



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação

Marcelo Ramos Romano

**Estudo por simulação computacional sobre os efeitos de estimulações de núcleos encefálicos na atividade de um circuito neuronal envolvido na doença de Parkinson**

CAMPINAS

2020

Marcelo Ramos Romano

**Estudo por simulação computacional sobre os efeitos de estimulações de núcleos encefálicos na atividade de um circuito neuronal envolvido na doença de Parkinson**

Dissertação apresentada à Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica, na área de Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Abdala Elias

Coorientador: Prof. Dr. Renan Cipriano Moiola

Este trabalho corresponde à versão final da dissertação defendida pelo aluno Marcelo Ramos Romano, orientada pelo(a) Prof. Dr. Leonardo Abdala Elias e coorientada pelo Prof. Dr. Renan Cipriano Moiola.

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Área de Engenharia e Arquitetura  
Rose Meire da Silva - CRB 8/5974

R662e Romano, Marcelo Ramos, 1995-  
Estudo por simulação computacional sobre os efeitos de estimulações de núcleos encefálicos na atividade de um circuito neuronal envolvido na doença de Parkinson / Marcelo Ramos Romano. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Leonardo Abdala Elias.

Coorientador: Renan Cipriano Moioli.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação.

1. Estimulação elétrica. 2. Doença de Parkinson. 3. Neurociência computacional. 4. Bioengenharia. I. Elias, Leonardo Abdala, 1985-. II. Moioli, Renan Cipriano. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** A computer simulation study on the effects of brain nuclei stimulation on the activity of a neuronal circuit involved in Parkinson's disease

**Palavras-chave em inglês:**

Electrical stimulation

Parkinson's disease

Computational neuroscience

Bioengineering

**Área de concentração:** Engenharia Biomédica

**Titulação:** Mestre em Engenharia Elétrica

**Banca examinadora:**

Leonardo Abdala Elias [Orientador]

Carina Marconi Germer

Antônio Augusto Fasolo Quevedo

**Data de defesa:** 16-11-2020

**Programa de Pós-Graduação:** Engenharia Elétrica

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-1882-5954>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4635026669383801>

## COMISSÃO JULGADORA – DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Candidato: Marcelo Ramos Romano RA: 156533

Data da defesa: 16 de novembro de 2020

Título da Tese: “Estudo por simulação computacional sobre os efeitos de estimulações de núcleos encefálicos na atividade de um circuito neuronal envolvido na doença de Parkinson”

Prof. Dr. Leonardo Abdala Elias (Presidente)

Prof. Dr. Antônio Augusto Fasolo Quevedo

Dra. Carina Marconi Germer

A Ata de Defesa, com as respectivas assinaturas dos membros da Comissão Julgadora, encontra-se no SIGA (Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese) e na Secretaria de Pós-Graduação da Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação.

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2018/11075-5.

## RESUMO

Postula-se que a doença de Parkinson (PD, do inglês *Parkinson's Disease*) é resultado da degeneração de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra. Acredita-se que o tremor parkinsoniano é proveniente de um aumento nas oscilações e acoplamento nos núcleos da base, especialmente nas bandas alfa (8-15Hz) e beta (15-35Hz). Uma terapia utilizada para o tratamento da PD é a estimulação elétrica de núcleos encefálicos profundos (DBS), na qual se aplicam sinais periódicos (pulsos elétricos com uma frequência fixa), tipicamente, no núcleo subtalâmico (STN). Uma hipótese é que sinais aleatórios podem também ser utilizados nas terapias com o objetivo de reduzir as oscilações corticais e, conseqüentemente, reduzir o tremor. Além disso, outra forma de estimulação ainda pouco estudada do ponto de vista computacional é a estimulação medular, que provou ser benéfica em estudos experimentais recentes. Neste estudo, um modelo computacional do circuito motor envolvendo o córtex, os núcleos da base e o tálamo, que representa um modelo animal de roedor para a PD, foi utilizado com o propósito de estudar o efeito de diferentes tipos de estimulação sobre a atividade desse circuito neuronal encefálico. A partir deste modelo computacional, após uma etapa inicial de validação do modelo, foram realizadas simulações com entradas aleatórias de diferentes intensidades aplicadas ao STN com o intuito de analisar os efeitos da estimulação estocástica na atividade dos neurônios que formam o circuito motor. Além disso, foram também aplicadas entradas tanto determinísticas quanto estocásticas ao tálamo (TH), assumindo, por simplicidade, que esta seria uma forma de se mimetizar a estimulação medular, pois as vias ascendentes convergem para o TH. Foram utilizadas métricas temporais, espectrais e de teoria da informação como forma de avaliar a resposta dos neurônios que compõe os núcleos do modelo. Por fim, o modelo também foi validado para dados de um animal primata, que são evolutivamente mais próximos aos humanos. A estimulação estocástica aplicada ao STN foi bem sucedida no sentido de reduzir as oscilações e a potência exagerada na banda beta, além da coerência entre os núcleos. O benefício da estimulação do STN esteve fortemente atrelado a uma elevada frequência de disparos dos neurônios do STN. Como alguns estudos já apontavam para a

estimulação determinística, estimulações estocásticas com espectro limitado às baixas frequências também não foram efetivas em reduzir as oscilações parkinsonianas do modelo. A estimulação estocástica apresenta algumas propriedades interessantes como: a amplitude do sinal dentro de uma faixa compatível com a estimulação determinística ( $< 10\mu\text{Arms}/\text{cm}^2$ ), simplicidade (apenas um parâmetro a ser ajustado ao invés de três da estimulação determinística) e possibilidade de incluir médias frequências de estimulação, além das altas, que experimentalmente têm se mostrado benéficas para o melhoramento de sintomas axiais (por exemplo, o congelamento da marcha e a instabilidade postural).

**Palavras-chave:** Estimulação elétrica; Doença de Parkinson; Neurociência computacional; Estimulação estocástica.

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) has been postulated to result from the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Parkinsonian tremor is thought to emerge from increased cortical oscillations, especially in alpha (8-15Hz) and beta (15- 35Hz) bands. The electrical stimulation of deep brain nuclei (DBS) is a kind of therapy for PD treatment, so that periodic signals (electrical pulses with a fixed frequency) are typically applied to the subthalamic nucleus (STN). A hypothesis that can be raised is that random signals can also be used in therapies to reduce cortical oscillations and, consequently, reduce parkinsonian tremor. In addition, another form of stimulation still poorly studied is the spinal cord stimulation, which has been proven beneficial in recent experimental studies. In the present study, a computational model of the motor circuit encompassing the cortex, the basal ganglia, and thalamus, that represents a rodent model of PD, was used with the purpose of studying different types of stimulation in this brain neuronal circuit. From the computational model, after an initial phase of model validation, simulations were performed with stochastic inputs of different intensities applied to the STN in order to analyze the effects of stochastic stimulation on the activity of the neurons that form this motor circuit. In addition, both deterministic and stochastic inputs were also applied to the thalamus (TH), which was assumed, for the sake of simplicity, to mimic the spinal cord stimulation, because the ascending pathways converge to the thalamus. Time-domain, frequency-domain, and information theory metrics were used in order to evaluate the response of the neurons encompassing the nuclei of this model. Finally, the model was validated for data from a primate model, which is phylogenetically closer to humans. Stochastic stimulation of the STN was successful in reducing the oscillations and the exaggerated coupling in the beta band between the nuclei, and the observed benefit was strongly linked to a high-frequency firing of STN neurons. As some studies already pointed for deterministic stimulation, stimulations with a stochastic signal with the spectrum limited to low frequencies were also ineffective in reducing the parkinsonian oscillations of the model. Stochastic stimulation has some interesting properties such as: signal amplitude compatible with deterministic stimulations ( $< 10\mu\text{Arms}/\text{cm}^2$ ), simplicity (only one parameter to be controlled as

compared to the three for deterministic stimulations), and the possibility of including both intermediate- and high-frequency contents to the stimuli, which seems to be beneficial for axial symptoms (for instance, gait freezing and postural instabilities).

**Key Words:** Computational neuroscience; Electrical stimulation; Parkinson's disease; Stochastic stimulation.

## SUMÁRIO

1.	Introdução .....	13
1.1.	Justificativa do Estudo .....	13
1.2.	Objetivos.....	16
2.	Metodologia .....	16
2.1.	Descrição Simplificada do Modelo.....	17
2.2.	Validação do Modelo com os Dados Experimentais.....	20
2.2.1.	Protocolo de Simulações.....	20
2.2.2.	Análise dos Dados .....	20
2.3.	Avaliação dos Diferentes Tipos de Estimulações Aplicadas ao Modelo Computacional de Roedor .....	22
2.3.1.	Protocolos de Simulações.....	22
2.3.2.	Análise dos Dados .....	23
2.3.3.	Análise do Valor Eficaz da Corrente de Estimulação .....	26
2.3.4.	Análise Estatística dos Dados.....	28
2.4.	Parametrização do Modelo para Dados de um Primata .....	28
3.	Resultados .....	30
3.1.	Validação do Modelo com Dados Experimentais .....	30
3.2.	Avaliação dos Diferentes Tipos de Estimulações Aplicadas ao Modelo Computacional de Roedor .....	35
3.2.1.	Comparação das Métricas no Caso Clássico do DBS .....	35
3.2.2.	Avaliação do DBS Estocástico no STN .....	41
3.2.2.1.	Avaliação das Métricas .....	41
3.2.2.2.	Avaliação da Frequência de Disparos dos Neurônios do STN.	43
3.2.2.3.	Avaliação do Valor RMS do Ruído de Estimulação .....	44

3.2.3.	Avaliação do DBS Talâmico.....	47
3.2.4.	Consideração Sobre a Estatística dos Dados .....	48
3.3.	Avaliação do Modelo Parametrizado com Dados de um Primata.....	48
4.	Discussão .....	53
4.1.	Análise dos PSTHs.....	54
4.2.	Avaliação dos Diferentes Tipos de Estimulações Aplicadas ao Modelo Computacional de Roedor .....	55
4.2.1.	Avaliação das Métricas no Cenário Clássico .....	55
4.2.2.	DBS Estocástico no STN .....	58
4.2.3.	Estimulação Talâmica .....	60
5.	Conclusão .....	63
6.	Referências.....	64
7.	Anexo – Produções no Período .....	72
8.	Apêndice A – Equações do Modelo de Kumaravelu et al. (2016).....	73
8.1.	Modelo dos Neurônios do TH.....	73
8.2.	Modelo dos Neurônios do GPe.....	74
8.3.	Modelo dos Neurônios do GPi.....	76
8.4.	Modelo dos Neurônios do STN.....	78
8.5.	Modelo dos Neurônios do Str .....	80
8.6.	Modelo dos Neurônios do RS.....	82
8.7.	Modelo dos Neurônios do RS.....	83
9.	Apêndice B – Comparação dos Modelos: Python <i>versus</i> Matlab.....	84
9.1.	Métodos.....	84
9.1.1.	Protocolo de Simulações.....	84
9.1.2.	Análise dos Dados .....	84
9.2.	Resultados.....	85

9.3. Discussão.....	103
---------------------	-----

# 1. Introdução

## 1.1. Justificativa do Estudo

A doença de Parkinson (PD, do inglês Parkinson's Disease) é uma doença neurodegenerativa crônica, caracterizada pela degeneração de neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra (AGID, 1991). A incidência da PD é de 9,7 a 13,8 por 100.000 habitantes, acometendo, principalmente, indivíduos acima dos 50 anos de idade (VAN DEN EEDEN, 2003). As principais características clínicas dos pacientes com PD são: tremor em repouso, rigidez, bradicinesia (ou acinesia) e instabilidade postural (JANKOVIC, 2008).

Uma das hipóteses sobre o tremor parkinsoniano é que ele resulta de um aumento nas atividades dos neurônios localizados no globo pálido interno (GPi), devido à redução da excitabilidade da via direta dos neurônios do corpo estriado (Str) decorrente da degeneração dos neurônios dopaminérgicos nigrais (CALABRESI et al., 2014). Os neurônios do GPi possuem um efeito inibitório sobre neurônios localizados no tálamo (TH); portanto, um aumento desta inibição produz oscilações nas atividades dos neurônios talâmicos, que, por sua vez, comandam os neurônios do córtex (CTX) motor e pré-motor (MCAULEY, 2000). Estas oscilações corticais, especialmente nas bandas alfa (8-15Hz) e beta (15-35Hz), fazem com que o controle da força e do movimento em pacientes com PD sejam significativamente alterados em comparação com sujeitos saudáveis. Por exemplo, há uma maior variabilidade na força muscular (CHRISTAKOS et al., 2009; VAILLANCOURT et al., 2001), maior sincronismo entre as unidades motoras (CHRISTAKOS et al., 2009; DIETZ et al., 1974) e um aumento nas oscilações posturais em sujeitos com a PD (DE NUNZIO et al., 2008).

Algumas terapias têm sido utilizadas para aliviar os sintomas da PD. A principal terapia clínica adotada é a administração farmacológica de levodopa (L-DOPA) (AMABILE et al., 1986). Porém, um efeito colateral decorrente do uso continuado desta medicação é o surgimento de discinesias (ROCHA et al., 1995). Mais recentemente, terapias baseadas no uso de estimulação elétrica de núcleos encefálicos profundos (DBS, do inglês, *deep brain stimulation*, PERLMUTTER; MINK, 2006) ou da medula espinal (FUENTES et al., 2009; SANTANA et al., 2014) têm

mostrado que os sintomas motores associados à PD são reduzidos significativamente, com poucos efeitos colaterais. Outro estudo mostrou que a estimulação galvânica estocástica do sistema vestibular melhorou significativamente o controle postural de pacientes com PD, mesmo sem a terapia adjuvante de L-DOPA (SAMOUDI et al., 2015). Neste último caso, o fenômeno por trás da melhoria do desempenho motor parece ser a chamada ressonância estocástica, em que a adição de um ruído à entrada de um sistema não linear promove o aprimoramento do desempenho deste sistema, seja por um aumento da relação sinal-ruído ou por uma maior capacidade de transferência e processamento de informações (MCDONNELL; ABBOTT, 2009; MCDONNELL; WARD, 2011; MOSS, 2004).

A ressonância estocástica é um fenômeno que tem despertado interesse em diversas áreas do conhecimento, incluindo neurociências e controle motor. Alguns estudos mostraram que o ruído estocástico é capaz de melhorar o desempenho sensorio-motor em sujeitos saudáveis (MAGALHAES; KOHN, 2011; MENDEZ-BALBUENA et al., 2012; TOLEDO et al., 2017; TRENADO et al., 2014a) ou acometidos por doenças neurológicas, como o tremor essencial (TRENADO et al., 2014b). No entanto, não há evidências experimentais mostrando que entradas estocásticas associadas às terapias por estimulação elétrica de núcleos encefálicos profundos ou da medula espinal podem aumentar tanto o desempenho motor dos pacientes com PD quanto a eficiência das terapias. A vantagem dessa forma de estimulação com relação à periódica é que seria necessário ajustar apenas um parâmetro, no caso do ruído branco, que é a sua variância, enquanto na determinística é necessário ajustar a frequência, a amplitude da estimulação e a largura de pulso (VOLKMANN et al., 2006). Além disso, é fundamental compreender como o sistema nervoso, em especial o circuito motor encefálico, responde a excitações aleatórias e se há melhoria de desempenho do sistema quando estes tipos de entradas são aplicados.

Além de abordagens experimentais, como as mencionadas nos parágrafos anteriores, outra forma de se avaliar o funcionamento do sistema nervoso em condições normais e patológicas é por meio de uma análise quantitativa utilizando modelos matemáticos e simulações computacionais (ELIAS et al., 2018). No caso da PD, alguns modelos computacionais já foram propostos e vêm sendo utilizados para se investigar tanto os mecanismos neurofisiológicos por trás do tremor parkinsoniano

quanto os efeitos da estimulação elétrica na atividade dos neurônios de circuitos encefálicos (FLEMING et al., 2020; GUIYEOM KANG; LOWERY, 2009; KUMARAVELU et al., 2016; MÜLLER; ROBINSON, 2018; PAVLIDES et al., 2015).

O modelo matemático proposto por Kumaravelu et al. (2016) possui uma representação biologicamente plausível do circuito encefálico que compreende o CTX motor, os núcleos da base e o TH. Além disso, os referidos autores realizaram simulações computacionais para fornecer, de um ponto de vista conceitual, as bases neurofisiológicas da estimulação elétrica do núcleo subtalâmico (STN), que é uma das técnicas utilizadas para a redução do tremor parkinsoniano (PERLMUTTER; MINK, 2006). No entanto, ainda não foi feita uma análise computacional sobre os mecanismos neurofisiológicos envolvidos na estimulação elétrica medular, que potencialmente pode ser adotada como uma terapia na PD (FUENTES et al., 2009; SANTANA et al., 2014). Além disso, uma hipótese que ainda não foi investigada nesse modelo é se a estimulação elétrica estocástica é capaz de produzir efeitos benéficos em terapias que objetivam a redução do tremor parkinsoniano.

Neste sentido, o modelo de Kumaravelu e colaboradores (2016) se torna uma excelente plataforma para novas investigações acerca dos efeitos da estimulação elétrica estocástica na redução das oscilações corticais responsáveis pela gênese do tremor parkinsoniano. Além disso, o referido trabalho focou na resposta do GPi, com apenas investigações modestas nas respostas dos outros núcleos representados no modelo. Mais ainda, não foi avaliado o sincronismo entre os neurônios do modelo, que é fortemente alterado na PD (WANG et al., 2018), nem métricas relacionadas à teoria da informação (SHANNON, 1948).

Desta forma, é possível aprofundar nesse estudo e aumentar a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da PD, produzindo bases conceituais sobre tecnologias terapêuticas que poderão futuramente ser utilizadas em aplicações clínicas. Outra investigação oportuna seria se o modelo de Kumaravelu et al. (2016) tem uma boa plausibilidade fisiológica: esta pergunta se fez necessária, pois não foi realizada uma comparação quantitativa entre o modelo computacional e os dados experimentais reportados na literatura, mas apenas uma análise qualitativa e gráfica com dados reportados no trabalho de Kita e Kita (2011).

Por fim, o comportamento do modelo proposto por Kumaravelu et al. (KUMARAVELU et al., 2016), foi proposto para roedores, mas seria interessante

compará-lo com dados de animais primatas, pois os primatas não-humanos são evolutivamente mais próximos aos seres humanos (WORLEY et al., 2014), o que torna pesquisas utilizando estes modelos animais, e seus correspondentes modelos computacionais, mais relevantes para futuras aplicações clínicas.

## 1.2. Objetivos

O objetivo principal deste trabalho é investigar, por meio de simulações computacionais, os efeitos de diversos tipos de estimulações elétricas nas atividades de neurônios que fazem parte de um circuito encefálico envolvido na PD.

Os objetivos específicos são: 1) implementar e validar o modelo de Kumaravelu et al. (2016) em uma plataforma de *software* livre; 2) realizar simulações computacionais com entradas determinísticas e aleatórias aplicadas à entrada do STN e do TH; 3) analisar as atividades dos neurônios pertencentes aos núcleos encefálicos representados no modelo; e 4) validar o modelo computacional com base em dados de um modelo animal de primata com PD.

## 2. Metodologia

Este é um estudo computacional, logo, não foram realizados experimentos com seres humanos ou animais. A implementação do modelo foi feita utilizando a linguagem de programação Python (LUTZ, 2013), utilizando as bibliotecas do simulador NEURON (CARNEVALE; HINES, 2006; HINES et al., 2009) e o pacote para construção de redes neuronais NetPyNE (DURA-BERNAL et al., 2016, 2019). As equações diferenciais que descrevem o modelo, na maior parte das simulações, foram resolvidas numericamente utilizando o método *backward* Euler com passo fixo de  $50\mu\text{s}$ . Em simulações mais curtas, ou seja, nas quais desejou-se avaliar um tempo neural de 10s, as equações diferenciais foram resolvidas com o passo fixo de  $10\mu\text{s}$ .

Parte do modelo já havia sido implementada em um outro trabalho desenvolvido no mesmo laboratório em que foi desenvolvido o presente estudo, porém, algumas etapas de implementação do modelo na plataforma de *software* livre ainda precisaram ser realizadas, quais sejam: *i*) o estabelecimento das conexões

sinápticas aleatórias intracortical, intrapalidal e intraestriatal; e *ii*) implementação de uma função para a aplicação de correntes com formas de ondas determinísticas e estocásticas, que serão posteriormente injetadas nos neurônios do STN e do TH.

## 2.1. Descrição Simplificada do Modelo

Para a investigação proposta neste estudo, adotou-se um modelo do circuito córtex-núcleos da base-tálamo proposto por Kumaravelu et al. (2016). Nesta seção, por simplicidade, apresentaremos uma descrição sucinta do modelo. Detalhes sobre o equacionamento do modelo são apresentados no Apêndice A.

Como já mencionado, o modelo possui uma representação computacional de núcleos encefálicos associados ao circuito motor envolvendo o CTX, os núcleos da base e o TH (vide **Figura 1A**). Cada um dos núcleos encefálicos – CTX, Str, GPi, globo pálido externo (GPe), STN e TH – é representado por um conjunto de 10 modelos de neurônios. Cada modelo de neurônio é representando como um único compartimento esférico com área de  $100\mu\text{m}^2$ , com capacitância específica de  $1\mu\text{F}/\text{cm}^2$ .

Os neurônios do CTX são representados utilizando o modelo proposto por Izhikevich (2003), descrito no Apêndice A nas seções 8.6 e 8.7, que, embora não tenham uma representação biofísica dos processos envolvidos na geração dos potenciais de ação, podem representar diversos padrões de disparos observados experimentalmente em diferentes classes de neurônios. Para representar os neurônios do CTX foram adotados parâmetros a fim de reproduzir a atividade de neurônios excitatórios com disparos regulares (RS, do inglês, *Regular Spiking*) e interneurônios inibitórios com disparos rápidos (FS, do inglês, *Fast Spiking*).

Todos os demais modelos de neurônios possuem correntes de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e de fuga, similares às adotadas no modelo clássico de Hodgkin e Huxley (1952). Os neurônios do Str, descritos na Seção 8.5 do Apêndice A, possuem também uma corrente de  $\text{K}^+$  que mimetiza o comportamento de receptores M1 de acetilcolina (ACh). Já os neurônios do GPe e do GPi, descritos, respectivamente, nas seções 8.2 e 8.3 do Apêndice A, também possuem uma corrente de  $\text{Ca}^{++}$  do tipo T, uma corrente de  $\text{Ca}^{++}$  de alto limiar, uma corrente de pós-hiperpolarização (lahp) e uma corrente

contínua ( $3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) para representar as demais fontes de correntes não representadas no modelo.

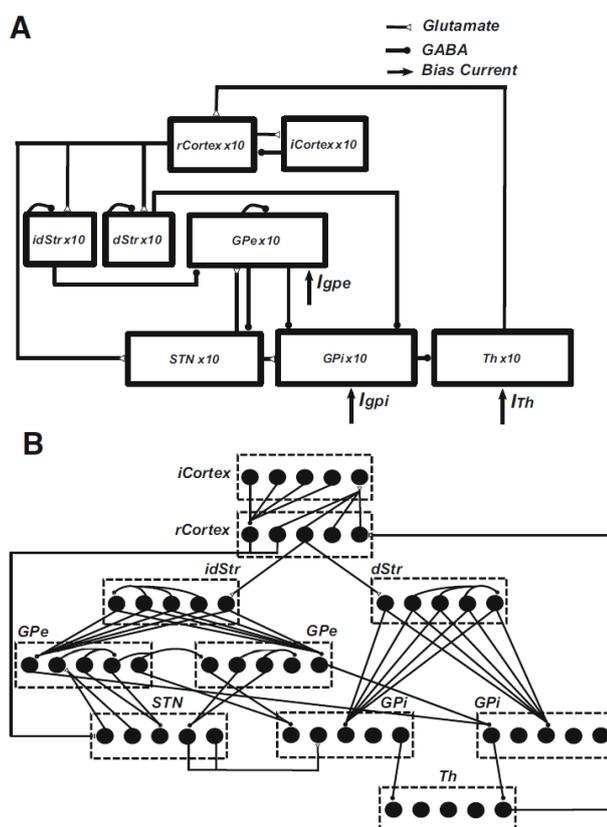
No STN, descrito na Seção 8.4 do Apêndice A – Equações do Modelo de Kumaravelu et al. (2016), os modelos de neurônios também possuem correntes de  $\text{Ca}^{++}$  do tipo L,  $\text{Ca}^{++}$  do tipo T, uma corrente de  $\text{K}^+$  dependente da concentração de  $\text{Ca}^{++}$  e uma corrente de  $\text{K}^+$  do tipo A. Por fim, os neurônios do TH, descritos na Seção 8.1 do Apêndice A, possuem também uma corrente de  $\text{Ca}^{++}$  do tipo T e uma corrente contínua ( $1,20\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) para representar entradas vindas do cerebelo.

As sinapses são representadas por funções alfa (do GPi para o TH, intrapalidais, do Str para o GPe e GPi, do STN para o GPi e, por fim, que inervam ou são inervadas pelo CTX) e exponenciais duplas (demais conexões). A conectividade entre os neurônios, em sua maioria, segue um padrão determinístico (**Figura 1B**), enquanto que as conectividades intracortical, intraestriatal e do STN para o globo pálido (GP) seguem padrões aleatórios, conforme apresentado no Apêndice A (KUMARAVELU et al., 2016).

Inicialmente, o modelo foi ajustado para os dados de animais (roedores) saudáveis. Em seguida, alterações paramétricas já reportadas no estudo de Kumaravelu et al. (2016) foram realizadas para reproduzir a condição parkinsoniana (modelo 6-hidroxidopamina, 6-OHDA). As principais mudanças paramétricas são: *i*) redução da corrente de  $\text{K}^+$  nos neurônios do Str, devido ao aumento nos níveis de ACh decorrente da perda de neurônios dopaminérgicos (BROWN, 2010; IKARASHI et al., 1997; MCCARTHY et al., 2011); *ii*) diminuição da condutância sináptica entre os neurônios do CTX e do Str, devido à reduzida sensibilidade dos neurônios estriatais à estimulação cortical (MALLETT, 2006); e *iii*) aumento da condutância sináptica entre os neurônios do GPe, devido ao aumento das sinapses intrapalidais causada pela depleção de dopamina no Str (MIGUELEZ et al., 2012).

O modelo implementado em Python seguiu exatamente a proposta de Kumaravelu et al. (2016), exceto pelas sinapses GABA-érgicas intraestriatais, que, em vez de serem implementadas através de uma função hiperbólica, como está descrito no referido trabalho, foi utilizado uma exponencial dupla, que possui o mesmo efeito e já está implementada nas bibliotecas do simulador NEURON (**Tabela A.5**). Além disso, é importante salientar que durante a implementação do modelo, algumas equações reportadas no trabalho de Kumaravelu et al. (2016) estavam imprecisas.

Assim, adotou-se como referência o código implementado em MATLAB e disponibilizado pelos autores no ModelDB (<https://senselab.med.yale.edu/modeldb>), que é um repositório *online* da área de neurociência computacional. Foi feita uma comparação entre os modelos implementados em Python e no MATLAB, cujos resultados encontram-se no Apêndice B desta dissertação. O modelo em Python se comportou de forma muito similar ao modelo em MATLAB (como pode ser visto nas **Figura 20** a **Figura 37** do Apêndice B).



**Figura 1:** Diagrama esquemático do modelo proposto por Kumaravelu et al. (2016). (A) Circuito motor envolvendo o córtex (CTX), os núcleos da base e o tálamo (TH). O CTX é representado por dois núcleos contendo interneurônios inibitórios com disparos rápidos (*iCortex* ou FS) e neurônios com disparos regulares (*rCortex* ou RS). Os núcleos da base são representados pelo corpo estriado (via direta, *dStr*, e via indireta, *idStr*), globo pálido interno (*GPI*), globo pálido externo (*GPe*) e núcleo subtalâmico (*STN*). (B) Diagrama de conexões entre os neurônios representados em cada núcleo do modelo. Cada núcleo encefálico é representado por 10 modelos de neurônios individuais. As principais vias desse circuito são: via direta (CTX → *dStr* → *GPI*), via indireta (CTX → *iStr* → *GPe* → *STN* → *GPI*) e via hiperdireta (CTX → *STN* → *GPI*). Licença para reprodução obtida da Springer-Nature (4970320821117).

## 2.2. Validação do Modelo com os Dados Experimentais

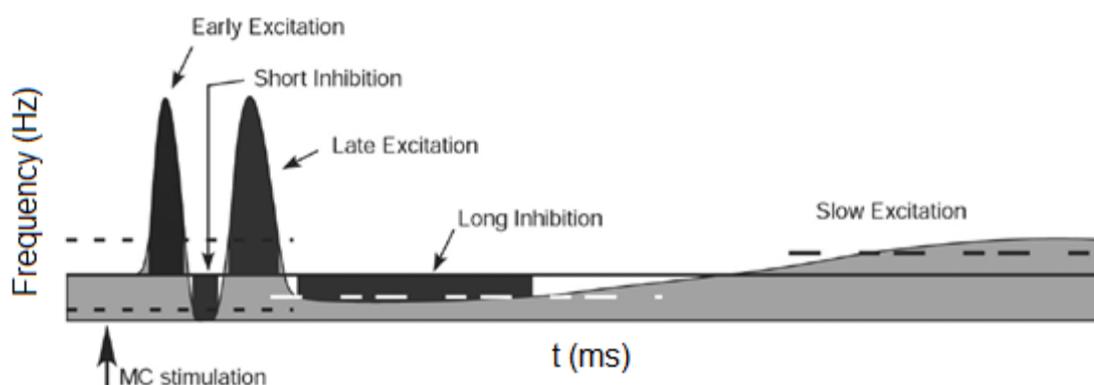
### 2.2.1. Protocolo de Simulações

O experimento descrito por Kita e Kita (2011) consistiu em estimular o CTX com pulsos de corrente de 1Hz por 100s, com o intuito de analisar os histogramas temporais pós-estímulos (PSTHs, do inglês, *post-stimulus time histograms*) dos núcleos GPe, GPi e STN. Na simulação computacional, conforme já foi feito por Kumaravelu et al. (2016), a corrente aplicada ao GPe foi diminuída de  $3\mu\text{A}/\text{cm}^2$  para  $1\mu\text{A}/\text{cm}^2$  no caso saudável, para que as taxas de disparo encontrem-se dentro de limites fisiológicos durante a estimulação cortical. Com relação à estimulação cortical, conforme foi feito por Kumaravelu et al. (2016), e similar à abordagem experimental de Kita e Kita (2011), adotou-se uma frequência de estimulação de 1Hz, com  $350\mu\text{A}/\text{cm}^2$  de amplitude e 0,3ms de largura de pulso. A estimulação foi feita por 1000s para se obter um grande número de respostas e, conseqüentemente, melhorar a estimativa dos PSTHs. Foram feitas 10 simulações para o caso saudável e o mesmo número de simulações para o caso parkinsoniano

### 2.2.2. Análise dos Dados

Assim como no estudo experimental de Kita e Kita (2011), após a aplicação dos estímulos corticais foram analisadas as diferentes fases da resposta ao estímulo (**Figura 2**): excitação precoce, inibição precoce, excitação tardia e inibição tardia. Para cada fase, foi observada a latência (ms), a duração (ms) e, por fim, a intensidade (em unidade de disparos, nesse caso, para 100s, como fez o estudo experimental mencionado). Para avaliarmos as fases de inibição e excitação dos PSTHs foi necessário calcular as taxas de disparos médias antes da excitação do CTX e o intervalo de confiança (CI, do inglês, *confidence interval*) de 95%, considerando que os disparos possuem uma distribuição aproximadamente gaussiana antes do estímulo. Considerou-se, para esse cálculo, as 100 amostras anteriores ao estímulo. Com isto, para determinarmos os instantes de início e término da excitação precoce, inibição precoce e excitação tardia, considerou-se a amostra atual e mais duas seguintes. Caso as três estejam fora do CI de 95%, temos que um dos seguintes eventos está acontecendo: início ou término da excitação precoce; inibição precoce;

ou excitação tardia. Assim, é possível determinar tanto a latência destes eventos quanto a duração.



**Figura 2:** Ilustração de um PSTH típico e as suas fases. A linha cheia representa o valor médio anterior ao estímulo e as linhas pontilhadas o CI de 95%. A área em cor preta marca a latência, duração e a intensidade de cada evento (excitação precoce, inibição precoce, excitação tardia e inibição tardia). Imagem retirada e adaptada de Kita e Kita (2011), cujo material está sob licença *Creative Commons* (CC-BY-NC-SA).

No caso da excitação tardia no GPe foi considerada também outra forma de avaliar este evento, em que ao invés de se considerar que as três amostras estivessem dentro do intervalo de confiança, foram consideradas 25 amostras, mas foi considerado que ainda está na fase de excitação tardia enquanto uma das 25 amostras estiver fora do CI. A razão de se adotar esta análise distinta é que a metodologia para o cálculo de excitação tardia proposta no presente estudo leva em consideração as oscilações nas taxas de disparo observadas no modelo, que não são observadas no estudo experimental de Kita e Kita (2011).

No caso da inibição tardia, ao invés de considerar três amostras, foi considerada uma janela móvel com 5 amostras anteriores e 5 posteriores à atual. Assim, o evento estaria acontecendo enquanto esta média móvel fosse menor que 50% do nível médio. Por fim, para determinar a intensidade da resposta, foi feita uma integração dos PSTHs na duração do evento subtraído pelo valor médio pré-estímulo.

Como foram feitas 10 simulações para cada caso (saudável e parkinsoniano) e cada núcleo possui 10 neurônios, obtivemos 100 PSTHs para cada

tipo de neurônio. Assim, foi possível calcular os valores médios da latência, duração e intensidade da excitação precoce, excitação tardia, inibição precoce e inibição tardia dos neurônios do STN, GPe e GPi, bem como os CIs de 95% (1,96 multiplicado pelo desvio padrão dividido pela raiz quadrada do número de amostras). Com isso, comparamos esses resultados com os dados apresentados nas tabelas do trabalho de Kita e Kita (2011).

## **2.3. Avaliação dos Diferentes Tipos de Estimulações Aplicadas ao Modelo Computacional de Roedor**

### **2.3.1. Protocolos de Simulações**

Após a avaliação da validade do modelo proposto por Kumaravelu et al. (2016) implementado em Python, exploramos, antes de estudar novas formas de estimulação e a fim de ilustrar as métricas avaliadas no presente trabalho, o modelo em condições cujos resultados das métricas estudadas já são esperados de acordo com resultados experimentais anteriores: saudável, parkinsoniano e parkinsoniano com aplicação de DBS determinístico. Dessa forma, saberemos quais métricas se comportam de acordo com os resultados experimentais antes de ampliarmos o uso delas para estimulações que ainda não foram estudadas, a fim de que as previsões obtidas por elas sejam interpretáveis. Para o cenário parkinsoniano com aplicação de DBS determinístico, ilustraremos os resultados obtidos para a frequência de estimulação de 125Hz, pois frequências acima de 100 Hz aplicadas ao STN já causariam uma redução significativa nas oscilações da banda beta e, conseqüentemente, dos sintomas da PD (BROWN, 2007). Também ilustramos os *raster plots* (figura em que os instantes de disparo são ilustrados por pontos: o eixo y corresponde ao índice do neurônio e o eixo x corresponde ao tempo da simulação) para os casos saudável e parkinsoniano, a fim de se observar os padrões de disparos no modelo nesses dois cenários

Feito isso, o comportamento do modelo foi avaliado para diversos cenários de estimulação do STN. Além do DBS determinístico aplicado no STN com diferentes frequências, também foi avaliado o comportamento do modelo para estimulações

estocásticas feitas tanto por ruído branco gaussiano quanto por ruído colorido com diferentes intensidades.

Além disso, foi explorada também a estimulação talâmica. A corrente elétrica aplicada ao TH visa mimetizar estudos em que se utiliza estimulação elétrica medular (SANTANA et al., 2014), uma vez que as vias ascendentes estimuladas nestes protocolos convergem para o TH (KANDEL et al., 2013). Os cenários avaliados foram de estimulação determinística e estimulação por ruído branco.

Foi adotado como estímulo determinístico um sinal de onda quadrada com  $300\mu\text{A}/\text{cm}^2$  de amplitude e 0,3ms de largura de pulso. Foram feitas 20 simulações de 100s para cada frequência de DBS determinístico, que foram quatro no total: 40Hz, 80Hz, 125Hz e 300Hz. Com relação à estimulação estocástica, foram feitas 20 simulações de 100s. Estimulações aleatórias foram feitas usando-se ruído branco Gaussiano com valores de desvio padrão iguais a  $10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$  ou  $500\mu\text{A}/\text{cm}^2$ . Também foram feitas simulações com a aplicação de ruído colorido, cujo núcleo estimulado foi apenas no STN. Para obtenção dos ruídos coloridos foram utilizados ruídos brancos (com os mesmos desvios padrões apresentados acima) filtrados por filtros ideais (filtragem no domínio da frequência) nas faixas de 4 a 20Hz, de 40 a 80Hz e de 80 a 300Hz.

### 2.3.2. Análise dos Dados

Foram avaliadas diferentes métricas como: a variabilidade dos intervalos entre disparos (ISIs, do inglês, *Interspike Intervals*) dos neurônios de cada núcleo, quantificada por meio do coeficiente de variação (CV, desvio padrão dividido pela média) dessa distribuição; a função de coerência (AMJAD et al., 1997; ROSENBERG et al., 1989) entre os diferentes núcleos; a densidade espectral de potência (PSD, do inglês, *Power Spectral Density*) dos trens de disparo dos diferentes núcleos (BENDAT; PIERSOL, 2010); e métricas de teoria da informação associadas aos trens de disparo (QUIAN QUIROGA; PANZERI, 2009; TIMME; LAPISH, 2018).

O CV dos ISIs de cada núcleo foi avaliado da seguinte forma: foram montados vetores para os ISIs de cada neurônio de um determinado núcleo e, com isso, foi possível calcular o CV dos ISIs de cada neurônio. Feito isso, calculou-se a média de conjunto dos valores de CV para todos os neurônios do núcleo considerado,

obtendo-se, assim, um valor médio do CV dos ISIs para esse núcleo. Esse processo foi repetido para todos os núcleos do modelo.

A PSD foi calculada utilizando-se o método de Welch (BENDAT; PIERSOL, 2010), com janelas do tipo Hanning sem sobreposição e com resolução espectral de 1Hz. O nível de significância da PSD foi definido como a média do limite superior do CI de 95% da faixa de 400 a 500Hz (a frequência de amostragem adotada foi 1kHz), pois pode-se assumir que nessa faixa a potência observada é devida somente ao erro de estimação e, portanto, o limite superior do CI de 95% é o valor a partir do qual pode-se considerar que as variações da PSD são diferentes de zero com 95% de confiança. Para cada núcleo analisado, foi feita uma média de conjunto das PSDs de cada neurônio. Assim, a partir dessa PSD média entre os neurônios, foi calculada a potência absoluta na banda alfa-beta (7-35Hz), estimada pela integral da PSD nessa faixa. A fim de simplificar a apresentação dos resultados, foram ilustrados mapas de cores com o valor mediano entre as simulações da potência na banda alfa-beta para cada núcleo do modelo e cada cenário de estimulação: adotou-se o valor de potência do caso saudável como referência e os demais valores foram apresentados como múltiplos do valor obtido no caso saudável para cada núcleo.

A magnitude quadrática da função de coerência foi calculada entre os disparos dos neurônios do próprio núcleo e entre núcleos diferentes. A coerência foi calculada como o valor quadrático da média dos espectros cruzados dividido pelo produto dos valores médios dos autoespectros (PSD) de cada núcleo, como ilustra a Equação (1). Nessa equação,  $C_{x,y}$  representa a coerência entre os núcleos x e y. O núcleo x teria N neurônios e o y, M.  $S_{x_i,y_j}$  representa o espectro cruzado entre o i-ésimo neurônio do núcleo x e o j-ésimo neurônio do núcleo y.

$$C_{x,y} = \frac{\left(\frac{1}{NM} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M S_{x_i,y_j}\right)^2}{\left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N S_{x_i,x_i}\right)\left(\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M S_{y_j,y_j}\right)} \quad (1)$$

Os parâmetros para o cálculo da função de coerência foram os mesmos da PSD (método de Welch, veja acima). O nível de significância foi definido como  $1-(1-\alpha)^{1/(L-1)}$  (ROSENBERG et al., 1989), com  $\alpha = 0,95$  e  $L = 100$ . Para a estimativa da coerência intranúcleo e internúcleos foi tomado o pico da coerência na faixa de 7-35Hz (banda alfa-beta). Como o modelo possui 8 núcleos, uma matriz 8x8 de

coerência pôde ser construída, na qual o elemento  $(i,j)$  representa a coerência entre o núcleo  $i$  e o núcleo  $j$ . Para simplificar a análise, a mediana dessa matriz foi considerada como a métrica global de acoplamento entre os núcleos em uma determinada situação. Tomamos a mediana pois é uma medida mais robusta que a média, sendo menos sensível a *outliers*.

A métrica de teoria de informação avaliada foi a entropia de Shannon (SHANNON, 1948) do histograma dos intervalos entre disparos cruzados de dois trens de disparo (CSI, do inglês, *cross-spike intervals*). Esta métrica foi utilizada para avaliar a dependência temporal entre dois trens de disparo, pois, se dois trens de disparo estão muito sincronizados, o histograma é concentrado em uma faixa estreita de valores (CASTELLONE et al., 2003), assim, podemos usar a métrica entropia para avaliar o grau de incerteza associado a esses intervalos (SHANNON, 1948). Foram avaliadas as entropias médias dos histogramas dos CSIs para pares de neurônios do mesmo núcleo (nesse caso, os núcleos avaliados foram GPe e GPi) e também para pares de neurônios de núcleos distintos (no caso, foi avaliado o cenário neurônios do GPe *versus* neurônios do GPi). Os casos analisados foram o caso saudável, parkinsoniano e parkinsoniano com aplicação de DBS na frequência de 125Hz. Foram avaliados esses núcleos (GPe e GPi) por se ter estudos experimentais anteriores que avaliaram métricas de teoria da informação nesses núcleos (CRUZ et al., 2009; DORVAL et al., 2015; DORVAL; GRILL, 2014), já que eles são responsáveis pela transmissão da informação da via indireta (GPe) e da via direta (GPi).

Foi feita também uma análise da frequência de disparos dos neurônios do STN nos casos com estimulação estocástica, a fim de se fazer uma comparação com a estimulação determinística, em que a frequência de disparos do STN é determinada pela frequência de estimulação. Avaliou-se tanto a frequência média de disparos no núcleo STN, como também o desvio padrão, tomando as frequências médias de disparos de cada neurônio em uma mesma simulação. A fim de avaliar se esses parâmetros variaram nas demais simulações, também calculamos o desvio padrão dessas métricas para as 20 simulações de cada forma de estimulação.

### 2.3.3. Análise do Valor Eficaz da Corrente de Estimulação

A fim de verificar se a estimulação por ruído é viável em termos práticos, comparamos a raiz do valor quadrático médio (RMS, do inglês, *root mean square*) da estimulação determinística de 125Hz com a estimulação por ruído colorido (80-300Hz). O valor RMS de um sinal é definido como a raiz quadrada da potência média do mesmo, dado pela Equação (2).

$$i_{rms} = \sqrt{\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T i(t)^2 dt} \quad (2)$$

Para um processo aleatório  $X(t)$  estacionário no sentido amplo, o termo no interior da raiz quadrada da Equação (2) equivale a uma função de autocorrelação  $R_{xx}$  avaliada em zero, que, por sua vez, é igual à área total da sua densidade espectral de potência  $S_{xx}(f)$  (KAY, 2006), ou seja :

$$X_{rms} = \sqrt{R_{xx}(0)} = \sqrt{\int_{-\infty}^{+\infty} S_{xx}(f) df} \quad (3)$$

Para o sinal de ruído colorido, necessariamente ele estará contido em alguma faixa de frequências  $[f_1, f_2]$ . Como o ruído foi gerado digitalmente e filtrado com filtragem ideal, sabe-se que a PSD discreta é igual à variância ( $\sigma^2$ ) do ruído branco para todos os valores da frequência discreta (KAY, 2006). Portanto, a potência média do ruído colorido contínuo é dada por:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} S_{xx}(f) df = \frac{2(f_2 - f_1)\sigma^2}{F_s} \quad (4)$$

Na Equação (4),  $F_s$  é a frequência de amostragem,  $f_2$  é a frequência de corte superior e  $f_1$  a frequência de corte inferior e  $\sigma^2$  a variância do ruído branco original. O caso do ruído “branco” também se enquadraria na mesma equação: a frequência  $f_1$  é nula e a frequência  $f_2$  seria dada pela limitação do próprio equipamento, pois é impossível gerar um ruído branco fisicamente, já que ele teria potência infinita, como indica a Equação (4).

No caso do sinal determinístico, descrito na Seção 2.3.1, tinha-se um sinal de onda quadrada com  $300\mu\text{A}/\text{cm}^2$  de amplitude e 0,3ms de largura de pulso. Entretanto, esse valor utilizado por Kumaravelu et al. (2016) não está necessariamente otimizado, então decidimos fazer uma análise teórica para encontrar uma estimativa do valor mínimo de potência para esse sinal, a fim de compararmos melhor com o sinal estocástico.

Para minimizar o valor eficaz nesse caso, aplicando a Equação (2) sobre o sinal de estimulação determinístico, temos a seguinte expressão:

$$i_{rms} = \sqrt{Ef} \quad (5)$$

Na Equação (5), E é a energia do pulso de corrente em A<sup>2</sup>s. Assim, dada a frequência de estimulação desejada, para minimizar o valor eficaz basta minimizarmos a integral do pulso de corrente, com a restrição que cada pulso de corrente deve, necessariamente, produzir um potencial de ação na célula estimulada. De acordo com Aidley (1998), antes da ativação do potencial de ação, um neurônio pode ser considerado como uma resistência de fuga,  $R_{leak}$ , em paralelo com a capacitância de membrana,  $C_m$ . Considerando um circuito com uma fonte de corrente constante I em paralelo com uma resistência e uma capacitância, tem-se que a expressão de  $v(t)$  no capacitor, considerando condições iniciais nulas, é dada por (JOHNSON et al., 1990):

$$v(t) = R_{leak}I(1 - e^{-t/R_{leak}C_m}) \quad (6)$$

Assim, podemos encontrar o tempo  $t_0$  para o capacitor atingir a tensão  $v_0$  de limiar ao realizar algumas operações algébricas sobre a Equação (6):

$$t_0 = -R_{leak}C_m \ln\left(1 - \frac{V_0}{R_{leak}I}\right) \quad (7)$$

Dessa forma, teríamos que determinar o mínimo da função  $f(I) = I^2t_0$  para encontrarmos tanto o valor de I quanto  $t_0$  que minimizam a integral de  $I^2$  no tempo (área de um retângulo).

### 2.3.4. Análise Estatística dos Dados

A análise estatística dos dados foi feita da seguinte forma: a normalidade dos dados foi acessada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) e o número de *outliers* presente nos dados foi calculado usando tanto o método “*mean*” como “*quartiles*”, disponíveis na função “*isoutlier*” do MATLAB. Diferenças estatísticas entre o caso saudável (h), PD e DBS foram avaliadas pela Análise de Variância de um único fator (ANOVA). As comparações múltiplas foram feitas usando o método de Bonferroni. O nível de significância adotado na ANOVA e nas comparações múltiplas foi de 5%.

## 2.4. Parametrização do Modelo para Dados de um Primata

Em colaboração com o grupo liderado pelo coorientador deste trabalho (Prof. Dr. Renan Moiola), foi feito um estudo sobre a parametrização do modelo de Kumaravelu et al. (2016) usando dados disponíveis de primatas não humanos, no caso, do sagui (*Callithrix jacchus*). No estudo de Ranieri et al. (dados ainda não publicados), foi utilizada uma metodologia baseada em algoritmos evolutivos para a reparametrização do modelo (Seção 8 – Apêndice A) de forma a minimizar a diferença entre os sinais de LFP gerados pelo modelo computacional e os dados de LFP obtidos experimentalmente. Esse algoritmo modificou alguns parâmetros originais do modelo de Kumaravelu et al. (2016), gerando vários indivíduos candidatos a representar os dados do sagui. Dentre esses indivíduos, selecionamos um que obteve um alto *fitness* (representou bem os dados experimentais) para fazer uma análise mais aprofundada. Os parâmetros desse indivíduo estão apresentados na

**Tabela 1.**

Em seguida, foram feitas 10 simulações para cada um dos casos a seguir: modelo saudável, PD e PD com aplicação de DBS determinístico de 125Hz. As métricas avaliadas foram as mesmas apresentadas na Seção 2.3.2: CV dos ISIs dos trens de disparos dos neurônios de cada núcleo, potência absoluta dos trens de disparo e a coerência entre os núcleos. A análise estatística foi feita da mesma forma que a descrita na Seção 2.3.4.

**Tabela 1:** Parâmetros do modelo original de Kumaravelu et al. (2016) ajustados para representar dados experimentais de um primata não humano (sagui, *Callithrix jacchus*).

Parâmetro	Modelo Roedor Saudável (PD)	Modelo Primata Saudável (PD)	Descrição
$I_{TH}$	1,2	0,87	Corrente de fundo no TH ( $\mu A/cm^2$ )
$I_{GPe}$	3	4,15	Corrente de fundo no GPe ( $\mu A/cm^2$ )
$I_{GPi}$	3	3,70	Corrente de fundo no GPi ( $\mu A/cm^2$ )
$g_{STN\_CaK}$	1	5,90	Condutância da corrente de cálcio dependente de potássio no STN ( $mS/cm^2$ )
$g_{GP\_ahp}$	10	9,40	Condutância de pós-hiperpolarização no GPe e GPi ( $mS/cm^2$ )
$g_{costr}$	0,07 (0,026)	0,067 (0,025)	Condutância da sinapse entre o córtex (RS) e o corpo estriado (dStr e iStr) ( $mS/cm^2$ )
$n_{GPe}$	10	18	Número de neurônios no GPe
$n_{GPi}$	10	11	Número de neurônios no GPi
$n_{TH}$	10	30	Número de neurônios no TH
$n_{dStr}$	10	22	Número de neurônios no dStr
$n_{iStr}$	10	11	Número de neurônios no iStr
$n_{RS}$	10	10	Número de neurônios no RS
$n_{FS}$	10	24	Número de neurônios no FS
$n_{STN}$	10	13	Número de neurônios no STN

## 3. Resultados

### 3.1. Validação do Modelo com Dados Experimentais

Nas Tabela 2,

**Tabela 3** e **Tabela 4**, são apresentadas as comparações dos valores reportados no trabalho de Kita e Kita (2011) e os mesmos valores estimados para o modelo em Python para o GPe, GPi e STN, respectivamente. Em primeiro lugar, é importante notar, ao analisar as referidas tabelas, que em todas as métricas avaliadas para os PSTHs dos núcleos GPe, GPi e STN, os valores absolutos estão, de modo geral, na mesma ordem de grandeza do experimento de Kita e Kita (2011).

A avaliação para o GPe (**Tabela 2**) mostrou que, de maneira geral, não houve mudanças nas métricas avaliadas do caso saudável para o parkinsoniano, conforme também observado no experimento. A frequência média de disparos ter mudado era esperado, pois mudamos a excitação no GPe, conforme descrito na Seção 2.2.1. De acordo com os dados do experimento de Kita e Kita (2011), a única mudança significativa esperada era o aumento da excitação tardia, o que também foi verificado no modelo, principalmente nos dados em negrito, que correspondem à métrica de avaliação com 25 amostras, descrita na Seção 2.2.2.

**Tabela 2:** Comparação dos dados dos PSTHs dos neurônios do GPe entre o modelo e o experimento feito por Kita e Kita (2011). Os valores apresentados em negrito se referem à outra forma de avaliação da excitação tardia apresentada na Seção 2.2.2. Os valores percentuais se referem à porcentagem de neurônios que apresentam um determinado evento (e.g., excitação precoce).

	<i>Healthy</i>		<i>Parkinsonian</i>	
	<i>Python Model</i>	<i>Kita and Kita (2011)</i>	<i>Python Model</i>	<i>Kita and Kita (2011)</i>
<i>Average Firing Rate (Hz)</i>	15,0 ± 1,0	30,4 ± 11,4	23,1 ± 0,7	27,3 ± 9,8
<b><i>Early Excitation</i></b>	21,0%	79,5%	19,0%	61,9%
<i>Latency (ms)</i>	11,9 ± 3,0	7,4 ± 2,2	10,3 ± 0,2	6,8 ± 1,5
<i>Duration (ms)</i>	8,9 ± 8,2	4,9 ± 2,1	5,0 ± 0,3	4,2 ± 1,1
<i>Strength (spikes)</i>	68,3 ± 19,3	36,2 ± 25,9	35,8 ± 6,7	30,3 ± 20,1
<b><i>Short Inhibition</i></b>	99,0%	53,9%	100%	76,2%
<i>Latency (ms)</i>	17,4 ± 0,4	13,4 ± 1,5	16,6 ± 0,3	12,0 ± 1,9
<i>Duration (ms)</i>	24,7 ± 0,8	11,2 ± 3,7	28,6 ± 0,5	10,6 ± 4,3
<i>Strength (spikes)</i>	32,9 ± 2,9	28,9 ± 14,6	60,3 ± 2,0	26,8 ± 12,6
<b><i>Late Excitation</i></b>	<b>99,0% (100%)</b>	82,1%	100%	97,6%

<i>Latency (ms)</i>	54,7 ± 2,4 <b>(55,6 ± 3,0)</b>	27,0 ± 4,9	46,4 ± 0,4	26,4 ± 7,5
<i>Duration (ms)</i>	10,1 ± 1,8 <b>(61,7 ± 11,0)</b>	39,8 ± 51,6	9,4 ± 0,4 <b>(81,3 ± 10,4)</b>	129,0 ± 82,6
<i>Strength (spikes)</i>	38,6 ± 5,4 <b>(59,2 ± 7,8)</b>	180,3 ± 303,1	51,6 ± 4,0 <b>(124,4 ± 11,1)</b>	412,5 ± 301,6

Com relação às métricas calculadas para o GPI, apresentadas na

**Tabela 3**, era esperado que não houvesse mudanças, com exceção de dois parâmetros (KITA; KITA, 2011): inibição precoce, que era esperado que fosse reduzida em comparação com o caso parkinsoniano (o que de fato aconteceu no modelo), e inibição tardia, que era esperado que fosse aumentado no caso parkinsoniano, em virtude da forte excitação do GPe, o que também ocorreu no modelo .

**Tabela 3:** Comparação dos dados dos PSTHs dos neurônios do GPi entre o modelo e o experimento feito por Kita e Kita (2011).

	<i>Healthy</i>		<i>Parkinsonian</i>	
	<i>Python Model</i>	<i>Kita and Kita (2011)</i>	<i>Python Model</i>	<i>Kita and Kita (2011)</i>
<i>Average Firing Rate (Hz)</i>	41,0 ± 1,3	28,0 ± 9,1	36,0 ± 1,0	29,3 ± 11,3
<b><i>Early Excitation</i></b>	50,0%	62,5%	50,0%	66,7%
<i>Latency (ms)</i>	10,4 ± 0,2	6,0 ± 0,9	10,3 ± 0,1	6,9 ± 3,3
<i>Duration (ms)</i>	5,0 ± 0,2	5,4 ± 2,5	8,2 ± 1,1	10,6 ± 11,7
<i>Strength (spikes)</i>	47,3 ± 2,2	31,3 ± 17,7	58,6 ± 3,1	79,1 ± 120,8
<b><i>Short Inhibition</i></b>	100%	68,8 %	26,0%	0%
<i>Latency (ms)</i>	16,2 ± 0,2	13,4 ± 1,5	21,2 ± 2,1	-
<i>Duration (ms)</i>	24,3 ± 0,5	11,2 ± 3,7	9,5 ± 2,3	-
<i>Strength (spikes)</i>	76,6 ± 2,7	28,9 ± 14,6	17,6 ± 5,3	-
<b><i>Late Excitation</i></b>	100%	100%	60,0%	20,0%
<i>Latency (ms)</i>	45,1 ± 0,8	24,3 ± 4,2	29,1 ± 2,1	21,3 ± 3,7
<i>Duration (ms)</i>	9,5 ± 1,0	12,4 ± 6,1	8,6 ± 1,6	5,7 ± 1,0
<i>Strength (spikes)</i>	46,2 ± 3,4	89,4 ± 70,2	38,9 ± 7,5	26,5 ± 12,3
<b><i>Late Inhibition</i></b>	18,0%	40,3%	43,0%	100%
<i>Latency (ms)</i>	66,4 ± 3,6	48,0 ± 10,5	70,6 ± 6,6	31,2 ± 10,2
<i>Duration (ms)</i>	42,1 ± 5,9	42,1 ± 24,5	55,1 ± 6,5	98,6 ± 61,8
<i>Strength (spikes)</i>	126,4 ± 26,6	59,1 ± 27,1	179,7 ± 20,7	230,9 ± 179,2

Por fim, com relação às métricas calculadas para o STN, mostradas na **Tabela 4**, também era esperado que não houvesse alterações significativas entre os casos saudável e parkinsoniano, com exceção da inibição tardia, que era esperado que fosse aumentada, também em decorrência da forte excitação no GPe, que inibe o STN, o que ocorreu no modelo.

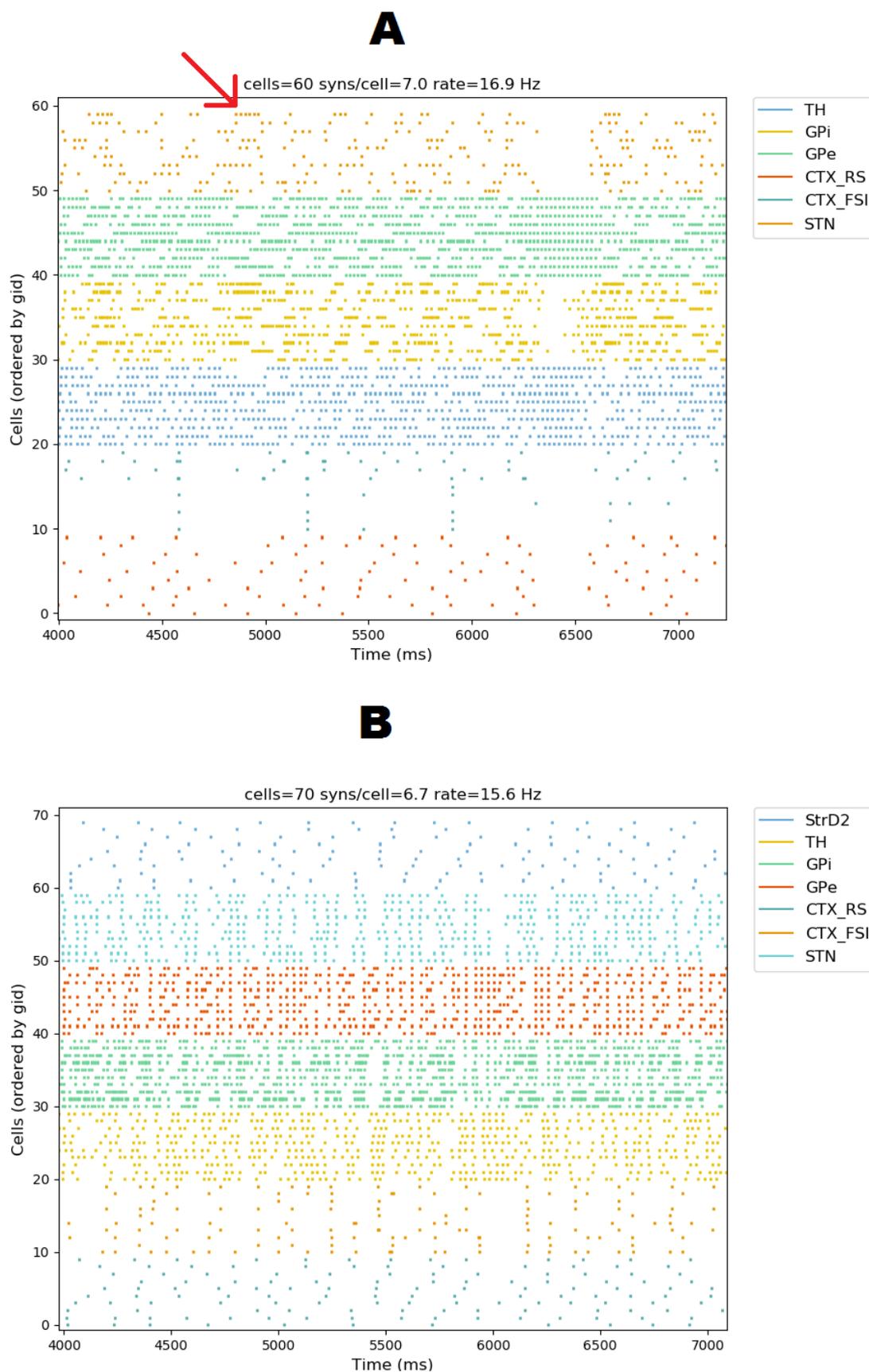
**Tabela 4:** Comparação dos dados dos PSTHs dos neurônios do STN entre o modelo e o experimento feito por Kita e Kita (2011).

	<i>Healthy</i>		<i>Parkinsonian</i>	
	<i>Python Model</i>	<i>Kita e Kita (2011)</i>	<i>Python Model</i>	<i>Kita e Kita (2011)</i>
<i>Average Firing Rate (Hz)</i>	18,7 ± 0,4	11,8 ± 9,1	17,9 ± 0,3	20,3 ± 9,3
<b><i>Early Excitation</i></b>	97,0%	95,7%	100%	88,6%
<i>Latency (ms)</i>	6,9 ± 0,1	5,5 ± 1,3	6,9 ± 0,1	5,9 ± 1,6
<i>Duration (ms)</i>	4,7 ± 0,3	6,5 ± 2,2	4,5 ± 0,3	5,0 ± 1,8
<i>Strength (spikes)</i>	58,2 ± 2,9	51,3 ± 32,3	59,0 ± 1,7	36,7 ± 25,6
<b><i>Short Inhibition</i></b>	100%	21,7%	100%	11,4%
<i>Latency (ms)</i>	14,8 ± 1,8	10,4 ± 2,3	13,5 ± 0,6	11,2 ± 1,3
<i>Duration (ms)</i>	20,6 ± 1,0	9,6 ± 4,1	19,5 ± 0,7	8,4 ± 3,6
<i>Strength (spikes)</i>	33,6 ± 2,3	14,6 ± 9,8	29,9 ± 1,7	8,5 ± 4,8
<b><i>Late Excitation</i></b>	97,0%	76,1%	100%	70,5%
<i>Latency (ms)</i>	36,9 ± 1,0	19,1 ± 3,8	35,6 ± 0,4	16,7 ± 3,2
<i>Duration (ms)</i>	13,8 ± 0,6	14,5 ± 6,8	14,5 ± 0,4	11,5 ± 5,1
<i>Strength (spikes)</i>	51,5 ± 1,5	124,5 ± 98,9	56,5 ± 0,9	84,4 ± 74,3
<b><i>Late Inhibition</i></b>	24,0%	76,1%	98,0%	97,7%
<i>Latency (ms)</i>	61,8 ± 2,3	40,1 ± 11,9	71,1 ± 5,0	31,5 ± 7,3
<i>Duration (ms)</i>	51,0 ± 5,9	134,9 ± 57,2	79,9 ± 7,1	174,2 ± 67,6
<i>Strength (spikes)</i>	73,8 ± 14,4	104,1 ± 57,6	126,6 ± 11,1	298,7 ± 168,5

## 3.2. Avaliação dos Diferentes Tipos de Estimulações Aplicadas ao Modelo Computacional de Roedor

### 3.2.1. Comparação das Métricas no Caso Clássico do DBS

Na **Figura 3**, encontram-se os *raster plots* do modelo saudável e parkinsoniano. É possível observar que no caso saudável (**Figura 3A**), e especialmente para o STN, há maior ocorrência de *bursts*, situação em que o neurônio dispara muitas vezes em um curto intervalo de tempo e depois fica silente (exemplo típico indicado pela seta vermelha na figura). Já no caso parkinsoniano, os padrões de disparo são mais regulares (**Figura 3B**).

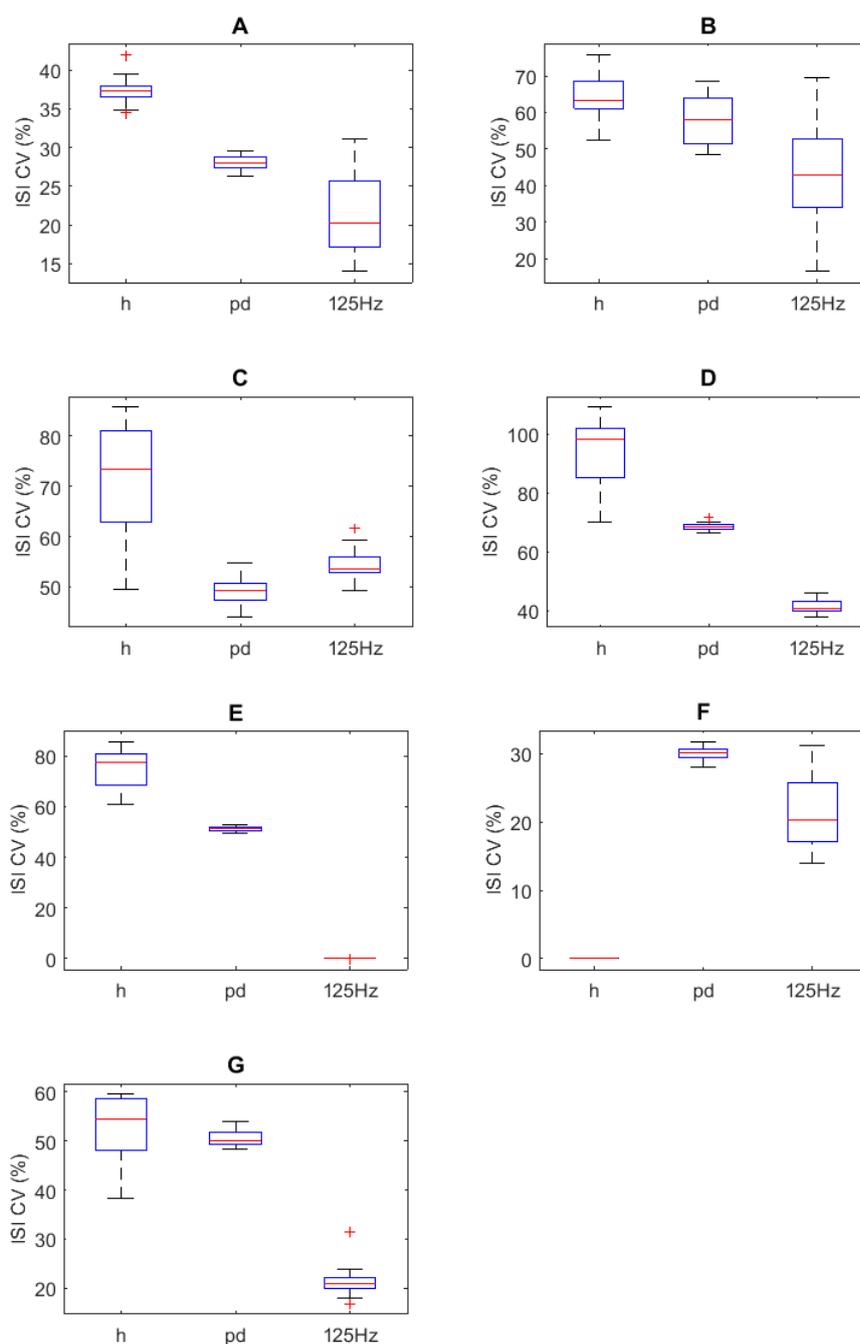


**Figura 3:** *Raster plots* do modelo nos casos (A) saudável e (B) PD. Núcleos inativos foram omitidos: via direta do estriado (StrD1) nos dois casos e via indireta (StrD2) no caso saudável.

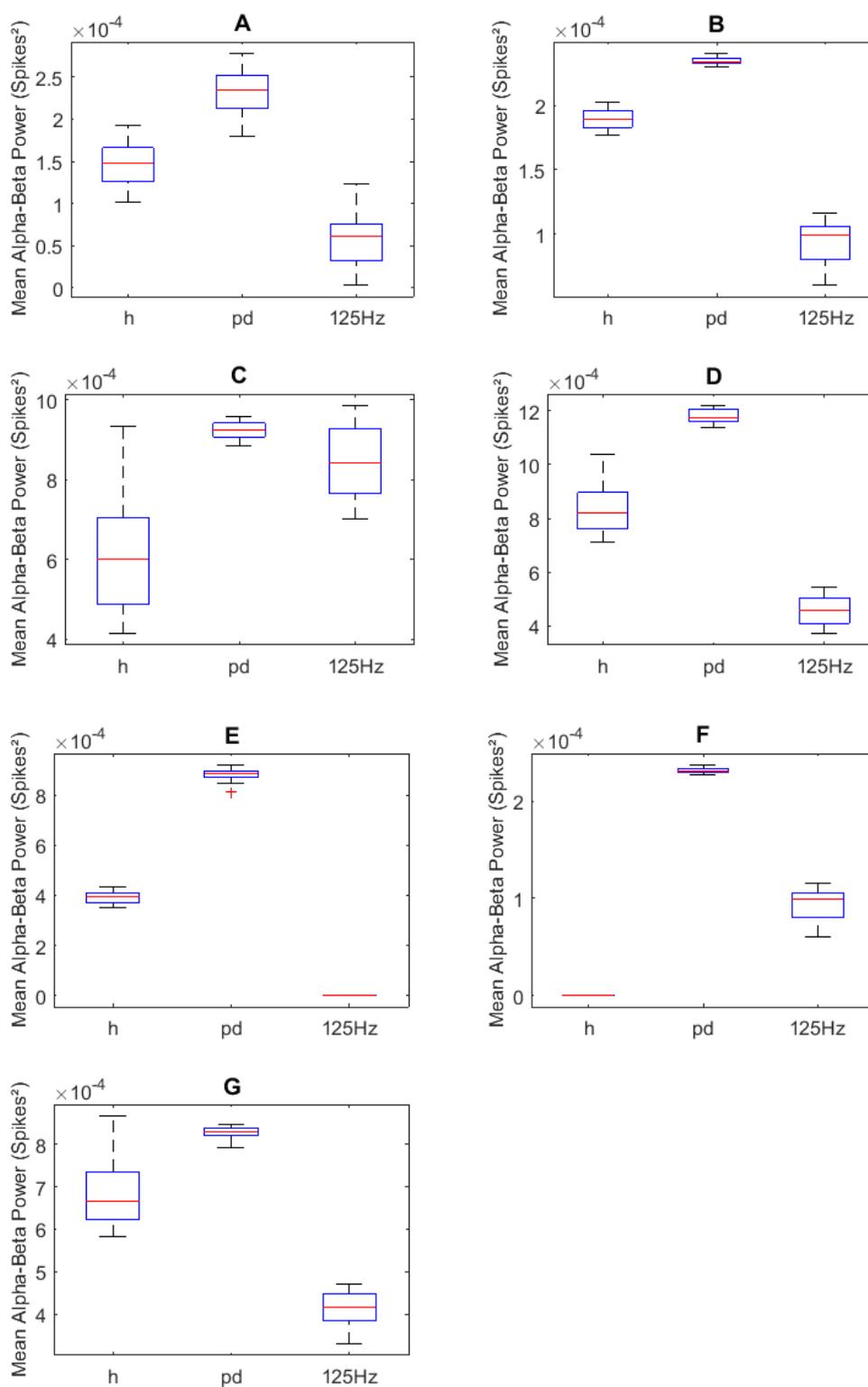
Ao realizar uma análise quantitativa (**Figura 4**), por meio do cálculo do CV dos ISIs, que é uma métrica da variabilidade dos disparos dos neurônios, percebe-se que o cenário de maior variabilidade no caso saudável observado na **Figura 3** é ratificado. A variabilidade dos ISIs dos neurônios no caso saudável foi significativamente maior com relação ao caso parkinsoniano para a maior parte dos núcleos ( $P < 0,0001$ ), à exceção do iStr, cujos neurônios estavam inativos no caso saudável e dos núcleos RS e TH. O DBS não aumentou a variabilidade dos neurônios em nenhum núcleo, mas diminuiu na maior parte dos núcleos.

A **Figura 5** apresenta os dados da potência absoluta média dos trens de disparo dos neurônios de cada núcleo na banda de 7 a 35Hz. A ANOVA detectou diferença significativa para todos os núcleos analisados ( $P < 0,0001$ ). A potência nessa faixa analisada foi significativamente maior na condição parkinsoniana em comparação com o caso saudável para todos os núcleos ( $P < 0,0001$ ). A aplicação de DBS reduziu significativamente a potência em todos os núcleos ( $P < 0,05$ ), à exceção do GPe (**Figura 5C**).

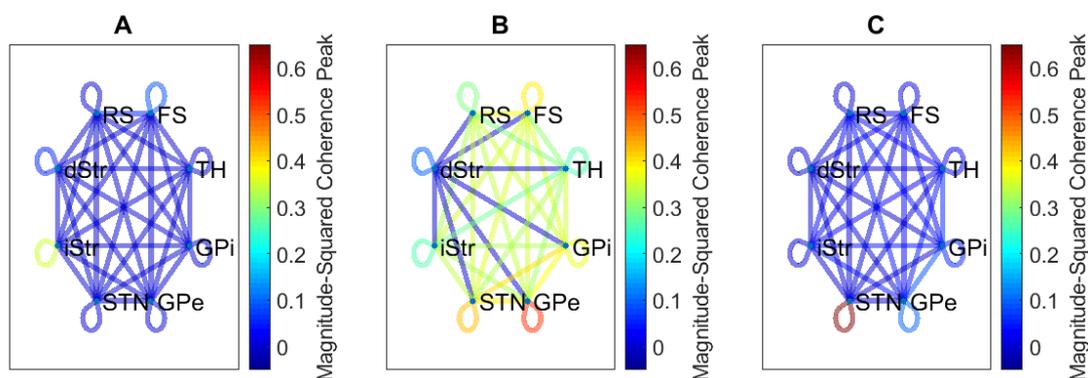
A **Figura 6** apresenta grafos que ilustram a coerência entre os núcleos e intranúcleos nas condições saudável, parkinsoniana e parkinsoniana com aplicação de DBS determinístico de 125Hz no STN. Pode-se notar uma forte sincronização no modelo parkinsoniano, mas a aplicação do DBS de alta frequência fez com que essa sincronização fosse diminuída e que o modelo se aproximasse da condição saudável. Uma análise quantitativa está ilustrada na **Figura 7**, na qual são apresentados *boxplots* que ilustram a mediana da matriz de coerência nos diferentes cenários. A ANOVA detectou diferença significativa nos diferentes cenários ( $P < 0,0001$ ). O teste *post hoc* detectou diferença significativa entre o caso saudável e parkinsoniano ( $P < 0,0001$ ) e o caso com DBS restaurou a condição saudável, não sendo encontrada diferença significativa ( $P > 0,05$ ).



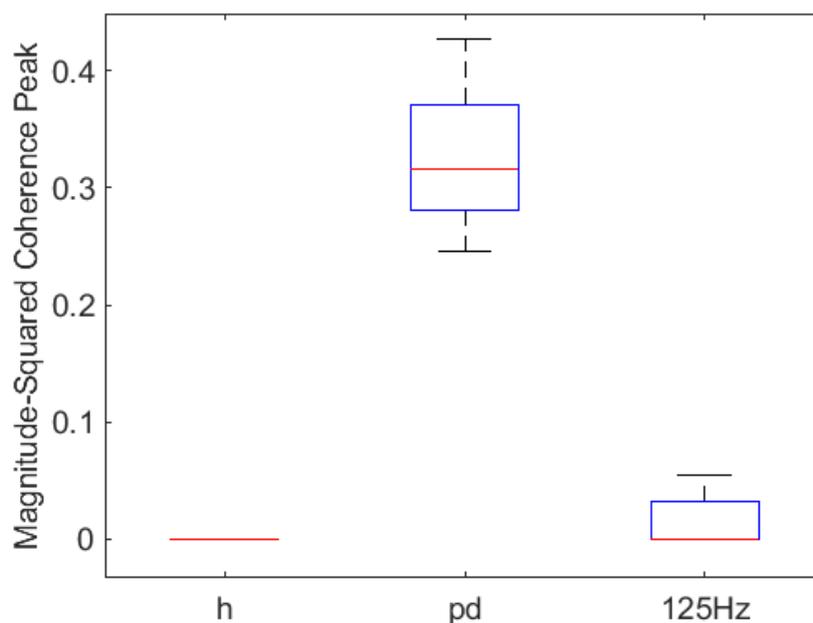
**Figura 4:** *Boxplots* dos CVs dos ISIs no cenário da estimulação determinística do STN. (A) FS, (B) RS, (C) GPe, (D) GPi, (E) STN, (F) iStr e (G) TH. O núcleo dStr foi omitido, pois seus neurônios permaneceram praticamente inativos em todos os cenários. Os dados são mostrados para as condições saudável (h), PD e PD com frequências de DBS igual a 125Hz. A linha central vermelha de cada *boxplot* representa a mediana, enquanto os limites inferior e superior o primeiro e o terceiro quartil, respectivamente. Os *whiskers* representam os pontos mais extremos dos dados não considerados *outliers* (que foram marcados '+').



**Figura 5:** *Boxplots* da potência absoluta na banda de 7 a 35Hz no cenário da estimulação determinística do STN. (A) FS, (B) RS, (C) GPe, (D) GPi, (E) STN, (F) iStr e (G) TH. O núcleo dStr foi omitido, pois seus neurônios permaneceram praticamente inativos em todos os cenários. Os dados são mostrados para as condições saudável (h), PD e PD com diferentes frequências de DBS.



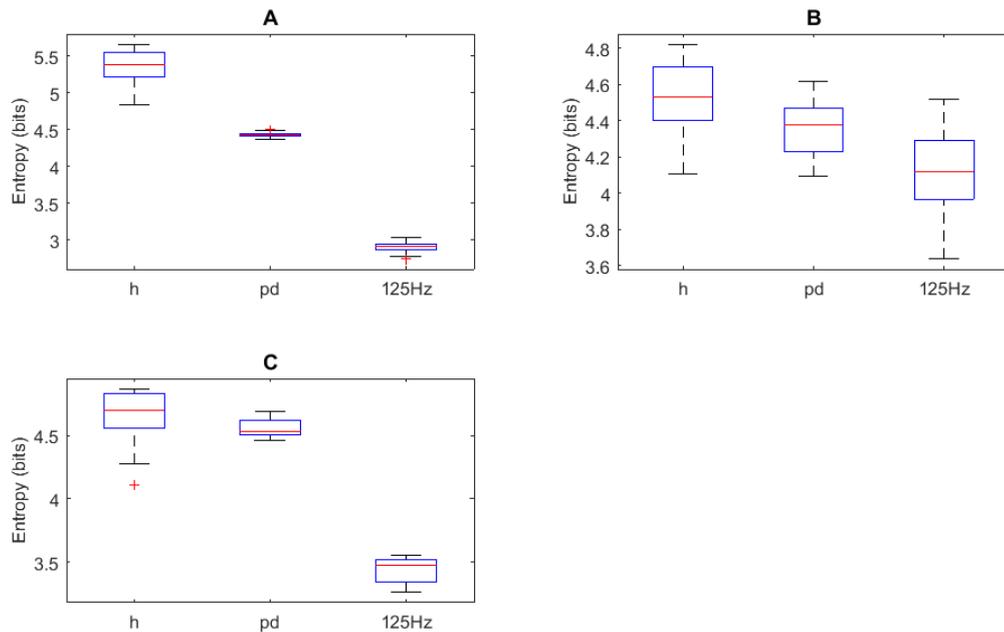
**Figura 6:** Grafos cujas arestas ilustram o pico da magnitude quadrática da função de coerência na faixa de 7 a 35Hz entre cada par de núcleos (entre neurônios do mesmo núcleo inclusive, ilustrados pelos *loops*) para o caso com estimulação determinística do STN. (A) Caso saudável. (B) Caso parkinsoniano. (C) Caso parkinsoniano com aplicação do DBS determinístico no STN com a frequência de 125Hz.



**Figura 7:** Boxplots da mediana da matriz de coerência (veja a Seção 2.3.2 para mais detalhes) no cenário da estimulação determinística do STN. Os dados são mostrados para as condições saudável (h), PD e PD com frequência de DBS igual a 125Hz.

A **Figura 8** ilustra a entropia dos histogramas dos CSIs. A ANOVA detectou diferença significativa para todos os cenários. Para o par GPi x GPi, o caso parkinsoniano teve entropia significativamente menor ( $P < 0,0001$ ). Porém, a entropia foi ainda menor para o caso com a aplicação de DBS. Para o par GPe x GPe, a

entropia também foi significativamente menor no caso parkinsoniano em comparação com o saudável ( $P = 0,0226$ ). Contudo, novamente a entropia foi significativamente menor para o caso com aplicação do DBS em comparação com o caso parkinsoniano ( $P = 0,0006$ ). Por fim, no par GPe x GPi, não houve diferença significativa do caso saudável para o parkinsoniano ( $P > 0,05$ ) e, novamente, o caso com aplicação do DBS foi significativamente menor que o caso parkinsoniano ( $P < 0,0001$ ).



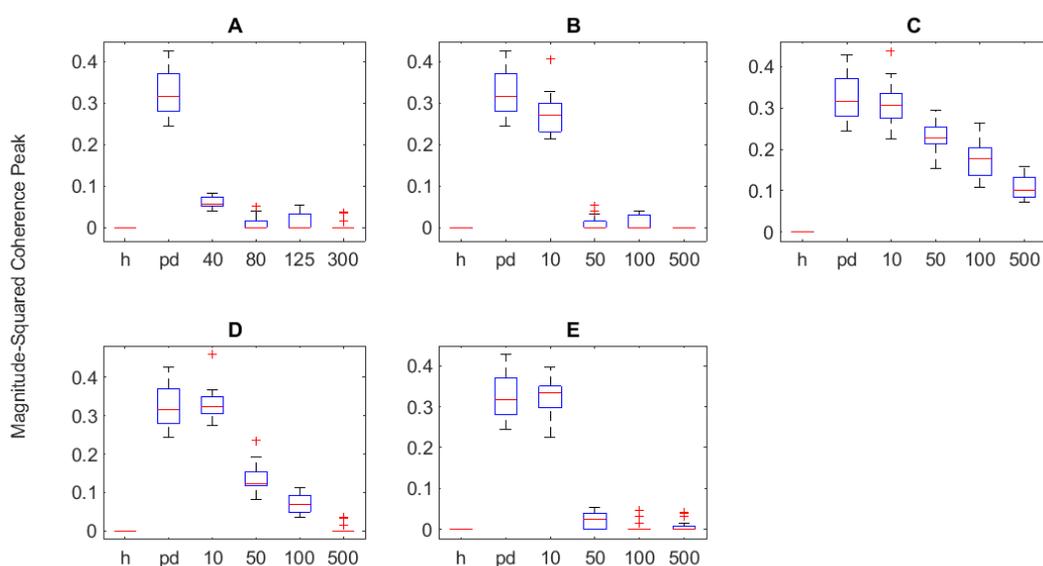
**Figura 8:** *Boxplots* da entropia dos histogramas dos CSIs. (A) GPI x GPI, (B) GPe x GPe, (C) GPe x GPi. Os dados são mostrados para as condições saudável (h), PD e PD com DBS aplicado na frequência de 125Hz.

### 3.2.2. Avaliação do DBS Estocástico no STN

#### 3.2.2.1. Avaliação das Métricas

Na **Figura 9**, encontra-se o comportamento do acoplamento entre os núcleos em diferentes cenários de estimulação: determinístico com diferentes frequências, ruído branco e ruído colorido filtrado em diferentes faixas. Foi observado uma diminuição monotônica do acoplamento entre os núcleos para todos os cenários de estimulação com o aumento da frequência de estimulação ou intensidade do ruído. Apenas a estimulação por ruído colorido de baixas frequências (4 a 20Hz) não

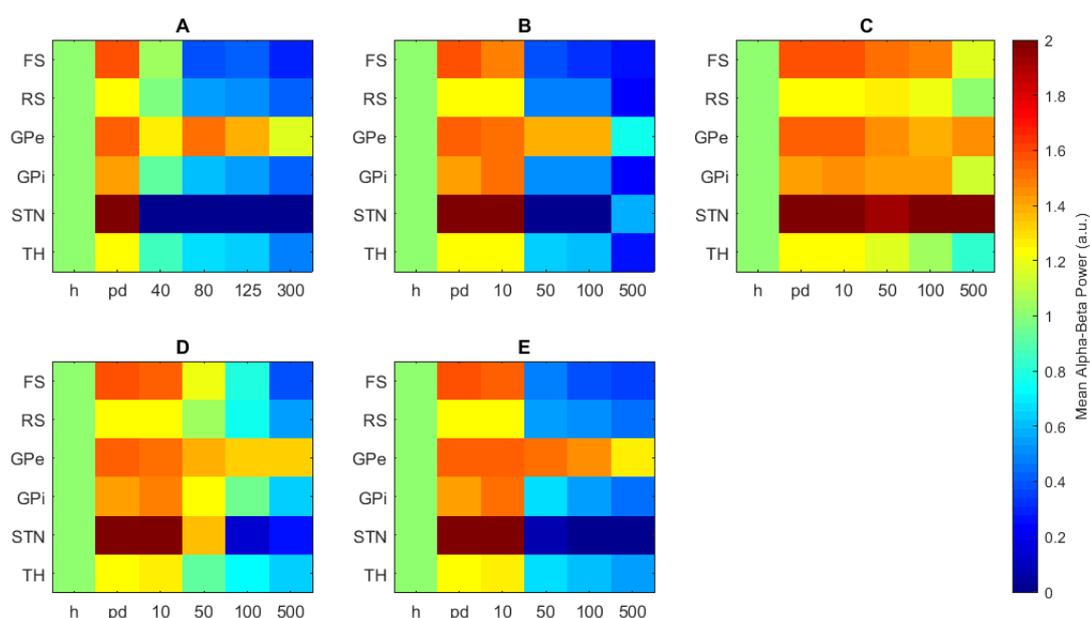
alcançou o mesmo patamar do caso saudável (**Figura 9C**). As demais formas de estimulação (de médias e altas frequências) não apresentaram diferença significativa ( $P > 0,05$ ) para o caso saudável nos seguintes cenários: frequência de estimulação maior que 80Hz (determinístico, **Figura 9A**); intensidade do ruído maior que  $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (ruído branco, **Figura 9B**); intensidade de ruído igual a  $500\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (ruído colorido de 40 a 80Hz, **Figura 9D**) e intensidade de ruído maior que  $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (ruído colorido de 80 a 300Hz, **Figura 9E**).



**Figura 9:** *Boxplots* da mediana da matriz de coerência em diferentes cenários de estimulação do STN. Os dados são mostrados para as condições: saudável (h), PD e PD com diferentes frequências de estimulação do DBS (no caso determinístico) ou intensidades do ruído de estimulação (nos casos de estimulação estocástica). Os cenários apresentados são os seguintes: (A) determinístico (valores do eixo x em Hz), (B) ruído branco, (C) ruído colorido de 4 a 20 Hz, (D) ruído colorido de 40 a 80Hz e (E) ruído colorido de 80 a 300 Hz (valores do eixo x em  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ).

Na **Figura 10**, encontra-se os mapas de cores que representam a potência na banda alfa-beta para os diferentes cenários de estimulação (valor mediano entre as 20 simulações de cada caso). É possível observar que a diminuição da potência na banda alfa-beta e o acoplamento entre os núcleos (**Figura 9** e **Figura 10**) acontecem conjuntamente (se o acoplamento diminui, a potência exagerada também cai), à exceção do núcleo GPe, no qual a potência da banda beta não diminuiu tanto

como nos demais núcleos. Assim como ocorreu para a métrica da coerência entre os núcleos, apenas no cenário de estimulação por ruído colorido de baixas frequências (4 a 20 Hz) a potência na banda alfa-beta não reduziu de forma consistente (**Figura 10C**), se aproximando do caso saudável apenas para o cenário de maior intensidade de ruído ( $500\mu\text{A}/\text{cm}^2$ )



**Figura 10:** Mapas de cores que ilustram a potência na banda alfa-beta para os diferentes núcleos em diferentes cenários de estimulação do STN. Os dados são mostrados para as condições: saudável (h), PD e PD com diferentes frequências de estimulação do DBS (no caso determinístico) ou intensidades do ruído de estimulação (nos casos de estimulação estocástica). Os cenários apresentados são os seguintes: (A) determinístico (valores do eixo x em Hz), (B) ruído branco, (C) ruído colorido de 4 a 20 Hz, (D) ruído colorido de 40 a 80 Hz e (E) ruído colorido de 80 a 300 Hz (valores do eixo x em  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ).

### 3.2.2.2. Avaliação da Frequência de Disparos dos Neurônios do STN

Na **Tabela 5**, encontram-se os valores da frequência média de disparos dos neurônios do STN para os diferentes cenários de estimulação com ruído. Ao observar os valores apresentados na referida Tabela, nota-se que a variabilidade da frequência de disparos é muito baixa tanto entre neurônios da mesma simulação quanto ao comparar a média da frequência de disparos e a variabilidade entre as diversas simulações. Nota-se que uma frequência de disparos elevada (maior que 100Hz) foi

determinante para que não fosse apresentada diferença significativa para o caso saudável na métrica mediana da matriz de coerência.

**Tabela 5:** Frequências de disparo dos neurônios do STN para estimulação com ruído.

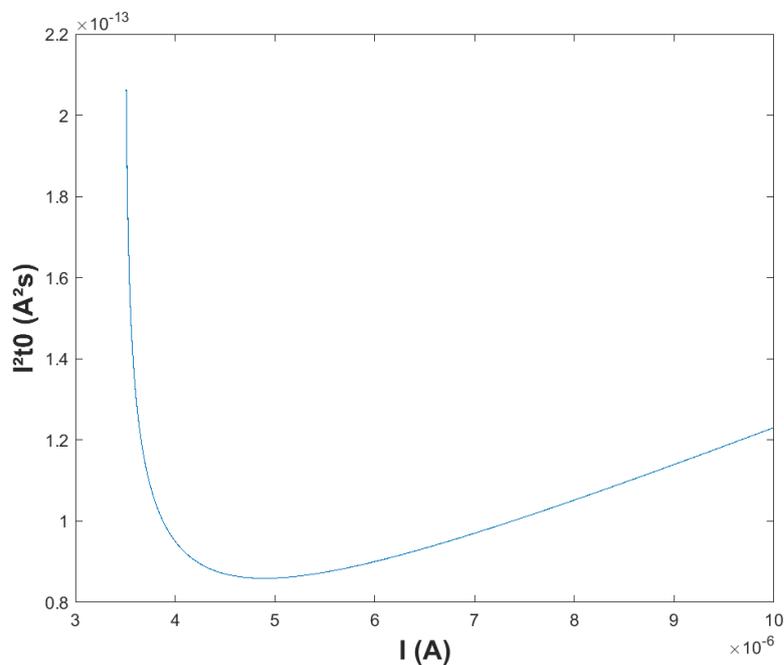
Tipo de Estimulação	Intensidade ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ )	Média (Hz)	Desvio Padrão (Hz)	Diferença Saudável
<b>Ruído Branco</b>	10	23,06 $\pm$ 0,28	1,69 $\pm$ 0,19	<b>SIM</b>
	50	135,86 $\pm$ 0,22	1,89 $\pm$ 0,21	<b>NÃO</b>
	100	195,21 $\pm$ 0,21	1,94 $\pm$ 0,16	<b>NÃO</b>
	500	807,67 $\pm$ 0,98	4,16 $\pm$ 0,48	<b>NÃO</b>
<b>Colorido (4-20Hz)</b>	10	17,53 $\pm$ 0,14	1,10 $\pm$ 0,09	<b>SIM</b>
	50	24,11 $\pm$ 0,16	1,16 $\pm$ 0,09	<b>SIM</b>
	100	43,05 $\pm$ 0,27	1,68 $\pm$ 0,18	<b>SIM</b>
	500	113,06 $\pm$ 0,35	1,09 $\pm$ 0,11	<b>SIM</b>
<b>Colorido (40-80Hz)</b>	10	18,93 $\pm$ 0,19	1,26 $\pm$ 0,17	<b>SIM</b>
	50	43,83 $\pm$ 0,24	2,19 $\pm$ 0,25	<b>SIM</b>
	100	56,61 $\pm$ 0,14	1,60 $\pm$ 0,15	<b>SIM</b>
	500	119,15 $\pm$ 0,25	1,36 $\pm$ 0,16	<b>NÃO</b>
<b>Colorido (80-300Hz)</b>	10	19,18 $\pm$ 0,22	1,29 $\pm$ 0,12	<b>SIM</b>
	50	96,53 $\pm$ 0,44	3,61 $\pm$ 0,74	<b>NÃO</b>
	100	128,61 $\pm$ 0,14	1,40 $\pm$ 0,23	<b>NÃO</b>
	500	201,52 $\pm$ 0,18	0,79 $\pm$ 0,11	<b>NÃO</b>

### 3.2.2.3. Avaliação do Valor RMS do Ruído de Estimulação

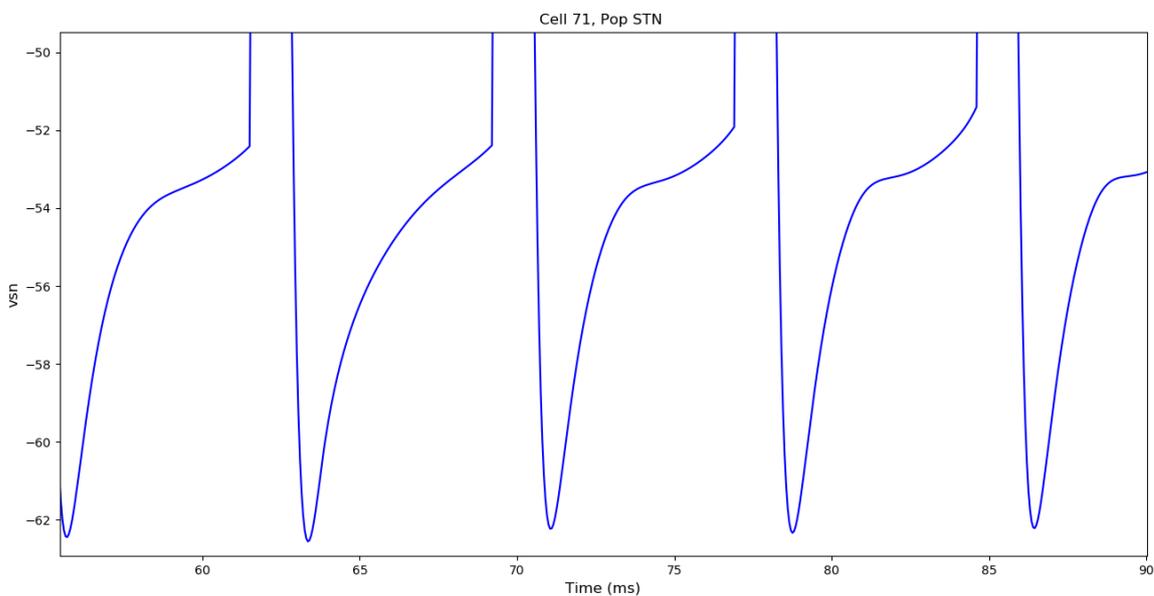
Para efeito de simplificação da notação, vamos omitir, nesta Seção, o fato das unidades serem distribuídas por  $\text{cm}^2$ , ficando essa informação subentendida.

De acordo com o que foi discutido na Seção 2.3.3, plotamos a equação de  $I^2t_0$  (expressão de  $t_0$  dada na equação (7)) em função de  $I$  na **Figura 11**, utilizando  $C_m = 1\mu\text{F}$  (conforme informado na Seção 2.1) e  $R_{\text{leak}} = 1/g_{\text{leak}}$ , com  $g_{\text{leak}} = 35\text{mS}$  (**Tabela A.4**). A fim de encontrar a variação de tensão  $v_0$  necessária para fazer o neurônio do STN disparar, plotamos, na **Figura 12**, o potencial de membrana do STN no caso parkinsoniano com a estimulação de 125Hz. Podemos observar que a diferença entre o valor mínimo e o valor de limiar é aproximadamente 10mV, portanto, esse foi o valor

adotado. Com isso, a partir da observação da **Figura 11**, temos que uma boa aproximação do formato de pulso ótimo teria amplitude de corrente igual a  $4,89\mu\text{A}$  e, aplicando a equação (7), duração de  $3,59\text{ms}$ .



**Figura 11:** Curva que ilustra a dependência entre a energia mínima do pulso de corrente em função da amplitude de corrente do pulso.



**Figura 12:** Curva que ilustra o comportamento do potencial de membrana de uma célula do núcleo STN.

Assim, foi possível montar, na **Tabela 6**, um quadro comparativo do valor eficaz das correntes de estimulação entre diferentes cenários de estimulações determinísticas e estocásticas por ruído colorido que foram bem-sucedidas na redução da coerência entre os núcleos, não apresentando diferença significativa de acoplamento entre os núcleos com o caso saudável. Os valores eficazes para o ruído colorido foram calculados a partir das Equações (3) e (4), com  $F_s = 1/\text{passo} = 1/0,05\text{ms} = 20\text{kHz}$  e as frequências de corte do filtro, bem como a intensidade do ruído foram variáveis conforme o tipo de estimulação. Já os valores eficazes da corrente determinística foram calculados a partir da Equação (5), com  $E = I^2t_0$  e  $f$  dependente da frequência de estimulação. Verificamos também que o valor de  $I$  igual a  $4,89\mu\text{A}$ , encontrado como estimativa da corrente mínima, não é suficiente para estimular a célula do STN na frequência desejada, porque a estimativa não leva em consideração que o STN recebe sinapses do córtex e o modelo de capacitor em paralelo com um resistor é uma simplificação. Assim, o  $I$  estimado através da simulação precisou ser mais elevado ( $9\mu\text{A}$ ) para que a frequência de disparo do STN fosse a esperada pela estimulação. No caso da estimulação de  $300\text{Hz}$ , possivelmente porque a frequência de estimulação era muito alta, a análise teórica descrita anteriormente não se aplicou e foi necessário fazer uma estimativa de modo iterativo:  $200\mu\text{A}$  e  $0,3\text{ms}$  de duração.

**Tabela 6:** Valores eficazes para diferentes cenários de corrente de estimulação tanto determinísticas como estocásticas.

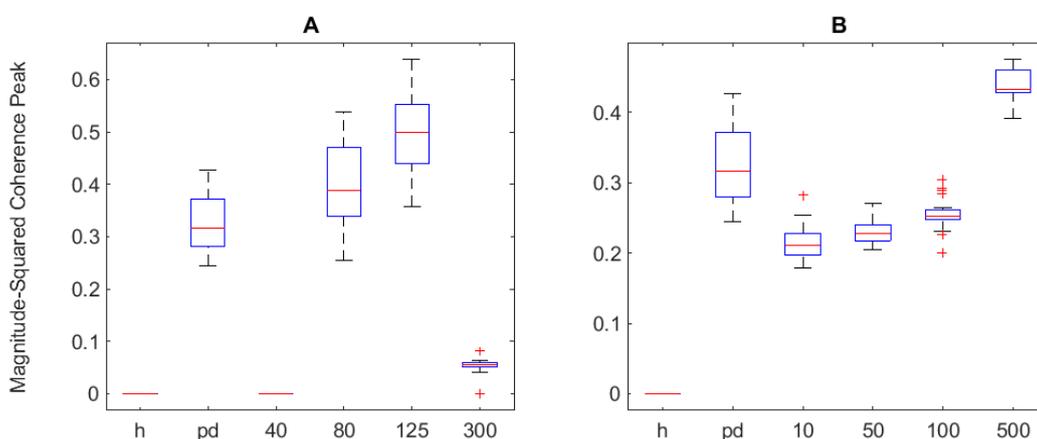
Tipo de Estimulação	Ieficaz ( $\mu\text{Arms}$ )
Determinística de $80\text{Hz}$	4,82
Determinística de $125\text{Hz}$	6,03
Determinística de $300\text{Hz}$	60,00
Ruído colorido na faixa de $40$ a $80\text{Hz}$ e intensidade de $500\mu\text{A}$	31,62
Ruído colorido na faixa de $80$ a $300\text{Hz}$ e intensidade de $50\mu\text{A}$	7,42
Ruído colorido na faixa de $80$ a $300\text{Hz}$ e intensidade de $100\mu\text{A}$	14,83
Ruído colorido na faixa de $80$ a $300\text{Hz}$ e intensidade de $500\mu\text{A}$	74,16

Pode-se observar na **Tabela 6** que o tipo de estimulação estocástica que teve o menor valor eficaz foi o ruído colorido na faixa de  $80$  a  $300\text{Hz}$  e intensidade de

50 $\mu$ A e que o seu valor de corrente eficaz (7,42 $\mu$ Arms) ficou na mesma ordem de grandeza do valor ótimo da estimulação determinística de 80Hz (4,82 $\mu$ Arms).

### 3.2.3. Avaliação do DBS Talâmico

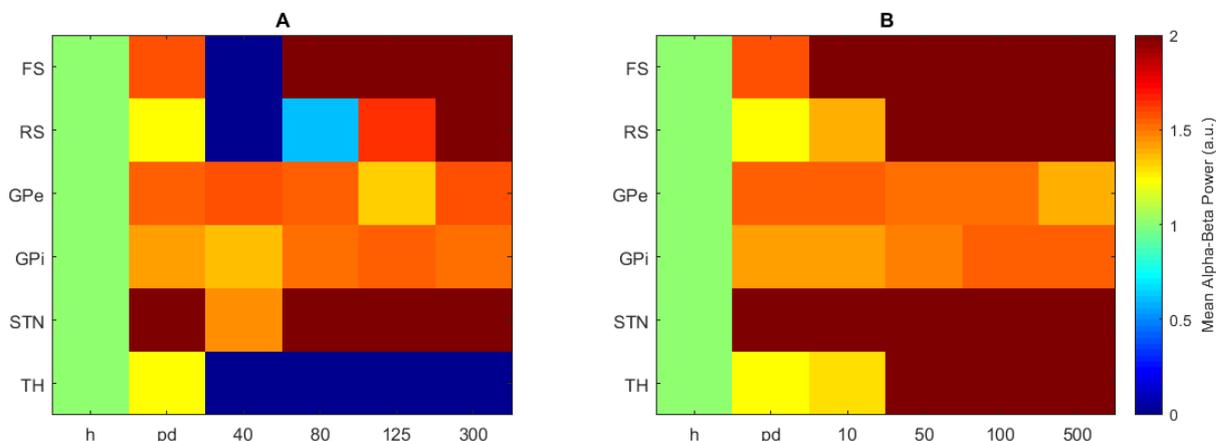
Na **Figura 13**, encontra-se o comportamento do acoplamento entre os núcleos nos dois cenários de estimulação avaliados, ou seja, no caso determinístico com diferentes frequências e ruído branco com diferentes intensidades. Observa-se que houve uma diminuição significativa do acoplamento entre os núcleos na frequência de 40Hz para o caso da estimulação determinística, não havendo diferença significativa para o caso saudável ( $P > 0,05$ ) e também houve redução significativa em relação ao caso parkinsoniano para a estimulação de 300Hz. Já na estimulação estocástica houve uma redução significativa para uma intensidade menor de ruído e um aumento monotônico do acoplamento conforme a intensidade do ruído aumentava.



**Figura 13:** *Boxplots* da mediana da matriz de coerência em diferentes cenários de estimulação do TH. Os dados são mostrados para as condições: saudável (h), PD e PD com diferentes frequências de estimulação do DBS (no caso determinístico) ou intensidades do ruído de estimulação (nos casos de estimulação por ruído branco). Os cenários apresentados são os seguintes: (A) determinístico (valores do eixo x em Hz) e (B) ruído branco (valores do eixo x em  $\mu$ A/cm<sup>2</sup>).

Na **Figura 14**, encontra-se os mapas de cores que representam a potência na banda alfa-beta para os diferentes cenários de estimulação do TH (valor mediano entre as 20 simulações de cada caso). Nota-se que, na estimulação determinística

(Figura 14A), houve redução da potência na banda alfa-beta no cenário da estimulação de 40Hz para uma boa parte dos núcleos enquanto na estimulação estocástica (Figura 14B) não houve diminuição da potência em nenhum cenário.



**Figura 14:** Mapas de cores que ilustram a potência na banda alfa-beta para os diferentes núcleos em diferentes cenários de estimulação do TH. Os dados são mostrados para as condições: saudável (h), PD e PD com diferentes frequências de estimulação do DBS (no caso determinístico) ou intensidades do ruído de estimulação (no caso de estimulação estocástica). Os cenários apresentados são os seguintes: (A) determinístico (valores do eixo x em Hz) e (B) ruído branco (valores do eixo x em  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ).

### 3.2.4. Consideração Sobre a Estatística dos Dados

O teste de KS rejeitou a hipótese nula que os dados apresentados na Seção 3.2 tivessem distribuição gaussiana para todas as métricas analisadas e todos os núcleos. Entretanto, não observamos uma quantidade elevada de *outliers* nos nossos dados: 3,57% e 15,47% dos dados tiveram apenas 1 *outlier* quando estimados pelos métodos *means* e *quartiles*, respectivamente, 8,14% tiveram 2 *outliers* (*quartiles*), 1,79% tiveram 3 *outliers* (*quartiles*) e apenas 0,6% tiveram 4 *outliers* (*quartiles*).

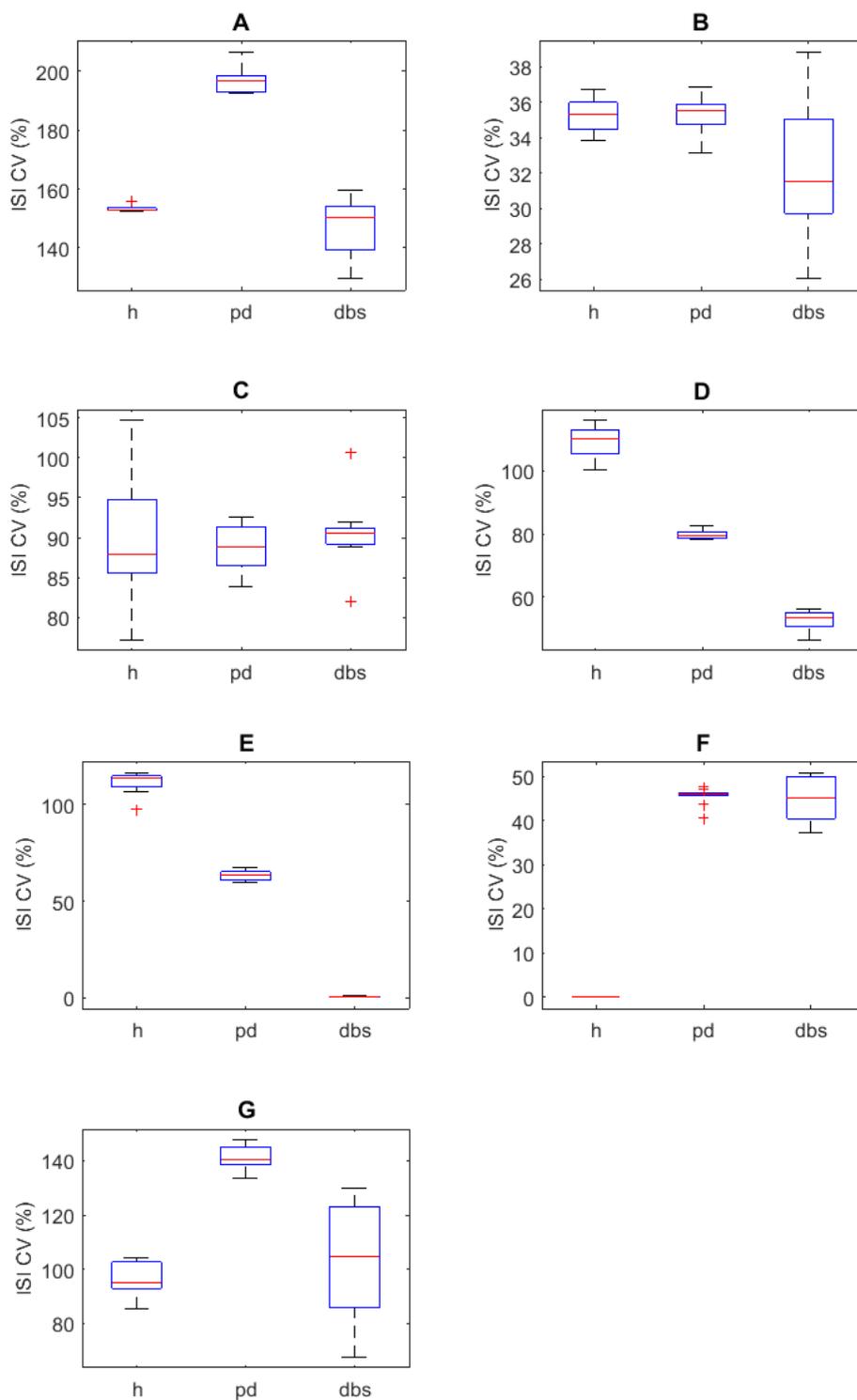
## 3.3. Avaliação do Modelo Parametrizado com Dados de um Primata

A Figura 15 ilustra o CV dos ISIs. A ANOVA não detectou diferença significativa apenas para o GPe ( $P > 0,05$ ). Não houve um padrão definido para a variabilidade nos núcleos, ou seja, em alguns núcleos, o caso saudável teve

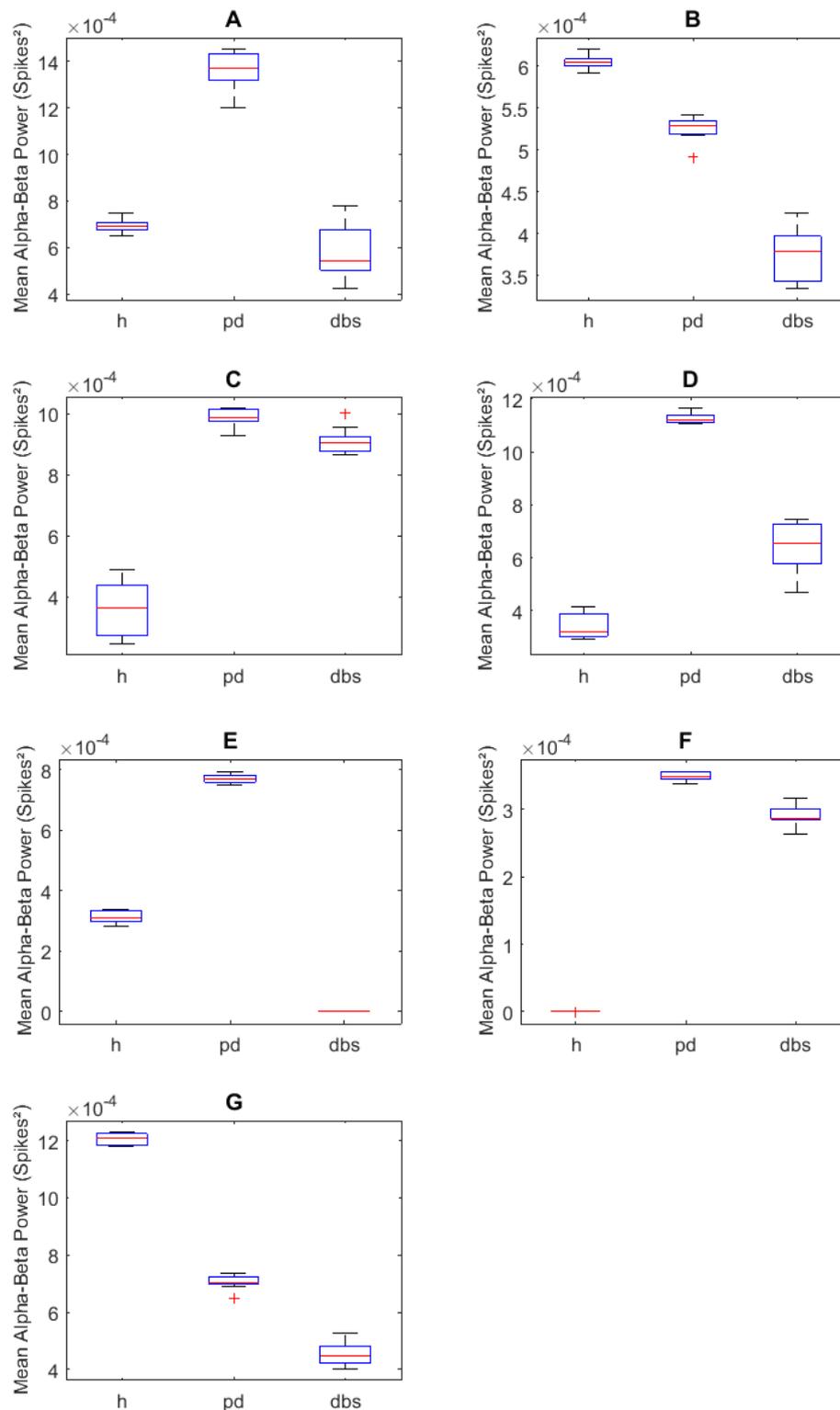
variabilidade significativamente maior que o caso PD (GPi e STN), em outros o caso PD teve maior variabilidade (iStr, FS e TH) e em outros não houve diferença significativa (RS e GPe). A tendência do DBS foi diminuir a variabilidade em relação ao caso PD, em alguns casos não havendo variação significativa (GPe e iStr.).

A **Figura 16** apresenta os dados da potência média absoluta dos trens de disparos dos neurônios de cada núcleo na banda de 7 a 35Hz. A ANOVA detectou diferença significativa para todos os núcleos analisados ( $P < 0,0001$ ). A potência nessa faixa foi significativamente maior na condição parkinsoniana em comparação com o caso saudável para os núcleos RS, GPe, GPi, STN e iStr ( $P < 0,0001$ ). A aplicação do DBS reduziu de modo significativo a potência em relação ao caso PD para todos os núcleos ( $P < 0,025$ ).

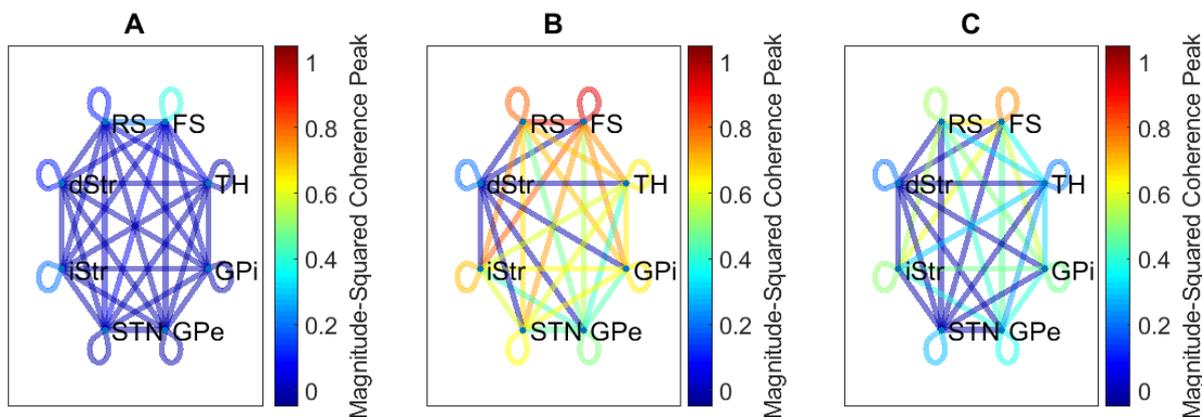
A **Figura 17** apresenta grafos que ilustram a coerência entre os núcleos nas condições saudável, parkinsoniana e parkinsoniana com aplicação de DBS determinístico de 125Hz. Pode-se notar uma forte sincronização no modelo parkinsoniano, e a aplicação do DBS fez com que o acoplamento fosse reduzido. Uma análise quantitativa está ilustrada na **Figura 18**, onde são apresentados *boxplots* que ilustram a mediana da matriz de coerência em diferentes cenários. A ANOVA detectou diferença significativa nos diferentes cenários ( $P < 0,0001$ ). O teste *post hoc* detectou diferença significativa entre todos os pares ( $P < 0,0001$ ) e confirma os resultados exibidos pelos grafos da **Figura 17**.



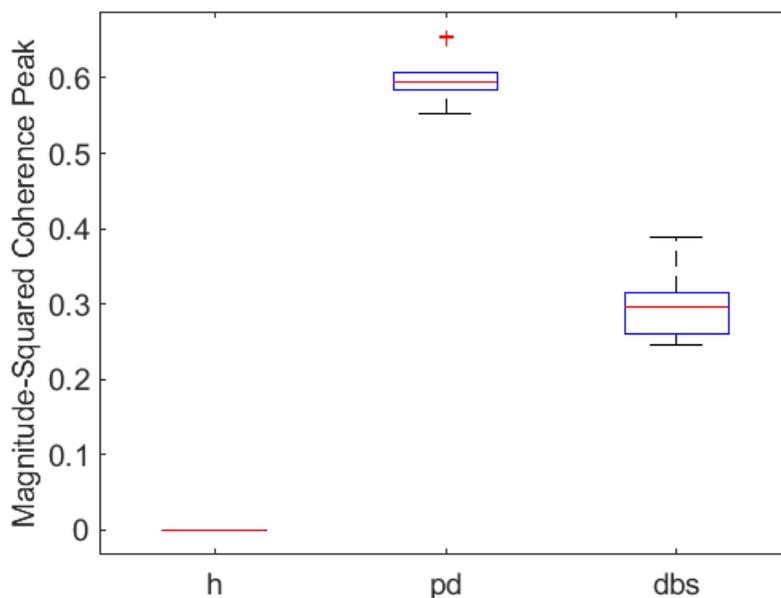
**Figura 15:** *Boxplots* dos CVs dos ISIs no cenário da estimulação determinística no modelo primata. (A) FS, (B) RS, (C) GPe, (D) GPi, (E) STN, (F) iStr e (G) TH. O núcleo dStr foi omitido, pois seus neurônios permaneceram praticamente inativos em todos os cenários. Os dados são mostrados para as condições: saudável (h), PD e PD com DBS determinístico de 125Hz.



**Figura 16:** *Boxplots* da potência média absoluta na banda de 7 a 35Hz no cenário da estimulação determinística no modelo primata. (A) FS, (B) RS, (C) GPe, (D) GPi, (E) STN, (F) iStr e (G) TH. O núcleo dStr foi omitido, pois seus neurônios permaneceram praticamente inativos em todos os cenários. Os dados são mostrados para as condições: saudável (h), PD e PD com DBS determinístico de 125Hz.



**Figura 17:** Grafos cujas arestas ilustram o pico da magnitude quadrática da função de coerência na faixa de 7 a 35Hz entre cada par de núcleo (entre neurônios do mesmo núcleo inclusive, ilustrados pelos *loops*) para o caso com estimulação determinística no modelo primata. (A) Caso saudável. (B) Caso parkinsoniano. (C) Caso parkinsoniano com aplicação do DBS determinístico de 125Hz.



**Figura 18:** *Boxplots* da mediana da matriz de coerência no cenário da estimulação determinística no modelo primata. Os dados são mostrados para as condições: saudável (h), PD e PD com DBS determinístico de 125Hz.

## 4. Discussão

A principal contribuição do presente trabalho foi ter feito um estudo computacional sobre a possibilidade de estimulação estocástica no STN, fornecendo subsídios para uma potencial terapia da PD por DBS estocástico, que não foi ainda testada experimentalmente. Os benefícios dessa nova forma de estimulação em relação à terapia clássica (determinística) são: simplicidade e capacidade de englobar uma faixa de frequências mais ampla (incluindo médias e altas frequências), que seriam benéficas para sintomas axiais (e.g., congelamento da marcha e instabilidade postural). Além disso, ela está numa faixa compatível com a estimulação determinística ( $< 10\mu\text{Arms}/\text{cm}^2$ ). Na Seção 4.2.2 é discutido com mais profundidade cada uma dessas vantagens mencionadas. Outra contribuição que o trabalho trouxe foi o primeiro estudo da estimulação talâmica aplicada no modelo de Kumaravelu et al. (2016), cujos resultados são discutidos na Seção 4.2.3.

O presente trabalho também trouxe novos resultados para a estimulação determinística, já estudada no modelo por Kumaravelu et al. (2016). Conforme dito na Seção 1.1, o trabalho de Kumaravelu et al. (2016) focou a análise apenas na métrica da densidade espectral de potência, sem explorar outras métricas, e só analisou o efeito dependente da potência nas bandas alfa e beta com a frequência de estimulação para o núcleo GPi, sem observar o que ocorre com os demais núcleos. Além disso, no presente estudo também foi feita uma validação semi-quantitativa do modelo de Kumaravelu et al. (2016), comparando-o com os dados experimentais de Kita e Kita (2011), a fim de mostrar sua plausibilidade fisiológica. Essa validação não foi realizada no trabalho original de Kumaravelu et al. (2016), pois ele fez apenas uma comparação visual dos resultados do modelo com as respostas experimentais.

Por fim, avaliamos o comportamento do modelo de Kumaravelu et al. (2016), parametrizado por Ranieri et al. (dados ainda não publicados), para dados de um animal primata não-humano (*Callithrix jacchus*). Uma parte dos resultados apresentados no presente trabalho não está contida no trabalho de Ranieri et al. (dados ainda não publicados) e serão úteis para futuros aprimoramentos desse novo modelo. A discussão desses resultados se encontra na Seção 4.3.

#### 4.1. Análise dos PSTHs

No contexto da engenharia, é muito comum utilizar o conceito de resposta ao impulso de um sistema (LATHI, 2005), conceito esse muito importante, pois é possível fornecer a saída de um sistema linear e invariante no tempo a qualquer entrada a partir da convolução da entrada pela resposta impulsiva do sistema. O experimento de Kita e Kita (2011), de certa forma, utilizou um conceito análogo, observando como a circuitaria dos núcleos da base se comporta com um estímulo cortical na forma de um “impulso” (pulso de curta duração).

O GPi funciona como a saída dos núcleos da base e supõe-se que cada fase do PSTH corresponderia à ativação de cada uma das vias. A excitação precoce, por exemplo, corresponderia à ativação da via hiperdireta, que se supõe inibir os atuais comandos motores concorrentes no tálamo. Já a inibição precoce corresponderia à ativação da via direta, que transmitiria o atual comando motor para o tálamo. E, por fim, a excitação tardia corresponderia à ativação da via indireta, encerrando o atual comando motor, e a pequena inibição tardia corresponderia a um retorno do tálamo ao seu estado de repouso (KITA; KITA, 2011; KUMARAVELU et al., 2016; NAMBU et al., 2002). Com o estado parkinsoniano, essas fases ficam comprometidas, ou seja, há supressão da fase de inibição precoce e um aumento exagerado da inibição tardia. Isso certamente compromete a dinâmica de transmissão do comando cortical que ocorria no caso saudável, pois a inibição precoce seria responsável por transmitir o comando motor do córtex para o TH. Já a inibição exagerada tardia certamente compromete os comandos motores futuros, embora os mecanismos ainda não sejam totalmente compreendidos (KITA; KITA, 2011; KUMARAVELU et al., 2016).

Diante do cenário apresentado e analisando os resultados obtidos na Seção 3.1, é importante entender, em primeiro lugar, que estamos analisando dados provenientes de um modelo computacional, logo, é inevitável que haja discrepâncias com os dados experimentais devido a algumas simplificações intrínsecas à modelagem. Além disso, os dados experimentais de Kita e Kita (2011) apresentam uma grande variabilidade, o que torna difícil uma comparação precisa entre os resultados simulados e os experimentais. Mesmo com essas ressalvas, o modelo se comportou bem, produzindo respostas que estão na mesma ordem de grandeza dos dados dos experimentos. Mas o ponto mais importante é que o modelo seguiu, em

linhas gerais, os mesmos comportamentos quando se compara as condições normal e parkinsoniana, com destaque para a supressão da inibição precoce e aumento da inibição tardia no GPi, que foram observados no modelo e no experimento descrito por Kita e Kita (2011). Portanto, segundo essa comparação semi-quantitativa, é possível dizer que o modelo tem plausibilidade fisiológica e comportamento dinâmico similar ao observado experimentalmente. É importante ressaltar que não foi a intenção desse trabalho re-parametrizar o modelo de Kumaravelu et al. (2016), mas apenas estudar se, de fato, ele tem plausibilidade fisiológica e, uma vez demonstrado que sim, avaliar seu funcionamento em cenários que não foram explorados anteriormente, caracterizando o efeito de diferentes formas de estimulação no modelo.

## **4.2. Avaliação dos Diferentes Tipos de Estimulações Aplicadas ao Modelo Computacional de Roedor**

### **4.2.1. Avaliação das Métricas no Cenário Clássico**

Como mencionado anteriormente, o trabalho de Kumaravelu et al. (2016) não havia explorado métricas de variabilidade temporal. No presente trabalho foi feito um estudo da métrica do CV dos ISIs dos neurônios e foi observado, de modo geral, uma maior variabilidade dos neurônios dos núcleos do modelo no caso saudável em comparação com o caso parkinsoniano (**Figura 4**). Entretanto, esse dado não encontra boa correspondência com dados experimentais, pois, para o núcleo STN, um estudo com ratos (PARK et al., 2015) mostrou que há maior CV dos ISIs dos neurônios no caso parkinsoniano, enquanto outro estudo feito em humanos (REMPLE et al., 2011), apontou que não há diferença significativa entre o caso saudável e o parkinsoniano para essa métrica. Uma das possíveis explicações é que no modelo utilizado no presente estudo, o número de neurônios que disparam em *burst* não aumentam no caso parkinsoniano em comparação com o caso saudável (**Figura 3**). No caso saudável, a ocorrência de *bursts* na atividade dos neurônios do STN faz com que o CV dos ISI seja maior e a parametrização adotada para o caso parkinsoniano pode estar tornando os disparos do STN mais regulares. No entanto, a frequência de disparos aumenta no caso parkinsoniano (**Figura 30.E** em comparação com a **Figura 26.E** do Apêndice B), o que é esperado experimentalmente (BERGMAN et al., 1994)

e reforça a validade do modelo em outro aspecto importante da excitabilidade do circuito neuronal representado. Apesar dos dados de CV dos ISIs serem escassos para os demais núcleos, é sabido que o número de neurônios disparando em *burst* deveria aumentar para os demais núcleos da base (KITA; KITA, 2011), bem como o número de neurônios disparando de forma regular diminuir no cenário parkinsoniano (RYU et al., 2011). Não obstante, os neurônios do GPi, que têm maior frequência de disparo no caso parkinsoniano, também possuem menor variabilidade de disparo, o que não deveria ocorrer segundo os dados experimentais.

Observamos também que a redução da potência espectral nas bandas alfa e beta com o aumento da frequência de estimulação do DBS foi geral, não ocorrendo apenas para o GPi (**Figura 5 e Figura 10A**). Esse comportamento é desejado para o modelo, pois é sabido que uma elevada potência nas bandas alfa (7-15Hz) e beta (15-35Hz) é um fenômeno altamente correlacionado com os sintomas da PD (NEUMANN et al., 2016). Essa redução observada está de acordo com estudos experimentais que reportaram que o DBS de alta frequência é efetivo na redução da potência na banda beta no córtex e nos núcleos da base (ABBASI et al., 2018; KÜHN et al., 2008; MCCONNELL et al., 2012), o que reforça a validade do modelo.

Com relação ao acoplamento entre os núcleos (**Figura 6 e Figura 7**), foi observado que a PD resultou em uma rede altamente sincronizada (elevada coerência entre quase todos os núcleos). Tal fato era esperado por estudos que apontam maior coerência entre os núcleos da base no caso parkinsoniano (MALLET et al., 2008). O DBS em altas frequências diminuiu de forma significativa a mediana da matriz de coerência, de forma que o comportamento da rede voltou ao patamar saudável, o que está de acordo com estudos experimentais reportados na literatura, tanto para o DBS (WANG et al., 2018) quanto para a estimulação medular (SANTANA et al., 2014).

Por fim, outra investigação feita que também não havia sido explorada foi com métricas da teoria da informação (SHANNON, 1948). Estudos apontam que uma excessiva sincronização na banda beta pode limitar a capacidade de neurônios dos núcleos da base codificarem informação, fazendo com que as diferentes vias que passam por esse circuito motor (vias do córtex pré-frontal, do córtex motor primário e do córtex motor suplementar) percam a sua independência e sejam comprometidas (BROWN, 2007). De fato, alguns estudos com roedores apontam que há menor codificação de informação no GPe na PD (CRUZ et al., 2009), e menor transferência

de informação no GPe e na SNr (substância negra porção reticular) na PD, que é reestabelecida pelo DBS (DORVAL; GRILL, 2014). Já um estudo com primatas indica que há maior informação mútua entre o GPe e o GPi na PD (DORVAL et al., 2015). De fato, o modelo que foi objeto do presente estudo apresentou menor entropia dos histogramas das CSIs entre os neurônios do GPe e do GPi para o caso parkinsoniano (**Figura 8A** e **Figura 8B**), o que aponta para uma maior dependência temporal entre os neurônios de cada núcleo. Contudo o DBS não restaurou a condição saudável, inclusive, piorando o comportamento do circuito. Tal fato se dá pela forte influência do STN sobre o GPi no modelo: 50% dos neurônios do GPi recebem sinapse excitatória do STN (**Tabela A.3**), cujos neurônios estão todos disparando de modo determinístico e síncrono, de acordo com a frequência de estimulação do DBS. Dessa forma, é muito provável que o sincronismo obtido no GPi seja fruto da limitação do modelo, pois o modelo de DBS intracelular adotado, que faz todos os neurônios serem ativados de modo síncrono, é uma simplificação do que ocorre na prática (DBS extracelular).

De fato, os mecanismos do DBS ainda são pouco compreendidos, sendo reportados tanto excitação quanto inibição dos neurônios do núcleo estimulado e também ativação antidrômica ou ortodrômica de neurônios de núcleos que fazem sinapses com o núcleo estimulado (CHIKEN; NAMBU, 2016; HASHIMOTO et al., 2003; PERLMUTTER; MINK, 2006). Assim, como o modelo adotado de DBS é uma simplificação do que ocorre na prática, seria improvável que o DBS no STN fizesse os neurônios do GPi dispararem de forma tão síncrona como foi observado no modelo. Uma possível boa referência para análises futuras nesse sentido seria o estudo de Fleming et al. (2020), pois é o primeiro estudo computacional utilizando o modelo de Kumaravelu et al. (2016) que propõe um modelo de DBS extracelular, mais parecido com o que é feito experimentalmente.

Em resumo, observou-se que a métrica de CV dos ISIs dos neurônios apresentou inconsistência com os resultados experimentais para a comparação saudável *versus* parkinsoniano e a métrica de entropia do histograma dos CSIs também teve inconsistência no cenário parkinsoniano com DBS em comparação com o cenário parkinsoniano (apesar de ter se comportado de acordo com os resultados experimentais na comparação saudável *versus* PD). Dessa forma, optamos por não utilizar essas métricas para analisar as novas formas de estimulação que foram estudadas: estimulação estocástica do STN e estimulação talâmica, pois os

resultados obtidos seriam influenciados por limitações do modelo e, dessa forma, não seria possível fazer previsões corretas dessas métricas em cenários experimentais ainda não explorados.

#### 4.2.2. DBS Estocástico no STN

Como mencionado anteriormente, a principal contribuição deste trabalho foi trazer à tona a possibilidade de usar uma estimulação estocástica como potencial terapia para a PD. Um estudo anterior também avaliou a estimulação estocástica nos moldes que nos propomos a fazer neste trabalho e seus potenciais efeitos benéficos (LIU et al., 2019), entretanto, ao contrário do presente estudo, a estimulação estocástica não apresentou semelhanças com a estimulação determinística, como neste estudo. No presente estudo, reportamos uma maior frequência de disparos no STN em casos que a estimulação foi bem-sucedida na redução da potência e acoplamento na banda alfa-beta, enquanto o estudo de Liu et al. (2019) apontou que a estimulação estocástica manteria a frequência de disparos baixa, na ordem de 15Hz. Além disso, a redução da potência na banda beta foi pouco evidente no estudo de Liu et al. (2019), sendo difícil detectar uma melhora para o GPi, por exemplo, pois não foi feita uma análise quantitativa, mas apenas uma análise gráfica. As discrepâncias podem se dar porque ele utilizou um modelo mais simplificado (SO et al., 2012) que o modelo de Kumaravelu et al. (2016), que não representa algumas características fisiológicas que o modelo de Kumaravelu et al. (2016) representa, como a maior frequência de disparo no STN e no GPi no caso parkinsoniano (CHIKEN; NAMBU, 2016; KITA; KITA, 2011; MALLETT et al., 2008), além de não representar núcleos como o córtex e o corpo estriado. Além disso, o trabalho de Liu et al. (2019) não fez uma análise do acoplamento entre os núcleos e, apesar de ter sido feita uma análise do valor RMS do ruído, não foram feitos os equacionamentos no sentido de encontrar o valor ótimo da estimulação determinística para realizar a comparação (como fizemos na Seção 2.3.3). Portanto, acreditamos que o presente estudo trouxe contribuições no sentido de esclarecer melhor os mecanismos e benefícios dessa nova forma de estimulação ainda não estudada experimentalmente.

Ao analisar as **Figura 9** e **Figura 10** observamos que a estimulação por ruído colorido na faixa de 4 a 20Hz não teve o efeito desejado de redução de potência e coerência na banda beta, o que é razoável, pois estudos reportam que o DBS

determinístico nessa faixa de frequências não é eficaz na melhora dos sintomas (HERRINGTON et al., 2016). Entretanto, quando foram utilizadas faixas de frequências que englobavam frequências mais altas (colorido de 80 a 300Hz e ruído branco), observou-se um efeito muito parecido com o DBS determinístico: redução da potência nas bandas alfa e beta, bem como do acoplamento entre os núcleos. A estimulação de 40 a 80Hz também foi efetiva na redução da potência e do acoplamento nessas bandas, mas apenas com intensidades de estimulação mais altas.

Ao fazer a análise da potência do ruído colorido usado nas diferentes situações, observamos que o sinal que se destacou em termos de menor potência necessária para atingir o efeito terapêutico de desacoplamento entre os núcleos foi o ruído colorido de 80 a 300Hz e intensidade de  $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$  (**Tabela 6**). O valor RMS desse sinal está em um nível compatível com o nível da estimulação determinística, estando, por exemplo, na mesma ordem de grandeza que as correntes aplicadas no GPe e no GPi ( $3\mu\text{A}/\text{cm}^2$ ) para representar fontes não modeladas do modelo (Seção 2.1). Além disso, também verificamos que estava em um valor próximo ao nível ótimo da estimulação determinística, fazendo com que não haja prejuízo no sentido de ser necessário aumentar a potência de estimulação ao migrar da estimulação determinística para a estocástica

O fenômeno da ressonância estocástica (MCDONNELL; ABBOTT, 2009) não foi observado em nossas simulações, mas houve sim um fenômeno de facilitação estocástica, pois o ruído foi benéfico como entrada ao modelo no sentido de redução da potência exagerada e acoplamento exagerado na banda alfa-beta. A característica mais relevante para que o DBS estocástico tivesse o efeito terapêutico foi a elevada frequência de disparo no STN, como mostra a **Tabela 5**, fazendo com que, nesse ponto, haja semelhanças com o DBS determinístico. De fato, uma frequência elevada de disparos no STN faz com que haja um desacoplamento entre a saída do STN com a entrada proveniente do córtex e supõe-se que esse desacoplamento interrompa o fluxo anormal de informação através da via hiperdireta (CTX  $\rightarrow$  STN  $\rightarrow$  GPi) e da via indireta (CTX  $\rightarrow$  iStr  $\rightarrow$  GPe  $\rightarrow$  STN  $\rightarrow$  GPi, CHIKEN; NAMBU, 2016).

O principal potencial benefício da estimulação estocástica é a sua simplicidade de ajuste quando comparada à estimulação determinística, pois essa última tem três parâmetros a serem ajustados (frequência, intensidade e a duração do

pulso (KOEGLSPERGER et al., 2019; VOLKMANN et al., 2006)), enquanto que, no caso do ruído, poderia se utilizar um ruído colorido de altas frequências (>80Hz) e ajustar apenas a intensidade. Essa simplicidade pode fazer toda a diferença para pacientes que adotam essa terapia, pois a programação pós-operativa dos dispositivos de DBS é considerada o mais importante fator para a boa resposta dos pacientes e uma estimulação ineficiente poderia fazer com que sejam necessárias mais visitas de acompanhamento e uma reduzida satisfação do paciente com o DBS (KOEGLSPERGER et al., 2019; WAGLE SHUKLA et al., 2017).

Estudos apontam que, dentre as três variáveis disponíveis para o ajuste no DBS determinístico (frequência, intensidade e duração de pulso), a principal, no sentido de ter mais influência sobre os efeitos terapêuticos do DBS, é a amplitude (MORO et al., 2002; RIZZONE et al., 2001) e ela também está disponível para ser ajustada na estimulação estocástica. Além disso, caso seja necessária uma potência menor para a estimulação ruidosa experimentalmente, é possível que os efeitos colaterais sejam reduzidos, pois eles são consequência de espalhamento da corrente de estimulação para núcleos encefálicos vizinhos (KOEGLSPERGER et al., 2019). Por fim, sabe-se também que estimulações de baixas frequências determinísticas (60-80Hz) são benéficas no sentido de reduzir problemas de marcha, postura e outros sintomas axiais, enquanto a estimulação de altas frequências (>100Hz) é mais benéfica para os sintomas apendiciais, como tremor e bradicinesia (BAIZABAL-CARVALLO; ALONSO-JUAREZ, 2016; SU et al., 2018). Como o ruído pode conter essas duas faixas de frequências, é possível que ele possa ser benéfico tanto para os sintomas axiais como para os sintomas apendiciais. Assim, diante de tantos possíveis benefícios e também diante do fato de um trabalho anterior já ter apontado potenciais efeitos benéficos (LIU et al., 2019), propomos que essa nova forma de estimulação seja testada experimentalmente, pois, até onde verificamos, ainda não há estudos que fizeram essa investigação.

#### **4.2.3. Estimulação Talâmica**

Com relação à estimulação talâmica determinística, chegamos à conclusão que a estimativa inicial de que ela seria equivalente à estimulação medular (Seção 2.3.1) não se verificou, pois a estimulação de alta frequência ou com ruído branco de intensidades mais altas não foi eficiente no sentido de reduzir a potência exagerada e

o acoplamento na banda beta (**Figura 14** e **Figura 15**), como ocorreu no estudo experimental de Santana et al. (2014), no qual estimulações medulares determinísticas de alta frequência foram benéficas na redução dos sintomas da PD. Contudo, houve redução tanto da potência quanto do acoplamento no caso da estimulação de baixa frequência (40Hz) determinística e também na estimulação por ruído branco de uma intensidade mais baixa. Essa última estimulação, como tem intensidade menor, também excitaria menos o TH e por isso se assemelharia mais à estimulação determinística de 40Hz. Os resultados foram bem distintos do que os obtidos na estimulação do STN, em que frequências mais altas eram mais benéficas, enquanto no TH foram obtidos melhores resultados com frequências mais baixas.

Poderíamos, ao analisar esses resultados, elaborar uma hipótese que os núcleos da coluna dorsal (núcleo grácil e núcleo cuneiforme), situados no limite entre a medula espinhal e o bulbo, na via dorsal-lemnisco medial (BEAR et al., 2016) podem funcionar como um “filtro” em frequência passa-baixas para o TH, mas ainda assim suficiente para dessincronizar a rede. Entretanto, talvez essa aproximação seja muito simplista, pois a via dorsal-lemnisco medial converge para o núcleo ventral posterior do tálamo e esse, por sua vez, se comunica principalmente com o córtex somatossensorial primário. Já no circuito envolvido na PD, o GPi faz comunicação principalmente com o núcleo ventrolateral do tálamo e esse, por sua vez, com o córtex motor (BEAR et al., 2016). Portanto, há diferentes estruturas que podem estar influenciando os bons resultados da estimulação medular e que possivelmente não estão bem representadas no modelo.

De fato, os mecanismos da estimulação medular ainda são pouco compreendidos e supõe-se que ela levaria a uma dessincronização cortical (CAI et al., 2020). Assim, para uma melhor compreensão dos mecanismos da estimulação medular, seria interessante a inclusão de mais núcleos no modelo: divisão do tálamo em um núcleo ventrolateral, que se comunica com o córtex motor, e em um núcleo ventral posterior, que faria comunicação com o córtex somatossensorial, e divisão do córtex em córtex motor, como saída principal da circuitaria dos núcleos da base, núcleos para representar os córtex parietal posterior, que recebe aferências do córtex somatossensorial, e o córtex pré-frontal, que faz ampla comunicação com o córtex parietal posterior e ambos estão relacionados com o planejamento motor e formam

uma importante fonte de eferências para a entrada da circuitaria dos núcleos da base (BEAR et al., 2016).

### 4.3. Avaliação do Modelo Parametrizado com Dados de um Primata

Assim como para o modelo roedor (Seção 3.2.1), houve, no geral, uma maior potência absoluta nas bandas alfa (7-15Hz) e beta (15-35Hz) para o caso parkinsoniano (**Figura 16**) e redução dessa potência exagerada com a aplicação do DBS, o que está de acordo com resultados experimentais (ABBASI et al., 2018; KÜHN et al., 2008; MCCONNELL et al., 2012).

A métrica anterior de potência na banda alfa-beta foi a única utilizada na parametrização do modelo, então seria conveniente para o modelo que houvesse também um maior acoplamento entre os núcleos como propriedade emergente. E foi exatamente isso que ocorreu: observou-se um acoplamento exagerado no caso parkinsoniano em relação ao caso saudável, com o DBS sendo efetivo na redução desse acoplamento, o que está de acordo com os resultados experimentais e também foi observado no modelo roedor. Tal fato é importante para o modelo, pois como é possível observar no trabalho de Sharott et al. (2005), a diferença entre os valores de coerência na faixa de 7-35Hz para os casos saudável e parkinsoniano é muito mais pronunciada do que a diferença de valores para a potência espectral na mesma faixa.

Entretanto, notamos que o modelo continuou não representando de acordo com os dados experimentais a métrica do CV dos ISIs dos neurônios. Assim como no exemplo do roedor, foi observada uma maior variabilidade no caso saudável que no caso parkinsoniano para nos núcleos GPi e STN. Com isso, propomos para um futuro aprimoramento do modelo que seja utilizada ou uma métrica de variabilidade temporal (como CV dos ISIs dos neurônios) ou uma métrica que capture o número de neurônios disparando em *burst*, como o *burst index* (razão do número de todos os disparos em *burst* pelo número de disparos de um neurônio), utilizando o método de detecção de *burst* proposto por (LEGENDY; SALCMAN, 1985). Assim, além de se utilizar a potência na banda alfa-beta poderia se utilizar, em futuros aprimoramentos do modelo, ou a variabilidade dos neurônios do STN e do GPi ou o *burst index* nesses núcleos

para avaliar o *fitness* do algoritmo evolutivo (no caso, para forçar que a variabilidade e o *burst index* sejam maiores no caso parkinsoniano em relação ao caso saudável).

## 5. Conclusão

Concluimos este trabalho atestando que os objetivos propostos foram cumpridos. Em primeiro lugar, foi implementado o modelo de Kumaravelu et al. (2016) em uma plataforma de *software* livre (Python), sendo validado tanto com base no modelo original em MATLAB (Apêndice B, Seção 9) como com base em dados experimentais. Depois disso, foram realizadas simulações computacionais com entradas determinísticas e aleatórias aplicadas à entrada do STN e do TH: chegamos à conclusão que a estimulação estocástica do STN se mostrou promissora e que o modelo necessitaria de mais aprimoramentos para o estudo da estimulação medular. Por fim, também avaliamos o modelo computacional parametrizado com base em dados de um modelo animal de primata com PD. Nesta última etapa, chegamos à conclusão de que, apesar de algumas discrepâncias, esse modelo se comportou de acordo com os dados experimentais.

## 6. Referências

ABBASI, O. et al. Unilateral deep brain stimulation suppresses alpha and beta oscillations in sensorimotor cortices. **NeuroImage**, v. 174, n. November 2017, p. 201–207, 2018.

AGID, Y. Parkinson's disease: pathophysiology. **The Lancet**, v. 337, n. 8753, p. 1321–1324, 1991.

AIDLEY, D. J. **The Physiology of Excitable Cells**. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.

AMABILE, G. et al. Parkinson disease: Electrophysiological (CNV) analysis related to pharmacological treatment. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 64, n. 6, p. 521–524, 1986.

AMJAD, A. M. et al. An extended difference of coherence test for comparing and combining several independent coherence estimates: theory and application to the study of motor units and physiological tremor. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 73, n. 1, p. 69–79, 1997.

BAIZABAL-CARVALLO, J. F.; ALONSO-JUAREZ, M. Low-frequency deep brain stimulation for movement disorders **Parkinsonism and Related Disorders**, 2016.

BEAR, M. F. et al. **Neuroscience: Exploring the Brain**. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.

BENDAT, J. S.; PIERSOL, A. G. **Random data: analysis and measurement procedures**. 4. ed. New York: Wiley, 2010.

BERGMAN, H. et al. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. **Journal of Neurophysiology**, v. 72, n. 2, p. 507–520, 1994.

BROWN, D. A. Muscarinic Acetylcholine Receptors (mAChRs) in the Nervous System: Some Functions and Mechanisms. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 41, n. 3, p. 340–346, 2010.

BROWN, P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 17, n. 6, p. 656–664, 2007.

- CAI, Y. et al. Spinal cord stimulation in Parkinson's disease: a review of the preclinical and clinical data and future prospects. **Bioelectronic Medicine**, v. 6, n. 1, p. 5, 2020.
- CALABRESI, P. et al. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. **Nature Neuroscience**, v. 17, n. 8, p. 1022–1030, 2014.
- CARNEVALE, N. T.; HINES, M. L. **The Neuron book**. New York: Cambridge University Press, 2006.
- CASTELLONE, P. et al. Cross-interval histogram analysis of neuronal activity on multi-electrode arrays. **Processing**, p. 301–304, 2003.
- CHIKEN, S.; NAMBU, A. Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? **Neuroscientist**, v. 22, n. 3, p. 313–322, 2016.
- CHRISTAKOS, C. N. et al. Tremor-related motor unit firing in Parkinson's disease: implications for tremor genesis. **The Journal of Physiology**, v. 587, n. Pt 20, p. 4811–27, 2009.
- CRUZ, A. V. et al. Effects of dopamine depletion on network entropy in the external globus pallidus. **Journal of Neurophysiology**, v. 102, n. 2, p. 1092–1102, 2009.
- DE NUNZIO, A. M. et al. Alternate trains of postural muscle vibration promote cyclic body displacement in standing parkinsonian patients. **Movement Disorders**, v. 23, n. 15, p. 2186–2193, 2008.
- DIETZ, V. et al. Correlation between tremor, voluntary contraction, and firing pattern of motor units in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 37, n. 8, p. 927–937, 1974.
- DORVAL, A. D. et al. Information in Pallidal Neurons Increases with Parkinsonian Severity. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 1, p. 139–148, 2015.
- DORVAL, A. D.; GRILL, W. M. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reestablishes neuronal information transmission in the 6-OHDA rat model of parkinsonism. **Journal of Neurophysiology**, v. 111, n. 10, p. 1949–1959, 2014.
- DURA-BERNAL, S. et al. NetPyNE: a Python package for NEURON to facilitate development and parallel simulation of biological neuronal networks. In: **25th Annual Computational Neuroscience Meeting**. Jeju Island: 2016. p.P105.
- DURA-BERNAL, S. et al. NetPyNE, a tool for data-driven multiscale modeling of brain

circuits. **eLife**, v. 8, p. 1–26, 2019.

ELIAS, L. A. et al. Perspectives on the modeling of the neuromusculoskeletal system to investigate the influence of neurodegenerative diseases on sensorimotor control.

**Research on Biomedical Engineering**, 2018.

FLEMING, J. E. et al. Simulation of Closed-Loop Deep Brain Stimulation Control Schemes for Suppression of Pathological Beta Oscillations in Parkinson's Disease.

**Frontiers in Neuroscience**, v. 14, n. March, p. 1–22, 2020.

FUENTES, R. et al. Spinal Cord Stimulation Restores Locomotion in Animal Models of Parkinson's Disease. **Science**, v. 323, n. March, p. 1578–1582, 2009.

GUIYEOM KANG; LOWERY, M. M. A model of pathological oscillations in the basal ganglia and deep brain stimulation in parkinson's disease. In: **2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**. IEEE, 2009. p.3909–3912.

HASHIMOTO, T. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. **Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 5, p. 1916–1923, 2003.

HERRINGTON, T. M. et al. Mechanisms of deep brain stimulation. **Journal of Neurophysiology**, v. 115, n. 1, p. 19–38, 2016.

HINES, M. L. et al. NEURON and Python. **Frontiers in Neuroinformatics**, v. 3, n. January, p. 1, 2009.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. **Journal of Physiology-London**, v. 117, n. 4, p. 500–544, 1952.

IKARASHI, Y. et al. Regulation of Dopamine D1 and D2 Receptors on Striatal Acetylcholine Release in Rats. **Brain Research Bulletin**, v. 43, n. 1, p. 107–115, 1997.

IZHIKEVICH, E. M. Simple model of spiking neurons. **IEEE Transactions on Neural Networks**, v. 14, n. 6, p. 1569–1572, 2003.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 368–376, 2008.

JOHNSON, D. E. et al. **Basic Electric Circuit Analysis**. 4. ed. New Jersey: Prentice Hall, 1990.

- KANDEL, E. R. et al. **Principles of neural science**. 5. ed. New York: McGraw-Hill, 2013.
- KAY, S. M. **Intuitive Probability and Random Processes Using MATLAB**. New York: Springer, 2006.
- KITA, H.; KITA, T. Cortical stimulation evokes abnormal responses in the dopamine-depleted rat basal ganglia. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 28, p. 10311–10322, 2011.
- KOEGLSPERGER, T. et al. Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. May, p. 1–20, 2019.
- KÜHN, A. A. et al. High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Suppresses Oscillatory  $\beta$  Activity in Patients with Parkinson's Disease in Parallel with Improvement in Motor Performance. v. 28, n. 24, p. 6165–6173, 2008.
- KUMARAVELU, K. et al. A biophysical model of the cortex-basal ganglia-thalamus network in the 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson's disease. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 40, n. 2, p. 207–229, 2016.
- LATHI, B. P. **Linear Systems and Signals**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2005.
- LEGENDY, C. R.; SALCMAN, M. Bursts and recurrences of bursts in the spike trains of spontaneously active striate cortex neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 53, n. 4, p. 926–939, 1985.
- LIU, C. et al. Noise-Induced Improvement of the Parkinsonian State: A Computational Study. **IEEE Transactions on Cybernetics**, v. 49, n. 10, p. 3655–3664, 2019.
- LUTZ, M. **Learning Python**. 5. ed. Sebastopol: O'Reilly Media, 2013.
- MAGALHAES, F. H.; KOHN, A. F. Vibratory noise to the fingertip enhances balance improvement associated with light touch. **Experimental Brain Research**, v. 209, n. 1, p. 139–151, 2011.
- MALLET, N. Cortical Inputs and GABA Interneurons Imbalance Projection Neurons in the Striatum of Parkinsonian Rats. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 14, p. 3875–3884, 2006.

MALLET, N. et al. Parkinsonian beta oscillations in the external globus pallidus and their relationship with subthalamic nucleus activity. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 52, p. 14245–14258, 2008.

MCAULEY, J. H. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. **Brain**, v. 123, n. 8, p. 1545–1567, 2000.

MCCARTHY, M. M. et al. Striatal origin of the pathologic beta oscillations in Parkinson's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 28, p. 11620–11625, 2011.

MCCONNELL, G. C. et al. Effective deep brain stimulation suppresses low-frequency network oscillations in the basal ganglia by regularizing neural firing patterns. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 45, p. 15657–15668, 2012.

MCDONNELL, M. D.; ABBOTT, D. What Is Stochastic Resonance? Definitions, Misconceptions, Debates, and Its Relevance to Biology. **PLoS Computational Biology**, v. 5, n. 5, p. e1000348, 2009.

MCDONNELL, M. D.; WARD, L. M. The benefits of noise in neural systems: bridging theory and experiment. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 12, n. 7, p. 415–425, 2011.

MENDEZ-BALBUENA, I. et al. Improved Sensorimotor Performance via Stochastic Resonance. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 36, p. 12612–12618, 2012.

MIGUELEZ, C. et al. Altered pallido-pallidal synaptic transmission leads to aberrant firing of globus pallidus neurons in a rat model of Parkinson's disease. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 22, p. 5861–5875, 2012.

MORO, E. et al. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. 2002.

MOSS, F. Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application. **Clinical Neurophysiology**, v. 115, n. 2, p. 267–281, 2004.

MÜLLER, E. J.; ROBINSON, P. A. Quantitative theory of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the suppression of pathological rhythms in Parkinson's disease. **PLOS Computational Biology**, v. 14, n. 5, p. e1006217, 2018.

NAMBU, A. et al. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal 'hyperdirect' pathway. **Neuroscience Research**, v. 43, n. 2, p. 111–117, 2002.

NEUMANN, W. J. et al. Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 31, n. 11, p. 1748–1751, 2016.

PARK, S. E. et al. Characteristics of the neuronal firing patterns in the subthalamic nucleus with graded dopaminergic cell loss in the nigrostriatal pathway. **Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS**, v. 2015- Novem, p. 2510–2513, 2015.

PAVLIDES, A. et al. Computational Models Describing Possible Mechanisms for Generation of Excessive Beta Oscillations in Parkinson's Disease. **PLOS Computational Biology**, v. 11, n. 12, p. e1004609, 2015.

PERLMUTTER, J. S.; MINK, J. W. Deep Brain Stimulation. **Annual Review of Neuroscience**, v. 29, n. 1, p. 229–257, 2006.

QUIAN QUIROGA, R.; PANZERI, S. Extracting information from neuronal populations: information theory and decoding approaches. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 3, p. 173–185, 2009.

REMPLE, M. S. et al. Subthalamic nucleus neuronal firing rate increases with Parkinson's disease progression. **Movement Disorders**, v. 26, n. 9, p. 1657–1662, 2011.

RIZZONE, M. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. p. 215–219, 2001.

ROCHA, M. S. G. et al. Discinesias induzidas por levodopa em 176 pacientes com doença de Parkinson. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 53, n. 4, p. 737–742, 1995.

ROSENBERG, J. et al. The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 53, n. 1, p. 1–31, 1989.

RYU, S. B. et al. A quantitative comparison of basal ganglia neuronal activities of normal and Parkinson's disease model rats. **Neuroscience Letters**, v. 505, n. 2, p. 113–118, 2011.

SAMOUDI, G. et al. Effects of stochastic vestibular galvanic stimulation and LDOPA on balance and motor symptoms in patients with Parkinson's disease. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 3, p. 474–480, 2015.

- SANTANA, M. B. et al. Spinal cord stimulation alleviates motor deficits in a primate model of parkinson disease. **Neuron**, v. 84, n. 4, p. 716–722, 2014.
- SHANNON, C. E. A Mathematical Theory of Communication. **Bell System Technical Journal**, v. 27, n. 4, p. 623–656, 1948.
- SHAROTT, A. et al. Dopamine depletion increases the power and coherence of  $\beta$ -oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. **European Journal of Neuroscience**, v. 21, n. 5, p. 1413–1422, 2005.
- SO, R. Q. et al. Relative contributions of local cell and passing fiber activation and silencing to changes in thalamic fidelity during deep brain stimulation and lesioning: a computational modeling study. **Journal of Computational Neuroscience**, v. 32, n. 3, p. 499–519, 2012.
- SU, D. et al. Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson’s disease: a meta-analysis of controlled trials. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 14456, 2018.
- TIMME, N. M.; LAPISH, C. A tutorial for information theory in neuroscience. **eNeuro**, v. 5, n. 3, 2018.
- TOLEDO, D. R. et al. Improved proprioceptive function by application of subsensory electrical noise: Effects of aging and task-demand. **Neuroscience**, n. July, 2017.
- TRENADO, C. et al. Broad-band Gaussian noise is most effective in improving motor performance and is most pleasant. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, n. February, p. 22, 2014a.
- TRENADO, C. et al. Suppression of Enhanced Physiological Tremor via Stochastic Noise: Initial Observations. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. e112782, 2014b.
- VAILLANCOURT, D. E. et al. Visual control of isometric force in Parkinson’s disease. **Neuropsychologia**, v. 39, n. 13, p. 1410–1418, 2001.
- VAN DEN EEDEN, S. K. Incidence of Parkinson’s Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. **American Journal of Epidemiology**, v. 157, n. 11, p. 1015–1022, 2003.
- VOLKMANN, J. et al. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson’s disease. **Movement Disorders**, v. 21, n. S14, p. S284–S289, 2006.

WAGLE SHUKLA, A. et al. DBS Programming: An Evolving Approach for Patients with Parkinson's Disease. **Parkinson's Disease**, v. 2017, p. 1–11, 2017.

WANG, D. D. et al. Pallidal deep-brain stimulation disrupts pallidal beta oscillations and coherence with primary motor cortex in Parkinson's disease. **Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 19, p. 4556–4568, 2018.

WORLEY, K. C. et al. The common marmoset genome provides insight into primate biology and evolution. **Nature Genetics**, v. 46, n. 8, p. 850–857, 2014.

## 7. Anexo – Produções no Período

### Evaluation of Frequency-Dependent Effects of Deep Brain Stimulation in a Cortex-Basal Ganglia-Thalamus Network Model of Parkinson's Disease\*

Marcelo R. Romano, *Student Member, IEEE*, Renan C. Muioli, and Leonardo A. Elias

**Abstract**—Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease whose motor symptoms are accompanied by an exaggerated power in the alpha-beta (7-35Hz) band and an increased synchronization of neurons encompassing the cortex-basal ganglia-thalamus network. Currently, deep brain stimulation (DBS) is used as an effective therapy for reducing the excessive power and synchrony observed in brain circuits, thereby ameliorating the PD symptoms. In the present study, we used a biologically plausible computational model of cortex-basal ganglia-thalamus network, which represents both healthy and PD conditions, to systematically investigate the effects of DBS frequency on the model outputs. DBS was applied to the subthalamic nucleus (STN) at different stimulation frequencies (40Hz to 300Hz). Spike train variability and spectral power in the 7-35Hz band were measured from the several nuclei represented in the model. In addition, the magnitude squared coherence between the nuclei was assessed. An increased DBS frequency tended to produce interspike intervals (ISIs) with higher variability as compared to PD condition. Also, DBS significantly reduced the alpha-beta power for almost all brain nuclei. The median of the magnitude-squared coherence matrix (which is a metric of global network synchronization) decreased significantly with the increase of DBS frequency.

**Clinical Relevance**—Our results provide further evidence on the frequency-dependent effects of DBS on the responses of the cortex-basal ganglia-thalamus neuronal network. Since DBS is currently a therapeutic approach used to relieve PD motor symptoms, the basic knowledge provided here can be useful to predict clinical outcomes, for instance the decreased synchronization of the network when DBS is applied to the STN.

#### I. INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative chronic disease caused by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra [1]. The main clinical features of PD patients are tremor at rest, rigidity, bradykinesia, akinesia, and postural instability [2]. It is well known that neurons in the basal ganglia exhibit an exaggerated power in the alpha (7-15Hz) and beta (15-35Hz) bands, which is highly correlated with the motor symptoms of the disease [3]. Also, there is experimental evidence that PD increased the synchronization between the neurons encompassing different brain nuclei [4].

\*M. R. Romano holds a master's scholarship from FAPESP (Sao Paulo State Research Foundation; proc. #2018/11075-5). R. C. Muioli is funded by a Royal Society Newton Advanced Fellowship (NAF/R2/180773). L. A. Elias is funded by CNPq (Brazilian NSF; grant #312442/2017-3).

M. R. Romano and L. A. Elias are with the Neural Engineering Research Laboratory, Department of Biomedical Engineering, School of Electrical and Computer Engineering, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil 13083-852 (phone: +55 19 3521-3756; email: marcelorromano@gmail.com).

Therapies based on the use of deep brain stimulation (DBS) have shown that the motor symptoms of PD are significantly reduced with the application of DBS, with limited collateral effects [5]. In addition to the behavioral impact of DBS, the study by Wang et al. [6] showed that DBS decreases the coherence (a spectral measure of synchronization) between the globus pallidus and the motor cortex. Also, high-frequency (>100Hz) DBS is effective in decreasing the beta-band oscillations in the subthalamic nucleus (STN) [7].

Computer simulation is an alternative approach to investigate the effects of DBS on the behavior of a brain network model. Several computational models have been proposed to represent the neuronal circuits involved in the generation of motor oscillations in both healthy and PD conditions [8, 9, 10]. The model by Kumaravelu et al. [8] is the state of the art for the representation of a motor circuit encompassing the cortex, basal ganglia, and thalamus. This model has a biophysically based representation of brain neurons, as well as the synaptic connectivity between brain areas related to the emergence of parkinsonian brain oscillations. Additionally, the model by Kumaravelu et al. was validated with respect to experimental results previously reported in the literature [11]. The referred model was used to investigate the frequency-dependent effects of DBS on the outputs of the network. However, the paper focused on the responses of globus pallidus pars interna (GPi), with only modest investigations of the responses from the other nuclei represented in the model. Additionally, they did not evaluate the synchronization between the nuclei, which is strikingly modified in PD [6].

In this vein, the present study is aimed at extending the analysis of frequency-dependent effects of DBS on the dynamics of the network model by Kumaravelu et al. [1]. We hypothesize that the increased brain oscillations in the alpha-beta range will be observed in all nuclei of the model in the PD condition, and that DBS will be effective in reducing these oscillations. As a second hypothesis, we expect to observe a highly synchronized network in PD condition, which will be also reverted by the application of high-frequency DBS.

R. C. Muioli is with the Graduate Program in Bioinformatics, Digital Metropolis Institute, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil 59078-970 (phone: +55 84 98162-0111; email: renan.muioli@imd.ufrn.br).

L. A. Elias is with the Center for Biomedical Engineering, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil 13083-881 (email: leonardo.elias@ceb.unicamp.br).

978-1-7281-1990-8/20/\$31.00 ©2020 IEEE

3638

Authorized licensed use limited to: University of New South Wales. Downloaded on September 20, 2020 at 01:31:47 UTC from IEEE Xplore. Restrictions apply.

**Figura 19:** Artigo publicado nos anais do congresso EMBC 2020 do IEEE. DOI: 10.1109/EMBC44109.2020.9176570.

## 8. Apêndice A – Equações do Modelo de Kumaravelu et al. (2016)

Os valores apresentados nessa seção estão em mV para as tensões,  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  para as correntes e  $\text{mS}/\text{cm}^2$  para as condutâncias.

### 8.1. Modelo dos Neurônios do TH

$$C_m \frac{dV_{Th}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_t - I_{gith} - I_{appth} \quad ()$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(V_{Th}) - h}{\tau_h(V_{Th})} \quad (\text{A.1})$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_\infty(V_{Th}) - r}{\tau_r(V_{Th})} \quad (\text{A.2})$$

**Tabela A.1:** Equações do modelo de neurônio do TH.

Corrente	Equação	Variáveis	Parâmetros
$I_l$	$g_l * (V_{Th} - E_l)$		$g_l = 0,05$ $E_l = -70$
$I_{Na}$	$g_{Na} * m_\infty^3(V_{Th}) * h * (V_{Th} - E_{Na})$	$m_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{Th}+37)}{7}}}$ $a_h = 0,128 * e^{\frac{-(V_{Th}+46)}{18}}$ $\tau_h = \frac{1}{a_h(V_{Th}) + b_h(V_{Th})}$	$h_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{Th}+41)}{4}}}$ $b_h = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{Th}+23)}{5}}}$ $g_{Na} = 3$ $E_{Na} = 50$
$I_K$	$g_K * (0,75 * (1 - h))^4 * (V_{Th} - E_K)$	Mesmo h que em $I_{Na}$	$g_K = 5$ $E_K = -75$
$I_t$	$g_t * p_\infty^2(V_{Th}) * r * (V_{Th} - E_t)$	$p_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{Th}+60)}{6,2}}}$	$r_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{Th}+84)}{4}}}$ $\tau_r = 0,15 * \left(28 + e^{\frac{-(V_{Th}+25)}{10,5}}\right)$ $g_t = 5$ $E_t = 0$
$I_{gith}$	$g_{gith} * (V_{Th} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{t - t_d}{\tau} * e^{-\frac{t-t_d}{\tau}}$	$g_{gith} = 0.112$ $E_{syn} = -85$ $\bar{g}_{syn} = 0,3/e$ $\tau = 5$ $t_d = 5$ $1 \text{ GPI} \rightarrow 1 \text{ Th}$ $(i \rightarrow i)$
$I_{appth}$	1,2		

## 8.2. Modelo dos Neurônios do GPe

$$C_m \frac{dV_{GPe}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_t - I_{Ca} - I_{ahp} - I_{snge,ampa} - I_{snge,nmda} - I_{gege} - I_{strgpe} + I_{appgpe} \quad (A.3)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{0,1 * (n_{\infty}(V_{GPe}) - n)}{\tau_n(V_{GPe})} \quad (A.4)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{0,05 * (h_{\infty}(V_{GPe}) - h)}{\tau_h(V_{GPe})} \quad (A.5)$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{\infty}(V_{GPe}) - r}{\tau_r(V_{GPe})} \quad (A.6)$$

$$\frac{dCA}{dt} = 10^{-4} * (-I_{Ca} - I_t - 15 * CA) \quad (A.7)$$

**Tabela A.2:** Equações do modelo de neurônio do GPe.

Corrente	Equações	Variáveis	Parâmetros
$I_l$	$g_l * (V_{GPe} - E_l)$		$g_l = 0,1$ $E_l = -65$
$I_{Na}$	$g_{Na} * m_{\infty}^3(V_{GPe}) * h * (V_{GPe} - E_{Na})$	$m_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{GPe}+37)}{10}}}$	$g_{Na} = 120$ $E_{Na} = 55$
$I_K$	$g_K * n^4 * (V_{GPe} - E_K)$	$\tau_n = 0,05 + \frac{0,27}{1 + e^{\frac{(V_{GPe}+40)}{12}}}$	$g_K = 30$ $E_K = -80$
$I_t$	$g_t * a_{\infty}^3(V_{GPe}) * r * (V_{GPe} - E_t)$	$a_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{GPe}+57)}{2}}}$	$g_t = 0,5$ $E_t = 120$
			$\tau_r = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{GPe}+70)}{2}}}$ $\tau_r = 30$
$I_{Ca}$	$g_{Ca} * s_{\infty}^2(V_{GPe}) * (V_{GPe} - E_{Ca})$	$s_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{GPe}+35)}{2}}}$	$g_{Ca} = 0,15$ $E_{Ca} = 120$
$I_{ahp}$	$g_{ahp} * (V_{GPe} - E_k) * \left(\frac{CA}{CA + 10}\right)$		$g_{ahp} = 10$ $E_{ahp} = -80$
$I_{snge,ampa}$	$g_{snge,ampa} * (V_{GPe} - E_{syn}) * S$	$t_p = t_d + \frac{\tau_d * \tau_r}{\tau_d - \tau_r} * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}$ $f = \frac{1}{-e^{-\frac{t_p-t_d}{\tau_r}} + e^{-\frac{t_p-t_d}{\tau_d}}}$ $S = \bar{g}_{syn} * f * \left(e^{-\frac{t-t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t-t_d}{\tau_r}}\right)$	$g_{snge,ampa} \sim U(0,0,3)$ $E_{syn} = 0$ $\bar{g}_{syn} = 0,43$ $\tau_r = 0,4$ $\tau_d = 2,5$ $t_d = 2$ $2 STN \rightarrow 1 GPe$ $(\{i-1, i\} \rightarrow i), i \sim C_{10,2}$
$I_{gege}$	$g_{gege} * (V_{GPe} - E_{syn}) * S$	$S = \bar{g}_{syn} * \frac{t - t_d}{\tau} e^{-\frac{t-t_d}{\tau}}$	$g_{gege} \sim U(0,1) \rightarrow PD$ $g_{gege} \sim U(0,0,25) \rightarrow h$ $E_{syn} = -85$ $\bar{g}_{syn} = 0,3/e$ $\tau = 5$ $t_d = 1$ $2 GPe \rightarrow 1 GPe$ $(\{i-2, i+1\} \rightarrow i)$
$I_{strgpe}$	$g_{strgpe} * (V_{GPe} - E_{syn}) * S$	$S = \bar{g}_{syn} * \frac{t - t_d}{\tau} e^{-\frac{t-t_d}{\tau}}$	$g_{strgpe} = 0,5$ $E_{syn} = -85$ $\bar{g}_{syn} = 0,3/e$ $\tau = 5$ $t_d = 5$ $10 Str \rightarrow 1 GPe$
$I_{appgpe}$	$3 - 2 * cortstim * (\sim PD)$		

### 8.3. Modelo dos Neurônios do GPI

$$C_m \frac{dV_{GPI}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_t - I_{Ca} - I_{ahp} - I_{sngi} - I_{gegi} - I_{strgpi} + I_{appgpi} \quad (\text{A.8})$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{0,1 * (n_{\infty}(V_{GPI}) - n)}{\tau_n(V_{GPI})} \quad (\text{A.9})$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{0,05 * (h_{\infty}(V_{GPI}) - h)}{\tau_h(V_{GPI})} \quad (\text{A.10})$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_{\infty}(V_{GPI}) - r}{\tau_r(V_{GPI})} \quad (\text{A.11})$$

$$\frac{dCA}{dt} = 10^{-4} * (-I_{Ca} - I_t - 15 * CA) \quad (\text{A.12})$$

Tabela A.3: Equações do modelo de neurônio do GPi.

Corrente	Equação	Variáveis	Parâmetros
$I_l$	$g_l * (V_{GPi} - E_l)$		$g_l = 0,1$ $E_l = -65$
$I_{Na}$	$g_{Na} * m_{\infty}^3(V_{GPi}) * h * (V_{GPi} - E_{Na})$	$m_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{GPi}+37)}{10}}}$	$h_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{GPi}+58)}{12}}}$ $\tau_h = 0,05 + \frac{0,27}{1 + e^{\frac{(V_{GPi}+40)}{12}}}$
$I_K$	$g_K * n^4 * (V_{GPi} - E_K)$	$n_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{GPi}+50)}{14}}}$	$\tau_n = 0,05 + \frac{0,27}{1 + e^{\frac{(V_{GPi}+40)}{12}}}$ $g_K = 30$ $E_K = -80$
$I_t$	$g_t * a_{\infty}^3(V_{GPi}) * r * (V_{GPi} - E_t)$	$a_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{GPi}+57)}{2}}}$	$r_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{GPi}+70)}{2}}}$ $\tau_r = 30$ $g_t = 0,5$ $E_t = 120$
$I_{Ca}$	$g_{Ca} * s_{\infty}^2(V_{GPi}) * (V_{GPi} - E_{Ca})$	$s_{\infty} = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{GPi}+35)}{2}}}$	$g_{Ca} = 0,15$ $E_{Ca} = 120$
$I_{ahp}$	$g_{ahp} * (V_{GPi} - E_k) * \left(\frac{CA}{CA + 10}\right)$		$g_{ahp} = 10$ $E_{ahp} = -80$
$I_{sngi}$	$g_{sngi} * (V_{GPi} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{t - t_d}{\tau} e^{-\frac{t-t_d}{\tau}}$	$g_{sngi} = 0,15$ $E_{syn} = 0$ $\overline{g_{syn}} = 0,43/e$ $\tau = 5$ $t_d = 1,5$ $2 STN \rightarrow 1 GPi$ $(\{i - 1, i\} \rightarrow i), i \sim C_{10,5}$
$I_{gegi}$	$g_{gegi} * (V_{GPi} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{t - t_d}{\tau} e^{-\frac{t-t_d}{\tau}}$	$g_{gegi} = 0,5$ $E_{syn} = -85$ $\overline{g_{syn}} = 0,3/e$ $\tau = 5$ $t_d = 3$ $2 GPe \rightarrow 1 GPi$ $(\{i - 2, i + 1\} \rightarrow i)$
$I_{strgpi}$	$g_{strgpi} * (V_{GPi} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{t - t_d}{\tau} e^{-\frac{t-t_d}{\tau}}$	$g_{strgpe} = 0,5$ $E_{syn} = -85$ $\overline{g_{syn}} = 0,3/e$ $\tau = 5$ $t_d = 4$ $10 Str \rightarrow 1 GPi$
$I_{appgpi}$	3		

## 8.4. Modelo dos Neurônios do STN

$$C_m \frac{dV_{STN}}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_a - I_L - I_t - I_{CaK} - I_l - I_{gesn} - I_{cosn,ampa} - I_{cosn,nmda} + I_{dbs} \quad (A.13)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V_{STN}) - n}{\tau_n(V_{STN})} \quad (A.14)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(V_{STN}) - h}{\tau_h(V_{GPI})} \quad (A.15)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty(V_{STN}) - m}{\tau_m(V_{STN})} \quad (A.16)$$

$$\frac{da}{dt} = \frac{a_\infty(V_{STN}) - a}{\tau_a(V_{STN})} \quad (A.17)$$

$$\frac{db}{dt} = \frac{b_\infty(V_{STN}) - b}{\tau_b(V_{STN})} \quad (A.18)$$

$$\frac{dc}{dt} = \frac{c_\infty(V_{STN}) - c}{\tau_c(V_{STN})} \quad (A.19)$$

$$\frac{dd1}{dt} = \frac{d1_\infty(V_{STN}) - d1}{\tau_{d1}(V_{STN})} \quad (A.20)$$

$$\frac{dd2}{dt} = \frac{d2_\infty(V_{STN}) - d2}{\tau_{d2}(V_{STN})} \quad (A.21)$$

$$\frac{dp}{dt} = \frac{p_\infty(V_{STN}) - p}{\tau_p(V_{STN})} \quad (A.22)$$

$$\frac{dq}{dt} = \frac{q_\infty(V_{STN}) - q}{\tau_q(V_{STN})} \quad (A.23)$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{r_\infty(V_{STN}) - r}{\tau_r(V_{STN})} \quad (A.24)$$

$$\frac{dCa_i}{dt} = -5,18 * 10^{-6} * (I_L + I_t) - (2 * 10^{-3} * Ca_i) \quad (A.25)$$

**Tabela A.4:** Equações do modelo de neurônio do STN.

Corrente	Equação	Variáveis	Parâmetros
$I_i$	$g_i * (V_{STN} - E_i)$		$g_i = 0,35$ $E_i = -60$
$I_{Na}$	$g_{Na} * m^3 * h * (V_{STN} - E_{Na})$	$m_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{STN}+40)}{8}}}$ $h_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{STN}+45,5)}{6,4}}}$	$\tau_m = 0,2 + \frac{3}{1 + e^{\frac{(V_{STN}+53)}{0,7}}}$ $\tau_h = \frac{24,5}{e^{\frac{(V_{STN}+50)}{15}} + e^{\frac{-(V_{STN}+50)}{16}}}$ $g_{Na} = 49$ $E_{Na} = 60$
$I_K$	$g_K * n^4 * (V_{STN} - E_K)$	$n_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{STN}+41)}{14}}}$	$\tau_n = \frac{11}{e^{\frac{(V_{STN}+40)}{40}} + e^{\frac{-(V_{STN}+50)}{50}}}$ $g_K = 57$ $E_K = -90$
$I_t$	$g_t * p^2 * q * (V_{STN} - E_{Ca})$	$q_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{STN}+85)}{5,8}}}$ $p_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{STN}+56)}{6,7}}}$ $\tau_p = 5 + \frac{0,33}{e^{\frac{(V_{STN}+27)}{10}} + e^{\frac{-(V_{STN}+102)}{15}}}$	$\tau_q = \frac{400}{e^{\frac{(V_{STN}+50)}{15}} + e^{\frac{-(V_{STN}+50)}{16}}}$ $g_t = 5$ $E_{Ca} = 12,84 * \log \frac{[Ca]_o}{[Ca]_i}$ $[Ca]_o = 2000$ $[Ca]_i = 0,005$
$I_{CaK}$	$g_{CaK} * r^2 * (V_{STN} - E_K)$	$r_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{STN}-0,17)}{0,08}}}$	$\tau_r = 2$ $g_{Ca} = 1$ $E_K = -90$
$I_a$	$g_a * a^2 * b * (V_{STN} - E_K)$	$a_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{STN}+45)}{14,7}}}$ $b_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{STN}+90)}{7,5}}}$	$\tau_a = 1 + \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{STN}+40)}{0,5}}}$ $\tau_b = \frac{200}{e^{\frac{(V_{STN}+60)}{30}} + e^{\frac{-(V_{STN}+40)}{10}}}$ $g_a = 5$ $E_K = -90$
$I_L$	$g_L * c^2 * d1 * d2 * (V_{STN} - E_{Ca})$	$d2_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{STN}-0,1)}{0,02}}}$ $d1_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{(V_{STN}+60)}{7,5}}}$ $\tau_{d1} = 400 + \frac{500}{e^{\frac{(V_{STN}+40)}{15}} + e^{\frac{-(V_{STN}+20)}{20}}}$ $c_\infty = \frac{1}{1 + e^{\frac{-(V_{STN}+30,6)}{5}}}$ $\tau_c = 45 + \frac{10}{e^{\frac{(V_{STN}+27)}{20}} + e^{\frac{-(V_{STN}+50)}{15}}}$	$\tau_{d2} = 130$ $g_L = 15$ $E_{Ca} = 12,84 * \log \frac{[Ca]_o}{[Ca]_i}$ $[Ca]_o = 2000$ $[Ca]_i = 0,005$
$I_{gesn}$	$g_{gesn} * (V_{STN} - E_{syn}) * S$	$t_p = t_d + \frac{\tau_d * \tau_r}{\tau_d - \tau_r} * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}$ $f = \frac{1}{-e^{-\frac{t_p-t_d}{\tau_r}} + e^{-\frac{t_p-t_d}{\tau_d}}}$ $S = \frac{1}{g_{syn} * f * \left( e^{-\frac{t-t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t-t_d}{\tau_r}} \right)}$	$g_{gesn} = 0,5$ $E_{syn} = -85$ $g_{syn} = 0,3$ $\tau_r = 0,4$ $\tau_d = 7,7$ $t_d = 4$ $2 GPe \rightarrow 1 STN$ $(\{i, i + 1\} \rightarrow i)$

$I_{cosn,ampa}$	$g_{cosn,ampa} * (V_{STN} - E_{syn}) * S$	$t_p = t_d + \frac{\tau_d * \tau_r}{\tau_d - \tau_r} * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}$ $f = \frac{1}{-e^{-\frac{t_p - t_d}{\tau_r}} + e^{-\frac{t_p - t_d}{\tau_d}}}$ $S = \overline{g_{syn}} * f * \left( e^{-\frac{t - t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t - t_d}{\tau_r}} \right)$	$g_{cosn,ampa} \sim U(0, 0,3)$ $E_{syn} = 0$ $\overline{g_{syn}} = 0,43$ $\tau_r = 0,5$ $\tau_d = 2,49$ $t_d = 5,9$ $2 CTX \rightarrow 1 STN$ $(\{i, i + 1\} \rightarrow i)$
$I_{cosn,nmda}$	$g_{cosn,nmda} * (V_{STN} - E_{syn}) * S$	$t_p = t_d + \frac{\tau_d * \tau_r}{\tau_d - \tau_r} * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}$ $f = \frac{1}{-e^{-\frac{t_p - t_d}{\tau_r}} + e^{-\frac{t_p - t_d}{\tau_d}}}$ $S = \overline{g_{syn}} * f * \left( e^{-\frac{t - t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t - t_d}{\tau_r}} \right)$	$g_{cosn,nmda} \sim U(0, 0,003)$ $E_{syn} = 0$ $\overline{g_{syn}} = 0,43$ $\tau_r = 2$ $\tau_d = 90$ $t_d = 5,9$ $2 CTX \rightarrow 1 STN$ $(\{i, i + 1\} \rightarrow i)$

---

## 8.5. Modelo dos Neurônios do Str

$$C_m \frac{dV_{Str}}{dt} = -I_l - I_K - I_{Na} - I_m - I_{gaba} - I_{costr} \quad (A.26)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V_{Str}) * (1 - m) - \beta_m(V_{Str}) * m \quad (A.27)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V_{Str}) * (1 - h) - \beta_h(V_{Str}) * h \quad (A.28)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_{Str}) * (1 - n) - \beta_n(V_{Str}) * n \quad (A.29)$$

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_p(V_{Str}) * (1 - p) - \beta_p(V_{Str}) * p \quad (A.30)$$

Tabela A.5: Equações do modelo de neurônio do Str.

Corrente	Equação	Variáveis	Parâmetros
$I_l$	$g_l * (V_{Str} - E_l)$		$g_l = 0,1$ $E_l = -67$
$I_{Na}$	$g_{Na} * m^3 * h * (V_{Str} - E_{Na})$	$\alpha_m = \frac{0,32 * (54 + V_{Str})}{1 - e^{-\frac{(V_{Str}+54)}{4}}}$ $\beta_m = \frac{0,28 * (27 + V_{Str})}{-1 + e^{\frac{(V_{Str}+27)}{5}}}$ $\alpha_h = 0,128 * e^{-\frac{(V_{Str}+50)}{18}}$ $\beta_h = \frac{4}{1 + e^{-\frac{(V_{Str}+27)}{5}}}$	$g_{Na} = 100$ $E_{Na} = 50$
$I_K$	$g_K * n^4 * (V_{Str} - E_K)$	$\alpha_n = \frac{0,032 * (52 + V_{Str})}{1 - e^{-\frac{(V_{Str}+52)}{5}}}$ $\beta_n = 0,5 * e^{-\frac{(V_{Str}+57)}{40}}$	$g_K = 80$ $E_K = -100$
$I_m$	$g_m * p * (V_{Str} - E_m)$	$\alpha_p = \frac{3,209 * 10^{-4} * (30 + V_{Str})}{1 - e^{-\frac{(V_{Str}+30)}{9}}}$ $\beta_p = \frac{-3,209 * 10^{-4} * (30 + V_{Str})}{1 - e^{-\frac{(V_{Str}+30)}{9}}}$	$g_m = 2,6 - 1,1 * pd$ $E_m = -100$
$I_{gaba}$	$g_{gaba} * (V_{Str} - E_{syn}) * S$	$t_p = t_d + \frac{\tau_d * \tau_r}{\tau_d - \tau_r} * \ln \frac{\tau_d}{\tau_r}$ $f = \frac{1}{-e^{-\frac{t_p - t_d}{\tau_r}} + e^{-\frac{t_p - t_d}{\tau_d}}}$ $S = \overline{g_{syn}} * f * \left( e^{-\frac{t - t_d}{\tau_d}} - e^{-\frac{t - t_d}{\tau_r}} \right)$	$g_{gaba} = 0,1/4$ (iStr) $g_{gaba} = 0,1/3$ (dStr) $E_{syn} = -80$ $\overline{g_{syn}} = 0,5$ $\tau_r = 0,1$ $\tau_d = 13$ $t_d = 0$ 4 Str (aleatórias) → 1 Str (iStr) 3 Str (aleatórias) → 1 Str (dStr)
$I_{costr}$	$g_{costr} * (V_{Str} - E_{syn}) * S$	$S = \overline{g_{syn}} * \frac{t - t_d}{\tau} e^{-\frac{t - t_d}{\tau}}$	$g_{costr} = 0,07 - 0,044 * pd$ (dStr) $g_{costr} = 0,07$ (iStr) $E_{syn} = 0$ $\overline{g_{syn}} = 0,43/e$ $\tau = 5$ $t_d = 5,1$ 1 CTX → 1 Str (i → i)

## 8.6. Modelo dos Neurônios do RS

$$\frac{dV_{rs}}{dt} = 0,04V_{rs}^2 + 5 * V_{rs} + 140 - u_{rs} - I_{ie} - I_{thco} \quad (A.31)$$

$$\frac{du_{rs}}{dt} = a_{rs} * ((b_{rs} * V_{rs}) - u_{rs}) \quad (A.32)$$

se  $V_{rs} \geq 30mV$ , então

$$V_{rs} = c_{rs} \text{ e } u_{rs} = u_{rs} + d_{rs} \quad (A.33)$$

**Tabela A.6:** Parâmetros do modelo de neurônio do RS.

Parâmetro	Valor
$a_{rs}$	0,02
$b_{rs}$	0,2
$c_{rs}$	-65
$d_{rs}$	8

**Tabela A.7:** Equações do modelo de sinapse do neurônio do RS

Corrente	Equação	Variáveis	Parâmetros
$I_{ie}$	$g_{ie} * (V_{rs} - E_{syn}) * S$	$S = \overline{g_{syn}} * \frac{t - t_d}{\tau} e^{-\frac{t-t_d}{\tau}}$	$g_{ie} = 0,2$ $E_{syn} = -85$ $\overline{g_{syn}} = 0,43/e$ $\tau = 5$ $t_d = 1$ 4 FSI (aleatórias) → 1 RS
$I_{thco}$	$g_{thco} * (V_{rs} - E_{syn}) * S$	$S = \overline{g_{syn}} * \frac{t - t_d}{\tau} e^{-\frac{t-t_d}{\tau}}$	$g_{thco} = 0,15$ $E_{syn} = 0$ $\overline{g_{syn}} = 0,43/e$ $\tau = 5$ $t_d = 5,6$ 1 Th → 1 RS (i → i)

## 8.7. Modelo dos Neurônios do RS

$$\frac{dV_{f_{si}}}{dt} = 0,04V_{f_{si}}^2 + 5 * V_{f_{si}} + 140 - u_{f_{si}} - I_{ei} \quad (\text{A.34})$$

$$\frac{du_{f_{si}}}{dt} = a_{f_{si}} * \left( (b_{f_{si}} * V_{f_{si}}) - u_{f_{si}} \right) \quad (\text{A.35})$$

se  $V_{f_{si}} \geq 30mV$ , então

$$V_{f_{si}} = c_{f_{si}} \text{ e } u_{f_{si}} = u_{f_{si}} + d_{f_{si}} \quad (\text{A.36})$$

**Tabela A.8:** Parâmetros do modelo de neurônio do RS.

Parâmetro	Valor
$a_{f_{si}}$	0,1
$b_{f_{si}}$	0,2
$c_{f_{si}}$	-65
$d_{f_{si}}$	2

**Tabela A.9:** Equações do modelo de sinapse do neurônio do RS

Corrente	Equação	Variáveis	Parâmetros
$I_{ei}$	$g_{ei} * (V_{f_{si}} - E_{syn}) * S$	$S = \frac{t - t_d}{\tau} e^{-\frac{t - t_d}{\tau}}$	$g_{ie} = 0,1$ $E_{syn} = 0$ $\bar{g}_{syn} = 0,43/e$ $\tau = 5$ $t_d = 1$ 4 RS (aleatórias) → 1 FSI

## 9. Apêndice B – Comparação dos Modelos: Python *versus* Matlab

### 9.1. Métodos

#### 9.1.1. Protocolo de Simulações

As simulações realizadas foram no sentido de mostrar que o modelo desenvolvido em Python e o de Kumaravelu et al. (2016) são equivalentes em termos de comportamentos dinâmicos e nas propriedades de disparos dos neurônios dos diferentes núcleos. Estas simulações foram feitas em três etapas: i) a comparação gráfica da PSD; ii) a comparação gráfica dos ISIs, com resolução de 10ms; e iii) uma comparação quantitativa entre os modelos, usando *boxplots* da área total da PSD, da área do PSD na banda alfa (7-15Hz), da área do PSD na banda beta (15-35Hz) e da frequência média de disparos dos neurônios de cada núcleo. Estas análises foram feitas para o caso saudável, parkinsoniano e com DBS a 130 Hz. Foi escolhida essa frequência, pois, conforme relatado na literatura, frequências acima de 100 Hz aplicadas no STN já causariam uma redução significativa nas oscilações da banda beta e, conseqüentemente, dos sintomas da PD (BROWN, 2007).

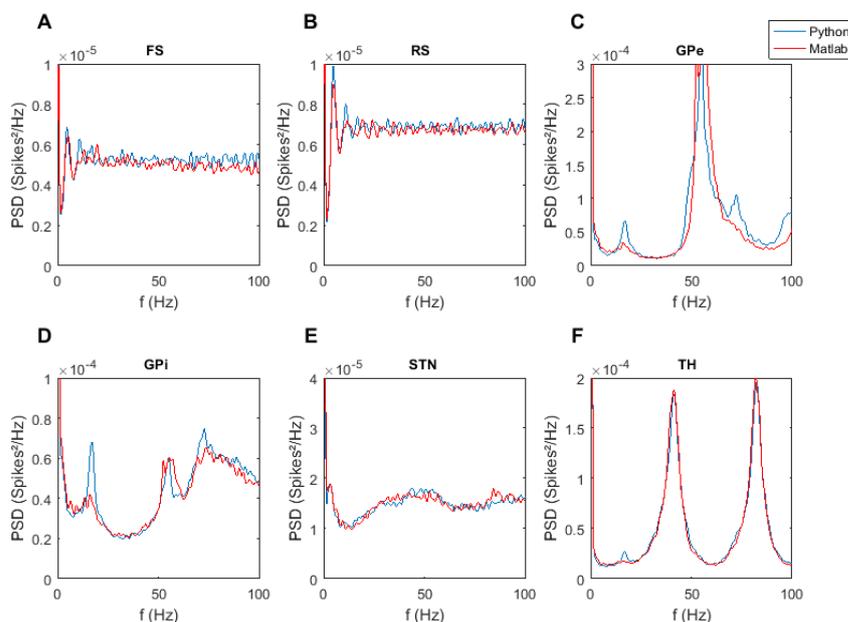
#### 9.1.2. Análise dos Dados

Para cada simulação foi tomada a PSD média dos 10 neurônios de cada núcleo. No total foram feitas 10 simulações de 10s para cada caso (saudável, parkinsoniano e DBS-130), assim, tomou-se a PSD média das 10 simulações das PSDs médias de cada núcleo. Para estimação das PSDs individuais foi utilizado o método de Welch (BENDAT; PIERSOL, 2010) em que foram utilizadas 10 janelas (do tipo Hamming) do sinal, sem sobreposição, com frequência de amostragem igual a 100kHz e número de pontos da transformada rápida de Fourier igual ao número de pontos de cada janela, ou seja, a resolução espectral resultante foi de 1Hz.

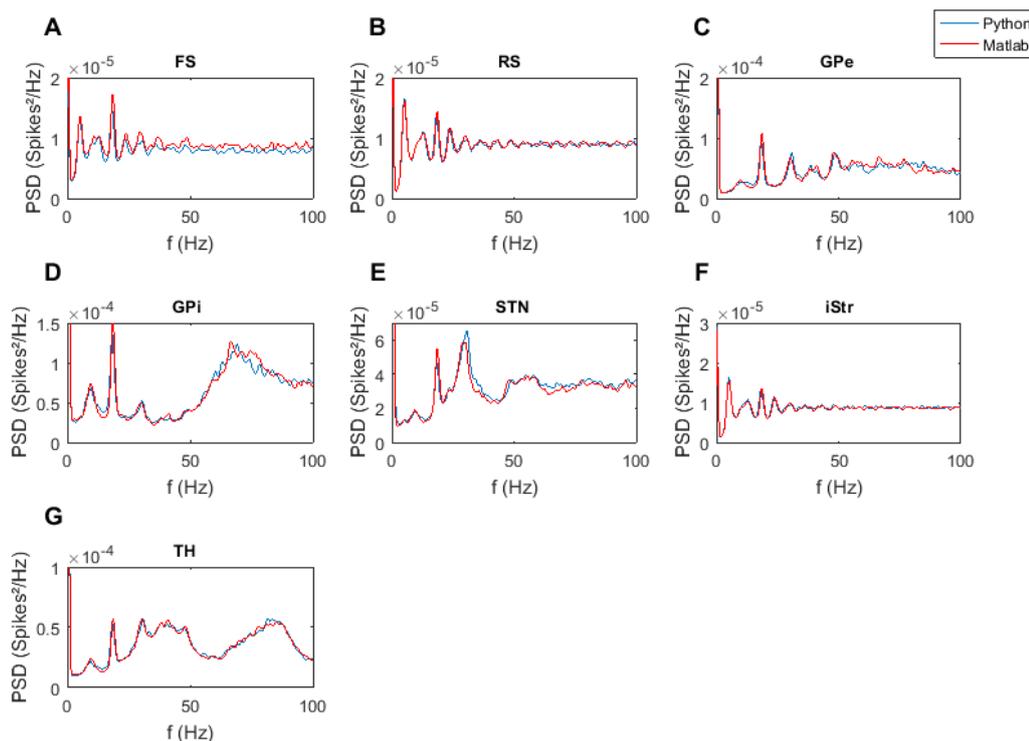
## 9.2. Resultados

As comparações entre os espectros de potência para a banda de 0 a 100Hz entre os modelos encontram-se nas **Figura 20**, **Figura 21** e **Figura 22** para os casos saudável, parkinsoniano e com DBS de 130 Hz, respectivamente. Já nas **Figura 23**, **Figura 24** e **Figura 25** encontram-se as comparações dos ISIs para os casos saudável, parkinsoniano e com DBS periódico de 130 Hz, respectivamente.

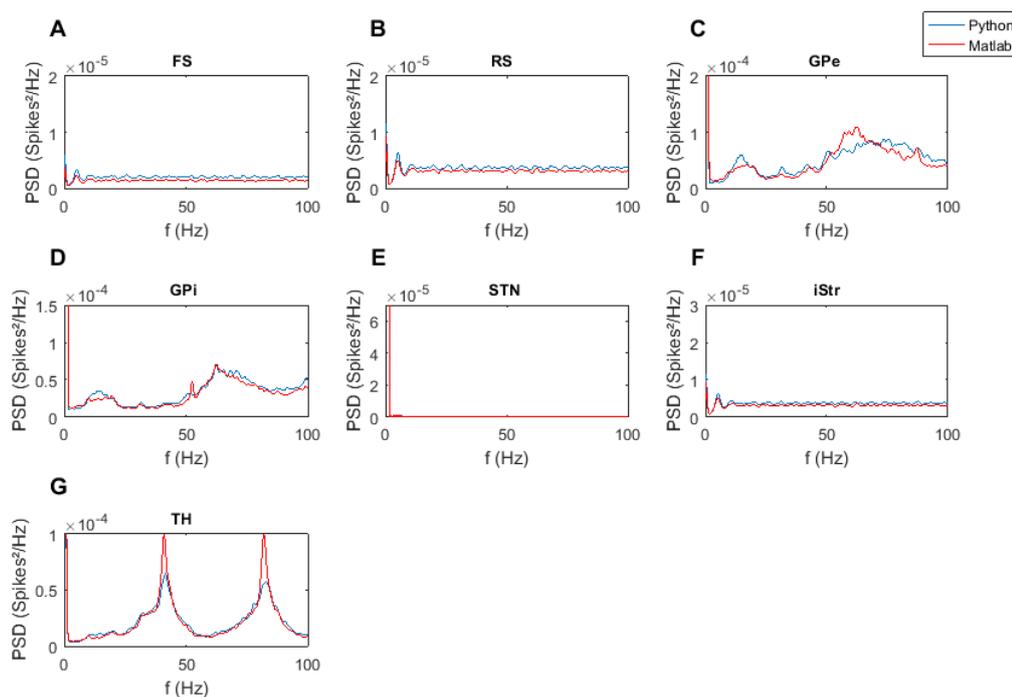
Nos casos considerados (saudável, parkinsoniano e com DBS periódico de 130 Hz) a análise gráfica das PSDs (**Figura 20**, **Figura 21** e **Figura 22**) permite concluir que os modelos têm semelhanças. Em especial, é importante notar que o aumento da potência nas bandas alfa e beta para os núcleos da base no caso parkinsoniano (tomando como referência o caso saudável) ocorre em ambos os casos, bem como a restauração quando o DBS determinístico é aplicado. Ao observar os histogramas dos ISIs (**Figura 23**, **Figura 24** e **Figura 25**), também é possível observar que os modelos seguem o mesmo comportamento.



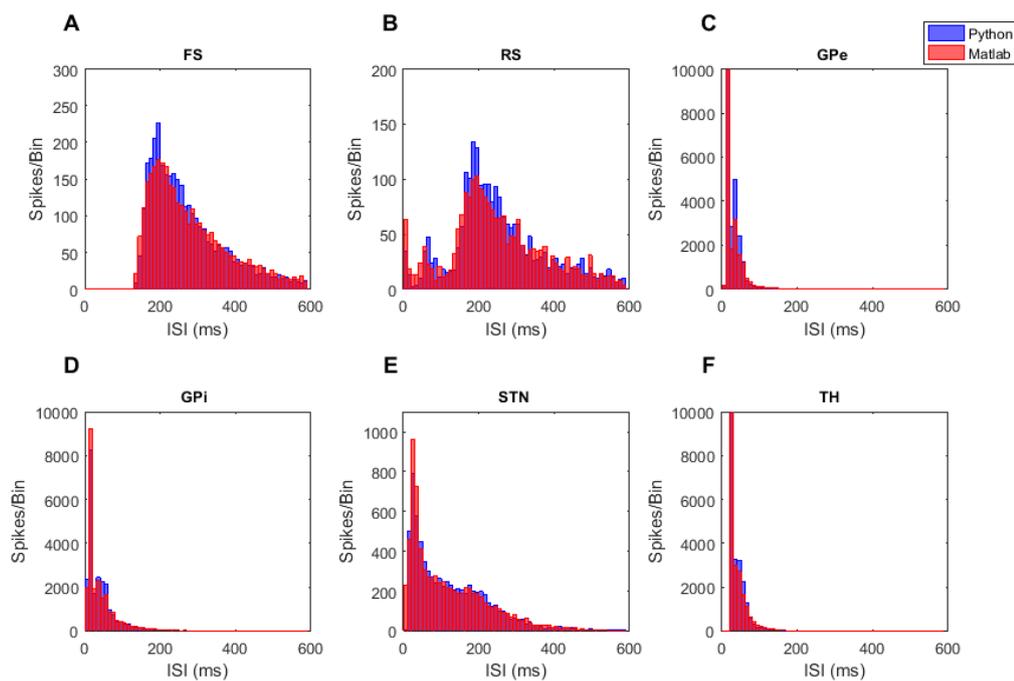
**Figura 20:** Comparação gráfica dos espectros entre os modelos para o caso saudável: (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN e (F) representa o núcleo TH. As curvas em vermelho representam as PSDs médias de cada núcleo do modelo implementado em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016). As curvas em azul representam as PSDs médias de cada núcleo no modelo implementado em Python. Estão sendo apresentadas as respostas apenas dos núcleos que possuíam PSD diferente de zero nesse intervalo.



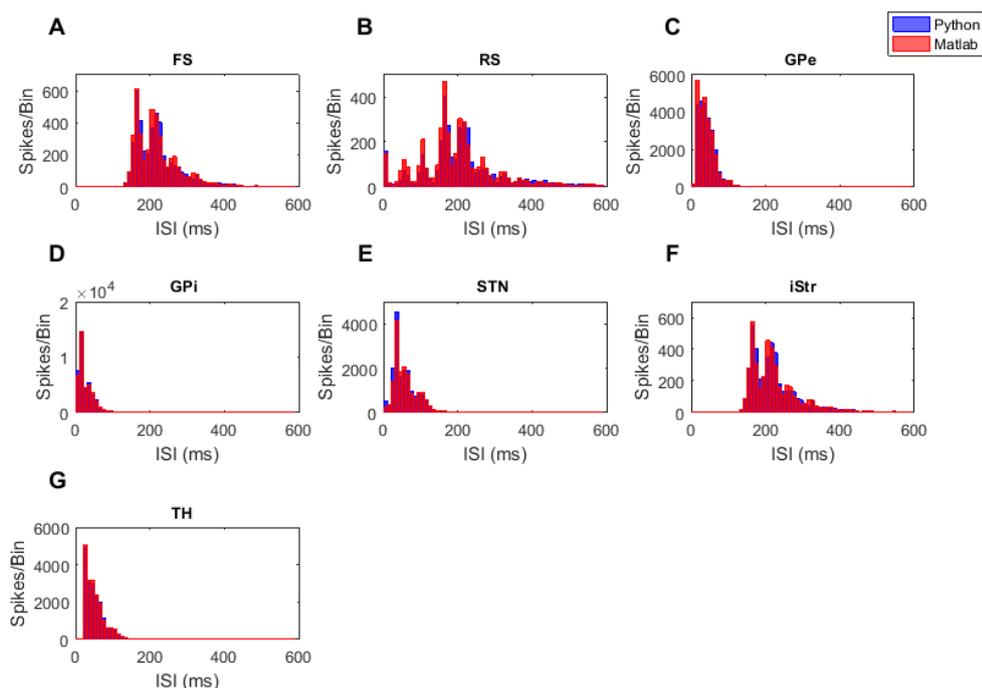
**Figura 21:** Comparação gráfica dos espectros entre os modelos para o caso parkinsoniano: (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN, (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. As curvas em vermelho representam as PSDs médias de cada núcleo do modelo implementado em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016). As curvas em azul representam as PSDs médias de cada núcleo no modelo implementado em Python. Estão sendo apresentadas as respostas apenas dos núcleos que possuíam PSD diferente de zero nesse intervalo.



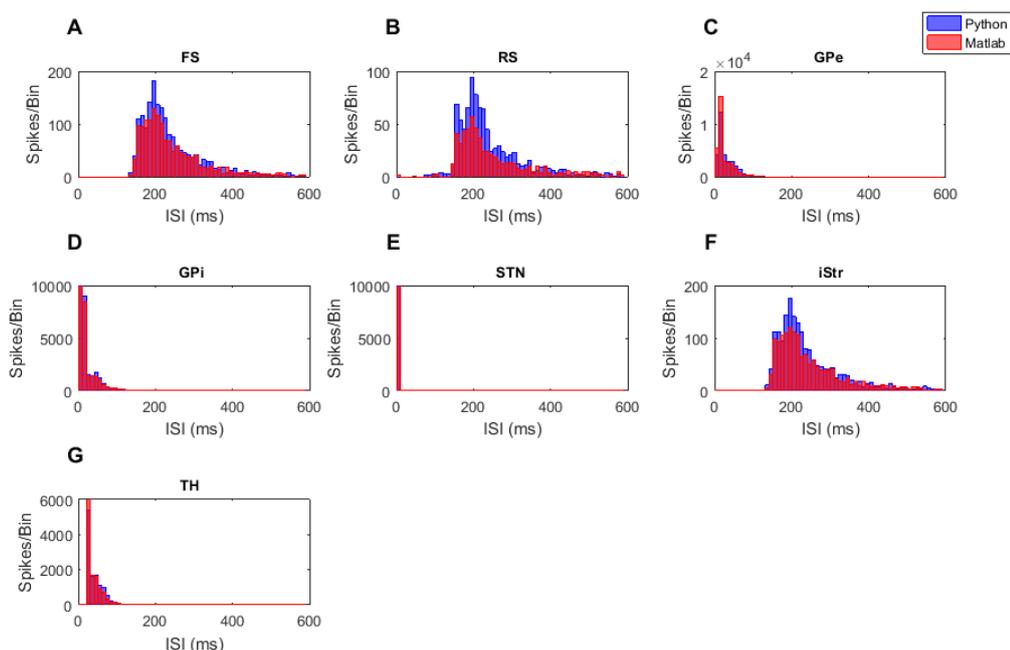
**Figura 22:** Comparação gráfica dos espectros entre os modelos para o caso parkinsoniano com DBS de 130 Hz: (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN e (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. As curvas em vermelho representam as PSDs médias de cada núcleo do modelo implementado em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016). As curvas em azul representam as PSDs médias de cada núcleo no presente modelo implementado em Python. Estão sendo apresentadas as respostas apenas dos núcleos que possuíam PSD diferente de zero nesse intervalo.



**Figura 23:** Comparação gráfica dos ISIs de cada núcleo entre os modelos para o caso saudável. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN e (F) representa o núcleo TH. Cada histograma em vermelho é relativo ao modelo em MATLAB de Kumaravelu et al. (2016) e contém os ISIs acumulados de 10 simulações para cada núcleo, com resolução de 10ms. Já os histogramas em azul representam o modelo implementado em Python. Estão sendo apresentadas apenas as respostas dos núcleos que apresentaram atividade durante a simulação.



**Figura 24:** Comparação gráfica dos ISIs de cada núcleo entre os modelos para o caso parkinsoniano: (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN e (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. Cada histograma em vermelho é relativo ao modelo em MATLAB de Kumaravelu et al. (2016) e contém os ISIs acumulados de 10 simulações para cada núcleo, com resolução de 10ms. Já os histogramas em azul representam o modelo implementado em Python. Estão sendo apresentadas apenas as respostas dos núcleos que apresentaram atividade durante a simulação.

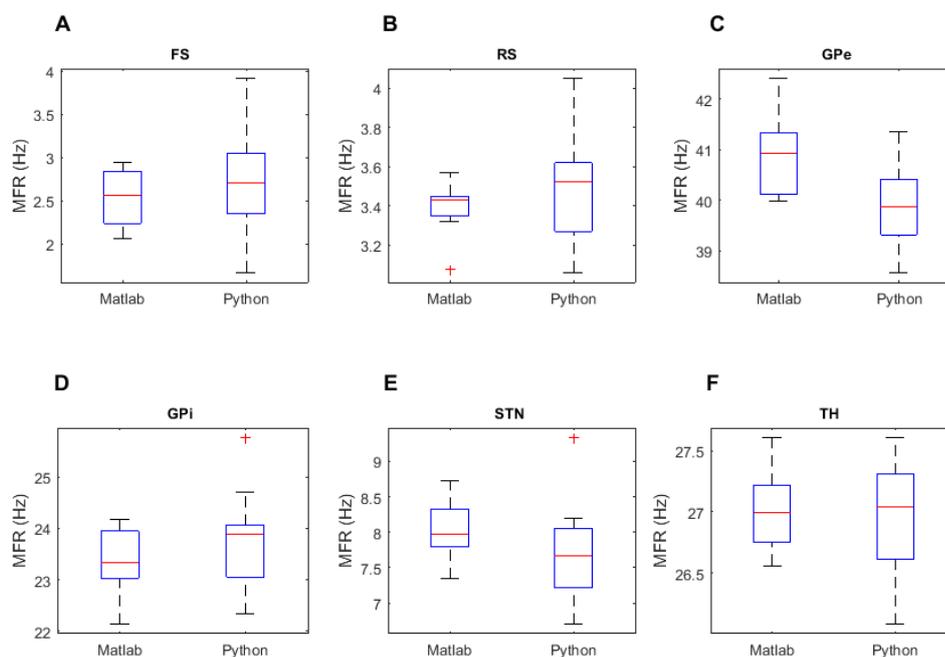


**Figura 25:** Comparação gráfica dos ISIs de cada núcleo entre os modelos para o caso parkinsoniano com DBS de 130 Hz. Cada histograma em vermelho é relativo ao modelo em MATLAB de Kumaravelu et al. (2016) e contém os ISIs acumulados de 10 simulações para cada núcleo, com resolução de 10ms. Já os histogramas em azul representam o modelo implementado em Python. Estão sendo apresentadas apenas as respostas dos núcleos que apresentaram atividade durante a simulação.

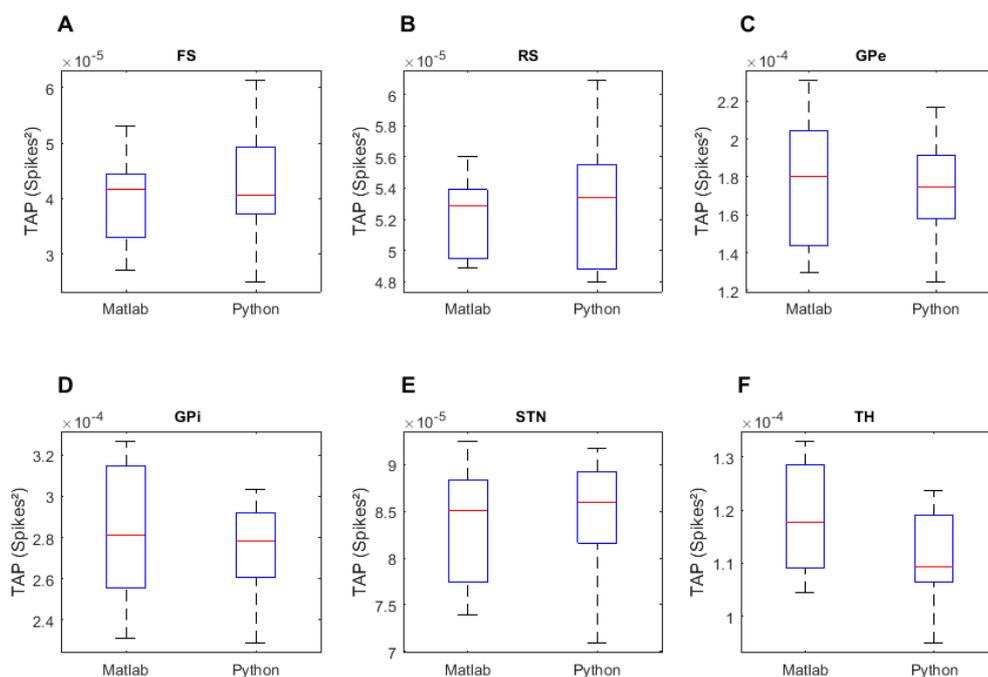
Uma vez feita a análise qualitativa apresentada acima, foi realizada uma análise quantitativa, por meio de *boxplots* dos resultados das simulações, para confirmar que os modelos implementados em Python e MATLAB são equivalentes. Nas **Figura 26**, **Figura 27**, **Figura 28** e **Figura 29** encontram-se, respectivamente, os *boxplots* que representam a taxa média de disparos, potência na banda alfa, beta e potência total do trem de disparos para o caso saudável. Já nas **Figura 30**, **Figura 31**, **Figura 32** e **Figura 33** encontram-se, respectivamente, os *boxplots* que representam a taxa média de disparo, potência na banda alfa, beta e potência total do trem de disparos para o caso parkinsoniano. Por fim, nas **Figura 34**, **Figura 35**, **Figura 36** e **Figura 37** encontram-se, respectivamente, os *boxplots* que representam a taxa média de disparo, potência na banda alfa, beta e potência total do trem de disparos para o caso com DBS de 130 Hz.

Nos *boxplots*, pode-se observar que para grande parte dos casos e das métricas avaliadas há sobreposição dos quartis, indicando que os modelos têm certa equivalência estatística. Em alguns casos, é possível observar que isso não acontece, como na **Figura 30.F**, mas a diferença nesse caso não é algo significativo para o modelo, pois é da ordem de 0,1Hz.

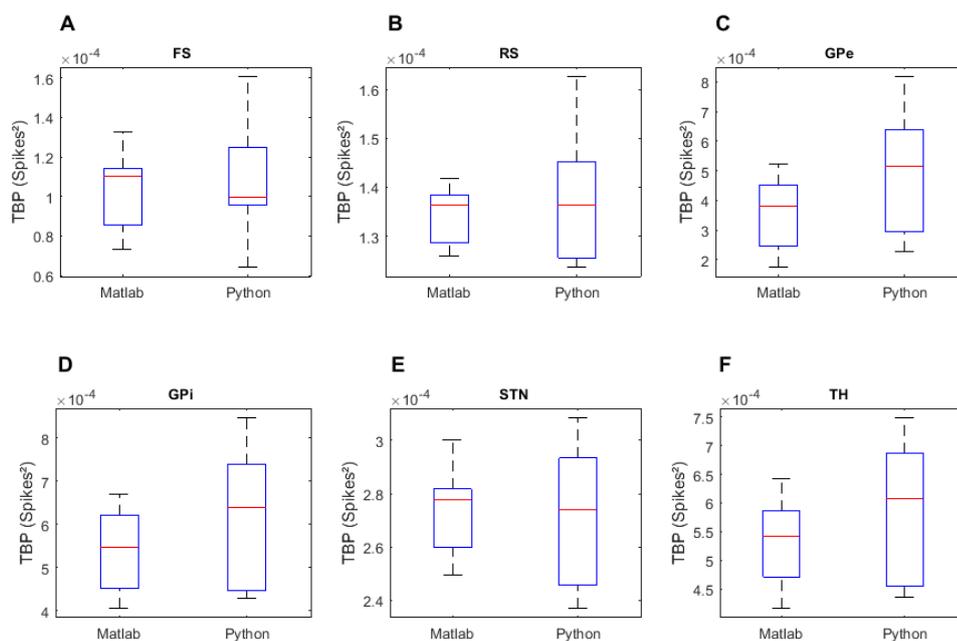
Em alguns casos, é possível observar certa discrepância na análise gráfica das PSDs dos núcleos, como na **Figura 20.D**, aproximadamente na banda beta (15-35 Hz). Entretanto, ao se observar a **Figura 28.D**, pode-se ver que essa discrepância está dentro da variação observada do modelo em Python. Como a curva da **Figura 20.D** é uma curva média, ela foi afetada por valores mais extremos observados no boxplot (Figura 11.D). Para uma análise mais rigorosa, seria necessário plotar as curvas de PSD com intervalo de confiança, mas isso não será feito, uma vez que a comparação com o experimento de Kita e Kita (2011) já seria um indicador necessário para demonstrar a plausibilidade fisiológica do modelo em Python.



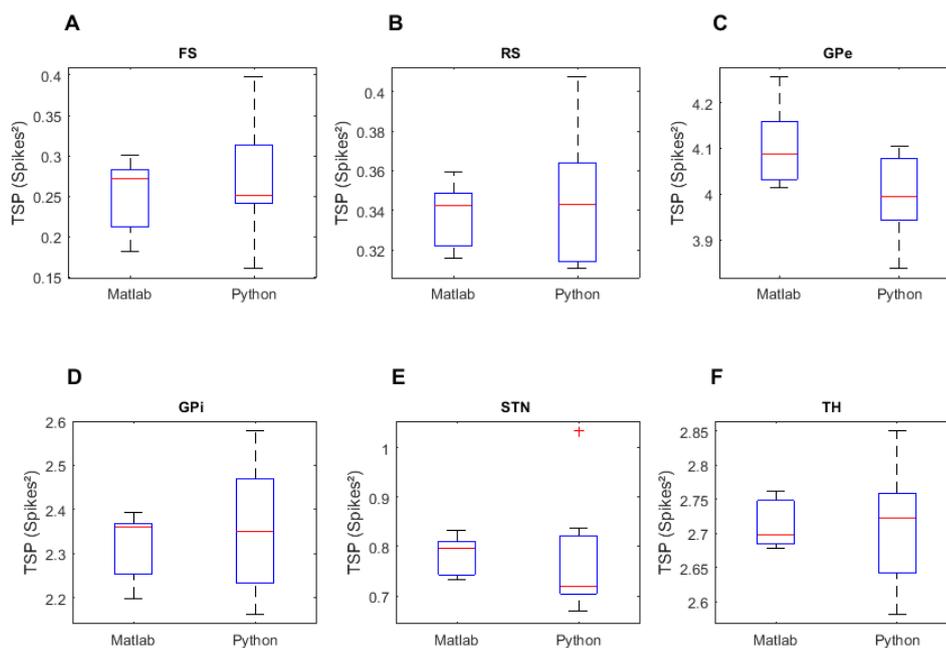
**Figura 26:** *Boxplots* para o caso saudável comparando a métrica taxa média de disparo (MFR, do inglês *Mean Firing Rate*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN e (F) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos. No *boxplot*, a marca central representa a mediana, as bordas inferior e superior indicam o primeiro e o terceiro quartil, respectivamente. Os *whiskers* representam os dados mais extremos não considerados *outliers* e estes, por sua vez, são plotados individualmente com o símbolo '+'.



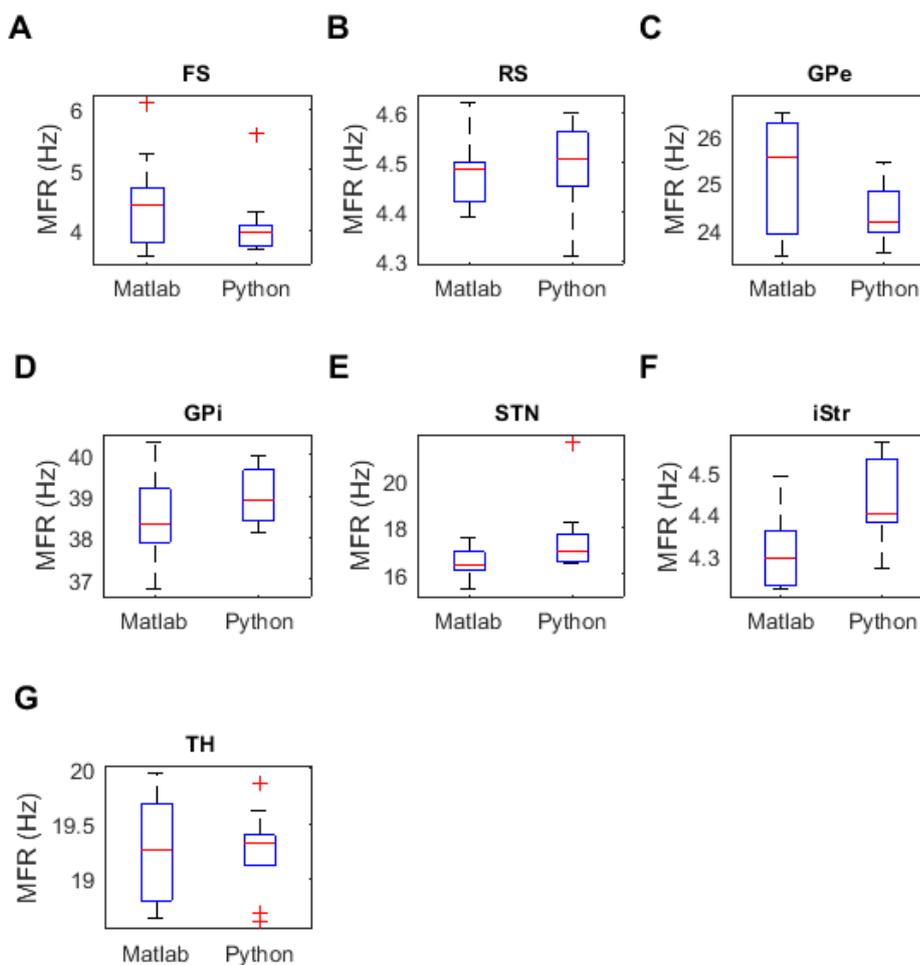
**Figura 27:** Boxplots para o caso saudável comparando a métrica potência espectral na banda alfa (TAP, do inglês *Total Alpha Power*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN e (F) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



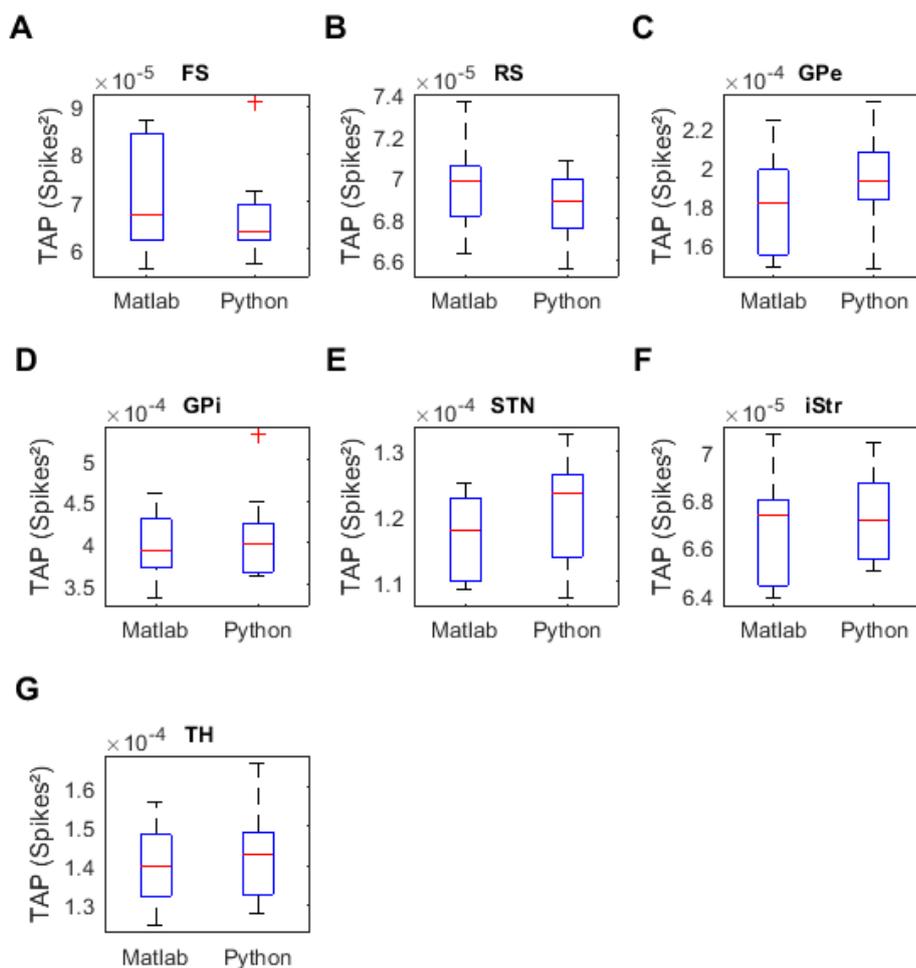
**Figura 28:** *Boxplots* para o caso saudável comparando a métrica potência espectral na banda beta (TBP, do inglês *Total Beta Power*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN e (F) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



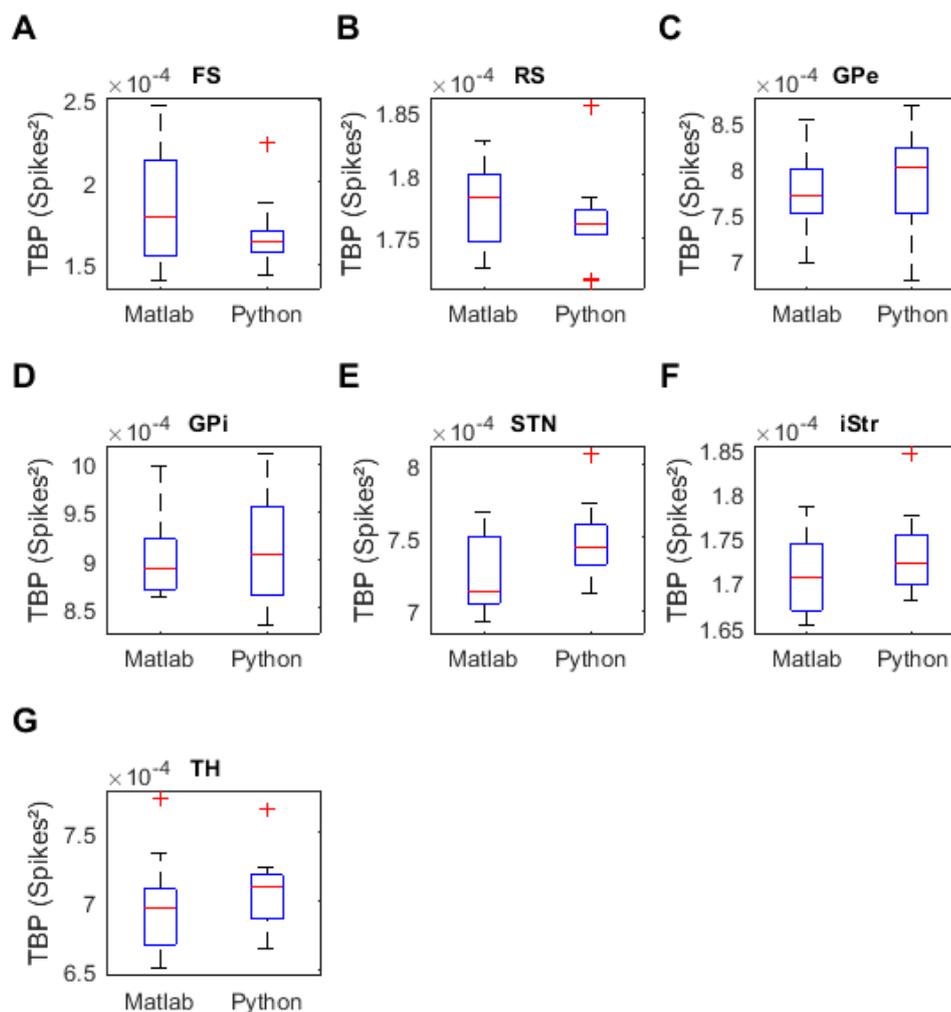
**Figura 29:** *Boxplots* para o caso saudável comparando a métrica potência espectral total (TSP, do inglês *Total Spectral Power*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN e (F) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



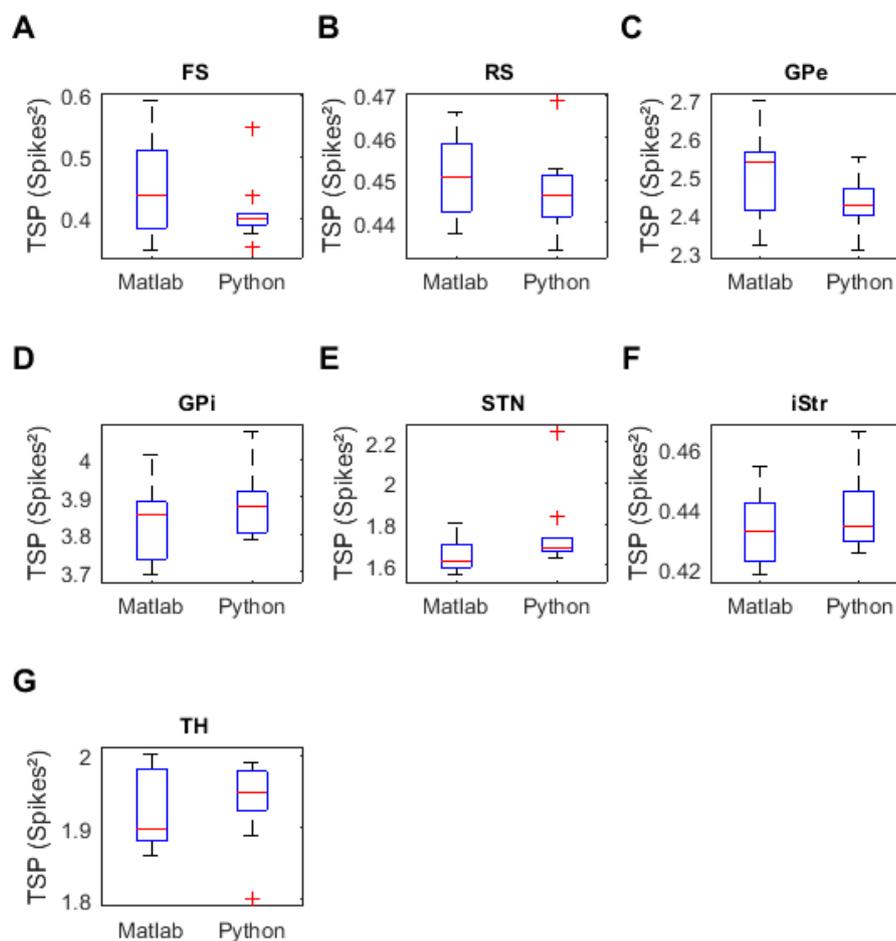
**Figura 30:** *Boxplots* para o caso parkinsoniano comparando a métrica taxa média de disparo (MFR, do inglês *Mean Firing Rate*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN, (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



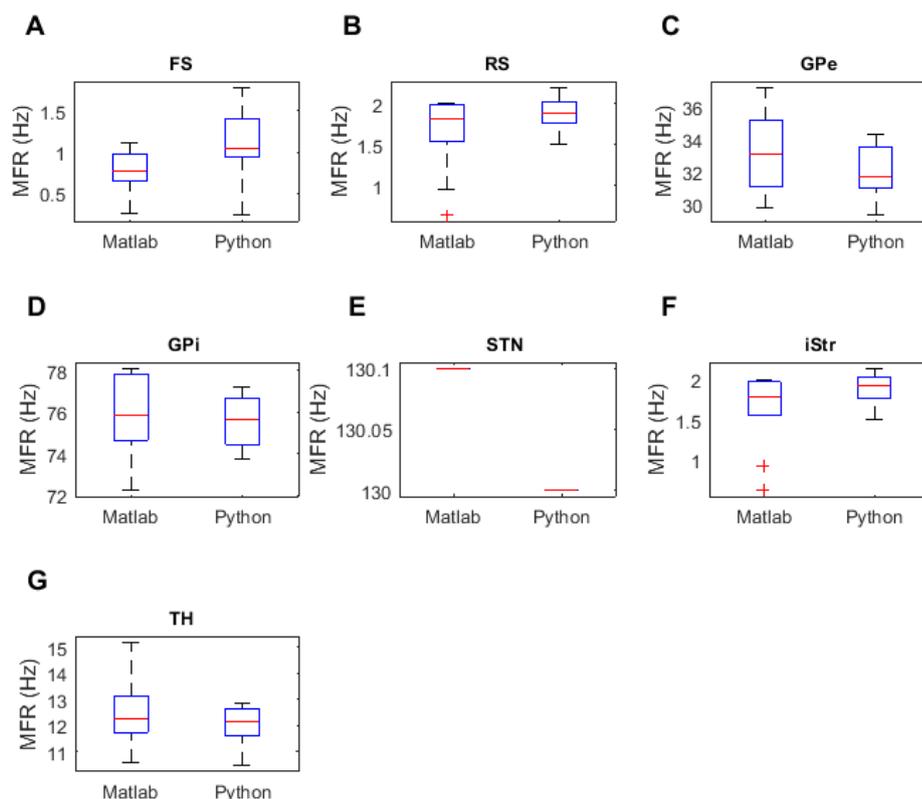
**Figura 31:** *Boxplots* para o caso parkinsoniano comparando a métrica potência espectral na banda alfa (TAP, do inglês *Total Alpha Power*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN, (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



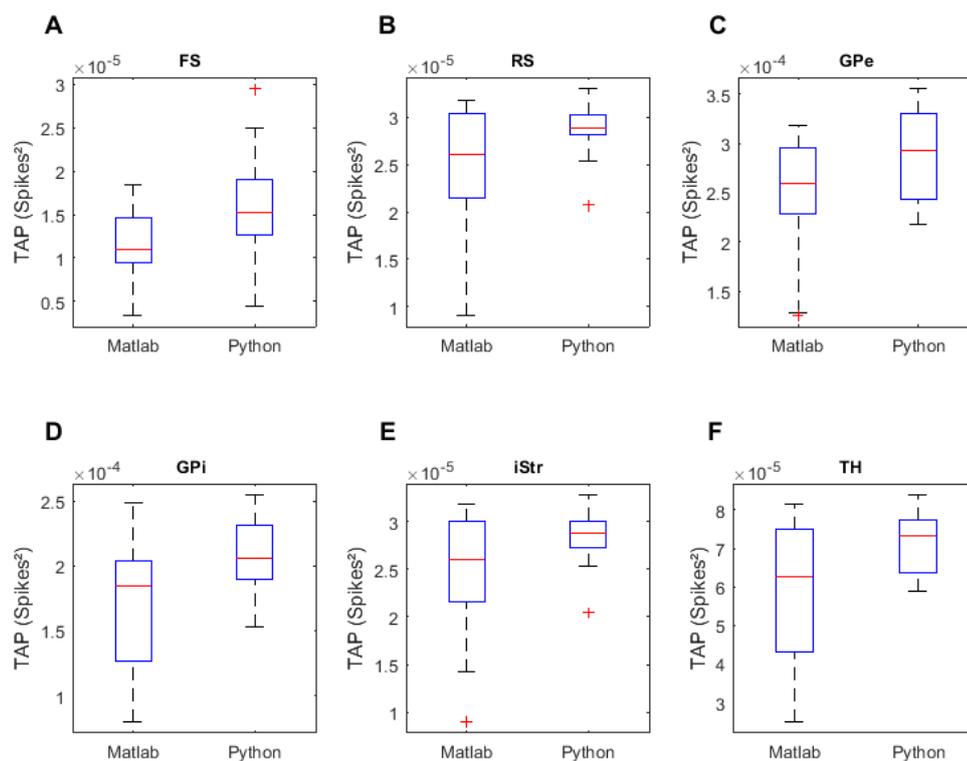
**Figura 32:** *Boxplots* para o caso parkinsoniano comparando a métrica potência espectral na banda beta (TBP, do inglês *Total Beta Power*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN, (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



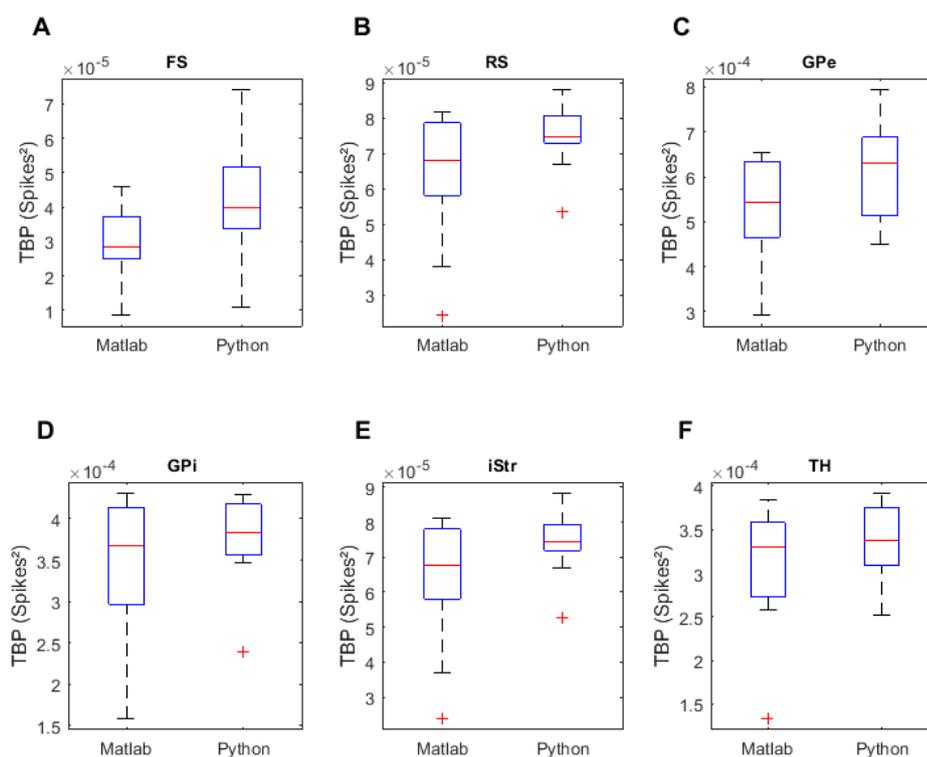
**Figura 33:** *Boxplots* para o caso parkinsoniano comparando a métrica potência espectral total (TSP, do inglês *Total Spectral Power*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN, (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



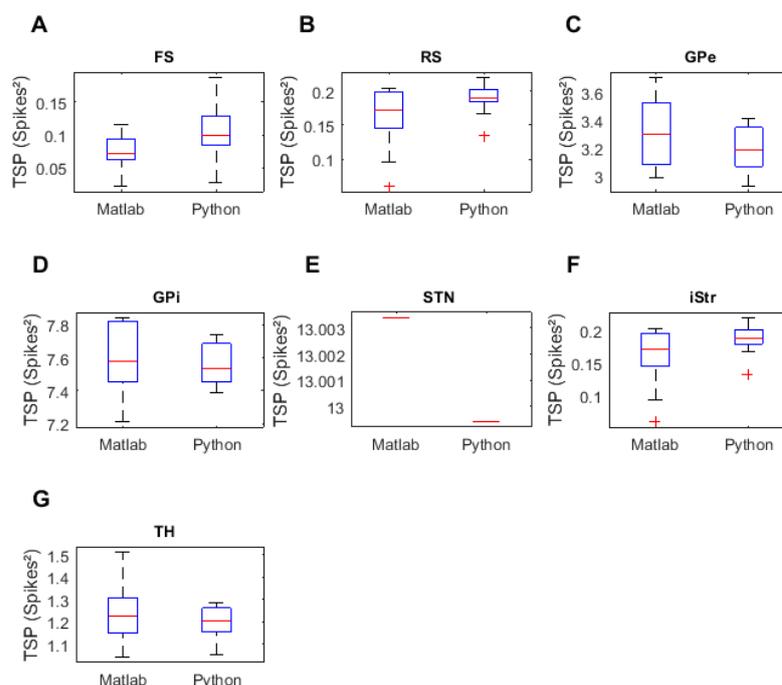
**Figura 34:** *Boxplots* para o caso com DBS de 130 Hz comparando a métrica taxa média de disparo (MFR, do inglês *Mean Firing Rate*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN, (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



**Figura 35:** *Boxplots* para o caso com DBS de 130 Hz comparando a métrica potência espectral na banda alfa (TAP, do inglês *Total Alpha Power*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN, (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



**Figura 36:** *Boxplots* para o caso com DBS de 130 Hz comparando a métrica potência espectral na banda beta (TBP, do inglês *Total Beta Power*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN e (F) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para essa métrica estão omitidos.



**Figura 37:** *Boxplots* para o caso com DBS de 130 Hz comparando a métrica potência espectral total (TSP, do inglês *Total Spectral Power*) entre os dois modelos: o desenvolvido em MATLAB por Kumaravelu et al. (2016) e o modelo implementado em Python. (A) representa o núcleo FS, (B) representa o núcleo RS, (C) representa o núcleo GPe, (D) representa o núcleo GPi, (E) representa o núcleo STN, (F) representa o núcleo iStr e (G) representa o núcleo TH. Núcleos que não apresentaram atividade para foram omitidos.

### 9.3. Discussão

As pequenas diferenças encontradas entre o modelo implementado em Python e modelo implementado em MATLAB podem ser atribuídas principalmente ao fato de os métodos de integração utilizados nas duas implementações terem sido diferentes: *forward* Euler, no caso do modelo em MATLAB e *backward* Euler, mais estável, no caso do modelo em Python. Além disso, é possível também que diferenças numéricas entre os *softwares* MATLAB e Python causem diferenças de comportamento nos dois modelos, além da implementação distinta da sinapse GABA-érgica intraestriatal. Entretanto, o modelo implementado em Python, utilizando as bibliotecas do simulador NEURON e o NetPyNE, reproduziu com fidedignidade o modelo de Kumaravelu et al. (2016).