

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

BACHARELADO EM ENGENHARIA DE COMPUTAÇÃO

**ANÁLISE DA CONECTIVIDADE E RESILIÊNCIA
DE REDES COMPLEXAS FORMADAS POR
NEURÔNIOS**

JOÃO HENRIQUE MONCHELATO DOS SANTOS

ORIENTADOR: PROF. DR. CESAR HENRIQUE COMIN

São Carlos – SP

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA

BACHARELADO EM ENGENHARIA DE COMPUTAÇÃO

**ANÁLISE DA CONECTIVIDADE E RESILIÊNCIA
DE REDES COMPLEXAS FORMADAS POR
NEURÔNIOS**

JOÃO HENRIQUE MONCHELATO DOS SANTOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Engenharia de Computação do Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Computação.

Orientador: Prof. Dr. Cesar Henrique Comin

São Carlos – SP

2024

Dedico este trabalho aos meus pais, Erison Francisco Mello dos Santos e Maria Angélica Monchelato dos Santos, irmã, Fernanda Monchelato dos Santos, por todo o suporte e aconselhamento desde o início do curso e minha namorada, Livia Marques, por todo o apoio na reta final da graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por não terem medido esforços ao me suportarem na realização do meu sonho de estudar em uma faculdade federal morando em outra cidade.

Minha irmã pelas conversas e conselhos que me mantiveram focado e determinado durante todos os anos da graduação.

Minha namorada pelo apoio e conforto nos 2 últimos anos da graduação.

Aos amigos conquistados no ambiente acadêmico que sempre me ajudaram.

Aos professores que fizeram parte do meu desenvolvimento profissional e me auxiliaram em meus objetivos, em especial para meu orientador, Prof. Dr. Cesar Henrique Comin, por compartilhar toda sua experiência e conhecimento para realização deste trabalho e da Iniciação Científica durante o curso.

Por fim, a todos os colaboradores da UFSCar, em especial aos integrados ao Departamento de Computação.

*There is no passion to be found playing small and settling for a life that's less than the one
you're capable of living.
(Nelson Mandela)*

RESUMO

O estudo computacional de redes neurais biológicas envolve a utilização de propriedades reais de neurônios para simular a dinâmica de células neuronais. Apesar de estudos recentes em neurociência investigarem a relação entre neurônios e vasos sanguíneos, pouco se sabe sobre a influência da vascularização no comportamento coletivo de neurônios. Este estudo pretende criar um modelo computacional para a abstração de redes neuronais biológicas em redes complexas, de forma a obter dados relevantes sobre a conectividade e resiliência destas redes. Serão criadas rotinas computacionais para simular essas redes e estudar a influência da remoção de neurônios na dinâmica coletiva da rede. As remoções representam a desativação de neurônios devido a interrupções completas no fluxo sanguíneo decorrentes da obstrução de vasos sanguíneos de determinada região. Foram obtidos dados sobre o número de componentes conexos e maiores componentes conexos para situações de rede completa e de redes com remoções de neurônios a partir da conectividade, verificando uma maior resiliência da rede para ataques não direcionados a neurônios com alta conectividade. Além disso, dados sobre a dinâmica de neurônios, como taxa de disparo média da rede e número de disparos de cada neurônio, foram coletados para diferentes situações de remoção. O modelo produzido pode ser utilizado em estudos em neurociência sobre interações neurovasculares. Este estudo representa um primeiro passo para entender como a vascularização afeta a dinâmica de redes neurais biológicas e seu nível de resiliência a falhas.

Palavras-chave: redes complexas, redes neurais biológicas, dinâmicas neuronais, isquemias, conectividade, resiliência de redes.

ABSTRACT

The computational study of biological neural networks involves using real properties of neurons to simulate the dynamics of neuronal cells. Although recent neuroscience studies investigate the relationship between neurons and blood vessels, little is known about the influence of vascularization on the collective behavior of neurons. This study aims to create a computational model to abstract biological neural networks into complex networks, in order to obtain relevant data about the connectivity and resilience of these networks. Computational routines will be developed to simulate these networks and study the influence of neuron removal on the collective dynamics of the network. The removals represent the deactivation of neurons due to complete interruptions in blood flow resulting from the obstruction of blood vessels in a specific region. Data was obtained on the number of connected components and the largest connected components for scenarios of full networks and networks with removals depending on the vertices degrees, verifying greater network resilience to non-targeted attacks on neurons with high degrees. Additionally, data on neuronal dynamics, such as firing rate during time intervals and the number of firings in a simulation, were collected for different removal scenarios. The model produced can be used in neuroscience studies on neurovascular interactions. This study represents a first step in understanding how vascularization affects the dynamics of biological neural networks and their level of resilience to failures.

Keywords: complex networks, biological neural networks, neuronal dynamics, ischemia, connectivity, network resilience.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– (a) Exemplo de Rede não direcionada. (b) Exemplo de rede direcionada. . .	17
Figura 2	– (a) Graus de uma rede não direcionada. (b) Graus de uma rede direcionada. .	17
Figura 3	– Rede com 2 componentes conexos. A rede possui 2 componentes, com 5 e 2 nós, respectivamente. O maior componente conexo da rede possui tamanho 5, referente ao componente A.	18
Figura 4	– componente fortemente conectado de uma rede direcionada.	19
Figura 5	– <i>in_components</i> e <i>out_components</i> do vértice 4 de uma rede direcionada simples. .	19
Figura 6	– Exemplo de distribuição lei de potência (<i>Power Law</i>).	20
Figura 7	– Exemplo de neurônio e seus componentes básicos.	21
Figura 8	– Visualização de quatro neurônios reais possuindo morfologias diferentes. O soma de cada neurônio está indicado por um círculo vermelho.	22
Figura 9	– Exemplos de comportamentos relevantes de dinâmicas neuronais.	23
Figura 10	– Imagens da árvore dendrítica (preto) de três neurônios reais, mas com axônios (vermelho) gerados artificialmente. (a) Axônio com rotação de 180 graus e tamanho de 100 pixels. (b) Axônio com rotação de 135 graus e tamanho de 150 pixels. (c) Axônio com rotação de 315 graus e tamanho de 100 pixels. .	32
Figura 11	– 25 neurônios com a morfologia mostrada na figura 10 (c) inseridos em um espaço de 700x700 pixels.	33
Figura 12	– Ilustração de como são contabilizadas as conexões entre neurônios. O pixel verde indica uma sobreposição entre o dendrito (preto) de um neurônio e o axônio (vermelho) de outro neurônio.	33
Figura 13	– Espaço com apenas dois neurônios possuindo a morfologia mostrada na figura 10(a). Note a sobreposição entre o axônio do neurônio verde (indicado pela seta) e os dendritos do neurônio vermelho.	34
Figura 14	– Grafos obtidos a partir da figura 13, utilizando valores distintos de r . (a) $r = 5$, (b) $r = 15$	35
Figura 15	– Histograma com a distribuição dos graus da rede criada.	41
Figura 16	– (a) Neurônios distribuídos no espaço, (b) Grafo de conectividade da rede criada. .	41
Figura 17	– Análise dos componentes conexos na situação de (a) remoção de acordo com grau do neurônio e (b) remoção com probabilidade proporcional ao grau. . .	42
Figura 18	– Grafo de conectividade antes (a) e depois (b) da remoção da região 2 (tabela 4). .	46

Figura 19 – Grafo de conectividade antes (a) e depois (b) da remoção da região 2. As cores dos nós indicam os números de disparos dos respectivos neurônios durante a simulação.	46
Figura 20 – <i>Spikegram</i> - Neurônios que dispararam em cada instante de tempo da simulação (a) antes e (b) depois da remoção da região 2.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valor médio de quatro propriedades morfológicas do conjunto de neurônios adquiridos.	31
Tabela 2 – Número de disparos médios da rede para cada simulação realizada. ID_sim representa o neurônio que recebeu a tensão contínua durante a simulação. . .	43
Tabela 3 – Número de disparos médios por neurônio para as 10 simulações.	44
Tabela 4 – Coordenadas das regiões removidas do espaço da rede.	45
Tabela 5 – Número de disparos médio da rede para cada simulação após remover regiões distintas no espaço.	45

LISTA DE SIGLAS

NVC - Neurovascular Coupling

NVU - Neurovascular Unit

BOLD - Blood-Oxygen-Level-Dependent

LIF - Leaky Integrate-and-Fire

BCI - Brain-computer Interface

SWC - Tipo de arquivo, as letras representam os sobrenomes de seus criadores iniciais (Ed **S**tockley, Howard **W**heal, and Robert **C**annon)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1—INTRODUÇÃO	13
1.1 Contexto e motivação	13
1.2 Objetivos	15
1.2.1 Geral	15
1.2.2 Específicos	15
1.3 Organização	15
CAPÍTULO 2—FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
2.1 Redes Complexas	16
2.1.1 Propriedades de redes	16
2.1.1.1 Direcionalidade	16
2.1.1.2 Centralidade	16
2.1.1.3 Componentes conexo	18
2.1.1.4 Componentes conexos de uma rede direcionada	18
2.1.1.5 Efeito <i>Small-World</i>	19
2.1.2 Tipos de redes	20
2.1.2.1 Redes Aleatórias	20
2.1.2.2 Redes livre de escala	20
2.1.3 Percolação e Resiliência de Redes	20
2.2 Características Neurais	21
2.2.1 Morfologia Neuronal	21
2.2.2 Dinâmica Neuronal	22
2.2.2.1 Integra-e-Dispara com vazamento	23
2.2.2.2 Integra-e-Dispara Quadrático	24
2.2.2.3 Modelo de Izhikevich	24
2.2.2.4 Modelo de Hodgkin-Huxley	24
2.2.3 Acoplamento entre neurônio e vaso sanguíneo	25
CAPÍTULO 3—TRABALHOS RELACIONADOS	27
3.1 Redes complexas e sistemas reais	27
3.2 Resiliência de redes complexas	27
3.3 Redes complexas e o funcionamento do cérebro	28
CAPÍTULO 4—METODOLOGIA E DESENVOLVIMENTO	29
4.1 Natureza da pesquisa	29
4.2 Ferramentas	30

4.3	Conjunto de dados	30
4.4	Padronização dos dados e visualização dos neurônios	31
4.5	Criação de redes neurais	32
4.6	Simulação de dinâmicas	35
4.6.1	Estrutura do modelo	35
4.6.2	Funcionamento da simulação	35
4.6.3	Resultados analisados	36
4.7	Estratégias de remoção	36
4.7.1	Remoção por grau	36
4.7.2	Remoção por probabilidade atrelada ao grau	36
4.7.3	Remoção por região	36
4.8	Biblioteca para simulação de redes neuronais	37
CAPÍTULO 5—RESULTADOS		40
5.1	Análise da rede gerada	40
5.2	Análise do impacto na conectividade	42
5.3	Análise do impacto na dinâmica neuronal	42
5.3.1	Simulações da rede de neurônios	43
5.3.2	Remoção de regiões da rede de neurônios	45
CAPÍTULO 6—CONCLUSÃO		48
6.1	Trabalhos futuros	49
REFERÊNCIAS		50

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1.1 Contexto e motivação

No final do século 19, Santiago Ramón y Cajal, considerado por muitos como o primeiro neurocientista da história (SÁNCHEZ et al., 2015), produziu centenas de análises e desenhos sobre células neuronais. Ele percebeu a enorme riqueza de forma e conectividade que esse tipo de célula possui, e foi um dos primeiros a propor que a criação de novas conexões neurais poderiam ser responsáveis pelo aprendizado (CAJAL, 1914). Os desenhos sobre a forma de neurônios produzidos por Santiago Ramón y Cajal são até hoje uma referência em neurociência. Nas décadas seguintes, inúmeros estudos foram dedicados para o entendimento do papel fundamental que neurônios possuem para o funcionamento de um organismo. De maneira simplificada, considera-se que os estudos são em geral focados na forma e na dinâmica de neurônios. Em relação à forma, é conhecido que neurônios são formados pelo soma, axônio e por uma árvore dendrítica. Essas três estruturas possuem os mais diferentes formatos, que em muitos casos estão relacionados à função do neurônio. Por exemplo, neurônios com axônios longos muitas vezes possuem o papel de transmitir sinais para diferentes regiões do cérebro (LARKUM et al., 2018; COMIN; COSTA, 2013). De forma similar, neurônios possuindo muitas ramificações dendríticas são responsáveis pela integração de sinais advindos de diversos outros neurônios (COMIN; COSTA, 2013). A dinâmica de um neurônio consiste na variação do potencial elétrico da célula ao longo do tempo. Em particular, esse potencial tende a variar especialmente devido ao recebimento de sinais elétricos de outros neurônios.

Nas últimas décadas, com o aumento do poder computacional e da criação de iniciativas para a aquisição de dados sobre a forma e dinâmica de neurônios, surgiram diversos estudos dedicados à modelagem e simulação de redes neuronais (COMIN; COSTA, 2013; MUSCINELLI et al., 2019). Tais estudos consistem em utilizar informações reais sobre neurônios para a geração de redes neuronais artificiais e a respectiva simulação de dinâmicas neuronais. A principal importância desses estudos consiste no fato de que diversos comportamentos de redes neuronais não podem ser previstos analisando neurônios de forma isolada. Portanto, o chamado *comportamento coletivo* de neurônios dá origem a novas dinâmicas que somente podem ser

estudadas quando centenas ou milhares de neurônios são considerados, o que é muito difícil realizar de forma experimental em um laboratório (*in vitro*). Em particular, em 2009 foi iniciado o projeto Blue Brain (MARKRAM, 2006), que recebeu um financiamento bilionário para a criação de uma simulação de um cérebro completo. Como esperado, o projeto encontrou diversas dificuldades, mas deu origem a simulações interessantes sobre regiões do cérebro e deu origem a inúmeros dados sobre a morfologia, conectividade e dinâmica de neurônios.

Apesar dos estudos computacionais focarem na simulação de redes neuronais, diversos trabalhos recentes em neurociência têm focado no papel fundamental que vasos sanguíneos e células gliais possuem para o funcionamento de redes neuronais (ANDREONE et al., 2015; ALLEN; LYONS, 2018; SAGHATELYAN, 2009). Para que um neurônio possa disparar, ele necessita de energia, oxigênio e nutrientes, que são enviados por vasos sanguíneos. Neurônios mais ativos necessitam de maior quantidade dessas substâncias. No caso do cérebro, a chamada barreira hematoencefálica (DANEMAN; PRAT, 2015) tem recebido grande atenção, pois ela é a interface entre o sistema vascular e o nervoso. Regiões do cérebro mais ativas necessitam de maior fluxo sanguíneo, e esse fluxo precisa ser controlado de acordo com o nível de atividade dos neurônios. Portanto, a localização dos vasos sanguíneos em um tecido e o respectivo fluxo sanguíneo possui grande impacto na dinâmica dos neurônios. Apesar dessa importância, simulações de redes neuronais raramente levam em conta a influência de vasos sanguíneos na atividade da rede neuronal, assim como não são considerados os impactos que uma diminuição ou interrupção total do fluxo sanguíneo, ocasionada por obstrução dos vasos sanguíneos de uma determinada região (isquemia cerebral), poderia gerar nestas atividades.

O entendimento do funcionamento das redes neurais biológicas se faz importante para o melhor entendimento desse sistema caracterizado pela sua complexidade estrutural e funcional. Além disso, traz insumos para a evolução do estudo teórico que pode ser utilizado para o desenvolvimento de novas técnicas que sejam aplicáveis a outros tipos de redes complexas. A resiliência de redes neurais biológicas a diferentes tipos de falhas, sejam elas decorrentes de lesões físicas, doenças neurodegenerativas ou mutações genéticas, é crucial para a manutenção da integridade funcional do cérebro. Portanto, o estudo dessa resiliência fornece informações valiosas sobre como a redundância, a modularidade e a organização topológica das conexões sinápticas contribuem para a robustez do sistema nervoso.

Neste contexto, a motivação deste trabalho é na abstração de uma rede neural biológica em uma rede complexa capaz de ser utilizada para simulação em um modelo computacional, o qual quantifica a conectividade e resiliência a falhas desta rede em diferentes situações, além de disponibilizar para a comunidade bibliotecas que facilitem as simulações realizadas no trabalho.

1.2 Objetivos

1.2.1 Geral

Quantificar a conectividade e resiliência a falhas de uma rede neural biológica simulada computacionalmente.

1.2.2 Específicos

Os objetivos específicos do trabalho são:

1. Estudar a variação da conectividade de redes de acordo com a remoção sistemática de neurônios.
2. Quantificar se a robustez de redes neuronais varia dependendo de como ocorrem as falhas de neurônios, considerando duas situações:
 - a) Falhas ocorrendo de acordo com a conectividade de neurônios da rede.
 - b) Falhas ocorrendo em conjuntos de neurônios de uma mesma região da rede.

1.3 Organização

Este trabalho está organizado da seguinte forma:

- Capítulo 2: É apresentada a fundamentação teórica e conceitos necessários para compreensão dos assuntos mencionados no decorrer do trabalho, incluindo: (i) Redes complexas e (ii) Características de neurônios biológicos.
- Capítulo 3: É realizada uma revisão bibliográfica de trabalhos relacionados, incluindo: (i) Redes complexas e sistemas reais, (ii) Resiliência a falhas de redes complexas e (iii) Redes complexas e o funcionamento do cérebro.
- Capítulo 4: Descreve a metodologia e técnicas utilizadas para alcançar os objetivos propostos no trabalho.
- Capítulo 5: São descritos os experimentos e análises dos resultados.
- Capítulo 6: Apresenta as considerações finais e propostas de trabalhos futuros.

Capítulo 2

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Redes Complexas

Nesta seção são mostrados conceitos teóricos a respeito de redes complexas a partir, principalmente, dos conceitos apresentados por Mark Newman em seu livro *Networks: An Introduction* (NEWMAN, 2010).

Uma rede pode ser definida como um conjunto de pontos que são conectados em pares por uma linha, esses pontos podem ser chamados de nós ou vértices e as linhas que os ligam são conhecidas como arestas. Diversos sistemas do mundo real podem ser abstraídos como uma rede complexa, desde a economia, telecomunicações e internet até a neurociência, que é o foco do estudo proposto por este trabalho. Essa abstração reduz um sistema em uma estrutura mais simples de ser trabalhada, focando nas informações principais e necessárias para o estudo de padrões de conexão e dinâmica de interação entre os nós da rede, possibilitando assim o uso de computação para o estudo de sistemas complexos.

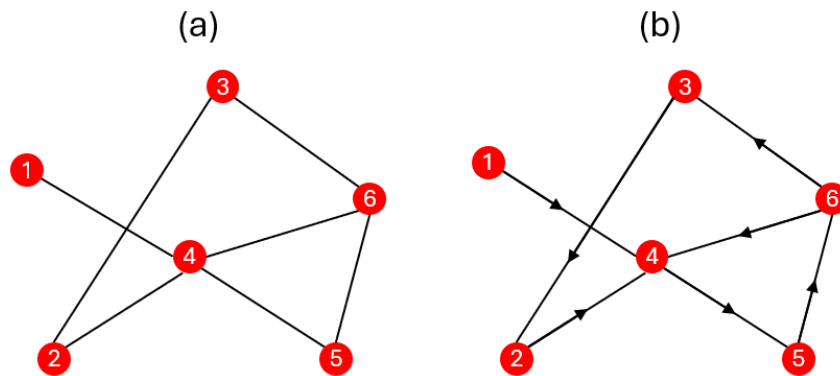
2.1.1 Propriedades de redes

2.1.1.1 Direcionalidade

Redes no geral podem ser representadas de 2 maneiras principais. A forma mais simples é a rede não direcionada, onde as arestas não possuem uma direção de conexão. As redes direcionadas, também conhecidas como grafos direcionados, são redes onde as arestas que conectam os nós possuem uma direção, representando que a comunicação ocorre somente na direção indicada. Na figura 1 é possível ver exemplos de redes não direcionadas e direcionadas. No contexto da neurociência, a rede direcionada indica para qual lado a informação de uma sinapse está se deslocando.

2.1.1.2 Centralidade

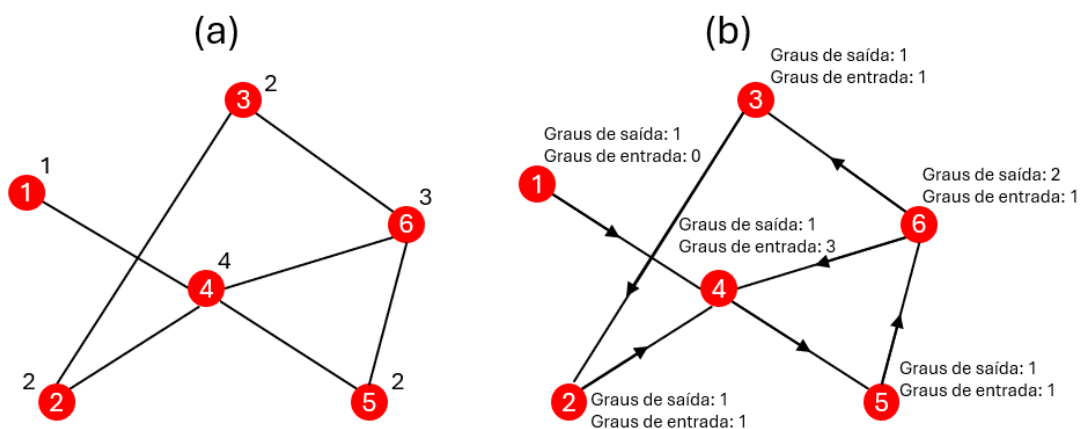
A centralidade consiste em quantificar a importância de determinado nó ou aresta dentro de uma rede. Existem diferentes métodos matemáticos para se calcular a centralidade de um

Figura 1 – (a) Exemplo de Rede não direcionada. (b) Exemplo de rede direcionada.**Fonte: Próprio autor**

determinado nó de uma rede, no entanto, o cálculo do seu grau, embora uma medida simples, é muito útil para verificar a centralidade.

O grau de um nó em uma rede representa o número de arestas que estão conectadas a ele. No exemplo de uma rede social, seria o número de amigos que determinado usuário possui. Quanto maior esse grau, maior relevância aquela pessoa tem no contexto desta rede e uma ausência deste nó seria um maior impacto para a rede (maior seria o número de pessoas que notariam essa ausência e poderiam ser afetadas).

Em redes não direcionadas, a soma de todas as arestas conectadas ao nó são consideradas no cálculo do seu grau. Já para redes direcionadas, os graus podem ser divididos em graus de entrada e graus de saída, representando as conexões que estão sendo conectadas a um nó e as conexões que estão saindo deste nó. Na figura 2 é possível verificar os valores de graus totais e dos graus de saída e de entrada para as 2 representações de rede.

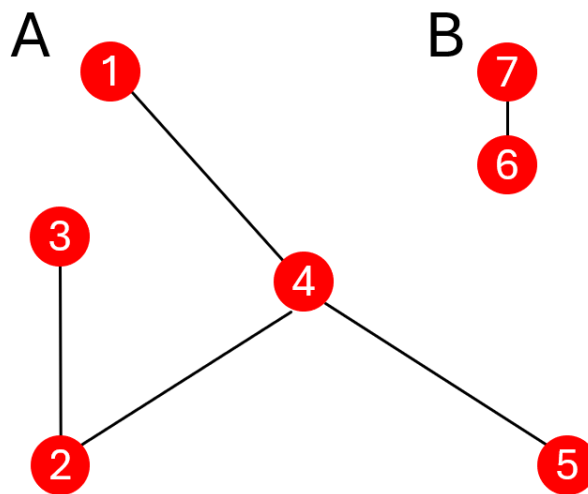
Figura 2 – (a) Graus de uma rede não direcionada. (b) Graus de uma rede direcionada.**Fonte: Próprio autor**

2.1.1.3 Componentes conexo

Um componente conexo pode ser considerado como um subgrupo de uma rede onde cada nó daquele grupo possui um caminho possível entre si. A rede da figura 1 (a) possui apenas um componente, uma vez que todos os nós da rede estão conectados entre si. Esse componente também é chamado de maior componente da rede, uma vez que tem o maior número de nós.

Redes com a característica de possuir apenas um grande componente conexo são chamadas de redes conectadas. Caso a rede tenha mais de um componente, como a rede da figura 3, ela é chamada de rede desconexa, por não possuir um caminho possível entre cada vértice.

Figura 3 – Rede com 2 componentes conexos. A rede possui 2 componentes, com 5 e 2 nós, respectivamente. O maior componente conexo da rede possui tamanho 5, referente ao componente A.



Fonte: Próprio autor

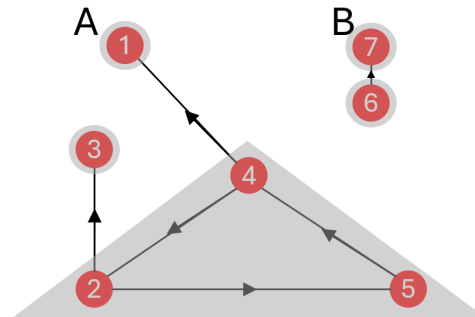
2.1.1.4 Componentes conexos de uma rede direcionada

Quando as redes são direcionadas os conceitos de componentes são um pouco mais complexos. Para a rede da figura 4 por exemplo, se não fossem consideradas as direções de suas arestas, ela seria composta por 2 componentes conexos, os quais na literatura são chamados de componentes fracamente conectados. Para os componentes serem considerados componentes fortemente conectados, é necessário que para cada par de vértices do subgrupo, exista um caminho tanto de ida mas também de volta entre eles. Pela figura 4 é possível perceber os componentes fortemente conectados pelas áreas marcadas em cinza, note que um nó sozinho é considerado um componente fortemente conectado.

Outra métrica interessante para a avaliação dos componentes de redes direcionadas são os *out_components* e os *in_components*, que por definição é o subgrupo de nós que um determinado vértice consegue alcançar e o subgrupo de nós que podem alcançar determinado

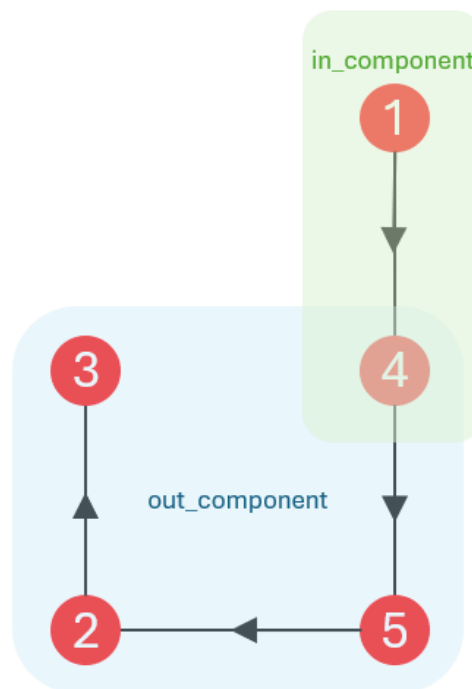
vértice, respectivamente. Na figura 5 é possível verificar o *out_components* e o *in_components* do vértice 4.

Figura 4 – componente fortemente conectado de uma rede direcionada.



Fonte: Próprio autor

Figura 5 – *in_components* e *out_components* do vértice 4 de uma rede direcionada simples.



Fonte: Próprio autor

2.1.1.5 Efeito *Small-World*

Um dos efeitos mais discutidos de propriedades de redes complexas é o efeito de *Small-World*, o qual descreve que a distância média entre qualquer nó de uma rede é muito pequena. Em 1960, o psicólogo experimental Stanley Milgram realizou um estudo onde pessoas deveriam entregar uma carta para pessoas distantes apenas entregando esta carta para conhecidos dela. O experimento concluiu que as cartas que conseguiram atingir a pessoa alvo, passaram em média

por apenas 6 outras pessoas. O experimento, apesar de não muito controlado, conseguiu mostrar de forma satisfatória o efeito de *Small-World* na vida real.

2.1.2 Tipos de redes

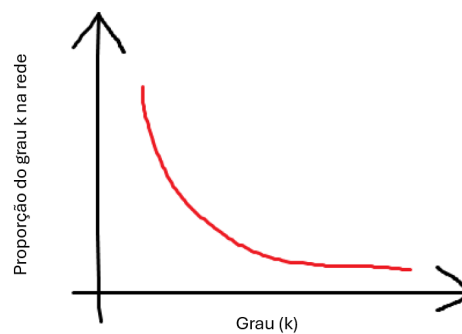
2.1.2.1 Redes Aleatórias

Redes aleatórias, conhecidas como *Random graphs*, constituem o modelo de rede mais conhecido e simples da literatura. Um exemplo do modelo consiste na definição de um número n de vértices e um número m de arestas, conectando os vértices em pares de forma aleatória e única, ou seja, sem a criação de *multiedges* ou *self-edges*. A cada iteração da criação da rede o par de vértices que será conectado deve ser escolhido de forma aleatória, mas considerando que são vértices distintos e não conectados previamente. O modelo é usualmente representado matematicamente como $G(n, m)$.

2.1.2.2 Redes livre de escala

Redes *Scale-Free* são caracterizadas pela distribuição de seus graus, sendo essa uma distribuição lei de potência, ou *Power Law Distribution*, como exemplificado na figura 6. Redes reais com esse tipo de distribuição são bem comuns, uma vez que normalmente as redes possuem poucos nós com graus elevados, criando grandes *hubs*, e a grande maioria dos seus vértices possuem graus menores.

Figura 6 – Exemplo de distribuição lei de potência (*Power Law*).



Fonte: Próprio autor

2.1.3 Percolação e Resiliência de Redes

O ato de realizar remoções dos vértices de uma rede, removendo também as suas conexões com outros vértices, é chamado de percolação (Percolation) e pode ser utilizado como um modelo de simulação de falhas em sistemas do mundo real, como por exemplo a vacinação de pessoas durante uma pandemia ou a falha de um roteador da internet. Esses fenômenos fazem com que a transmissão de uma infecção/informação seja interrompida entre esses nós, levando a

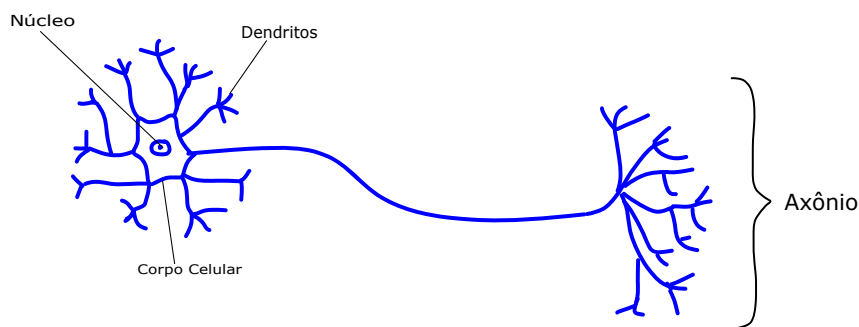
uma possível ruptura a depender do número e impacto das remoções que sejam realizadas. A capacidade que uma rede possui de que seus vértices sejam removidos e mesmo assim ela se mantenha totalmente conectada é chamada de resiliência da rede. No caso da rede *Scale Free* (2.1.2.2), ela é caracterizada por possuir uma boa resiliência para casos de remoções dos seus vértices de forma aleatória. No entanto, para remoções direcionadas a vértices com os maiores graus da rede, sua resiliência se torna bem menor, levando a uma possível ruptura completa com poucas remoções.

2.2 Características Neurais

2.2.1 Morfologia Neuronal

Um neurônio é composto por quatro componentes básicos, sendo eles: axônio, corpo celular, núcleo e dendritos. Um exemplo de neurônio e seus componentes é mostrado na Figura 7. A *morfologia* de um neurônio corresponde ao estudo da estruturação e posição de seus componentes, sendo que maior foco é dado aos dendritos e ao axônio, pois estes comumente possuem formas muito variadas dependendo do neurônio sendo estudado. A forma possui grande influência na dinâmica e nas conexões realizadas por neurônios e, consequentemente, ela possui um importante impacto na atividade neural de organismos.

Figura 7 – Exemplo de neurônio e seus componentes básicos.

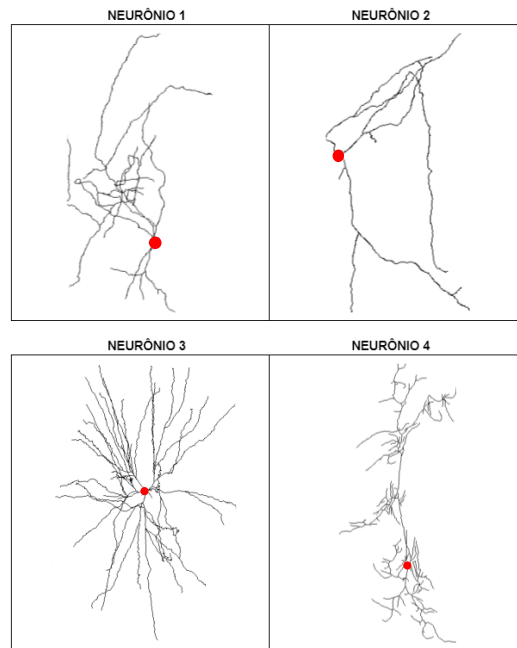


Fonte: Próprio autor

A Figura 8 mostra quatro exemplos de neurônios. Pode-se observar que o neurônio 1 possui a maior parte dos dendritos próximos ao soma, com apenas algumas projeções mais distantes. O Neurônio 2 possui grande assimetria, tendo diversos dendritos voltados para uma direção específica. O neurônio 3 abrange todas as direções, mostrando uma interessante simetria radial. Por fim, o neurônio 4 possui alta elongação. Essa variedade de formas usualmente leva a padrões específicos de conectividades neuronais, podendo estar relacionadas com funções distintas dos neurônios em uma rede neuronal.

Dada a importância da forma de neurônios, em 2006 foi criado o repositório Neuro-

Figura 8 – Visualização de quatro neurônios reais possuindo morfologias diferentes. O soma de cada neurônio está indicado por um círculo vermelho.



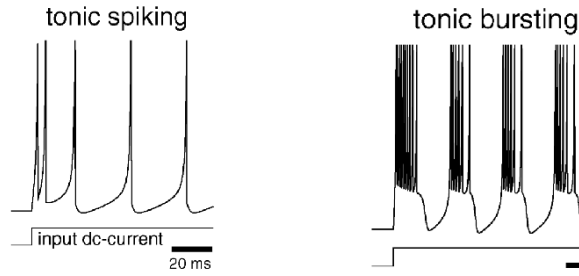
Fonte: *NeuroMorpho*

Morpho¹. Ele possui dados sobre a forma de 167789 células nervosas reconstruídas computacionalmente por mais de 800 laboratórios ao redor do mundo. Para cada neurônio da base é possível obter um arquivo do tipo SWC, que descreve a posição do soma, dos dendritos e do axônio. Para descrever a posição de células reais, os dendritos e axônios são divididos em pequenos segmentos, e o arquivo possui informação da posição e raio de cada segmento. Essas informações possibilitam reconstruir digitalmente a forma original dos neurônios com excelente fidelidade. Esse repositório será utilizado no decorrer do trabalho para a obtenção de dados sobre diversos neurônios.

2.2.2 Dinâmica Neuronal

Neurônios transmitem informação através da propagação de sinais elétricos. Em termos gerais, o potencial elétrico no interior de um neurônio no seu estado natural é negativo (tipicamente em torno de -70 mV). Ao receber sinais elétricos excitatórios de outros neurônios, o potencial do neurônio tende a se elevar, até que ele atinja um valor potencial limite (tipicamente, -55 mV), que provoca um potencial de ação (disparo) do neurônio. Existem diversos modelos matemáticos para a representação do comportamento do potencial de um neurônio. Em geral, eles se diferem pelo grau de fidelidade em que é possível representar sinais reais de neurônios. O modelo mais simples é o integra-e-dispara, que considera que o único aspecto importante do sinal de um neurônio é a presença ou ausência de um disparo. Um dos modelos mais complexos

¹ <http://neuromorpho.org/>

Figura 9 – Exemplos de comportamentos relevantes de dinâmicas neuronais.**Fonte: (IZHIKEVICH, 2004)**

é o de Hodgkin-Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952), que envolve 4 equações diferenciais e diversos parâmetros.

Diferentes dinâmicas possibilitam modelar diferentes tipos de comportamentos de neurônios. Uma interessante discussão sobre dinâmicas neuronais é apresentada em (IZHIKEVICH, 2004). O autor discute 20 diferentes propriedades de dinâmicas neuronais, sendo as mais relevantes para os objetivos deste trabalho as propriedades de *tonic spiking* e *bursting*, graficamente exemplificadas pela Figura 9. Ao longo do trabalho foram investigadas diferentes dinâmicas neuronais: Integra-e-dispara com vazamento, integra-e-dispara quadrático, modelo de Izhikevich e modelo de Hodgkin-Huxley. Dentre elas, a dinâmica integra-e-dispara com vazamento foi a escolhida para ser utilizada nas simulações realizadas. Abaixo, é feita uma breve explicação sobre todas as que foram exploradas.

2.2.2.1 Integra-e-Dispara com vazamento

O modelo integra-e-dispara com vazamento é um modelo básico muito utilizado pela sua simplicidade e por permitir a simulação de conjuntos de milhões de neurônios de forma simultânea. O potencial de membrana do neurônio é descrito por duas equações

$$\frac{dv}{dt} = aI - b(v - v_{\text{rep}}), \text{ se } v < v_{\text{limiar}} \quad (2.1)$$

$$v = v_{\text{hiper}}, \text{ se } v \geq v_{\text{limiar}} \quad (2.2)$$

onde v é o potencial elétrico de membrana, I é uma corrente externa aplicada ao neurônio, v_{rep} é o potencial de repouso do neurônio, atingido na ausência de qualquer estímulo, v_{limiar} é o limiar de disparo do neurônio, v_{hiper} é o potencial do neurônio após disparar e a e b são parâmetros. Basicamente, a Equação 2.1 indica que o potencial do neurônio aumenta conforme um estímulo externo (uma corrente) é aplicada, até que ele atinja um potencial limiar, que faz com que o neurônio dispare um sinal (potencial de ação). Assim que o neurônio dispara, o seu potencial é modificado para um valor v_{hiper} , conforme indicado pela Equação 2.2. O valor v_{hiper} , chamado de potencial de hiperpolarização, é sempre menor que v_{rep} e, por consequência, menor que v_{limiar} .

2.2.2.2 Integra-e-Dispara Quadrático

Sendo uma alternativa ao integra-e-dispara com vazamento, o integra-e-dispara quadrático é um modelo mais versátil, pois ele modela explicitamente o potencial de ação gerado pelo neurônio, assim como mantém a facilidade na implementação. As equações do modelo são dadas por

$$\frac{dv}{dt} = aI + b(v - v_{\text{rep}})(v - v_{\text{limiar}}) \quad (2.3)$$

$$v = v_{\text{hiper}}, \text{ se } v \geq v_{\text{max}} \quad (2.4)$$

A principal diferença em relação ao integra-e-dispara com vazamento é que quando o potencial do neurônio é superior a v_{limiar} , ele passa a crescer independentemente da corrente injetada, até que o valor v_{max} seja atingido.

2.2.2.3 Modelo de Izhikevich

Um modelo muito popular, desenvolvido por Eugene Izhikevich (IZHIKEVICH, 2003), possibilita representar diversos comportamentos neuronais através de duas equações relativamente simples, dadas por

$$\frac{dv}{dt} = 0.04v^2 + 5v + 140 - u + I \quad (2.5)$$

$$\frac{du}{dt} = a(bv - u). \quad (2.6)$$

A variável u representa a recuperação da membrana, a qual se dá pela ativação de correntes iônicas de K^+ e a inativação de correntes iônicas de Na^+ através da membrana do neurônio, concedendo um feedback negativo para v . O modelo utiliza ainda uma equação adicional para definir os valores das variáveis após o disparo do neurônio:

$$\text{se } v \geq +30mV, \text{ então } \begin{cases} v \leftarrow c \\ u \leftarrow u + d \end{cases} \quad (2.7)$$

As constantes a , b , c e d são parâmetros do modelo. O termo $0.04v^2 + 5v + 140$ da Equação 2.5 foi escolhido de modo que v tenha escala na ordem de milivolts e o tempo tenha escala de milissegundos. O modelo consegue representar a maioria dos padrões de disparo de neurônios corticais, como indicado em (IZHIKEVICH, 2004).

2.2.2.4 Modelo de Hodgkin-Huxley

O modelo criado por Hodgkin-Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952) é um dos mais completos no cenário de neurociência computacional, possuindo quatro equações diferenciais

e dez parâmetros para representar o potencial elétrico de membrana, ativação de correntes de Na^+ e K^+ , como também a inativação de correntes de Na^+ através da membrana do neurônio. Pelo fato de ser o mais completo entre os mencionados, o modelo é recomendado apenas para simulações com poucos neurônios. O fato de possuir muitos parâmetros também faz com que a simulação tenha que utilizar neurônios específicos cujos parâmetros são conhecidos.

2.2.3 Acoplamento entre neurônio e vaso sanguíneo

Tipicamente, cerca de 20% da energia consumida por um ser humano é utilizada somente pelo cérebro (MAGISTRETTI; ALLAMAN, 2015). A principal fonte de energia do cérebro é a glicose (MERGENTHALER et al., 2013), que em geral não pode ser armazenada. Portanto, o cérebro possui uma grande necessidade de constante fornecimento de energia, oxigênio e nutrientes. Adicionalmente, esse fornecimento precisa variar de forma seletiva dependendo das regiões cerebrais que estão sendo mais ativadas em determinado momento. O sistema vascular é o responsável por atender as demandas do cérebro. Vasos sanguíneos podem dilatar ou contrair de forma seletiva para atender as demandas de conjuntos de células nervosas. Essa relação entre o sistema nervoso e vascular, chamada de acoplamento neurovascular (NVC, do inglês *neurovascular coupling*), é mediada por outras células, especialmente pelos astrócitos (PETZOLD; MURTHY, 2011). O conjunto das células que participam dessa relação é chamado de unidade neurovascular (NVU, do inglês *neurovascular unit*) (MUOIO et al., 2014). O mecanismo de comunicação entre os dois sistemas ainda não é bem conhecido e é um tema atual de diversas pesquisas em neurociência (KIM et al., 2006; CHOI; KIM, 2008). Uma explicação mais detalhada sobre o NVC pode ser obtida em (HUNEAU et al., 2015; FARR; DAVID, 2011).

Dada a importância da relação entre o sistema nervoso e vascular, não é surpresa que interrupções no fluxo sanguíneo em consequência de obstruções dos vasos sanguíneos, chamadas de *isquemias*, podem possuir consequências irreversíveis para as células nervosas. Pesquisas recentes em neurociência sugerem que até mesmo a síndrome do espectro autista pode ter uma relação com a formação e atividade dos vasos sanguíneos (OUELLETTE et al., 2020; TÄRLUNGEANU et al., 2016). Portanto, o estudo da relação entre fluxo sanguíneo e atividade neuronal possui grande importância. Na escala de regiões cerebrais, essa relação já foi investigada por diversos trabalhos (HUNEAU et al., 2015; FARR; DAVID, 2011; PHILLIPS et al., 2016). Inclusive, na década de 90 foi desenvolvida a técnica de imageamento por nível de oxigenação (BOLD, do inglês *blood-oxygen-level-dependent*), que permitiu a visualização do nível de ativação de regiões do cérebro durante a realização de atividades específicas (NAIR, 2005). A técnica basicamente consiste em medir a atividade neuronal através do nível de oxigenação no sangue, medido a partir do sistema vascular.

Na escala de neurônios individuais, ou de pequenos conjuntos de neurônios, há poucos resultados conclusivos sobre o acoplamento neurovascular. Com isso, é uma oportunidade interessante desenvolver simulações computacionais que busquem representar possíveis relações

entre o sistema vascular e nervoso na escala de algumas centenas de células. As simulações permitem buscar comportamentos interessantes que possam surgir em redes neuronais em razão de variações do fluxo sanguíneo. Em particular, é interessante estudar a relação entre a forma dos neurônios, sua conectividade e respectiva dinâmica e como esses diversos aspectos são influenciados pelo fluxo sanguíneo.

Capítulo 3

TRABALHOS RELACIONADOS

Nesta seção serão explorados alguns estudos da literatura relacionados ao tema desenvolvido neste trabalho.

3.1 Redes complexas e sistemas reais

Redes Complexas (BARTHÉLEMY, 2011) são amplamente utilizadas para o estudo de sistemas distribuídos reais. Em (COSTA et al., 2011) são mostrados exemplos destas diferentes aplicações, tais como na economia, telecomunicações, internet e neurociência. O modelo mais simples de rede e que é amplamente utilizado como benchmark para testes de redes reais é a rede aleatória (*Random Graphs*). Modelos que buscam reproduzir características específicas de redes reais também foram desenvolvidos, como o modelo Barabási-Albert (*Scale Free*) (BARABÁSI; BONABEAU, 2003) e o modelo de pequeno mundo (*Small World*) (WATTS; STROGATZ, 1998). Em (NEWMAN, 2003) e (ALBERT; BARABÁSI, 2002) são apresentadas discussões aprofundadas sobre esses modelos.

3.2 Resiliência de redes complexas

(NEWMAN, 2003) e (ALBERT; BARABÁSI, 2002) também tratam da resiliência à falhas de redes complexas, explicando o comportamento que redes aleatórias e redes livres de escala (*Scale Free*) possuem quanto a robustez para diferentes tipos de falhas e ataques. Os autores mostram que apesar de redes *Scale Free* serem muito mais resilientes na ocorrência de falhas aleatórias em seus nós, para ataques direcionados aos nós com os maiores graus, sua redundância acaba sendo pior do que uma rede aleatória.

Em redes reais, a resiliência de uma rede elétrica pode ser quantificada com base na porcentagem de nós que ficam desconectados a partir da falha de um componente. Também pode ser analisada a porcentagem de nós não críticos da rede, que em caso de falha não causam um grande impacto, como mostrado em (ZHANG; TSE, 2015). Além disso, a existência dos chamados *microgrids*, que podem ser interpretados no contexto de redes complexas como compo-

nentes conexos menores que podem funcionar independentemente do componente conexo maior ("*ability of islanding*"), trazem maior resiliência a falhas, principalmente quando localizados próximos a setores mais frágeis da malha elétrica e/ou conectados entre si ((HUSSAIN et al., 2019)). (HUSSAIN et al., 2019) destaca também a importância de *hubs* independentes no sistema, o que possui um paralelo interessante com o funcionamento do cérebro humano que será mostrado na seção seguinte. Em (MA et al., 2021) o autor faz a abstração da rede elétrica em uma rede complexa, utilizando as propriedades de redes complexas para análise de falhas na distribuição de energia. Em (CAI; LIU, 2016) um ecossistema biológico é representado como uma rede complexa para realização de testes de robustez, obtendo resultados que caracterizam esse tipo de rede como livre de escala, sendo mais resiliente à remoção de espécies aleatoriamente quando comparada a remoções direcionadas a espécies mais importantes.

3.3 Redes complexas e o funcionamento do cérebro

No âmbito da neurociência, a literatura aborda o estudo de redes complexas relacionadas ao funcionamento do cérebro. (GONZALEZ-ASTUDILLO et al., 2021) faz uma revisão da utilização de redes complexas como ferramenta para melhor entendimento e usabilidade para interfaces cérebro-computador (do inglês, *brain-computer interfaces* (BCIs)) as quais tornam possível a interação com o ambiente apenas com a decodificação dos pensamentos, no entanto, ainda são tecnologias em desenvolvimento e instáveis. (SPORNS, 2022; STAM; REIJNEVELD, 2007) sugerem que a rede cerebral tende a ter uma estrutura no modelo de *Small World* em sua conectividade, a qual está associada à uma rápida sincronização e comunicação entre os neurônios, além disso, (SPORNS, 2022) explica outra característica importante de redes complexas de neurônios, denominada de *Rich Clubs*, mostra uma propriedade dessas redes de serem agrupadas em grandes aglomerados centrais que são fortemente conectados entre si, mostrando que determinadas regiões do cérebro possuem uma interconectividade além do esperado em outras literaturas.

(KALAMPOKIS et al., 2003) simulou a dinâmica cerebral em função do tempo e realizou remoções das conexões entre os neurônios da rede, verificando que existe um determinado valor limiar onde a perda de conexões (entre 70-80% das conexões são removidas) faz com que a rede tenha uma queda mais abrupta em sua atividade, traçando uma relação com esse limiar e os limites entre um sistema nervoso saudável ou doente.

Em (COMIN; COSTA, 2013) são levantados dados relevantes sobre morfologia, conectividade e dinâmicas de redes neurais biológicas que servem de embasamento para a construção de uma rede realista para as simulações deste trabalho.

Capítulo 4

METODOLOGIA E DESENVOLVIMENTO

Este capítulo descreve o conjunto de dados, ferramentas e processos utilizados no desenvolvimento deste trabalho, de maneira a justificar a metodologia utilizada para análise da conectividade e resiliência de redes complexas formadas por neurônios reais, e está organizado da seguinte forma:

1. Natureza da pesquisa
2. Ferramentas
3. Conjunto de dados
4. Padronização dos dados e visualização dos neurônios
5. Criação de redes neurais
6. Simulação de dinâmicas
7. Estratégias de remoção
8. Biblioteca para simulação de redes neuronais

4.1 Natureza da pesquisa

O trabalho desenvolvido é de natureza experimental, com o propósito de agregar conhecimento a respeito do funcionamento de redes complexas no contexto de abstração de uma rede de neurônios biológica, com simulações para obtenção dos dados e criação de um *framework* que facilite o desenvolvimento de trabalhos relacionados no futuro.

4.2 Ferramentas

As ferramentas e bibliotecas utilizadas para criação e manipulação das redes complexas, assim como as análises dos experimentos são *open-source*, gratuitas ou desenvolvidas pelo autor, sendo elas:

- Linguagem de programação: *Python* 3.9¹
- Framework para criação e manipulação de redes: *NetworkX*²
- Biblioteca para simulação de neurônios: *Brian2*³
- Repositório para obtenção de dados de neurônios reais: *NeuroMorpho*⁴
- Bibliotecas para criação das redes a partir de dados de neurônios reais: *NeuronDynamics* e *Morphonety*⁵
- Ambiente para desenvolvimento: *Google Colab*⁶ e *Jupyter Notebook*⁷
- Computação numérica: *NumPy*⁸
- Análise e manipulação dos dados: *Pandas*⁹
- Plot de gráficos e imagens: *Matplotlib*¹⁰

4.3 Conjunto de dados

Para o levantamento sistemático da morfologia de neurônios foi utilizado o repositório *NeuroMorpho*, que disponibiliza para a comunidade acadêmica um banco de dados com diversos tipos de neurônios e suas respectivas características. Para este trabalho, foram utilizados neurônios de camundongos. Informações sobre a morfologia de 10113 neurônios foram obtidas da base. Para encontrar neurônios típicos, foi calculado o valor médio de quatro propriedades morfológicas dos neurônios adquiridos: a) número de ramos ligados ao soma, b) número de ramos totais, c) número de bifurcações e d) comprimento total. Os valores são mostrados na tabela 1. Na sequência, foram selecionados neurônios que possuíam morfologias similares com os valores médios calculados. Três neurônios dentre os selecionados são mostrados na figura 10.

¹ <https://www.python.org/>

² <https://networkx.org/documentation/stable/index.html>

³ <https://brian2.readthedocs.io/en/latest/index.html#>

⁴ <http://neuromorpho.org/>

⁵ Bibliotecas criadas pelo autor com auxílio do orientador Cesar Henrique Comin em uma iniciação científica realizada no ano de 2022, disponível no repositório [<https://github.com/jhmonchelato/TCC>]

⁶ <https://colab.google/>

⁷ <https://jupyter.org/>

⁸ <https://numpy.org/doc/stable/index.html>

⁹ <https://pandas.pydata.org/docs/>

¹⁰ <https://matplotlib.org/stable/>

Tabela 1 – Valor médio de quatro propriedades morfológicas do conjunto de neurônios adquiridos.

Propriedade	Média
Quantidade de ramos partindo do soma	7
Quantidade de total de ramos	288
Número de Bifurcações	141
Comprimento total	25648

4.4 Padronização dos dados e visualização dos neurônios

A partir do repositório NeuroMorpho foram obtidos dados sobre a árvore dendrítica e axonal de neurônios, disponibilizadas através de arquivos no formato SWC. Foram observadas algumas inconsistências na formatação do cabeçalho dos arquivos e a utilização de diferentes padrões de formatação na disposição dos dados. Com isso, foi necessária a realização de normalizações e organizações para a padronização dos arquivos, possibilitando a análise de arquivos diversos com a mesma precisão e consistência ao longo de todo o projeto. O processo de correção dos arquivos foi implementado em *Python* e agora pode ser aplicado de forma automatizada.

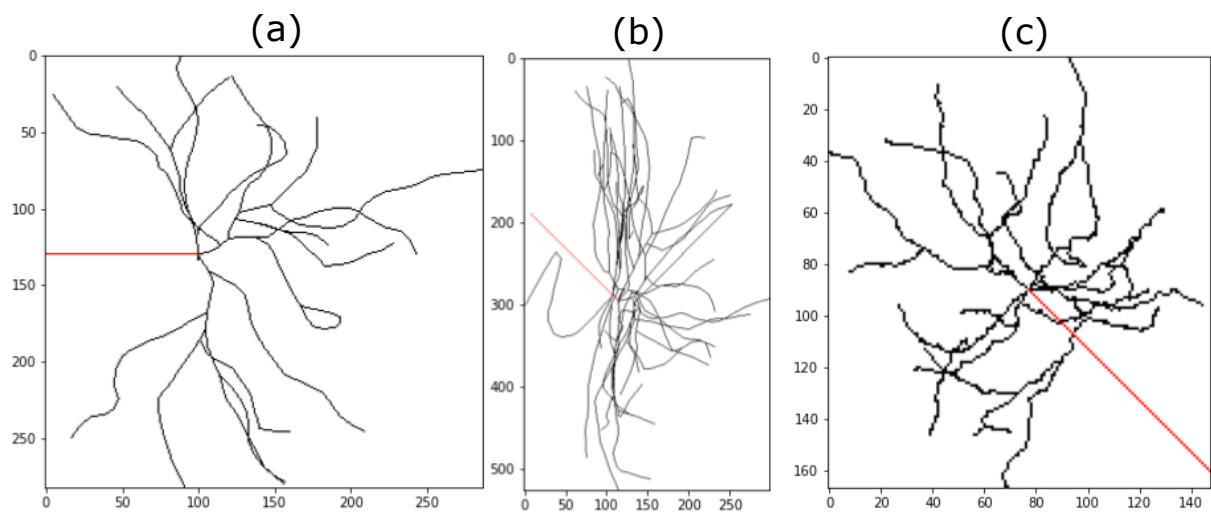
Tendo adquirido as informações sobre a morfologia, foi identificado outro problema que envolveu uma importante decisão para o trabalho. Os axônios de neurônios possuem morfologia muito variada, podendo inclusive possuir comprimento da ordem de centímetros. Com isso, é comum que os neurônios disponibilizados não possuam informação sobre o axônio ou que a informação esteja incompleta. Adicionalmente, a conectividade de neurônios pode ser influenciada tanto pela árvore dendrítica quanto pelo formato do axônio, o que adiciona uma complexidade grande para a análise. Com isso, optou-se pela remoção do axônio real de todos os neurônios e a criação de um axônio artificial, representado por uma reta com a possibilidade de seleção do tamanho e ângulo de inclinação em relação ao soma. Essa modificação possibilita a utilização de qualquer neurônio, sem a necessidade de verificar se os dados estão completos, e também permite o foco apenas na influência da árvore dendrítica na conectividade e dinâmica.

A modificação proposta no axônio causou a necessidade de uma nova formatação nos dados, foi detectada a necessidade de realizar uma reordenação dos índices e das informações sobre a conectividade entre os compartimentos de neurônios disponibilizadas pelos dados do NeuroMorpho.

Após a correção dos dados, foi criado um procedimento para desenhar um dado neurônio em uma imagem. A figura 10 mostra três neurônios desenhados, com diferentes escolhas para estabelecer o axônio (representado na cor vermelha), com o objetivo de posicionar o axônio na direção contrária dos dendritos. Na figura 10 (a) podemos ver o axônio direcionado para a esquerda a fim de se diferenciar da direção da árvore dendrítica, em (b) foi estabelecido o axônio em outra direção, a fim de não tocar os dendritos, já em (c) têm-se um neurônio com dendritos

possuindo uma certa simetria radial, em razão disso uma angulação específica foi escolhida. O critério de posicionar o axônio opostamente à árvore dendrítica é arbitrário, mas possibilita adicionar direcionalidade para a conectividade entre conjuntos de neurônios, que são importantes para a propagação de sinais entre diferentes regiões.

Figura 10 – Imagens da árvore dendrítica (preto) de três neurônios reais, mas com axônios (vermelho) gerados artificialmente. (a) Axônio com rotação de 180 graus e tamanho de 100 pixels. (b) Axônio com rotação de 135 graus e tamanho de 150 pixels. (c) Axônio com rotação de 315 graus e tamanho de 100 pixels.



Fonte: Próprio autor

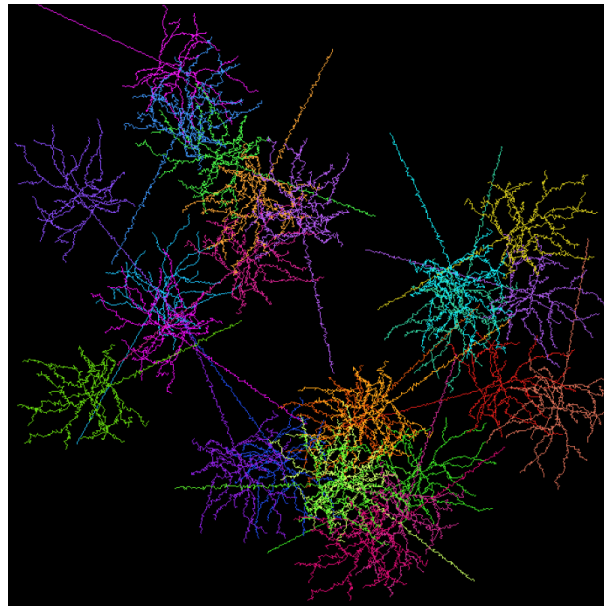
4.5 Criação de redes neurais

Com os dados normalizados e sendo possível a criação de uma imagem representativa de um neurônio real, o próximo passo é inseri-lo em um espaço com diversos neurônios do mesmo tipo, para que seja possível a criação de uma rede de neurônios e suas respectivas conexões.

A inserção de neurônios no espaço é feita da seguinte forma. Primeiramente, é escolhido um neurônio da base, assim como quantos neurônios serão adicionados e o tamanho do espaço a ser utilizado. Em seguida, para cada neurônio, é realizada uma rotação em torno do seu soma com um ângulo escolhido aleatoriamente, e uma posição no espaço é sorteada aleatoriamente. Para auxiliar na visualização do resultado, foi desenvolvida uma função que colore cada neurônio com uma cor diferente. A figura 11 mostra um exemplo de um conjunto de neurônios inserido em um espaço.

Após a inclusão dos neurônios, é necessário o estabelecimento das conexões. Biologicamente, sinapses entre diferentes células neurais acontecem quando há o contato, ou proximidade, entre um axônio e um dendrito. Para a simulação computacional, foram contabilizadas apenas conexões onde há uma sobreposição real dos elementos (contato) em um mesmo pixel do espaço.

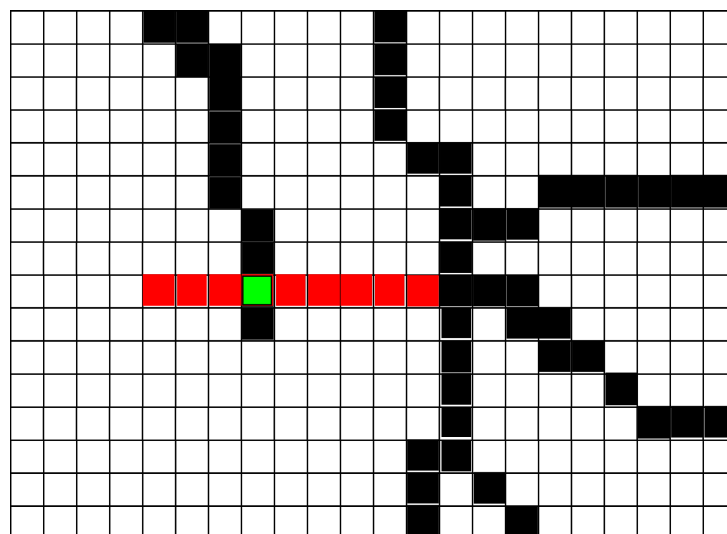
Figura 11 – 25 neurônios com a morfologia mostrada na figura 10 (c) inseridos em um espaço de 700x700 pixels.



Fonte: Próprio Autor

Em outras palavras, são criadas conexões quando o dendrito de um neurônio passa pelo mesmo pixel que o axônio de outro neurônio, como mostrado na figura 12. Como cada pixel representa uma pequena área do espaço, o critério proposto implica que a conexão entre dois neurônios reais ocorre quando a distância entre dendrito e axônio é menor do que o tamanho do pixel utilizado.

Figura 12 – Ilustração de como são contabilizadas as conexões entre neurônios. O pixel verde indica uma sobreposição entre o dendrito (preto) de um neurônio e o axônio (vermelho) de outro neurônio.



Próprio Autor

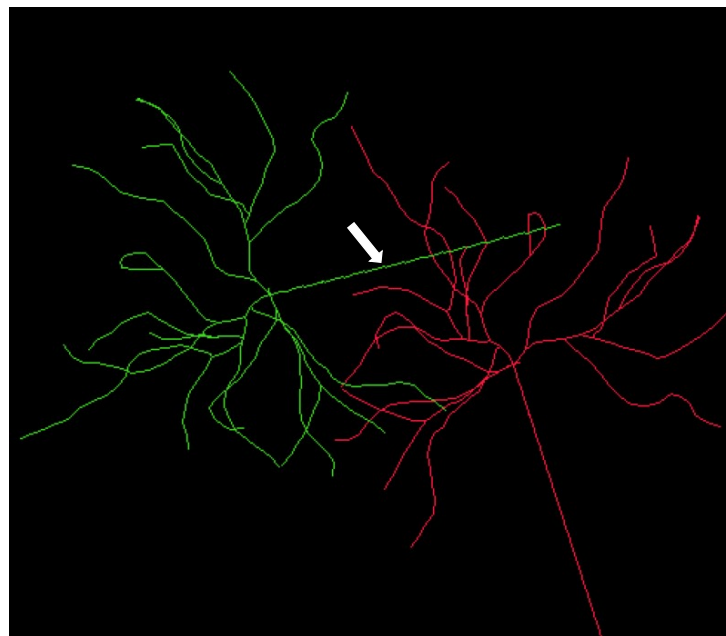
Quando há uma concentração de neurônios muito grande em determinada região, como

acontece na parte inferior da figura 11, é provável que inúmeras conexões entre dois neurônios iguais ocorram em um pequeno espaço, pois diversos pixels vizinhos terão sobreposição entre axônio e dendrito. Biologicamente, é possível que dois neurônios possuam diversas sinapses entre si, mas as sinapses em geral ocorrem em diferentes posições da árvore dendrítica. Não seria realístico criar dezenas de sinapses entre pixels vizinhos. Para considerar essa situação, foi implementado um processo que aglomera conexões com proximidade menor que r para gerar uma única conexão, sendo que r é um parâmetro do modelo.

Com os dados de todas as sobreposições estabelecidos, é gerado um grafo para o armazenamento dos dados. Cada nó do grafo representa um neurônio e pares de nós podem possuir diversas conexões entre si, representando sinapses que ocorreram entre diferentes posições na árvore dendrítica. É importante notar que o grafo gerado é direcionado, pois a propagação do sinal ocorre do axônio para o dendrito, e pelo fato do grafo poder possuir diversas arestas entre o mesmo par de nós, ele é chamado de *não simples*.

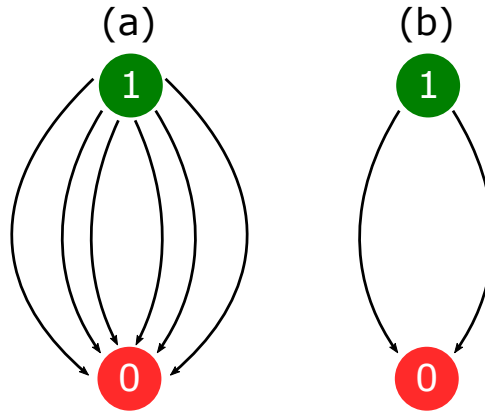
Como mencionado, as arestas criadas dependem do valor de r . Na figura 13 é mostrado um exemplo contendo apenas dois neurônios com sobreposição. Na figura 14 são mostrados os respectivos grafos para dois valores diferentes de r . Na figura 14(a) foi escolhido $r = 5$, já na figura 14(b) foi estabelecido $r = 15$, gerando um grafo com menos conexões.

Figura 13 – Espaço com apenas dois neurônios possuindo a morfologia mostrada na figura 10(a). Note a sobreposição entre o axônio do neurônio verde (indicado pela seta) e os dendritos do neurônio vermelho.



Fonte: Próprio Autor

Figura 14 – Grafos obtidos a partir da figura 13, utilizando valores distintos de r . (a) $r = 5$, (b) $r = 15$.



Fonte: Próprio Autor

4.6 Simulação de dinâmicas

4.6.1 Estrutura do modelo

Para a simulação de dinâmicas neurais, foi utilizado o modelo integra e dispara com vazamento (do inglês, *Leaky Integrate-and-fire*). O modelo foi escolhido por ser simples de implementar e pouco custoso para execução computacional, a dinâmica é explicada mais profundamente na seção 2.2.2. A biblioteca Python Brian foi utilizada como ferramenta computacional para as simulações, a qual permite a modelagem e simulação de redes neurais em alto nível, com a definição do modelo de dinâmica (LIF) e configuração de parâmetros para simulação.

Os parâmetros da dinâmica foram definidos com base em características observadas na literatura. O potencial de membrana de neurônios tem um valor típico de $-70mV$, seu potencial limite para disparo tem um valor próximo a $-55mV$ e o tempo de decaimento até o valor de repouso fica entre $10ms$ a $100ms$. Para este trabalho foram definidos os valores de $-70mV$ para o potencial de repouso, $-50mV$ para o potencial limite de disparo e uma taxa de decaimento de $10ms$.

4.6.2 Funcionamento da simulação

A partir dos parâmetros definidos, a simulação necessita que um ou mais neurônios da rede receba uma tensão contínua para que seu potencial de membrana seja carregado, atinja o limiar definido e aconteça o disparo elétrico. Neurônios que fazem parte do componente de saída do neurônio o qual dispara receberão uma injeção de tensão sempre que acontecer um disparo. Em razão disso, estes neurônios também começarão a ter seu potencial de membrana carregado e, atingido o limiar definido, também realizarão disparos. O processo ocorre em toda rede e os neurônios vão sendo carregados e realizam disparos consecutivos a depender de sua

conectividade na rede.

4.6.3 Resultados analisados

Após realizadas as simulações, são analisados resultados da rede para análise de sua conectividade e resiliência. O primeiro resultado observado é o gráfico *Spikegram*, cujo eixo x é composto pelos instantes de tempo da simulação, e o eixo y indica o índice do neurônio da rede simulada. Os pontos característicos deste gráfico representam disparos do neurônio em cada instante de tempo. O gráfico é importante para a visualização dos instantes de disparos durante a simulação. O segundo resultado esperado é o número de disparos que cada neurônio teve em toda a simulação, fundamental para a análise de média de disparos de neurônios para diferentes condições experimentais.

4.7 Estratégias de remoção

A partir da rede criada, foi realizada a remoção sistemática de neurônios desta rede para o estudo do impacto dessas ações nas características da rede e medição de sua resiliência. As três técnicas utilizadas para remoção são descritas a seguir:

4.7.1 Remoção por grau

Nesta técnica, o grau da rede complexa é calculado com o auxílio da função *degree()*, da biblioteca *NetworkX*, que retorna uma lista com o grau de cada neurônio, onde os índices desta lista representam os índices dos neurônios na rede.

Com a lista de conexões estabelecida, é capturado o maior valor desta lista e o neurônio da rede cujo índice corresponde ao índice desse maior valor é removido. Este processo se repete até que a rede não possua mais componentes conexos, ou seja, a rede se torne desconexa totalmente.

4.7.2 Remoção por probabilidade atrelada ao grau

Similar a técnica anterior, esta remoção também é feita com base no grau dos nós da rede. No entanto, é criada uma lista de probabilidades que está atrelada ao grau do nó, e com a função *random.multinomial*, da biblioteca *NumPy*, é sorteado de forma ponderada um valor desta lista de probabilidades. O índice sorteado é o índice do neurônio correspondente que deve ser removido. O processo é repetido até que a rede se torne totalmente desconexa.

4.7.3 Remoção por região

Alternativamente às técnicas mostradas nas seções 4.7.1 e 4.7.2, a remoção por região não se baseia em propriedades dos nós. Esta técnica se aproxima do que seria uma isquemia

capilar em uma região do cérebro.

Foram escolhidas de forma arbitrária regiões quadradas do espaço, simulando uma obstrução do fluxo sanguíneo da vascularização dessas áreas, afetando os neurônios que possuem um contato direto com o capilar que apresenta a interrupção e desativando-os completamente. O que afeta diretamente o envio e recebimento de corrente elétrica dos neurônios da região e dos demais neurônios que possuem alguma interação com eles.

4.8 Biblioteca para simulação de redes neuronais

Uma realização importante do trabalho foi a produção de um conjunto de rotinas para a criação de redes neuronais a partir da morfologia de neurônios e da respectiva simulação de dinâmicas neuronais sobre as redes criadas. Esses códigos foram disponibilizados em um repositório¹¹. O objetivo é que eles sejam utilizados em futuras análises sobre o comportamento coletivo de neurônios. Em particular, diferentes modelos de acoplamento entre vasos e neurônios e diferentes tipos de isquemias poderão ser investigados.

A biblioteca recebeu o nome de MorphoNety, contração de *morphological network dynamical analysis*. O arquivo principal da biblioteca é o *morphonety.py*. As principais funções da API da biblioteca são as seguintes:

create_network(tab, n, size=800, axon_len=200, theta=0, seed=45698) → network, img_color, neurons_dict

Cria uma rede de neurônios a partir de uma dada morfologia.

Parâmetros

tab: Dataframe da biblioteca Python Pandas contendo, para cada linha, as posições espaciais dos segmentos de um neurônio.

n: Define o número de neurônios que serão utilizados para criar a rede.

size: Tamanho em pixels da imagem que será criada.

axon_len: Tamanho em pixels do axônio artificial que é adicionado a cada neurônio.

theta: Ângulo do axônio em relação ao soma do neurônio.

seed: Semente para a aleatorização das posições que os neurônios são inseridos no espaço.

Saída

network: Grafo de conectividade entre os *n* neurônios adicionados ao espaço.

img_color: Imagem contendo os neurônios adicionados.

¹¹ <<https://github.com/jhmonchelato/TCC>>

neurons_dict: Dicionário que contém dados sobre as posições dos neurônios e suas conexões. As chaves do dicionário representam IDs de neurônios.

create_network_from_swc(neuron_swc, n, size=800, axon_len=200, theta=0, seed=45698)
→ **network, img_color, neurons_dict, edges, colors**

Cria uma rede de neurônios a partir de um arquivo no formato swc, que é o formato padrão da base de dados NeuroMorpho.

Parâmetros

neuron_swc: Nome do arquivo no formato swc.

n: Define o número de neurônios que serão utilizados para criar a rede.

size: Tamanho em pixels da imagem que será criada.

axon_len: Tamanho em pixels do axônio artificial que é adicionado a cada neurônio.

theta: Ângulo do axônio em relação ao soma do neurônio.

seed: Semente para a aleatorização das posições que os neurônios são inseridos no espaço.

Saída

network: Grafo de conectividade entre os n neurônios adicionados ao espaço.

img_color: Imagem contendo os neurônios adicionados.

neurons_dict: Dicionário que contém dados sobre as posições dos neurônios e suas conexões. As chaves do dicionário representam IDs de neurônios.

edges: Arestas do grafo de conectividade entre os n neurônios.

colors: Cores utilizadas para visualização dos neurônios da rede.

remove_region(region_x, region_y, neurons_dict, n) → **network, edges_removed, neurons_to_rm**

Remove todos os neurônios contidos em uma região quadrada do espaço. Se qualquer segmento do neurônio passar pela região, ele é removido da rede.

Parâmetros

region_x: Tupla no formato (x1, x2) definindo o intervalo no eixo x da região que será removida.

region_y: Tupla no formato (y1, y2) definindo o intervalo no eixo y da região que será removida.

neurons_dict: Dicionário retornado pelas funções de criação da rede, contendo dados dos neurônios e suas conexões na rede.

n: Número de neurônios da rede original.

Saída

network: Grafo de conectividade após a remoção dos neurônios.

edges_removed: Arestas do grafo de conectividade que se mantiveram após a remoção da região.

neurons_to_rm: Neurônios contidos na região determinada e que foram removidos.

simulate_dynamics(network, input_neurons, input_voltage, dyn_params, n) → SM, count_each, num_spikes

Simula a dinâmica integra-e-dispara em uma rede de neurônios.

Parâmetros

network: Grafo de conectividade entre os neurônios.

input_neurons: Lista de neurônios que receberão uma corrente externa. É necessário que ao menos um neurônio receba corrente, caso contrário nenhum neurônio irá disparar na simulação.

input_voltage: Voltagem externa que será injetada nos neurônios.

dyn_params: Dicionário contendo os parâmetros necessários para a simulação. Deve conter as chaves 'tau', 'threshold', 'reset_voltage' e 'resting_voltage' e os respectivos valores. 'tau' indica o tempo de decaimento de membrana, 'threshold' o limiar de disparo, 'reset_voltage' a tensão do neurônio após o disparo e 'resting_voltage' a tensão de repouso do neurônio.

n: Número de neurônios da rede.

Saída

SM: Monitor dos dados gerados na simulação, contendo informações do instante de disparo e número de disparos de cada neurônio.

count_each: Número de disparos de cada neurônio da simulação.

num_spikes: Número de disparos total da simulação.

Capítulo 5

RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos a partir dos experimentos descritos no capítulo anterior. Portanto, aqui serão explorados resultados do número de componentes conexos e o maior componente conexo de uma rede conforme o crescimento do número de neurônios. Também serão analisadas as métricas dos componentes conexos para situações de remoção de neurônios específicos de acordo com uma probabilidade atrelada ao seu grau ou seu grau diretamente. Por fim, será feita uma análise da dinâmica neuronal para o caso de remoção de uma região quadrada da rede.

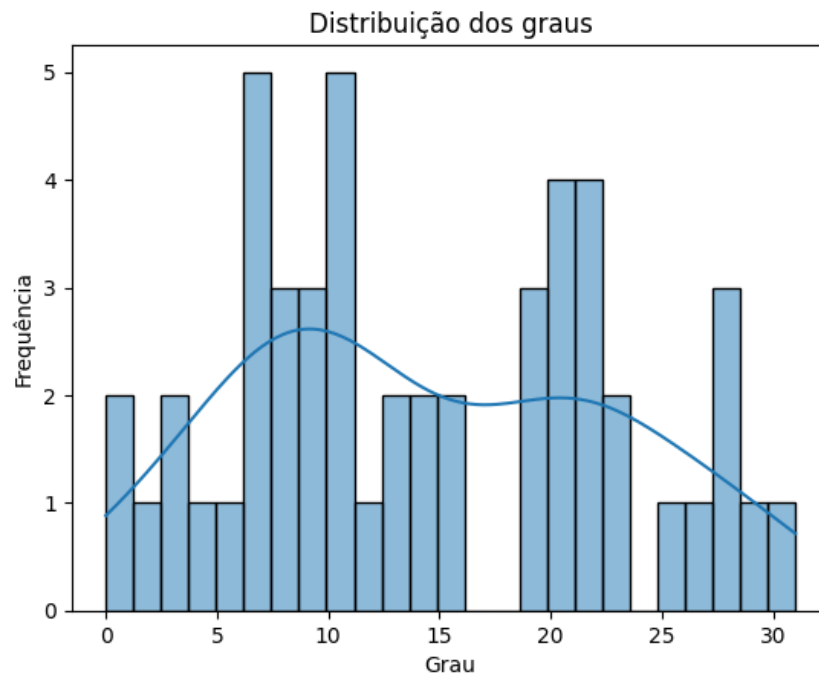
5.1 Análise da rede gerada

Para as análises propostas como objetivo deste trabalho, três características da rede precisaram ser definidas:

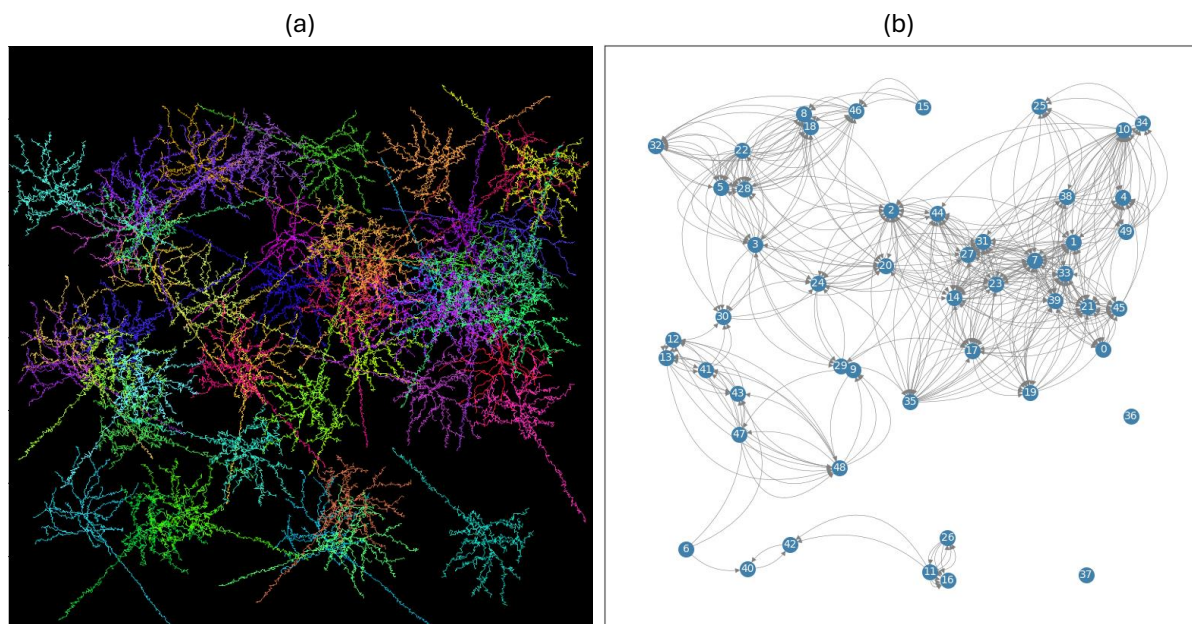
- Morfologia do neurônio
- Número de neurônios
- Tamanho do espaço de inserção dos neurônios

A morfologia escolhida foi a representada na imagem 10 (c), por ter uma boa ramificação dos dendritos e com o axônio criado artificialmente no sentido oposto. O número de 50 neurônios foi definido para inserção no espaço, valor que traz uma boa distribuição dos graus da rede (figura 15), com um grau médio de 14 conexões. O tamanho do espaço para inserção foi de 800 x 800 pixels, obtendo uma boa dispersão sem aglomeração excessiva dos neurônios, suficiente para as análises de conectividade e dinâmica da rede.

Como o algoritmo desenvolvido utiliza de aleatorização para a escolha das posições que cada neurônio vai ocupar no espaço, uma semente foi escolhida para o gerador de números aleatórios para que a criação da rede seja sempre a mesma, independente do número de neurônios, ou em casos de necessidade de reexecução da rotina.

Figura 15 – Histograma com a distribuição dos graus da rede criada.**Fonte: Próprio autor**

Na figura 16 é possível visualizar como ficaram distribuídos os neurônios no espaço (a) e em (b) o grafo com as conexões consideradas.

Figura 16 – (a) Neurônios distribuídos no espaço, (b) Grafo de conectividade da rede criada.**Fonte: Próprio autor**

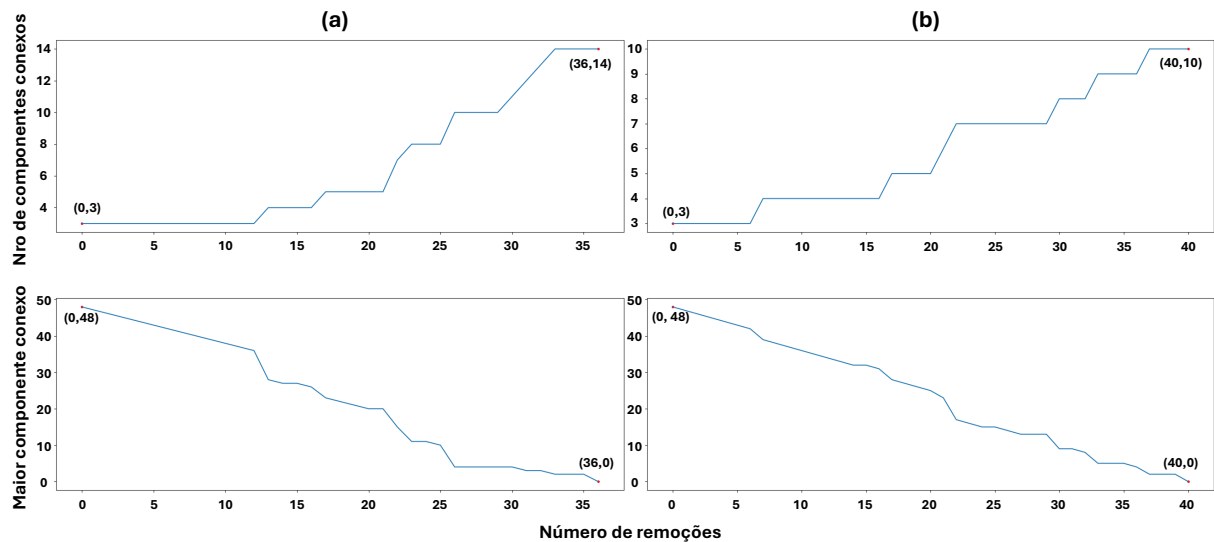
5.2 Análise do impacto na conectividade

Como mostrado na seção 4 sobre a metodologia do trabalho, foram realizadas simulações da remoção de neurônios de três maneiras diferentes, nesta seção, que trata da análise do impacto na conectividade da rede, serão comparados os resultados obtidos a partir das duas primeiras remoções mencionadas, são elas:

- Remoção por grau
- Remoção por probabilidade atrelado ao grau

Os resultados do aumento no número de componentes conexos e decaimento do maior componente conexo são mostrados na figura 17. Como já era esperado, pela estratégia de remoção considerando apenas o grau dos neurônios e removendo-os diretamente, a rede se torna desconexa com maior facilidade e atinge uma quebra total de conexão após 36 remoções, contra 40 remoções na situação de remoção de acordo com a probabilidade. Outro fator importante perceptível é a taxa de decaimento, na primeira estratégia de remoção, o gráfico do maior componente conexo possui quedas mais abruptas em alguns momentos, enquanto na segunda estratégia esse decaimento é mais suave e praticamente linear.

Figura 17 – Análise dos componentes conexos na situação de (a) remoção de acordo com grau do neurônio e (b) remoção com probabilidade proporcional ao grau.



Fonte: Próprio autor

5.3 Análise do impacto na dinâmica neuronal

Por último, foram realizadas simulações da rede para diferentes características e remoções de regiões do espaço, removendo todos os neurônios presentes naquela região e simulando

novamente a dinâmica neuronal do conjunto. Os resultados utilizados para avaliação antes e depois da remoção foram as seguintes:

- Número de disparos de cada neurônio
- *Spikegram* da evolução da dinâmica

5.3.1 Simulações da rede de neurônios

Para realizar a simulação, alguns parâmetros do modelo precisaram ser definidos, são eles:

- Equação diferencial que define o comportamento dos neurônios do modelo

$$\frac{dv}{dt} = \frac{(v_{\text{rep}} - v) + V}{\tau} \quad (5.1)$$

- Constante de tempo de membrana: $\tau = 10ms$
- Valor de tensão injetada nos neurônios selecionados: $V = 10mV$
- Tensão de repouso: $v_{\text{rep}} = -70mV$
- Tensão de *reset* após disparo: $v_{\text{reset}} = -70mV$
- Limiar de ativação para disparo: $v_{\text{limiar}} = -50mV$

Com o modelo criado, foram realizadas 10 simulações diferentes e para cada simulação um neurônio foi sorteado para receber uma tensão contínua, sendo sorteados os neurônios com os seguintes índices: [40, 15, 45, 8, 22, 43, 18, 11, 7, 34]. A simulação foi realizada com um tempo de 25ms.

Na tabela 2 são mostrados os números de disparos médio que cada simulação obteve. Já na tabela 3 são mostradas as médias de disparo para cada neurônio após as 10 simulações.

Tabela 2 – Número de disparos médios da rede para cada simulação realizada. ID_sim representa o neurônio que recebeu a tensão contínua durante a simulação.

ID_sim	40	15	45	8	22	43	18	11	7	34
Média de disparos	0,32	82,94	83,5	74,8	85,1	56,82	48,8	1,42	75,68	67,24

Tabela 3 – Número de disparos médios por neurônio para as 10 simulações.

Neurônio	Média de disparos	Neurônio	Média de disparos
0	76,5	25	76,5
1	76,8	26	1,9
2	76,9	27	76,8
3	57,2	28	76,5
4	76,7	29	67,5
5	71,2	30	62
6	0	31	76,9
7	77,1	32	71,1
8	76,4	33	76,7
9	74,4	34	76,7
10	76,7	35	76,4
11	1,9	36	0
12	56,1	37	0
13	56,1	38	76,3
14	76,9	39	76,4
15	1	40	1,5
16	1,9	41	55,6
17	76,7	42	1,5
18	75,3	43	56
19	76,7	44	76,8
20	76,8	45	76,7
21	76,6	46	71,2
22	20,3	47	36,3
23	76,8	48	72,2
24	76,7	49	53,9

Nota-se que a simulação onde o neurônio de índice 22 foi o responsável pelo recebimento de tensão contínua e início de disparos na rede, teve a maior média de disparos dentre todas as simulações. Isso se deve ao fato de que este neurônio é o que possui o maior grau de saída, ou seja, seu axônio possui mais conexões com dendritos e, sendo assim, atinge uma maior capilaridade de envio de informação pela rede. Um fato interessante sobre a característica deste neurônio é que quando analisado a média de disparos de cada neurônio individualmente, este possui uma média de 20,3 disparos após as 10 simulações, consideravelmente inferior à média dos outros neurônios, que é de 57,6 disparos. O motivo deste fato é que ao mesmo tempo que seu grau de saída é o maior da rede, o seu grau de entrada possui o menor valor não nulo de toda a rede. Com isso, ele não recebe disparos de outros neurônios, o que faria com que seu tempo de carregamento até atingir o *threshold* fosse menor, resultando em uma maior taxa de disparos. Por conta disso, esse neurônio dispara praticamente na taxa de recebimento da tensão contínua, parametrizada anteriormente.

5.3.2 Remoção de regiões da rede de neurônios

Após realizadas as simulações com a rede completa, foram sorteadas três regiões de tamanho 150x150 pixels e foram feitas remoções destas regiões no espaço de neurônios da rede, uma de cada vez. A tabela 4 mostra as coordenadas de cada região sorteada.

Tabela 4 – Coordenadas das regiões removidas do espaço da rede.

Coordenadas	Região 1	Região 2	Região 3
(x1, x2)	[162, 312]	[369, 519]	[441, 591]
(y1, y2)	[441, 591]	[173, 323]	[402, 552]

Após a remoção dos neurônios das regiões sorteadas, as simulações foram realizadas novamente com os mesmos neurônios disparando que foram descritos na tabela 2. A média de disparos para cada situação foi calculada novamente e os resultados obtidos são mostrados na tabela 5.

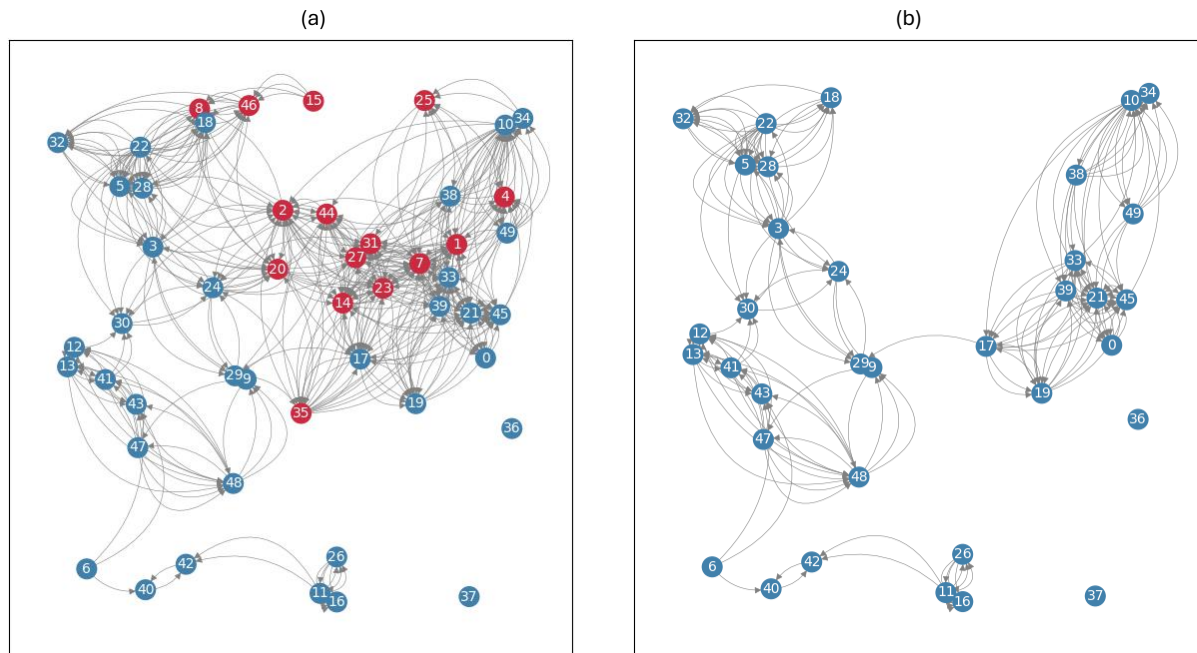
Tabela 5 – Número de disparos médio da rede para cada simulação após remover regiões distintas no espaço.

ID_sim	40	15	45	8	22	43	18	11	7	34
Rede completa	0,32	82,94	83,5	74,8	85,1	56,82	48,8	1,42	75,68	67,24
Região 1	0,2	65,98	65,88	55,98	66,66	0	39,04	1,14	59,9	53,42
Região 2	0,32	0	37,42	0	20,22	10,66	0,52	1,42	0	30,9
Região 3	0,32	57,98	45,68	52,5	60,3	39,32	34,02	1,42	0	45,78

A partir da tabela, é possível perceber que a região que causa mais impacto em todas as simulações é a região 2, ocorrendo uma queda média de 67% no número de disparos médio das simulações realizadas. Esse efeito considerável se dá em razão da densidade de neurônios presentes na região 2, removendo neurônios importantes para a dinâmica da rede, após a remoção da região, a rede praticamente se torna desconexa entre 2 grandes componentes, sobrando apenas 1 conexão entre eles, como é possível visualizar na figura 18.

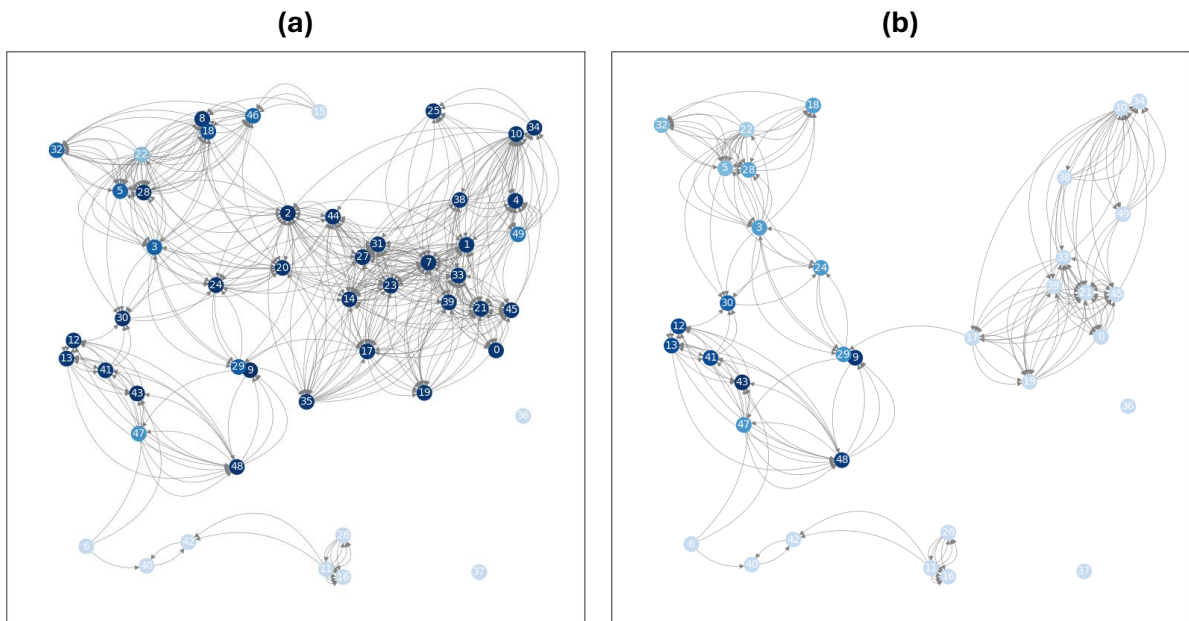
Dentre as simulações, a rede de ID = 43 foi a que mais sofreu com a remoção da região 2, com uma queda no número médio de disparos de 81%. O impacto é mais perceptível visualizando a figura 19, a qual os nós da rede foram coloridos ponderadamente de acordo com o número de disparos de cada neurônio, sendo que a cor azul mais escuro representa um número de disparos maior, enquanto o azul mais claro representa o contrário. Além disso, o impacto também é bastante perceptível ao analisar o *spikegram* da rede antes e depois da remoção, mostrado na figura 20.

Figura 18 – Grafo de conectividade antes (a) e depois (b) da remoção da região 2 (tabela 4).



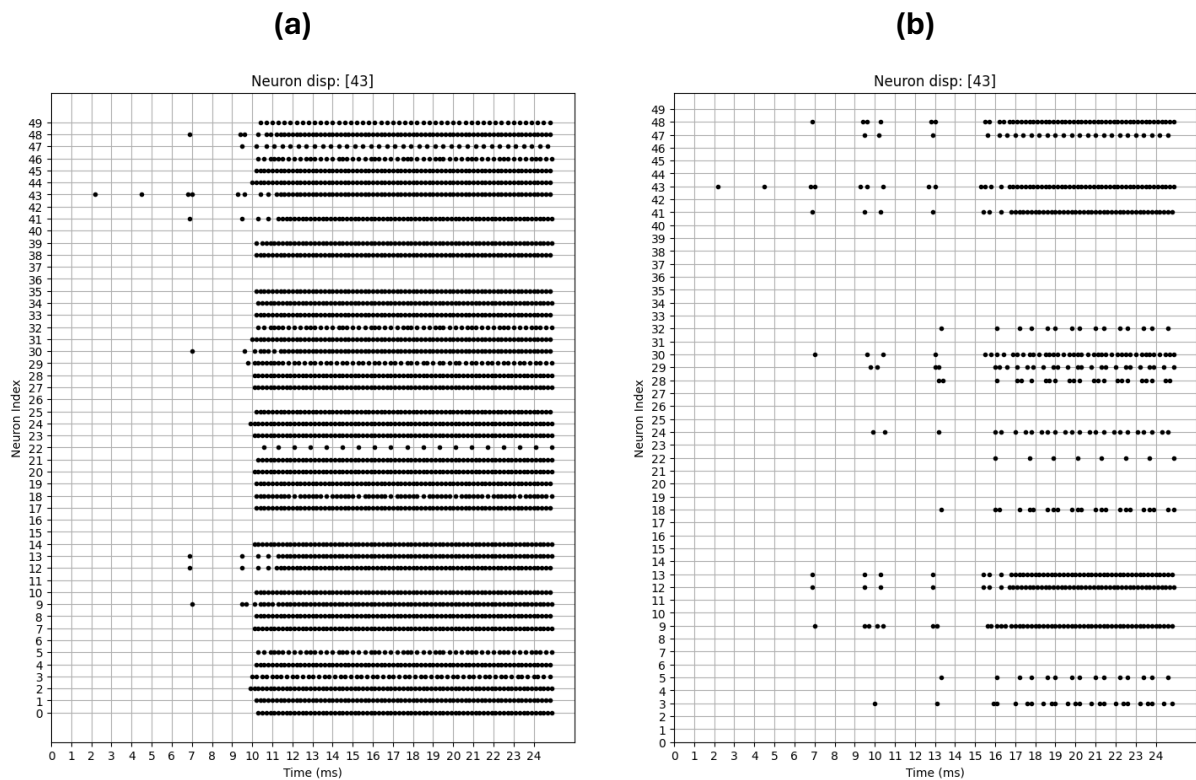
Fonte: Próprio autor

Figura 19 – Grafo de conectividade antes (a) e depois (b) da remoção da região 2. As cores dos nós indicam os números de disparos dos respectivos neurônios durante a simulação.



Fonte: Próprio autor

Figura 20 – *Spikegram* - Neurônios que dispararam em cada instante de tempo da simulação (a) antes e (b) depois da remoção da região 2.



Fonte: Próprio autor

Capítulo 6

CONCLUSÃO

O estudo da interação de vasos sanguíneos com neurônios para análise do impacto na conectividade e dinâmica de redes neurais biológicas é fundamental para o melhor entendimento de redes formadas por neurônios. Utilizar de recursos computacionais para realizar essa abstração e obtenção de dados importantes se faz necessária pela complexidade do problema.

Diante desse contexto, o trabalho propôs a abstração em uma rede complexa de um conjunto de neurônios conectados no espaço, analisando sua conectividade e resiliência em situações de diferentes estratégias de remoção de neurônios (vértices) da rede. O trabalho foi composto por etapas importantes de investigação da literatura, aprofundamentos teóricos e desenvolvimento de ferramentas para criação e simulação das redes. Além disso, foi necessário o desenvolvimento de bibliotecas *Python* como ferramentas facilitadoras para criação de redes e suas simulações.

Em relação à análise de conectividade das redes complexas formadas por neurônios, foi possível verificar pelos resultados uma menor resiliência da rede quando são realizadas remoções direcionadas aos vértices com os maiores graus. Em relação à dinâmica de neurônios, foi perceptível uma queda mais abrupta na comunicação entre o conjunto quando uma região mais densa da rede é removida. Foi observado também características importantes em relação às taxas de disparos de neurônios com graus de entrada maiores, em comparação a neurônios que possuem graus de saída maiores. Apesar do segundo possuir conexões com outros pontos da rede, o fluxo de disparos acaba sendo dele para outros, e pelo fato de não receber muita carga de disparo de outros neurônios, tais neurônios não entram na reação em cadeia de disparos consecutivos.

Apesar do trabalho ter abordado o conceito de redes complexas e funcionamentos do cérebro de forma mais simplificada, a produção das bibliotecas *NeuronDynamics* e *MorphoNety*, disponibilizadas publicamente no repositório do GitHub¹, se fazem importantes por possibilitar a continuidade das análises em contextos mais complexos e com maior poder computacional. É possível utilizar a biblioteca como base para extrair características ainda mais relevantes deste

¹ <https://github.com/jhmonchelato/TCC>

tipo de rede, simulando conjuntos com centenas e até milhares de neurônios com diferentes morfologias e dinâmicas.

6.1 Trabalhos futuros

Com o objetivo de expandir o trabalho realizado, há algumas propostas para melhorias da biblioteca desenvolvida e aprofundamento nas investigações dos impactos da remoção de neurônios da rede.

1. Otimização da criação das redes neurais biológicas através de métodos de programação paralela;
2. Investigação da dinâmica de neurônios com diferentes morfologias;
3. Explorar simulações com outras dinâmicas neuronais descritas na seção 2.2.2.

REFERÊNCIAS

- ALBERT, R.; BARABÁSI, A.-L. Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of modern physics*, APS, v. 74, n. 1, p. 47, 2002. Citado na página 27.
- ALLEN, N. J.; LYONS, D. A. Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 362, n. 6411, p. 181–185, 2018. Citado na página 14.
- ANDREONE, B. J.; LACOSTE, B.; GU, C. Neuronal and vascular interactions. *Annual review of neuroscience*, Annual Reviews, v. 38, p. 25–46, 2015. Citado na página 14.
- BARABÁSI, A.-L.; BONABEAU, E. Scale-free networks. *Scientific american*, JSTOR, v. 288, n. 5, p. 60–69, 2003. Citado na página 27.
- BARTHÉLEMY, M. Spatial networks. *Physics reports*, Elsevier, v. 499, n. 1-3, p. 1–101, 2011. Citado na página 27.
- CAI, Q.; LIU, J. The robustness of ecosystems to the species loss of community. *Scientific Reports*, 2016. Citado na página 28.
- CAJAL, S. *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nerviosa*. [S.l.]: Imprenta de Hijos de Nicolás Moya, 1914. (Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nerviosa, v. 2). Citado na página 13.
- CHOI, Y.-K.; KIM, K.-W. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. *BMB reports*, Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology, v. 41, n. 5, p. 345–352, 2008. Citado na página 25.
- COMIN, C. H.; COSTA, L. da F. Shape, connectedness and dynamics in neuronal networks. *Journal of neuroscience methods*, Elsevier, v. 220, n. 2, p. 100–115, 2013. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 28.
- COSTA, L. da F.; OLIVEIRA, O. N.; TRAVIESO, G.; RODRIGUES, F. A.; BOAS, P. R. V.; ANTIQUEIRA, L.; VIANA, M. P.; ROCHA, L. E. C. Analyzing and modeling real-world phenomena with complex networks: a survey of applications. *Advances in Physics*, Informa UK Limited, v. 60, n. 3, p. 329–412, jun 2011. Citado na página 27.
- DANEMAN, R.; PRAT, A. The blood–brain barrier. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, Cold Spring Harbor Lab, v. 7, n. 1, p. a020412, 2015. Citado na página 14.
- FARR, H.; DAVID, T. Models of neurovascular coupling via potassium and eet signalling. *Journal of theoretical biology*, Elsevier, v. 286, p. 13–23, 2011. Citado na página 25.

- GONZALEZ-ASTUDILLO, J.; CATTAL, T.; BASSIGNANA, G.; CORSI, M.-C.; FALLANI, F. D. V. Network-based brain–computer interfaces: principles and applications. *Journal of neural engineering*, IOP Publishing, v. 18, n. 1, p. 011001, 2021. Citado na página 28.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, Wiley-Blackwell, v. 117, n. 4, p. 500, 1952. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.
- HUNEAU, C.; BENALI, H.; CHABRIAT, H. Investigating human neurovascular coupling using functional neuroimaging: a critical review of dynamic models. *Frontiers in neuroscience*, Frontiers, v. 9, p. 467, 2015. Citado na página 25.
- HUSSAIN, A.; BUI, V.-H.; KIM, H.-M. Microgrids as a resilience resource and strategies used by microgrids for enhancing resilience. *Applied Energy*, v. 240, p. 56–72, 2019. ISSN 0306-2619. Citado na página 28.
- IZHIKEVICH, E. M. Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on neural networks*, IEEE, v. 14, n. 6, p. 1569–1572, 2003. Citado na página 24.
- IZHIKEVICH, E. M. Which model to use for cortical spiking neurons? *IEEE transactions on neural networks*, Ieee, v. 15, n. 5, p. 1063–1070, 2004. Citado 2 vezes nas páginas 23 e 24.
- KALAMPOKIS, A.; KOTSAVASIOLOGLOU, C.; ARGYRAKIS, P.; BALOYANNIS, S. Robustness in biological neural networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier, v. 317, n. 3-4, p. 581–590, 2003. Citado na página 28.
- KIM, J.-H.; KIM, J.-H.; PARK, J.; LEE, S.-W.; KIM, W.-J.; YU, Y.-S.; KIM, K.-W. Blood-neural barrier: intercellular communication at glio-vascular interface. *BMB Reports*, Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology, v. 39, n. 4, p. 339–345, 2006. Citado na página 25.
- LARKUM, M. E.; PETRO, L. S.; SACHDEV, R. N.; MUCKLI, L. A perspective on cortical layering and layer-spanning neuronal elements. *Frontiers in neuroanatomy*, Frontiers, p. 56, 2018. Citado na página 13.
- MA, X.; ZHOU, H.; LI, Z. On the resilience of modern power systems: A complex network perspective. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, v. 152, p. 111646, 2021. ISSN 1364-0321. Citado na página 28.
- MAGISTRETTI, P. J.; ALLAMAN, I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*, Elsevier, v. 86, n. 4, p. 883–901, 2015. Citado na página 25.
- MARKRAM, H. The blue brain project. *Nature Reviews Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 7, n. 2, p. 153–160, 2006. Citado na página 14.
- MERGENTHALER, P.; LINDAUER, U.; DIENEL, G. A.; MEISEL, A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends in neurosciences*, Elsevier, v. 36, n. 10, p. 587–597, 2013. Citado na página 25.
- MUOIO, V.; PERSSON, P.; SENDESKI, M. The neurovascular unit—concept review. *Acta physiologica*, Wiley Online Library, v. 210, n. 4, p. 790–798, 2014. Citado na página 25.
- MUSCINELLI, S. P.; GERSTNER, W.; SCHWALGER, T. How single neuron properties shape chaotic dynamics and signal transmission in random neural networks. *PLoS computational biology*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 15, n. 6, p. e1007122, 2019. Citado na página 13.

- NAIR, D. G. About being bold. *Brain Research Reviews*, Elsevier, v. 50, n. 2, p. 229–243, 2005. Citado na página 25.
- NEWMAN, M. E. The structure and function of complex networks. *SIAM review*, SIAM, v. 45, n. 2, p. 167–256, 2003. Citado na página 27.
- NEWMAN, M. E. J. *Networks: an introduction*. Oxford; New York: Oxford University Press, 2010. ISBN 9780199206650 0199206651. Citado na página 16.
- OUELLETTE, J.; TOUSSAY, X.; COMIN, C. H.; COSTA, L. d. F.; HO, M.; LACALLE-AURIOLES, M.; FREITAS-ANDRADE, M.; LIU, Q. Y.; LECLERC, S.; PAN, Y. et al. Vascular contributions to 16p11. 2 deletion autism syndrome modeled in mice. *Nature Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 23, n. 9, p. 1090–1101, 2020. Citado na página 25.
- PETZOLD, G. C.; MURTHY, V. N. Role of astrocytes in neurovascular coupling. *Neuron*, Elsevier, v. 71, n. 5, p. 782–797, 2011. Citado na página 25.
- PHILLIPS, A. A.; CHAN, F. H.; ZHENG, M. M. Z.; KRASSIOUKOV, A. V.; AINSLIE, P. N. Neurovascular coupling in humans: physiology, methodological advances and clinical implications. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 36, n. 4, p. 647–664, 2016. Citado na página 25.
- SAGHATELYAN, A. Role of blood vessels in the neuronal migration. In: ELSEVIER. *Seminars in cell & developmental biology*. [S.l.], 2009. v. 20, n. 6, p. 744–750. Citado na página 14.
- SÁNCHEZ, L. P.; MÉNDEZ, L. D. V.; LIÉVANO, J. P.; GUERRERO, A. Santiago ramon y cajal, neuroscientist and painter. *Acta Neurológica Colombiana*, v. 31, n. 4, p. 454–461, 2015. Citado na página 13.
- SPORNS, O. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues in clinical neuroscience*, Taylor & Francis, 2022. Citado na página 28.
- STAM, C. J.; REIJNEVELD, J. C. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear biomedical physics*, Springer, v. 1, p. 1–19, 2007. Citado na página 28.
- TĂRLUNGEANU, D. C.; DELIU, E.; DOTTER, C. P.; KARA, M.; JANIESCH, P. C.; SCALISE, M.; GALLUCCIO, M.; TESULOV, M.; MORELLI, E.; SONMEZ, F. M. et al. Impaired amino acid transport at the blood brain barrier is a cause of autism spectrum disorder. *Cell*, Elsevier, v. 167, n. 6, p. 1481–1494, 2016. Citado na página 25.
- WATTS, D. J.; STROGATZ, S. H. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *nature*, Nature Publishing Group, v. 393, n. 6684, p. 440–442, 1998. Citado na página 27.
- ZHANG, X.; TSE, C. K. Assessment of robustness of power systems from a network perspective. *IEEE Journal on Emerging and Selected Topics in Circuits and Systems*, v. 5, n. 3, p. 456–464, 2015. Citado na página 27.