

# Um Modelo Matemático do Circuito Tálamo-Cortical

**Milkes Y. Alvarenga**

UNICAMP - IMECC

Depto. de Matemática Aplicada

milkes@ime.unicamp.br

**Hyun M. Yang**

UNICAMP - IMECC

Depto. de Matemática Aplicada

hyunyang@ime.unicamp.br

**Koichi Sameshima**

USP - FM/DIM

ksameshi@usp.br

## Resumo

Um modelo compartimental é proposto para descrever o circuito tálamo-cortical. Para isso, divide-se a população em diferentes tipos de neurônios envolvidos na circuitaria.

**Palavras-chave:** modelo compartimental - tálamo-cortical - geração de sinais

## 1 Introdução

Serão descritos os neurônios quanto a sua fisiologia.

### 1.1 O Circuito Tálamo-Cortical

O tálamo é uma estrutura diencefálica subdividida, com respeito a 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 [4] [13] [16]. O tálamo dorsal possui projeções recíprocas para o córtex cerebral e striatum (núcleo caudado, putâmen e acumbens; que são componentes dos gânglios da base). Praticamente, todo o córtex cerebral recebe projeções do tálamo dorsal. 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), mantêm conexões recíprocas com núcleos específicos do tálamo dorsal [13] [16].

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) [7] [10]. Além de ser a principal passagem de informações para o córtex cerebral, o

tálamo é também uma estação em que sinais de entrada podem ser modulados ou mesmo bloqueados por inibição sináptica durante um comportamento. 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 [25].

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) do núcleo reticular talâmico (NRT).

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

a) como células relé que simplesmente despolarizam e podem produzir disparos singulares em resposta a um conjunto adequado de entradas; ou

b) como células oscilatórias produzindo descargas rítmicas de alta frequência mediadas por canais de cálcio de baixo limiar de  $Ca^{2+}$ .

O potencial da membrana de tal célula determina se a mesma será ativada no modo relé ou oscilatório. Isto envolve as propriedades intrínsecas da membrana destas células, suas principais condutâncias iônicas e as dinâmicas correspondentes [17].

A atividade tálamo-cortical exhibe pelo menos três estados distintos *in vivo*: atividade tônica durante alerta e sono REM (*rapid eyes movement*); repetidos disparos durante o sono não-REM; e disparos prolongados de alta frequência durante algumas formas de epilepsia generalizada [11] [23]. Uhnoh e McCormick [26] 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.

## 1.2 Sincronização e Dessincronização

Em física, sincronização é um estado em que dois ou mais sistemas oscilam em uma mesma frequência por alguma forma de co-interação. Eletroencefalograficamente, sincronização denota um fenômeno eletrofisiológico de atividade cortical caracterizado por ondas rítmicas e potenciais de campo de alta amplitude. A sincronização do EEG resulta da ativação e interação de um grande número de neurônios, envolvendo um conjunto de vários eventos sinápticos associados entre si.

Estudos recentes mostraram que inibição sináptica pode sincronizar células e contribuir para a geração de atividades rítmicas observadas no tálamo e hipocampo [14].

Observa-se sincronização em registros realizados durante a transição do estado de alerta (acordado) para o de 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, tálamo e hipocampo.

A dessincronização do EEG, por outro lado, já 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 [24].

### 1.3 Oscilações Fusiformes

Atividade oscilatória em redes neurais tem sido intensamente estudada nos últimos anos. Oscilações neuronais podem ser as bases de muitos diferentes padrões comportamentais e mecanismos sensoriais. Esforços para entender mecanismos oscilatórios básicos têm sido empreendidos até mesmo pelo estudo de simples neurônios [27], embora as regras que governem a distribuição, recorrência, e coerência sobre grandes redes neurais sejam, supostamente, bem mais complexas.

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. [3] 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.

Oscilações fusiformes, agrupadas em seqüências que duram de 1 a 3 segundos, e se repetem uma vez a cada 3 a 10 segundos. 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).

Os mecanismos subjacentes das oscilações fusiformes têm sido propostos desde que foi demonstrado que as mesmas são produzidas por redes tálamo-corticais [12]. Um primeiro modelo, postulado por Andersen e Andersson [1], propunha a existência de uma rede consistindo de interneurônios inibitórios com axônios curtos que se interligavam com os axônios intranucleares colaterais das células relés do tálamo. Neste modelo, as projeções retroativas córtico-talâmicas não desempenhavam nenhum papel na geração e distribuição destas oscilações.

Subseqüentemente foi mostrado que: (i) as células do relé talâmico não têm conexão por meio de axônios recorrentes colaterais intranucleares [28]; (ii) 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 [22] [24] [25].

Diferentes áreas do córtex cerebral recebem entradas de vários núcleos talâmicos dorsais. Por sua vez, neurônios piramidais corticais da lâmina VI projetam-se topograficamente para regiões apropriadas do tálamo dorsal e NRT exercendo forte influência excitatória monossináptica sobre as mesmas. As células reticulares recebem entradas excitatórias de axônios colaterais de neurônios talâmicos que se projetam para o córtex e de neurônios corticais que se projetam para o tálamo; estas células do NRT se projetam para o tálamo (mas não para o córtex) e também fazem conexões com outras células do

NRT. Desta maneira, o núcleo reticular talâmico é posicionado unicamente para influenciar o fluxo de informação entre o tálamo e córtex cerebral [9] [25].

A habilidade 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 [9].

Disparos nos neurônios reticulares fazem surgir potenciais pós-sinápticos inibitórios (IPSPs) seguidos por vários disparos pós-descarga nas células tálamo-corticais. Estes disparos nas células tálamo-corticais fazem surgir potenciais pós-sinápticos excitatórios (EPSPs) que produzem disparos nas células reticulares e corticais, repetindo-se o ciclo [19].

Foi mostrado por Steriade et al. [22] 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 oscilarem individualmente no arranjo de frequência dos sinais fusiformes [17] [25].

Portanto, a existência de circuitos retroativos incluindo o NRT parece ser a condição necessária para estas oscilações ocorrerem sob condições normais *in vivo* [17].

Acredita-se que as crises de alguns tipos de epilepsia generalizada dependem da atividade rítmica dos circuitos talâmico e tálamo-cortical [2] [6] [18]. Sanches-Vives et al. mostraram que a habilidade inibitória das células do NRT em determinar a amplitude e duração das descargas de potenciais de ação mediados pela corrente de baixo limiar de  $Ca^{2+}$  que ocorrem nestas células tem importantes consequências funcionais para a geração da atividade tálamo-cortical normal e anormal [15].

Steriade [20] sugeriu que manipulações farmacológicas que pudessem diminuir a eficácia inibitória das células do NRT sobre os neurônios do relé talâmico também poderiam diminuir a incidência das crises epilépticas. Além disto, foi proposto 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 [21].

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 das crises epilépticas parecem ser similares aos envolvidos na geração das oscilações fusiformes [8].

## 2 Modelo Matemático

O modelo matemático compartimental proposto neste trabalho descreve a interação de três populações neuronais do circuito tálamo-cortical: i) neurônios do relé talâmico, ii)

os neurônios piramidais do córtex, ambos excitatórios e iii) neurônios GABAérgicos do núcleo reticular talâmico. A interação entre estas populações é, supostamente, a grande responsável pela gênese da atividade oscilatória desta circuitaria. Cada uma destas populações neuronais foram subdivididas e representadas por três compartimentos não interceptantes conforme seu estado de ativação: latente (ou repouso), ativo e refratário.

Assim, o modelo apresenta três camadas correspondendo às três populações neuronais; sendo que 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 forças sinápticas, passarem para o estado ativo e nele permanecerem por um rápido período de tempo após o qual passam para o estado refratário. Do estado refratário, os neurônios voltam para o estado latente, podendo ser ativados novamente.

Nosso interesse está em estudar as frações ativas destas populações pois são elas que expressam o fenômeno oscilatório e, também, exercem influência entre as diferentes camadas do modelo fazendo com que neurônios no estado latente tornem-se ativos. No modelo, neurônios piramidais do córtex no estado latente podem ser ativados pela influência excitatória da fração ativa de neurônios do relé talâmico. Esta fração ativa de neurônios piramidais corticais e 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  $Z''$  representando 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 talamo-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 o estímulo externo.

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). Uma das hipóteses do modelo é a lei da ação das massas no fluxo de informação, ou seja, as células neuronais ativadas de uma camada excitam outras células neuronais latentes de outras camadas proporcionalmente ao número das células neuronais em questão. Com isto, o modelo é descrito pelo sistema de equações diferenciais ordinárias dado por

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

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.

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 inibitória da fração ativa de neurônios GABAérgicos exercida para ativar neurônios GABAérgicos no estado latente. Assim, com  $\beta = \beta''_1 = \beta''_2 = \beta'_3$  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

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

Desta forma o modelo pode ser reduzido em número de equações, usando o fato de que a população de neurônios é constante em cada uma das três camadas. Assim,

tem-se

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

em que

$$\begin{aligned}
\beta_z &= \beta N_Z, & \beta_1 &= \beta'_1 N_X, & \beta_y &= \beta N_Y, \\
\alpha &= \alpha' N_X.
\end{aligned}$$

A seguir, o modelo será estudado no regime estacionário, em duas situações. Primeiro, os resultados de uma situação particular, fazendo  $\eta = 0$ , serão apresentados e em seguida os resultados para qualquer valor de  $\eta$ .

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

Considerando primeiramente o sistema sem nenhum estímulo externo, isto é,  $\eta = 0$ . Os pontos de equilíbrio são

$$\begin{aligned}
P_1 &= (1, 0, 1, 0, 1, 0), \\
P_2 &= \left(1, 0, \frac{\gamma_2}{\beta_1}, \frac{\sigma_2}{(\sigma_2 + \gamma_2)} \left(1 - \frac{\gamma_2}{\beta_1}\right), 1, 0\right), \\
P_3 &= (z^*, z'^*, x^*, x'^*, y^*, y'^*).
\end{aligned}$$

O terceiro ponto  $P_3$  com todas as coordenadas não nulas, foi determinado em função da variável  $z'$ . Encontramos os valores

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



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

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

onde

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

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

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

$$D = -\sigma_1^3\sigma_3^2 \frac{(\sigma_2 + \gamma_2)}{\sigma_2} \beta_1 \beta_z^2 \beta_y^2 \left(1 - \frac{1}{R_2}\right) \left(1 - \frac{1}{R_3}\right)$$

com

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

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

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

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 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

$$0 = \det[J_{P_1} - \lambda I] = (-\sigma_1 - \lambda)(-\sigma_2 - \lambda)(-\sigma_3 - \lambda) \det \begin{vmatrix} -\gamma_1 - \lambda & 0 & \beta_y \\ \beta_z & \beta_1 - \gamma_2 - \lambda & \beta_y \\ \beta_z & 0 & -\gamma_3 - \lambda \end{vmatrix}$$

Esta equação pode ser reduzida a

$$AB = 0$$

em que

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

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

Os autovalores de  $A$  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  $B$  são dados por  $\lambda_5$  e  $\lambda_6$ . Note que  $\lambda_5$  e  $\lambda_6$  são negativos se, e somente se, o traço de  $B$  for negativo e seu determinante positivo [5], ou seja,

$$\begin{aligned} \text{tr}(B) &= -\gamma_1 - \gamma_3, \\ \det(B) &= \gamma_1\gamma_3 - \beta_y\beta_z > 0, \end{aligned}$$

o que implica em

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

ou seja,

$$R_y R_z < 1.$$

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

A matriz Jacobiana no ponto  $P_2 = (1, 0, \frac{1}{R_1}, \frac{\sigma_2}{(\sigma_2 + \gamma_2)} (1 - \frac{1}{R_1}), 1, 0)$  é 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

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

onde

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

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

$$C = \{\sigma_2 \lambda + \beta_1 x' \lambda + \lambda^2 + (\sigma_2 + \gamma_2) \beta_1 x'\}.$$

Os auto valores de  $A$  são

$$\lambda_1 = -\sigma_1,$$

$$\lambda_2 = -\sigma_3.$$

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

$$tr(B) = -\gamma_1 - \gamma_3,$$

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

que implica em

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

ou seja,

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

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

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

Note que os autovalores tem parte real negativa, se os coeficientes são todos positivos. Como, por hipótese, todos os parâmetros são assumidos positivos, é necessário apenas  $x' > 0$ . Substituindo o valor de  $x'$  temos:

$$(\sigma_2 + \gamma_2)\beta_1 x' > 0, \quad R_1 > 1.$$

Matematicamente, o ponto  $P_1 = (1, 0, 1, 0, 1, 0)$  representa o sistema em repouso completo; o ponto  $P_2 = (1, 0, \frac{1}{R_1}, \frac{\sigma_2}{(\sigma_2 + \gamma_2)} \left(1 - \frac{1}{R_1}\right), 1, 0)$  representa o sistema em que somente os neurônios GABAérgicos do núcleo reticular talâmico estão ativos; 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  $R_1 \leq 1$  e  $R_3 \leq 1$ . O ponto  $P_2$  descreve um sistema neurológico desconectado (por exemplo, nos casos de decorticação). Este é o caso em que o sistema nervoso recebe sinais mas não consegue processá-los, sendo esta configuração estável para  $R_1 > 1$  e  $R_3 < 1$ . Por último, o ponto  $P_3$  descreve um sistema neurológico em funcionamento. 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.

## 2.2 O modelo com Estímulo Externo

Suponhamos agora a presença de estímulo externo, 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 em função da variável  $z'$ , as coordenadas de  $P_3$  são

$$\begin{aligned} z &= 1 - \frac{(\sigma_1 + \gamma_1)z'}{\sigma_1}, \\ y &= 1 - \frac{\sigma_1 \gamma_1 (\sigma_3 + \gamma_3) z'}{\sigma_3 \beta_y [\sigma_1 - (\sigma_1 + \gamma_1) z']}, \\ y' &= \frac{\sigma_1 \gamma_1 z'}{\beta_y [\sigma_1 - (\sigma_1 + \gamma_1) z']}, \\ x &= \frac{kz' + f(c + d)z'^2 - \eta n(\alpha + f)}{(e + \eta \alpha m)z' - \eta \alpha n}, \\ x' &= \frac{(a - b - \eta m)z' - (c + d)z'^2 + \eta n}{(e + \eta \alpha m)z' - \eta \alpha n}, \end{aligned}$$

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

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

onde

$$\begin{aligned}
 A &= \{-(e + \eta\alpha m)h(\alpha + f) + (\sigma_1 + \gamma_1)\beta_1 f(c + d)^2\} \\
 B &= \{\eta\alpha n h f(c + d) - (e + \eta\alpha m)\{hk - gf(c + d)\} - \sigma_1\beta_1 f(c + d)^2 \\
 &\quad + (\sigma_1 + \gamma_1)\{(c + d)[q - \beta_1 f(a - b - \eta m)]\}\} \\
 C &= \{\{(e + \eta\alpha m)\{gk + \eta n h(\alpha + f) + \eta\alpha n\{hk - gf(c + d)\} - \sigma_1(c + d) \\
 &\quad \times [q - \beta_1 f(a - b - \eta m)] - (\sigma_1 + \gamma_1)\{q(a - b - \eta m) + \eta n\beta_1 f(c + d) + \eta n p(c + d)\}\}\} \\
 D &= \{\sigma_1\{q(a - b - \eta m) + \eta n\beta_1 f(c + d) + \eta n p(c + d)\} - (\sigma_1 + \gamma_1) \\
 &\quad \times \{q\eta n - \eta n p(a - b - \eta m)\} - \eta\alpha n\{gk + \eta n(\alpha + f)\} - (e + \eta\alpha m)g\eta n(\alpha + f)\} \\
 E &= \{\sigma_1\{q\eta n - \eta n p(a - b - \eta m)\} + (\sigma_1 + \gamma_1)\eta^2 n^2 p\} \\
 F &= -\sigma_1 \eta^2 n^2 p.
 \end{aligned}$$

As variáveis auxiliares 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.

O estímulo externo faz com que o sistema esteja em constante ativação.

## Referências

- [1] Andersen, P. and Andersson, S. A. *Physiological basis of alpha rhythm*, New York, Appleton-Century-Crofts, 1968.
- [2] Avoli, M., Gloor, P., Kostopoulos, G. and Naquet, R. *Generalized epilepsy. Neurobiological approaches*, Boston, Birlhauser, 1990.

- [3] Contreras, D., Destexhe, A., Sejnowski, T. J., Steriade, M. *Spatiotemporal Patterns of Spindle Oscillations in Cortex and Thalamus*, J. Neuroscience, 17 (3), pp. 1179-1196, 1997.
- [4] Crick, F. *Function of the thalamic reticular complex: The searchlight hypothesis*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 81, pp. 4586-4590, July 1984 Neurobiology.
- [5] Edelstein-Keshet, L. *Mathematical Models in Biology*, McGraw-Hill, 1988.
- [6] Hosford, D.A., Clark, S., Cao, Z., Wilson, W. A., Lin, F-h., Morisetti, R. A., Huin, A. *The role of GABA-B receptor activation in absences seizures of lethargic (lh/lh) mice*, Science, 257, pp. 398-401, 1992.
- [7] Kandel, E. R., Schartz, J. H., Jessel, T. M. *Principles of Neural Science*, Prentice Hall International (UK) Limited, London - 3<sup>th</sup> ed., 1991.
- [8] Krosigk, M. V., Bal, T., McCormick, D. A. *Cellular Mechanisms of a Synchronized Oscillations in the Thalamus*, Science, 261, 1993.
- [9] 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, 91 (1), pp. 7-20, 1999.
- [10] Lims, E. G. *La Plasticité des champs récepteurs d'ex 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, 1991.
- [11] McCormick, D. A., Bal, T. *Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms*, Annu. Rev. Neuroc., 20, pp. 185-215, 1997.
- [12] Morison, R. S., Basset, D. L. *Electrical activity of the thalamus and basal ganglia in decorticate cats*, J. Neurophysiol., 8, pp. 309-314, 1945.
- [13] Nitrini, R., Caramelli, P., Mansur, L. *Neuropsicologia: das bases anatômicas à reabilitação*, Clínica Neurológica Hospital das Clínicas - FMUSP - São Paulo, Brasil, 1997.
- [14] Rinzel, J., Terman, D. X., WANG, J., Ermentrout, B. *Propagating Activity in Large-Scale Inhibitory Neuronal Networks*, Science, 279 pp. 1351-1355, 1998.
- [15] Sanchez-Vives, M. V., Bal, T., McCormick, D. A. *Inhibitory Interactions between Perigeniculate GABAergic Neurons*, The Journal of Neuroscience, 17 (22), pp. 8894-8908, 1997.
- [16] Shepherd, G. M. *The Synaptic Organization of the Brain* - 3<sup>th</sup> ed. - Oxford University Press, 1990.

- [17] Silva, L. F. *Dynamics of EEGs as Signals of Neuronal Populations in Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Application, and Related Fields*, pp. 63-77.
- [18] Snead, O. C. *Basic mechanisms of generalized absence seizures*, Ann. Neurol, 37, pp. 146-157.
- [19] Sohal, V., Huguenard, J. R. *Long-Range Connections Synchronize Rather Than Spread Intrathalamic Oscillations: Computational Modeling and In Vitro Electrophysiology*, The American Physiological Society, 1988.
- [20] Steriade, M. *Spindling, incremental thalamocortical responses, and spike-wave epilepsy*, in: Generalized epilepsy (Avoli M., Gloor P., Kostopoulos G., Naquet R., eds), pp. 161-180, Boston, Birkhäuser.
- [21] Steriade, M., Contreras, D. *Relations between Cortical and Thalamic Cellular Events during Transition from Sleep Patterns to Paroxysmal Activity*, The Journal of Neuroscience, 15 (1), pp. 623-642, January, 1995.
- [22] Steriade, M., Dechenes, M., Domich, L., Mulle, C. *Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami*, J. Neurophysiol, 54, pp. 1473-1497, 1985.
- [23] Steriade, M., Domich, L., Oakson, G. *Reticularis thalami neurons revisited: activity changes during shifts in states of vigilance*, J. Neurosci., 6, pp. 68-81, 1986.
- [24] Steriade, M., Llinás, R. *The Functional State of the Thalamus and the Associated Neuronal Interplay*, Physiological Reviews - The American Physiological Society, 68 (3), July, 1988.
- [25] Steriade, M., McCormic, D. A., Sejnowski, T. J. *Thalamocortical Oscillations in the Sleeping and Aroused Brain*, Science, 262, October, 1993.
- [26] Uhnoh, K., McCormick, D. A. *The Functional Influence of Burst and Tonic Firing Mode on Synaptic Interactions in the Thalamus*, The Journal of Neuroscience, 18 (22), pp. 9500-9516, November 15, 1998.
- [27] Wang, X. Rinzel, J., Spindle J. *Rhythmicity in the Reticularis Thalami Nucleus: Synchronization among Mutually Inhibitory Neurons*, Neuroscience, 53 (4), pp. 899-904, 1993.
- [28] Yen, C. T., Jones, E. G. *Intracellular staining of physiological identified neurons and axons in the somatosensory thalamus of the cat*, Brain Res, 280, pp. 148-154, 1983.