

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

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

2 Formulação matemática

A membrana neuronal atua como um capacitor elétrico, onde a diferença de potencial entre a 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

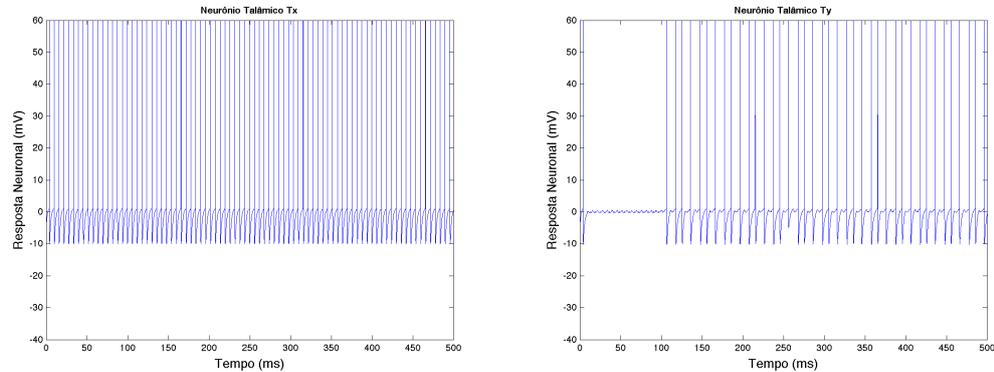
3.1 Resultados para o caso basal

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

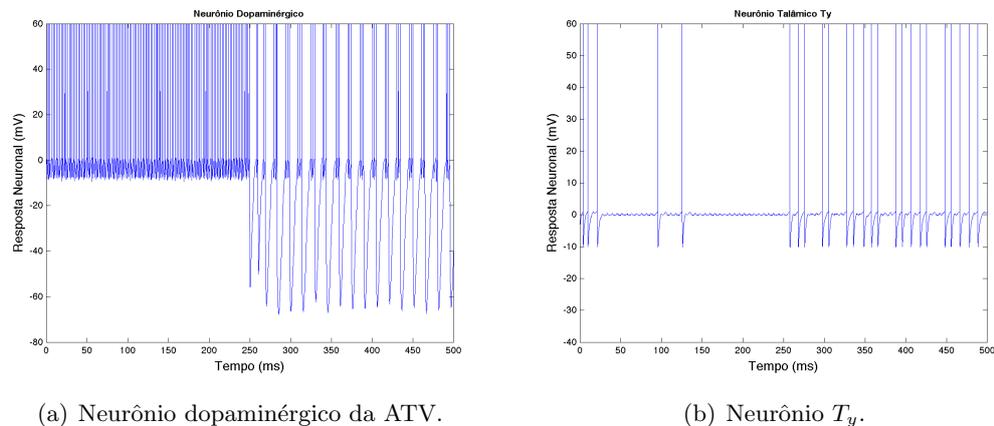


Figura 3: Formação do foco de atenção em um indivíduo exposto à nicotina.

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).