

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS**

RAFAEL FERNANDO GIGANTE

**Modelo de circuito tálamo-cortical para simular estimulação
cerebral profunda em doença de Parkinson**

**São Carlos
2025**

RAFAEL FERNANDO GIGANTE

Modelo de circuito tálamo-cortical para simular estimulação
cerebral profunda em doença de Parkinson

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Bacharel em Física Computacional.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Roque da Silva Filho - Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP-USP).

São Carlos
2025

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Resumo

A doença de Parkinson (DP) é um transtorno neurodegenerativo crônico comum, que envolve várias vias cerebrais motoras e não motoras. A principal patologia subjacente à DP é a degeneração de neurônios dopaminérgicos nos núcleos da base, levando à diminuição dos níveis de dopamina no cérebro. A redução na dopamina está associada à dinâmica patológica da rede neuronal relacionada ao controle motor, que abrange o circuito tálamo-cortical. Na DP, as mudanças eletrofisiológicas nesse circuito incluem alterações nas taxas de disparo e aumento na sincronia neuronal e na atividade oscilatória na banda β ($\sim 13\text{--}30\text{ Hz}$). Essas mudanças dinâmicas fornecem uma base fisiológica para estudos de modelagem. Devido à falta de compreensão precisa das causas da DP, os mecanismos pelos quais os tratamentos existentes funcionam não são bem compreendidos. Um desses tratamentos, que tem sido empregado com eficácia em alguns tipos de casos, é a estimulação cerebral profunda (ECP). O objetivo deste trabalho é a reimplementação de um modelo publicado recentemente para o circuito tálamo-cortical. O modelo foi usado para simular os efeitos da ECP na atividade do circuito, potencialmente auxiliando na análise do comportamento dinâmico da rede parkinsoniana e no entendimento do tratamento com ECP.

Palavras-chave: Circuito tálamo-cortical. Modelo de Izhikevich. Modelo de Tsodyks-Markram. Doença de Parkinson. Estimulação cerebral profunda. Modelos biologicamente plausíveis.

Agradecimentos

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas que, de diferentes formas, tornaram possível a realização deste trabalho e contribuíram para minha trajetória acadêmica e pessoal. Aos meus pais, Joseliane e Sidnei, por todo o apoio incondicional e por sempre acreditarem em mim. Aos meus amigos Edmur, Isadora, João, Lúcius e Maria, por compartilharem comigo tantos momentos ao longo desses anos. Ao Laboratório de Sistemas Neurais, em especial, ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Carlos Roque, pela orientação atenciosa e inspiradora, e ao Pedro, colega de grupo, pela ajuda generosa, disponibilidade constante e trocas sempre construtivas. Agradeço também à FAPESP (processo n° 2024/14847-0), pelo apoio financeiro ao longo deste projeto. Por fim, deixo um trecho de uma música que me acompanhou durante esse processo “*Eu quero me perder, incendiar, nadar além do mar.*” — Jão, *Olhos Vermelhos*.

1 Introdução

1.1 CórTEX, tálamo e núcLeos da base

A execução e o controle refinado de movimentos voluntários em humanos dependem da interação coordenada entre o córtex cerebral, o tálamo e os núcleos da base. Esses sistemas formam um circuito funcional que integra comandos motores com sinais sensoriais, modulando tanto a iniciação quanto a supressão de ações. Essas três estruturas são brevemente descritas a seguir, com o intuito de apresentar alguns de seus elementos básicos de importância para este projeto. Em condições fisiológicas, esse circuito garante fluidez e precisão motora, enquanto alterações em sua dinâmica resultam em sintomas motores incapacitantes.

1.1.1 O neocórTEX

O neocórTEX é considerada a estrutura mais complexa do cérebro, apresentando uma arquitetura tridimensional complexa e estratificada em camadas composta por neurônios excitatórios e inibitórios interconectados (1). Destes, os mais importantes são os neurônios piramidais (NPs), majoritariamente excitatórios, e os interneurônios inibitórios (INs).

Com base em critérios histológicos, anatômicos e funcionais, o neocórTEX pode ser subdividido em áreas — chamadas de áreas corticais — responsáveis pelo processamento sensorial, controle motor e funções cognitivas (1). As áreas do neocórTEX associadas ao planejamento e direcionamento dos movimentos voluntários estão ilustradas na Figura 1.

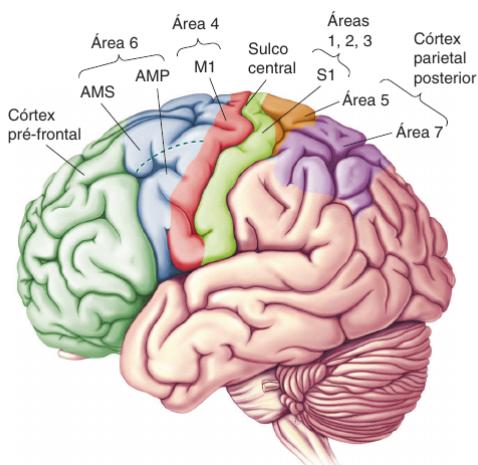


Figura 1 – Áreas do neocórTEX envolvidas no controle de movimento voluntário. Figura de (2).

O foco deste trabalho está na área denominada córtex motor primário (M1), área 4 da Figura 1, que é amplamente reconhecida pelo seu papel central na execução de movimentos voluntários. A área M1 envia projeções para neurônios motores na medula espinhal e mantém conexões recíprocas com outras regiões corticais e subcorticais por meio de vias aferentes e eferentes.

1.1.2 O tálamo

O tálamo é uma estrutura localizada próxima do centro do cérebro e desempenha um papel fundamental como estrutura intermediária no circuito motor, que envolve o neocôrortex, os núcleos da base e o próprio tálamo (3, 4). Ele envia a maior parte de suas saídas para o neocôrortex, sendo fundamental para sua atividade. Sua função não é apenas de retransmitir informações, mas também regular como elas são transmitidas ao neocôrortex. Esse processamento depende do tipo de entrada (5) e do estado de disparo dos neurônios talâmicos (6).

1.1.3 Os núcleos da base

Os núcleos da base (NB) são um conjunto de núcleos localizados na base do cérebro que participam do controle de movimentos voluntários e de funções cognitivas superiores, atuando junto ao cerebelo via tálamo (3). As estruturas que compõem os NB são: **estriado**, que é composto pelo **putâmen** (Put) e pelo **núcleo caudado**; **globo pálido** (GP), que é dividido em segmentos externo (GPe) e interno (GPi); **núcleo subtalâmico** (NST); e **substância nigra** (SN), que é dividida em pars compacta (SNc, dopaminérgica) e pars reticulada (SNr, inibitória) (7). Essas estruturas estão indicadas na Figura 2.

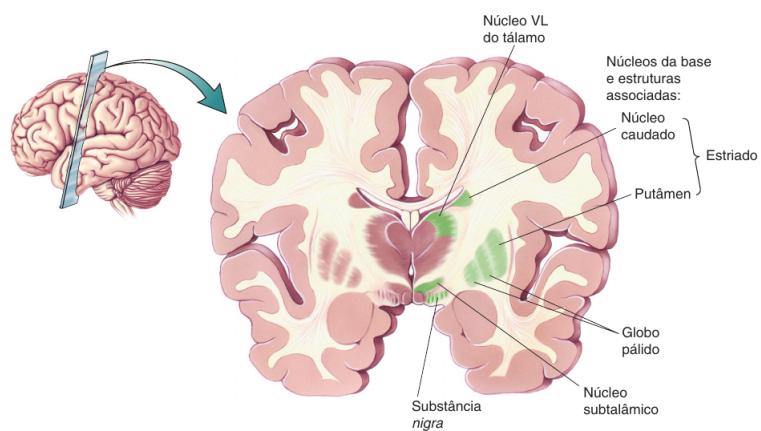


Figura 2 – Núcleos da base e estruturas associadas. Figura de (2).

A via motora dos NB se inicia no M1, cujos sinais excitatórios são transmitidos ao estriado e, em seguida, processados pelas estruturas subsequentes – GPe, NST, GPi e SN – antes de retornarem ao córtex via tálamo motor (TalM) (8,9). Define-se, então, o circuito fechado formado por essas três estruturas como tâlamico-cortico-basal (circuito TCB). Esse circuito é formado por três vias principais, que operam em paralelo e suas eferências regulam o TalM, sendo elas: a via direta ($M1 \rightarrow Put \rightarrow GPi \rightarrow TalM \rightarrow M1$); a via indireta ($M1 \rightarrow Put \rightarrow GPe \rightarrow NST \rightarrow GPi \rightarrow TalM \rightarrow M1$); e a via hiperdireta ($M1 \rightarrow NST \rightarrow GPi \rightarrow TalM \rightarrow M1$). Essas vias estão ilustradas na Figura 3.

A ativação da via direta excita os neurônios do Put, que inibem os neurônios do GPi, liberando as células do TalM de sua inibição e ativando-as. Já pela ativação da via indireta os neurônios do Put inibem as células do GPe, cuja função é inibir as células de NST e GPi, gerando, por consequência, uma maior atividade do GPi e uma maior inibição do TalM. De modo geral, a via direta facilita a execução de ações motoras específicas, enquanto que a via indireta inibe, simultaneamente, padrões motores indesejados.

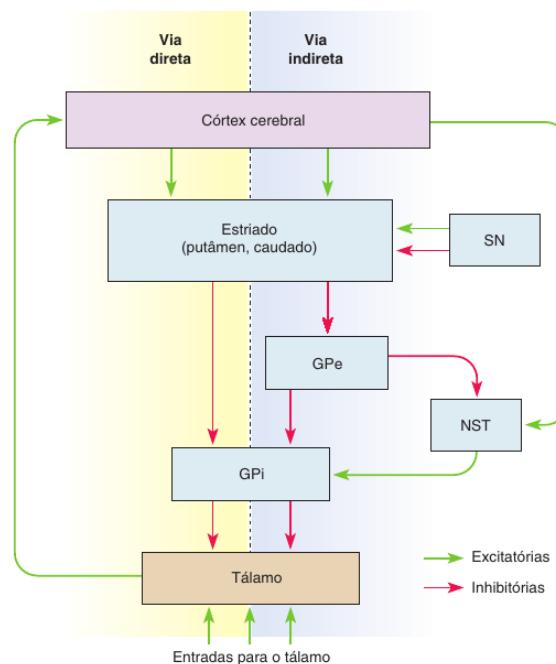


Figura 3 – Representação esquemática do circuito talâmico-cortico-basal (TCB), mostrando as vias direta, indireta e hiperdireta. Figura de (2).

Por fim, o neurotransmissor dopamina (DA) exerce um papel fundamental na modulação do circuito TCB. Produzida pela SNc, ela atua no estriado excitando os neurônios da via direta (receptores D1) e inibindo os da via indireta (receptores D2) (7,10). Essa modulação da DA influencia diretamente no balanço entre as vias direta e indireta, afetando, portanto, o sinal de saída dos NB. Em condições normais, a DA ativa os neurônios no Put que fortalecem a via direta e ao mesmo tempo inibe os neurônios que se projetam

para a via indireta. Em condições patológicas nas quais há a degeneração de neurônios dopaminérgicos é observado o efeito contrário, ou seja, a via indireta é fortalecida.

1.2 Doença de Parkinson e estimulação cerebral profunda

A doença de Parkinson (DP) é uma desordem degenerativa do sistema nervoso central (SNC) que é conhecida por causar sintomas motores como tremor em repouso, rigidez muscular, lentidão ou ausência de movimento (acinesia) e instabilidade postural (3). A principal patologia associada à DP é a degeneração de neurônios dopaminérgicos localizados na SNc e a subsequente depleção de DA no estriado. Assim, como discutido anteriormente, a perda de DA afeta o equilíbrio das vias direta e indireta nos NB, de modo que a via direta fica enfraquecida e a via indireta mais ativa. A maior inibição dos neurônios talâmicos leva à uma menor atividade de M1, resultando em dificuldades de iniciar e manter o movimento, característica da DP.

Em condições fisiológicas, a atividade oscilatória na banda β (frequência de 13-30 Hz) está associada à manutenção de movimentos já iniciados (11,12). No entanto, na DP, essa atividade na banda β está aumentada de forma anormal em várias partes do cérebro, principalmente no córtex, no NST e no GP, e este é o principal indício neurofisiológico associado com a desordem. Estudos em modelos de animais parkinsonianos e em pacientes mostram uma atividade oscilatória e sincronia neuronal na banda β nessas regiões (13). A depleção de DA é associada com um aumento significativo de potência e coerência de atividade oscilatória na banda β no córtex frontal e NST (14).

A estimulação cerebral profunda (ECP) é um tratamento cirúrgico que aplica pulsos elétricos de alta frequência ($> 100\text{Hz}$) em áreas profunda do cérebro, como o NST, e têm sido amplamente aceita como um tratamento eficaz para os sintomas avançados da DP (3). Um dos efeitos mais importantes da ECP é a redução da atividade síncrona e oscilatória no circuito TCB, atenuando o ritmo β em todo o circuito (15). Apesar de ser um tratamento eficaz, os mecanismos por trás dos efeitos terapêuticos da ECP ainda não são bem compreendidos, isso principalmente devido à dificuldade de realizar o registro simultâneo da atividade de múltiplos neurônios (16).

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, afetando 2–3% da população com mais de 65 anos (17). Com o envelhecimento da população, espera-se que o número de casos dobre até 2030 e continue aumentando nas décadas seguintes. A modelagem computacional dos efeitos da ECP sobre as estruturas do SNC envolvidas na DP se torna uma ferramenta potencialmente capaz de auxiliar na compreensão de como e porquê a ECP funciona.

2 Modelo de circuito tálamo-cortical

O modelo escolhido para realizar as simulações do circuito tálamo-cortical (circuito TC) é o modelo de Farokhniaee e Lowery (FL) (18). Nas seguintes seções serão discutidos alguns elementos importantes para a construção do modelo.

2.1 Modelo de neurônios e de sinapses

Os neurônios foram descritos pelo modelo de Izhikevich (19), que são neurônios pontuais do tipo integra-e-dispara com duas variáveis capazes de reproduzir o padrão de disparo de diversos tipos de neurônios. Assim, o comportamento de disparo de um neurônio é descrito pelas seguintes equações diferenciais acopladas:

$$\begin{cases} \dot{v} = 0.04v^2 + 5v - u + 140 + I_{\text{ext}}(t) + I_{\text{sin}}(t), \\ \dot{u} = a(bv - u). \end{cases} \quad (1)$$

onde $v(t)$ é o potencial de membrana, $u(t)$ representa a variável de recuperação da membrana, $I_{\text{sin}}(t)$ é a corrente sináptica recebida pelo neurônio de outros neurônios da rede e, $I_{\text{ext}}(t)$ é uma corrente externa aplicada ao neurônio que representa a atividade de fundo de regiões do cérebro que não estão sendo modeladas explicitamente. O neurônio emite um potencial de ação quando $v(t)$ atinge o valor de pico v_{pico} , de modo que as variáveis $v(t)$ e $u(t)$ são atualizadas instantaneamente de acordo com:

$$\begin{cases} v(t) \rightarrow c, \\ u(t) \rightarrow u + d. \end{cases} \quad (2)$$

O modelo de Izhikevich, nesta versão, depende de cinco parâmetros adimensionais ($a, b, c, d, v_{\text{pico}}$), que podem ser ajustados para gerar diferentes padrões de disparo de neurônios corticais observados experimentalmente. Nessas equações, a é a taxa de recuperação do potencial e controla a velocidade que a variável u retorna ao seu valor de repouso após um disparo; b descreve a sensibilidade de u à flutuações do potencial; c é o valor de redefinição do potencial de membrana após um disparo; d é o incremento de u após o disparo; e v_{pico} define o valor mínimo que o potencial de membrana precisa atingir para gerar um disparo.

Para introduzir um nível de diversidade em cada população neuronal, Izhikevich apresenta um algoritmo que varia levemente os parâmetros de cada neurônio individual. Assim, para um neurônio excitatório com índice i de uma determinada população, tem-se que $(a_i, b_i) = (a, b)$ e $(c_i, d_i) = (c, d) + (15, -6)r_i^2$, onde r_i é uma variável aleatória

de uma distribuição uniforme entre 0 e 1. Já para um neurônio inibitório, tem-se que $(a_i, b_i) = (a, b) + (0.08, -0.05)r_i$ e $(c_i, d_i) = (c, d)$. Os parâmetros a, b, c e d são fixos e dependem do tipo de população que o neurônio pertence.

O tipo de modelo utilizado para descrever a corrente sináptica é o baseado em corrente (CUBA, do inglês *current based*) (20), de modo que um potencial de ação de um neurônio pré-sináptico gera diretamente um pulso de corrente sináptica no neurônio pós-sináptico. Portanto, a corrente sináptica recebida por um neurônio i de um neurônio j será dada por:

$$I_{\text{sin},ij}(t) = \pm w_{ij}z(t), \quad (3)$$

onde w_{ij} é a amplitude do pulso de corrente do neurônio j para o neurônio i (com dimensões de corrente) chamada de peso sináptico, e $z(t)$ é uma função adimensional com amplitude unitária que descreve a forma do pulso de corrente. Os sinais nesta equação servem para indicar o tipo de sinapse sendo realizada, onde uma corrente positiva corresponde à uma sinapse excitatória e uma corrente negativa à uma sinapse inibitória.

Neste tipo de modelo de sinapses, é comum modelar o peso sináptico w como uma quantidade que é adicionada instantaneamente à corrente I_{sin} no momento em que um disparo chega ao terminal pós-sináptico e que, em seguida, decai exponencialmente para zero. Considera-se que leva um tempo t_{ij}^d para que o disparo emitido por um neurônio pré-sináptico j se propague até o neurônio pós-sináptico i , este tempo modela o atraso sináptico. Então, a corrente sináptica total recebida por um neurônio i em um dado instante de tempo é dada da seguinte forma:

$$I_{\text{sin},i}(t) = \tau_{\text{sin}} \sum_{j \in \{\text{pré}\}} w_{ij} \sum_{k \in \{\text{disp}\}} \delta(t - t_j^k - t_{ij}^d), \quad (4)$$

onde τ_{sin} é a constante de tempo de decaimento sináptico, o primeiro somatório é feito sobre todos os neurônios pré-sinápticos ao neurônio i , o segundo somatório é feito sobre todos os k -ésimos instantes de disparo do j -ésimo neurônio pré-sináptico t_j^k , e $\delta(t - t_j^k - t_{ij}^d)$ é a função delta de Dirac. No intervalo entre os disparos, o valor da corrente sináptica I_{sin} decai exponencialmente para zero de acordo com a seguinte equação:

$$\tau_{\text{sin}} \frac{dI_{\text{sin},i}}{dt} = -I_{\text{sin},i}. \quad (5)$$

Além disso, considerou-se que as sinapses envolvendo os neurônios da rede tálamo-cortical possuem plasticidade sináptica de curto prazo (PSCP). O modelo de PSCP utilizado foi o de Tsodyks-Markram (TM) (21). As equações do modelo são as seguintes:

$$\begin{cases} \dot{u} &= -\frac{u}{\tau_F} + U(1-u)\delta(t - t^k - t^d), \\ \dot{R} &= \frac{1-R}{\tau_D} - uR\delta(t - t^k - t^d), \\ \alpha &= AuR. \end{cases} \quad (6)$$

Nestas equações, a variável α representa a amplitude da corrente pós-sináptica, ou seja, ela modula a eficiência sináptica do disparo. Já a variável R modela a fração de recursos totais disponíveis no terminal pré-sináptico para ativar a condutância do neurônio pós-sináptico e u representa a fração desses recursos totais que é de fato liberada. O incremento em u corresponde ao mecanismo de facilitação sináptica e a redução em R corresponde ao mecanismo de depressão sináptica, esses eventos ocorrem apenas na chegada de um disparo ao terminal pós-sináptico. O modelo depende de quatro parâmetros (A, U, τ_D, τ_F), onde A denota a amplitude de resposta sináptica máxima que pode ser produzida, U é um parâmetro que controla o grau de crescimento de u , τ_F é a constante de tempo de recuperação do processo de facilitação sináptica e τ_D é a constante de tempo de recuperação do processo de depressão sináptica.

O modelo TM foi implementado pela seguinte modificação na equação (4) para a atualização da corrente sináptica:

$$I_{\text{sin},i}(t) = \tau_{\text{sin}} \sum_{j \in \{\text{pré}\}} w_{ij} \sum_{k \in \{\text{disp}\}} \alpha_{ij} \delta(t - t_j^k - t_{ij}^d). \quad (7)$$

Os tipos das células pré e pós-sinápticas determinam o tipo de efeito que a plasticidade gera na conexão entre elas, podendo ser um efeito de facilitação, depressão ou uma combinação dos dois. Os parâmetros do modelo foram ajustados para reproduzir o comportamento de cada um desses casos.

2.2 Estrutura do modelo

O modelo escolhido para realizar as simulações do circuito tálamo-cortical é composto por duas estruturas:

1. CórTEX motor primário (M1), representado por três camadas, sendo elas: supragranular (superficial, S), granular (média, M) e infragranular (profunda, P). A população excitatória de NPs estão distribuídas nestas camadas, havendo subpopulações de diferentes tipos de neurônios para a exibição de padrões de disparo distintos. Há uma população comum de INs corticais compartilhada entre essas camadas. Os NPs podem ser de dois tipos, de disparos regulares (REG) ou de disparos em rajada (RAJ), e os INs também podem ser de dois tipos, de disparos rápidos (RAP) e de baixo limiar de disparo (BLD).
2. Tálamo motor (TalM), composto por dois núcleos distintos: pelo núcleo de relé talâmico (NRelT), que contém neurônios excitatórios do tipo relé (Rel), e pelo

núcleo reticular talâmico (NRetT), que compreende neurônios inibitórios do tipo reticular (Ret).

O acoplamento dessas duas estruturas ocorre pela projeção sináptica dos neurônios excitatórios da camada P do M1 sobre os neurônios de Rel e Ret e pela projeção dos neurônios de Rel sobre a camada P e sobre os INs. Um diagrama esquemático do modelo TC está ilustrado na Figura 4.

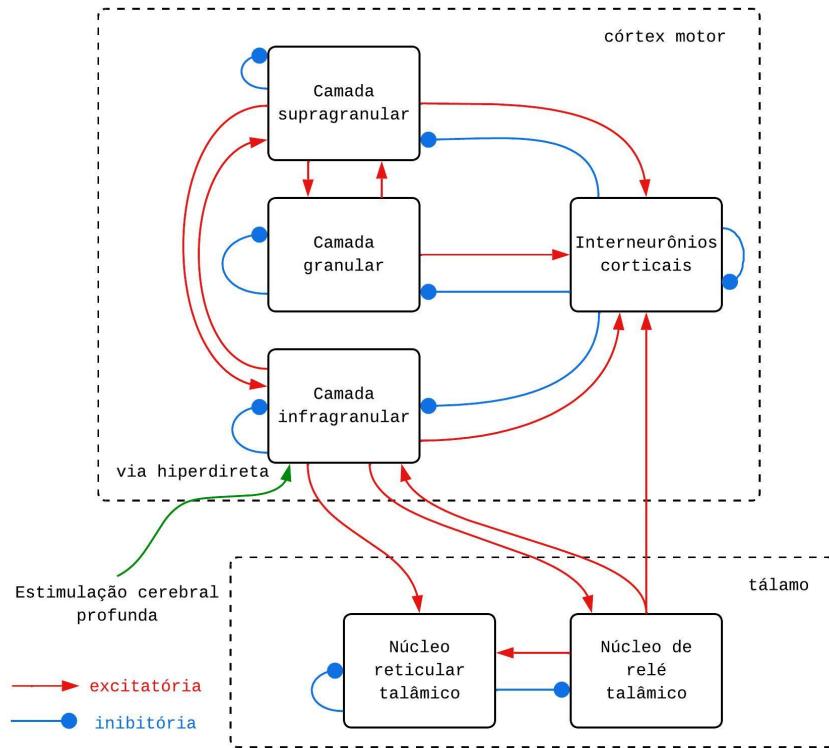


Figura 4 – Diagrama esquemático do modelo para o circuito TC com a adição de ECP no NST. As conexões excitatórias estão indicadas por linhas vermelhas com setas nas pontas e as inibitórias por linhas azuis com bolas nas pontas. Figura elaborada pelo autor.

Para ajustar a excitabilidade dos neurônios do modelo, a corrente externa I_{ext} aplicada à eles na equação (1) consiste em três componentes: uma corrente de polarização I_{dc} constante ao longo da simulação; uma corrente de fundo simulada por um processo de Poisson $I_{Poisson}(t)$ com uma taxa de disparos $\nu_j = (20 + 2\epsilon_j)\text{Hz}$, onde ϵ_j é uma variável aleatória de uma distribuição normal padrão e j é o índice da estrutura à qual o neurônio pertence; e uma corrente de ruído branco gaussiano $\xi(t)$. Além disso, também é adicionado um termo de ruído branco gaussiano $\zeta(t)$ no limiar de disparo de cada neurônio individual, com sua escala ajustada para um terço da escala de $\xi(t)$. Os valores desses parâmetros são ajustados de modo que a taxa média de disparos de cada neurônio seja compatível com resultados experimentais.

A aplicação da ECP no NST é incorporada no modelo através da ativação antidiônica (isto é, contrária ao sentido normal) dos NPs da camada P que possuem projeções através da via hiperdireta para o NST. Como uma primeira aproximação, a ECP no modelo é implementada através de pulsos de corrente induzidos na membrana celular dos neurônios afetados pela ativação antidiônica, de acordo com a seguinte equação:

$$I_{ECP}(t) = A_{ECP} \sum_{t'=0}^T \delta(t - t'); t' = 0, \frac{1}{f_{ECP}}, \frac{2}{f_{ECP}}, \dots, T, \quad (8)$$

onde A_{ECP} é uma constante que define a amplitude da corrente injetada, $\delta(t - t')$ é a função delta de Dirac, t' são os tempos de evento dos pulsos, f_{ECP} é a frequência de estimulação da ECP e T é o tempo total que a ECP está ativa. Isso implica que os neurônios da camada P ativados pela ECP têm o termo I_{ECP} somado em seu potencial de membrana na equação (1) e os neurônios das estruturas conectadas à ela recebem uma corrente pós-sináptica oriunda desses pulsos dada pela equação (7).

A rede neural é formada por 540 neurônios de Izhikevich distribuídos entre as estruturas do modelo, de acordo com a Tabela 1. O conjunto de valores para os parâmetros de cada população de neurônios de Izhikevich são os mesmos utilizados no artigo original (19). No entanto, foi encontrada uma divergência dos valores de corrente I_{dc} dados no material suplementar do artigo de FL e os que estavam em seu código disponibilizado e, após alguns testes, optou-se por utilizar os valores do código por apresentarem uma melhor resposta. Os parâmetros utilizados estão na Tabela 2.

Estrutura	Tipo de neurônio					
	REG	RAJ	RAP	BLD	Rel	Ret
S (100 neurônios)	50%	50%	-	-	-	-
M (100 neurônios)	100%	-	-	-	-	-
P (100 neurônios)	70%	30%	-	-	-	-
INs (100 neurônios)	-	-	50%	50%	-	-
NRelT (100 neurônios)	-	-	-	-	100%	-
NRetT (40 neurônios)	-	-	-	-	-	100%

Tabela 1 – Distribuição dos tipos de neurônios nas estruturas do modelo TC. Tabela elaborada pelo autor.

A matriz de conectividade dos neurônios foi gerada de forma aleatória, ou seja, o peso sináptico entre um neurônio j pertencente à uma estrutura Y e um neurônio i pertencente à uma estrutura X é dado por $w_{ij} = W_{XY}r_{ij}$, onde W_{XY} é o maior valor possível de peso sináptico entre os neurônios de Y e os de X e r_{ij} é uma variável aleatória de uma distribuição uniforme entre 0 e 1. Os valores de W_{XY} foram ajustados com base em resultados experimentais para que a rede gere atividade oscilatória com alta potência na região β , simulando uma condição parkinsoniana. Os valores dos parâmetros utilizados

	a	b	c	d	I_{dc}	v_{pico}
REG	0.02	0.2	-65	8	3.5	30
RAJ	0.02	0.2	-55	4	3.6	30
RAP	0.1	0.2	-65	2	3.8	30
BLD	0.02	0.25	-65	2	0.4	30
Rel	0.02	0.25	-65	0.05	0.6	30
Ret	0.02	0.25	-65	2.05	0.6	30

Tabela 2 – Valores dos parâmetros dos neurônios de Izhikevich utilizados para cada população neuronal do modelo TC. Tabela elaborada pelo autor

no modelo TM para modelar a PSCP estão na Tabela 3, onde foram considerados efeitos de facilitação, depressão e uma combinação dos dois (pseudo-linear) e o parâmetro A determina a fração de sinapses pertencentes aquela população.

Foi considerado um atraso sináptico base de 1 ms para todas as conexões sinápticas. A esse valor, foram realizados incrementos específicos conforme a topologia da conexão: 1 ms para sinapses entre neurônios de uma mesma estrutura; 8 ms para sinapses entre estruturas intracorticais ou intratalâmicas; 15 ms para projeções do tálamo para o córtex; e 20 ms para projeções do córtex para o tálamo.

	τ_F	τ_D	τ_s	U	A
Sinapses excitatórias					
Facilitação	670	138	3	0.09	0.20
Depressão	17	671	3	0.5	0.63
Pseudo-linear	326	329	3	0.29	0.17
Sinapses inibitórias					
Facilitação	376	45	11	0.016	0.08
Depressão	21	706	11	0.25	0.75
Pseudo-linear	62	144	11	0.32	0.17

Tabela 3 – Valores dos parâmetros utilizados no modelo de sinapses TM, ajustados para reproduzir resultados experimentais. Tabela elaborada pelo autor

2.3 Estudos *in silico*

Inicialmente, realizou-se uma análise da matriz de conectividade da rede tanto em um estado fisiológico quanto em um estado de DP. Espera-se que as alterações nos pesos sinápticos induzam oscilações β patológicas observadas na DP. A atividade neuronal foi visualizada por meio de gráficos de rastreio (*raster plots*) e a estimativa do potencial de campo local (LFP, do inglês *local field potential*) foi realizada a partir da soma das correntes pós-sinápticas excitatórias (I_{sin}^E) e inibitórias (I_{sin}^I) na camada cortical P, conforme

proposto por (22). Desse modo, a medida de LFP é dada pela seguinte equação:

$$\text{LFP}(t) = \frac{1}{4\pi\sigma r} \left(\sum_{i=1}^{N_p} I_{\sin,i}^E(t) + \sum_{i=1}^{N_{ICs}} I_{\sin,i}^I(t) \right), \quad (9)$$

onde N_p e N_{ICs} são o número total de neurônios na respectiva estrutura e a soma das correntes é escalada pela condutividade da matéria cinza ao redor σ e a distância média entre os neurônios e o eletrodo que está realizando a medida r . Para todos os neurônios foram assumidos $\sigma \approx 0.27 \text{ (Sm)}^{-1}$ e $r = 100 \mu\text{m}$.

A análise espectral do LFP foi realizada por meio da densidade espectral de potência (PSD, do inglês *power spectral density*), uma função que descreve como a potência de um sinal é distribuída em termos de frequência (23). Seja $x_T(t)$ um sinal truncado em um intervalo T e $X_T(f)$ sua transformada de Fourier, a energia espectral desse sinal é dada por $|X_T(f)|^2$. Desse modo, ao dividir esse valor pelo intervalo T , obtém-se a densidade de potência

$$G_T(f) = \frac{1}{T} |X_T(f)|^2. \quad (10)$$

Tomando o limite $T \rightarrow \infty$, define-se a densidade espectral de potência como:

$$\text{PSD}(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} |X_T(f)|^2. \quad (11)$$

Neste projeto, a análise da PSD do sinal de LFP foi realizada utilizando o método de Welch (24), por meio de uma função da biblioteca SciPy. Antes da aplicação do método, o sinal foi filtrado na banda β com um filtro Butterworth, também implementado via SciPy, a fim de restringir a análise às frequências de interesse e evitar que componentes espectrais fora dessa faixa distorçam a estimativa da PSD.

Foi realizada uma comparação da potência do sinal LFP na banda β entre três condições do modelo TC: (i) estado fisiológico, (ii) estado parkinsoniano e (iii) estado parkinsoniano com aplicação de ECP. A potência na banda β é obtida a partir da área sob a curva da PSD, conforme definido pela seguinte integral:

$$P = \int_{13}^{30} \text{PSD}(\nu) d\nu. \quad (12)$$

Para comparar as amostras geradas, foi utilizado o teste não-paramétrico de Friedman (25). Esse teste avalia se existem diferenças estatísticas entre as distribuições de três ou mais condições medidas nas mesmas unidades experimentais. No entanto, o teste apenas afirma se existe pelo menos um par de condições que é estatisticamente diferente, sem dizer qual. Havendo um resultado significativo do teste de Friedman, devem ser conduzidas análises post-hoc aplicando o teste de Wilcoxon para amostras dependentes, que

compara duas distribuições emparelhadas sem assumir normalidade dos dados (26). Para controlar o erro do tipo I associado a múltiplas comparações, foi aplicada a correção de Bonferroni.

As simulações foram realizadas com passo de tempo de 0.1 ms, utilizando o método de Euler e a Regra de Simpson para integração numérica. As implementações foram feitas em Julia 1.11.5, com o auxílio das bibliotecas NumPy, SciPy, Pingouin e Matplotlib para a análise dos dados e geração de gráficos em Python 3.13.3. As execuções ocorreram em um computador pessoal com processador Intel® Core™ i5-10300H CPU @ 2.50 GHz, 16 GB de RAM e sistema operacional Fedora Linux 42 (kernel 6.14.5). Os códigos utilizados encontram-se disponíveis no GitHub (<<https://github.com/rafael-gigante/Modelo-Talamo-Cortical>>).

3 Resultados

No artigo original, FL identificaram a topologia e as alterações sinápticas que melhor explicam a transição de um estado com baixo ritmo β para outro com alto ritmo β no sinal de LFP da camada P, utilizando inferência bayesiana para comparação de modelos. Essa abordagem permitiu uma análise quantitativa da plausibilidade relativa entre hipóteses concorrentes. As principais mudanças observadas foram: (i) aumento do peso sináptico das projeções Rel \rightarrow P, Rel \rightarrow INs, M \rightarrow S e Ret \rightarrow Rel; (ii) diminuição do peso sináptico das projeções S \rightarrow M, P \rightarrow Rel, P \rightarrow Ret e Rel \rightarrow Ret; (iii) um aumento adicional do peso sináptico de INs \rightarrow P, para ajustar melhor os resultados do modelo aos dados neurofisiológicos.

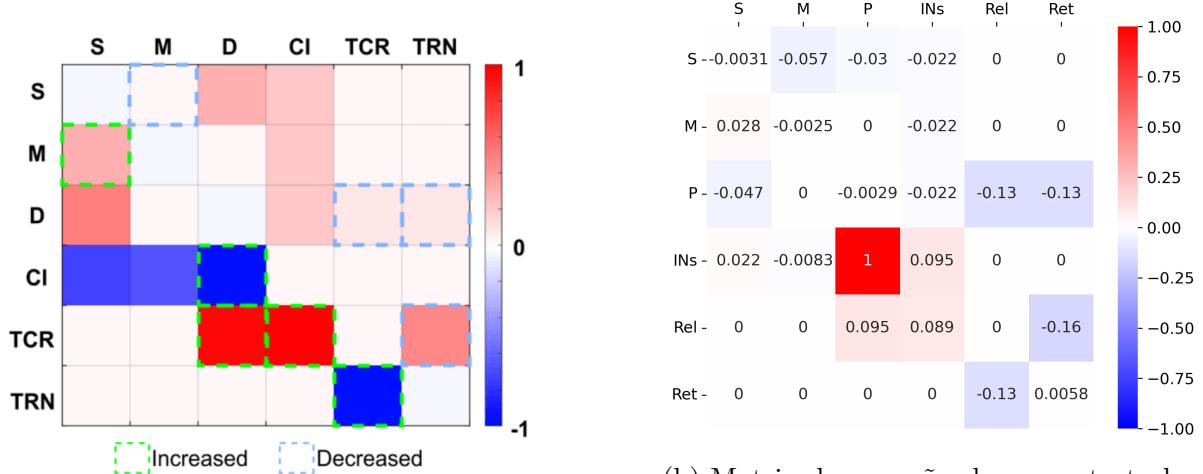
A matriz de conectividade gerada no trabalho original está ilustrada na Figura 5a, onde são mostrados os valores médios normalizados dos pesos sinápticos intra e entre estruturas (de linha para coluna).

Neste trabalho, a transição de estado foi visualizada a partir do cálculo da diferença entre a matriz de conectividade no caso com DP e a matriz em condições fisiológicas, seguida de normalização:

$$W_{\text{dif}} = W_{\text{DP}} - W_{\text{normal}}. \quad (13)$$

As matrizes foram geradas com base nos mesmos pesos sinápticos utilizados no código original em MATLAB, e a matriz de diferença está ilustrada na Figura 5b.

A comparação entre as matrizes revela padrões consistentes de aumento e diminuição nos pesos sinápticos. A única exceção foi a projeção Ret \rightarrow Rel, para a qual o artigo original relata um aumento, enquanto neste trabalho foi observada uma diminuição.



(a) Matriz de conexão do trabalho de FL (18), ilustrando a transição entre o estado normal e o estado com DP.

(b) Matriz de conexão do presente trabalho, obtida como a diferença entre a matriz do estado com DP e a do estado normal. Figura elaborada pelo autor.

Figura 5 – Comparação entre matrizes de conexão, considerando o valor médio dos pesos sinápticos normalizados.

Os efeitos das alterações nos pesos sinápticos podem ser observados no gráfico de rastreio dos neurônios sob condições parkinsonianas, apresentado na Figura 6. A principal característica observada é a alta sincronia dos neurônios talâmicos, intercalada por curtos períodos de silêncio, além de uma atividade intensamente elevada dos INs, especialmente daqueles pertencentes à subpopulação RAP. Também se observa a sincronização dos neurônios da camada P, embora com menor frequência em comparação aos neurônios talâmicos. Esses padrões são compatíveis com evidências experimentais do padrão de disparo neuronal em roedores com condição parkinsoniana induzida.

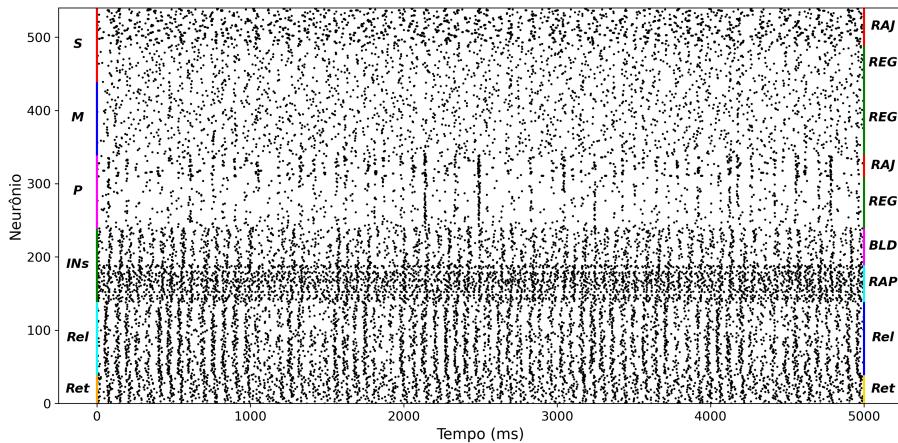


Figura 6 – Gráfico de rastreio dos neurônios do modelo TC simulados sob condições parkinsonianas por 5 s. Na esquerda estão as divisões das estruturas e na direita as divisões de subpopulações neuronais. Figura elaborada pelo autor.

O protocolo de ECP utilizado no modelo consistiu em uma corrente com amplitude

$A = 335$ e frequência $f_{ECP} = 130$ Hz. Considerou-se que 10% dos neurônios da camada P são diretamente afetados pelo estímulo, enquanto os demais neurônios da camada, bem como aqueles que recebem projeções desses neurônios, experimentam apenas efeitos indiretos pós-sinápticos. Seja T o tempo total de simulação; a ECP é ativada durante um terço do tempo, entre $t = T/3$ e $t = 2T/3$. Nos intervalos restantes, o estímulo permanece desligado.

Desse modo, o sinal LFP foi medido para os três casos simulados ao longo de 15 segundos: condições fisiológicas, condições parkinsonianas e condições parkinsonianas com aplicação de ECP. A análise espectral do sinal LFP, previamente filtrado na banda β , foi realizada para cada um dos casos, resultando no gráfico de PSD apresentado na Figura 7. Os resultados indicam, de forma qualitativa, uma redução na potência na banda β no caso com ECP em comparação ao caso sem ECP, embora ambos ainda apresentem potência superior à observada nas condições fisiológicas.

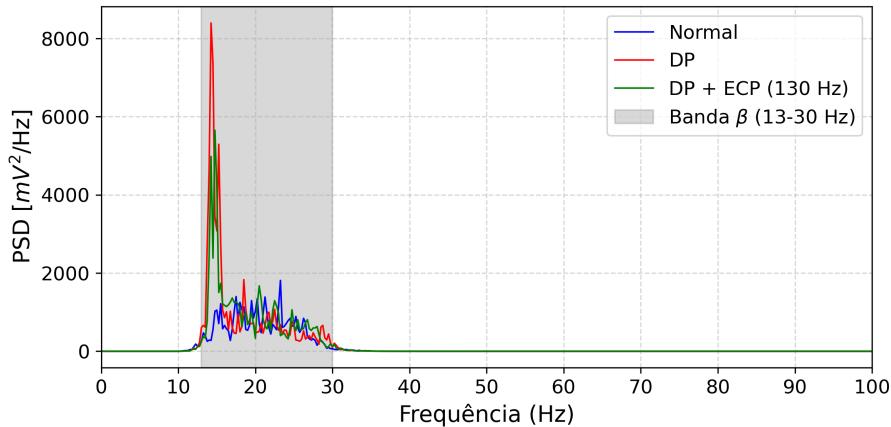


Figura 7 – Gráfico da densidade espectral de potência do sinal LFP simulados no circuito TC durante 15 s, nas seguintes condições: fisiológica (normal), parkinsoniana (DP) e parkinsoniana com aplicação de ECP a 130 Hz por 5 s. Figura elaborada pelo autor.

Para verificar se esse resultado é consistente, foram realizadas 50 simulações de 3 s para cada uma das condições e medido o valor de potência espectral na banda β . A distribuição dos valores obtidos está ilustrado na Figura 8. Aplicando o teste de Friedman a esses dados, foi revelado um resultado altamente significativo ($p < 0.0001$), indicando que ao menos uma das distribuições difere significativamente das demais.

Dado o resultado significativo do teste de Friedman, foi aplicado o teste post-hoc de Wilcoxon. Os pares comparados e seus respectivos valores de p corrigidos foram:

- DP vs DP + ECP: $p = 0.0096$, indicando que a ECP produziu uma mudança estatisticamente significativa na condição parkinsoniana em relação ao estado sem tratamento;

- DP vs normal: $p < 0.0001$, mostrando uma diferença altamente significativa entre indivíduos com DP e a condição fisiológica;
- DP + ECP vs normal: $p < 0.0001$, indicando que, embora a ECP melhore significativamente a condição parkinsoniana, os indivíduos tratados ainda se distinguem do grupo de controle.

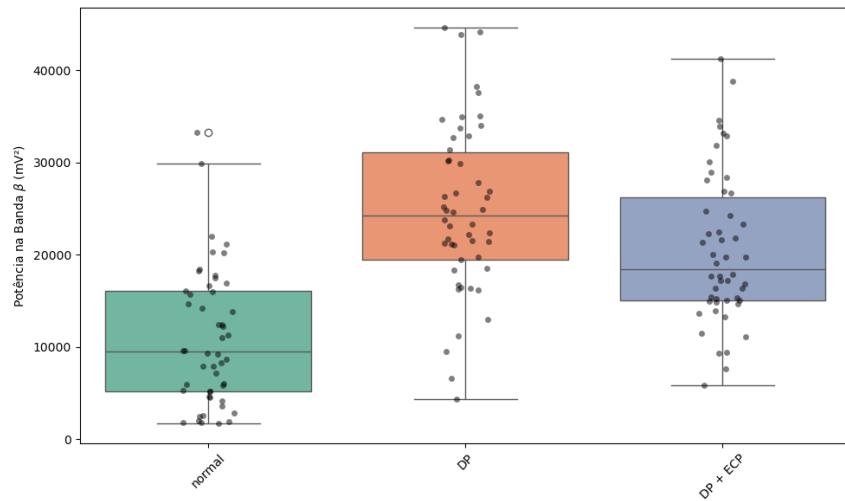


Figura 8 – Boxplots das distribuições dos dados nas condições normal, DP e DP + ECP. Figura elaborada pelo autor.

4 Discussão, conclusões e considerações finais

Neste trabalho, foi realizada a replicação do modelo de Farokhniaee e Lowery para o circuito TC (18) com o objetivo de investigar, por meio de simulações computacionais, os efeitos da ECP em condições parkinsonianas. O termo “replicação” foi empregado acima conforme a definição proposta em (27), referindo-se à obtenção dos mesmos resultados utilizando-se uma plataforma e um código distintos dos originalmente usados.

Durante a replicação do modelo FL, foram identificadas diversas inconsistências entre o artigo publicado e o código suplementar disponibilizado pelos autores. Notadamente, os valores dos atrasos sinápticos e das correntes de polarização (I_{dc}) descritos no texto apresentavam divergências significativas em relação aos implementados no código, afetando diretamente a excitabilidade das populações neuronais. Além disso, o código fornecido encontrava-se incompleto e estruturado de forma pouco clara, com escassos comentários explicativos, presença de trechos de código obsoletos ou não utilizados, e ausência de uma organização que facilitasse sua compreensão. Destaca-se ainda a adoção,

por parte dos autores, de algumas simplificações não usuais na área, como a distribuição igualitária da corrente pós-sináptica entre neurônios de uma mesma estrutura, o que pode comprometer o realismo biológico do modelo. As correções implementadas foram essenciais para assegurar maior coerência com os princípios da modelagem computacional em neurociência e para garantir a fidelidade das simulações. Ressalta-se, por fim, que a ausência de padronização e de documentação adequada nos códigos originais compromete a reproduzibilidade, um aspecto central para o avanço da neurociência computacional.

Os resultados obtidos demonstraram que o modelo foi capaz de reproduzir padrões eletrofisiológicos compatíveis com a literatura, como a intensificação da atividade oscilatória na banda β em estados parkinsonianos e sua atenuação com a aplicação da ECP. A análise espectral do sinal de potencial de LFP indicou que a ECP leva a uma redução estatisticamente significativa na potência da banda β , ainda que não suficiente para restaurar completamente o comportamento observado em condições fisiológicas.

Essa limitação observada na reversão completa do estado patológico destaca a complexidade dos mecanismos subjacentes à DP e à resposta à ECP. No entanto, os achados reforçam o valor da modelagem computacional como ferramenta complementar para a compreensão dos efeitos de terapias neuromodulatórias. A capacidade do modelo de capturar alterações dinâmicas e sinápticas específicas fornece uma base útil para investigações futuras, principalmente o refinamento de parâmetros e protocolos da ECP.

Com o intuito de aprimorar a representação do circuito TC, será realizada a reestruturação do modelo atual, com a remoção da camada única de INs e sua redistribuição entre as diferentes camadas corticais. Essa modificação permitirá uma caracterização mais realista das interações locais no córtex. Ademais, os neurônios do modelo serão substituídos por unidades do tipo AdEx (*Adaptive Exponential Integrate-and-Fire*) (28), que oferecem maior fidelidade na reprodução de padrões de disparo observados experimentalmente. Paralelamente, será desenvolvido um modelo computacional dos NB (29), o qual será acoplado ao circuito tálamo-cortical, resultando em uma representação completa do circuito TCB, conforme ilustrado na Figura 3. Nesse modelo expandido, também será incorporada a presença de astrócitos nas regiões do NST e do GPe, com o objetivo de investigar sua influência na modulação da atividade oscilatória na banda β , bem como na irregularidade e na sincronia da dinâmica da rede.

Referências

- 1 BRAITENBERG, V.; SCHÜZ, A. **Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity, 2nd Edition**. Berlim, Alemanha: Springer, 2017.

- 2 BEAR, M.; CONNORS, B.; PARADISO, M. A. **Neuroscience: Exploring the brain, enhanced edition: Exploring the brain.** [S.l.]: Jones & Bartlett Learning, 2020.
- 3 ITAKURA, T. **Deep brain stimulation for neurological disorders.** [S.l.]: Springer, 2016.
- 4 DELONG, M. R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. **Trends in Neuroscience**, v. 13, p. 281–285, 1990.
- 5 BOSCH-BOUJU, C.; HYLAND, B.; PARR-BROWNIE, L. Motor thalamus integration of cortical, cerebellar and basal ganglia information: implications for normal and parkinsonian conditions. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 7, p. 163, 2013.
- 6 SHERMAN, S. M.; GUILLERY, R. W. **Exploring the thalamus and its role in cortical function.** [S.l.]: MIT press, 2006.
- 7 DELONG, M.; WICHMANN, T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 15S3, p. S237–S240, 2009.
- 8 SCHROLL, H.; HAMKER, F. Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 7, p. 122, 2013.
- 9 RODRIGUEZ-SABATE, C. *et al.* The causal interaction in human basal ganglia. **Scientific Reports**, v. 11, p. 12989, 2021.
- 10 GERFEN, C. R. *et al.* D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. **Science**, v. 250, p. 1429–32, 1990.
- 11 STEIN, E.; BAR-GAD, I. Beta oscillations in the cortico-basal ganglia loop during parkinsonism. **Experimental Neurology**, v. 245, p. 52–59, 2013.
- 12 ARBUTHNOTT, G. W.; GARCIA-MUNOZ, M. Are the symptoms of Parkinsonism cortical in origin? **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 15, p. 21–25, 2016.
- 13 TACHIBANA, Y. *et al.* Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. **European Journal of Neuroscience**, v. 34, p. 1470–1484, 2011.
- 14 SHAROTT, A. *et al.* Dopamine depletion increases the power and coherence of -oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. **European Journal of Neuroscience**, v. 21, p. 1413–1422, 2005.
- 15 LI, S. *et al.* Resonant antidromic cortical circuit activation as a consequence of high-frequency subthalamic deep-brain stimulation. **Journal of Neurophysiology**, v. 98, p. 3525–3537, 2007.
- 16 GURIDI, J.; ALEGRE, M. Oscillatory activity in the basal ganglia and deep brain stimulation. **Movement Disorders**, Wiley Online Library, v. 32, n. 1, p. 64–69, 2017.

- 17 POEWE, W. *et al.* Parkinson disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, p. 17013, 2017.
- 18 FAROKHNIAEE, A.; LOWERY, M. M. Cortical network effects of subthalamic deep brain stimulation in a thalamo-cortical microcircuit model. **Journal of Neural Engineering**, v. 18, p. 056006, 2021.
- 19 IZHIKEVICH, E. Simple model of spiking neurons. **IEEE Transactions on Neural Networks**, v. 14, p. 1569–1572, 2003.
- 20 ROTH, A.; ROSSUM, M. C. W. van. Modeling synapses. In: SCHUTTER, E. D. (Ed.). **Computational Modeling Methods for Neuroscientists**. Cambridge, MA, EUA: The MIT Press, 2010. p. 139–159.
- 21 TSODYKS, M.; MARKRAM, H. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. **Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)**, v. 94, p. 719–723, 1997.
- 22 LINDÉN, H. *et al.* Modeling the spatial reach of the lfp. **Neuron**, v. 72, p. 859–872, 2011.
- 23 YOUNGWORTH, R. N.; GALLAGHER, B. B.; STAMPER, B. L. An overview of power spectral density (psd) calculations. **Optical manufacturing and testing VI**, SPIE, v. 5869, p. 206–216, 2005.
- 24 OPPENHEIM, A. V.; SCHAFER, R. W. **Discrete-Time Signal Processing**. 3rd. ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson, 2010. ISBN 9780131988422.
- 25 SHELDON, M. R.; FILLYAW, M. J.; THOMPSON, W. D. The use and interpretation of the friedman test in the analysis of ordinal-scale data in repeated measures designs. **Physiotherapy Research International**, Wiley Online Library, v. 1, n. 4, p. 221–228, 1996.
- 26 DIVINE, G. *et al.* A review of analysis and sample size calculation considerations for wilcoxon tests. **Anesthesia & Analgesia**, LWW, v. 117, n. 3, p. 699–710, 2013.
- 27 BENUREAU, F. C. Y.; ROUGIER, N. P. Re-run, repeat, reproduce, reuse, replicate: transforming code into scientific contributions. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 11, p. 69, 2018.
- 28 GERSTNER, W. *et al.* **Neuronal Dynamics: From Single Neurons to Networks and Models of Cognition**. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2014.
- 29 CALIGIORE, D.; MANNELLA, F.; BALDASSARRE, G. Different dopaminergic dysfunctions underlying parkinsonian akinesia and tremor. **Frontiers in neuroscience**, Frontiers Media SA, v. 13, p. 550, 2019.