível combiná-los de forma a criar uma função de processamento que melhor acorda com os objetivos do experimento. Esse ordenamento de blocos é chamado de programação por blocos ou cadeia de processamento (Fig. 21).

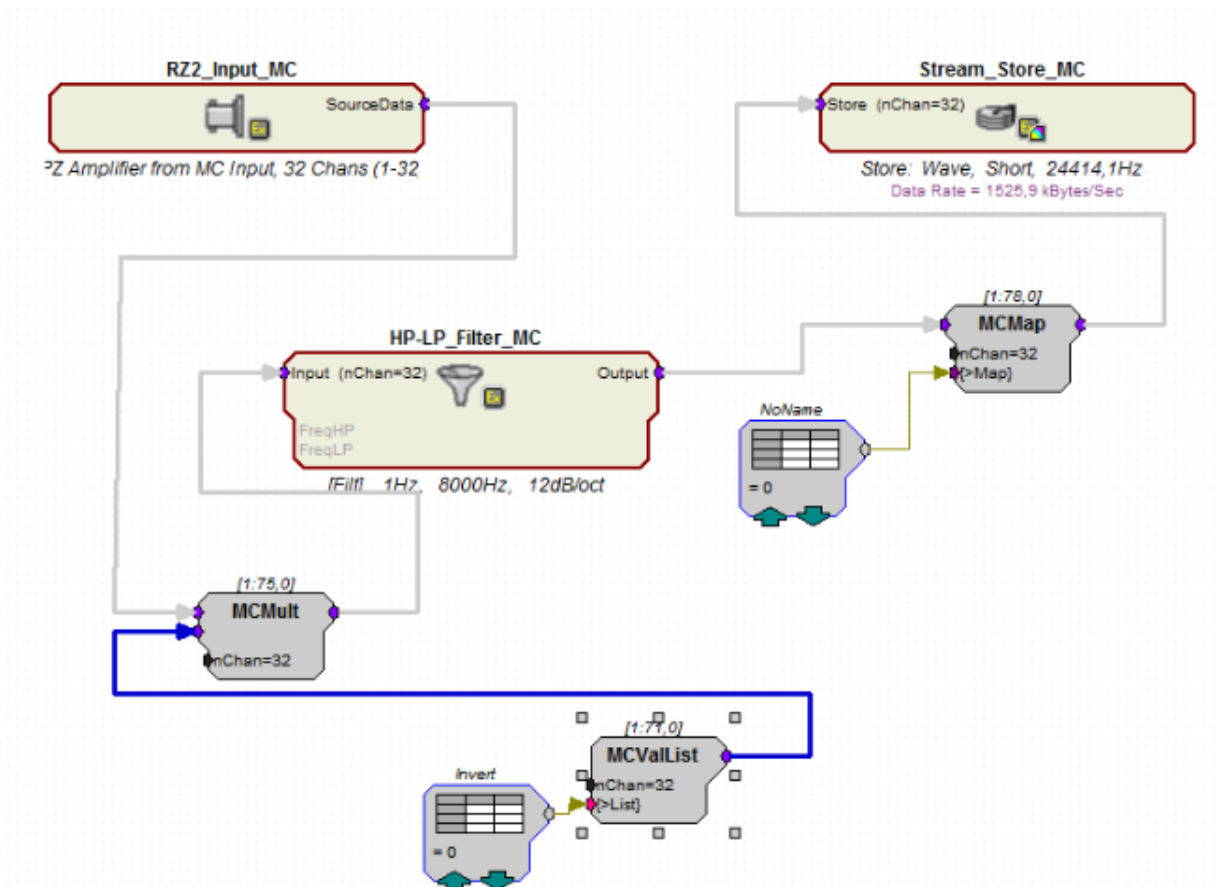


Figura 21 – Cadeia de processamento criada em específico para o experimento com ratos feito no LNSC. O primeiro bloco indica ao sistema que a aquisição do dado será coletado por 32 canais do Pré Amplificador. O bloco seguinte logo abaixo é responsável pela filtragem do sinal. É retirado o componente do sinal com frequência menor ou igual à 1 Hertz e maior ou igual à 8000 Hertz. O bloco do canto superior direito gerencia o que será armazenado, qual formato e a taxa de amostra o dado será gravado. O formato do dado que utilizamos foi *16-bit integer* e a taxa de aquisição foi de 24 kHz. Todos os outros blocos menores configuram a visualização do dado no momento da aquisição.

4 TRATAMENTO DO SINAL ELETROFISIOLÓGICO

4.1 ANÁLISE DE DADOS

Quando utilizamos eletrodos extracelulares, captamos diversos sinais que precisam ser devidamente tratados. O eletrodo extracelular capta tanto um sinal da média da atividade correlacionada lenta (1-300Hz) de milhares de neurônios, chamada de Potencial de Campo Local (*Local Field Potential*) correspondente a um raio de centenas de microns, quanto a atividade rápida (500-8000Hz) de potenciais de ação de neurônios que estejam muito próximos do eletrodo.

Um mesmo eletrodo pode detectar potenciais de ação de diversos neurônios. No entanto, dado que o potencial de ação de um neurônio tem sempre o mesmo formato, utilizando métodos de reconhecimento de padrões (*spike sorting*) eventualmente é possível distinguir a atividade individual de cada neurônio medido. O dado proveniente de uma única célula é dito SUA (*single-unit activity*). Quando os potenciais de ação de diversos neurônios ativos próximos ao eletrodo não podem ser criteriosamente identificados, chamamos esse registro coletivo de MUA (*multi-unit activity*).

Em posse dos dados coletados pela Silicon Probe, é necessário um algoritmo que em meio a função temporal da diferença de potencial nos canais, detecte o potencial de ação, identifique as respectivas formas de onda e agrupe todas elas por célula. Esse processo é chamado de *Spike Sorting*.

4.1.1 Detecção do Potencial de Ação

O primeiro passo para o *Spike Sorting* do dado adquirido com Silicon Probes é a detecção do potencial de ação. Para isso, usando um filtro de passa banda (500Hz a 8KHz), é possível retirar toda a oscilação lenta chamada de LFP (*local field potential*).

Para a detecção do potencial de ação, primeiro calculamos o desvio padrão do sinal filtrado. Quando uma flutuação do potencial ultrapassa um limiar de N desvios padrão (por exemplo), consideramos que ocorreu um potencial de ação neste instante de tempo. Para a futura análise de *spike sorting* gravamos o sinal em uma janela de tempo que contém a forma de onda completa deste potencial de ação (Fig.24).

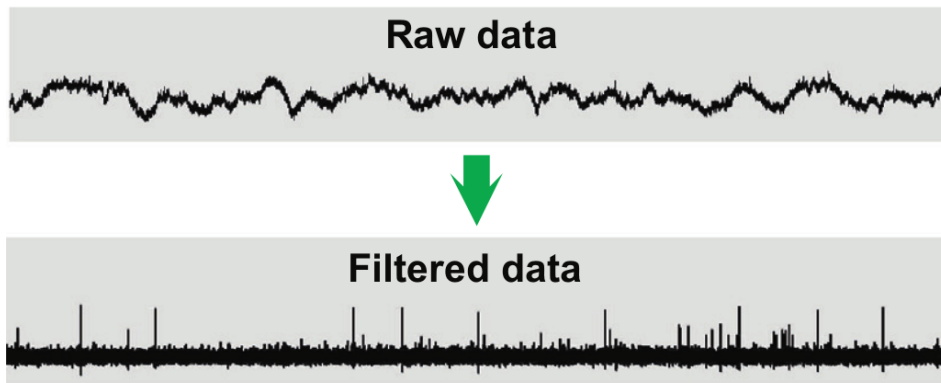


Figura 22 – Dados brutos (*Raw data*) são as deflexões de potencial elétrico em função do tempo. Esse registro é o conjunto de atividade neural individual e oscilação coletiva da rede. Depois que o sinal é filtrado, usando uma faixa de frequência onde o potencial de ação costuma pertencer, o dado coletado se apresenta com picos evidentes de atividade. Figura extraída do artigo (REY; PEDREIRA; QUIROGA, 2015).

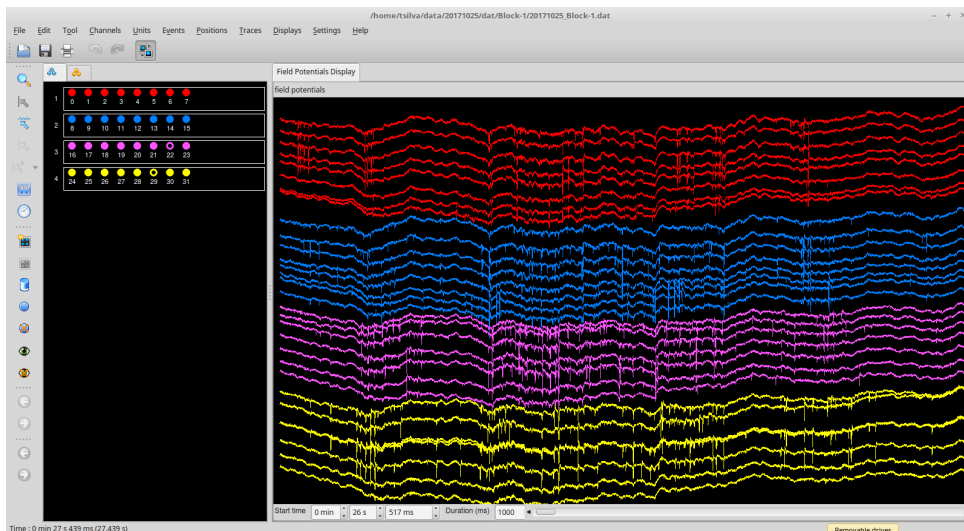


Figura 23 – Dado bruto adquirido usando *Silicon Probe*. A área registrada foi o Córtex Visual Primário. Cada linha corresponde à atividade de um canal de aquisição e cada cor um *shank* diferente. A janela de tempo mostrada na figura é de 1 segundo. Os dados foram coletados no LNSC. Software: Neuroscope.

Será detectado um *spike* quando o sinal exceder um limiar fraco (2 desvios padrões - s.d.) em todos os canais adjacentes e ultrapassar o limite forte (4 s.d.) em pelo menos uma amostra de tempo em algum canal (ROSSANT et al., 2016).

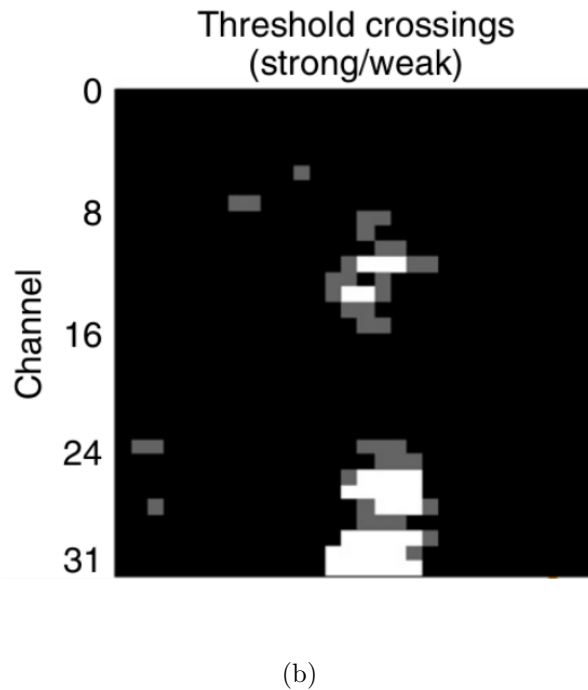
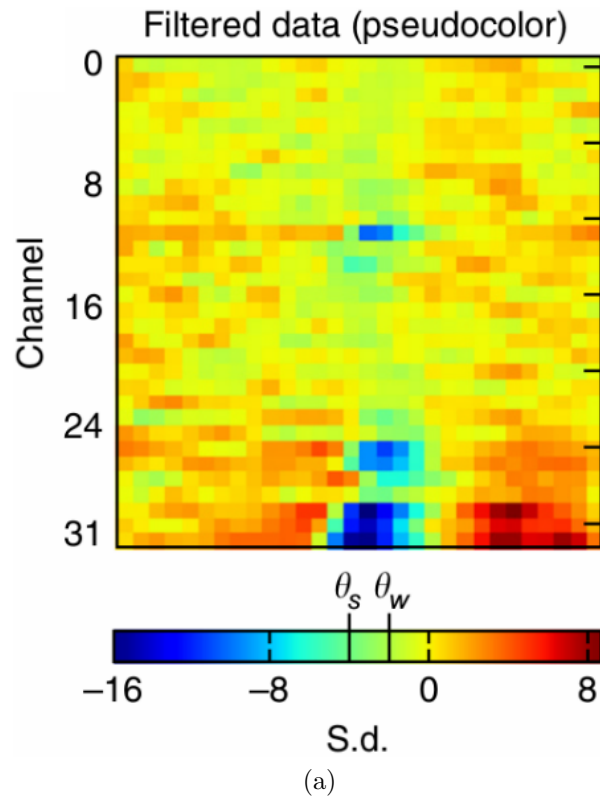


Figura 24 – (a) Dado já filtrado apresentado espaço-temporalmente. No eixo vertical, uma ordem de canais que são próximos obedecendo a geometria da probe e no eixo horizontal, o tempo dividido em amostras de gravação. A escala de cores representa a amplitude em unidades de desvios padrão (s.d.). (b) Detecção do “centros de massa” de dois potenciais de ação. Os dois spikes aconteceram ao mesmo tempo, porém em canais diferentes, permitindo dizer que são duas células distintas. Um potencial de ação é sentido por vários canais e por várias amostras de tempo. Figuras extraídas do artigo (ROSSANT et al., 2016).

4.1.2 Software para Spike Sorting

A detecção do *spike* forma “centros de massa” do potencial de ação. Essas ilhas são reflexo da atividade de um neurônio sentidas ao longo de canais adjacentes e por algum tempo que é dividido em amostras.

Em geral, a forma de onda de cada célula é única. Por isso, “centros de massa” que acontecem no mesmo local espaço-temporalmente e apresentam formas de onda muito parecidas podem ser postos em grupos chamados *clusters*. Cada *cluster* terá toda a informação ao longo de todo o tempo de registro de um suposto neurônio.

Após a detecção de todos os potenciais de ação, a formação dos *clusters* é feita de forma automática pelo programa KlustaKwik. É fornecida ao final do processamento dos dados uma interface gráfica, onde é possível visualizar as formas de onda de cada *cluster* no formato da *Silicon Probe*.

O software Klustaviewa mostra algumas características dos *clusters* que são importantes para a diferenciação entre um *cluster* que possui a atividade de muitas células (MUA) e um outro *cluster* que tenha a atividade de uma única célula (SUA).

A Fig.25 representa um *cluster* que pode ser dito como SUA. Observando o conjunto de formas de onda detectadas por esse *shank* (conjunto de sites de gravação dispostos num filamento), é visto que a célula medida neste *cluster* está mais perto do site cuja amplitude é maior. Os outros sites tem amplitudes diferentes, o que garante que as deflexões não sejam um ruído que todos os sites estejam registrando.

Outra característica usada para definir que este *cluster* é SUA foi o correlograma. A janela de tempo de 50 ms está dividida em espaçamentos de 1 ms. Todos os disparos deste *cluster* são postos no instante zero do correlograma e é feita uma espécie de contagem em cada janela de 1 ms. As barras verticais mostram a contagem de quantos disparos foram detectados depois que houve um disparo no instante zero.

Os primeiros milisegundos antes e depois do instante zero devem estar vazios ou muito abaixo da linha horizontal que indica a taxa média de disparo detectadas pelo *shank*. Isso garante que os potenciais de ação estejam obedecendo o período refratário e assim podem ter vindos de um mesmo neurônio.

A Fig.26 é um exemplo de *cluster* do tipo MUA. Ao olhar o correlograma, é perceptível que uma parte dos disparos vem acompanhado rapidamente de um outro, desobedecendo assim o período refratário. Pode-se concluir que mais de um neurônio está sendo armazenado neste *cluster*.

Todos os *clusters* separados como SUA são reanalisados a fim de saber se dois ou mais *clusters* estão armazenando a atividade de um mesmo neurônio. Para isso são observadas a matriz de similaridade (Fig. 27) e a matriz com autocorrelogramas e correlogramas

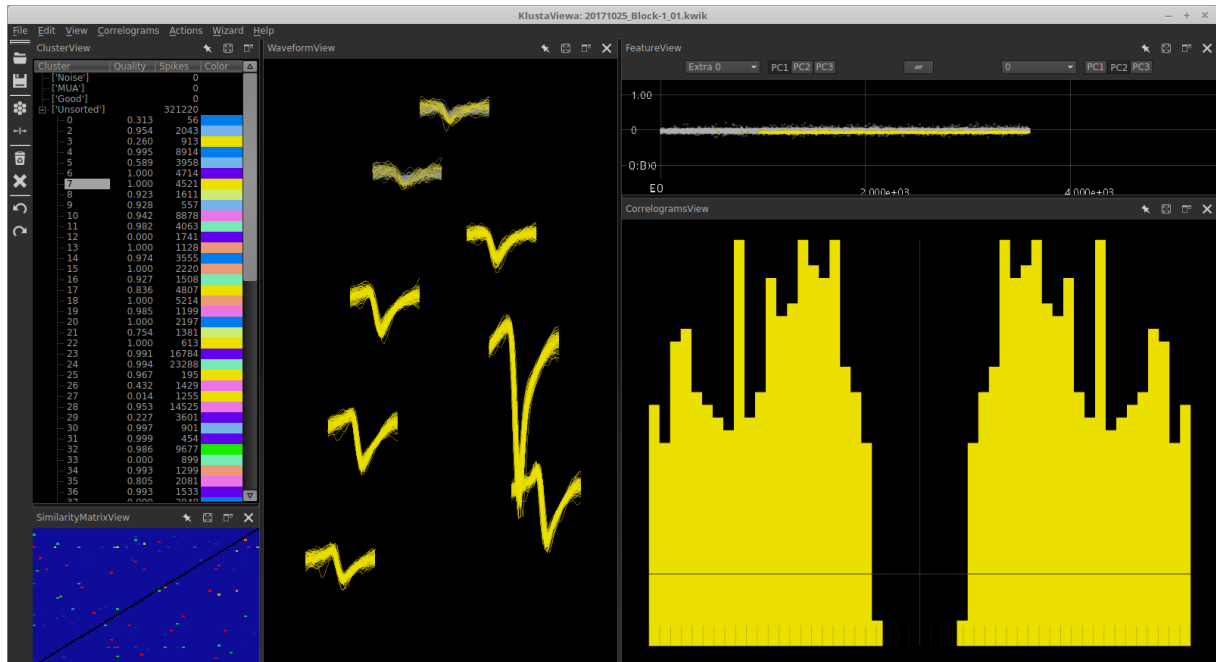


Figura 25 – Software Klustaviewa destinado à formação manual de *clusters* a partir de informações como a matriz de similaridade e o correlograma. O *cluster* 7 que está sendo apresentado é caracterizado como SUA. Isso significa que os disparos armazenados nesse cluster pertencem a um único neurônio.

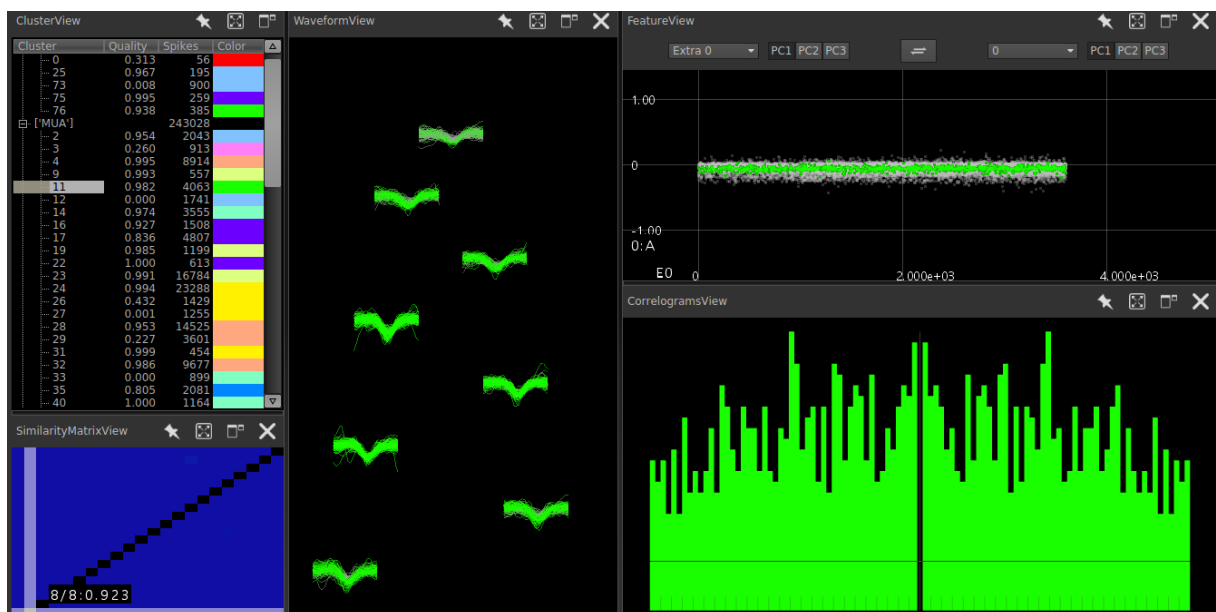


Figura 26 – Software Klustaviewa destinado à formação manual de *clusters* a partir de informações como a matriz de similaridade e o correlograma. O *cluster* 11 é dito como MUA, ou seja, os disparos armazenados nesse *cluster* não caracterizam atividade unitária de um neurônio.

cruzado (Fig. 28).

Um elemento da matriz de similaridade mostra o quanto dois *clusters* podem representar a atividade de um mesmo neurônio. O autocorrelograma e o correlograma

cruzado vão confirmar a identificação da semelhança.

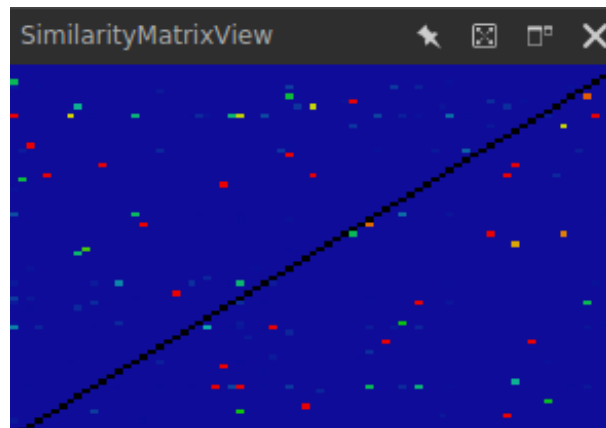


Figura 27 – Matriz de Similaridade. As linhas e colunas correspondem a todos os *clusters* e um pixel corresponde ao grau de similaridade de dois *clusters*. Quanto mais quente é a cor, mais similar são aqueles dois *clusters*. Isso significa que aqueles dois *clusters* talvez sejam a atividade de um único neurônio.

A Fig 28 exhibe todos os autocorrelogramas dos *clusters* considerados SUA na diagonal principal. Fora da diagonal, é possível ver todas as possíveis combinações entre pares de *clusters*. O correlograma cruzado posiciona os disparos de um *cluster* no centro do correlograma e faz a contagem dos disparos do outro *cluster* nas janelas de 1 ms. Por exemplo, o *cluster* 7 e 49 foram indicados como semelhantes pela matriz de similaridade, isso sugere que esses dois *clusters*, na verdade, representam a atividade do mesmo neurônio. Existem 4 correlogramas a serem analisados: os dois auto correlogramas e dois correlogramas cruzados;

Três características devem ser observadas para que se decida unir a atividade armazenada de dois *clusters*: (1) Os correlogramas cruzados devem respeitar o período refratário, ou seja, o centro do correlograma deve ter disparos muito abaixo da taxa de disparo média. (2) Os correlogramas cruzados devem parecer o reflexo do outro. (3) Por fim, ao menos um dos correlogramas devem se assemelhar com um dos autocorrelogramas.

Ao final do *Spike Sorting*, é obtido a informação de todos os disparos, o instante que ocorreu, em que *cluster* se encontra e qual o tipo de atividade ele representa - se é SUA ou MUA. Com o dado eletrofisiológico pré analisado, é possível fazer estatísticas e análises mais complexas.

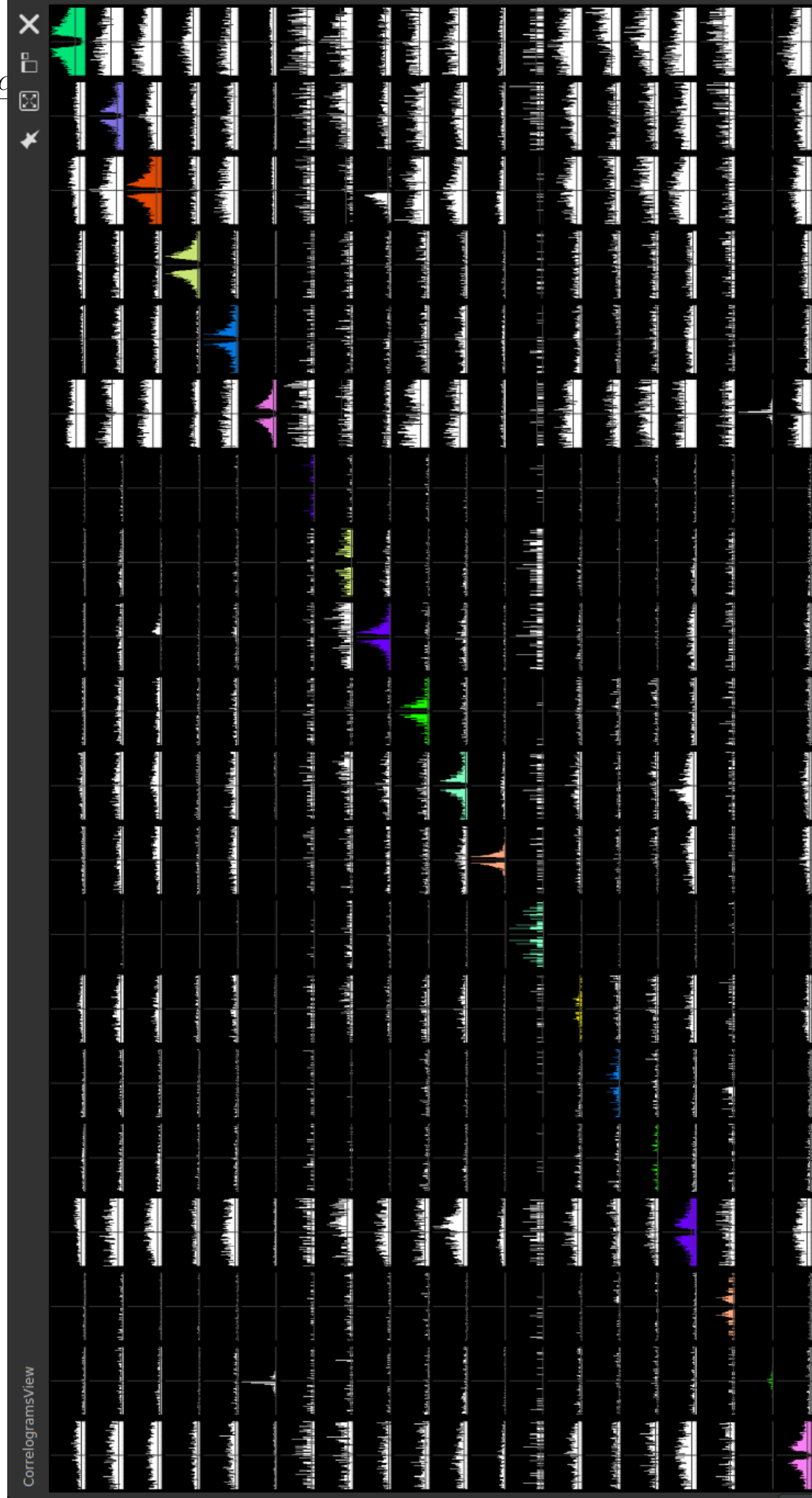


Figura 28 – Matriz de autocorrelogramas e correlogramas cruzados para todos os *clusters* considerados single unit activity (SUA).

5 MODELOS DE MÁXIMA ENTROPIA PARA DESCRIÇÃO DE REDES NEURAIS

No presente capítulo apresentamos uma forma de criar modelos fenomenológicos que descrevem a estatística de disparos de uma rede de neurônios. Existem muitas formas de criar modelos para descrever a estatística neural, levando em conta aspectos como taxa de disparos e correlações entre disparos de diferentes neurônios. A partir de uma hipótese inicial, o princípio da maximização da entropia (JAYNES, 1957) nos dá o modelo mais parcimonioso possível compatível com nossas hipóteses.

Em (SCHNEIDMAN et al., 2006), provas são apresentadas de que modelos tipo Ising descrevem muito bem a estrutura de correlação dos neurônios em uma rede. Foram observadas também características indicando que redes de neurônios estão em torno de um ponto crítico (TKAČIK et al., 2015) (MORA; DENY; MARRE, 2015) (TKAČIK et al., 2014).

Nesse capítulo vamos nos dedicar a discutir sobre a aplicação desse modelo de máxima entropia em sequências binarizadas de disparos neurais. Falaremos também sobre comportamentos coletivos que surgem a partir da simples suposição de que a energia do sistema é regida pelo estado do neurônios e pela combinação dos estados de todos os pares de neurônios.

5.1 CORRELAÇÕES FRACAS ENTRE NEURÔNIOS LEVAM A ESTADOS GLOBAIS FORTEMENTE CORRELACIONADOS

O funcionamento de um único neurônio, embora complexo, já é bem descrito na literatura (KOCH, 2004). Sabemos que funções biológicas emergem de um conjunto de vários elementos.

O artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006) explora a importância da interação entre pares de neurônios para a dinâmica do sistema como um todo. Para este fim, são comparadas as propriedades de correlação dos pares de células com o comportamento coletivo de grandes grupos compostos por neurônios. Foram usados nesse estudo dados eletrofisiológicos de 40 células ganglionares da retina de salamandra enquanto eram submetidas a estímulos visuais do tipo cenas naturais.

5.1.1 Importância das interações por pares para a estrutura global da rede neural

Conforme vimos anteriormente o sistema nervoso transmite informação por meio de pulsos elétricos estereotipados chamados potenciais de ação. Esses eventos são de curta duração (~ 1 ms) e bem definidos no tempo. Dessa forma, é possível dividir o tempo em pequenas janelas de dezenas de milissegundos (*bin*) e quando for detectado um *spike* este será representado pelo número 1 e quando não acontecer pelo 0 (Fig. 29).

Por exemplo, 20 milissegundos é escolhido como o tamanho do *bin*. Assim, se acontecer um potencial de ação entre o instante zero e o instante 20 milissegundos, aquele *bin* valerá 1, se não houver disparo, valerá 0. E essa tradução é feita em passos de 20 em 20 milissegundos.

Para a escolha do tamanho do *bin*, é preciso se certificar de que naquele intervalo de tempo seja bastante incomum ter dois disparos representados por um único *bin*. Em geral, o mais seguro a fazer é fixar o tamanho do *bin* com, em média, o mesmo intervalo de tempo que o período refratário (Seção 2.3) dos neurônios. Porém, os disparos podem ser tão raros e esparsados que possibilitem o aumento do tamanho do *bin* sem perder informação sobre o sistema.

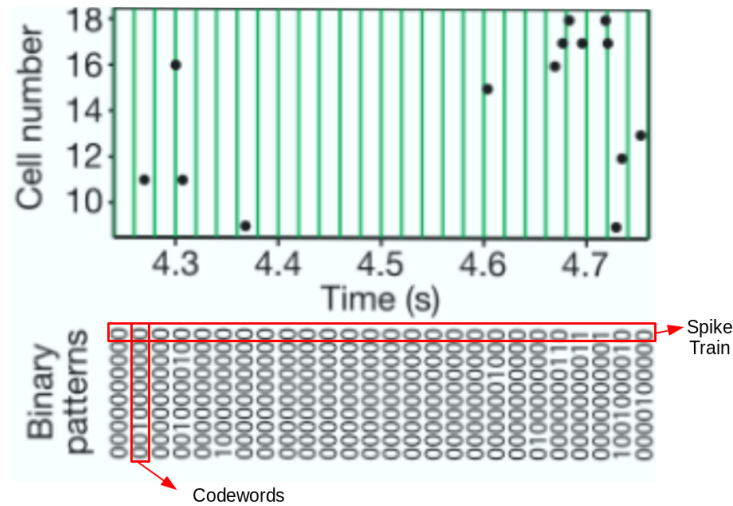


Figura 29 – Exemplo para binarização da atividade elétrica de um subgrupo de 10 neurônios. A primeira figura mostra um segmento de pouco mais de 500ms dividido em janelas de 20ms com pontos indicando qual neurônio disparou em um determinado instante. A outra figura representa o mesmo que a primeira porém usando o sistema binário para a detecção ou não do potencial de ação. As sequências de 1 e 0 na vertical indicam o estado da rede de neurônios num intervalo de 20ms. Já as linhas descrevem o estado de um único neurônio ao longo do tempo. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006).

Após a binarização dos dados, é possível medir a correlação entre os estados de pares de neurônios. Essa medida pode ser calculada pela definição de covariância C_{ij} ,

dada pela seguinte equação

$$C_{ij} = \langle \sigma_i \sigma_j \rangle - \langle \sigma_i \rangle \langle \sigma_j \rangle \quad (5.1)$$

Onde σ é o estado de um neurônio numa determinada janela de tempo e a média pode ser calculada pela equação 6.1 ou C.2, C.3

Para todos os pares formados pelas 40 neurônios, as covariâncias são bem pequenas, sugerindo assim uma independência entre os neurônios. Porém essa conclusão é rapidamente refutada observando características do comportamento coletivo da rede. A probabilidade conjunta $P(K)$ de K neurônios estarem disparando na mesma janela de tempo é uma delas.

Com base nos resultados para C_{ij} , esperaríamos que $P(K)$ calculada pelos dados se comportasse aproximadamente como dados embaralhados, no entanto não é isso que se verifica. A probabilidade aferida, a partir dos dados, de K neurônios estarem disparando ao mesmo tempo é próxima de uma função exponencial. Enquanto que no modelo independente a distribuição de probabilidade conjunta se assemelha a uma distribuição de Poisson. Este resultado é um indício de que os neurônios não são independentes e que deve haver algum tipo de interação entre eles (Fig. 30).

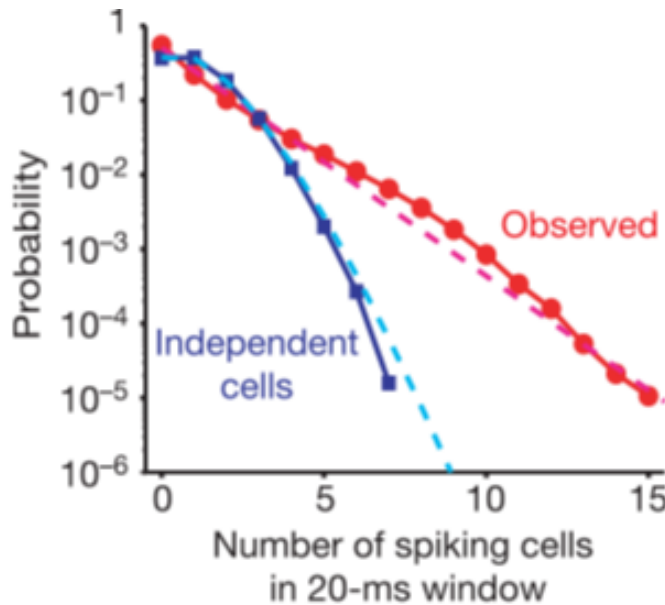


Figura 30 – Probabilidade conjunta de disparo. Em vermelho, $P(K)$ inferida a partir dos dados e a linha tracejada é a distribuição de probabilidade exponencial que melhor fita os dados. Em azul, os *spike trains* foram aleatoriamente embaralhados a fim de eliminar todas as correlações e a distribuição que melhor se ajusta é a de Poisson. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006).

Ao considerar 10 neurônios de um grupo de 40, temos uma palavra binária que mostra a situação instantânea do subgrupo de células. Essa palavra pode assumir $2^{10} =$

1024 configurações diferentes. Como forma de ratificar a ideia de que os neurônios não são independentes, apesar do resultado que C_{ij} sugere, foi calculada a probabilidade frequencista de cada possível palavra.

Foi feita uma comparação entre a real frequência observada nos dados e a frequência prevista pelo modelo independente (Fig. 31). Mais uma vez é perceptível que a previsão feita para um grupo de neurônios independentes não se ajusta bem com a atividade eletrofisiológica registrada.

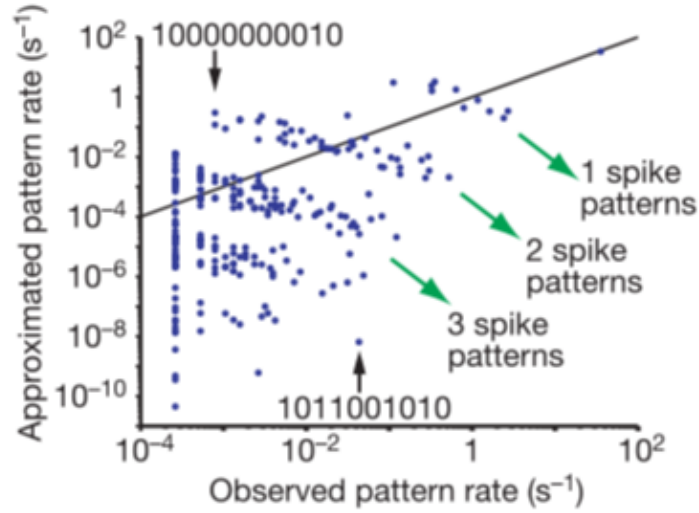


Figura 31 – Gráfico de dispersão representando a frequência de aparição dos padrões de disparos de uma subrede de 10 neurônios. No eixo horizontal, é visto a taxa que as palavras binárias aparecem no tempo de gravação. Já no eixo vertical, é plotado a previsão da frequência dos padrões a partir do modelo independente. A linha preta mostra a igualdade das frequências dos dois modelos. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006).

Assim, foi possível concluir que as correlações fracas entre pares de neurônios coexistem com uma correlação forte no estado global da população (SCHNEIDMAN et al., 2006). Com o objetivo de explorar a origem dessa correlação global inesperada, o modelo de Ising foi usado levando em conta apenas interações por pares.

5.1.2 Modelo de Máxima Entropia com Interação por Pares

O modelo de máxima entropia no apêndice B garante achar a distribuição de probabilidade mais imparcial sobre os dados, obedecendo apenas as informações oferecidas pelo sistema. No caso, esse modelo é do tipo Ising cujo propósito é de descrever a estatística da rede dando probabilidades a cada 2^N estados possíveis do sistema obedecendo apenas às medidas de correlação entre pares e às taxas de disparos.

$$P_2(\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_N) = \frac{1}{Z} \exp \left[-\beta \left[\sum_i h_i \sigma_i + \frac{1}{2} \sum_{ij} J_{ij} \sigma_i \sigma_j \right] \right] \quad (5.2)$$

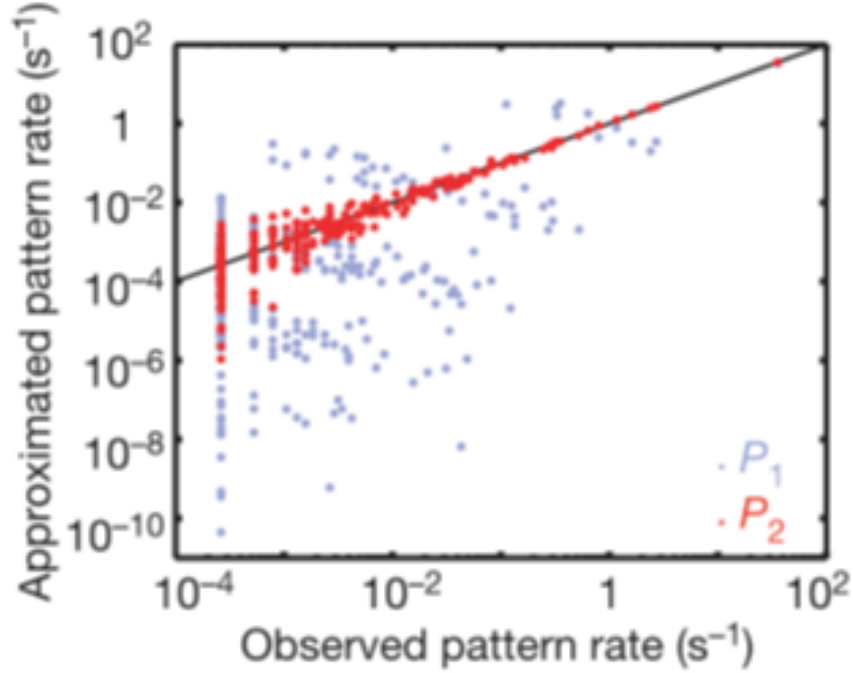


Figura 32 – Gráfico de dispersão comparando a frequência real em que os padrões acontecem com a frequência calculada usando a função de probabilidade que leva em consideração as interações entre pares de neurônios. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006).

Essa distribuição de probabilidade pode ser comparada com a distribuição de Boltzmann, onde a hamiltoniana do nosso sistema seria

$$H = \sum_i h_i \sigma_i + \frac{1}{2} \sum_{ij} J_{ij} \sigma_i \sigma_j \quad (5.3)$$

Os parâmetros h_i e J_{ij} são os multiplicadores de lagrange descritos no apêndice C. Esses parâmetros são ajustados para que os valores esperados calculados a partir da distribuição de probabilidade sejam os mais próximos possíveis dos que são obtidos através do dado eletrofisiológico coletado.

Com a aplicação desse modelo, a frequência de aparição das palavras binárias se tornou mais coerente com os dados coletados do que o modelo independente pôde prever (Fig. 32). Esse é um dos indícios de que a interação por pares pode ter um papel crucial para o comportamento coletivo da rede neural.

Como mais uma forma de mostrar que a interação por pares carrega grande parte da informação do sistema, foi medida a multi-informação para a rede neural em questão.

A multi-informação ou a diferença de entropia $I_N = S_1 - S_N$ (N é a ordem de correlação) mede a quantidade total de informação decorrente das correlações na rede. I_N é a soma de todas as contribuições de cada ordem de correlação. Na figura 33 é mostrada a fração de I_2 em I_N para todas as subredes de 10 neurônios e está evidente que a correlação entre pares captura uma grande parte da multi-informação do sistema.

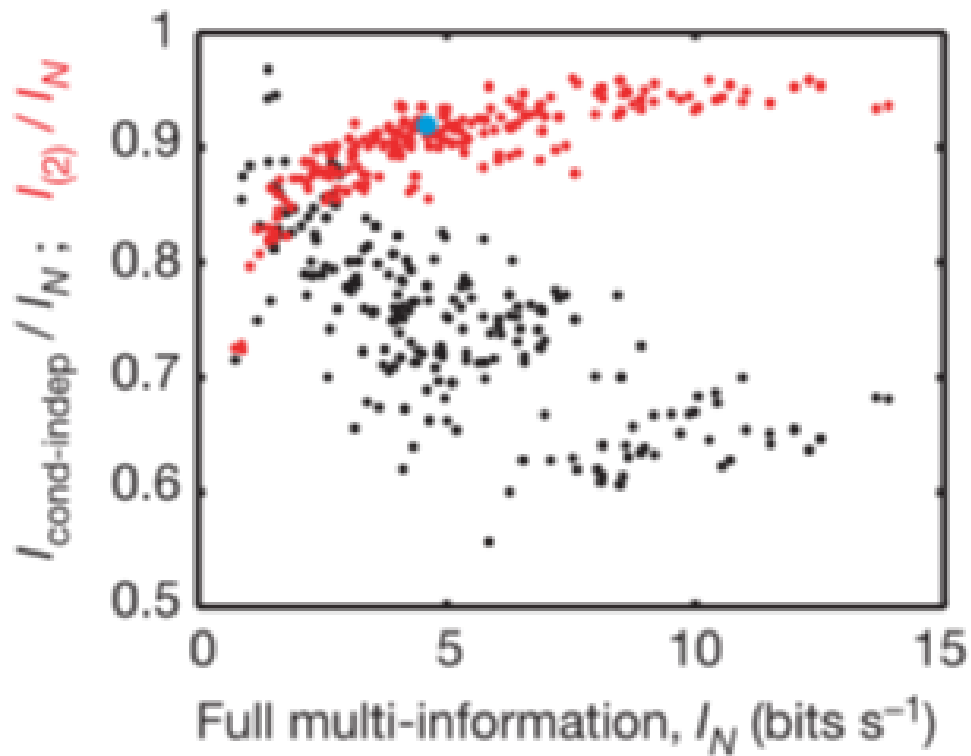


Figura 33 – Informação mútua total comparada com a fração da informação mútua vinda das correlações por pares. Cada ponto equivale a um subgrupo de 10 neurônios. o ponto azul é o subgrupo visto na figura 32. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006)

Em outros sistemas, com outros estímulos, a multi-informação do sistema ainda é dominada pela termo vindo das correlações por pares (Fig. 34).

Assim, é visto com clareza que embora haja interações de alta ordem, pode-se afirmar que o princípio de máxima entropia forneceu uma distribuição de probabilidade responsável por concentrar um pouco mais de 90 por cento da informação do sistema nas interações por pares de neurônios.

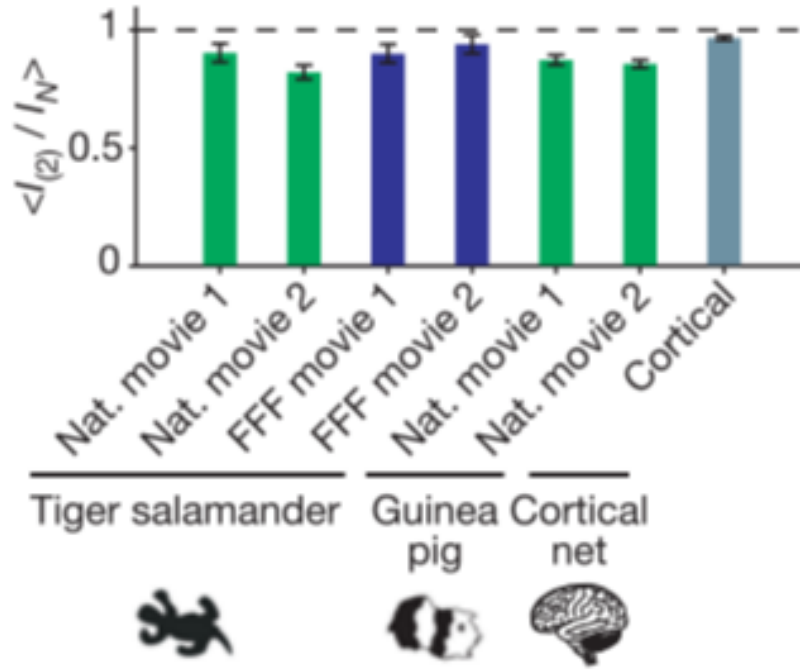


Figura 34 – Média da fração da informação mútua que é proveniente das interações entre pares de neurônios. Cada barra corresponde a um animal e a um estímulo. Os dados obtidos da salamandra e do porquinho da índia são registros provenientes da retina *in vitro* e os dados do córtex também são *in vitro*. Figura extraída do artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006)

5.1.3 Obtenção do Modelo de máxima entropia a partir dos dados

Discutiremos aqui como encontrar os parâmetros da distribuição de probabilidade vinda do modelo de máxima entropia (Eq.5.2). Exporemos duas abordagens para esse cálculo, a solução direta e a que se utiliza da simulação de Monte Carlo.

Os multiplicadores de lagrange $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_\mu, \dots)$ são encontrados solucionando exatamente a equação abaixo

$$\langle \hat{O}_\mu \rangle_{exp} = - \frac{\partial \ln Z}{\partial \lambda_\mu} \quad (5.4)$$

Por exemplo, para uma rede de 2 neurônios, existirão três equações dessas, uma para cada λ .

$$\frac{1}{m} \sum_{n=1}^m \sigma_{1n} = - \frac{\partial \ln Z}{\partial h_1} \quad (5.5)$$

$$\frac{1}{m} \sum_{n=1}^m \sigma_{2n} = - \frac{\partial \ln Z}{\partial h_2} \quad (5.6)$$

$$\frac{1}{m} \sum_{n=1}^m \sigma_{1n} \sigma_{2n} = - \frac{\partial \ln Z}{\partial J_{12}} \quad (5.7)$$

Haverá um único valor de h_1 , h_2 e J_{12} que satisfará as igualdades acima e esses valores irão definir a distribuição de probabilidade da equação 5.2 que descreve essa rede.

No artigo (SCHNEIDMAN et al., 2006), foram encontrados os λ 's com sucesso para grupos de até 20 neurônios usando essa solução direta. Como a função de partição Z tem 2^N termos aditivos, fica computacionalmente cada vez mais difícil de calcular ao passo que o número de neurônios N aumenta.

Em (TKACIK et al., 2006), é desenvolvida uma técnica para alcançar um número maior de neurônios por rede. Para isso, são calculados os valores esperados $\langle \hat{O}_\mu \rangle$ através da simulação de Monte Carlo que está descrita no apêndice A. O objetivo da técnica é que esses valores esperados sejam os mais próximos possíveis dos calculados a partir dos dados experimentais.

Eles argumentam que aumentar o valor dos multiplicadores de lagrange λ está ligado com o aumento dos valores esperados e por isso é plausível que a convergência dos λ 's esteja relacionada com os desvios dos valores esperados.

$$\Delta\lambda_\mu(t+1) = -\eta(t) [\langle \hat{O}_\mu \rangle_{\lambda(t)} - \langle \hat{O}_\mu \rangle_{exp}] + \alpha \Delta\lambda_\mu(t) \quad (5.8)$$

Esta equação define a variação em cada multiplicador de lagrange. $\eta(t)$ é chamado de learning rate em função do tempo, é da ordem de $\frac{1}{t}$ e é um fator que colabora para a convergência dos λ 's e α é um termo de "inércia". O resultado da eficiência desse algoritmo de aprendizagem dos λ 's é visto na figura 35 e em 36.

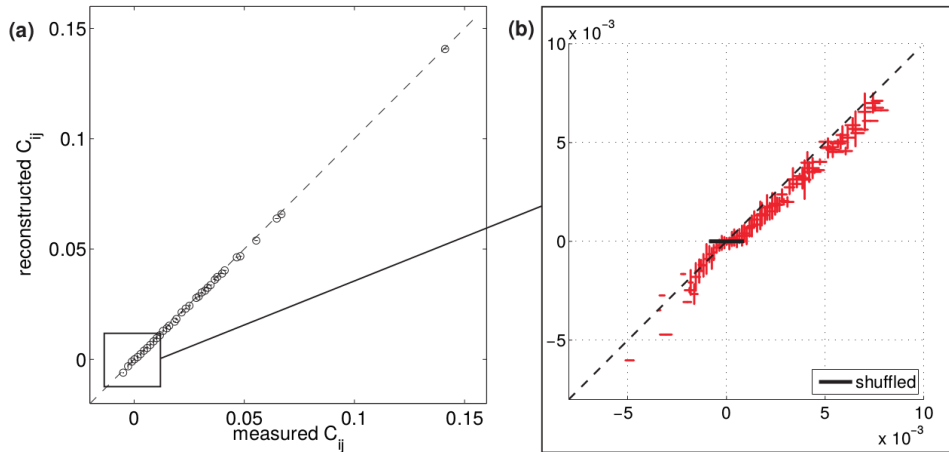


Figura 35 – Covariância medida de acordo com os dados experimentais no eixo x. Já no eixo vertical, estão as respectivas covariâncias a partir do modelo de Ising. Figura extraída do artigo (TKACIK et al., 2006).

Com a distribuição vista na equação 5.2 completa, ajustada pelos parâmetros, em mãos, é possível observar algumas propriedades termodinâmicas e comparar com as que são obtidas para o modelo do tipo Ising em geral.

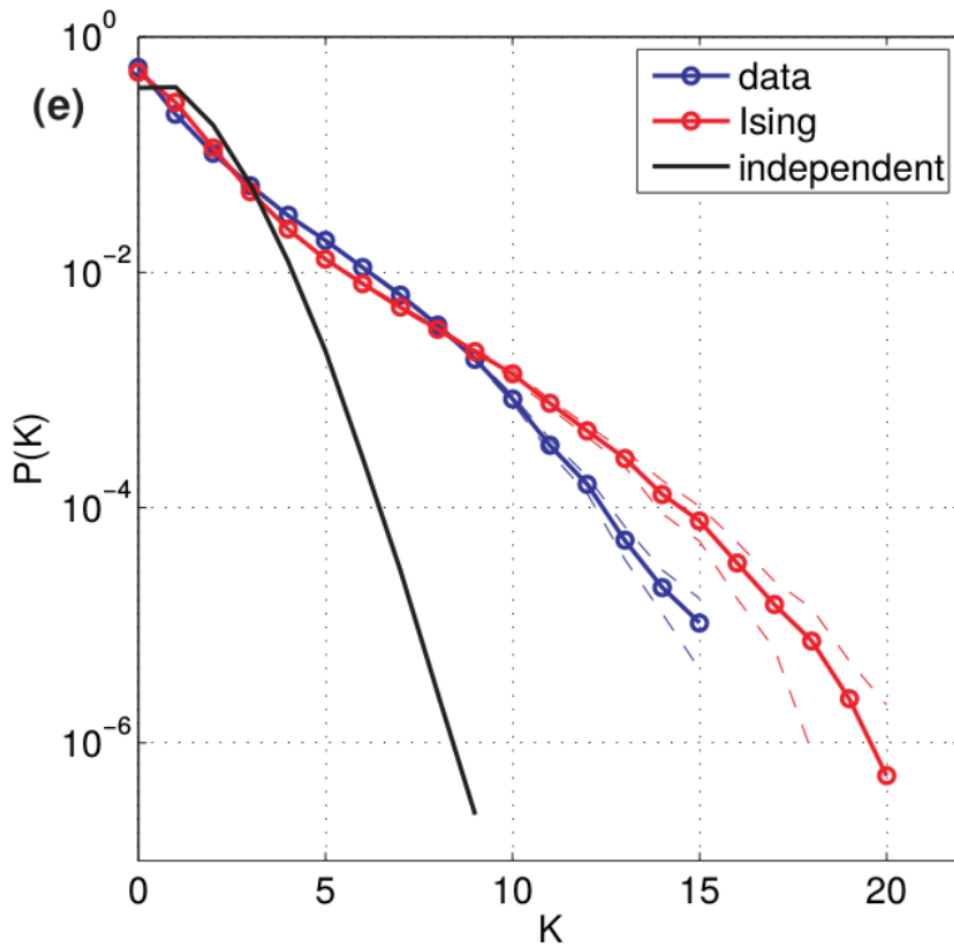


Figura 36 – Probabilidade Conjunta de K neurônios estarem disparando ao mesmo tempo. A linha preta indica o resultado para o modelo independente. A vermelha e azul mostram o resultado de $P(K)$ para os dados experimentais e para os dados criados pelo modelo de Ising já ajustado aos dados da retina da salamandra. Figura extraída do artigo (TKACIK et al., 2006).

5.2 EMERGÊNCIA DE PROPRIEDADES TERMODINÂMICAS NUM SISTEMA DESCRITO PROBABILISTICAMENTE

Com a adição da técnica de convergência dada pela equação 5.8, foi possível verificar que o Modelo de Ising com interações por pares é uma boa descrição para grupos de 40 neurônios da retina da salamandra. Desta forma, aumentando o número de neurônios, é esperado que um sistema descrito probabilisticamente comece a exibir características termodinâmicas.

É discutido em (TKACIK et al., 2006) que esses 40 neurônios fazem parte de um grande grupo e este está bem próximo de um ponto crítico. Para afirmar esse comportamento crítico, é medida a capacidade térmica em função da temperatura para cada subgrupo de neurônios. A evolução da capacidade térmica em função da temperatura é bem definida para sistemas termodinâmicos e é caracterizada por um expressivo pico em $T=1$.

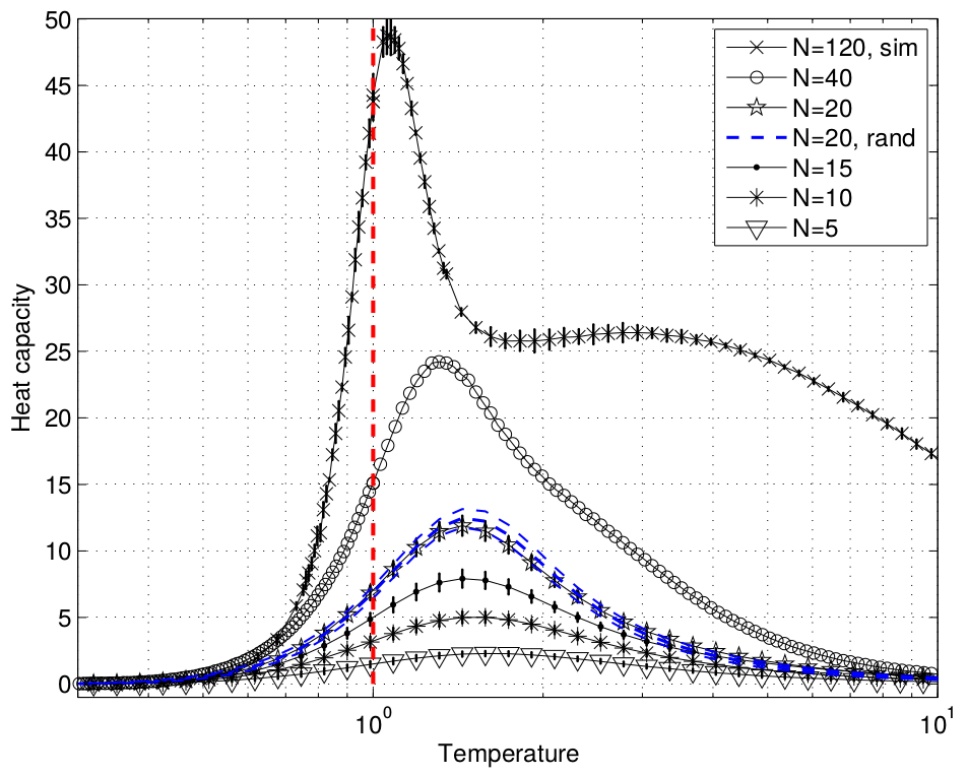


Figura 37 – Capacidade térmica obtida usando o Learning Model no cálculo dos multiplicadores de lagrange. O valor da capacidade térmica proveniente dos dados experimentais está indicado pela linha pontilhada vermelha. A capacidade térmica em função da temperatura é plotada para vários subgrupos de neurônios. O maior deles, 120 neurônios, é uma simulação. Figura extraída do artigo (TKACIK et al., 2006)

Comparando a conhecida distribuição de Boltzmann com a distribuição vista na equação 5.2, é inferido que todas as informações são calculadas para os grupos de neurônios

em $T=1$. Na figura 37, é calculada a capacidade térmica para vários valores de T , sabendo que o valor descrito pelo sistema real é apenas em $T=1$.

Esse parâmetro não é a temperatura física, mas variar T é uma forma de sondar os possíveis modelos em uma direção no espaço de parâmetros (TKAČIK et al., 2015). É visto que há um pico que se aproxima de $T=1$ ao passo que o número de neurônios no subgrupo aumenta. Essa aproximação reafirma a ideia de que grandes grupos de neurônios se comportam como um sistema crítico.

A ideia de que grandes grupos de neurônios possuem propriedades coletivas que sugerem um comportamento crítico tem sido aprimorada. Em outros trabalhos, distribuições de probabilidades tiveram suas hamiltonianas ligeiramente alteradas a fim de descrever melhor ainda as redes de neurônios (MORA; DENY; MARRE, 2015), (TKAČIK et al., 2014), (TKAČIK et al., 2015).

Por exemplo, no artigo (TKAČIK et al., 2015), os pontos máximos da capacidade térmica de todos os subgrupos são maiores e correspondem a temperaturas mais próximas de $T=1$. A hamiltoniana usada para analisar esse sistema possui um termo a mais considerado como um potencial efetivo em função do número de neurônios ativado.

$$H = - \sum_{i=1}^N h_i \sigma_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1} J_{ij} \sigma_i \sigma_j - V(K) \quad (5.9)$$

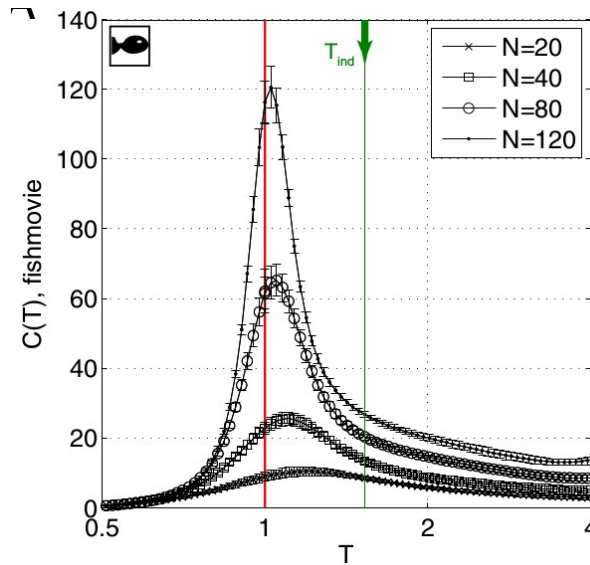


Figura 38 – Capacidade térmica calculada para 4 subgrupos de neurônios. Foi usada nesta análise a hamiltoniana dada pela equação 5.9. Figura retirada de (TKAČIK et al., 2015)

Em um outro exemplo, em (MORA; DENY; MARRE, 2015), a hamiltoniana utilizada 5.10 sugere uma relação temporal entre o número de neurônios ativos em um instante t e $t+u$. O calor específico calculado a partir deste modelo tem seu ponto máximo

maior e mais próximo de $T=1$ quando o número de neurônios e de interações temporais aumentam 39.

$$H = - \sum_t h(K_t) - \sum_t \sum_{u=1}^v J_u(K_t, K_{t+u}) \quad (5.10)$$

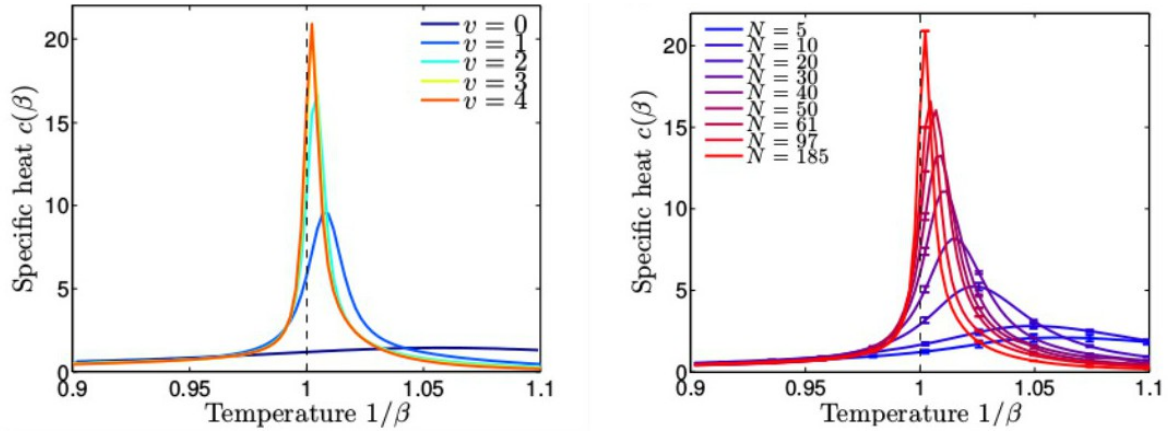


Figura 39 – Calor específico descrito em (MORA; DENY; MARRE, 2015) onde a hamiltoniana utilizada 5.10 leva em consideração a interação entre a quantidade de neurônios ativados em um instante t e o instante $t+v$. Figura retirada de (MORA; DENY; MARRE, 2015).

Esses trabalhos indicam que ainda há um longo caminho à procura de uma hamiltoniana que descreva completamente a dinâmica das redes neurais e confirme a hipótese de que essas redes neurais se comportam como um sistema crítico.

6 RESULTADOS

6.1 ANÁLISE DA APROXIMAÇÃO DO MODELO AOS DADOS

A partir da coleta e pré-análise dos dados registrados com Silicon Probe (capítulo 4), implementamos um algoritmo para calcular os multiplicadores de lagrange que melhor reproduzem os valores esperados da atividade eletrofisiológica binarizada do Córtex Visual de ratos anestesiados. Em outras palavras, a distribuição de probabilidade da eq. 5.2 será ajustada para que os valores esperados calculados por ela sejam os mais próximos dos que foram calculados pelo dado experimental.

Após os dados serem transcritos para uma linguagem binária, determinamos os valores esperados de cada neurônio e os valores esperados por pares usando as seguintes expressões

$$\langle \sigma_i \rangle_{exp} = \frac{1}{m} \sum_{n=1}^m \sigma_{in} \quad \langle \sigma_i \sigma_j \rangle_{exp} = \frac{1}{m} \sum_{n=1}^m \sigma_{in} \sigma_{jn} \quad (6.1)$$

onde σ_{in} é o estado do neurônio i (1 ou 0) na janela de tempo n . m é a quantidade de bins que o tempo de registro foi dividido.

Duas estratégias para a obtenção dos melhores parâmetros para a eq. 5.2 foram adotadas e comparadas, a solução direta e a solução por meio da simulação de MC. A solução direta calcula a função de partição com h_i e J_{ij} iniciais (ver apêndice D) e usando as equações

$$\langle \sigma_i \rangle = -\frac{\partial \ln Z}{\partial h_i} \quad \langle \sigma_i \sigma_j \rangle = -\frac{\partial \ln Z}{\partial J_{ij}} \quad (6.2)$$

é possível calcular a diferença entre os valores esperados de acordo esses parâmetros e os calculados pelo dado eletrofisiológico. O resultado da subtração será responsável por gerar o próximo conjunto de multiplicadores de lagrange (eq.5.8). Esse procedimento pode ser feito diversas vezes, até que a diferença entre os valores esperados seja a menor possível e os h_i e J_{ij} se estabilizem.

Já a solução por meio da simulação de MC (Monte Carlo) calcula os valores esperados não usando a função de partição, mas sim o conceito de conjunto de amostras importantes (ver apêndice A). É escolhido, com a ajuda do Algoritmo de Metrópolis, dentre as 2^N palavras, as que mais contribuem para a função de partição, ou seja, as que tem a maior probabilidade de acontecer e a partir delas são calculados os valores esperados.

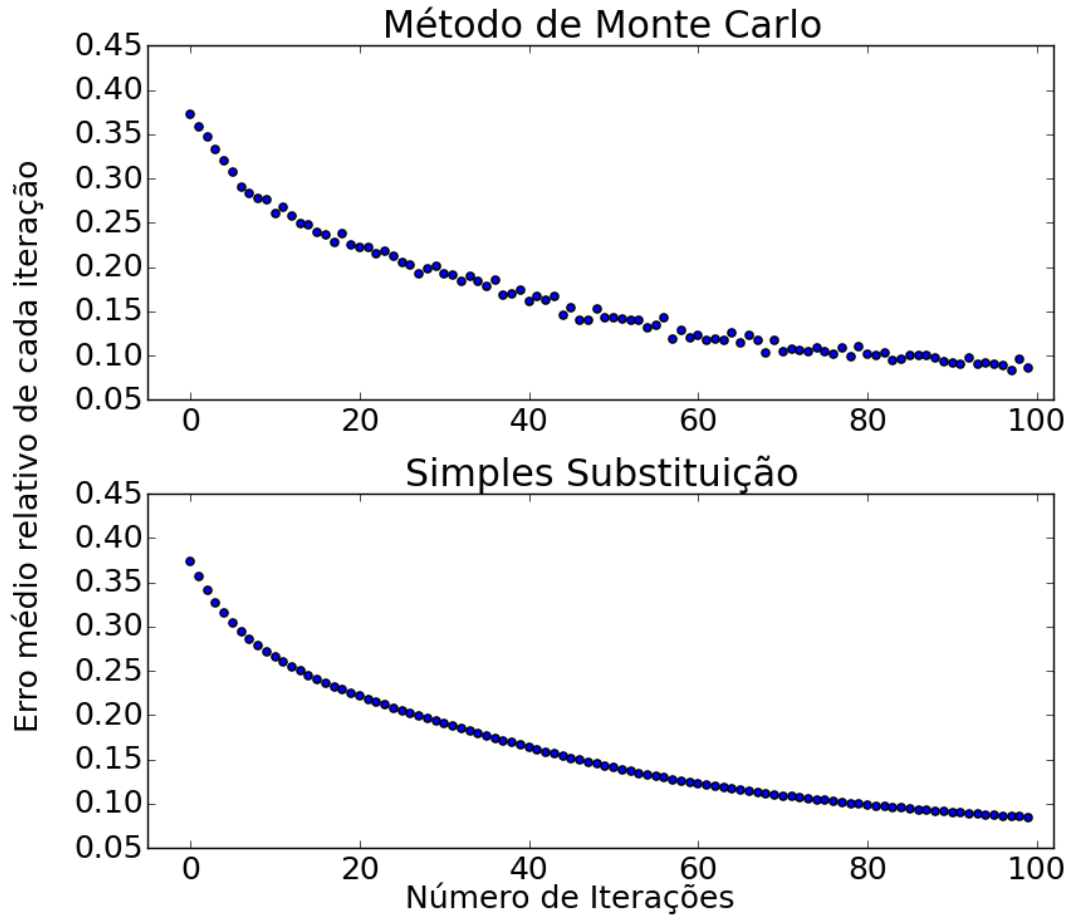
Da mesma forma que na solução direta, a equação 5.8 é usada para calcular os

próximos parâmetros para a nova simulação de MC até que seja achada a distribuição de probabilidade que mais se aproxime de uma boa descrição para os dados experimentais.

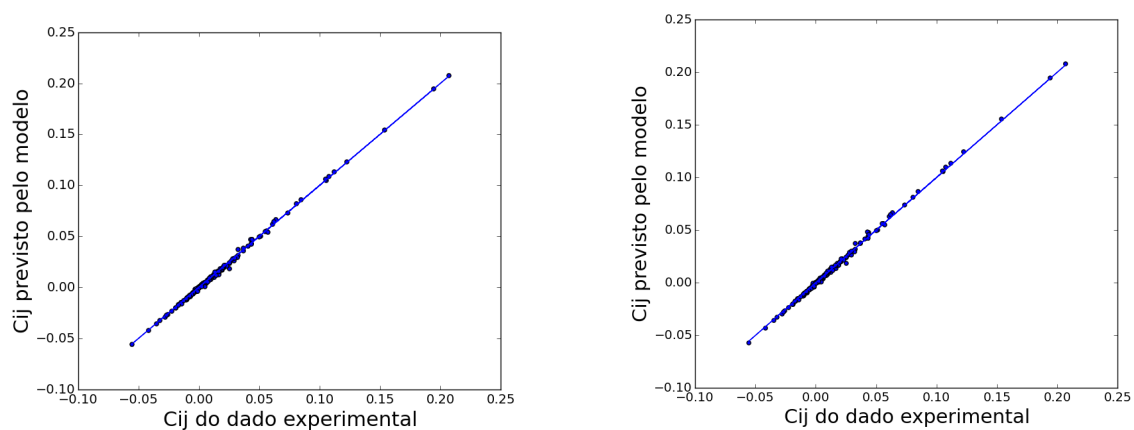
A fim de testar a convergência do algoritmo, foi calculado em Fig. 40(a) a diferença média relativa entre os valores esperados experimentais e os que foram obtidos naquela iteração. Com o passar das iterações, é evidente que houve uma diminuição no erro médio relativo. Cada gráfico é referente a um tipo de método. O superior nos mostra o resultado para a simulação de MC e o inferior para a solução direta.

Antes de definir o tamanho do *bin* e os parâmetros para a equação 5.8, diversos valores para cada parâmetro foram explorados. Variando o tamanho do *bin*, estávamos a procura de um valor que concordasse com a frequência característica de disparos do dado experimental. Já os parâmetros para a equação de atualização dos multiplicadores foram ajustados a fim de que a diferença entre os valores esperados tivesse a importância suficiente para que a convergência fosse atingida.

A covariância é dada pela equação 5.1. Essa quantidade foi calculada com os valores esperados da última iteração para cada método, que verificamos serem os mais próximos dos valores esperados do dado experimental. Na figura 40(b) e (c), comparamos a covariância vindo dos dados experimentais com os dois tipos de métodos de aproximação. A linha dos gráficos representa a igualdade entre os eixos. Como é discutido em (SCHNEIDMAN et al., 2006), as correlações são muito fracas, explicando assim a maior densidade de pontos próximos do zero.



(a) Erro médio dos valores esperados por célula e pares de célula calculado a cada iteração



(b) Covariância calculada a partir da solução direta

(c) Covariância calculada pelo resultado vindo da simulação de MC

Figura 40 – Da atividade neural registrada por um shank de Silicon Probe, foram selecionados 18 neurônios com a maior taxa de disparo. No total foram feitas 100 iterações. O learning rate definido na seção 5.1.3 foi fixado em 1 para todas as iterações. O tamanho do bin foi definido como 100ms pela baixa frequência de spikes.

6.2 PROPRIEDADES EMERGENTES DO COMPORTAMENTO COLETIVO DOS NEURÔNIOS

Apesar das correlações serem fracas, próximas de zero, existe um comportamento coletivo forte. Quando calculada a probabilidade conjunta de K neurônios estarem disparando ao mesmo tempo em uma janela de bin , é visto uma grande diferença entre o modelo com neurônios independentes e os dados coletados.

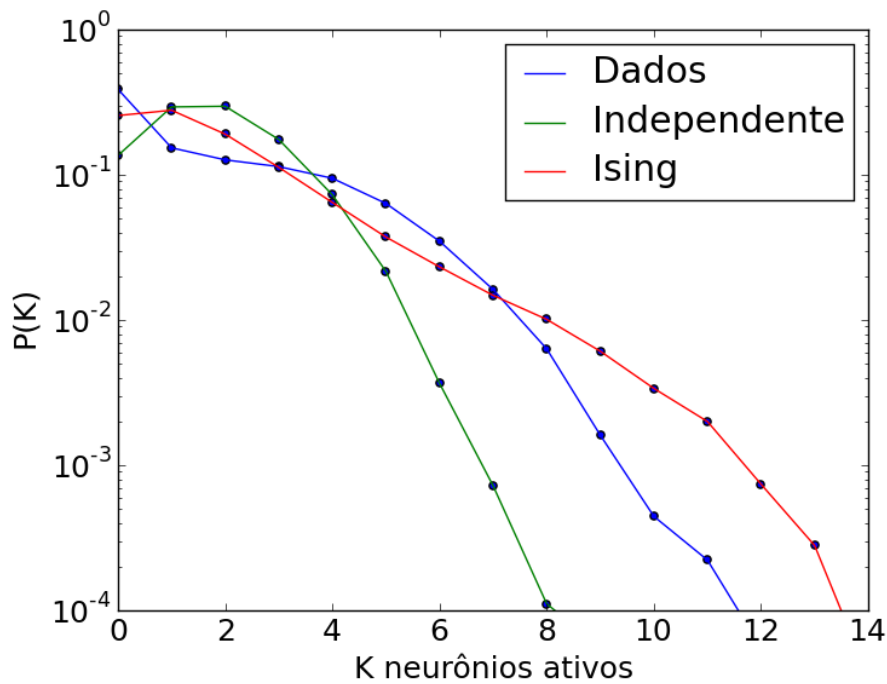


Figura 41 – Probabilidade Conjunta $P(K)$ de K neurônios dos 18 estarem disparando ao mesmo tempo. A linha azul representa $P(K)$ para os dados coletados. A linha vermelha é a probabilidade calculada a partir de uma cadeia de Markov criada com os h_i e J_{ij} que melhor se ajustaram aos dados. Já a linha verde corresponde ao $P(K)$ dos dados com a evolução temporal do estado de cada neurônio embaralhada. Os dados usados aqui foram os mesmos que a figura 40.

Para redes neurais, sabemos que é extremamente raro todos os neurônios estarem disparando ao mesmo tempo. Mas de acordo com a probabilidade conjunta para dados embaralhados, se cada neurônio disparar sem levar em consideração o estado dos neurônios próximos, será muito raro até mesmo menos da metade do grupo disparar ao mesmo tempo. Não é isso que é demonstrado pelo $P(K)$ do dado real (linha azul). Já o Modelo Ising levando em conta apenas interações por pares se aproxima mais da estrutura coletiva dos dados reais.

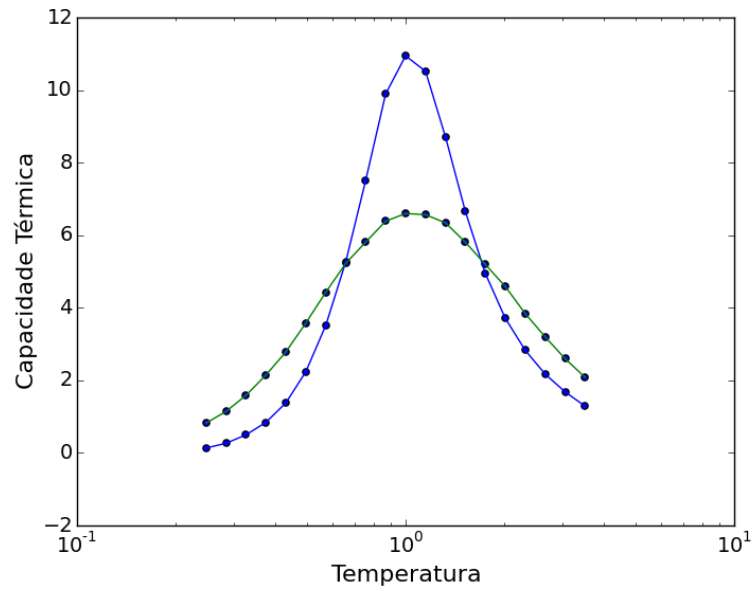
Uma outra característica considerada consequência das interações por pares é o pico acentuado da capacidade térmica em função do parâmetro temperatura. A capacidade

térmica é dada pela expressão

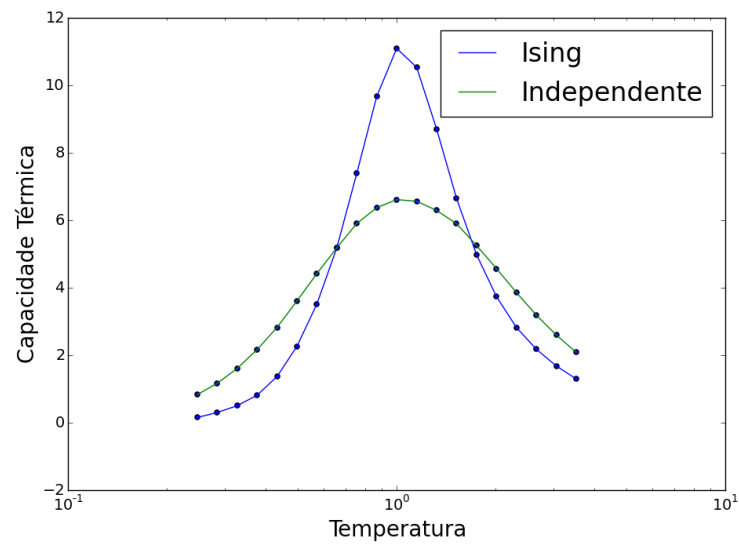
$$C(T) \sim \frac{\langle (\delta E)^2 \rangle}{T^2}, \quad \langle (\delta E)^2 \rangle = \langle (E - \langle E \rangle)^2 \rangle \quad (6.3)$$

Na obtenção do valor da energia, usamos os multiplicadores de lagrange que descrevem melhor os dados (obtidos na última iteração). Fixados esses parâmetros, foi gerada uma cadeia de Markov para cada temperatura e calculada a energia referente a esses padrões obtidos. Uma vez plotado os resultados na figura 42, foi feita uma comparação, usando o mesmo procedimento, mas agora com os parâmetros vindos de um modelo independente (ver apêndice D).

Esperamos que o pico da capacidade térmica se torne cada vez mais alto e se aproxime de $T=1$ ao passo que o número de neurônios aumente. Na figura 37, foi descrito o comportamento da capacidade térmica em função da temperatura.



(a) Solução Direta



(b) Solução utilizando simulação de Monte Carlo

Figura 42 – Capacidade térmica em função da temperatura para 18 neurônios. A linha azul representa a capacidade térmica a partir dos parâmetros encontrados para a distribuição de probabilidade que retrata os dados da melhor forma. A linha verde é o resultado da capacidade térmica para os parâmetros vindos do modelo independente.

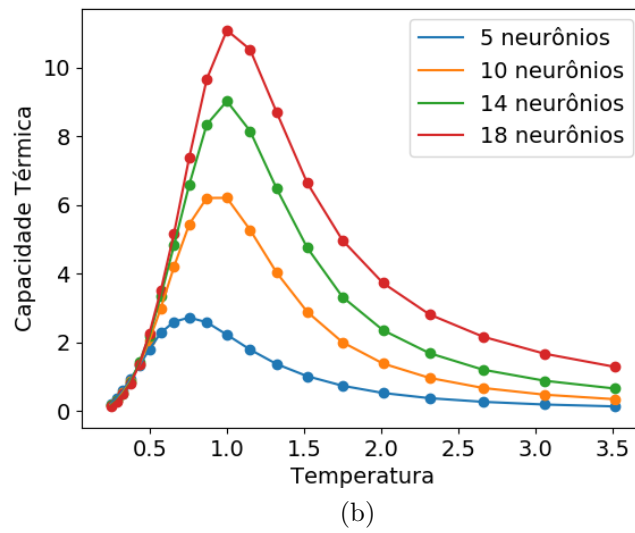
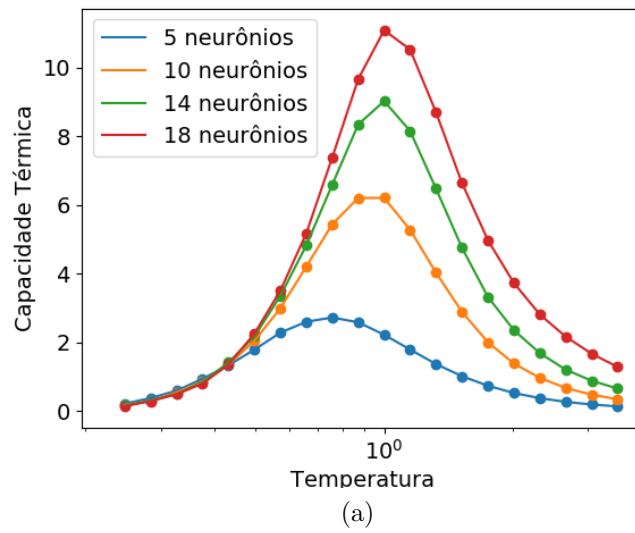


Figura 43 – Capacidade térmica em função da temperatura para subgrupos de 5, 10, 14 e 18 neurônios de um mesmo shank. Como esperado, o máximo da função vai aumentando e se posicionando cada vez mais próximo do ponto crítico. A figura (a) e (b) representam a mesma capacidade térmica, mas a temperatura da figura (a) está na escala log.

6.3 RESULTADOS PARA REGISTROS FEITOS COM MATRIZ DE ELETRODOS

Nesta seção serão mostradas todas as análises feitas anteriormente, agora para dados colhidos com matriz de eletrodos¹³. Dos 32 canais disponíveis na matriz, 21 foram usados nesse estudo. Consideraremos que o registro de cada canal corresponde à atividade de um neurônio.

Assim faremos pois, como discutido no capítulo 3, um único canal capta a atividade neural das células que se encontram mais próximas a ele sem distinção. E para separar a atividade total registrada por neurônio era preciso algum tipo de triangulação entre os eletrodos, mas não é possível por conta da grande distância entre os eletrodos.

O tamanho do *bin* usado foi de 50ms pois a frequência de disparos é bem maior que a encontrada na Silicon Probe. A função *learning rate* da equação 5.8 foi substituída por um parâmetro fixo igual a 0.1. Na figura 44 é mostrado o erro médio para cada iteração. Os valores esperados de cada neurônio e pares de neurônios são calculados e comparados com os valores esperados obtidos por um método de aproximação, seja ele direto ou com a ajuda da simulação de Monte Carlo. É feita uma média com a diferença relativa de cada valor esperado e isso foi chamado de erro médio por iteração.

O decaimento do erro relativo entre os valores esperados depois de 300 iterações foi, em média, de 40% para quase 5% . Isso nos indica que a equação 5.8 está gerando a cada iteração h_i e J_{ij} que descrevem melhor o sistema.

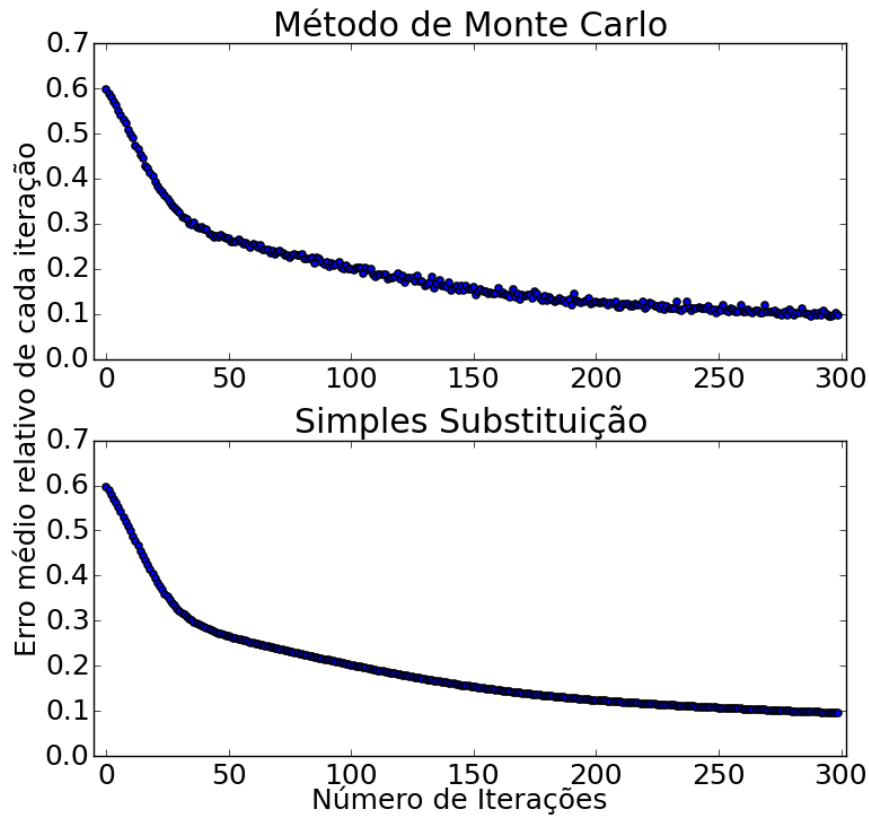
A covariância também indica que ambas as abordagens estão conseguindo reproduzir grande parte das características dos dados. A linha representa a igualdade entre as covariâncias e a nuvem dos pontos está bem próxima dela.

Depois de comprovada a eficiência dos métodos de aproximação, procuramos agora por comportamentos coletivos que sejam vistos a partir do modelo construído. A figura 45 demonstra dois aspectos importantes. O primeiro é que a probabilidade conjunta calculada pelos dados é bem distante dos dados embaralhados.

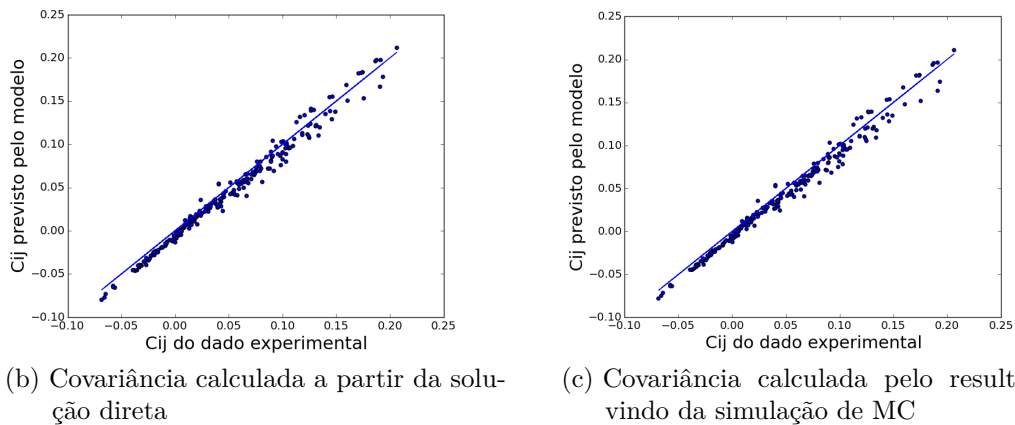
Isso corrobora para a ideia de que os estados vistos nos dados não podem ser descritos sem que as interações entre os neurônios sejam levadas em conta. Um outro aspecto é que se considerarmos apenas as interações por pares, a probabilidade se aproxima bastante do $P(K)$ dos dados. O que nos leva a conclusão de que os dados além de não serem independentes, eles são majoritariamente influenciados pelas interações por pares.

Como estamos usando modelos do tipo Ising, conhecidos pela boa descrição em transições de fases e pontos críticos, exploramos algumas quantidades termodinâmicas que expressam características críticas.

A capacidade térmica descrita da equação 6.3 costuma crescer cada vez mais ao



(a) Erro médio dos valores esperados por célula e pares de célula calculado a cada iteração



(b) Covariância calculada a partir da solução direta

(c) Covariância calculada pelo resultado vindo da simulação de MC

Figura 44 – Análise da convergência das diferentes estratégias de encontrar a distribuição de probabilidade para os dados eletrofisiológicos registrados com matriz de eletrodos. 21 canais foram usados. O tamanho do bin escolhido foi de 50ms. Para a função de atualização dos multiplicadores de Lagrange, o learning rate foi substituído por um parâmetro fixo igual a 0.1. A quantidade de iterações realizadas a fim de alcançar a menor diferença entre os dados foi 300.

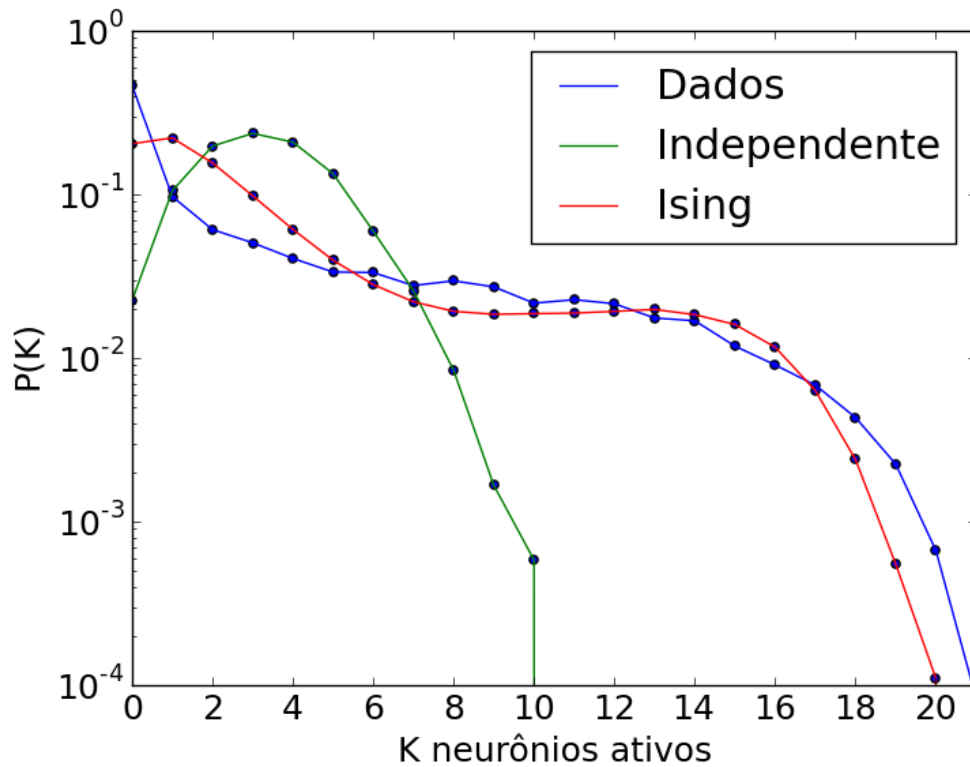
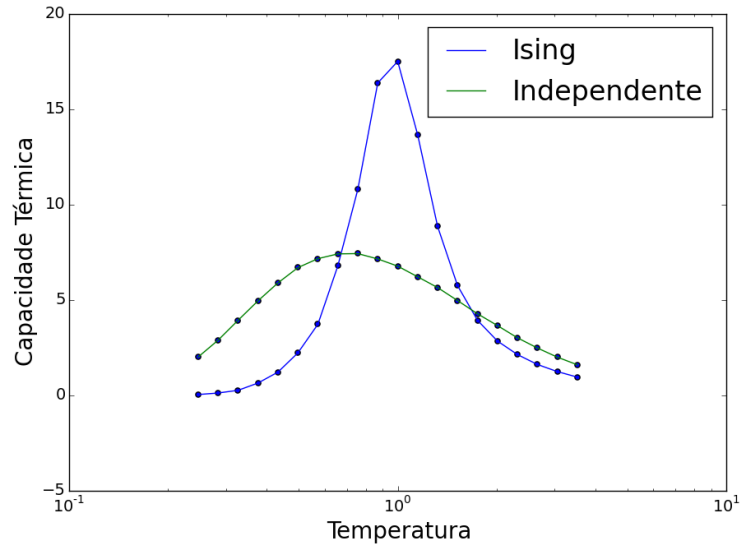


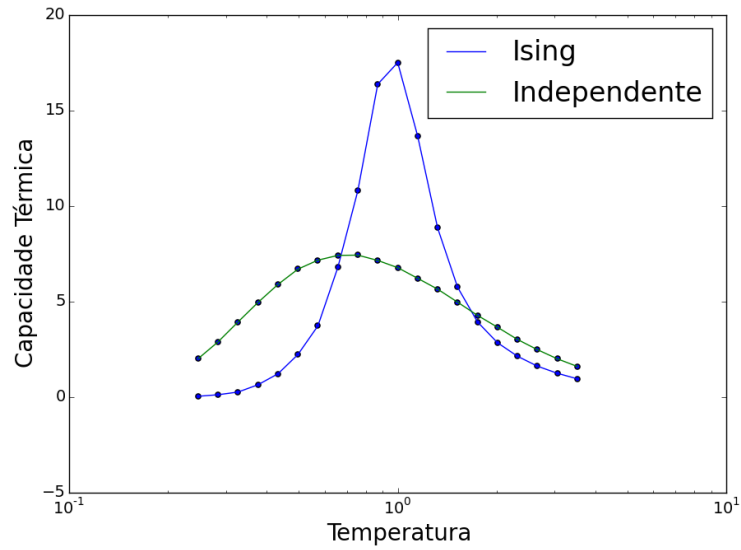
Figura 45 – Probabilidade Conjunta para dados colhidos usando matriz de eletrodos. Três curvas são apresentadas. A azul mostra $P(K)$ para os dados eletrofisiológicos binarizados. A verde representa a probabilidade conjunta dos dados embaralhados, destruindo assim qualquer possibilidade de correlação entre os canais. Já a curva vermelha mostra uma simulação de como seria $P(K)$ a partir do modelo ajustado pelos dados.

passo que o sistema se aproxima da temperatura crítica. No mapeamento feito entre o Modelo Ising e o modelo de máxima entropia usado nas nossas análises, a temperatura não tem o significado termodinâmico, mas é um parâmetro que quando variado, revela um máximo em $T=1$.

Esse resultado visto na figura 46, nos permite sugerir que o grupo de neurônios sempre se encontra próximo a um ponto crítico, onde a susceptibilidade a estímulos pode estar sendo maximizada.



(a) Solução Direta



(b) Solução utilizando simulação de Monte Carlo

Figura 46 – Capacidade Térmica em função do parâmetro temperatura (linha azul). Como forma de confirmar que o máximo acentuado é proveniente das correlações entre os pares de neurônios e não de um artifício do modelo, plotamos a capacidade térmica com os parâmetros de um modelo independente (linha verde) (ver apêndice D).

7 CONCLUSÃO

Realizamos experimentos com matriz de eletrodos feitos manualmente no nosso laboratório. Essa técnica nos dá a atividade neuronal de uma área do córtex com uma boa precisão temporal. Porém é bastante difícil identificar a atividade de um único neurônio.

Alguns trabalhos argumentam que o padrão de disparo de cada neurônio é importante para o tipo da análise que nos propomos a fazer, então implementamos uma técnica que permite separar os potenciais de ação por neurônio (BIALEK et al., 1991), (BORST; THEUNISSEN, 1999), (STRONG et al., 1998).

Então passamos a utilizar o multieletrodo conhecido como Silicon Probe (sondas de silício) que possui eletrodos em alta densidade. Para este tipo de eletrodo estão disponíveis softwares eficientes especializados no tratamento dos dados adquiridos para a identificação dos spikes de cada neurônio (spike sorting) (ROSSANT et al., 2016).

Ultimamente, uma boa parte dos trabalhos envolvendo eletrofisiologia na literatura utiliza a Silicon Probe para registrar SUA, o que facilita a comparação dos nossos resultados com os que tem sido publicado. (JUN et al., 2017), (SARIEV et al., 2017), (VANDECASTEELE et al., 2012), (FUJISAWA et al., 2008), (BARTON; COCCO, 2013).

Depois de uma extensa revisão bibliográfica, com esse dados em mãos, foi possível implementar um algoritmo para ajustar um modelo de máxima entropia que leva em conta interação entre pares de elementos. Isso levou a um modelo tipo Ising que explica alguns elementos importantes do comportamento coletivo dos neurônios (MARRE et al., 2012), (TKAČIK et al., 2013), (SCHNEIDMAN et al., 2006), (BRODERICK et al., 2007).

Embora seja válido construir o modelo de máxima entropia considerando os disparos de um eletrodo da matriz de eletrodos como vindos de um único elemento, é mais difícil a interpretação do seu significado. De certa forma, é como se estivéssemos ajustando os mesmos parâmetros do modelo para todos os neurônios daquele canal, que a propósito nunca passa meia dezena de células. Porém, os resultados sugerem que essa falta de distinção entre os neurônios não afeta as propriedades coletivas do sistema.

Nosso algoritmo foi bem sucedido em ajustar o modelo aos dados experimentais coletados e em descrever propriedades coletivas que surgem da dinâmica de grupos de neurônios. Essas propriedades podem até indicar que grandes grupos de neurônios funcionam próximos a pontos críticos (TKAČIK et al., 2015), (TKAČIK et al., 2006), (MORA; DENY; MARRE, 2015), (TKAČIK et al., 2014). A investigação de indicadores de criticidade nos dados coletados a partir do modelo de máxima entropia será abordada em trabalhos futuros.

É certo de que a introdução de uma nova abordagem sobre a emergência de criticalidade a partir do comportamento coletivo de neurônios será significativa para o nosso grupo de pesquisa que já tem trabalhado com criticalidade auto-organizada em redes neurais reais e simuladas (COSTA; COPELLI; KINOUCI, 2015), (KINOUCI et al., 2018), (CAMPOS et al., 2017), (RIBEIRO et al., 2010).

REFERÊNCIAS

- BARTON, J.; COCCO, S. Ising models for neural activity inferred via selective cluster expansion: structural and coding properties. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, IOP Publishing, v. 2013, n. 03, p. P03002, 2013.
- BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. [S.l.]: Artmed Editora, 2007.
- BIALEK, W. et al. Reading a neural code. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 252, n. 5014, p. 1854–1857, 1991.
- BORST, A.; THEUNISSEN, F. E. Information theory and neural coding. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 2, n. 11, p. 947, 1999.
- BRODERICK, T. et al. Faster solutions of the inverse pairwise ising problem. *arXiv preprint arXiv:0712.2437*, 2007.
- BUZSAKI, G. *Rhythms of the Brain*. [S.l.]: Oxford University Press, 2006.
- CAMPOS, J. G. F. et al. Correlations induced by depressing synapses in critically self-organized networks with quenched dynamics. *Physical Review E*, APS, v. 95, n. 4, p. 042303, 2017.
- COSTA, A. de A.; COPELLI, M.; KINOUCI, O. Can dynamical synapses produce true self-organized criticality? *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, IOP Publishing, v. 2015, n. 6, p. P06004, 2015.
- FUJISAWA, S. et al. Behavior-dependent short-term assembly dynamics in the medial prefrontal cortex. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 11, n. 7, p. 823, 2008.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, Wiley Online Library, v. 117, n. 4, p. 500–544, 1952.
- IZHIKEVICH, E. M. *Dynamical systems in neuroscience*. [S.l.]: MIT press, 2007.
- JAYNES, E. T. Information theory and statistical mechanics. *Physical review*, APS, v. 106, n. 4, p. 620, 1957.
- JUN, J. J. et al. Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 551, n. 7679, p. 232, 2017.
- KANDEL, E. R. et al. *Principles of neural science*. [S.l.]: McGraw-hill New York, 2000. v. 4.
- KINOUCI, O. et al. Hovering stochastic oscillations in self-organized critical systems. *arXiv preprint arXiv:1803.05537*, 2018.
- KOCH, C. *Biophysics of computation: information processing in single neurons*. [S.l.]: Oxford university press, 2004.

- LENT, R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. In: *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência*. [S.l.: s.n.], 2004.
- MARRE, O. et al. Mapping a complete neural population in the retina. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 32, n. 43, p. 14859–14873, 2012.
- MCALPINE, K. *História da Michigan Probe*. Disponível em: <<http://ece.umich.edu/bicentennial/stories/the-michigan-probe.html>>.
- MORA, T.; DENY, S.; MARRE, O. Dynamical criticality in the collective activity of a population of retinal neurons. *Physical review letters*, APS, v. 114, n. 7, p. 078105, 2015.
- NETO, A. J. F. *Implementação de um protocolo experimental para estudo de propriedades de resposta visual de neurônios do córtex visual primário (V1) em ratos utilizando matrizes de eletrodos*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2015.
- NEURONEXUS. *Catálogo de Produtos para Pesquisa*. Disponível em: <<http://www.physio-tech.co.jp/pdf/neuronexus/catalog.pdf>>.
- NEWMAN, M.; BARKEMA, G. *Monte Carlo Methods in Statistical Physics*. [S.l.]: Oxford University Press: New York, USA, 1999.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates in Stereotaxic Coordinates*. [S.l.]: Elsevier, 2007.
- PAXINOS, G. et al. Bregma, lambda and the interaural midpoint in stereotaxic surgery with rats of different sex, strain and weight. *Journal of neuroscience methods*, Elsevier, v. 13, n. 2, p. 139–143, 1985.
- REY, H. G.; PEDREIRA, C.; QUIROGA, R. Q. Past, present and future of spike sorting techniques. *Brain research bulletin*, Elsevier, v. 119, p. 106–117, 2015.
- RIBEIRO, T. et al. *Spike Avalanches Exhibit Universal Dynamics across the Sleep-Wake Cycle*. [S.l.]: PLoS, 2010.
- ROSSANT, C. et al. Spike sorting for large, dense electrode arrays. *Nature neuroscience*, Nature Research, v. 19, n. 4, p. 634–641, 2016.
- SARIEV, A. et al. Implantation of chronic silicon probes and recording of hippocampal place cells in an enriched treadmill apparatus. *Journal of visualized experiments: JoVE*, n. 128, 2017.
- SCHNEIDMAN, E. et al. Weak pairwise correlations imply strongly correlated network states in a neural population. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 440, n. 7087, p. 1007–1012, 2006.
- STRONG, S. P. et al. Entropy and information in neural spike trains. *Physical review letters*, APS, v. 80, n. 1, p. 197, 1998.
- TDT. *Manual do System 3 da TDT - RZ2*. Disponível em: <<http://www.tdt.com/files/manuals/TDTSys3Manual.pdf>>.
- TDT. *Manual do System 3 da TDT - ZifClip*. Disponível em: <<http://www.tdt.com/files/manuals/Sys3Manual/ZIFclips.pdf>>.

- TDT. *Site da Tucker Davis Technologies*. Disponível em: <<http://www.tdt.com/about-us.html>>.
- TKAČIK, G. et al. Searching for collective behavior in a large network of sensory neurons. *PLoS computational biology*, Public Library of Science, v. 10, n. 1, p. e1003408, 2014.
- TKAČIK, G. et al. The simplest maximum entropy model for collective behavior in a neural network. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, IOP Publishing, v. 2013, n. 03, p. P03011, 2013.
- TKAČIK, G. et al. Thermodynamics and signatures of criticality in a network of neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 112, n. 37, p. 11508–11513, 2015.
- TKACIK, G. et al. Ising models for networks of real neurons. *arXiv preprint q-bio/0611072*, 2006.
- TOMÉ, T.; OLIVEIRA, M. J. *Dinâmica estocástica e irreversibilidade*. [S.l.]: Edusp, 2001.
- VANDECASTEELE, S. M. et al. Large-scale recording of neurons by movable silicon probes in behaving rodents. *Journal of visualized experiments: JoVE*, MyJoVE Corporation, n. 61, 2012.
- WISE, K. D.; NAJAFI, K. Microfabrication techniques for integrated sensors and microsystems. *Science*, JSTOR, v. 254, n. 5036, p. 1335–1342, 1991.
- WPI. *Estereotáxico*. Disponível em: <<https://www.wpiinc.com/products/physiology/502612-stereotaxic-frame-single-manipulator-for-rat-portable-18-ear-bars/>>.

APÊNDICE A – SIMULAÇÃO DE MONTE CARLO PARA SISTEMAS DE MUITOS NEURÔNIOS

As propriedades de um sistema termodinâmico em equilíbrio são obtidas a partir da distribuição de probabilidade definida para todos os possíveis estados $\mathbf{s}$ daquele sistema (TOMÉ; OLIVEIRA, 2001). A fim de calcular o valor esperado de uma observável, formalmente, é preciso conhecer a distribuição de probabilidade que rege todo o sistema.

$$\langle f \rangle = \sum_s P(s) f(s) \quad (\text{A.1})$$

e a distribuição de probabilidade é dada por

$$P(s) = \frac{e^{-\beta H(s)}}{Z} \quad (\text{A.2})$$

onde Z é a função de partição e $H(s)$ é a energia do sistema no estado s .

Calcular função de partição não é uma tarefa fácil. É preciso saber o fator de Boltzmann ($e^{-\beta H(s)}$) de cada possível estado s do sistema.

Sabendo que a probabilidade não é a mesma para cada estado, haverá, então, alguns estados que contribuirão mais para o valor esperado de um observável do que outros (NEWMAN; BARKEMA, 1999). Se de alguma forma pudesse ser feito um subgrupo com os M estados mais prováveis do sistema, o valor esperado poderia ser facilmente calculado da seguinte forma

$$\langle f \rangle = \frac{1}{M} \sum_i^M f(i) \quad (\text{A.3})$$

A **Simulação de Monte Carlo** irá calcular propriedades do sistema a partir da ideia de que existe um grupo de estados que podem caracterizar todo o sistema de forma bem aproximada.

É usado o **Processo de Markov** para achar os estados mais prováveis para o sistema. Esse processo gera um estado novo a partir apenas da configuração passada do sistema, sem ligação com nenhum dos estados anteriores e nem futuros. A sequência de estados criada pelo processo de Markov é chamada de **cadeia de Markov**

A probabilidade de gerar um estado v a partir do estado μ é chamado de **Probabilidade de Transição** de μ para v ($P(\mu \rightarrow v)$).

A probabilidade transição deve satisfazer as seguintes condições:

- 1) Seus valores devem ser independentes do tempo;
- 2) O cálculo da probabilidade de transição deve depender apenas do estado gerador e do estado a ser gerado;
- 3) $\sum_v P(\mu \rightarrow v) = 1$;
- 4) Ergodicidade;
- 5) Balanço Detalhado.

A propriedade de **Ergodicidade** permite que algumas probabilidades de transição sejam zero, mas deve haver ao menos um caminho para chegar em dois estados quaisquer.

Já a propriedade do **Balanço Detalhado** garante que, em média, o sistema deve ir de μ para v com a mesma frequência que v vai para μ (NEWMAN; BARKEMA, 1999).

$$p_\mu P(\mu \rightarrow v) = p_v P(v \rightarrow \mu) \quad (\text{A.4})$$

$$\frac{P(\mu \rightarrow v)}{P(v \rightarrow \mu)} = \frac{p_v}{p_\mu} = e^{-\beta(E_v - E_\mu)} \quad (\text{A.5})$$

A probabilidade de transição pode ser dividida em dois termos. A **Probabilidade de Seleção** é a probabilidade do algoritmo gerar um estado v a partir de um estado μ . O outro termo é chamado de **Probabilidade de Aceitação**. Esta seria a probabilidade de aceitar a mudança dos estados.

$$P(\mu \rightarrow v) = g(\mu \rightarrow v)A(\mu \rightarrow v) \quad (\text{A.6})$$

Substituindo na equação do balanço detalhado,

$$\frac{P(\mu \rightarrow v)}{P(v \rightarrow \mu)} = \frac{g(\mu \rightarrow v)A(\mu \rightarrow v)}{g(v \rightarrow \mu)A(v \rightarrow \mu)} = \frac{p_v}{p_\mu} = e^{-\beta(E_v - E_\mu)} \quad (\text{A.7})$$

O **Algoritmo de Metrópolis** foi o escolhido nesse trabalho para calcular as probabilidades de transição. Para esse caso, a probabilidade de seleção é a mesma para todas as possíveis trocas de estado. A equação do balanço detalhado fica da seguinte forma

$$\frac{P(\mu \rightarrow v)}{P(v \rightarrow \mu)} = \frac{A(\mu \rightarrow v)}{A(v \rightarrow \mu)} = e^{-\beta(E_v - E_\mu)} \quad (\text{A.8})$$

Quando a probabilidade de aceitação é muito baixa, o sistema pode demorar muito para evoluir de um estado para outro e por consequência a simulação de Monte Carlo não atingiria seu objetivo que é de achar um subgrupo de estados que detenha a maior parte da informação do sistema.

Dessa forma, $\mathbf{A}$ deve ser o mais próximo de um, respeitando todas as condições para probabilidades de transição. O ideal é que toda a informação da tomada de decisão estivesse em $\mathbf{g}$ e $\mathbf{A}$ fosse sempre 1.

Uma das soluções é fixar uma das probabilidades de aceitação de um par de estados e o outro termo se adequar para obedecer a relação acima.

Por exemplo, o estado μ tem a energia maior que o estado gerado por ele v . Como $E_v < E_\mu$, definimos que $A(v \rightarrow \mu)$ será um, ou seja, toda vez que a energia do estado gerado for menor do que a energia do estado gerador, a troca será aceita sempre. Mas, se $E_v > E_\mu$, a probabilidade de aceitação será $e^{-\beta(E_v - E_\mu)}$.

A simulação de Monte Carlo segue os seguintes passos:

- 1) Escolher aleatoriamente a configuração inicial da rede.
- 2) De todos os elementos da rede, escolher sem preferência um deles e mudar seu estado.
- 3) Calcular a diferença de energia entre as duas configurações.
- 4) Se a diferença for negativa, a troca é feita.
- 5) Se a diferença for positiva, um número aleatório entre 0 e 1 é sorteado. Se este número for menor do que $e^{-\beta(E_v - E_\mu)}$, então a troca é feita, se for maior, a configuração da rede permanece como era antes da mudança de um elemento.
- 6) Repetir todos os passos com a configuração final da rede.

APÊNDICE B – PRINCÍPIO DA MAXIMIZAÇÃO DA ENTROPIA POR JAYNES

É sabido da Mecânica Estatística que dado um sistema em equilíbrio, a função de probabilidade que melhor o descreve é a **distribuição de Boltzmann**.

$$P_n = \frac{e^{-\beta E_n}}{Z} \quad (\text{B.1})$$

Nos propomos então a discutir qualitativamente sobre o quão boa é a escolha da função exponencial para representar a probabilidade de cada estado do sistema.

Para uma descrição mais formal, é feita uma dedução matemática (alternativa a que é feita no estudo do ensemble canônico) a partir de argumentos intuitivos, com o objetivo de provar que a distribuição de Boltzmann obedece todas as restrições de uma função de probabilidade.

UM EXEMPLO GUIADO PELA INTUIÇÃO

Um dado é lançado N vezes e a média de pontos na face superior por jogada não é 3.5 como esperaríamos de um dado honesto mas sim 4.5, por exemplo (JAYNES, 1957). É preciso escolher uma distribuição de probabilidade P_n tal que essas informações sejam obedecidas

$$\sum_{n=1}^6 p_n = 1$$

e

$$\sum_{n=1}^6 np_n = 4.5$$

Uma possível solução para a distribuição de probabilidade que respeita as duas equações acima seria: $P_1 = 0$, $P_2 = 0$, $P_3 = 0$, $P_4 = 0.5$, $P_5 = 0.5$, $P_6 = 0$. Mas no sistema, não há informação sobre a impossibilidade de algum caso, onde a probabilidade seria zero.

Uma outra alternativa poderia ser: $P_1 = 0.1$, $P_2 = 0.1$, $P_3 = 0.1$, $P_4 = 0.1$, $P_5 = 0.1$, $P_6 = 0.5$. Mais uma vez, essa distribuição de probabilidade demonstra uma preferência para a face com 6 pontos, o que também não foi especificada no sistema.

Devemos procurar uma distribuição de probabilidade que não apenas concorde com as informações dadas mas também que não elimine nenhuma possibilidade e nem privilegie outras. Então, a função de probabilidade deve variar da forma mais suave possível.

Um bom exemplo de função é a linear em que a diferença entre as probabilidades adjacentes é constante. Uma função probabilidade que é linear e obedece as informações do sistema adotado é, por exemplo

$$P_n = \frac{12n - 7}{210}$$

Mas para funções lineares, há um limite do quão grande sua média pode ser. Tendo em vista o caso extremo da distribuição de probabilidade linear

$$P_n = C(n - 1)$$

onde C é uma constante e $P_1 = 0$, a média seria

$$\sum_{n=1}^6 P_n = C + 2C + 3C + 4C + 4C + 5C = 15C = 1$$

$$\sum_{n=1}^6 nP_n = 2C + 6C + 12C + 20C + 30C = 70C = 70/15 = 4.67$$

O resultado dessa média independe da constante C. Se estivéssemos procurando uma distribuição de probabilidade com a média igual à 4,7 e não mais 4,5. Assim, não existiria a possibilidade da distribuição se linear.

Para que de alguma forma a média 4,7 possa ser alcançada, a função probabilidade deve se ajustar em alguma curva côncava - como uma exponencial, por exemplo.

No entanto, os princípios que guiaram esse raciocínio são os mesmos tanto para 4.5 quanto 4.7. Então podemos usar o mesmo resultado qualitativo para 4.5.

A distribuição de probabilidade que descreve honestamente os dados deve ser a mais suave e a mais espalhada possível. Para encontrar tal função de probabilidade, é preciso uma medida de espalhamento que se possa maximizar sujeita às restrições disponíveis como informação do sistema. Essa medida da quantidade de incerteza é dada pela **Entropia de Shannon**.

$$S_I = - \sum_{i=1}^n p_i \log p_i$$

FORMALISMO GERAL PARA O PRINCÍPIO DE MÁXIMA ENTROPIA

Para um dado sistema, uma quantidade x que pode tomar valores $(x_1, \dots, x_n)$, onde n pode ser finito ou infinito e os valores médios de várias funções $f_1(x), \dots, f_m(x)$ são fornecidos.

O problema é encontrar a distribuição de probabilidade $p_i = p(x_i)$ que satisfaz as seguintes propriedades:

$$p_i \geq 0$$

$$\sum_{i=1}^n p_i = 1$$

$$\sum_{i=1}^n p_i f_k(x_i) = \langle f_k \rangle = F_k$$

e que maximiza a Entropia de Shannon

$$S_I = - \sum_{i=1}^n p_i \log p_i$$

A fim de provar de forma alternativa que a função de probabilidade que obedece as especificações acima é a distribuição de Boltzmann, será usado a expansão em série de Taylor da função logarítmica.

$$\log A \geq 1 - A^{-1}$$

com a igualdade atendida apenas quando $A=1$.

Assumindo A como a divisão entre duas distribuições de probabilidades, $A = \frac{p_i}{u_i}$, podemos escrever a seguinte inequação.

$$\sum_{i=1}^n p_i \log \frac{p_i}{u_i} \geq \sum_{i=1}^n p_i \left(1 - \frac{u_i}{p_i}\right)$$

$$\sum_{i=1}^n p_i \log \frac{p_i}{u_i} \geq 0$$

$$\sum_{i=1}^n p_i \log p_i \geq \sum_{i=1}^n p_i \log u_i$$

Fazendo a escolha para o formato da distribuição de probabilidade u_i

$$u_i = \frac{1}{Z} \exp \sum_{j=1}^m \lambda_j f_j(x_i)$$

onde λ representa os multiplicadores de lagrange (ver apêndice C) e o Z é a chamada função de partição

$$Z = \sum_{i=1}^n \exp \sum_{j=1}^m \lambda_j f_j(x_i)$$

Substituindo, ficamos com

$$\sum_{i=1}^n p_i \log p_i \geq \sum_{i=1}^n p_i \log \left[\frac{1}{Z} \exp \sum_{j=1}^m \lambda_j f_j(x_i) \right]$$

$$-S_I \geq -\sum_{i=1}^n p_i \log Z + \sum_{i=1}^n p_i \sum_{j=1}^m \lambda_j f_j(x_i)$$

$$S_I \leq \sum_{i=1}^n p_i \log Z - \sum_{i=1}^n p_i \sum_{j=1}^m \lambda_j f_j(x_i)$$

O maior valor de S_I será atingido quando houver a igualdade entre os dois lados da desigualdade acima. Ao passo que quando a igualdade for verdade, $p_i = u_i$ e assim teremos que a distribuição de probabilidade que maximiza a entropia dado os vínculo é

$$\sum_{i=1}^n p_i \log p_i = -\sum_{i=1}^n p_i \log Z + \sum_{i=1}^n p_i \sum_{j=1}^m \lambda_j f_j(x_i) \quad (\text{B.2})$$

$$\log p_i = -\log Z + \sum_{j=1}^m \lambda_j f_j(x_i) \quad (\text{B.3})$$

$$p_i = \frac{1}{Z} \exp \sum_{j=1}^m \lambda_j f_j(x_i) \quad (\text{B.4})$$

APÊNDICE C – MULTIPLICADORES DE LAGRANGE

A técnica de Multiplicadores de Lagrange reside em construir uma distribuição de probabilidade para um dado sistema respeitando os vínculos de normalização. As informações obtidas do sistema estão traduzidas nos vínculos. Para deduzirmos a distribuição de probabilidade do Modelo de Ising usada neste trabalho, três equações de vínculos serão usadas.

1) Somatório das probabilidades referentes à cada possível combinação de disparo para uma rede de neurônios

$$\sum_{n=1}^{2^N} P_n = 1 \quad (\text{C.1})$$

2) Taxa de disparo para o neurônio i

$$\sum_{n=1}^{2^N} \sigma_{in} P_n = \langle \sigma_i \rangle \quad (\text{C.2})$$

3) Correlação de disparos entre dois neurônios i e j

$$\sum_{n=1}^{2^N} \sigma_{in} \sigma_{jn} P_n = \langle \sigma_i \sigma_j \rangle \quad (\text{C.3})$$

Aplicando os vínculos na função a ser maximizada segundo a técnica de multiplicadores de Lagrange, temos

$$f(\{P_n\}, \lambda) = - \sum_{n=1}^{2^N} P_n \ln P_n - \lambda \left[\sum_{n=1}^{2^N} P_n - 1 \right] - \sum_k \lambda_k \left[\sum_{n=1}^{2^N} \sigma_{kn} P_n - \langle \sigma_k \rangle \right] - \sum_{i,j} \lambda_{ij} \left[\sum_{n=1}^{2^N} \sigma_{in} \sigma_{jn} P_n - \langle \sigma_i \sigma_j \rangle \right] \quad (\text{C.4})$$

O máximo dessa função será alcançado quando a derivada parcial em relação a cada probabilidade for zero.

$$\frac{\partial f(\{P_n\}, \lambda)}{\partial P_n} = -\ln P_n - 1 - \lambda - \sum_i \lambda_i \sigma_{in} - \sum_{i,j} \lambda_{ij} \sigma_{in} \sigma_{jn} = 0 \quad (\text{C.5})$$

Reescrevendo a equação acima

$$\ln P_n = 1 - \lambda - \sum_i \lambda_i \sigma_{in} - \sum_{i,j} \lambda_{ij} \sigma_{in} \sigma_{jn} \quad (\text{C.6})$$

Assim, a distribuição que maximiza a entropia respeitando os vínculos é do tipo

$$P_n = \exp \left[1 - \lambda - \sum_i \lambda_i \sigma_{in} - \sum_{i,j} \lambda_{ij} \sigma_{in} \sigma_{jn} \right] \quad (\text{C.7})$$

ou

$$P_n = \frac{\exp \left[-\sum_i \lambda_i \sigma_{in} - \sum_{i,j} \lambda_{ij} \sigma_{in} \sigma_{jn} \right]}{\exp [\lambda - 1]} \quad (\text{C.8})$$

É visto que teremos 2^N equações para P_n referente a cada possível palavra e que o denominador independe de qual seja. Assim, a soma de todos os P_n 's será igual a 1. Por exemplo, para dois neurônios teremos quatro palavras. $P_1 + P_2 + P_3 + P_4$ deve ser igual à 1, como estabelecido no primeiro vínculo.

$$P_1 + P_2 + P_3 + P_4 = \sum_{n=1}^4 \frac{\exp [-\lambda_1 \sigma_{1n} - \lambda_2 \sigma_{2n} - \lambda_{12} \sigma_{1n} \sigma_{2n}]}{\exp [\lambda - 1]} \quad (\text{C.9})$$

Considerando que o estado inativado do neurônio seja representado por zero e o ativo por 1, temos

$$P_1 + P_2 + P_3 + P_4 = P_{00} + P_{10} + P_{01} + P_{11} \quad (\text{C.10})$$

$$\frac{1}{\exp [\lambda - 1]} + \frac{\exp [-\lambda_1]}{\exp [\lambda - 1]} + \frac{\exp [-\lambda_2]}{\exp [\lambda - 1]} + \frac{\exp [-\lambda_1 - \lambda_2 - \lambda_{12}]}{\exp [\lambda - 1]} = 1 \quad (\text{C.11})$$

Logo, é inferido que o termo

$$\exp [1 - \lambda] \quad (\text{C.12})$$

é igual à função de partição definida como

$$Z = \sum_{i=1}^{2^N} \exp \left[(-\sum_i \lambda_i \sigma_{in} - \sum_{i,j} \lambda_{ij} \sigma_{in} \sigma_{jn}) / k_B \right] \quad (\text{C.13})$$

Assim, a distribuição de probabilidade pode ser escrita da seguinte forma

$$P_n = \frac{\exp \left[-\sum_i \lambda_i \sigma_{in} - \sum_{i,j} \lambda_{ij} \sigma_{in} \sigma_{jn} \right]}{Z} \quad (\text{C.14})$$

Neste trabalho, os multiplicadores de Lagrange são $\lambda_i = \frac{h_i}{k_B T}$ e $\lambda_{ij} = \frac{J_{ij}}{k_B T}$

APÊNDICE D – EQUAÇÕES EXATAS PARA RESOLVER O MODELO DE ISING INDEPENDENTE

Para o modelo independente, a dinâmica de cada neurônio é independente dos outros neurônios da rede. A função de partição de um neurônio i é dada pela equação

$$Z_i = e^{-h_i \sigma_i^+} + e^{-h_i \sigma_i^-} \quad (\text{D.1})$$

onde σ_i^+ e σ_i^- são os possíveis valores que podem representar a atividade do neurônio

As probabilidades para cada estado do neurônio são

$$P_i^+ = \frac{e^{-h_i \sigma_i^+}}{Z} P_i^- = \frac{e^{-h_i \sigma_i^-}}{Z} \quad (\text{D.2})$$

O Valor esperado é

$$\langle \sigma_i \rangle = \sigma_i^+ P_i^+ + \sigma_i^- P_i^- \quad (\text{D.3})$$

$$\langle \sigma_i \rangle = \sigma_i^+ \frac{e^{-h_i \sigma_i^+}}{e^{-h_i \sigma_i^+} + e^{-h_i \sigma_i^-}} + \sigma_i^- \frac{e^{-h_i \sigma_i^-}}{e^{-h_i \sigma_i^+} + e^{-h_i \sigma_i^-}} \quad (\text{D.4})$$

Para $\sigma_i^+ = 1$ e $\sigma_i^- = 0$, o valor esperado fica

$$\langle \sigma_i \rangle = P_i^+ \quad (\text{D.5})$$

$$\langle \sigma_i \rangle = \frac{e^{-h_i}}{e^{-h_i} + 1} \quad (\text{D.6})$$

De forma a ter o h_i isolado,

$$[e^{-h_i} + 1]e^{h_i} = \frac{1}{\langle \sigma_i \rangle} \quad (\text{D.7})$$

$$e^{h_i} + 1 = \frac{1}{\langle \sigma_i \rangle} \quad (\text{D.8})$$

$$e^{h_i} = \frac{1}{\langle \sigma_i \rangle} - 1 \quad (\text{D.9})$$

$$h_i = \log \left(\frac{1}{\langle \sigma_i \rangle} - 1 \right) \quad (\text{D.10})$$

Assim, usaremos a equação acima e todos os coeficientes de interação J_{ij} iguais a zero como o conjunto inicial de parâmetros para iterações feitas com o objetivo de alcançar o melhor ajuste dos dados experimentais.