



USO DE REDE NEURAL FISIOLÓGICAMENTE PLAUSÍVEL PARA A SIMULAÇÃO DA DINÂMICA NEURONAL NO CORTEX CEREBRAL

J. K. ANDREAZZA e L. T. PINTO

Universidade Federal de Santa Catarina, Dep. de Eng. Química e de Eng. de Alimentos
e-mail para contato: j_andreazza@hotmail.com

RESUMO – Uma das principais questões científicas atuais é o entendimento do processamento da informação pelo cérebro. Avanços do conhecimento nesta área podem contribuir para o tratamento de doenças cerebrais, tais como Alzheimer e Parkinson. Este estudo enfrenta vários problemas, entre os quais a determinação das propriedades fisiológicas que influenciam mais significativamente a dinâmica dos sistemas de neurônios. Com o objetivo de estudar estas propriedades, neste trabalho é utilizada uma rede neural fisiologicamente plausível para simular o comportamento do sistema visual primário, V1, do macaco rhesus, na via de reconhecimento de objetos. A rede leva em conta a posição espacial relativa dos neurônios e suas sinapses e propriedades neurofisiológicas como amplitude dos potenciais excitatórios pós-sinápticos e as velocidades médias do sinal elétrico nos dendritos e axônios. Para simular a dinâmica de uma fatia do córtex, nas dimensões de 0,1 x 0,1 x 1,0 mm, são utilizados em torno de 40.000 neurônios e 30.000.000 sinapses. O sinal é gerado na entrada da rede, correspondente à retina, e é analisado na saída, que corresponde à saída do V1. Os resultados são comparados com experimentos recentes, com culturas de neurônios excitatórios. Os padrões de resposta reproduzem avalanches e ondas e são semelhantes aos experimentais. Análise termodinâmica mostra que a rede funciona na região crítica e que a criticalidade é fundamental para o processamento da informação pelo córtex cerebral.

1. INTRODUÇÃO

Entre os principais problemas médicos atuais encontram-se doenças neurodegenerativas, tais como Alzheimer e Parkinson. Com base em estudos neuropatológicos post-mortem de pacientes com Alzheimer, observa-se redução no número de neurônios e comprometimento das ligações sinápticas, causas da insuficiência cognitiva característica da doença (DeKosky e Scheff, 1990; Terry *et al.*, 1991; Dickson e Vickers, 2001). Em pacientes que sofrem de Parkinson também se observa a morte e degeneração neuronais, levando a atrofia cerebral (Mattila *et al.*, 1999). Para Tohda *et al.* (2005) a reconstrução de redes neuronais no cérebro doente é o passo mais importante na recuperação da função cerebral. Para atingir este objetivo é necessário um maior entendimento do funcionamento cerebral, nos níveis sistêmico e neural. Este conhecimento pode ser obtido através do estudo de redes neuronais biologicamente plausíveis, com as quais é possível simular o desenvolvimento clínico das doenças de Alzheimer e Parkinson.

No estudo da dinâmica de redes neurais é necessário levar em conta as propriedades dos nós e as propriedades topológicas gerais. No caso de redes neurais baseadas em características biológicas, os resultados só fazem sentido quando a sua topologia envolve centenas de neurônios e centenas de milhares de ligações, ou sinapses. Neste caso, algumas propriedades de interesse são a velocidade do sinal nos dendritos e axônios, as constantes de membrana, o tempo envolvido na transmissão do sinal nas sinapses, o limiar de disparo no cone de implantação, o potencial pós-sináptico, o fator de atenuação do sinal nos dendritos, o período refratário no soma, o número e posição das sinapses, os campos receptivo e excitatório dos neurônios e as distribuições de sinapses nos dendritos e nos axônios.

Com o objetivo de investigar o comportamento dinâmico de sistemas neurais, foi utilizado um pacote computacional baseado em características fisiológicas reais desenvolvido no Laboratório de Neuroengenharia Computacional da UFSC, *NeuronalSYS* (Andreazza, 2007). O *NeuronalSYS* contém uma rede neural fisiologicamente plausível (RNFP), desenvolvida para simular uma área cortical que inclui os botões sinápticos existentes em até $0,1 \times 0,1 \times 1,0 \text{ mm}^3$ do córtex visual primário, V1. O conjunto de dados experimentais necessários para alimentar a RNFP foi retirado da literatura (Callaway, 1998; Adorján *et al.*, 1999; Dow, 2002; Heydt e Peterhans, 1989; Lachica *et al.*, 1992; Przybyszewski *et al.*, 2000; Nicolelis *et al.*, 2003). Pacotes computacionais deste tipo podem ser um caminho para o desenvolvimento de sistemas capazes de detectar, localizar, reconhecer e entender objetos e cenas (Colombe, 2003).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O diferencial do pacote *NeuronalSYS* é a incorporação de propriedades fisiológicas ainda não consideradas, tais como o número real de neurônios e sinapses em um volume do córtex, com suas posições espaciais e suas propriedades locais. A posição espacial das sinapses é importante porque a conectividade entre os neurônios diminui com a distância intersomática (Stepanyants e Chklovskii, 2005). Na construção da rede é mantida a característica do sistema nervoso central de ser convergente e divergente. Nesta característica, inputs de várias células nervosas podem convergir para uma única, enquanto ramificações de uma delas podem inervar dezenas de outras, formando milhares de botões sinápticos.

Na Figura 1 é mostrada de forma simplificada as ligações entre os neurônios de duas diferentes camadas. Cada neurônio de uma camada cortical atua como o campo receptivo na outra camada, o que pode incluir 30 – 80 neurônios. No neurônio inervado, as sinapses podem estar localizadas em qualquer ramo do dendrito e a qualquer distância do soma, segundo uma distribuição de probabilidade gaussiana.

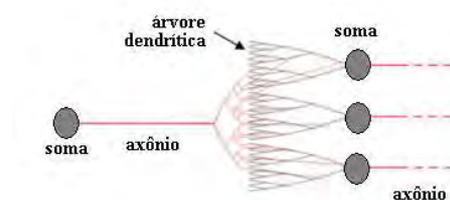


Figura 1 – Representação esquemática das ligações sinápticas.



A estrutura neural utilizada, reproduz as ligações neuronais no córtex visual primário do macaco *rhesus*, na via para o reconhecimento da forma dos objetos. Nesta via, a entrada do sinal se dá pela retina, sendo retransmitido para o núcleo geniculado lateral (NGL), e depois para a camada IVC β do sistema visual primário, V1. O trajeto completo do sinal é mostrado na Figura 2. A retina e a saída do V1 são, respectivamente, a entrada e a saída do sinal. A rede propriamente dita contém 04 camadas, com 40.000 neurônios e 32.500.000 sinapses, representando uma superfície cortical de $2.10^6 \mu\text{m}^2$. Estes neurônios e sinapses estão distribuídos conforme a Tabela 1.

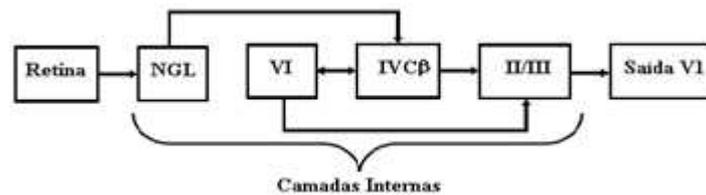


Figura 2 - Representação esquemática do percurso do sinal na RNFP.

Tabela 1 – Número de células e botões sinápticos no V1 do macaco *rhesus* (Yabuta e Callaway, 1998; Callaway, 1998)

		II-III	IVC β	VI	TOTAL
NGL	botões/célula		500		
	Total botões		5.000.000		5.000.000
IVC β	botões/célula	700		600	
	Total botões	7.000.000		6.000.000	13.000.000
VI	botões/célula	350	1.100		
	Total botões	3.500.000	11.000.000		14.500.000
TOTAL	Total botões				32.500.000

Considerando o número de sinapses, o PPSE adquire uma importância significativa no comportamento da rede. Ele influencia diretamente a frequência de disparos de cada neurônio, pois sua soma na árvore dendrítica controla o atingimento dos limiares de disparo e, como consequência, o número de PA gerados pela rede. Dados experimentais indicam que os PPSE variam na faixa de 0,4 - 4,0 mV (Amit, 1989; Johnston et al., 1996; Williams e Stuart, 2002). A densidade dos canais varia ao longo dos dendritos, sendo superior na região distal (Martina *et al.*, 2000). A média é PPSE = 1,30 mV, o que resulta, em média, a chegada de 0,82 mV no soma (Figura 3).

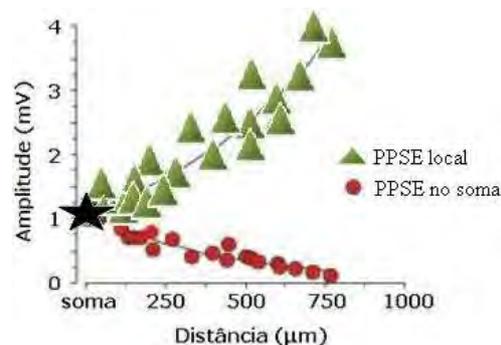


Figura 3 – Dependência do valor do PPSE no soma, adaptada de Williams e Stuart (2002).

Da Figura 3 conclui-se que os valores dos PPSE podem variar de sinapse a sinapse, mas o seu valor médio descreve o comportamento da rede como um todo. A questão então é qual a faixa de valores médios deste parâmetro que permitem o funcionamento adequado de uma rede neuronal e como a mesma se comporta fora dos seus limites. Simulações executadas com a RNFP mostram que a partir da região de estímulo ondas de atividade se afastam radialmente em direção aos limites da região simulada e avançam na direção normal, transportando o estímulo para as regiões vizinhas. O conjunto de PAs produzidos como consequência de um estímulo é considerado uma avalanche. Estudos experimentais mostram que a constância no número de PAs na direção normal é uma característica fundamental do funcionamento de sistemas de neurônios (Abbott e Rohrkemper, 2006). Esta é uma característica de criticalidade da rede, que será discutida posteriormente.

3. RESULTADOS

Recentemente alguns autores cunharam o termo “avalanche neuronal” para descrever a formação de padrões espaço-temporais em sistemas neuronais, caracterizados como ondas de atividade originadas da região estimulada (Beggs e Plentz, 2003 e 2004; Abbott e Rohrkemper, 2006). Os primeiros autores verificaram a existência destes padrões em estudos experimentais desenvolvidos sobre culturas organotópicas a partir de fatias coronárias de 1,5 x 2,3 mm, com 350 μm de profundidade, cobriam aproximadamente 60% do tecido cortical somatosensorial de ratos.

De maneira similar a estas culturas, a RNFP fornece a somatória no número de potenciais de ação produzidos enquanto o sinal atravessa o V1. A Figura 4 mostra a somatória temporal dos PAs na saída do V1. Na parte superior pode-se observar a evolução do sinal durante uma completa avalanche, com 14 ondas com períodos de atividade, desde o seu início no tempo de 148 μs , até o seu desaparecimento da placa eferente, em torno de 1600 μs . A rede intercala períodos de atividade e de inatividade aparente. Os períodos de atividade têm início depois de 148 μs , que é o tempo necessário para que o sinal atravesse o V1. Cada período de atividade mostra o padrão de uma onda. O tempo de duração desta avalanche coincide com o tempo do período refratário dos neurônios. Na parte [B] são mostradas 6 das 14 ondas correspondentes aos períodos de atividade da avalanche neuronal mostrada em A, com seus respectivos números.

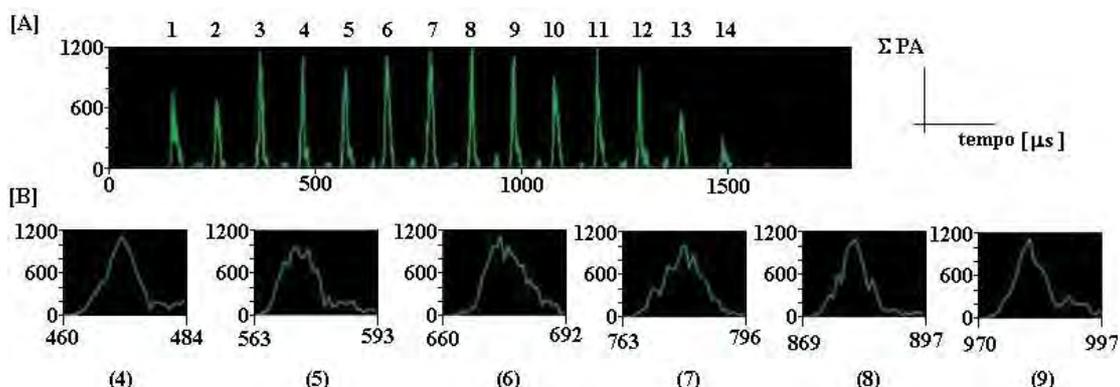


Figura 4 – Padrões de saída espaço-temporal da RNFP. [A] Avalanche neuronal, [B] Ondas de atividade.

Neste trabalho é estudado o comportamento da rede para diferentes valores do PPSE. Este parâmetro tem como característica a influência na frequência de disparo dos neurônios. É intuitivo imaginar que quanto maior o seu valor, mais fácil é o neurônio atingir o limiar de disparo e originar um PA. Contudo, para o bom funcionamento da rede neural, o valor deste parâmetro tem que estar de acordo com a faixa de operação. Na Figura 5 o padrão de saída da rede é mostrado para valores de PPSE na faixa de 1,00 até 4,00 μV . Estes valores, em μV , aparecem no canto superior direito de cada um dos gráficos. Observa-se que $\text{PPSE} \leq 1,2$ o sinal morre antes do tempo de 1500 μs . Este tempo é a duração do período refratário utilizado. Isto significa que, para estes valores do PPSE o sinal se extingue antes da onda percorrer toda a região simulada. Outro aspecto do somatório dos PAs para estes valores de PPSE é que a amplitude total vai diminuindo. Isto contraria dados experimentais recentes, que mostram que a soma dos PAs produzidos se mantém aproximadamente constante. A rede que possui o comportamento mostrado para $\text{PPSE} \leq 1,2$ é chamada subcrítica. Uma rede subcrítica é então aquela que não responde adequadamente aos médios e pequenos estímulos. Estes sinais se extinguem antes que a informação seja processada. O sinal só consegue percorrer toda a região simulada para $\text{PSP} \geq 1,21 \text{ mV}$. Para valores inferiores, as ondas produzidas desaparecem antes. As abscissas estão em μs e correspondem ao número de iterações computacionais.

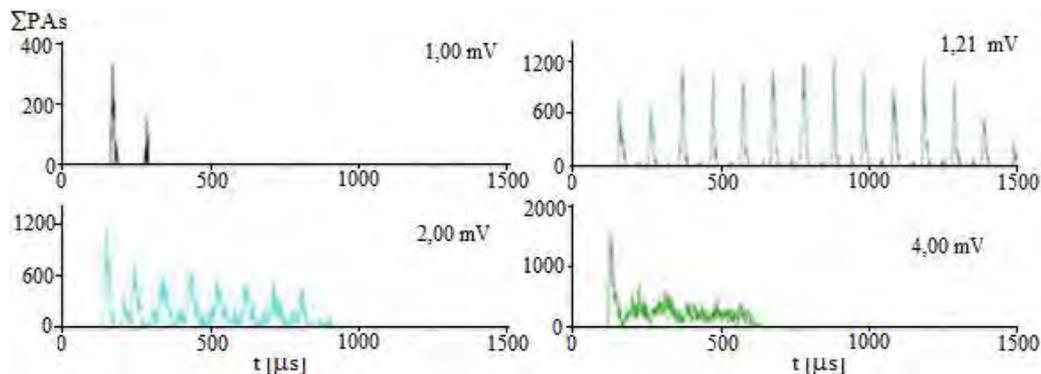


Figura 5 – Somatório dos PAs na saída do V1 para vários valores de PPSE.

Para $\text{PPSE} \geq 1,5$ os gráficos também mostram o desaparecimento do sinal antes do final do tempo de 1500 μs . As causas disso, no entanto, são bem diferentes. Nestes casos o sinal percorre toda a região simulada, mas em velocidade bem mais elevada e o número de PAs não se mantém. Redes com estas características são chamadas de supercríticas. Uma rede supercrítica é aquela que reage excessivamente aos pequenos e médios estímulos, de modo a perder a capacidade de diferenciá-los e de responder adequadamente a eles.

A região intermediária, mostrada na figura para os valores de PPSE de 1,21 e 1,30 é chamada de região crítica. Isto é particularmente verdade para $\text{PPSE} = 1,21$, aqui denominado ponto crítico. Este valor separa a região subcrítica, na qual o sinal se extingue, da região crítica, na qual o sinal se propaga e o número de PAs se mantém aproximadamente constante. No caso de $\text{PPSE} = 1,30$ o sinal percorre a região simulada mas o número de PAs se reduz significativamente.



Para $PPSE = 1,21$ a somatória dos PAs reproduz o comportamento de uma onda senoidal, Equação 1, com as propriedades apresentadas na Tabela 2. Cada componente da onda possui uma amplitude própria, ou amplitude parcial, dada pela maior soma de PAs que ele apresenta. A média das amplitudes parciais, $\overline{\Sigma PA_{MAX}}$, é a amplitude da onda.

$$PA(x, t) = \sum_{MAX} PA \cdot \text{sen} \left[2\pi \left(\frac{1}{\delta} + \frac{1}{T} \cdot (t - t_0) \right) \right] \quad (1)$$

Tabela 2 – Propriedade da onda de atividade neural

Propriedade	Símbolo	Valor
Comprimento de onda	δ	30,09 μm
Período	T	102 μs
Frequência	f	0,0098 μs^{-1}
Amplitude	ΣPA_{max}	1105,4
Velocidade	v	0,295 $\mu\text{m} \cdot \mu\text{s}^{-1}$
Tempo inicial	t_0	140 μs

Conforme os resultados de Williams e Stuart (2002), para dendritos com dimensões de até 100 μm , os valores mais prováveis de PPSE estão próximos de 1. O valor escolhido neste trabalho, $PPSE = 1,21$ mV, situa-se no ponto crítico de funcionamento da rede. A questão da criticalidade se refere a propriedades de redes e pode ser utilizada na transmissão da informação no cérebro. Uma rede é subcrítica quando reduz o sinal produzido pelo estímulo, de modo que pequenos estímulos se extinguem antes de percorrê-la. Por outro lado, a rede é chamada de supercrítica quando estímulos médios a saturam, eliminando suas especificidades e impedindo o reconhecimento da informação (Beggs e Plenz, 2004; Copelli e Kinouchi, 2005; Abbott e Rohrkemper, 2006; Copelli e Campos, 2007).

A Figura 6 mostra o efeito do valor do PPSE na velocidade das ondas. A velocidade (v) é a razão entre o comprimento de onda (δ), ou seja, a diferença na distância da propagação entre o primeiro e o último ponto a “acender” na placa eferente e o período (T) que levou para este evento ocorrer, ou seja, um ciclo completo de movimento. A velocidade da onda é calculada utilizando a Equação 2. Para valores de PPSE superiores a 6 mV, a velocidade da onda atinge o valor máximo. Nestas condições diz-se que a rede encontra-se em condições supercríticas. Para valores de PPSE inferiores a 1,21 mV o sinal é interrompido e a rede não processa a informação. Em outras palavras, a rede encontra-se em condições subcríticas.

$$v = \delta \cdot T^{-1} \quad (2)$$

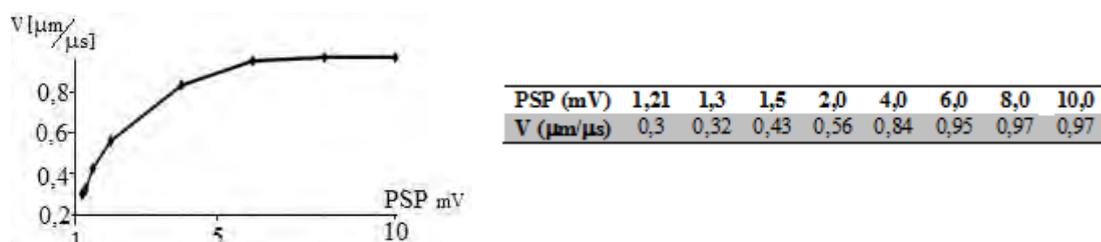


Figura 6 – Dependência da velocidade da onda com o valor de PPSE.

Os neurônios disparam quando acumulam suficiente PPSE e atingem o potencial limiar, recebendo sinais com intervalo de tempos diversos. Como mostra a Figura 6, a velocidade de propagação da onda aumenta, até atingir um patamar. Deste modo, existe uma velocidade limite das ondas, que é dada unicamente pelas características da rede. Como novos aumentos de PPSE não variam mais a velocidade, a rede é considerada em condições supercríticas. Pela Figura tira-se que estas condições já são atingidas com PPSE próximo de 4 mV, já que a partir deste ponto acréscimos significativos no valor do PPSE causam pequena variação na velocidade das ondas. Isto também é verdade para a região entre [2,0; 4,0] mV, pois a velocidade da onda já se encontra na faixa de 60 a 80% do valor máximo possível. Como o sinal não percorre a rede para PPSE menor que 1,21 mV, conclui-se que as condições ideais para o funcionamento da rede neuronal encontram-se na região de $PSP = [1,2 ; 2,00] \text{ mV}$, sendo $PSP = 1,21 \text{ mV}$ o ponto crítico. Em outras palavras, a rede opera em condições críticas.

Outra maneira de ver isto é a análise da somatória dos PA. A Figura 7 mostra o comportamento da somatória dos PAs na placa eferente para vários valores de PPSE. Para $PPSE = 1,20$, o número de PAs cai rapidamente e o sinal se extingue antes de percorrer toda a dimensão da região simulada. Esta extinção do sinal também ocorre no sentido da via visual, não chegando a sair na direção do V2. Os outros PPSE (1,21 – 1,5 – 2,0) encontram-se na região de transição entre as condições sub e supercríticas. Nos três casos a somatória de PAs permanece aproximadamente constante. Para $PPSE = 1,2 \text{ mV}$ o sinal não percola. Para PPSE na faixa 1,21 – 2,00 mV, o sinal permanece aproximadamente constante durante toda a avalanche.

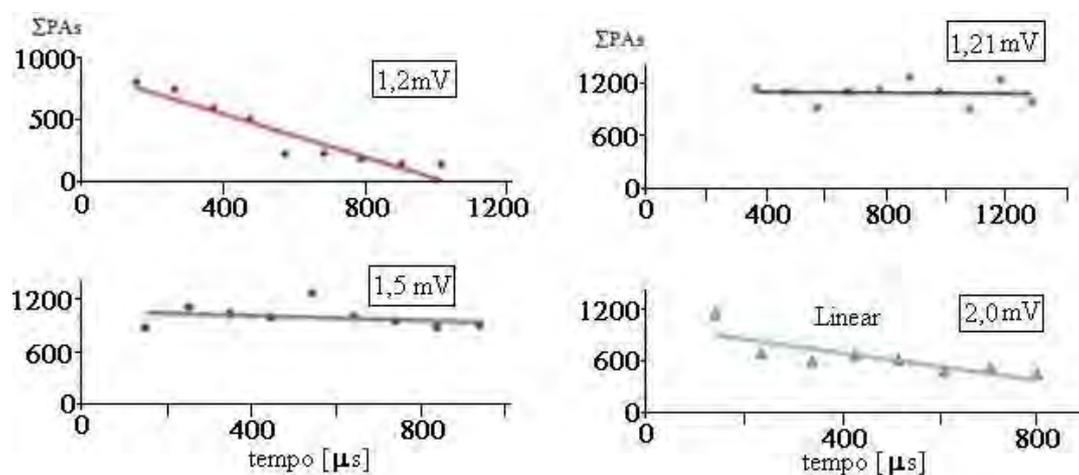


Figura 7 – Influência do PPSE no comportamento da rede.

Neste trabalho a influência de um dos principais parâmetros funcionais da rede, o potencial pós-sináptico excitatório (PPSE) é analisada. Os resultados mostram que a rede opera em uma região de mudança de fase, já que, fora dela, a rede deixa de transmitir o sinal ou fica saturada. Esta região é definida como região de estado crítico. Beggs e Plenz (2004) definem o estado crítico como aquele no qual a distribuição de tamanho das avalanches segue uma lei de potência. A análise dos resultados mostra que, nas condições utilizadas, a rede gerada pelo NeuronalSYS opera nesta região.

4. CONCLUSÃO

Os padrões de resposta do NeuronalSYS podem ser definidos como avalanches e ondas. Avalanches neuronais são definidas como atividades espontâneas, no qual neurônios disparam em sincronia e que possuem uma duração temporal precisa. Avalanches deste tipo têm sido verificadas experimentalmente, normalmente em culturas com camadas do córtex de ratos (Beggs e Plenz, 2003 e 2004; Stewart *et al.*, 2004; Vogels *et al.*, 2005; Abbott e Rohrkemper, 2006; Teramae e Fukai, 2007). Para Abbot e Rohrkemper (2006), uma avalanche é caracterizada por um evento no qual a atividade é observada por certo período de tempo e é interrompida por um período de silêncio. Neste trabalho uma avalanche é o conjunto de sinais produzidos por um estímulo. O sinal produzido por um estímulo percorre a rede formando ondas de atividade. Entre as ondas as camadas apresentam períodos de aparente inatividade, já que nenhum PA está sendo disparado pelos seus neurônios. A inatividade é aparente porque, durante estes períodos, existe sinal viajando pelas árvores dendríticas e axônicas. Este padrão em ondas pode ser aproximado por uma função senoidal.

Os testes realizados utilizando diferentes valores de PPSE mostraram que este influencia as avalanches e ondas da rede neuronal. A análise da influência deste parâmetro funcional mostra que a rede opera em uma região muito particular. É uma região de mudança de fase, já que, fora dela, a rede deixa de transmitir o sinal ou fica saturada. Esta região é definida como região de estado crítico.

Beggs e Plenz (2004) definiram o estado crítico como aquele no qual a distribuição de tamanho das avalanches segue uma lei de potência. Além disso, cada neurônio da rede está conectado a “n” outros neurônios. Quando ele dispara um PA, cada neurônio do seu campo receptivo tem uma probabilidade “p” de, em consequência, disparar um PA. Se $p < 1/n$ a atividade da rede tende a morrer. No caso de $p > 1/n$ a rede tende a saturar. Neste raciocínio, quando $p = 1/n$ a rede funciona na região de mudança de comportamento, ou de mudança de fase. No último caso, cada neurônio possui a probabilidade $p = 1$ de causar PA em pelo menos um neurônio do seu campo receptivo. Em torno deste valor de “p” a rede se encontra na região crítica e é capaz de gerar e manter padrões de atividade (Abbott e Rohrkemper, 2007).

A apreciação dos resultados mostra que se utilizado o valor de PPSE compatível à situação fisiológica real, a rede neuronal utilizada opera na região crítica.

5. AGRADECIMENTOS

Capes e Cnpq pelo apoio financeiro.

6. REFERÊNCIAS

- ABBOTT, L. F.; ROHRKEMPER, R. A simple growth model constructs critical avalanche networks. *Prog. Brain Res*, 2006.
- ADORJÁN, P.; LEVITT, J. B.; LUND, J. S.; OBERMAYER, K. A model for the intracortical origin of orientation preference and tuning in macaque striate cortex. *Vis. Neuroscie*, v. 16, p. 303-318, 1999.



- AMIT, D. J. Modeling brain function: The world of attractor neural networks, *Cambridge University Press*, 1989.
- ANDREAZZA, J. K. Proposição de rede neuronal fisiologicamente plausível para o estudo da dinâmica dos sistemas cerebrais: aplicada ao sistema visual primário de mamíferos, *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Catarina, 2007.
- BEGGS, J. M.; PLENTZ, D. Neuronal Avalanches are diverse and precise Activity Patterns that are stable for many hours in Cortical Slice Cultures. *The J. Neurosci.*, v. 24 (22), p.5216-5229, 2004.
- BEGGS, J. M.; PLENTZ, D. Neuronal avalanches in neocortical circuits, *The J. Neurosci.*, v.3, p.11167-11177, 2003.
- CALLAWAY, E. M. Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. *Ann. Rev. Neurosci.*, v. 21, n. 2, p. 47-74, 1998.
- COLOMBE, J. B. A survey of recent developments in theoretical neuroscience and machine vision. *Proceedings 32nd Applied Imagery Pattern Recognition Workshop*, p.205-213, 2003.
- COPELLI, M.; CAMPOS, P. R. A. Excitable scale free networks. *The European Phy. J. B*, v. 56, p. 273-278, 2007.
- COPELLI, M.; KINOCHI, O. Intensity coding in two-dimensional excitable neural networks. *Physica A*, v. 349, p. 431-442, 2005.
- DEKOSKY, S.; SCHEFF, S.W. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: Correlation with cognitive severity. *Ann. Neurol.*, v. 27, p. 457-464, 1990.
- DICKSON, T.C.; VICKERS, J.C. The morphological phenotype of β -amyloid plaques and associated neuritic changes in Alzheimer's disease. *Neurosci.*, v. 105, p. 99-107, 2001
- DOW, B. M. Orientation and color columns in monkey visual cortex. *Cerebral Cortex*, v. 12, p. 1005-1015, 2002.
- HEYDT, R. von der; PETERHANS, E. Mechanisms of contour perception in monkey visual cortex. I. Lines of pattern discontinuity. *J. Neurosci.*, v. 9, p. 1731-1748, 1989.
- JOHNSTON, D.; MAGEE, J. C.; COLBERT, C. M.; CHRISTIE, B. R. Active Properties of Neuronal Dendrites. *Ann Rev Neurosci.*, v.19, p.165-186, 1996.
- LACHICA, E. A.; BECK, P. D.; CASAGRANDE, V. A. Parallel pathways in macaque monkey striate cortex: anatomically defined columns in layer III. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 89, p. 3566-3570, 1992.
- MARTINA, M.; VIDA, I.; JONAS, P.. Distal Initiation and Active Propagation of Action Potentials in Interneuron Dendrites. *SCIENCE*, v. 287, p. 295-300, 2000.
- MATTILA, P.M.; RINNE, J.O.; HELENIUS, H.; ROYTTA, M. Neuritic degeneration in the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease in relation to Alzheimer pathology. *Acta Neuropathol*, v.98, p. 157-164, 1999.
- NICOLELIS, M. A. L.; DIMITROV, D.; CARMENA, J. M.; CRIST, R.; LEHEW, G.; KRALIK, J. D.; WISE, S. P. Chronic, multisite, multielectrode recordings in macaque monkeys. *PNAS*, v. 100, nº 19, p. 11041-11046, 2003.



- PRZYBYSZEWSKI, A. W.; GASPA, J. G.; FOOTE, W.; POLLEN, D. A. Striate cortex increases contrast gain of macaque LGN neurons. *Vis. Neurosci.*, v. 7, p. 485-495, 2000.
- STEPANYANTS, A.; CHKLOVSKII, D.B. Neurogeometry and potential synaptic connectivity. *Trends Neurosci.* v. 28, p. 387–394, 2005.
- STEWART, C.V.; GERFEN, C.R.; PLENZ; D. Dopamine facilitates “neuronal avalanches” and “synfire chains” in layer 2/3 of rat somatosensory cortex slices. *Abs. Soc. Neurosci.*, 2004.
- TERAMAE, J.; FUKAI, T. Local cortical circuit model inferred from power-law: Distributed neuronal avalanches. *J Comput Neurosci.* v. 22, p. 301–312, 2007.
- TERRY, R.D.; MASLIAH, E.; SALMON, D.P.; BUTTERS, N.; DeTERESA, R.; HILL, R.; HANSEN, L.A.; KATZMAN, R. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer’s disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol.*, v. 30, p.572–580, 1991.
- TOHDA, C.; KUBOYAMA, T.; KATSUKO, k. Search for Natural Products Related to Regeneration of the Neuronal Network. *Neurosignals*, v. 14, p. 34–45, 2005.
- VOGELS, T. P.; RAJAN, K.; ABBOTT, L.F. Neural network dynamics. *Ann. Rev. Neurosci.*, v. 28, p. 357–376, 2005.
- WILLIAMS, S.R.; STUART, G.J. Dependence of EPPSE efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons, *Science*, v.295, n. 5561, p.1907-1910, 2002.
- YABUTA, N. H.; CALLAWAY, E. M. Functional Streams and Local connections of Layer 4C Neurons in Primary visual Cortex of the Macaque Monkey. *The J. Neurosci.*, v. 18, nº 22, p. 9489-9499, 1998.