

Modelos de redes de neurônios para o neocórtex e fenômenos emergentes observados

Models of neocortical neuronal networks and observed emergent phenomena

Renan O. Shimoura¹, Rodrigo F. O. Pena², Nilton L. Kamiji¹,
Vinícius Lima³, Antonio C. Roque^{*1}

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Departamento de Física, Laboratório de Sistemas Neurais, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²New Jersey Institute of Technology and Rutgers University, Federated Department of Biological Sciences, Newark, USA.

³Université de Aix-Marseille, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marselha, França.

Recebido em 23 de outubro de 2020. Revisado em 25 de novembro de 2020. Aceito em 27 de novembro de 2020.

O córtex cerebral apresenta padrões específicos de atividade espontânea produzidos endogenamente. Esses estados são caracterizados com relação ao grau de sincronia da atividade coletiva dos neurônios e ao nível de irregularidade dos disparos de potenciais de ação dos neurônios individuais. Um problema colocado à neurociência teórica é como modelar a emergência de estados espontâneos síncronos e assíncronos a partir de uma mesma rede de neurônios de disparos. Neste artigo, três modelos que oferecem solução para esse problema são revistos. Os modelos utilizam neurônios de disparo da classe conhecida como integra-e-dispara e consideram diferentes estruturas de rede e dinâmicas sinápticas. Mecanismos adotados pelos modelos, como balanço entre excitação e inibição e adaptação dependente dos disparos, são discutidos e contextualizados. Em paralelo, este artigo apresenta alguns conceitos utilizados na modelagem de neurônios e sinapses, oferecendo uma rápida introdução à neurociência teórica.

Palavras-chave: Neocórtex, Atividade cerebral espontânea, Neurônios integra-e-dispara, Redes de neurônios de disparo, Estados corticais sincronizado e dessincronizado.

The cerebral cortex displays specific patterns of spontaneous activity produced endogenously. These states are characterized with respect to the degree of synchrony of the collective neuronal activity and the level of irregularity of action potential spikes of individual neurons. A problem posed to theoretical neuroscience is how to model the emergence of synchronous and asynchronous spontaneous states from the same network of spiking neurons. In this article, three models that offer solutions to this problem are reviewed. The models use spiking neurons of the class known as integrate-and-fire and consider different network structures and synaptic dynamics. Mechanisms adopted by the models, like balance between excitation and inhibition and spiking-dependent adaptation, are discussed and contextualized. In parallel, this article presents some concepts utilized in the modelling of neurons and synapses, offering a quick introduction to theoretical neuroscience.

Keywords: Neocortex, Spontaneous brain activity, Integrate-and-fire neurons, Spiking neural networks, Synchronized and desynchronized cortical states.

1. Introdução

O cérebro é um dos sistemas mais complexos de todo o universo conhecido. Formado por 86 bilhões de neurônios e pesando cerca de 1,5 kg, o cérebro é responsável por nossas sensações, emoções, raciocínio, linguagem e consciência. De todas as estruturas cerebrais, aquela considerada a mais complexa e responsável por boa parte das funções cognitivas do cérebro é o neocórtex. O neocórtex é assim chamado para diferenciá-lo das outras partes do córtex¹, o arquicórtex (hipocampo)

e o paleocórtex (córtex olfatório e outras estruturas relacionadas com olfação), que são filogeneticamente mais antigas [1, 2]. A principal diferença estrutural entre elas é que os neurônios e axônios do neocórtex estão arranjados em seis camadas enquanto que os do arquicórtex e paleocórtex estão arranjados em três ou quatro camadas [3]. Há também evidências de que os neurônios do neocórtex estão organizados funcionalmente em colunas [4, 5].

* Endereço de correspondência: antonior@usp.br

¹ Etimologicamente, a palavra *córtex* vem do latim para indicar o revestimento externo ou casca das árvores. As estruturas cerebrais

denominadas “córtex” têm o aspecto de uma casca de matéria cinzenta, formada basicamente por corpos celulares, que recobre a matéria branca, constituída basicamente por axônios.

O neocórtex recobre o encéfalo e em primatas sua área superficial é tão grande que ele forma dobras para caber na caixa craniana. Essa extensa área pode ser funcionalmente subdividida em três tipos de regiões: sensoriais, que recebem entradas vindas dos receptores sensoriais espalhados pelo corpo; motoras, que enviam estímulos motores aos órgãos efetores; e de associação, que integram informação de áreas sensoriais e motoras e se relacionam com funções cognitivas complexas [6]. As áreas neocorticais diferem entre si em termos das densidades e tipos de células em cada uma das seis camadas, mas um fato notável é que essencialmente o mesmo padrão de conexões entre os neurônios das seis camadas se repete de forma estereotipada por todo o neocórtex [1, 2]. Isso levou ao conceito de “microcircuito cortical canônico”, que seria um esquema geral de conectividade interlaminar usado por todo o neocórtex [7].

Uma das melhores maneiras de estudar a atividade elétrica do neocórtex e sua dinâmica é considerar situações em que o sistema está isolado de estímulos externos. A atividade gerada pelo neocórtex nessas condições é chamada de atividade *espontânea*. Ela é medida em (i) preparações *in vitro* de fatias de tecido neocortical [15–18]; (ii) culturas *in vitro* de circuitos neocorticais [19, 20]; e (iii) preparações *in vivo* de placas (*slabs*) corticais [21, 22]. Considera-se também como atividade espontânea aquela produzida pelos neurônios neocorticais quando o sujeito está essencialmente desconectado do mundo exterior, como no sono de ondas lentas e na anestesia [23].

Até poucos anos atrás, a atividade cortical espontânea costumava ser tratada como “ruído” pelos neurocientistas, que estavam mais interessados na chamada atividade evocada por estímulos externos. Porém, evidências experimentais recentes têm mostrado que a atividade gerada intrinsecamente pelo neocórtex possui rica estrutura espaço-temporal que interage e modula a resposta do cérebro aos estímulos do ambiente [8–11]. Há também evidências que sugerem que a atividade cortical espontânea determina o momento de tomada de decisão em situações de decisão não-motivada [12]².

Estudos eletrofisiológicos com as diferentes preparações mencionadas acima revelam que a atividade neocortical espontânea possui essencialmente as mesmas características básicas [14–18, 23]: oscilações lentas e de alta amplitude da atividade coletiva da rede, consistindo de períodos de alta atividade (denominados estados “up”) intercalados com períodos de atividade muito baixa (denominados estados “down”). Durante os estados up, os neurônios tendem a estar “despolarizados”, isto é, a média dos seus potenciais de membrana fica acima do valor de repouso, próximo ao limiar de disparo; já nos estados down os neurônios tendem a estar “hiperpolarizados”, ou seja, a média dos seus potenciais

de membrana fica abaixo do valor de repouso [14, 24, 25]. Em contraste, em estados de vigília a atividade coletiva é assíncrona e de baixa amplitude e o potencial de membrana dos neurônios flutua de maneira irregular em torno do valor de equilíbrio [26]. Esses dois modos de operação costumam ser chamados de estados “sincronizado” e “dessincronizado” [27].

Conjectura-se que a atividade assíncrona característica dos estados de vigília reflita a disponibilidade de um repertório maior e mais diversificado de padrões neurais, possibilitando a existência de ricos estados de consciência, enquanto que o repertório reduzido de padrões neurais durante regimes de atividade coletiva síncrona cerceia ou restringe a consciência [28–30].

Essas evidências experimentais despertam, entre outras, duas perguntas [31–36]: (i) Como o mesmo conjunto de neurônios pode gerar um padrão de atividade populacional oscilatório (estado sincronizado) e um padrão de atividade populacional aproximadamente constante (estado dessincronizado)? (ii) quais são os mecanismos responsáveis pelos estados despolarizado e hiperpolarizado dos neurônios individuais durante o regime sincronizado?

A hipótese mais aceita para explicar a origem de estados síncronos e assíncronos em uma mesma rede neuronal é a de que esses estados dependem da força relativa entre as sinapses inibitórias e excitatórias dos neurônios da rede [37–41]. Modelos de rede baseados no chamado neurônio “integra-e-dispara com vazamento” (LIF, da sigla em inglês para *leaky integrate-and-fire*) [42] mostram que no estado “balanceado”, em que a força das sinapses inibitórias é aproximadamente quatro vezes maior que a das sinapses excitatórias (pois há aproximadamente quatro vezes mais neurônios excitatórios no neocórtex que neurônios inibitórios), a atividade da rede se parece com a do estado cortical dessincronizado. Na ausência desse balanço, o comportamento da rede é similar ao do estado cortical sincronizado [43–51].

Modelos que utilizam, ao invés do neurônio LIF, neurônios de tipo integra-e-dispara não-lineares com uma variável adaptativa, como os modelos de Izhikevich [52, 53] e AdEx [42, 54], são capazes de capturar o fenômeno de alternância espontânea entre estados up e down [55–58]. Isso sugere que não é apenas o balanço entre excitação e inibição que é responsável pela emergência dos estados corticais, mas também a dinâmica intrínseca dos neurônios que compõem a rede.

Neste artigo, ilustraremos a emergência de estados espontâneos sincronizados e dessincronizados em dois modelos de rede neuronal baseados no neurônio LIF – o modelo de Brunel [43], que usa uma arquitetura aleatória, e o modelo de Potjans-Diesmann [51], que usa uma arquitetura *data-driven* que implementa a conectividade do microcircuito cortical canônico. Posteriormente, ilustraremos a emergência de estados espontâneos up e down em uma rede aleatória composta por neurônios de Izhikevich [58].

² Essas evidências inserem-se no debate científico-filosófico a respeito do “livre-arbítrio” [13].

2. Neurônios integra-e-dispara

Os modelos de neurônios da classe denominada integra-e-dispara são os modelos de neurônio de disparo³ mais simples utilizados em neurociência teórica. Esses modelos não levam em conta os mecanismos iônicos responsáveis pela geração de um potencial de ação (eles não são modelos *explícitos* [60]), mas consideram que um potencial de ação é gerado quando a variável que descreve a voltagem de membrana ultrapassa um valor de voltagem pré-determinado. Instantaneamente após isso, a voltagem é reiniciada em um valor também pré-determinado.

O primeiro modelo de tipo integra-e-dispara foi proposto por Lapicque em 1907 [61], embora ele não tenha usado este nome para seu modelo. O nome “integra-e-dispara” foi dado por Knight em 1972 [62] e, a partir da década de 1990, houve um forte crescimento no uso de modelos desse tipo em neurociência computacional [63].

2.1. Neurônio integra-e-dispara com vazamento

A equação que descreve a dinâmica do modelo LIF enquanto a voltagem de membrana está abaixo do limiar de disparo é

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -V + E + RI(t), \quad (1)$$

onde τ_m é a constante de tempo da membrana, $V(t)$ é a voltagem de membrana, E é a voltagem de membrana de equilíbrio, R é a resistência de membrana, por onde corrente pode vazar através da membrana (daí o nome do modelo), e $I(t)$ é a corrente de entrada recebida pelo neurônio, que inclui tanto as correntes sinápticas vindas dos outros neurônios da rede como possíveis correntes externas vindas de outras fontes.

Quando a voltagem de membrana cruza o limiar de disparo V_L , considera-se que um potencial de ação é emitido e a voltagem de membrana é instantaneamente reiniciada para a voltagem de reinício V_r . A partir daí, a voltagem de membrana volta a variar de acordo com (1).

Opcionalmente, pode-se adicionar um período refratário τ_{ref} ,

$$V(t) = V_r \quad \text{para} \quad t_i < t < t_i + \tau_{\text{ref}},$$

onde t_i indica o instante do i -ésimo disparo do neurônio. Essa imposição implica que o valor de V fica fixado em V_r por um tempo τ_{ref} após um disparo e só depois disso é que $V(t)$ pode começar a variar novamente.

2.2. Neurônio de Izhikevich

O modelo de Izhikevich [52, 53] é um modelo de tipo integra-e-dispara não-linear – onde a não-linearidade

³ Utiliza-se o termo “neurônio de disparo” (*spiking neuron*) para diferenciar de outra classe popular de modelos de neurônios cuja variável dinâmica não é a voltagem de membrana, mas a taxa de disparos de potenciais de ação (*firing-rate neuron*). Para maiores detalhes, ver, por exemplo, [59].

é quadrática – com uma segunda variável dinâmica, chamada de variável de recuperação. Ele normalmente é escrito na forma adimensional,

$$\begin{cases} \dot{v} = 0,04v^2 + 5v + 140 - u + I(t) \\ \dot{u} = a(bv - u), \end{cases} \quad (2)$$

onde $v(t)$ representa a voltagem de membrana, $u(t)$ é a variável de recuperação e $I(t)$ é a corrente de entrada. Quando $v(t)$ atinge o valor de pico v_{pico} , as variáveis $v(t)$ e $u(t)$ são instantaneamente atualizadas da seguinte maneira:

$$\begin{cases} v(t) \rightarrow c, \\ u(t) \rightarrow u(t) + d. \end{cases} \quad (3)$$

Os parâmetros fixos na primeira das equações (2) foram ajustados por Izhikevich para que, dependendo da combinação dos valores dos quatro parâmetros livres (a, b, c, d), o modelo reproduza a maioria dos padrões de disparo observados em neurônios corticais [52, 53]. O ajuste foi feito de tal forma que os valores de $v(t)$ correspondem a voltagens dadas em milivolts (mV) quando a variável t corresponde ao tempo medido em milissegundos (ms). O valor de v_{pico} corresponde ao pico do potencial de ação e normalmente usa-se o valor $v_{\text{pico}} = 30$ mV.

Neste artigo (ver Seção 5 abaixo), serão considerados modelos de Izhikevich que reproduzem os padrões de disparo de neurônios das seguintes classes eletrofisiológicas [64, 65]: neurônios de disparos regulares (RS, do inglês *regular spiking*), neurônios *chattering* (CH), neurônios de disparos rápidos (FS, do inglês *fast spiking*) e neurônios de baixo limiar de disparo (LTS, do inglês *low threshold spiking*). Os neurônios RS e CH são excitatórios e os neurônios FS e LTS são inibitórios. Exemplos dos padrões de disparo desses quatro tipos de neurônio em resposta a uma corrente externa constante são dados na Figura 1.

2.3. Modelos de sinapses

A corrente $I(t)$ que aparece nas equações (1) e (2) representa as correntes sinápticas recebidas pelo neurônio. Essas sinapses podem ser tanto as sinapses feitas no neurônio pelos demais neurônios da rede ou as sinapses feitas no neurônio por neurônios neocorticais externos à rede e não descritos explicitamente no modelo (ruído neocortical de fundo). Como o ruído de fundo é supostamente originado da rede neocortical, considera-se que a atividade produzida por ele na rede modelada também faz parte da atividade espontânea da rede.

Há duas maneiras de modelar a corrente sináptica $I(t)$ no caso de neurônios de tipo integra-e-dispara: (i) baseada em corrente (CUBA, do inglês *current based*) e (ii) baseada em condutância (COBA, do inglês *conductance based*). Na modelagem CUBA, cada disparo de um neurônio j que faz uma sinapse em um neurônio

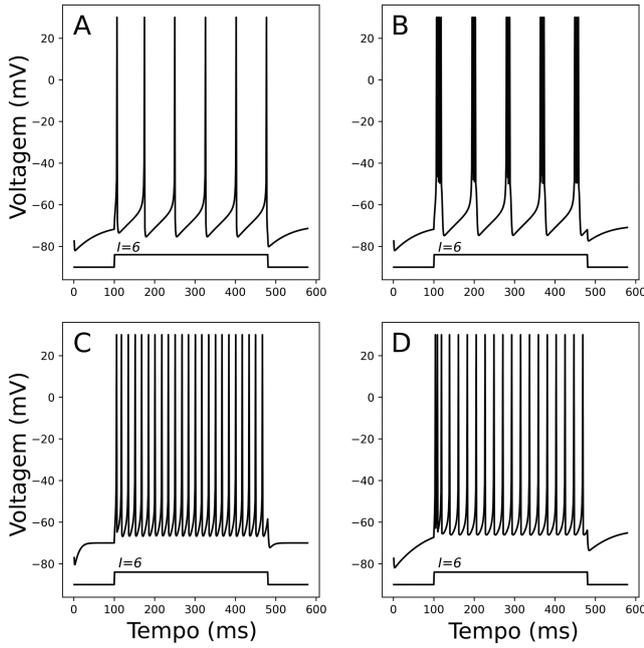


Figura 1: Padrões de disparo de quatro tipos de neurônios reproduzidos pelo modelo de Izhikevich. A Neurônio RS. **B** Neurônio CH. **C** Neurônio FS. **D** Neurônio LTS. Nos quatro gráficos os neurônios receberam uma corrente de entrada constante $I = 6$ entre 100 ms e 480 ms, como indicado abaixo de cada painel.

i (os neurônios i e j são chamados, respectivamente, de pós-sináptico e pré-sináptico) gera um pulso de corrente sináptica no neurônio i dado por,

$$I_i(t) = \sum_j w_{ij} \sum_k z_{ij}(t - t_j^k - D_{ij}), \quad (4)$$

onde w_{ij} é a amplitude do pulso de corrente pós-sináptica (chamada de peso da sinapse feita pelo neurônio j no neurônio i), $z(t)$ é uma função de amplitude unitária que descreve a forma do pulso de corrente gerado pelo disparo do neurônio j no neurônio i , t_j^k é o instante do k -ésimo disparo do neurônio j e D_{ij} é o atraso na transmissão sináptica entre o neurônio j e o neurônio i (atraso sináptico).

Na modelagem baseada em condutância, cada disparo de um neurônio pré-sináptico j gera um pulso na condutância sináptica do neurônio i . O modelo é descrito pela equação,

$$I_i(t) = \sum_j w_{ij} \sum_k g_{ij}(t - t_j^k - D_{ij})(V_i(t) - E_{ij}), \quad (5)$$

onde w_{ij} é agora a amplitude do pulso de condutância (um parâmetro com dimensão de condutância também chamado peso sináptico), $g_{ij}(t)$ é uma função de amplitude unitária que descreve a forma do pulso de condutância da sinapse feita pelo neurônio j no neurônio i , t_j^k e D_{ij} têm o mesmo significado que em (4) e E_{ij} é a voltagem de reversão da corrente sináptica correspondente.

Em geral, considera-se que todas as sinapses excitatórias e inibitórias têm, respectivamente, os mesmos pesos, w^{ex} e w^{in} , as mesmas curvas pré-definidas de evolução temporal dos pulsos de corrente, $z^{\text{ex}}(t)$ e $z^{\text{in}}(t)$, ou de condutância sináptica, $g^{\text{ex}}(t)$ e $g^{\text{in}}(t)$ e, no caso COBA, as mesmas voltagens de reversão, E^{ex} e E^{in} .

3. Modelo de Brunel

O modelo de Brunel [43] foi o primeiro modelo de rede de neurônios de disparo a permitir a caracterização do diagrama de fase para a atividade espontânea da rede, mostrando como o comportamento dinâmico do sistema depende dos parâmetros do modelo.

O modelo é composto por N neurônios, dos quais $N_E = 0,8N$ são excitatórios e $N_I = 0,2N$ são inibitórios. A razão 4:1 entre neurônios excitatórios e inibitórios é baseada em estimativas experimentais para o neocórtex [2]. Os neurônios são do tipo LIF, descritos pela equação (1) com $\tau_m = 20$ ms e $E = 0$ mV. O limiar de disparo é $V_L = 20$ mV e a voltagem de reinício é $V_r = 10$ mV. Após um disparo e o reinício de V , a voltagem permanece fixada em V_r pelo período refratário $\tau_{\text{ref}} = 0,5$ ms. A corrente sináptica é do tipo CUBA (equação (4)) com o pulso de corrente $z(t)$ dado por uma função delta: $z(t) = \tau_m \delta(t)$, onde a constante de tempo τ_m é incluída para tornar a equação dimensionalmente correta, pois a função $\delta(t)$ tem dimensão de t^{-1} . Na equação (4), a resistência R é incorporada à corrente $I(t)$, de maneira que o peso sináptico w_{ij} corresponde à amplitude do pulso instantâneo de voltagem pós-sináptica (com unidades de mV).

Cada neurônio recebe o mesmo número C de conexões, escolhidas aleatoriamente, dos outros neurônios da rede, onde C é muito menor que o número total de neurônios N , de maneira que a conectividade é esparsa. Esse número de conexões é dado por $C = C_E + C_I$ com $C_E = 4C_I$ por causa da proporção entre neurônios excitatórios e inibitórios na rede. Cada neurônio também recebe $C_{\text{ext}} = C_E$ conexões excitatórias de neurônios externos à rede. Todas as sinapses excitatórias têm o mesmo peso, $w_{ij}^{\text{ex}} = J > 0$, e todas as sinapses inibitórias têm o mesmo peso $w_{ij}^{\text{in}} = -gJ$, onde g é a força relativa de uma sinapse inibitória em comparação com uma sinapse excitatória.

O parâmetro g mede o chamado balanço entre excitação e inibição na rede. A entrada sináptica média recebida por um neurônio dos demais neurônios da rede pode ser estimada como

$$\bar{I}_{\text{sin}} \approx JC_E \nu_{\text{ex}} - gJC_I \nu_{\text{in}}, \quad (6)$$

onde ν_{ex} e ν_{in} são as frequências de disparos médias das populações de neurônios excitatórios e inibitórios da rede, respectivamente. Assumindo que essas frequências são iguais, a entrada sináptica média se anula quando $g = C_E/C_I = 4$, pois o número de neurônios excitatórios na rede é 4 vezes maior que o número de neurônios

inibitórios. O caso em que $g = 4$ é chamado de estado balanceado [37, 38, 66]. Os casos em que $g < 4$ e $g > 4$ são chamados de “dominado pela excitação” e “dominado pela inibição”, respectivamente.

As sinapses feitas pelos neurônios externos à rede são ativadas por processos de Poisson independentes com taxa ν_{ext} . A frequência das sinapses externas é comparada com a frequência mínima média de estimulação do neurônio LIF isolado para que sua voltagem atinja o limiar de disparo, isto é, a frequência tal para que a soma de todas as despolarizações recebidas no tempo τ_m iguale o limiar de disparo: $\nu_L = V_L / C_E J \tau$.

Os padrões de atividade espontânea exibidos pelo modelo de Brunel podem ser caracterizados em termos de dois parâmetros, ν_{ext}/ν_L e g , e do tipo de distribuição dos valores dos atrasos sinápticos D . Em seu estudo original, Brunel classificou esses padrões de atividade em quatro comportamentos distintos [43]:

- Estado assíncrono irregular (AI): a atividade global da rede possui fraco comportamento oscilatório, podendo ser vista como estacionária com pequenas flutuações, e os disparos dos neurônios individuais são fortemente irregulares e de baixa frequência. Esse estado ocorre quando a inibição domina a

excitação ($g > 4$) e a frequência externa tem valores na faixa $1 < \nu_{\text{ext}}/\nu_L \lesssim 3$.

- Estado assíncrono regular (AR): a atividade global da rede é estacionária com pequenas flutuações, como no caso AI, mas os disparos individuais dos neurônios são quase regulares. Esse estado ocorre quando a excitação domina a inibição ($g < 4$) e a distribuição dos atrasos sinápticos é uniforme.
- Estado síncrono irregular (SI): a atividade global da rede é oscilatória e os disparos individuais dos neurônios são fortemente irregulares. Esse estado ocorre quando a inibição domina a excitação ($g > 4$) e a frequência externa é baixa ($\nu_{\text{ext}}/\nu_L \approx 1$) ou alta ($\nu_{\text{ext}}/\nu_L > 3$).
- Estado síncrono regular (SR): os neurônios se comportam como osciladores, disparando de forma quase perfeitamente síncrona, de maneira que a atividade global da rede acompanha as oscilações dos neurônios. Esse estado ocorre quando a excitação domina a inibição ($g < 4$) e a distribuição dos atrasos sinápticos possui um pico pronunciado.

Esses quatro comportamentos estão ilustrados na Figura 2. Existe um quinto comportamento (não mostrado) que ocorre quando a frequência das entradas

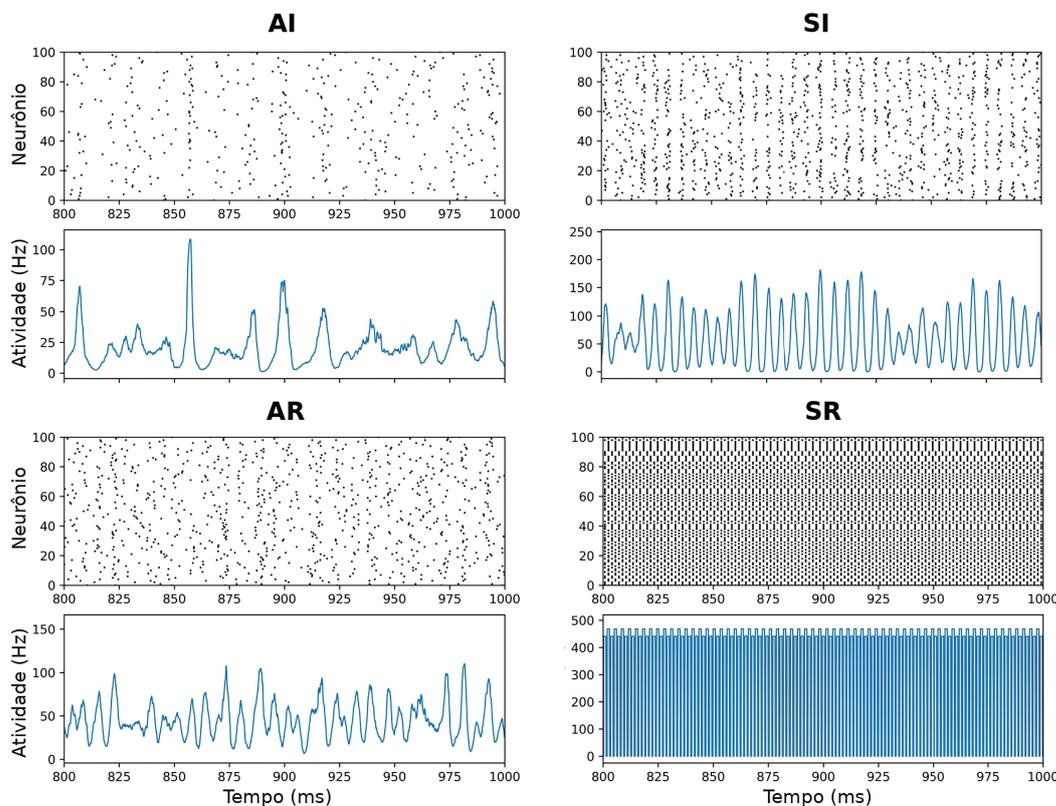


Figura 2: Estados de atividade espontânea do modelo de Brunel. As simulações para gerar os gráficos da figura foram para $N_E = 10.000$, $N_I = 2.500$, $C_E = 1.000$, $C_I = 250$ e $J = 0,1$ mV. Em cada um dos 4 painéis estão mostrados os instantes dos disparos (indicados por pontos) de 100 neurônios escolhidos aleatoriamente (gráfico de cima) e a frequência de disparos instantânea da rede, calculada a intervalos de tempo de 0,1 ms (gráfico de baixo). Da esquerda para a direita, no sentido anti-horário, estão mostrados exemplos dos estados AI ($g = 4,5, \nu_{\text{ext}} = 12,0$ Hz), AR ($g = 5,0, \nu_{\text{ext}} = 23,0$ Hz), SI ($g = 6,0, \nu_{\text{ext}} = 40,0$ Hz) e SR ($g = 3,0, \nu_{\text{ext}} = 20,0$ Hz).

externas é muito baixa ($\nu_{\text{ext}}/\nu_L \approx 0,8$). Neste caso, independentemente de g a atividade espontânea da rede possui frequência de disparos quase nula (estado quiescente).

4. Modelo de Potjans-Diesmann

Dentre os modelos para o neocórtex baseados em neurônios integra-e-dispara, o mais completo e detalhado em termos de reproduzir a conectividade do microcircuito canônico é o modelo de Potjans-Diesmann [51]. O modelo contém 77.169 neurônios excitatórios e inibitórios distribuídos por quatro camadas (L2/3, L4, L5 e L6) dentro de uma coluna com 1 mm^2 de área superficial. Portanto, o modelo possui oito populações de neurônios, indicadas por: L2/3e, L2/3i, L4e, L4i, L5e, L5i, L6e and L6i (a letra “L” vem do inglês *layer*). As quantidades de neurônios em cada uma das oito populações estão mostradas na Tabela 1.

Os neurônios excitatórios e inibitórios do modelo de Potjans-Diesmann são descritos por modelos LIF (Equação (1)) idênticos com os seguintes parâmetros: $\tau_m = 10 \text{ ms}$, $\tau_{\text{ref}} = 2 \text{ ms}$, $V_L = -50 \text{ mV}$, $V_r = -65 \text{ mV}$ e $E = V_r$. Os valores iniciais de V são sorteados aleatoriamente de uma distribuição normal com média $\mu = -58 \text{ mV}$ e desvio padrão $\sigma = 10 \text{ mV}$. As correntes sinápticas são do tipo CUBA com o peso das sinapses excitatórias dado por w e o das sinapses inibitórias por gw com $g = 4$. Essa escolha de pesos sinápticos deixa a rede no estado balanceado, pois o número de neurônios excitatórios é aproximadamente igual a quatro vezes o número de neurônios inibitórios (veja a Tabela 1). Os valores de w são escolhidos aleatoriamente de uma distribuição normal com média $\mu = 87,8 \text{ pA}$ e desvio padrão $\sigma = 8,8 \text{ pA}$. Os valores dos atrasos sinápticos para sinapses excitatórias e inibitórias são sorteados aleatoriamente de distribuições normais com média $\mu_{\text{ex}} = 1,5 \text{ ms}$ e desvio padrão $\sigma_{\text{ex}} = 0,75 \text{ ms}$ para as sinapses excitatórias e média $\mu_{\text{in}} = 0,8 \text{ ms}$ e desvio padrão $\sigma_{\text{in}} = 0,4 \text{ ms}$ para as sinapses inibitórias. Esses valores refletem o fato de que, em média, as sinapses inibitórias têm alcance mais curto que as sinapses excitatórias. A função $z(t)$ usada no modelo CUBA da equação (4) é uma função exponencial com constante de tempo $\tau_{\text{sin}} = 0,5 \text{ ms}$. Desta forma, um disparo do neurônio pré-sináptico causa uma variação instantânea (após o atraso sináptico) de amplitude w na corrente pós-sináptica seguida de um decaimento exponencial.

Tabela 1: Quantidades de neurônios em cada uma das oito populações do modelo de Potjans-Diesmann.

L2/3e	L2/3i	L4e	L4i
20683	5834	21915	5479
L5e	L5i	L6e	L6i
4850	1065	14395	2948

As conexões entre os neurônios das oito populações são estabelecidas aleatoriamente de acordo com probabilidades de conexão específicas obtidas de dados experimentais sobre a circuitaria das áreas sensoriais do neocórtex [67, 68]. Além das sinapses recorrentes advindas dos neurônios da rede, cada neurônio recebe entradas externas modeladas como processos de Poisson independentes com taxa $\nu_{\text{ext}} = 8 \text{ Hz}$. Uma descrição mais detalhada da implementação computacional do modelo de Potjans-Diesmann pode ser vista na recente replicação do modelo em um simulador diferente do usado originalmente [69].

O modelo de Potjans-Diesmann gera atividade espontânea com frequências de disparo específicas para cada população similares às observadas em estudos experimentais [70, 71]. A Figura 3 mostra resultados de uma simulação da atividade espontânea do modelo de Potjans-Diesmann. Estão mostrados (A) o gráfico de rastreamento dos disparos de uma amostra de neurônios da rede, em que os instantes dos disparos dos neurônios estão indicados em linhas horizontais paralelas ao eixo do tempo, (B) as frequências de disparos, (C) a irregularidade dos disparos e (D) a sincronia dos disparos dos neurônios das oito populações. As frequências de disparos variam de uma população para outra, com a maioria das médias por população entre 5 e 10 Hz. Dentro de cada população, os neurônios inibitórios têm frequências de disparos mais altas que os neurônios excitatórios. A irregularidade dos trens de disparos dos neurônios de cada população é quantificada pelo coeficiente de variação dos intervalos entre disparos neuronais [72], definido como o desvio padrão da distribuição dos intervalos entre disparos dividido por sua média. Para a maioria das populações, a irregularidade é $> 0,8$, indicando atividade irregular dos neurônios individuais (um coeficiente de variação igual a 1 indicaria que os trens de disparo seriam realizações aproximadas de processos de Poisson).

A medida de sincronia usada por Potjans e Diesmann é a razão entre a variância e a média do histograma dos números de disparos dos neurônios. Como essa é uma medida pouco usada na literatura, damos uma definição mais detalhada dela aqui. Dado o gráfico de rastreamento dos disparos de uma população de N neurônios, divide-se o eixo do tempo em intervalos iguais a 3 ms e conta-se o número de disparos em cada intervalo. Vamos representar o número total de intervalos por M (de maneira que o tempo total de simulação é $T = M \times 3 \text{ ms}$) e o número de disparos do neurônio i no n -ésimo intervalo por $x_n(i)$. Então, o número médio de disparos por neurônio no n -ésimo intervalo é

$$\bar{x}_n = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_n(i). \quad (7)$$

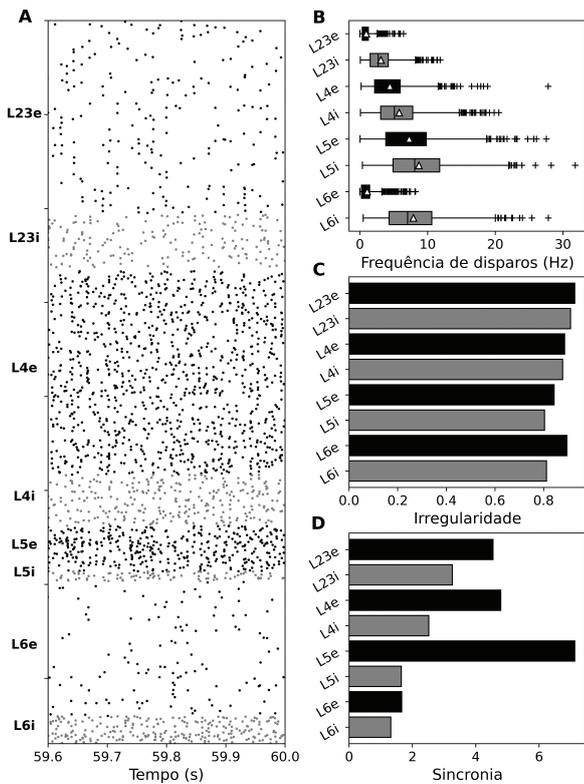


Figura 3: Simulação da atividade espontânea do modelo de Potjans-Diesmann. (A) Instantes dos disparos dos neurônios da rede (indicados por pontos) registrados por 400 ms de tempo biológico. Os neurônios são mostrados por camadas (de cima para baixo, de L2/3e até L6i). Para cada camada, os pontos relativos aos neurônios excitatórios estão indicados em preto e os relativos aos neurônios inibitórios em cinza. Para não sobrecarregar a figura, estão mostrados apenas os disparos de 1862 neurônios, com as quantidades de neurônios em cada população correspondendo aos números relativos dados na Tabela 1. (B) Box-plots das frequências de disparos dos neurônios das oito populações, medidas com base em 1000 trens de disparos para cada população por intervalos de 60 s. Os triângulos mostram as médias para cada população e as cruzes mostram os *outliers*. (C) Irregularidades dos trens de disparo das oito populações de neurônios, medidas pelo coeficiente de variação dos intervalos entre os disparos. As estatísticas foram feitas com base em 1000 trens de disparos medidos por 60 s para cada população. (D) Sincronias das atividades de disparo das oito populações medidas pela razão entre a variância e a média dos histogramas de números de disparos com intervalos de 3 ms. As estatísticas foram feitas com base em 1000 trens de disparos registrados por 5 s para cada população.

A média de \bar{x}_n pelo número de intervalos, isto é, a média temporal, é

$$\langle \bar{x}_n \rangle_t = \frac{1}{M} \sum_{n=1}^M \bar{x}_n, \tag{8}$$

e a sua variância é

$$\sigma_{\bar{x}}^2 = \frac{1}{M-1} \sum_{n=1}^M (\bar{x}_n - \langle \bar{x}_n \rangle_t)^2. \tag{9}$$

Potjans e Diesmann usaram a razão

$$\frac{\sigma_{\bar{x}}^2}{\langle \bar{x}_n \rangle_t}$$

como medida de sincronia. Essa medida é uma simplificação do índice normalizado de sincronia $\chi(N)$ introduzido por Golomb e Rinzel [73, 74]. O índice $\chi(N)$ é considerado por seus proponentes como uma medida adequada para caracterizar o grau de sincronia de estados estacionários em redes recorrentes de neurônios de grande porte. No caso do modelo de Potjans-Diesmann, considera-se que a atividade populacional é assíncrona quando o índice de sincronia fica abaixo de 8. Pela Figura 3(D), vê-se que as atividades das oito populações são assíncronas.

O modelo de Potjans-Diesmann exibe atividade assíncrona e irregular com frequências de disparos por população compatíveis com dados experimentais. Ele, portanto, pode ser considerado como a generalização para uma rede com arquitetura mais realista do estado AI obtido por Brunel no caso dominado por inibição ($g \geq 4$).

5. Modelo de rede aleatória com neurônios de Izhikevich

Os modelos de Brunel e Potjans-Diesmann mostram que é possível reproduzir os estados sincronizado e dessincronizado observados no neocórtex a partir de características estruturais da rede e do balanço entre excitação e inibição. Porém, esses modelos não conseguem reproduzir a ocorrência de estados up e down. Estudos com modelos baseados em neurônios de taxa de disparo ou modelos de campo médio para populações neuronais [25, 35, 36, 75] mostram que para a existência de alternância entre estados up-down é necessária a incorporação de algum mecanismo de fadiga ou adaptação nas taxas de disparo ou de ruído desestabilizante para fazer com que a atividade da rede alterne entre estados de alta e baixa atividade.

Recentemente, mostrou-se que redes de neurônios de disparo baseados nos chamados modelos integra-e-disparo não-lineares bi-dimensionais [42] podem reproduzir estados up e down e transições espontâneas entre eles [56–58]. Em sua versão mais simples, esses modelos consideram redes com estrutura de grafo aleatório de tipo Erdős-Rényi [76, 77] com N neurônios (80% excitatórios e 20% inibitórios) interconectados com probabilidade p . Seguindo [58], vamos usar aqui $N = 2^{10}$, $p = 0,01$ e considerar que os neurônios são descritos pelo modelo de Izhikevich (equações (2) e (3)). Como mencionado na Seção 2.2, dependendo da combinação dos parâmetros (a, b, c, d) o modelo de Izhikevich pode reproduzir padrões de disparo de diferentes tipos de neurônios observados experimentalmente no neocórtex. Os tipos de neurônio considerados em [58] são quatro: RS e CH excitatórios e FS e LTS inibitórios. Os valores dos

Tabela 2: Parâmetros do modelo de Izhikevich usados nas simulações.

Tipo de neurônio	a	b	c (mV)	d
RS	0,02	0,2	-65	8
CH	0,02	0,2	-50	2
FS	0,1	0,2	-65	2
LTS	0,02	0,25	-65	2

parâmetros usados para esses quatro tipos de neurônios são dados na Tabela 2.

As entradas sinápticas são do tipo COBA (equação (5)) com todos os pesos das sinapses excitatórias iguais a w^{ex} e todos os pesos das sinapses inibitórias iguais a w^{in} . As funções $g^{\text{ex}}(t)$ e $g^{\text{in}}(t)$ têm a forma de um crescimento instantâneo até 1 seguido por um decaimento exponencial com constantes de tempo $\tau_s^{\text{ex}} = 5$ ms e $\tau_s^{\text{in}} = 6$ ms, respectivamente. As voltagens de reversão são $E^{\text{ex}} = 0$ mV e $E^{\text{in}} = -80$ mV e os atrasos sinápticos são desprezados. Os valores de $w^{\text{ex/in}}$ são parâmetros do modelo escolhidos dentro dos intervalos $w^{\text{ex}} \in [0; 0,15]$ e $w^{\text{in}} \in [0; 1]$. Não foram consideradas entradas sinápticas externas e a consequência disso é que, após uma breve estimulação inicial, a atividade da rede perdura de maneira auto-sustentada por um certo tempo e depois decai para o repouso.

Para redes compostas por misturas com diferentes proporções dos quatro tipos de neurônios mostrados na Tabela 2, o modelo pode gerar padrões em que a atividade coletiva da rede é constante (não-oscilatória) ou oscilatória com diferentes graus de sincronia. A existência desses estados depende da razão entre os parâmetros $w^{\text{in}}/w^{\text{ex}}$, que corresponde ao peso relativo da inibição em comparação com a excitação no modelo. Diferentemente dos modelos de Brunel e de Potjans-Diesmann, baseados no neurônio LIF, em que os neurônios excitatórios e inibitórios têm frequências de disparos iguais, para modelos baseados em neurônios de Izhikevich (ou AdeX), que possuem padrões intrínsecos de disparos diferentes, não existe um balanço entre excitação e inibição quando $w^{\text{in}}/w^{\text{ex}} = 4$ [58].

Nos modelos de rede com estrutura do grafo de Erdős-Rényi com neurônios de Izhikevich, quando $w^{\text{in}}/w^{\text{ex}} = 4$ a atividade auto-sustentada da rede pode durar por longos períodos de tempo (acima de 3000 ms). Essa atividade é caracterizada por oscilações coletivas e voltagens de membrana dos neurônios individuais que alternam entre estados despolarizados e hiperpolarizados como nos estados up e down corticais [56–58]. A Figura 4 mostra um caso particular em que os neurônios excitatórios são dos tipos RS e CH e os neurônios inibitórios são do tipo LTS e $w^{\text{in}}/w^{\text{ex}} = 4$.

A maioria dos neurônios oscila entre um estado despolarizado e um estado hiperpolarizado, como pode-se ver pelo comportamento da frequência de disparos da rede na Figura 4B e pela distribuição bimodal das voltagens médias na Figura 4F. O comportamento típico de um

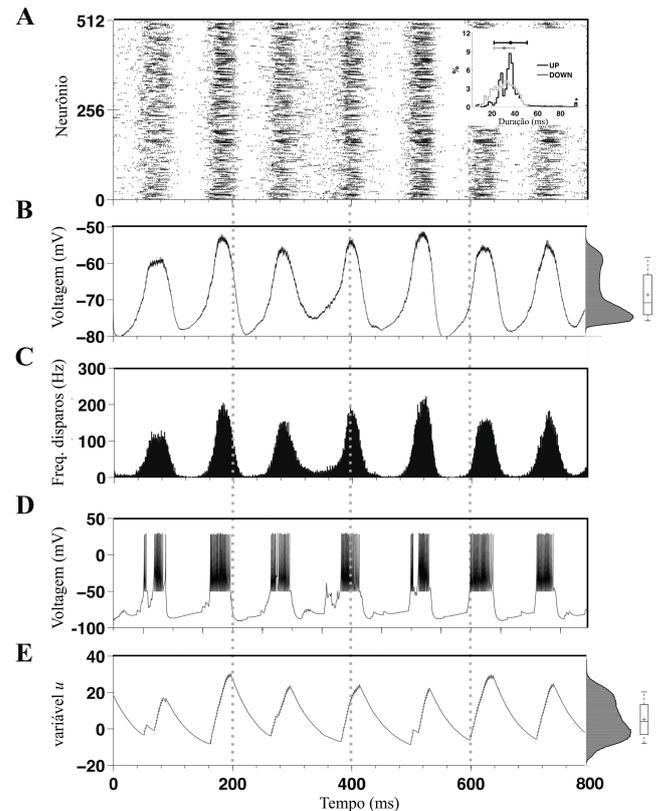


Figura 4: Oscilações entre estados up e down em uma rede de neurônios de Izhikevich. A rede é composta por 64% de neurônios do tipo RS, 16% de neurônios do tipo CH e 20% de neurônios do tipo LTS. Os pesos sinápticos são $w^{\text{ex}} = 0,15$ e $g^{\text{in}} = 1$, de maneira que $w^{\text{in}}/w^{\text{ex}} = 4$. Os painéis A-E se referem a uma única simulação da qual um período com duração de 800 ms foi retirado. Os painéis adjacentes em A, B e E se referem a estatísticas calculadas para 487 simulações com condições iniciais diferentes em que o tempo de vida durou mais de 2000 ms. (A) Instantes dos disparos (gráfico de rastreio) para metade dos neurônios da rede. No canto superior direito está a distribuição dos tempos de residência nos estados up (preto) e down (cinza) coletivos para todas as simulações. As médias e os desvios padrões respectivos estão indicados acima nas mesmas cores. O outlier está indicado por um asterisco. (B) Média das voltagens de membrana de todos os neurônios da rede. À direita está a distribuição dos valores médios de v para todos os neurônios da rede. No blox-plot ao lado, a mediana está indicada por um traço vertical e a média por uma cruz. (C) Frequência de disparos dos neurônios da rede para um intervalo temporal de 1 ms. (D) Voltagem de membrana v (primeira das equações (2)) para um neurônio escolhido aleatoriamente da rede. (E) Variável u (segunda das equações (2)) para o mesmo neurônio de (D). À direita está a distribuição dos valores médios da variável u para todos os neurônios da rede. O box-plot ao lado tem o mesmo significado que em (B).

neurônio individual pode ser entendido pelos gráficos da voltagem v e da variável de recuperação u ao longo do tempo nas Figuras 4D–E. Há uma forte correlação entre os disparos desse neurônio e os períodos de alta atividade coletiva da rede. Pode-se observar na Figura 4D a alternância entre dois estados de voltagem abaixo do

limiar de disparos, um despolarizado e outro hiperpolarizado. Esse comportamento é análogo aos estados up e down observados experimentalmente em neurônios individuais. A variável de recuperação u também oscila entre dois estados, crescendo quando a atividade da rede é alta e decaindo quando a atividade da rede é baixa. A distribuição dos valores de u na Figura 4G também é bimodal, porém os máximos são mais “rombudos” porque u é mais lenta que v . A Figura 4H mostra histogramas dos tempos de duração dos estados up e down coletivos. Esses estados são definidos aqui como aqueles em que a atividade da rede está 20% acima de seu valor médio (up) e em que a maior parte dos neurônios está no estado hiperpolarizado com voltagem próxima de -80 mV (down).

O acompanhamento detalhado das séries temporais dos disparos neuronais acoplado à análise do comportamento dinâmico dos neurônios no plano de fase $u - v$ permitiu uma explicação mecânica para a ocorrência dos estados up e down [57, 58]. Independentemente de suas características individuais, os neurônios da rede se dividem em duas populações: uma, formada pela maioria dos neurônios (aproximadamente 3/4 deles), segue o comportamento oscilatório coletivo e dispara fortemente durante os períodos up e se mantém silente durante os períodos down (um exemplo é dado pelo neurônio cujas variáveis v e u são mostradas nas Figuras 4D-E); a outra, formada por uma pequena parte dos neurônios (cerca de 1/4), dispara a baixas frequências tanto durante o período up como durante o período down. Os neurônios da primeira população foram chamados de “típicos” e os da segunda, de “quietos” em [58]. Essas denominações serão mantidas aqui.

Durante um período up, os seguidos disparos dos neurônios típicos levam ao crescimento de u para esses neurônios (a equação (3) mostra que após cada disparo a variável u é incrementada por uma constante d) e isso eventualmente conduz, devido ao efeito de *feedback* negativo de u sobre v , ao fim dos disparos dos neurônios típicos e, correspondentemente, ao término do estado up e ao início de um estado down. Durante um estado down, a baixa atividade da rede é devida às conexões excitatórias recorrentes entre os neurônios quietos. A análise do comportamento da variável u para esses neurônios mostra que eles são fortemente inibidos pelos neurônios típicos durante os períodos up e tornam-se desinibidos após o término desses períodos. Os disparos dos neurônios quietos acabam por reativar os neurônios típicos que estavam no estado de repouso e causam uma nova onda de excitação na rede, provocando o surgimento de um novo estado up.

6. Discussão

Neste artigo foram revistos três modelos baseados em modelos de tipo integra-e-dispara que mostram como diferentes estados espontâneos de atividade em redes

neuronais podem emergir em função de propriedades das conexões sinápticas entre os neurônios e de características intrínsecas da excitabilidade neuronal para redes com estruturas distintas.

O modelo seminal de Brunel [43] mostrou, pela primeira vez, como uma rede de neurônios de disparo excitatórios e inibitórios pode gerar estados globais de atividade sincronizada ou dessincronizada coexistindo com estados de disparos regulares ou irregulares de neurônios individuais. Esses estados, denominados assíncrono e irregular (AI), assíncrono e regular (AR), síncrono e irregular (SI) e síncrono e regular (SR) emergem na rede aleatória de neurônios LIF com grau de entrada fixo considerada por Brunel dependendo do balanço entre excitação e inibição sináptica, da magnitude das entradas externas e da distribuição de atrasos sinápticos.

Estados com padrão global de atividade oscilatória são obtidos de maneira genérica em modelos de redes neuronais [78–85]. No modelo de Brunel, tais estados são observados quando a excitação domina a inibição. Esses estados são síncronos quando a distribuição dos atrasos sinápticos é pontiaguda e tornam-se assíncronos quando essa distribuição passa a ser achatada. O estado AI também tem sido objeto de estudo em muitos modelos teóricos [37–40, 45, 46, 48, 66, 86–88]. No modelo de Brunel, o estado AI é obtido no regime dominado pela inibição para uma ampla faixa de magnitudes das entradas externas. A emergência dos estados AI pode ser entendida examinando a dinâmica de um neurônio individual: os disparos irregulares dos neurônios pré-sinápticos a ele produzem muitas flutuações em sua corrente de entrada; se a contribuição das entradas inibitórias a essa corrente for forte o suficiente para igualar ou superar a contribuição das entradas excitatórias, a corrente total ficará, na média, um pouco abaixo do limiar de disparo e a emissão dos potenciais de ação será controlada pelas flutuações, de maneira que os disparos dos neurônios serão irregulares. Desta forma, atividade irregular na rede gera atividade irregular nos neurônios e, por causa da natureza recorrente das conexões entre os neurônios, o estado AI se auto-sustenta.

A principal contribuição à neurociência computacional do modelo de Potjans-Diesmann foi a representação do microcircuito neocortical em tamanho normal, no sentido de preservar as quantidades naturais de neurônios e sinapses e a estrutura da rede composta por eles. Por causa disso, é importante observar que com praticamente nenhum ajuste de parâmetros o modelo consegue reproduzir com boa aproximação as características do estado dessincronizado observado experimentalmente em condições de vigília no neocórtex. Assim como no modelo de Brunel, esse estado é obtido para a condição de balanço entre inibição e excitação (força relativa das sinapses inibitórias $g = 4$).

Apesar de ser um modelo de atividade essencialmente assíncrona, a análise espectral da atividade gerada pelo

modelo de Potjans-Diesmann mostra atividade oscilatória com frequências específicas para cada camada, principalmente na chamada banda gama ($25 < \nu < 140$ Hz) [89]. Porém, pequenos ajustes no modelo podem reforçar as características de assincronia na atividade da rede [90]. Tais ajustes consistem basicamente em substituir a distribuição normal dos pesos sinápticos por uma distribuição lognormal e em usar $g > 4$ para as sinapses inibitórias da camada 4.

Por serem baseados em neurônios LIF, os modelos de Brunel e de Potjans-Diesmann não conseguem reproduzir a alternância entre voltagens de membrana despolarizada (up) e hiperpolarizada (down) observada em neurônios neocorticais nos estados sincronizados espontâneos de ondas lentas [23, 26, 27, 91]. Nos modelos baseados em neurônios de tipo integra-e-dispara não-lineares bi-dimensionais (isto é, que possuem uma variável de recuperação em adição à variável de voltagem), observa-se atividade oscilatória coletiva quando $w^{\text{in}}/w^{\text{ex}} = 4$, isto é, quando a força relativa das sinapses inibitórias é igual à proporção entre neurônios excitatórios e inibitórios no modelo. Esta condição corresponde ao chamado estado balanceado nos modelos que utilizam neurônios LIF (como é o caso dos modelos de Brunel e de Potjans-Diesmann) e é associada à ocorrência de estados assíncronos. Porém, a noção de balanço entre excitação e inibição em modelos de rede que utilizam neurônios integra-e-dispara não-lineares bi-dimensionais é mais sutil do que no caso das redes baseadas em neurônios LIF [58] e isso explica porque a condição $w^{\text{in}}/w^{\text{ex}} = 4$ não corresponde a estados assíncronos naqueles modelos.

No modelo baseado em neurônios de Izhikevich apresentado na Seção 5, as transições entre estados up e down depende fortemente da variável de recuperação e de seus incrementos instantâneos (cf. Equação (3)), os quais implementam um mecanismo de adaptação dependente dos disparos [53]. Esse mecanismo intrínseco de *feedback* negativo reduz a excitabilidade global da rede durante o estado up. O estudo de uma versão do modelo com ruído sináptico mostrou que a alternância entre estados up e down não depende do ruído, sugerindo que a alternância up-down pode se originar somente de mecanismos adaptativos presentes nas correntes iônicas de membrana dos neurônios neocorticais. Tais mecanismos intrínsecos de membrana (de nível microscópico) interagiriam com a estrutura recorrente de conexão entre os neurônios excitatórios e inibitórios da rede (de nível macroscópico) para gerar o fenômeno de oscilações up-down. Mecanismos similares foram propostos por outros modelos baseados em neurônios de tipos diferentes dos da classe de neurônios integra-e-dispara [25, 32, 34, 36, 92–95].

Em resumo, neste artigo mostramos que comportamentos complexos similares aos estados espontâneos observados no neocórtex podem emergir em modelos de redes neuronais compostos por elementos com dinâmica

simples como é o caso do neurônio LIF. As características desses comportamentos complexos dependem de propriedades estruturais da rede e das conexões sinápticas entre os neurônios, em particular da força relativa entre as sinapses inibitórias e excitatórias. Generalizações não-lineares do neurônio LIF com a adição de uma variável que causa, dentre outras coisas, adaptação na frequência de disparos aumentam o repertório de estados dinâmicos capturados pelos modelos. Por exemplo, elas permitem a modelagem dos estados up e down observados no regime sincronizado.

Dado que as evidências experimentais indicam que existe correlação entre o grau de sincronia da atividade de disparos de populações de neurônios corticais e o estado de consciência do indivíduo [30, 96], modelos de redes de neurônios de disparo como os descritos nesta revisão oferecem uma oportunidade de que se possa começar a entender mecanisticamente [97] a relação entre a dinâmica de neurônios individuais e estados comportamentais complexos.

Agradecimentos

Esta pesquisa foi desenvolvida como parte das atividades do Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão em Neuromatemática (CEPID NeuroMat) da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), proc. no. 2013/07699-0. ROS recebeu bolsa FAPESP 2017/07688-9. RFOP recebeu bolsa FAPESP 2013/25667-8. NLK recebeu bolsa FAPESP 2016/03855-5. VLC recebeu bolsa de doutorado CAPES. ACR participa dos projetos FAPESP Nos. 2015/50122-0 (temático) e 2018/20277-0. ACR recebe uma bolsa de pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), proc. no. 306251/2014-0. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] M. Abeles, *Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex* (Cambridge University Press, Cambridge, 1991).
- [2] V. Braitenberg and A. Schüz, *Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity* (Springer, New York, 1998), 2nd ed.
- [3] G.M. Shepherd and T.B. Rowe, *Front. Neuroanat.* **11**, 100 (2017).
- [4] V.B. Mountcastle, *Brain* **120**, 701 (1997).
- [5] J.C. Horton and D.L. Adams, *Phil. Trans. R. Soc. B* **360**, 837 (2005).
- [6] B.T.T. Yeo, F.M. Krienen, S.B. Eickhoff, S.N. Yaakub, P.T. Fox, R.L. Buckner, C.L. Asplund and M.W.L. Chee, *Cereb. Cortex* **25**, 3654 (2015).
- [7] R.J. Douglas and K.A.C. Martin, *Annu. Rev. Neurosci.* **27**, 419 (2004).
- [8] D.L. Ringach, *Curr. Opin. Neurobiol.* **19**, 1 (2009).

- [9] P. Berkes, G. Orbán, M. Lengyel and J. Fiser, *Science* **331**, 83 (2011).
- [10] G. Deco and V.K. Jirsa, *J. Neurosci.* **32**, 3366 (2012).
- [11] C. Stringer, M. Pachitariu, N. Steinmetz and C.B. Reddy, *Science* **364**, eaav7893 (2019).
- [12] A. Schurger, J.D. Sitt and S. Dehaene, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **109**, E2904 (2012).
- [13] M. Brass, A. Furstenberg and A.R. Mele, *Neurosci. & Biobehav. Rev.* **102**, 251 (2019).
- [14] M. Steriade, D. McCormick and T. Sejnowski, *Science* **262**, 679 (1993).
- [15] M.V. Sanchez-Vives and D.A. McCormick, *Nat. Neurosci.* **3**, 1027 (2000).
- [16] B.Q. Mao, F. Hamzei-Sichani, D. Aronov, R.C. Froemke and R. Yuste, *Neuron* **3**, 883 (2001).
- [17] R. Cossart, D. Aronov and R. Yuste, *Nature* **423**, 238 (2003).
- [18] Y. Shu, A. Hasenstaub and D.A. McCormick, *Nature* **423**, 288 (2003).
- [19] D. Plenz and A. Aertsen, *Neurosci.* **70**, 893 (1996).
- [20] D.A. Wagenaar, J. Pine and S.M. Potter, *Neurosci.* **7**, 11 (2006).
- [21] I. Timofeev, F. Grenier, M. Bazhenov, T.J. Sejnowski and M. Steriade, *Cereb. Cortex* **10**, 1185 (2000).
- [22] M. Lemieux, J.Y. Chen, P. Lonjers, M. Bazhenov and I. Timofeev, *J. Neurosci.* **34**, 5689 (2014).
- [23] M. Steriade, I. Timofeev and F. Grenier, *J. Neurophysiol.* **85**, 1969 (2001).
- [24] A. Luczak, P. Barthó, S.L. Marguet, G. Buzsáki and K.D. Harris, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104**, 347 (2007).
- [25] D. Jercog, A. Roxin, O.P. Barth, A. Luczak, A. Compte and J. de la Rocha, *eLife* **6**, e22425 (2017).
- [26] S. El Boustani, M. Pospischil and M. Rudolph-Lilith and A. Destexhe, *J. Physiol. (Paris)* **101**, 99 (2007).
- [27] K.D. Harris and A. Thiele, *Nat. Rev. Neurosci.* **12**, 509 (2011).
- [28] G. Tononi and G.M. Edelman, *Science* **282**, 1846 (1998).
- [29] J.D. Sitt, J.R. King, I. El Karoui, B. Rohaut, F. Fageras, A. Gramfort, L. Cohen, M. Sigman, S. Dehaene and L. Naccache, *Brain* **137**, 2258 (2014).
- [30] J.S. Goldman, N. Tort-Colet, M. di Volo, E. Susin, J. Bouté, M. Dali, M. Carlu, T.A. Nghiem, T. Górski and A. Destexhe, *Front. Syst. Neurosci.* **13**, 75 (2019).
- [31] P.E. Latham, B.J. Richmond, P.G. Nelson and S. Nirenberg, *J. Neurophysiol.* **83**, 808 (2000).
- [32] A. Compte, M.V. Sanchez-Vives, D.A. McCormick and X.J. Wang, *J. Neurophysiol.* **89**, 2707 (2003).
- [33] D. Holcman and M. Tsodyks, *PLoS Comput. Biol.* **2**, e23 (2006).
- [34] N. Parga and L.F. Abbott, *Front. Neurosci.* **1**, 57 (2007).
- [35] M. Mattia and M.V. Sanchez-Vives, *Cog. Neurodyn.* **6**, 239 (2012).
- [36] D. Levenstein, G. Buzsáki and J. Rinzel, *Nature Commun.* **10**, 2478 (2019).
- [37] C. van Vreeswijk and H. Sompolinsky, *Science* **274**, 1724 (1996).
- [38] C. van Vreeswijk and H. Sompolinsky, *Neural Comput.* **10**, 1321 (1998).
- [39] D.J. Amit and N. Brunel, *Cerebral Cortex* **7**, 237 (1997).
- [40] A. Renart, J. de la Rocha, P. Barthó, L. Hollender L, N. Parga, A. Reyes and K. D. Harris, *Science* **327**, 587 (2010).
- [41] I.D. Landau, R. Egger, V.J. Dercksen, M. Oberlaender and H. Sompolinsky, *Neuron*, **92**, 1106 (2016).
- [42] W. Gerstner, W.M. Kistler, R. Naud and L. Paninski, *Neuronal Dynamics: from Single Neurons to Networks and Models of Cognition* (Cambridge University Press, Cambridge, 2014).
- [43] N. Brunel, *J. Comput. Neurosci.* **8**, 183 (2000).
- [44] T.P. Vogels and L.F. Abbott, *J. Neurosci.* **25**, 10786 (2005).
- [45] T.P. Vogels, K. Rajan and L.F. Abbott, *Annu. Rev. Neurosci.* **28**, 357 (2005).
- [46] A. Kumar, S. Schrader, A. Aertsen and S. Rotter, *Neural Comput.* **20**, 1 (2008).
- [47] S.J. Wang, C.C. Hilgetag and C. Zhou, *Front. Comput. Neurosci.* **5**, 30 (2011).
- [48] A. Litwin-Kumar and B. Doiron, *Nature Neurosci.* **15**, 1498 (2012).
- [49] B. Kriener, H. Enger, T. Tetzlaff, H.E. Plesser, M.O. Gewaltig and G.T. Einevoll, *Front. Comput. Neurosci.* **8**, 136 (2014).
- [50] S. Ostojic, *Nature Neurosci.* **17**, 594 (2014).
- [51] T.C. Potjans and M. Diesmann, *Cereb. Cortex* **24**, 785 (2014).
- [52] E.M. Izhikevich, *IEEE Trans. Neural Nets.* **14**, 1569 (2003).
- [53] E.M. Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of excitability and Bursting* (MIT Press, Cambridge, 2007).
- [54] R. Brette and W. Gerstner, *J. Neurophysiol.* **94**, 3637 (2005).
- [55] A. Destexhe, *J. Comput. Neurosci.* **8**, 103 (2014).
- [56] P. Tomov, R.F.O. Pena, M.A. Zaks and A.C. Roque, *Front. Comput. Neurosci.* **8**, 103 (2014).
- [57] P. Tomov, R.F.O. Pena, A.C. Roque and M.A. Zaks, *Front. Comput. Neurosci.* **10**, 23 (2016).
- [58] R.F.O. Pena, M.A. Zaks and A.C. Roque, *J. Comput. Neurosci.* **8**, 103 (2014).
- [59] P. Dayan and L.F. Abbott, *Theoretical Neuroscience* (MIT Press, Cambridge, 2001).
- [60] M. Djurfeldt, O. Ekeberg and A. Lansner, *Front. Neuroinf.* **2**, 1 (2008).
- [61] L. Lapique, *J. Physiol. Pathol. Gen.* **9**, 620 (1907).
- [62] B.W. Knight, *J. Gen. Physiol.* **59**, 734 (1972).
- [63] N. Brunel, M.C.W. van Rossum, *Biol. Cybern.* **97**, 337 (2007).
- [64] L.G. Nowak, R. Azouz, M.V. Sanchez-Vives, C.M. Gray and D. A. McCormick, *J. Neurophysiol.* **89**, 1541 (2003).
- [65] D. Contreras, *Neural Networks* **17**, 633 (2004).
- [66] M.V. Tsodyks and T. Sejnowski, *Network* **6**, 111 (1995).
- [67] A.M. Thomson, D.C. West, Y. Wang and A.P. Bannister, *Cereb. Cortex* **12**, 936 (2002).
- [68] T. Binzegger, R.J. Douglas and K.A.C. Martin, *J. Neurosci.* **39**, 8441 (2004).
- [69] R.O. Shimoura, N.L. Kamiji, R.F.O. Pena, V.L. Cordeiro, C.C. Ceballos, C. Romaro and A.C. Roque, *ReScience* **4**, (2018).
- [70] S. Sakata and K. D. Harris, *Neuron* **64**, 404 (2009).

- [71] H.A. Swadlow, *J. Neurophysiol.* **62**, 288 (1989).
- [72] G. Maimon and J.A. Assad, *Neuron* **62**, 426 (2009).
- [73] D. Golomb and J. Rinzel, *Phys. Rev. E.* **48**, 4810 (1993).
- [74] D. Golomb, *Scholarpedia* **2**, 1347 (2007).
- [75] C. Curto, S. Sakata, S. Marguet, V. Itskov and K.D. Harris, *J. Neurosci.* **29**, 10600 (2009).
- [76] P. Erdős and A. Rényi, *Publicationes Mathematicae Debrecen* **6**, 290 (1959).
- [77] M.E.J. Newman. *Networks: An Introduction*. (Oxford University Press, Oxford, 2010).
- [78] H. Wilson and J. Cowan, *Biophys. J.* **12**, 1 (1972).
- [79] J. Rinzel and G.B. Ermentrout, Analysis of neural excitability and oscillations. In: C. Koch and I. Segev (Eds.) *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Networks*, pp. 135–169, Cambridge, MA: MIT Press (1989).
- [80] J.G.R. Jefferys, R.D. Traub and M.A. Whittington, *Trends Neurosci.* **19**, 202 (1996).
- [81] G.B. Ermentrout, *Rep. Prog. Phys.* **61**, 353 (1998).
- [82] C. Börgers and N. Kopell, *Neural Comput.* **15**, 509 (2003).
- [83] N. Brunel and X. Wang, *J. Neurophysiol.* **90**, 415 (2003).
- [84] W. van Drongelen, H. Lee, M. Hereld, Z. Chen, F.P. Eelsen and R.L. Stevens, *IEEE Trans. Neural Syst. Rehab. Eng.* **13**, 236 (2005).
- [85] N. Brunel and V. Hakin, *Chaos* **18**, 015113 (2008).
- [86] A. Destexhe, D. Contreras, *Science* **314**, 85 (2006).
- [87] N. Parga, *J. Stat. Mech.* **2013**, P03010 (2013).
- [88] G. Hennequin, E.J. Agnes and T.P. Vogels, *Annu. Rev. Neurosci.* **40**, 557 (2017).
- [89] H. Bos, M. Diesmann and M. Helias, *PLoS Comput. Biol.* **12**, e1005132 (2016).
- [90] S.J. van Albada, M. Helias and M. Diesmann, *PLoS Comput. Biol.* **11**, e1004490 (2015).
- [91] M.V. Sanchez-Vivez, M. Massimini and M. Matia, *Neuron* **94**, 993 (2017).
- [92] M. Bazhenov, I. Timofeev, M. Steriade and T.J. Sejnowski, *J. Neurosci.* **22**, 8691 (2002).
- [93] S. Hill and G. Tononi, *J. Neurophysiol.* **93**, 1671 (2005).
- [94] J.M. Benita, A. Guillamon, G. Deco and M.V. Sanchez-Vives, *Front. Comput. Neurosci.* **6**, 64 (2012).
- [95] M. Ghorbani, M. Mehta, R. Bruinsma and A.J. Levine, *Phys. Rev. E.* **85**, 021908 (2012).
- [96] J.F.A. Poulet and S. Crochet, *Front. Syst. Neurosci.* **12**, 64 (2019).
- [97] G.T. Einevoll, A. Destexhe, M. Diesmann, S. Grün, V. Jirsa, M. de Kamps, M. Migliore, T.V. Ness, H.E. Plesser and F. Schürmann, *Neuron* **102**, 735 (2019).