

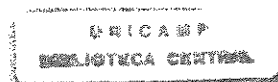
**IMECC - UNICAMP  
2001**

Tese de Doutorado sob orientação do Prof. Dr. Koichi Sameshima e  
co-orientação do Prof. Dr. Hyun Mo Yang

**MODELAGEM MATEMÁTICA DO CIRCUITO TÁLAMO-  
CORTICAL: UMA NOVA ABORDAGEM PARA O ESTUDO  
DA EPILEPSIA DE AUSÊNCIA**

**UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE**

Milkes Yone Alvarenga



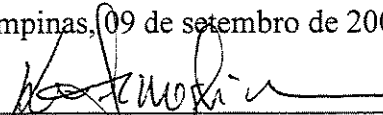
N.º CHAMADA: T/UNICAMP  
AL 86 m  
V. Ex.  
TOMBO BC/ 468-75  
PROC. 16-39 e/07  
C  D   
PREC. R\$ 11,00  
DATA 31/10/07  
N.º CPD

CM00161235-0

**MODELAGEM MATEMÁTICA DO CIRCUITO TÁLAMO-CORTICAL: UMA  
NOVA ABORDAGEM PARA O ESTUDO DA EPILEPSIA DE AUSÊNCIA**

Este exemplar corresponde à redação final da tese devidamente corrigida e defendida por Milkes Yone Alvarenga e aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 09 de setembro de 2001.



Prof. Dr.: Koichi Sameshima

Orientador



Prof. Dr.: Hyun Mo Yang

Co-orientador

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Koichi Sameshima

Prof. Dr. Rodney Carlos Bassanezi

Prof. Dr. Wilson de Castro Ferreira Jr.

Prof. Dr. Luiz Antonio Baccalá

Prof. Dr. Luciano Barbanti

Tese apresentada ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica, UNICAMP, como requisito parcial para obtenção do Título de DOUTORA em Matemática Aplicada.

**UNICAMP**  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

7997 2700  
2012 YB67

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DO IMECC DA UNICAMP**

Alvarenga, Milkes Yone

AL86m      Modelagem matemática do circuito tálamo-cortical: uma nova  
abordagem para o estudo da epilepsia de ausência / Milkes Yone  
Alvarenga -- Campinas, [S.P. :s.n.], 2001.

Orientadores: Koichi Sameshima; Hyun Mo Yang

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto  
de Matemática, Estatística e Computação Científica.

1. Modelos matemáticos. I. Sameshima, Koichi. II. Yang, Hyun  
Mo. III. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Matemática,  
Estatística e Computação Científica. IV. Título.

**Tese de Doutorado defendida em 09 de agosto de 2001**

**e aprovada pela Banca Examinadora composta pelos Profs. Drs.**



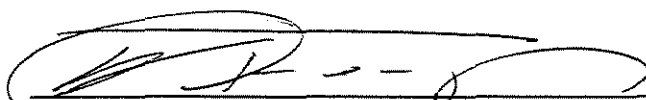
---

**Prof (a). Dr (a). KOICHI SAMESHIMA**



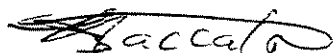
---

**Prof (a). Dr (a). RODNEY CARLOS BASSANEZI**



---

**Prof (a). Dr (a). WILSON CASTRO FERREIRA JÚNIOR**



---

**Prof (a). Dr (a). LUIZ ANTONIO BACCALA**



---

**Prof (a). Dr (a). LUCIANO BARBANTI**

*“Tudo quanto te vier à mão para fazer, faze-o conforme as tuas forças, porque na sepultura, para onde tu vais, não há obra, nem indústria, nem ciência, nem sabedoria alguma.”*

*Eclesiastes 9:10.*

*Aos meus pais,  
Alicio e Ana Maria.  
À Laís e Kell Otello.*

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Koichi Sameshima e ao Prof. Dr. Hyun Mo Yang que muito se empenharam em me oferecer uma excelente orientação e que tantas vezes foram pacientes com minhas dificuldades.

Aos professores e amigos do grupo da Biomatemática, do Departamento de Matemática Aplicada do IMECC – UNICAMP, e da Disciplina de Informática Médica da FM - USP por tudo que me ensinaram e pela amizade que me ofereceram.

Ao Prof. Dr. Cesar Timo-Iaria que gentilmente me recebeu no Laboratório de Neurocirurgia Funcional da FM – USP e ao Prof. Dr. Eduardo Massad por haver me acolhido na Disciplina de Informática Médica da FM - USP.

Ao Prof. Dr. Luiz Antonio Baccalá da Escola Politécnica – USP, por suas valiosas sugestões e por sempre ter sido atencioso em me auxiliar.

Ao CNPq e PRONEX, pelo apoio financeiro prestado.

Aos funcionários do IMECC, em particular às secretarias da Pós-Graduação e da Matemática Aplicada, que foram sempre prontos em me auxiliar.

À Profa. Dra. Ângela C. Valle do Laboratório de Neurocirurgia Funcional da FM – USP, por haver gentilmente cedido a Figura 2.4 deste trabalho e pela atenção que sempre me dispensou.

À Dra. Branca L.C. Ferreira do Laboratório de Neurociências, Departamento de Psiquiatria, da FM - USP pelo companheirismo, incentivo e por haver me disponibilizado material de sua pesquisa.

À Profa. Dra. Maria Regina Adoglio Netto, a quem tenho por exemplo de pesquisadora, por haver me incentivado a seguir a carreira acadêmica.

A Renato Fernandes Cantão e à Klébia Queiroz Oliveira, pela grande ajuda na editoração e formatação final do trabalho.

A Edmar e Ana Lúcia Alvarenga, Isamara F.N. Gomes, Ítala T. Cortes, Sarah S. Gomes, Estela M. Rodrigues, Valnir A. Pereira, Waldir R. Rodrigues, José Hauy, Karla Yenikomshian, pela amizade e grande interesse com que acompanharam a elaboração deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente me apoiaram para que chegasse à conclusão deste trabalho.



## Resumo

No presente trabalho propõe-se um modelo matemático compartimental — representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias — para o estudo da dinâmica do circuito tálamo-cortical investigando sua possível inter-relação com as atividades oscilatórias patológicas da epilepsia de ausência. O modelo compartimental descreve as interações de três populações neuronais do circuito tálamo-cortical: i) do relé talâmico; ii) piramidais do córtex, ambos excitatórios; e iii) gabaérgicos do núcleo reticular talâmico. Cada população neuronal modelada foi subdividida, segundo seu estado de ativação, em três compartimentos não interceptantes: latente, ativo ou refratário.

O modelo foi estudado no regime estacionário e os valores limiares foram obtidos pela análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio. Esses valores limiares estabelecem a região de equilíbrio correspondente ao estado fisiológico em função dos parâmetros do modelo. Nesse estado fisiológico, investigou-se a influência das alterações dos parâmetros do modelo, tais como das forças sinápticas sobre a dinâmica oscilatória e o aparecimento de estados patológicos (os quais associou-se a epilepsia de ausência) de origem talâmica ou cortical. Esta investigação foi complementada numericamente por simulações computacionais correlacionando com os dados de estudos experimentais de epilepsia em modelos animais.

Estados patológicos foram associados a três condições suficientes, duas envolvendo alteração dos valores dos parâmetros relacionados com as forças sinápticas excitatórias e uma condição dependente do valor da força sináptica inibitória. Nossos resultados indicam que a variação das forças sinápticas excitatórias e inibitórias do circuito tálamo-cortical desempenha um papel relevante no estabelecimento de estados patológicos nesta circuitaria os quais podem ser associados à atividade crítica da ausência.

Adicionalmente, apresenta-se um estudo de como os sinais neuro-elétricos observados nesse circuito podem ser estudados por meio de métodos de predição não-paramétricos não-lineares. Estabelecendo uma metodologia para estudos de sinais elétricos observados nesta circuitaria, investigou-se o grau de não-linearidade que caracteriza uma série temporal proveniente da medida de ondas teta. Considerando que as séries substitutas tiveram sua previsibilidade diminuída em relação às séries originais, pôde-se concluir pela existência de significativa componente não-linear no processo analisado. A importância desse resultado está em poder se sugerir uma atualização nos métodos correntemente utilizados no sentido de valorizar os efeitos não-lineares no estudo de séries temporais provenientes deste tipo de sinal.

## Abstract

In this work we propose a novel thalamocortical circuit mathematical model — described by an ordinary differential equations system — for the study of its dynamics, addressing particularly its relation to the pathological activities of absence epilepsy. The proposed compartmental model describes the interaction of three neuronal population of the thalamocortical circuit: i) thalamic relay cells; ii) pyramidal cells; and iii) gabaergic neurons of the thalamic reticular nucleus. Each one of these neuronal populations was represented by three compartments according to its activation state, i.e. resting, firing, or refractory period.

The analysis of the model in stationary regime was carried out in order to find the threshold values (associated with physiological state) drawn from the stability analysis of steady states. In the physiological state, the influence of parameters values, such as increased synaptic strength, on the model dynamics as well as on the establishment of pathological states, mimicking epilepsy of cortical or thalamic origin, was studied. Numerical computer simulations supplemented the analytical study, and the results were compared with experimental epilepsy data.

We described three sufficient conditions for the model to present pathological states, two of them dependent on the excitatory synaptic strengths and other one dependent on the inhibitory synaptic strength. The results indicate that the changes of excitatory and inhibitory synaptic strengths of thalamocortical circuit play an important role in establishing pathological states in this circuit, and they could be associated with seizure of absence epilepsy.

Additionally, we addressed the issue of non-linearity of neural system by analyzing brain activity signals through non-parametric non-linear prediction methods. Theta wave recordings from rats' cortical and subcortical structures during REM sleep were investigated. Considering the lower predictability of surrogates series than original series we must conclude that one can not dismiss the presence of non-linear dynamic in brain associated with theta wave generation. The importance of these findings will be that we can not ignore the presence of brain non-linear behavior and we must consider upgrading currently used brain structural analysis methods which are based on linearity assumption.

# ÍNDICE

<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>1 Modelagens matemática e computacional em neurofisiologia – um breve resumo</b>	<b>3</b>
<b>2 O Circuito tálamo-cortical</b>	<b>6</b>
2.1 O tálamo.....	6
2.1.1 Elementos neuronais.....	7
2.1.2 Condutâncias intrínsecas.....	7
2.1.3 O modo de resposta – tônico versus oscilatório.....	10
2.1.4 Sincronização e dessincronização.....	13
2.2 Alguns padrões de sinais elétricos observados no sistema nervoso central.....	13
2.2.1 Utilizando métodos não-lineares para estudo de sinais elétricos neurais.....	16
2.2.2 Testes de não-linearidade.....	20
2.2.3 Resultados obtidos.....	23
2.2.4 Discussão dos resultados obtidos.....	28
<b>3 Um modelo do circuito tálamo-cortical</b>	<b>32</b>
3.1 Descrição do modelo.....	32
3.2 Um caso particular, com $\eta = 0$ .....	39
3.3 O modelo com estímulo externo.....	43
3.4 Alguns resultados numéricos.....	45

<b>4 Aplicações do modelo ao estudo da epilepsia de ausência</b>	<b>54</b>
4.1 Introdução.....	54
4.2 Epilepsia de ausência.....	55
4.3 Uma hipótese dos eventos sinápticos subjacentes às crises de ausência.....	57
4.4 Hipótese de uma hiper-sincronização talâmica.....	58
4.5 Hipótese de uma hiper-excitabilidade cortical.....	58
4.6 Epilepsia de ausência e o modelo proposto.....	59
4.7 Estado patológico com origem associada ao córtex.....	63
4.8 Estado patológico com origem associada ao tálamo.....	70
<b>5 Discussão dos resultados obtidos e considerações finais</b>	<b>76</b>
<b>Apêndice 1</b>	<b>81</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>86</b>

# Introdução

As atividades elétricas oscilatórias, manifestas em forma de potencial de campo resultante de disparos síncronos de população neuronal localizada ou distribuída, estão ubiquamente presentes em quase todas as estruturas do sistema nervoso central em funções fisiológicas normais e relacionadas a algumas manifestações patológicas. A epilepsia é manifesta como uma atividade elétrica cerebral rítmica estereotipada, regular, que pode recrutar parcial ou totalmente os circuitos do sistema nervoso central.

A atividade oscilatória em redes neurais tem sido intensamente estudada nos últimos anos. As ativações rítmicas dos circuitos neuronais podem ser as bases de geração de diferentes padrões comportamentais e também estar envolvidas em diversos mecanismos de processamento sensorial. Esforços para entender mecanismos oscilatórios básicos têm sido empreendidos até mesmo pelo estudo de neurônios individuais, embora as regras que governem a distribuição, recorrência e coerência sobre grandes redes neurais sejam, supostamente, bem mais complexas.

O sistema nervoso central de mamíferos apresenta, evidentemente, um elevado grau de complexidade estrutural e funcional. Assim, o uso de aproximações quantitativas que descrevam de uma forma simplificada e abstrata a funcionalidade de estruturas e/ou fenômenos do mesmo têm sido uma abordagem útil de estudo.

Em nosso trabalho, estudamos alguns aspectos da dinâmica de um circuito neural gerador de padrões oscilatórios fisiológicos, o circuito tálamo-cortical, e também investigamos sua possível inter-relação com as atividades oscilatórias patológicas da epilepsia de ausência por meio de modelagem matemática. Abordar-se-á as influências das alterações dos parâmetros desta circuitaria, tais como aumento exagerado de forças sinápticas, sobre a dinâmica oscilatória e correlacioná-la com estudos experimentais de epilepsia, ou seja, com os mecanismos envolvidos na epileptogênese de modelos experimentais.

Um processo de modelagem matemática requer inicialmente o máximo de informações possíveis sobre o que se deseja descrever. A partir disso, aquelas informações que supostamente são essenciais para o estudo do fenômeno a ser modelado devem ser escolhidas. Evidentemente, quanto mais informações o modelo incorpora, mais realista ele se torna, contudo, quase sempre, isso dificulta ou inviabiliza sua análise analítica. Daí a importância de se estudar previamente o fenômeno a ser modelado para se selecionar aqueles aspectos do sistema biológico que sejam supostamente relevantes.

Neste sentido, a construção de um modelo envolve uma busca de identificação dos aspectos relevantes e sintetizar idéias e até impressões obtidas de situações reais que,

na maioria das vezes, se acham ocultas em um vasto emaranhado de variáveis. No caso particular de modelagem em neurofisiologia, esta tarefa pode-se tornar verdadeiramente desafiadora dada a grande complexidade do sistema nervoso central.

Aproveitando uma abordagem matemática que ainda não foi testada em modelagem em neurofisiologia, procuramos sistematizar conhecimentos existentes na literatura sobre o circuito tálamo-cortical que julgamos relevantes para desenvolver um modelo teórico (aplicável). Com isso, procuramos investigar possíveis mecanismos que alterem a dinâmica de funcionamento desse circuito.

Diferente de abordagens tradicionais, como ocorre no conceituado modelo de Hodgkin e Huxley [36] e em vários outros, que atentam para detalhamento de variáveis relacionadas a canais iônicos, condutâncias, voltagem da membrana, etc., nossa proposta é desenvolver um modelo com aspectos gerais macroscópicos do circuito tálamo-cortical. Será estudada a interação de populações neuronais desta circuitaria que estão envolvidas na atividade rítmica fisiológica e também na atividade paroxismal da epilepsia de ausência.

No Capítulo 1, apresentamos um sucinto resumo de modelagens matemática e computacional em neurofisiologia que têm sido desenvolvidas, com intento de listar algumas das ferramentas matemáticas utilizadas nestes modelos para estabelecer o contexto em que o modelo proposto será estudado.

Descrições do circuito tálamo-cortical destacando aspectos importantes para a modelagem e do estudo que desenvolvemos são feitas no Capítulo 2. Neste capítulo também apresentamos um estudo de como os sinais elétricos observados nesta circuitaria podem ser estudados por meio de métodos de predição não-paramétricos não-lineares.

No Capítulo 3, propomos um modelo compartimental baseado na interação de três populações neuronais do circuito tálamo-cortical, a qual, supostamente, é a responsável pela gênese da atividade oscilatória desta circuitaria. O modelo é analisado com e sem a presença de estímulo externo. Em seguida, no Capítulo 4, empregamos o modelo proposto para estudar possíveis mecanismos envolvidos na epileptogênese do quadro neurológico da ausência.

A ferramenta matemática utilizada para esta modelagem foi um sistema de equações diferenciais ordinárias. O modelo foi estudado no equilíbrio sendo desenvolvida a análise de estabilidade. O estudo do modelo foi complementado numericamente por meio de simulações computacionais, utilizando um programa desenvolvido em linguagem Fortran, e as ilustrações numéricas apresentadas graficamente foram geradas em ambiente MATLAB.

A presente abordagem matemática tem semelhanças com as utilizadas no estudo da dinâmica de populações de modelos em epidemiologia [66] [12].

# Capítulo 1

## Modelagens matemática e computacional em neurofisiologia – um breve resumo

Nas últimas décadas o interesse em construir modelos realistas de neurônios únicos e de complexas redes neuronais tem crescido rapidamente. As primeiras tentativas de modelagem surgiram por volta dos anos 1930 e 1940 e eram modelos discretos que desprezavam os aspectos morfológicos dos neurônios, considerando-os apenas como unidades binárias de serviço. Esta classe de modelos valoriza a característica tudo-ou-nada de disparo neuronal, ou seja, cada neurônio modelado soma a quantidade de entradas excitatórias e inibitórias e, se uma certa voltagem limiar for atingida, uma saída (“*on*”) é produzida.

Estes modelos enfocam as propriedades de grandes redes massivamente interconectadas de tais “neurônios” e a importância deles vem da demonstração de que, embora as unidades elementares sejam computacionalmente muito simples, as capacidades computacionais coletivas da rede interconectada formada por elas são imensas.

Dentre os modelos que usam estes neurônios binários destacam-se o de McCulloch e Pitts [53] e, mais recentemente, o de Hopfield [37] que prosseguiu seu trabalho usando modelos de neurônio com relações de entrada e saída contínuas e mostrou que as propriedades de redes compostas de unidades binárias são preservadas em redes compostas de unidades contínuas.

Outros, que também desprezam aspectos morfológicos dos neurônios porém são um pouco mais realistas por enfatizarem propriedades dinâmicas não-lineares destas células, são os modelos contínuos baseados na idéia de um circuito elétrico de uma pequena parte isotopotencial da membrana. Matematicamente, tais modelos são representados por equações diferenciais. A esta classe de modelos pertence o importante modelo de Fitz-Hugh e Nagumo (FHM) [31], no qual as propriedades elétricas da membrana são representadas por duas variáveis (duas equações diferenciais acopladas); cada uma delas com não-linearidade polinomial. Uma das vantagens de modelos como este, com duas variáveis, é que as dinâmicas da voltagem podem ser estudadas

qualitativamente por meio de análise no plano de fase.

Modelos do tipo FHM têm motivado vários trabalhos matemáticos abordando aspectos de não-linearidades da membrana subjacentes ao comportamento elétrico dos neurônios. Contudo, os parâmetros usados para definir tais modelos não possuem nenhuma interpretação fisiológica direta.

Dentre os modelos baseados em canais (da membrana neuronal), o modelo de três canais de Hodgkin e Huxley (HH) [36] se destaca. Nesta classe de modelos, as várias correntes da membrana, caracterizadas usando técnicas eletrofisiológicas de voltagem clampeada, são descritas matematicamente. Tais modelos são empregados para o estudo da contribuição de várias correntes iônicas para o complexo comportamento elétrico do neurônio modelado. Para os biólogos, estes modelos são particularmente atrativos por serem baseados em entidades biofísicas mensuráveis experimentalmente tais como as concentrações iônicas, condutâncias da membrana, etc..

A formulação original do modelo HH consiste de quatro equações diferenciais acopladas, uma para a voltagem da membrana e três para variáveis de estado voltagem tempo dependentes. Além de requerer uma grande demanda computacional, este modelo também apresenta grande complexidade para ser analisada matematicamente. Por esta razão, várias tentativas foram feitas para reduzir o modelo de HH sistematicamente, de quatro para duas equações diferenciais, procurando manter o significado físico dos parâmetros. Esses modelos permitiram a análise dinâmica e o estudo do diagrama de plano de fase, determinando-se tipos de estabilidade, como o ciclo limite, a partir de variação de um parâmetro considerado [28].

Uma outra tendência é a de, ao invés de construir modelos reduzidos, construir elaborados modelos de neurônios do tipo HH que desprezam aspectos morfológicos destas células e contemplam muitos tipos de canais da membrana. Nestes casos, tipicamente técnicas numéricas são empregadas.

Rall [67] desenvolveu um estudo valorizando a morfologia dendrítica dos neurônios. Ele não tratou todas as complicações morfológicas e elétricas de uma vez, evitando, primeiramente, as não-linearidades da membrana, mas enfocando o tratamento analítico de árvores (dendríticas) passivas. A tarefa era então derivar expressões matemáticas para descrever como o fluxo da corrente (e a voltagem  $V$ ) se espalha no tempo ( $t$ ) e no espaço ( $x$ ) em árvores morfológicamente complexas mas eletricamente passivas. Para este propósito, a teoria analítica do cabo foi desenvolvida. Nesta aproximação, a equação contínua do cabo, uma equação diferencial de segunda ordem para  $V$  em  $t$  e  $x$ , é resolvida com condições de contorno impostas pela estrutura da árvore.

Um aspecto importante da teoria do cabo é que a combinação da morfologia específica mais as propriedades elétricas da membrana e citoplasma determinam o processamento de sinais elétricos na árvore dendrítica.

Para contornar as restrições da teoria do cabo impostas por assumir que a membrana é passiva, Rall propôs um estudo por meio de modelos compartimentais. Ultimamente esta aproximação tem sido muito usada tanto para modelagem de uma única célula como para redes neurais.

Matematicamente, a aproximação compartimental substitui a equação contínua do



cabo por um conjunto, ou uma matriz, de equações diferenciais ordinárias e, tipicamente, métodos numéricos são empregados para resolver este sistema (que pode incluir milhares de compartimentos) para cada passo de tempo. Pode-se mostrar que, quando a árvore dentrítica é dividida em segmentos (compartimentos) suficientemente pequenos, a solução do modelo compartimental converge para o modelo contínuo do cabo.

Modelos computacionais objetivando explorar aspectos da atividade sincronizada de redes neurais e/ou os mecanismos subjacentes à atividade oscilatória das mesmas têm sido muito utilizados. Por meio de simulações computacionais, a interação entre interneurônios inibitórios e neurônios piramidais sincronizados do córtex é estudada no modelo de Lytton e Sejnowski [49] e oscilações corticais e interações temporais do córtex piriforme são investigadas no modelo de Wilson e Bower [98].

Mais recentemente, mecanismos subjacentes à sincronização e atividade oscilatória da circuitaria tálamo-cortical foram estudados pelos complexos modelos computacionais de Destexhe *et al.* [26] e Bazhenov *et al.* [8].

Provavelmente, a classe de modelos mais adequada para descrição da atividade de neurônios individuais ou da atividade de populações neuronais seja a dos chamados modelos estocásticos por representarem mais fielmente os eventos que tomam parte na mesma.

Apresentando certa complexidade matemática, estes modelos se valem da teoria de processos estocásticos e da resolução analítica de certas equações diferenciais parciais. Com frequência, a análise matemática de tais modelos se torna bastante complexa ou até mesmo inviável, por exemplo, pela conhecida dificuldade de se obter soluções explícitas de equações diferenciais parciais. Um bom material sobre modelos desta classe bem como sobre as ferramentas por eles utilizadas podem ser encontrados na referência [93].

Por outro lado, os modelos determinísticos, por descreverem médias, podem não ser os mais indicados para representar a atividade neural. No entanto se forem consideradas populações de neurônios suficientemente grandes, como é feito no presente trabalho, estes modelos podem ser utilizados com certo êxito, particularmente para se estudar a estabilidade do sistema que se propõem descrever.

O número de trabalhos de modelagem em neurofisiologia tem crescido muito, apresentando uma grande diversidade de modelos e contribuições interdisciplinares não só da matemática mas também de outras áreas do conhecimento. Assim, estas breves considerações que apresentamos até aqui não são representativas de todo trabalho de modelagem que tem sido desenvolvido, e visam apenas apresentar um rápido contexto para introduzir o modelo que estamos propondo.

Antes de apresentarmos nosso modelo, uma descrição do circuito tálamo-cortical é feita no próximo capítulo.

# Capítulo 2

## O circuito tálamo-cortical

### 2.1 O tálamo

O tálamo é uma estrutura diencefálica subdividida, em relação à conectividade e origem embriológica, em duas partes: tálamo dorsal, a porção maior, e tálamo ventral. Ele é formado por diversos núcleos com aferências e eferências características, os quais, em sua maioria, mantêm conexões recíprocas com as áreas corticais [73]. O tálamo é a última estação para as informações auditivas, visuais e somestésicas com destino aos hemisférios cerebrais (as olfatórias são processadas pelo bulbo olfatório) [41] [46]. A percepção do mundo exterior depende da informação sensorial que chega ao córtex cerebral e lá é analisada. Assim, o tálamo representa um elo fundamental neste processo.

Além de ser a principal passagem de informação sensorial para o córtex cerebral, o tálamo é também uma estação em que sinais de entrada podem ser modulados ou mesmo bloqueados por inibição sináptica. No sono este mecanismo pode contribuir para a passagem do estado de alerta, no qual o cérebro está receptivo à informação do mundo exterior, para o estado do sono [84].

O tálamo dorsal possui projeções recíprocas com o córtex cerebral e estriado (núcleo caudado, putâmen e acumbens; que são componentes dos gânglios da base). O tálamo dorsal pode ser dividido em vários núcleos que possuem entradas específicas e rotas de saída. Dentre eles, como exemplo, citamos o núcleo geniculado lateral que recebe aferências da retina e projeta-se para o córtex visual; o núcleo geniculado medial que recebe entradas auditivas do colículo inferior e projeta-se para o córtex auditivo; o núcleo ventral póstero-lateral que transmite entradas somestésicas do corpo, provendo o córtex com informações táteis, de temperatura, e de dor; o núcleo ventral póstero-medial, que transmite informações somestésicas da cabeça.

Praticamente todo o córtex cerebral recebe projeções do tálamo dorsal e, por outro lado, as mais numerosas entradas do tálamo se originam dos neurônios piramidais corticais da lâmina VI excitatórios. Existe forte estabelecimento de reciprocidade topográfica nas conexões tálamo-corticais, isto é, a projeção córtico-talâmica para cada núcleo talâmico origina-se da mesma área cortical que recebe aferência talâmica.

Cada axônio do neurônio piramidal cortical pode estabelecer sinapse com vários neurônios talâmicos apresentando assim considerável divergência e convergência na via córtico-talâmica [73].

O tálamo ventral não inerva o córtex mas recebe projeções dele e a maioria de seus núcleos, um dos quais é o núcleo reticular talâmico (NRT), mantém conexões recíprocas com núcleos específicos do tálamo dorsal [73]. O NRT, com sua população de neurônios inibitórios, cobre as superfícies anterior, lateral e a maior parte da superfície ventral do tálamo dorsal em mamíferos.

A Figura 2.1 apresenta uma representação estrutural da subdivisão do tálamo.

### 2.1.1 Elementos neuronais

Pode-se distinguir três principais tipos de neurônios talâmicos: (a) as células principais, também frequentemente chamadas de tálamo-corticais ou células relés porque são neurônios de projeção para o córtex, (b) interneurônios; e (c) neurônios inibitórios gabaérgicos (contendo ácido gama-aminobutírico - GABA) do núcleo reticular talâmico.

Diferentes áreas do córtex cerebral recebem aferências de vários núcleos talâmicos dorsais. Por sua vez, neurônios piramidais corticais da lâmina VI e da lâmina IV projetam-se topograficamente para regiões apropriadas do tálamo dorsal e NRT exercendo forte influência excitatória monossináptica sobre as mesmas (ver Figura 2.2).

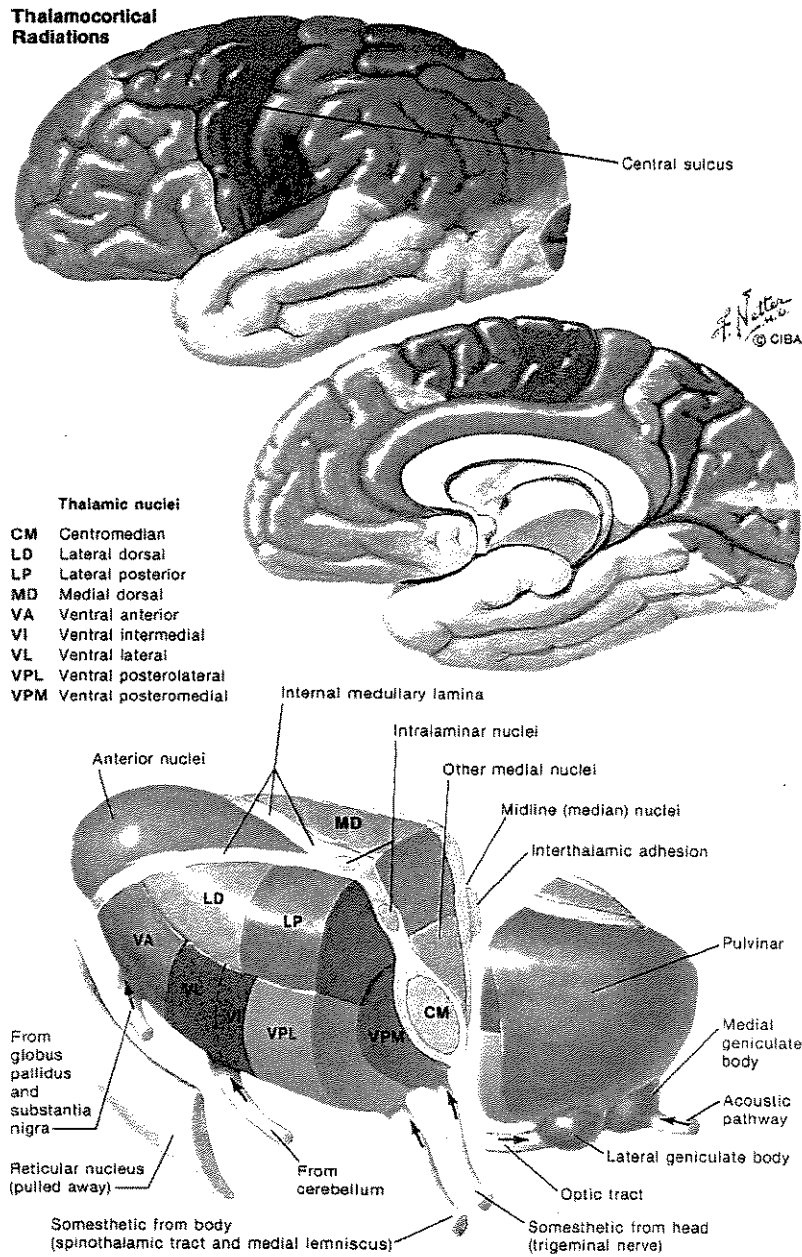
As células reticulares gabaérgicas recebem entradas excitatórias de axônios colaterais de neurônios tálamo-corticais que se projetam para o córtex e de neurônios corticais que se projetam para o tálamo; estas células do NRT projetam-se para o tálamo (mas não para o córtex) e também fazem conexões com outras células do NRT. Desta maneira, o núcleo reticular talâmico parece estar posicionado unicamente para influenciar o fluxo de informação entre o tálamo e córtex cerebral [45] [84]. Um esquema destas projeções recíprocas entre células corticais e talâmicas pode ser visto na Figura 2.2.

A capacidade das entradas córtico-talâmicas de ativar fortemente neurônios gabaérgicos dentro do tálamo resulta na geração de potenciais pós-sinápticos inibitórios di-sinápticos nas células tálamo-corticais, dando ao sistema córtico-talâmico a possibilidade de excitar diretamente, ou inibir indiretamente, as saídas do tálamo [45].

Os neurônios gabaérgicos podem inibir células alvo pós-sinápticas pelo aumento da condutância de  $\text{Cl}^-$ , mediada por receptores  $\text{GABA}_A$ , e pelo aumento da condutância de  $\text{K}^+$ , mediada por receptores  $\text{GABA}_B$ , embora ainda não seja claro se estes diferentes receptores são ativados pelo mesmo ou diferentes subgrupos de neurônios gabaérgicos.

### 2.1.2 Condutâncias intrínsecas

O comportamento eletrofisiológico dos neurônios é determinado pela presença e distribuição de diferentes correntes iônicas nestas células, e pela ação de vários neurotransmissores de aumentar ou diminuir estas correntes. Um neurônio talâmico não pode ser considerado um simples elemento de resposta que integra linearmente suas entradas sinápticas para determinar sua saída axonal.



**Figura 2.1** - Representação estrutural do tálamo humano indicando seus núcleos e principais divisões. (Figura reproduzida de Netter [62].)

Córtex

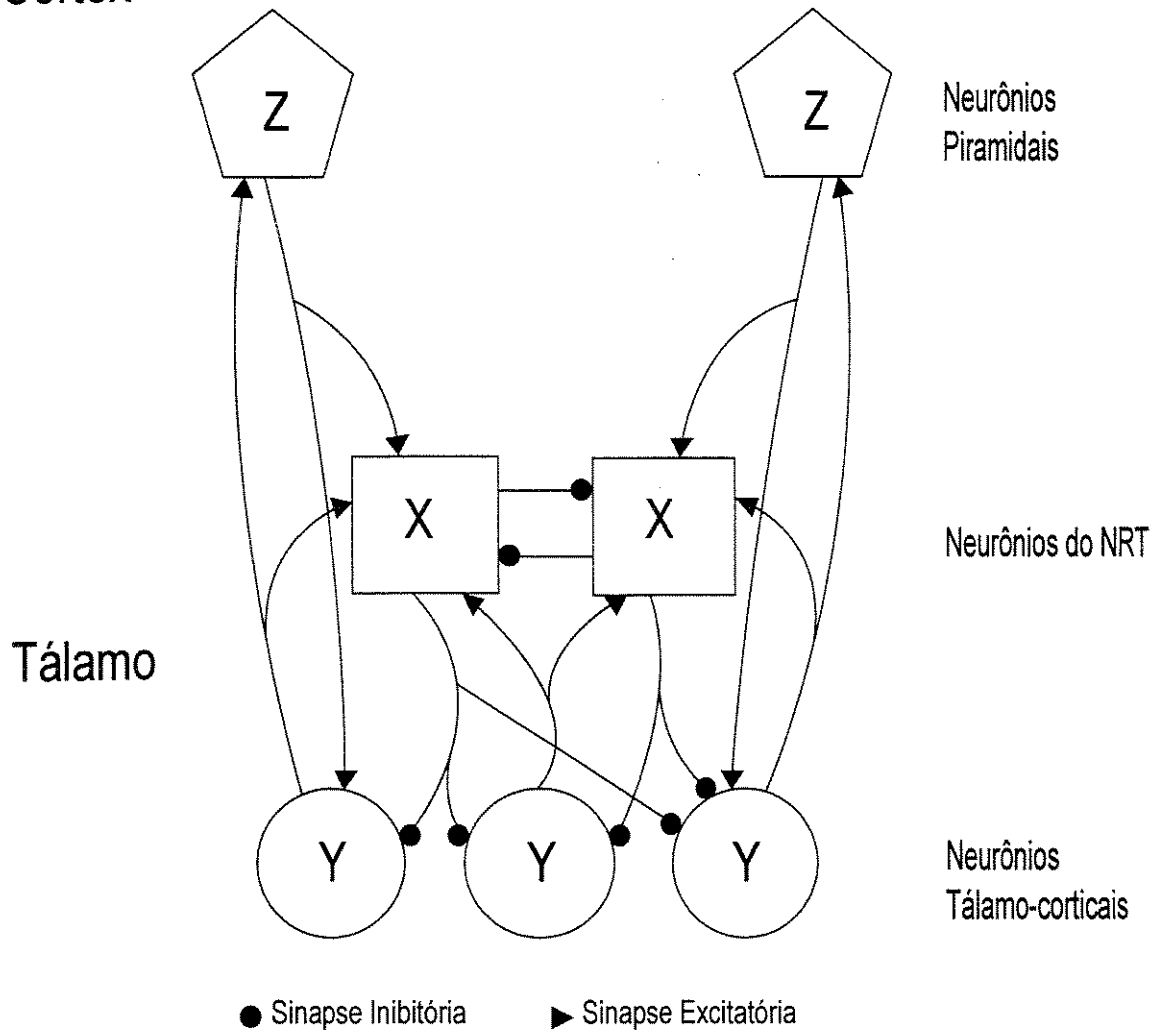


Figura 2.2 - Esquema de elementos neuronais do Circuito Tálamo-Cortical. Neurônios piramidais corticais (Z) projetam-se para regiões do núcleo reticular talâmico (NRT) e de outros núcleos do tálamo exercendo forte influência monossináptica sobre as mesmas. As células reticulares gabaérgicas (X) recebem entradas excitatórias de axônios colaterais de neurônios tálamo-corticais (Y) que se projetam para o córtex e de neurônios corticais (Z) que se projetam para o tálamo; estas células do NRT projetam-se para o tálamo (mas não para o córtex) e também fazem conexões com outras células (X) do NRT.

Ao invés disso, estas células possuem uma variedade de condutâncias, muitas controladas de uma maneira convencional por acoplamento de neurotransmissores, algumas por voltagem de membrana e outras por níveis de concentração intracelular e extracelular de certos íons como o  $\text{Ca}^{2+}$ .

Experimentos *in vitro* e *in vivo* realizados em diferentes núcleos talâmicos e em várias espécies de mamíferos têm revelado a presença de várias condutâncias intrínsecas de membrana nos neurônios talâmicos [83]. Estas condutâncias permitem passagem de íons que alteram o potencial da membrana. Dentre elas citamos as que têm sido melhor estudadas [73]:

A) *Condutâncias de  $\text{Na}^+$* . Duas condutâncias de  $\text{Na}^+$  de voltagem-dependentes são conhecidas: a) a rápida que é subjacente aos convencionais potenciais de sódio; b) a outra condutância de sódio é persistente e não inativada. Esta cria uma despolarização sustentada e regula parcialmente a geração de descargas rítmicas nos neurônios talâmicos. Os potenciais de ação somáticos dos neurônios reticulares são dependentes de  $\text{Na}^+$ .

B) *Condutâncias de  $\text{Ca}^{2+}$* . Há pelo menos duas condutâncias de  $\text{Ca}^{2+}$  de voltagem-dependentes, uma de alto e a outra de baixo limiar, que desempenham um papel significativo no modo de resposta dos neurônios tálamo-corticais. Assim, as correntes associadas a estas condutâncias de  $\text{Ca}^{2+}$  são chamadas, respectivamente,  $I_L$  a corrente de alto-limiar e  $I_T$  a corrente de baixo-limiar. Disparos de baixo-limiar ocorrem tanto em neurônios do NRT como em células do relé talâmico.

C) *Condutâncias de  $\text{K}^+$* . Existem várias condutâncias de  $\text{K}^+$  voltagem e/ou  $\text{Ca}^{2+}$  dependentes. A mais conhecida é a retificadora com retardo ( $I_K$ ), que faz parte do potencial de ação e tem a função de repolarizar o neurônio após a ação da condutância de  $\text{Na}^+$ . Há pelo menos outras cinco correntes (sendo a mais importante delas a corrente de pós-hiperpolarização  $I_{AHP}$ ) que participam na hiperpolarização do neurônio por variados períodos de tempo após um potencial de ação convencional. A soma destas hiperpolarizações determina o período refratário relativo da célula, que limita sua máxima frequência de disparo.

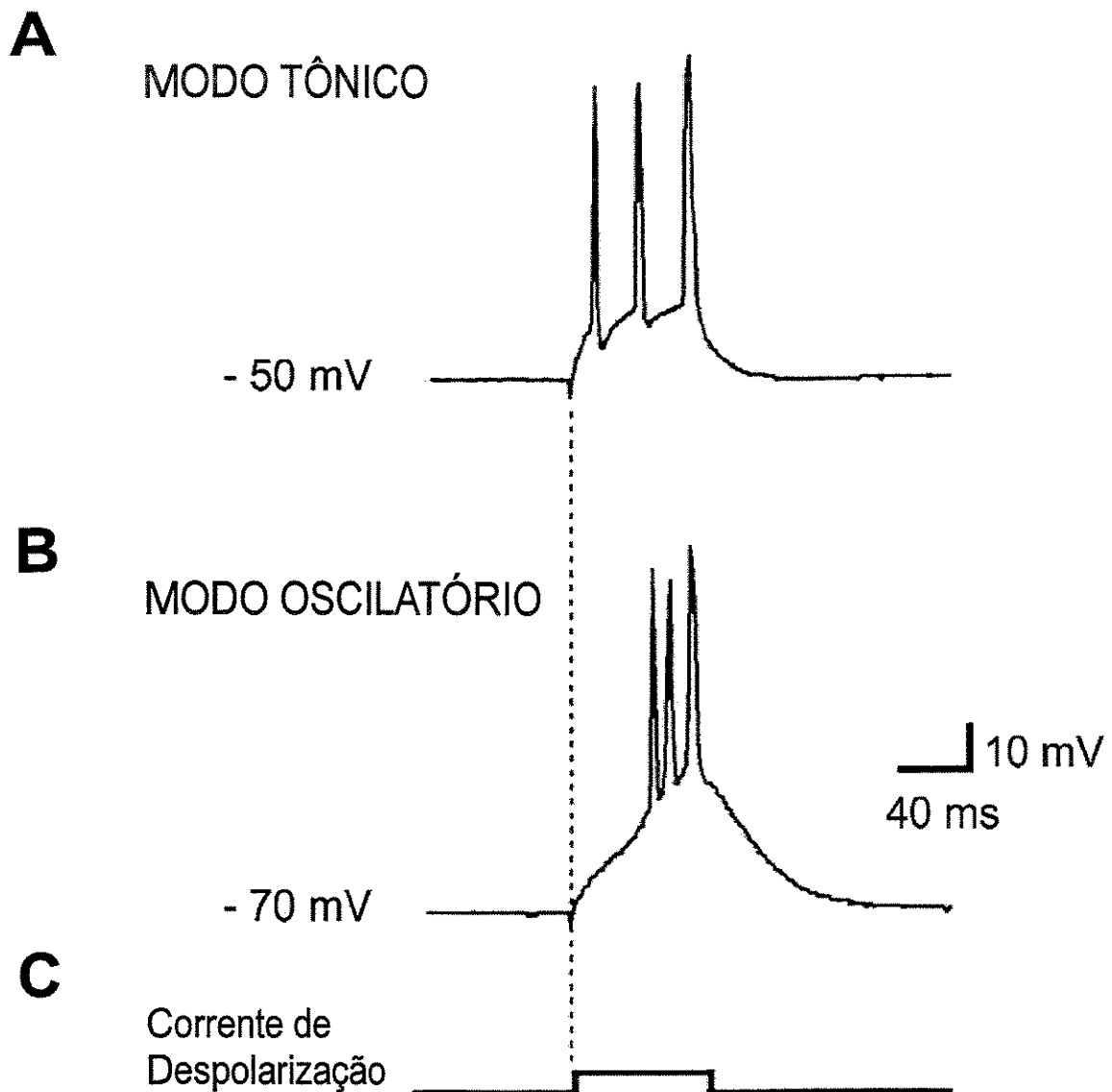
### 2.1.3 O modo de resposta - tônico versus oscilatório

Os neurônios tálamo-corticais podem atuar essencialmente de dois modos distintos:

a) modo tônico, em que células relés simplesmente despolarizam e produzem disparos singulares em resposta a um conjunto adequado de entradas; ou

b) modo oscilatório, em que as células disparam produzindo descargas rítmicas de alta frequência mediadas por canais de cálcio de baixo limiar de  $\text{Ca}^{2+}$ .

O potencial da membrana de tal célula determina se a mesma será ativada no modo relé (tônico) ou oscilatório. Isso é determinado pelas propriedades intrínsecas da membrana destas células, suas principais condutâncias iônicas e as dinâmicas correspondentes. A ativação de uma célula no modo tônico e no modo oscilatório é ilustrada na Figura 2.3.



**Figura 2.3** - Disparos tônico e oscilatório. (A) Uma célula do núcleo geniculado lateral do tálamo de um rato foi mantida a - 50 mV para inativar a corrente de cálcio de baixo limiar; o modo tônico foi induzido por injeção de corrente positiva. (B) A mesma célula foi transferida do modo tônico para o modo oscilatório hiperpolarizando-a de - 50 mV para - 70 mV. (C) Uma corrente de despolarização injetada na célula fez disparar potenciais de ação de baixo-limiar de cálcio. As voltagens foram medidas em relação ao meio extra-celular. (Figura modificada de Zhou *et al.* [100].)

As correntes de cálcio nas células do relé talâmico modulam o fluxo de informação sensorial através do tálamo. No modo oscilatório, ambos os canais de cálcio de baixo-limiar e alto-limiar são ativados, enquanto no modo relé somente os canais de cálcio de alto-limiar são ativados.

O modo oscilatório é diretamente dependente da disponibilidade de um tipo específico de canal de cálcio, o canal de baixo-limiar. Neste modo, a corrente de cálcio de baixo-limiar,  $I_T$ , é ativada via uma pequena despolarização que abre os canais da membrana permeáveis ao  $\text{Ca}^{2+}$ , portanto aumentando a condutância de  $\text{Ca}^{2+}$ , resultando em um disparo de baixo-limiar [73].

Este disparo de baixo-limiar, com uma forma de onda triangular e subjacente a uma rápida descarga de dois a sete potenciais de ação de sódio, é seguido por um significativo período refratário, devido em parte à inativação dos canais de baixo-limiar. O fluxo de informação sensorial através do tálamo é, portanto, altamente não-linear durante o modo oscilatório. Os neurônios relés exibem este modo somente quando são hiperpolarizados em torno de -65 mV. Com potenciais de membrana mais despolarizados, os canais de baixo-limiar ficam inativados e somente os canais de cálcio de alto-limiar se tornam disponíveis para a entrada de cálcio. Neste caso, as células relés estão no modo tônico no qual entradas sustentadas causam respostas com potenciais de ação tônicos. No modo tônico a duração e amplitude de entradas despolarizadas podem ser codificadas em uma forma mais linear que no modo oscilatório.

Os canais de cálcio de alto e baixo-limiar atuam influenciando diretamente o funcionamento das células relé. As correntes iônicas que eles geram contribuem para a excitabilidade geral dos neurônios talâmicos.

Bal *et al.* [7] propuseram que descargas de baixo-limiar poderiam ajudar a transmitir informação sensorial para o córtex de modo não-linear. Resultados obtidos por Zhou *et al.* [100] indicaram que os canais de cálcio de baixo-limiar e alto-limiar devem ter significativas influências elétricas sobre as células relés talâmicas e os canais de baixo-limiar podem contribuir para a amplificação de entradas sensoriais. Estudos de canais de íons chaveados por voltagem têm mostrado a importância do canal de cálcio do tipo T na geração de descargas tálamo-corticais sincronizadas como na crise epiléptica tipo ausência.

A transição entre os modos oscilatório e tônico no tálamo está relacionada com o estado comportamental do animal sendo que, durante os primeiros estágios de sono e alguns ataques epilépticos, o modo oscilatório predomina enquanto o modo tônico é característico dos estados desperto e alerta [84].

A atividade tálamo-cortical exibe pelo menos três estados distintos *in vivo*: a) atividade tônica durante alerta e sono REM (movimento rápido dos olhos; do inglês, *rapid eyes movement*); b) repetidos disparos durante o sono não-REM; c) e disparos prolongados de alta frequência durante algumas formas de epilepsia generalizada [94]. Uhnoh e McCormick [94] demonstraram que estes três estados funcionais do tálamo dependem em parte das propriedades de transmissão sináptica entre os neurônios gabaérgicos do NRT e células do relé talâmico.



### 2.1.4 Sincronização e dessincronização

Em física, sincronização é um estado em que dois ou mais sistemas oscilam em uma mesma frequência por alguma forma de interação. Eletrencefalograficamente, sincronização denota um fenômeno eletrofisiológico de atividade cortical caracterizado por ondas rítmicas e potenciais de campo de alta amplitude. A sincronização do eletrencefalograma (EEG) resulta da ativação “sincronizada” de uma população localizada de neurônios, envolvendo um conjunto de vários eventos sinápticos associados entre si, resultando potenciais de campo de grande amplitude e, em geral, baixa frequência.

Estudos recentes mostraram que inibição sináptica pode sincronizar células e contribuir para a geração de atividades rítmicas observadas no tálamo e hipocampo [68].

Observa-se sincronização em registros realizados durante a transição do alerta (acordado) para o sono. Neste período observa-se ondas rítmicas, com uma frequência na faixa de 7 a 14 Hz, que podem ser registradas na maior parte da superfície cortical e estruturas subcorticais como tálamo e hipocampo.

A dessincronização do EEG, por outro lado, está associada a ritmos rápidos de baixa amplitude e pode ser observada nos estados de alerta ou no sono REM. Ambos, alerta e sono REM, são estados cerebrais ativos (apesar de muito diferentes em seus conteúdos mentais) e a similaridade eletrofisiológica entre eles, juntamente com outras descobertas, podem indicar uma correlação entre EEGs dessincronizados e aumento da excitabilidade celular no sistema tálamo-cortical [83].

## 2.2 Alguns padrões de sinais elétricos observados no sistema nervoso central

O estudo dos sinais elétricos observados no circuito tálamo-cortical pode contribuir para o entendimento de aspectos relevantes da dinâmica funcional desta circuitaria porque a atividade elétrica, manifesta em forma de potencial de campo resultante de disparos síncronos de população neuronal, está relacionada a funções fisiológicas normais e a manifestações patológicas como a epilepsia.

A gênese das oscilações registradas por EEGs, que ocorrem durante os estados de sono e alerta, envolve o tálamo e córtex cerebral, duas regiões intimamente ligadas por projeções recíprocas. Contreras *et al.* [19] propuseram que, no tálamo, diferentes células podem disparar em tempos variáveis, mas eventualmente elas poderiam produzir descargas sincronizadas em virtude da conectividade córtico-talâmica e intra-talâmica.

Os sinais fusiformes de EEG denotam a síntese da sincronização elétrica do cérebro no início do sono, uma divisão eletrográfica para a transição do estado de alerta para o sono, o qual está associado a perda de consciência (percepção). Oscilações fusiformes estão agrupadas em seqüências que duram de 1 a 3 segundos, e se repetem uma vez a cada 3 a 10 segundos. Uma ilustração destas oscilações pode ser vista na Figura 2.4.

Os mecanismos subjacentes das oscilações fusiformes têm sido propostos desde que

foi demonstrado que as mesmas são produzidas por redes tálamo-corticais [59]. Posteriormente foi mostrado que: (i) as oscilações fusiformes aparecem como resultado de interações sinápticas em que estão envolvidos os neurônios inibitórios gabaérgicos do NRT, as células tálamo-corticais e os neurônios piramidais corticais, ambos excitatórios glutamatérgicos ou aspartatérgicos [82] [83] [84]; (ii) e os interneurônios talâmicos locais não estão necessariamente envolvidos na geração destas oscilações [20].

Disparos nos neurônios reticulares fazem surgir potenciais inibitórios pós-sinápticos (PIPSs) seguidos por vários disparos pós-descarga nas células tálamo-corticais.

Estes disparos nas células tálamo-corticais fazem surgir potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPSs) que produzem disparos nas células reticulares e corticais, repetindo-se o ciclo.

Foi mostrado por Steriade *et al.* [82] que os núcleos talâmicos são incapazes de gerar oscilações fusiformes após desconectá-los do núcleo reticular talâmico. O isolamento do núcleo reticular do resto do tálamo e córtex cerebral faz desaparecer oscilações fusiformes no tálamo dorsal e no córtex, mas é importante ressaltar que as células talâmicas reticulares possuem uma coleção única de correntes iônicas que as permitem oscilar individualmente no arranjo de frequência dos sinais fusiformes [84]. Portanto, a existência de circuitos retroativos incluindo o NRT parece ser a condição necessária para que estas oscilações ocorram sob condições normais *in vivo* [82].

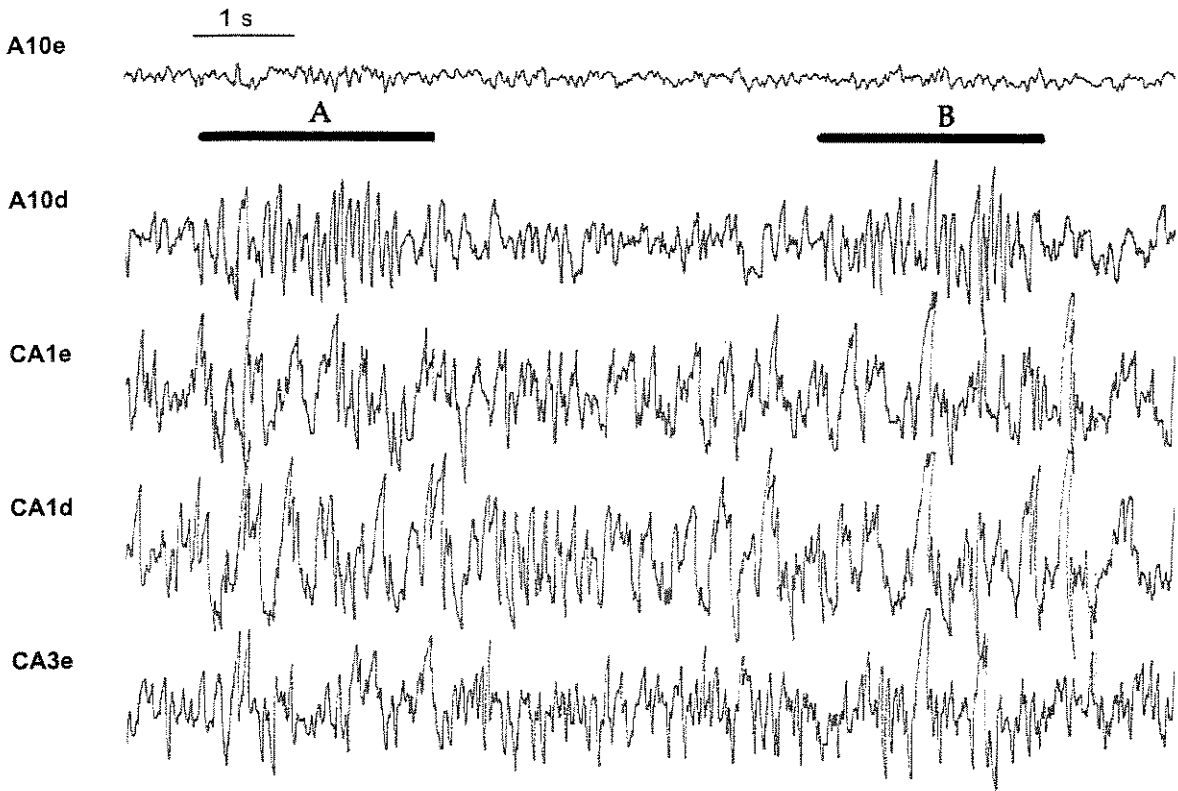
Acredita-se que as crises de alguns tipos de epilepsia generalizada dependem da atividade rítmica dos circuitos talâmico e tálamo-cortical e representam descargas sincronizadas de populações de neurônios dessas circuitarias [77] [23]. A participação do circuito córtico-talâmico pode ser particularmente crítica na geração de descargas espícula-onda (ou ponta-onda), que requerem conectividade funcional entre córtex e tálamo para sua expressão [84].

Sanches-Vives *et al.* [70] mostraram que a habilidade inibitória das células do NRT em determinar a amplitude e duração das descargas de potenciais de ação mediadas pela corrente de baixo-limiar de cálcio, que ocorrem nestas células, tem importantes conseqüências funcionais para a geração das atividades tálamo-corticais normais e patológicas.

Steriade e Contreras [80] sugeriram que um fator principal responsável pela inconsciência durante estas crises seria a dramática inibição das células tálamo-corticais e a incapacidade de respostas destas células para estímulos do mundo exterior.

Portanto, o estudo da gênese das oscilações fusiformes não somente é importante para o entendimento da função talâmica e da geração de EEGs durante o sono mas também relevante para o entendimento da epilepsia generalizada, pois os mecanismos celulares envolvidos na geração de certas crises epilépticas parecem ser similares aos envolvidos na geração das oscilações fusiformes [44].

Além das oscilações fusiformes, pode-se observar no alerta ou durante episódios oníricos, uma atividade elétrica cerebral rítmica em várias estruturas corticais ou sub-corticais, como o tálamo, do sistema nervoso central do rato - as chamadas ondas teta - cujo exame visual revela um padrão aproximadamente periódico superposto a ruído. Durante o sono, estes padrões podem perdurar até vários minutos.



**Figura 2.4** - Episódio característico de sono sincronizado de um rato: as oscilações fusiformes estão destacadas pelas barras horizontais A e B. Área cortical frontal A10 (e: esquerda; d: direita); campos CA1 e CA3 do hipocampo (e: esquerda; d: direita). (Figura cedida pela Dra. Ângela C. Valle - Laboratório de Neurocirurgia Funcional, Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo.)

Para estudar a gênese de atividade elétrica oscilatória tem sido comum o emprego de aproximações como, por exemplo, técnicas de identificação de sistemas [69] utilizadas para o estudo da gênese de ondas teta, as quais, embora permitam revelar dados importantes, como o sentido do fluxo de informações entre diversas estruturas neurais, sofrem a limitação de se basearem no uso exclusivo de predição linear.

Realizamos um estudo [1] utilizando técnicas não lineares de predição, descritas na próxima seção, procurando compará-las e avaliar a não-linearidade que caracteriza uma série temporal proveniente da medida de ondas teta. A metodologia e as ferramentas de análise estatística que utilizamos podem ser aproveitadas para estudo de outros sinais como, por exemplo, os sinais fusiformes. Acredita-se que este tipo de generalização possa ter um papel essencial no entendimento de vários fenômenos de origem presumidamente dinâmica como se suspeita que seja a gênese de episódios epiléticos.

### 2.2.1 Utilizando métodos não-lineares para estudo de sinais elétricos neurais

Métodos lineares para estudo de sinais elétricos [6] [9] vêm sendo bastante utilizados e sua popularidade pode ser justificada por envolverem uma estatística mais clara na estimação. Contudo, o fato de o neurônio, por si próprio uma unidade de processamento, ter comportamento conhecidamente não-linear conduz naturalmente a uma inquietação quanto ao uso de técnicas envolvendo aproximações lineares no contexto da análise de sinais neurais.

Há várias formas de se investigar a não-linearidade de uma série temporal como a obtida pelos sinais elétricos neurais observados: algumas são baseadas na análise espectral de ordem mais alta [86], outras empregam funções de aproximação não-linear [60] e há aquelas que atentam para dinâmica qualitativa dos dados [29]. Todos estes métodos possuem a dificuldade de requererem longas observações para uma estimação razoável, particularmente em um contexto contaminado com ruído como o encontrado quando se trata de sinais neuro-elétricos.

Uma alternativa a estes métodos é apresentada no trabalho de Theiler [91] que propôs o uso de “*bootstrap*” como uma forma de contornar as limitações de se utilizar amostras pequenas. O aspecto relevante desta aproximação é que qualquer medida de não-linearidade dinâmica computada de um sinal observado deve ser significativamente alterada quando os dados do sinal são “linearizados”, isto é, quando relacionados com as séries substitutas (“*surrogates*”), as quais são geradas aleatoriamente e preservam as estatísticas de segunda ordem do sinal original.

O uso adequado da aproximação de Theiler requer a definição de alguma figura de mérito capaz de discriminar não-linearidade. Nós elegemos preditibilidade por métodos não-paramétricos não-lineares como nossa figura de mérito. Esta escolha foi ditada por dispensar o uso de modelos de estimação com parâmetros específicos.

Há vários métodos de predição não-paramétricos não-lineares, de modo que inicialmente não era claro quais métodos poderiam ser utilizados preferencialmente. Assim,

em parte, também procuramos investigar e eventualmente sugerir o método mais apropriado para testar não-linearidade.

As ondas teta de roedores constituíram o material de nossa análise. Este tipo de sinal é caracterizado por um padrão oscilatório com algum ruído superposto (Figura 2.5). Nossas séries temporais - registros de potenciais de campo local - amostradas a 256 Hz foram obtidas durante sono desincronizado de campos do córtex visual, tálamo e hipocampo por microeletrodos bipolares múltiplos cronicamente implantados nos ratos.

Cada série temporal  $x(k)$  com  $N$  pontos,  $N = 2000$  ou  $N = 3000$ , (ver Tabela 2.1) foi representada pelo vetor

$$\mathbf{x} = [x(1), \dots, x(N)]^T = \begin{bmatrix} \mathbf{x}_p \\ \mathbf{x}_t \end{bmatrix}$$

particionada para análise em dois outros vetores de igual comprimento  $\mathbf{x}_p$  e  $\mathbf{x}_t$  chamados respectivamente de conjunto de predição e conjunto de teste.

A Tabela 2.1 contém um sumário das séries temporais que utilizamos.

Métodos não-paramétricos não-lineares repousam sobre a noção de que aspectos topológicos da dinâmica de um dado sistema podem ser adequadamente capturados pela reconstrução de uma representação no espaço de fase de uma série temporal dada [63] [88]. Assim, independente do método a ser utilizado, primeiramente, é construída uma estrutura de dados — o chamado atrator — denotada por  $\mathcal{R}_{\tau,m}(x_p)$  composta por vetores descrevendo os pontos no espaço de fase da forma:

$$\mathbf{x}(t) = [x(t), x(t - \tau), x(t - 2\tau), \dots, x(t - (m - 1)\tau)]^T, \quad (1)$$

em que  $\tau$  é o chamado lapso de embutimento, isto é, o atraso entre os pontos na série  $\mathbf{x}(k)$  e  $m$  é a dimensão de embutimento [88]. O uso de  $x_p$  enfatiza o uso exclusivo do conjunto de predição na reconstrução do atrator.

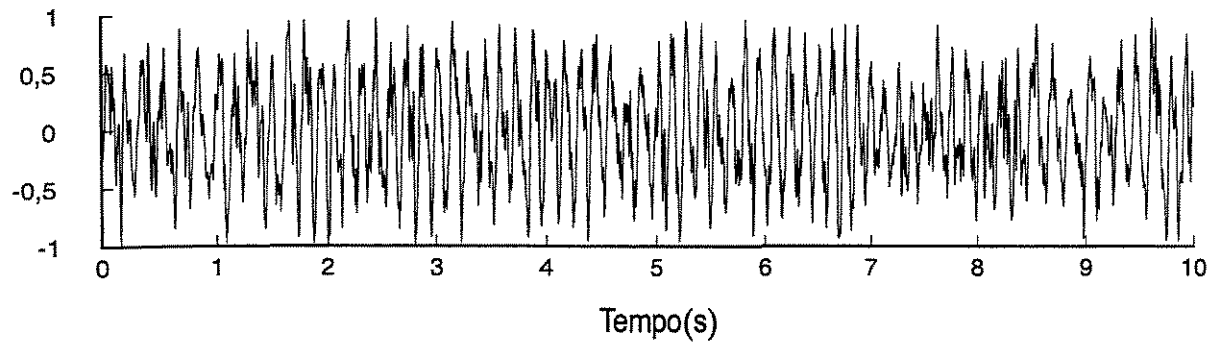
Usando esta mesma estrutura, é possível produzir uma predição um passo adiante

$$\hat{\mathbf{x}}(h) = \mathcal{P}[\tilde{\mathbf{x}}_t(h), \mathcal{R}_{\tau,m}(x_p)],$$

em que  $\mathcal{P}$  é um algoritmo (funcional) agindo sobre

$$\tilde{\mathbf{x}}_t(h) = [x_t(h - 1), x_t(h - 1 - \tau), x_t(h - 1 - 2\tau), \dots, x_t(h - 1 - (m - 1)\tau)]^T.$$

Essencialmente, diferentes algoritmos de predição são representados por distintos funcionais  $\mathcal{P}$ . O primeiro método é o Algoritmo Simplex desenvolvido por Sugihara-May [87] que usa a informação  $\mathcal{R}_{\tau,m}(\mathbf{x}_p)$  diretamente: olha para todos os pontos no espaço de fase e escolhe uma vizinhança mínima na qual o predito esteja contido dentro do simplex com um diâmetro formado por  $m + 1$  pontos vizinhos mais próximos. A predição é obtida por computar de onde o predito original moveria dentro do arranjo do simplex, dando-se maior peso preditor às distâncias originais dos vizinhos mais próximos.



**Figura 2.5** - Exemplo de um registro de potencial de campo local hipocampal usado para a análise de não-linearidade.

**Tabela 2.1 - Distribuição dos parâmetros ótimos usados nos algoritmos de predição não-paramétricos não-lineares**

(\*)  $N = 3000$  para os registros de número 8 e 9, e  $N = 2000$  para todos os outros registros usados.

(\*\*) CA1, CA2, CA3 e subiculum (SUB) são regiões hipocampais; VPL - núcleo ventral póstero-lateral do tálamo; e A18 corresponde ao córtex visual.

Registro #	Área cerebral(**)	$m_0$	$\tau_0$	$K_0$
1	CA1	8	9	20
2	CA3	8	9	20
3	CA1	10	9	20
4	CA3	10	9	40
5	CA1	8	10	20
6	CA1	11	9	50
7	CA3	6	9	20
8*	CA1	8	9	20
9*	CA3	8	9	20
10	CA3	5	10	50
11	CA1	8	10	20
12	CA2	8	9	20
13	CA3	12	10	20
14	SUB	8	9	70
15	CA3	8	10	20
16	SUB	8	9	70
17	CA3	11	9	20
18	CA3	8	9	50
19	VPL	8	9	20
20	A18	10	10	40

Os dois outros métodos que utilizamos, o algoritmo dos  $K$ -vizinhos [42] e o algoritmo de Casdagli [13] requerem um parâmetro adicional  $K$  para especificar o número de pontos vizinhos mais próximos no espaço de fase usados na predição. O método  $K$ -vizinhos simplesmente considera a média dos  $K$  pontos vizinhos mais próximos e a predição é obtida calculando-se a média dos pontos de evolução dos  $K$ -vizinhos originais.

O algoritmo de Casdagli é um método de predição paramétrica linear por partes. A idéia de uma aproximação linear local é devido ao fato de, em certo sentido, os sistemas não-lineares serem sistemas lineares não estacionários pois, em uma região suficientemente pequena do espaço de fase, a dinâmica é localmente linear. Este método também considera os  $K$  pontos vizinhos mais próximos e ajusta um modelo cujos parâmetros são computados pelo método dos mínimos quadrados. O erro de predição entre valor predito e valor observado é computado e estes passos são repetidos para todo o conjunto de teste.

Para utilizar estes métodos, primeiramente foram determinados os valores apropriados para  $\tau$  e  $m$  (e  $K$ ) o que se constituiu essencialmente em um problema de otimização envolvendo cada série analisada e uma apropriada função de “perda” refletindo preditibilidade.

Uma função estimada de correlação-cruzada entre a função predita e o conjunto de teste (também conhecida como grau de Kravtsov’s de preditibilidade [89]),

$$\rho(\mathbf{x}_t, \hat{\mathbf{x}})(k), \quad (2)$$

foi utilizada como função de “perda”. Aqui  $\hat{\mathbf{x}}$  denota o vetor  $[\hat{x}(1), \dots, \hat{x}(N/2)]^T$ .

Para escolher a melhor dimensão de embutimento, uma busca discreta de um parâmetro unidimensional sobre o aumento de  $m$  foi realizada usando o Método Simplex (ver Figura 2.6) para  $\tau$  escolhido — seguindo Theiler [90] — que é aproximadamente o lapso de cruzamento do primeiro zero da função de auto-correlação estimada de  $\mathbf{x}_p$ . Somente então,  $K$  foi encontrado de uma forma similar para os outros dois métodos. Ambas as otimizações envolvem a determinação da primeira ocorrência do máximo local para a média de (2) para  $k = 1, 2, \dots, 64$ . Este conjunto de lapso de predição foi escolhido devido a  $k = 64$  corresponder a pelo menos dois ciclos de atividade oscilatória.

## 2.2.2 Testes de não-linearidade

Como para os valores ótimos  $\tau_o$ ,  $m_o$  (e  $K_o$ ) a equação (2) é um bom indicador de precisão de predição de um método não-linear, seu valor foi usado para testar se o sinal é significativamente não-linear quando comparado com a predição de  $i = 1, \dots, N_s$  séries temporais substitutas,

$$\mathbf{x}_s^{(i)} = \mathcal{S}(\mathbf{x}),$$

construídas aleatoriamente a partir da série temporal original, cada uma delas preservando as estatísticas de segunda ordem da série original.



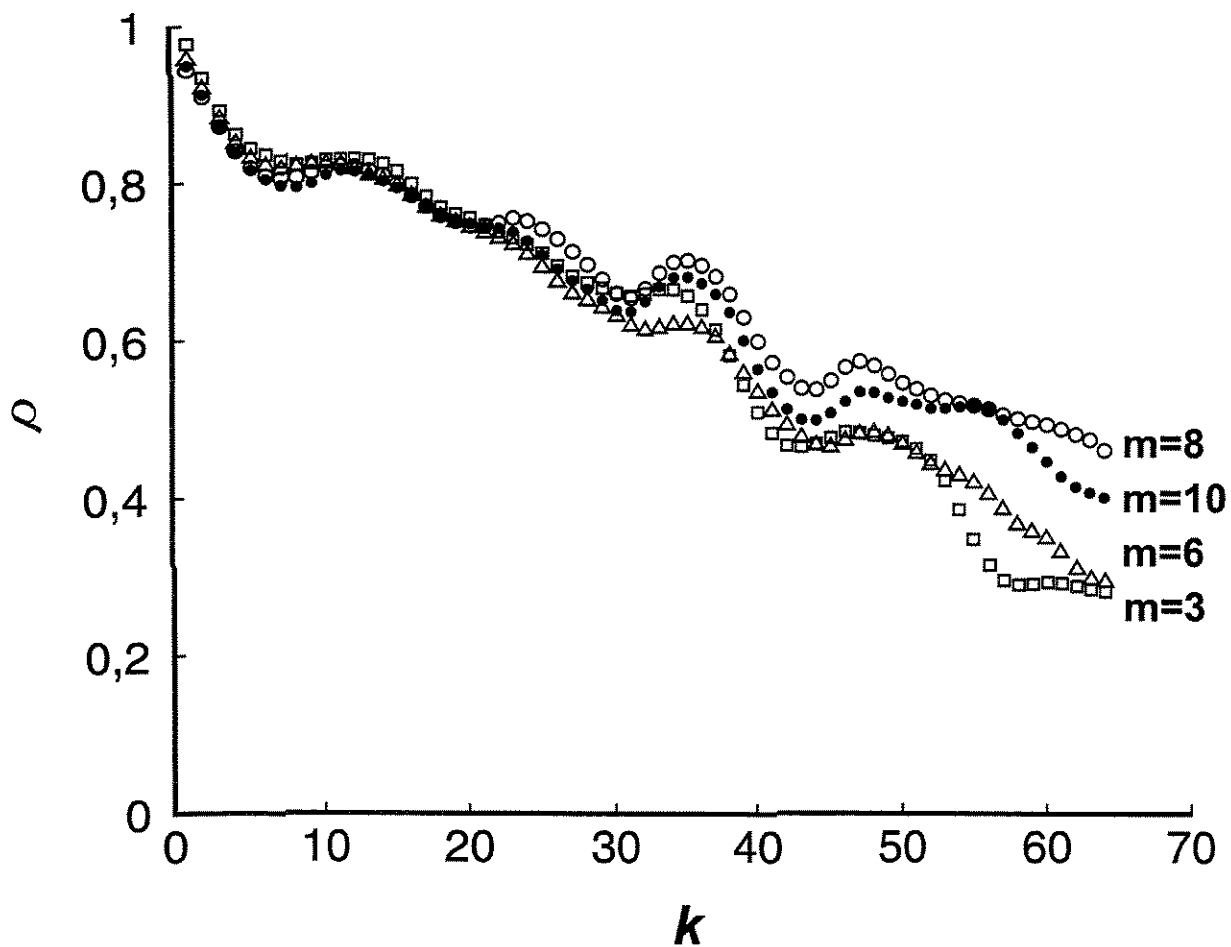


Figura 2.6 - Resultados da determinação da dimensão de embutimento mais apropriada  $m_0$  usando o Método Simplex. A dimensão mais apropriada  $m_0 = 8$ ( $\circ$ ) foi obtida. Outros resultados são apresentados para  $m_0 = 3$ ( $\square$ ),  $m_0 = 6$ ( $\Delta$ ) e  $m_0 = 10$ ( $\bullet$ ).

O raciocínio desta restrição é que modelos lineares de uma série temporal, paramétricos ou não, são completamente definidos pelas estatísticas de segunda ordem da série. Na prática,  $\mathcal{S}$  foi implementado como um operador consistindo da computação da Transformada Discreta de Fourier  $X(f) = \mathcal{F}(\mathbf{x})$ , seguida pela aleatorização de fase realizada, lembrando que  $X(f)$  é em geral complexa

$$X(f) = A(f) [\cos \varphi(f) + i \sin \varphi(f)],$$

em que  $A(f) = |X(f)|$  é o único provedor de informação das estatísticas de segunda ordem. As séries temporais substitutas diferem somente por terem novas fases  $\varphi'(f)$  escolhidas aleatoriamente de uma distribuição uniforme sob a restrição de  $\varphi'(f) = \varphi'(-f)$  e também que o espectro resultante

$$X'(f) = A(f) [\cos \varphi'(f) + i \sin \varphi'(f)] \quad (3)$$

leve cada série temporal substituta  $\mathbf{x}_s^{(i)}$  a anti-transformação  $\mathcal{F}^{-1}X'(f)$  para cada  $\varphi'(f)$  escolhido aleatoriamente. A geração de cada série substituta requer  $N/2$  números aleatórios independentes distribuídos uniformemente entre  $[0, 2\pi]$  [92].

Na construção de séries substitutas, freqüentemente se recomenda re-escalonar os dados antes da aleatorização da fase [92]. Este passo que aproxima a uma distribuição Gaussiana as estatísticas de primeira ordem dos dados, permite distinguir as não-linearidades estáticas e sem memória dos processos dinâmicos. Em nosso estudo, séries substitutas escalonadas e não escalonadas foram usadas e comparadas.

Uma vez gerada, cada série substituta foi particionada em duas,  $\mathbf{x}_s^{(i)} = [x_p^{(i)} \ \mathbf{x}_t^{(i)}]^T$ , e foi aplicado o mesmo procedimento de predição não-linear:

$$\hat{\mathbf{x}}^{(i)}(h) = \mathcal{P}[\tilde{\mathbf{x}}_t^{(i)}, \mathcal{R}_{\tau_o, m_o}(x_p^{(i)})] \quad (4)$$

com a figura de mérito associada  $\rho(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k)$  cujo valor foi associado a transformação clássica de Fisher do coeficiente de correlação [85]:

$$z(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k) = \frac{1}{2} \ln \left[ \frac{1 + \rho(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k)}{1 - \rho(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k)} \right]$$

que leva aos seguintes momentos de distribuição amostral

$$\mu_{N_s}(k) = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_s} z(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k)$$

e

$$s_{N_s}^2(k) = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_s} \left[ z(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k) - \mu_{N_s}(k) \right]^2$$

contra os quais testa-se

$$z(k) = \frac{1}{2} \ln \left[ \frac{1 + \rho(k)}{1 - \rho(k)} \right]$$

para a série original por um teste  $t$  monocaudal

$$t_{N_s-1}(k) = \frac{z(k) - \mu_{N_s}(k)}{\frac{s_{N_s}(k)}{\sqrt{N_s}}},$$

em que

$$\rho(k) := \rho(\mathbf{x}_t, \hat{\mathbf{x}}_h)(k) = \frac{\sum_i [x_t(i) - \mu_t] [\hat{x}(i+k) - \hat{\mu}_h]}{\sqrt{\sum_i [x_t(i) - \mu_t]^2 \sum_i [\hat{x}(i) - \hat{\mu}_h]^2}}$$

com  $\mu_t$  e  $\hat{\mu}$  sendo, respectivamente, as médias de  $\mathbf{x}_t$  e  $\hat{\mathbf{x}}$ .

Para que este teste  $t$  seja considerado significativo em rejeitar a hipótese de não-linearidade em um nível  $\alpha$  via

$$t_{N_s-1}(k) > t_{N_s-1, \alpha},$$

é necessário que a distribuição da população de séries substitutas  $z(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k)$  seja aproximadamente normal. Em nossa aproximação, a normalidade de  $z(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k)$  foi testada pelo procedimento de Kolmogorov-Smirnov (KS) em um nível de significância de 0,05 para cada lapso  $k$  com  $N_s = 100$ .

Para fins de comparação, também computamos a medida de “significância”  $\Delta S(k)$  de Theiler [91]

$$S(k) = \frac{|\mu_H - \mu_D|}{\sigma_H} \quad (5)$$

em que, em nosso caso,  $\mu_H = \mu_{N_s}(k)$ ,  $\mu_D = z(k)$  e  $\sigma_H = s_{N_s}(k)$  seguida pelo correspondente erro

$$\Delta S(k) = \sqrt{\frac{((1 + 2S^2(k)))}{N_s}}, \quad (6)$$

em que (6) é considerado significativo para  $S > 10$  e não requer nenhuma hipótese sobre a distribuição de  $z(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k)$ .

### 2.2.3 Resultados obtidos

Seguindo o procedimento de otimização brevemente exemplificado na Figura 2.6, obtivemos  $m_o$ ,  $\tau_0$  e  $K_0$ , sumarizados na Tabela 2.1, cujas modas foram dadas por

$m_o = 8$ ,  $\tau_0 = 9$  e  $K_0 = 20$ . Em todos os métodos, obteve-se desempenho similar (Figura 2.7), sendo que o método de Casdagli apresentou o pior desempenho para nossos dados.

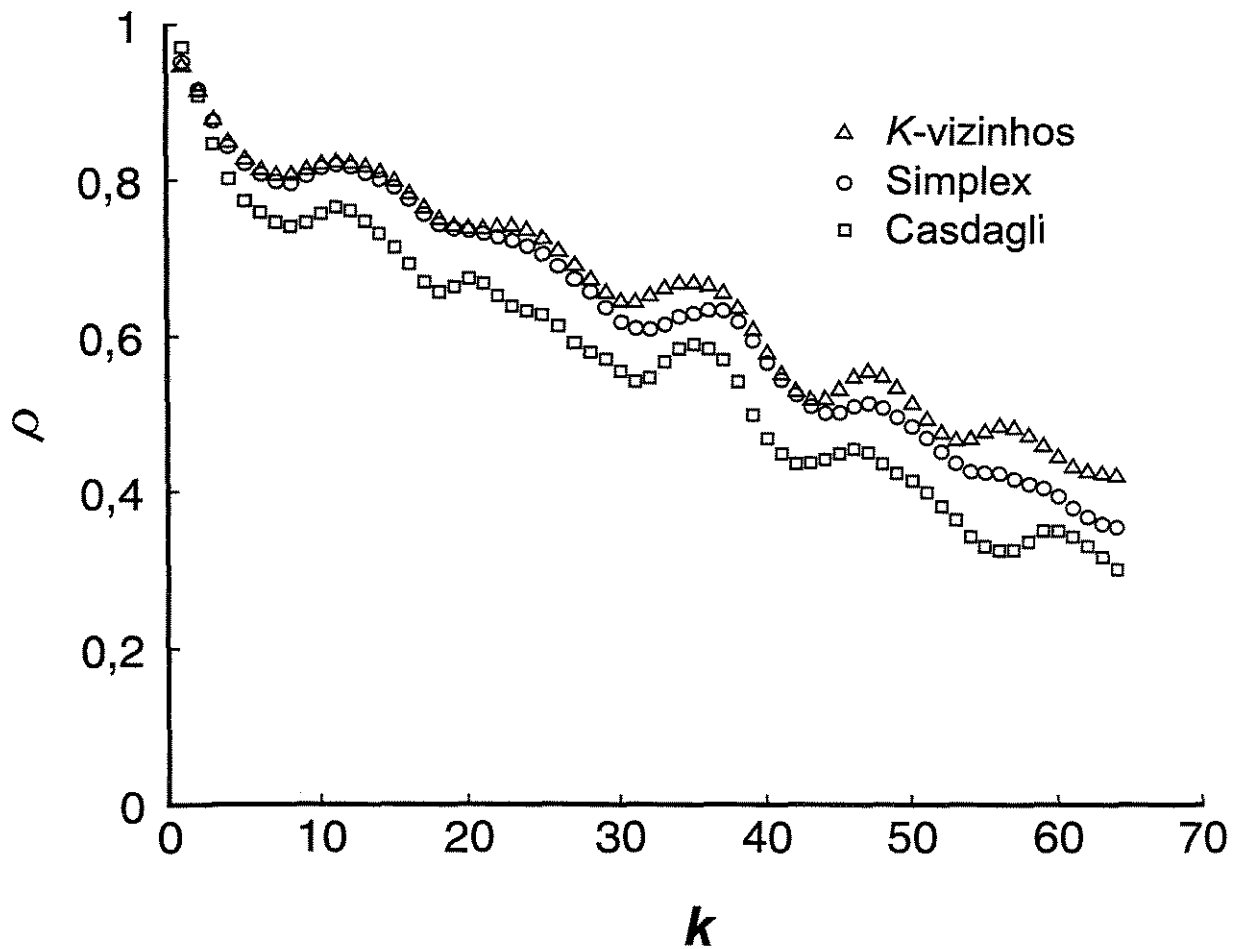
Como o algoritmo dos  $K$ -vizinhos apresentou consistentemente uma predição ligeiramente melhor, especialmente para maiores valores de  $k$ , somente os resultados usando este método são apresentados nas demais ilustrações.

Em nenhum dos testes de Kolmogorov-Smirnov, ilustrados em um exemplo na Figura 2.8 (A) e (B), respectivamente para séries substitutas não escalonadas e escalonadas, foi possível rejeitar normalidade para as  $z(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k)$  distribuições, emprestando assim credibilidade aos correspondentes testes  $t$ , ilustrados graficamente na Figura 2.9 (A) e (B), com ajuda de um intervalo de confiança

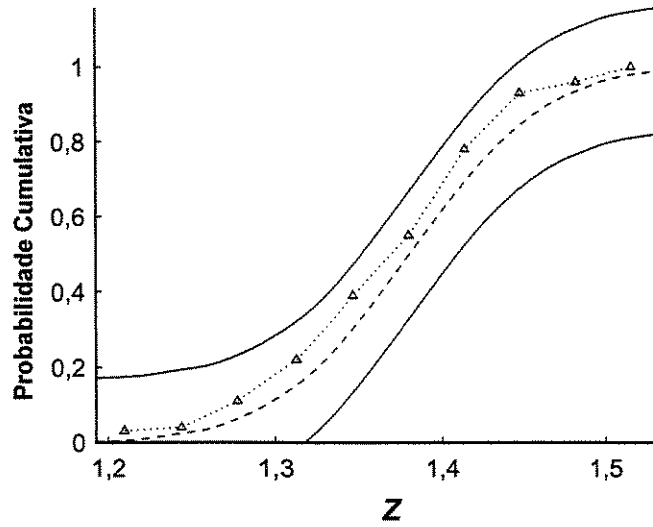
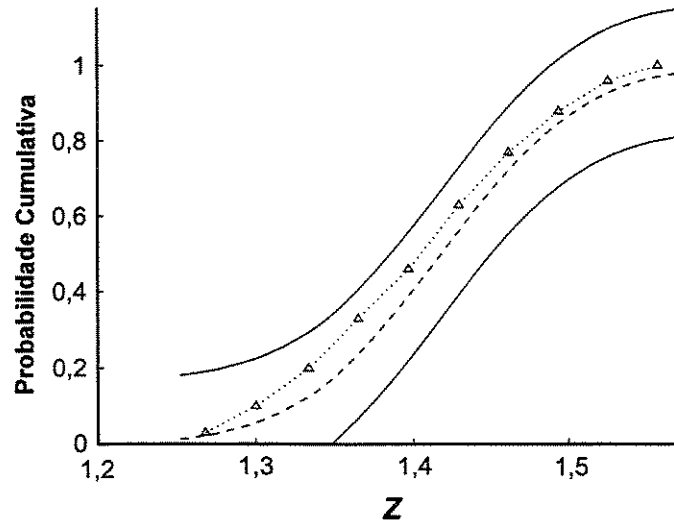
$$\mu_{N_s}(k) \pm t_{N_s-1, \alpha} \frac{s_{N_s}(k)}{\sqrt{N_s}} \quad (7)$$

construído em torno das médias das distribuições das substitutas. Em todas as séries temporais analisadas, somente uma apresentou evidência para rejeição parcial da hipótese de não-linearidade (Figura 2.10 (A) e (B)) envolvendo um lapso de predição grande ( $k > 28$ ).

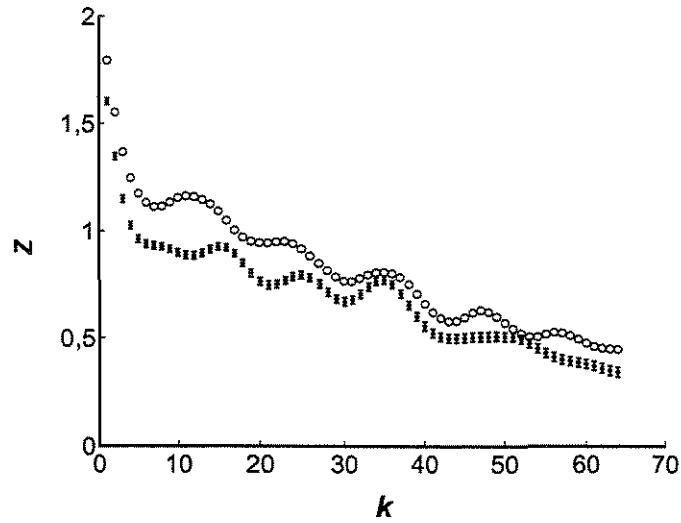
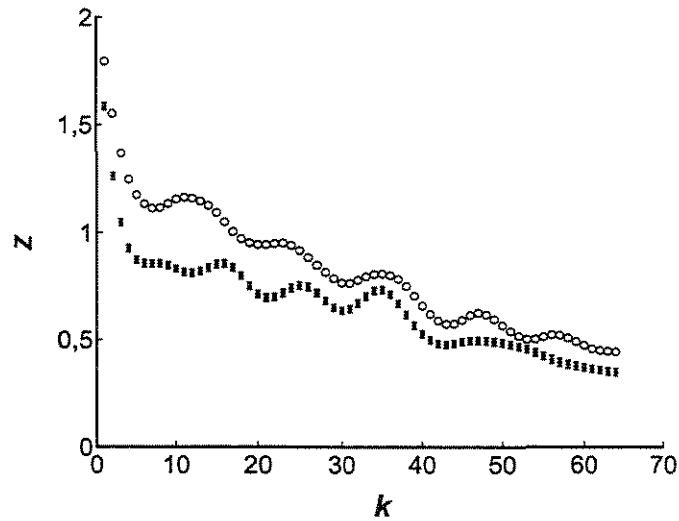
Uma comparação com o método de Theiler forneceu valores de  $S$  em torno de 2, o que também ajudou a rejeitar a hipótese de linearidade com a condição de uma distribuição normal para a maioria das séries substitutas como na Figura 2.11 (A) (usando série substituta escalonada testada previamente na Figura 2.9 (B)). Valores bem menores para  $S$  (Figura 2.11 (B)) foram obtidos para as séries que tiveram sua não-linearidade rejeitada na Figura 2.10 para o teste  $t$ .



**Figura 2.7** - Comparação entre os desempenhos de preditibilidade dos três métodos de predição não-paramétricos não-lineares utilizando o Registro 1 da Tabela 2.1 ( $m_0 = 8$ ,  $\tau_0 = 9$  e  $K_0 = 20$ ). O melhor desempenho foi obtido pelo método dos K-vizinhos ( $\triangle$ ) e o pior pelo método de Casdagli ( $\square$ ).

**A****B**

**Figura 2.8** - Resultados típicos do teste de Kolmogorov-Smirnov (KS) para  $z(x_t^{(i)}, \hat{x}^{(i)})(k=1)$  exemplificado pelo Registro 1 da Tabela 2.1 ( $m_0 = 8$ ,  $\tau_0 = 9$  e  $K_0 = 20$ ), em que a hipótese de normalidade não pôde ser rejeitada em um nível de significância de 0,05. O teste KS para normalidade não pôde ser rejeitado para qualquer dos Registros considerados. O teste KS (não mostrado) também foi aplicado para  $\rho(x_t^{(i)}, \hat{x}^{(i)})(k)$  levando também a inability para rejeitar sua normalidade no mesmo nível de significância.

**A****B**

**Figura 2.9** - Critério de preditibilidade das séries,  $z(k)$ , (○) após a transformação (5) de Fisher contra a média de  $N_s = 100$  para ambas as séries substitutas (●) não escalonadas (A) e escalonadas (B). Também são mostrados intervalos de confiança da Eq. (8) para o teste  $t$  proposto ( $\alpha = 0,05$ ) que rejeita a hipótese de linearidade para todos os valores dos intervalos de lapso de predição do Registro 2 da Tabela 2.1 ( $m_0 = 8$ ,  $\tau_0 = 9$  e  $K_0 = 20$ ). O algoritmo dos  $K$ -vizinhos foi usado para todas as predições.

## 2.2.4 Discussão dos resultados obtidos

Seguindo nosso objetivo de detectar possíveis diferenças entre os métodos de predição, nossos resultados (ver Figura 2.7) indicam que os métodos que utilizamos são essencialmente equivalentes no que diz respeito à habilidade de discriminar, ou detectar a presença de não-linearidade.

Obviamente, graças a baixa complexidade computacional ( $O(N^2)$  comparada com a complexidade maior,  $O(N^3)$ , do método Simplex e com a complexidade  $O(N^4)$  do método de Casdagli <sup>1</sup>), o  $K$ -vizinhos deve ser o método de escolha, além do que, ele é o método que apresentou desempenho levemente superior ao dos outros.

Curiosamente, o método mais elaborado (o de Casdagli) foi o que forneceu predições menos confiáveis no arranjo  $1 \leq k \leq 64$  (ver Figura 2.12 para um exemplo típico). Uma possível explicação para isto é o fato de o projeto do método ser ótimo para  $k = 1$ , e ter apresentado números de condições muito pobres (da ordem de 1500) das matrizes envolvidas na sua computação.

Com respeito ao grau de não-linearidade de nossas séries, considerando o critério de rejeição da hipótese de linearidade proposto envolvendo o teste  $t$  (apropriado para o caráter aproximadamente normal das distribuições das substitutas), concluímos que não se pode descartar que a não-linearidade desempenha algum papel nos mecanismos geradores de nossas séries temporais.

À primeira vista, este resultado pode parecer conflitante com a proposta de Theiler de que não-linearidade é assegurada somente para valores de  $S$  superiores a 10 [91]. O raciocínio por trás da afirmação de Theiler deve ser considerado com cuidado pois ele ignora completamente a natureza da distribuição das séries substitutas e pode ser entendido como baseado em uma distribuição de argumentos independentes para estabelecer limites de probabilidade tais como a desigualdade de Chebyshev, em que muitos intervalos de confiança perdidos podem ser deduzidos de qualquer maneira. Quando a normalidade aproximada de  $z(\mathbf{x}_t^{(i)}, \hat{\mathbf{x}}^{(i)})(k)$  é considerada, valores de  $S$  em torno de 2 correspondem a percentís 0,05 normais, dando assim suporte aos resultados do teste  $t$ .

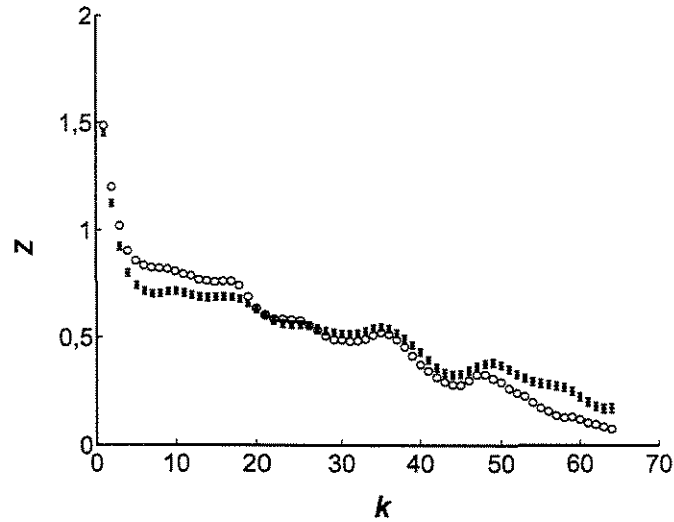
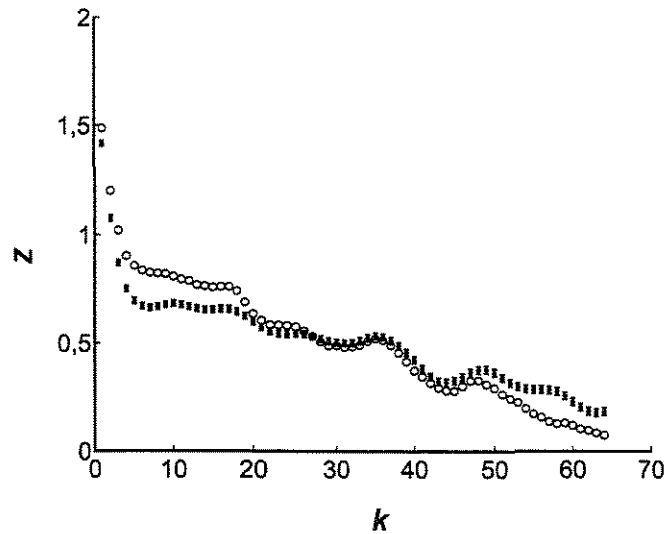
Finalmente, o padrão de decaimento lento na preditibilidade de  $\rho(k)$  (Figuras 2.6, 2.7 e 2.12) é característico de sistemas determinísticos com o possível envolvimento de atratores estranhos [87], o que, de certa forma, fala em favor da abordagem determinística que utilizamos no modelo que propomos no próximo capítulo. O contorno do decaimento de  $\rho(k)$  para  $1 \leq k \leq 3$ , por outro lado, aponta para a presença de pequena quantidade de ruído adicional [91].

A metodologia aqui descrita poderá ser empregada em trabalho futuro como uma forma de se investigar a epilepsia de ausência pelo estudo de séries temporais provenientes de registros de sinais espícula-onda. Por uma outra abordagem, apresentada no próximo capítulo, aspectos da epileptogênese desta patologia serão estudados no presente trabalho.

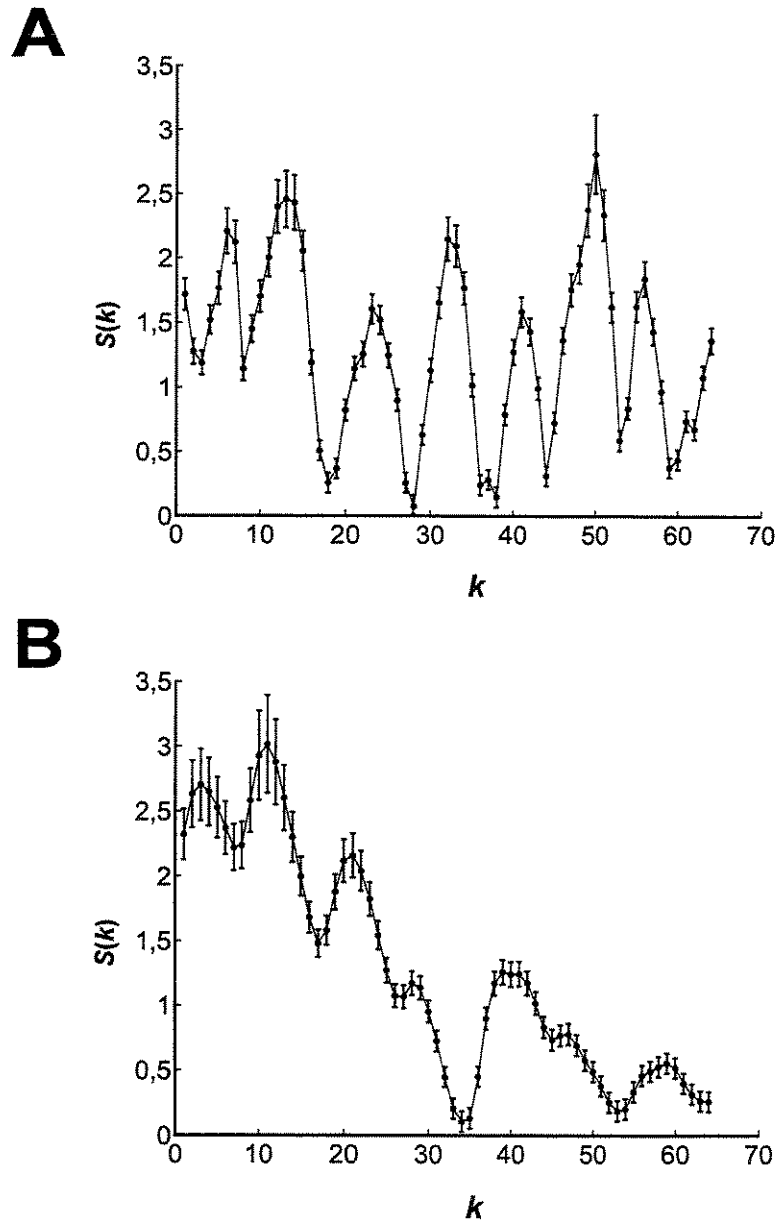
---

<sup>1</sup>Estas figuras de complexidade computacional se referem especificamente a nossas implementações dos métodos em MATLAB (MathWorks, Inc, USA).

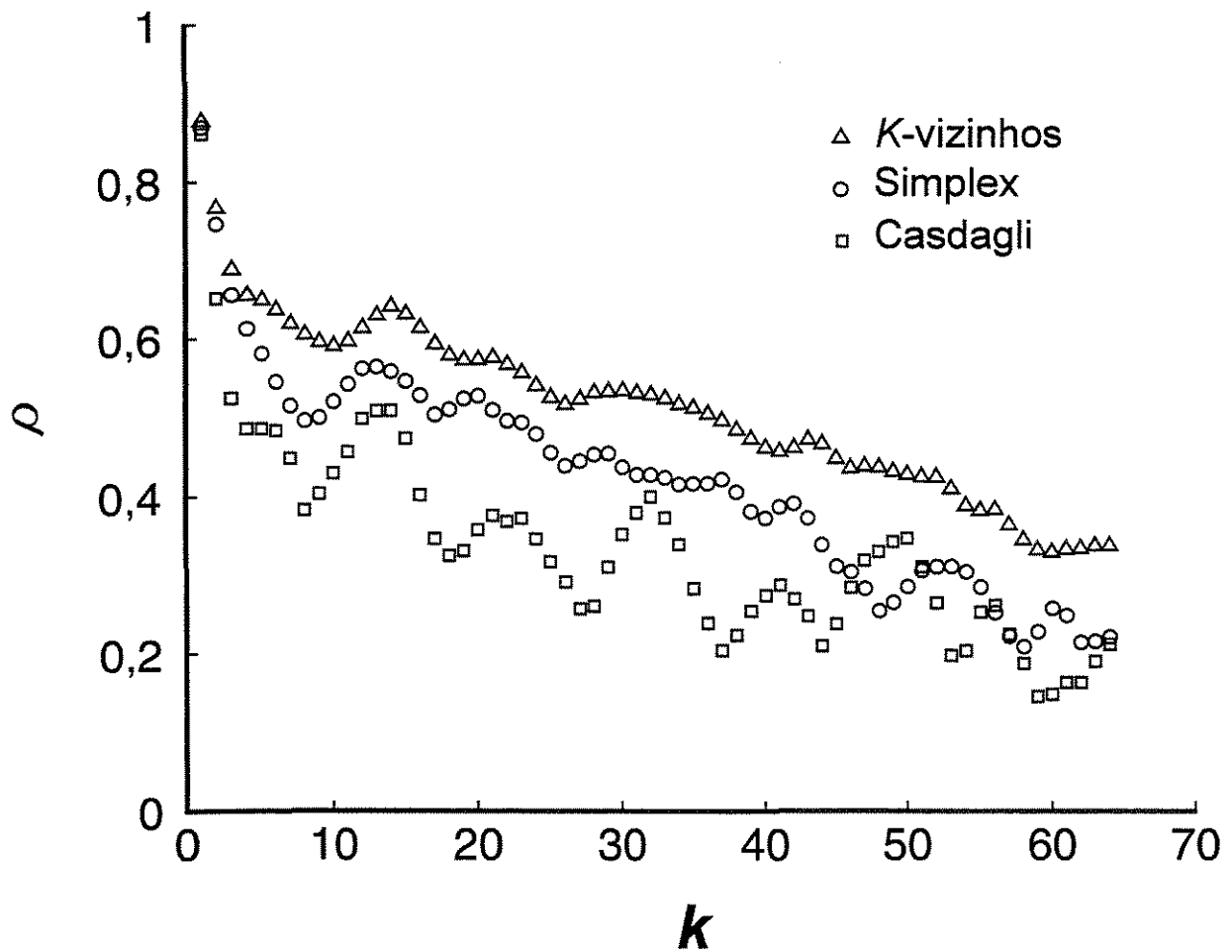


**A****B**

**Figura 2.10** - Critério de preditibilidade das séries,  $z(k)$ , (○) após a transformação (5) de Fisher contra a média de  $N_s = 100$  para ambas as séries substitutas (●) não escalonadas (A) e escalonadas (B). Também são mostrados intervalos de confiança da Eq. (8) para o teste  $t$  proposto ( $\alpha = 0,05$ ) para o Registro 16 da Tabela 2.1 ( $m_0 = 8$ ,  $\tau_0 = 9$  e  $K_0 = 70$ ). Neste caso a linearidade é somente parcialmente rejeitada para intervalos de lapso de predição  $k$  abaixo de 28. O algoritmo dos  $K$ -vizinhos foi usado para todas as predições. Nos 20 registros estudados, este foi o único caso de inabilidade para rejeitar não-linearidade.



**Figura 2.11** - Resultados do  $S$  de Theiler (6) para as séries substitutas escalonadas do Registro 2 (A) e do Registro 16 (B) da Tabela 2.1 ( $m_0 = 8$ ,  $\tau_0 = 9$  e  $N_s = 100$  com  $K_0 = 20$  e  $K_0 = 70$ , respectivamente).



**Figura 2.12** - Comparação dos algoritmos de predição enfatizando o comportamento mais oscilatório do preditor de Casdagli para os nossos dados (Registro 14 da Tabela 2.1:  $m_0 = 8$ ,  $\tau_0 = 9$  e  $K_0 = 70$ ).

## Capítulo 3

# Um modelo do circuito tálamo-cortical

### 3.1 Descrição do modelo

Neste capítulo, propõe-se um modelo matemático compartimental que descreve a interação de três populações neuronais do circuito tálamo-cortical que permita estudar a gênese da atividade oscilatória patológica que envolve esta circuitaria.

São consideradas três populações neuronais do circuito tálamo-cortical: i) neurônios do relé talâmico; ii) os neurônios piramidais do córtex (das carreiras IV e VI), ambos excitatórios; e iii) neurônios inibitórios gabaérgicos do núcleo reticular talâmico. A interação entre estas populações é, supostamente, a principal responsável pela gênese da atividade oscilatória desta circuitaria. Cada uma destas populações neuronais foi subdividida e representada por três compartimentos não interceptantes conforme seu estado de ativação: latente (ou repouso), ativo e refratário.

Assim, o modelo apresenta três camadas correspondente às três populações neuronais; por sua vez, cada uma das camadas possui três compartimentos para representar as frações da população nos estados latente, ativo e refratário. É assumido que, em cada população, neurônios no estado latente podem receber influência de entradas excitatórias passando para o estado ativo e nele permanecerem por um curto período de tempo após o qual entram no estado refratário. Do estado refratário, os neurônios voltam para o estado latente, podendo ser ativados novamente.

Está sendo considerado que o nível de ativação de uma população de neurônios é denotado pela fração de neurônios ativos (que disparam em sincronização) em um determinado período de tempo. No modelo, tal fração corresponde à fração de neurônios desta população que se encontra no compartimento ativo em uma certa janela de tempo.

A população de neurônios é considerada constante ao longo do tempo em cada uma das três camadas, não havendo, portanto, inserção ou retirada (por morte, por exemplo) de neurônios nas mesmas.

No modelo, enquanto as frações latentes destas populações podem indicar a ca-

pacidade de resposta da circuitaria a um estímulo externo que lhe for apresentado, as frações ativas são responsáveis pela expressão do fenômeno oscilatório e, também, exercem influência entre as diferentes camadas do modelo fazendo com que neurônios no estado latente tornem-se ativos.

Desta forma, neurônios piramidais do córtex no estado latente podem ser ativados pela influência excitatória da fração ativa de neurônios do relé talâmico. Por sua vez, a fração ativa de neurônios piramidais corticais e a de neurônios do relé talâmico, juntamente com a fração ativa de neurônios gabaérgicos, contribuem para que neurônios gabaérgicos no estado latente se tornem ativos. Por último, os neurônios do relé talâmico no estado latente podem ser ativados dependendo da influência excitatória exercida pela fração ativa de neurônios piramidais corticais e da influência inibitória exercida pela fração ativa de neurônios inibitórios.

As variáveis dinâmicas do modelo são  $Z$ ,  $Z'$  e  $Z''$ , que representam as frações de neurônios piramidais corticais nos estados latente, ativo e refratário, respectivamente;  $X$ ,  $X'$  e  $X''$ , as frações de neurônios gabaérgicos nos estados latente, ativo e refratário, respectivamente; e  $Y$ ,  $Y'$  e  $Y''$ , as frações de neurônios do relé talâmico nos estados latente, ativo e refratário, respectivamente.

A passagem (fluxo) da informação (estímulo) entre as diversas camadas dos neurônios, e entre os neurônios da mesma subpopulação, pode ser descrita por meio de um sistema de equações diferenciais ordinárias. Por sua vez, o fluxo de estímulo entre as três espécies de neurônios é quantificado pelos parâmetros do modelo.

Os parâmetros do modelo que representam o relacionamento entre as diferentes populações são:  $\beta_1''$  é a constante de ativação denotando a influência que a fração ativa de células do relé talâmico exerce nos neurônios piramidais corticais no estado latente para que se tornem ativos;  $\beta_2'$  é a constante de ativação denotando a influência que a fração ativa de neurônios piramidais corticais exerce nos neurônios gabaérgicos no estado latente para que se tornem ativos;  $\beta_2''$  é a constante de ativação denotando a influência que a fração ativa de células tálamo-corticais exerce nos neurônios gabaérgicos no estado latente para que se tornem ativos;  $\beta_2'''$  é a constante de ativação denotando a influência que a fração ativa de células gabaérgicas exerce nos neurônios gabaérgicos no estado latente para que se tornem ativos; e  $\beta_3'$  é a constante de ativação denotando a influência que a fração ativa de neurônios piramidais exerce nas células tálamo-corticais no estado latente para que se tornem ativas. Por último,  $\alpha'$  é a constante de inibição denotando a força inibitória que a fração ativa de neurônios gabaérgicos exerce nas células tálamo-corticais no estado latente para que se tornem ativas.

Os parâmetros que relacionam o estado fisiológico dos neurônios em cada camada são:  $\gamma_1^{-1}$ ,  $\gamma_2^{-1}$  e  $\gamma_3^{-1}$ , que correspondem aos períodos ativos médios das frações de neurônios piramidais corticais, gabaérgicos e tálamo-corticais, respectivamente;  $\sigma_1^{-1}$ ,  $\sigma_2^{-1}$  e  $\sigma_3^{-1}$  são os períodos refratários médios das frações de neurônios piramidais corticais, gabaérgicos e tálamo-corticais, respectivamente.

Por último,  $\eta$  é a constante que denota uma taxa de estímulo externo. Tal estímulo externo, que é aplicado na camada do modelo correspondente aos neurônios tálamo-corticais, mimetiza um estímulo sensorial advindo de receptores sensoriais periféricos

como, por exemplo, visual ou auditivo.

Todos os parâmetros do modelo são estritamente positivos, com exceção do parâmetro  $\eta$  que é não negativo.

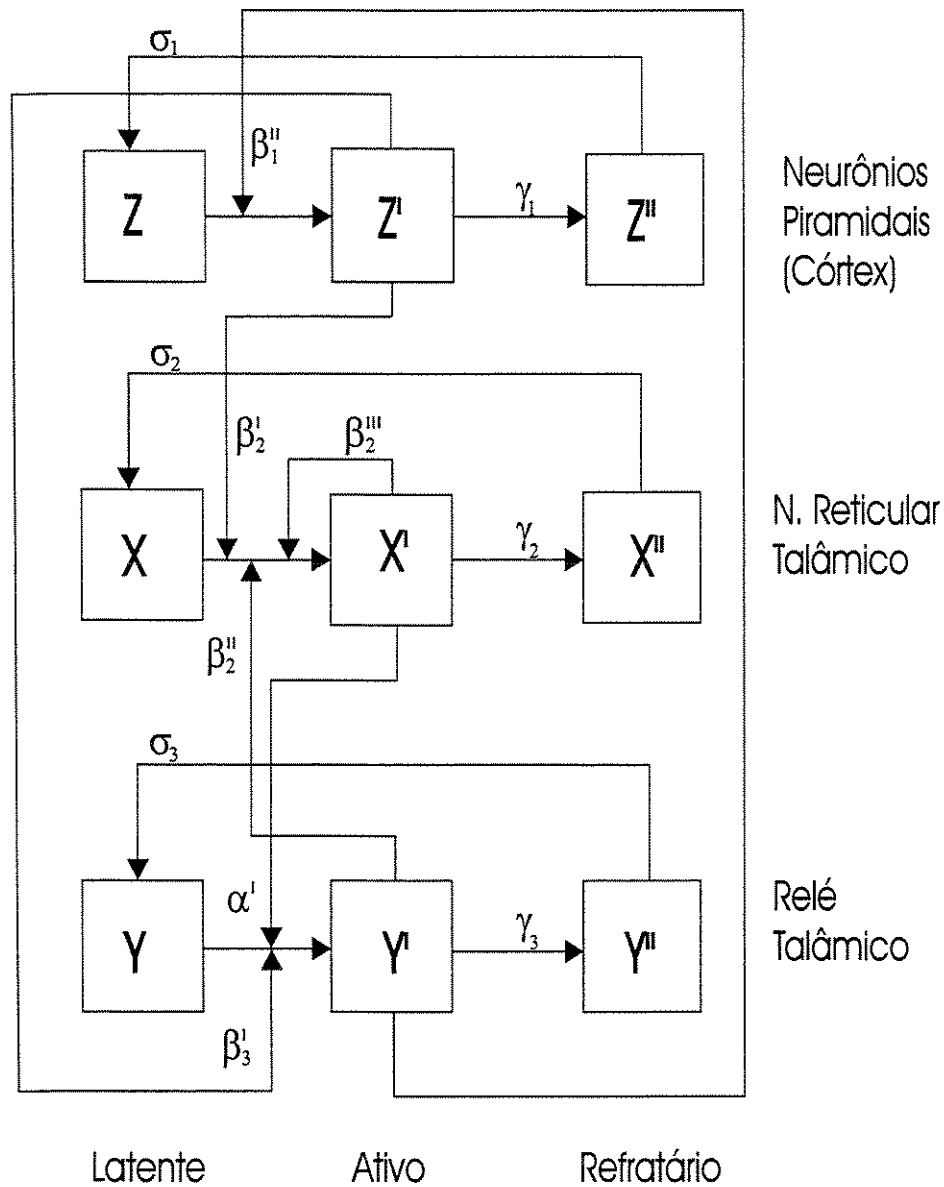
O modelo proposto faz um balanço apropriado do fluxo de informação entre as três camadas, levando em consideração a limitação fisiológica destas células neuronais (especificada pelo estado refratário). Outra hipótese do modelo, adaptada da clássica lei de ação das massas [32] no fluxo de informação, é a de que células neuronais ativadas de uma camada excitam outras células neuronais latentes de outras camadas proporcionalmente ao número das células neuronais em questão.

A Figura 3.1 apresenta um esquema das três camadas do modelo proposto e dos parâmetros que quantificam o fluxo de estímulo entre as mesmas.

Com estas considerações, o modelo matemático proposto é descrito pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias:

$$\begin{aligned}\frac{dZ}{dt} &= \sigma_1 Z'' - \beta_1'' Y' Z \\ \frac{dZ'}{dt} &= \beta_1'' Y' Z - \gamma_1 Z' \\ \frac{dZ''}{dt} &= \gamma_1 Z' - \sigma_1 Z'' \\ \frac{dX}{dt} &= \sigma_2 X'' - \beta_2' X Z' - \beta_2'' X Y' - \beta_2''' X X' \\ \frac{dX'}{dt} &= \beta_2' X Z' + \beta_2'' X Y' + \beta_2''' X X' - \gamma_2 X' \\ \frac{dX''}{dt} &= \gamma_2 X' - \sigma_2 X'' \\ \frac{dY}{dt} &= \sigma_3 Y'' - \frac{\beta_3' Z' Y}{1 + \alpha' X'} - \eta Y \\ \frac{dY'}{dt} &= \frac{\beta_3' Z' Y}{1 + \alpha' X'} - \gamma_3 Y' + \eta Y \\ \frac{dY''}{dt} &= \gamma_3 Y' - \sigma_3 Y''.\end{aligned}$$

Observe que o numerador da fração  $\frac{\beta_3' Z' Y}{1 + \alpha' X'}$ , nas equações de  $\frac{dY}{dt}$  e  $\frac{dY'}{dt}$ , descreve a força sináptica excitatória exercida pela fração ativa de neurônios piramidais corticais para ativar neurônios do relé talâmico que estão no estado latente. Em contraposição, a fração ativa de neurônios gabaérgicos exerce uma força sináptica inibitória expressa pelo denominador desta mesma fração.



**Figura 3.1** - Esquema do Modelo compartimental proposto.  $Z$ ,  $Z'$  e  $Z''$  são compartimentos dos neurônios piramidais corticais nos estados latente, ativo e refratário, respectivamente.  $X$ ,  $X'$  e  $X''$  são compartimentos dos neurônios reticulares talâmicos nos estados latente, ativo e refratário, respectivamente.  $Y$ ,  $Y'$  e  $Y''$  são compartimentos dos neurônios do relé talâmico nos estados latente, ativo e refratário, respectivamente. Parâmetros do modelo:  $\beta_1''$  é a constante de

**Figura 3.1 (Continuação)** - ativação denotando a influência que a fração ativa de células do relé talâmico exerce nos neurônios piramidais corticais no estado latente para que se tornem ativos;  $\beta'_2$  é a constante de ativação denotando a influência que a fração ativa de neurônios piramidais corticais exerce nos neurônios gabaérgicos no estado latente para que se tornem ativos;  $\beta''_2$  é a constante de ativação denotando a influência que a fração ativa de células tálamo-corticais exerce nos neurônios gabaérgicos no estado latente para que se tornem ativos;  $\beta'''_2$  é a constante de ativação denotando a influência que a fração ativa de células gabaérgicas exerce nos neurônios gabaérgicos no estado latente para que se tornem ativos;  $\beta'_3$  é a constante de ativação denotando a influência que a fração ativa de neurônios piramidais exerce nas células tálamo-corticais no estado latente para que se tornem ativas;  $\alpha'$  é a constante de inibição denotando a força inibitória que a fração ativa de neurônios gabaérgicos exerce nas células tálamo-corticais no estado latente para que se tornem ativas;  $\sigma_1^{-1}$ ,  $\sigma_2^{-1}$ ,  $\sigma_3^{-1}$  são os períodos refratários médios das frações de neurônios piramidais corticais, gabaérgicos e tálamo-corticais, respectivamente;  $\gamma_1^{-1}$ ,  $\gamma_2^{-1}$  e  $\gamma_3^{-1}$  são os períodos ativos médios das frações de neurônios piramidais corticais, gabaérgicos e tálamo-corticais.



Esta fração tende a zero quando a inibição for suficientemente grande e, por outro lado, se  $\alpha'X'$  é suficientemente pequeno então predominará a força sináptica excitatória. Frações como estas são expressões clássicas utilizadas na bioquímica para representar a ação de um inibidor sobre um antagonista em reações enzimáticas [71].

Como os neurônios piramidais corticais e os neurônios do relé talâmico são ambos excitatórios glutamatérgicos ou aspartatérgicos, podemos fazer uma simplificação considerando um único valor ponderado  $\beta$  para representar as constantes de ativações excitatórias e um valor  $\beta'_1$  para representar a força sináptica exercida pela fração ativa de neurônios gabaérgicos para ativar neurônios gabaérgicos no estado latente. Assim, com

$$\beta = \beta'_1 = \beta'_2 = \beta'_3 = \beta'_4$$

e

$$\beta'_1 = \beta'_2,$$

o modelo simplifica para

$$\begin{aligned} \frac{dZ}{dt} &= \sigma_1 Z'' - \beta Y' Z \\ \frac{dZ'}{dt} &= \beta Y' Z - \gamma_1 Z' \\ \frac{dZ''}{dt} &= \gamma_1 Z' - \sigma_1 Z'' \\ \frac{dX}{dt} &= \sigma_2 X'' - \beta(Z' + Y')X - \beta'_1 X X' \\ \frac{dX'}{dt} &= \beta(Z' + Y')X + \beta'_1 X X' - \gamma_2 X' \\ \frac{dX''}{dt} &= \gamma_2 X' - \sigma_2 X'' \\ \frac{dY}{dt} &= \sigma_3 Y'' - \frac{\beta Z' Y}{1 + \alpha' X'} - \eta Y \\ \frac{dY'}{dt} &= \frac{\beta Z' Y}{1 + \alpha' X'} - \gamma_3 Y' + \eta Y \\ \frac{dY''}{dt} &= \gamma_3 Y' - \sigma_3 Y'' \end{aligned}$$

Este modelo pode ser normalizado usando as relações

$$\begin{aligned}
 N_Z &= Z + Z' + Z'' & \text{e} & \quad z = \frac{Z}{N_Z}, \quad z' = \frac{Z'}{N_Z}, \quad z'' = \frac{Z''}{N_Z}; \\
 N_X &= X + X' + X'' & \text{e} & \quad x = \frac{X}{N_X}, \quad x' = \frac{X'}{N_X}, \quad x'' = \frac{X''}{N_X}; \\
 N_Y &= Y + Y' + Y'' & \text{e} & \quad y = \frac{Y}{N_Y}, \quad y' = \frac{Y'}{N_Y}, \quad y'' = \frac{Y''}{N_Y};
 \end{aligned}$$

onde  $N_Z$ ,  $N_X$ , e  $N_Y$ , representam, no sistema, o número de neurônios piramidais corticais, o número de neurônios gabaérgicos e o número de neurônios tálamo-corticais, respectivamente.

Desta forma, o modelo pode ser reduzido em número de equações, usando a hipótese de que a população de neurônios é constante em cada uma das três camadas em cada instante. O sistema normalizado fica com as seguintes equações:

$$\begin{aligned}
 \frac{dz}{dt} &= \sigma_1 - \sigma_1(z + z') - \beta_y z y' \\
 \frac{dz'}{dt} &= \beta_y z y' - \gamma_1 z' \\
 \frac{dx}{dt} &= \sigma_2 - \sigma_2(x + x') - (\beta_z z' + \beta_y y')x - \beta_1 x x' \\
 \frac{dx'}{dt} &= (\beta_z z' + \beta_y y')x + \beta_1 x x' - \gamma_2 x' \\
 \frac{dy}{dt} &= \sigma_3 - \sigma_3(y + y') - \frac{\beta_z y z'}{1 + \alpha x'} - \eta y \\
 \frac{dy'}{dt} &= \frac{\beta_z y z'}{1 + \alpha x'} - \gamma_3 y' + \eta y,
 \end{aligned} \tag{1}$$

em que

$$\begin{aligned}
 \beta_z &= \beta N_Z, & \beta_1 &= \beta_1' N_X, & \beta_y &= \beta N_Y, \\
 \alpha &= \alpha' N_X.
 \end{aligned}$$

No estudo deste modelo, consideramos duas situações. No primeiro caso, são obtidos resultados de uma situação particular com ausência de estímulo externo no sistema, fazendo  $\eta = 0$ , e, posteriormente, são apresentados os resultados, para qualquer valor de  $\eta$ , em que se considera a presença do mesmo.

O modelo (1) foi estudado no regime estacionário com o objetivo de se obter valores limiares para o estabelecimento de um estado correspondente ao fisiológico em função de seus parâmetros, os quais resultaram da análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema.

### 3.2 Um caso particular, com $\eta = 0$

Considerou-se primeiramente o sistema sem nenhum estímulo externo, isto é,  $\eta = 0$ . Os seguintes pontos de equilíbrio foram obtidos

$$P_1 = (1, 0, 1, 0, 1, 0),$$

$$P_2 = \left(1, 0, \frac{\gamma_2}{\beta_1}, \frac{\sigma_2}{(\sigma_2 + \gamma_2)} \left(1 - \frac{\gamma_2}{\beta_1}\right), 1, 0\right),$$

$$P_3 = (z^*, z'^*, x^*, x'^*, y^*, y'^*).$$

O ponto de equilíbrio  $P_3$ , com todas as coordenadas não nulas, foi determinado em função da variável  $z'$ . Foram encontrados os valores

$$z = 1 - \frac{(\sigma_1 + \gamma_1)z'}{\sigma_1},$$

$$x = 1 - \frac{(\sigma_2 + \gamma_2)}{\sigma_2} \left[ \frac{(\sigma_1 \sigma_3 \beta_z \beta_y - \sigma_1 \sigma_3 \gamma_1 \gamma_3) - \{\sigma_3 \beta_z \beta_y (\sigma_1 + \gamma_1) + \sigma_1 \gamma_1 \beta_z (\sigma_3 + \gamma_3)\} z'}{\alpha \sigma_1 \sigma_3 \gamma_1 \gamma_3} \right],$$

$$x' = \frac{(\sigma_1 \sigma_3 \beta_z \beta_y - \sigma_1 \sigma_3 \gamma_1 \gamma_3) - \{\sigma_3 \beta_z \beta_y (\sigma_1 + \gamma_1) + \sigma_1 \gamma_1 \beta_z (\sigma_3 + \gamma_3)\} z'}{\alpha \sigma_1 \sigma_3 \gamma_1 \gamma_3},$$

$$y = 1 - \frac{\sigma_1 \gamma_1 (\sigma_3 + \gamma_3) z'}{\sigma_3 \beta_y [\sigma_1 - (\sigma_1 + \gamma_1) z']},$$

$$y' = \frac{\sigma_1 \gamma_1 z'}{\beta_y [\sigma_1 - (\sigma_1 + \gamma_1) z']},$$

e um polinômio de terceiro grau para  $z'$  dado por

$$Az'^3 + Bz'^2 + Cz' + D = 0,$$

onde os coeficientes  $A$ ,  $B$ ,  $C$  e  $D$  são dados por:

$$A = [\sigma_3 \beta_z \beta_y (\sigma_1 + \gamma_1) + \sigma_1 \gamma_1 \beta_z (\sigma_3 + \gamma_3)] \frac{(\sigma_2 + \gamma_2)}{\sigma_2} (\sigma_1 + \gamma_1) \beta_z^2 \beta_y \alpha \sigma_1 \sigma_3 \\ \times \left[ \frac{\beta_1 [\sigma_3 \beta_z \beta_y (\sigma_1 + \gamma_1) + \sigma_1 \gamma_1 \beta_z (\sigma_3 + \gamma_3)]}{\alpha \sigma_1 \sigma_3 \beta_z^2 \beta_y} - \frac{1}{R_2} \right]$$

$$B = \left\{ [\sigma_3 \beta_z \beta_y (\sigma_1 + \gamma_1) + \sigma_1 \gamma_1 \beta_z (\sigma_3 + \gamma_3)] \sigma_1 \frac{(\sigma_2 + \gamma_2)}{\sigma_2} \alpha \sigma_1 \sigma_3 \gamma_1 \gamma_3 (\beta_z + \gamma_1) \right. \\ - \alpha \sigma_1 \sigma_3^2 \gamma_1 \gamma_3 (\sigma_1 + \gamma_1) \beta_z^2 \beta_y \left\{ \frac{\alpha \sigma_2}{R_2 (\sigma_2 + \gamma_2)} - \left(1 - \frac{1}{R_2}\right) \right\} \\ - (\sigma_1 + \gamma_1) \sigma_3 \beta_1 \beta_z \beta_y \left\{ \left(1 - \frac{1}{R_3}\right) + \left(1 - \frac{1}{R_2}\right) \right\} - \beta_1 [\sigma_3 \beta_z \beta_y (\sigma_1 + \gamma_1) \\ \left. + \sigma_1 \gamma_1 \beta_z (\sigma_3 + \gamma_3)] \right\}$$

$$\begin{aligned}
C &= \left\{ \alpha \sigma_1^3 \sigma_3^2 \gamma_1 \gamma_3 (\beta_z + \gamma_1) \beta_z \beta_y \left[ \frac{\alpha}{R_2} - \frac{(\sigma_2 + \gamma_2)}{\sigma_2} \left(1 - \frac{1}{R_2}\right) \right] + \sigma_1^2 \sigma_3^2 \frac{(\sigma_2 + \gamma_2)}{\sigma_2} \beta_1 \beta_z^2 \beta_y^2 \right. \\
&\quad \times \left(1 - \frac{1}{R_2}\right) \left(1 - \frac{1}{R_3}\right) (\sigma_1 + \gamma_1) + \sigma_1^2 \sigma_3 \left[ \sigma_3 \beta_z \beta_y (\sigma_1 + \gamma_1) \right. \\
&\quad \left. \left. + \sigma_1 \gamma_1 \beta_z (\sigma_3 + \gamma_3) \right] \frac{(\sigma_2 + \gamma_2)}{\sigma_2} \beta_1 \beta_z \beta_y \left[ \left(1 - \frac{1}{R_3}\right) + \left(1 - \frac{1}{R_2}\right) \right] \right\} \\
D &= -\sigma_1^3 \sigma_3^2 \frac{(\sigma_2 + \gamma_2)}{\sigma_2} \beta_1 \beta_z^2 \beta_y^2 \left(1 - \frac{1}{R_2}\right) \left(1 - \frac{1}{R_3}\right),
\end{aligned}$$

com

$$\begin{aligned}
R_z &= \frac{\beta_z}{\gamma_1}, & R_y &= \frac{\beta_y}{\gamma_3}, & R_1 &= \frac{\beta_1}{\gamma_2}, \\
R_2 &= R_z R_y, & R_3 &= \frac{R_z R_y}{\frac{\alpha \sigma_2}{(\sigma_2 + \gamma_2)} \left(1 - \frac{1}{R_1}\right) + 1}.
\end{aligned}$$

A estabilidade local dos pontos de equilíbrio é estudada pela matriz jacobiana calculada em cada um deles, definida por

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial X} & \frac{\partial f}{\partial Y} & \cdots \\ \frac{\partial g}{\partial X} & \frac{\partial g}{\partial Y} & \cdots \\ \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix}_{(\bar{x}, \bar{y}, \dots)},$$

e pelo correspondente polinômio característico dado por

$$\det[J - \lambda I] = 0,$$

onde  $\det[\cdot]$  é o determinante da matriz. Deve-se encontrar os autovalores  $\lambda_i$  da matriz jacobiana do sistema, calculada no ponto de equilíbrio em questão. Se a parte real de todos os autovalores for negativa, então o ponto de equilíbrio é estável [61]. Por exemplo, o jacobiano do sistema (1) é dado por

$$\begin{pmatrix} -\sigma_1 - \beta_y y' & -\sigma_1 & 0 & 0 & 0 & -\beta_y z \\ \beta_y y' & -\gamma_1 & 0 & 0 & 0 & \beta_y z \\ 0 & -\beta_z x & -\sigma_2 - (\beta_z z' + \beta_y y') - \beta_1 x' & -\sigma_2 - \beta_1 x & 0 & -\beta_y x \\ 0 & \beta_z x & (\beta_z z' + \beta_y y') + \beta_1 x' & \beta_1 x - \gamma_2 & 0 & \beta_y x \\ 0 & \frac{-\beta_z y}{1 + \alpha x'} & 0 & \frac{\beta_z y z' \alpha}{(1 + \alpha x')^2} & -\sigma_3 - \frac{\beta_z z'}{1 + \alpha x'} & -\sigma_3 \\ 0 & \frac{\beta_z y}{1 + \alpha x'} & 0 & \frac{-\beta_z y z' \alpha}{(1 + \alpha x')^2} & \frac{\beta_z z'}{1 + \alpha x'} & -\gamma_3 \end{pmatrix}.$$

Os primeiros dois pontos de equilíbrio serão estudados.

A matriz jacobiana calculada no ponto  $P_1 = (1, 0, 1, 0, 1, 0)$  é dada por

$$J_{P_1} = \begin{pmatrix} -\sigma_1 - \lambda & -\sigma_1 & 0 & 0 & 0 & -\beta_y \\ 0 & -\gamma_1 - \lambda & 0 & 0 & 0 & \beta_y \\ 0 & -\beta_z & -\sigma_2 - \lambda & -\sigma_2 - \beta_1 & 0 & -\beta_y \\ 0 & \beta_z & 0 & \beta_1 - \gamma_2 - \lambda & 0 & \beta_y \\ 0 & -\beta_z & 0 & 0 & -\sigma_3 - \lambda & -\sigma_3 \\ 0 & \beta_z & 0 & 0 & 0 & -\gamma_3 - \lambda \end{pmatrix},$$

cuja equação característica é dada por

$$\det[J_{P_1} - \lambda I] = MN = 0,$$

em que

$$M = (-\sigma_1 - \lambda)(-\sigma_2 - \lambda)(-\sigma_3 - \lambda)(\beta_1 - \gamma_2 - \lambda),$$

$$N = \det \begin{vmatrix} -\gamma_1 - \lambda & \beta_y \\ \beta_z & -\gamma_3 - \lambda \end{vmatrix}.$$

Os autovalores de  $M$  são

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\sigma_1, \\ \lambda_2 &= -\sigma_2, \\ \lambda_3 &= -\sigma_3, \\ \lambda_4 &= \gamma_2(R_1 - 1). \end{aligned}$$

Os autovalores  $\lambda_1, \lambda_2$  e  $\lambda_3$  são negativos. Se  $R_1 < 1$  então o autovalor  $\lambda_4$  terá valor negativo.

Os autovalores de  $N$  são dados por  $\lambda_5$  e  $\lambda_6$ . Note que  $\lambda_5$  e  $\lambda_6$  são negativos se, e somente se, o traço de  $N$  for negativo e seu determinante positivo [28], ou seja,

$$\text{tr}(N) = -\gamma_1 - \gamma_3,$$

$$\det(N) = \gamma_1\gamma_3 - \beta_y\beta_z > 0,$$

o que implica em

$$\beta_y\beta_z < \gamma_1\gamma_3,$$

ou seja,

$$R_y R_z < 1.$$

Portanto, o ponto de equilíbrio  $P_1 = (1, 0, 1, 0, 1, 0)$  será assintoticamente localmente estável se, e somente se, as duas desigualdades  $R_1 < 1$  e  $R_y R_z < 1$  forem simultaneamente satisfeitas.

Para o estudo da estabilidade local do ponto de equilíbrio

$$P_2 = \left( 1, 0, \frac{1}{R_1}, \frac{\sigma_2}{(\sigma_2 + \gamma_2)} \left( 1 - \frac{1}{R_1} \right), 1, 0 \right)$$

deve-se analisar a matriz jacobiana dada por

$$J_{P_2} = \begin{pmatrix} -\sigma_1 - \lambda & -\sigma_1 & 0 & 0 & 0 & -\beta_y \\ 0 & -\gamma_1 - \lambda & 0 & 0 & 0 & \beta_y \\ 0 & -\beta_z x & -\sigma_2 - \beta_1 x' - \lambda & -\sigma_2 - \gamma_2 & 0 & -\beta_y x \\ 0 & \beta_z x & \beta_1 x' & 0 - \lambda & 0 & \beta_y x \\ 0 & \frac{-\beta_z}{1 + \alpha x'} & 0 & 0 & -\sigma_3 - \lambda & -\sigma_3 \\ 0 & \frac{\beta_z}{1 + \alpha x'} & 0 & 0 & 0 & -\gamma_3 - \lambda \end{pmatrix},$$

cuja equação característica é dada por

$$\det[J_{P_2} - \lambda I] = RST = 0,$$

em que

$$R = (-\sigma_1 - \lambda)(-\sigma_3 - \lambda),$$

$$S = \det \begin{vmatrix} -\gamma_1 - \lambda & \beta_y \\ \frac{\beta_z}{1 + \alpha x'} & -\gamma_3 - \lambda \end{vmatrix},$$

$$T = \{\sigma_2 \lambda + \beta_1 x' \lambda + \lambda^2 + (\sigma_2 + \gamma_2) \beta_1 x'\}.$$

Os autovalores de  $R$  são

$$\lambda_1 = -\sigma_1,$$

$$\lambda_2 = -\sigma_3.$$

Os autovalores de  $S$  são  $\lambda_3$  e  $\lambda_4$ . Note que  $\lambda_3$  e  $\lambda_4$  são negativos se, e somente se, o traço de  $S$  for negativo e seu determinante positivo. Mas, o traço de  $S$ ,

$$\text{tr}(S) = -\gamma_1 - \gamma_3,$$

é negativo pois os parâmetros  $\gamma_1$  e  $\gamma_3$  são assumidos positivos, e

$$\det(S) = \gamma_1 \gamma_3 - \frac{\beta_y \beta_z}{1 + \alpha x'} > 0$$

implica na desigualdade

$$\beta_y \beta_z < \gamma_1 \gamma_3 (1 + \alpha x'),$$

isto é,

$$R_y R_z < 1 + \alpha x',$$

ou

$$R_y R_z < 1 + \frac{\alpha \sigma_2}{(\sigma_2 + \gamma_2)} \left(1 - \frac{1}{R_1}\right).$$

Os autovalores  $\lambda_5$  e  $\lambda_6$  são as raízes do polinômio de segundo grau

$$\lambda^2 + (\sigma_2 + \beta_1 x')\lambda + (\sigma_2 + \gamma_2)\beta_1 x' = 0.$$

Note que os autovalores  $\lambda_5$  e  $\lambda_6$  têm parte real negativa, se os coeficientes deste polinômio forem todos positivos. Como, por hipótese, estes parâmetros são assumidos positivos, é necessário apenas  $x' > 0$ . Substituindo o valor de  $x'$  nos coeficientes, para que as desigualdades

$$(\sigma_2 + \beta_1 x') > 0 \quad \text{e} \quad (\sigma_2 + \gamma_2)\beta_1 x' > 0$$

se verificarem, é necessário

$$R_1 > 1.$$

A análise de estabilidade pôde ser realizada apenas nos pontos de equilíbrio  $P_1$  e  $P_2$ . O ponto  $P_3$  foi estudado por processo numérico. O ponto  $P_1 = (1, 0, 1, 0, 1, 0)$  representa o sistema em repouso completo, com o total de neurônios de cada população no compartimento latente; o ponto  $P_2 = \left(1, 0, \frac{1}{R_1}, \frac{\sigma_2}{(\sigma_2 + \gamma_2)} \left(1 - \frac{1}{R_1}\right), 1, 0\right)$  representa o sistema com uma única fração ativa de neurônios, que é a dos neurônios gabaérgicos do núcleo reticular talâmico; e o ponto  $P_3 = (z^*, z'^*, x^*, x'^*, y^*, y'^*)$ , com todas coordenadas não nulas, representa o sistema ativo.

Fisiologicamente, o ponto  $P_1$  descreve um sistema neurológico incapaz (morte). Esta configuração, em que as forças sinápticas são fracas ou ausentes, é estável quando  $R_1 < 1$  e  $R_2 < 1$ . O ponto  $P_2$  descreve um sistema neurológico desconectado (por exemplo, na situação de isolamento do núcleo reticular talâmico do restante do tálamo e córtex cerebral). Esta configuração é estável para  $R_1 > 1$  e  $R_3 < 1$ . Por último, o ponto  $P_3$  descreve um sistema neurológico em funcionamento, com estabilidade dada por  $R_1 > 1$  e  $R_3 > 1$ .

Note que os estados patológicos aparecem no ponto  $P_3$ , dependendo das forças sinápticas que alteram as coordenadas deste ponto para além dos valores normais.

### 3.3 O modelo com estímulo externo

Suponhamos agora a presença de estímulo externo no sistema, ou seja,  $\eta \neq 0$ . Em relação ao caso particular, devido ao estímulo externo, os pontos de equilíbrio  $P_1$  e  $P_2$  desaparecem, permanecendo apenas o ponto  $P_3$ . Resolvendo o sistema de equações do modelo, as coordenadas de  $P_3$  são dadas implicitamente em função da variável  $z'$

$$z = 1 - \frac{(\sigma_1 + \gamma_1)z'}{\sigma_1},$$

$$x = \frac{kz' + f(c + d)z'^2 - \eta n(\alpha + f)}{(e + \eta\alpha m)z' - \eta\alpha n},$$

$$x' = \frac{(a - b - \eta m)z' - (c + d)z'^2 + \eta n}{(e + \eta\alpha m)z' - \eta\alpha n},$$

$$y = 1 - \frac{\sigma_1 \gamma_1 (\sigma_3 + \gamma_3)z'}{\sigma_3 \beta_y [\sigma_1 - (\sigma_1 + \gamma_1)z']},$$

$$y' = \frac{\sigma_1 \gamma_1 z'}{\beta_y [\sigma_1 - (\sigma_1 + \gamma_1)z']},$$

com o polinômio de quinto grau para  $z'$ , dado por

$$Az'^5 + Bz'^4 + Cz'^3 + Dz'^2 + Ez' + F = 0,$$

em que

$$A = (c + d) \{ -(e + \eta\alpha m)hf + (\sigma_1 + \gamma_1)\beta_1 f(c + d) \},$$

$$B = \{ \eta\alpha nhf(c + d) - (e + \eta\alpha m)\{hk - gf(c + d)\} \\ - \sigma_1 \beta_1 f(c + d)^2 + (\sigma_1 + \gamma_1)\{(c + d)[q - \beta_1 f(a - b - \eta m)]\} \},$$

$$C = \{ (e + \eta\alpha m)\{gk + \eta nh(\alpha + f)\} + \eta\alpha n\{hk - gf(c + d)\} \\ - \sigma_1 (c + d)[q - \beta_1 f(a - b - \eta m)] - (\sigma_1 + \gamma_1)\{q(a - b - \eta m) \\ + \eta n(c + d)(\beta_1 f + p)\} \},$$

$$D = \{ \sigma_1 \{q(a - b - \eta m) + \eta n\beta_1 f(c + d) + \eta np(c + d)\} \\ - (\sigma_1 + \gamma_1)\{q\eta n - \eta np(a - b - \eta m)\} - \eta\alpha n\{gk + \eta nh(\alpha + f)\} \\ - (e + \eta\alpha m)g\eta n(\alpha + f) \},$$

$$E = \eta n\{ \sigma_1 \{q - p(a - b - \eta m)\} + (\sigma_1 + \gamma_1)\eta np + g\eta\alpha n(\alpha + f) \},$$

$$F = -\sigma_1 \eta^2 n^2 p.$$

As variáveis auxiliares utilizadas na expressão dos coeficientes são dadas por



$$\begin{aligned}
a &= \sigma_1 \sigma_3 \beta_z \beta_y, & b &= \sigma_1 \sigma_3 \gamma_1 \gamma_3, \\
c &= \sigma_3 \beta_z \beta_y (\sigma_1 + \gamma_1), & d &= \sigma_1 \gamma_1 \beta_z (\sigma_3 + \gamma_3), \\
e &= \alpha \sigma_1 \sigma_3 \gamma_1 \gamma_3, & f &= \frac{(\sigma_2 + \gamma_2)}{\sigma_2}, \\
g &= \sigma_1 (\beta_z + \gamma_1), & h &= \beta_z (\sigma_1 + \gamma_1), \\
m &= [\sigma_1 \gamma_1 (\sigma_3 + \gamma_3) + \sigma_3 \beta_y (\sigma_1 + \gamma_1)], & n &= \sigma_1 \sigma_3 \beta_y, \\
k &= [(e + \eta \alpha m) - f(a - b - \eta m)], & q &= \beta_1 k - (e + \eta \alpha m) \gamma_2, \\
p &= \beta_1 (\alpha + f) - \gamma_2 \alpha.
\end{aligned}$$

Note que, ao se fazer  $\eta = 0$ , o polinômio de quinto grau se reduz ao polinômio de terceiro grau obtido para o caso particular com  $E = 0$  e  $F = 0$ . O estímulo externo faz com que o sistema esteja em constante ativação.

A análise dos resultados obtidos para os pontos de equilíbrio pode orientar a escolha de valores apropriados para os parâmetros a fim de que o modelo matemático proposto represente o fenômeno biológico o mais fielmente possível. Algumas ilustrações das situações representadas pelos pontos de equilíbrio são apresentadas na próxima seção.

### 3.4 Alguns resultados numéricos

O estudo das simulações do modelo proposto permite-nos investigar o comportamento do sistema de equações (1). Uma vez que se atribuem valores numéricos aos parâmetros do mesmo, pode-se eventualmente classificar ou associar os comportamentos dinâmicos resultantes das simulações, segundo critérios fisiológicos, com vários estados observados em experimentação animal ou em registros eletrofisiológicos em humanos.

Para as diversas simulações numéricas, as escolhas dos valores dos parâmetros contemplaram a exploração das condições correspondentes aos três pontos de equilíbrio  $P_1$ ,  $P_2$  e  $P_3$  determinados anteriormente, com e sem a presença do estímulo externo aplicado no compartimento dos neurônios do relé talâmico; e também procuraram levar em consideração informações obtidas na literatura.

Em nossas simulações, consideramos as atribuições de

$$z = x = y = 0,95,$$

$$z' = x' = y' = 0,05,$$

para as condições iniciais. Apesar de os resultados das simulações não dependerem das condições iniciais, estes valores representam fisiologicamente um estado latente de

excitabilidade capaz de responder a um estímulo que lhe for apresentado, pois a maior parte dos neurônios se encontra no estado responsivo.

Foi considerado, por simplificação, um mesmo valor para os parâmetros relativos aos períodos ativos médios das três populações neuronais e o mesmo foi feito para os parâmetros relativos aos períodos refratários médios (em milissegundo<sup>-1</sup>):

$$\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = 0,20$$

e

$$\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma_3 = 0,04.$$

Observamos que estes valores denotam os períodos ativos médios (5 ms) bem menores que os períodos refratários médios (25 ms). De fato, o tempo de permanência dos neurônios no estado ativo é menor que a duração do período refratário, estado em que os neurônios “se refazem”, recuperando o potencial de repouso, ou seja, o estado de latência. No sistema biológico, o período refratário limita a frequência máxima com que os neurônios podem disparar.

O sistema em repouso completo nas condições do ponto de equilíbrio  $P_1$ , com os valores limiares  $R_1 < 1$  e  $R_2 < 1$ , não apresenta comportamento oscilatório e as populações ativas  $z'$ ,  $x'$  e  $y'$  tendem a se estabilizar em zero. A Figura 3.2 ilustra a simulação desta condição com os valores dos parâmetros (em milissegundo<sup>-1</sup>)

$$\beta_z = \beta_y = 0,11, \quad \beta_1 = 0,10,$$

$$\alpha = 14, \quad \eta = 0,$$

que apresenta valores limiares

$$R_1 = 0,5 \quad \text{e} \quad R_2 = 0,3,$$

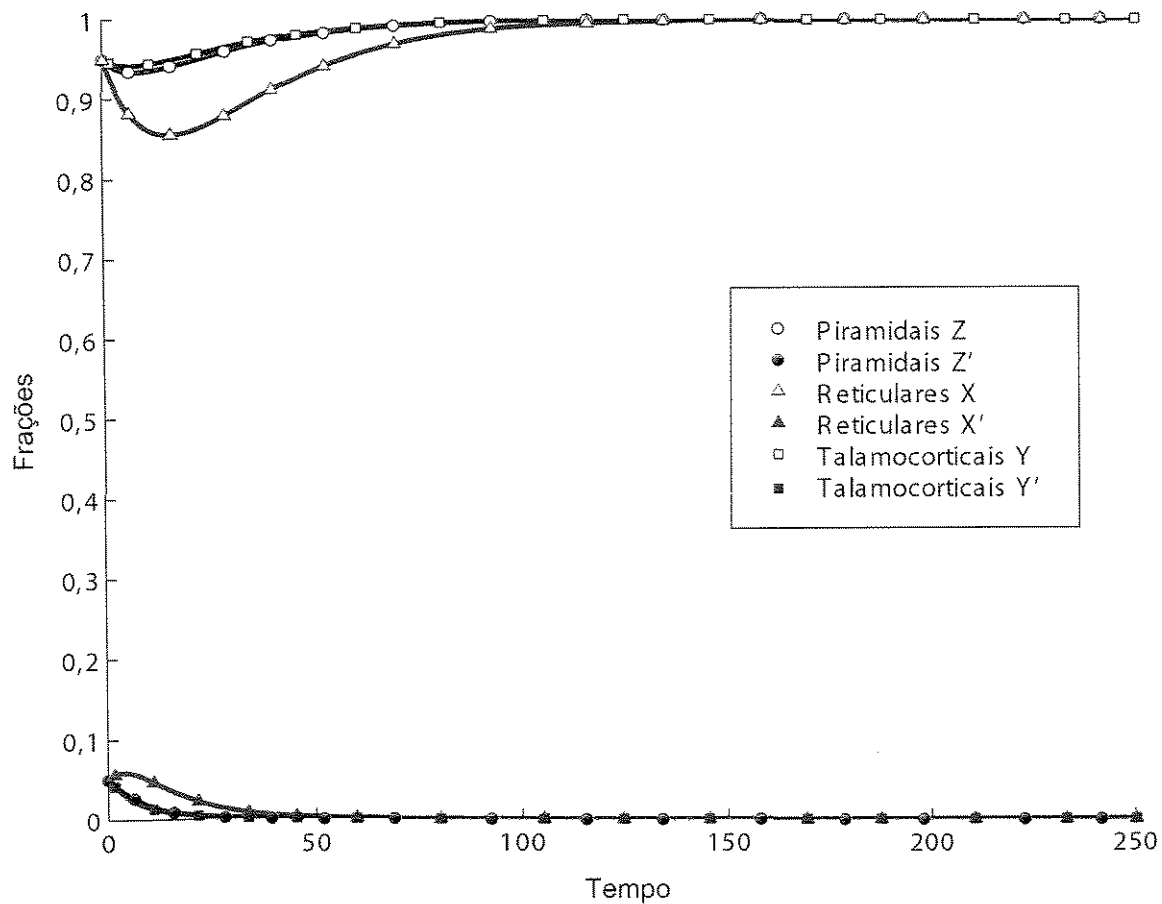
e, como esperado, os seguintes valores para as variáveis

$$z = 1,0000, \quad z' = 0,0000,$$

$$x = 1,0000, \quad x' = 0,0000,$$

$$y = 1,0000, \quad y' = 0,0000.$$

Pode-se notar que o valor atribuído ao parâmetro da força sináptica inibitória  $\alpha$  é muito maior que aqueles atribuídos às forças sinápticas excitatórias  $\beta_z$ ,  $\beta_y$  e  $\beta_1$ . A justificativa biológica para esta seleção baseia-se nos experimentos eletrofisiológicos que demonstram a alta eficácia inibitória dos neurônios gabaérgicos que fazem sinapses no soma, corpo celular, enquanto neurônios excitatórios têm suas terminações na árvore dendrítica, individualmente menos eficazes. Por sua vez, as células inibitórias representam aproximadamente 20 % dos neurônios presentes no córtex. Portanto, para conferir a alta eficácia das ativações inibitórias, a força sináptica inibitória foi selecionada de forma que “dominasse” inibindo as ativações excitatórias.



**Figura 3.2** - Ilustração do sistema em repouso completo nas condições do ponto de equilíbrio  $P_1$ , com valores limiares  $R_1 < 1$  e  $R_2 < 1$ .

No caso do sistema desconectado correspondente ao ponto de equilíbrio  $P_2$ , com condições limiares  $R_1 > 1$  e  $R_3 < 1$ , observa-se que a única fração ativa que não tende a se estabilizar em zero é  $x'$ , a dos neurônios inibitórios. Estas células do NRT possuem uma coleção de correntes iônicas que as permitem apresentar oscilações intrínsecas mesmo quando este núcleo é isolado como, por exemplo, nos casos de decorticação.

A Figura 3.3 exemplifica o comportamento do sistema desconectado com os valores (em milissegundo<sup>-1</sup>)

$$\beta_z = \beta_y = 0,18, \quad \beta_1 = 0,23,$$

$$\alpha = 14, \quad \eta = 0,$$

cujos valores limiares obtidos são

$$R_1 = 1,15 \quad \text{e} \quad R_3 = 0,62,$$

e os resultados para as variáveis

$$z = 1,0000, \quad z' = 0,0000,$$

$$x = 0,8687, \quad x' = 0,0219,$$

$$y = 1,0000, \quad y' = 0,0000.$$

Fisiologicamente, pode-se associar aos pontos de equilíbrios  $P_1$  e  $P_2$ , respectivamente, as situações de morte e isolamento do núcleo reticular talâmico, nas quais o sistema tálamo-cortical se mostra incapaz de processar sinais de entrada.

Assim, os pontos de equilíbrio  $P_1$  e  $P_2$  podem ser associados à situações particulares pois, tanto para o funcionamento normal do sistema como para a expressão de atividade patológica (epilepsia), com descargas espícula-onda, é necessário haver um nível de atividade sincronizada (expresso no modelo pelas frações ativas) em cada uma das três populações neuronais consideradas bem como conectividade funcional entre tálamo e córtex.

O sistema ativo descrito pelo ponto de equilíbrio  $P_3$  com valores limiares  $R_1 > 1$  e  $R_3 > 1$ , representando a situação fisiológica normal na qual o sistema nervoso está em funcionamento e sendo capaz de processar informação, pode ser ilustrado pela Figura 3.4 com os valores (em milissegundo<sup>-1</sup>) para os parâmetros dados por

$$\beta_z = \beta_y = 0,24, \quad \beta_1 = 0,23,$$

$$\alpha = 14, \quad \eta = 0,001,$$

que apresenta valores limiares

$$R_1 = 1,15 \quad \text{e} \quad R_3 = 1,10$$

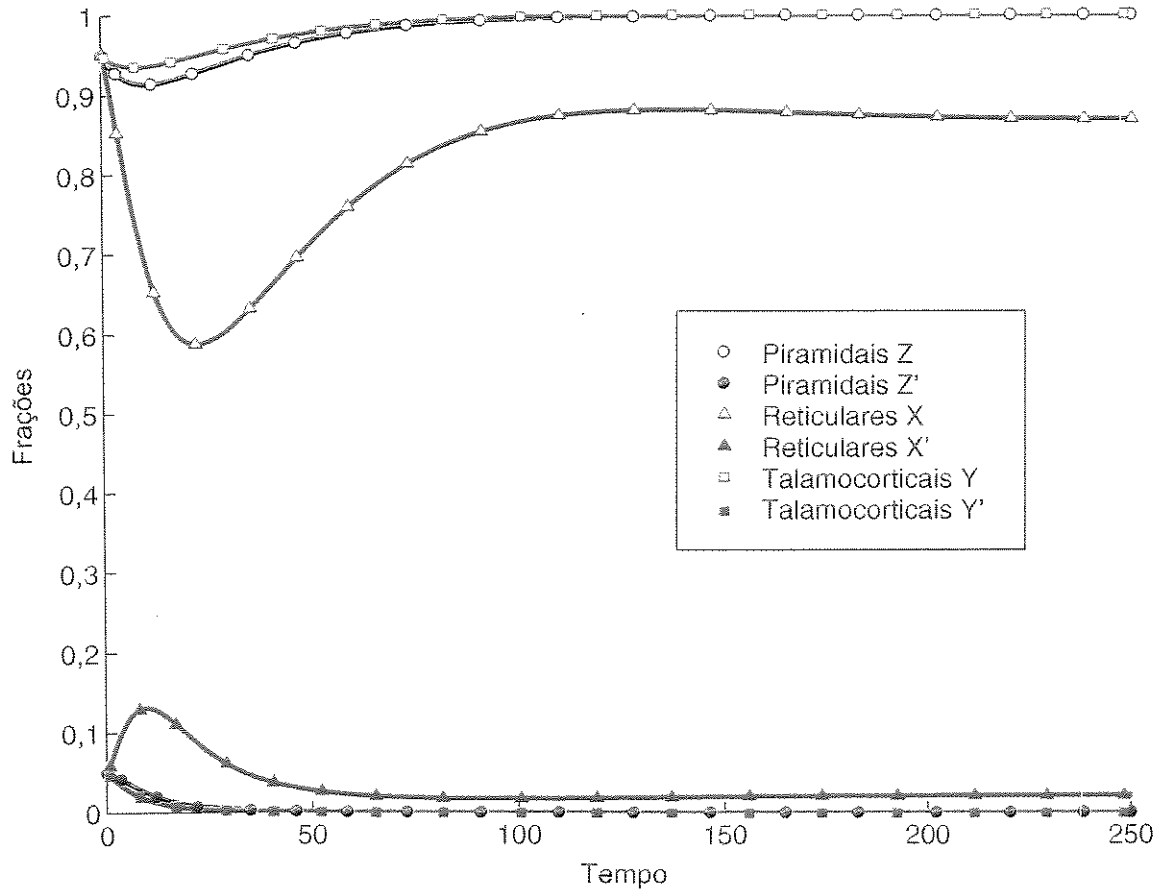


Figura 3.3 - Ilustração do sistema desconectado nas condições do ponto de equilíbrio  $P_2$ , com valores limiares  $R_1 > 1$  e  $R_3 < 1$ .

e os seguintes valores para as variáveis

$$z = 0,9161, \quad z' = 0,0140,$$

$$x = 0,6090, \quad x' = 0,0652,$$

$$y = 0,9236, \quad y' = 0,0127.$$

O valor absoluto do parâmetro do estímulo não parece ser relevante e, portanto, escolhemos um valor pequeno,  $\eta = 0,001$ , de modo a não saturar o sistema. Como esperado, o aumento do valor deste parâmetro faz aumentar significativamente as frações de neurônios ativos e, por outro lado, na ausência do estímulo externo, as frações ativas se tornam bem pequenas.

Foi observado que os parâmetros relacionados com a força sináptica excitatória,  $\beta_z$  e  $\beta_y$ , e o parâmetro que denota a força sináptica entre os neurônios gabaérgicos,  $\beta_1$ , são bastante sensíveis a qualquer alteração de seus valores. O aumento do valor destes parâmetros faz diminuir o valor das frações latentes de neurônios nas três populações.

As coordenadas do ponto de equilíbrio  $P_3$ , que descreve um sistema fisiológico, como ilustrado nesta simulação, podem ser alteradas em função dos valores atribuídos aos parâmetros, para além de seus valores normais e, neste caso, estados patológicos (epilepsia) podem ser estabelecidos.

Com efeito, no sistema biológico, registros eletrofisiológicos têm indicado que uma atividade rítmica fisiológica, oscilações fusiformes, podem ser gradualmente transformadas em uma atividade patológica, descargas espícula-onda [43].

No próximo capítulo, quando estudaremos o modelo proposto e epilepsia de ausência, serão discutidos com detalhes os critérios que utilizaremos para associar resultados numéricos a estados patológicos e como os valores dos parâmetros do sistema podem influenciar o estabelecimento dos mesmos.

No momento, limitamo-nos apenas a antecipar que, comparado com o estado fisiológico, o sistema apresenta estado associado à situação patológica quando os parâmetros relacionados com a força sináptica excitatória,  $\beta_z$  e  $\beta_y$ , têm seus valores suficientemente aumentados e/ou o valor do parâmetro da força inibitória  $\alpha$  diminuído para valores bem pequenos.

A Figura 3.5 exibe o sistema na situação patológica com os valores (em milissegundo<sup>-1</sup>)

$$\beta_z = \beta_y = 0,45, \quad \beta_1 = 0,44,$$

$$\alpha = 0,01, \quad \eta = 0,001,$$

cujos valores limiars obtidos são

$$R_1 = 2,20 \quad \text{e} \quad R_3 = 5,05$$

e os valores obtidos para as variáveis são

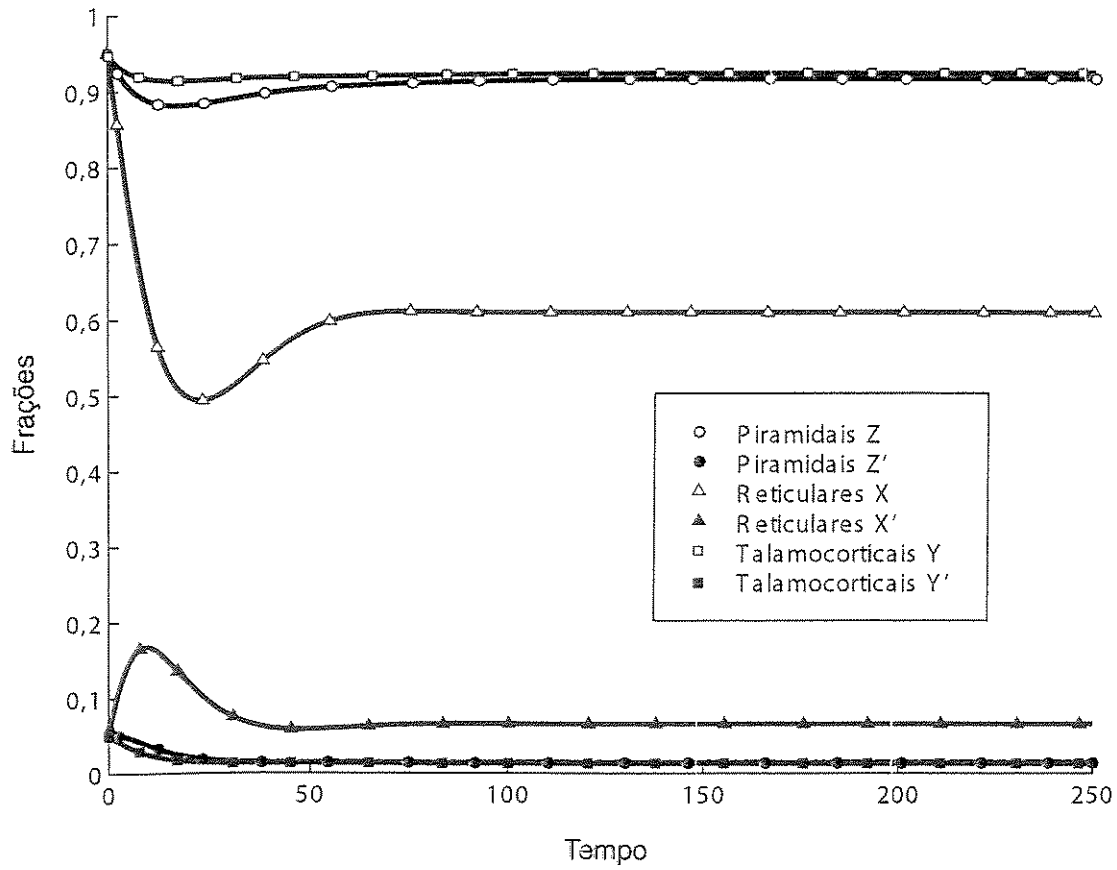
$$z = 0,4414, \quad z' = 0,0931,$$

$$x = 0,1884, \quad x' = 0,1353,$$

$$y = 0,4376, \quad y' = 0,0937.$$

Neste caso, pode-se verificar que os valores das frações latentes ( $z$ ,  $x$  e  $y$ ) são bem menores que os valores obtidos para estas mesmas frações na simulação anterior, a qual representa o sistema no estado fisiológico. Esta diferença denota significativa queda da responsividade do sistema quando este se acha no estado patológico.

No próximo capítulo estaremos investigando como as coordenadas do ponto de equilíbrio  $P_3$  podem ser alteradas para levarem o sistema a apresentar estado patológico.



**Figura 3.4** - Ilustração do sistema na situação fisiológica, nas condições do ponto de equilíbrio  $P_3$ , com valores limiares  $R_1 > 1$  e  $R_3 > 1$ .



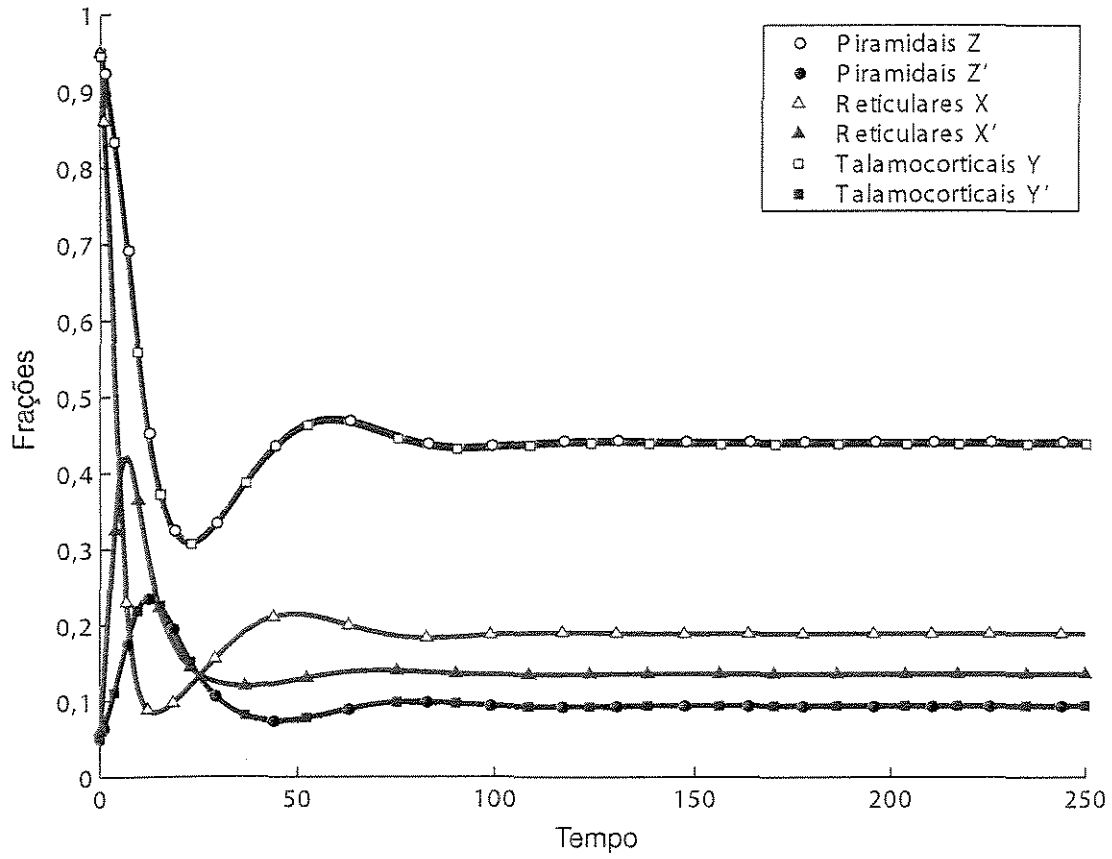


Figura 3.5 - Ilustração do sistema no estado patológico.

# Capítulo 4

## Aplicações do modelo ao estudo da epilepsia de ausência

### 4.1 Introdução

No capítulo anterior, foi proposto um modelo matemático da circuitaria tálamo-cortical e feita a análise de estabilidade dos pontos de equilíbrio, obtendo-se valores limiares para determinar possíveis configurações (estados) do sistema modelado. Uma questão interessante provinda de resultados desta análise seria como a configuração fisiológica pode ser alterada, em função da alteração dos valores dos parâmetros, para que o sistema apresente estado patológico. A resposta a esta pergunta, bem como relacionar alterações dos parâmetros que levem a estados patológicos com a epileptogênese da ausência, é o objetivo deste capítulo. Para tanto, primeiramente, introduziremos uma breve descrição da patologia que desejamos investigar. Comentários sobre a classificação das epilepsias e sobre o papel de neurotransmissores na epileptogênese da ausência são apresentados no Apêndice 1.

Epilepsias correspondem a uma diversidade de desordens cerebrais caracterizadas por crises recorrentes que afetam 1-2 % da população mundial. Uma crise epiléptica consiste em uma breve mudança no comportamento causada pela descarga anormal, sincronizada e rítmica de populações neuronais do sistema nervoso central (SNC) [55].

As manifestações comportamentais de uma crise são determinadas pelo grau e pelas áreas e estruturas cerebrais atingidas pela descarga anormal. Apesar de haver vários estudos sobre as bases fisiológicas das descargas anormais que acompanham as crises, os mecanismos celulares responsáveis pela epileptogênese ainda não são claros.

Pode haver uma alteração primária na membrana neuronal que resulta na instabilidade do potencial de repouso. Possíveis mecanismos de base incluem anormalidade na condutância do potássio, defeitos nos canais de cálcio voltagem-sensíveis, problemas na sensibilidade ou organização dos receptores envolvidos na neurotransmissão excitatória.

Entretanto, avanços recentes indicam que alguns mecanismos celulares ou moleculares podem ser comuns para formas distintas de epilepsia. Um aspecto singular

que é comum a quase todas as síndromes é um persistente aumento da excitabilidade neuronal, de modo ocasional e não previsível, expresso como uma crise [55].

## 4.2 Epilepsia de ausência

De particular interesse para o presente trabalho é a epilepsia de ausência cuja gênese envolve os sistemas talâmico e tálamo-cortical os quais são contemplados pelo modelo que estamos propondo.

Epilepsia de ausência, cujas crises são generalizadas e não convulsivas, é uma desordem mais comum entre crianças. As crises costumam ser rápidas (menos que 30 segundos de duração) e são caracterizadas por descargas espícula-onda corticais de 2-3 Hz, com sincronismo bilateral, registradas por EEG, concomitantes com imobilidade comportamental.

A Figura 4.1 ilustra o registro do ritmo espícula-onda de um rato.

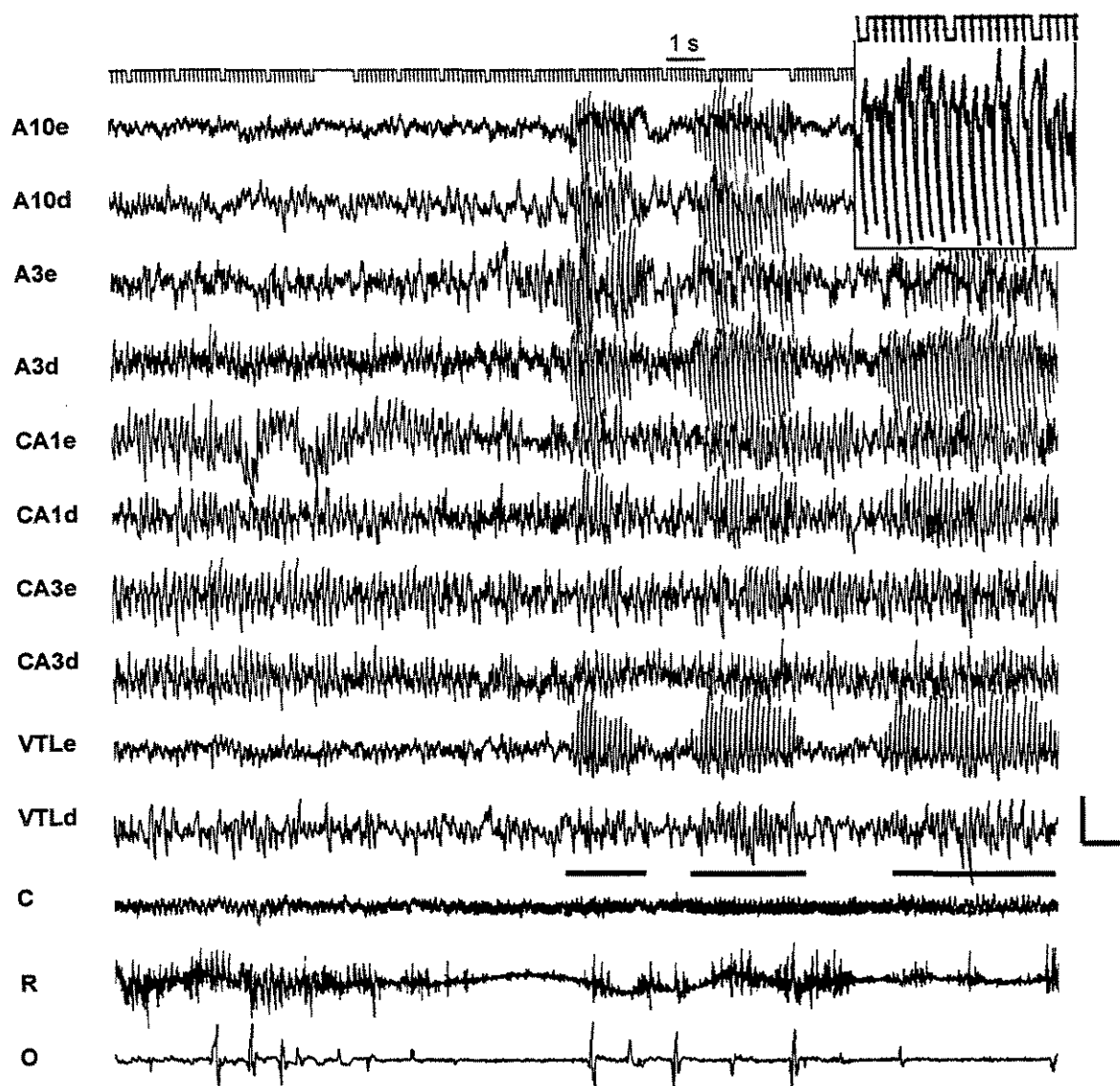
Modelos animais que apresentam características clínicas e farmacológicas de crises de ausência são genéticos ou induzidos experimentalmente. Descargas espícula-onda podem ser farmacologicamente induzidas em roedores, gatos ou primatas por injeção de pentilenotetrazol, penicilina, gama-hidroxitirato ou agonistas do GABA [76].

Os modelos genéticos com descargas espícula-onda espontâneas parecem ser os que melhor reproduzem o estado de crises espontâneas recorrentes crônicas em humanos [25]. Modelos genéticos de epilepsia de ausência incluem o modelo dos ratos de WAG/Rij [17] e o modelo dos ratos geneticamente epiléticos de Estrasburgo (GAERS) [50], sendo este o mais estudado.

Marescaux e Vergnes [50] procuravam desenvolver um modelo de crise epilética parcial no laboratório em Estrasburgo quando verificaram que 30 % dos ratos Wistar da colônia inicial de controles apresentavam descargas espícula-onda espontâneas bilaterais e sincronizadas. Os padrões comportamental e de EEG desses animais durante as crises foram similares aos observados em humanos. As descargas espícula-onda iniciam-se no tálamo lateral, aparecem posteriormente no córtex e não são registradas no hipocampo ou em qualquer estrutura límbica (área septal, amígdala, giro do cíngulo e córtex piriforme).

A profilaxia terapêutica de ausências de GAERS e de humanos é bem semelhante [50]: descargas espícula-onda são suprimidas por etossuximida, trimetadiona, ácido valpróico e benzodiazepínicos, enquanto carbamazepina e fenitoína as exacerbam.

Em ambos os modelos em roedores [50] e felinos [34] de crises de ausência, as evidências indicam que essas crises são geradas em uma rede neuronal específica envolvendo áreas corticais e talâmicas de ambos os hemisférios. No gato, o padrão de disparo neuronal oscilatório associado com cada descarga espícula-onda parece ser iniciado pelo córtex e alcança o tálamo [5]. Enquanto no rato, tanto tálamo como córtex são requeridos para a atividade crítica da ausência com nenhuma das duas estruturas isoladamente sendo capaz de sustentar as descargas espícula-onda sincronizadas bilateralmente [95].



**Figura 4.1** - Episódio de vigília atenta com movimentação dos segmentos do corpo **C**, **R** e **O** e ritmo teta nas demais estruturas que antecede três surtos de crises de ausência indicadas pelas barras horizontais. Em destaque na **A10e**, no quadrante superior direito, observa-se um surto de crise de espículas-ondas. Áreas neocorticais **10** e **3** (d: direita; e: esquerda); campos **CA1** e **CA3** do hipocampo; núcleo ventrolateral do tálamo **VTL**; **C**: potenciais dos músculos trapézios, que revelam movimentação da cabeça; **R**: potenciais da musculatura que move o focinho e as vibrissas; **O**: potenciais gerados pela movimentação dos olhos. Calibração: 100  $\mu$ V, 1 segundo. (Figura reproduzida de [30].)

Estudos eletrofisiológicos em roedores mostraram que células piramidais corticais, neurônios do relé talâmico e neurônios reticulares talâmicos são suficientes para sustentar ritmos oscilatórios anormais similares às descargas espícula-onda da epilepsia ausência em humanos [22]. De fato, registros eletrofisiológicos indicam que oscilações fusiformes, cuja gênese envolve o circuito talâmico, podem ser gradualmente transformadas em descargas espícula-onda [43] e manipulações que promovem ou antagonizam a atividade fusiforme têm o mesmo efeito sobre as descargas espícula-onda.

### 4.3 Uma hipótese dos eventos sinápticos subjacentes às crises de ausência

Os eventos pós-sinápticos que parecem ser imprescindíveis para a ocorrência da crise de ausência são potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) mediado por receptores de NMDA (N-metil-D-aspartate) seguido pela inibição mediada por receptores  $GABA_A/GABA_B$  que desencadeia uma corrente de cálcio de baixo-limiar nos neurônios do NRT. Esta corrente de cálcio leva à outra despolarização fazendo com que o ciclo se repita [77]. O evento chave nesta seqüência é a corrente de cálcio de baixo-limiar o qual é mediado diretamente por receptores  $GABA_B$  via PIPs lentos e indiretamente por receptores NMDA, já que a excitação inicial é necessária para desencadear a referida corrente.

Finalmente, os eventos pós-sinápticos que controlam [77] a manifestação das crises de ausência são aqueles que modulam a excitabilidade geral da circuitaria envolvida para torná-la mais ou menos irresponsiva às perturbações que resultam na atividade paroxismal. Enquanto a ritmicidade tálamo-cortical é dirigida principalmente pelo NRT via mecanismos mediados por GABA e glutamato, a excitabilidade geral talâmica e cortical é modulada por vias colinérgicas ascendentes que se projetam para o tálamo, bem como por neurônios noradrenérgicos e dopaminérgicos que se projetam para as terminações do ramo tálamo-cortical onde exercem influência sobre as células da camada V do córtex cerebral. Estes neurônios noradrenérgicos e dopaminérgicos também se projetam sobre a camada I do córtex cerebral, onde conexões dendrodendríticas são encontradas entre projeções tálamo-corticais do núcleo talâmico medial e das células piramidais da carreira V [18]. Portanto os sistemas colinérgico, dopaminérgico e noradrenérgico podem controlar, em última instância, a expressão da crise de ausência pela habilidade de modularem, aumentando ou diminuindo, a excitabilidade do sistema.

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a patogênese das crises de ausência em modelos animais [25]: (i) excessivas oscilações talâmicas devido a hiper-sincronização, e/ou (ii) uma hiper-excitabilidade cortical capaz de amplificar oscilações fisiológicas rítmicas originadas no tálamo. Tais disfunções podem resultar de alterações que afetam (a) comunicações sinápticas dentro da rede tálamo-cortical, (b) propriedades intrínsecas dos neurônios corticais e/ou talâmicos, ou (c) anomalias morfológicas dentro do circuito tálamo-cortical.

## 4.4 Hipótese de uma hiper-sincronização talâmica

Considera-se que o tálamo e particularmente as projeções provenientes do núcleo reticular talâmico desempenham um papel crucial na geração das descargas espícula-onda [96] [52]. Os efeitos agravantes observados após micro-injeções de agonistas  $GABA_A$  e  $GABA_B$  no relé talâmico, bem como a supressão de descargas espícula-onda induzidas por injeções de antagonistas de  $GABA_B$  nos mesmos sítios, concordam com a hipótese de que um aumento talâmico da neurotransmissão gabaérgica pode ser subjacente às crises de ausência por aumentar os mecanismos de sincronização talâmica [25].

Propriedades eletrofisiológicas de neurônios reticulares talâmicos e de neurônios do relé talâmico têm sido invocadas para considerar estes tipos neuronais e suas interações sinápticas como necessárias para a geração das crises. Mecanismos iônicos intrínsecos, particularmente a corrente de cálcio de baixo-limiar que possui aspectos peculiares em neurônios reticulares gabaérgicos [27], são importantes na geração de oscilações rítmicas nos neurônios talâmicos e podem, portanto, desempenhar um papel importante na iniciação das descargas espícula-onda na epilepsia de ausência. Particularmente, os estudos obtidos com fatias talâmicas *in vitro* sobre efeitos da etossuximida apontam a atividade anti-epiléptica desta droga por reduzir a efetividade das descargas tálamo-corticais [64]. A etossuximida reduz a amplitude da corrente de cálcio de baixo-limiar e portanto a atividade de descarga na circuitaria retículo-tálamo-cortical [39].

Foi proposto por Buzsáki [11] que ocorre uma sincronização talâmica massiva durante uma crise de ausência e, de fato, o fluxo sanguíneo regional aumenta no tálamo durante uma crise típica espícula-onda em humanos [65].

Alguns modelos de crises espícula-onda em roedores têm salientado o envolvimento dos neurônios reticulares gabaérgicos na geração destas crises [4]. Em GAERS, anteriormente à ocorrência das descargas espícula-onda, nenhuma modificação na amplitude da corrente de cálcio de baixo-limiar pôde ser notada em núcleos do tálamo dorsal em comparação com os ratos controles não epiléticos; porém, a amplitude desta corrente, que possui aspectos peculiares em neurônios reticulares gabaérgicos [27], é significativamente aumentada em neurônios do núcleo reticular talâmico [56]. O aumento seletivo da corrente de cálcio de baixo-limiar nos neurônios reticulares pode aumentar a sincronidade no circuito tálamo-cortical e assim facilitar a geração de descargas espícula-onda nestes ratos.

A hipótese de uma excessiva neurotransmissão gabaérgica dentro do tálamo ser subjacente às crises de ausência ainda não foi confirmada por técnicas anatômicas utilizadas. A possibilidade de uma alteração nos mecanismos de recaptura gabaérgica ou nos receptores  $GABA_B$  pré-sinápticos ainda não foi bem estudada [25].

## 4.5 Hipótese de uma hiper-excitabilidade cortical

A hipótese de que a geração de descargas espícula-onda poderia ser o resultado de uma excessiva excitabilidade neuronal cortical é baseada, principalmente, em dados obtidos da epilepsia generalizada induzida por penicilina em gatos [35]. Gloor e seus

colaboradores [43] [35] mostraram que um estado de excitabilidade cortical, induzido por injeção de penicilina, leva a uma gradual transformação de oscilações fisiológicas fusiformes nas patológicas descargas espícula-onda. Neste modelo, a estrutura guia na iniciação desse mecanismo oscilatório é muito mais o córtex que o tálamo: no curso das descargas espícula-onda registradas simultaneamente no córtex e tálamo, os padrões alternativos característicos do disparo neuronal primeiro envolvem o neurônio cortical, enquanto o neurônio talâmico torna-se envolvido neste padrão somente 2 ou 3 ciclos depois [5]. Portanto, Gloor levantou a hipótese de que descargas espícula-onda possam representar uma resposta cortical patológica às descargas tálamo-corticais aferentes. Estudos eletrofisiológicos *in vitro* mostraram que as propriedades intrínsecas da membrana dos neurônios corticais não foram alteradas em GAERS [2]. Estes estudos, portanto, estão em conformidade com a hipótese de que um desequilíbrio entre mecanismos sinápticos corticais inibitórios e excitatórios podem ser subjacentes a este estado cortical de hiper-excitabilidade.

Outras evidências de um papel dominante do córtex nas descargas espícula-onda foram encontradas em estudos realizados em gatos por Steriade e Contreras [81]: a) injeções sistêmicas corticais de altas doses de bicuculina, um antagonista GABA<sub>A</sub>, induziram crises espícula-onda no córtex, ao mesmo tempo em que oscilações fusiformes puderam ser observadas no tálamo. Por outro lado, injeções talâmicas de bicuculina diminuíram a frequência de oscilações fusiformes e aumentaram o sincronismo de disparos nas células tálamo-corticais e reticulares mas não induziram crises; b) completa decorticação aboliu a crise, deixando intacto o padrão fusiforme no tálamo; c) decorticação não modificou os efeitos da injeção de bicuculina no tálamo; e d) injeções de bicuculina no córtex de gatos atalâmicos resultaram em componentes similares aos verificados em um tálamo intacto.

Tem sido argumentado que um possível papel do tálamo seria a potenciação de crises geradas corticalmente pelo fenômeno *backfiring*: descargas sincronizadas paroxismais no córtex produzem potenciais de ação antidrômicos nas células tálamo-corticais que, por sua vez, podem potencializar maior desenvolvimento de crises [40].

Foi mostrado que entradas córtico-talâmicas possuem um papel decisivo na sincronização de oscilações fusiformes talâmicas em gatos e humanos [19], mesmo quando a ritmogênese ocorre em redes talâmicas locais, entradas corticais são cruciais na sincronização da atividade crítica sobre uma escala espaço-temporal maior [72].

## 4.6 Epilepsia de ausência e o modelo proposto

O estudo do modelo descrito pelo sistema de equações (1) por meio de simulações computacionais permite investigar, em função da variação dos valores dos parâmetros, condições em que são obtidas dinâmicas representativas do estado patológico (epilepsia).

Pretende-se, desta forma, detectar os aspectos relevantes envolvidos na geração dessas dinâmicas os quais podem ser associados a mecanismos da epileptogênese da

ausência, a qual envolve o circuito tálamo-cortical que é contemplado pelo modelo que estamos propondo neste trabalho. Com isto, procura-se ampliar a compreensão da patogênese da referida desordem.

As formas de ondas epiléticas são morfológicamente distintas de outras atividades elétricas neurais rítmicas registradas no cérebro de animais normais, por exemplo, os ritmos teta de ratos e alfa em humanos registrados na região occipital. O que distingue uma atividade rítmica fisiológica de um processo epilético? O conceito corrente na literatura [41] [21] [55] é que isso depende basicamente da fração de ativação sincronizada da população neuronal local, sem considerar as causas fisiopatológicas do fenômeno, ou seja, alto percentual de ativação simultânea e recorrente caracterizaria um processo epilético.

O recrutamento simultâneo em massa impede o processamento de informação pelo conjunto neuronal devido ao período refratário de longa duração da maioria ou quase toda a população de neurônios resultante da ativação sincronizada. Como efeito direto da ativação sincronizada, a crise epilética pode gerar um padrão de informação estereotipado que pode resultar, por exemplo, em quadros de alterações de experiências conscientes, como ocorre com as crises de ausência.

Com a popularização dos métodos de registros populacionais de neurônios, critérios que permitam classificar epilepsia de ausência em animais poderão eventualmente ser estabelecidos. No entanto, até o momento, ainda nenhum critério foi definido em termos de populações neuronais que permita classificar esta epilepsia.

Portanto, para estudar as dinâmicas representativas do estado patológico e associá-las à ausência, nos valem de um critério arbitrário, baseado em informações descritas na literatura, que leva em conta características marcantes como a notável hipersincronia das populações neuronais envolvidas presente no estado epilético e o estado de inconsciência durante as crises, denotando a incapacidade de resposta a estímulos externos.

Com base nisso, estamos assumindo que a situação patológica (epilepsia) se verifica quando se observar um aumento de sincronização no sistema, representado pelo aumento do valor das frações ativas das populações neuronais e quando pelo menos uma das frações de neurônios latentes apresentar valor, arbitrário, inferior a 50 %, o que associamos a um comprometimento no processamento de informação que resulta na incapacidade do sistema de responder eficientemente a um estímulo que lhe for apresentado. No modelo, o aumento das frações ativas, que representa aumento de sincronização das populações neuronais, faz diminuir o valor das frações latentes, o que torna o sistema menos responsivo.

Nas várias simulações realizadas, consideramos

$$z = x = y = 0,95,$$

$$z' = x' = y' = 0,05,$$

como condições iniciais. Estes valores, apesar de não influenciarem no resultado das simulações, foram escolhidos por representarem o sistema em um estado responsivo pois

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



a maioria dos neurônios se encontra no estado latente. Por simplificação, um mesmo valor foi atribuído para os parâmetros relativos aos períodos ativos médios das três populações e um outro para os parâmetros relativos aos períodos refratários médios (em milissegundo<sup>-1</sup>):

$$\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 = 0,20,$$

$$\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma_3 = 0,04.$$

Para representar um estímulo externo a ser aplicado no sistema, utilizamos um valor pequeno,

$$\eta = 0,001,$$

para não saturá-lo.

A Tabela 4.1 contém os valores dos parâmetros (em milissegundo<sup>-1</sup>) e os resultados obtidos ilustrando a situação fisiológica na qual, conforme pode ser visto, a fração de neurônios latentes em cada população é superior a 50 %.

**Tabela 4.1 - Descrição de uma simulação ilustrando a situação fisiológica com todos os valores das frações latentes ( $z, x, y$ ) superiores a 50%**

Valores dos Parâmetros

$$\begin{aligned} \beta_z &= 0,24, & \beta_y &= 0,24, \\ \beta_1 &= 0,23, & \alpha &= 14. \end{aligned}$$

Resultados Obtidos

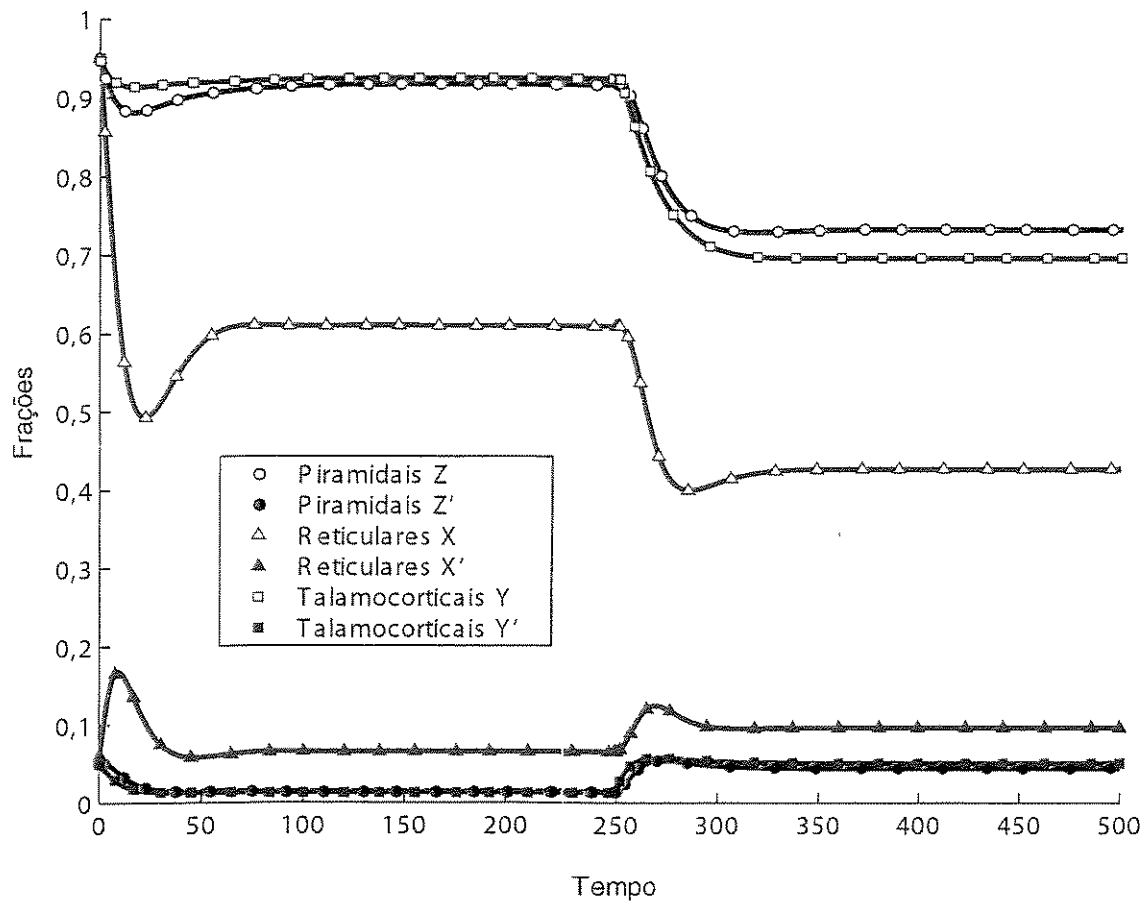
$$z = 0,9161, \quad z' = 0,0140,$$

$$x = 0,6090, \quad x' = 0,0652,$$

$$y = 0,9236, \quad y' = 0,0127,$$

$$R_1 = 1,15, \quad R_3 = 1,10.$$

Entende-se que o sistema no estado ativo, fisiológico, é capaz de responder a estímulos que lhe forem apresentados. Portanto, consideramos o sistema nas condições expressas na Tabela 4.1 e aplicamos novamente um outro estímulo, bem mais forte que o primeiro, agora com  $\eta = 0,010$ , para verificar a responsividade do sistema. A resposta obtida está ilustrada na Figura 4.2 e os novos valores resultantes para as variáveis estão na Tabela 4.2.



**Figura 4.2** - Ilustração do sistema no estado fisiológico respondendo a um novo estímulo persistente,  $\eta = 0,010$ , que lhe foi aplicado a partir de  $t = 250$ .

*Tabela 4.2 - Resultados obtidos para as variáveis após apresentar um outro estímulo ao sistema nas condições descritas na Tabela 4.1*

$$z = 0,7326, \quad z' = 0,0446,$$

$$x = 0,4263, \quad x' = 0,0956,$$

$$y = 0,6958, \quad y' = 0,0507.$$

Comparando-se os valores obtidos para as variáveis nas Tabelas 4.1 e 4.2, observa-se que a fração ativa de neurônios piramidais,  $z' = 0,0140$ , aumentou seu valor em 218 %, indo para  $z' = 0,0446$ ; a fração ativa de células gabaérgicas com  $x' = 0,0652$  aumentou para  $x' = 0,0956$ , um aumento de 46,6 %; e, a fração ativa de neurônios relés aumentou 299 %, de  $y' = 0,0127$  para  $y' = 0,0507$ .

Estes percentuais indicam que o sistema se mostrou responsivo aumentando os valores das frações ativas, o que implicou na redução do valor das frações latentes.

Nas demais simulações, foram utilizados os valores dos parâmetros da Tabela 4.1, e somente os valores dos parâmetros de interesse foram modificados enquanto os outros permaneceram inalterados. Com isso, pretendeu-se verificar como os parâmetros testados influenciam o estabelecimento de estado patológico.

Foi possível observar dinâmicas representativas de epilepsia que se desenvolveram tanto pela alteração do valor do parâmetro relacionado com a força sináptica da população de neurônios corticais como pela alteração de parâmetros associados às forças sinápticas de neurônios talâmicos.

Foram identificadas três condições, uma com origem associada ao córtex e outras duas com origem associada ao tálamo, nas quais as dinâmicas representando a patologia se verificam.

## 4.7 Estado patológico com origem associada ao córtex

Para o sistema apresentar estado patológico com origem associada ao córtex, é suficiente que ocorra um aumento significativo do valor do parâmetro  $\beta_z$ , representando a elevação da força sináptica excitatória cortical.

Considerando os valores dos parâmetros da Tabela 4.1, que representam uma situação fisiológica, se apenas o valor de  $\beta_z$  for aumentado para  $\beta_z = 0,98$ , o sistema apresenta estado patológico com um valor inferior a 50 % para a fração latente  $x$  associada aos neurônios gabaérgicos.

Esta condição é descrita pelos valores dos parâmetros e resultados obtidos na coluna (I) da Tabela 4.3. Neste caso, pode-se observar grande sincronização no sistema, denotada pelo aumento dos valores das frações ativas ( $z'$ ,  $x'$  e  $y'$ ) em relação ao caso fisiológico sumarizado na Tabela 4.1.

Se, porém, simultaneamente ao aumento do valor do parâmetro  $\beta_z$ , que representa a força sináptica excitatória cortical, ocorrer um aumento da força inibitória gabaérgica talâmica, a situação patológica pode não se verificar. A coluna (II) da Tabela 4.3 mostra a simulação realizada com o valor do parâmetro  $\beta_z$  aumentado,  $\beta_z = 0,98$ , e, também, com significativo aumento do valor do parâmetro  $\alpha$  associado à força sináptica inibitória,  $\alpha = 214$ , em relação à situação fisiológica descrita na Tabela 4.1. Neste caso, apesar do aumento do valor do parâmetro  $\beta_z$ , a fração latente  $x$  apresenta um valor superior a 50 % ( $x = 0,5566$ ).

Tal resultado indica que mesmo que haja um aumento significativo de excitabilidade cortical e sincronização, representado no modelo pelo aumento do valor das frações ativas das populações neuronais, se também houver um aumento suficiente da força inibitória, o sistema poderá não apresentar estado patológico.

**Tabela 4.3 - Descrição de três simulações realizadas com (I) aumento do valor da força sináptica excitatória cortical  $\beta_z$ , (II) aumento da força sináptica excitatória cortical  $\beta_z$  com simultâneo aumento da força sináptica inibitória  $\alpha$ , e (III) aumento da força sináptica excitatória cortical  $\beta_z$  juntamente com aumento da força sináptica inibitória  $\alpha$  e diminuição da força sináptica que atua entre os neurônios gabaérgicos  $\beta_1$**

Valores dos Parâmetros			
	(I)	(II)	(III)
$\beta_z$	0,98	0,98	0,98
$\beta_y$	0,24	0,24	0,24
$\beta_1$	0,23	0,23	0,21
$\alpha$	14	214	514

Resultados Obtidos			
	(I)	(II)	(III)
$z$	0,6937	0,9518	0,9604
$z'$	0,0511	0,0080	0,0066
$x$	0,2639	0,5566	0,6067
$x'$	0,1227	0,0739	0,0656
$y$	0,6320	0,9578	0,9656
$y'$	0,0613	0,0070	0,0057
$R_1$	1,15	1,15	1,05
$R_3$	4,50	1,04	1,15

Conforme exposto na coluna (III) da Tabela 4.3, se, além de aumentar o valor do parâmetro  $\alpha$ , for diminuído o valor do parâmetro  $\beta_1$  associado à força sináptica que atua entre os neurônios gabaérgicos,  $\beta_1 = 0,21$ , observa-se um aumento ainda maior da fração latente de neurônios gabaérgicos em comparação com a simulação anterior descrita na coluna (II) da mesma tabela.

De fato, a força sináptica representada pelo parâmetro  $\beta_1$  atua recrutando neurônios gabaérgicos do estado latente para o estado ativo. Portanto, de acordo com o modelo, reduzir o valor do parâmetro  $\beta_1$  diminui a sincronização na população de neurônios reticulares talâmicos.

Neste estado patológico com origem associada ao córtex, obtido por aumento do valor do parâmetro  $\beta_z$  para 0,98, pode-se observar significativa queda na responsividade do sistema. Como foi feito para o caso fisiológico, aplicamos um outro estímulo, com  $\eta = 0,010$ , para testar a resposta do sistema nas condições descritas na coluna (I) da Tabela 4.3. A resposta obtida pode ser vista na Figura 4.3 e os novos valores resultantes para as variáveis são dados na Tabela 4.4:

**Tabela 4.4 - Resultados obtidos para as variáveis após apresentar um outro estímulo ao sistema nas condições descritas na coluna (I) da Tabela 4.3**

$$z = 0,6313, \quad z' = 0,0615,$$

$$x = 0,2341, \quad x' = 0,1276,$$

$$y = 0,5133, \quad y' = 0,0811.$$

Se forem comparados os valores obtidos para as variáveis na coluna (I) da Tabelas 4.3 com os valores da Tabela 4.4, pode ser visto que a fração ativa de neurônios piramidais,  $z' = 0,0511$ , aumentou cerca de 20 %, indo para  $z' = 0,0615$ ; a fração ativa de células gabaérgicas com  $x' = 0,1227$  foi para  $x' = 0,1276$ , tendo um aumento de 3,9 %; e, a fração ativa de neurônios relés,  $y' = 0,0613$ , aumentou para  $y' = 0,0811$ , o que representa um aumento de 32 %.

Comparando agora estes percentuais de aumento com os correspondentes percentuais obtidos para a aplicação do mesmo estímulo,  $\eta = 0,010$ , para o caso fisiológico, verifica-se que estes são muito menores que aqueles. Isso mostra que a funcionalidade da resposta do sistema foi comprometida.

A Tabela 4.5 foi elaborada utilizando um procedimento similar ao da Tabela 4.3, apresentando três simulações realizadas com um aumento ainda maior do valor do parâmetro  $\beta_z$  (em relação ao valor utilizado na Tabela 4.3).

Primeiramente, na coluna (I) da Tabela 4.5, foram considerados os valores dos parâmetros utilizados para a situação fisiológica descrita na Tabela 4.1 e aumentando bastante apenas o valor do parâmetro  $\beta_z$  para 2,10. Tanto pelo valor da fração latente de neurônios reticulares ( $x = 0,1410$ ) como pelo valor da fração latente de neurônios tálamo-corticais ( $y = 0,4015$ ), a situação patológica se verifica.

*Tabela 4.5* - Sumário de três simulações realizadas com (I) grande aumento do valor da força sináptica excitatória cortical  $\beta_z$ , (II) grande aumento da força sináptica excitatória cortical  $\beta_z$  com simultâneo aumento da força sináptica inibitória  $\alpha$ , e (III) grande aumento da força sináptica excitatória cortical  $\beta_z$  juntamente com aumento da força sináptica inibitória  $\alpha$  e diminuição da força sináptica que atua entre os neurônios gabaérgicos  $\beta_1$

Valores dos Parâmetros

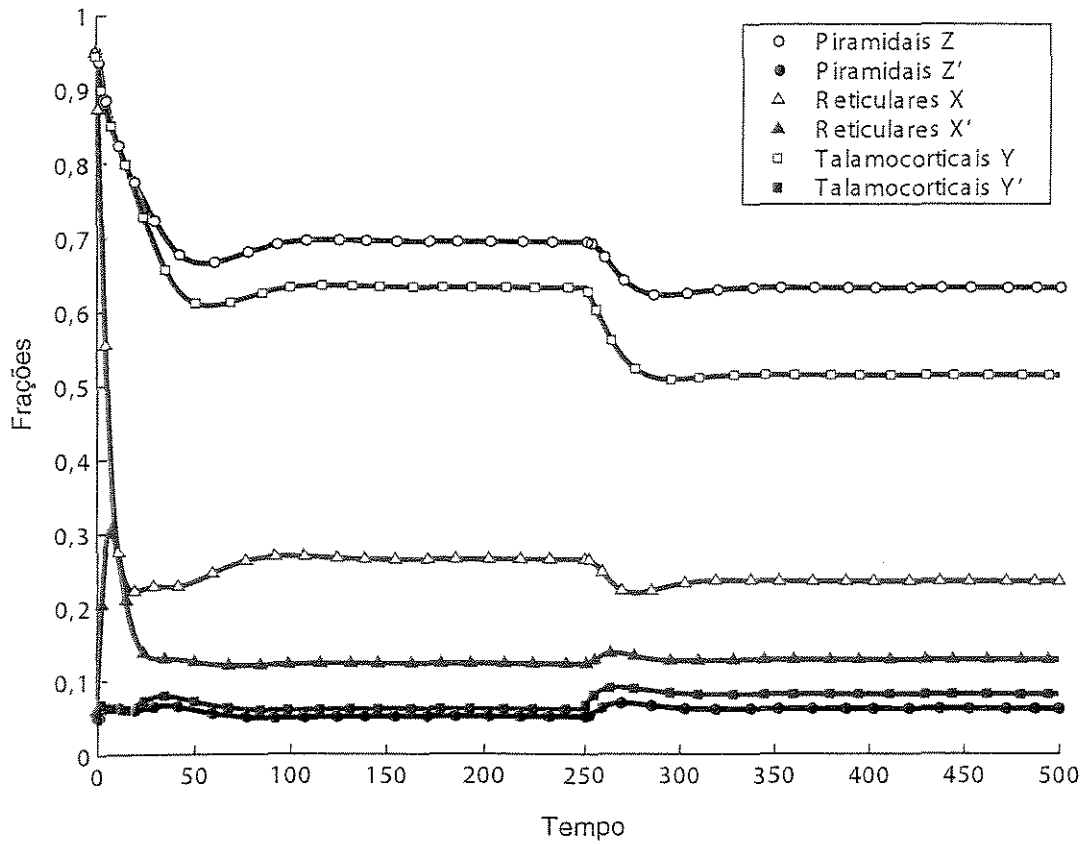
	(I)	(II)	(III)
$\beta_z$	2,10	2,10	2,10
$\beta_y$	0,24	0,24	0,24
$\beta_1$	0,23	0,23	0,21
$\alpha$	14	523	1400

Resultados Obtidos

	(I)	(II)	(III)
$z$	0,5820	0,9568	0,9626
$z'$	0,0697	0,0073	0,0062
$x$	0,1410	0,4737	0,5154
$x'$	0,1431	0,0878	0,0808
$y$	0,4015	0,9617	0,9676
$y'$	0,0997	0,0064	0,0054
$R_1$	1,15	1,15	1,05
$R_3$	9,66	1,01	1,04

A simulação descrita pela coluna (II) da Tabela 4.5 mostra que, com grande aumento do valor de  $\beta_z$ , apenas o aumento do valor do parâmetro associado a força inibitória,  $\alpha = 523$ , não é suficiente para que o valor da fração latente  $x$  se torne superior a 50 %; sendo necessário para isso também uma redução no valor de  $\beta_1$  e um aumento maior no valor do parâmetro associado à força inibitória,  $\alpha = 1400$ , conforme exposto na coluna (III) da Tabela 4.5.

Estes resultados indicam que, dependendo do aumento da excitabilidade cortical, se este for excessivo, a força sináptica inibitória poderá não ser suficiente para impedir a expressão do estado patológico.



**Figura 4.3** - Ilustração da resposta do sistema no estado patológico com origem associada ao córtex, obtido pelo aumento do parâmetro  $\beta_z$  para 0,98, ao ser aplicado um novo estímulo persistente,  $\eta = 0,010$ , a partir de  $t = 250$ .

Neste estado patológico com origem associada ao córtex, obtido por grande aumento do valor do parâmetro  $\beta_z$ ,  $\beta_z = 2,10$ , pode-se observar aumento de sincronização no sistema, denotado pelo aumento dos valores das frações ativas ( $z'$ ,  $x'$  e  $y'$ ) em relação ao caso fisiológico ilustrado na Tabela 4.1. Além disso, nota-se acentuada queda da responsividade do sistema.

De fato, novamente repetimos o procedimento de aplicar um outro estímulo,  $\eta = 0,010$ , para testar sua resposta nas condições descritas na coluna (I) da Tabela 4.5. A resposta obtida é ilustrada na Figura 4.4 e os novos valores resultantes para as variáveis são dados na Tabela 4.6:

**Tabela 4.6 - Resultados obtidos para as variáveis após apresentar um outro estímulo ao sistema nas condições descritas na coluna (I) da Tabela 4.5**

$$z = 0,5636, \quad z' = 0,0728,$$

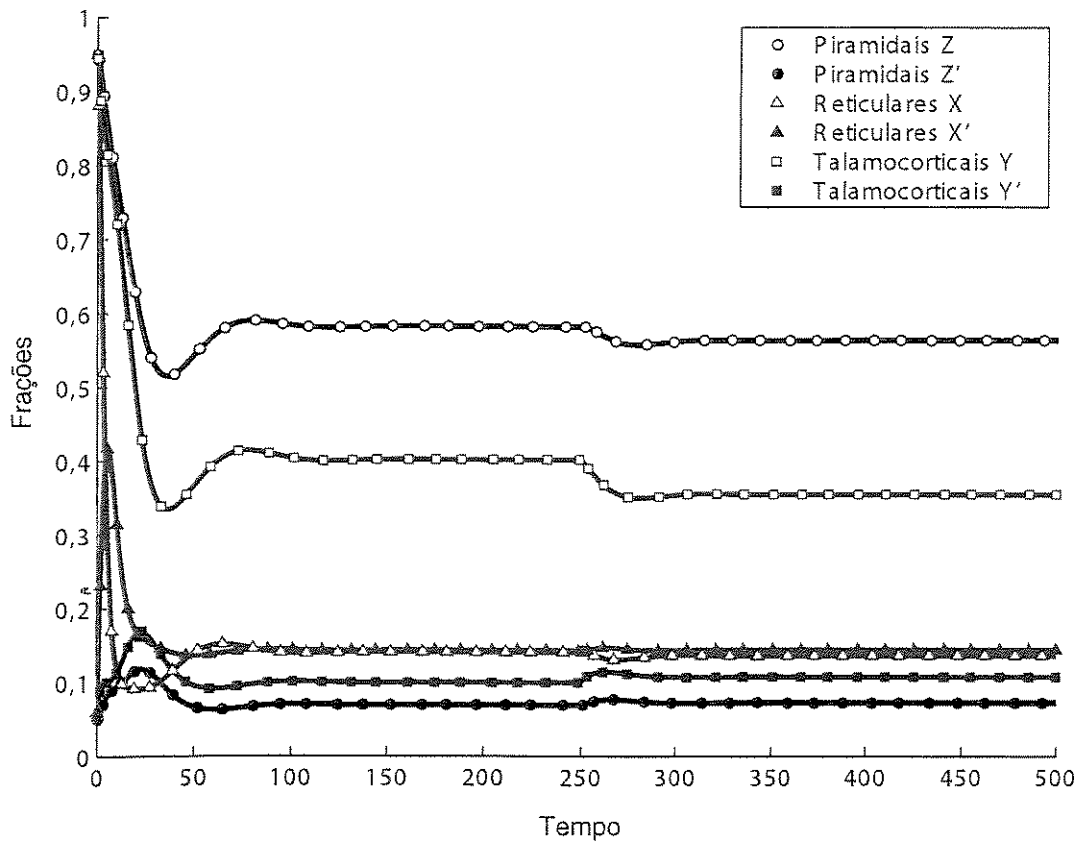
$$x = 0,1361, \quad x' = 0,1440,$$

$$y = 0,3547, \quad y' = 0,1075.$$

Os valores resultantes para as variáveis na coluna (I) da Tabela 4.5 e os valores da Tabela 4.6 indicam que a fração ativa de neurônios piramidais,  $z' = 0,0697$ , aumentou em 4,4 % para  $z' = 0,0728$ ; a fração ativa de células gabaérgicas com  $x' = 0,1431$  alterou ligeiramente para  $x' = 0,1440$ , acréscimo de 0,6 %; e, a fração ativa de neurônios relés,  $y' = 0,0997$ , aumentou para  $y' = 0,1075$ , acréscimo de 7,8 %.

Estes três percentuais de aumento são bem pequenos, o que denota uma baixa responsividade do sistema. Cada um destes percentuais é muito menor que o percentual correspondente obtido para a aplicação do mesmo estímulo,  $\eta = 0,010$ , para o estado fisiológico.





**Figura 4.4** - Ilustração da resposta do sistema no estado patológico com origem associada ao córtex, obtido pelo aumento do parâmetro  $\beta_z$  para 2,10, ao ser aplicado um novo estímulo persistente,  $\eta = 0,010$ , a partir de  $t = 250$ .

## 4.8 Estado patológico com origem associada ao tálamo

As simulações apontaram a ocorrência de estado patológico associado ao tálamo em dois casos. No primeiro deles, para que o referido estado ocorra é suficiente haver um aumento significativo do valor do parâmetro  $\beta_y$ , representando o aumento da força sináptica excitatória no tálamo.

Considerando os valores dos parâmetros atribuídos para o caso fisiológico ilustrado na Tabela 4.1, se apenas o valor do parâmetro  $\beta_y$  for aumentado,  $\beta_y = 0,98$ , ocorrerá um aumento de sincronização no sistema, denotado pelo aumento dos valores das frações ativas das três populações neuronais, em relação ao caso fisiológico, e a situação patológica se verifica com a fração latente  $x = 0,2930$ .

Essa condição é descrita pelos valores dos parâmetros (em milissegundo<sup>-1</sup>) e resultados obtidos na coluna (I) da Tabela 4.7.

À semelhança do que foi feito na simulação exposta na coluna (II) da Tabela 4.3 para o caso cortical, relacionada com o aumento do valor do parâmetro  $\beta_x$ , se o valor do parâmetro  $\beta_y$  for aumentado para 0,98, e for efetuado simultaneamente um aumento no valor do parâmetro  $\alpha$  para 220, relacionado com a força sináptica inibitória, a situação patológica não se verifica. Isto pode ser visto na coluna (II) da Tabela 4.7 com todos os valores das frações latentes superiores a 50 %.

Tal resultado indica que, se a força sináptica inibitória for suficiente, mesmo com aumento da força sináptica excitatória talâmica o estado patológico pode não se verificar.

Conforme mostra a coluna (III) da Tabela 4.7, se, além de aumentar o valor do parâmetro  $\alpha$ , for diminuído o valor do parâmetro  $\beta_1$  associado à força sináptica que atua entre os neurônios gabaérgicos,  $\beta_1 = 0,21$ , observa-se um aumento adicional do valor das frações latentes de neurônios em comparação com a simulação anterior descrita na coluna (II) da mesma tabela.

*Tabela 4.7 - Descrição de três simulações realizadas com (I) aumento do valor da força sináptica excitatória talâmica  $\beta_y$ , (II) aumento da força sináptica excitatória talâmica  $\beta_y$  com simultâneo aumento da força sináptica inibitória  $\alpha$ , e (III) aumento da força sináptica excitatória talâmica  $\beta_y$  juntamente com aumento da força sináptica inibitória  $\alpha$  e diminuição da força sináptica que atua entre os neurônios gabaérgicos  $\beta_1$*

### Valores dos Parâmetros

	(I)	(II)	(III)
$\beta_z$	0,24	0,24	0,24
$\beta_y$	0,98	0,98	0,98
$\beta_1$	0,23	0,23	0,21
$\alpha$	14	220	600

### Resultados Obtidos

	(I)	(II)	(III)
$z$	0,5000	0,8408	0,8624
$z'$	0,0833	0,0265	0,0229
$x$	0,2930	0,5164	0,5595
$x'$	0,1178	0,0806	0,0734
$y$	0,7959	0,9614	0,9674
$y'$	0,0340	0,0064	0,0054
$R_1$	1,15	1,15	1,05
$R_3$	4,50	1,01	1,02

A capacidade funcional de resposta do sistema nas condições do estado patológico com origem talâmica descrito na coluna (I) da Tabela 4.7 pode ser avaliada pelo percentual de aumento das frações ativas pela apresentação de estímulo ao sistema.

Mais uma vez, utilizou-se um estímulo mais forte,  $\eta = 0,010$ . Os novos valores obtidos para as variáveis após aplicação deste estímulo estão sumarizados na Tabela 4.8:

**Tabela 4.8 - Resultados obtidos para as variáveis após apresentar um outro estímulo ao sistema nas condições descritas na coluna (I) da Tabela 4.7**

$$z = 0,3588, \quad z' = 0,1069,$$

$$x = 0,2248, \quad x' = 0,1292,$$

$$y = 0,6354, \quad y' = 0,0608.$$

Considerando os valores das variáveis expostos na coluna (I) da Tabela 4.7 e na Tabela 4.8, nota-se que, após a aplicação do novo estímulo, a fração ativa de neurônios piramidais corticais,  $z' = 0,0833$ , aumentou aproximadamente de 28 % para  $z' = 0,1069$ ; a fração ativa de neurônios inibitórios com  $x' = 0,1178$  foi para  $x' = 0,1292$ , tendo aumentado apenas cerca de 9,6 %; e, a fração ativa de neurônios relés,  $y' = 0,0340$ , foi para  $y' = 0,0608$ , um aumento de 78,8 %.

Estas porcentagens são bem menores que as obtidas para o caso fisiológico, o que indica que nestas condições há uma queda considerável na capacidade de resposta do sistema.

Seguindo procedimento semelhante ao adotado para o caso cortical, na Tabela 4.9 são apresentadas três simulações com valor ainda maior (em relação ao valor utilizado nas simulações descritas pela Tabela 4.7) do parâmetro  $\beta_y$ .

A coluna (I) da Tabela 4.9 descreve a simulação realizada considerando os valores dos parâmetros utilizados para a situação fisiológica descrita na Tabela 4.1 e aumentando bastante apenas o valor do parâmetro  $\beta_y$  para 2, 10. Note que a situação patológica se verifica com duas frações latentes com valores inferiores a 50 %: a dos neurônios piramidais corticais,  $z = 0,2780$ , e a dos neurônios gabaérgicos,  $x = 0,1852$ .

**Tabela 4.9 - Descrição de três simulações realizadas com (I) grande aumento do valor da força sináptica excitatória talâmica  $\beta_y$ , (II) grande aumento da força sináptica excitatória talâmica  $\beta_y$  com simultâneo aumento da força sináptica inibitória  $\alpha$ , e (III) grande aumento da força sináptica excitatória talâmica  $\beta_y$  juntamente com aumento da força sináptica inibitória  $\alpha$  e diminuição da força sináptica que atua entre os neurônios gabaérgicos  $\beta_1$**

#### Valores dos Parâmetros

	(I)	(II)	(III)
$\beta_z$	0,24	0,24	0,24
$\beta_y$	2,10	2,10	2,10
$\beta_1$	0,23	0,23	0,21
$\alpha$	14	523	1400

#### Resultados Obtidos

	(I)	(II)	(III)
$z$	0,2780	0,7310	0,7526
$z'$	0,1203	0,0448	0,0412
$x$	0,1852	0,4252	0,4550
$x'$	0,1358	0,0958	0,0908
$y$	0,7527	0,9650	0,9687
$y'$	0,0412	0,0058	0,0052
$R_1$	1,15	1,15	1,05
$R_3$	9,66	1,01	1,04

Conforme exposto na coluna (II) da Tabela 4.9, com grande aumento do valor de  $\beta_y$ , apenas o aumento do valor do parâmetro associado a força inibitória,  $\alpha = 523$ , não é suficiente para que o valor da fração latente  $x$  se torne superior a 50 %. Mesmo uma redução no valor do parâmetro  $\beta_1$  e um aumento bem maior no valor do parâmetro

associado à força inibitória,  $\alpha = 1400$ , como mostra a coluna (III) da Tabela 4.9 não conseguiram impedir que o estado patológico se verificasse.

Estes resultados indicam que se houver um aumento suficientemente grande da excitabilidade talâmica, a força sináptica inibitória poderá não ser suficiente para fazer frente à mesma e o estado patológico será estabelecido.

Novamente, repetimos o procedimento que temos utilizado para medir a capacidade funcional de resposta do sistema apresentando a este, nas condições descritas na coluna (I) da Tabela 4.9, um outro estímulo mais forte,  $\eta = 0,010$ . Os valores obtidos para as variáveis após aplicação deste estímulo são dados na Tabela 4.10:

**Tabela 4.10 - Resultados obtidos para as variáveis após apresentar um outro estímulo ao sistema nas condições descritas na coluna (I) da Tabela 4.9**

$$z = 0,1992, \quad z' = 0,1334,$$

$$x = 0,1435, \quad x' = 0,1427,$$

$$y = 0,6171, \quad y' = 0,0638.$$

Comparando os valores das variáveis exibidos na coluna (I) das Tabelas 4.9 e 4.10, nota-se que, após a aplicação do novo estímulo, a fração ativa de neurônios piramidais corticais,  $z' = 0,1203$ , teve um aumento aproximado de 10,8 % passando a valer  $z' = 0,1334$ ; a fração ativa de neurônios gabaérgicos com  $x' = 0,1358$  foi para  $x' = 0,1427$ , tendo aumentado apenas 5 %; e, a fração ativa de neurônios relés,  $y' = 0,0412$ , passou a valer  $y' = 0,0638$ , um aumento de 54,8 %.

Nota-se que estas porcentagens são muito menores que os percentuais correspondentes obtidos para o caso fisiológico. Nestas condições há uma queda significativa na responsividade do sistema.

O segundo caso em que se observou estado patológico com origem associada ao tálamo é quando o valor do parâmetro  $\alpha$ , relacionado com a força inibitória, recebe valores bem pequenos, inferiores a 1,23, denotando uma força inibitória muito fraca ou quase inexistente no sistema. Tal situação pode ser ilustrada na Tabela 4.11 em que se considerou os valores dos parâmetros atribuídos na Tabela 4.1, para a situação fisiológica, e apenas o valor do parâmetro  $\alpha$  foi reduzido para  $\alpha = 0,05$ .

*Tabela 4.11* - Descrição de uma simulação ilustrando o estado patológico com origem talâmica por se atribuir um valor suficientemente pequeno para o parâmetro da força sináptica inibitória,  $\alpha = 0,05$

Valores dos Parâmetros

$$\beta_z = 0,24, \quad \beta_y = 0,24,$$

$$\beta_1 = 0,23, \quad \alpha = 0,05.$$

Resultados Obtidos

$$z = 0,7937, \quad z' = 0,0344,$$

$$x = 0,4733, \quad x' = 0,0878,$$

$$y = 0,7835, \quad y' = 0,0361,$$

$$R_1 = 1,15, \quad R_3 = 1,43.$$

Conforme pode ser visto nos resultados da Tabela 4.11, o estado patológico se verifica pela fração latente  $x$  apresentar um valor inferior a 50 %. Se o valor do parâmetro  $\alpha$  for diminuído e também o valor dos parâmetros  $\beta_z$  ou  $\beta_y$ , associados às forças sinápticas excitatórias, forem diminuídos para, por exemplo, 0,21, representando uma simultânea queda da excitabilidade, então o sistema não mais apresentará a referida fração com valor inferior a 50 %. Contudo, se apenas o valor do parâmetro  $\beta_1$  for reduzido para 0,21, a fração latente  $x$  continuará com valor inferior a 50 %.

Tais resultados indicam que, neste caso, se houver uma queda significativa da inibição, a condição para que o estado patológico não se verifique é haver uma queda simultânea da força sináptica excitatória cortical ou talâmica.

Finalmente, para verificar a funcionalidade do sistema nas condições expostas na Tabela 4.11, procedemos aplicando um outro estímulo ao sistema, com  $\eta = 0,010$ , e, assim, os seguintes valores exibidos na Tabela 4.12 são obtidos:

*Tabela 4.12* - Resultados obtidos para as variáveis após apresentar um outro estímulo ao sistema nas condições descritas na Tabela 4.11

$$z = 0,6705, \quad z' = 0,0549,$$

$$x = 0,3856, \quad x' = 0,1024,$$

$$y = 0,5906, \quad y' = 0,0682.$$

Comparando os valores das variáveis exibidos na Tabela 4.11 e na Tabela 4.12, nota-se que, após a aplicação do novo estímulo, a fração ativa de neurônios corticais,  $z' = 0,0344$ , teve um aumento de 59,0 %, passando a valer  $z' = 0,0549$ ; a fração ativa de neurônios gabaérgicos com  $x' = 0,0878$  foi para  $x' = 0,1024$ , tendo aumentado 16,6 %; e, a fração ativa de neurônios relés,  $y' = 0,0361$ , passou a valer  $y' = 0,0682$ , um aumento de 88,0 %.

Estas porcentagens são, cada uma delas, menos que a metade de cada uma das correspondentes porcentagens de aumento obtidas pelo mesmo procedimento para a situação fisiológica.

Embora não tenham sido exibidas para os estados patológicos com origem talâmica, pode-se obter figuras muito semelhantes às da resposta do sistema nos casos patológicos com origem cortical.

## Capítulo 5

# Discussão dos resultados obtidos e considerações finais

No presente trabalho realizamos um estudo, por meio de modelagem matemática, do circuito tálamo-cortical e procuramos investigar possíveis mecanismos envolvidos na epileptogênese da ausência.

Primeiramente, estabelecendo uma metodologia para estudos de sinais elétricos observados nesta circuitaria, investigamos o grau de não-linearidade que caracteriza uma série temporal proveniente da medida de ondas teta.

Pelo fato de as séries substitutas terem a sua preditibilidade diminuída em relação às séries originais, pode-se concluir pela existência de significativo componente não-linear no processo analisado. A importância deste resultado está em podermos sugerir uma atualização nos métodos correntemente utilizados no sentido de valorizar os efeitos não-lineares no estudo de séries temporais provenientes da observação deste tipo de sinal.

Além disso, a metodologia que utilizamos também poderá ser empregada em futuros trabalhos para, por exemplo, investigar o grau de não-linearidade de sinais fisiológicos, resultantes de atividade fisiológica envolvendo o circuito tálamo cortical, em comparação com os correspondentes resultados para espícula-onda, caracterizando uma atividade patológica envolvendo esta mesma circuitaria.

Da análise realizada, observou-se também que o padrão de decaimento lento na preditibilidade de  $\rho(k)$  sugere que o sinal estudado se caracteriza por apreciável componente determinístico, o que de certa forma, ajudou a incentivar a abordagem determinística que utilizamos no modelo proposto em seguida.

O modelo proposto permitiu estudar a interação entre as três populações neurais modeladas e encontrar três configurações possíveis para o sistema tálamo-cortical, descritas matematicamente pelos pontos de equilíbrio  $P_1$ ,  $P_2$  e  $P_3$ , determinados no Capítulo 3, os quais denotam, respectivamente, o sistema em repouso total (morte), o sistema desconectado (apenas a população gabaérgica apresenta alguma atividade) e o sistema ativo (situação fisiológica). A configuração do sistema tálamo-cortical pode ser alterada a partir do estado ativo para o estado patológico, o qual pode ser associado a



atividade crítica da epilepsia de ausência.

Em nossas simulações estudamos o modelo descrito pelo sistema de equações (1) procurando investigar em que condições o estado patológico se verifica. Para tanto, procuramos estudar como as coordenadas do ponto  $P_3 = (z^*, z'^*, x^*, x'^*, y^*, y'^*)$  podem ser alteradas para além de seus valores normais em função da variação de parâmetros do modelo. Foi assumido um critério arbitrário, com base em informações obtidas na literatura sobre epilepsia, segundo o qual o sistema apresenta estado patológico quando for observado significativo aumento de sincronização no sistema, denotado no modelo pelo aumento do valor das frações ativas ( $z'$ ,  $x'$  ou  $y'$ ) e pelo menos uma das frações de neurônios latentes ( $z$ ,  $x$  ou  $y$ ) possuir valor inferior a 0,5.

Foram encontradas três condições suficientes, duas envolvendo a alteração dos valores dos parâmetros relacionados com as forças sinápticas excitatórias e uma condição dependendo do valor da força sináptica inibitória para que o sistema apresente estado patológico. Os resultados obtidos indicam que o sistema pode apresentar estado patológico tanto com origem correspondente a talâmica quanto a cortical. Assim, o modelo proposto não sugere preferencialmente uma gênese talâmica ou cortical das crises epiléticas envolvendo o circuito tálamo-cortical.

Nas duas primeiras condições, o aparecimento do estado patológico, segundo o modelo, está relacionado com o aumento excessivo da força sináptica excitatória cortical ou da força sináptica excitatória talâmica, descritas, respectivamente, pelos parâmetros  $\beta_z$  e  $\beta_y$  cujo efeito pode ser interpretado, em concordância com as hipóteses experimentais apresentadas nas seções 4.1.5 e 4.1.6, de hiper-excitabilidade cortical e hiper-sincronização talâmica, de promover a atividade crítica.

De fato, nas equações do modelo,

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \sigma_2 - \sigma_2(x + x') - (\beta_z z' + \beta_y y')x - \beta_1 x x', \\ \frac{dy}{dt} &= \sigma_3 - \sigma_3(y + y') - \frac{\beta_z y z'}{1 + \alpha x'} - \eta y,\end{aligned}$$

o aumento do valor do parâmetro  $\beta_z$ , associado a força sináptica excitatória cortical, faz aumentar a passagem de neurônios latentes dos compartimentos  $x$  e  $y$  para os respectivos compartimentos ativos  $x'$  e  $y'$ , o que implica em um aumento no nível de ativação dessas populações, representando, no modelo, um aumento de sincronização. Se este aumento for suficientemente grande, o estado patológico com origem cortical poderá se verificar. (Observe os valores das frações ativas na coluna (I) das tabelas 4.3 e 4.5, obtidos com o aumento do valor de  $\beta_z$ , em relação aos correspondentes valores destas frações para o caso fisiológico, descrito na tabela 4.1.)

A redução do valor das frações latentes em decorrência da passagem de neurônios para o compartimento ativo, se suficientemente grande, pode influenciar a diminuição da responsividade do sistema ao ser-lhe apresentado novo estímulo, conforme se verificou nos baixos percentuais de aumento das frações ativas obtidos, associados as tabelas 4.4 e 4.6, e ilustrado nas figuras 4.3 e 4.4.

Da mesma forma, o aumento do valor do parâmetro  $\beta_y$  nas equações

$$\frac{dz}{dt} = \sigma_1 - \sigma_1(z + z') - \beta_y z y',$$

$$\frac{dx}{dt} = \sigma_2 - \sigma_2(x + x') - (\beta_z z' + \beta_y y')x - \beta_1 x x',$$

faz aumentar a passagem de neurônios latentes dos compartimentos  $x$  e  $z$  para os respectivos compartimentos ativos  $x'$  e  $z'$ . Se este aumento for suficientemente grande, o estado patológico com origem talâmica pode-se verificar e resultados similares aos descritos anteriormente para o aumento suficientemente grande do valor de  $\beta_z$  são obtidos.

Portanto, nossos resultados indicam que um aumento significativo da força sináptica excitatória cortical ou da força sináptica excitatória talâmica pode influenciar o estabelecimento do estado patológico.

Observou-se que o valor assumido pelo parâmetro  $\alpha$  funciona como um controle influenciando o sistema apresentar ou não o estado patológico. Considerando o sistema fisiológico, como descrito pela Tabela 4.1, se o valor do parâmetro  $\beta_z$  ou do parâmetro  $\beta_y$  for significativamente aumentado mas se, simultaneamente, também for suficientemente aumentado o valor do parâmetro  $\alpha$ , o estado patológico pode não se verificar. Nota-se que um aumento relativamente pequeno no valor do parâmetro  $\beta_z$  ou do parâmetro  $\beta_y$  deverá implicar em um aumento proporcionalmente muito maior no valor do parâmetro  $\alpha$  para que o sistema não apresente estado patológico (comparar os valores de  $\beta_z$ ,  $\beta_y$  e  $\alpha$ , ilustrados na coluna (II) da Tabela 4.3 e da Tabela 4.7).

Portanto, nossos resultados indicam que a força inibitória intratalâmica pode ser um fator decisivo para desencadear ou não uma crise epiléptica, quer com origem cortical quer com origem talâmica. Esta hipótese também é apoiada por resultados recentes obtidos por Castro-Alamancos [15] que indicaram que o processo inibitório intratalâmico desempenha um papel essencial na geração de atividade oscilatória sincronizada cortical, que pode estar relacionada com certas formas de epilepsia generalizada.

Contudo, se o aumento do valor do parâmetro  $\beta_z$  ou do parâmetro  $\beta_y$  for muito maior, mesmo um grande aumento do valor do parâmetro  $\alpha$  não é suficiente para impedir o sistema de apresentar estado patológico (comparar os valores de  $\beta_z$ ,  $\beta_y$  e  $\alpha$ , ilustrados na coluna (II) da Tabela 4.5 e da Tabela 4.9). Nesta situação, para caso cortical, deve haver uma redução do valor do parâmetro  $\beta_1$  acompanhada de um grande aumento do valor do parâmetro  $\alpha$  para que o estado patológico não se estabeleça (ver a coluna (III) da Tabela 4.5). No entanto, para o caso talâmico, mesmo que isto seja feito, não parece ser suficiente para impedir que o sistema apresente estado patológico (ver a coluna (III) da Tabela 4.9). Neste sentido, nossos resultados podem indicar que o estado patológico com esta origem talâmica pode ser mais “grave”, ou “difícil de ser controlado” do que o caso cortical.

Este resultado indica que a eficácia da força sináptica inibitória gabaérgica pode ser insuficiente para impedir a expressão do estado patológico, quando houver um aumento muito grande da força sináptica excitatória cortical ou talâmica.

As simulações também apontaram para a importância da força sináptica  $\beta_1$  que atua entre os neurônios gabaérgicos. Conforme apresentado na coluna (III) das Tabelas 4.3, 4.5, 4.7 e 4.9, uma redução no valor deste parâmetro associada ao aumento do valor do parâmetro  $\alpha$ , permitiu, nas simulações descritas, um aumento no valor das frações latentes, levando a um aumento na capacidade de resposta do sistema. De fato, no modelo proposto, nas equações

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \sigma_2 - \sigma_2(x + x') - (\beta_z z' + \beta_y y')x - \beta_1 x x', \\ \frac{dx'}{dt} &= (\beta_z z' + \beta_y y')x + \beta_1 x x' - \gamma_2 x',\end{aligned}$$

o parâmetro  $\beta_1$  representa uma força sináptica que recruta neurônios gabaérgicos do NRT do estado latente para o estado ativo. Assim, a redução no valor do parâmetro  $\beta_1$  faz diminuir a passagem de neurônios para o compartimento ativo  $x'$ , contribuindo para evitar o estado patológico.

Observações experimentais [78] têm indicado que conexões inibitórias recíprocas entre os neurônios do núcleo reticular talâmico ajudam a regular oscilações fusiformes talâmicas e podem prevenir características de hiper-sincronização de algumas epilepsias.

A outra condição em que se pôde observar o estabelecimento do estado patológico está associada a valores bem pequenos do parâmetro  $\alpha$ , que denota a força sináptica inibitória. Matematicamente, diminuir o valor de  $\alpha$  na fração  $\frac{\beta_z y z'}{1 + \alpha x'}$ , que aparece nas duas últimas equações do modelo,

$$\begin{aligned}\frac{dy}{dt} &= \sigma_3 - \sigma_3(y + y') - \frac{\beta_z y z'}{1 + \alpha x'} - \eta y, \\ \frac{dy'}{dt} &= \frac{\beta_z y z'}{1 + \alpha x'} - \gamma_3 y' + \eta y,\end{aligned}$$

implica no aumento da fração ativa de neurônios tálamo-corticais, o que poderia ser interpretado, por exemplo, como aumento da sincronização talâmica. As simulações realizadas mostraram que para valores bem pequenos de  $\alpha$ , inferiores a 1,23 (o que representa menos que 10 % do valor utilizado para o caso fisiológico,  $\alpha = 14$ ), o estado patológico se verifica com o valor da fração latente  $x$  de neurônios gabaérgicos inferior a 50 %. Neste caso, se, simultaneamente, o valor do parâmetro relacionado com a força sináptica excitatória cortical ou com a força sináptica excitatória talâmica for suficientemente reduzido, o estado patológico pode não se verificar.

Estes resultados indicam que, se houver uma queda drástica na força sináptica inibitória, o estado patológico com origem talâmica poderá se estabelecer.

Finalmente, ao avaliarmos a responsividade do sistema, apresentando um novo estímulo ao mesmo, observou-se que nas situações patológicas os percentuais de aumento das frações ativas foram muito menores (menos que a metade, cada uma delas)

que os percentuais correspondentes obtidos para a situação fisiológica, mostrando apreciável comprometimento da capacidade de resposta.

Em síntese, nossos resultados indicam que a variação das forças sinápticas, excitatórias e inibitórias, do circuito tálamo-cortical desempenham um papel relevante no estabelecimento de estados patológicos nesta circuitaria os quais podem ser associados à atividade crítica da ausência.

# Apêndice 1

Síndromes epilépticas têm sido classificadas em mais de 40 tipos distintos baseados em sinais e sintomas, tipos de crise, causa, padrões eletrencefalográficos, etc. [55]. A classificação atual das síndromes epilépticas não é definitiva pois novas síndromes vão sendo delineadas conforme o avanço das pesquisas. Algumas destas síndromes apresentam características bem específicas, enquanto outras representam conceitos amplos. Além disso, as síndromes podem sobrepor-se.

Embora não seja perfeita, uma classificação foi desenvolvida em 1969 por um comitê de especialistas designados pela Liga Internacional contra a Epilepsia (*International League Against Epilepsy* - ILAE) e revisada em 1981 [14], ganhando aceitação quase que universal. Essa classificação considera fundamentalmente a correlação entre manifestações clínicas e critérios eletrencefalográficos [16] e é definida por dois parâmetros básicos [99]: o grau de envolvimento do SNC (generalizado ou focal) e o comprometimento ou não da consciência. As crises epilépticas podem ser: parciais ou generalizadas.

As crises parciais são aquelas cujos achados semiológicos e eletrencefalográficos iniciais indicam uma ativação de uma população restrita de neurônios em determinada região de um dos hemisférios cerebrais. Elas podem ocorrer sem perda da consciência (crises parciais simples) ou com perda parcial ou total da consciência (crises parciais complexas) [99] [41].

As crises parciais complexas são associadas com uma alteração da consciência em decorrência de uma alteração do estado de vigília e/ou responsividade e costumam apresentar três componentes: aura, comprometimento de consciência e automatismos [16]. Tanto as crises parciais simples como as complexas podem evoluir para crises secundariamente generalizadas.

As crises epilépticas generalizadas são aquelas em que os achados clínicos e eletrencefalográficos sugerem, desde o início, um envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais simultaneamente, sem evidências de um foco anatômico ou funcional. Assim, as manifestações motoras, quando presentes, e os padrões eletrencefalográficos são bilaterais [99] [16].

As crises generalizadas podem ser subdivididas em convulsivas e não-convulsivas sendo que a diferenciação entre estes dois tipos é de importância fundamental para estabelecimento terapêutico. Nas crises atônicas e nas crises de ausência, que são não-convulsivas, predomina a alteração da consciência, sendo que as manifestações motoras não são tão evidentes. Essas crises podem ou não ser associadas a automatismos. Já

nas crises convulsivas, há uma predominância motora e em geral são associadas a perda da consciência [99].

## Algumas drogas antiepilépticas

As drogas antiepilépticas utilizadas são, de fato, drogas capazes de combater as crises epiléticas e não a epilepsia. Portanto, a identificação clara do tipo de crise epilética é fundamental para determinar a estratégia terapêutica [99].

Nos casos de crises focais, é comum a utilização de carbamazepina, fenitoína, ox-carbazepina, lamotrigina e vigabatrina. Apesar do baixo custo, o fenobarbital tem sido menos recomendado devido a seus efeitos cognitivos e de sedação intensa [10]. Drogas mais recentes como o topiramato e a gabapentina ainda possuem um uso restrito, principalmente nos países em desenvolvimento, devido ao custo elevado [99]. Os benzodiazepínicos, que incluem o clobazam, o nitrazepam e o clonazepam, também podem ser utilizados no controle de crises parciais embora possuam um efeito sedativo bem maior [99].

Quando não é possível diferenciar entre uma epilepsia focal ou generalizada pode-se iniciar o tratamento com o ácido valpróico [99].

A definição entre crises generalizadas convulsivas e não-convulsivas é de grande importância tanto para a escolha da droga a ser utilizada como para determinar o tempo de uso da mesma [99]. Pacientes apresentando crises convulsivas ou associação de crises convulsivas e não-convulsivas podem primeiramente ser tratados com ácido valpróico e, caso esta droga não possa ser utilizada, é aconselhável tentar o fenobarbital, a fenitoína ou benzodiazepínicos. Pacientes com crises não convulsivas podem ser tratados com ácido valpróico, lamotrigina e etossuximida [99].

A prescrição de carbamazepina para pacientes com epilepsia generalizada deve ser cuidadosa, já que pode piorar em alguns tipos de crises como, por exemplo, as crises de ausências [99].

Uma opção de tratamento consiste em bloquear a sincronização quando esta se apresenta anômala. Nas crises de ausência, a etossuximida e a trimetadiona atuam bloqueando parcialmente correntes de cálcio do tipo T.

## Investigando epilepsia de ausência

Epilepsia de ausência é uma desordem cujas crises são generalizadas e não convulsivas. Estas crises em humanos são idade-dependentes, isto é, só se manifestam após certo grau de maturação cerebral ter sido atingido. O mesmo pode ser observado em trabalhos de experimentação animal: o ritmo espícula-onda lenta pode ser registrado em ratos a partir da terceira semana pós-natal [21].

A transmissão genética de descargas espícula-onda é por uma herança autossômica dominante, o que permitiu em poucas gerações, a partir da colônia inicial do laboratório de Estrasburgo, formar uma colônia com 100 % de ratos afetados por esta crise

[50]. Acredita-se que a epilepsia ausência em humanos também seja geneticamente determinada [54].

As crises de ausência podem ser típicas ou atípicas. Além das crises de ausência típicas, os pacientes não costumam apresentar nenhuma outra desordem neurológica ou neurofisiológica. Crises de ausência atípicas ocorrem com maior frequência durante o curso de epilepsias generalizadas sintomáticas, tais como a síndrome de Lennox-Gastaut, e em pacientes que sofrem de severos déficits neurológicos. A alteração da consciência costuma ser menos pronunciada e menos abrupta nas crises de ausência atípicas do que nas típicas [25]. Nenhuma lesão estrutural de qualquer tipo tem sido identificada como substrato para as ausências típicas.

Como o tálamo e o córtex são estruturas envolvidas nas crises de ausência, vários estudos buscam examinar o papel dos neurotransmissores nesta circuitaria na ocorrência das crises. As projeções talamocorticais e corticotálâmicas são principalmente glutamatérgicas e há várias projeções intracorticais e intratalâmicas inibitórias gabaérgicas. Por essa razão, alguns estudos farmacológicos enfocam os sistemas gabaérgico e excitatório glutamatérgico [25].

Durante as descargas espícula-onda registradas no tálamo e córtex nas crises de ausência experimentais há a preservação da função gabaérgica que contribui para a sincronização das mesmas [44] [84]. Há evidências de que a inibição mediada tanto por receptores  $GABA_A$  como  $GABA_B$  desempenham um papel importante na patogênese de crises de ausência experimentais em roedores [79]. Administração sistêmica de agonistas  $GABA_A$  no relé talâmico resulta em notável exacerbação da duração das descargas espícula-onda [97]. Também há evidências de que neurônios no NRT e suas projeções para núcleos específicos do tálamo estão envolvidos na elicitación e controle das crises de ausência [48].

À primeira vista, parece difícil conciliar a eficácia terapêutica dos benzodiazepínicos em crises de ausência generalizadas com as descobertas consistentes de que agonistas  $GABA_A$  pioram tais crises, pois os benzodiazepínicos são conhecidos por aumentarem a função gabaérgica no cérebro e, portanto, deveriam exacerbá-las. No entanto, foi demonstrado [38] que benzodiazepínicos aumentam a inibição mediada por  $GABA_A$  no NRT e portanto suprimem a inibição mediada por  $GABA_B$  nos neurônios relés.

Apesar do fato que o aumento da inibição mediada por  $GABA_A$  exacerba crises de ausência, o complexo receptor  $GABA_A$  não aparece alterado no modelo genético de ausência em ratos [25]. Apesar de crises de ausência experimentais serem potenciadas por agonistas  $GABA_A$ , elas não são bloqueadas por antagonistas  $GABA_A$  tais como a bicuculina [74], o que indica que esta desordem não é um evento mediado apenas por  $GABA_A$ .

Os PIPs mediados pelo receptor  $GABA_B$  ativam o potencial de cálcio de baixo-limiar que por sua vez leva à descarga e comportamento oscilatório dos neurônios talâmicos [23]. Foi mostrado que correntes de cálcio do tipo T, nos neurônios reticulares e nos neurônios do relé talâmico, contribuem para sustentar as descargas durante as crises de ausência [3] e a atividade de receptores  $GABA_B$  pré-sinápticos regulam a hiperpolarização em neurônios talâmicos modulando, desta forma, os padrões de disparo

da membrana [47].

De fato, o evento celular subjacente a habilidade dos neurônios talâmicos alternarem entre o modo oscilatório e tônico, e portanto ditando sincronização /dessincronização do EEG e, em última instância o próprio nível de consciência do animal, é o disparo de baixo limiar de  $\text{Ca}^{2+}$ . Este evento é desencadeado via PIPs mediados por  $\text{GABA}_B$ , que por sua vez fazem surgir uma descarga de potenciais de alta frequência [44]. Estes potenciais de baixo limiar de  $\text{Ca}^{2+}$  representam uma propriedade chave da membrana envolvida na descarga excitatória e estão associados com a atividade oscilatória durante sono sincronizado. Na crise de ausência, a ativação de receptores  $\text{GABA}_B$  nas células tálamo-corticais aumenta a remoção da inativação de descargas de baixo limiar de  $\text{Ca}^{2+}$  resultando em descargas maiores que as normais, fazendo disparar uma proporção maior que a usual de células tálamo-corticais [44]. Estas descargas facilitadas excitam fortemente as células reticulares, o que resulta na generalização da atividade paroxismal.

Estudos farmacológicos em ratos mostraram que drogas agonistas do receptor  $\text{GABA}_B$  exacerbam as crises enquanto que as antagonistas as suprimem [75]. Embora dados de modelos animais possam sugerir que o receptor  $\text{GABA}_B$  pode ser a via final comum nas crises de ausência, não há evidências de que a atividade deste receptor por si só esteja alterada em GAERS [25].

A habilidade anti-ausência de antagonistas  $\text{GABA}_B$  seria devido à capacidade de bloquearem a corrente de cálcio no nível do receptor  $\text{GABA}_B$ . Drogas como clonazepam parecem atuar diminuindo PIPs mediados por  $\text{GABA}_B$  nas células tálamo-corticais, reduzindo a tendência de dispararem em sincronismo [38]. Por outro lado, o papel principal dos potenciais de  $\text{Ca}^{2+}$  na patogênese das crises de ausência é sugerido pela observação de que drogas anti-epilépticas, como a etossuximida e trimetadiona, devem sua eficácia contra a atividade crítica em virtude de sua habilidade em bloquear ou reduzir a corrente de cálcio de baixo-limiar por agirem diretamente no canal  $\text{Ca}^{2+}$  tipo-T. Benzodiazepínicos são efetivos contra crises de ausência por sua habilidade em diminuir a inibição mediada por  $\text{GABA}_B$  e, portanto, as correntes de cálcio de baixo-limiar no relé talâmico e, indiretamente, por aumentar a inibição mediada por  $\text{GABA}_A$  no NRT.

Alguns estudos têm indicado que a neurotransmissão mediada pelo receptor NMDA desempenha um papel importante no circuito tálamo-cortical subjacente às crises de ausência. Experimentos demonstraram que a manipulação farmacológica da excitação mediada por NMDA resulta em um efeito notável em atenuar a duração de descargas espícula-onda em alguns modelos experimentais de crises de ausência generalizada [50].

Há alguma evidência que a neurotransmissão noradrenérgica pode participar no controle da atividade crítica da crise de ausência generalizada. Drogas que diminuem a transmissão  $\alpha$ -noradrenérgica, tais como o  $\alpha_1$ -antagonista prazosin ou o  $\alpha_2$ -agonista clonidine, exacerbam crises de ausência experimentais enquanto manipulações farmacológicas que aumentam a neurotransmissão  $\alpha$ -noradrenérgica (ou seja,  $\alpha_1$ -agonistas ou  $\alpha_2$ -antagonistas) reduzem a duração das descargas espícula-onda em crises de ausência experimentais [58] [51]. Drogas que influenciam a transmissão  $\beta$ -noradrenérgica pare-



cem não ser efetivas em modelos experimentais de crises de ausência [58].

Vias dopaminérgicas podem também ser operantes no controle de crises de ausência generalizadas. Agonistas D1/D2 dopaminérgicos misturados tais como L-dopa, apomorfina, e anfetamina, uma composição que tem alguma eficácia terapêutica em crises de ausência clínicas, resultam em uma redução dose-dependente da duração das descargas espícula-onda enquanto antagonistas D1/D2 dopaminérgicos misturados (haloperidol, flupentixol, e pimozida) exacerbam crises de ausência experimentais [25].

A transmissão serotoninérgica não parece estar envolvida na patogênese ou controle das crises de ausência in GAERS. Nem agonistas ou antagonistas do receptor serotoninérgico (metisergide e ritanserina) parecem ter qualquer efeito sobre descargas espícula-onda em GAERS [51].

Descargas espícula-onda são influenciadas por modificações da transmissão colinérgica. Em GAERS, a ativação da transmissão colinérgica por administração sistêmica de agonistas do receptor muscarínico (pilocarpina, carbacol, oxotremorina), um agonista receptor nicotínico (nicotina) ou um inibidor de acetilcolinesterase (fisostigmina), suprimiu em dose-dependente as descargas espícula-onda [24]. Em contraste, injeção sistêmica do antagonista muscarínico escopolamina tem efeitos bifásicos: escopolamina aumentou a ocorrência de descargas espícula-onda em doses baixas, mas as suprimiu em doses excedentes a 0,05 mg/kg. Injeção sistêmica de um antagonista nicotínico, mecamilamina, não alterou a ocorrência de descargas espícula-onda [24]. Em ratos, injeção de antagonista do receptor muscarínico suprimiu crises de ausência espontâneas [33]. Esses dados indicam que crises de ausência ocorrem preferencialmente durante um baixo nível de atividade colinérgica, correspondente a um estado de vigília relaxada.

## Referências Bibliográficas

- [1] ALVARENGA, M.Y.; SAMESHIMA, K.; BACCALÁ, L.A.; YANG, H.M. Non-linear analysis of the rhythmic activity in rodent brains. *Math. Biosci.*, v.157, p.287-302, 1999.
- [2] AVANZINE, G.; de CURTIS, M.; FRANCESCHETTI, S.; SANCINI, G.; SPREAFICO, R. Cortical versus thalamic mechanisms underlying spike and wave discharge in GAERS. *Epilepsy Res.*, v.26, p.37-44, 1996.
- [3] AVANZINE, G.; de CURTIS, M.; PANZICA, F.; SPREAFICO, R. Intrinsic properties of nucleus reticularis thalami neurones of the rat studied in vitro. *J. Physiol. Lond.*, v.416, p.111-122, 1986.
- [4] AVANZINE, G.; VERGNES, M.; SPREAFICO, R.; MARESCAUX, C. Calcium-dependent regulation of genetically determined spike and waves by the reticular thalamic nucleus of rats. *Epilepsia*, v.34, p.1-7, 1993.
- [5] AVOLI, M.; GLOOR, P.; KOSTOPOULOS, G.; GOTMAN, J. An analysis of penicillin-induced generalized spike and wave discharges using simultaneous recordings of cortical and thalamic single neurons. *J. Neurophysiol.*, v.50, p.819-837, 1983.
- [6] BACCALÁ, L.A.; SAMESHIMA, K. Directed coherence: a tool for exploring functional interactions among brain structures, in: M.A.L. Nicolelis (Ed.), *Methods for Simultaneous Neuronal Ensemble Recordings*, CRC, Boca Raton, 1998.
- [7] BAL, T.; VON KROSIGK, M.; McCORMICK, D. A. Role of the ferret perigeniculate nucleus in the generation of synchronized oscillations in vitro. *J. Physiol. Lond.*, v.483, p.665-685, 1995.
- [8] BAZHENOV, M.; TIMOFEEV, I.; STERIADE, M.; SEJNOWSKI, T.J. Computational models of thalamocortical augmenting responses. *J. Neurosci.*, v.18, p.6444-6465, 1998.
- [9] BRESSLER, S.L.; COPPOLA, R.; NAKAMURA, R. Episodic multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance. *Nature*, v.366, p.153-155, 1993.

- [10] BRODIE, M.J. Monostars: an aid to choosing an antiepileptic drug as monotherapy. *Epilepsia*, v.40 (suppl. 6), p.S17-S22, 1999.
- [11] BUZSÁKI, G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience*, v.41, p.351-364, 1991.
- [12] CAPASSO, V. *Mathematical structures of epidemic systems. Lecture Notes in Biomathematics*, v.97. Springer-Verlag, 1993.
- [13] CASDAGLI, M. Non-linear prediction of chaotic time series. *Physica D*, v.35, p.335-356, 1989.
- [14] Commission and Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, v.30, p.389-399, 1989.
- [15] CASTRO-ALAMANCOS, M.A. Neocortical synchronized oscillations induced by thalamic disinhibition in vivo. *J. Neurosci.*, v.RC27, p.1-7, 1999.
- [16] COCKERELL, O.C; SHORVON, S.D. *Epilepsia conceitos atuais*, Novartis Bio-ciências, São Paulo, p.19-22, 1997.
- [17] COENEN, A. M.; DRINKENBURG, W. H.; INOUE, M.; van LUIJTELAAR, E.L. Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res.*, v.12, p.75-86, 1992.
- [18] CONNERS, B.W.; GUTNICK, M.J. Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends Neurosci.*, v.13, p.99-104, 1990.
- [19] CONTRERAS, D.; DESTEXHE, A.; SEJNOWSKI, T. J.; STERIADE, M. Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus. *J. Neurosci.*, v.17, p.1179-1196, 1997.
- [20] CONTRERAS, D.; STERIADE, M. Cellular Basis of EEG Slow Rhythms: A study of dynamic corticothalamic relationships. *J. Neurosci.*, v.15, p.604-622, 1995.
- [21] da COSTA, J.C.; PALMINI, A.; YACUBIAN, E.M.T; CAVALHEIRO, E. A. *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos*. Lemos Editorial, São Paulo, v.1, p.33-55, 1998.
- [22] COULTER, D.A.; LEE, C.J. Thalamocortical rhythm generation in vitro: extra- and intracellular recordings in mouse thalamocortical slices perfused with low  $Mg^{2+}$  medium. *Brain Res.*, v.631, p.137-142, 1993.
- [23] CRUNELLI, V., LERESCHE, N. A role for GABA<sub>B</sub> receptors in excitations and inhibitions of thalamocortical cells. *Trends Neurosci.*, v.14, p.16-21, 1991.

- [24] DANOBER, L.; DEPAULIS, A.; MARESCAUX, C.; VERGNES, M. Effects of cholinergic drugs on genetic absence seizures in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, v.234, p.263-268, 1993.
- [25] DANOBER, C.; DERANSART, C.; DEPAULIS, A.; VERGNES, M.; MARESCAUX, C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol.*, v.55 Issue 1, p.27-57, 1998.
- [26] DESTEXHE, A.; CONTRERAS, D.; STERIADE, M. Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. *J. Neurophysiol.*, v.79, p.999-1016, 1998.
- [27] DESTEXHE, A.; CONTRERAS, D.; STERIADE, M.; SEJNOWSKI, T.J., HUGUENARD, J.R. In vivo, in vitro and computational analysis of dendritic calcium currents in thalamic reticular neurons. *J. Neurosci.*, v.16, p.169-185, 1996.
- [28] EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical Models in Biology*. McGraw-Hill, New York, p.141-142 e 231-239, 1988.
- [29] FELL, J.; RÖSCHKE, J.; SCHÄFFNER, C. Surrogate data analysis of sleep electroencephalograms reveals evidence for non-linearity. *Biol. Cybern.* v.75, p.85-92, 1996.
- [30] FERREIRA, B.L.C; VALLE, A.C.; CAVALHEIRO, E.A.; TIMO-IARIA, C. Prevalence of epileptic seizures along the wakefulness-sleep cycle in adult rats submitted to status epilepticus in early life. *Dev. Neurosci.*, v.21, p.339-344, 1999.
- [31] FITZHUGH, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys. J.* v.1, p.445-466, 1961.
- [32] FREEMAN, W.J. *Mass Action in the Nervous System*. Academic Press, New York, 1975.
- [33] FREY, H.H.; VOITS, M. Effect of psychotropic agents on a model of absence epilepsy in rats. *Neuropharmacol.*, v.30, p.651-656, 1991.
- [34] GLOOR, P. Generalized cortico-reticular epilepsies: some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike-and-wave discharge. *Epilepsia*, v.9, p.249-263, 1968.
- [35] GLOOR, P.; AVOLI, M.; KOSTOPOULOS, G.; Thalamo-cortical relationships in generalized epilepsy with bilaterally synchronous spike-and-wave discharge. In: *Generalized Epilepsy: Neurobiological Approaches*. p.190-212. Eds M. Avoli, P. Gloor, R. Naquet and G. Kostopoulos. Birkhäuser Boston: Boston, 1990.
- [36] HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* v.117, p.500-544, 1952.

- [37] HOPFIELD, J.J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* v.79, p.2554-2558, 1982.
- [38] HUGUENARD, J.R.; PRINCE, D.A. Clonazepam suppresses GABA<sub>B</sub>-mediated inhibition in thalamic relay neurons through effects in nucleus reticularis. *J. Neurophysiol.*, v.71, p.2576-2581, 1994.
- [39] HUGUENARD, J.R.; PRINCE, D.A. Intrathalamic rhythmicity studied *in vitro*: nominal T-current modulation causes robust antioscillatory effects. *J. Neurosci.*, v.14, p.5485-5502, 1994.
- [40] HUGUENARD, J.R.; PRINCE, D.A. Basic mechanisms of epileptic discharges in the thalamus. In: *Thalamus. Experimental and Clinical Aspects*. v.2, p.295-330. Eds M. Steriade, E.G.Jones, e D.A.McCormick. Oxford, Elsevier, 1997.
- [41] KANDEL, E.R.; SCHATZ, J.H.; JESSEL, T.M. *Principles of Neural Science*. p.910-935 - Prentice Hall International, London - 4<sup>th</sup> ed., 2000.
- [42] KAPLAN, D.; GLASS, L. *Understanding Non-linear Dynamics*. Springer, New York, 1995.
- [43] KOSTOPOULOS, G.; GLOOR, P.; PELLEGRINI, A.; GOTMAN, J. A study of the transition from spindles to spike and wave discharge in feline generalized penicillin epilepsy: microphysiological features. *Exp. Neurol.*, v.73, p.55-77, 1981.
- [44] KROSIGK, M.V.; BAL, T.; McCORMICK, D.A. Cellular mechanisms of a synchronized oscillations in the thalamus. *Science*, v.261, p.361-364, 1993.
- [45] KROSIGK, M.V.; MONCKTON, J.E.; REINER, P.B.; McCORMICK, D.A. Dynamic properties of corticothalamic excitatory postsynaptic potentials and thalamic reticular inhibitory postsynaptic potentials in thalamocortical neurons of the guinea-pig dorsal lateral geniculate nucleus, *Neuroscience*, v.91, p.7-20, 1999.
- [46] LIMS, E.G. *La Plasticité des champs récepteurs drez fréquences dans le thalamus auditif du cobaye: le rôle des modifications de délais de transmission dans l'apprentissage* - Université Parix XI, Orsay D.E.A de Science Cognitives, Tese(Ph.D), 1991.
- [47] LIN, F.H.; CAO, Z.; HOSFORD, D.A. Increased number of GABA<sub>B</sub> receptors in the lethargic (lh/lh) mouse model of absence epilepsy. *Brain Res.*, v.608, p.101-106, 1993.
- [48] LIU, Z.; VERGNES, M.; DEPAULIS, A.; MARESCAUX, C. Evidence for a critical role of GABAergic transmission within the thalamus in the genesis and control of absence in the rat. *Brain Res.*, v.545, p.1-7, 1991.

- [49] LYTTON, W.W.; SEJNOWSKI, T. J. Simulations of cortical pyramidal neurons synchronized by inhibitory interneurons. *J. Neurophysiol.*, v.66, p.1059-1079, 1991.
- [50] MARESCAUX, C.; VERGNES, M.; DEPAULIS, A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg - a review. *J. Neural Transm. Suppl.*, v.35, p.37-70, 1992.
- [51] MARESCAUX, C.; VERGNES, M.; DEPAULIS, A. Neurotransmission in rats' spontaneous generalized nonconvulsive epilepsy. *Epilepsy Res. [Suppl]* 8, p.335-343, 1992.
- [52] MARINI, G.; GIGLIO, R.; MACCHI, G.; MANCIA, M. Nucleus reticularis thalami and neocortical paroxysms in the rat. *Eur.J.Neurosci.*, v.7, p.2301-2307, 1995.
- [53] McCULLOCH, W.S.; PITTS, W. A logical calculus of the ideas immanent in the nervous activity. *Bull.Math.Biophy.* v.7, p.115-133, 1943.
- [54] McNAMARA, J.O. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J. Neurosci.*, v.14, p.3413-3425, 1994.
- [55] McNAMARA, J.O. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature*, v.399 (suppl.), p. A15- A22, 1999.
- [56] MEIS, S.; BIELLA, G.; PAPE, H.-C. Interaction between low-voltage-activated currents in reticular thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy. *Eur.J.Neurosci.*, v.8, p.2090-2097, 1996.
- [57] MESULAM, M. The cholinergic contribution to neuromodulation in the cerebral cortex. *Seminars Neurosci.* v.7, p.297-307, 1995.
- [58] MICHELETTI, G.; WARTER, J.M.; MARESCAUX, C.; DEPAULIS, A.; TRANCHANT, C.; RUMBACH, L.; VERGNES, M. Effects of drugs affecting noradrenergic neurotransmission in rats with spontaneous petit mal-like seizures. *Eur.J.Pharmacol.*, v.135, p.397-402, 1987.
- [59] MORISON, R.S.; BASSET, D.L. Electrical activity of the thalamus and basal ganglia in decorticate cats. *J. Neurophysiol.*, v.8, p.309-314, 1945.
- [60] MOZER, M.C. Neural net architectures for temporal sequence processing. In: *Time Series Prediction, Forecasting the Future and Understanding the Past.* p.243. Eds A.S. Weigend, N.A. Gershenfeld, Addison-Wesley, Reading, 1994.
- [61] MURRAY, J.D. *Mathematical Biology.* Springer-Verlag, New York, p.68-88, 1993.
- [62] NETTER, F.H. *Ciba Collection of Medical Illustration*, v.5. Neurobiology, Novartis Medical Education, 1986.

- [63] PACKARD, N.H.; CRUTCHFIELD, J.P.; FARMER, J.D.; SHAW, R. S. Geometry from a time series. *Phys. Rev. Lett.* v.45, p.712-716, 1980.
- [64] PELEGRINI, A.; CURRO, D.R.; DAL POS, F.; ERMANI, M.; ZANOTTO, L.; TESTA, G. Ethosuccimide alters intrathalamic and thalamocortical synchronizing mechanisms: a possible explanation of its antiabsence effect. *Brain Res.*, v.497, p.344-360, 1989.
- [65] PREVETT, M.C.; DUCAN, J.S.; JONES, T.; FISH, D.R.; BROOKS, D.J. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using  $H_2^{15}O$  and PET. *Neurology*, v.45, p.1396-1402, 1995.
- [66] RAIMUNDO, S.M. *Uma abordagem determinística da interação de doenças AIDS e TB num presídio*. Tese de Doutorado, IMECC/UNICAMP, 1996.
- [67] RALL, W. Membrane potential transients and membrane time constants of motoneurons. *Exp.Neurol.*, v.2, p.503-532, 1960.
- [68] RINZEL, J.; TERMAN, D.; WANG, X.-J.; ERMENTROUT, B. Propagating activity in large-scale inhibitory neuronal networks. *Science*, v.279, p.1351:1355, 1998.
- [69] SAMESHIMA, K.; BACCALÁ, L.A.; BALESTER, G.; VALLE, A.C.; TIMO-IARIA, C. Causality analysis of rhythmic activities of desynchronized sleep in the rat, *26th Annual Meeting Society for Neuroscience*, Washington, DC, 1996.
- [70] SANCHEZ-VIVES, M. V., BAL, T.; McCORMICK, D.A. Inhibitory interactions between perigeniculate GABAergic neurons. *J. Neurosci.*, v.17, p.8894-8908, 1997.
- [71] SEGEL, L.A.; BAR-OR, R.L. Immunology viewed as the study of an autonomous decentralized system. In: *Artificial immune systems and their applications*. p.69-73. Ed. D. Dasgupta, Springer-Verlag, Berlin, 1999.
- [72] SEIDENBECHER, T.; STAAK, R.; PAPE, H.-C. Relations between cortical and thalamic cellular activities during absence seizures in rats. *Eur. J. Neurosci.*, v.10, p.1103-1112, 1998.
- [73] SHEPHERD, G.M. *The Synaptic Organization of the Brain - 3<sup>th</sup> ed.* - Oxford University Press, New York, 1990.
- [74] SNEAD, O.C.  $\gamma$ -Hydroxybutyric acid,  $\gamma$ -aminobutyric acid, and petit mal epilepsy. In: *Neurotransmitters, Seizures, and Epilepsy II*. p.37-47. Eds R.G. Farielo, P. L. Morseli, K.G. Lloyd et al. New York: Raven, 1984.
- [75] SNEAD, O.C. Evidence for GABA<sub>B</sub>-mediated mechanisms in experimental generalized absence seizures. *Eur. J. Pharmacol.*, v.213, p.343-349, 1992.

- [76] SNEAD, O.C. Pharmacologic models of absence seizures. *J. Neural Transm.*, v.35 (suppl.) , p.7-20, 1992.
- [77] SNEAD, O.C. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann. Neurol.*, v.37, p.146-157, 1995.
- [78] SOHAL, V. S.; HUNTSMAN, M.M; HUGUENARD, J.R. Reciprocal inhibitory connections regulate the spatiotemporal properties of intrathalamic oscillations. *J. Neurosci.*, v.20, p.1735-1745, 2000.
- [79] STAAK, R.; PAPE, H.C. Contribution of GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptors to thalamic neuronal activity during spontaneous absence seizures in rats. *J. Neurosci.*, v.21, p.1378-1384, 2001.
- [80] STERIADE, M; CONTRERAS, D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity, *J. Neurosci.*, v.15, p.623-642, 1995.
- [81] STERIADE, M; CONTRERAS, D. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neocortex and thalamus. *J. Neurophysiol.*, v.80, p.1439-1455, 1998.
- [82] STERIADE, M, DECHENES, M.; DOMICH, L.; MULLE, C. Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *J. Neurophysiol.*, v.54, p.1473-1497, 1985.
- [83] STERIADE, M; LLINÁS, R. The functional state of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol. Rev.*, v.68, p.649-742, 1988.
- [84] STERIADE, M; McCORMICK, D.A; SEJNOWSKI, T. J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, v.262, p.679-685, 1993.
- [85] STUART, A.; ORD, J.K. *Kendall 's Advanced Theory of Statistics*. Griffin, London, v.1, 1987.
- [86] SUBBA-RAO, T.; GABR, M. *An Introduction to Bispectral Analysis and Bilinear Time Series Models. Lecture Notes in Statistics*, v.24, Springer, Berlin, 1984.
- [87] SUGIHARA, G.; MAY, R. M. Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature*, v.344, p.734-741, 1990.
- [88] TAKENS, F. Detecting strange attractors in turbulence. In: *Lecture Notes in Mathematics*. p.366-381. Eds D. A. Rand and L. S. Young. Springer-Verlag, Berlin, 1981.
- [89] TAYLOR, W. W. Quantifying predictability for applications in signal separation, In *SPIE, Adaptive Signal Processing*. v.1565, p. 267-278. Ed S. Haykin, 1991.



- [90] THEILER, J. Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data. *Phys. Rev.* v.34A, p.2427-2432, 1986.
- [91] THEILER, J.; EUBANK, S.; LONGTIN, A.; GALDRIKIAN, B.; FARMER, J. D. Testing for nonlinearity in time series - the method of surrogate data. *Physica D*, v.58, p.77-94, 1992.
- [92] THEILER, J.; GALDRIKIAN, B.; LONGTIN, A.; EUBANK, S. Using surrogate data to detect nonlinearity in time series. p.303-328. In: *Nonlinear Modeling and Forecasting*. Eds M. Casdagli e S. Eubank. Addison-Wesley, Redwood City, 1992.
- [93] TUCKWELL, H.C. *Introduction to Theoretical Neurobiology: vol. 2 Nonlinear and Stochastic Theories*. Cambridge University Press, New York, 1988.
- [94] UHNOH, K.; McCORMICK, D.A. The functional influence of burst and tonic firing mode on synaptic interactions in the thalamus, *J. Neurosci.*, v.18, p.9500-9516, 1998.
- [95] VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; DEPAULIS, A. Mapping of spontaneous spike and wave discharges in Wistar rats with genetic generalized non-convulsive epilepsy. *Brain Res.*, v.523, p.87-91, 1990.
- [96] VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; MICHELETTI, G.; REIS, J.; DEPAULIS, A.; RUMBACH, L.; WARTER, J.M. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rats: a model of generalizad non-convulsive epilepsy. *Neurosci. Lett.*, v.33, p.97-101, 1982.
- [97] VERGNES, M.; MARESCAUX, C.; MICHELETTI, G.; et al. Enhancement of spike and wave discharges by GABA-mimetic drugs in rat with spontaneous petit mal-like epilepsy. *Neurosci. Lett.*, v.44, p.91-94, 1984.
- [98] WILSON, M.; BOWER, J.M. Cortical oscillations and temporal interacions in a computer simulation of piriform cortex. *J. Neurophysiol.*, v.67, p.981-995, 1992.
- [99] YACUBIAN, E.M.T. *Tratamento Medicamentoso das Epilepsias*. Lemos Editorial, São Paulo, p.12-15, 1999.
- [100] ZHOU, Q; GODWIN, D.W.; O 'MALLEY, D. M.; ADAMS, P. R. Visualization of calcium influx through channels that shape the burst and tonic firing modes of thalamic relay cells. *J. Neurophysiol.*, v.77, p.2816-2825, 1997.

*“Porque na muita sabedoria há muito enfado; e o que aumenta em ciência, aumenta em trabalho. Então vi eu que a sabedoria é mais excelente do que a estultícia, quanto a luz é mais excelente do que as trevas.”*

*Eclesiastes 1:18 e 2:13.*