

Modelagem da influência da nicotina no foco de atenção

Karine Guimarães¹

Departamento de Matemática Aplicada e Computacional, LNCC, Petrópolis, RJ

Daniele Q. M. Madureira²

Departamento de Matemática Aplicada e Computacional, LNCC, Petrópolis, RJ

Resumo. Neste trabalho, apresentamos o desenvolvimento de um modelo matemático que descreve a ação conjunta de circuitos cerebrais envolvidos na sensação de recompensa e na filtragem de estímulos sensoriais. Desta forma, estudamos o comportamento do foco de atenção sob a influência da nicotina de um ponto de vista neurocientífico. Nossos resultados indicam que a nicotina aumenta o foco de atenção sobre um determinado estímulo, diminuindo a flexibilidade mental do fumante.

Palavras-chave. Modelagem matemática, circuito da recompensa, circuito tálamo-cortical, nicotina, foco de atenção

1 Introdução

A dependência do tabaco é um processo de vários estágios que envolve ciclos persistentes de tabagismo crônico. Tal processo está associado a efeitos duradouros da nicotina — principal substância viciante no fumo do tabaco — sobre os neurônios do circuito da recompensa [4]. No entanto, apesar de sua responsabilidade no vício, o uso da nicotina pode ser terapêuticamente útil. Experimentos clínicos têm demonstrado que o uso de nicotina pode melhorar o desempenho cognitivo em uma variedade de grupos, inclusive adultos não fumantes saudáveis. A melhoria é vista em termos de melhora do desempenho de uma série de tarefas cognitivas e, em particular, aumenta a focalização da atenção [2, 5].

Neste trabalho, abordamos o desenvolvimento de um modelo neurocomputacional que envolve o circuito da recompensa acoplado ao circuito tálamo-cortical (para mais detalhes ver [1]). No circuito da recompensa, a nicotina age nos terminais glutamatérgicos dos neurônios do *córtex pré-frontal* (CPF). Como consequência do estímulo da nicotina, os neurônios corticais liberam seu neurotransmissor na *área tegmentar ventral* (ATV). Os neurônios da ATV são, portanto, excitados. Na ATV, os receptores nicotínicos e glutamatérgicos são ativados pela nicotina e glutamato, respectivamente, estimulando os neurônios GABAérgicos e dopaminérgicos a liberarem seus respectivos neurotransmissores. A atividade dos neurônios GABAérgicos da ATV cessa após alguns minutos iniciais,

¹kdamasio@lncc.br

²daniele@lncc.br

devido ao tipo de receptor nicotínico que possui. Os neurônios dopaminérgicos, portanto, continuam recebendo estímulos excitatórios do neurônio glutamatérgico cortical, enquanto os estímulos inibitórios proveniente do neurônio GABAérgico se extinguem. Isso vai levar a um fenômeno conhecido como *long term potentiation* (LTP), que é mediado pelo receptor de glutamato NMDA. Essa sequência de eventos aciona o disparo fásico nos neurônio dopaminérgicos, de modo a aumentar a liberação de dopamina. Os neurônios dopaminérgicos da ATV se projetam sobre os neurônios GABAérgicos do núcleo accumbens (NAcc), via final da sensação de prazer conferida pela nicotina.

A partir daí, as conexões neuronais entre o circuito da recompensa e o circuito tálamo cortical são feitas via NAcc e a *substância negra*. Os neurônios GABAérgicos do NAcc inibem os neurônios dopaminérgicos da SN. Uma vez que as projeções do NAcc são inibitórias, o comportamento mais ou menos ativo do NAcc contribui para a inibição ou excitação da SN, respectivamente.

Por outro lado, quando um determinado estímulo sensorial x chega ao tálamo, é direcionado para a região cortical onde será processado. Esta, por sua vez, projeta-se sobre a área talâmica de origem, fortalecendo a ativação provocada pelo estímulo x . Neste circuito, neurônios do *núcleo reticular talâmico* (NRT) são excitados por colaterais axônios provenientes do tálamo e do córtex. Tais neurônios, então, projetam-se sobre o tálamo, inibindo T_y . Tal mecanismo permeia o foco atencional (para mais detalhes ver [3]).

O NRT, por sua vez, recebe projeções oriundas da SN, cujo efeito é a inibição de seus neurônios. Assim, o efeito inibitório destes sobre o tálamo é minimizado, havendo uma flexibilização do foco atencional. Na Figura 1 está representada a arquitetura da rede do circuito acoplado.

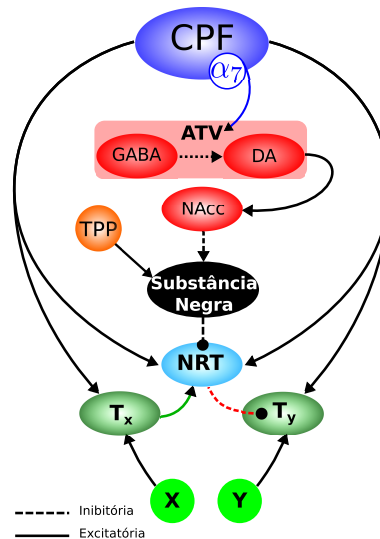


Figura 1: Arquitetura da rede

2 Formulação matemática

A membrana neuronal atua como um capacitor elétrico, onde a diferença de potencial entre as placas do capacitor é a voltagem através da membrana. A corrente total da membrana é dada pela soma das correntes atuantes na célula. Logo, a equação da membrana é dada por

$$\begin{cases} C_i \frac{dV_i}{dt} = \sum_{j=1}^J I_i^j, & t \in (0, T] \\ V_i(0) = V_i^0 \end{cases}$$

onde $i = 1, \dots, n$ corresponde a cada neurônio da rede, C_i indica a capacitância e $j = 1, \dots, J$ está associado às correntes de cada neurônio. As correntes são definidas como $I_i^j := g(V_i)(E - V_i)$, onde g é a condutância e E é o potencial de Nernst. Todas as correntes pertencentes a rede são calculadas de acordo com essa equação, contudo, as condutâncias das correntes estão associadas ao padrão fisiológico que representam.

Assumimos que o potencial de ação é devido às correntes de sódio, que despolariza a célula, e à corrente de potássio, I_K , que restaura o potencial da membrana. A corrente de sódio é a única que não é representada como descrita anteriormente.

Considere a função de Heaviside $\Theta : \mathbb{R} \rightarrow \{0, 1\}$, definida por

$$\Theta(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x \geq 0 \\ 0, & \text{se } x < 0. \end{cases} \quad (1)$$

O mecanismo responsável pelo potencial de ação da célula é a abertura do canal de sódio. Logo, esta corrente é ativada pela ação da função de Heaviside (1) sobre $(V - \theta_{Na})$, com $\theta_{Na} \in \mathbb{R}$.

A condutância da corrente restauradora de potássio, I_K , cresce rapidamente segundo uma taxa $\beta_K \in \mathbb{R}$, após a ocorrência de um disparo,

$$\frac{dg_K}{dt} = \frac{\beta_K \Theta(V - \theta_{Na}) - g_K}{\tau_K} \quad t \in (0, T], \quad g_K(0) = g_K^0$$

onde $g_K^0 \in \mathbb{R}$, e $\tau_K \in \mathbb{R}$ é uma constante de tempo associada ao canal.

A condutância sináptica g_{sin} , por sua vez, reflete a variação do neurotransmissor proveniente do neurônio pré-sináptico.

$$g_{sin}(t) = \hat{g}_{sin} \sum_j (t - t_j) \exp\left(-\frac{t - t_j}{t_p}\right) \Theta(t - t_j),$$

onde os tempos t_j , com $j = 1, \dots, \mathcal{N}$, são definidos pelos disparos da célula pré-sináptica e $\hat{g}_{sin} \in \mathbb{R}$.

Todos os neurônios da rede, portanto, possuem as correntes iônicas de sódio e potássio, e correntes sinápticas. Contudo, cada neurônio recebe projeções sinápticas provenientes de neurônios diferentes na rede.

Além das correntes responsáveis pelo potencial de ação e das correntes sinápticas, existem algumas correntes que estão associadas a propriedades particulares de cada neurônio. Essas correntes serão descritas a seguir.

A nicotina age no neurônio cortical através dos receptores α_7 . A variação do número de receptores do tipo α_7^+ ativados é dada pela solução da equação

$$\frac{d\alpha_7^+}{dt} = k_1\alpha_7^- n_{ic} - k_2\alpha_7^+ \quad t \in (0, T], \quad \alpha_7^+(0) = \alpha_7^{+,0},$$

onde $\alpha_7^{+,0}, \alpha_7^-, k_1$ e $k_2 \in \mathbb{R}$. E $n_{ic} : (0, T] \rightarrow \mathbb{R}$, é a solução da seguinte equação diferencial

$$\frac{dn_{ic}}{dt} = -Mn_{ic} \quad t \in (0, T], \quad n_{ic}(0) = n_{ic}^0,$$

onde M e $n_{ic}^0 \in \mathbb{R}$.

A ativação dos receptores NMDA nos neurônios dopaminérgicos da ATV é descrita pela ativação da condutância $g_{NMDA} = \bar{g}_{NMDA} h(t)B(V_3)$, onde $h(t)$ denota a fração de receptores ligados e é a solução da seguinte equação diferencial,

$$\frac{dh}{dt} = a_r(1 - h)\mathcal{T}(V_1) - a_d h \quad t \in (0, T], \quad h(0) = h^0.$$

Os parâmetros a_r e $a_d \in \mathbb{R}$ caracterizam a taxa de aumento e de decaimento da condutância, respectivamente. A função \mathcal{T} depende do neurônio cortical, como segue

$$\mathcal{T}(V_1) = \frac{\mathcal{T}_{\max}}{1 + e^{-(V_1 - V_{\mathcal{T}})/k_p}}$$

onde $\mathcal{T}_{\max} \in \mathbb{R}$ é a concentração máxima de neurotransmissores na fenda sináptica, V_1 é a voltagem do neurônio cortical, $k_p \in \mathbb{R}$ representa o decaimento dos neurotransmissores e $V_{\mathcal{T}} \in \mathbb{R}$ representa o valor pelo qual a função é ativada.

A função $B(V_3)$ representa o bloco de magnésio,

$$B(V_3) = \frac{1}{1 + e^{-(V_3 - V_T)/16.13}}$$

onde $V_T = 16.13 \ln\left(\frac{[Mg^{++}]}{3.57}\right)$, é um parâmetro de calibração.

A abertura dos receptores NMDA conduz a entrada de íons de cálcio na célula. A condutância do cálcio, denotada por $g_c = \bar{g}_c [Ca]$ aumenta linearmente a uma taxa, $\bar{g}_c \in \mathbb{R}$, devido à concentração de cálcio intracelular. A equação (2) descreve a concentração de cálcio na célula,

$$\frac{d[Ca]}{dt} = \frac{\beta_{[Ca]} \Theta(V - \theta_{Na}) - [Ca]}{\tau_{[Ca]}} \quad t \in (0, T], \quad [Ca](0) = [Ca]^0, \quad (2)$$

onde $[Ca]^0 \in \mathbb{R}$ e as constantes $\beta_{[Ca]}$ e $\tau_{[Ca]} \in \mathbb{R}$, representam a taxa de variação da concentração de cálcio e uma constante de tempo, respectivamente. A função $\Theta(V - \theta_{[Na]})$, descrita em (1), resulta no aumento da concentração de cálcio a cada potencial de ação.

Quando a concentração intracelular de cálcio atinge um valor limiar $\theta_{[Ca]} \in \mathbb{R}$, o canal iônico de potássio da corrente hiperpolarizante é aberto e a condutância g_{ahp} aumenta a uma taxa $\beta_{ahp} \in \mathbb{R}$. Isto é representado pela equação,

$$\frac{dg_{ahp}}{dt} = \frac{\beta_{ahp} \Theta([Ca] - \theta_{[Ca]}) - g_{ahp}}{\tau_{ahp}} \quad t \in (0, T], \quad g_{ahp}(0) = g_{ahp}^0,$$

onde τ_{ahp} é uma constante de tempo.

Ainda no neurônio dopaminérgico, existe uma corrente denominada marcapasso, $I_{pm} = g_{pm}(V - E_{pm})$, com g_{pm} e $E_{pm} \in \mathbb{R}$. Esta corrente, que independe de estímulos externos, é responsável por manter um nível de dopamina basal no circuito.

No neurônio do NRT, a ação dopaminérgica é descrita por uma corrente de potássio-dependente do cálcio. A condutância $g_{k-c} = \hat{g}_c D_4^* S([Ca])$ sofre ação dopaminérgica via receptor D_4 , $\hat{g}_c \in \mathbb{R}$ é uma constante de proporcionalidade e a função $S([Ca])$ descreve o aumento da concentração de cálcio intracelular em virtude do impulso nervoso,

$$S([Ca]) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha[Ca])},$$

onde α representa a inclinação da curva sigmoideal.

A concentração de cálcio intracelular é descrita analogamente à equação (2), portanto, g_c tenderá a crescer e inibir a célula quando a mesma estiver muito excitada.

A ação dopaminérgica D_4^* , reflete a variação da dopamina segundo a equação

$$D_4^*(t) = \hat{g}_{d4} \sum_j (t - t_j) \exp\left(-\frac{t - t_j}{t_{pd}}\right) \Theta(t - t_j),$$

onde t_{pd} é o tempo de ação da dopamina e $\hat{g}_{d4} \in \mathbb{R}$ o grau de ativação do receptor.

3 Resultados numéricos

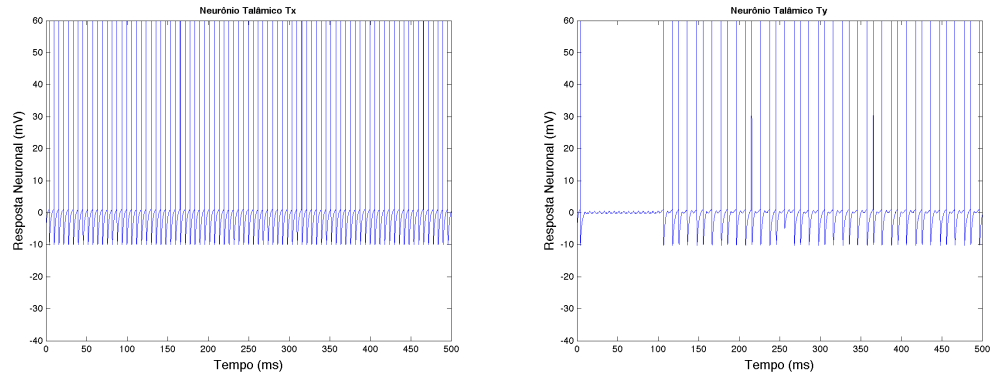
3.1 Resultados para o caso basal

A Figura 2 apresenta os gráficos das voltagens das membranas dos neurônios T_x e T_y , no caso em que não houve uso de nicotina e com a formação do foco de atenção em condições normais. O sistema basal neste trabalho, considera que sem o estímulo da nicotina o sistema da recompensa não é ativado. Portanto, apenas o neurônio dopaminérgico, que possui uma corrente marcapasso, está ativado nesta parte do circuito.

Embora esteja recebendo projeção inibitória proveniente do neurônio do NAcc, o neurônio da SNc recebe uma projeção glutamatérgica excitatória proveniente do *tegmento pedúnculo pontino* (TPP). O TPP não é modelado explicitamente, e seu padrão de comportamento está ajustado em um disparo a cada 10 milissegundos.

As regiões talâmicas T_x e T_y foram excitadas por projeções glutamatérgicas provenientes dos estímulos externos x e y . O padrão de comportamento de ambos estímulos e a resposta cortical (referente ao circuito tálamo-cortical) às estimulações talâmicas estão ajustados em um disparo a cada milissegundo. Em virtude da ativação de T_x , o neurônio do NRT é

estimulado fortemente até 100ms. A partir de 100ms, a projeção dopaminérgica inibitória proveniente da SNc é iniciada. Assim, T_y é totalmente inibido até os primeiros 100ms, devido à ausência de dopamina no neurônio NRT. Entretanto, seu padrão de resposta se modifica com o início da ação dopaminérgica.



(a) Neurônio T_x .

(b) Neurônio T_y .

Figura 2: Formação do foco de atenção em um indivíduo saudável.

Sem a presença da dopamina proveniente do neurônio da SN, a excitação do NRT seria tão grande que inibiria completamente a região vizinha T_y . A inibição total de T_y teria como consequência a formação de um foco de atenção exarcebado, isto é, o processamento cortical se centralizaria no estímulo projetado por T_x . Portanto, a inibição dopaminérgica do NRT possibilita a ativação de T_y , que passa a competir com T_x pelo processamento cortical. O equilíbrio dessa competição é salutar por permitir que o foco de atenção se desloque por diversos estímulos. E, de fato, isso é necessário para que o processo cognitivo ocorra sem danos.

3.2 Resultados para o caso em que o cérebro é exposto à nicotina

A Figura 3 apresenta os gráficos das voltagens das membranas dos neurônios dopaminérgico da ATV e T_y , de um indivíduo que teve o cérebro exposto à nicotina, isto é, partindo do caso basal, foi adicionado a nicotina ao sistema. Conseqüentemente, todos os neurônios do circuito da recompensa são ativados. Assim, o neurônio dopaminérgico da ATV passa a receber estímulos das projeções sinápticas glutamatérgica e GABAérgica. Essa estimulação resulta no aumento dos seus disparos, em relação ao caso basal, e como consequência é liberada mais dopamina no NAcc — o que leva à sensação de recompensa. Com o cessamento da inibição GABAérgica, e a continuidade da estimulação glutamatérgica, ocorre a LTP, o que leva a mudança do padrão de disparo para o disparo em rajadas, devido ao acionamento dos receptores NMDA, a ativação da corrente de cálcio e à ativação da corrente hiperpolarizante.

Não houve alteração no comportamento de T_x em relação ao gráfico apresentado na Figura 2. A comparação entre T_x e T_y indica a focalização da atenção sobre T_x . Isso implica que o deslocamento da atenção para outros estímulos se torna mais esparsos. Tal

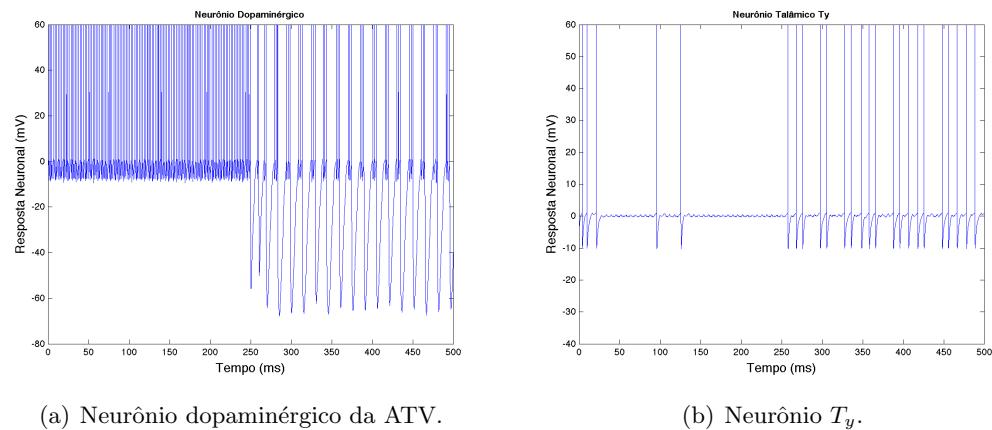


Figura 3: Formação do foco de atenção em um indivíduo exposto à nicotina.

fenômeno é ocasionado devido a forte inibição sofrida pela SN oriunda da projeção que parte do NAcc. A posterior baixa dopaminérgica na projeção que parte da SN em direção ao NRT, permite que o NRT torne-se bastante excitado e, conseqüentemente, T_y seja fortemente inibido.

Segundo este experimento, o uso da nicotina causa uma hiperfocalização do foco atencional.

Agradecimentos

A primeira autora agradece ao CNPq pelo apoio financeiro.

Referências

- [1] K. D. Guimarães, Influência da nicotina no foco de atenção: um modelo neurocomputacional para os circuitos da recompensa e tálamo-cortical, Tese de Doutorado em Modelagem Computacional, LNCC, (2015).
- [2] E. D. Levin and B. B. Simon, Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals, *Psychopharmacology*, vol. 138, 217–230, (1998).
- [3] D. Q. M. Madureira, L. A. V. de Carvalho and E. Cheniaux, Attentional focus modulated by mesothalamic dopamine: consequences in parkinson's disease and attention deficit hyperactivity disorder, *Cognitive Computation*, vol. 2, 31–49, (2010).
- [4] H. D. Mansvelder and D. S. McGehee, Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction, *Journal of Neurobiology*, vol. 53, 606–617, (2002).
- [5] I. P. Stolerman, N. R. Mirza and M. Shoaib, Nicotine psychopharmacology: Addiction, cognition and neuroadaptation, *Medicinal Research Reviews*, vol. 15, 47–72, (1995).