



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

ANTONIO JORGE FONTENELE NETO

CRITICALIDADE E ESTADOS CORTICAIS

Recife
2019

ANTONIO JORGE FONTENELE NETO

CRITICALIDADE E ESTADOS CORTICAIS

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

Área de Concentração: Dinâmica Não-Linear, Caos e Sistemas Complexos

Orientador: Prof. Pedro Valadão Carelli

Co-Orientador: Prof. Mauro Copelli Lopes da Silva

Recife
2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária Mariana de Souza Alves CRB4-2106

F683c Fontenele Neto, Antonio Jorge.
Criticalidade e estados corticais/ Antonio Jorge Fontenele Neto.
– 2019.
74 f.: il., fig.

Orientador: Pedro Valadão Carelli.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco.
CCEN. Física. Recife, 2019.
Inclui referências e apêndice.

1. Dinâmica Não-Linear, Caos e Sistemas Complexos. 2. Estados corticais. 3. Coeficiente de variação. 4. Criticalidade. I. Carelli, Pedro Valadão (orientador). II. Título.

515.39

CDD (22. ed.)

UFPE-FQ 2019-80

ANTONIO JORGE FONTENELE NETO

CRITICALIDADE E ESTADOS CORTICAIS

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

Aprovada em: 27/09/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Pedro Valadão Carelli
Orientador
Universidade Federal de Pernambuco

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

Prof. Paulo Roberto de Araujo Campos
Examinador Interno
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Daniel Yasumasa Takahashi
Examinador Externo
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Osame Kinouchi Filho
Examinador Externo
Universidade de São Paulo

*A Heitor Moura Fontenele e
Shayane de Oliveira Moura.*

AGRADECIMENTOS

Sou muito agradecido pelos seis anos de Recife. Muito aprendizado... Agradeço ao Departamento de Física, professores e administrativos competentes, sempre fornecendo o máximo suporte aos alunos.

Particularizando gostaria de agradecer à professora Sandra Vianna, aos professores Sérgio Coutinho e Paulo Campos e à secretária da pós-graduação, Alexsandra Melo.

Agradeço aos professores Pedro Carelli e Mauro Copelli pela dedicação e cuidado com minha formação como pesquisador, pessoas maravilhosas.

Agradeço ao amigo e colaborador, não há rótulos para ele, Nivaldo Vasconcelos, grande ser humano.

Aos amados amigos, Alysson, Jesus, Ammis, Josué, Márcio, Francisco, Leonardo, Renatinha, Ferreira, João, Núbia, Tadeu, André e Azadeh.

Aos companheiros de laboratório, Leandro, Thaís, Janice, Tawan, Helena, Daniel e Italo.

Ao meu filho Heitor e à minha esposa Shayane por estarem sempre me apoiando e me motivando nessa jornada, amo vocês.

Aos órgãos de suporte técnico e financeiro UFPE, Capes, CNPq e Facepe.

RESUMO

É bem estabelecido que a atividade cortical apresenta um rico repertório de estados dinâmicos, indo desde estados altamente sincronizados a estados dessincronizados. Inicialmente, esse estudo se deu a partir de registros de eletroencefalografia (EEG). Nas últimas décadas, com o desenvolvimento das técnicas de microfabricação de eletrodos, tornou-se possível o registro simultâneo da atividade de potenciais de ação (spikes) de populações de neurônios, tanto em animais anestesiados, quanto em comportamento livre. Esses registros permitiram um melhor entendimento dos estados corticais a partir de substratos neuronais. Entretanto, apenas recentemente, a rica fenomenologia de estados corticais foi explorada pela abordagem de sistemas críticos. Os primeiros estudos que alimentaram a hipótese do cérebro crítico são suportados por evidências experimentais (avalanches neuronais) que indicam que o cérebro paira sobre um ponto crítico pertencente à classe de universalidade de percolação direcionada no campo médio (*Mean - Field Directed Percolation* MF - DP), na qual o sistema passa por uma transição de fase de estado absorvente para ativo. Esses estudos, em diferentes configurações experimentais, têm levantado algumas controvérsias: por um lado, distribuições tipo leis de potência (assinatura de criticalidade) são encontradas durante oscilações lentas no sinal de Potencial de Campo Local (*Local Field Potential* - LFP) em animais sob efeito de anestésicos como cetamina-xilazina e isoflurano; por outro lado, correlações temporais de longo alcance (outra assinatura de criticalidade) são observadas em oscilações rápidas no sinal de LFP para animais em comportamento livre, mas não em animais anestesiados com cetamina-xilazina ou isoflurano. Esses resultados levam a um impasse no qual assinaturas de criticalidade podem depender do nível de sincronização, desafiando assim todo o quadro da percolação direcionada. Neste trabalho, usando dados próprios e publicamente disponíveis, mostramos que independentes assinaturas de criticalidade variam continuamente ao longo dos estados corticais, acessados pelo coeficiente de variação da atividade somada de *spike*. E, notavelmente, uma relação de escala prevista pela teoria de fenômenos críticos indica a emergência de um ponto crítico em um valor intermediário de variabilidade. Os expoentes do ponto crítico apontam para uma classe de universalidade diferente da percolação direcionada no campo médio (MF-DP). À medida em que o córtex flutua em torno desse ponto crítico, segue uma relação linear entre os expoentes das distribuições de avalanches que englobam resultados experimentais anteriores encontrados na literatura.

Palavras-chave: Estados corticais. Coeficiente de variação. Criticalidade. Anestesia. Comportamento livre.

ABSTRACT

It is well established that cortical activity exhibits a rich repertoire of dynamical states, ranging from highly synchronous states to desynchronized states. This knowledge, initially based on electroencephalographic (EEG) recordings. In the last decades, with the development of electrode microfabrication techniques, this knowledge reached the spiking activity of large neuronal populations of both anesthetized and freely moving animals. These records allowed a better understanding of cortical states starting from neuronal substrates. However, only recently has the diversity of cortical states been systematically considered in studies of criticality. The first results that fueled the critical brain hypothesis are supported by experimental evidence (neuronal avalanches) that indicate that the brain hovers around a critical point belonging to the mean-field directed percolation (MF-DP) universality class, in which the system undergoes an absorbent to active phase phase transition. Results in different experimental setups raised some controversy: on one hand, power law size distributions were found during strong slow LFP oscillations, under ketamine-xylazine and isoflurane anesthesia. On the other hand, long-range time correlations (another statistical signature of criticality) were observed during fast LFP oscillations in freely-behaving rats, but not under ketamine-xylazine anesthesia. Those results lead to a conundrum, where the signatures of a critical state might be dependent on the level of synchronization, thus challenging the whole picture of directed percolation. Here, using both new and publicly available data, we show that independent signatures of criticality vary continuously across cortical states, accessed by the coefficient of variation of the summed activity of spike. And, notably, a scale ration predicted by the theory of critical phenomena points to the emergence of a critical point in an intermediate value of spiking variability, in both anesthetized and freely moving animals. The critical exponents point to a universality class different from mean-field directed percolation (MF-DP). Importantly, as the cortex hovers around this critical point, it follows a linear relation between the avalanche exponents that encompasses previous experimental results from different setups

Keywords: Cortical states. Coefficient of variation. Criticality. Anesthesia. Freely moving

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	ESTADOS CORTICAIS	13
2.1	CARACTERIZAÇÃO DE ESTADOS CORTICAIS	13
2.1.1	Estados corticais e correlações por pares	15
2.1.2	Acoplamento de flutuações ao longo de diferentes áreas em função do estado cortical	15
2.1.3	Mecanismos para estados corticais	16
3	CRITICALIDADE EM SISTEMAS NEURONAIS	20
3.1	CRITICALIDADE AUTO-ORGANIZADA	20
3.2	EVIDÊNCIAS DE CRITICALIDADE NO CÉREBRO	23
3.3	OSCILAÇÕES CRÍTICAS	30
4	ELETROFISIOLOGIA E ANÁLISE DE DADOS	33
4.1	REGISTROS ELETROFISIOLOGICOS	33
4.1.1	Dados próprios	34
4.1.1.1	Anestesia e cirurgia	34
4.1.1.2	Coordenadas estereotáxicas	35
4.1.1.3	Sistema de aquisição	35
4.1.2	Dados públicos	37
4.2	ANÁLISE DE DADOS	38
4.2.1	<i>Spike sorting</i>	38
4.2.2	Roteiro de análises	41
4.2.2.1	Classificação de estados corticais	41
4.2.2.2	Avalanches neuronais	41
4.2.2.3	Análise destendenciada de flutuações	43
4.2.2.4	Correlação entre pares de neurônios	44
5	CRITICALIDADE AO LONGO DE ESTADOS CORTICAIS	46
5.1	ESTRUTURA DE CORRELAÇÃO	46
5.2	AVALANCHES NEURONAIS E VARIABILIDADE	48
5.2.1	Teste surrogado	53
5.2.2	Relações de escala	53
5.2.3	Teste de consistência	58
5.3	CORRELAÇÕES TEMPORAIS DE LONGO ALCANCE	61

6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	64
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICE A – ESTIMANDO PARÂMETROS	73

1 INTRODUÇÃO

O estudo de sistemas neuronais é um dos mais desafiadores da ciência moderna. Não somente pela complexidade intrínseca do cérebro (bilhões de neurônios interagindo não-linearmente), como pela visão de que o avanço nessas questões se dá a partir da soma de competências das mais diferentes áreas do conhecimento (matemáticos, médicos, biólogos, físicos, entre outros). Tendo em vista esses desafios, a pesquisa descrita aqui busca compreender os mecanismos por trás da habilidade cerebral em produzir uma variedade de estados dinâmicos de maneira flexível. Uma abordagem derivada da física de fenômenos críticos sugere o envolvimento de mecanismos universais, evidentes em sistemas dinâmicos presentes nas imediações de um ponto crítico de uma transição de fase de segunda ordem. Entretanto, a hipótese de um cérebro crítico está longe de ser dominante no cenário da Neurociência de Sistemas. Muitos trabalhos questionam os meios pelos quais a criticalidade é verificada. Neste trabalho, promovemos o encontro de duas áreas até então pouco exploradas em conjunto, as avalanches neuronais e o estudo de estados corticais. Mostramos que a mais sólida assinatura de criticalidade é observada exatamente entre os extremos do espectro de estados corticais. Mais especificamente, registramos a atividade unitária neuronal de uma pequena área do córtex visual primário de mamíferos, sob anestesia (ratos e um primata não-humano) e em comportamento livre (camundongos), à medida que o cérebro percorria o contínuo de estados corticais.

A atividade cortical exibe um rico repertório de estados dinâmicos (MORUZZI; MAGOUN, 1949; BUZSAKI et al., 1988; METHERATE; COX; ASHE, 1992). Inicialmente, a investigação das dinâmicas corticais se deu a partir de registros eletroencefalográficos[§] e, apenas recentemente, com o advento da tecnologia de microfabricação de eletrodos, passou-se a entender as bases neuronais subjacentes aos diferentes estados corticais. Por um longo período, acreditou-se que os estados se resumiam a apenas dois, sincronizado e dessincronizado, ambos associados a demandas comportamentais específicas. Porém, na visão moderna, o entendimento estabelecido é a existência de um contínuo de estados corticais, varrendo de um extremo ao outro o eixo de sincronização (HARRIS; THIELE, 2011). Definimos estados corticais a partir da dinâmica de uma rede de neurônios na escala de segundos ou mais. Para os fins deste trabalho, estados corticais são caracterizados a partir da quantidade de flutuação lenta na atividade somada de um conjunto local de neurônios.

O estudo de estados corticais fornece uma faceta muito atraente do ponto de vista da teoria de fenômenos críticos, um rico acervo de dinâmicas neuronais, nas quais um determinado circuito cortical pode transitar de uma fase completamente desordenada

[§] Registro elétrico a partir do couro cabeludo, o sinal reflete a estrutura global da atividade sináptica.

e atingir um comportamento coletivo mais ordenado. Esse é o cenário, pelo menos qualitativamente, em que uma transição de fase pode ocorrer. Uma das consequências mais marcantes das interações entre constituintes elementares da matéria (átomos, moléculas, elétrons ...) é o surgimento de diversas fases cujo comportamento tem pouca semelhança com o de seus componentes básicos ou de pequenos grupos deles (MUÑOZ, 2018). Logo, é possível supor que os estados corticais possam ser manifestações de fases coletivas semelhantes e que as mudanças entre elas possam corresponder a transições de fase.

Está associado a uma transição de fase de segunda ordem, um ponto crítico e uma das características desse é invariância por escala. Esse tipo de comportamento é capturado a partir de um tipo muito peculiar de função, leis de potência $f(x) \sim Ax^\alpha$. Alterações de escala de x para Δx , por um fator Δ leva a uma forma funcional de $f(x)$ que permanece inalterada, isto é, $f(\Delta x) = A(\Delta x)^\alpha = A\Delta^\alpha x^\alpha = \Delta^\alpha f(x)$, de tal maneira que a razão $\frac{f(x)}{f(\Delta x)} = \Delta^{-\alpha}$ não depende da variável x . O conjunto de expoentes de um determinado sistema nas imediações de um ponto crítico definem uma classe de universalidade[†]. Nos primeiros resultados que alimentaram a hipótese do cérebro crítico (CHIALVO, 2010), Beggs e Plenz (2003) observaram que avalanches neuronais, derivadas de Potenciais de Campo Local *in vitro*, exibiam comportamento tipo lei de potência para distribuições de tamanhos de avalanches $P(s) \sim s^{-1.5}$. O expoente coincide com o de um processo crítico de ramificação, tornando-se assim, o referencial teórico que dá suporte à ideia de que o cérebro paira em torno de um ponto crítico pertencente à classe de universalidade de percolação direcionada no campo médio (MF-DP). Entretanto, alguns resultados teóricos e experimentais (RIBEIRO et al., 2010; POIL et al., 2012; HAHN et al., 2017) têm desafiado esse cenário. Uma crítica pertinente à classe de universalidade MF-DP como arcabouço teórico para a criticalidade no cérebro é o fato explícito de que essa classe trata de sistemas que sofrem transições de fase do tipo ativo/absorvente[♦], o que não se verifica no cérebro. O cenário de estados corticais, que envolve oscilações na atividade global, parece indicar uma transição de fase relacionada à sincronização. Nesse trabalho, mostramos que assinaturas de criticalidade *in vivo* variam através dos diferentes estados corticais, e que relações de escala previstas pela teoria de fenômenos críticos podem ser usadas para determinar um ponto crítico bem definido.

Esta tese está organizada da seguinte maneira: o Capítulo 2 apresenta uma revisão sobre os principais aspectos de estados corticais, desde os primeiros estudos pautados por registros de Eletroencefalografia até a visão mais moderna baseada em registros

[†] Em um ponto crítico, todo o sistema se encontra coordenado de tal maneira que eventos coletivos possam emergir. Esse fato se reflete em correlações infinitas, fazendo com que detalhes microscópicos do sistema sejam irrelevantes. Sistemas possuindo a mesma topologia são caracterizados pelos mesmos expoentes críticos, definindo assim, a classe de universalidade para aqueles sistemas.

[♦] Essa classe de universalidade abarca uma enorme variedade de fenômenos, desde incêndios florestais a doenças infecciosas (STAUFFER; AHARONY, 2018)

de microeletrodos; o Capítulo 3 revisita a hipótese do cérebro crítico, apresentando trabalhos dos campos teórico e experimental; o Capítulo 4 se dedica a expor os resultados gerados a partir da nossa intenção em compreender a criticalidade no cérebro à luz de estados corticais; e, o Capítulo 5 faz um compilado das nossas principais descobertas e aponta um horizonte para investigações relacionadas à hipótese do cérebro crítico.

2 ESTADOS CORTICAIS

A visão clássica do estudo de estados corticais é vinculada ao ciclo sono-vigília: durante o sono de ondas lentas, em inglês *slow-wave sleep*, o córtex opera em um estado "sincronizado", caracterizado por intensas flutuações de baixa frequência na atividade cortical; enquanto durante o sono de "movimento rápido dos olhos", em inglês *rapid eye movement* (REM), opera em um estado "dessincronizado", no qual as flutuações de baixa frequência são suprimidas (STERIADE; MCCARLEY, 2013). Mais recentemente, dado o advento das tecnologias de microfabricação de eletrodos, passou-se a estudar os estados corticais a partir de registros da atividade de *spike*[§]. Ao registrar, por exemplo, neurônios do córtex sensorial, foi possível entender como os estados corticais interagem com os efeitos provocados por um determinado estímulo, o que é de fundamental interesse em processamento de informação (CURTO et al., 2009). Quanto à dicotomia oferecida pela associação de estados corticais ao ciclo sono-vigília, estudos recentes apontam para um cenário mais complicado, no qual os estados tradicionais "sincronizado" e "dessincronizado" são apenas os extremos de um contínuo, correspondente a níveis variáveis de flutuações espontâneas na atividade populacional (HARRIS; THIELE, 2011).

2.1 CARACTERIZAÇÃO DE ESTADOS CORTICAIS

Definimos um estado cortical a partir da quantidade de flutuação lenta na atividade somada de um conjunto local de neurônios. Contudo, existem outras medidas, tais como espectro de potências do sinal de potencial de campo local, em inglês, *Local Field Potential* (LFP) e correlações por pares de neurônios. Para um estado sincronizado, a atividade alterna entre fases ascendentes, caracterizada por disparos de diversos neurônios; e fases descendentes, em que toda a rede está sem disparar (Figura 1a). Em um estado dessincronizado, a alternância global entre fases ascendentes e descendentes não é verificada, a rede dispara sem uma coordenação aparente (Figura 1(b)). A Figura 1 exemplifica extremos de um contínuo de estados corticais em roedores em comportamento livre. É importante ressaltar que mesmo dentro do período do sono, verifica-se um rico repertório de estados corticais (GERVASONI et al., 2004), para além dos tradicionais REM e SWS. Enquanto durante o sono a atividade cortical apresenta padrões lentos, regulares e rítmicos (STERIADE; NUNEZ; AMZICA, 1993), em animais acordados ela apresenta tipicamente uma estrutura irregular, na qual a duração e a profundidade das fases de ascendência e descendência variam de um período para o outro. Anestésicos também são empregados para o estudo de estados corticais. A uretana por exemplo, é conhecida por promover um contínuo de estados corticais (CURTO et al.,

[§] Atividade estereotipada referente à dinâmica de uma célula excitável.

2009; RENART et al., 2010; CLEMENT et al., 2008) em que temos uma variação desde estados mais sincronizados do que o SWS a instantes de dessincronização similares ao sono REM ou ao despertar.

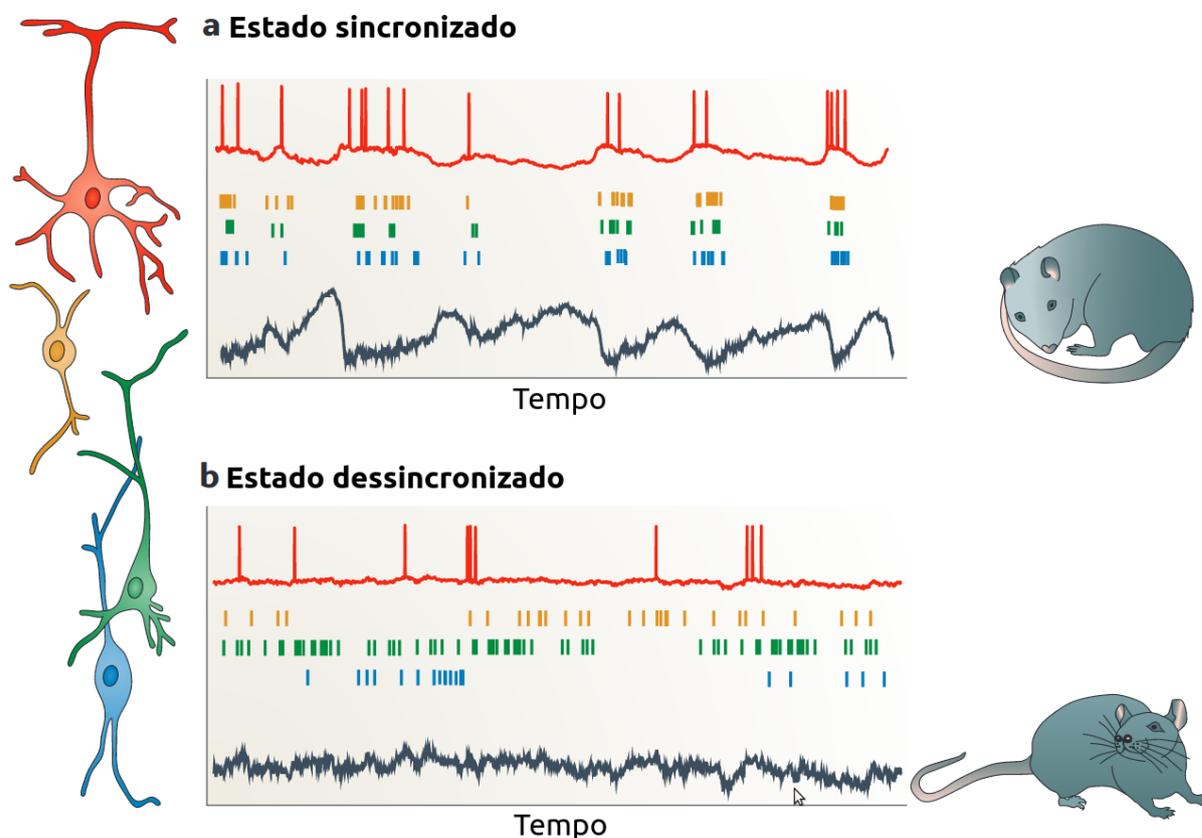


Figura 1 – Variação dos padrões da atividade populacional em função do estado cortical. Ilustrações de dois extremos de um contínuo de estados observados em roedores em comportamento livre. (a) Em estados sincronizados, as populações corticais compartilham flutuações espontâneas na taxa de disparo. Durante a fase ascendente, todas as classes neuronais mostram uma propensão ao disparo (barras coloridas), enquanto durante a fase descendente os disparos são reduzidos ou ausentes. Essas fases são acompanhadas pelas correspondentes despolarização e hiperpolarização no potencial intracelular (traço vermelho). O potencial de campo local (*LFP*) de camadas profundas (traço preto) exibe ondas negativas lentas acompanhadas por atividade de alta frequência na fase ascendente e ondas positivas suaves em formato oval na fase descendente. Esse tipo de atividade é visto em animais sonolentos ou quiescentes. (b) No estado dessincronizado, flutuações lentas coordenadas na atividade da população não são vistas, e flutuações de baixa frequência no *LFP* e potenciais de membrana são suprimidos. Esse tipo de atividade é visto em animais em comportamento ativo e em alerta. **Fonte:** (HARRIS; THIELE, 2011)

2.1.1 Estados corticais e correlações por pares

Mencionamos anteriormente que poderíamos usar alternativamente às medidas de flutuações como um marcador de estados corticais, as correlações por pares de neurônios. Porém, essas duas medidas não são dissociadas. É bem conhecido que quando a taxa de disparo de uma determinada população cortical é dominada por flutuações globais, a correlação por pares é positiva (RENART et al., 2010; COHEN; KOHN, 2011). Matematicamente, isso pode ser demonstrado através da relação entre a média ponderada dos coeficientes de correlação por pares e a variância da taxa de disparo da população. Considere uma população de N neurônios e seja n_i a taxa de disparo do i -ésimo neurônio, escrevemos a atividade média da população como $\bar{n}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N n_i(t)$. A variância para esse conjunto de variáveis aleatórias n_i é escrita como segue

$$\sigma_{\bar{n}}^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sigma_i^2 + \frac{2}{N^2} \sum_{i \neq j}^N \sigma_{i,j}^2 \quad (2.1)$$

em que σ_i^2 é a variância da i -ésima função de taxa n_i , e $\sigma_{i,j}^2$ é a covariância entre pares de funções n_i e n_j . A covariância média é escrita como $\overline{\sigma_{i,j}^2} = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j}^N \sigma_{i,j}^2$. Logo, reescrevendo a equação 2.1 temos

$$\sigma_{\bar{n}}^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N \sigma_i^2 + \frac{2(N-1)}{N} \overline{\sigma_{i,j}^2} \quad (2.2)$$

Observamos que no limite de $N \gg 1$, a flutuação na atividade média somada é dominada pela covariância média da população. Isso na prática, nos permite inferir qual a estrutura de correlação basilar ao substrato neuronal, e conseqüentemente, sua dinâmica. Uma atividade neuronal sincronizada está relacionada a uma estrutura correlação/covariância com média positiva (mais pares positivamente correlacionados) e, portanto, grandes flutuações em torno da atividade média. Enquanto a atividade neuronal dessincronizada (ausência de pares correlacionados ou pares correlacionados positivamente e negativamente na mesma proporção) é relacionada a uma estrutura de correlação/covariância próxima de zero e, destarte, pequenas flutuações em torno da atividade média.

2.1.2 Acoplamento de flutuações ao longo de diferentes áreas em função do estado cortical

Observa-se que a alternância espontânea entre níveis de flutuações está presente em diversas áreas sub-corticais, dentre elas, tálamo (SLÉZIA et al., 2011), núcleos da base (MAHON et al., 2006), cerebelo (ROŠ et al., 2009) e hipocampo. Entretanto, apenas recentemente, a coordenação entre flutuações na atividade de neurônios pertencentes a diferentes áreas corticais e sub-corticais foi melhor compreendida. Vasconcelos et

al. (2017) estudaram o acoplamento temporal da variabilidade da atividade de *spike*, registrada a partir dos córtices sensoriais primários e do hipocampo de ratos anestesiados ou em comportamento livre. Os autores verificaram que a variabilidade na atividade somada de *spike* é altamente correlacionada ao longo do córtex sensorial, tanto para escalas pequenas (Figura 2(a)), como para largas escalas (Figura 2(b)). Já o acoplamento entre córtex e hipocampo mostrou-se moderado (Figura 2(b)).

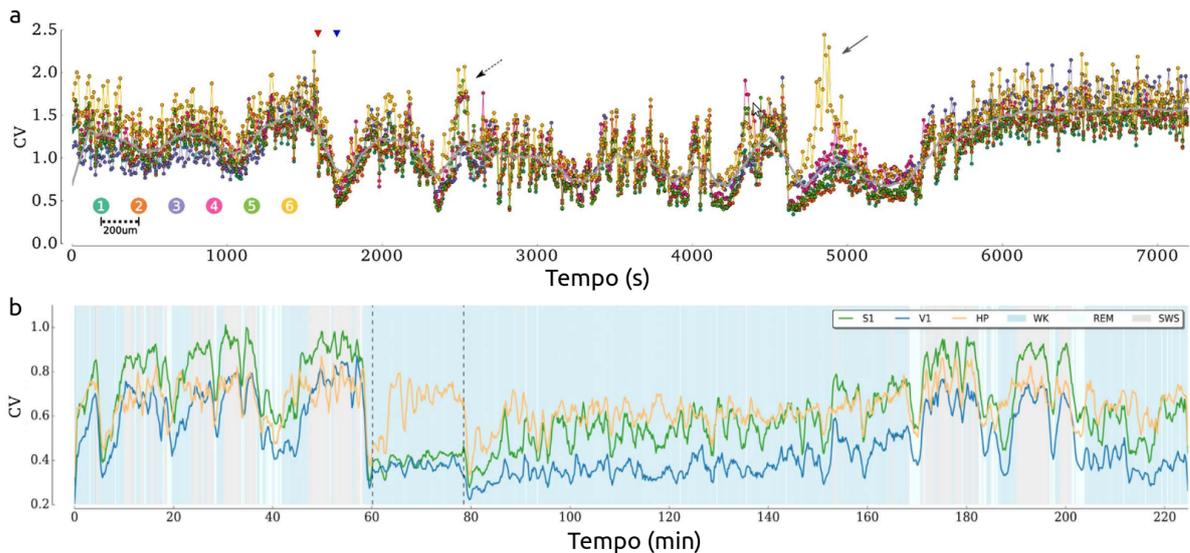


Figura 2 – Acoplamento da variabilidade em pequena e larga escala espacial. (a) Acoplamento do coeficiente de variação (CV) em registros simultâneos de populações neuronais locais de V1 em ratos anestesiados com uretana durante a atividade espontânea. (b) Acoplamento do coeficiente de variação (CV) em registros simultâneos de populações neuronais ao longo do córtex sensorial (S1 e V1) e hipocampo em diversos estados comportamentais. **Fonte:** (VASCONCELOS et al., 2017)

2.1.3 Mecanismos para estados corticais

Caracterizados os estados corticais, somos levados a tentar entender, do ponto de vista mecanicista, o que provoca e como se mantêm os estados sincronizados, dessincronizados e a transição entre eles. Essa tentativa passa pelo estudo das correlações. Vimos anteriormente que flutuações globais estão intimamente relacionadas com correlações entre pares, porém, esse entendimento é bem moderno. Para falar sobre os mecanismos por trás de estados corticais, devemos retornar um pouco na recente história da Neurociência de Sistemas. No final da década de 60, Gerstein e Perkel (1969) relataram que correlações por pares de neurônios advém tanto de fatores anatômicos (conexão sináptica direta) quanto do compartilhamento de entradas (excitatórias ou inibitórias). Juntando essas duas informações ao fato de que o cérebro é densamente conectado, esperamos que sempre ocorra alguma correlação entre pares de neurônios.

De fato, no início dos anos 2000, Reyes (2003) mostrou que uma rede com arquitetura *feedforward* rapidamente sincroniza a atividade neuronal enquanto se propaga pela rede (Figura 3). Assim, concluiu-se que a sincronização é uma propriedade intrínseca à dinâmica das redes neuronais, advinda do compartilhamento da entrada pré-sináptica, bem como do estímulo comum. Essas descobertas sugeriram que um estado dessincronizado (média da correlação nula) não seria plausível. Entretanto, alguns estudos no final da primeira década dos anos 2000, apresentaram médias de correlações próximas de zero (ECKER et al., 2010; RENART et al., 2010). A questão posta agora é entender como um mesmo circuito, densamente conectado, pode apresentar correlações positiva e nula. Qual o mecanismo envolvido com a descorrelação?

Renart et al. (2010), combinando esforços teóricos e experimentais, forneceram a primeira resposta a essa questão. Os autores buscaram caracterizar as correlações em uma rede com arquitetura recorrente e neurônios binários. A rede era composta de neurônios excitatórios e inibitórios conectados aleatoriamente entre si, ambos recebendo projeções de uma população excitatória externa. Possuía, ainda, duas propriedades fundamentais, conexão densa e acoplamento sináptico forte. As análises mostraram que, apesar do compartilhamento de entradas, a rede se auto organizava em um estado de correlação média por pares próxima de zero. A persistência de um estado assíncrono, mesmo na presença de entradas compartilhadas, deve-se ao rastreamento espontâneo da atividade média de neurônios excitatórios por neurônios inibitórios. Esse rastreamento é gerado em consequência da densa e forte conectividade.

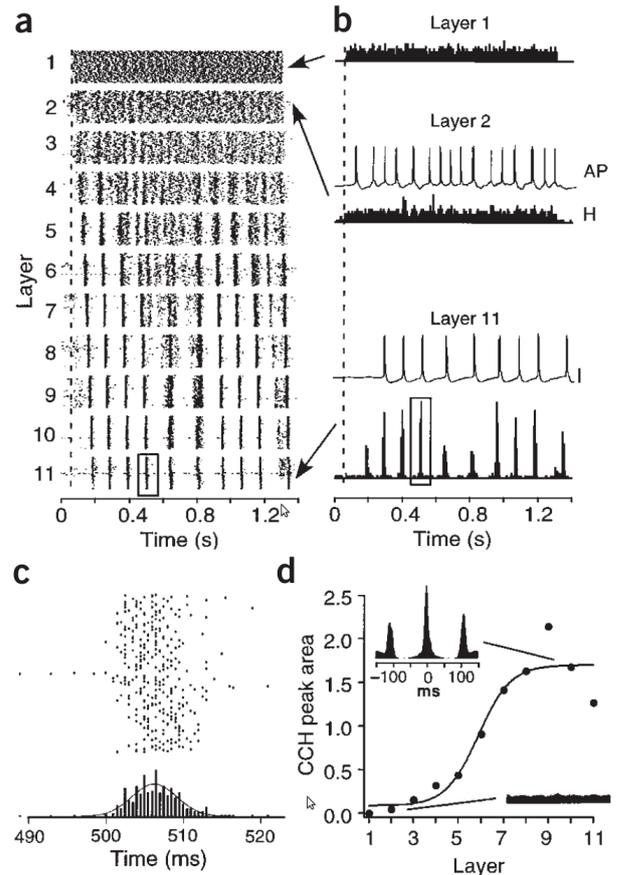


Figura 3 – Emergência de sincronia em redes *feedforward*. (a) Pontos documentando os disparos de neurônios em uma rede multicamadas (200 neurônios/camada). Cada linha de pontos representa um trem de potenciais de ação de um único neurônio. (b) Histogramas temporais e potenciais de ação ao longo das camadas selecionadas. (c) Disparos neuronais e respectivo histograma referentes à atividade dentro das caixas em (a) e (b). (d) Correlação cruzada normalizada através das camadas. **Fonte:** (REYES, 2003).

Mesmo pequenas flutuações na atividade excitatória são intensas o suficiente para provocar inibição recorrente (Figura 4Aa). A teoria previa ainda que, apesar da média da correlação próxima a zero, os pares de neurônios não necessariamente apresentavam uma correlação fraca. Foi observado que a distribuição de correlação por pares se encontrava espalhada em torno de zero (desvio padrão muito maior que a média), indicando a presença tanto de pares correlacionados positiva como negativamente. Renart et al. (2010) também verificaram esse comportamento ao examinar dados do córtex de ratos anestesiados com uretana (Figura 4Ac).

Já mencionamos que flutuações na atividade somada estão ligadas a médias positivas na estrutura de correlação. A partir desse fato, quais os mecanismos responsáveis pela alternância entre fases ascendentes e descendentes dentro de um estado cortical sincronizado? Diversos processos celulares e sinápticos têm sido abordados na modelagem dessas flutuações. Dentre eles, verifica-se que a atividade sináptica recorrente é a responsável pela sustentação dos disparos neuronais durante a fase ascendente (SHU; HASENSTAUB; MCCORMICK, 2003). Já para explicar a aparição da fase descendente, um mecanismo muito estudado em Neurociência de Sistemas é a adaptação (KOHN, 2007; BIALEK, 2012). Após o período de intenso disparo, mecanismos de adaptação (depressão sináptica, redução nos níveis de ATP e aumento na condutância de K⁺ com hiperpolarização) reduzem a excitabilidade da rede, resultando em um intervalo de silêncio, no qual a rede não consegue manter a excitação. Após um período de recuperação, a rede inicia o processo novamente, criando assim, uma sequência de alternância entre eventos coletivos ascendentes e descendentes. Esse fenômeno de alternância se assemelha a oscilações regulares, principalmente em animais anestesiados e preparações reduzidas.

Pensando em termos de estados corticais, qual seria o mecanismo responsável pela transição entre eles? Como percorrer esse contínuo? Essas questões permeiam a Neurociência atualmente (MOCHOL et al., 2015; NUR et al., 2019; POULET; CROCHET, 2019). Dentre os fatores mais importantes que governam as mudanças no estado cortical está a neuromodulação[†] colinérgica (PICCIOTTO; HIGLEY; MINEUR, 2012). No entanto, pesquisas indicam que a dessincronização não é mantida apenas pelo sistema colinérgico, a estimulação de outros sistemas neuromoduladores pode causar dessincronização, o sistema serotoninérgico, por exemplo (DRINGENBERG; VANDERWOLF, 1997). Outro neuromodulador responsável pela redução de flutuações é a noradrenalina (CONSTANTINOPOLE; BRUNO, 2011). O bloqueio da dessincronização se dá também por conta da aplicação de antagonistas muscarínicos como a atropina (METHERATE; COX; ASHE,

[†] Neuromodulação é o processo pelo qual a atividade neuronal é modulada por meio do controle dos níveis fisiológicos de várias classes de neurotransmissores. As pequenas moléculas neurotransmissoras correspondem a vários tipos de pequenas moléculas orgânicas. Exemplos de neurotransmissores temos acetilcolina e serotonina responsáveis, respectivamente, pela neuromodulação colinérgica e serotoninérgica.

1992). Esses processos neuromodulatórios são responsáveis pela maneira como o córtex sai de um modo em que os neurônios disparam intensamente com excitação recorrente, levando a um rápido aumento na taxa de população que logo é amortecida através da adaptação, a um modo no qual a despolarização tônica faz com que os neurônios mantenham uma atividade relativamente estável (HARRIS; THIELE, 2011).

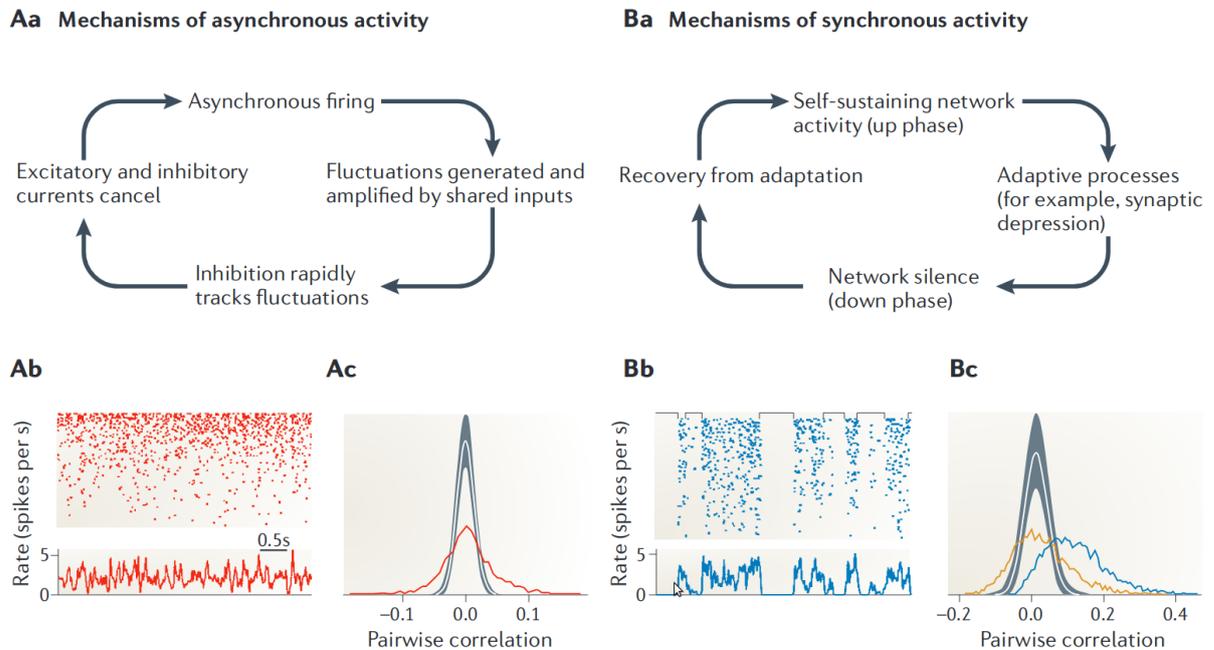


Figura 4 – Possíveis mecanismos geradores de atividade assíncrona e síncrona. (Aa) Cancelamento de correlações, geradas a partir do compartilhamento de entradas, por inibição recorrente rápida. (Ab) *Raster plot* mostrando a atividade espontânea de uma população de neurônios registrada simultaneamente no córtex somatossensorial de ratos em um estado dessincronizado. O traço abaixo representa a taxa de população em função do tempo, mostrando um pequeno grau de flutuação. (Ac) Histograma de correlações entre pares na mesma população de neurônios em Ab (curva vermelha). A média é próxima de zero, as longas caudas indicam um significativo número de pares igualmente correlacionados positiva e negativamente. A curva cinza mostra a distribuição das correlações que seriam esperadas por acaso. (Ba) Modelo de sistema excitável de flutuações lentas na atividade cortical em que as fases ascendentes são geradas e sustentadas pela atividade sináptica recorrente antes de serem superadas por processos adaptativos. (Bb) *Raster plot* mostrando a atividade espontânea da mesma população de neurônios como em Ab, agora em um estado sincronizado. (Bc) Histograma de correlações entre pares na mesma população de neurônios, como em Ab, mostrando uma média positiva para todo o conjunto de dados (curva em azul). Ao considerar apenas as fases ascendentes, a média das correlações vai a zero (curva em amarelo). **Fonte:** (HARRIS; THIELE, 2011)

3 CRITICALIDADE EM SISTEMAS NEURONAIS

A unidade básica de processamento cerebral é o neurônio. Hodgkin e Huxley (1952), no início dos anos 50, conseguiram descrever muito bem a dinâmica do potencial de membrana de um neurônio isolado. Entretanto, o entendimento de como um neurônio isoladamente funciona não nos diz muito sobre fenômenos como comportamento, cognição, memória, entre outros. Esse entendimento passa por uma teoria que consiga integrar dinâmicas subjacentes às diferentes escalas envolvidas no processamento cerebral. Criticalidade é um conceito central, oriundo da física estatística, que conecta níveis microscópicos e macroscópicos através da peculiar invariância por escala. Sistemas exibindo criticalidade também são dotados de algumas funcionalidades: fornecer um equilíbrio ótimo entre robustez contra perturbações e flexibilidade para se adaptar às condições de mudança, bem como para conferir-lhes capacidades computacionais ótimas, vastos repertórios dinâmicos, alta sensibilidade a estímulos etc (MUÑOZ, 2018). Neste capítulo, apresentamos uma rápida revisão sobre criticalidade e os principais trabalhos teóricos e experimentais que se debruçam sobre a hipótese do cérebro crítico.

3.1 CRITICALIDADE AUTO-ORGANIZADA

O conceito de criticalidade é oriundo da termodinâmica de equilíbrio[§]. Para ilustrar algumas propriedades de sistemas críticos no equilíbrio, tomemos como exemplo os sistemas ferromagnéticos, nos quais um ponto de transição separa a fase ferromagnética com magnetização não-nula de uma fase paramagnética de magnetização nula (Figura 5). Esse sistema sofre uma transição de

fase de segunda ordem exatamente em $T = T_c$. Em valores de $T < T_c$ é observado uma fase ferromagnética, que emerge da orientação preferencial dos *spins*. Ao cruzar a fronteira de T_c rumo a valores maiores $T > T_c$ temos a fase paramagnética, onde as flutuações térmicas dominam e não percebemos nenhuma orientação preferencial. Para esse sistema, o comportamento global é dado pelo parâmetro de ordem M , magnetiza-

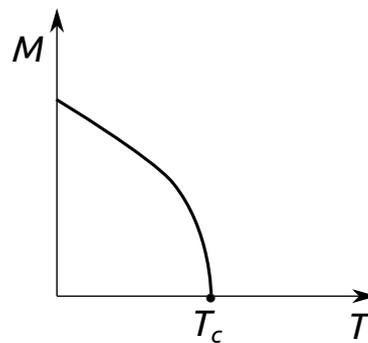


Figura 5 – Representação da dependência do parâmetro de ordem M com a temperatura T , que é o parâmetro de controle do problema.

Fonte: O autor (2019)

[§] O equilíbrio termodinâmico remete à situação na qual um sistema não apresenta alterações em suas grandezas macroscópicas.

ção, que mede o grau de ordem à medida que a transição de fase prossegue mediante alterações no parâmetro de controle T .

É conhecido que uma das características de pontos críticos é a existência do comportamento tipo lei de potência. Essas relações são encontradas com frequência em dados experimentais. Elas são observadas em diversos fenômenos: avalanches neuronais (BEGGS; PLENZ, 2003), incêndios florestais (BAK, 2013), abalos sísmicos (GUTENBERG, 2013), relações alométricas (WEST; BROWN; ENQUIST, 1997), distribuição de hiperlinks na rede mundial de computadores (BARABÁSI; ALBERT, 1999) e até terrorismo (JOHNSON et al., 2011). Os trabalhos citados acima tratam de dois tipos de leis de potência: leis de potência bivariadas, como escala alométrica[†] e distribuições de probabilidade tipo lei de potência. Este trabalho é baseado em leis de potência do segundo tipo, distribuições de probabilidade. Essas distribuições são marcadas por propriedades peculiares, por exemplo, as grandezas observadas não apresentam uma escala típica, sejam elas, espaciais, temporais ou de qualquer outra natureza; tão pouco um valor médio característico. A combinação dessas propriedades com a presença abundante em fenômenos naturais chamaram a atenção da comunidade científica.

As teorias criadas para explicar a emergência de leis de potência na natureza são baseadas em analogias com a física estatística. Classicamente, na física estatística, fenômenos críticos são os comportamentos que ocorrem em sistemas associados a transições de fase de segunda ordem. O ponto de transição é denominado ponto crítico e a ele é associado um conjunto específico de parâmetros. O regime crítico apresenta características únicas, estatísticas invariantes por escala, por exemplo, tamanho e duração de fenômenos coletivos. Com isso, passou-se a reivindicar leis de potência como assinatura de que um sistema esteja operando próximo a um ponto crítico de uma transição de fase de segunda ordem.

Leis de potência, assim como transições de fase, são bem definidas em modelos estatísticos de dimensão infinita. Muitos pesquisadores sugeriram que fosse verificada com cautela a emergência de leis de potência em dados empíricos, já que eles são oriundos de sistemas finitos (AVNIR et al., 1998; STUMPF; PORTER, 2012). Stumpf e Porter (2012), por exemplo, alegam que leis de potência devem ser reportadas com base em um aparato teórico e experimental mais sólido. Em um trabalho de revisão, Newman (2005) apresenta uma coletânea de mecanismos candidatos a explicar a origem das leis de potência em sistemas naturais e artificiais. Combinação de exponenciais foi usado por Miller, Newman e Friedman (1957) para explicar distribuições do tipo lei de potência para a frequência de palavras geradas por um digitador aleatório. Esse trabalho mostrou muito cedo (1957) que mecanismos puramente estocásticos podem

[†] Alometria é o ramo da biologia que realiza estudos entre a forma e tamanho de corpos e como as características dos organismos mudam com o tamanho.

gerar leis de potência, afirmando que nem toda lei de potência é reflexo de uma estrutura profunda e complexa. Foi observado por Newman (2005) que um caminhante aleatório é capaz de gerar diversas estatísticas do tipo lei de potência. Esses mecanismos têm em comum o fato de não estarem associados a uma determinada transição de fase e serem originários de processos aleatórios. Portanto, estatística tipo lei de potência não é garantia única de que um fenômeno seja regido por uma dinâmica crítica.

Associado às leis de potência, temos os expoentes críticos. A teoria de fenômenos críticos prevê a existência de leis de escala conectando os expoentes críticos de um determinado sistema. Ela prevê ainda que é possível reduzir uma vasta variedade de fenômenos críticos a poucas classes de equivalência, chamadas classes de universalidade, as quais dependem apenas de alguns parâmetros fundamentais como dimensionalidade do sistema, simetrias etc. Todos os sistemas pertencentes a uma determinada classe de universalidade têm os mesmos expoentes críticos e as funções de escala correspondentes se tornam idênticas perto do ponto crítico (LÜBECK, 2004).

Resumidamente, temos o cenário de transições de fase para sistemas no equilíbrio. Todavia, sistemas biológicos, dentre eles o cérebro, em geral são sistemas abertos, logo, estão distantes do equilíbrio termodinâmico. Não há uma teoria fechada para sistemas fora do equilíbrio, os avanços nesse campo são conquistados a partir da extensão dos conceitos da teoria de fenômenos críticos de sistemas no equilíbrio.

Postas essas observações, temos o norte teórico que orienta a hipótese da criticalidade, a qual propõe que o cérebro opera nas imediações de uma transição de fase de segunda ordem. Em particular, para um sistema ser crítico é necessário um ajuste fino no parâmetro de controle. É possível, portanto, perguntar como uma dinâmica complexa e um sistema variável como o cérebro pode permanecer corretamente sintonizado nesse estado. Em geral, a ideia de sistemas se ajustando a estados críticos através de processos descentralizados ativos é conhecida como criticalidade auto-organizada, em inglês *self-organized criticality* (SOC). Bak, Tang e Wiesenfeld (1987) introduziram esse conceito a partir de um simples modelo de pilha de areia. Nesse modelo, grãos de areia vão se acumulando em uma escala lenta, através dos sítios de uma rede bidimensional. Quando a quantidade de grãos atinge um certo limiar local, os grãos são redistribuídos entre os vizinhos mais próximos. A evolução temporal desse sistema leva ao surgimento de eventos coletivos e rápidos de relaxação, denominados avalanches. Notavelmente, as durações e tamanhos de tais avalanches acabam sendo distribuídos como leis de potência, ou seja, o sistema se torna crítico sem a necessidade aparente de ajuste fino.

O mecanismo por trás da criticalidade auto-organizada atua estabelecendo um ciclo de *feedback* entre a dinâmica da atividade e o parâmetro de controle, em escalas de tempo separadas. Em particular, o próprio parâmetro de controle se torna uma variável dinâmica, que opera de maneira distinta dependendo do atual estado dinâmico do

sistema. Para o modelo de pilha de areia, o parâmetro de controle pode ser entendido como a anergia acumulada pelo sistema à medida que mais grãos são adicionados. Nesse contexto, temos dissipações rápidas exatamente quando o parâmetro de controle indica altos níveis de energia no sistema, de maneira oposta, temos uma dinâmica lenta em baixos níveis de energia. Esse mecanismo de *feedback* tende a ajustar o sistema ao ponto crítico de uma transição de fase de segunda ordem, desde que a separação entre escalas temporais, lentas e rápidas, sejam infinitas e o sistema seja conservativo (BONACHELA; MUÑOZ, 2009). Há ainda que se considerar variantes de SOC relevantes em biologia, duas dessas são: a quasi-criticalidade e a criticalidade adaptativa. Quasi-criticalidade ocorre em sistemas não-conservativos e em que a separação de escalas temporais não se torna evidente. O sistema realiza excursões no entorno do ponto crítico, mas nunca para nele (BONACHELA; MUÑOZ, 2009; KINOCHI et al., 2019). Criticalidade adaptativa é originada de aspectos estruturais da rede. Ligações entre nós da rede são criadas ou redirecionadas, dependendo do estado dinâmico dela. Esse mecanismo de *feedback* entre a dinâmica da rede e as conexões leva a um ponto crítico (DOROGOVTSEV; GOLTSEV; MENDES, 2008).

3.2 EVIDÊNCIAS DE CRITICALIDADE NO CÉREBRO

A hipótese de que o cérebro, ou determinadas regiões dele, possam se auto organizar em torno de um ponto crítico, está longe de ser consensual. Do ponto de vista mais técnico, se temos um ponto crítico, associado a ele devemos ter uma transição de fase. A pergunta imediata seria: qual a transição de fase? A evidência mais inequívoca para uma transição de fase é a construção de um diagrama de fases como o da Figura 5 (DICKMAN et al., 2000). No entanto, montar um aparato experimental no qual seja possível acessar um parâmetro de controle em um sistema variável como o cérebro não é uma tarefa simples.

A maioria das evidências experimentais que sustentam a hipótese da criticalidade são baseadas em distribuições tipo leis de potência. Nos primeiros resultados que alimentaram a hipótese do cérebro crítico (CHIALVO, 2010), Beggs e Plenz (2003) observaram que avalanches neuronais, derivadas de potenciais de campo local *in vitro*, exibiam comportamento tipo lei de potência para distribuições de tamanhos (S) e durações (T) de avalanches

$$P(S) \sim S^{-\tau}, \quad (3.1)$$

$$P(T) \sim T^{-\tau_t}. \quad (3.2)$$

Precisamente, eles registraram potenciais de campo local em culturas organotípicas (Figura 6B) e fatias de córtex somatossensorial de ratos (Figura 6A) usando matrizes multi-eletrodos de 60 canais. A ativação desses sistemas reduzidos se deu a partir da

administração de algumas substâncias neuro-ativas, NMDA e agonistas dopaminérgicos. Após a ativação, o sistema apresenta um padrão de atividade caracterizado por rajadas intermitentes de atividade. Inspirados pelo modelo de pilha de areia de Bak, Tang e Wiesenfeld (1987), os autores trataram as rajadas de atividade como avalanches de atividade neuronal. Em linha com Bak, Tang e Wiesenfeld (1987), se as fatias de córtex exibem tais padrões de atividades, distribuições do tipo leis de potência devem emergir para grandezas acessíveis do sistema. Assim, eles definiram a quantidade de sítios ativos durante rajadas como o tamanho de avalanches neuronais S e a duração dessas a partir da duração da rajada T . Surpreendentemente, essas grandezas eram distribuídas segundo leis de potência com expoentes $\tau = -1.5$ (Figura 6C) para tamanho, e $\tau_t = -2$ para duração (Figura 6D). Além disso, o sistema apresenta efeito de tamanho finito ao variar a quantidade de eletrodos acessíveis. O efeito de tamanho finito é a dependência que um sistema crítico possui com as dimensões finitas dos equipamentos de registro.

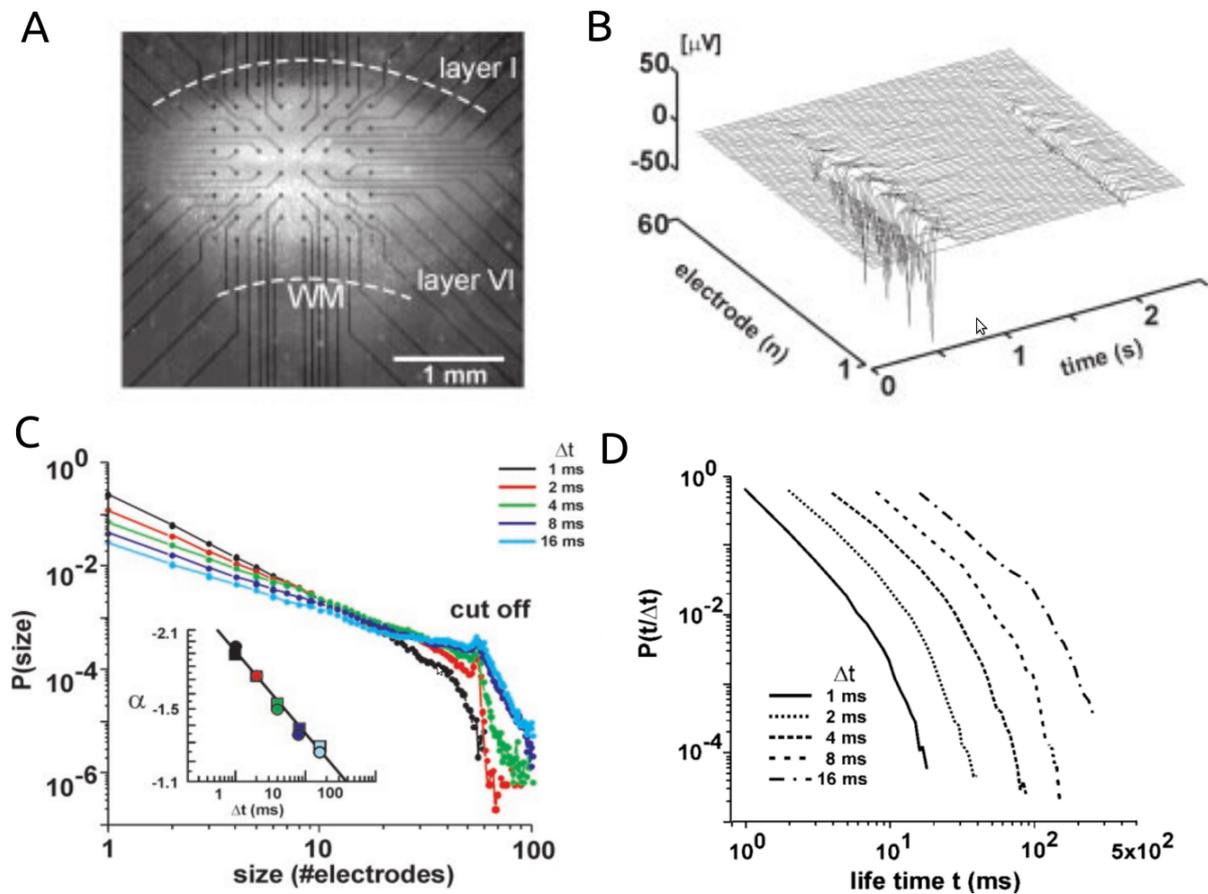


Figura 6 – Padrões de atividade em sistemas reduzidos. (a) Cultura organotípica de fatia coronal do córtex depositada em uma matriz de multi-eletrodos (8×8). (b) Registro do Potencial de Campo Local espontâneo ao longo de 60 eletrodos (ordem linear) em dois instantes de atividade correlacionada. Distribuições de probabilidades para tamanhos e durações de avalanches em diferentes tamanhos de Δt , respectivamente (c) e (d). **Fonte:** (BEGGS; PLENZ, 2003).

Os expoentes reportados por Beggs e Plenz (2003) coincidem com expoentes de um processo de ramificação crítico no campo médio. Esses processos dizem respeito à dinâmica em cascata (HARRIS, 1963), na qual um elemento em um tempo t estimula um determinado número de outros elementos em um tempo posterior $t + \Delta t$. A razão média entre o número de descendentes (número de elementos ativos em $t + \Delta t$) e o número de ancestrais (número de elementos ativos no tempo t) define o parâmetro de ramificação σ . Os valores de σ determinam o comportamento da rede: para $\sigma > 1$ a atividade se torna super-crítica, levando a uma explosão de atividade; para $\sigma < 1$ a dinâmica é subcrítica, gerando cascatas pequenas que rapidamente desaparecem; apenas em $\sigma = 1$ temos cascatas de eventos distribuídos segundo leis de potência. Esse parâmetro de ramificação tem sido bastante explorado como uma evidência de criticalidade.

Após o trabalho seminal de Beggs e Plenz (2003), uma vasta literatura cresceu ancorada na hipótese de que o cérebro seria crítico por exibir os mesmos expoentes que um processo de ramificação crítico no campo médio. No ano posterior, Beggs e Plenz (2004) mostraram que as avalanches neuronais descobertas anteriormente incorporam um grande número de padrões espaço-temporais que se repetem durante muitas horas de registro (~ 10 h). As investigações de avalanches, baseadas em LFP, não ficaram restritas a preparações *in vitro*. Gireesh e Plenz (2008) registraram atividade de LFP espontânea na camada cortical II/III de ratos, em maturação, anestesiados com uretana, usando uma matriz de multi-eletrodos na configuração 4x8. Eles mostraram que a dinâmica neuronal durante o desenvolvimento evolui para um estado de oscilações aninhadas na faixa *theta*, *beta* e *gama* que são coerentes entre os eletrodos. Interessante é que o comportamento tipo lei de potência com expoente de tamanho -1,5 emerge dessas oscilações coerentes. Gireesh e Plenz (2008) tentaram ainda caracterizar o surgimento de leis de potência mediante a aplicação de fármacos. Em 2009, Petermann et al. (2009), apelando para um cenário mais naturalista, registraram atividade espontânea unitária e de LFP em macacos despertos. Eles mostraram que a atividade cortical espontânea em macacos acordados é composta por avalanches neuronais. Revelaram ainda que, os picos de nLFPs[♦] se correlacionam em tempo e amplitude com a atividade local sincronizada de *spike*, organizando-se em *clusters* espaço-temporais com a distribuições de tamanhos seguindo uma lei de potência.

Discutidas as premissas de criticalidade e os trabalhos pioneiros que exploraram a hipótese do cérebro crítico, é natural questionarmos: quais virtudes do cérebro crítico em aprimorar sua funcionalidade? Ainda no trabalho de Beggs e Plenz (2003), eles mostraram o que talvez seja a primeira evidência de funcionalidade para a criticalidade no cérebro, que a transmissão de informação em uma rede *feedforward* é otimizada no ponto crítico (Figura 7A). Kinouchi e Copelli (2006), em um trabalho teórico-computacional,

♦ Picos negativos no sinal de LFP.

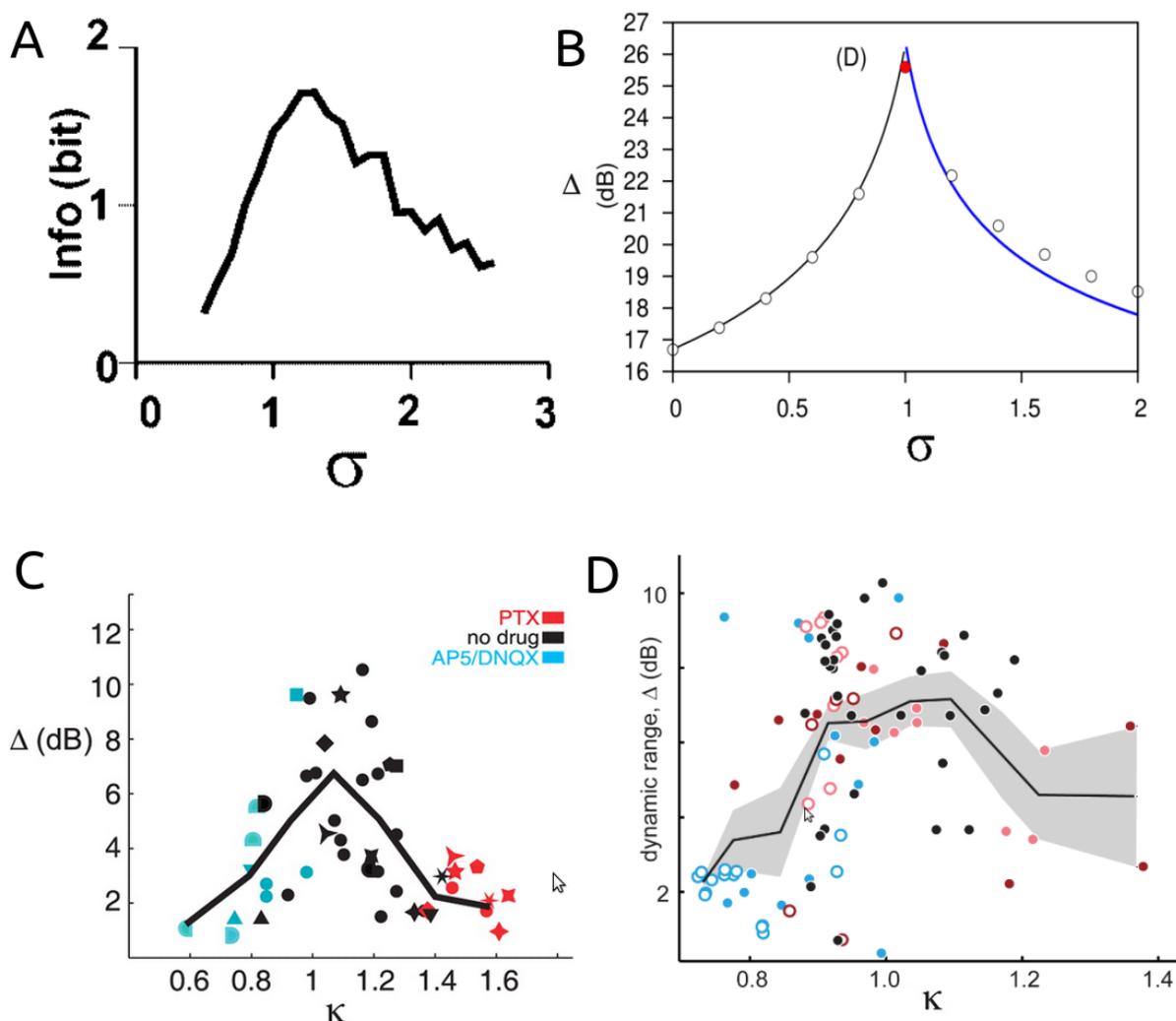


Figura 7 – Benefícios da criticalidade. (a) Transmissão de informação (Info) maximizada em valores do parâmetro de ramificação sigma próximo a 1. Adaptado de (BEGGS; PLENZ, 2003). (b) Faixa dinâmica em função do parâmetro de ramificação. A otimização ocorre em $\sigma = 1$. Adaptado de (KINOUCI; COPELLI, 2006). Faixa dinâmica para culturas neuronais e ratos anestesiados em função do parâmetro κ , (c) e (d), respectivamente. O parâmetro κ mede o quão próximo das distribuições de um processo de ramificação as distribuições de avalanches neuronais estão. (c) e (d) **Fonte:** (SHEW et al., 2009) e (GAUTAM et al., 2015) respectivamente.

submeteram uma rede de neurônios a diferentes níveis de intensidade de estímulo e mediram a resposta da rede. Essas medidas foram realizadas em regimes sub-crítico, crítico e super-crítico. Os autores mostraram que a faixa dinâmica de um determinado sistema é maximizada no ponto crítico (Figura 7B), ou seja, o sistema é capaz de responder a estímulos nas mais diferentes escalas de intensidade. Mais tarde, Shew et al. (2009) comprovaram esses resultados experimentalmente *in vitro*. Eles mediram a amplitude dos LFPs registrados por matrizes multi-eletrodos em culturas neuronais respondendo

a estimulações elétricas (Figura 7C). Os regimes sub-crítico, crítico e super-crítico foram emulados mediante manipulações farmacológicas. Gautam et al. (2015) estenderam a análise de Shew et al. (2009) para animais *in vivo* (ratos anestesiados), vindo a confirmar os resultados anteriormente reportados (Figura 7D).

Inicialmente baseado na análise do sinal de LFP, mais tarde o estudo de avalanches neuronais chegou à atividade de *spike*. Mazzoni et al. (2007) mostram que a atividade espontânea de duas redes bem diferentes, gânglios intactos de sanguessugas e culturas dissociadas de neurônios do hipocampo de ratos, compartilham várias características, dentre elas: rajadas espontâneas de *spikes* com distribuições de tamanho e duração similares a Beggs e Plenz (2003); espectro de potências da taxa de disparo da rede com comportamento $\frac{1}{f}$ em baixas frequências, indicando a existência de correlações temporais de longo alcance; estatística de avalanches neuronais perdidas à medida que receptores NMDA e GABAa são bloqueados. Curiosamente, as primeiras evidências desfavoráveis à criticalidade no cérebro vieram da análise de dados de *spikes*. Bedard, Kroeger e Destexhe (2006) registraram *spikes* a partir do córtex parietal de gatos acordados e dormindo, e encontraram distribuições de tamanho de avalanche incompatíveis com leis de potência (Figura 8). Dehghani et al. (2012) investigaram estatística de avalanches

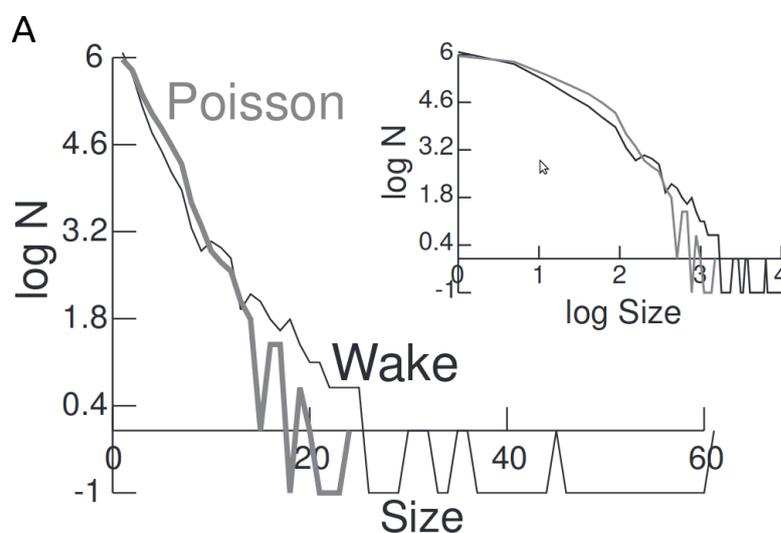


Figura 8 – Ausência de distribuições do tipo lei de potência. A distribuição de tamanhos de avalanches escala exponencialmente (curva em preto), semelhante à mesma análise realizada em um processo de Poisson (curvas em cinza). Os registros foram realizados a partir de uma matriz linear de 8 eletrodos bipolares implantados cronicamente na área 5-7 do córtex cerebral de gatos. **Fonte:** (BEDARD; KROEGER; DESTEXHE, 2006).

neuronais no córtex de gatos, macacos e humanos. Eles apontaram que a estatística por trás dos dados era oriunda de dois processos exponenciais independentes.

Ribeiro et al. (2010) investigaram avalanches de *spike* ao longo de diversas regiões

corticais e em diferentes estados comportamentais. Eles reportaram leis de potência para animais anestesiados (cetamina e xilazina). No entanto, para animais em comportamento livre, as distribuições de avalanches se assemelhavam mais a distribuições do tipo log-normal. Recentemente, Hahn et al. (2017), em uma das primeiras tentativas de conciliar estados corticais e criticalidade, avaliaram distribuições de avalanches baseadas em *spike* ao longo de estados corticais separados a partir do sinal de LFP. Os testes estatísticos de Hahn et al. (2017) apontaram que as distribuições de avalanches eram melhor ajustadas por log-normais independente do estado cortical, com a ressalva de que o estado mais sincronizado era o que mais se aproximava de uma lei de potência.

Somado às primeiras evidências empíricas contra a criticalidade em sistemas neuronais, um novo questionamento, de natureza técnica, surgia na área. Clauset, Shalizi e Newman (2009) questionaram os métodos pelos quais usualmente se identificavam leis de potência, apontando para a necessidade de testes estatísticos mais rigorosos. A partir de então, tornou-se regra o uso do método da máxima verossimilhança para a obtenção de expoentes críticos e o uso de testes estatísticos como Kolmogorov-Smirnov (RIBEIRO et al., 2010) e *Likelihood Ratio Test* (HAHN et al., 2017), para mensurar a qualidade dos ajustes.

Em meio aos debates despertados pela verificação de distribuições com comportamentos fugindo a leis de potência (BEDARD; KROEGER; DESTEXHE, 2006; TOUBOUL; DESTEXHE, 2010; RIBEIRO et al., 2010; DEHGHANI et al., 2012), surge a hipótese da subamostragem. Essa é uma tentativa de conciliar os resultados negativos com a criticalidade no cérebro. Priesemann, Munk e Wibral (2009), em uma das primeiras abordagens da subamostragem, alegaram que fundamentalmente a tecnologia de microeletrodos captura a atividade de apenas poucos neurônios de uma dada região, submostrando o sinal. Como efeito, as avalanches neuronais não são capturadas por completo, inviabilizando distribuições do tipo lei de potência. Essa foi a argumentação alegada por Ribeiro et al. (2010) para a ausência de leis de potência em dados de ratos em comportamento livre. Isso também se verifica em modelos teóricos computacionais (PRIESEMANN; MUNK; WIBRAL, 2009; RIBEIRO et al., 2010; RIBEIRO et al., 2014; LEVINA; PRIESEMANN, 2017).

Em um dos trabalhos mais relevantes sobre a hipótese do cérebro crítico, Friedman et al. (2012) usaram dados de atividade multi-unitária de culturas *in vitro* e abordaram várias propriedades de sistemas críticos relacionadas pela teoria unificada de sistemas estatísticos críticos (SETHNA; DAHMEN; MYERS, 2001). Friedman et al. (2012) investigaram dois aspectos da teoria de Sethna, Dahmen e Myers (2001): funções de escala e relações entre expoentes críticos. A teoria de Friedman et al. (2012) nos diz que, dada uma rede neural operando nas proximidades de um ponto crítico, além das distribuições de tamanho $P(S)$, duração $P(T)$, equações 3.1 e 3.2, existe uma outra lei

de potência oriunda da relação entre o tamanho médio da avalanche e sua respectiva duração

$$\langle S \rangle(T) \sim T^{\frac{1}{\sigma\nu z}}. \quad (3.3)$$

Estabelece-se, em adição às leis de potência, que os perfis temporais médios das avalanches devem ser idênticos ao longo das escalas. Em síntese, o formato da função que descreve avalanches de longa duração terá em média, após escalonamento, o mesmo perfil das de curta duração. Esse fenômeno é denominado *shape collapse*. Matematicamente, escrevemos a relação entre o número médio de disparos s no instante t em uma avalanche de duração T com a função de escalonamento F ,

$$s(t, T) \propto T^\gamma F(t/T). \quad (3.4)$$

Na equação acima, γ é o parâmetro de escalonamento que controla quão maiores em tamanho são as avalanches de longa duração quando comparadas com avalanches de curta duração. Logo, uma vez que γ é escolhido corretamente e o sistema esteja nas proximidades de um ponto crítico, avalanches de todas as durações devem produzir o mesmo perfil médio quando escaladas via $s(t, T)T^{-\gamma}$.

Também é possível mostrar que o expoente de escalonamento γ está relacionado com o expoente $\frac{1}{\sigma\nu z}$. Partindo das equações 3.3 e 3.4, obtemos

$$\langle S \rangle(T) = \int_0^T s(t, T) dt, \quad (3.5)$$

$$\gamma = \frac{1}{\sigma\nu z} - 1 \quad (3.6)$$

Assim, é possível estimar $\frac{1}{\sigma\nu z}$ tanto por *shape collapse* como pela relação linear do tamanho médio pela duração, em escala logarítmica.

Ainda no âmbito da teoria desenvolvida por Sethna, Dahmen e Myers (2001) para fenômenos críticos e aplicada a sistemas neurais por Friedman (FRIEDMAN et al., 2012), uma relação de escala entre os expoentes críticos do sistema é esperada

$$\frac{\tau_t - 1}{\tau - 1} = \frac{1}{\sigma\nu z}. \quad (3.7)$$

Essa relação surge das equações 3.1, 3.2 e 3.3. Realizando-se a integração das equações 3.1 e 3.2 obtemos

$$\int_s^\infty s'^{-\tau} ds' = c' s^{-\tau+1}, \quad (3.8)$$

$$\int_t^\infty t'^{-\tau_t} dt' = c'' t^{-\tau_t+1} \quad (3.9)$$

nas quais c' e c'' são apenas constantes. Dado que para uma certa avalanche de tamanho s temos uma duração t podemos escrever uma proporcionalidade entre as equações 3.8 e 3.9

$$c' s^{-\tau+1} \sim c'' t^{-\tau_t+1}. \quad (3.10)$$

Supondo que $\langle S \rangle$ não oscile muito podemos substituir a equação 3.3 no lado esquerdo da equação 3.10 e finalmente obter a relação de escala 3.7.

Em busca de critérios mais sólidos para atestar a criticalidade, Touboul e Destexhe (2017), em um trabalho teórico-computacional, examinaram em detalhes a teoria de Friedman et al. (2012). Os autores apontaram que as equações 3.1, 3.2 e 3.3 podem ser obtidas em sistemas longe da criticalidade. Entretanto, eles elegeram como um critério mais contundente para identificar sistemas críticos, a equação 3.7, que conecta $1/(\sigma v z)$ a τ e τ_t .

3.3 OSCILAÇÕES CRÍTICAS

Todos os trabalhos discutidos até aqui abordam a criticalidade neural a partir do paradigma de uma transição de fase de propagação de atividade. Contudo, alguns estudos teóricos recentes apontam que a transição possa ocorrer na iminência de oscilações (POIL et al., 2012; YANG et al., 2012; PORTA; COPELLI, 2019). Linkenkaer-Hansen et al. (2001) foram um dos primeiros a estudar a relação entre criticalidade e oscilações neuronais. Partindo da aplicação do método de análise destendenciada de flutuações (em inglês *Detrended Fluctuation Analysis-DFA* (PENG et al., 1994)) a sinais de EEG e MEG, os autores revelaram correlações temporais de longo alcance e comportamento de escala do tipo lei de potência em oscilações espontâneas de cérebros humanos saudáveis durante grandes escalas de tempo.

Temos assim, dois aspectos de criticalidade auto-organizada, avalanches neuronais e correlações temporais de longo alcance, ambos em diferentes escalas espaço-temporais, emergindo de sistemas neuronais. O passo natural, do ponto de vista de modelagem, é a busca por um modelo que apresente as duas características mencionadas. Poil et al. (2012) propuseram o modelo CROS (do inglês "*Critical Oscillations*", "Oscilações Críticas"). O modelo é composto tanto por neurônios excitatórios quanto inibitórios, interagindo apenas com uma fração aleatória controlada de vizinhos. Ao variar parâmetros dentro do plano de excitação-inibição, Poil et al. (2012) atentaram para a emergência de oscilações através de um pico no espectro de potências na banda *alpha*. Importante notar que, para os mesmos parâmetros, para os quais eles observaram o surgimento de oscilações, foi obtido o expoente de DFA $\alpha \sim 1$, indicando correlações temporais de longo alcance, e expoentes de tamanho e duração de avalanches neuronais semelhantes aos da percolação direcionada no campo médio, respectivamente $3/2$ e 2 .

Em uma abordagem exploratória, Porta e Copelli (2019) revisitaram o modelo CROS. De uma maneira geral, os autores estavam interessados em saber até que ponto a percolação direcionada é um bom modelo para a transição observada no modelo CROS. Eles propuseram essa questão agregando alguns elementos ao modelo CROS: definição de um parâmetro de ordem, aumento no tamanho da rede (de 50×50

para 300x300), variação no número de vizinhos e testes de relação de escala mais contundentes (TOUBOUL; DESTEXHE, 2017). Como resultado dessas implementações, os autores relataram uma série de conclusões adicionais ao trabalho de Poil et al. (2012). Uma das principais, foi a variação contínua dos expoentes de avalanches e de DFA dentro da região de transição no espaço de parâmetros, para os quais oscilações emergem (Figura 9A). Além disso, é verificado que os expoentes de percolação direcionada no campo médio não são mais recuperados simultaneamente. O que se verificou na verdade foi o par de expoentes para tamanho e duração da percolação direcionada de sistemas bidimensionais, caso um parâmetro do modelo (limiar de atividade global que define uma avalanche) fosse ajustado. Esse resultado foi visto como positivo, uma vez que o modelo por construção é bidimensional. Entretanto, os autores alegam que, mesmo o modelo exibindo expoentes da percolação direcionada em 2D, ele ainda falha em reproduzir algumas propriedades estatísticas esperadas para um sistema nas imediações de um ponto crítico (TOUBOUL; DESTEXHE, 2017) (Figura 9B). Apesar da definição de tamanho de avalanche diferente da de Poil et al. (2012), os autores conseguiram reproduzir a relação linear entre expoentes obtida em experimentos de M/EEG em humanos por Palva et al. (2013) (Figura 9A), além da correlação positiva entre o expoente de tamanho τ e o expoente de DFA α reportada por Zhigalov et al. (2015) (Figura 9C).

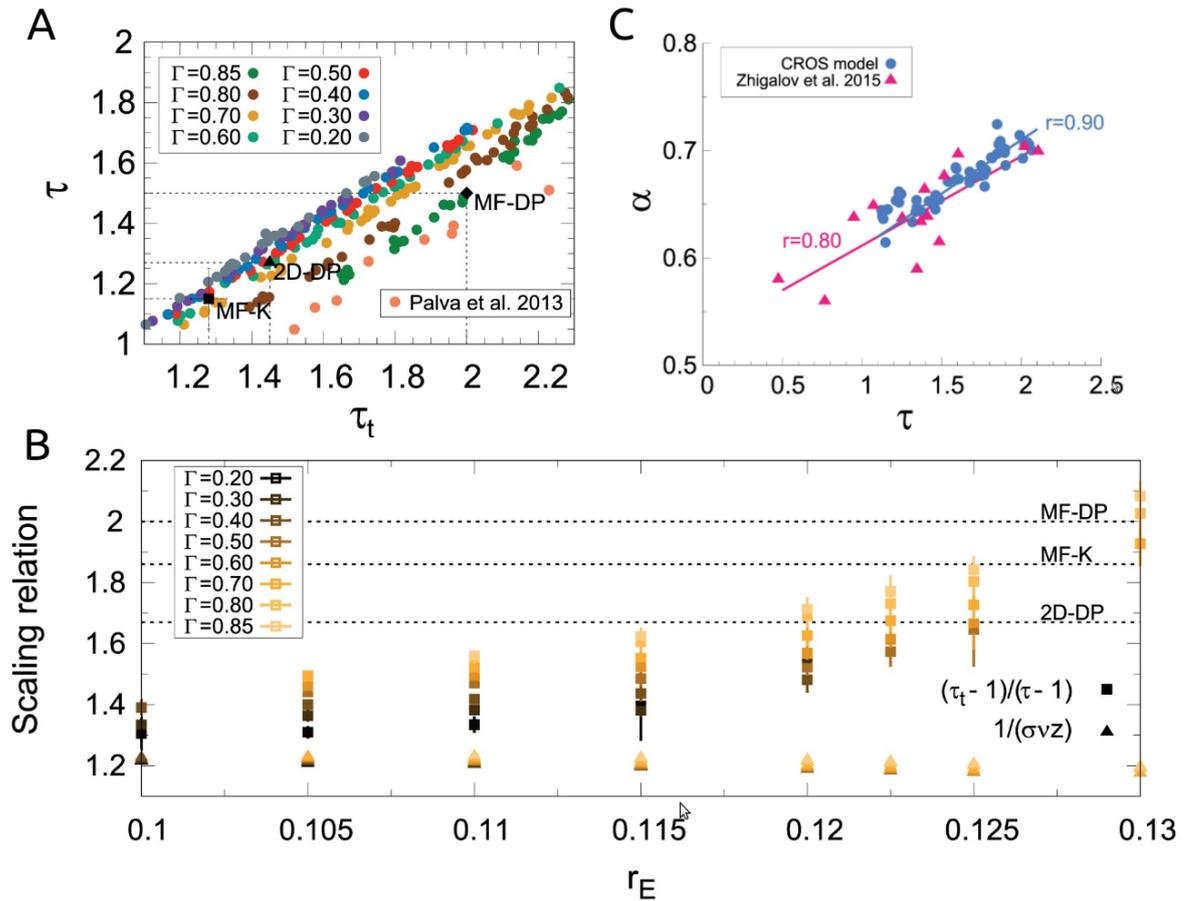


Figura 9 – (a) Relação linear entre expoentes de tamanho τ e duração τ_t para diversos valores do limiar Γ . (b) Relação de escala, $\frac{\tau_t - 1}{\tau - 1} = \frac{1}{\sigma v z}$, esperada para sistemas críticos ao longo do parâmetro de excitação r_E . Quadrados correspondem ao lado esquerdo da equação, triângulos ao lado direito. (c) Similaridade entre o comportamento dos expoentes de DFA e tamanho de avalanches no modelo CROS e em dados de MEG. **Fonte:** (PORTA; COPELLI, 2019).

4 ELETROFISIOLOGIA E ANÁLISE DE DADOS

A informação em circuitos cerebrais é transformada e compartilhada a partir de sinais elétricos. Eletrofisiologia é a vertente da fisiologia envolvida com o estudo da atividade elétrica de tecidos e células excitáveis. Há inúmeras técnicas para avaliar a atividade elétrica, dependendo da escala em questão. Historicamente esse estudo se deu por conta de registros como o Eletroencefalograma (EEG), registro feito a partir do escalpe que reflete a estrutura global da atividade sináptica cortical. Avanços recentes em microeletrônica permitiram a concepção de politrodos baseados em silício. Essa tecnologia fornece um registro de atividade elétrica de alta densidade e resolução, que leva ao entendimento dos processos elementares por trás do funcionamento de células e circuitos. O alinhamento da tecnologia de microeletrônica com o desenvolvimento de algoritmos para análise de dados é um dos pilares da neurociência moderna. Este capítulo se devota a descrever os procedimentos experimentais para a obtenção de registros eletrofisiológicos e a análise desses dados.

4.1 REGISTROS ELETROFISIOLOGICOS

Os registros eletrofisiológicos que embasaram as questões científicas levantadas neste trabalho foram, em parte, capturados em nossos laboratórios e, outra parte, disponibilizados publicamente. O estudo teve início em ratos anestesiados com uretana. A escolha do referido anestésico se deu por conta da promoção de oscilações no nível de variabilidade da atividade cortical somada (CLEMENT et al., 2008). Porém, uma investigação em um cenário mais naturalista demanda a validação da hipótese levantada em animais com comportamento livre. O problema é que registros de alta densidade com a prerrogativa mencionada são complexos e de alto custo. Então, uma maneira de contornar essas questões é recorrer a dados disponibilizados por grandes laboratórios. O grupo de investigação liderado pelo professor György Buzsáki (Universidade de Nova York) disponibiliza em sua plataforma *on-line* vários conjuntos de dados utilizados em suas pesquisas. Dentre esses, um conjunto específico apresenta características necessárias ao nosso estudo, tais como: tempo de registro, circuito cortical e alta densidade. A utilização desses dados foi fundamental para conferir solidez à nossas descobertas. A seguir, delineamos os procedimentos experimentais para aquisição de dados em animais anestesiados e em comportamento livre.

4.1.1 Dados próprios

Os dados adquiridos a partir de ratos anestesiados com uretana são resultados de experimentos de dois laboratórios. Um conjunto de dados foi colhido em Braga[§] (VAS-CONCELOS et al., 2017) e o outro foi coletado nas dependências do Laboratório de Neurociências de Sistemas e Computação (LNSC)[†]. Ambos os registros foram auferidos em experiências de longa duração, com aproximadamente três horas (~3h). Há três diferenças estruturais entre os dois conjuntos de dados. A primeira, o animal modelo para os registros portugueses foi o rato Wistar-Han ($n = 5$, ratos machos, 350-500 g, 3-6 meses de idade, Charles River), enquanto os ratos brasileiros foram da linhagem Long-Evans ($n = 3$, ratos machos, 250-360 g, 3-4 meses de idade). A segunda, o dispositivo de captação do sinal elétrico empregado no laboratório português dispõe de 64 sítios de aquisição, o equipamento brasileiro conta com metade, 32. A terceira, a concentração de uretana foi maior para os ratos brasileiros 1,58 g/kg enquanto para os ratos portugueses foi de 1,44 g/kg. O procedimento cirúrgico e de coleta de dados utilizados foram basicamente os mesmos. Descrevemos a seguir as etapas comuns aos dois laboratórios.

4.1.1.1 Anestesia e cirurgia

Inicialmente, os animais são anestesiados com uma dose, intraperitoneal, de uretana fresca, diluída 20% em salina. O processo de aplicação é dividido em três etapas intercaladas em 15 minutos. Em alguns animais, uma dose suplementar se faz necessária para atingir os níveis apropriados de anestesia. Um anestésico local, lidocaína (2%), é aplicado sobre o crânio antes do início da cirurgia. Quando níveis apropriados de anestesia são atingidos, o escalpe é removido. Limpa-se e seca-se o campo cirúrgico. Para fins de manutenção e reidratação do animal, uma dose de glicose (2ml, 5%) é administrada antes da inserção da *silicon probe*.

Os métodos de acomodação, cirurgia e registro eletrofisiológico foram previamente aprovados pelas instituições competentes em cada país. Em Portugal, todos os experimentos foram aprovados pelo comitê de ética da Universidade do Minho (SECVS protocol #107/2015). No Brasil, os experimentos foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco (processos 23076.030111/2013-95 e 12/2015).

[§] Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga, 4710-057, Portugal

[†] Departamento de Física, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE 50670-901, Brazi

4.1.1.2 Coordenadas estereotáticas

Após a anestesia e a verificação da ausência de reflexos, o animal é colocado em um aparelho estereotático e as coordenadas de acesso ao córtex visual primário (V1) são marcadas baseadas no atlas Paxinos (Bregma: AP = -7.2, ML = 3.5 - Figura 10) (PAXINOS, 2004). Por meio de uma broca de dentista, uma janela craniana (2.5 mm de diâmetro) é aberta sobre as coordenadas em questão. Após a remoção do osso craniano, dá-se início à retirada da dura-máter. Com o tecido cerebral acessível, a *silicon probe* é inserida lentamente ($100\mu\text{m}/\text{min}$) ao longo do eixo anterior-posterior até chegar à camada V de V1 ($900\mu\text{m}$). O controle de inserção é feito a partir de um parafuso micrométrico.

Atingida a camada de interesse, iniciam-se procedimentos de redução de estímulos ao animal. O *setup* experimental português dispõe de uma caixa com isolamento acústico e visual. O laboratório brasileiro contou com isolamento luminoso. Durante a gravação, a sala era mantida isolada e com luzes apagadas. O controle do *software* de aquisição e a inspeção do sinal durante o registro era realizado por meio da ferramenta de acesso remoto *Teamviewer*.

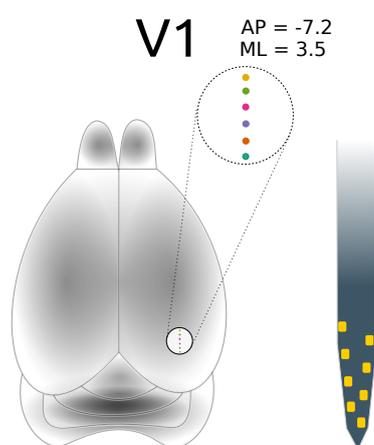


Figura 10 – Cérebro de rato com as coordenadas de acesso a V1, anterior-posterior (AP) -7.2, medial-lateral (ML) 3.5 (esquerda). Haste de uma *silicon probe* com eletrodos depositados no perfil escalonado (direita).

4.1.1.3 Sistema de aquisição

A aquisição de sinal eletrofisiológico é composta por um arranjo de eletrodos (matrizes, tetrodos, politrodos etc), amplificadores, digitalizadores e um sistema de processamento (Figura 11). Como relatado anteriormente, o sistema de aquisição português conta com o dobro do número de eletrodos em relação ao brasileiro. Contudo, as diferenças estão além da quantidade de eletrodos.

O registro da voltagem extracelular no laboratório português foi realizado a partir de uma *silicon probe* de 64-canais (BuzsakiA64sp, Neuronexus) em combinação com um *headstage* Intan (RHD 2164) e um módulo Open Ephys. A placa RHD2164 amplifica e digitaliza o sinal que em seguida é enviado ao módulo Open Ephys para organização e armazenamento. A taxa de amostragem em todos os experimentos foi de 30 kHz. A *silicon probe* utilizada conta com 60 eletrodos distribuídos ao longo de 6 hastes. Encontram-se dispostos na ponta de cada haste, em uma configuração escalonada,



Figura 11 – Processo de aquisição de sinal eletrofisiológico. O procedimento cirúrgico é seguido pelo implante da *silicon probe*. O sinal captado é amplificado e digitalizado em um Intan (RHD 2164). Na sequência, esse sinal é enviado ao Open Ephys para organização e armazenamento. O sistema Open Ephys oferece uma interface gráfica para acompanhamento do registro. Por meio dele, verificamos os padrões de oscilações de LFP à medida que a *probe* passa pelas camadas de V1. **Fonte:** O autor (2019).

10 eletrodos com $160 \mu\text{m}^2$ de superfície, $20 \mu\text{m}$ de separação entre eletrodos e uma impedância de 1–3 MOhm a 1 kHz. A distância entre hastes é de $200 \mu\text{m}$.

Os registros brasileiros contaram com uma *silicon probe* de 32-canais (BuzsakiA32, Neuronexus) alinhada à plataforma *System 3* de 32 canais (*Tucker-Davis Technologies TDT*), que integra *software* e *hardware*. O dado foi coletado a uma taxa de amostragem de 24 kHz, amplificado e digitalizado em um PZ2 TDT. Em seguida, o sinal digitalizado é transmitido a uma estação RZ2 TDT para processamento e armazenamento. A *silicon probe* utilizada conta com 32 eletrodos distribuídos ao longo de 4 hastes. Encontram-se dispostos na ponta de cada haste, em uma configuração escalonada, 8 eletrodos com $160 \mu\text{m}^2$ de superfície, $20 \mu\text{m}$ de separação entre eletrodos e uma impedância de 1–3 MOhm a 1 kHz. A distância entre hastes é de $200 \mu\text{m}$.

4.1.2 Dados públicos

A verificação da hipótese do cérebro crítico em um cenário mais naturalista se deu a partir de dados de animais em comportamento livre. Isso foi possível graças à disponibilidade pública de dados eletrofisiológicos.

Após uma busca nas principais plataformas de compartilhamento de dados, foi verificada a existência de registros eletrofisiológicos de alta densidade em camundongos com comportamento livre. O experimento consistiu no registro da atividade elétrica ao longo das camadas do córtex visual primário de camundongos ($n = 19$, camundongos machos, 28-35 g, 3-8 meses de idade). A princípio, os animais passaram por um procedimento cirúrgico para implante de um fio terra no cerebelo ($100\mu\text{m}$) e de uma base sobre a região de interesse (V1). Após 13 dias de recuperação, os camundongos receberam o implante de uma *silicon probe* linear de 64 canais (*Cambridge NeuroTech H3 64x1 probe*) (Figura 12).

Uma vez que a *silicon probe* foi implantada, iniciou-se o registro da atividade neuronal enquanto os camundongos dormiam ou deslocavam-se livremente pela gaiola. Esse dado eletrofisiológico se encontra compartilhado pelo laboratório do professor György Buzsáki (SENZAI; FERNANDEZ-RUIZ; BUZSÁKI, 2019).

Motivados pela variedade de dados disponíveis publicamente e buscando generalidade, também testamos nossa hipótese em um modelo animal mais complexo, um primata adulto, o *Macaca fascicularis*. O experimento registrou *spikes* durante atividades espontânea e evocada do córtex visual primário (V1). A atividade neuronal de V1 foi captada a partir de uma matriz de *Utah* (grade de 10×10 microeletródos de silício) (Figura. 13). Sufentanila (4-18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) foi o anestésico administrado. O estudo das avalanches neuro-

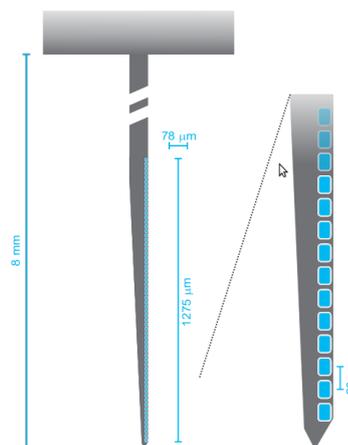


Figura 12 – *Silicon probe* linear de 64 canais. Os eletrodos estão dispostos linearmente ao longo da *probe* e possuem uma impedância de 100k-1M Ω . **Fonte:** O autor (2019).

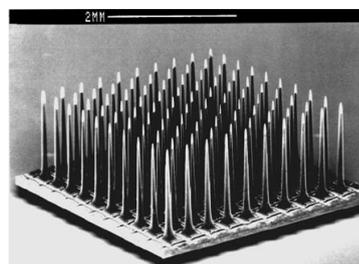


Figura 13 – Matriz de Utah em uma configuração 10×10 . Cada eletrodo é separado de seus vizinhos por $400\mu\text{m}$ e é eletricamente isolado dos demais por um fosso de vidro ao redor de sua base. **Fonte:** O autor (2019).

nais se deu apenas no âmbito da atividade espontânea de um único animal sob anestesia (sufentanila, 4-18 microg/kg/hr). Esse registro eletrofisiológico é parte de um conjunto de dados acessível publicamente (KOHN; SMITH, 2016), compartilhado pelo CRCNS – *Collaborative Research in Computational Neuroscience*.

4.2 ANÁLISE DE DADOS

A tecnologia de aquisição de dados tem evoluído consideravelmente nas últimas décadas (HONG; LIEBER, 2019). Essa evolução trouxe consigo a demanda de melhores ferramentas para o tratamento da enorme quantidade e complexidade de dados gerados em um registro eletrofisiológico. O horizonte da neurociência moderna é desenhado com estas duas vertentes caminhando juntas: a tecnologia de registro e a análise de dados. Nesta seção, abordamos o método de seleção e classificação dos potenciais de ação (*spike sorting*) e a descrição detalhada da análise construída para testar nossas hipóteses.

4.2.1 *Spike sorting*

Em princípio, o dado bruto adquirido a partir da *silicon probe* pode ser processado para a extração de sinais em diferentes bandas de frequências. Ao longo desse tratamento, podemos citar dois diferentes sinais elétricos: o sinal de oscilações lentas (*local field potentials*-LFPs), que reflete correntes transmembranas coletivas de múltiplos neurônios; e os potenciais de ação, que duram na ordem de milissegundos (*spikes*), originados de neurônios individuais. Nossa investigação é centrada no estudo da atividade de *spike*.

A obtenção do sinal de *spike* é alcançada mediante uma sequência de etapas (ROSSANT et al., 2016): (1) detecção e extração de características dos potenciais de ação, (2) análise de agrupamento e (3) inspeção manual. A essa cadeia de tratamento denominamos *spike sorting* (Figura 14).

A primeira etapa, detecção e extração de características, consiste em submeter o dado bruto a um filtro passa-faixa (*Butterworth* de terceira ordem na banda de 500Hz a 11.5KHz) para retirada de sinais lentos. Em seguida, ocorre a detecção dos potenciais de ação por meio do uso de um duplo limiar de amplitude, no qual o sinal filtrado excede um "limiar fraco" θ_w para cada ponto, e pelo menos um ponto excede um "limiar forte" θ_s . Os valores considerados ideais para esses parâmetros foram aqueles com 2 ou 4 vezes o desvio padrão do sinal filtrado (ROSSANT et al., 2016).

A segunda etapa, análise de agrupamento, realiza um agrupamento automático dos *spikes* através do programa *KlustaKwik* (ROSSANT et al., 2016). O produto dessa parte automática do *spiking sorting* é um conjunto de grupos de formatos de ondas, em inglês *clusters*, e um valor que atesta a qualidade do ajuste em cada grupo.

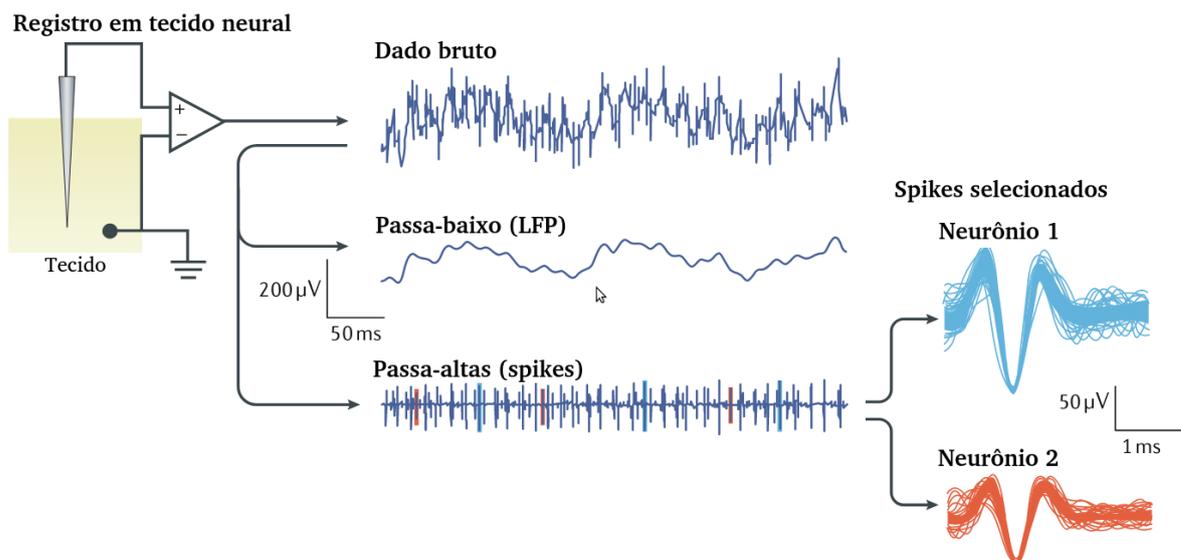


Figura 14 – Etapas principais em um algoritmo de *spike sorting*. Inicialmente, o sinal elétrico é capturado do meio extracelular por eletrodos. Após uma amplificação e digitalização, esse sinal é filtrado na banda de interesse. Usualmente, o sinal de LFP é filtrado na banda de 1 a 100Hz, enquanto o de *spike* fica entre 300 a 3000Hz. Como estamos interessados no sinal de *spike*, a etapa seguinte consiste em identificar neurônios isoladamente e isso é realizado por meio de características como: formato de onda, período refratário e matriz de coerência.

A terceira etapa, inspeção manual, consiste na cura dos agrupamentos obtidos automaticamente. Essa etapa é realizada através de uma interface gráfica oferecida pelo programa *Klustaviewa* (ROSSANT et al., 2016) (Figura 15). Os *clusters* (Figura 15A) são classificados em: atividade unitária, oriunda de uma única célula, em inglês *single-unit activity* (SUA); atividade multi-unitária, decorrente de mais de um neurônio em um mesmo *cluster*, em inglês *multi-unit activity* (MUA); e ruído, atividade espúria. Essa alocação é baseada na obediência aos critérios de matriz de similaridade, formato de onda e correlograma (Figuras 15 B, C e D, respectivamente). Após a classificação em SUA, MUA e ruído, ainda é possível fazer uma junção de *clusters* do tipo SUA. A fusão de *clusters* ocorre quando a matriz de similaridade apresenta valores elevados e há semelhança entre os correlogramas.

Ao final da inspeção manual, temos trens de disparos do tipo SUA que indicam atividade unitária, MUA que carregam atividade de mais de uma célula e ruído que são descartados do processo de análise.

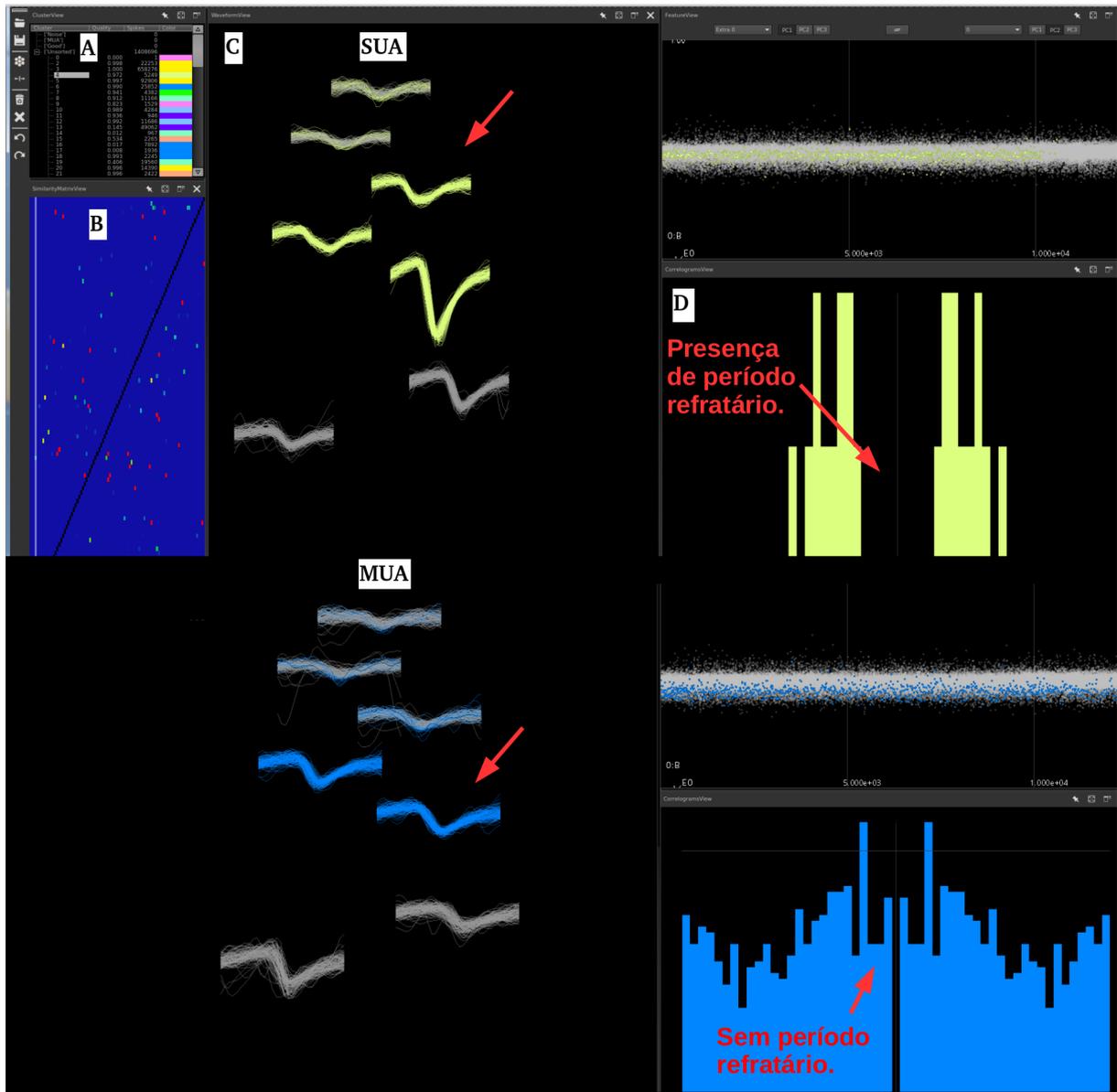


Figura 15 – Ambiente de trabalho oferecido pelo programa *Klustaviewa* (ROSSANT et al., 2016). A) *clusters* gerados no tratamento automático. B) matriz de similaridade que informa se pares de *clusters* carregam informação de um mesmo neurônio. Quanto mais quente (vermelho), maior o grau de similaridade entre os *clusters*; menor similaridade tende para o azul. C) Classificação de *clusters* em SUA/acima e MUA/abaixo. Note que a amplitude da onda é diferente ao longo dos sítios, isso indica que a célula unitária (SUA) está próxima do sítio de maior amplitude. Quando temos mais de um neurônio em um mesmo *cluster*, essa variação na amplitude não é tão acentuada. D) A preservação do período refratário (2 ms) é preponderante na classificação. A ausência de atividade durante período refratário é uma assinatura de SUA. **Fonte:** O autor (2019).

4.2.2 Roteiro de análises

Como mencionado anteriormente, estamos interessados em estudar propriedades estatísticas da atividade de *spike* (escala rápida) de uma população de neurônios do córtex visual primário. Apresentamos a seguir, o fluxo da análise de dados que vai desde a classificação dos estados corticais até a definição de ferramentas estatísticas que atestam a criticalidade.

4.2.2.1 Classificação de estados corticais

É bem conhecido que o anestésico uretana promove transições entre períodos de ativação e inativação na atividade cortical integrada (CLEMENT et al., 2008; RENART et al., 2010). Por períodos de inativação subentende-se flutuações globais na excitabilidade da rede, similar às encontradas em sono de ondas lentas. Períodos de ativação são caracterizados por uma atividade tônica semelhante a do sono REM e do estado de vigília (STERIADE; NUNEZ; AMZICA, 1993). Esses períodos de ativação e inativação foram separados a partir da quantificação da magnitude da flutuação da atividade de *spike* somada. Cada seção de registro foi dividida continuamente em blocos de 10s sem sobreposição. Para cada um desses blocos, criamos sub-janelas ΔT de duração 50ms. Em seguida, temos um processo de contagens r para cada janela de 10s, no qual contamos a quantidade de disparos dentro de cada sub-janela. O coeficiente de variação é calculado a partir da normalização do desvio padrão de r pela respectiva média. (Figura 16). Valores elevados de CV indicam flutuações lentas na atividade somada, já valores baixos implicam em flutuações rápidas (RENART et al., 2010). Com esse cálculo é possível fracionar a dinâmica em valores contínuos de CV. Dessa maneira, o coeficiente de variação funciona como um *proxy* para estados corticais.

4.2.2.2 Avalanches neuronais

À medida que a dinâmica cortical varia dentro da escala de CV, concomitantemente, estimamos as avalanches neuronais usadas na extração dos expoentes críticos do sistema (τ , τ_t e $\frac{1}{\sigma_{vz}}$). O cálculo das avalanches neuronais seguiu o protocolo padrão da literatura (BEGGS; PLENZ, 2003; RIBEIRO et al., 2010). Dividimos cada bloco de 10s em janelas de duração Δt , definidas a partir do intervalo médio entre disparos dentro do bloco. Após um processo de contagem, definimos como avalanche neuronal um evento que ocorre entre janelas Δt sem atividade (silêncio) (Figura 17). O tamanho S de uma avalanche é definido pela quantidade de disparos somados entre silêncios. A duração T é definida a partir da quantidade de janelas Δt com consecutivas entre silêncios. Dado que temos uma dinâmica diferente em cada bloco de 10s, ao calcular Δt para cada um deles, estamos adaptando a estimativa de avalanches à dinâmica intrínseca do circuito. Ademais, a fim de conferir uma melhor estatística à estimativa dos expoentes críticos,

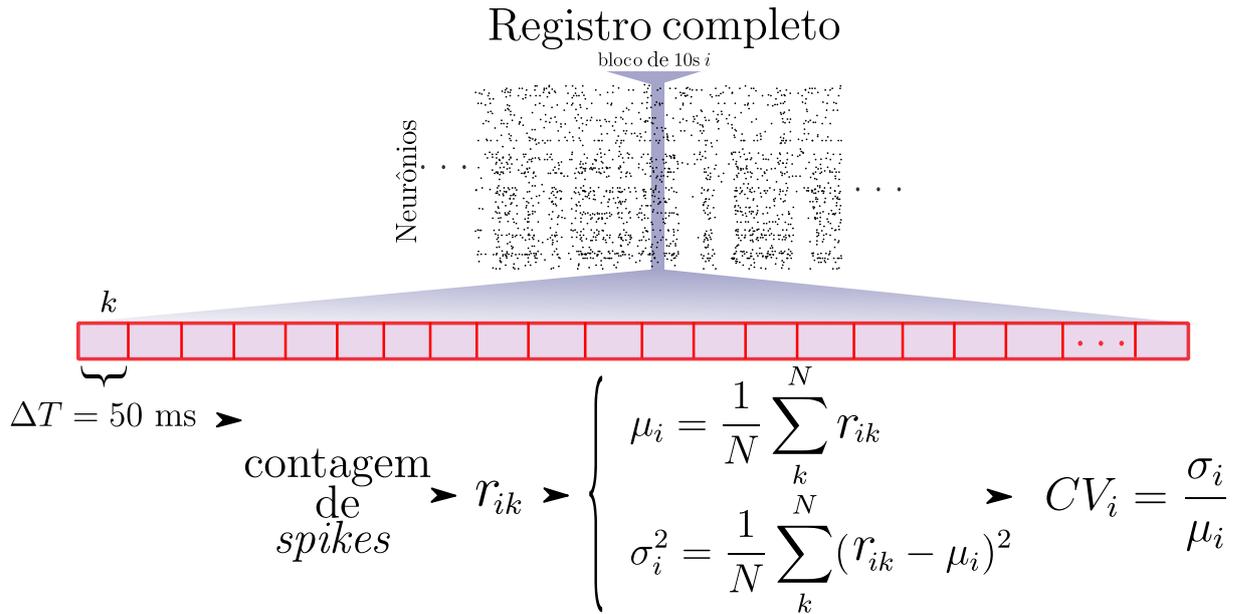


Figura 16 – Cálculo do coeficiente de variação CV . Toda a seção de registro é dividida em blocos de 10s, sem sobreposição. Em cada bloco, dá-se a contagem dos *spikes* (r_{ik}) em janelas de 50ms. Em seguida, estima-se a média μ e a variância σ^2 para o efetivo cálculo de CV. **Fonte:** O autor (2019).

ordenamos e agrupamos os diferentes conjuntos S e T de acordo com valores de CV. O número de janelas de 10s a serem agrupadas foi definido a partir do parâmetro NB . Na maioria dos casos discutidos nesta tese, utilizamos $NB=50$. Após esse agrupamento, estimamos os expoentes críticos τ , τ_t e $\frac{1}{\sigma_{vz}}$.

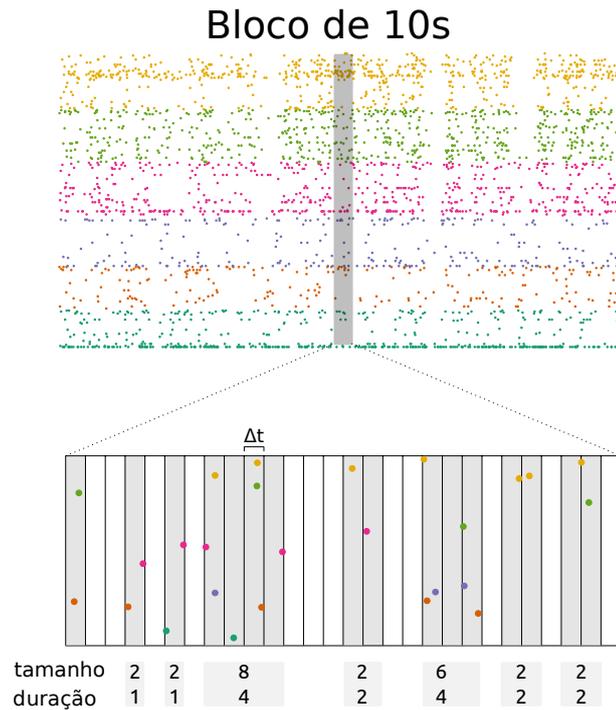


Figura 17 – Definição de avalanche neuronal. O dado é dividido em janelas Δt , sem sobreposição. Atividade de *spike* somada precedida e seguida por silêncios definem uma avalanche de *spikes* (fundo cinza). O número de disparos entre silêncios define o tamanho da avalanche, enquanto o número de janelas Δt define a duração. **Fonte:** O autor (2019).

4.2.2.3 Análise destendenciada de flutuações

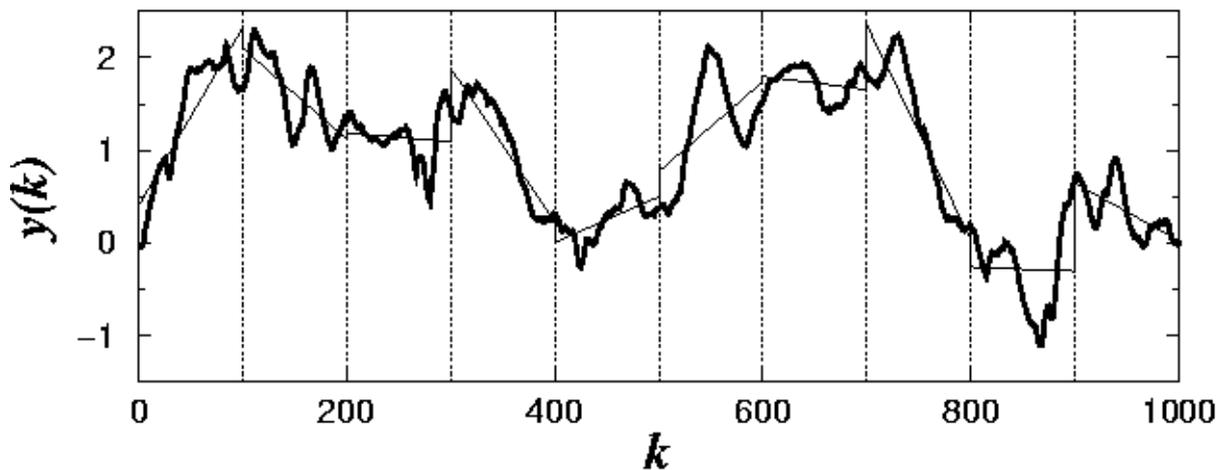


Figura 18 – Exemplo de série temporal integrada $y(k)$. As linhas verticais demarcam a largura das janelas w . A linha sólida dentro de cada janela representa o ajuste linear estimado pelo método de mínimos quadrados. **Fonte:** (PENG et al., 1995)

O estudo das correlações temporais de longo alcance foram embasados pela análise destendenciada de flutuações, em inglês, *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA) (PENG et al., 1995). Dada uma série temporal z e uma janela temporal de largura w , o passo a passo do método consiste em: (1) obter a integração da série original $y(k) = \sum_{i=1}^k [z(i) - \langle z \rangle]$; (2) dividir cada bloco de 10s em janelas consecutivas sem sobreposição, de largura w , e implementar um ajuste linear y_w com o método de mínimos quadrados em cada janela (Figura 18); (3) e finalmente, calcular a flutuação em uma dada escala de tempo w com respeito à tendência linear, através da equação

$$F(w) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [y(i) - y_w(i)]^2}. \quad (4.1)$$

Definimos que a flutuação F se relaciona com a escala temporal w por meio de uma lei de potência

$$F \sim w^\alpha. \quad (4.2)$$

A partir da equação 4.2 estabelecemos o padrão de correlação persistente no sistema:

- $0 < \alpha < 0.5$ o processo tem uma memória e exibe anti-correlações
- $0.5 < \alpha < 1$ o processo tem uma memória e exibe correlações positivas
- $\alpha = 0.5$ indistinguível de um processo aleatório sem memória
- $\alpha \sim 1$ ruído $\frac{1}{f}$ indicativo de SOC
- $1 < \alpha < 2$ o processo é não-estacionário.

Assim como a estimativa das avalanches neuronais, as correlações temporais de longo alcance (estimativa do expoente α) foram rotuladas pelo valor de CV, ou seja, associamos a cada valor de CV, uma estimativa de DFA. Aplicamos aqui também o agrupamento por CV, o qual foi relevante para calcular um valor médio de α dada uma quantidade de blocos mesclados NB .

4.2.2.4 Correlação entre pares de neurônios

A estrutura de correlação pode ser entendida como um outro modo de identificar estados corticais. Desse modo, calculamos a estrutura de correlação para todo o eixo de variabilidade acessado por CV. O cálculo da correlação entre pares de neurônios pode sofrer influência de diversos fatores internos e externos. Dentre os principais fatores, citamos: o tamanho da janela de contagem de *spikes*, a classificação de *spikes* (*spike sorting*), os estados internos (COHEN; KOHN, 2011) e os sinais externos (SHADLEN; NEWSOME, 1998). A metodologia apresentada a seguir para o cálculo das correlações

está em acordo com a literatura mais recente (RENART et al., 2010; VASCONCELOS et al., 2017) e observa todas as questões colocadas.

Dado um conjunto de trens de disparos do tipo SUA $S = u_i$ e a correspondente contagem $Z = z_i$ na resolução de mili-segundos ($\Delta T = 1\text{ms}$), implementa-se uma filtragem para a definição da escala temporal do cálculo da correlação. Aplica-se um filtro do tipo chapéu mexicano h_{s_1, s_2} , derivado da diferença entre duas distribuições Gaussianas com médias nulas e diferentes desvios-padrões, s_1 e s_2 . O próximo passo em direção ao cálculo das correlações é a convolução do filtro h_{s_1, s_2} com cada série temporal em Z . O resultante da convolução, $n_i = h_{s_1, s_2} * z_i(t)$, é um conjunto de funções de taxa n_i (discretas). Ao longo da corrente análise, usamos $s_2 = \sqrt{17}s_1$ com os seguintes valores nominais: $s_1 = 100\text{ms}$ e $s_2 = 400\text{ms}$. O coeficiente de correlação entre unidades i e j é dado por:

$$r_{i,j} = \frac{\text{Cov}(n_i, n_j)}{\sqrt{\text{Var}(n_i)\text{Var}(n_j)}} \quad (4.3)$$

na qual Cov e Var são a covariância e a variância, respectivamente.

5 CRITICALIDADE AO LONGO DE ESTADOS CORTICAIS

A ideia de explorar a criticalidade em diferentes estados dinâmicos do cérebro foi reportada previamente por Ribeiro et al. (2010) e Hahn et al. (2017). No entanto, os resultados levantados não evidenciaram uma efetiva relação entre a hipótese do cérebro crítico e as diferentes dinâmicas cerebrais. Neste trabalho, partindo do pressuposto de que diferentes dinâmicas neuronais são subjacentes a diferentes estados comportamentais (HARRIS; THIELE, 2011), investigamos assinaturas de criticalidade ao longo de um vasto espectro de dinâmicas, acessadas pelo coeficiente de variação da atividade somada de *spike*. Esses níveis de variabilidade na atividade global funcionam como um *proxy* para os estados corticais. Este capítulo examina diversas técnicas estatísticas que visam sustentar a hipótese de que o cérebro opera em um regime crítico.

5.1 ESTRUTURA DE CORRELAÇÃO

A variedade de estados corticais foi acessada a partir do coeficiente de variação (CV) calculado sobre a atividade somada de *spike* ao longo do córtex visual primário (V1) de mamíferos anestesiados (ratos e um primata não-humano) e em comportamento livre (camundongos). A Figura 19 apresenta perfis típicos do coeficiente de variação da atividade espontânea ao longo do tempo para um grupo de cinco ratos anestesiados com uretana. Identificamos que no decorrer do registro, o circuito cortical visita constantemente diversos níveis de variabilidade. Para alguns animais (Figura 19 B1, B2 e B5), há uma intensa alternância entre níveis. Em outros (Figura 19 B3 e B4), verificamos que o sistema permanece por um longo período em um mesmo valor de CV. Contudo, analisando o registro por completo, sempre observamos transições entre níveis de variabilidade.

A definição de coeficiente de variação, $CV = \frac{\sigma}{\mu}$, em si, é uma medida do nível de flutuação da atividade somada, não retornando uma informação muito precisa sobre a interação neuronal. É interessante entender como essas flutuações surgem em uma rede de neurônios interagindo não-linearmente. A resposta para essa questão reside no estudo da estrutura de correlação por trás de um determinado nível de variabilidade.

O estudo das flutuações a partir da estrutura de correlação não deve ficar restrito aos estados sincronizado e dessincronizado. Recentemente, Mochol et al. (2015) mostraram que a média da correlação entre pares de neurônios cresce linearmente com a densidade de silêncios na rede. Silêncios são bem proeminentes ao longo do estado sincronizado, tornando-se quase ausentes no dessincronizado. Dado que estamos trabalhando com CV como um marcador de estados corticais, a pergunta que se coloca é:

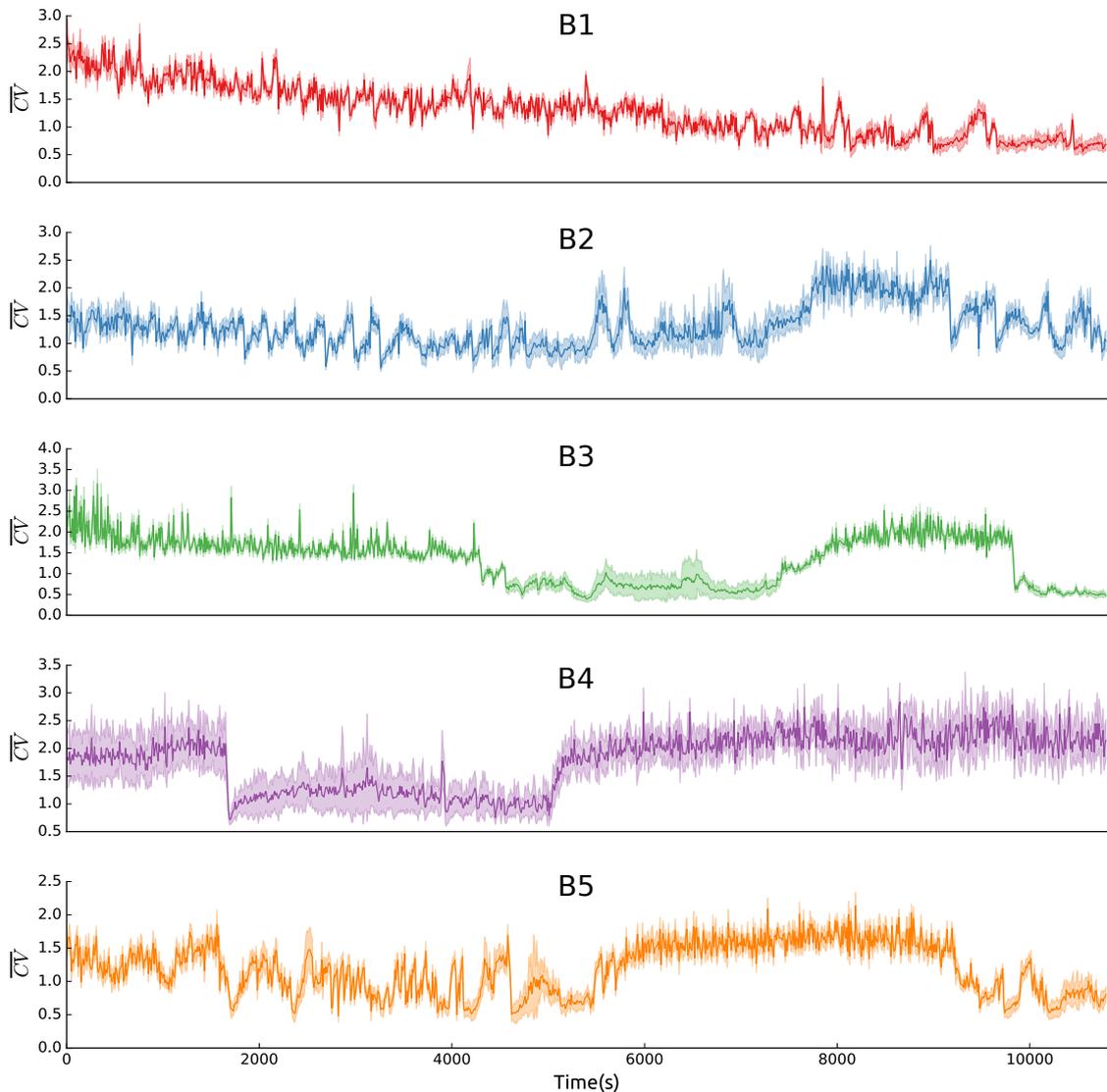


Figura 19 – Séries temporais para o Coeficiente de variação de ratos anestesiados com uretana ($n=5$). Cada curva representa a média de CV, calculada sobre seis *shanks*, circundada pelo seu respectivo desvio padrão. **Fonte:** O autor (2019).

como a média da correlação entre pares escala com CV? Para a realização desse cálculo, estimamos a correlação entre pares de células do tipo SUA, registradas ao longo dos 6 *shanks* da *silicon probe*. Observamos que as distribuições de correlação por pares têm pico em torno de zero para baixos valores de CV/roxo e vão se tornando achatadas para a direita à medida que CV cresce/verde (Figura 20a). A Figura 20b mostra um crescimento linear para a média da correlação em função de CV, como o obtido Mochol et al. (2015) para a densidade de silêncios. Buscamos entender também como a distância entre *shanks* influencia na estrutura de correlação. A *silicon probe* é composta por 6 *shanks* distando de $200\mu\text{m}$ uns dos outros. Dada essa configuração, estabelecemos distâncias d para as quais calculamos as correlações. Ao analisar a média da correlação como função da distância ao longo do espectro de CV, observamos que a distância não afeta

a estrutura de correlação para CVs elevados, à medida que vamos percorrendo o eixo de CV, percebemos que a distância atenua as correlações (Figura 20c). A variância se mostrou sensível à distância independente do valor de CV, sendo mais intensa sua variação para CVs elevados (Figura 20d).

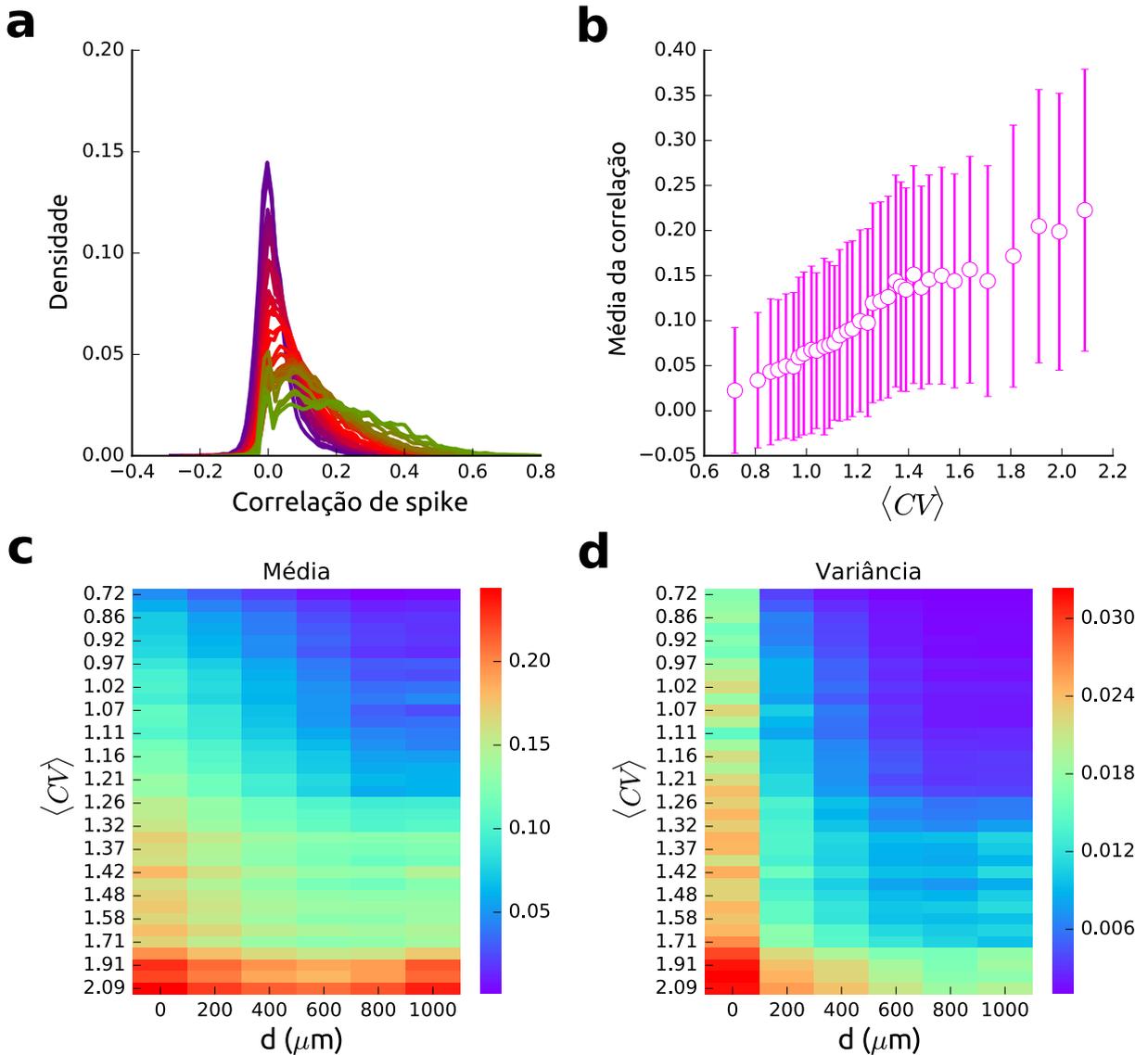


Figura 20 – Estrutura de correlação de estados corticais. (a) Distribuições da média da correlação por pares como função do nível de variabilidade. (b) Média e desvio padrão das correlações em função de $\langle CV \rangle$. (c e d) Os cálculos das correlações foram realizados para 6 distâncias entre *shanks*, $d = 0$ (neurônios dentro do mesmo *shank*), $d = 200$, $d = 400$, $d = 600$, $d = 800$ e $d = 1000$ micrômetros. **Fonte:** O autor (2019).

5.2 AVALANCHES NEURONAIS E VARIABILIDADE

Constatada essa habilidade dos circuitos corticais em transitar entre diferentes níveis de variabilidade, investigamos como grandezas estatísticas que asseguram a

hipótese do cérebro crítico se comportam nesse contexto. Assim, calculamos avalanches neuronais e correlações temporais de longo alcance para cada nível de variabilidade acessado por CV, conforme métodos expostos no Capítulo 4.

Em relação a avalanches neuronais em função de estados corticais, escolhemos, inicialmente, três momentos representativos da dinâmica neuronal para averiguar como as distribuições de tamanho e duração se revelam em níveis de baixa, intermediária e alta variabilidade (Figura 21a). A Figura 21b apresenta a escala típica de CV (0.5 a 2.5) para animais anestesiados com uretana. Verificamos que, mesmo quando os *bins* Δt , usados para estimar as avalanches neuronais, são ajustados pela taxa de disparo (Figura 22), modelos estatísticos do tipo lei de potência para tamanhos e durações (equações 3.1 e 3.2, respectivamente) diferem consideravelmente para os três níveis de CV testados (Figura 21d e e). Essa discrepância é mais evidente ao checar os valores dos expoentes τ e τ_t . Notamos que eles variam e que não estão de acordo com os expoentes clássicos de percolação direcionada ($\tau = 3/2$ e $\tau_t = 2$). Esses expoentes foram estimados pelo método da máxima verossimilhança (Apêndice A). A validação ou rejeição da hipótese de que os dados são modelados por leis de potência vem da aplicação do Critério de Informação de Akaike (AKAIKE, 1974):

$$AIC = 2k - 2 \ln(\hat{L}) + \frac{2k^2 + 2k}{N - k - 1}, \quad (5.1)$$

em que \hat{L} é o máximo da verossimilhança, k é o número de parâmetros e N é o número de amostras. AIC é uma medida do quanto um modelo erra ao ajustar um certo conjunto de amostras. Baseado nesse princípio, calculamos AIC para dois modelos, lei de potência e log-normal, e propomos a diferença $\Delta = AIC_{ln} - AIC_{pl}$. Para os casos em que um modelo lei de potência erra menos que um log-normal, temos Δ positivo, para o contrário, negativo. Percebemos que para baixos valores de CV, as distribuições são melhor ajustadas por distribuições log-normais, enquanto para o decorrer do espectro, temos leis de potência (Figura 21f).

Distribuições de avalanches levemente dependentes da variabilidade cortical também foram observadas em atividade de *spike* somada para um primata anestesiado com sufentanila (KOHN; SMITH, 2016). O tempo de registro para esse modelo animal foi relativamente curto (0.5h) quando comparado com os demais (3h). O perfil de oscilação da série temporal de CV segue os padrões dos animais anestesiados com uretana, apesar de não percebermos muitos valores de CV abaixo de 1 (Figura 23a). As distribuições divergem levemente ao longo dos três valores de CV analisados (Figura 23b). Esse fato se deve em parte pela falta de representatividade dos demais níveis de variabilidade. Como o tempo de observação é curto (0.5h), o sistema não realiza muitas incursões aos extremos da faixa de CV. Outro sintoma desse aspecto é o comportamento do Critério de Akaike, visto que ele indica que sempre temos leis de potência ao longo de CV (Figura 23c).

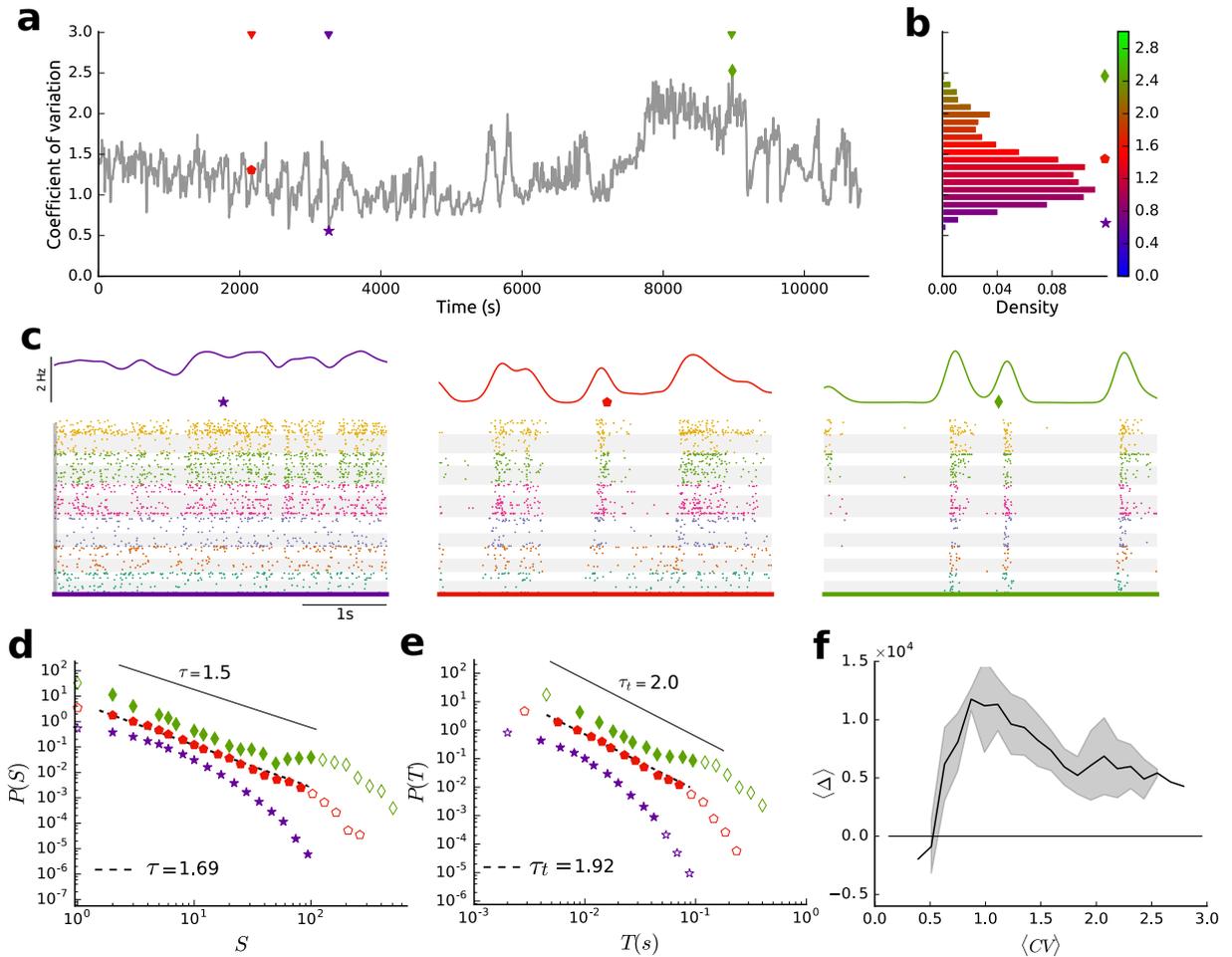


Figura 21 – Estatística de avalanches neuronais para animal anestesiado com uretana. (a) Coeficiente de variação em V1. Cada ponto foi calculado em janelas, sem sobreposição, de 10s; os símbolos estrela, pentágono e diamante indicam o nível de variabilidade na atividade somada em três momentos representativos de baixa, intermediária e alta variabilidade, respectivamente: $\langle CV \rangle = 0.38, 1.48, \text{ and } 2.86$. (b) Histograma de CV para um único registro. A barra de cores vertical é usada como uma escala de referência ao longo do trabalho. (c) Amostra da atividade de *spike* somada, durante 4s, em cada um dos instantes levantados em (a). (acima) Taxa de disparo da população neuronal suavizada por um *kernel* Gaussiano $\sigma = 0.1$ s. (abaixo) *Raster plot*: fundo cinza remete a atividade multi-unitária, enquanto o branco, a atividade unitária ($\#SUA=138$ e $\#MUA=153$). (d) e (e) Distribuições de tamanho e duração $P(S)$ e $P(T)$ para os níveis de variabilidade levantados em (a). Os símbolos preenchidos indicam o intervalo ao qual ajustamos uma lei de potência. Linhas sólidas mostram os expoentes da classe de universalidade de MF-DP. (f) Teste de melhor-ajuste para as distribuições de tamanho segundo o Critério de Informação de Akaike. A linha sólida, assim como a sombra (desvio padrão), vem da média sobre animais (animais de Braga, $n=5$). Valores positivos (negativos) indicam melhor ajuste para lei de potência (log-normal). **Fonte:** O autor (2019).

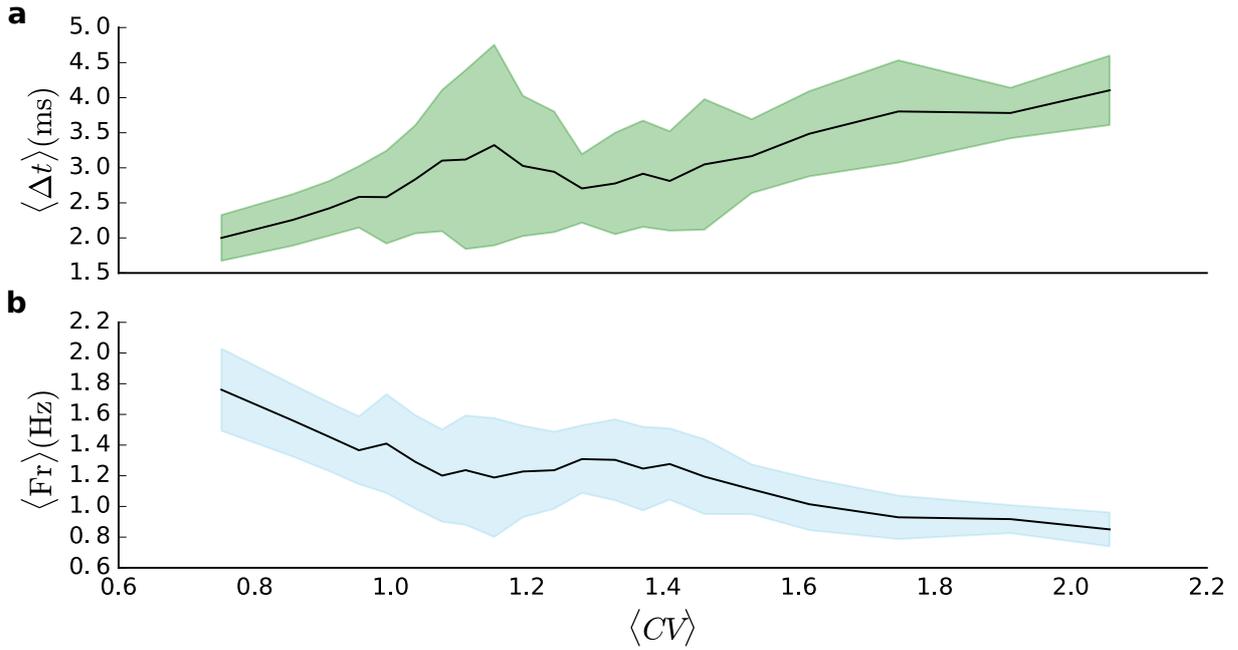


Figura 22 – Taxa de disparo e *bin* natural ao longo do espectro de variabilidade (único animal, B2). (a), *bin* natural médio Δt (linha preenchida) e desvio padrão (sombra). b, Taxa de disparo média Fr (linha preenchida) e desvio padrão (sombra). A média em ambos os casos vem do agrupamento de valores de Δt e Fr para percentis consecutivos de CV. **Fonte:** O autor (2019).

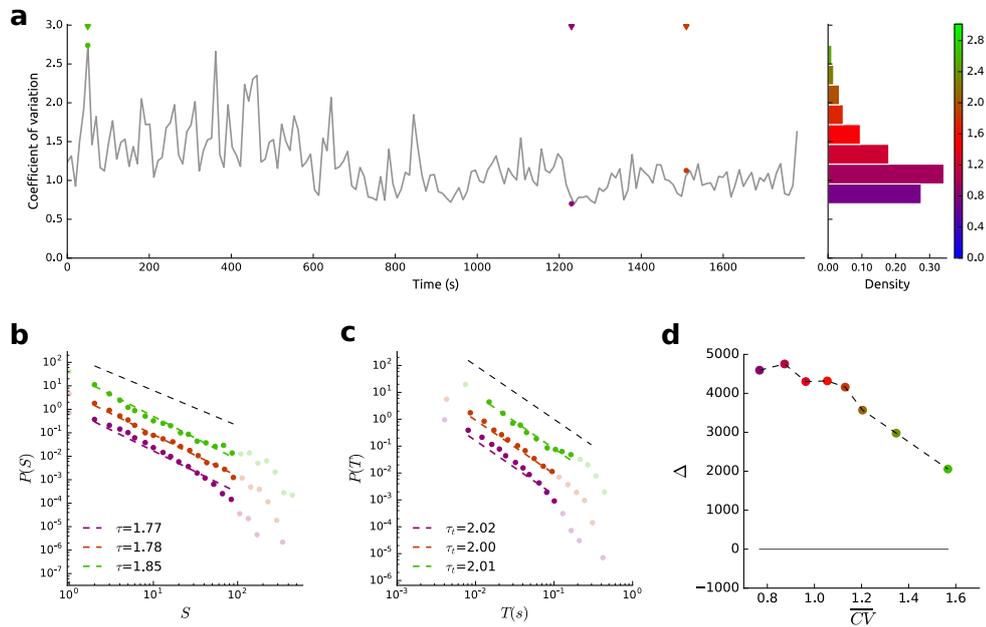


Figura 23 – Dinâmica neuronal para primata anestesiado com sufentanila. (a) série temporal de CV com a marcação de três níveis de variabilidade, baixo/roxo, vermelho/intermediário e verde/alto. (b,c) Distribuições de avalanches ao longo dos níveis de CV mencionados em (a). As retas tracejadas indicam um ajuste para lei de potência, as cores seguem o padrão de CV. (d) Critério de Akaike. **Fonte:** O autor (2019).

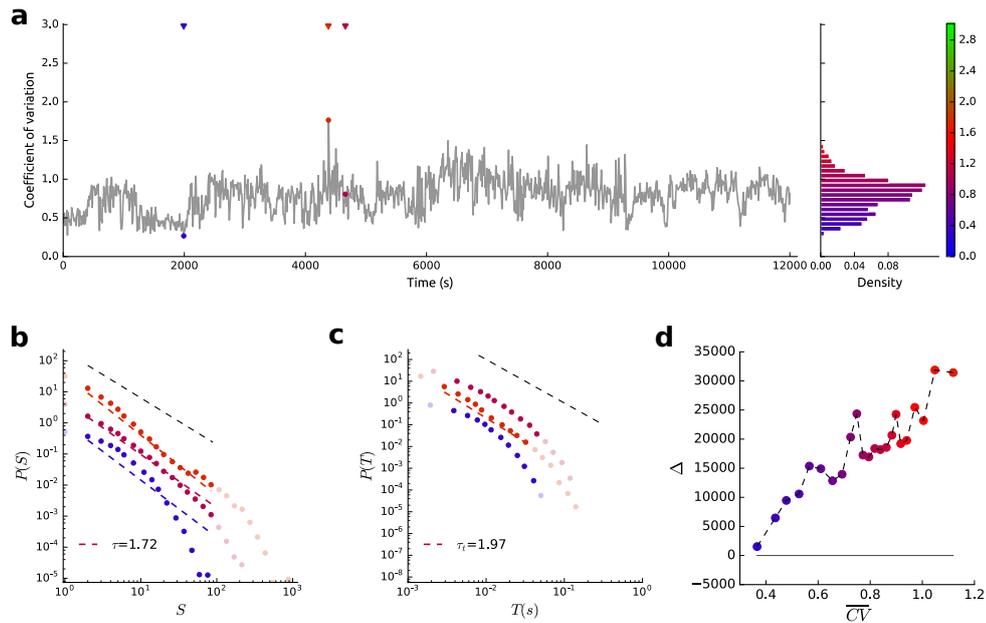


Figura 24 – Dinâmica neuronal para camundongos em comportamento livre. (a) série temporal de CV e respectivo histograma. (b,c) Distribuições de avalanches ao longo de diferentes níveis de CV marcados em (a). As retas tracejadas indicam um ajuste para lei de potência, as cores seguem o padrão de CV. (d) Critério de Akaike. **Fonte:** O autor (2019).

O estudo em animais anestesiados possui suas limitações, uma delas, é o efeito que o anestésico pode promover na dinâmica neuronal, enviesando a análise que se deseja realizar. Visando esvaziar essa possibilidade, expandimos nossos estudos a animais em comportamento livre. Adquirimos junto ao laboratório do professor György Buzsáki uma série de registros de alta densidade em camundongos com comportamento livre (SENZAI; FERNANDEZ-RUIZ; BUZSÁKI, 2019). Esses dados se distinguem essencialmente dos anteriores por serem registros laminares, ou seja, ao longo das camadas do córtex visual primário. Do ponto de vista da análise, constatamos que a escala de CV é mais restrita, variando de 0.2 a 1.4 (Figura 24a). Uma das razões seria o fato de que a aquisição do sinal eletrofisiológico em animais livres é mais sujeita à contaminação por eventos ruidosos, tais como, mastigação, movimentação e outros. Ao avaliar as distribuições de avalanches em três distintos momentos da dinâmica neuronal, verificamos que o formato das curvas varia consideravelmente (Figura 24b e c). O critério de Akaike também indica essa tendência: para valores baixos de CV temos Δ próximo de zero, sinalizando que não podemos afirmar o melhor ajuste; à medida que CV cresce, Δ também cresce, implicando em diferentes formatos para as distribuições ao longo do espectro de CV Figura 24(d).

5.2.1 Teste surrogado

Para verificar se há uma estrutura estatística genuína por trás das distribuições, implementamos um teste surrogado à série temporal sobre a qual medimos as avalanches. Mencionamos anteriormente que para medir as avalanches usamos a definição de *bin* natural Δt , proposta por Beggs e Plenz (2003). Após dividir uma janela de 10s em *bins* Δt , realizamos a contagem da atividade da rede dentro de cada *bin*. Esse procedimento gera uma função de contagem u . O surrogado consiste em reconstruir essa função u a

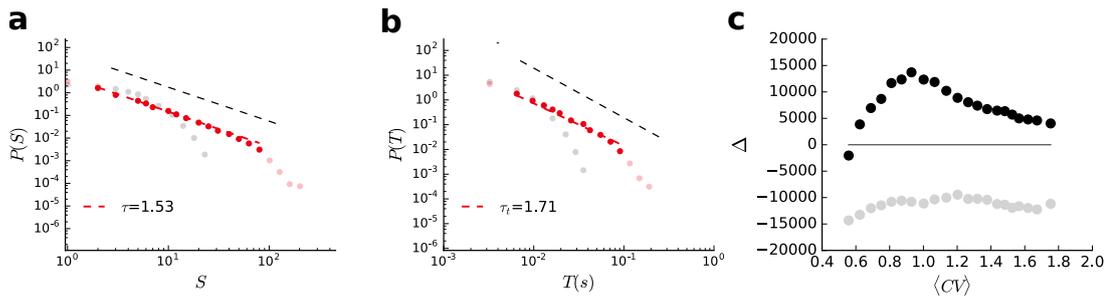


Figura 25 – Teste surrogado para animal anestesiado com uretana. (a e b) os pontos vermelhos representam a distribuição original em um nível intermediário de variabilidade. As retas tracejadas preta e vermelha representam, respectivamente, os expoentes de MF-DP e os expoentes extraídos a partir do método de máxima verossimilhança. Em cinza temos a distribuição para o dado surrogado. (c) Critério de Akaike para dado original e surrogado, respectivamente, pontos pretos e cinza. Os valores negativos obtidos indicam que temos sempre leis de potência para dados surrogados. **Fonte:** O autor (2019).

partir de um processo de Poisson, usando como média, o *bin* natural. O embaralhamento destrói a estatística de tamanho e duração de avalanches (Figura 25a e b). Aplicamos o Critério de Akaike para o dado embaralhado ao longo de todo o eixo de CV. O resultado indica que o dado embaralhado apresenta uma estatística mais próxima de uma log-normal (Figura 25c).

5.2.2 Relações de escala

A teoria de Friedman et al. (2012), apresentada no Capítulo 3, prevê a existência de mais uma lei de escala, equação 3.3, bem como funções de escalonamento que ajustam o perfil médio de avalanches de diferentes tamanhos (*shape collapse*). O expoente $\frac{1}{\sigma_{VZ}}$ obtido dessa relação de escala apresenta diferentes valores de acordo com o nível de variabilidade (Figura 26). Observamos também que esses expoentes foram recuperados ao realizarmos o cálculo de *shape collapse* (Figura 27), como está previsto na teoria. Note que, tanto a equação 3.3 quanto o *shape collapse* são obtidos longe da criticalidade, como é o caso de baixos valores de CV para os quais o Critério de Akaike aponta que o dado é melhor ajustado por log-normais (Figuras 21d e f, e Figura 26).

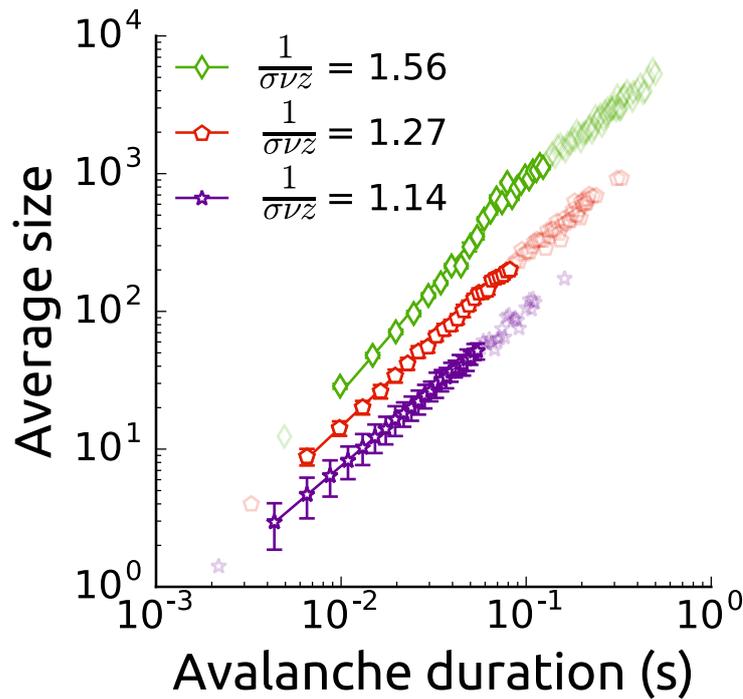


Figura 26 – Relação tipo lei de potência entre tamanho médio e duração de avalanches neuronais no decorrer de diferentes níveis de variabilidade. Pontos verde, vermelho e roxo marcam respectivamente níveis de alta, intermediária e baixa de variabilidade. Pontos de cores mais intensas demarcam a região para qual fitamos leis de potência. Resultado proveniente de animal anestesiado com uretana. **Fonte:** O autor (2019).

Ainda no âmbito da teoria desenvolvida por Sethna, Dahmen e Myers (2001) e aplicada por a sistemas neuronais por Friedman et al. (2012) vamos explorar a relação de escala, equação 3.7, que conecta os expoentes críticos do sistema. De fato Touboul e Destexhe (2017) advogam que as equações 3.1, 3.2 e 3.3 podem ser obtidas em sistemas longe da criticalidade, enquanto a equação 3.7 deve ser adotada como o critério mais forte para a identificação de sistemas críticos .

Uma vez que ambos os lados da equação 3.7 podem ser independentemente calculados, testamos a igualdade à medida que o circuito cortical percorre espontaneamente os diferentes níveis de variabilidade acessados por CV. Inicialmente, estressamos a equação 3.7 para os registros em ratos anestesiados com uretana. Verificamos que ela claramente vale para cada animal analisado ($n=8$)[§] e, surpreendentemente, a igualdade é obedecida aproximadamente para o mesmo valor de $\langle CV \rangle$ (Figura 28). A Figura 28a exhibe a relação de escala para os dados registrados em Braga, enquanto a Figura 28b apresenta resultados para os dados colhidos em Recife. Destaca-se que, mesmo com laboratórios, números de eletrodos e linhagens de animais diferentes, os resultados convergem fortemente.

[§] Cinco animais de Braga e três de Recife, ambos os registros em animais anestesiados com uretana

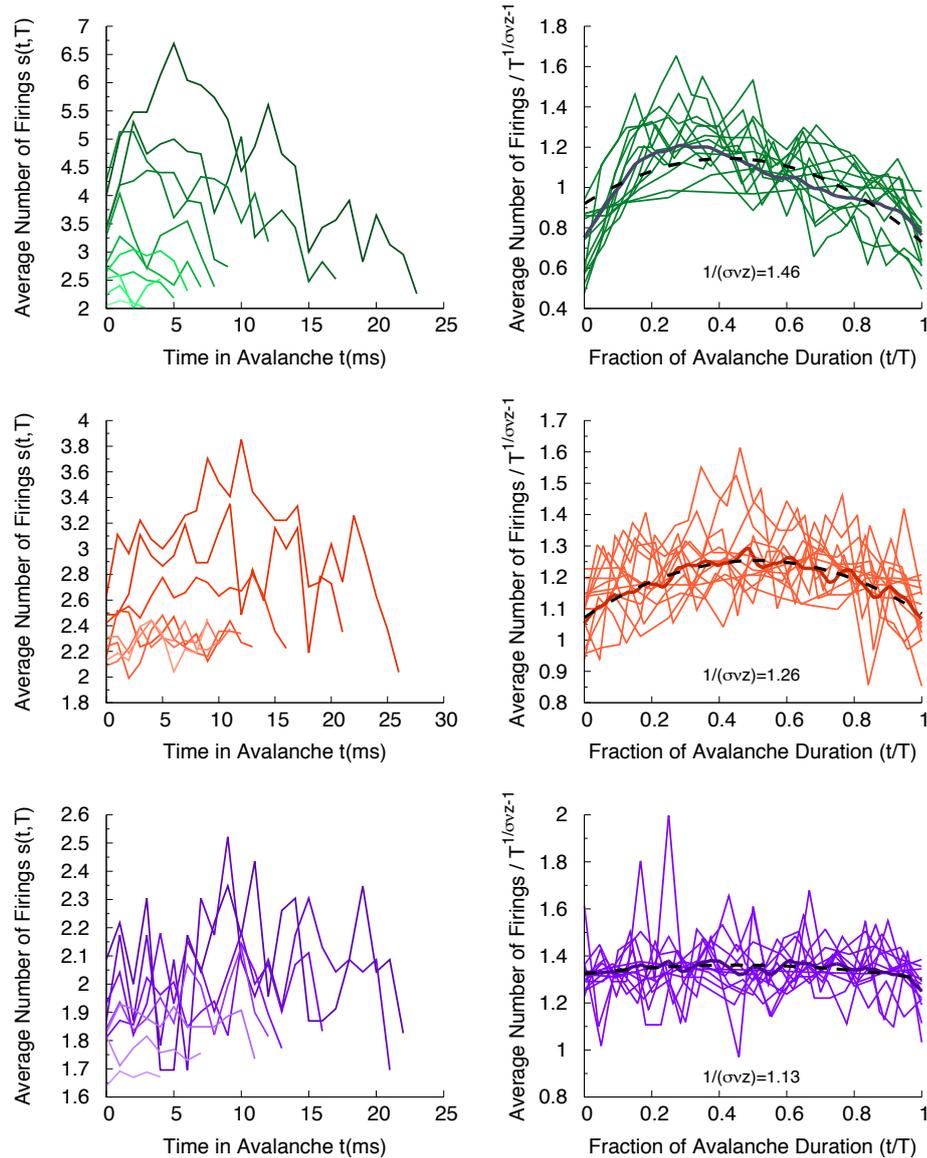


Figura 27 – Cálculo de *shape collapse* para os mesmos níveis de variabilidade da Figura 26. Coluna à esquerda apresenta o perfil bruto das avalanches ao longo de três níveis de variabilidade. Coluna à direita mostra o perfil das avalanches após rescalonamento. Linha contínua mais espessa, indica o perfil médio após escalonamento, linha tracejada representa o ajuste por um polinômio quadrático. O algoritmo de *shape collapse* pode ser dividido nas seguintes etapas: inicialmente calculamos o perfil médio das avalanches para cada duração única; então, escalonamos todas as durações para comprimento 1, t/T ; em seguida, interpolamos linearmente cada avalanche em 1000 pontos ao longo da duração escalonada e calculamos a variância em todos os perfis de avalanches nos pontos interpolados; finalmente, é encontrado o parâmetro de escala que minimiza a variação e as avalanches são ajustadas usando um polinômio quadrático. O pacote NCC (MARSHALL et al., 2016), em MATLAB, foi utilizada para realizar os cálculos de *shape collapse*. **Fonte:** O autor (2019).

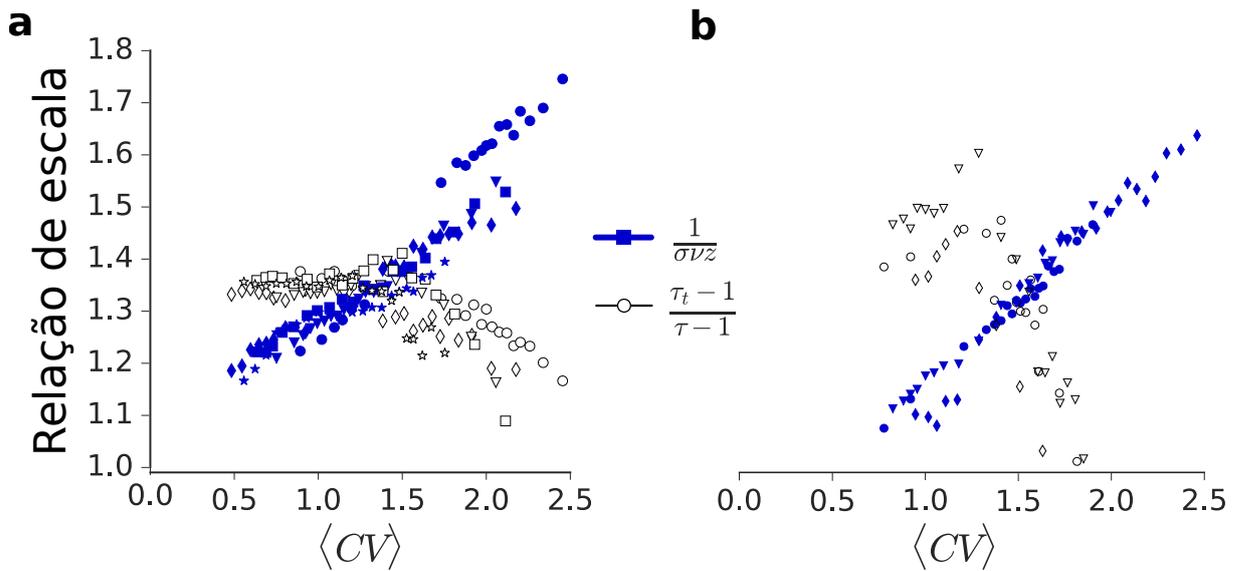


Figura 28 – Relação de escala ao longo do espectro de variabilidade. À esquerda temos a relação de escala para ratos anestesiados com uretana, registros realizados em Braga (64 canais), animais da linhagem Wistar-Han ($n=5$). À direita a relação de escala para ratos anestesiados com uretana, registros realizados em Recife (32 canais), animais da linhagem Long-Evans ($n=3$). Diferentes pontos correspondem a diferentes animais. **Fonte:** O autor (2019).

Em busca de generalidade para nossos resultados, recorremos a dados públicos de atividade neuronal de camundongos em comportamento livre. A justificativa para esta investigação foi avaliar se as assinaturas de criticidade detectadas sob anestesia também podem ser observadas em animais não anestesiados. Tal paralelismo, se verdadeiro, enriqueceria o significado biológico do fenômeno. Nesse cenário mais naturalista, testamos a equação 3.7 animal por animal ($n=13$) (Figura 29a). Observamos que o cruzamento ocorre para todos os animais aproximadamente no mesmo nível de $\langle CV \rangle$. Uma das variáveis que viabiliza nossas análises é NB , a quantidade de percentis de CV que agrupamos para gerar um $\langle CV \rangle$, representando assim um dado estado cortical. A quantidade de $\langle CV \rangle$ é inversamente proporcional a NB . Por exemplo, se temos 1000 blocos de CV cada um com 10s e definimos os seguintes valores de NB : 10, 25 e 50, o número de $\langle CV \rangle$ gerados será 100, 40 e 20, respectivamente. Para sentir os efeitos dessa variável em nossas análises, submetemos os dados de camundongos em comportamento livre e ratos anestesiados com uretana à variação de NB de 10, 25 e 50[†] (Figura 29a e b). O que foi percebido é que diminuindo NB , aumentamos a resolução de $\langle CV \rangle$, e com isso, os cruzamentos se tornam mais nítidos. Isso ajudou a determinar a relação de escala para os camundongos (Figura 29a).

Uma vez que o cruzamento se mostrou robusto animal por animal, determinamos o ponto crítico a partir da média de grupo: onde as curvas se cruzam para os dados

[†] Esse é o valor padrão para os cálculos ao longo do trabalho

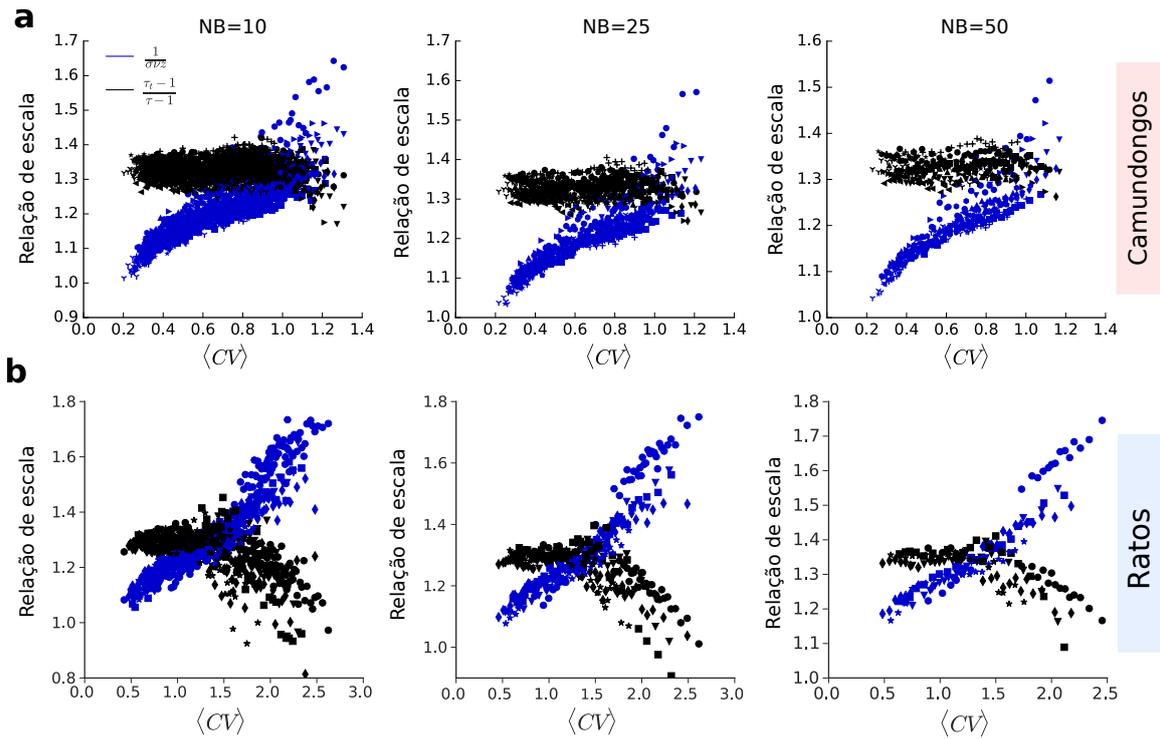


Figura 29 – Relação de escala ao longo do espectro de variabilidade para $NB = 10, 25$ e 50 em diferentes animais modelo. (a) Camundongos em comportamento livre. (b) Ratos anestesiados com uretana. **Fonte:** O autor (2019).

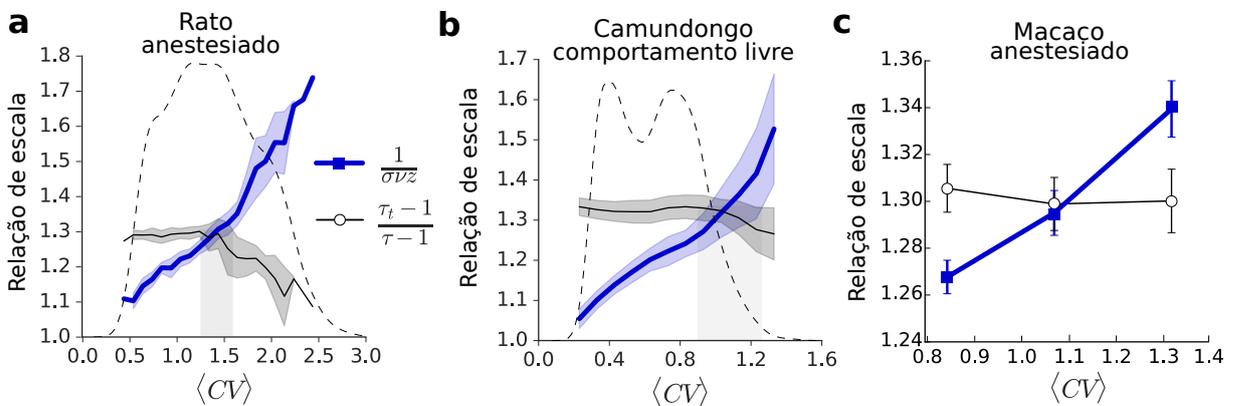


Figura 30 – Relação de escala para diferentes animais após média de grupo. Em (a) e (b) agrupamos os dados de acordo com o valor de CV, em seguida calculamos o valor média para o lado esquerdo da equação 3.7 (curva preta) e lado direito (curva azul). A sombra que acompanha as curvas corresponde aos respectivos desvios-padrões. Em (a) e (b) a linha tracejada corresponde ao tempo de residência, ou seja, o quanto ao longo do registro o animal esteve naquele nível de variabilidade. A identificação do ponto crítico é obtida pela interpolação de pontos próximos ao cruzamento. (c) Relação de escala para um único macaco anestesiado com Sufetanila. As barras de erro vem da estimativa dos expoentes. **Fonte:** O autor (2019).

registrados em ratos e camundongos (Figura 30a e b). Após a média de grupo, obtivemos

para ratos anestesiados e camundongos em comportamento livre, os seguintes valores de $\langle CV \rangle_*$: 1.4 ± 0.2 e 1.1 ± 0.2 , respectivamente. Para conferir mais robustez aos nossos resultados em diferentes espécies, além dos roedores e independentemente do anestésico empregado, nós também testamos a relação de escala em um curto registro (~ 30 min) da atividade neuronal em um primata não-humano anestesiado com sufentanila (KOHN; SMITH, 2016) (Figura 30c). O valor de CV_* encontrado para o macaco foi de 1.1. Não temos média de grupo para o macaco porque dispúnhamos de um único registro. Apesar da curta duração e de ser exemplar único, o dado do macaco é interessante por se tratar de um sistema neural mais complexo e parecido com o do ser humano. A discrepância para os valores de $\langle CV \rangle_*$ entre animais anestesiados e em comportamento livre, provavelmente, está relacionada aos níveis de oscilações lentas promovidos pela anestesia. Além desse fator, os registros de animais em comportamento livre, como mencionado anteriormente, sofrem com problemas de ruído. Em princípio, esses fatores podem ser responsáveis pelos diferentes valores de $\langle CV \rangle_*$ observados.

Sendo a hipótese de que a equação 3.7 é a assinatura mais contundente de criticalidade (TOUBOUL; DESTEXHE, 2017), e portanto, em $\langle CV \rangle_*$ temos um ponto crítico, quais os expoentes subjacentes à essa dinâmica cortical? Associado ao valor crítico $\langle CV \rangle_*$, encontramos os seguintes expoentes: $\tau = 1.52 \pm 0.09$ e $\tau_t = 1.7 \pm 0.1$ para ratos anestesiados com uretana, $\tau = 1.66 \pm 0.07$ e $\tau_t = 1.9 \pm 0.1$ para camundongos em comportamento livre e $\tau = 1.77 \pm 0.005$ e $\tau_t = 1.99 \pm 0.007$ para macaco anestesiado com sufentanila. Note que para nenhum dos cenários acima, o par de expoentes da classe de universalidade de percolação direcionada é observado. O comportamento dos expoentes, e até mesmo sua relação com outros previamente reportados, é melhor compreendido quando plotamos o plano parametrizado (τ, τ_t) (Figura 31). Surpreendentemente os expoentes caem exatamente sobre o mesmo ajuste linear, apesar do cruzamento para diferentes valores de $\langle CV \rangle_*$. Expoentes de registros *ex-vivo* em córtex visual de tartarugas (SHEW et al., 2015) e fatias de córtex de ratos (FRIEDMAN et al., 2012) também seguem o mesmo perfil dos dados anteriormente apresentados.

5.2.3 Teste de consistência

Os cálculos realizados acima dependem substancialmente da definição de alguns parâmetros: NB , número de blocos de CV agrupados para conferir relevância estatística; Δt , *bin* temporal usado para estimar a série temporal de avalanches; e ΔT , *bin* temporal usado para estimar o valor de CV dentro de cada janela de 10s. O entendimento de como esses parâmetros possivelmente contaminam nossas análises passa por estendermos nossos cálculos a variações dos mesmos. Ao passo em que cada um dos parâmetros acima foi alterado, os demais foram mantidos fixos. Seguindo essa lógica, inicialmente testamos variações de NB , mantendo fixos Δt e ΔT . Na Figura 29 apenas mostramos que o cruzamento ocorria, não determinamos os valores críticos. Verificamos que as

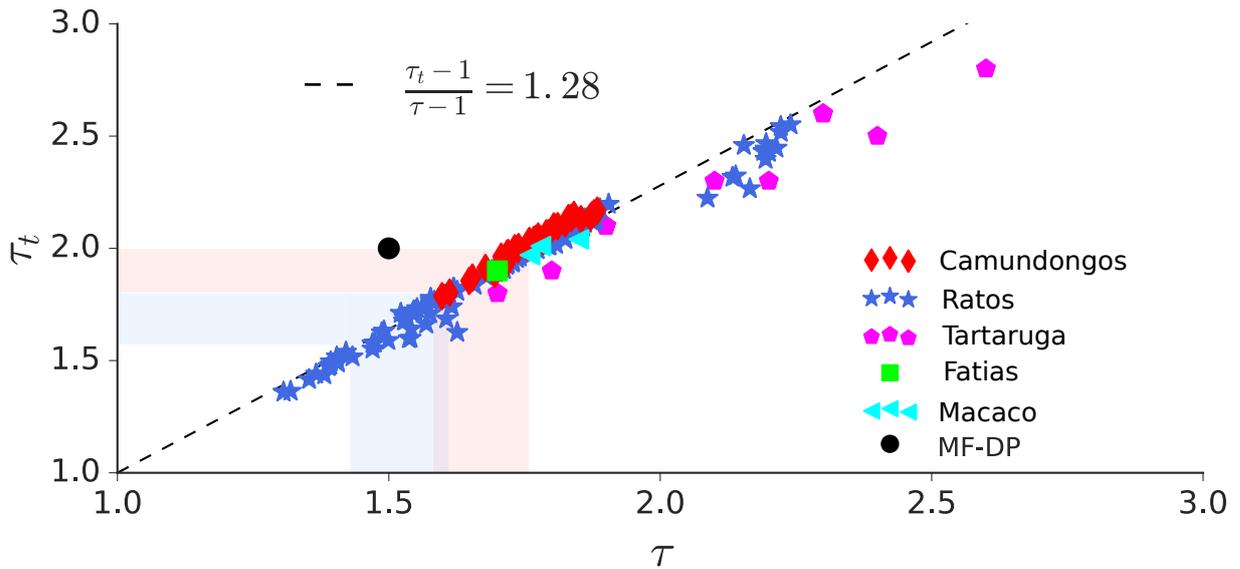


Figura 31 – Relação linear entre os expoentes de tamanho e duração para diferentes preparos experimentais. Juntamente aos expoentes oriundos dos registros por nós analisados, plotamos pares de expoentes reportados previamente na literatura, registros *ex-vivo* no córtex visual de tartarugas (SHEW et al., 2015) e registros em fatias de córtex de ratos (FRIEDMAN et al., 2012). As barras horizontais e verticais denotam respectivamente a margem de erro para os expoentes de duração e tamanho para $\langle CV \rangle_*$. A cor azul representa ratos anestesiados e a vermelha camundongos em comportamento livre. **Fonte:** O autor (2019).

grandezas críticas $\langle CV \rangle_*$, τ_* e τ_{t*} não variaram consideravelmente em função do número de blocos NB , mesmo no trato entre espécies, na Figura 32a e b.

A próxima variável que exploramos foi ΔT , relacionada ao cálculo de CV. Novamente, não capturamos desvios que estivessem fora das margens de erro. Vale ressaltar que as grandezas críticas se mantiveram menos sensíveis a alterações em ΔT para camundongos (Figura 33b) do que para ratos anestesiados (Figura 33a).

A última variável que investigamos é o *bin* Δt . Do ponto de vista do estudo de avalanches neuronais, talvez Δt seja uma das variáveis mais controversas. O valor que é atribuído a Δt pode distorcer completamente a análise. Por exemplo, se escolhermos valores elevados de *bin*, favoreceremos avalanches maiores, do contrário, favoreceremos avalanches menores. Logo, os resultados são dependentes da definição do *bin* Δt . Para descartar o viés que pode surgir da escolha de um valor específico de Δt , procedemos como Beggs e Plenz (2003). Eles definiram Δt a partir da média do intervalo entre disparos da atividade somada para um conjunto de neurônios. Na prática, para cada nível de variabilidade, temos um Δt , como foi apresentado na Figura 22. Tomamos Δt dentro de cada caixa de 10s e reajustamos pelos seguintes fatores multiplicativos: 0.5, 0.75, 1.25 e 2.1. Em seguida, recalculamos a relação de escala e determinamos as grandezas críticas para cada uma das condições. Verifica-se que a relação de escala é

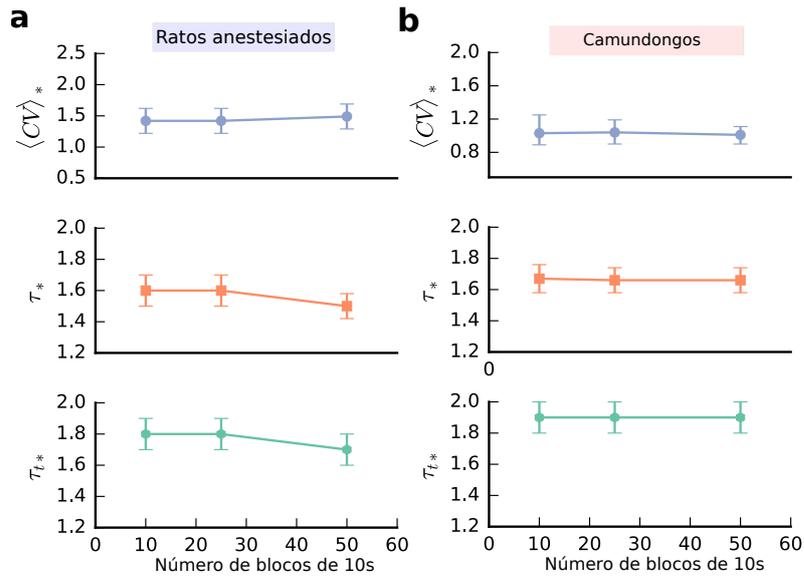


Figura 32 – Grandezas críticas em função do número de blocos de 10s para ratos anestesiados com uretana (a) e camundongos em comportamento livre (b). Para esses cálculos, mantivemos fixos os valores de Δt e ΔT . Os pontos são obtidos a partir do cruzamento entre as médias de grupo de $\langle \frac{1}{\sigma_{VZ}} \rangle$ e $\langle \frac{\tau_t - 1}{\tau - 1} \rangle$. As barras de erro são obtidos a partir do cruzamento dos desvios padrão gerados pela média de grupo. **Fonte:** O autor (2019).

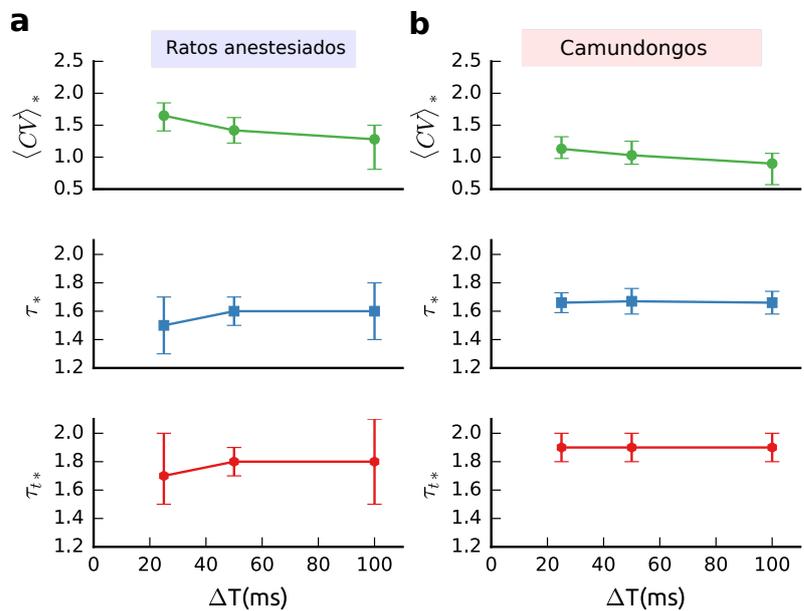


Figura 33 – Grandezas críticas em função do número de ΔT para ratos anestesiados com uretana (a) e camundongos em comportamento livre (b). Para esses cálculos, mantivemos fixos os valores de Δt e NB . Os pontos e barras de erro foram obtidos pelo mesmo procedimento descrito na Figura 32. **Fonte:** O autor (2019).

preservada apesar do incremento ou decremento em Δt (Figura 34a). As variações de Δt não provocam alterações relevantes em $\langle CV \rangle_*$ (Figura 34b). O par de expoentes críticos

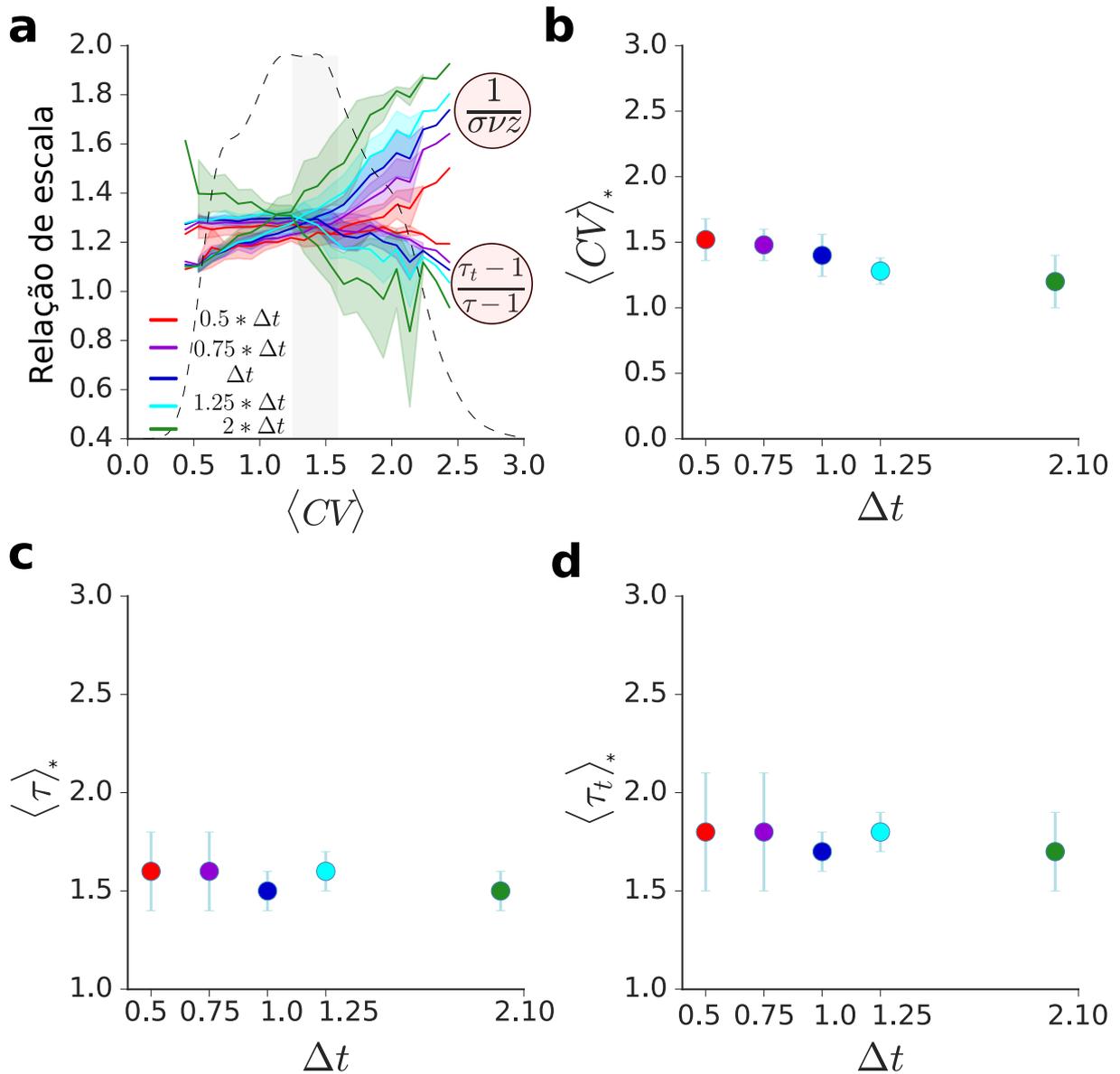


Figura 34 – Teste de robustez mediante alterações do *bin* Δt . (a) Relação de escala para *bins* reajustados pelos fatores 0.5, 0.75, 1.25 e 2.1. Cada ajuste é representado por uma cor. O comportamento das grandezas críticas $\langle CV \rangle_*$, τ_* e τ_{t*} para diferentes fatores multiplicativos são apresentados respectivamente em (b), (c) e (d). **Fonte:** O autor (2019).

(τ_* e τ_{t*}) apresentaram flutuações, mas mantiveram o mesmo patamar para diferentes fatores de Δt (Figura 34c e d).

5.3 CORRELAÇÕES TEMPORAIS DE LONGO ALCANCE

Outra propriedade comum a sistemas nas imediações de um ponto crítico é a emergência de correlações temporais de longo alcance (*Long-Range Temporal Correlations* LRTC) (LINKENKAER-HANSEN et al., 2001; PENG et al., 1995). A análise destendenciada de flutuações (*Detrended Fluctuation Analysis* DFA) é o método desenvolvido

para capturar LRTC a partir da relação entre flutuações e escalas temporais (PENG et al., 1994) (ver Seção 4.2.2.3). O conceito de auto-similaridade, de acordo com o qual uma pequena parte de uma estrutura fractal é semelhante a toda a sua estrutura, é fundamental para o método de DFA. Séries temporais auto-similares são caracterizadas por distribuições estatísticas de flutuações do tipo leis de potência, sendo assim, livres de escala. A aplicação de DFA a séries temporais eletrofisiológicas geralmente se dá em

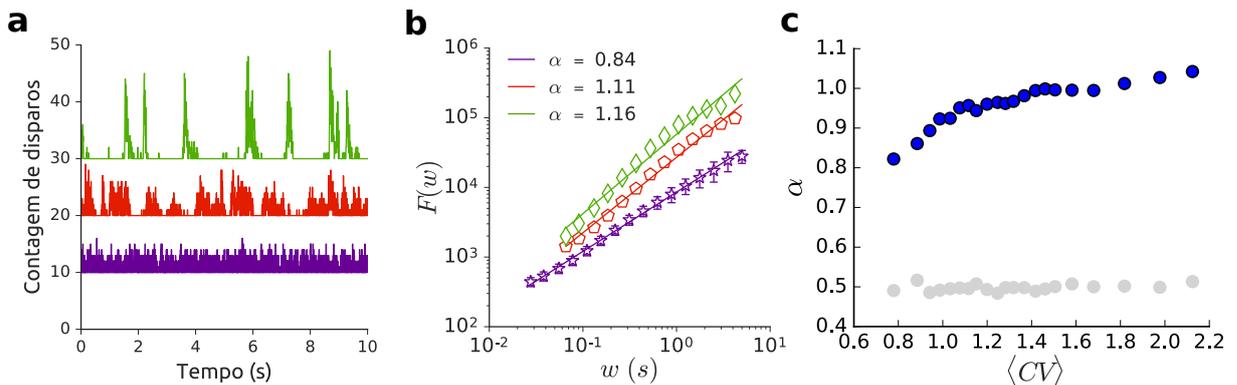


Figura 35 – Correlações temporais de longo alcance como função da variabilidade. (a) séries temporais para três níveis de variabilidade. Séries temporais provenientes da contagem em *bins* temporais Δt para cada janela de 10s. (b) relação tipo lei de potência para a flutuação e o tamanho de janela w . A cor dos pontos indica o nível de variabilidade para o qual calculamos o expoente α . (c) Cálculo sistemático de α ao longo do eixo de CV, pontos azuis. Em cinza, os expoentes para séries temporais embaralhadas. **Fonte:** O autor (2019).

registros de larga escala, como MEG e EEG (PALVA et al., 2013; LINKENKAER-HANSEN et al., 2001). Aqui, aplicamos a técnica à atividade de *spike* somada de neurônios do córtex visual primário. O cálculo de DFA nos ajuda a entender correlações na atividade neuronal somada ao longo de escalas temporais que variam de alguns milissegundos a segundos. Seguindo a proposta de estudar assinaturas de criticalidade ao longo dos estados corticais acessados por CV, exploramos a equação 4.2 ao longo do eixo de CV. Notamos que a atividade somada difere, por exemplo, se observarmos três momentos representativos da dinâmica (Figura 35a). Essa diferença é matematicamente refletida no expoente de escalonamento α (Figura 35b). Como o valor de α fornece o nível de correlação ao longo das escalas temporais, buscamos saber como esse expoente se comporta para os mais variados estados corticais. Os valores que obtivemos indicam que a dinâmica parte de um estado cortical correlacionado ($\alpha \sim 0.8$, CV baixo) para um estado cortical não estacionário ($\alpha > 1$, CV alto), passando por um ruído $\frac{1}{f}$ entre os extremos ($\alpha \sim 1$, CV intermediário). O resultado se mostrou robusto mediante o embaralhamento dos dados, conforme mostrado na Figura 35c.

É importante perceber que a Figura 35c demonstra que $\alpha \approx 1$ para um valor

intermediário de variabilidade. O valor $\alpha \approx 1$ é indicativo de ruído $\frac{1}{f}$, considerado outra assinatura de criticalidade (BAK; TANG; WIESENFELD, 1987). A Figura 36(a) mostra

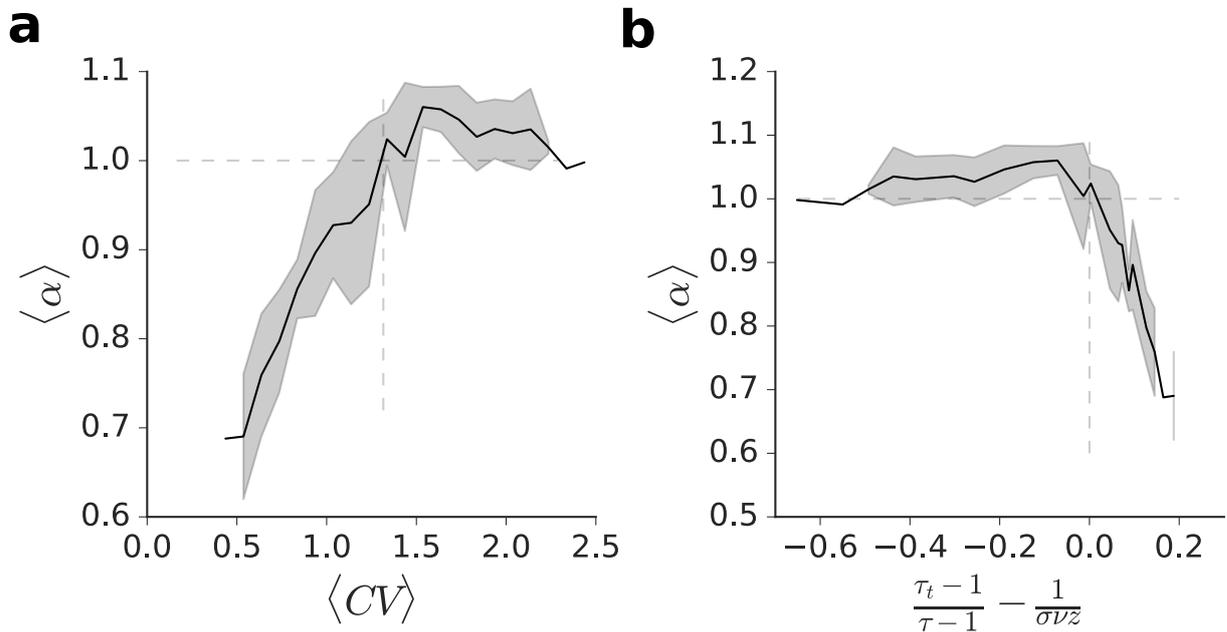


Figura 36 – LRTC e avalanches neuronais. (a) Média de grupo ($n=5$), para o expoente α ao longo do eixo de CV em ratos anestesiados com uretana. (b) Média de grupo para α em função da relação de escala. **Fonte:** O autor (2019).

$\alpha \approx 1$ mesmo quando olhamos dados de grupo. Mais surpreendente ainda, quando plotamos o dado de grupo para α em função da relação de escala, ambas as assinaturas de criticalidade convergem no mesmo valor de $\langle CV \rangle$ (Figura 36b).

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Nesta tese, revisitamos a hipótese do cérebro crítico sob a perspectiva de estados corticais. Nossos resultados apontam para uma clara dependência das assinaturas de criticalidade (leis de potência, correlações temporais de longo alcance e relações de escala) com o estado cortical.

O estudo parte da análise de avalanches neuronais, estimadas a partir da atividade de *spike*, provenientes de registros de alta densidade no córtex visual primário (V1) de mamíferos anestesiados (ratos e um primata não-humano) e em comportamento livre (camundongos). Os estados corticais foram classificados através do nível de flutuação da atividade somada de *spike* da rede, medida pelo coeficiente de variação CV. Após a fragmentação do dado por CV, assinaturas de criticalidade são calculadas para cada nível de flutuação. Mostramos que enquanto o circuito cortical percorre o espectro de variabilidade, as assinaturas de criticalidade variam continuamente. Surpreendentemente, constatamos que um ponto crítico emerge não para os extremos de sincronização, mas para um nível intermediário de variabilidade bem definido.

Ao examinarmos os expoentes críticos obtidos do estudo de avalanches neuronais (τ , τ_t e $\frac{1}{\sigma_{VZ}}$), observamos que eles variam continuamente ao longo do espectro de variabilidade. Averiguamos que esses expoentes não são compatíveis com os expoentes clássicos de percolação direcionada, um paradigma que tem sido invocado para dar suporte à hipótese do cérebro crítico. Esse fato é melhor abordado ao plotarmos um plano parametrizado pelo par de expoentes τ e τ_t . Com esse procedimento, encontramos ainda uma tendência linear no plano τ e τ_t que recupera diversos dados da literatura, dos mais diversos *setups* experimentais. Tal comportamento sugere um mecanismo comum a todos os sistemas capturados por essa tendência, instigando a busca por um modelo que agregue a emergência de oscilações e expoentes críticos. Recentemente, Porta e Copelli (2019) reportaram a tendência linear no plano (τ , τ_t) na iminência de oscilações usando o modelo CROS. No entanto, o modelo não foi capaz de reproduzir a relação de escala dada pela equação 3.7.

Seguindo o padrão de identificação de criticalidade em sistemas neuronais estabelecido por Touboul e Destexhe (2017), comprovamos que conforme os expoentes críticos variam, uma relação de escala conectando esses expoentes é observada em valores intermediários de variabilidade. Esse critério indica a existência de um ponto crítico entre os extremos do espectro de estados corticais (sincronizado e dessincronizado). Posto que os expoentes desse ponto crítico não correspondem à classe de universalidade da MF-DP, descaracteriza-se a transição de fase absorvente/ativo como o paradigma para se estudar criticalidade no cérebro. Logo, a transição de fase subjacente aos expoentes críticos

encontrados permanece como uma questão em aberto. Porque o ponto crítico surge à medida que o circuito sai de um estado sincronizado para um mais dessincronizado, podemos especular que a transição de fase ocorra na emergência de oscilações coletivas. Uma maneira viável de se endereçar essa medida seria via parâmetro de ordem de Kuramoto (PIKOVSKY; ROSENBLUM; KURTHS, 2001).

Outra assinatura de criticalidade abordada neste trabalho foi o expoente de DFA α . Assim como os demais expoentes críticos, esse também varia continuamente com CV. Em meio a essa variação, encontramos correlações de longo alcance com ruído $\frac{1}{f}$, um marcador de ponto crítico. Interessante, o nível de CV para o qual se verifica o ruído $\frac{1}{f}$ é o mesmo em que se obtém a relação de escala de Touboul e Destexhe (2017), de tal maneira que obtemos duas assinaturas independentes de criticalidade convergindo no mesmo nível de variabilidade. Essa convergência confere mais solidez à existência de um ponto crítico para estados corticais intermediários.

Os resultados desta tese abrem novas perspectivas tanto teóricas quanto experimentais. De um lado, eles podem guiar na busca e desenvolvimento de modelos críticos para o cérebro. Qual é o modelo mínimo que pode reproduzir esses resultados? Por outro lado, os mecanismos subjacentes (neuro-modulatórios ou outros) que ajustam o cérebro para o ponto crítico necessitam de investigação. Vimos que tanto o ponto crítico como os expoentes correspondentes mudam de uma preparação anestesiada para um comportamento livre, seria isso verificado em sistemas neuronais não-saudáveis?

Do ponto de vista da neurociência de sistemas, nossos achados colocam em evidência a importância do nível intermediário de variabilidade para o processamento em sistemas sensoriais primários. Propomos que, se o córtex necessita de dois modos extremos de operação (sincronizados e dessincronizados) para diferentes funções (HASSELMO, 1995), talvez seja vantajoso se auto-organizar próximo a um ponto crítico entre eles.

REFERÊNCIAS

- AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, IEEE, v. 19, n. 06, p. 716 – 723, 1974. Citado na página 49.
- AVNIR, D. et al. Is the geometry of nature fractal? *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 279, n. 5347, p. 39–40, 1998. Citado na página 21.
- BAK, P. *How nature works: the science of self-organized criticality*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013. Citado na página 21.
- BAK, P.; TANG, C.; WIESENFELD, K. Self-organized criticality: An explanation of the $1/f$ noise. *Physical Review Letters*, American Physical Society, v. 59, n. 04, p. 381–384, 1987. Citado 3 vezes nas páginas 22, 24 e 63.
- BARABÁSI, A.-L.; ALBERT, R. Emergence of scaling in random networks. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 286, n. 5439, p. 509–512, 1999. Citado na página 21.
- BEDARD, C.; KROEGER, H.; DESTEXHE, A. Does the $1/f$ frequency scaling of brain signals reflect self-organized critical states? *Physical review letters*, American Physical Society, v. 97, n. 11, p. 118102, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.
- BEGGS, J. M.; PLENZ, D. Neuronal avalanches in neocortical circuits. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 23, n. 35, p. 11167–11177, 2003. Citado 10 vezes nas páginas 11, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 41, 53 e 59.
- BEGGS, J. M.; PLENZ, D. Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for many hours in cortical slice cultures. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 24, n. 22, p. 5216–5229, 2004. Citado na página 25.
- BIALEK, W. *Biophysics: searching for principles*. [S.l.]: Princeton University Press, 2012. Citado na página 18.
- BONACHELA, J. A.; MUÑOZ, M. A. Self-organization without conservation: true or just apparent scale-invariance? *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, IOP Publishing, v. 2009, n. 09, p. P09009, 2009. Citado na página 23.
- BUZSAKI, G. et al. Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 8, n. 11, p. 4007–4026, 1988. Citado na página 10.
- CHIALVO, D. R. Emergent complex neural dynamics. *Nature physics*, Nature Publishing Group, v. 6, n. 10, p. 744, 2010. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 23.
- CLAUSET, A.; SHALIZI, C. R.; NEWMAN, M. E. J. Power-Law Distributions in Empirical Data. *SIAM Review*, SIAM, v. 51, n. 4, p. 661, 2009. ISSN 00361445. Citado na página 28.
- CLEMENT, E. A. et al. Cyclic and sleep-like spontaneous alternations of brain state under urethane anaesthesia. *PLoS One*, Public Library of Science, v. 3, n. 4, p. e2004, abr. 2008. Citado 3 vezes nas páginas 14, 33 e 41.

- COHEN, M. R.; KOHN, A. Measuring and interpreting neuronal correlations. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 14, n. 7, p. 811, 2011. Citado 2 vezes nas páginas 15 e 44.
- CONSTANTINOPOLE, C. M.; BRUNO, R. M. Effects and mechanisms of wakefulness on local cortical networks. *Neuron*, Elsevier, v. 69, n. 6, p. 1061–1068, 2011. Citado na página 18.
- CURTO, C. et al. A simple model of cortical dynamics explains variability and state dependence of sensory responses in urethane-anesthetized auditory cortex. *Journal of neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 29, n. 34, p. 10600–10612, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 14.
- DEHGHANI, N. et al. Avalanche analysis from multielectrode ensemble recordings in cat, monkey, and human cerebral cortex during wakefulness and sleep. *Frontiers in physiology*, Frontiers, v. 3, p. 302, 2012. Citado 2 vezes nas páginas 27 e 28.
- DELUCA, A.; CORRAL, Á. Fitting and goodness-of-fit test of non-truncated and truncated power-law distributions. *Acta Geophysica*, Springer, v. 61, n. 6, p. 1351–1394, 2013. Citado na página 74.
- DICKMAN, R. et al. Paths to self-organized criticality. *Brazilian Journal of Physics*, SciELO Brasil, v. 30, n. 1, p. 27–41, 2000. Citado na página 23.
- DOROGOVTSEV, S. N.; GOLTSEV, A. V.; MENDES, J. F. Critical phenomena in complex networks. *Reviews of Modern Physics*, American Physical Society, v. 80, n. 4, p. 1275, 2008. Citado na página 23.
- DRINGENBERG, H. C.; VANDERWOLF, C. Neocortical activation: modulation by multiple pathways acting on central cholinergic and serotonergic systems. *Experimental Brain Research*, Springer, v. 116, n. 1, p. 160–174, 1997. Citado na página 18.
- ECKER, A. S. et al. Decorrelated neuronal firing in cortical microcircuits. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 327, n. 5965, p. 584–587, jan. 2010. Citado na página 17.
- FRIEDMAN, N. et al. Universal critical dynamics in high resolution neuronal avalanche data. *Physical Review Letters*, American Physical Society, v. 108, n. 20, p. 208102, 2012. Citado 7 vezes nas páginas 28, 29, 30, 53, 54, 58 e 59.
- GAUTAM, S. H. et al. Maximizing sensory dynamic range by tuning the cortical state to criticality. *PLoS computational biology*, Public Library of Science, v. 11, n. 12, p. e1004576, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 27.
- GERSTEIN, G. L.; PERKEL, D. H. Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 164, n. 3881, p. 828–830, 1969. Citado na página 16.
- GERVASONI, D. et al. Global forebrain dynamics predict rat behavioral states and their transitions. *Journal of Neuroscience*, Society Neuroscience, v. 24, n. 49, p. 11137–11147, 2004. Citado na página 13.

- GIREESH, E. D.; PLENZ, D. Neuronal avalanches organize as nested theta and beta/gamma-oscillations during development of cortical layer 2/3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 105, n. 21, p. 7576–7581, 2008. Citado na página 25.
- GUTENBERG, B. *Seismicity of the earth and associated phenomena*. [S.l.]: Read Books Ltd, 2013. Citado na página 21.
- HAHN, G. et al. Spontaneous cortical activity is transiently poised close to criticality. *PLoS computational biology*, Public Library of Science, v. 13, n. 5, p. e1005543, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 11, 28 e 46.
- HARRIS, K. D.; THIELE, A. Cortical state and attention. *Nature reviews neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 12, n. 9, p. 509, 2011. Citado 5 vezes nas páginas 10, 13, 14, 19 e 46.
- HARRIS, T. E. *The Theory of Branching Processes*. [S.l.]: Springer, 1963. Citado na página 25.
- HASSELMO, M. E. Neuromodulation and cortical function: modeling the physiological basis of behavior. *Behavioural brain research*, Elsevier, v. 67, n. 1, p. 1–27, 1995. Citado na página 65.
- 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. Citado na página 20.
- HONG, G.; LIEBER, C. M. Novel electrode technologies for neural recordings. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, p. 1, 2019. Citado na página 38.
- JOHNSON, N. et al. Pattern in escalations in insurgent and terrorist activity. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 333, n. 6038, p. 81–84, 2011. Citado na página 21.
- KINOUCHI, O. et al. Stochastic oscillations and dragon king avalanches in self-organized quasi-critical systems. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 9, n. 1, p. 3874, 2019. Citado na página 23.
- KINOUCHI, O.; COPELLI, M. Optimal dynamical range of excitable networks at criticality. *Nature physics*, Nature Publishing Group, v. 2, n. 5, p. 348, 2006. Citado 2 vezes nas páginas 25 e 26.
- KOHN, A. Visual adaptation: physiology, mechanisms, and functional benefits. *Journal of neurophysiology*, American Physiological Society, v. 97, n. 5, p. 3155–3164, 2007. Citado na página 18.
- KOHN, A.; SMITH, M. *Utah array extracellular recordings of spontaneous and visually evoked activity from anesthetized macaque primary visual cortex*. 2016. <<http://dx.doi.org/10.6080/K0NC5Z4X>>. Citado 3 vezes nas páginas 38, 49 e 58.
- LEVINA, A.; PRIESEMANN, V. Subsampling scaling. *Nature communications*, Nature Publishing Group, v. 8, p. 15140, 2017. Citado na página 28.

- LINKENKAER-HANSEN, K. et al. Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 21, n. 4, p. 1370–1377, 2001. Citado 3 vezes nas páginas 30, 61 e 62.
- LÜBECK, S. Universal scaling behavior of non-equilibrium phase transitions. *International Journal of Modern Physics B*, World Scientific, v. 18, n. 31n32, p. 3977–4118, 2004. Citado na página 22.
- MAHON, S. et al. Distinct patterns of striatal medium spiny neuron activity during the natural sleep–wake cycle. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 26, n. 48, p. 12587–12595, 2006. Citado na página 15.
- MARSHALL, N. et al. Analysis of power laws, shape collapses, and neural complexity: new techniques and matlab support via the ncc toolbox. *Frontiers in Physiology*, Frontiers, v. 7, p. 250, 2016. Citado 2 vezes nas páginas 55 e 74.
- MAZZONI, A. et al. On the dynamics of the spontaneous activity in neuronal networks. *PLoS ONE*, Public Library of Science, v. 2, n. 5, p. e439, 2007. Citado na página 27.
- METHERATE, R.; COX, C. L.; ASHE, J. H. Cellular bases of neocortical activation: modulation of neural oscillations by the nucleus basalis and endogenous acetylcholine. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 12, n. 12, p. 4701–4711, 1992. Citado 2 vezes nas páginas 10 e 19.
- MILLER, G. A.; NEWMAN, E.; FRIEDMAN, E. Some effects of intermittent silence. *American Journal of Psychology*, v. 70, n. 2, p. 311–314, 1957. Citado na página 21.
- MOCHOL, G. et al. Stochastic transitions into silence cause noise correlations in cortical circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 112, n. 11, p. 3529–3534, 2015. Citado 3 vezes nas páginas 18, 46 e 47.
- MORUZZI, G.; MAGOUN, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, Elsevier, v. 1, n. 1-4, p. 455–473, 1949. Citado na página 10.
- MUÑOZ, M. A. Colloquium: Criticality and dynamical scaling in living systems. *Reviews of Modern Physics*, American Physical Society, v. 90, n. 3, p. 031001, 2018. Citado 2 vezes nas páginas 11 e 20.
- NEWMAN, M. E. Power laws, pareto distributions and zipf's law. *Contemporary physics*, Taylor & Francis, v. 46, n. 5, p. 323–351, 2005. Citado 2 vezes nas páginas 21 e 22.
- NUR, T. et al. Probing spatial inhomogeneity of cholinergic changes in cortical state in rat. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 9, n. 1, p. 9387, 2019. Citado na página 18.
- PALVA, J. M. et al. Neuronal long-range temporal correlations and avalanche dynamics are correlated with behavioral scaling laws. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 110, n. 9, p. 3585–3590, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 62.
- PAXINOS, G. *The rat nervous system*. [S.l.]: Elsevier Academic Press, 2004. Citado na página 35.

PENG, C. K. et al. Mosaic organization of DNA nucleotides. *Physical review e*, American Physical Society, v. 49, n. 2, p. 1685, 1994. Citado 2 vezes nas páginas 30 e 62.

PENG, C. K. et al. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, AIP, v. 5, n. 1, p. 82–87, 1995. Citado 3 vezes nas páginas 43, 44 e 61.

PETERMANN, T. et al. Spontaneous cortical activity in awake monkeys composed of neuronal avalanches. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 106, n. 37, p. 15921–15926, 2009. Citado na página 25.

PICCIOTTO, M. R.; HIGLEY, M. J.; MINEUR, Y. S. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*, Elsevier, v. 76, n. 1, p. 116–129, 2012. Citado na página 18.

PIKOVSKY, A.; ROSENBLUM, M.; KURTHS, J. *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001. Citado na página 65.

POIL, S.-S. et al. Critical-state dynamics of avalanches and oscillations jointly emerge from balanced excitation/inhibition in neuronal networks. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 32, n. 29, p. 9817–23, 2012. Citado 3 vezes nas páginas 11, 30 e 31.

PORTA, L. D.; COPELLI, M. Modeling neuronal avalanches and long-range temporal correlations at the emergence of collective oscillations: Continuously varying exponents mimic m/eeg results. *PLOS Computational Biology*, Public Library of Science, v. 15, n. 4, p. e1006924, 2019. Citado 3 vezes nas páginas 30, 32 e 64.

POULET, J. F. A.; CROCHET, S. The cortical states of wakefulness. *Frontiers in Systems Neuroscience*, v. 12, p. 64, 2019. ISSN 1662-5137. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2018.00064>>. Citado na página 18.

PRIESEMANN, V.; MUNK, M. H. J.; WIBRAL, M. Subsampling effects in neuronal avalanche distributions recorded in vivo. *BMC neuroscience*, BioMed Central, v. 10, n. 1, p. 40, 2009. Citado na página 28.

RENART, A. et al. The asynchronous state in cortical circuits. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 327, n. 5965, p. 587–590, 2010. Citado 6 vezes nas páginas 14, 15, 17, 18, 41 e 45.

REYES, A. D. Synchrony-dependent propagation of firing rate in iteratively constructed networks in vitro. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 6, n. 6, p. 593, 2003. Citado na página 17.

RIBEIRO, T. L. et al. Spike avalanches exhibit universal dynamics across the sleep-wake cycle. *PloS one*, Public Library of Science, v. 5, n. 11, p. e14129, 2010. Citado 5 vezes nas páginas 11, 27, 28, 41 e 46.

RIBEIRO, T. L. et al. Undersampled critical branching processes on small-world and random networks fail to reproduce the statistics of spike avalanches. *PloS one*, Public Library of Science, v. 9, n. 4, p. e94992, 2014. Citado na página 28.

- ROŠ, H. et al. Neocortical networks entrain neuronal circuits in cerebellar cortex. *Journal of Neuroscience*, Soc Neuroscience, v. 29, n. 33, p. 10309–10320, 2009. Citado na página 15.
- ROSSANT, C. et al. Spike sorting for large, dense electrode arrays. *Nature neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 19, n. 4, p. 634, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 38, 39 e 40.
- SENZAI, Y.; FERNANDEZ-RUIZ, A.; BUZSÁKI, G. Layer-specific physiological features and interlaminar interactions in the primary visual cortex of the mouse. *Neuron*, Elsevier, v. 101, n. 3, p. 500–513, 2019. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 52.
- SETHNA, J. P.; DAHMEN, K. A.; MYERS, C. R. Crackling noise. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 410, n. 6825, p. 242–250, 2001. Citado 3 vezes nas páginas 28, 29 e 54.
- SHADLEN, M. N.; NEWSOME, W. T. The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 18, n. 10, p. 3870–3896, 1998. Citado na página 44.
- SHEW, W. et al. Neuronal avalanches imply maximum dynamic range in cortical networks at criticality. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 29, n. 49, p. 15595–15600, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 26 e 27.
- SHEW, W. L. et al. Adaptation to sensory input tunes visual cortex to criticality. *Nature Physics*, Nature Publishing Group, v. 11, n. 8, p. 659, 2015. Citado 2 vezes nas páginas 58 e 59.
- SHU, Y.; HASENSTAUB, A.; MCCORMICK, D. A. Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature*, Nature Publishing Group, v. 423, n. 6937, p. 288, 2003. Citado na página 18.
- SLÉZIA, A. et al. Phase advancement and nucleus-specific timing of thalamocortical activity during slow cortical oscillation. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 31, n. 2, p. 607–617, 2011. Citado na página 15.
- STAUFFER, D.; AHARONY, A. *Introduction to percolation theory*. [S.l.]: Taylor & Francis, 2018. Citado na página 11.
- STERIADE, M.; NUNEZ, A.; AMZICA, F. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: Depolarizing and hyperpolarizing components. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 13, p. 3252–3265, 1993. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 41.
- STERIADE, M. M.; MCCARLEY, R. W. *Brainstem control of wakefulness and sleep*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2013. Citado na página 13.
- STUMPF, M. P.; PORTER, M. A. Critical truths about power laws. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 335, n. 6069, p. 665–666, 2012. Citado na página 21.
- TOUBOUL, J.; DESTEXHE, A. Can power-law scaling and neuronal avalanches arise from stochastic dynamics? *PloS one*, Public Library of Science, v. 5, n. 2, p. e8982, 2010. Citado na página 28.

TOUBOUL, J.; DESTEXHE, A. Power-law statistics and universal scaling in the absence of criticality. *Physical Review E*, American Physical Society, v. 95, p. 012413, 2017. Citado 6 vezes nas páginas 30, 31, 54, 58, 64 e 65.

VASCONCELOS, N. A. P. de et al. Coupled variability in primary sensory areas and the hippocampus during spontaneous activity. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 7, p. 46077, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 16, 34 e 45.

WEST, G. B.; BROWN, J. H.; ENQUIST, B. J. A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 276, n. 5309, p. 122–126, 1997. Citado na página 21.

YANG, H. et al. Maximal variability of phase synchrony in cortical networks with neuronal avalanches. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 32, n. 3, p. 1061–1072, 2012. Citado na página 30.

ZHIGALOV, A. et al. Relationship of fast- and slow-timescale neuronal dynamics in human meg and seeg. *Journal of Neuroscience*, Society for Neuroscience, v. 35, n. 13, p. 5385–5396, 2015. Citado na página 31.

APÊNDICE A – ESTIMANDO PARÂMETROS

A.1 Estimativa por máxima verossimilhança

Análise de dados é uma componente fundamental em um estudo experimental. Ao observar um fenômeno e coletar dados, uma das questões que seguem é a busca por um modelo estatístico que reproduza aquele conjunto de amostras. Estimativa por máxima verossimilhança (maximum-likelihood estimation-MLE) responde a essa questão buscando o conjunto de parâmetros para os quais um determinado modelo estatístico melhor reproduza o espaço amostral. Importante notar, o método não fornece o melhor modelo. Dado um certo modelo, ele apresenta os parâmetros que tornam aquele modelo mais plausível.

Partindo para a formalidade, suponha a seguinte coleção de N amostras x_1, x_2, \dots, x_N , denotadas pela variável aleatória X . Considere ainda a distribuição de probabilidade $f(x)$ parametrizada por θ . Definimos a função *likelihood* $L(\theta)$ como a densidade de probabilidade conjunta (ou função massa de probabilidade conjunta, para amostras discretas) calculada em x_1, x_2, \dots, x_N

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^N f(x_i | \theta). \quad (\text{A.1})$$

Note que essa suposição requer que as amostras sejam independentes. Aqui fica claro, para um conjunto fixo de amostras, a variação no espaço de parâmetros. Dada a conveniência, usualmente trabalha-se com o logaritmo da função *likelihood*

$$l(\theta) \equiv \log L(\theta) = \sum_{i=1}^N \log f(x_i | \theta). \quad (\text{A.2})$$

Assim, a estimativa por máxima verossimilhança para o parâmetro θ , como função do espaço amostral, é exatamente o valor de θ que maximiza $l(\theta)$. Denotamos esse valor por $\hat{\theta}$

$$\hat{\theta} = \arg \max_{\theta} l(\theta). \quad (\text{A.3})$$

$\arg \max$ refere-se ao argumento de l , para a qual é maximizada. A seguir, partindo da Eq. A.2, calculamos a função *likelihood* para dois modelos estatísticos usados no decorrer da tese, Lei de Potência e Log-normal.

A.1.1 Modelo Lei de Potência

Uma distribuição do tipo Lei de Potência truncada para dados discretos é dada pela seguinte equação (DELUCA; CORRAL, 2013; MARSHALL et al., 2016):

$$f(x) = \frac{1}{\sum_{x=x_{min}}^{x_{max}} \left(\frac{1}{x}\right)^\alpha} \left(\frac{1}{x}\right)^\alpha, \quad (\text{A.4})$$

x_{min} e x_{max} correspondem, respectivamente, aos limites para os quais um ajuste do tipo lei de potência é imposto. A seguir, encontramos α a partir da aplicação das equações A.2 e A.3

$$\begin{aligned} l(\alpha) &\equiv \log L(\alpha) = \sum_{i=1}^N \log f(x_i) \\ &= -N \log \left(\sum_{x=x_{min}}^{x_{max}} \left(\frac{1}{x}\right)^\alpha \right) - \alpha \sum_{i=1}^N \log(x_i) \end{aligned} \quad (\text{A.5})$$

A.1.2 Modelo Log-normal

A distribuição log-normal é dada por

$$f(x | \mu, \sigma^2) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{e\left(-\frac{(\ln(x)-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)}{x}, \quad (\text{A.6})$$

logo, aplicando-se a Eq. A.2, temos

$$l(\mu, \sigma^2 | x) = -\frac{n}{2} \ln(2\pi\sigma^2) - \sum_{i=1}^N \ln x_i - \frac{\sum_{i=1}^N (\ln(x_i) - \mu)^2}{2\sigma^2}. \quad (\text{A.7})$$

Agora, encontramos os valores de σ e μ que maximizam a função l , calculando o seu gradiente e igualando a 0. Após alguns cálculos, obtemos:

$$\mu = \frac{\sum_{i=1}^N \ln(x_i)}{N} \quad (\text{A.8})$$

$$\sigma^2 = \frac{\sum_{i=1}^N \left(\ln(x_i) - \frac{\sum_{i=1}^N \ln(x_i)}{N} \right)^2}{N}. \quad (\text{A.9})$$