



Fundação Universidade Federal do ABC
Pró reitoria de pesquisa
Av. dos Estados, 5001, Santa Terezinha, Santo André/SP, CEP
09210-580
Bloco L, 3º Andar, Fone (11) 3356-7617
iniciacao@ufabc.edu.br

Projeto de Iniciação Científica submetido
para avaliação no Edital 01/2022

Título do projeto: Correlatos macroscópicos de processos de adaptação sináptica e celular em tarefas de identificação de estímulos auditivos repetitivos.

Palavras-chave do projeto: Modelagem; Audição; Adaptação; SSA; MMN; Discriminabilidade; Protocolo Oddball; Modelo ANTM; EEG.

Área do conhecimento do projeto: Neurociência; Audição; Modelagem Matemática.

Resumo

Um dos grandes focos da neurociência contemporânea é determinar os correlatos neurais de processos cognitivos. Apesar das inúmeros avanços técnicos e ampla disponibilidade de dados experimentais em neurofisiologia — desde medidas macroscópicas como sinais de eletroencefalografia (EEG), até a atividade de sinapses individuais — consolidar toda esta informação na forma de princípios gerais e descrições mecanicistas tem se mostrado um desafio. Neste projeto, pretendemos empregar modelos computacionais para investigar a relação entre sinais corticais macroscópicos (eletroencefalografia, EEG) classicamente associados à detecção de novidade auditiva (*Mismatch Negativity*, MMN), e processos de adaptação observados a nível celular (*Stimulus Specific Adaptation*, SSA), através da simulação de redes de modelos neuronais biofísicos e processos de geração de campos elétricos extracelulares. Desta forma, será possível determinar as características dos sinais de EEG gerados por redes neuronais que comportam o fenômeno de SSA. Escolhendo então parâmetros de entrada talâmica compatíveis com um protocolo de novidade auditiva, pretendemos investigar se os fenômenos de SSA e MMN são na verdade manifestações de um mesmo processo, operando porém em escalas espaciais e temporais distintas.

Introdução e Justificativa

O estudo da circuitaria neural por trás de processos cognitivos tem sido um dos grandes enigmas da neurociência contemporânea. Modelos computacionais têm se mostrado ferramentas úteis para investigar como os fenômenos perceptuais e comportamentais emergem a partir de processos a nível celular, já que permitem integrar as diferentes escalas espaço-temporais envolvidas no funcionamento cerebral. No presente projeto, iremos explorar, através de um modelo matemático, o papel de processos de adaptação no nível celular e sináptico na geração de sinais macroscópicos associados a uma tarefa de discriminação de estímulos auditivos.

A princípio, respostas a estímulos sensoriais se dão a nível celular: começando com a transdução do estímulo nos receptores em questão, é gerado um sinal que será propagado ao longo de uma via neural até atingir o córtex sensorial apropriado. Assim, é possível obter registros não-invasivos a nível cortical que estão de alguma forma correlacionados com respostas a nível celular. O SSA, ou *Stimulus-Specific Adaptation*, é um mecanismo observado a nível de população de neurônios e definido pela adaptação na resposta destes a um determinado estímulo repetitivo, apresentado numa sequência (Movshon, Anthony Movshon, e Lennie 1979). Quanto maior o número de repetições, menor será a resposta neural. Quando um estímulo é modificado na sequência, ou seja, aparece um estímulo raro, há um aumento na resposta associada a este, sugerindo uma detecção de novidade (*deviant detection*); o SSA é o fenômeno resultante desta diferença, conforme representado na Figura 1. A presença de SSA foi identificada em grande parte dos neurônios presentes no sistema auditivo, desde o colículo inferior (IC, (Duque et al. 2012) e o tálamo (Antunes et al. 2010), até nas regiões subcorticais não-lemniscas (Parras et al. 2017)), bem como no córtex auditivo primário. Desta forma, o SSA mostra ser um indicador relevante no processamento de estímulos na via auditiva aferente.

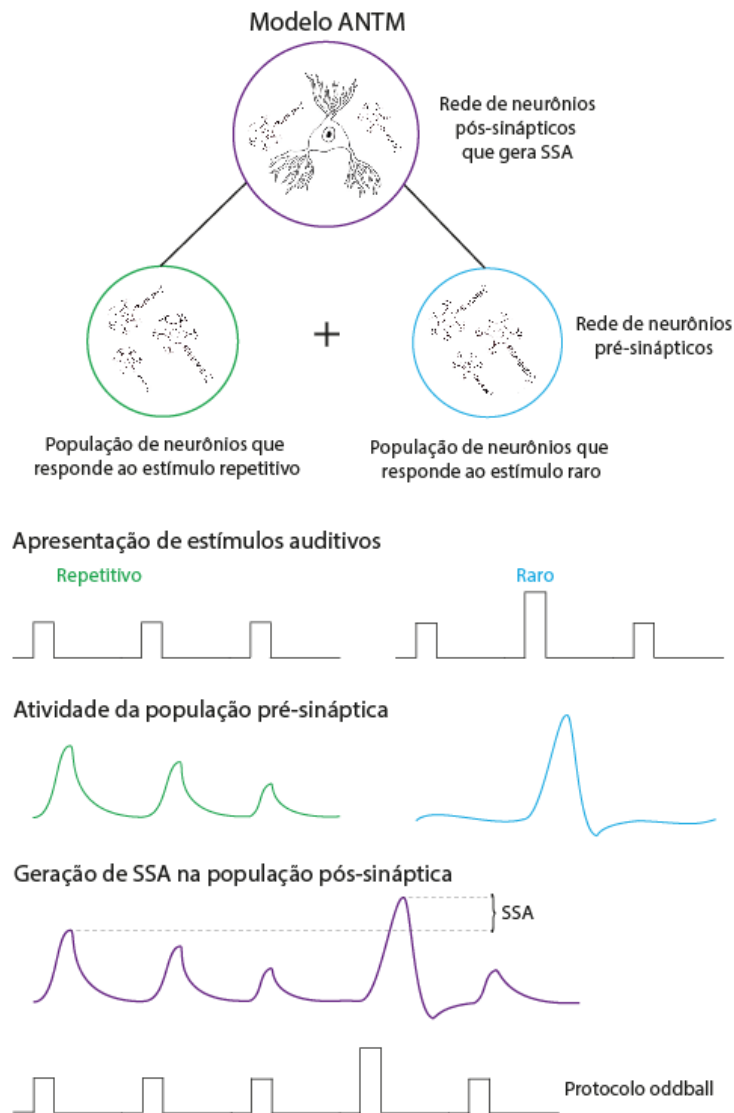


Figura 1. Esquema de um modelo para geração de SSA a partir de populações de neurônios. A apresentação de estímulos repetitivos e raros em sequência *oddball* acarreta na geração de SSA. Este fenômeno pode ser entendido como o resultado da integração de atividade em duas populações de neurônios pré-sinápticos, uma que responde ao estímulo repetitivo (verde) e uma que responde ao estímulo raro (azul). As duas enviam projeções para uma terceira população pós-sináptica, resultando na geração de SSA (roxo) quando apresentada uma sequência oddball. Este mecanismo é conhecido como *Adaptation of Narrowly Tuned Modules*, ou ANTM.

Iremos começar nossa investigação estudando uma classe de modelos matemáticos para a emergência de SSA, conhecidos como *Adaptation of Narrowly Tuned Modules* (ANTM). Tais modelos baseiam-se num conjunto de módulos, sendo que cada um responde preferencialmente a uma faixa estreita de valores do estímulo em questão (por exemplo, frequência sonora). Os módulos devem também ser, individualmente, adaptáveis: sua resposta diminui mediante ativação repetida. Supondo que cada módulo representa uma população de neurônios com propriedades similares, é possível então obter uma resposta tipo SSA se for considerada uma terceira população, que recebe projeções de todos os módulos (Mill et al. 2011; Taaseh, Yaron, e Nelken 2011), segundo a Fig. 1 .

Similarmente, é possível observar uma resposta a nível cortical em registros de eletroencefalografia (EEG), para um protocolo de apresentação de estímulos repetitivos e raros denominado *oddball*. Ao analisar a média do sinal de EEG associado a repetidas apresentações de um mesmo estímulo, conhecida como potencial relacionado a um evento (ou *Event Related Potential*, ERP), observa-se uma diferença na resposta média a cada um destes estímulos, a qual denomina-se *Mismatch Negativity* (MMN). Esta alteração no sinal foi originalmente descrita por (Näätänen, Gaillard, e Mäntysalo 1978), tanto no caso de estímulos diferenciados por sua amplitude (*standard* mais fraco e *deviant* mais intenso), quanto por sua frequência (*deviant* mais agudo do que *standard*) (Figura 2).

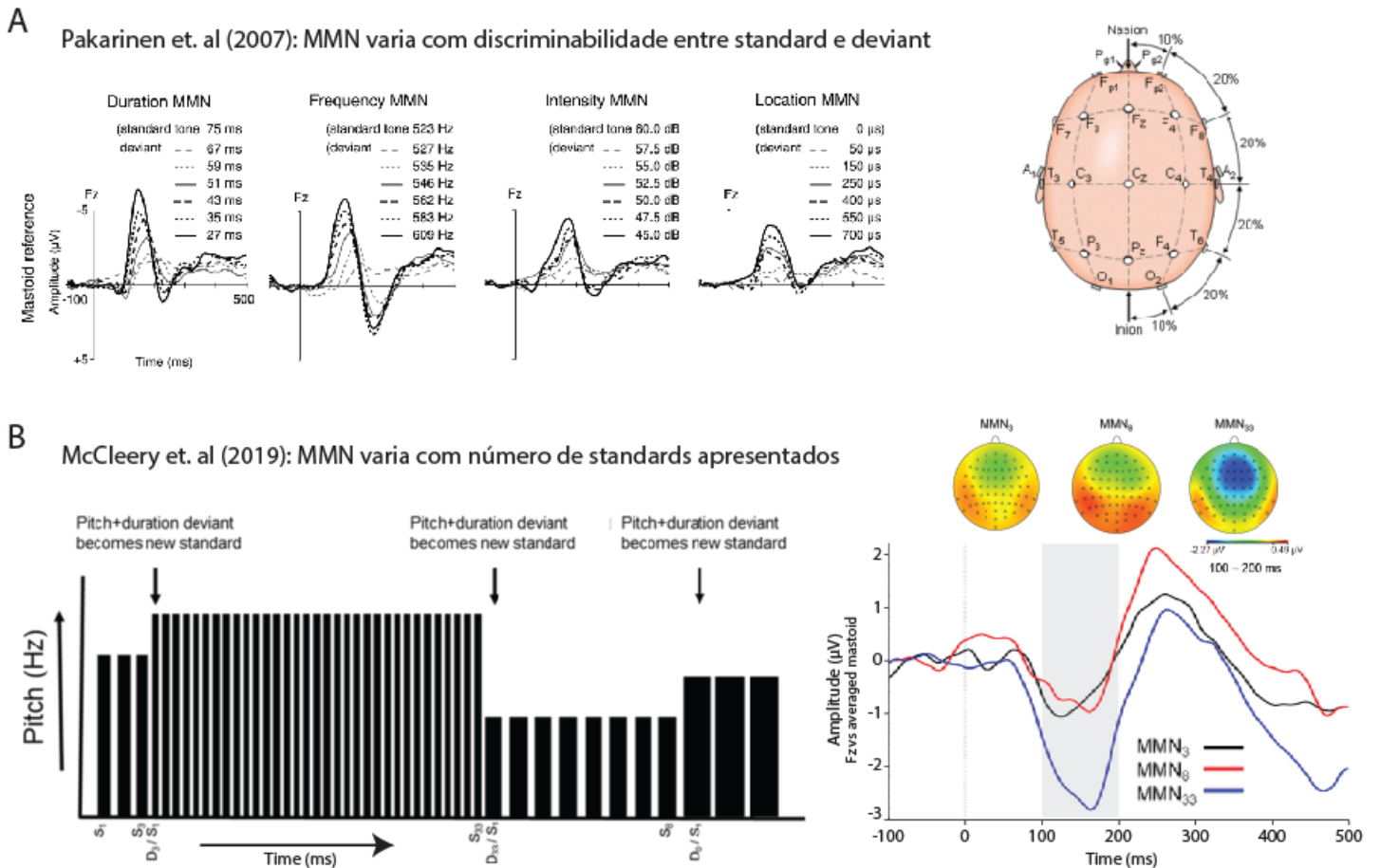
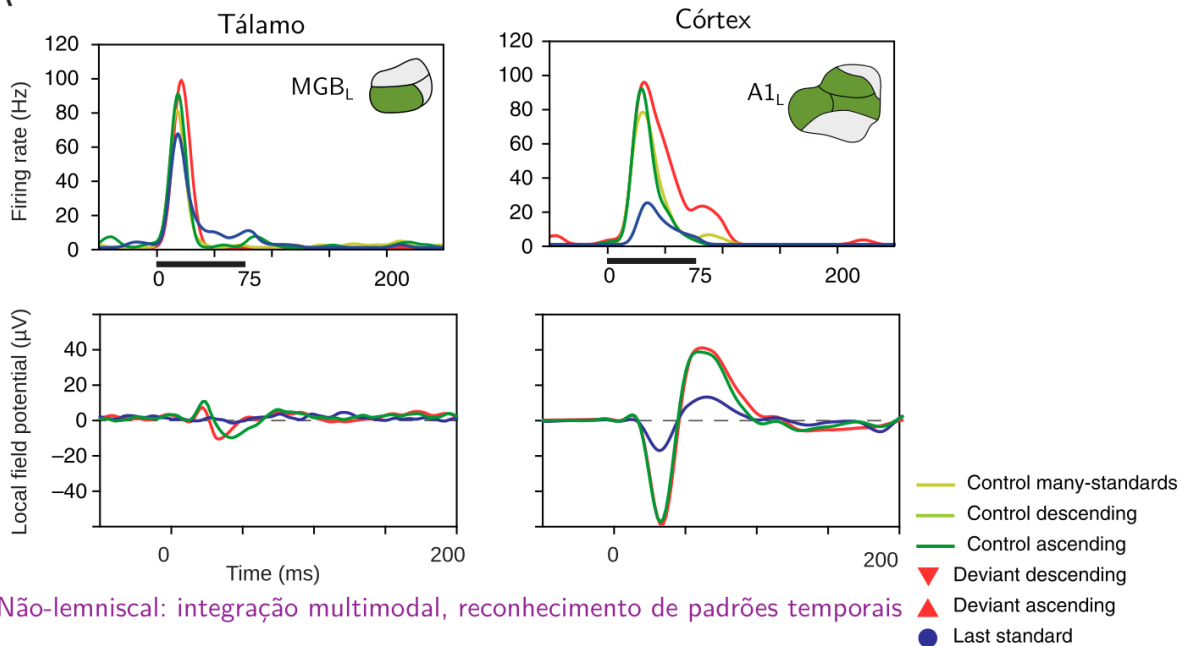


Figura 2. Variação na amplitude do sinal Mismatch Negativity mediante diferenças (A) nas propriedades dos estímulos *deviant* e *standard* e (B) no número de repetições do *standard*. (A) Protocolo de (Pakarinen et al. 2007) em que um novo estímulo era apresentado a cada 500 ms. Esse protocolo tem um *standard* único e múltiplos tipos de *deviants*, cada um obtido variando uma propriedade do áudio (duração, frequência, intensidade e atraso interaural). Note que quanto maior a diferença entre os estímulos, mais negativo é o MMN (escala invertida). O esquema à direita mostra a posição dos eletrodos no escalpo: a amplitude máxima do MMN é observada nos eletrodos posicionados no centro da cabeça, direcionados para frente, identificados como Cz e Fz, usando eletrodos de referência posicionados sobre os mastóides. (B) Protocolo de (McCleery et al. 2019), variando o número de repetições do estímulo *standard*. A amplitude do mínimo do MMN está correlacionada com o número de repetições. Note que os estudos em A e B encontram os padrões temporais similares, com um mínimo pronunciado no sinal de 100 a 200 ms após a apresentação do estímulo *deviant*; Além disso, ambos estudos encontraram uma amplitude máxima na distribuição espacial do MMN para a mesma região da cabeça (eletrodos Cz-Fz).

Alguns estudos com humanos (Grimm et al. 2011) e mamíferos (Ayala e Malmierca 2012; Anderson e Malmierca 2013; Antunes et al. 2010; Ulanovsky et al. 2004), sintetizados em (Escera e Malmierca 2014) sugerem associações entre o sinal de EEG em humanos e a atividade de neurônios individuais no mesencéfalo, tálamo e córtex de ratos. A atividade de múltiplas estruturas neurais durante o protocolo de oddball auditivo foi descrita em detalhes por (Parras et al. 2017). Neste estudo, realizado com ratos anestesiados e camundongos acordados, foram feitos registros de neurônios mesencéfalo, tálamo e córtex, nas porções lemniscal e não-lemniscal (Hu 2003). Os estímulos empregados neste protocolo foram escolhidos de forma a acompanhar a seletividade dos neurônios em cada uma destas regiões. A atividade de neurônios individuais e os potenciais de campo talâmicos e corticais estão sintetizados na Figura 3. Com base na atividade talâmica e cortical (Figura 3) pretendemos verificar se é possível gerar os ERPs e MMNs observados por (Grimm et al. 2011) em tarefa equivalente (Figura 4), simulada computacionalmente.

A Via lemniscal: especificamente auditória e tonotopicamente organizada



Não-lemniscal: integração multimodal, reconhecimento de padrões temporais

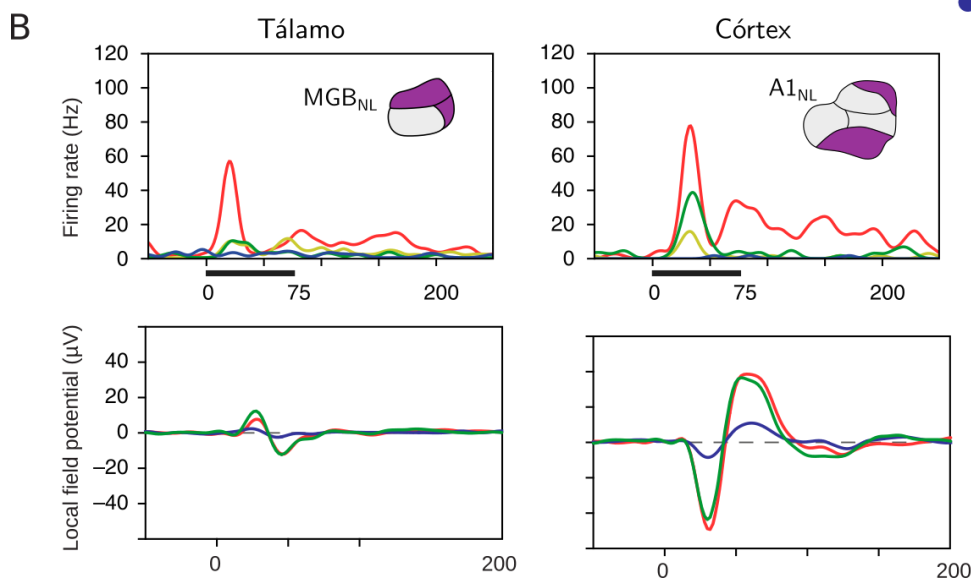


Figura 3. Atividade das vias auditivas em porções talâmicas e corticais frente aos estímulos oddball e controle, como descrito por Parras et al. (2017). (A) Taxa de disparo média de neurônios (plots acima) e

potencial de campo local médio (plots abaixo) de porções lemniscais do tálamo (plots à esquerda) e do córtex auditivo primário (plots à direita). (B) Sinais e macroestruturas das porções não lemniscais; mesma organização descrita em A. Note que os estímulos “standard” geram respostas de menor amplitude, “deviant” geram respostas de maior amplitude e “controle” geram respostas intermediárias. Os experimentos foram realizados em ratos anestesiados; os autores registraram porções lemniscais e não lemniscais do córtex de camundongos acordados, encontrando resultados similares, evidenciando a congruência dos achados entre estados e espécies.

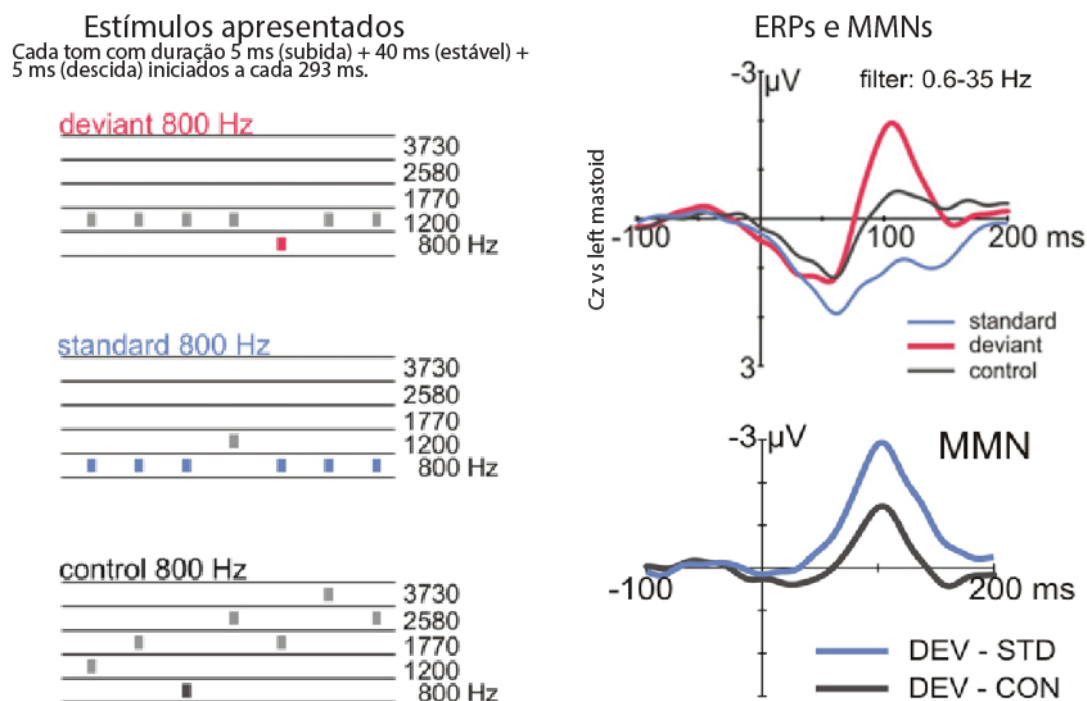


Figura 4. Oddball auditivos induzindo ERPs/MMNs em humanos. Tons variando em frequência seguindo regras equivalentes das usadas por Parras et al. (2017) foram apresentados concomitantemente ao registro de EEG em humanos. Os ERPs e MMNs variam dependendo do grau de surpresa no estímulo: padrões standard previsíveis estão correlacionados com ERPs positivos; padrões deviant imprevisíveis, com ERPs em forma de “N”. Extraído de (Grimm et al. 2011).

Os sinais detectados em registros de EEG são gerados majoritariamente por correntes elétricas em populações síncronas de neurônios piramidais (Lopes da Silva 2013; Buzsáki, Anastassiou, e Koch 2012; Murakami e Okada 2006). Desta forma, é possível, a partir de um modelo computacional operando no domínio da biofísica celular — como os bem conhecidos modelos multicompartimentais para neurônios (Hines 2005) — simular a corrente gerada por populações de (modelos de) células piramidais, e a partir dela calcular o potencial elétrico associado aos registros de EEG.

Começaremos implementando o modelo ANTM a partir de módulos baseados num modelo preexistente para populações de neurônios corticais (Neymotin et al. 2020). Tomando várias instâncias destas populações, cada uma sensível a um valor específico do estímulo auditivo, esperamos obter um sinal similar ao SSA ao ajustar sistematicamente os parâmetros de adaptação celular já presentes no modelo (essencialmente associados a condutâncias lenta de Potássio). A escolha deste modelo específico para redes corticais não se deu por acaso: ele faz parte de um simulador para sinais elétricos mesoscópicos a partir da atividade celular, recentemente disponibilizado por Neymotin et al. 2020. Desta forma, poderemos analisar

quais as propriedades de sinais de EEG gerados por redes neuronais que comportam o fenômeno de SSA.

Em suma, utilizaremos um modelo biofísico para a geração de potenciais extracelulares para simular as correntes responsáveis pela geração do sinal de EEG em uma rede que produza SSA, a partir da atividade de um modelo simplificado para um pequeno segmento cortical canônico (Harris e Shepherd 2015; Douglas e Martin 2004). Investigaremos se, adotando esta abordagem, é possível conciliar dados eletrofisiológicos da atividade talamocortical com os sinais de MMN, para protocolos de *oddball auditivo*. Para tanto, construiremos duas populações de neurônios, uma que responde ao estímulo *standard* (repetitivo), e outra ao *deviant* (raro), como apresentado na Figura 1, implementando a geração de SSA baseado num modelo ANTM no simulador de redes corticais.

Desta forma, será possível determinar as características dos sinais de EEG gerados por redes neuronais que comportam o fenômeno de SSA. Escolhendo então parâmetros de entrada talâmica compatíveis com um protocolo de novidade auditiva, pretendemos investigar se os fenômenos de SSA e MMN são na verdade manifestações de um mesmo processo, porém em escalas espaciais e temporais distintas.

Objetivos

Pretendemos utilizar simulações de modelos biofísicos de redes neuronais para verificar correlações entre o mecanismo microscópico de SSA e o sinal macroscópico de MMN, num contexto de tarefas tipo *oddball auditivo*. Para tanto, iremos implementar um modelo ANTM num simulador de sinais de sinais tipo EEG baseado na atividade de populações de neurônios piramidais corticais. O modelo ANTM pressupõe a existência de populações com seletividade específica às características do estímulo, bem como processo de adaptação celular, o que exigirá modificações e parametrização cuidadosa do modelo preexistente para redes corticais.

Materiais, métodos e forma de análise dos resultados

Simulação de modelo cortical e geração de sinais EEG

Para simular a rede cortical, suas entradas talâmicas e a geração de um sinal de EEG, utilizaremos a ferramenta computacional Human Neocortical Neurosolver (HNN) (Neymotin et al. 2020). O HNN baseia-se em um modelo reduzido para uma rede cortical canônica (Douglas e Martin 2004; Harris e Shepherd 2015), esquematizado na Fig. 5, contendo:

- Duas populações de células piramidais (correspondendo às camadas 2/3 e 5 do córtex) responsáveis pela geração da corrente associada ao sinal de EEG, além de interneurônios inibitórios em ambas camadas (Fig. 5A)

- Um conjunto de entradas excitatórias (modeladas apenas como trens de spikes) representando a via talamocortical lemniscal, que projeta sobre o soma e dendritos proximais (basais e oblíquos) dos neurônios piramidais, além de sobre os interneurônios em ambas camadas (Fig. 5B)
- Entradas excitatórias (modeladas apenas como trens de spikes) provenientes de regiões talâmicas inespecíficas e corticais de alta ordem, projetando sobre os dendritos apicais dos neurônios piramidais (ambas camadas) e interneurônios da camada 2/3 (Fig. 5C)
- Entradas excitatórias sobre classes de células, representando a atividade de fundo da rede, sob a forma de trens de spikes poissonianos ou *current clamps* modelado entrada tônica. (Fig. 5D)

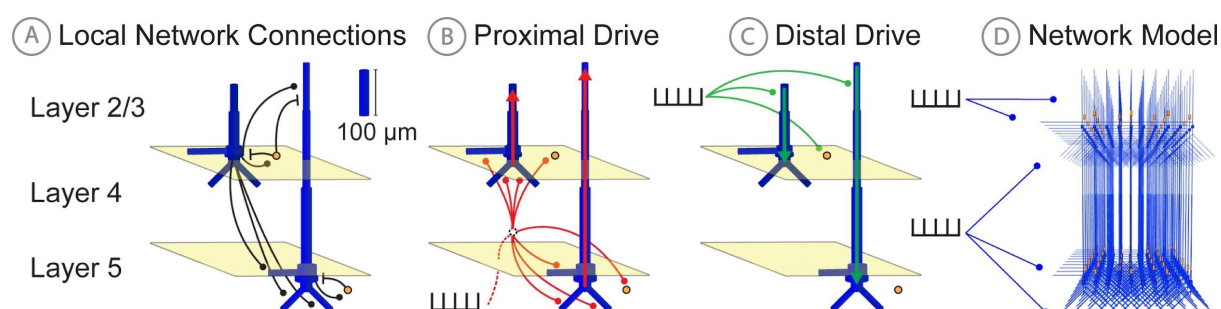


Figura 5: Circuito cortical canônico utilizado pela ferramenta HNN. O programa a ser utilizado baseia-se numa estrutura cortical simplificada, e permite total controle sobre os modelos de (A) duas populações de neurônios piramidais e interneurônios, (B) um conjunto de entradas externas representando excitação talâmica lemniscal, (C) um conjunto de entradas representando excitação talâmica inespecífica ou proveniente de outras áreas corticais (D) entradas excitatórias sobre classes específicas de célula, representando a atividade de fundo da rede. Extraído de (Neymotin et al. 2020).

O pacote HNN provê uma interface gráfica que permite configurar diversos parâmetros da rede e das entradas, além de simular o modelo resultante com o simulador NEURON (Hines 2005). Mediante várias repetições (dado que os trens sinápticos nas entradas são modelados como processos aleatórios), é possível gerar um sinal análogo a um ERP.

Utilizaremos então os dados para atividade talamocortical de (Parras et al. 2017), para tentar reproduzir padrões de EEG qualitativamente similares aos obtidos por (Grimm et al. 2011). Desta forma, será possível utilizar as ferramentas de otimização do HNN para encontrar o conjunto de parâmetros que melhor ajusta os dados para geração do sinal de MMN. Neste estágio, teremos em nossas mãos um modelo bem validado, de grande valia para futuros estudos de mecanismos talamocorticais de processamento sensorial.

Construção de modelo celular para SSA

Para implementar o modelo ANTM para geração de SSA e verificar a qual tipo de sinal de EEG ele dá origem, consideraremos módulos compostos por cópias da rede canônica do simulador de HNN (Fig. 5). Além de ser possível configurar esta rede diretamente através da interface gráfica do HNN, podemos também acessar sua implementação de baixo nível, essencialmente um conjunto de mecanismos para o simulador NEURON (Hines 2005), uma

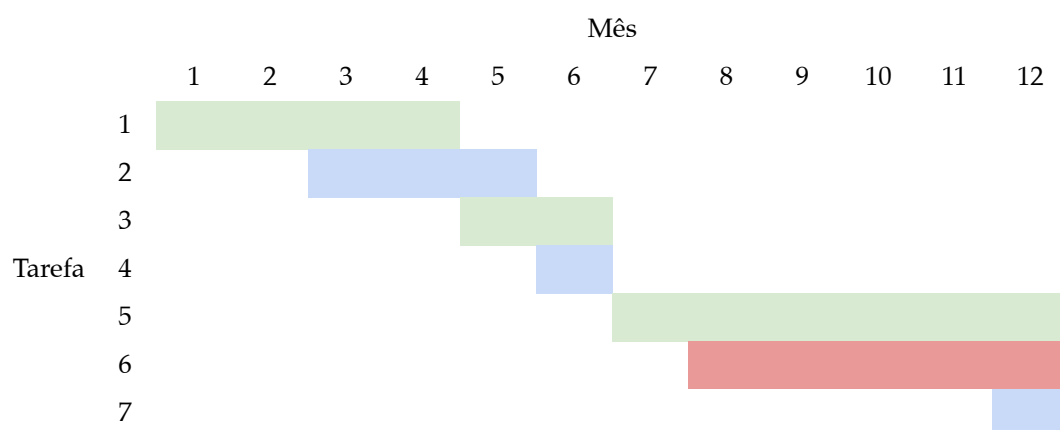
ferramenta amplamente utilizada para a qual há centenas de modelos livremente disponíveis na rede (Hines et al. 2004), bem como extensa documentação (Hines 2005; "Neuron Guides and Tutorials"). A rede padrão utilizada pelo HNN contém duas populações de neurônios piramidais, sendo que ambos contêm condutâncias de Potássio lentas tipo K_M (Selyanko, Hadley, e Brown 2001)). Esta seria uma candidata natural para mediar processos de adaptação: dada a ativação repetida da célula, a ativação (lenta) de K_M vai aumentando, de modo a diminuir a excitabilidade neuronal. Também será possível investigar o papel de adaptação via dinâmica sináptica, segundo um mecanismo de plasticidade tipo Tsodyks-Markram (Senn, Markram, e Tsodyks 2001). Há algumas implementações deste mecanismo para o simulador NEURON já disponíveis na web (Hines et al. 2004), bastando incorporá-las na construção das conexões sinápticas pelo simulador.

A modelagem seguirá parâmetros estabelecidos por resultados experimentais para a relação entre o sinal de MMN e a atividade de neurônios talâmicos, reportada por (Escera e Malmierca 2014) para o protocolo de *oddball auditivo*. Também estão disponíveis dados para taxas de disparos talâmica e no córtex visual primário (Fig. 3) em experimentos de SSA, que permitirão restringir os valores das entradas aplicadas à rede cortical, um dos principais parâmetros de controle para simulações no HNN.

Descrição da viabilidade da execução do projeto

Este projeto enquadra-se na linha de pesquisa principal do grupo, havendo outros estudantes — tanto de pós-graduação quanto de graduação — trabalhando em projetos similares. A infraestrutura computacional necessária para as simulações de redes biofísicas será provida pelo Laboratório de Neurociência Computacional da UFABC.

Cronograma



1. Familiarização com a arquitetura talamocortical do sistema auditivo
2. Familiarização com conceitos e terminologia de modelagem biofísica de redes corticais e mecanismos de geração de sinais de EEG
3. Estudo da ferramenta Human Neocortical Neurosolver (HNN)
4. Redação do relatório Parcial

5. Simulações visando reproduzir resultados experimentais e validação do método / modelo
6. Análise dos resultados.
7. Redação do relatório final

Bibliografia

- Anderson, L. A., e M. S. Malmierca. 2013. "The Effect of Auditory Cortex Deactivation on Stimulus-Specific Adaptation in the Inferior Colliculus of the Rat". *The European Journal of Neuroscience* 37 (1): 52–62.
- Antunes, Flora M., Israel Nelken, Ellen Covey, e Manuel S. Malmierca. 2010. "Stimulus-Specific Adaptation in the Auditory Thalamus of the Anesthetized Rat". *PloS One* 5 (11): e14071.
- Ayala, Yaneri A., e Manuel S. Malmierca. 2012. "Stimulus-Specific Adaptation and Deviance Detection in the Inferior Colliculus". *Frontiers in Neural Circuits* 6: 89.
- Buzsáki, György, Costas A. Anastassiou, e Christof Koch. 2012. "The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes". *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>.
- Douglas, Rodney J., e Kevan A. C. Martin. 2004. "Neuronal Circuits of the Neocortex". *Annual Review of Neuroscience* 27: 419–51.
- Duque, D., D. Perez-Gonzalez, Y. A. Ayala, A. R. Palmer, e M. S. Malmierca. 2012. "Topographic Distribution, Frequency, and Intensity Dependence of Stimulus-Specific Adaptation in the Inferior Colliculus of the Rat". *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3190-12.2012>.
- Escera, Carles, e Manuel S. Malmierca. 2014. "The Auditory Novelty System: An Attempt to Integrate Human and Animal Research". *Psychophysiology* 51 (2): 111–23.
- Grimm, Sabine, Carles Escera, Lavinia Slabu, e Jordi Costa-Faidella. 2011. "Electrophysiological Evidence for the Hierarchical Organization of Auditory Change Detection in the Human Brain". *Psychophysiology* 48 (3): 377–84.
- Harris, Kenneth D., e Gordon M. G. Shepherd. 2015. "The Neocortical Circuit: Themes and Variations". *Nature Neuroscience* 18 (2): 170–81.
- Hines, Michael L. 2005. *The NEURON book*. Cambridge university press.
- Hines, Michael L., Thomas Morse, Michele Migliore, Nicholas T. Carnevale, e Gordon M. Shepherd. 2004. "ModelDB: A Database to Support Computational Neuroscience". *Journal of Computational Neuroscience* 17 (1): 7–11.
- Hu, B. 2003. "Functional Organization of Lemniscal and Nonlemniscal Auditory Thalamus". *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation Cerebrale* 153 (4): 543–49.
- Lopes da Silva, Fernando. 2013. "EEG and MEG: Relevance to Neuroscience". *Neuron* 80 (5): 1112–28.
- McCleery, Amanda, Daniel H. Mathalon, Jonathan K. Wynn, Brian J. Roach, Gerhard S. Helleman, Stephen R. Marder, e Michael F. Green. 2019. "Parsing Components of Auditory Predictive Coding in Schizophrenia Using a Roving Standard Mismatch Negativity Paradigm". *Psychological Medicine* 49 (7): 1195–1206.
- Mill, Robert, Martin Coath, Thomas Wennekers, e Susan L. Denham. 2011. "Abstract Stimulus-Specific Adaptation Models". *Neural Computation* 23 (2): 435–76.
- Movshon, J. Anthony, J. Anthony Movshon, e Peter Lennie. 1979. "Pattern-selective adaptation in visual cortical neurones". *Nature*. <https://doi.org/10.1038/278850a0>.
- Murakami, Shingo, e Yoshio Okada. 2006. "Contributions of Principal Neocortical Neurons to Magnetoencephalography and Electroencephalography Signals". *The Journal of*

- Physiology* 575 (Pt 3): 925–36.
- Näätänen, R., A. W. Gaillard, e S. Mäntysalo. 1978. "Early Selective-Attention Effect on Evoked Potential Reinterpreted". *Acta Psychologica* 42 (4): 313–29.
- "Neuron Guides and Tutorials". s.d. Acedido a 30 de junho de 2022. <https://www.neuron.yale.edu/neuron/docs>.
- Neymotin, Samuel A., Dylan S. Daniels, Blake Caldwell, Robert A. McDougal, Nicholas T. Carnevale, Mainak Jas, Christopher I. Moore, Michael L. Hines, Matti Hämäläinen, e Stephanie R. Jones. 2020. "Human Neocortical Neurosolver (HNN), a New Software Tool for Interpreting the Cellular and Network Origin of Human MEG/EEG Data". *eLife* 9 (janeiro). <https://doi.org/10.7554/eLife.51214>.
- Pakarinen, Satu, Rika Takegata, Teemu Rinne, Minna Huotilainen, e Risto Näätänen. 2007. "Measurement of Extensive Auditory Discrimination Profiles Using the Mismatch Negativity (MMN) of the Auditory Event-Related Potential (ERP)". *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118 (1): 177–85.
- Parras, Gloria G., Javier Nieto-Diego, Guillermo V. Carbajal, Catalina Valdés-Baizabal, Carles Escera, e Manuel S. Malmierca. 2017. "Neurons along the Auditory Pathway Exhibit a Hierarchical Organization of Prediction Error". *Nature Communications* 8 (1): 2148.
- Selyanko, A. A., J. K. Hadley, e D. A. Brown. 2001. "Properties of Single M-type KCNQ2/KCNQ3 Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells". *The Journal of Physiology* 534 (1): 15–24.
- Senn, W., H. Markram, e M. Tsodyks. 2001. "An Algorithm for Modifying Neurotransmitter Release Probability Based on Pre- and Postsynaptic Spike Timing". *Neural Computation* 13 (1): 35–67.
- Taaseh, Nevo, Amit Yaron, e Israel Nelken. 2011. "Stimulus-Specific Adaptation and Deviance Detection in the Rat Auditory Cortex". *PloS One* 6 (8): e23369.
- Ulanovsky, Nachum, Liora Las, Dina Farkas, e Israel Nelken. 2004. "Multiple Time Scales of Adaptation in Auditory Cortex Neurons". *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (46): 10440–53.