

Laboratório Nacional de Computação Científica  
Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional

**Influência da Nicotina no Foco de Atenção: Um Modelo  
Neurocomputacional para os Circuitos da Recompensa e  
Tálamo-Cortical**

Por  
**Karine Damásio Guimarães**

PETRÓPOLIS, RJ - BRASIL

MARÇO DE 2015

INFLUÊNCIA DA NICOTINA NO FOCO DE ATENÇÃO: UM  
MODELO NEUROCOMPUTACIONAL PARA OS CIRCUITOS DA  
RECOMPENSA E TÁLAMO-CORTICAL

**Karine Damásio Guimarães**

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO LABORATÓRIO NACIONAL  
DE COMPUTAÇÃO CIENTÍFICA COMO PARTE DOS REQUISITOS NECES-  
SÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM  
MODELAGEM COMPUTACIONAL

Aprovada por:

---

Prof. Alexandre Loureiro Madureira, Ph.D  
(Presidente)

---

Prof. Laurent Emmanuel Dardenne, D.Sc.

---

Prof. Antonio Carlos Roque da Silva Filho, D.Sc.

---

Prof. Daniele Quintella Mendes Madureira, D.Sc.

---

Prof. Roseli Suzi Wedemann, D.Sc.

PETRÓPOLIS, RJ - BRASIL  
MARÇO DE 2015

Damásio Guimarães, Karine

G963i        Influência da nicotina no foco de atenção: um modelo neurocomputacional para os circuitos da recompensa e tálamo-cortical / Karine Damásio Guimarães. Petrópolis, RJ. : Laboratório Nacional de Computação Científica, 2015.

xx, 158 p. : il.; 29 cm

Orientador: Alexandre Loureiro Madureira

Tese (D.Sc.) – Laboratório Nacional de Computação Científica, 2015.

1. Equações diferenciais ordinárias. 2. Neurociência computacional. 3. Circuito da recompensa. 4. Circuito tálamo-cortical. 5. Nicotina. 6. Foco de atenção. I. Madureira, Alexandre Loureiro. II. LNCC/MCT. III. Título.

CDD 515.352

“The indescribable pleasure — which pales the rest of life’s joys — is abundant compensation for the investigator who endures the painful and persevering analytical work that precedes the appearance of the new truth, like the pain of childbirth. It is true to say that nothing for the scientific scholar is comparable to the things that he has discovered. Indeed, it would be difficult to find an investigator willing to exchange the paternity of a scientific conquest for all the gold on earth. And if there are some who look to science as a way of acquiring gold instead of applause from the learned, and the personal satisfaction associated with the very act of discovery, they have chosen the wrong profession.”

*Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)*

# Agradecimentos

A conclusão do meu doutorado representa o fruto de uma longa caminhada — com muitos percalços, mas também cheia de acertos. E o maior e mais prazeroso acerto foi ter enveredado pela área de neurociência computacional.

A realização desse trabalho foi uma etapa repleta de ideais, dedicação e amadurecimento. Mas em todo esse percurso não estive só. Contei com a presença de pessoas imprescindíveis, às quais deixo os meus mais sinceros agradecimentos.

As primeiras palavras são, portanto, dedicadas aos meus orientadores Daniele e Alexandre. Obrigada pelo acolhimento, pela confiança depositada em mim, por ouvirem minhas ideias e acreditar nelas de modo que eu pudesse me desenvolver como pesquisadora. Com toda paciência e dedicação a Daniele me apresentou a neurociência, e em discussões pessoais me transmitiu um conjunto de conhecimentos que não se encontram nos livros. Carinho e incentivo sempre permearam as suas palavras, sobretudo na reta final quando “surtei”. Tenho grande admiração e carinho por você. A ambos, minha profunda amizade e minha sincera gratidão pelo apoio e confiança.

Antonio Roque, Laurent Dardenne e Roseli Wedemann, agradeço os valiosos comentários e sugestões que muito contribuíram para esta forma final do trabalho.

Ainda no contexto profissional, agradeço aos professores e funcionários do LNCC que direta ou indiretamente forneceram o apoio necessário à realização da pesquisa e tornaram factível a realização deste trabalho. Em especial, minha gratidão à Ana Nery por sua presteza e disposição em ajudar. Agradeço também ao CNPq pelo apoio financeiro.

Com especial afeição agradeço aos meus pais, Gerson e Maria, pela torcida e

carinho. E, muito embora a compreensão sobre o conteúdo científico deste trabalho seja quase nula, sempre o super valorizaram e confiaram nas minhas capacidades.

Minha gratidão aos poucos mas valiosos amigos que sempre me apoiaram, cada um à sua maneira. E mesmo à distância sempre fizeram chegar de diversas formas seus incentivos e carinhosos cuidados. Alex, Sansuke, Cláudia, Carla, Rafael, Jonatha e Talita, obrigada pelos momentos de descontração tão importantes para o meu equilíbrio, pela preocupação e companherismo. Certa da impossibilidade de transmitir em poucas palavras toda minha gratidão, espero que minha amizade esteja à altura de corresponder tudo que já me presentearam.

Finalmente, as palavras mais especiais estão dirigidas ao meu namorado Diego. De instrutor de matlab a um porto seguro, impossível pensar chegar ao final sem você. Obrigada pelas horas intermináveis que dedicou a me ajudar, pela ternura do seu olhar que me abraça proporcionando toda proteção que preciso, pelo aconchego do seu carinho que abafou tantas vezes minhas lágrimas, pelo encorajamento em suas palavras que me levam a nunca desistir, por se alegrar comigo em cada nova conquista e me fazer acreditar que sou especial. Com você minha vida é completa e não a vislumbro mais sem você ao meu lado.

Na certeza de que é impossível nomear todas as pessoas que me acompanharam nessa caminhada e certa da fragilidade da minha memória, o meu reconhecido e carinhoso muito obrigada a todos aqueles que, embora não nomeados, me brindaram com seu inestimável apoio em distintos momentos nessa jornada!

Resumo da Tese apresentada ao LNCC/MCT como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

**INFLUÊNCIA DA NICOTINA NO FOCO DE ATENÇÃO: UM  
MODELO NEUROCOMPUTACIONAL PARA OS CIRCUITOS DA  
RECOMPENSA E TÁLAMO-CORTICAL**

Karine Damásio Guimarães

Março , 2015

**Orientador:** Alexandre Loureiro Madureira, Ph.D

Neste trabalho desenvolvemos um modelo neurocomputacional baseado em equações diferenciais ordinárias, que descreve a interação entre o circuito da recompensa e o circuito tálamo-cortical, considerando a influência do astrócito. O estudo da fisiologia destes circuito inspira a construção de um modelo acoplado para ser usado na obtenção de resultados numéricos que descrevem o comportamento do potencial de ação associado a cada neurônio da rede neural. Os problemas de valor inicial que representam os modelos estudados são discretizados usando métodos numéricos clássicos. Desta forma, é possível estudar o comportamento do foco de atenção quando uma substância exógena é adicionada ao sistema, em particular, estudar a influência da nicotina no foco de atenção. A modelagem aqui proposta é aplicada em problemas advindos da medicina, especificamente, da área de neuropsiquiatria. Os casos de estudos estão restritos a pacientes com problemas de dependência química em nicotina e pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).

Abstract of Thesis presented to LNCC/MCT as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Sciences (D.Sc.)

**THE INFLUENCE OF NICOTINE ON ATTENTION FOCUS: A  
NEUROCOMPUTATIONAL MODEL FOR REWARD AND  
THALAMOCORTICAL CIRCUITS'**

Karine Damásio Guimarães

June, 2015

**Advisor:** Alexandre Loureiro Madureira, Ph.D

In this work we develop a neurocomputational model based on ordinary differential equations which describes the interaction between the reward circuit and the thalamocortical circuit, taking into account the influence of astrocyte. The physiology for these circuits is studied by a coupled model, used to obtain numerical results that describe the action potential behavior associated to each neuron in the neural network. The initial value equations of the proposed models are discretized using classical numerical methods. Thus, it is possible to study the attentional focus behavior when an exogenous substance is added to the system, in particular, to study the influence of nicotine on the attentional focus. The proposed modeling is applied on problems arising in medicine, specifically, in neuropsychiatry. The study cases refer to patients with chemical dependence in nicotine and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

# Sumário

<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>1 Aspectos fundamentais da neurociência</b>	<b>9</b>
1.1 Aspectos anatômicos . . . . .	9
1.2 Aspectos fisiológicos . . . . .	16
1.2.1 Fisiologia do estado basal . . . . .	16
1.2.2 Fisiologia do potencial evocado . . . . .	20
1.2.3 Sinapse tripartida . . . . .	23
<b>2 Caracterização dos aspectos comportamentais envolvidos na modelagem</b>	<b>26</b>
2.1 O processo motivacional . . . . .	26
2.1.1 Substância de abuso . . . . .	28
2.1.2 Mecanismos farmacológicos do abuso e dependência . . . . .	30
2.2 A nicotina . . . . .	31
2.2.1 Breve nota histórica . . . . .	31
2.2.2 Nicotina e foco de atenção . . . . .	32
2.2.3 Nicotina e comorbidades psiquiátricas . . . . .	33
<b>3 Substratos neurofisiológicos do RAC</b>	<b>37</b>
3.1 Circuito da recompensa . . . . .	37
3.1.1 Receptores nicotínicos na ATV . . . . .	40
3.1.2 Modulação nicotínica da transmissão glutamatérgica da ATV	42
3.1.3 Modulação nicotínica da transmissão GABAérgica da ATV .	45

3.1.4	Neurônio dopaminérgico da ATV . . . . .	46
3.2	Circuito tálamo-cortical . . . . .	48
3.2.1	Retropropagação inibitória e focalização da atenção . . . . .	50
3.2.2	Modulação dopaminérgica do NRT . . . . .	52
3.3	Circuito acoplado . . . . .	53
3.3.1	Acoplamento neurônio-glia . . . . .	55
<b>4</b>	<b>Formulação matemática</b>	<b>60</b>
4.1	Geometria e cinemática . . . . .	60
4.2	Equações do modelo . . . . .	64
4.2.1	Dinâmica iônica e equações da membrana . . . . .	64
4.2.2	Dinâmica sináptica . . . . .	73
4.2.3	Parâmetros adotados no modelo base . . . . .	75
4.3	Equações dos astrócitos . . . . .	79
4.3.1	Interações neurônio-astrócito . . . . .	79
4.3.2	Parâmetros adotados no modelo astrocitário . . . . .	83
4.4	Abordagem numérica . . . . .	84
<b>5</b>	<b>Simulações numéricas</b>	<b>88</b>
5.1	Simulações do comportamento neuronal isolado . . . . .	88
5.2	Resultados numéricos para o modelo RAC . . . . .	94
5.2.1	Resultados para o caso basal . . . . .	94
5.2.2	Resultados para o caso em que o cérebro é exposto à nicotina . . . . .	98
5.2.3	Resultados para o caso de um dependente químico . . . . .	102
5.3	Resultados para o caso em que o indivíduo possui TDAH . . . . .	110
5.3.1	TDAH segundo a hipótese de hiperfocalização . . . . .	110
5.3.2	TDAH segundo a hipótese de desfocalização . . . . .	114
5.3.3	Resultados para o caso em que o indivíduo possui TDAH e é exposto à nicotina . . . . .	117
5.4	Resultados numéricos para o modelo RAC-astrócito . . . . .	123

5.4.1	Caso 1: Comunicação bidirecional CPF - astrócito . . . . .	123
5.4.2	Caso 2: Comunicação CPF - astrócito - ATV . . . . .	128
5.4.3	Caso 3: Comunicação bidirecional CPF - astrócito e comunicação CPF - astrócito - ATV . . . . .	132
<b>Conclusão</b>		<b>142</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>		<b>145</b>

# Lista de Figuras

## Figura

1.1	Diagrama esquemático do sistema nervoso. Em rosa, o sistema nervoso central e em amarelo o sistema nervoso periférico. Imagem cedida por OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. Licenciado sob CC BY 3.0 via Wikimedia Commons. . . .	10
1.2	Diagrama esquemático representando os lobos cerebrais. Imagem cedida por Henry Vandyke Carter - Henry Gray (1918). Licenciado sob Domínio público, via Wikimedia Commons. . . . .	12
1.3	Esquema da membrana celular - proteína flutuando na dupla camada de fosfolípidios. . . . .	18
1.4	Potencial de ação e suas fases. . . . .	22
1.5	Sinapse tripartida: o neurônio 1 libera os neurotransmissores na fenda sináptica. Os neurotransmissores se ligam tanto a receptores no neurônio 2, quanto a receptores no astrócito. O astrócito, por sua vez, libera gliotransmissores na fenda sináptica. . . . .	25
3.1	Receptores nicotínicos ativados por acetilcolina. . . . .	41
3.2	Receptores nicotínicos ativados por nicotina. . . . .	42
3.3	Na LTP, o potencial pós sináptico ativa o receptor NMDA, deslocando o $Mg^{++}$ e possibilitando a entrada de $Ca^{++}$ . . . . .	45
3.4	Arquitetura da rede do circuito da recompensa. . . . .	48
3.5	Arquitetura da rede do circuito tálamo-cortical. . . . .	52
3.6	Arquitetura da rede do RAC. . . . .	54

3.7	Arquitetura da rede do RAC com astrócito (caso 1).	57
3.8	Arquitetura da rede do RAC com astrócito (caso 2).	58
3.9	Arquitetura da rede do RAC com astrócito (caso 3).	59
4.1	Membrana como um capacitor.	61
4.2	Circuito elétrico para a membrana neuronal.	63
5.1	Comportamento do CPF em resposta a injeção de corrente externa.	89
5.2	Comportamento do ineurônio GABAérgico da ATV em resposta a injeção de corrente externa.	90
5.3	Comportamento do neurônio dopaminérgico da ATV em resposta a injeção de corrente externa.	91
5.4	Comportamento do NAcc em resposta a injeção de corrente externa.	91
5.5	Comportamento da SNc em resposta a injeção de corrente externa.	92
5.6	Comportamento do neurônio talâmico em resposta a injeção de corrente externa.	92
5.7	Comportamento do neurônio NRT em resposta a injeção de corrente externa.	93
5.8	Formação do foco de atenção em um indivíduo saudável.	97
5.9	Frequência de disparos de $T_x$ e $T_y$ em um indivíduo saudável.	98
5.10	Formação do foco de atenção em um indivíduo exposto à nicotina.	100
5.11	Frequência de disparos de $T_x$ e $T_y$ em um indivíduo exposto à nicotina.	101
5.12	Formação do foco de atenção em um dependente químico.	103
5.13	Comportamento de $T_y$ em resposta ao aumento do número de receptores nicotínicos.	104
5.14	Frequência de disparos de $T_x$ e $T_y$ em um indivíduo exposto à nicotina.	105
5.15	Formação do foco de atenção em um dependente químico: $k_2 = 8$ .	107
5.16	Formação do foco de atenção em um dependente químico: $k_2 = 10$ .	108
5.17	Comportamento do CPF em resposta ao aumento da constante $k_2$ .	109
5.18	Comportamento de $T_x$ em resposta ao aumento da constante $k_2$ .	109

5.19	Comportamento de $T_y$ em resposta ao aumento da constante $k_2$ . . .	109
5.20	Formação do foco de atenção segundo a hipótese de hiperfocalização. 112	
5.21	Comparação entre as frequências de disparos no caso basal e para um indivíduo com TDAH segundo a hipótese de hiperfocalização. . .	113
5.22	Formação do foco de atenção segundo a hipótese de desfocalização..	116
5.23	Comparação entre as frequências de disparos no caso basal e para um indivíduo com TDAH segundo a hipótese de desfocalização. . .	117
5.24	Foco de atenção segundo a hiperfocalização e exposição à nicotina. .	119
5.25	Pacientes com TDAH sem (a,b) e com (c,d) exposição a nicotina. . .	120
5.26	Foco de atenção segundo a desperfocalização e exposição a nicotina.	121
5.27	Pacientes com TDAH sem (a,b) e com (c,d) exposição a nicotina. . .	122
5.28	Formação do foco de atenção no RAC-astrócito (caso 1). . . . .	124
5.29	Evolução do $IP_3$ e oscilação do $Ca^{++}$ (caso 1). . . . .	125
5.30	Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC. . .	126
5.31	Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC- astrócito (caso 1). . . . .	126
5.32	Formação do foco de atenção no RAC e no RAC-astrócito (caso 1).	127
5.33	Formação do foco de atenção no RAC-astrócito (caso 2). . . . .	129
5.34	Evolução do $IP_3$ e oscilação do $Ca^{++}$ (caso 2). . . . .	130
5.35	Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC. . .	130
5.36	Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC- astrócito (caso 2). . . . .	131
5.37	Formação do foco de atenção no RAC e no RAC-astrócito (caso 2).	132
5.38	Evolução do $IP_3$ e oscilação do $Ca^{++}$ (caso 3). . . . .	133
5.39	Formação do foco de atenção no RAC-astrócito (caso 3). . . . .	134
5.40	Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC. . .	135
5.41	Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC- astrócito (caso 3). . . . .	135
5.42	Formação do foco de atenção no RAC e no RAC-astrócito (caso 3).	136

5.43	Comunicação bidirecional CPF–astrócito. . . . .	138
5.44	Comunicação CPF–astrócito–ATV. . . . .	139
5.45	Comunicações bidirecional CPF–astrócito e CPF–astrócito–ATV. . .	140

# Lista de Tabelas

## Tabela

1.1	Concentração dos principais íons no interior e exterior da membrana neuronal. . . . .	19
2.1	Classificação das dependências segundo o DSM-IV. . . . .	29
4.1	Parâmetros elétricos adotados na modelagem da rede neural . . . . .	76
4.2	Parâmetros relacionados a ativação da rede pela nicotina . . . . .	76
4.3	Parâmetros associados as correntes atuantes no neurônio dopaminérgico da ATV . . . . .	77
4.4	Parâmetros das sinapses excitatórias e inibitórias adotados na modelagem da rede neural . . . . .	78
4.5	Parâmetros da sinapse dopaminérgica no NRT . . . . .	79
4.6	Parâmetros associados à propagação de $Ca^{++}$ no astrócito . . . . .	83
4.7	Parâmetros adotados na modelagem da corrente do astrócito . . . . .	84

# Lista de Siglas e Abreviaturas

- AHP: Canais Ativados por Hiperpolarização
- AMPA: ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propiónico
- ATP: Trifosfato de Adenosina
- ATV: Área Tegmentar Ventral
- $\text{Ca}^{++}$ : Cálcio
- $\text{Cl}^-$ : Cloro
- CPF: Córtex Pré-Frontal
- IP3: Inositol Trifosfato
- $\text{K}^+$ : Potássio
- LTP: Potencial de Longa Duração
- LTD: Depressão de Longa Duração
- mGluRs: Receptores de Glutamato Metabotrópicos
- $\text{Na}^+$ : Sódio
- NAcc: Núcleo Accumbens
- nAChRs: Receptores Colinérgicos Nicotínicos
- $\text{Mg}^{++}$ : Magnésio
- NMDA: N-metil-D-aspartato
- NRT: Núcleo Reticular Talâmico
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- PA: Potencial de Ação
- PEPS: Potencial Excitatório Pós-Sináptico
- RE: Retículo Endoplasmático

- SIA: Segmento Inicial do Axônio
- SN: Sistema Nervoso
- SNc: Substância Negra parte Compacta
- SNr: Substância Negra parte Reticulada
- SNC: Sistema Nervoso Central
- SNP: Sistema Nervoso Periférico
- TDAH: Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
- TPP: Tegumento-Pendúnculo-Pontino

# Lista de Símbolos

$V$	Voltagem da membrana neuronal	(pág 61)
$C$	Capacitância da membrana neuronal	(pág 61)
$I_{\text{ion}}$	Corrente iônica	(pág 62)
$E$	Potencial de nernst	(pág 62)
$g_K$	Condutância do potássio	(pág 65)
$g_L$	Condutância do canal de vazamento	(pág 65)
$\Theta$	Função de Heaviside	(pág 66)
$\theta$	Limiar para a função de Heaviside	(pág 66)
$\alpha_7^+$	Quantidade de receptores $\alpha_7$ ativados	(pág 66)
$\alpha_7^-$	Quantidade de receptores não $\alpha_7$ ativados	(pág 66)
$n_{\text{ic}}$	Concentração de nicotina	(pág 66)
$h$	Fração de receptores NMDA ligados	(pág 68)
$\mathcal{T}$	Concentração de neurotransmissores liberados	(pág 68)
$I_{\text{NMDA}}$	Corrente dos receptores NMDA	(pág 68)
$B$	Bloco de magnésio	(pág 69)
$[Ca]_{\text{neu}}$	Concentração de cálcio no neurônio	(pág 69)
$I_c$	Corrente de cálcio	(pág 69)
$g_{\text{ahp}}$	Condutância da corrente hiperpolarizante	(pág 69)
$f$	Função de ativação da corrente hiperpolarizante	(pág 70)
$I_{\text{ahp}}$	Corrente hiperpolarizante	(pág 70)
$I_{\text{pm}}$	Corrente marcapasso	(pág 70)
$I_{\text{k-c}}$	Corrente de potássio-dependente do cálcio	(pág 73)
$g_{\text{k-c}}$	Condutância do canal de potássio-dependente do cálcio	(pág 72)
$S$	Aumento da concentração de cálcio	(pág 73)
$D_4^*$	Ação dopaminérgica	(pág 73)
$I_{\text{sin}}$	Corrente sináptica	(pág 73)
$g_{\text{sin}}$	Condutância sináptica	(pág 74)

$IP_3$	Produção intracelular de $IP_3$	(pág 80)
$[Ca]$	Cálcio no astrócito	(pág 81)
$q$	Fração de receptores $IP_3$ ativados	(pág 81)
$\mathcal{J}_{chan}$	Influxo de cálcio para o retículo endoplasmático do astrócito	(pág 81)
$\mathcal{J}_{pump}$	Fluxo de cálcio através da bomba no astrócito	(pág 82)
$\mathcal{J}_{leak}$	Cálcio liberado pelo vazamento no astrócito	(pág 82)
$m_\infty$	Canal de $IP_3$	(pág 81)
$n_\infty$	Canal de cálcio	(pág 81)
$I_{ast}$	Corrente astrocitária	(pág 82)
$\frac{d}{dt}(\cdot)$	Derivada em relação ao tempo	
$(\cdot)^{n+1}$	Variável no passo de tempo atual	
$(\cdot)^n$	Variável no passo de tempo anterior	

# Introdução

Este capítulo introdutório expõe os aspectos gerais da tese. Após uma breve discussão sobre a motivação por trás de um trabalho que possui fortes vínculos com a neuropsiquiatria, apresenta-se o escopo da tese e, em seguida, o objetivo geral e os objetivos particulares. O capítulo é finalizado com uma descrição da estrutura da tese.

## Motivação

Com o desenvolvimento científico e tecnológico e o advento dos computadores, problemas altamente sofisticados puderam ser simulados computacionalmente possibilitando a resolução de inúmeros modelos matemáticos. Tal foi o avanço que, ao longo da última década, pesquisadores começaram a desenvolver e aplicar, de forma cada vez mais frequente, ferramentas baseadas em modelos computacionais dentro de diferentes áreas da pesquisa médica. O atual grau de evolução com relação às capacidades de descrição e predição dos fenômenos mais relevantes que governam a resposta de um determinado sistema fisiológico alcançado pelas técnicas de modelagem computacional, além do rápido crescimento do desempenho dos computadores, têm permitido o estudo, desenvolvimento e solução de modelos físico-biológicos capazes de capturar as características essenciais de diferentes fenômenos biológicos existentes no corpo humano.

No contexto da neurociência computacional, o uso de modelos para elucidação de mecanismos neuronais tem se expandido consideravelmente nas últimas décadas. O sistema nervoso central dos mamíferos apresenta, evidentemente, um elevado grau de complexidade estrutural e funcional. Em particular, os processos

biofísicos envolvidos na geração do potencial de ação celular possui uma natureza não-linear. Assim, os modelos matemáticos e computacionais para o potencial de ação têm sido uma importante ferramenta para o entendimento e a exploração dos fenômenos da eletrofisiologia celular. Um primeiro trabalho fundamental nesta área é o de Hodgkin e Huxley (Hodgkin e Huxley, 1952), que apresenta um modelo quantitativo para o potencial de ação de um axônio gigante de lula e suas equações são a base para os modelos modernos.

Os modelos neurocomputacionais permitem que informações extraídas de experimentos que estudam diferentes componentes e mecanismos isolados, sejam combinadas para gerar uma visão da funcionalidade do sistema como o todo. Neste contexto, a neurociência computacional pode proporcionar a diversos segmentos da área médica uma validação objetiva e científica de suas teorias. Assim, o desenvolvimento de um modelo teórico refletindo características fisiológicas essenciais de uma patologia, bem como a resolução aproximada de tais modelos, através da simulação numérica, tem um papel fundamental na compreensão da correlação de certas patologias com fatores e variáveis cuja evolução é descrita por modelos matemáticos e computacionais. Além disso, apresenta um importante papel na investigação de situações ainda não acessíveis experimentalmente, ou na realização de experimentos a um custo muito mais barato.

Na neuropsiquiatria, a tarefa de esclarecer a etiopatogenia dos transtornos psiquiátricos e de desenvolver tratamentos verdadeiramente capazes de interferir com os processos patológicos subjacentes aos sintomas que caracterizam esses transtornos, tem sido um desafio. Desta forma, e de maneira a dar o próximo passo na aplicação da modelagem computacional na área de neurociência, modelos que possam auxiliar no entendimento dessas desordens psiquiátricas, podem vir a contribuir no tratamento. Tal ideia fundamenta-se, por exemplo, na possibilidade de se modelar de forma acurada a propagação do potencial de ação em determinados circuitos, na identificação de deficiências ao observar a influência da neurotransmissão, ou no desenvolvimento de métodos não invasivos de análise empregando

modelos computacionais e simulação numérica, dentre outros.

A motivação para se levar adiante a pesquisa, do ponto de vista dos modelos computacionais, em uma área como a neuropsiquiatria, jaz na importância de se introduzir elementos de análise que respondam aos fenômenos físicos e biológicos mais relevantes em um dado problema. Deste modo, pode-se não só ter um maior entendimento dos aspectos essenciais de um sistema fisiológico, mas também estar em condições de prever comportamentos e estudar, através da apropriada correlação, a gênese e evolução de doenças psiquiátricas com respeito a, por exemplo, características relacionadas ao potencial de ação de uma célula neural.

Um fato amplamente conhecido é que o desenvolvimento da doença de Parkinson está intimamente ligado as alterações dos neurônios dopaminérgicos localizados na substância negra, comprometendo o potencial de ação dos neurônios vizinhos. Nos pacientes com Parkinson, além dos sintomas relacionados a motricidade, é frequente existir uma rigidez mental, expressa pela dificuldade de deslocamento do foco de atenção. Entretanto, devido à elevada complexidade do cérebro, ainda há muito a se elucidar neste campo. No trabalho de Madureira (Madureira et al., 2010), os autores apresentam um modelo matemático e computacional para o circuito tálamo-cortical que fornece explicações para as alterações atencionais presentes na doença de Parkinson e as relaciona com os problemas atencionais identificados no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Já, em (Madureira, 2011) a autora investiga, através de uma extensão do modelo proposto em (Madureira et al., 2010), a relação entre alterações do sono em doença de Parkinson e variações dopaminérgicas.

No contexto do circuito da recompensa, cabe dizer que todas as drogas de abuso, direta ou indiretamente, atuam nessa região estimulando os neurônios e aumentando a produção, liberação ou inibição da recaptção de dopamina, o que em última análise, leva à sensação de recompensa.

É sabido que o abuso de substâncias é um problema comum e crescente em todo o mundo, e representa um dos principais problemas de saúde, sociais e econô-

nicos do comportamento humano. O consumo mundial de álcool, tabaco e outras substâncias regulamentadas está aumentando rapidamente e contribuindo de maneira significativa para a carga de doenças decorrentes do consumo de substâncias psicoativas. Sua importância está ressaltada pelo fato destas representarem uma importante causa de internações, que acarretam gastos e eventuais períodos de desemprego.

De acordo com Verdejo-Garcia (Verdejo-Garcia et al., 2006), a disfunção executiva e os problemas na tomada de decisões estariam na base do comprometimento cognitivo e emocional encontrado nos dependentes químicos. Desta forma, é muito importante que no tratamento da dependência química haja uma atenção adequada às alterações cognitivas e disfunções executivas. Além disso, os déficits cognitivos podem aumentar a probabilidade de recaída do dependente, bem como interferir em sua capacidade de assimilar e participar de programas de tratamento e recuperação. Neste caso, há recomendações específicas para se trabalhar com as dificuldades (Cleaveland e Denier, 1998). Esse quadro motiva a introdução de ferramentas que aprofundem a compreensão do progresso das disfunções cognitivas no transtorno de dependência química. Por outro lado, apesar da sua característica viciante, experimentos clínicos em humanos e estudos em animais evidenciam o papel da nicotina na aprendizagem e melhoramento da memória e processos cognitivos, particularmente, o foco de atenção.

Em particular, 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. Em (Changeux et al., 2006) os autores propõem um modelo para a dependência em nicotina, mas utilizam apenas um neurônio do circuito da recompensa para representar a modelagem da aprendizagem. Já em (Stefano, 2005) os autores desenvolvem um modelo neurocomputacional que simula as interações cerebrais decorrentes da exposição à nicotina após um indivíduo fumar um cigarro. No referido trabalho, os autores analisam três

neurônios do circuito da recompensa.

Os neurônios e os circuitos que formam são conhecidos por serem a base para a integração sensorial, motora e comportamental, e para todos os processos intermediários de emoção, cognição e controle endócrino. No entanto, apesar do papel central dos neurônios nesses mecanismos, essas células não são o único componente do sistema nervoso responsável pela manutenção e regulação da neurotransmissão. Nos últimos anos, várias descobertas revelaram que as redes de células gliais, além das funções de processamento de nutrientes e resíduos, participam ativamente na transmissão de informação no cérebro (Rouach, 2008; Tsacopoulos e Magistretti, 1996; Vijayaraghavan, 2009).

A necessidade da presença dos gliócitos para uma conexão de qualidade entre os neurônios foi comprovada em um estudo realizado com células neuronais retinianas de camundongos. Em culturas livre de glia, apesar de sua estrutura completa e normal, as sinapses exibiam pouca atividade espontânea e alta taxa de erro durante a transmissão sináptica. Por outro lado, em uma co-cultura com neuroglia, a frequência e a amplitude das correntes pós-sinápticas e espontâneas foram potencializadas em setenta e cinco vezes, respectivamente, e ocorreram menos falhas durante a transmissão (Pfrieger e Barres, 1997). Esses experimentos parecem mostrar que, sozinhos, os neurônios formam sinapses ineficientes e necessitam de sinais gliais para serem totalmente funcionais.

A captura de mecanismos biofísicos subjacentes requer modelos biologicamente plausíveis e realistas a nível celular. Portanto, com o objetivo de estudar plenamente esta interação dinâmica e coordenada entre as células, propomos um modelo que acopla os circuitos da recompensa e tálamo-cortical, e a comunicação bidirecional entre astrócitos e neurônios.

## **Modelo neurocomputacional para os circuitos da recompensa e tálamo-cortical**

O objetivo geral deste trabalho é fazer uso dos conceitos fisiológicos existentes e disponíveis na literatura para desenvolver e implementar um modelo neurocomputacional capaz de descrever a interação entre o circuito da recompensa e o circuito tálamo-cortical, de modo a estudar o comportamento do foco de atenção quando uma substância exógena é adicionada ao sistema. Em particular, estudar a influência da nicotina no foco de atenção. A partir de agora, será usado o acrônimo RAC, formado pelas iniciais da expressão em língua inglesa *reward attention circuit*, para referir-se ao modelo dos circuitos acoplados. Além da construção do RAC, levando em conta a influência da nicotina, estuda-se também influência do astrócito no circuito.

A modelagem do circuito tálamo-cortical desenvolvida em (Madureira et al., 2010) sugere que os déficits atencionais presentes na doença de Parkinson e no transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, também resultam da modulação das regiões talâmicas através da interação com a substância negra. Nesse trabalho, desenvolve-se uma extensão desse estudo, de modo que sugerimos que a influência positiva da nicotina nos déficits atencionais ocorre devido a interação dos circuitos da recompensa e tálamo-cortical.

O RAC incorpora, portanto, em sua rede constituída pelos neurônios participantes dos circuitos, doze neurônios. O RAC-astrócito, por sua vez, é constituído por doze neurônios e um astrócito. A calibração do RAC-astrócito, em sua maioria, foi feita a partir de dados publicados na literatura.

No que diz respeito ao modelo matemático subjacente, evitamos sofisticacões desnecessárias que poderiam obscurecer os aspectos realmente inovadores do presente trabalho. Fizemos uso das bem estabelecidas equações que descrevem o potencial de ação da membrana neuronal, comumente formuladas por sistemas de equações diferenciais ordinárias (EDOs). A alta complexidade dos fenômenos capturados por esses modelos é naturalmente refletida nas EDOs, que são não-lineares.

Além disso, foi usado um modelo matemático baseado no formalismo de Hodgkin e Huxley (Nadkarni e Jung, 2004) para a atividade do astrócito. O sistema de EDOs são discretizados usando métodos numéricos clássicos e as versões discretas destes problemas são resolvidas através de uma implementação computacional apropriada, de modo a obter simulações numéricas a serem estudadas.

Conforme já mencionado, o foco do presente trabalho é a modelagem de um circuito acoplado que investiga a influência da nicotina no foco de atenção e a regulação desse circuito pelo astrócito. Nos parágrafos anteriores, levantamos as principais características da presente contribuição. Basicamente, nosso objetivo ao longo do texto é apresentar em detalhes a fisiologia em que foi baseada a construção do RAC-astrócito e a revisão bibliográfica subjacente à sua construção. Apresentaremos ainda, os resultados numéricos e as características globais da transmissão dos sinais neuronais obtidas com este modelo. Os resultados mostram que o modelo RAC-astrócito produz respostas fisiologicamente significativas que são compatíveis com o descrito na literatura. Finalmente, discutiremos em detalhes as limitações do modelo e as futuras linhas de pesquisa.

## **Estrutura da tese**

Esta tese é composta por um total de seis capítulos que abrangem os aspectos multidisciplinares considerados no trabalho. O Capítulo 1 apresenta os conceitos da neurociência que foram de interesse no desenvolvimento do modelo RAC e sua interação com o astrócito, abordando temas como as regiões cerebrais que o modelo inclui e a base conceitual do potencial de ação e da sinapse tripartida. O Capítulo 2 trata dos aspectos comportamentais do circuito da recompensa e apresenta os transtornos que serão aplicações do modelo. O Capítulo 3 introduz o tema da neurofisiologia dos circuitos, cuja aplicação manifesta-se diretamente no processo de construção do RAC. Além da base conceitual, também é apresentado a arquitetura do RAC e a arquitetura RAC-astrócito. O Capítulo 4 contém a formulação matemática do modelo, apresentando as equações que governam o potencial de

ação de cada neurônio participante da rede, bem como a transmissão de sinal no RAC. Além disso, as equações que modelam o astrócito também são apresentadas. Finalmente, o Capítulo 5 apresenta as simulações numéricas dos potenciais de ação realizadas com o modelo RAC em diversos cenários fisiológicos e patofisiológicos, cujos resultados revelam a capacidade descritiva e preditiva do modelo. A tese culmina com apresentação da conclusão e as referências bibliográficas citadas ao longo do texto.

# Capítulo 1

## Aspectos fundamentais da neurociência

O objetivo deste capítulo é apresentar regiões anatômicas e conceitos fisiológicos de interesse e relevância para a construção do modelo proposto neste trabalho. A revisão aqui introduzida é baseada nas referências (Kandel et al., 2000; Machado, 2006). O capítulo está dividido em duas seções. Na primeira, é feita uma breve descrição anatômica do sistema nervoso e regiões cerebrais que frequentemente serão citadas ao longo do texto. Na segunda, se descreve a finalidade e funcionamento dos mecanismos básicos da fisiologia cerebral, tanto durante o estado estacionário, ou basal, quanto durante uma ativação cerebral.

### 1.1 Aspectos anatômicos

O *sistema nervoso* (SN) monitora e coordena a atividade dos músculos, a movimentação dos órgãos e é responsável por construir e finalizar a maioria das funções de controle em um organismo, regulando as atividades corporais. Um primeiro nível de classificação do SN divide-o em *sistema nervoso periférico* (SNP) e *sistema nervoso central* (SNC) (Figura 1.1). O SNP é dividido em gânglios e nervos que são, respectivamente, os condutos de comunicação do SNC com órgãos periféricos e os aglomerados de células nervosas que se distribuem nos vários órgãos. O SNC é formado pelo conjunto de todas as estruturas neurais contidas no *crânio* e na *coluna vertebral*.

No interior da coluna vertebral encontra-se a *medula espinhal*, enquanto o

*encéfalo* é o principal componente interno à caixa craniana. Ambas estruturas são reforçadas por três lâminas conjuntivas, denominadas meninges. São elas a dura-máter, aracnóide e pia-máter. Há, entre as duas últimas, a presença de um líquido denominado líquor, responsável pela nutrição do SNC e pela minimização dos possíveis traumas causados por choques mecânicos. O encéfalo, por sua vez, é dividido em três estruturas distintas: o *cérebro*, *cerebelo* e *tronco encefálico*.

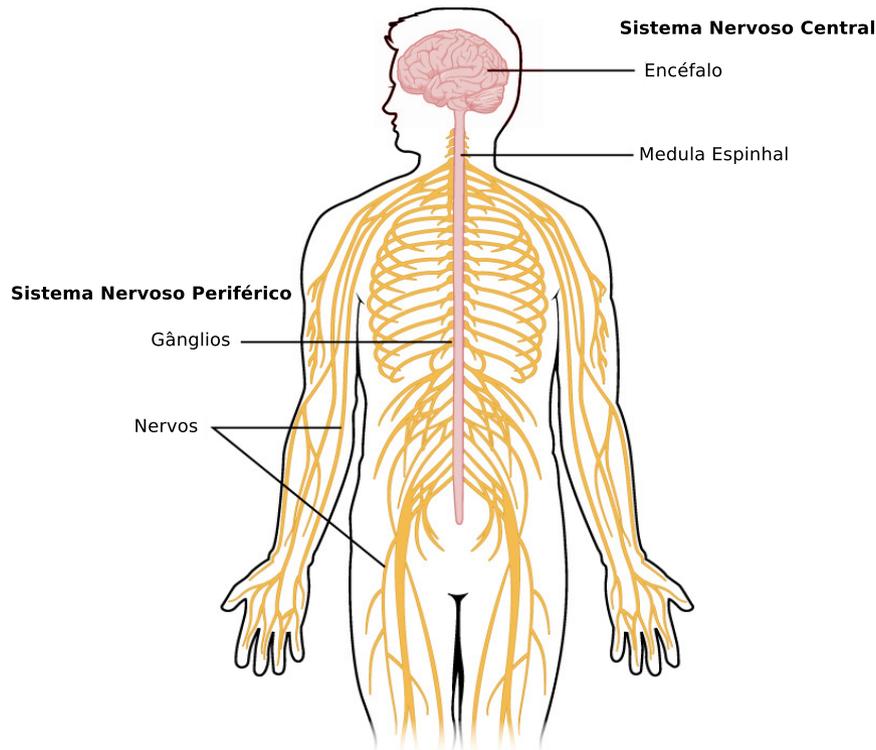


Figura 1.1: Diagrama esquemático do sistema nervoso. Em rosa, o sistema nervoso central e em amarelo o sistema nervoso periférico. Imagem cedida por OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. Licenciado sob CC BY 3.0 via Wikimedia Commons.

O tronco encefálico é uma estrutura em forma de haste, responsável por conectar a medula espinhal às principais estruturas do encéfalo, além de coordenar e transmitir informações que chegam até ele. O cerebelo localiza-se próximo ao tronco encefálico, e é a parte do encéfalo responsável pela manutenção do equilíbrio e postura corporal, controle do tônus muscular e movimentos voluntários, bem

como pela aprendizagem motora.

O cérebro é a parte mais desenvolvida e volumosa do encéfalo e é, particularmente, complexo e extenso. Representando apenas 2% da massa do corpo, pesando aproximadamente 1,2 kg e ocupando cerca de 80% da cavidade craniana, através de uma fissura chamada *fissura longitudinal* o cérebro divide-se em dois hemisférios cerebrais justapostos — esquerdo e direito —, porém são unidos pelo *corpo caloso*, que garante a comunicação entre as duas partes (Kandel et al., 2000). Cada hemisfério cerebral possui um fina camada de substância cinzenta, o *córtex cerebral*, que reveste um centro de substância branca, o *centro medular do cérebro*. No interior deste centro encontram-se os *núcleos da base* (Machado, 2006).

O córtex cerebral é uma das partes mais importantes do SN. Nele chegam impulsos provenientes de todas as vias de sensibilidade, que vão se tornar concientes e serão interpretados. Durante a evolução, a extensão e complexidade do córtex aumentaram progressivamente, atingindo maior desenvolvimento na espécie humana, o que pode ser correlacionado com o grande desenvolvimento das funções intelectuais nesta espécie.

Ao longo do desenvolvimento embrionário, quando o tamanho do cérebro aumenta rapidamente, a substância cinzenta do córtex aumenta com maior rapidez que a substância branca subjacente. Como resultado, a região cortical se enrola e se dobra sobre si mesma. Portanto, a superfície cerebral apresenta depressões denominadas sulcos, que delimitam os giros. A localização de quatro grandes sulcos cerebrais é utilizada para dividir cada hemisfério cerebral em cinco lobos: *frontal* (relacionado com a frente), *parietal* (sob o osso craniano do mesmo nome), *temporal* (relacionado com a têmpora), *occipital* (sob o osso craniano homônimo) e *insular* (situado profundamente no interior do hemisfério). O lobo frontal, por sua vez, pode incluir o *córtex motor*, o *córtex pré-motor* e o *córtex pré-frontal* (CPF). A Figura 1.2 ilustra a localização dos lobos. Cabe salientar, entretanto, que a divisão anatômica em lobos não corresponde a uma divisão funcional ou estrutural, pois em um mesmo lobo existem áreas corticais com funções e estruturas diferentes. Por

outro lado, o córtex cerebral apresenta organização hierárquica, os níveis básicos processam funções sensoriais e motoras, em contrapartida as estruturas superiores lidam com mecanismos de integração (Fuster, 2001).

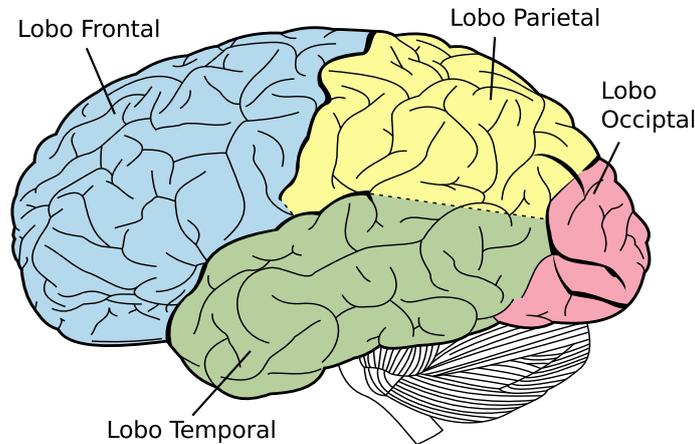


Figura 1.2: Diagrama esquemático representando os lobos cerebrais. Imagem cedida por Henry Vandyke Carter - Henry Gray (1918). Licenciado sob Domínio público, via Wikimedia Commons.

A seguir são descritas algumas regiões anatômicas essenciais para contextualizar as áreas cerebrais que participam dos circuitos estudados.

### **Córtex pré-frontal**

A área pré-frontal constitui o nível superior da hierarquia cortical. O CPF desenvolveu-se muito durante a evolução dos mamíferos, ocupando em torno de um quarto da superfície do córtex cerebral humano (Machado, 2006).

Tradicionalmente, considera-se o CPF composto por três regiões principais: orbital, medial e lateral. As porções orbital e medial estão envolvidas no comportamento emocional, e a porção lateral fornece suporte cognitivo para a organização temporal do comportamento, fala e raciocínio. Contudo, suas funções relacionam-se diretamente às conexões mantidas com outras estruturas cerebrais, nenhuma de suas funções cognitivas pode ser entendida fora do seu contexto conectivo. Assim, a funcionalidade de determinada conexão aferente ao CPF pode ser inferida a partir

do papel desempenhado pela região a ele relacionado (Fuster, 2001).

### **Área tegmentar ventral**

O tronco encefálico se divide em: *bulbo raquidiano* (situado caudalmente), *mesencéfalo* e *ponte* (situada entre ambos).

A *área tegmentar ventral* (ATV) está situada na parte central do mesencéfalo. Esta região desempenha um importante papel na cognição, motivação, reforço, adição e em vários transtornos psiquiátricos (Holstege et al., 2003; Saunders e Richard, 2011).

A ATV atua como um núcleo receptor de mensagens de outras partes do cérebro. A partir daí, ele transmite a comunicação ao núcleo accumbens (ver adiante), que recompensa o comportamento através do qual foi proporcionada a sensação prazerosa. Essas sensações agradáveis reforçam o comportamento, de maneira que este seja repetido.

### **Núcleo accumbens**

Os núcleos da base são um conjunto de núcleos funcionalmente conectados (Ashby et al., 2010). São estruturas dos núcleos da base: o *núcleo caudado*, o *núcleo lentiforme*, o *claustrum*, o *corpo amigdalóide*, o *núcleo accumbens* e o *núcleo basal de Meynert*.

O núcleo accumbens (NAcc) é uma massa de substância cinzenta situada na zona de união entre o putâmen e a cabeça do núcleo caudado, em uma área que alguns autores chamam de corpo estriado ventral. Este núcleo é dividido em duas grandes sub-regiões anatomicamente distintas, o núcleo (a parte dorsolateral) e a concha (a parte ventromedial), que têm diferentes conectividades e cujas conexões parecem desenhar suas vertentes motora e límbica (Zahm e Brog, 1992; Zahm, 1999).

O NAcc é considerado uma interface neural entre a motivação e a ação motora, e está envolvido em comportamentos provocados por recompensa e reforço.

Além disso, essa região tem um papel na modulação de estímulos aversivos (Dombrowski et al., 2013) e defensivos (Schwienbacher et al., 2006). Estudos histoquímicos e as distintas projeções dos dois compartimentos sugerem que uma mesma informação codificada no núcleo e na concha do NAcc pode desempenhar funções diferentes no comportamento motivado. Entretanto, ainda não está claro o papel exato de cada região.

### **Substância negra**

Situada entre a ATV e a base do mesencéfalo, a *substância negra* é um núcleo compacto e heteromórfico. Esta região atua como uma importante estação de retransmissão no sistema motor e atua na regulamentação do ciclo vigília-sono.

A substância negra é constituída por duas sub-regiões, uma parte compacta (SNc) — escura, que contém melanina — e uma parte reticulada (SNr) — avermelhada, que contém ferro. A degeneração da parte compacta tem sido associada como a principal causa da doença de Parkinson (Burns et al., 1983; Teive e Menezes, 2003).

### **Tegumento-pendúnculo-pontino**

O *Tegumento-Pendúnculo-Pontino* (TPP) é uma região localizada na ponte. Este núcleo está associado à diversos tipos de funções como o controle do ciclo sono-vigília, a locomoção e o comportamento motivacional.

A região anterior do TPP se relaciona com a SNc. De fato, estudos indicam que essa região pode desempenhar um papel importante na doença de Parkinson (Pahapill e Lozano, 2000).

### **Complexo talâmico**

O córtex se desenvolve enormemente em sentido lateral e posterior para constituir os hemisférios cerebrais. Deste modo, encobre quase completamente algumas estruturas subcorticais, que podem ser vistas apenas na face interior do cérebro.

O *tálamo* está situado no centro do cérebro. Ele é uma estrutura simétrica constituída de duas massas volumosas de substância cinzenta, dispostas uma de cada lado da região subcortical, na qual se distinguem vários núcleos (Machado, 2006). A maioria dos núcleos talâmicos mantém conexões com o córtex, as quais geralmente são recíprocas.

Durante muito tempo considerou-se o complexo talâmico unicamente como a estação transmissora de sinais para o córtex. No entanto, embora suas funções ainda não se encontrem completamente elucidadas, atualmente está claro que este aglomerado de núcleos desenvolve um processo de filtragem essencial, dando origem ao foco de atenção e estados de vigília e sono. Segundo Carvalho (Carvalho, 1994), o tálamo poderia ser considerado como responsável pela representação interna do mundo exterior, no qual focaliza-se a atenção.

O complexo talâmico também se relaciona com a ativação cortical através dos núcleos talâmicos inespecíficos e suas conexões com a formação reticular.

### **Núcleo reticular talâmico**

O *núcleo reticular talâmico* (NRT) é uma estrutura do complexo talâmico situada entre o tálamo e o córtex cerebral.

Vários setores são identificados no NRT. Cada um deles está relacionado a uma função específica, como sensorial (auditiva, gustativa, somatossensorial, visceral e visual), motora ou aspectos límbicos. Cada setor tem sua própria organização anatômica, que é determinada por suas relações de entrada e saída com os núcleos talâmicos e áreas corticais relacionadas (Pinault, 2004). É importante salientar que o NRT não se projeta para o córtex, ele atua modulando as informações que chegam ao tálamo.

Desta forma, através de seus setores, o NRT atua como uma conexão, através da qual, várias áreas corticais funcionalmente relacionadas e os núcleos talâmicos podem interagir.

## 1.2 Aspectos fisiológicos

O SN é um sistema integrativo. Ele funciona como um todo, com a cooperação integrada de todos os seus elementos celulares. Do ponto de vista microscópico, pode-se identificar duas unidades estruturais e funcionais do SN: os *neurônios* e os *gliócitos* (ou células da glia). Esses dois tipos celulares — bem como seus numerosos subtipos — são as principais células presentes no SN e se comunicam extensamente, formando uma rede morfológica e funcional de alta complexidade, capaz de gerar sinais, conduzi-los localmente e à distância, transmiti-los simultaneamente a milhares de outras células e modificá-los de inúmeras maneiras, em um complexo processo de integração de informações. Esta seção apresenta a estrutura e funcionamento desses elementos celulares.

### 1.2.1 Fisiologia do estado basal

Tanto os neurônios quanto os gliócitos formam extensas famílias de tipos morfológicos e funcionais diversos. Entretanto, apesar do seu grande número, ambas células têm em comum muitas características com suas respectivas famílias, de modo que podem ser descritas através de suas características básicas. A seguir apresenta-se propriedades estruturais e funcionais dos neurônios e dos gliócitos.

#### O neurônio

O SN apresenta um grande número de morfotipos neuronais, como os neurônios piramidais, os de Purkinje, os neurônios bipolares, entre outros. A estrutura neuronal, que pode variar quanto ao tamanho e à forma, reflete as características funcionais de cada neurônio. Entretanto, de um modo geral, o neurônio possui um *corpo neuronal* conhecido como *soma* que apresenta um grande número de prolongamentos, ramificados múltiplas vezes como pequenos arbustos, conhecidos como *dendritos*. É através dos dendritos que cada neurônio recebe as informações provenientes dos demais neurônios a quem se associa. Um prolongamento mais longo e fino que emerge do soma e ramifica-se até seu ponto terminal é denominado *axô-*

*nio*. Cada neurônio possui apenas um axônio, e é através dele que as informações eferentes são enviadas às outras células (Kandel et al., 2000).

Do ponto de vista da sua fisiologia celular, assim como toda célula, o neurônio possui uma *membrana plasmática* composta por uma bicamada fosfolipídica fluida e contínua, que mantém uma relação ambivalente com a água. Esses lipídios são moléculas longas com uma extremidade que possui afinidade com a água (hidrofilia) e outra parte que não possui (hidrofobia). Quando essas moléculas estão completamente envolvidas por água, elas se dispõem naturalmente em duas camadas de modo a ficarem com a parte hidrofóbica para dentro (ver Figura 1.3).

Ambos os meios intracelular e extracelular são soluções aquosas de sais dissolvidos, os quais se dissociam em íons de sódio ( $\text{Na}^+$ ), potássio ( $\text{K}^+$ ) e cloro ( $\text{Cl}^-$ ). A membrana atua como uma barreira ao livre fluxo desses íons, mantendo uma diferença de concentração entre os meios.

Moléculas podem ser transportadas através da membrana por processos ativos ou passivos. O primeiro requer gasto de energia, enquanto o segundo é o resultado do movimento aleatório inerente às moléculas. A água e outras substâncias, como o oxigênio e o dióxido de carbono, cruzam a membrana por processos passivos denominados osmose e difusão facilitada, respectivamente. Em contrapartida, através de um processo denominado difusão passiva, íons de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  deslocam-se para o meio de menor concentração através de proteínas mergulhadas na bicamada fosfolipídica — os canais iônicos. A Figura 1.3 mostra uma visão esquemática de como as proteínas formam os canais pelos quais íons podem passar. Os canais iônicos são estruturas especializadas que apresentam um alto grau de seletividade.

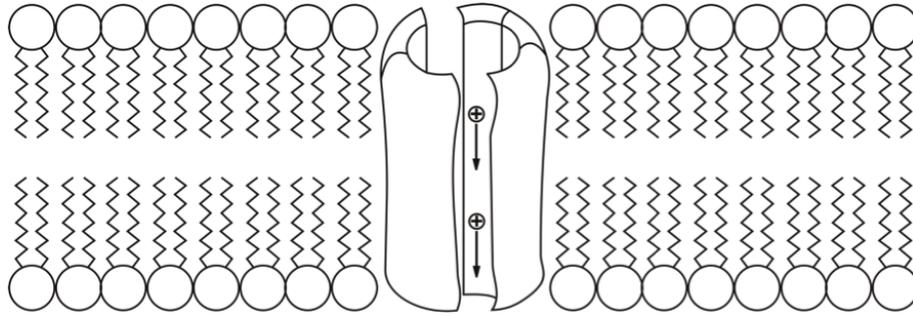


Figura 1.3: Esquema da membrana celular - proteína flutuando na dupla camada de fosfolípidios.

Diferenças nas concentrações são criadas e mantidas por mecanismos ativos que usam energia para bombear íons contra o gradiente de concentração. Um dos sistemas mais importantes é a bomba de sódio-potássio, que é peça fundamental durante a ativação neuronal. Este movimento de íons através de canais e bombas é responsável pela sinalização e excitação do SN.

A diferença da composição química e elétrica nos fluídos intracelular e extracelular é responsável pelo estabelecimento de um potencial elétrico entre os dois meios, que por sua vez fornece a base para a gênese dos sinais elétricos de comunicação interneural. Quando a célula está em repouso, os fluxos passivos iônicos para dentro e para fora da célula se contrabalançam, de modo que a separação de carga entre as duas faces da membrana permanece constante e o potencial da membrana conserva o seu valor de repouso.

Na maioria dos neurônios, o potencial de membrana em repouso está em torno de  $-40$  a  $-70\text{mV}$ . Os valores estimados das concentrações dos principais íons que contribuem para a formação do potencial de membrana no equilíbrio são mostrados na Tabela 1.1.

Íon	Interior	Exterior
Na <sup>+</sup>	10 nM	142 nM
K <sup>+</sup>	148 nM	5 nM
Ca <sup>++</sup>	< 1 $\mu$ M	5 nM
Cl <sup>-</sup>	4 nM	103 nM

Tabela 1.1: Concentração dos principais íons no interior e exterior da membrana neuronal.

Do ponto de vista macroscópico, os neurônios são agrupados em grandes conjuntos com identidade funcional, chamados *circuítos* ou *redes neurais*. Isso faz com que funções específicas sejam localizadas em regiões restritas no cérebro. Cada região, no entanto, faz a sua parte, contribuindo para a integração funcional do conjunto.

### O gliócito

Embora muito mais numerosos que os neurônios, tradicionalmente os gliócitos foram conhecidos por sua função de arcabouço de sustentação mecânica dos neurônios, atuando apenas como um suporte passivo, fornecendo nutrientes e removendo resíduos dos neurônios. Com o advento da tecnologia de imagens, novas percepções têm mudado radicalmente essa visão, de modo que a função estrutural já não é considerada a mais importante desempenhada pelos gliócitos, e atualmente se conhecem inúmeras outras funções - de alta relevância - das quais essas células participam ativamente. Essa constatação coloca os gliócitos no papel de verdadeiros elementos polivalentes no SN. Esse conceito evoluiu de tal forma, que é crescente o número de neurocientistas que considera o tecido nervoso como uma rede intercomunicante de células neuronais e gliais, sendo estas últimas muito mais do que mantenedoras da “saúde” dos neurônios, mas ativas e participantes dos mecanismos de processamento de informação neural (Gomes et al., 2001; Haydon, 2001; Newman, 2004; Takano et al., 2006).

As células da glia são divididas em duas classe principais, a *microglia* e a

*macroglia*. As células da microglia apresentam corpo celular pequeno e atuam como fagócitos que são, em geral, acionados após infecções, lesões ou doenças degenerativas do SN (Cuadros e Navascués, 1998).

Duas classes principais compõe a macroglia, os *oligodendrócitos* e os *astrócitos*. Os prolongamentos que partem do soma dos oligodendrócitos são responsáveis pela formação da bainha de mielina que envolve os axônios dos neurônios do SNC (Baumann e Pham-Dinh, 2001).

Os astrócitos são as células gliais mais abundantes no SNC, e constituem aproximadamente metade das células do cérebro humano. Eles têm corpos celulares irregulares, assemelhando-se à forma de uma estrela, e, muitas vezes, prolongamentos longos. Nos últimos anos, tornou-se evidente que os astrócitos estão envolvidos em um número bem maior de funções, tais como o controle da estabilidade sináptica, associação à barreira hematoencefálica, atuação no metabolismo de mediadores, entre outras (Newman, 2003).

### 1.2.2 Fisiologia do potencial evocado

Uma atividade neuronal pode ser caracterizada como integradora e sinalizadora. Uma atividade integradora coleta sinais (entradas) de outros neurônios através das conexões dos dendritos e do soma. A atividade sinalizadora resulta da atividade dos axônios, que transmite o resultado dos processos integradores (saída) para um ou mais neurônios. Do ponto de vista bioquímico, este resultado vem da variação da concentração dos íons presentes em torno da membrana neuronal, alterando o potencial da membrana em repouso.

O *potencial de ação* (PA) é um fenômeno bioelétrico caracterizado por uma mudança no potencial da membrana causada pelo movimento dos íons através dos canais iônicos (Hille, 1992). Este é propagado rapidamente ao longo do axônio, onde é breve, viaja a uma velocidade constante, e mantém a mesma amplitude. Os mecanismos iônicos responsáveis pela geração de um PA foram elucidados pelos trabalhos de Hodgkin e Huxley com o axônio gigante da lula (Hodgkin e Huxley,

1952).

Será gerado um PA, iniciado no segmento inicial do axônio (SIA), se houver uma elevação do potencial que ultrapasse o limiar da membrana. O SIA é uma região de alta densidade de canais iônicos de  $\text{Na}^+$  dependentes da voltagem. A abertura desses canais, em decorrência do aumento do potencial acima do limiar, faz com que os íons  $\text{Na}^+$  entrem na célula, a favor do seu gradiente eletroquímico, aumentando ainda mais o potencial da célula e promovendo a inversão da polaridade em seu interior, que passa de um valor negativo para positivo (fase de despolarização) (Figura 1.4). A despolarização provoca a abertura dos canais de  $\text{K}^+$  gerando um fluxo para fora da célula, a favor do seu gradiente eletroquímico. Alguns milissegundos depois, os canais de  $\text{Na}^+$  fecham abruptamente, fase na qual o potencial começa a diminuir após um pico máximo (fase de repolarização) até chegar a valores abaixo do potencial de repouso (fase de hiperpolarização). Nesse momento, os canais de  $\text{K}^+$  que abrem e fecham mais lentamente que o canal de  $\text{Na}^+$  também fecham os seus portões. E a difusão passiva, além de outros mecanismos (como a bomba de sódio-potássio), reestabelecem o potencial no seu valor de repouso. Esse processo percorre toda a extensão do axônio, pois a fase de despolarização é detectada pelos canais de  $\text{Na}^+$  vizinhos fazendo com que os canais abram, reiniciando todas as etapas citadas anteriormente. O PA corresponde à informação processada, que será passada adiante através do axônio.

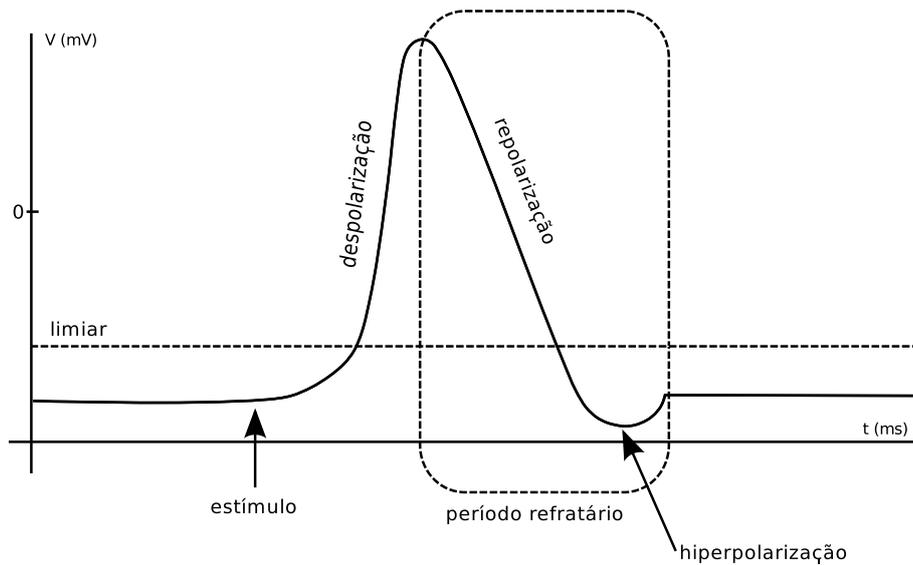


Figura 1.4: Potencial de ação e suas fases.

A transferência de informação ocorre em junções especializadas dos neurônios conhecidas como *sinapses*, uma fenda que separa as duas células e conecta o axônio de um neurônio e o dendrito do outro. As sinapses são regiões especializadas de comunicação entre dois neurônios e compreendida entre duas membranas celulares: a membrana pré-sináptica, por onde chega o estímulo proveniente de uma outra célula, e a membrana pós-sináptica, que é a do dendrito.

Quando o sinal chega no final do axônio, vesículas localizadas nos terminais axônicos secretam *neurotransmissores* na fenda sináptica. Os neurotransmissores atravessam a sinapse e se acoplam a moléculas receptoras correspondentes no neurônio pós-sináptico, estimulando ou inibindo a célula adjacente. Assim, o balanço espacial e temporal das cargas dos íons, que estão na região somatodendrítica, podem fazer com que ocorra ou não o PA. Caso o potencial não ultrapasse o limiar da membrana, o disparo do neurônio não ocorrerá.

Embora apenas dois canais iônicos dependentes de voltagem sejam necessários para a geração do PA, existe uma grande diversidade nas propriedades moleculares desses canais, entre os diferentes tipos neuronais e, portanto, existe enorme variabilidade das propriedades excitáveis entre os neurônios. Como resultado, os tipos distintos de neurônios respondem a um mesmo estímulo sináptico

com rajadas de potenciais de ação, que diferem em seu padrão temporal, o que, por sua vez, resulta em padrões específicos de saída. Por exemplo, canais de  $K^+$ -dependentes do cálcio e os canais ativados por hiperpolarização (AHP) controlam o PA chamado de retro-propagação. Este PA pode sinalizar a ocorrência de excitação neural recente e influenciar na plasticidade sináptica, levando à potenciação de longa duração (LTP) ou depressão de longa duração (LTD) dependendo do PA (retro-propagação) relativo às entradas sinápticas.

A LTP é o aumento da eficiência sináptica entre dois ou mais neurônios, resultante de uma estimulação breve, de alta frequência, proveniente de um ou um grupo de neurônios. Além da plasticidade resultante desse estímulo, considera-se que as alterações sinápticas decorrentes desse processo resultem em aprendizado, de modo que, a LTP atualmente é considerada o mecanismo neurobiológico da memória (Lent, 2010).

Logo, a integração sináptica e o padrão resultante do disparo do PA depende da distribuição espacial dos vários canais com diferentes propriedades eletrofisiológicas (Lai e Jan, 2006).

### **1.2.3 Sinapse tripartida**

Até bem pouco tempo atrás se acreditava que a rede de comunicação neural era exclusivamente neuronal, mas evidências recentes envolvem as células gliais nesse aspecto funcional.

Os astrócitos vêm ganhando cada vez mais importância, uma vez que as pesquisas demonstram que, embora não produzam potenciais de ação, eles podem ser excitados, ainda que não eletricamente. Contrariamente à crença de longa data que o processamento de informações no cérebro é exclusivamente uma tarefa dos neurônios, a pesquisa nos últimos anos demonstrou que os astrócitos ouvem a conversa neuronal, respondem a ela e falam de volta, modulando assim suas funções. Assim, o papel dos astrócitos no SNC foi redefinido, e é bem aceito que eles podem se comunicar, de forma bidirecional com os neurônios e outros

astrócitos pela liberação de transmissores (que incluem glutamato e trifosfato de adenosina (ATP), referido como gliotransmissores). O acoplamento entre astrócitos e neurônios proporciona uma via de comunicação química entre as células de modo que os astrócitos atuam como o terceiro elemento nas sinapses, daí o nome de sinapse tripartida.

Quando ocorre um PA em um neurônio pré-sináptico glutamatérgico, o glutamato é libertado para a fenda sináptica. Alguns neurotransmissores liberados se ligam a receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) no astrócito. Os receptores de glutamato metabotrópicos são um subtipo de receptores de glutamato, que são acoplados à proteína G e regulam uma variedade de vias de sinalização intracelulares. O grupo-I é um subtipo de receptores de glutamato metabotrópicos que se encontra acoplado à hidrólise de fosfatidilinositol. Um tipo particular de fosfatidilinositol, o inositol trifosfato (IP3), atua como um segundo mensageiro e é um jogador-chave na liberação e regulação da sinalização de cálcio intracelular. Após a ligação do glutamato, IP3 é libertado para o espaço intracelular do astrócito sináptico. O IP3 por sua vez, liga-se ao receptor de IP3 no retículo endoplasmático (RE) e o  $\text{Ca}^{++}$  é libertado para o citosol. O aumento de  $\text{Ca}^{++}$  citosólico, em seguida, faz com que ocorra a liberação do gliotransmissor na fenda sináptica. Portanto, os astrócitos podem modular a transmissão sináptica entre o neurônio pré e pós sináptico baseado na atividade anterior da sinapse e no tipo de neurotransmissor liberado. A Figura 1.5 apresenta uma sinapse tripartida.

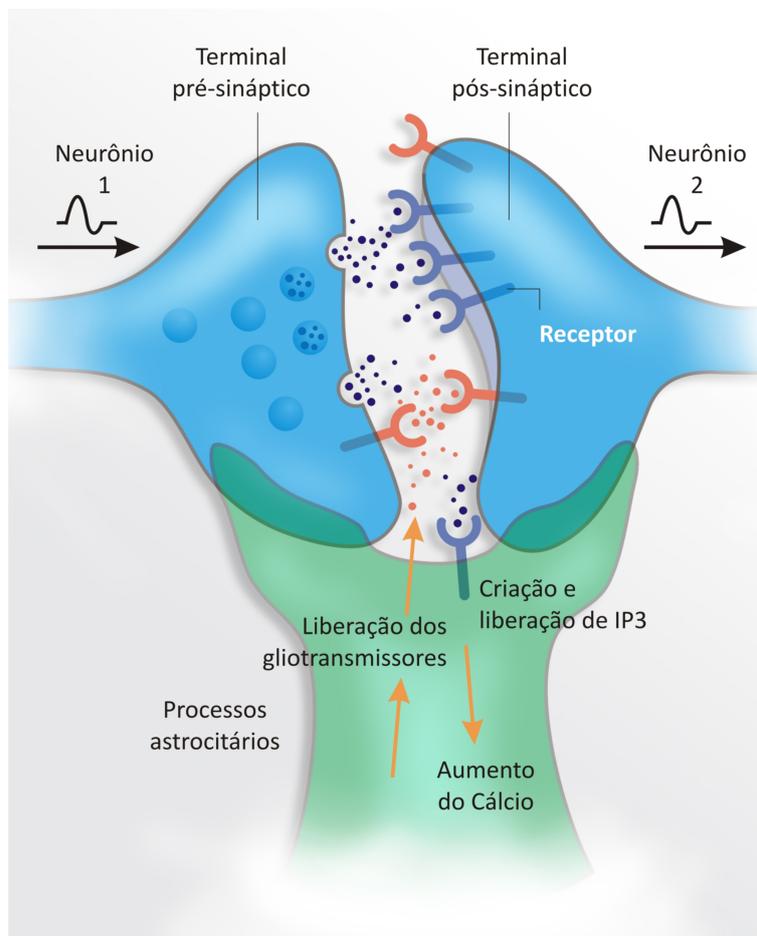


Figura 1.5: Sinapse tripartida: o neurônio 1 libera os neurotransmissores na fenda sináptica. Os neurotransmissores se ligam tanto a receptores no neurônio 2, quanto a receptores no astrócito. O astrócito, por sua vez, libera gliotransmissores na fenda sináptica.

A presença dos astrócitos nas sinapse sugere um papel para estas células na plasticidade da rede. De fato, achados de que as mesmas vias de sinalização podem ser ativadas por receptores de drogas de abuso presente nos astrócitos, sugerem um papel para estas células no processo de dependência (Vijayaraghavan, 2009).

### Comentários finais

Esse capítulo tratou dos aspectos fisiológicos do SNC que são de interesse na construção do modelo desenvolvido nesse trabalho. Os tópicos aqui desenvolvidos introduzem os conceitos que serão necessários ao longo do texto. O capítulo apre-

sentou uma visão geral sobre a finalidade, estrutura e funcionamento de regiões e elementos celulares presentes no SN, além de introduzir os principais conceitos para o funcionamento de um circuito neural. Finalmente, foram tratadas as ideias fundamentais para a sinapse tripartida, um conceito que vem sendo cada vez mais considerado entre os neurocientistas, e que é utilizado no presente modelo.

# Capítulo 2

## Caracterização dos aspectos comportamentais envolvidos na modelagem

Este capítulo visa estabelecer uma breve base teórica dos aspectos emocionais e cognitivos que abrangem os circuitos estudados. Na primeira seção, apresenta-se o circuito da recompensa e define-se o transtorno de dependência química. Algumas definições úteis de termos chaves usados por profissionais da área teórica também são apresentadas. A segunda seção expõe aspectos gerais da nicotina, apresenta sua relação com o foco de atenção e caracteriza o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

### 2.1 O processo motivacional

Segundo Di Chiara (Di Chiara, 1995), motivação é o processo pelo qual o organismo desempenha determinado comportamento com o objetivo de controlar o ambiente no qual está inserido, de acordo com suas necessidades. Nesse processo, está envolvido o aprendizado da relação entre o estímulo biologicamente significativo e, por outro lado, estímulos neutros que predizem sua ocorrência. Desta forma, o organismo aproxima-se e contacta estímulos alvos úteis, evita estímulos nocivos e ignora aqueles que são indiferentes.

Os animais se tornam aptos para a mudança, seja ela interna ou externa,

por um comportamento motivado. Acredita-se que o estado motivacional de um organismo seja controlado, de modo importante, por processos reguladores homeostáticos básicos essenciais para a sobrevivência como a alimentação, a respiração, o sexo, a regulação da temperatura e a autoproteção. As alterações desses estados de motivação são, portanto, produzidos por modificações da condição interna do animal em relação a um determinado ponto de ajuste dos processos de regulação (Kandel et al., 2000).

A descoberta de Olds e Milner (Olds e Milner, 1954) de que os ratos aprendem a trabalhar para a estimulação elétrica direta do cérebro iniciou a pesquisa para o circuito anatômico através do qual, os prazeres normais da vida estabelecem hábitos que vêm a dominar o comportamento dos animais superiores. Esse circuito é denominado *circuito da recompensa*. O mecanismo da recompensa, provoca e reforça determinado comportamento, de modo que as necessidades biológicas e cognitivas definem a natureza da recompensa, e a disponibilidade da recompensa determina parâmetros básicos da condição de vida do organismo (Schultz, 1998).

Por outro lado, o reforço é um processo pelo qual estímulos aumentam a probabilidade de respostas. As substâncias psicoativas atuam no sistema de recompensa cerebral, potencializando os efeitos de reforço da estimulação elétrica. Ou seja, elas aumentam o prazer produzido por um determinado nível de estimulação cerebral.

Substâncias psicoativas são consideradas um caso especial de comportamento operante sustentado por reforço positivo. O reforço positivo deriva da habilidade da droga provocar alterações na atividade e vias específicas de neurotransmissores utilizados por reforços naturais como comida, água, sexo, dentre outros (Di Chiara e North, 1992). No contexto das substâncias psicoativas, muitos fatores de reforço contribuem para seu uso compulsivo durante o curso da dependência. A droga pode aumentar diretamente a probabilidade de ser auto-administrada através do reforço positivo (apresentação do estímulo ou evento, seguidos de uma resposta, com o aumento da frequência dessa resposta) ou negativo (frequência da resposta

aumenta com a remoção do estímulo após a resposta). O reforço positivo está relacionado com o efeito hedônico do uso da droga, enquanto que o reforço negativo acontece, por exemplo, no aumento do consumo da droga, na tentativa de diminuir os efeitos da síndrome de retirada (Di Chiara, 1995; Rang et al., 2001).

### 2.1.1 Substância de abuso

Fazer uso abusivo de uma substância é empregá-la em um padrão que viola as normas sociais ou legais (drogas ilícitas) adotadas pela sociedade em que o indivíduo vive. O uso abusivo de substâncias psicoativas representa um importante problema de saúde pública. No relatório de 2002 elaborado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a saúde no mundo (Who, 2002), verificou-se que 8,9% da carga global das doenças resultam do consumo de substâncias psicoativas. O tabaco, o álcool e as substâncias ilícitas representavam respectivamente 4,1%, 4% e 0,8% desta carga. Das dezoito incapacitações estudadas em quatorze países, o *uso nocivo de substâncias* estava em primeiro ou nos primeiros lugares em termos de desaprovação ou preconceito social na maioria das sociedades estudadas.

O uso abusivo de substâncias pode levar à dependência, caracterizada pela dificuldade de autocontrole da administração e, frequentemente, tolerância e aparecimento de sintomas de abstinência quando se tenta interromper o uso. Pode ocorrer em diversos graus. Em casos mais intensos, é comum o uso do termo *adição* que é equivalente ao termo *vício*.

A adição se caracteriza pela vontade incontrolável de consumir a droga, procura compulsiva pela mesma, certeza de sua obtenção e grande tendência à recidiva. É, portanto, uma alteração comportamental. O desenvolvimento de dependência fisiológica, embora em geral associada, não é condição essencial.

O desejo compulsivo de consumir a substância psicoativa caracteriza a *dependência psicológica*. Com o uso contínuo de algumas substâncias pode ocorrer o desenvolvimento de um estado no qual o organismo só funciona bem mediante o consumo da mesma, esse estado é denominado *dependência fisiológica*. Esta será

caracterizada pelo aparecimento de um conjunto de sinais e sintomas, a *síndrome de abstinência*, quando ocorre a interrupção abrupta do uso. As síndromes de abstinência são extremamente variáveis, tanto no que diz respeito à intensidade, quanto às manifestações. Essas últimas são associadas aos efeitos farmacológicos da substância, e em geral envolvem efeitos opostos àqueles produzidos pelo composto.

Um fenômeno em geral associado ao desenvolvimento da dependência fisiológica é o da tolerância, caracterizada pela necessidade de aumento da dose para se obter o mesmo efeito, e que aparece com o uso repetido de determinada substância. A tolerância pode ocorrer por mecanismos farmacocinéticos, farmacodinâmicos ou comportamentais.

A classificação atual das dependências, segundo a quarta edição do *Manual Estatístico e Diagnóstico da Associação Norte-Americana de Psiquiatria* (DSM-IV), pode ser vista na Tabela 2.1.

#### **Classificação das dependências**

Dependência/uso abusivo de opióides

Dependência/uso abusivo de sedativos, hipnóticos e ansiolíticos

Dependência/uso abusivo de álcool

Dependência/uso abusivo de anfetaminas ou simpaticomiméticos análogos

Dependência/uso abusivo de cocaína

Dependência/uso abusivo de nicotina

Dependência/uso abusivo de maconha

Dependência/uso abusivo de alucinógenos

Dependência/uso abusivo de inalantes

Dependência/uso abusivo de fenilciclidina e arilciclo-hexaminas

Dependência/uso abusivo de substâncias mistas

Dependência/uso abusivo de substância psicoativa não especificada

---

Tabela 2.1: Classificação das dependências segundo o DSM-IV.

### 2.1.2 Mecanismos farmacológicos do abuso e dependência

O desenvolvimento da dependência é parte de um processo de aprendizagem resultante da satisfação ou reforço desencadeados pelo uso de uma substância psicoativa. Contudo, os efeitos de satisfação não são os únicos a justificarem a razão pela qual certas substâncias psicoativas podem conduzir aos comportamentos associados à dependência.

Os sintomas de abstinência podem contribuir para o consumo e a dependência, mas por si só, também não explicam o desenvolvimento e a manutenção de tal dependência (especialmente depois de longos períodos de abstinência). Sem contar os indivíduos que persistem consumindo tais substâncias, mesmo após a vivência de muitos prejuízos pessoais.

O processo pelo qual o comportamento de consumo de substâncias em determinados indivíduos evolui para padrões de comportamento compulsivo de busca e consumo e que provoca a incapacidade de parar com tal consumo mesmo às custas de muitos prejuízos, indica um padrão conseqüente de uma ação combinada e complexa de fatores psicológicos, neurobiológicos e sociais.

A dependência é o resultado de uma complexa interação dos efeitos fisiológicos das substâncias em zonas cerebrais associadas à motivação e às emoções, em combinação com o aprendizado das relações entre as substâncias e o comportamento. Além disso, a dependência apresenta características de uma patologia crônica, ou seja, critérios diagnósticos bem estabelecidos, influências genéticas, responsabilidade individual, alterações fisiopatológicas, necessidade de tratamento crônico, baixa adesão ao tratamento e elevada taxa de recidiva.

Nem todos os compostos psicoativos estão envolvidos no desenvolvimento desse quadro complexo. Substâncias de abuso que produzem dependência causam, pelo menos, um de três efeitos farmacológicos: levam a sensações de euforia, aliviam a disforia ou alteram a percepção. Aquelas que alteram a percepção o fazem por mecanismos complexos e ainda pouco conhecidos. Muitas das substâncias de abuso, no entanto, provocam sensações de euforia e bem-estar. Seus mecanismos envolvem

interações entre estruturas corticais e sub-corticais, e projeções oriundas do tronco encefálico.

O NAcc, tem papel fundamental nos circuitos responsáveis por comportamentos guiados por objetivos. Projeções dopaminérgicas para o NAcc, oriundas de neurônios localizados na ATV, modulam de maneira importante esta estrutura. Em experimentos feitos com animais, os neurônios dopaminérgicos são ativados por reforçadores naturais e são importantes para possibilitarem ao animal antecipar a probabilidade de uma recompensa quando ele é colocado na presença de estímulos que prevêm sua ocorrência. Desta forma, essa via dopaminérgica atua como o substrato fundamental de um sistema de incentivo que produz saliência comportamental para estímulos reforçadores relevantes. Em situações normais, esse circuito auxilia na consolidação de aprendizado estímulo resposta, permitindo ao indivíduo adquirir o hábito de procurar estímulos reforçadores essenciais para a sobrevivência.

## **2.2 A nicotina**

A construção do RAC tem a finalidade de observar a ação da nicotina no foco de atenção, validando resultados que já vem sendo observados por estudos teóricos. Desta forma, nessa seção apresenta-se as descobertas feitas pela comunidade experimental, que envolve a relação entre nicotina e atenção.

### **2.2.1 Breve nota histórica**

O *tabaco* é uma planta originária da família das solanáceas, cujo nome científico é *nicotiana tabacum*. A planta contém uma substância chamada *nicotina*, um estimulante do SNC. Seu uso data de 1.000 a.C pelas sociedades indígenas da América Central, em rituais mágicos religiosos.

A planta chegou ao Brasil por meio de migrações de tribos tupi-guaranis e foi introduzido na Europa após os descobrimentos luso-espanhóis. As primeiras publicações científicas sobre o tabaco começaram a aparecer a partir do século

XVI quando Jean Nicot (1530 - 1600), então embaixador da França em Portugal, estudou e atribuiu propriedades medicinais à planta. Nicot foi o principal difusor do tabaco na Europa. O nome nicotina, por sua vez, deriva de Nicot. Portanto, o uso da nicotina durante o século XVII foi médico em sua maior parte. Porém, é também nesse período que são descritos os primeiros relatos de complicações clínicas, em trabalhos ingleses e chineses. Já as primeiras publicações europeias relacionando o tabaco ao câncer de lábio, boca e mucosa nasal datam do século XVIII (Haustein e Groneberg, 2010).

A fórmula química bruta da nicotina,  $CH_{10}H_{14}N_2$ , foi determinada em 1840 e sintetizada pela primeira vez em 1890.

Cultuado durante os séculos XVIII e XIX e rechaçado a partir do século XX, o tabaco é considerado atualmente um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Quase um terço dos adultos em todo o mundo são fumantes, e a maioria iniciou o hábito enquanto adolescentes. Segundo o relatório de saúde no mundo divulgado pela OMS (Who, 2002), cerca da metade dos indivíduos que fumam até a idade adulta morrerão de doenças relacionadas ao tabagismo.

Os efeitos trágicos na saúde devido ao uso do tabaco destacam a importância de se investigar os mecanismos desse fenômeno comportamental complexo.

### **2.2.2 Nicotina e foco de atenção**

A nicotina é mais conhecida como o principal produto químico psicoativo do tabaco. Como tal, ela é um componente importante do fumo do tabaco. No entanto, a nicotina, tal como outras substâncias, tem um espectro de efeitos. Além da sua responsabilidade no vício, a nicotina é semelhante à morfina, que tem efeitos que podem ser terapêuticamente úteis. Estudos clínicos em humanos e em animais apoiam o papel dos sistemas nicotínicos cerebrais na aprendizagem, memória e cognição.

Experimentos clínicos usando adesivos de nicotina têm demonstrado que o uso de nicotina pode melhorar o desempenho cognitivo em uma variedade de gru-

pos, inclusive adultos não fumantes normais. A melhoria é vista em termos de melhora do desempenho de uma série de tarefas cognitivas. Em particular, aumenta a atenção e, em menor extensão, a memória de trabalho (Sherwood, 1993; Stolerman et al., 1995; Levin e Simon, 1998). Uma vez que a nicotina melhora a concentração, isso pode contribuir para a manutenção do ato de fumar (Russell et al., 1974).

Em estudos experimentais, utilizando modelos animais, a melhoria de aspectos cognitivos têm sido demonstrada com o uso agudo de nicotina. Esses estudos mostraram que a melhora induzida por nicotina não diminui com a administração crônica e persiste após a retirada (Rezvani e Levin, 2001).

Assim, os sistemas nicotínicos no cérebro parecem desempenhar um papel importante na base neural de memória e atenção. No entanto, a base neural dos efeitos da nicotina no aumento de atenção e memória, ainda não foi completamente elucidada.

### **2.2.3 Nicotina e comorbidades psiquiátricas**

Devido ao seu alto valor terapêutico em estados de patologias crônicas, caracterizadas por disfunção atencional, a relação entre a nicotina e os transtornos psiquiátricos, bem como os mecanismos neuronais subjacentes são de interesse crescente. Contudo, embora o aprimoramento da atenção induzida pela nicotina seja de potencial valor terapêutico, o estudo da extensão desta relação tem também grande importância na prática clínica devido à alta prevalência do consumo do tabaco pela população em geral e, sobretudo, à descrição da prevalência do tabagismo, sensivelmente maior, entre os pacientes psiquiátricos do que no restante da população (Glassman et al., 1993; Tanskanen et al., 1997).

Pesquisas reportam a prevalência de tabagismo em 50% dos pacientes psiquiátricos e, enquanto na população em geral 50% dos fumantes conseguem deixar de fumar, entre os pacientes psiquiátricos, essa taxa cai para 15% (Zarin et al., 1997).

Do ponto de vista clínico, tanto o uso quanto a abstinência da nicotina, interferem nos principais sistemas de neurotransmissão envolvidos em transtornos psiquiátricos. Dentre eles, estão a depressão, síndrome do pânico, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, doença e Alzheimer e abuso de substâncias. Em particular, neste trabalho usaremos como uma aplicação do modelo desenvolvido, a influência da nicotina no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

### **Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade**

Considerado uma desordem do desenvolvimento, o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é caracterizado por um padrão persistente de desatenção e distração e/ou sintomas ligados à hiperatividade e a impulsividade, os quais afetam, entre outros aspectos, o desempenho acadêmico, os relacionamentos familiares e sociais e a vida profissional (DSM-IV). Os indivíduos com TDAH geralmente demonstram evidências desta desordem em seus primeiros anos de infância e, destes indivíduos, estimativas sugerem que 50% continuam a demonstrar sintomas clinicamente significativos na vida adulta (Wender, 1995; Rohde et al., 1999).

Para explicar o fenômeno de prejuízos na atenção no TDAH, existem duas hipóteses antagônicas, a da hiperfocalização e a da desfocalização.

Segundo a hipótese da hiperfocalização, o déficit de atenção é decorrente da dificuldade, ou incapacidade, em deslocar o foco de atenção sobre os diversos estímulos do ambiente. Neste caso, a presença de uma certa rigidez mental acarretaria a focalização da atenção em um determinado estímulo - externo ou interno - de forma que o paciente não conseguiria deslocar a percepção e distinguir os demais estímulos.

Por outro lado, a hipótese da desfocalização interpreta o sintoma de prejuízo de atenção no TDAH como consequência de um excesso de deslocamento do foco atencional. Deste modo, a atenção seria direcionada, a cada instante, a um estímulo

diferente, de forma a não se fixar em nenhum.

Do ponto de vista neuroquímico, existem evidências experimentais corroborando as duas explicações (Nieoullon, 2002). Essas hipóteses também foram validadas através de experimentos computacionais em (Madureira et al., 2010).

### **Influência da nicotina no TDAH**

Adultos com TDAH apresentam taxas mais altas de prevalência de tabagismo (aproximadamente 40%) e mais dificuldades para aderir a programas de tratamento e conseguir deixar de fumar, em comparação com a população geral de indivíduos normais (Pomerleau et al., 1995). Além disso, diversos estudos sugerem que o TDAH é um fator de risco significativo para o início precoce do tabagismo em crianças e adolescentes (Milberger et al., 1997; Riggs et al., 1999).

A alta taxa de prevalência de tabagismo entre adolescentes e adultos com TDAH está relacionada à auto-medicação com nicotina para a disfunção cognitiva (desatenção) associada ao transtorno, uma vez que tem sido demonstrado que a nicotina melhora a atenção (Levin, 1992). Diversas evidências que suportam esta hipótese incluem os relatos de pacientes com TDAH, segundo os quais, o uso agudo de nicotina melhora o desempenho da atenção (Pomerleau et al., 1995), e estudos clínicos com adesivos de nicotina (Rezvani e Levin, 2001).

Dessa forma, a experimentação de nicotina pode ter efeitos diferentes em portadores de TDAH, que podem sentir melhora cognitiva ao usarem nicotina nas primeiras vezes, o que os incentiva a usarem novamente.

A relação entre TDAH e o tabagismo é complexa. Algumas pesquisas questionam a possibilidade de associação independente entre TDAH e o tabagismo (Dierker et al., 2001), ressaltando a necessidade de aprofundamento dos estudos.

### **Comentários finais**

Este capítulo apresentou a base comportamental do circuito da recompensa que compõe o modelo proposto no presente trabalho. Com base no que foi apre-

sentado aqui, o próximo capítulo aborda a base fisiológica destes neurônios, sob o ponto de vista neuroquímico. Os conceitos aqui desenvolvidos serão aplicados mais adiante no Capítulo 5, que apresenta os resultados numéricos obtidos com o modelo, como uma aplicação e validação do RAC.

# Capítulo 3

## Substratos neurofisiológicos do RAC

Este capítulo descreve o processo neuroquímico envolvido na construção do modelo proposto nesse trabalho. Na primeira seção, tratamos sobre as referências eletrofisiológicas que guiaram a construção da rede envolvida no processo de dependência. Na segunda seção, abordamos as fontes e os critérios que nortearam a modelagem do circuito tálamo-cortical. Na terceira seção, como resultado e contribuição desta parte do trabalho, apresenta-se a arquitetura da rede acoplada, isto é, as projeções neuronais entre dois circuitos cerebrais — um associado à dependência química e outro ao foco de atenção — e a arquitetura da rede acoplada com a incorporação do astrócito (ambas acompanhadas de ilustração). Assim, ao mesmo tempo em que descreve uma base sobre a eletrofisiologia dos neurônios envolvidos no modelo, esse capítulo apresenta o processo de construção da modelagem desenvolvida neste trabalho. O produto resultante desse capítulo, isto é, a arquitetura da rede, constitui a base estrutural do modelo.

### 3.1 Circuito da recompensa

A construção do modelo RAC exigiu uma intensa e extensa pesquisa na literatura neuroanatômica, neurofisiológica, neuroquímica, psicofarmacológica, entre outras. Isto devido ao fato que embora os estudos das áreas anatômicas, fisiológicas e os mecanismos neuroquímicos que atuam no circuito da recompensa tenham feito grandes avanços, eles são descritos separadamente. O estudo de processos

que ocorrem em cada neurônio participante do circuito é, em geral, descrito de maneira independente. Assim sendo, não está descrito de forma clara na literatura neurocientífica a maneira como um processo resulta em um outro. Entretanto, ao reunir os resultados, é possível identificar um padrão que se ajuste.

Ao longo desta seção será apresentado, a partir de evidências experimentais descritas na literatura, os aspectos neurofisiológicos e neuroquímicos dos neurônios envolvidos no processo da dependência química. Obviamente, os achados aqui apresentados não esgotam todo o tema. Ao contrário, são considerados necessários e suficientes para embasar nosso objetivo principal, que é o de modelar uma rede que reflita de forma realista a influência da nicotina no foco de atenção.

Conforme descrito no Capítulo 2, atualmente está bem estabelecido que um substrato neuronal para as propriedades reforçadoras de diversas drogas de abuso encontra-se no circuito da recompensa. Associado ao prazer desencadeado por recompensas naturais, este circuito constitui a base natural para os fenômenos relacionados com a adição.

O NAcc desempenha um importante papel em comportamentos relacionados com reforços naturais (por exemplo, as diversas modalidades de condicionamento operante). Evidências experimentais sugerem que a projeção da ATV para o NAcc, está fortemente relacionada a esta função reforçadora. Por outro lado, o CPF está envolvido — entre outros mecanismos — no controle executivo do comportamento baseado na avaliação da relação entre o valor do estímulo e a consequência esperada. Desta forma, embora várias zonas cerebrais participem do circuito da recompensa, o NAcc e a ATV constituem principalmente a zona de reforço e adição, na qual o CPF tem função excitatória.

A dependência de substâncias envolve a convergência de muitas ações no SNC, entretanto, as alterações na quantidade de dopamina no circuito da recompensa tem mostrado ser uma importante propriedade aditiva das substâncias de abuso. De fato, a dopamina é um neurotransmissor que tem um papel crucial no controle motivacional. As principais fontes de dopamina no córtex cerebral e na

maioria das regiões subcorticais são provenientes dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo ventral, localizados na parte compacta da substância negra (SNc) e na ATV (Björklund e Dunnett, 2007; Bromberg-Martin et al., 2010).

Os neurônios dopaminérgicos da ATV e SNc transmitem e liberam dopamina de dois modos principais, o *tônico* e o *fásico* (Grace, 1991; Grace et al., 2007). O modo tônico consiste em disparos isolados regulares de modo que a informação seja enviada a um nível constante. Isso é necessário para manter um nível de dopamina basal em suas estruturas alvos, o que é vital para permitir o funcionamento normal dos circuitos neurais. Enquanto que no modo fásico, os neurônios dopaminérgicos aumentam ou diminuem a taxa de disparo de modo sucessivo, usualmente conhecido como “disparo em rajadas”. Esse modo de disparo, resulta em um aumento significativo na concentração de dopamina nas regiões alvo. Os neurônios dopaminérgicos da ATV são ativados fasicamente por muitos tipos de recompensas e estímulos sensoriais relacionados com a recompensa (Schultz, 1998, 2007).

Neste contexto, todas as substâncias de abuso atuam, direta ou indiretamente, facilitando os efeitos reforçadores da liberação de dopamina no NAcc, que produz um estado euforizante e prazeroso, constituindo um dos principais componentes do processo de dependência. A nicotina, em particular, estimula esse sistema indiretamente.

Em termos de mecanismo de ação psicofarmacológica, a nicotina age, diretamente, sobre os *receptores colinérgicos nicotínicos* (nAChR) no circuito da recompensa. Esses receptores são conhecidos como moduladores da transmissão glutamatérgica excitatória em diversas regiões do cérebro. Entretanto, o impacto fisiológico e farmacológico da ativação do nAChR é completamente dependente de sua localização (Mansvelder e McGehee, 2000). Além disso, embora exista uma quantidade expressiva desse receptor em todo o cérebro, são os nAChR encontrados na ATV que estão criticamente relacionados aos efeitos da recompensa de nicotina (Nissel et al., 1994; Schilström et al., 1997).

As importantes propriedades funcionais destes receptores contribuem para

seus efeitos fisiológicos. Estas incluem a ativação, dessensibilização e a sobre-regulação, resultantes da exposição à nicotina. A sobre-regulação é um fenômeno bastante complexo, que aumenta a sensibilidade do receptor e os níveis de ligação após uma pré-exposição à nicotina por apenas algumas horas. Cada um desses fenômenos tem uma parcela de contribuição para o reforço comportamental por nicotina, contudo a importância relativa de cada um ainda não é conhecida (Dani e Heinemann, 1996). Em particular, o fenômeno de sobre-regulação não será levado em conta neste trabalho.

### 3.1.1 Receptores nicotínicos na ATV

O principal aferente excitatório à ATV são projeções descendentes de neurônios piramidais do CPF. De acordo com evidências experimentais obtidas por Mansvelder (Mansvelder e McGehee, 2000), os terminais pré-sinápticos desses neurônios, que inervam a ATV, possuem nAChRs. Assim, a transmissão excitatória na ATV é favorecida pela nicotina. Por outro lado, entradas inibitórias nessa região, são provenientes de interneurônios locais. Dessa forma, a liberação de dopamina para o NAcc — a partir de projeções da ATV — é, em última análise, devido ao balanço de entradas excitatórias e inibitórias, e atividades intrínsecas dos neurônios dopaminérgicos.

Os nAChR são canais iônicos dependentes de ligantes formados pela montagem de 5 subunidades protéicas que delimitam um poro aquoso central, permitindo o influxo de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ . As subunidades encontradas no SNC são do subtipo  $\alpha$  ou  $\beta$ . Existem 8  $\alpha$ -subunidades diferentes ( $\alpha_{2-9}$ ) e 4  $\beta$ -subunidades ( $\beta_{2-5}$ ) descritos no SNC dos vertebrados (Boulter et al., 1986; Sargent, 1993; McGehee e Role, 1995). Desta forma, ligantes seletivos podem ser usados para indicar que existem contribuições específicas das subunidades de receptores nicotínicos, apresentando diversidade considerável na sensibilidade e afinidade de cada um (McGehee e Role, 1995). Além disso, o tempo de ativação e dessensibilização dos receptores varia de acordo com o seu subtipo.

Em condições fisiológicas normais o nAChR é um receptor de acetilcolina e as consequências da nicotina como ligante nestes receptores são bem diferentes às de seu neurotransmissor original. Quando a acetilcolina liga-se ao receptor nicotínico, ocorre uma mudança conformacional entre as subunidades, formando um canal para a passagem dos íons. Com a abertura do canal ocorre o efluxo de  $K^+$  e o influxo de  $Na^+$ , iniciando o PA. Após a liberação do receptor, ocorre a dessensibilização do neurônio, e em seguida ele está pronto para uma nova ligação (Mansvelder e McGehee, 2002). A Figura 3.1 ilustra o ciclo de ativação do nAChR em condições fisiológicas normais.

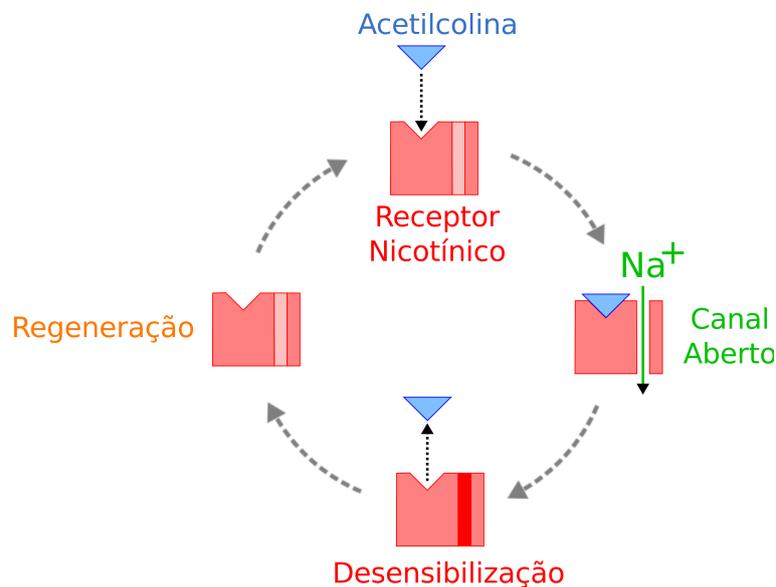


Figura 3.1: Receptores nicotínicos ativados por acetilcolina.

Por outro lado, quando a nicotina liga-se ao receptor nicotínico, continua fixada ao receptor mesmo após a dessensibilização do neurônio, o que provoca um longo tempo de inativação do mesmo. Devido a esse aumento no tempo de inativação do receptor, ocorre a síntese de mais neuroreceptores para suprir os que estão bloqueados. Este bloqueio não é permanente. Sendo, portanto, um fenômeno reversível, aumentará consideravelmente o número de receptores e conseqüentemente a necessidade de mais nicotina, levando à tolerância. A Figura 3.2 apresenta a nicotina ligando-se ao receptor nicotínico.

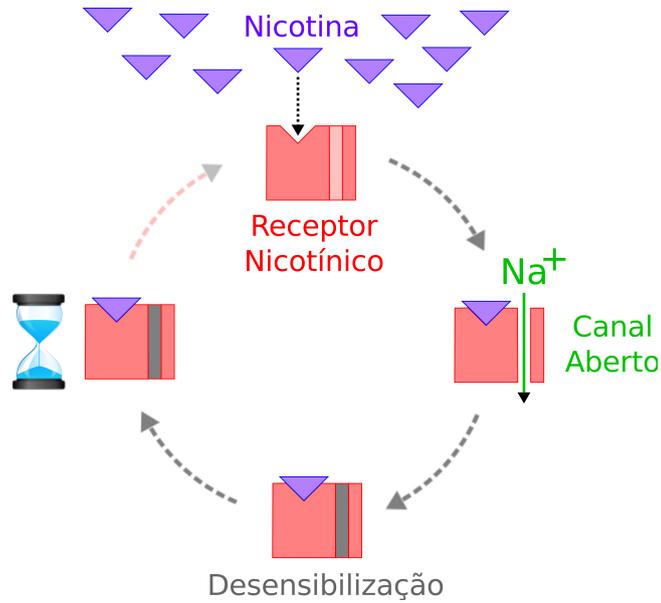


Figura 3.2: Receptores nicotínicos ativados por nicotina.

Há três subtipos principais de receptores nicotínicos reconhecidamente presentes na ATV, o  $\alpha_4$ , o  $\beta_2$  e o  $\alpha_7$ . Os receptores do tipo  $\alpha_7$  estão presentes nos terminais axônicos dos neurônios do CPF que inervam a ATV e nos neurônios dopaminérgicos desta mesma área. Ao passo que os interneurônios GABAérgicos na ATV, possuem em sua grande maioria, a subunidade  $\alpha_4\beta_2$ . Por simplicidade, adotaremos para esses receptores a notação  $\alpha_7^-$  (para o  $\alpha_4\beta_2$ ) e  $\alpha_7^+$  (para o  $\alpha_7$ ).

Vale ressaltar que após o estímulo da nicotina, enquanto os receptores  $\alpha_7^-$  se dessensibilizam rapidamente, os  $\alpha_7^+$  permanecem ativados por um longo tempo, se comparados aos primeiros.

### 3.1.2 Modulação nicotínica da transmissão glutamatérgica da ATV

Como mencionado anteriormente, a principal projeção aferente para a ATV é proveniente do CPF. Esta projeção excitatória é glutamatérgica e parece desempenhar um papel crítico em induzir uma resposta fásica nos neurônios dopaminérgicos dessa região (Grillner e Mercuri, 2002; Mansvelder e McGehee, 2000). Evidências sugerem que administração de nicotina e outras substâncias de abuso induzem esse tipo de padrão de disparo —uma vez que as projeções glutamatérgicas para a

ATV possuem receptores nicotínicos — que é necessário para o melhoramento da liberação de dopamina do NAcc (Suaud-Chagny et al., 1992; Murase et al., 1993).

Principal e mais abundante neurotransmissor excitatório do SNC dos mamíferos, o glutamato exerce um papel crucial em mecanismos subjacentes à plasticidade sináptica. Esses mecanismos fazem parte da base fisiológica de processos comportamentais como cognição e memória (Prybylowski e Wenthold, 2004).

O glutamato pode ativar os receptores de glutamato ionotrópicos e os receptores acoplados à proteína G — os mGluRs —, e a transmissão sináptica pode ser mediada através de ambos os tipos de receptores. Os receptores ionotrópicos são principalmente de três tipos: ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazol-4-propiónico (AMPA), caianato e N-metil-D-aspartato (NMDA). AMPA e cainato são permeáveis principalmente a sódio e potássio, enquanto que os receptores NMDA, além disso, são permeáveis ao cálcio. Entretanto, quando a membrana pós-sináptica está em seu potencial de repouso, os canais NMDA encontram-se bloqueados por um íon de magnésio ( $Mg^{++}$ ) que impedem a entrada de  $Ca^{++}$  para o terminal pós-sináptico. Além disso, em geral, a ativação dos receptores NMDA requer uma maior quantidade de liberação de glutamato do que os receptores AMPA e cainato (Mereu et al., 1991; Johnson e North, 1992). Em particular, receptores NMDA estão envolvidos na mediação do padrão de disparo fásico (Chergui et al., 1993, 1994), que como dito anteriormente, está associado a uma maior liberação de dopamina no NAcc quando comparado ao efluxo associado ao disparo tônico (Gonon e Buda, 1985; Gonon, 1988; Bean e Roth, 1991).

Entende-se por plasticidade sináptica a capacidade de modificação na eficiência da transmissão sináptica pela rede neural. Ou seja, de acordo com cada experiência do indivíduo, as sinapses são reforçadas, permitindo a aquisição de novas respostas do ambiente (Citri e Malenka, 2007). A LTP é um fenômeno de plasticidade sináptica que em muitos sistemas tem sido implicado como o mecanismo neurobiológico da formação da memória (Bliss e Collingridge, 1993). A ativação do receptor NMDA é crucial para a indução da LTP, como veremos a

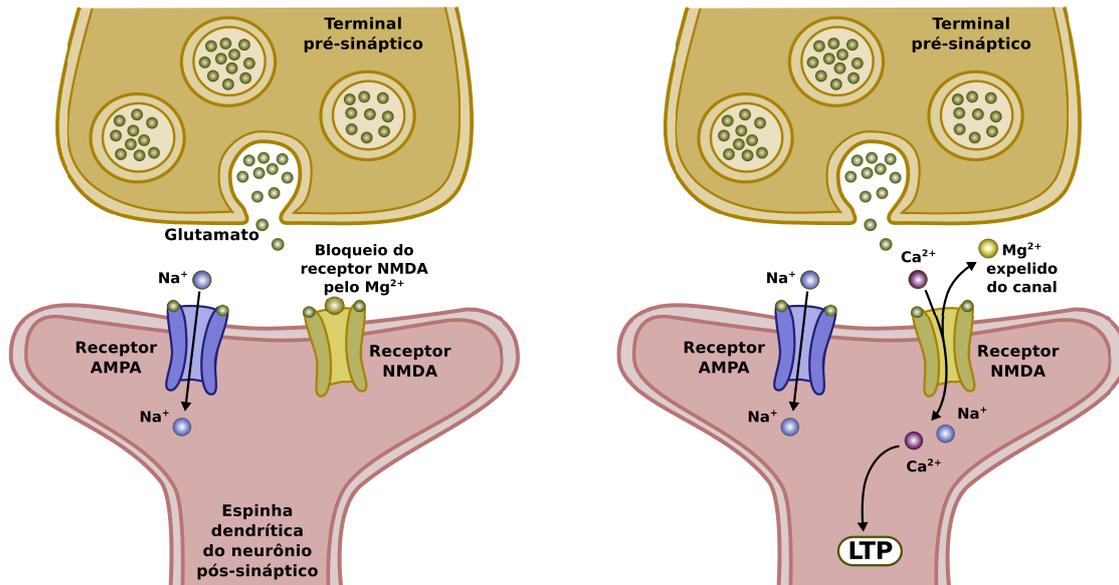
seguir.

## **LTP**

A LTP é um fenômeno típico de sinapses glutamatérgicas e envolve os receptores AMPA e NMDA. Estímulos relativamente fracos produzem frequências de PA relativamente baixas, e a quantidade de glutamato liberada na fenda abre os receptores AMPA, que deixam entrar especificamente íons de  $\text{Na}^+$  nas espinhas dendríticas, provocando um potencial excitatório pós-sináptico (PEPS) de amplitude proporcional. Nessas condições, os receptores NMDA não são ativados, porque permanecem bloqueados por íons de  $\text{Mg}^{++}$ , como mostrado na Figura 3.3.

Contudo, o bloqueio pelo  $\text{Mg}^{++}$  é revertido por níveis mais altos de despolarização da membrana pós-sináptica, obtidos quando o estímulo é mais forte, capaz de produzir um PEPS maior. O  $\text{Mg}^{++}$  é então expelido pelo canal, e o glutamato provoca a abertura dele, ocorrendo a entrada de íons de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$  para dentro da espinha dendrítica.

A ativação de receptores NMDA e o aumento de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular, acima de um determinado limiar, acionam vias de sinalização intracelular responsáveis pela indução da LTP. O resultado é o aumento da sensibilidade da membrana pós-sináptica ao glutamato, que provoca quebra na proporcionalidade anterior e PEPS maiores que o normal. A Figura 3.3 apresenta esse processo.



(a) Durante o PESP.

(b) Durante a despolarização com estímulo forte.

Figura 3.3: Na LTP, o potencial pós sináptico ativa o receptor NMDA, deslocando o  $Mg^{++}$  e possibilitando a entrada de  $Ca^{++}$ .

De acordo com experiências experimentais obtidas por Mansvelder (Mansvelder e McGehee, 2002) a nicotina pode induzir LTP entre a projeção glutamatérgica e os neurônios dopaminérgicos da ATV, uma vez que produz uma grande excitação nos terminais glutamatérgicos. Além disso, seu estudo sugere que a primeira exposição a nicotina pode deixar sua marca no cérebro por um longo tempo. Desta forma, pode-se relacionar a dependência com a formação de memória e plasticidade sináptica.

### 3.1.3 Modulação nicotínica da transmissão GABAérgica da ATV

Além das entradas excitatórias, os neurônios dopaminérgicos da ATV estão sob controle inibitório, predominantemente de projeções GABAérgicas provenientes de interneurônios locais (Steffensen et al., 1998). Quando a nicotina atinge a ATV, os nAChRs expressos pelos interneurônios neste núcleo são ativados. Estes nAChRs são principalmente do tipo  $\alpha_7^-$  — que contém subunidades  $\alpha_4\beta_2$ . Ao serem ativados, há um aumento transiente no sinal inibitório enviado aos neurônios

dopaminérgicos da ATV.

Como dito anteriormente, os nAChRs do tipo  $\alpha_7$  se dessensibilizam rapidamente. Além disso, se recuperam muito lentamente da dessensibilização. Assim, o aumento da atividade do neurônio GABA diminui e a projeção inibitória para os neurônios dopaminérgicos cessa. A dessensibilização destes receptores não só impede a ativação de nAChRs pela nicotina, mas também impede a contribuição à sinalização GABAérgica, permitindo desta forma que a LTP possa ocorrer, devido a forte excitação sofrida pelo neurônio dopaminérgico.

Vale ressaltar que embora exista uma projeção excitatória para os interneurônios GABAérgicos, eles não realizam LTP (Bonci e Malenka, 1999; Dani et al., 2001).

#### **3.1.4 Neurônio dopaminérgico da ATV**

Propriedades intrínsecas da membrana regulam a atividade dos neurônios dopaminérgicos da ATV. O disparo tônico é impulsionado por um tipo de corrente conhecida como *corrente marcapasso* ou *corrente induzida hiperpolarizada*, que induz o neurônio a disparar espontaneamente independente de estímulos externos. Esse potencial intrínseco atua semelhante à forma como o marcapasso do coração mantém atividade nesse órgão. Este estado de disparo espontâneo fornece o nível estável de dopamina extrasináptica em estruturas pós-sinápticas e, em particular, ao NAcc.

A atividade elétrica dos neurônios dopaminérgicos da ATV e a liberação de dopamina no NAcc são fortemente regulados pela ativação dos receptores de glutamato na ATV. O reforço dessa projeção glutamatérgica pelos nAChRs pré-sinápticos aumenta a liberação de glutamato e aciona assim, receptores NMDA presentes no neurônios dopaminérgicos da ATV (Mansvelder e McGehee, 2000). O influxo e posterior aumento da concentração de  $Ca^{++}$  intracelular proporcionado pela LTP aumenta a amplitude da fase de hiperpolarização do PA, o que indica ser a base para o modo de disparo em rajada (Connors et al., 1982; McCormick

et al., 1985). Assim, o conjunto interno de correntes da membrana ao interagir com entradas sinápticas aferentes contribuem para acelerar ou desacelerar a atividade de disparo das células, de acordo com a necessidade de otimizar a liberação de dopamina.

A arquitetura da rede que representa o circuito da recompensa é apresentada na Figura 3.4. A ativação do circuito se dá com a nicotina, que ativa nAChRs nos terminais axônicos dos neurônios corticais. Como consequência, glutamato é liberado na ATV. Assim sendo, os neurônios GABAérgicos e dopaminérgicos da ATV são excitados pela nicotina e glutamato, respectivamente.

Por possuírem neuroreceptores do tipo  $\alpha_7^-$ , a atividade dos neurônios GABAérgicos cessa após um curto tempo inicial, de modo que, temporariamente, eles não podem funcionar reagindo à acetilcolina ou à nicotina. Enquanto que o neurônio glutamatérgico, que possui neuroreceptores do tipo  $\alpha_7^+$  continua estimulado. Assim, os neurônios dopaminérgicos continuam recebendo estímulos excitatórios do neurônio glutamatérgico, enquanto os estímulos inibitórios provenientes dos interneurônios GABAérgicos se extinguem. Em face à essa excitação, se inicia a LTP, que por sua vez, 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 NAcc, via final da sensação de prazer conferida pela nicotina.

A partir daí, as conexões neuronais entre do circuito da recompensa e o circuito tálamo cortical é feita via SNc e o NAcc (Wise, 2002). Assim, os neurônios GABAérgicos do NAcc inibem os neurônios dopaminérgicos da SNc. Por outro lado, um aferente glutamatérgico aos neurônios da SNc surge do núcleo TPP (Grillner e Mercuri, 2002). No contexto desse modelo, esse aferente foi acrescentado para dar consistência à rede. Uma vez que as projeções do NAcc são inibitórias, o comportamento mais ou menos ativo do NAcc contribui para a inibição ou excitação da SNc, respectivamente.

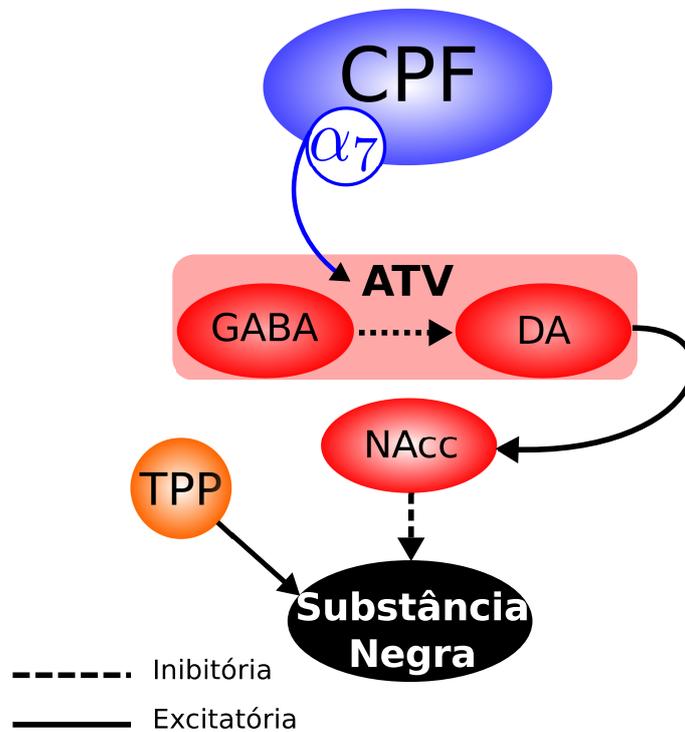


Figura 3.4: Arquitetura da rede do circuito da recompensa.

### 3.2 Circuito tálamo-cortical

O mecanismo básico subjacente que possibilita a formação do foco de atenção, envolve o circuito tálamo-cortical.

Como dito anteriormente, o CPF está envolvido em várias funções e dentre as quais está a manutenção da atenção (Posner e Petersen, 1990). Por outro lado, é responsabilidade do tálamo a filtragem dos estímulos sensoriais que serão posteriormente processados em áreas corticais, e seu funcionamento é regulado, principalmente, pelas ligações axônicas oriundas do NRT e do CPF (Carvalho, 1994; Herrero et al., 2002). Dessa forma, um substrato neuronal do deslocamento atencional encontra-se no circuito tálamo-cortical, mais especificamente em vias que englobam o CPF, o NRT e os núcleos talâmicos dos grupos posteriores (dorsal), medial e lateral.

Assim sendo, 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  $x$ . Nesse circuito, neurônios do NRT são excitados por colaterais axônios provenientes do tálamo e do córtex. Tais neurônios, então, projetam-se sobre o tálamo, inibindo a região vizinha àquela estimulada por  $x$ . Tal mecanismo gera o foco atencional.

Com origem na SNc, a via dopaminérgica mesotalâmica atinge o complexo talâmico, em particular o NRT, cujo efeito é a inibição de seus neurônios (Freeman et al., 2001). Assim, o efeito inibitório destes sobre o tálamo é minimizado, havendo uma flexibilização atencional.

O mecanismo de inibição de uma rede talâmica periférica, com conseqüente focalização numa área central, foi modelado anteriormente por Carvalho (Carvalho, 1994), contudo, não incluía a ação da dopamina. A modelagem do foco de atenção proposta por Madureira (Madureira et al., 2010), sugere que projeções dopaminérgicas oriundas da SNc modulam o deslocamento atencional, uma vez que afetam o funcionamento do circuito tálamo-cortical. Em particular, a hipodopaminergia na SNc ocasiona a dificuldade de deslocamento da atenção — hiperfocalização atencional —, enquanto que a hiperdopaminergia na SNc promove o excesso de deslocamento de atenção — desfocalização atencional. Estes resultados contribuem para uma melhor compreensão dos sintomas de desatenção tanto na doença de Parkinson como no TDAH. No que se refere a doença de Parkinson, torna-se claro como a degeneração dos neurônios dopaminérgicos da SNc relaciona-se com a dificuldade de deslocamento da atenção observada em parkinsonianos. Em se tratando do TDAH, salientam que a diversidade de tipos de desatenção nessa desordem relaciona-se com a diversidade de alterações dopaminérgicas na SNc e no CPF. Em particular, a parte atencional do presente trabalho está inspirada nesta modelagem.

Diante do exposto fica evidente, portanto, a participação de uma via dopaminérgica subcortical no controle da atenção, de modo que o processamento atencional não é responsabilidade exclusiva do córtex frontal, pois diferentes níveis dopaminérgicos nigrais correspondem a diferentes estados cortico-talâmicos.

No que se refere a atividade tálamo-cortical, esse circuito pode gerar PA em ambos os modos de disparo: o tônico e o fásico. Como descrito anteriormente, no estado tônico os neurônios respondem mais linearmente aos estímulos de entrada. Neste contexto, os neurônios talâmicos propagam informações de forma confiável, a partir de sistemas de percepção, para o CPF. Este modo de atividade é fundamental para a filtragem tálamo-cortical de estímulos perceptivos que permitem o foco de atenção (Carvalho, 1994; Madureira et al., 2010).

Por outro lado, sob o estado fásico o fluxo de informação sensorial através do tálamo é altamente não-linear. Desta forma, este modo de atividade é subjacente ao comportamento talâmico durante o sono e episódios epiléticos (Steriade et al., 1993; Steriade, 2006; Jeanmonod et al., 1996).

Uma vez que, neste trabalho, o interesse é observar a influência da nicotina no foco de atenção durante o estado de vigília, foram incorporados somente os aspectos relacionados à fase tônica do comportamento dos neurônios talâmicos. Não incluindo, portanto, as propriedades que permitem a transição do estado de vigília para o repouso.

### **3.2.1 Retropropagação inibitória e focalização da atenção**

O funcionamento em conjunto das vias excitatórias e inibitórias, que interligam os neurônios do circuito tálamo-cortical, portanto, possibilita a formação do foco de atenção. O CPF e o tálamo estão conectados por projeções excitatórias recíprocas, mediadas por glutamato. Ambas as estruturas emitem colaterais axônios, também glutamatérgicos, em direção ao NRT, que está interposto nesse caminho tálamo-cortical e cortico-talâmico. Desta maneira, o NRT parece estar posicionado para influenciar o fluxo de informação entre o tálamo e o CPF.

Projeções eferentes inibitórias do NRT projetam-se para o tálamo — mas não para o córtex — e também faz conexões com outras células do NRT, através do neurotransmissor GABA (Guillery et al., 1998). Um esquema destas projeções recíprocas entre o CPF e o tálamo — incluindo o NRT — pode ser visto na Figura

### 3.5.

O processamento cortical de um estímulo externo depende, consequentemente, da filtragem que ocorre no tálamo. A região talâmica inibida não será capaz de propagar um estímulo sobre ela projetado, ao passo que a área talâmica possuidora de maior ativação, além de obter o processamento cortical, receberá um reforço oriundo do próprio córtex — de modo a ficar ainda mais ativa que as regiões vizinhas. Um foco de atenção é gerado, então, quando há alguma vencedora na competição entre regiões talâmicas que disputam direito ao processamento cortical.

A apresentação dos estímulos  $x$  e  $y$  à rede neuronal acarreta a ativação de vias excitatórias e inibitórias presentes no circuito tálamo cortical, dando origem, então, ao mecanismo de retropropagação inibitória, o qual possibilita o foco de atenção. Assim, estímulos externos,  $x$  e  $y$ , são projetados por vias excitatórias glutamatérgicas à regiões talâmicas vizinhas,  $T_x$  e  $T_y$ , respectivamente. Uma vez estimulada,  $T_x$  ativa o NRT através de uma projeção glutamatérgica ascendente. Através de uma via ascendente, o estímulo  $x$  causa a excitação de neurônios do tálamo, no NRT e no CPF. A área cortical estimulada inicia, então, o processamento do estímulo externo que originou sua ativação. Em contrapartida, por uma via excitatória, glutamatérgica e descendente, o córtex enfatiza a ativação de  $T_x$ , enviando através do axônio colateral em direção ao NRT, uma projeção também glutamatérgica.

Devido às vias excitatórias provenientes de  $T_x$  e do CPF, o NRT é ativado e, consequentemente, através de uma projeção GABAérgica, inibe a região talâmica  $T_y$  situada na vizinhança de  $T_x$ . Portanto, o efeito final da ativação da rede tálamo-cortical pelo estímulo  $x$  consiste na excitação de uma região talâmica central,  $T_x$ , e na inibição de sua vizinhança, representada por  $T_y$ .

A estrutura da rede neuronal modelada que envolve o circuito tálamo-cortical, acrescida de uma projeção proveniente da SNc em direção ao NRT, pode ser observado na Figura 3.5.

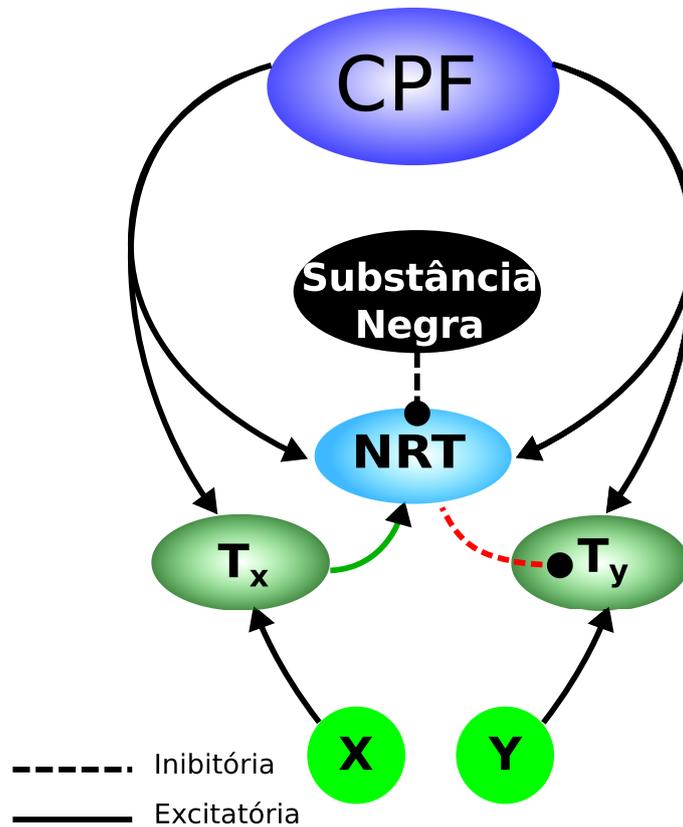


Figura 3.5: Arquitetura da rede do circuito tálamo-cortical.

### 3.2.2 Modulação dopaminérgica do NRT

Como descrito anteriormente, o processo neural básico que origina o foco de atenção não depende diretamente da ação dopaminérgica oriunda da SNc. Contudo, o caráter modulador desta projeção confere flexibilidade à inibição exercida pelo NRT e, conseqüentemente, altera a focalização atencional.

Visto que a dopamina proveniente da SNc possui efeito inibitório no NRT (Freeman et al., 2001; Florán et al., 2004), o seu aumento gera uma diminuição na ativação nos neurônios dessa região. No contexto desse modelo, isso faz com que a área talâmica  $T_y$  sofra menos ativação oriunda do NRT. De maneira inversa, a diminuição da dopamina desinibe o NRT crescendo, assim, a inibição sobre  $T_y$ .

Embora os mecanismos neuroquímicos de como a dopamina afeta a liberação de GABA pelos neurônios do NRT, ainda não estejam completamente elucidados, experimentos mostraram que receptores de dopamina  $D_4$  alteram o mecanismo que

leva ao PA quando há presença de  $\text{Ca}^{++}$  (Florán et al., 2004). A dopamina atua sobre os canais de potássio dependentes de cálcio, possivelmente, aumentando a condutância deste canal. Deste modo, de acordo com as evidências experimentais, há um aumento no influxo de  $\text{K}^+$  para o meio extracelular e, por conseguinte, o PA é dificultado. Como consequência, a liberação de GABA torna-se inibida — para mais detalhes, ver (Madureira et al., 2010).

Portanto, a quantidade de dopamina enviada pela SNc afeta, via NRT, o grau de focalização da atenção.

### 3.3 Circuito acoplado

O modelo RAC é uma aproximação do objeto modelado (isto é, o circuito da recompensa-atenção) e isto implica em assumir algumas simplificações. Uma delas diz respeito à modelagem do neurônio GABAérgico na ATV. Embora esse neurônio possua receptores nicotínicos, aqui modelamos essa influência indiretamente, através da projeção glutamatérgica que ele recebe. Optamos por simplificar a modelagem desse neurônio, uma vez que no escopo do RAC essa simplificação se faz suficiente para observar o fenômeno proposto.

Uma outra simplificação é feita no circuito tálamo-cortical. Aqui, tal como o desenvolvido em Madureira (Madureira et al., 2010), das estruturas cerebrais envolvidas no circuito tálamo-cortical, as modeladas explicitamente foram as regiões pertencentes ao complexo talâmico — uma área do tálamo dorsal,  $T_x$ , e sua vizinhança,  $T_y$  — bem como, uma região do NRT. Quanto ao CPF e os estímulos externos, foram indiretamente modelados através da criação de padrões de disparos representativos de seus respectivos comportamentos neuronais. O PPT também é modelado com esse tipo de padrão de disparo.

Além disso, o modelo inclui somente a área do NRT estimulada pela região talâmica  $T_x$  e pelo CPF. Entretanto, como  $T_y$  recebe projeções excitatórias do estímulo externo  $y$  e do córtex, minimiza-se uma possível desvantagem decorrente da ausência de inibição exercida pelo NRT sobre  $T_x$ . Vale ressaltar que a projeção



### 3.3.1 Acoplamento neurônio-glia

A ideia de que os astócitos, como os neurônios, desempenha diversos e específicos papéis no desenvolvimento e função do SNC está ganhando reconhecimento entre os neurocientistas. Em particular, que os astócitos fazem parte integrante e ativa da transmissão sináptica é um conceito bem aceito. Embora o papel fisiológico dos astrócitos na manutenção e modulação da função sináptica ainda necessita ser totalmente elucidado, uma razoável quantidade de receptores de vários neurotransmissores que podem ser liberados em uma sinapse têm sido relatados (Porter e McCarrthy, 1997). Estes incluem receptores purinérgicos, AMPA, mGluRs, receptores GABA, nAChRs, receptores muscarínicos, e receptores  $\alpha_1$  — bem como  $\beta_2$  — noradrenérgico, entre outros (Porter e McCarthy, 1995; Porter e McCarrthy, 1997; Seifert et al., 1997; Sharma e Vijayaraghavan, 2001; De Keyser et al., 2004).

Embora cada um desses tipos de receptores provavelmente tenha papéis funcionais específicos, ainda não há evidências claras da função de cada um nos astrócitos. Contudo, muitos experimentos tem relatado que diversos neurotransmissores — e em particular o glutamato — ativam receptores metabotrópicos que desencadeiam a propagação de ondas de  $\text{Ca}^{++}$  intracelulares no astrócito de modo a mediar a comunicação entre neurônios e astrócitos (Vijayaraghavan, 2009).

Ainda que escasso em detalhes nesse momento, o papel dos astrócitos nas ações das substâncias de abuso é uma área de pesquisa que vem ganhando destaque nos estudos neurocientíficos de dependência. Há evidências que os astrócitos respondem às substâncias que causam dependência, em particular a nicotina, e alterações em mecanismos astrocitários pode levar a modificações em comportamentos aditivos (Bainton et al., 2005; Narita et al., 2008; Song e Zhao, 2001). Além disso, os astrócitos exercem controle sobre propriedades fisiológicas e farmacológicas, de sobrevivência e resistência a diferentes lesões dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo. Há ainda evidências significativas demonstrando que os astrócitos desempenham papéis ativos na regulação da transmissão sináptica e plasticidade sináptica (Mena et al., 2002).

Em face ao descrito e dada a importância da plasticidade na mediação das ações das substâncias de abuso, optamos por acoplar o astrócito na rede atuando na sinapse entre o neurônio pré-sináptico glutamatérgico e o neurônio pós-sináptico dopaminérgico, no circuito da recompensa, como pode ser visto nas Figuras 3.7, 3.8 e 3.9. Desta forma, quando o glutamato é liberado na fenda sináptica, os neurotransmissores se ligam tanto a receptores no neurônio pós-sináptico quanto a receptores no astrócito.

Como consequência do estímulo glutamatérgico, ocorre a sinapse tripartida, que por sua vez leva o astrócito a liberar seus gliotransmissores. A comunicação entre a célula astrocitária e neuronal pode ocorrer de três formas: (1) em um modo feedback, onde os gliotransmissores atuam no neurônio pré-sináptico (Figura 3.7); (2) os gliotransmissores atuam no neurônio pós-sináptico (Figura 3.8); (3) os gliotransmissores atuam no neurônio pré e pós-sináptico (Figura 3.9). Neste trabalho, analisamos os três casos.

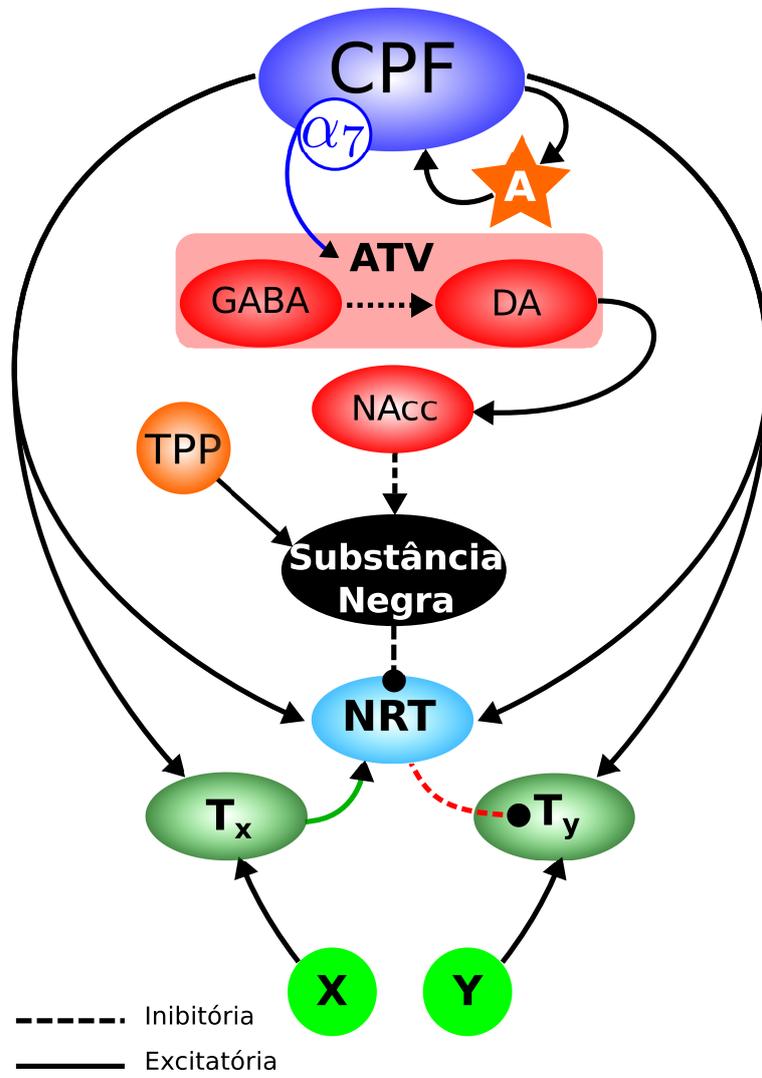


Figura 3.7: Arquitetura da rede do RAC com astrócito (caso 1).

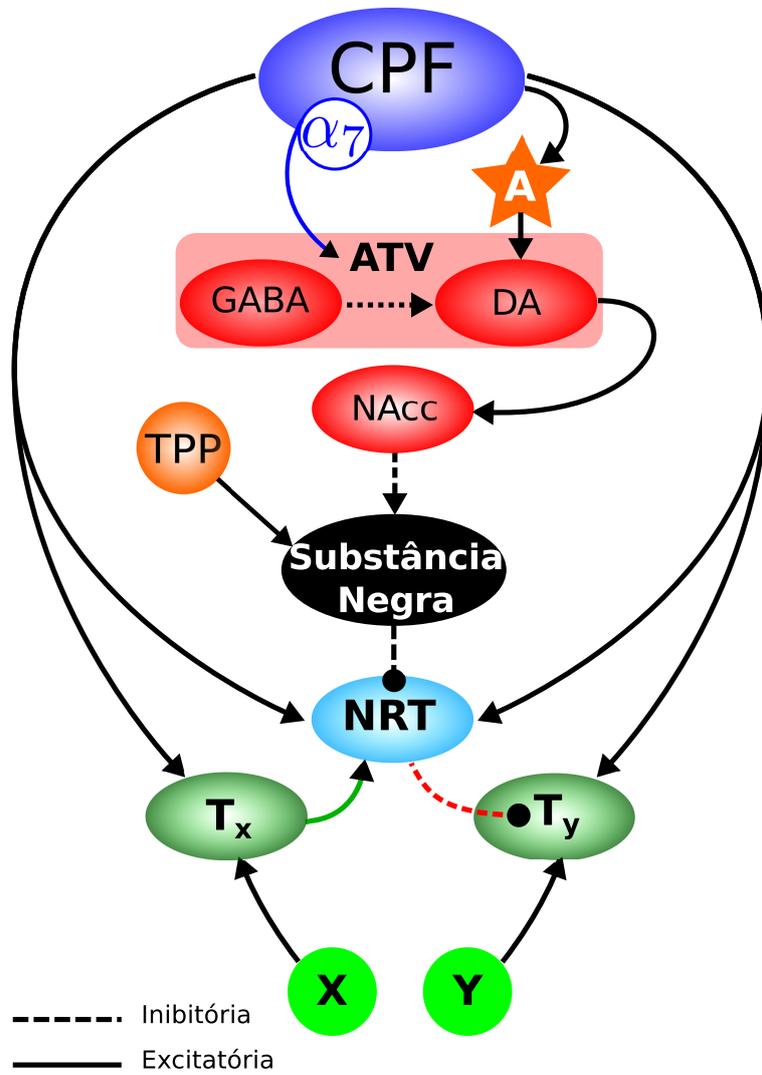


Figura 3.8: Arquitetura da rede do RAC com astrócito (caso 2).

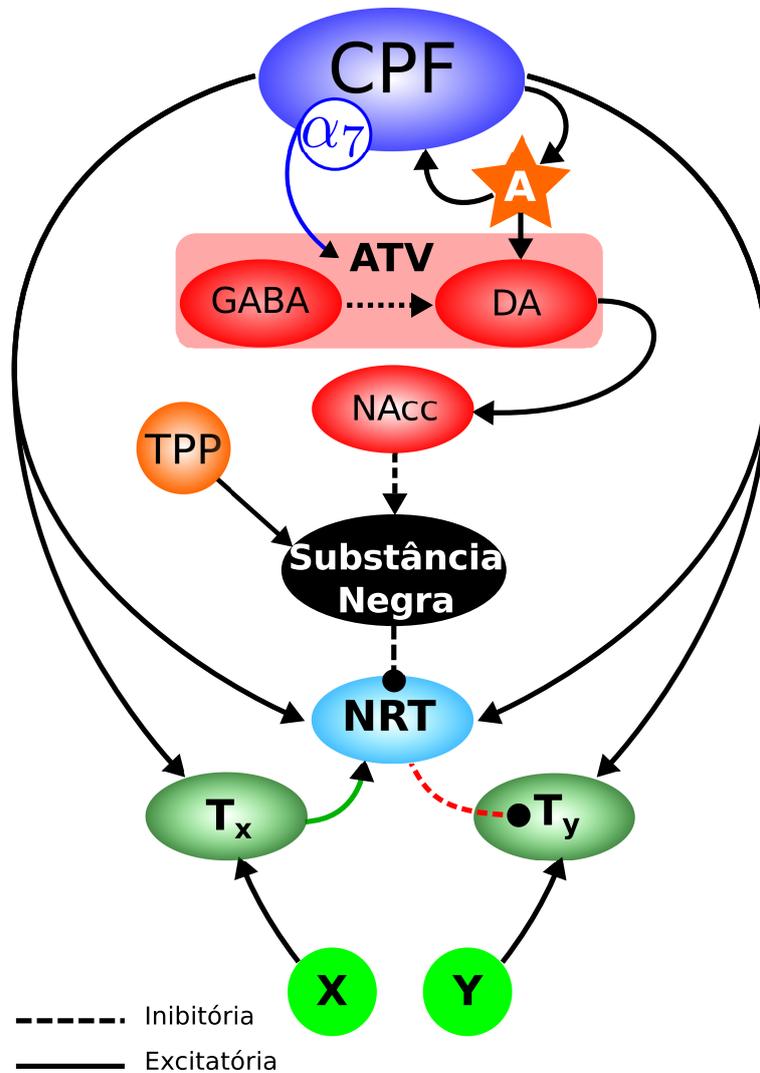


Figura 3.9: Arquitetura da rede do RAC com astrócito (caso 3).

### Comentários finais

Este capítulo apresentou a arquitetura da rede neuronal que compõe o modelo proposto nesse trabalho. A rede neuronal cuja construção foi aqui apresentada, constitui o domínio formado pelo acoplamento de dois circuitos de interesse, o circuito da recompensa e o tálamo-cortical, e sobre o qual as equações que governam a transmissão de sinais no cérebro são aplicadas. Além disso, foi apresentada a arquitetura da rede com a inserção de uma célula astrocitária. No próximo capítulo serão aplicados os conceitos aqui desenvolvidos, na modelagem matemática do RAC e do astrócito.

# Capítulo 4

## Formulação matemática

Como apresentado no Capítulo 3, a rede neuronal do modelo RAC envolve doze áreas cerebrais. Do ponto de vista matemático, entretanto, esta rede é modelada considerando cada área cerebral como um neurônio individual. Portanto, este capítulo apresenta as equações que governam o PA em cada neurônio e a transmissão de sinal no RAC. Na primeira seção se caracteriza a geometria e cinemática do modelo neuronal. Na segunda seção se apresenta as equações que governam a rede neuronal. E na terceira seção se apresenta as equações que modelam a ativação do astrócito, bem como, a equação que governa a modulação do sinal neuronal realizada por esta célula. Na última seção se apresenta a discretização numérica do problema.

### 4.1 Geometria e cinemática

Nesta seção estabelecemos as características geométricas e cinemáticas que serão usadas na construção matemática do modelo. Nosso objetivo é obter as equações que descrevem o PA em cada neurônio e a transmissão de sinal na rede.

#### Geometria do neurônio

A primeira hipótese geométrica é que o neurônio possui apenas um compartimento, isto é, os dendritos, o soma e o axônio estão condensados (MacGregor, 1987). Assim, o sistema contínuo — a rede — será dividido em segmentos (ou

compartimentos) suficientemente pequenos de forma que estes possam ser considerados como isopotenciais e espacialmente uniformes nas suas propriedades físicas. Logo, podemos desprezar a estrutura espacial da célula e tratá-la como um ponto.

### A membrana como um capacitor

Como descrito no Capítulo 1, a membrana neuronal é formada por duas camadas de lipídeos que separam os meios condutores intracelular e extracelular por uma fina camada isolante. Portanto, a membrana neuronal atua como um capacitor, ou seja, duas placas condutoras separadas por um material isolante. Assim, os fluidos intracelular e extracelular atuam como placas condutoras, enquanto a bi-camada lipídica como material isolante (Figura 4.1).

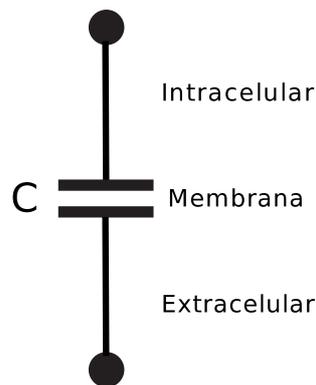


Figura 4.1: Membrana como um capacitor.

A capacitância é definida como a quantidade de carga que pode ser armazenada por unidade de tensão aplicada ao capacitor. A diferença de potencial (ddp) entre as placas do capacitor é a voltagem através da membrana,  $V_m = V_i - V_e$ , onde  $i$  é o meio intracelular e  $e$  o meio extracelular. Quando ocorre um deslocamento instantâneo de cargas ( $q$ ) para as placas do capacitor, carregando-o com uma voltagem,  $V_m$ , a carga armazenada do capacitor é dada pela capacitância,  $C$ , isto é

$$C = \frac{q}{V_m} \quad (4.1)$$

Quando a voltagem  $V_m$  muda no tempo, há uma variação na quantidade de carga,  $q$ , e uma corrente ( $I_C$ ) flui para as (ou das) placas do capacitor, carregando-o — ou descarregando-o —, isto é

$$I_C = \frac{dq}{dt}. \quad (4.2)$$

De (4.1) e (4.2), temos que

$$I_C = C \frac{dV_m}{dt}. \quad (4.3)$$

Por outro lado, cada canal iônico — seletivo a uma dada espécie iônica — atua como um resistor,  $r$ , em paralelo ao capacitor,  $C$ . Segundo a lei de Ohm, temos

$$I_{\text{ion}} = g_{\text{ion}} V_m, \quad (4.4)$$

onde  $g_{\text{ion}} = 1/r$  representa a condutância do canal.

As diferenças nas concentrações fazem com que os íons se desloquem no sentido contrário ao gradiente de concentração. Em contrapartida, a força do campo elétrico gerada pela ddp entre os meios intracelular e extracelular irá dirigir os íons no sentido oposto ao movimento de difusão. Um equilíbrio será alcançado quando o fluxo dos íons — devido à diferença de concentração — se igualar ao fluxo devido à ddp. O valor do potencial transmembrânico para um fluxo nulo (de equilíbrio para um determinado íon) é dado pela equação de Nernst-Planck,

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \left( \frac{c_e}{c_i} \right), \quad (4.5)$$

onde  $R$  é a constante dos gases (8,314/Kmol),  $T$  é a temperatura absoluta,  $z$  é a valência do íon,  $F$  é a constante de Faraday ( $9,648 \times 10^4$  C/mol) e as constantes  $c_e$  e  $c_i$  denotam as concentrações externa e interna do íon em questão, respectivamente.

Assim, a difusão é balanceada pela ddp elétrica, isto é, apenas existe corrente

líquida de uma dada espécie iônica cruzando a membrana quando o potencial da membrana,  $V_m$ , for diferente do potencial de Nernst,  $E_{ion}$ , para essa espécie. O potencial de Nernst é modelado como uma bateria em série com a resistência,  $r$ . A voltagem da bateria é o potencial de Nernst para a espécie iônica à qual o canal é seletivo. Usando a segunda lei de Kirchoff, temos que a soma da variação ôhmica devido a resistência com a variação devido a bateria deve ser igual ao potencial da membrana. Logo, a equação (4.4) pode ser escrita como

$$I_{ion} = g_{ion}(V_m - E_{ion}). \quad (4.6)$$

A condutância total da membrana é a soma em paralelo das condutâncias de cada canal iônico. Essa condutância está associada ao número de canais abertos, à concentração de íons disponíveis para passarem por eles, e à mobilidade desses íons. Dessa forma, a membrana neuronal pode ser modelada por um resistor não-linear acoplado em paralelo a um capacitor (ver Figura 4.2).

No caso de uma célula isolada, como não existe acúmulo de carga nos lados da membrana, a soma das correntes capacitiva e iônica deve ser igual a zero. Isto é modelado pela *equação da membrana*, dada por

$$I_m = I_C + I_{ion} = C \frac{dV_m}{dt} + g_{ion}(V_m - E_{ion}) = 0. \quad (4.7)$$

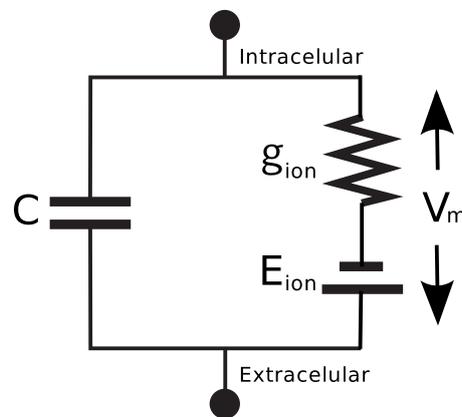


Figura 4.2: Circuito elétrico para a membrana neuronal.

## 4.2 Equações do modelo

Nessa seção, se apresenta o conjunto de equações diferenciais ordinárias que descrevem a interação entre os agentes responsáveis pelo funcionamento da rede neuronal.

### 4.2.1 Dinâmica iônica e equações da membrana

Aqui, aplicamos as hipóteses geométricas e cinemáticas apresentadas na Seção 4.1 de modo a obter as equações do modelo. Estas representam os princípios físicos, onde a membrana atua como um capacitor em paralelo a uma série de condutâncias que representam os canais iônicos e ligações sinápticas. Assumimos que a gênese do PA é devido à corrente de  $\text{Na}^{++}$ , que despolariza a célula, e à corrente de  $\text{K}^+$ , que restaura o potencial da membrana celular. Ambas são do tipo voltagem-dependente, isto é, são modeladas por condutâncias ativas que dependem de um limiar atingido pela voltagem. Além disso, consideramos a corrente de vazamento, que engloba os canais não modelados. Esta última corrente foi observada experimentalmente por Hodgkin e Huxley que estabeleceram uma corrente adicional, além das de  $\text{Na}^{++}$  e de  $\text{K}^+$ , cuja condutância não depende da voltagem.

Todos os neurônios da rede possuem as mesmas propriedades para o PA. Contudo, cada neurônio recebe projeções sinápticas provenientes de neurônios diferentes na rede. Além disso, existem propriedades particulares a cada neurônio (por exemplo, o neurônio que recebe a nicotina). As dinâmicas da corrente sináptica e correntes específicas a cada neurônio, são descritas adiante.

Vale ressaltar que, como dito no Capítulo 3, dos doze neurônios pertencentes à rede, quatro são representados a partir de padrões de disparo que representam sua atividade — o PPT, o neurônio cortical pertencente ao circuito tálamo-cortical e os estímulos externos.

## Neurônio cortical (circuito da recompensa)

Considere uma membrana neuronal com capacitância  $C_1 \in \mathbb{R}$ . A equação (4.8) descreve o comportamento da voltagem da membrana correspondente ao neurônio glutamatérgico do CPF em  $t \in (0, T]$ ,

$$\begin{cases} C_1 \frac{dV_1}{dt} = I_{\text{ion}} + \alpha_7^+, & t \in (0, T] \\ V_1(0) = V_1^0 \end{cases} \quad (4.8)$$

onde  $V_1^0 \in \mathbb{R}$  e a função  $\alpha_7^+ : (0, T] \rightarrow \mathbb{R}$  representa a quantidade de receptores  $\alpha_7$  ativados pela nicotina.

O termo,  $I_{\text{ion}}$ , é dado pelo somatório das correntes iônicas existentes no modelo, como dado na equação (4.9). Onde os parâmetros  $E_K, E_L \in \mathbb{R}$  são os potenciais de equilíbrio para as correntes de  $K^+$  e de escoamento, respectivamente. A variável de estado  $g_K$  e o parâmetro  $g_L \in \mathbb{R}$ , representam as condutâncias correspondentes a essas mesmas correntes.

$$I_{\text{ion}} = g_K(V - E_K) + g_L(V - E_L) \quad (4.9)$$

A condutância iônica voltagem-dependente,  $g_K$ , da corrente restauradora de  $K^+$  é descrita pela Equação (4.10). Note que após a ocorrência de um PA,  $g_K$  cresce segundo uma taxa,  $\beta_K \in \mathbb{R}$ ,

$$\begin{cases} \frac{dg_K}{dt} = \frac{\beta_K \Theta(V) - g_K}{\tau_K}, & t \in (0, T] \\ g_K(0) = g_K^0 \end{cases} \quad (4.10)$$

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

A estratégia adotada para a modelagem do PA é uma dinâmica do tipo *State-Variable Point Model for Repetitive Firing in Neuron* (PTNRN10). Optamos por este tipo de modelo por possuírem relativamente poucos parâmetros que necessitam ser calibrados e, conseqüentemente, são mais adequados para simulações de redes. Neste tipo de abordagem, a cada instante de tempo é verificado se a voltagem da

membrana atingiu um determinado limiar, representado por  $\theta_{\text{Na}} \in \mathbb{R}$ , e em caso afirmativo ocorre do PA (para mais detalhes ver (MacGregor, 1987)).

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

$$\Theta(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x \geq \theta \\ 0, & \text{se } x < \theta. \end{cases} \quad (4.11)$$

onde  $\theta \in \mathbb{R}$ . Como o mecanismo responsável para o PA é a abertura do canal de  $\text{Na}^{++}$ , esta corrente é ativada pela ação da função de Heaviside (4.11) sobre  $V$ , para  $\theta = \theta_{\text{Na}} \in \mathbb{R}$ .

A variação do número de receptores do tipo  $\alpha_7^+$  ativados é dada pela solução da equação

$$\begin{cases} \frac{d\alpha_7^+}{dt} = k_1\alpha_7^-n_{\text{ic}} - k_2\alpha_7^+, & t \in (0, T] \\ \alpha_7^+(0) = \alpha_7^{+,0} \end{cases} \quad (4.12)$$

onde  $\alpha_7^{+,0}, k_1$  e  $k_2 \in \mathbb{R}$ . A constante  $\alpha_7^- \in \mathbb{R}$  representa a quantidade de neurotransmissores do tipo não  $\alpha_7$  ativados. A concentração de nicotina,  $n_{\text{ic}}$ , decresce exponencialmente segundo uma taxa  $M \in \mathbb{R}$ . Logo,  $n_{\text{ic}} : (0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ , é a solução da seguinte equação diferencial

$$\begin{cases} \frac{dn_{\text{ic}}}{dt} = -Mn_{\text{ic}}, & t \in (0, T] \\ n_{\text{ic}}(0) = n_{\text{ic}}^0 \end{cases} \quad (4.13)$$

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

### Neurônio GABAérgico da ATV

O neurônio GABAérgico da ATV incorpora as propriedades do neurônio descrito anteriormente. Contudo, recebe a projeção sináptica glutamatérgica proveniente do neurônio glutamatérgico do CPF e não possui receptores do tipo  $\alpha_7^+$ .

Considere agora uma membrana neuronal com capacitância  $C_2 \in \mathbb{R}$ . A equação (4.14) descreve o comportamento da voltagem da membrana correspondente

ao neurônio GABAérgico do ATV,

$$\begin{cases} C_2 \frac{dV_2}{dt} = I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}, & t \in (0, T] \\ V_2(0) = V_2^0 \end{cases} \quad (4.14)$$

onde  $V_2^0 \in \mathbb{R}$  e  $I_{\text{ion}}$  é como descrita em (4.9).

O termo,  $I_{\text{sin}}$ , representa as correntes sinápticas que atuam em cada neurônio. Em particular, no neurônio GABAérgico da ATV esta corrente é proveniente da projeção glutamatérgica do CPF denotada por  $I_{\text{sin}}^c$ , isto é, na equação (4.14)  $I_{\text{sin}} = I_{\text{sin}}^c$ .

### Neurônio dopaminérgico da ATV

Como descrito no Capítulo 3, a atividade elétrica do neurônio dopaminérgico da ATV ocorre no modo tônico e fásico. O receptor NMDA é responsável pela resposta fásica desse neurônio, enquanto que a corrente marcapasso, dada por  $I_{\text{pm}}$ , mantém o nível de dopamina basal através do disparo tônico.

Seja,  $C_3 \in \mathbb{R}$ , a capacitância da membrana neuronal do neurônio dopaminérgico da ATV. A equação (4.15) representa o comportamento da voltagem deste neurônio no intervalo  $t \in (0, T]$ ,

$$\begin{cases} C_3 \frac{dV_3}{dt} = I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}} + I_{\text{pm}} + I_{\text{NMDA}} + I_c + I_{\text{ahp}}, & t \in (0, T] \\ V_3(0) = V_3^0 \end{cases} \quad (4.15)$$

com  $V_3^0 \in \mathbb{R}$  e  $I_{\text{ion}}$  como descrita em (4.9). Como este neurônio recebe projeção glutamatérgica proveniente do CPF e GABAérgica proveniente do interneurônio da ATV, a corrente sináptica é a soma destas projeções,

$$I_{\text{sin}} = I_{\text{sin}}^c - I_{\text{sin}}^{\text{gatv}}. \quad (4.16)$$

O termo da sinapse GABAérgica é negativo, uma vez que, a sinapse é inibitória. Os receptores envolvidos na sinapse glutamatérgica modelada pelo termo  $I_{\text{sin}}^c$ , são

AMPA. Como dito anteriormente, os receptores NMDA também são sensíveis ao glutamato, mas sob condições fisiológicas normais está parcialmente bloqueado por íons de magnésio. Do ponto de vista de modelagem, é necessário que a formulação matemática seja capaz de fornecer uma correta descrição da dinâmica do canal que envolve a característica descrita acima. Para isto, optamos por utilizar uma modelagem distinta da usada para descrever uma transmissão sináptica excitatória e/ou inibitória, na representação da dinâmica desse canal.

Seja,  $\mathcal{T}$  a concentração de neurotransmissores liberados pelo neurônio glutamatérgico do CPF, após um PA. Então, a condutância sináptica  $g_{\text{NMDA}} = \bar{g}_{\text{NMDA}}h(t)$ , onde  $h(t)$  denota a fração de receptores ligados.  $h$  é a solução da seguinte equação diferencial,

$$\begin{cases} \frac{dh}{dt} = a_r \mathcal{T}(1-h) - a_d h, & t \in (0, T] \\ h(0) = h^0 \end{cases} \quad (4.17)$$

onde os parâmetros  $a_r \in \mathbb{R}$  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

$$\mathcal{T}(V_1) = \frac{\mathcal{T}_{\max}}{1 + e^{-(V_1 - V_{\mathcal{T}})/k_p}} \quad (4.18)$$

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

A corrente  $I_{\text{NMDA}}$  é definida por

$$I_{\text{NMDA}} = g_{\text{NMDA}} B(V_3)(V_3 - E_{\text{NMDA}}) \quad (4.19)$$

onde  $B(V)$  representa o íon de magnésio,

$$B(V_3) = \frac{1}{1 + e^{-(V_3 - V_T)/16.13}} \quad (4.20)$$

onde  $V_T = 16.13 \ln \left( \frac{[Mg^{++}]}{3.57} \right)$ , é um parâmetro de calibração (Ermentrout e Terman, 2010).

A abertura dos receptores NMDA conduz a entrada de íons de  $Ca^{++}$  na célula. A condutância do  $Ca^{++}$ , 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 (4.21) descreve a concentração de  $Ca^{++}$  na célula, que por sua vez, aumenta de acordo com a frequência de disparos e diminui devido à ação da bomba de cálcio. Isto é representado pela seguinte equação,

$$\begin{cases} \frac{d[Ca]_{\text{neu}}}{dt} = \frac{\beta_{[Ca]}\Theta(V) - [Ca]_{\text{neu}}}{\tau_{[Ca]}}, & t \in (0, T] \\ [Ca]_{\text{neu}}(0) = [Ca]_{\text{neu}}^0 \end{cases} \quad (4.21)$$

onde  $[Ca]_{\text{neu}}^0 \in \mathbb{R}$  e as constantes  $\beta_{[Ca]} \in \mathbb{R}$ ,  $\tau_{[Ca]}$  representam a taxa de variação da concentração de cálcio e uma constante de tempo, respectivamente. A função  $\Theta(V)$ , descrita em (4.11), resulta no aumento da concentração de  $Ca^{++}$ , a cada PA. A corrente de  $Ca^{++}$ , por sua vez, é dada por

$$I_c = g_c(V - E_c), \quad (4.22)$$

onde o parâmetro  $E_c \in \mathbb{R}$  corresponde ao potencial de equilíbrio do canal de  $Ca^{++}$ . Quando a concentração intracelular de cálcio atinge um valor limiar  $\theta_{[Ca]}$ , o canal iônico de  $K^+$  da corrente hiperpolarizante é aberto e a condutância  $g_{\text{ahp}}$  aumenta a uma taxa  $\beta_{\text{ahp}} \in \mathbb{R}$ . Isto é representado pela equação,

$$\begin{cases} \frac{dg_{\text{ahp}}}{dt} = \frac{\beta_{\text{ahp}}f([Ca]_{\text{neu}}) - g_{\text{ahp}}}{\tau_{\text{ahp}}}, & t \in (0, T] \\ g_{\text{ahp}}(0) = g_{\text{ahp}}^0 \end{cases} \quad (4.23)$$

onde  $\tau_{\text{ahp}}$  é uma constante de tempo e  $f : \mathbb{R} \rightarrow 0, 1$  é a função de ativação dada por,

$$f([Ca]_{\text{neu}}) = \begin{cases} 1 & [Ca]_{\text{neu}} \geq \theta_{[Ca]}, \\ 0 & [Ca]_{\text{neu}} < \theta_{[Ca]}. \end{cases} \quad (4.24)$$

A corrente hipor polarizante, portanto, é representada por

$$I_{\text{ahp}} = g_{\text{ahp}}(V - E_{\text{ahp}}), \quad (4.25)$$

onde o parâmetro  $E_{\text{ahp}} \in \mathbb{R}$  é o potencial de equilíbrio da corrente hiper polarizante.

Embora esteja bem estabelecido que uma corrente espontânea caracteriza estas células, pouco se sabe sobre os mecanismos que regulam a condutância da corrente marcapasso. Portanto, optamos por usar uma condutância passiva dada pelo parâmetro,  $g_{\text{pm}} \in \mathbb{R}$ , que descreve o valor máximo para a condutância desta corrente. Logo, o termo  $I_{\text{pm}}$  é modelado como segue,

$$I_{\text{pm}} = g_{\text{pm}}(V - E_{\text{pm}}). \quad (4.26)$$

onde  $E_{\text{pm}} \in \mathbb{R}$  é o potencial de equilíbrio do canal.

### Neurônio do NAcc

O comportamento da voltagem da membrana correspondente ao neurônio GABAérgico do NAcc, com capacitância  $C_4 \in \mathbb{R}$  é descrito pela seguinte equação,

$$\begin{cases} C_4 \frac{dV_4}{dt} = I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}, & t \in (0, T] \\ V_4(0) = V_4^0 \end{cases} \quad (4.27)$$

onde  $V_4^0 \in \mathbb{R}$  e  $I_{\text{ion}}$  é como descrita em (4.9). Aqui, a corrente sináptica,  $I_{\text{sin}}$ , é proveniente do CPF e dos neurônios dopaminérgicos da ATV, de modo que

$$I_{\text{sin}} = I_{\text{sin}}^{\text{c}} + I_{\text{sin}}^{\text{datv}} \quad (4.28)$$

### Neurônio da SNc

O comportamento da voltagem da membrana correspondente ao neurônio dopaminérgico da SNc, com capacitância  $C_5 \in \mathbb{R}$  é descrito pela seguinte equação,

$$\begin{cases} C_5 \frac{dV_5}{dt} = I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}, & t \in (0, T] \\ V_5(0) = V_5^0 \end{cases} \quad (4.29)$$

com  $V_5^0 \in \mathbb{R}$  e  $I_{\text{ion}}$  como em (4.9). Aqui, a corrente sináptica,  $I_{\text{sin}}$ , é proveniente do PPT e do NAcc,

$$I_{\text{sin}} = I_{\text{sin}}^{\text{ppt}} - I_{\text{sin}}^{\text{nacc}}. \quad (4.30)$$

### Neurônio talâmico - $T_x$

A equação que representa a voltagem da membrana do neurônio talâmico  $T_x$  em  $t \in (0, T]$ , com capacitância  $C_6 \in \mathbb{R}$ , é descrita por

$$\begin{cases} C_6 \frac{dV_6}{dt} = I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}, & t \in (0, T] \\ V_6(0) = V_6^0 \end{cases} \quad (4.31)$$

onde  $V_6^0 \in \mathbb{R}$  e  $I_{\text{ion}}$  descrito como em (4.9). No neurônio talâmico  $T_x$ , as correntes sinápticas são glutamatérgicas, provenientes do estímulo externo e do CPF do circuito tálamo-cortical, isto é

$$I_{\text{sin}} = I_{\text{sin}}^{\text{ee}} + I_{\text{sin}}^{\text{tc}}. \quad (4.32)$$

### Neurônio talâmico - $T_y$

O comportamento da voltagem no neurônio talâmico  $T_y$ , com capacitância  $C_6 \in \mathbb{R}$ , é descrito pela equação

$$\begin{cases} C_7 \frac{dV_7}{dt} = I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}, & t \in (0, T] \\ V_7(0) = V_7^0 \end{cases} \quad (4.33)$$

onde  $V_7^0 \in \mathbb{R}$  e  $I_{\text{ion}}$  descrito como em (4.9). No neurônio talâmico  $T_y$ , as correntes sinápticas são provenientes do estímulo externo, do CPF e do neurônio NRT, isto é

$$I_{\text{sin}} = I_{\text{sin}}^{\text{ee}} + I_{\text{sin}}^{\text{tc}} - I_{\text{sin}}^{\text{nrt}}. \quad (4.34)$$

### Neurônio do NRT

Finalmente, o neurônio do NRT, além dos canais iônicos relativos ao PA já descritos anteriormente, — e das projeções sinápticas que integram essa célula — expressa em sua membrana um canal iônico correspondente à corrente de potássio-dependente do cálcio. Esta corrente é decorrente da ação dopaminérgica sobre o NRT (Florán et al., 2004). Como descrito no Capítulo 3, receptores dopaminérgicos do tipo  $D_4$  no NRT causa o aumento da condutância dos canais de potássio-dependentes do cálcio nestes neurônios e o efeito da dopamina em um neurônio no NRT é inibitório.

A equação que representa a voltagem da membrana do neurônio NRT com capacitância,  $C_8 \in \mathbb{R}$ , é dada por,

$$\begin{cases} C_8 \frac{dV_8}{dt} = I_{\text{ion}} + I_{\text{k-c}} + I_{\text{sin}}, & t \in (0, T] \\ V_8(0) = V_8^0 \end{cases} \quad (4.35)$$

onde  $V_8^0 \in \mathbb{R}$  e  $I_{\text{ion}}$  descrito como em (4.9). As projeções sinápticas nesse neurônio são provenientes do tálamo e do CPF, isto é

$$I_{\text{sin}} = I_{\text{sin}}^{\text{t}} + I_{\text{sin}}^{\text{tc}}. \quad (4.36)$$

A condutância  $g_{\text{k-c}}$  sofre ação dopaminérgica via receptor  $D_4$  e depende da concentração intracelular do cálcio, como segue

$$g_{\text{k-c}} = \hat{g}_c D_4^* S([Ca]_{\text{neu}}) \quad (4.37)$$

onde  $\hat{g}_c$  é uma constante de proporcionalidade,  $D_4^*$  ação dopaminérgica e  $S([Ca]_{\text{neu}})$  descreve o aumento da concentração de cálcio intracelular em virtude do impulso nervoso. Isto é modelado pela função

$$S([Ca]_{\text{neu}}) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha[Ca]_{\text{neu}})} \quad (4.38)$$

onde  $\alpha$  representa a inclinação da curva sigmoidal.

A concentração de cálcio intracelular é descrita analogamente à equação (4.21), 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

$$D_4^*(t) = \hat{g}_{d4} \sum_{\substack{i \\ t_i \leq t}} (t - t_i) \exp\left(-\frac{t - t_i}{t_{\text{pd}}}\right) \quad (4.39)$$

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

A corrente de potássio-dependente do cálcio é dada por

$$I_{k-c} = g_{k-c}(V - E_{k-c}), \quad (4.40)$$

onde  $E_{k-c} \in \mathbb{R}$  é o potencial de equilíbrio do canal.

## 4.2.2 Dinâmica sináptica

Como nas outras correntes, a modelagem das correntes sinápticas é o produto entre uma condutância e a diferença de potencial. A equação (4.41) representa a corrente sináptica atuante em cada modelo neuronal, onde  $N_e$  é o número de sinapses excitatórias e  $N_i$  o número de sinapses inibitórias que incidem sobre o neurônio correspondente ( $N = N_e + N_i$ ).

$$I_{\text{sin}} = \sum_{n=1}^{N_e} g_{\text{sin}}^e (V - E_{\text{sin}}^e) + \sum_{n=1}^{N_i} g_{\text{sin}}^i (V - E_{\text{sin}}^i) \quad (4.41)$$

onde as condutâncias sinápticas  $g_{\text{sin}}^e$  e  $g_{\text{sin}}^i$  dependem do neurônio pré-sináptico. A equação da membrana associada a cada neurônio incluirá, portanto, o somatório de correntes sinápticas correspondente ao tipo de projeção que recebe. Se possuir apenas projeção sináptica excitatória, então  $g_{\text{sin}}^i$  será nulo.

A condutância sináptica  $g_{\text{sin}}$ , por sua vez, reflete a variação do neurotransmissor. A condutância sináptica  $g_{\text{sin}}$  é a soma de funções fixas que dependem dos tempos em que a célula disparou

$$g_{\text{sin}}(t) = \hat{g}_{\text{sin}} \sum_j \alpha(t - t_j) \quad (4.42)$$

onde  $\hat{g}_{\text{sin}} \in \mathbb{R}$  é uma constante de condutância máxima, que assume diferentes valores de acordo com a sinapse representada. Cada tipo de projeção sináptica possui, portanto, uma constante de condutância sináptica específica que reflete sua funcionalidade (inibir ou excitar).

Os tempos  $t_j$ , com  $j = 1, \dots, \mathcal{N}$ , são definidos pelos disparos da célula pré-sináptica. A função  $\alpha(t) : (0, t) \rightarrow \mathbb{R}$  é definida por,

$$\alpha(t) = t \exp\left(-\frac{t}{t_p}\right) \quad (4.43)$$

onde o parâmetro  $t_p$  é constante e representa o tempo de ação do neurotransmissor, e assume os valores  $t_{pe}$  e  $t_{pi}$  em sinapses excitatórias e inibitórias, respectivamente.

Como pode ser observado na equação (4.39), a modelagem da ação dopaminérgica no NRT envolve o somatório de funções alfa. Entretanto, enquanto  $D_4^*$  age modulando a condutância do canal de potássio-dependente do cálcio (equação (4.37)),  $g_{\text{sin}}$ , refere-se ao comportamento da condutância da corrente sináptica. Essa diferença é devido ao caráter modulador dopaminérgico e o papel neurotransmissor glutamatérgico e GABAérgico.

### 4.2.3 Parâmetros adotados no modelo base

Nesta seção, são apresentadas as tabelas resultantes do processo de calibração para a determinação dos parâmetros do modelo. No contexto deste trabalho, calibrar significa fixar os valores dos parâmetros que suprem as equações presentes no modelo, de modo a obter-se respostas fisiologicamente aceitáveis. Cada neurônio pertencente ao modelo RAC foi calibrado e simulado isoladamente antes de ser inserido na rede. Desta forma, verificamos se o gráfico obtido a partir da injeção de uma corrente extena retrata o comportamento de uma célula neural típica (Kandel et al., 2000).

Os gráficos resultantes da simulação de um neurônio isolado foram comparados com os gráficos obtidos em experimentos *in vitro* ou *in vivo*. É importante salientar que não é objetivo deste trabalho fazer uma modelagem em eletrofisiologia neuronal. Portanto, os neurônios aqui modelados representam apenas o nível de eventos necessários para representar a ação da nicotina. Desta forma, os neurônios artificiais expressam diferenças dos neurônios observados experimentalmente na quantidade exata dos PA. Porém, buscamos replicar um comportamento neuronal plausível e que se assemelha aos padrões experimentais.

O neurônio dopaminérgico da ATV foi ajustado de modo que seu comportamento tanto na fase tônica quanto no disparo em rajadas, refletisse o comportamento dos gráficos obtidos em experimentos *in vitro* (Johnson e North, 1992; Mercuri et al., 1995; Pidoplichko et al., 1997; Grillner e Mercuri, 2002).

Os neurônio talâmicos e do NRT tiveram seu comportamento ajustado de acordo com as referências (Carvalho, 1994; Carvalho e Roitman, 1995; Pinault, 2004).

Para o neurônio cortical ver gráficos em (Dichter, 1978; Dégenétais et al., 2002). Para o neurônio da SNc os gráficos experimentais podem ser visto em (Nedergaard, 1999).

## Parâmetros elétricos

A Tabela 4.1 mostra os valores dos parâmetros elétricos adotados em todos os neurônios pertencentes ao modelo. A calibração destes parâmetros foi feita de modo que refletisse um comportamento neuronal plausível, em geral, para qualquer neurônio e estivesse de acordo com dados eletrofisiológicos descritos na literatura (Kandel et al., 2000). Em particular, consideramos que a amplitude do PA está em torno de 60 a 110mV, duração de um a 10ms e caráter tudo-ou-nada do disparo neuronal.

Parâmetro	Descrição	Valor
$C_i$	Capacitância da membrana	$1 \mu\text{F} \cdot \text{cm}^{-2}$
$E_K$	Potencial de Nernst para o íon $\text{K}^+$	-80 mV
$E_L$	Potencial de Nernst para a corrente de vazamento	0 mV
$\beta_K$	Taxa para aumento da condutância do $\text{K}^+$	150
$\tau_K$	Constante de tempo da condutância do $\text{K}^+$	1,5 ms
$g_L$	Condutância para corrente de vazamento	$10 \text{ m} \cdot \text{mhos} \cdot \text{cm}^{-2}$
$\theta$	Limiar de abertura para o canal de sódio	1 mV

Tabela 4.1: Parâmetros elétricos adotados na modelagem da rede neural

## Parâmetros relacionados à nicotina

A Tabela 4.2 apresenta os parâmetros relacionados com a entrada da nicotina no sistema.

Parâmetro	Descrição	Valor
$M$	Taxa de decaimento da nicotina	0,001
$k_1$	Coefficiente dos receptores $\alpha_7^-$	0,5
$k_2$	Coefficiente dos receptores $\alpha_7^+$	4
$\alpha_7^-$	Quantidade de receptores não- $\alpha_7^+$ ativados	100

Tabela 4.2: Parâmetros relacionados a ativação da rede pela nicotina

## Parâmetros associados à corrente marcapasso, à LTP e ao disparo fásico no neurônio dopaminérgico da ATV

A Tabela 4.3 mostra os valores adotados para os parâmetros na modelagem das corrente do neurônio dopaminérgico da ATV. Esses parâmetros dizem respeito à corrente NMDA, à concentração de  $\text{Ca}^{++}$  e à posterior ativação da corrente hiperpolarizante. Os valores para a corrente NMDA estão baseados em dados da literatura experimental, reportados em Destexhe (Destexhe et al., 1994).

Parâmetro	Descrição	Valor
$a_r$	Taxa de aumento da condutância do receptor NMDA	$0,072 \text{ nM}^{-1}\text{ms}^{-1}$
$a_d$	Taxa de decaimento da condutância do receptor NMDA	$0,0066 \text{ nM}^{-1}\text{ms}^{-1}$
$V_{\mathcal{T}}$	Valor que a função $\mathcal{T}$ é ativada	-20 mV
$k_p$	Decaimento dos neurotransmissores	5 mV
$\mathcal{T}_{max}$	Concentração máxima de neurotransmissores na fenda sináptica	1 mM
$E_{\text{NMDA}}$	Potencial de Nernst para a corrente NMDA	0 mV
$E_c$	Potencial de Nernst para a corrente de $\text{Ca}^{++}$	70 mV
$\bar{g}_c$	Taxa de aumento da condutância do canal de $\text{Ca}^{++}$	1
$\beta_{[\text{Ca}]}$	Taxa de variação da concentração do canal de $\text{Ca}^{++}$	100
$\tau_{[\text{Ca}]}$	Constante de tempo para as bombas de $\text{Ca}^{++}$	500 ms
$\theta_{[\text{Ca}]}$	Limiar para ativação da corrente hiperpolarizante	0.4 mV
$\beta_{\text{ahp}}$	Taxa de aumento da condutância da corrente hiperpolarizante	100
$\tau_{\text{ahp}}$	Constante de tempo para corrente hiperpolarizante	2 ms
$g_{\text{pm}}$	Condutância para corrente marcapasso	$0.29 \text{ m.mhos.cm}^{-2}$
$E_{\text{pm}}$	Potencial de Nernst para a corrente marcapasso	40 mV

Tabela 4.3: Parâmetros associados as correntes atuantes no neurônio dopaminérgico da ATV

### Parâmetros sinápticos

Embora sejam representados através de uma mesma dinâmica, as sinapses excitatórias e inibitórias apresentam parâmetros que diferem entre si devido às diferenças funcionais existentes quando cada tipo de neurotransmissor incide sobre

um neurônio. A Tabela 4.4 apresenta os valores adotados para os parâmetros das sinapses excitatórias e inibitórias.

Parâmetro	Descrição	Valor
$E_{\text{sin}}^e$	Potencial de Nernst para sinapses excitatórias	40 mV
$E_{\text{sin}}^i$	Potencial de Nernst para sinapses inibitórias	-40 mV
$\hat{g}_{\text{sin}}^{c\text{-gatv}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica córtex-gatv	0.18 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{c\text{-datv}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica córtex-datv	1.3 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{\text{gatv-datv}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica gatv-datv	0.3 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{\text{datv-nacc}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica datv-nacc	0.5 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{\text{nacc-snc}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica nacc-snc	0,3 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{\text{ppt-snc}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica ppt-snc	0,2 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{\text{tc-t}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica córtex-tálamo	0,1 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{\text{t-nrt}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica tálamo-nrt	1,3 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{\text{tc-nrt}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica córtex-nrt	1,3 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{\text{nrt-t}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica nrt-tálamo	0,3 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$\hat{g}_{\text{sin}}^{\text{ee-t}}$	Condutância máxima para a ligação sináptica estímulo-tálamo	0,1 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$t_{\text{pe}}$	Tempo de ação da sinapse excitatória	1.5 ms
$t_{\text{pi}}$	Tempo de ação da sinapse inibitória	1.5 ms

Tabela 4.4: Parâmetros das sinapses excitatórias e inibitórias adotados na modelagem da rede neural

### Parâmetros associados à projeção sináptica dopaminérgica para o neurônio NRT

A Tabela 4.5 apresenta os valores adotados para os parâmetros da projeção sináptica dopaminérgica oriunda da SNC em direção ao neurônio NRT.

Parâmetro	Descrição	Valor
$\hat{g}_c$	Taxa de aumento da condutância do canal de $K^+$ dependente do $Ca^{++}$	0.4
$\alpha$	Constante que regula a inclinação da curva sigmóide	1
$\hat{g}_{d4}$	Constante de proporcionalidade para a ligação dopaminérgica	1 m.mhos.cm <sup>-2</sup>
$t_{pd}$	Tempo de ação da dopamina	2 ms
$E_{k-c}$	Potencial de Nernst para o canal de $K^+$ dependente do $Ca^{++}$	70 mV

Tabela 4.5: Parâmetros da sinapse dopaminérgica no NRT

### 4.3 Equações dos astrócitos

Uma característica da abordagem empregada neste trabalho para a modelagem das células envolvidas na rede, é a sua natureza construtiva: combina vários modelos a fim de capturar a dinâmica de cada elemento participante do RAC. Portanto, contrasta das abordagens de redes em larga escala, em que a partir de descrições estatísticas de populações neurais derivam equações diferenciais genéricas que descrevem a evolução da atividade média de um conjunto de células equivalentes (ver (Deco et al., 2011) para revisão).

Neste contexto, investigamos a dinâmica da regulação exercida pelos astrócitos a nível de rede usando como referência principal o modelo apresentado por Nadkarni e Jung em (Nadkarni e Jung, 2004). Esta modelagem é utilizada por Li-Rinzal em (Li e Rinzal, 1994) para descrever a evolução do  $Ca^{++}$  no astrócito que, por sua vez, modula a transmissão sináptica através da liberação do gliotransmissor.

#### 4.3.1 Interações neurônio-astrócito

Como dito anteriormente, a interação entre os neurônios e astrócitos é efetuada através da sinapse tripartida. Em uma sinapse tripartida, o astrócito se conecta com o terminal axônico e com o dendrito dos neurônios pré e pós sinápticos, respectivamente, modulando a transmissão sináptica baseado na sinapse anterior. Aqui, a atuação do astrócito é considerada na sinapse entre o terminal pré-sináptico do neurônio glutamatérgico do CPF que recebe a nicotina e o neurônio dopaminérgico

da ATV. Assim, quando o glutamato é liberado na fenda sináptica, alguns neurotransmissores interagem com mGluRs no astrócitos, desencadeando o processo de liberação intracelular de  $IP_3$ . A produção intracelular de  $IP_3$  no astrócito é modelado pela seguinte equação

$$\begin{cases} \frac{dIP_3}{dt} = \frac{IP_3^* - IP_3}{\tau_{IP_3}} + \varphi_{IP_3} \Theta(V - \vartheta) & t \in (0, T] \\ IP_3(0) = IP_3^0 \end{cases} \quad (4.44)$$

onde  $IP_3$  é a quantidade de  $IP_3$  no citoplasma e  $IP_3^*$  é a concentração de equilíbrio do  $IP_3$ , ou seja, o nível base de  $IP_3$  dentro do citoplasma quando a célula está em estado estacionário e não recebe entrada.  $\tau_{IP_3}$  é a taxa de decomposição do  $IP_3$ . Por outro lado, o parâmetro  $\varphi_{IP_3}$  é a taxa segundo a qual é produzido o  $IP_3$  em resposta a um PA neuronal  $V$ . O termo de produção é ativado através da função de Heaviside  $\Theta : \mathbb{R} \rightarrow \{0, 1\}$ , definida em (4.11), quando o potencial da membrana do neurônio é maior que o limiar  $\vartheta$ .

De (4.44), podemos notar que o nível de  $IP_3$  será mantido enquanto o neurônio glutamatérgico permanecer excitado. Além disso, o nível de  $IP_3$  irá atingir um estado de equilíbrio com base na frequência de disparo, isto é, quanto maior a frequência de disparo, maior será o nível de  $IP_3$ .

A produção de  $IP_3$  no espaço intracelular dos astrócitos desencadeia a liberação de  $Ca^{++}$  do RE. A dinâmica do  $Ca^{++}$  é descrita por três canais.  $\mathcal{J}_{chan}$ , que modela influxo de  $Ca^{++}$  do RE para o espaço intracelular através da abertura mútua de canais de  $IP_3$  e  $Ca^{++}$ , respectivamente.  $\mathcal{J}_{pump}$ , que modela o fluxo de  $Ca^{++}$  bombeado do espaço extracelular para o RE. E, finalmente,  $\mathcal{J}_{leak}$ , que descreve a quantidade de  $Ca^{++}$  liberado pelo vazamento, através da membrana do RE para o espaço intracelular. Logo, a concentração de  $Ca^{++}$  no espaço intracelular é descrita pelo seguinte sistema de equações (ver (De Pittà et al., 2009) para uma derivação completa )

$$\begin{cases} \frac{d[Ca]}{dt} = \mathcal{J}_{\text{chan}}([Ca], q, IP_3) + \mathcal{J}_{\text{pump}}([Ca]) - \mathcal{J}_{\text{leak}}([Ca]), & t \in (0, T] \\ [Ca](0) = [Ca]^0 \\ \frac{dq}{dt} = \alpha_q(1 - q) - \beta_q q, & t \in (0, T] \\ q(0) = q^0 \end{cases} \quad (4.45)$$

onde  $\mathcal{J}_{\text{chan}}$  depende dos canais de  $IP_3$  e  $Ca^{++}$  estarem abertos para liberar  $Ca^{++}$ ,  $\mathcal{J}_{\text{pump}}$  é a quantidade de  $Ca^{++}$  liberado através das bombas, logo está em função do  $[Ca]$  e  $\mathcal{J}_{\text{leak}}$  também depende de  $[Ca]$ , por ser a quantidade de  $Ca^{++}$  que escoo para fora do RE. Ademais,  $q$  é a fração de receptores  $IP_3$  ativados. Os parâmetros  $\alpha_q$  e  $\beta_q$  são dados por

$$\alpha_q = a_2 d_2 \frac{IP_3 + d_1}{IP_3 + d_3} \quad (4.46)$$

e

$$\beta_q = a_2 [Ca]. \quad (4.47)$$

A descrição para canal  $\mathcal{J}_{\text{chan}}$  é dada por

$$\mathcal{J}_{\text{chan}} = r_c m_\infty^3 n_\infty^3 q^3 ([Ca] - [Ca]_{\text{RE}}) \quad (4.48)$$

onde  $r_c$  é a taxa máxima de oscilação e propagação do  $Ca^{++}$ . Além disso,  $m_\infty$  e  $n_\infty$  são os canais de  $IP_3$  e  $Ca^{++}$ , respectivamente, e são dados por

$$m_\infty = \frac{IP_3}{IP_3 + d_1} \quad (4.49)$$

e

$$n_\infty = \frac{[Ca]}{[Ca] + d_5}. \quad (4.50)$$

Os canais restantes,  $\mathcal{J}_{\text{leak}}$  e  $\mathcal{J}_{\text{pump}}$ , são dados por

$$\mathcal{J}_{\text{pump}} = \nu_{\text{RE}} \frac{[Ca]^2}{\kappa_{\text{RE}}^2 + [Ca]^2} \quad (4.51)$$

e

$$\mathcal{J}_{\text{leak}} = r_L([Ca] - [Ca]_{\text{RE}}) \quad (4.52)$$

onde  $r_L$  é a taxa de vazamento de  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\nu_{\text{RE}}$  é a taxa máxima de absorção da bomba e  $\kappa_{\text{RE}}^2$  é a constante de ativação da bomba. A Tabela 4.6 apresenta uma descrição completa de todos os parâmetros. Por fim, vale ressaltar que para a conservação de  $\text{Ca}^{++}$  no interior da célula é necessário que a restrição  $[Ca]_{\text{RE}} = \frac{c_0 - [Ca]}{c_1}$ , seja satisfeita. Onde  $c_0$  é a concentração total de  $\text{Ca}^{++}$  citosólico livre e  $c_1$  é razão volumétrica entre o RE e o citoplasma.

Os astrócitos modulam a informação sináptica em resposta ao aumento da concentração de  $\text{Ca}^{++}$  intracelular. Quando os níveis de  $\text{Ca}^{++}$  excedem um limite definido,  $[Ca]_{\text{thres}} \in \mathbb{R}$ , o astrócito libera gliotransmissores, provocando uma corrente lenta para dentro do neurônio. Esta corrente é descrita por

$$I_{\text{ast}} = \kappa \Theta(\ln([Ca] - [Ca]_{\text{thres}})) \ln([Ca] - [Ca]_{\text{thres}}) \quad (4.53)$$

onde  $\kappa \in \mathbb{R}$  e  $\Theta$  é a função de Heaviside  $\Theta : \mathbb{R} \rightarrow \{0, 1\}$ , definida em (4.11). Aqui, consideramos que o gliotransmissor que atua na sinapse tripartida é o glutamato.

Como dito anteriormente, consideramos a influência do astrócito na sinapse situada entre o neurônio pré-sináptico glutamatérgico do CPF e o neurônio pós-sináptico dopaminérgico da ATV. Assim, sob a influência do astrócito, as equações (4.8) e (4.15) podem ser reescritas como

$$\begin{cases} C_1 \frac{dV_1}{dt} = I_{\text{ion}} + \alpha_7^+ + I_{\text{ast}}, & t \in (0, T] \\ V_1(0) = V_1^0, \end{cases} \quad (4.54)$$

$$\begin{cases} C_3 \frac{dV_3}{dt} = I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}} + I_{\text{pm}} + I_{\text{NMDA}} + I_c + I_{\text{ahp}} + I_{\text{ast}}, & t \in (0, T] \\ V_3(0) = V_3^0, \end{cases} \quad (4.55)$$

onde todos os parâmetros são dados como descrito anteriormente.

### 4.3.2 Parâmetros adotados no modelo astrocitário

Nesta seção, se apresenta os valores dos parâmetros adotados na modelagem do astrócito. Esses valores foram baseados em dados reportados pela literatura experimental descritos em (Nadkarni e Jung, 2004).

#### Parâmetros associados ao funcionamento dos canais no astrócito

A Tabela 4.6 mostra os parâmetros associados à ativação do astrócito, ou seja, o funcionamento dos canais que desencadeiam a onda de  $\text{Ca}^{++}$  nesta célula.

Parâmetro	Descrição	Valor
$IP_3^*$	Valor base de $IP_3$	$0.16 \mu\text{M}$
$\tau_{IP_3}$	Constante de tempo de degradação de $IP_3$	7 s
$\varphi_{IP_3}$	Taxa de produção de $IP_3$	$7.2 \mu\text{M s}^{-1}$
$\vartheta$	Limiar para produção de $IP_3$	50 mV
$r_c$	Taxa máxima de oscilação e propagação do $\text{Ca}^{++}$	$6 \text{ s}^{-1}$
$r_L$	Taxa de vazamento do $\text{Ca}^{++}$ do RE	$0.11 \text{ s}^{-1}$
$\nu_{RE}$	Taxa máxima de absorção da bomba	$0.9 \mu\text{M s}^{-1}$
$c_0$	Concentração total de $\text{Ca}^{++}$ citosólico livre	$2 \mu\text{M}$
$\kappa_{RE}^2$	Constante de ativação da bomba	$0.1 \mu\text{M}$
$c_1$	Razão volumétrica entre o RE e o citoplasma	0.185
$d_1$	Constante de dissociação do $IP_3$	$0.13 \mu\text{M}$
$d_2$	Inativação da constante de dissociação do $\text{Ca}^{++}$	$1.049 \mu\text{M}$
$d_3$	Constante de dissociação do $IP_3$	$0.9434 \mu\text{M}$
$d_5$	Ativação da constante de dissociação do $\text{Ca}^{++}$	$0.08234 \mu\text{M}$
$a_2$	Taxa de ligação e inativação do $IP_3$ e do $\text{Ca}^{++}$	$0.2 \mu\text{M s}^{-1}$

Tabela 4.6: Parâmetros associados à propagação de  $\text{Ca}^{++}$  no astrócito

#### Parâmetros da corrente astrocitária

A Tabela 4.7 descreve os parâmetros associados à corrente sináptica projetada pelo astrócito.

Parâmetro	Descrição	Valor
$\kappa$	Coefficiente da corrente astrocitária	2.11
$[Ca]_{\text{thres}}$	Limiar do $[Ca]$ para ativação da corrente astrocitária	0.16

Tabela 4.7: Parâmetros adotados na modelagem da corrente do astrócito

#### 4.4 Abordagem numérica

Dado que os modelos construídos neste capítulo são representados por sistemas não lineares de equações diferenciais, dos quais não conhecemos a solução exata, optamos por aproximá-la numericamente. Para obter tal solução numérica, consideramos uma discretização temporal usando o método de Euler explícito (ver (Quarteroni et al., 2000) para mais detalhes).

Iniciamos este procedimento sumarizando as equações da membrana, anteriormente descritas. Para tal, considere as funções  $f_i : ]0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ , com  $i = 1, \dots, 8$ , definidas por

$$\begin{aligned}
f_1 &= \frac{1}{C_1}(I_{\text{ion}} + \alpha_7^+), \\
f_2 &= \frac{1}{C_2}(I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}), \\
f_3 &= \frac{1}{C_3}(I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}} + I_{\text{pm}} + I_{\text{NMDA}} + I_{\text{c}} + I_{\text{ahp}}), \\
f_4 &= \frac{1}{C_4}(I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}), \\
f_5 &= \frac{1}{C_5}(I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}), \\
f_6 &= \frac{1}{C_6}(I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}), \\
f_7 &= \frac{1}{C_7}(I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}}), \\
f_8 &= \frac{1}{C_8}(I_{\text{ion}} + I_{\text{sin}} + I_{\text{c}}).
\end{aligned}$$

Assim, as equações da membrana, podem ser escritas na forma

$$\begin{cases} \frac{dV_i}{dt} = f_i, & t \in (0, T] \\ V_i(0) = V_i^0, \end{cases} \quad (4.56)$$

para  $i = 1, \dots, 8$ .

Seja  $N \in \mathbb{N}$ , se define  $\Delta t := \frac{1}{N}$  e  $t_n := t_{n-1} + \Delta t$ , para  $n \leq N$ . Logo,  $0 = t_0 < \dots < t_n < \dots < t_N = T$ , define uma partição uniforme para o intervalo  $[0, T]$ .

Introduzimos as seguintes aproximações no instante,  $t_n$ , para as variáveis e suas respectivas derivadas temporais

$$V_i^n \approx V_i(t_n), \quad \frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\Delta t} \approx \frac{dV_i}{dt}(t_n), \quad \text{onde } i = 1, \dots, 8, \quad (4.57)$$

$$g_{\mathbb{K}}^n \approx g_{\mathbb{K}}(t_n), \quad \frac{g_{\mathbb{K}}^{n+1} - g_{\mathbb{K}}^n}{\Delta t} \approx \frac{dg_{\mathbb{K}}}{dt}(t_n), \quad (4.58)$$

$$\alpha_7^n \approx \alpha_7^+(t_n), \quad \frac{\alpha_7^{n+1} - \alpha_7^n}{\Delta t} \approx \frac{d\alpha_7^+}{dt}(t_n), \quad (4.59)$$

$$h^n \approx h(t_n), \quad \frac{h^{n+1} - h^n}{\Delta t} \approx \frac{dh}{dt}(t_n), \quad (4.60)$$

$$[Ca]_{\text{neu}}^n \approx [Ca]_{\text{neu}}(t_n), \quad \frac{[Ca]_{\text{neu}}^{n+1} - [Ca]_{\text{neu}}^n}{\Delta t} \approx \frac{d[Ca]_{\text{neu}}}{dt}(t_n), \quad (4.61)$$

$$IP_3^n \approx IP_3(t_n), \quad \frac{IP_3^{n+1} - IP_3^n}{\Delta t} \approx \frac{dIP_3}{dt}(t_n), \quad (4.62)$$

$$q^n \approx q(t_n), \quad \frac{q^{n+1} - q^n}{\Delta t} \approx \frac{dq}{dt}(t_n), \quad (4.63)$$

$$[Ca]^n \approx [Ca](t_n), \quad \frac{[Ca]^{n+1} - [Ca]^n}{\Delta t} \approx \frac{d[Ca]}{dt}(t_n). \quad (4.64)$$

Logo, o esquema numérico para as equações da membrana é dado por

$$V_i^{(n+1)} = V_i^{(n)} + \Delta t f_i(t_n), \quad n = 0, \dots, N, \quad (4.65)$$

onde  $V_i^{(0)} = V_i^0$ , para cada  $i = 1, \dots, 8$ . Para a equação da condutância do potássio, o esquema numérico é dado por

$$g_K^{(n+1)} = g_K^{(n)} + \Delta t \frac{s\beta_K - g_K^{(n)}}{\tau_K}, \quad n = 0, \dots, N, \quad (4.66)$$

onde  $g_K^{(0)} = g_K^0$ . Para a concentração de receptores,  $\alpha_7^+$ , o esquema numérico é dado por

$$\alpha_7^{(n+1)} = \alpha_7^{(n)} + \Delta t (k_1 \alpha_7^- n_{ic}^{(n+1)} - k_2 \alpha_7^{(n)}), \quad n = 0, \dots, N, \quad (4.67)$$

onde  $\alpha_7^{(0)} = \alpha_7^0$ . Para a fração de receptores NMDA ativos, o esquema numérico é dado por

$$h^{(n+1)} = h^{(n)} + \Delta t (a_r \mathcal{T} - (a_r \mathcal{T} + a_d) h^{(n)}), \quad n = 0, \dots, N, \quad (4.68)$$

onde  $h^{(0)} = h^0$ . Para a concentração de cálcio intracelular, o esquema numérico é dado por

$$[Ca]_{neu}^{(n+1)} = [Ca]_{neu}^{(n)} + \frac{\Delta t}{\tau_{[Ca]}} (s\beta_{[Ca]} - [Ca]_{neu}^{(n)}), \quad n = 0, \dots, N, \quad (4.69)$$

onde  $[Ca]_{neu}^{(0)} = [Ca]_{neu}^0$ . Para o  $IP_3$  dos astrócitos,

$$IP_3^{(n+1)} = IP_3^{(n)} + \Delta t \left( \frac{IP_3^* - IP_3^{(n)}}{\tau_{IP_3}} + \varphi_{IP_3} \Theta(V^{(n+1)} - \vartheta) \right), \quad n = 0, \dots, N, \quad (4.70)$$

onde  $IP_3^{(0)} = IP_3^0$ . Para a fração de receptores  $IP_3$  ativados,

$$q^{(n+1)} = q^{(n)} + \Delta t(\alpha_q(1 - q^{(n)}) - \beta_q q^{(n)}), \quad n = 0, \dots, N, \quad (4.71)$$

onde  $q^{(0)} = q^0$ . E, finalmente, para o cálcio intracelular nos astrócitos

$$[Ca]^{(n+1)} = [Ca]^{(n)} + \Delta t(\mathcal{J}_{\text{chan}} + \mathcal{J}_{\text{pump}} - \mathcal{J}_{\text{leak}}), \quad n = 0, \dots, N, \quad (4.72)$$

onde  $[Ca]^{(0)} = [Ca]^0$ .

O método de Euler é de passo único, pois a aproximação no instante  $t_{n+1}$  depende apenas da informação de um único instante de tempo,  $t_n$ . A precisão do método é de primeira ordem, isto é, o erro cometido é de ordem  $\mathcal{O}(\Delta t)$ .

Particularmente, é possível resolver analiticamente a equação (4.13) e a sua solução é dada pela função  $n_{\text{ic}} : (0, T] \rightarrow \mathbb{R}$ , definida por  $n_{\text{ic}}(t) := n_{\text{ic}}(0) \exp(-Mt)$ , para cada  $t \in \mathbb{R}$ . Logo, usaremos essa solução analítica em cada instante  $t_n$ , cada vez que seja necessário resolver (4.13).

### **Comentários finais**

Este capítulo apresentou as equações que governam o circuito estudado. Mais especificamente, apresentamos as equações que representam a voltagem da membrana, as equações das condutâncias iônicas e sinápticas e equações que modelam propriedades particulares de neurônios. Além disso, apresentamos as equações que representam a atividade da célula astrocitária e a equação sináptica que representa o acoplamento entre o astrócito e a rede neuronal. Finalmente, apresentamos a discretização numérica utilizada para obter a solução numérica do problema.

# Capítulo 5

## Simulações numéricas

Este capítulo apresenta os resultados dos experimentos *in silico* para as diferentes regiões anatômicas do modelo RAC. Para cada área, é exibido o gráfico que representa o PA de cada neurônio (associado à sua respectiva região anatômica) pertencente a rede. Inicialmente, apresenta-se o comportamento de cada tipo de neurônio isoladamente. Na segunda seção foram considerados dois cenários. O primeiro trata de simulações em um indivíduo em condições saudáveis e que não fez uso de nicotina. Para esse cenário, o objetivo é verificar se a descrição matemática dos neurônios retrata as características neuronais importantes para a formação do foco de atenção. Este, portanto, será o caso basal, que representa a formação do foco de atenção em condições normais. O segundo cenário apresenta as respostas do modelo na situação em que o indivíduo foi exposto a nicotina pela primeira vez e no caso de um dependente químico. Na terceira seção, apresenta-se uma aplicação relativa à simulação do indivíduo portador de TDAH e que faz uso da nicotina. Finalmente, na quarta seção, apresenta-se os resultados do circuito acoplado RAC-astrocítico.

### 5.1 Simulações do comportamento neuronal isolado

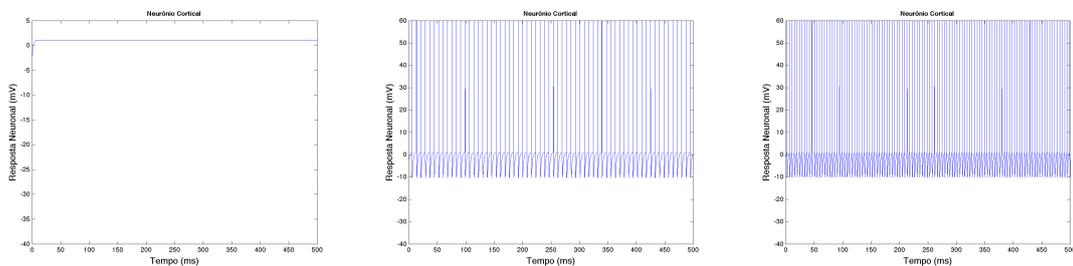
Nesta seção, apresenta-se o comportamento de cada tipo de neurônio da rede, isoladamente. Todas as constantes foram calibradas conforme exposto na Seção 4.2.3, de modo a se obter resultados fisiológicos significativos. Em particular, a

calibração foi ajustado para manter a amplitude do PA em torno de 70mV.

Dois objetivos principais orientam essa etapa. O primeiro trata-se de verificar se a descrição matemática retrata as características neuronais importantes para simular o problema proposto, isto é, observar a influência da nicotina no foco de atenção. O segundo objetivo é a calibragem dos parâmetros, de modo que o comportamento neuronal isolado responda de acordo com os dados descritos na literatura para o comportamento de uma célula neuronal típica.

Para este propósito, inicialmente uma corrente externa de  $9\mu\text{A}$  foi aplicada. A Figura 5.1(a) apresenta o comportamento do neurônio cortical diante desse estímulo. Pode-se observar que esta corrente não foi suficiente para tirar a célula do seu estado de repouso.

A segunda simulação, utilizando uma corrente externa de  $11\mu\text{A}$ , o neurônio passa a ter uma resposta de um disparo a cada 7.8 milisegundos (Figura 5.1(b)). Com o aumento da corrente externa para  $20\mu\text{A}$  a frequência da resposta neuronal sobe para um disparo a cada 4.3 milisegundos (Figura 5.1(c)).

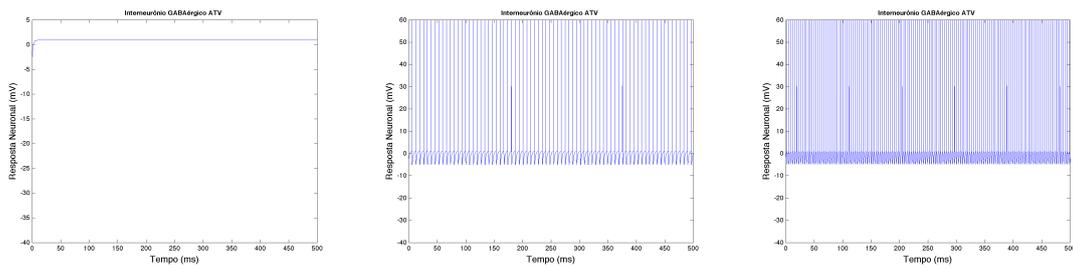


(a) Corrente externa de  $9\mu\text{A}$ . (b) Corrente externa de  $11\mu\text{A}$ . (c) Corrente externa de  $20\mu\text{A}$ .

Figura 5.1: Comportamento do CPF em resposta a injeção de corrente externa.

Para o interneurônio GABAérgico da ATV a mesma sequência de experimentos foi aplicada. A Figura 5.2 mostra o comportamento do neurônio nas três etapas do experimento, ou seja, com a aplicação da corrente externa de 9, 11 e  $20\mu\text{A}$ . Do mesmo modo, uma corrente de  $9\mu\text{A}$  não foi suficiente para tirar a célula do repouso (Figura 5.2(a)). Com o aumento da corrente para  $11\mu\text{A}$ , a célula passa a disparar a cada 6.7 milisegundos (Figura 5.2(b)). E com uma corrente de  $20\mu\text{A}$

a frequência de disparos aumenta para um a cada 3.4 milisegundos (Figura 5.2(c)).

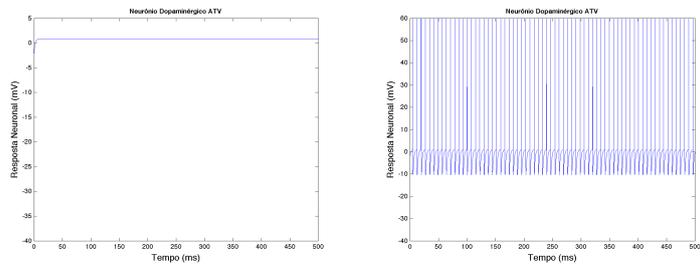


(a) Corrente externa de  $9\mu\text{A}$ . (b) Corrente externa de  $11\mu\text{A}$ . (c) Corrente externa de  $20\mu\text{A}$ .

Figura 5.2: Comportamento do ineurônio GABAérgico da ATV em resposta a injeção de corrente externa.

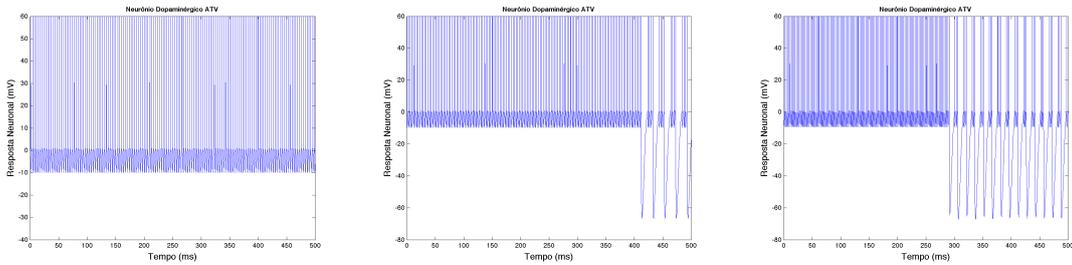
No caso do neurônio dopaminérgico da ATV, realizamos duas séries de experimentos, uma vez que este neurônio possui uma corrente marcapasso que induz o neurônio a disparar espontaneamente independente de estímulos externos. Na primeira etapa do experimento, sem o uso de uma corrente externa, utiliza-se o valor constante de  $g_{\text{pm}} = 0.2$  para a condutância da corrente marcapasso. Esta condutância não foi suficiente para tirar a célula do repouso, como mostra a Figura 5.3(a). Com o aumento da condutância para  $g_{\text{pm}} = 0.29$  o neurônio passa a disparar a cada 7.3 milisegundos (Figura 5.3(b)).

Na segunda etapa do experimento, com o neurônio respondendo à sua atividade marcapasso, aplicamos a corrente externa. Neste caso, o objetivo é observar a mudança do estado — do tônico para o disparo em rajadas. A corrente de  $20\mu\text{A}$  aumentou a frequência de disparos para um a cada 3.3 milisegundos, entretanto, não foi suficiente para acionar o disparo em rajadas (Figura 5.3(c)). Com o acréscimo da corrente para  $30\mu\text{A}$  e o conseqüente aumento na frequência de disparos, levou a concentração intracelular de  $[\text{Ca}]^{++}$  a atingir o limiar e, a partir de 410 milisegundos aproximadamente, após uma fase hiperpolarização o neurônio entra no modo de disparo em rajadas (Figura 5.3(d)). E com uma corrente de  $50\mu\text{A}$ , em torno de 300 milisegundos o neurônio passa a disparar em rajadas (Figura 5.3(e)).



(a) Condutância 0.2

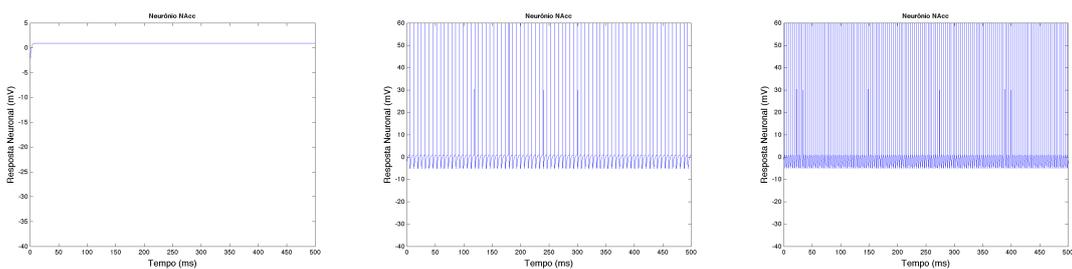
(b) Condutância 0.29



(c) Corrente externa de  $20\mu A$ . (d) Corrente externa de  $30\mu A$ . (e) Corrente externa de  $50\mu A$ .

Figura 5.3: Comportamento do neurônio dopaminérgico da ATV em resposta a injeção de corrente externa.

No caso dos neurônios do NAcc e SNc a aplicação da corrente externa de 9, 11 e  $20\mu A$  resultou nas frequências de disparos nula, um disparo a cada 6.7 milisegundos e um disparo a cada 3.4 milisegundos, respectivamente. As Figuras 5.4 e 5.5 apresentam esses resultados.

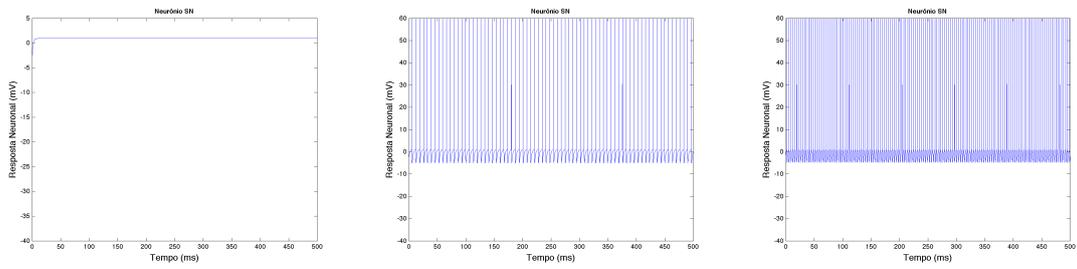


(a) Corrente externa de  $9\mu A$ .

(b) Corrente externa de  $11\mu A$ .

(c) Corrente externa de  $20\mu A$ .

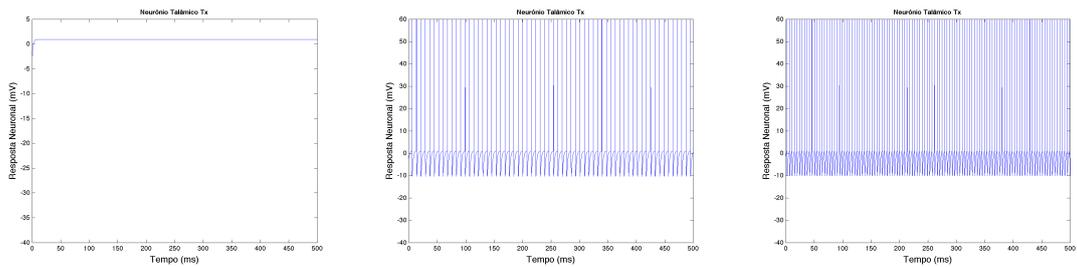
Figura 5.4: Comportamento do NAcc em resposta a injeção de corrente externa.



(a) Corrente externa de  $9\mu\text{A}$ . (b) Corrente externa de  $11\mu\text{A}$ . (c) Corrente externa de  $20\mu\text{A}$ .

Figura 5.5: Comportamento da SNc em resposta a injeção de corrente externa.

Para os neurônios talâmicos, a aplicação da corrente externa de  $9$ ,  $11$  e  $20\mu\text{A}$  resultou nas frequências de disparos nula, um disparo a cada  $7.8$  milisegundos e um disparo a cada  $4.3$  milisegundos, respectivamente. A Figura 5.6 mostra esses resultados.



(a) Corrente externa de  $9\mu\text{A}$ . (b) Corrente externa de  $11\mu\text{A}$ . (c) Corrente externa de  $20\mu\text{A}$ .

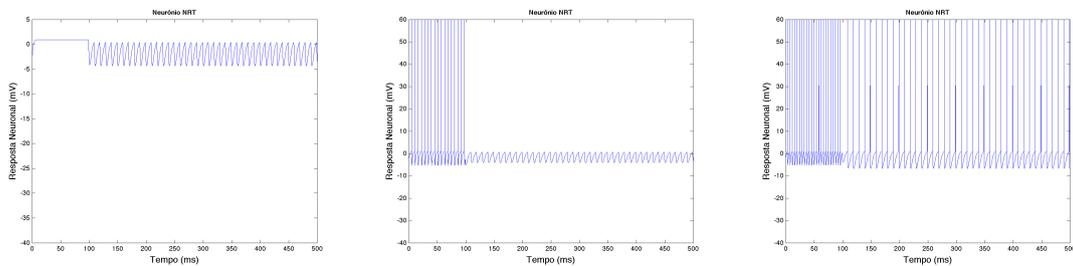
Figura 5.6: Comportamento do neurônio talâmico em resposta a injeção de corrente externa.

O comportamento do neurônio do NRT foi observado em duas fases. Até  $100$  milisegundos, sem a ação da dopamina. A partir de  $100$  milisegundos, sofrendo a modulação dopaminérgica. Nesta etapa, a projeção dopaminérgica oriunda da SNc é representada por um padrão de disparos ajustado em um disparo a cada  $10$  milisegundos.

A aplicação de uma corrente externa de  $90\mu\text{A}$ , neste caso, não é suficiente para tirar o neurônio do repouso (Figura 5.7(a)). O canal de potássio-dependente do cálcio retarda o processo de despolarização deste neurônio. Além disso, o au-

mento da condutância deste canal ocasionado pela ação da dopamina, torna o potencial da membrana mais negativo a partir de 100 milissegundos. Desta forma, é necessário uma corrente externa capaz de sobrepor a ação dopaminérgica para que ocorra atividade neural.

Com uma corrente de  $93\mu\text{A}$  o neurônio foi capaz de produzir um disparo a cada 5.8 milissegundos antes da ação da dopamina. Contudo, após 100 ms, quando a dopamina começa a agir, o neurônio volta ao estado de repouso (Figura 5.7(b)). A aplicação de uma corrente externa de  $97\mu\text{A}$  produz estímulo suficiente para que o neurônio não volte ao estado de repouso devido a ação da dopamina, como mostra a Figura 5.7(c).



(a) Corrente externa de  $90\mu\text{A}$ . (b) Corrente externa de  $93\mu\text{A}$ . (c) Corrente externa de  $95\mu\text{A}$ .

Figura 5.7: Comportamento do neurônio NRT em resposta a injeção de corrente externa.

Esta série de experimentos mostrou que a modelagem proposta se mostra adequada para representar cada neurônio a ser inserido na rede neural, isto é, os neurônios possuem flexibilidade necessária para responder satisfatoriamente às variações de estímulos aplicadas, dentro dos limites da literatura. Essa série de experimentos também comprovou o comportamento neural adequado para neurônio dopaminérgico da ATV, que apresentou sensibilidade adequada para retratar a mudança de estado. Além disso, pode-se observar a suscetibilidade do neurônio do NRT à modulação dopaminérgica.

De posse da calibração dos neurônios individuais, os experimentos seguintes simulam o comportamento da rede neuronal completa, sem alteração nos parâme-

tros.

## **5.2 Resultados numéricos para o modelo RAC**

Nesta seção, apresenta-se os resultados das simulações numéricas dos disparos neuronais realizadas com o modelo RAC. O objetivo foi alcançar respostas do modelo qualitativamente válidas, no sentido de que as simulações apresentem resultados consistentes com as pesquisas de neuroimagem e coletas de dados de grupos de pessoas registradas na literatura.

### **5.2.1 Resultados para o caso basal**

Nesta seção, apresentamos os resultados das simulações numéricas dos disparos neuronais no modelo RAC realizadas para o caso de um indivíduo saudável e com o circuito calibrado no estado basal. Por saudável, refere-se a um indivíduo portador de uma rede neuronal dentro dos padrões normais discutidos no Capítulo 1, sem nenhuma patologia, sem que o cérebro tenha sido exposto à nicotina e com a formação do foco de atenção em condições normais.

Os resultados estão apresentados por regiões anatômicas e representa os gráficos dos potenciais de ação de cada neurônio modelado na rede.

A Figura 5.8(a) representa o gráfico da voltagem da membrana do neurônio do CPF (referente ao circuito da recompensa) no caso em que não houve uso de nicotina. O sistema basal neste trabalho, considera que sem o estímulo da nicotina o sistema da recompensa não é ativado. Portanto, esse neurônio cortical encontra-se inativo antes da administração da nicotina. Os gráficos referentes ao neurônio cortical apresentados nesse capítulo se referem ao neurônio do circuito da recompensa. Os gráficos para o neurônio cortical participante do circuito tálamo-cortical não são apresentados, devido a modelagem desse neurônio ser restrita a um padrão de disparos.

A Figura 5.8(b) apresenta o gráfico da voltagem da membrana do interneurônio GABAérgico da ATV, no caso em que não houve uso de nicotina. Análogo

ao comportamento do neurônio anterior, o interneurônio GABAérgico encontra-se inativo. Este comportamento está dentro do esperado, uma vez que, a influência da nicotina neste neurônio ocorre, no modelo, devido à projeção excitatória do neurônio do CPF em virtude da presença da nicotina.

Em seguida, a Figura 5.8(c) representa o gráfico da voltagem da membrana do neurônio dopaminérgico da ATV, no caso em que não houve estímulo da nicotina. Por possuir uma corrente marcapasso, em seu estado basal este neurônio dispara em modo tônico e mantém um nível estável de dopamina extrasináptica.

Por sua vez, a Figura 5.8(d) mostra o gráfico da voltagem da membrana do neurônio do NAcc, que está sendo estimulado pela dopamina liberada pelo neurônio descrito anteriormente. Este neurônio se projeta sobre o neurônio da SNc, cujo gráfico da voltagem da membrana é apresentado na Figura 5.8(e). Embora esteja recebendo projeção inibitória proveniente do neurônio do NAcc, o neurônio da SNc recebe uma projeção glutamatérgica excitatória proveniente do TPP. O padrão de comportamento do TPP está ajustado em um disparo a cada 10 milissegundos.

Durante a simulação, 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 tálamicas estão ajustados em um disparo a cada milissegundo. A Figura 5.8(f) apresenta o gráfico da voltagem da membrana do neurônio  $T_x$  em resposta à ativação recebida.

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. Optou-se por iniciar a ação da dopamina em 100ms, neste experimento, a fim de se observar a modulação produzida pela sinapse dopaminérgica neste núcleo. A Figura 5.8(g) apresenta o gráfico da voltagem do neurônio do NRT.

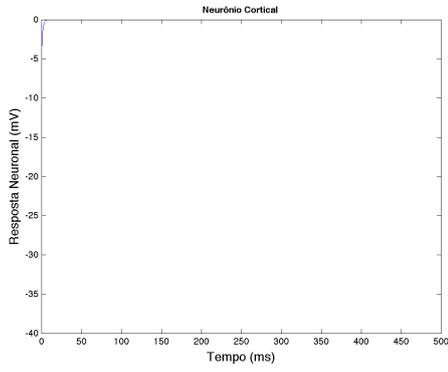
Finalmente, a Figura 5.8(h) exhibe o gráfico da voltagem da membrana da região talâmica,  $T_y$ . Este neurônio é totalmente inibido até os primeiros 100ms, devido à ausência de dopamina no neurônio NRT. Entretanto, seu padrão de res-

posta se modifica com o início da ação dopaminérgica.

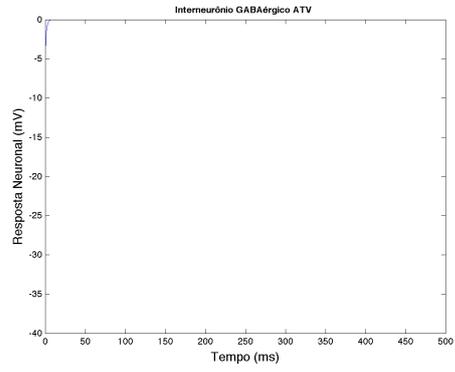
Note que sem a presença da dopamina proveniente do neurônio da SNc, a excitação do NRT seria tão grande que inibiria completamente a região vizinha  $T_y$ . A inibição total de  $T_y$  teria como consequência a formação de um foco de atenção exarcebado, isto é, o processamento cortical se centralizaria 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.

A Figura 5.9 mostra o gráfico da quantidade de disparos dos neurônios  $T_x$  e  $T_y$  a cada 50 milissegundos. Pode-se observar que embora exista a possibilidade de um deslocamento do foco de atenção, a frequência de disparos de  $T_x$  é maior que  $T_y$ . Esta diferença na frequência de disparos expressa que o foco de atenção se forma sobre o estímulo  $x$ .

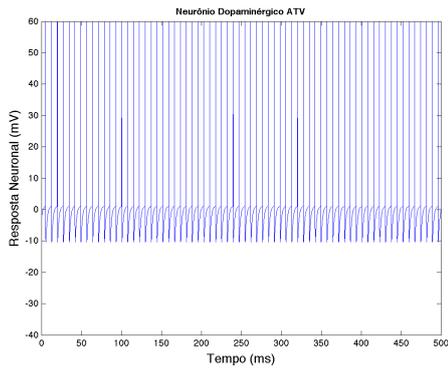
O objetivo desse experimento foi determinar a calibração do modelo RAC na formação e deslocamento do foco de atenção em condições normais e sem a influência da nicotina. Os resultados aqui atingidos servem de referência basal para os resultados que são apresentados subsequentemente.



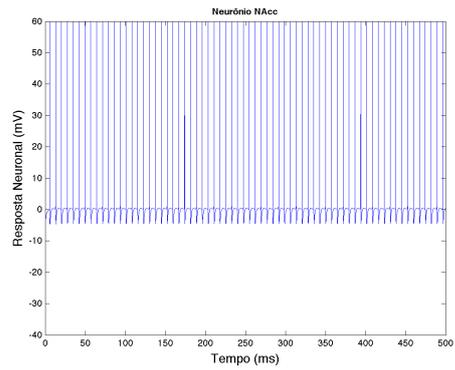
(a) Neurônio do CPF.



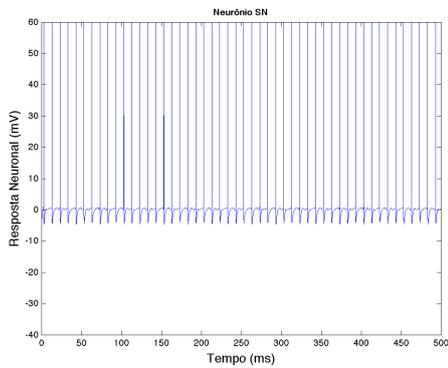
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



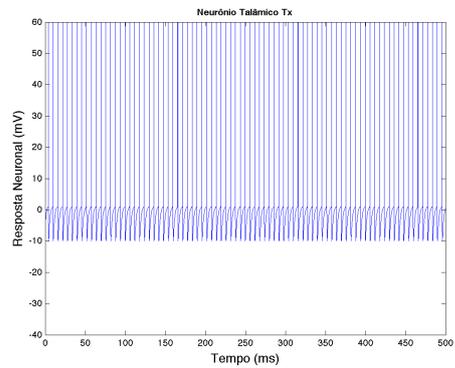
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



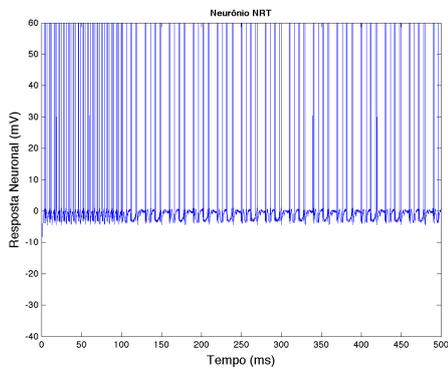
(d) Neurônio do NAcc.



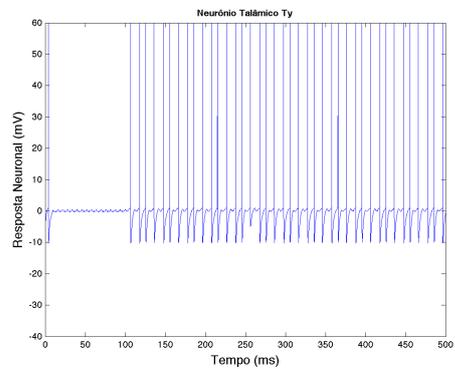
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .



(g) Neurônio do NRT.



(h) Neurônio  $T_y$ .

Figura 5.8: Formação do foco de atenção em um indivíduo saudável.

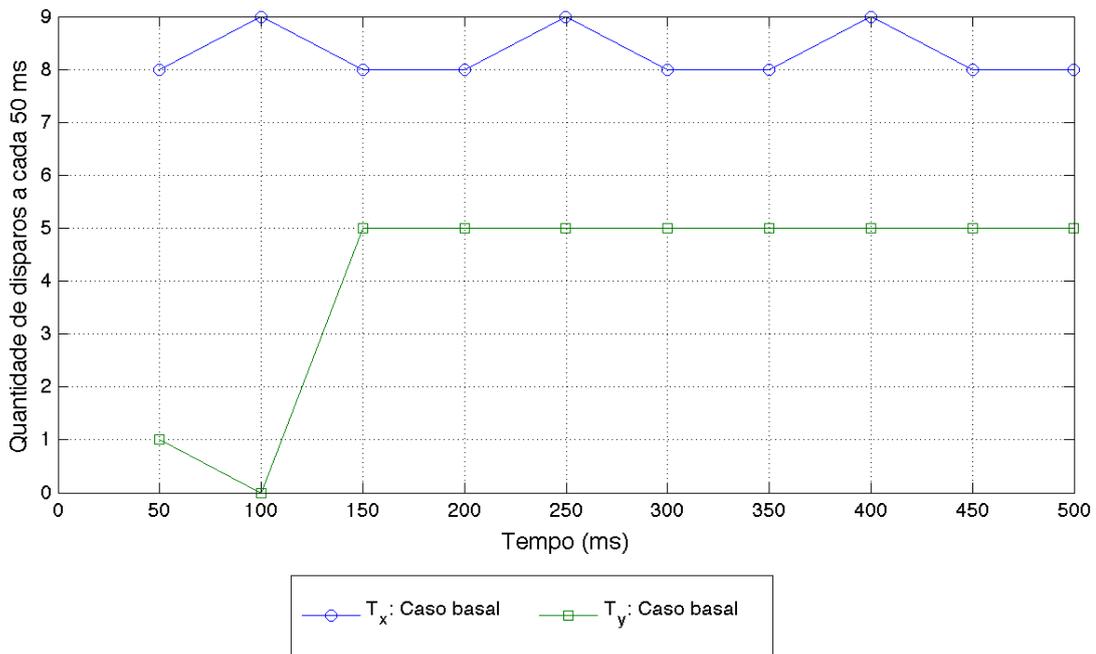


Figura 5.9: Frequência de disparos de  $T_x$  e  $T_y$  em um indivíduo saudável.

### 5.2.2 Resultados para o caso em que o cérebro é exposto à nicotina

Nesta seção, apresentamos os resultados das simulações numéricas dos disparos neuronais no modelo RAC realizadas para o caso de um indivíduo que teve o cérebro exposto à nicotina, isto é, partindo do caso basal, foi adicionado ao sistema a nicotina.

A Figura 5.10(a) representa o gráfico da voltagem da membrana do neurônio do CPF, sob a ação da nicotina. Este neurônio é ativado pela nicotina, que por sua vez excita os neurônios GABAérgicos e dopaminérgicos da ATV.

A Figura 5.10(b) apresenta o gráfico da voltagem da membrana do interneurônio GABAérgico da ATV. A influência da nicotina neste neurônio ocorre, no modelo, devido ao aumento da estimulação excitatória, proveniente do neurônio cortical, quando em presença da nicotina. Entretanto, por não possuir receptores do tipo  $\alpha_7^+$ , seu funcionamento cessa após um tempo inferior ao do neurônio estimulado através desse tipo de receptor.

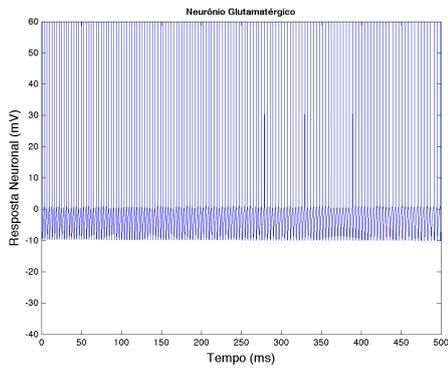
A Figura 5.10(c) representa o gráfico da voltagem da membrana do neurônio dopaminérgico da ATV. Com a exposição à nicotina, esse neurônio passa a receber estímulos das projeções sinápticas glutamatérgica e GABAérgica. Essa estimulação resulta no aumento do seu PA, em relação ao caso basal, e como consequência 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 mudança do padrão de disparo e o neurônio começa a disparar em rajadas, devido ao acionamento dos receptores NMDA, a ativação da corrente de cálcio e à ativação da corrente hiperpolarizante.

Em seguida, a Figura 5.10(d) mostra o gráfico da voltagem da membrana do neurônio do NAcc, que está sendo estimulado pela dopamina liberada pelo neurônio descrito anteriormente. O gráfico da voltagem da membrana do neurônio da SNc é apresentado na Figura 5.10(e). Devido a inibição proveniente do NAcc, a SNc libera pouca dopamina no NRT.

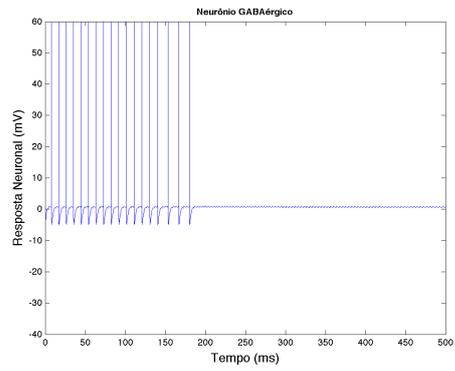
A Figura 5.10(f) apresenta o gráfico da voltagem da membrana do neurônio  $T_x$  em resposta à ativação do estímulo externo. É possível notar que o comportamento deste neurônio não se alterou em relação à condição normal. Por sua vez, a Figura 5.10(g) apresenta o gráfico da voltagem do neurônio do NRT, que apresenta uma forte excitação, devido ao nível baixo de dopamina liberada pela SNc.

Finalmente, a Figura 5.10(h) exhibe o gráfico da voltagem da membrana da região talâmica,  $T_y$ . Como consequência do uso da nicotina, o NRT fica extremamente excitado e  $T_y$  é fortemente inibido.

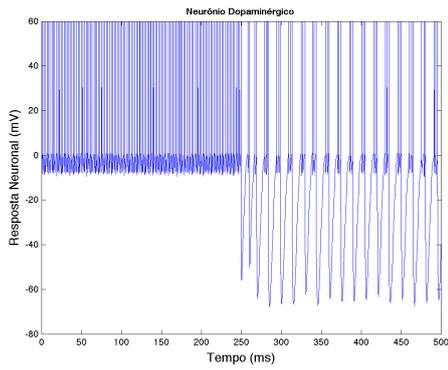
A comparação entre os comportamentos de  $T_x$  e  $T_y$  indica a formação de um foco de atenção rígido e concentrado em  $T_x$ , isto é, ocorre a focalização da atenção. Isso implica que o deslocamento da atenção para outros estímulos se torna mais esparsos. Tal fenômeno é ocasionado devido a forte inibição sofrida pela SNc oriunda da projeção que parte do NAcc. A posterior baixa dopaminérgica na projeção que parte da SNc em direção ao NRT, permite que o NRT torne-se bastante excitado e, conseqüentemente,  $T_y$  seja fortemente inibido.



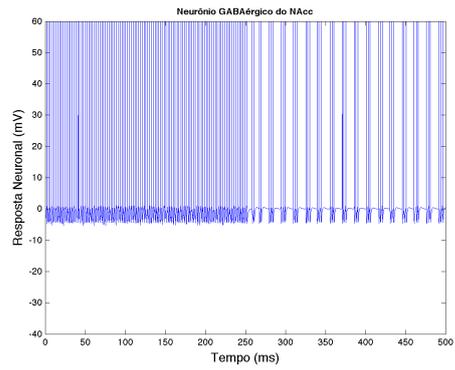
(a) Neurônio do CPF.



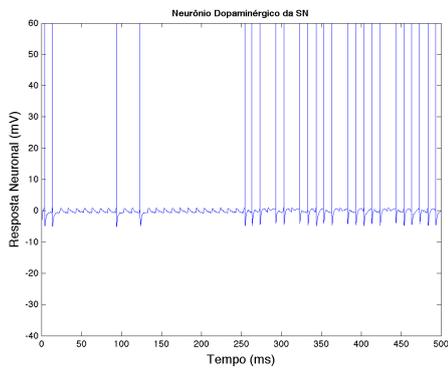
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



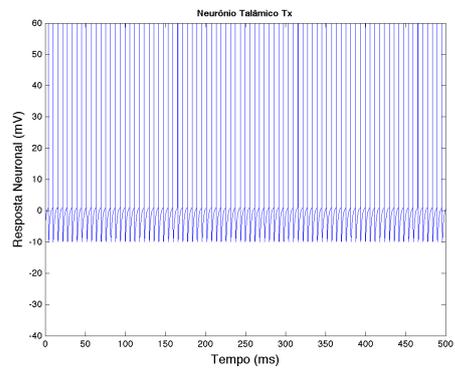
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



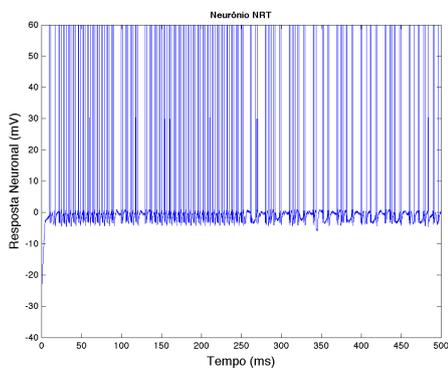
(d) Neurônio do NAcc.



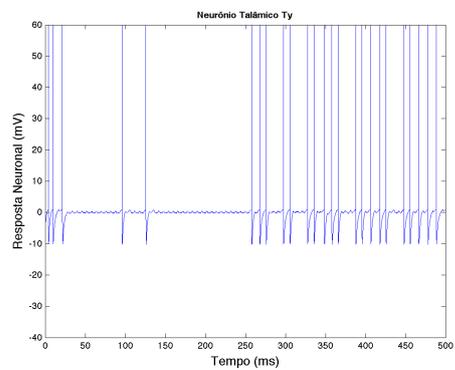
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .



(g) Neurônio do NRT.



(h) Neurônio  $T_y$ .

Figura 5.10: Formação do foco de atenção em um indivíduo exposto à nicotina.

A mudança de padrão de disparos para o modo rajada do neurônio dopaminérgico da ATV, parece enfraquecer a consolidação da atenção, uma vez que, o aumento no nível de dopamina na SNc facilita a desinibição de  $T_y$ . Por outro lado, ainda não se consolida uma competição equilibrada entre as projeções talâmicas  $x$  e  $y$ , ainda que pouco atenuada, é possível notar que existe foco em  $T_x$ . No entanto, há um aumento na flexibilidade ao processo cognitivo. E mesmo quando volta a disparar, em torno de 250 ms,  $T_y$  está menos ativo que no caso basal. A Figura 5.11 mostra a quantidade de disparos dos neurônios  $T_x$  e  $T_y$  a cada 50 ms.

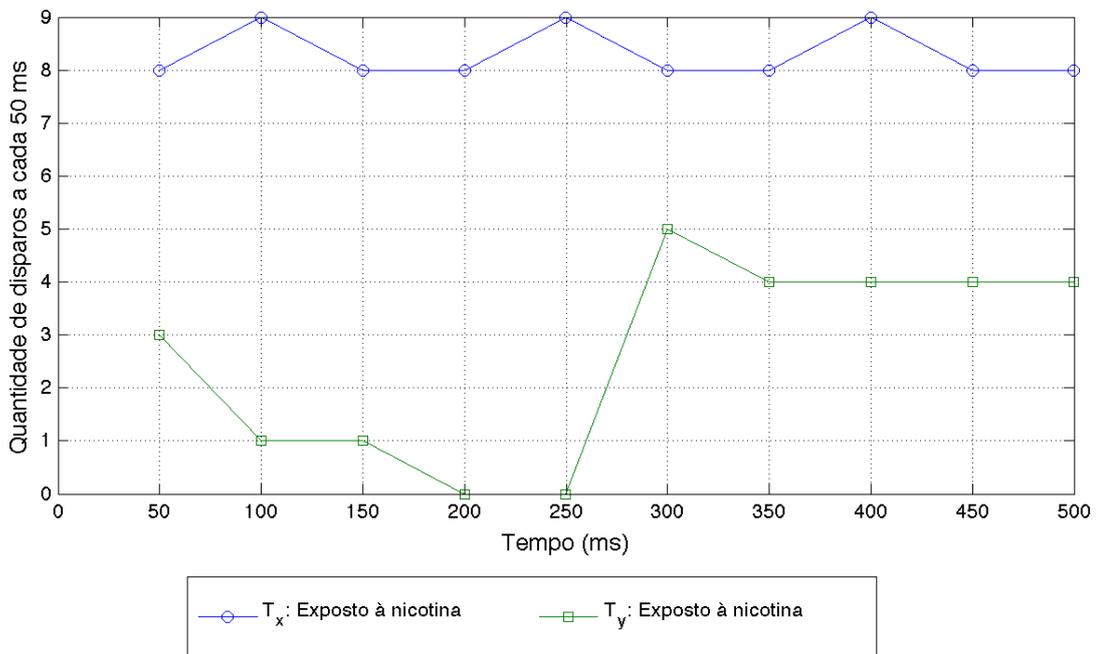


Figura 5.11: Frequência de disparos de  $T_x$  e  $T_y$  em um indivíduo exposto à nicotina.

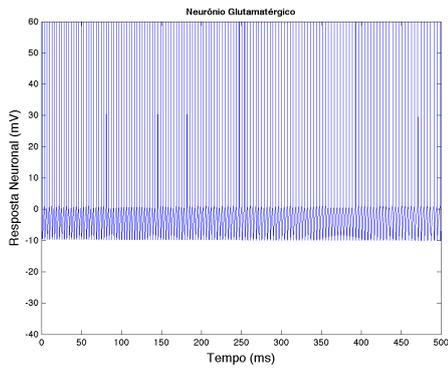
Segundo este experimento, o uso da nicotina causa inicialmente uma hiperfocalização do foco atencional. Esta diminui a seguir e é seguida por uma rigidez mental em um grau suave.

### 5.2.3 Resultados para o caso de um dependente químico

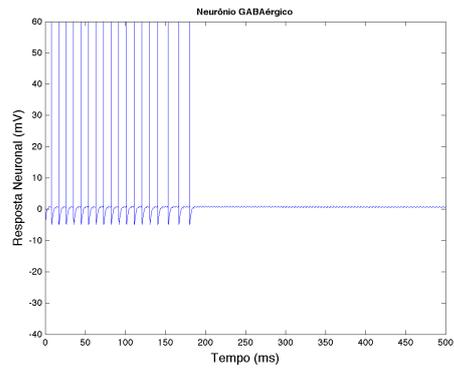
Apresenta-se nesta seção os resultados das simulações numéricas para o caso em que o indivíduo é dependente em nicotina. Uma das hipóteses para a dependência em nicotina, é que a quantidade total de receptores  $\alpha_7$  aumenta à medida em que o fumante a consome. Portanto, para simular esta situação, aumentamos em 10% o valor inicial de  $\alpha_7^\pm$  (ver equação (4.12)), que descreve a quantidade de receptores  $\alpha_7$  ativados.

Comparado aos resultados para um indivíduo que experimentou a nicotina pela primeira vez, o comportamento dos neurônios pertencentes ao RAC não sofreu alteração. As Figuras 5.12 de (a) a (h) apresentam os gráficos da voltagem da membrana dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV, dopaminérgico da ATV, NAcc, SNc,  $T_x$ , NRT e  $T_y$ , respectivamente.

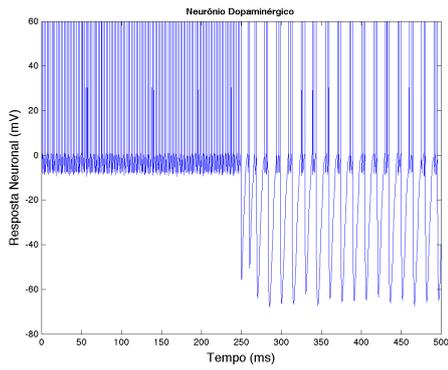
Simulou-se ainda, o aumento do valor de  $\alpha_7^\pm(0)$  em 50% e 100%. Todos os neurônios apresentaram um comportamento idêntico ao caso anterior. A Figura 5.13 mostra os gráficos do comportamento de  $T_y$  na situação em que o indivíduo fez uso de nicotina pela primeira vez e com o aumento de receptores em 10%, 50% em 100%, respectivamente.



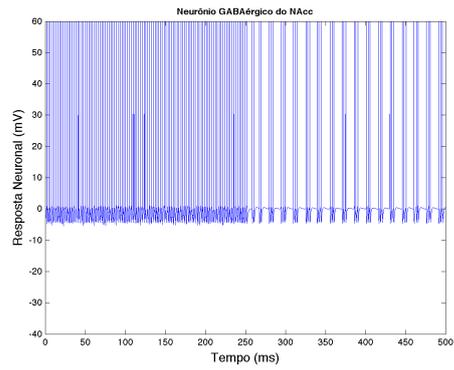
(a) Neurônio do CPF.



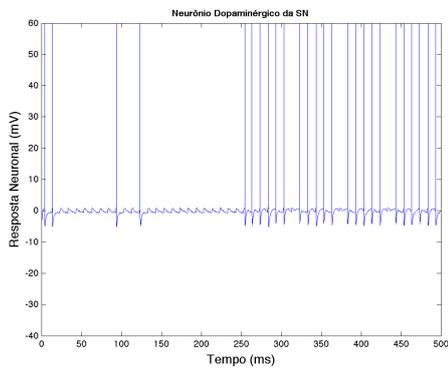
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



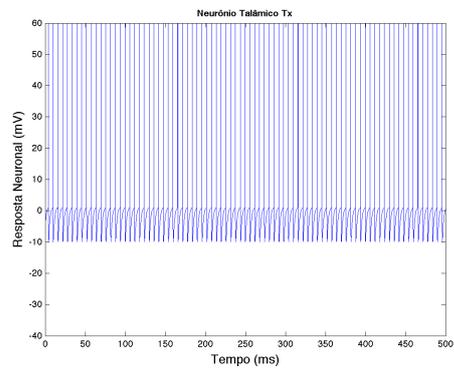
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



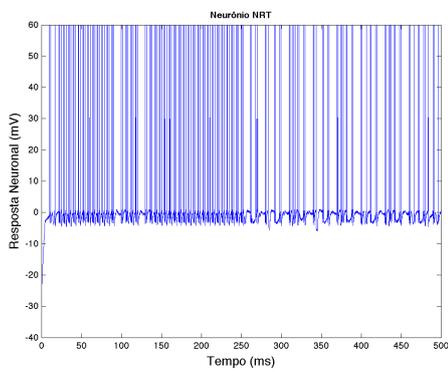
(d) Neurônio do NAcc.



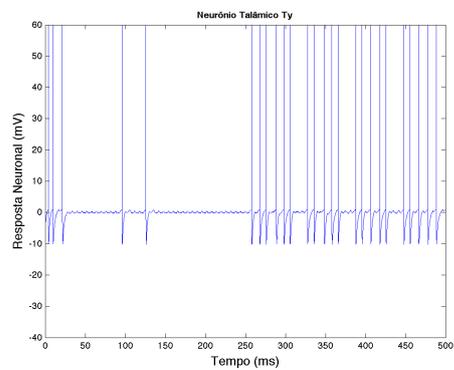
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .

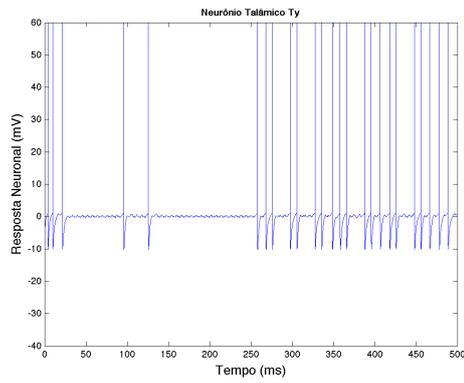


(g) Neurônio do NRT.

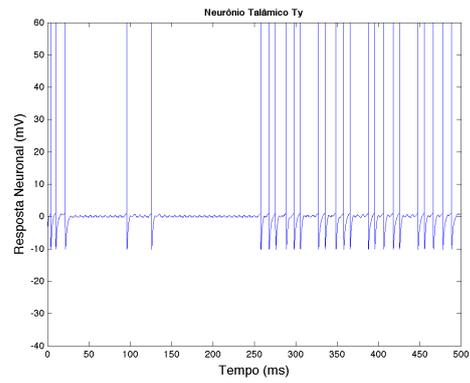


(h) Neurônio  $T_y$ .

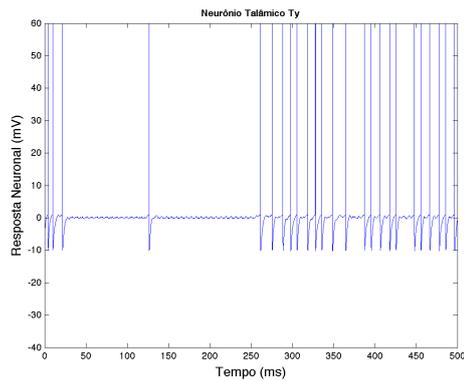
Figura 5.12: Formação do foco de atenção em um dependente químico.



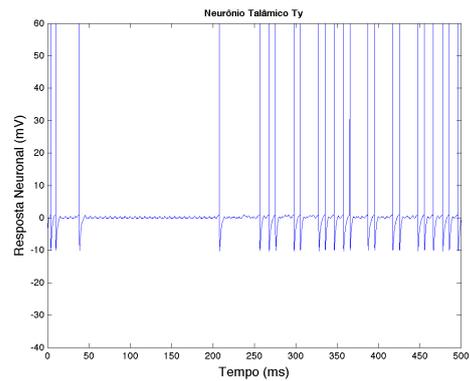
(a) Valor de referência.



(b) Aumento em 10% o valor de referência.



(c) Aumento em 50% o valor de referência.



(d) Aumento em 100% o valor de referência.

Figura 5.13: Comportamento de  $T_y$  em resposta ao aumento do número de receptores nicotínicos.

Não houve uma mudança significativa no comportamento de  $T_y$  no caso em que o número de receptores nicotínicos aumenta, isto é, para o caso de um dependente químico em nicotina. Os resultados sugerem, portanto, que embora a nicotina tenha a capacidade de impedir a entrada de estímulos, isto é, melhore a focalização da atenção, esse efeito não é amplificado com a administração crônica. Na Figura 5.14 pode-se comparar as frequências de disparos a cada 50 ms, em resposta ao aumento do número de receptores nicotínicos.

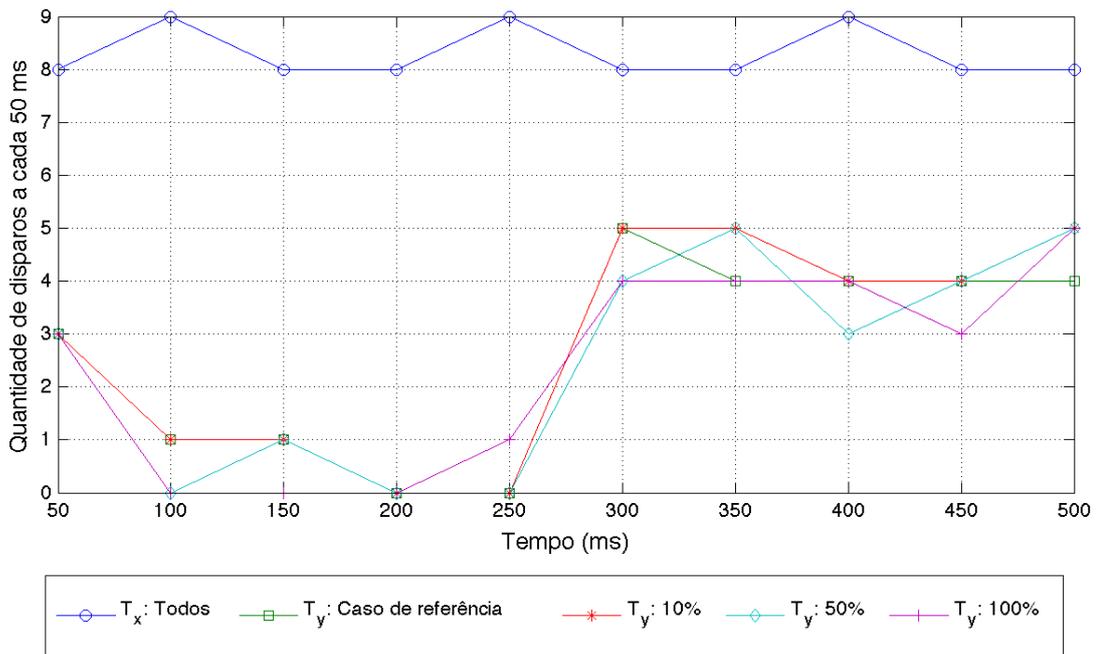


Figura 5.14: Frequência de disparos de  $T_x$  e  $T_y$  em um indivíduo exposto à nicotina.

### Análise de sensibilidade

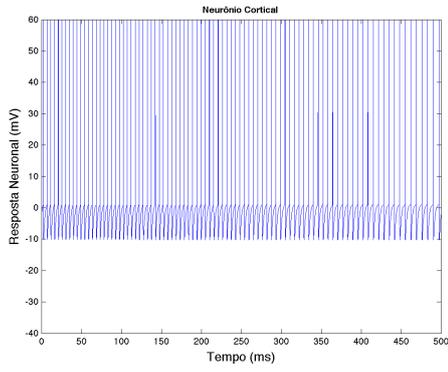
Ainda para o caso de um dependente químico, ou seja, para o caso em que  $\alpha_7^+$  é 100% a mais que o valor do caso basal, apresentamos nesta seção uma análise de sensibilidade à variação do parâmetro  $k_2$  na equação de  $\alpha_7^+$ . Iniciamos por mostrar os resultados do comportamento dos neurônios do RAC mediante o aumento do valor de  $k_2$  para  $k_2 = 8$  e  $k_2 = 10$ , respectivamente, conforme apresentam as Figuras 5.15 e 5.16.

As Figuras 5.15 de (a) a (h) apresentam os gráficos da voltagem da membrana dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV, dopaminérgico da ATV, NAcc, SNc,  $T_x$ , NRT e  $T_y$ , respectivamente. Do mesmo modo, as Figuras 5.16 de (a) a (h) apresentam os gráficos da voltagem da membrana dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV, dopaminérgico da ATV, NAcc, SNc,  $T_x$ , NRT e  $T_y$ , respectivamente.

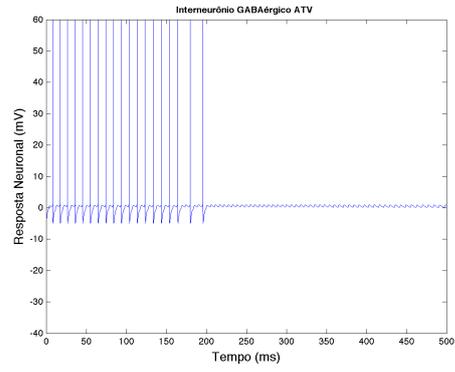
Na sequência, apresentamos os resultados comparativos de como o foco de atenção é alterado com o aumento do parâmetro  $k_2$ . As Figuras 5.17(a), 5.18(a) e

5.19(a) representam os gráficos do CPF,  $T_x$  e  $T_y$ , respectivamente, para a simulação de um dependente químico em nicotina, isto é, com o valor de  $\alpha_7^+(0)$  sendo 100% a mais que o valor para o caso normal de controle. Na sequência, as Figuras 5.17(b), 5.18(b) e 5.19(b) mostram os gráficos do CPF,  $T_x$  e  $T_y$ , respectivamente, também para o caso de um dependente químico em nicotina e com  $k_2 = 8$ . Finalmente, as Figuras 5.17(c), 5.18(c) e 5.19(c) apresentam os gráficos do CPF,  $T_x$  e  $T_y$  para um dependente químico em nicotina, com  $k_2 = 10$ .

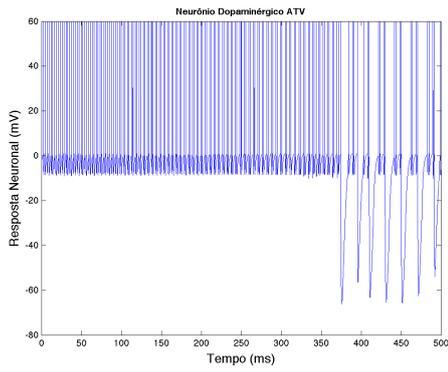
Com o aumento de  $k_2$  o neurônio dopaminérgico da ATV tem mais dificuldade em iniciar o disparo em rajadas, devido ao fato de que o neurônio cortical encontra-se menos ativo se comparado ao caso normal de controle. Isso proporciona ao NRT uma menor excitação, uma vez que a excitação proveniente da SNc será maior. Como consequência,  $T_y$  torna-se menos inibido e isso contribui suavemente para a flexibilidade do processo cognitivo.



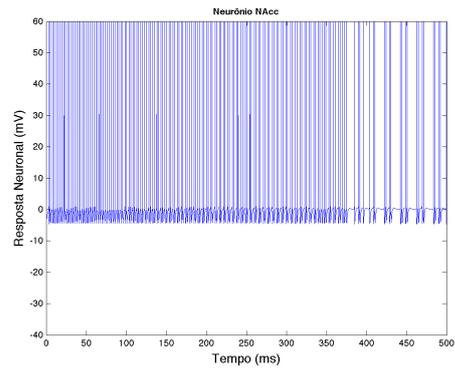
(a) Neurônio do CPF.



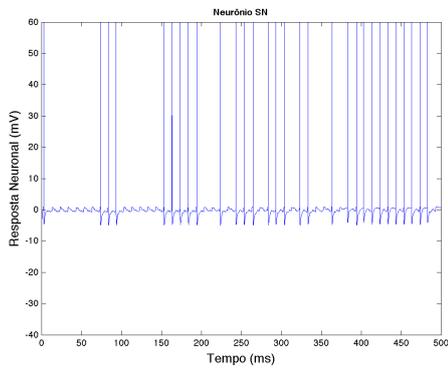
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



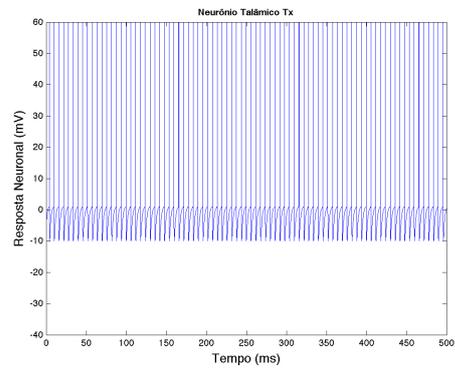
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



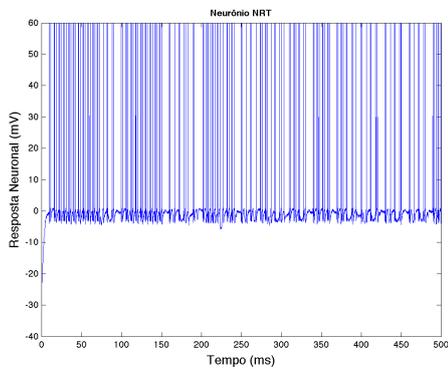
(d) Neurônio do NAcc.



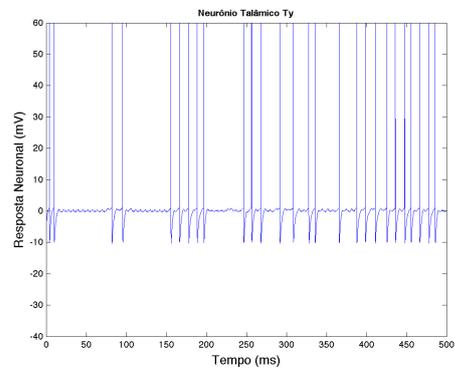
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .

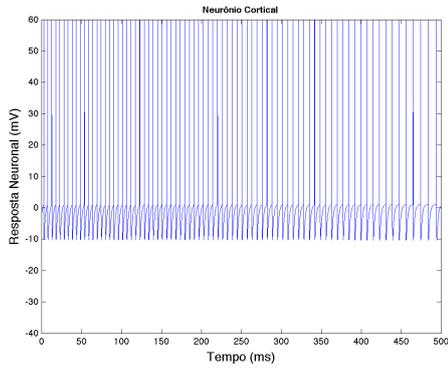


(g) Neurônio do NRT.

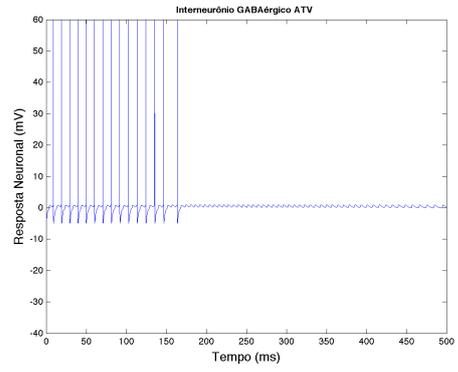


(h) Neurônio  $T_y$ .

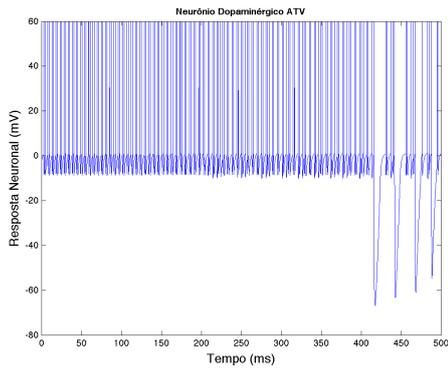
Figura 5.15: Formação do foco de atenção em um dependente químico:  $k_2 = 8$ .



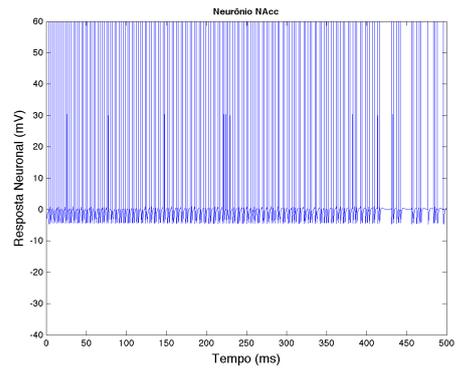
(a) Neurônio do CPF.



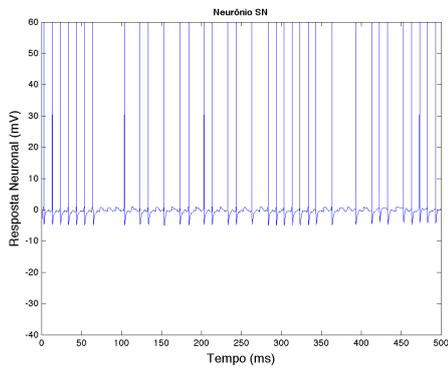
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



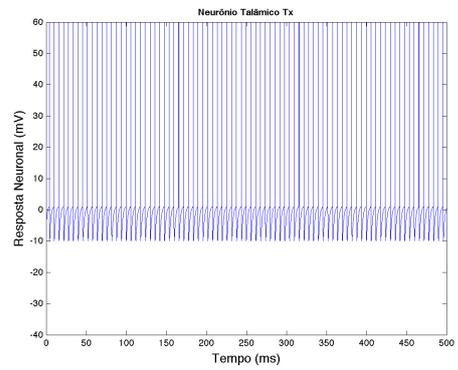
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



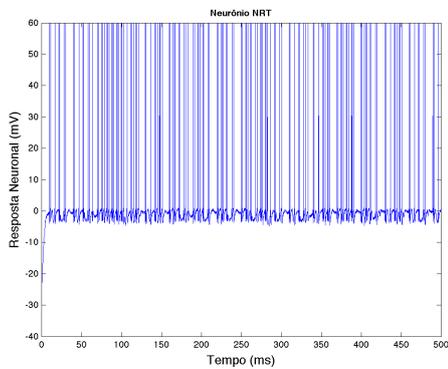
(d) Neurônio do NAcc.



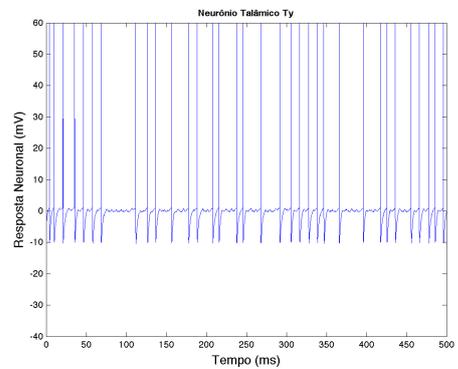
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .

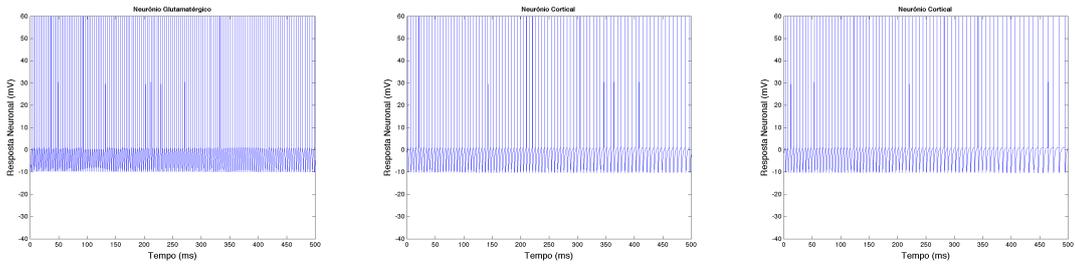


(g) Neurônio do NRT.



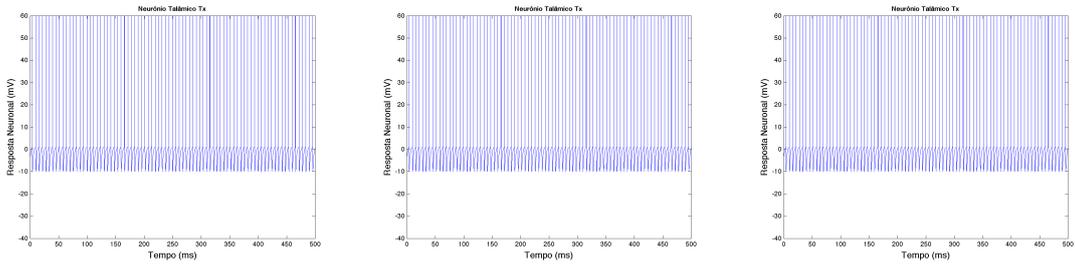
(h) Neurônio  $T_y$ .

Figura 5.16: Formação do foco de atenção em um dependente químico:  $k_2 = 10$ .



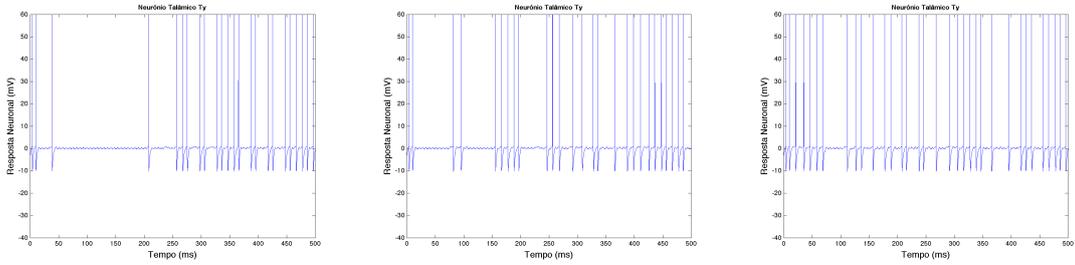
(a) Valor de referência. (b) Aumento para  $k_2 = 8$ . (c) Aumento para  $k_2 = 10$ .

Figura 5.17: Comportamento do CPF em resposta ao aumento da constante  $k_2$ .



(a) Valor de referência. (b) Aumento para  $k_2 = 8$ . (c) Aumento para  $k_2 = 10$ .

Figura 5.18: Comportamento de  $T_x$  em resposta ao aumento da constante  $k_2$ .



(a) Valor de referência. (b) Aumento para  $k_2 = 8$ . (c) Aumento para  $k_2 = 10$ .

Figura 5.19: Comportamento de  $T_y$  em resposta ao aumento da constante  $k_2$ .

A sensibilidade apresentada a essa variação de  $k_2$ , sugere que para um dependente químico a dessensibilização do receptor pode ocorrer mais rápido do que para um indivíduo normal. De modo que o tempo de ação da nicotina, em um dependente químico, pode ser menor.

### **5.3 Resultados para o caso em que o indivíduo possui TDAH**

Conforme mencionado na introdução desta tese, a possibilidade de realizar estudos psiquiátricos através de simulações computacionais de maneira a testar hipóteses e/ou realizar provas de conceito é uma das principais contribuições oferecidas por um modelo de rede neural biologicamente plausível. Nessa seção, apresenta-se os resultados para um indivíduo com TDAH. Este é um exemplo de como a modelagem proposta nesse trabalho pode auxiliar em casos de interesse médico.

#### **5.3.1 TDAH segundo a hipótese de hiperfocalização**

Pacientes com doença de Parkinson apresentam deterioração da SNc que, por conseguinte, passa a produzir menos dopamina. Além das desordens de movimento, seu quadro clínico inclui déficits cognitivos, em particular, a dificuldade no deslocamento da atenção.

Por outro lado, uma das hipóteses para o TDAH aponta para a dificuldade no deslocamento da atenção como sendo o mecanismo principal do qual se origina o sintoma de desatenção neste transtorno. Além disso, embora os estudos acerca do papel dos neurotransmissores no TDAH não serem conclusivos, o tratamento comumente aplicado baseia-se em estimulantes cognitivos, os quais aumentam o nível dopaminérgico.

Em vista disso, as simulações feitas por Madureira em (Madureira et al., 2010) sugerem a existência de uma base neurobiológica em comum para o comprometimento do foco de atenção, na doença de Parkinson e TDAH. Baseados nesses experimentos, os resultados a seguir apresentam um indivíduo com TDAH e a hipótese para o transtorno, neste caso, é o foco de atenção rígido.

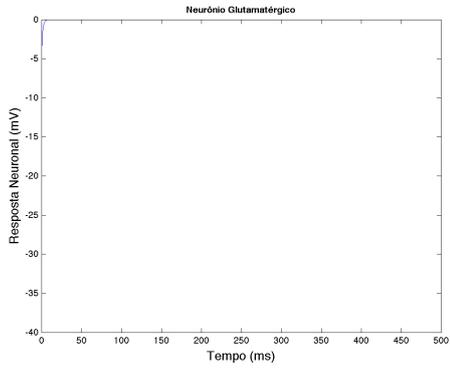
A dificuldade no deslocamento da atenção, decorrente do aumento da focalização em um determinado estímulo, é retratada diminuindo a dopamina proveniente da SNc para o NRT. Esse ajuste foi feito a partir da diminuição do estímulo do TPP para a SNc (para outra modelagem ver (Madureira et al., 2010))

As Figura 5.20(a), 5.20(b) e 5.20(c) representam os gráficos das voltagens das membranas dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV e dopaminérgico da ATV, respectivamente, no caso em que não houve uso de nicotina. Os neurônios do CPF e GABAérgico da ATV encontram-se inativos e o neurônio dopaminérgico da ATV funciona em sua atividade marcapasso.

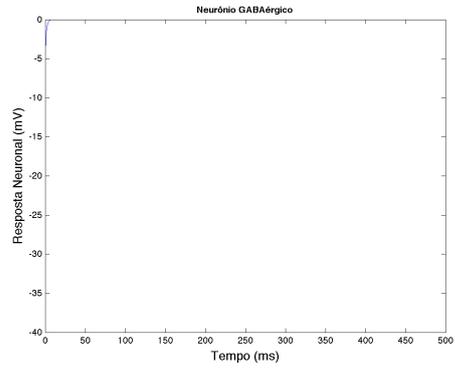
Por sua vez, a Figura 5.20(d) mostra o gráfico da voltagem da membrana do neurônio do NAcc, que está sendo estimulado pela dopamina liberada pelo neurônio dopaminérgico da ATV. O gráfico da voltagem da membrana do neurônio da SNc é apresentado na Figura 5.20(e). O padrão de comportamento do TPP está ajustado em um disparo a cada 30 milisegundos. Os demais parâmetros não foram alterados.

Em seguida, a Figura 5.20(f) apresenta o gráfico da voltagem da membrana do neurônio  $T_x$  em resposta à ativação do estímulo externo, que não se altera com a baixa dopaminérgica, quando comparado à situação basal. A Figura 5.20(g) apresenta o gráfico da voltagem do neurônio do NRT, que apresenta uma forte excitação com intervalos de uma pequena inibição, refletindo a fraca liberação dopaminérgica proveniente da SNc.

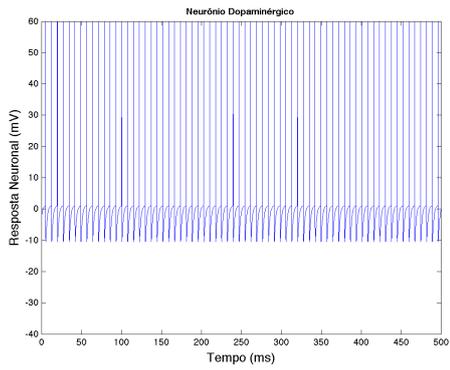
Conseqüentemente,  $T_y$  é fortemente inibido, apresentando, apenas, um disparo nos breves intervalos de inibição do NRT. Tal comportamento é apresentado na Figura 5.20(h), que exhibe o gráfico da voltagem da membrana de  $T_y$ .



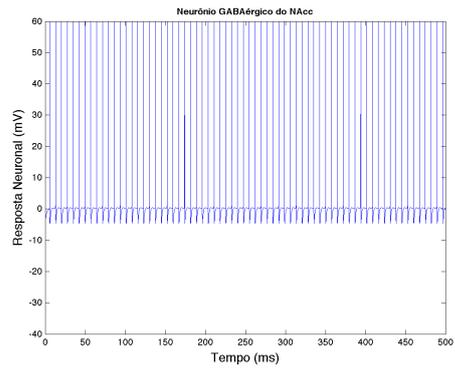
(a) Neurônio do CPF.



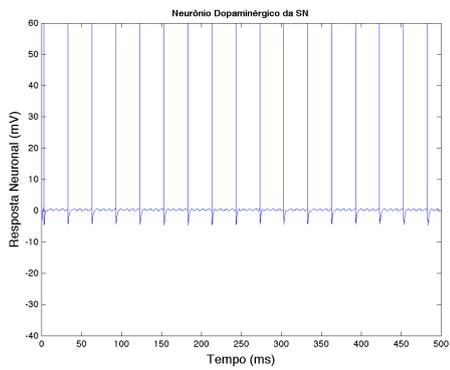
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



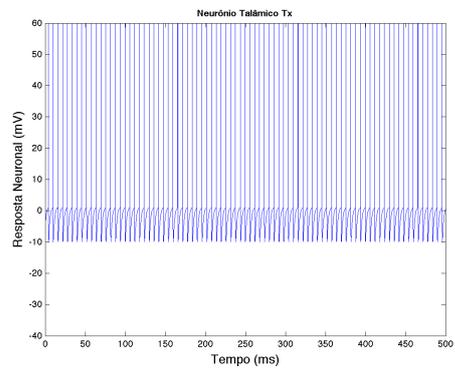
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



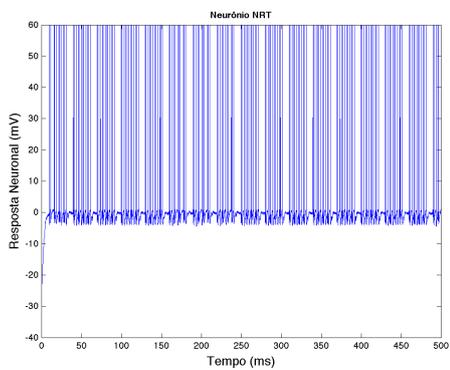
(d) Neurônio do NAcc.



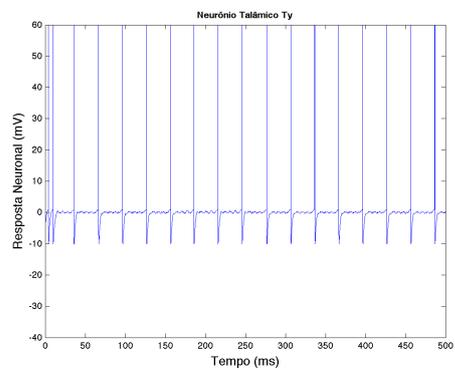
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .



(g) Neurônio do NRT.



(h) Neurônio  $T_y$ .

Figura 5.20: Formação do foco de atenção segundo a hipótese de hiperfocalização.

As frequências dos disparos dos neurônios  $T_x$  e  $T_y$  indicam a formação de um foco de atenção exacerbado sobre o estímulo projetado em  $T_x$ , isto é, ocorre a focalização da atenção. Isso implica, como mencionado anteriormente, na dificuldade do deslocamento da atenção para outros estímulos. Neste caso, em particular, dificulta o processamento do estímulo  $y$ . Tal fenômeno caracteriza a rigidez mental e pode ser ocasionado pela baixa dopaminérgica na projeção que parte da SNc em direção ao NRT, como demonstrado em (Madureira et al., 2010).

A Figura 5.21 apresenta a comparação entre as frequências de disparos das regiões  $T_x$  e  $T_y$  no caso basal e no caso de um indivíduo com TDAH segundo a hipótese de hiperfocalização.

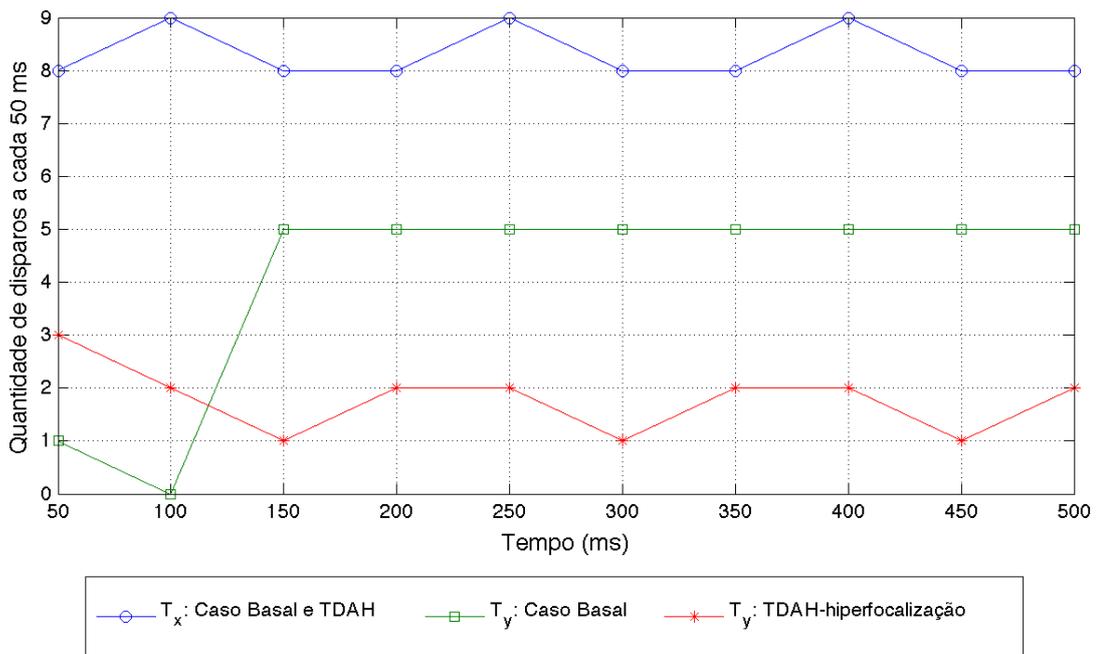


Figura 5.21: Comparação entre as frequências de disparos no caso basal e para um indivíduo com TDAH segundo a hipótese de hiperfocalização.

### 5.3.2 TDAH segundo a hipótese de desfocalização

Se por um lado, uma das hipóteses para o TDAH aponta a falta de flexibilidade no deslocamento atencional como a causa da desatenção nesses pacientes, a sua contrapartida defende o contrário. Segundo a hipótese de desfocalização, o excesso de inconstância no deslocamento da atenção é que impede a concentração em um determinado estímulo. Esta hipótese, por conseguinte, interpreta os déficits atencionais em TDAH como consequência da desfocalização da atenção.

Neste caso, as simulações feitas por Madureira em (Madureira et al., 2010) envolvendo a alta dopaminérgica da SNc fornecem substratos neurobiológicos que contribuem para elucidar a hipótese da desfocalização em pacientes com TDAH.

A dificuldade no deslocamento da atenção, decorrente da hipótese de desfocalização, é retratada aumentando a dopamina proveniente da SNc para o NRT. Esse ajuste foi feito a partir do aumento do estímulo do TPP para a SNc (para outra modelagem ver (Madureira et al., 2010)).

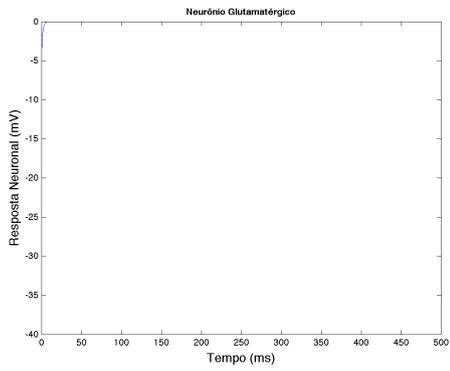
As Figura 5.22(a), 5.22(b) e 5.22(c) representam os gráficos das voltagens das membranas dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV e dopaminérgico da ATV, respectivamente, no caso em que não houve uso de nicotina. Os neurônios do CPF e GABAérgico da ATV encontram-se inativos e o neurônio dopaminérgico da ATV funciona em sua atividade marcapasso.

Por sua vez, a Figura 5.22(d) mostra o gráfico da voltagem da membrana do neurônio do NAcc, que está sendo estimulado pela dopamina liberada pelo neurônio dopaminérgico da ATV. O gráfico da voltagem da membrana do neurônio da SNc é apresentado na Figura 5.22(e). O padrão de comportamento do TPP está ajustado em um disparo a cada milissegundo. Os demais parâmetros não foram alterados.

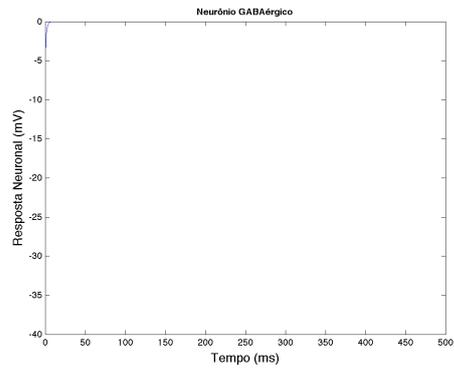
Em seguida, a Figura 5.22(f) apresenta o gráfico da voltagem da membrana do neurônio  $T_x$  em resposta à ativação do estímulo externo, que não se altera com a alta dopaminérgica, quando comparado à situação basal. O drástico aumento da dopamina ocasionou uma forte inibição ao neurônio NRT, como mostra a Figura 5.22(g), que apresenta o gráfico da voltagem do neurônio do NRT. Como con-

sequência, o neurônio  $T_y$  recebe pouca inibição proveniente do NRT, apresentando uma frequência de disparos idêntica a  $T_x$ . A Figura 5.22(h), exibe o gráfico da voltagem da membrana de  $T_y$ , ao longo do tempo.

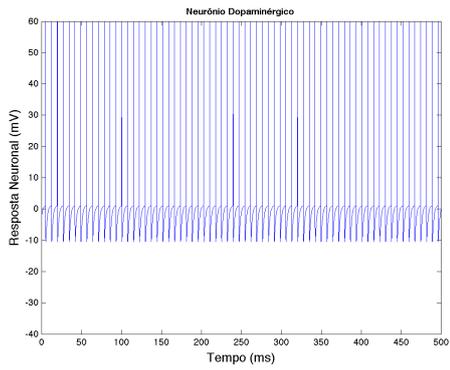
No que diz respeito à formação do foco de atenção, a igualdade das respostas dos neurônios talâmicos  $T_x$  e  $T_y$  provoca uma competição, sem vencedor, entre os estímulos  $x$  e  $y$ , isto é, verifica-se uma facilitação da desfocalização da atenção. Na Figura 5.23 apresenta-se a comparação entre as frequências de disparos no caso basal e no caso de um indivíduo com TDAH segundo a hipótese de desfocalização.



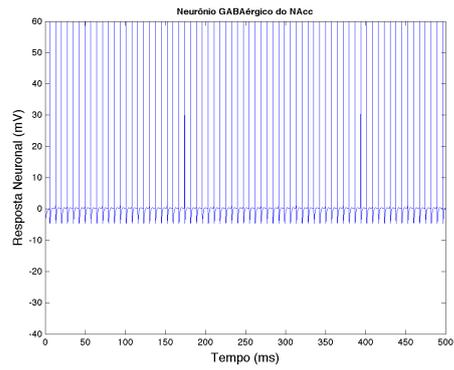
(a) Neurônio do CPF.



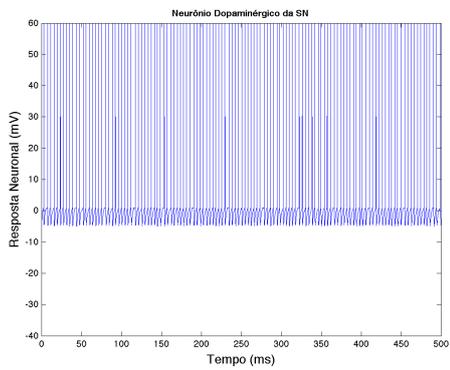
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



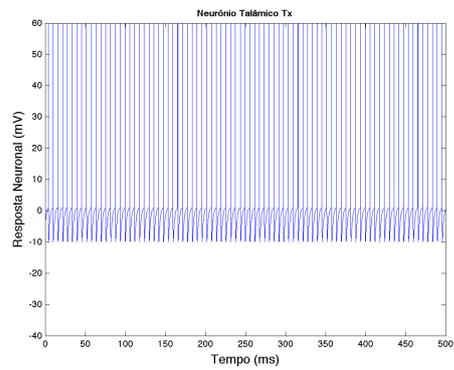
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



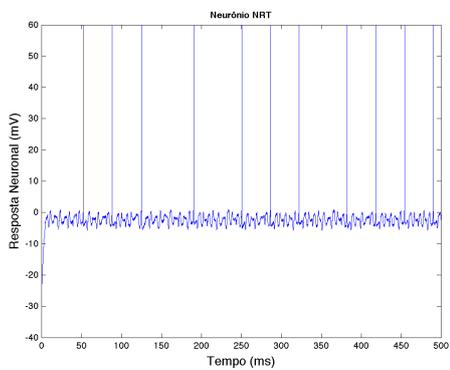
(d) Neurônio do NAcc.



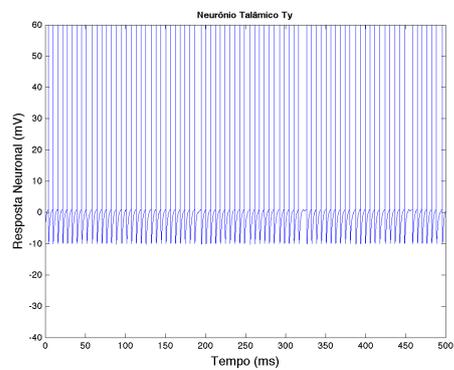
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .



(g) Neurônio do NRT.



(h) Neurônio  $T_y$ .

Figura 5.22: Formação do foco de atenção segundo a hipótese de desfocalização..

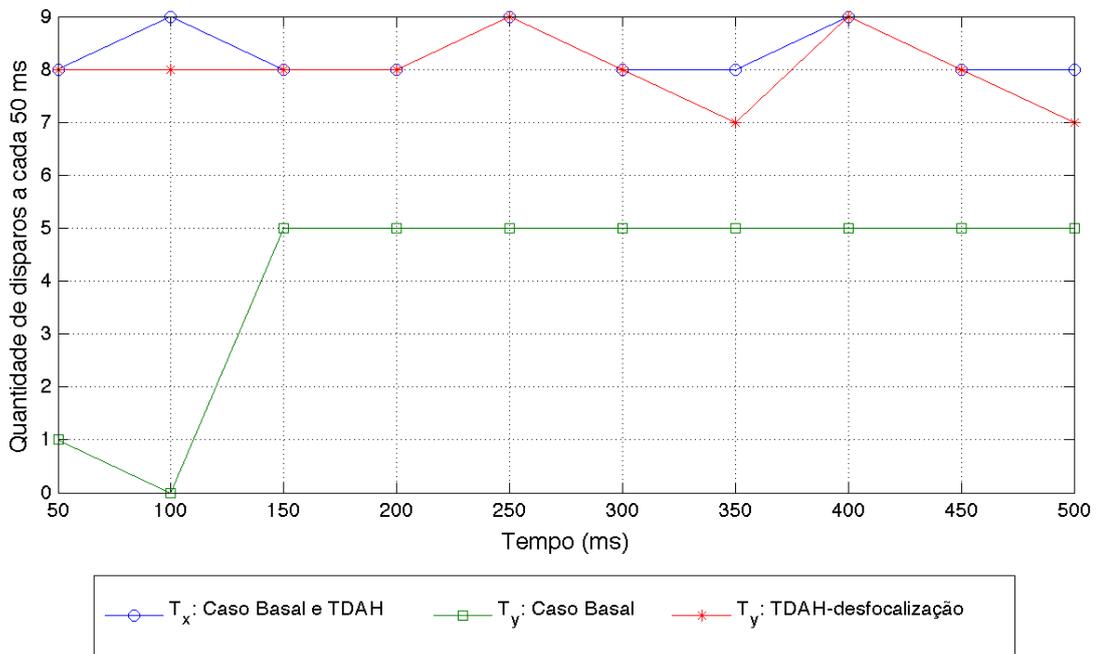


Figura 5.23: Comparação entre as frequências de disparos no caso basal e para um indivíduo com TDAH segundo a hipótese de desfocalização.

### 5.3.3 Resultados para o caso em que o indivíduo possui TDAH e é exposto à nicotina

Nesta seção, apresentamos os resultados das simulações numéricas dos disparos neuronais no modelo RAC realizadas para o caso de um indivíduo que sofre de TDAH e teve o cérebro exposto à nicotina.

#### Hiperfocalização e nicotina

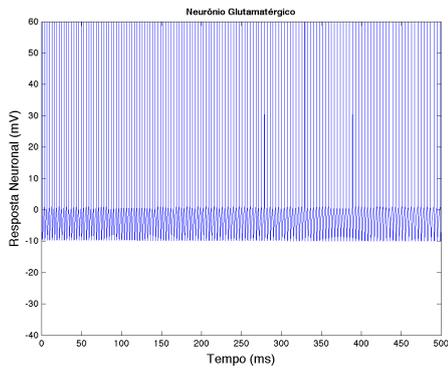
Na primeira etapa do experimento, simulou-se o uso de nicotina por um portador de TDAH segundo a hipótese de hiperfocalização, isto é, situação na qual o déficit de atenção no TDAH é devido a dificuldade no deslocamento de atenção.

As Figuras 5.24 de (a) a (h) representam os gráficos da voltagem da membrana dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV, dopaminérgico da ATV, NAcc, SNc,  $T_x$ , NRT e  $T_y$ , respectivamente.

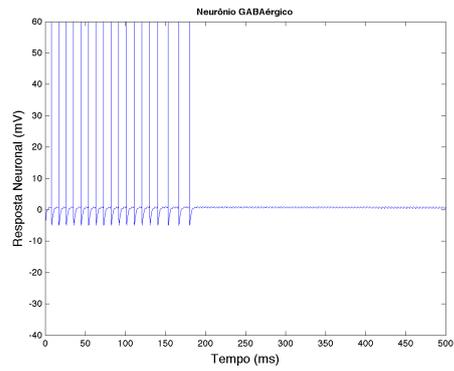
O uso da nicotina torna a SNc mais inibida e, por conseguinte, o NRT inibe fortemente o processamento de  $T_y$ .

A Figura 5.25 apresenta a comparação entre os disparos de  $T_x$  e  $T_y$  para o caso da hipótese de hiperfocalização em que não houve exposição a nicotina e no caso em que houve exposição.

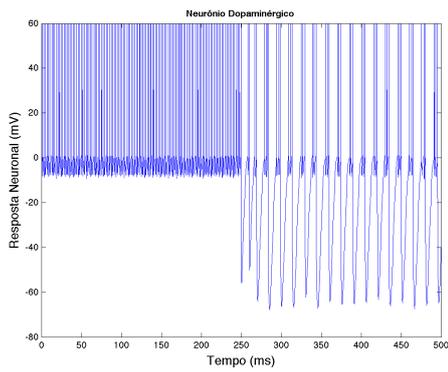
Os resultados sugerem, segundo a hipótese de hiperfocalização, que o uso de nicotina por um portador de TDAH agrava, por um momento, o quadro de déficit cognitivo. Isto é, o paciente ao usar a nicotina vai ter ainda mais dificuldade de deslocar sua atenção a outros estímulos, uma vez que, após o uso o foco fica ainda mais rígido e concentrado em  $T_x$ .



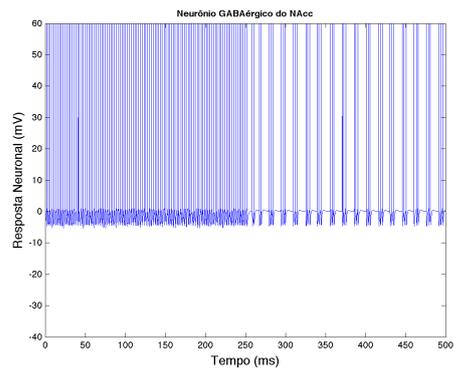
(a) Neurônio do CPF.



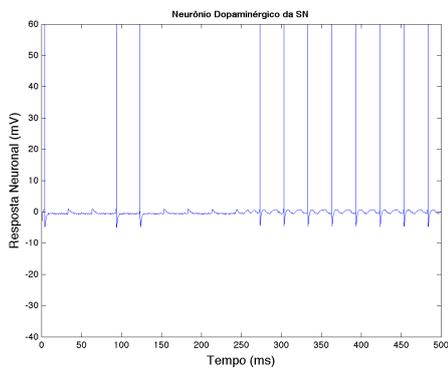
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



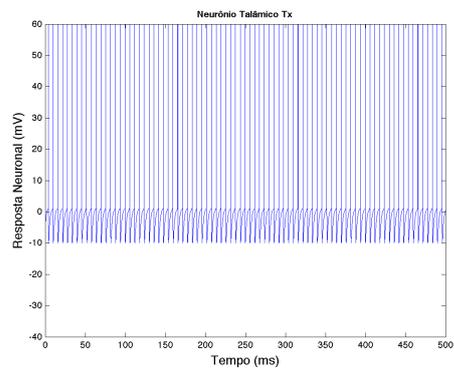
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



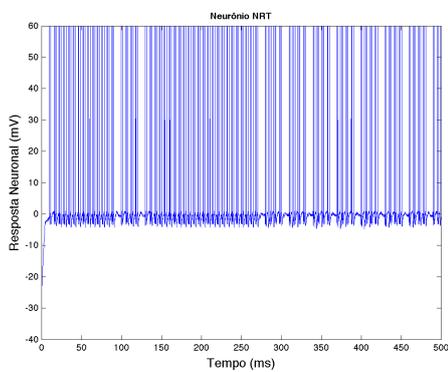
(d) Neurônio do NAcc.



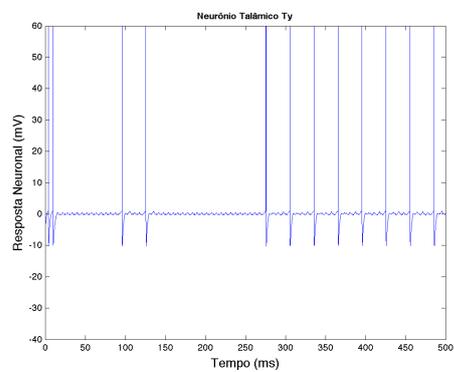
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .

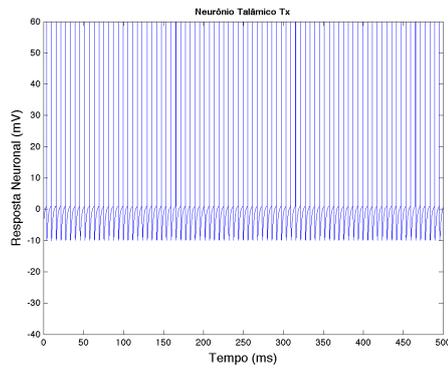


(g) Neurônio do NRT.

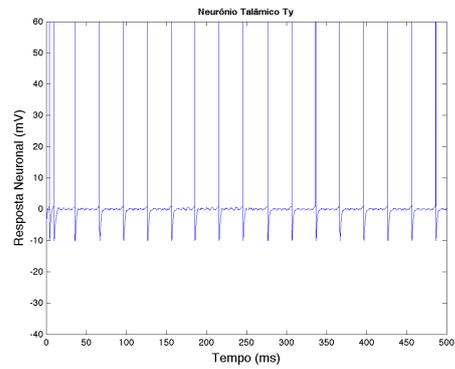


(h) Neurônio  $T_y$ .

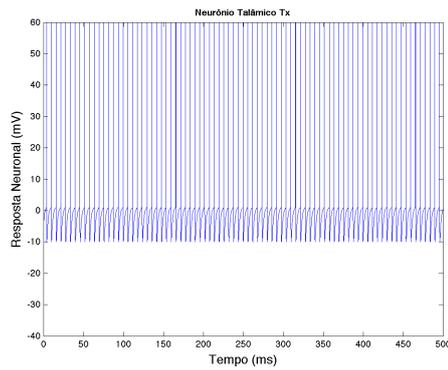
Figura 5.24: Foco de atenção segundo a hiperfocalização e exposição à nicotina.



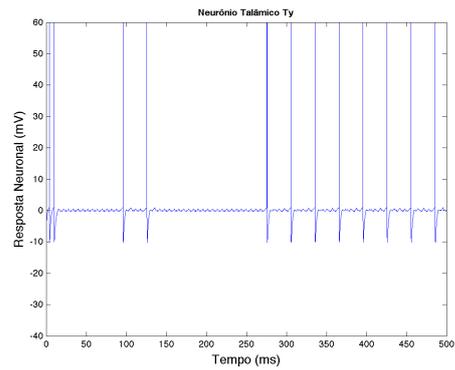
(a) Neurônio  $T_x$ .



(b) Neurônio  $T_y$ .



(c) Neurônio  $T_x$ .



(d) Neurônio  $T_y$ .

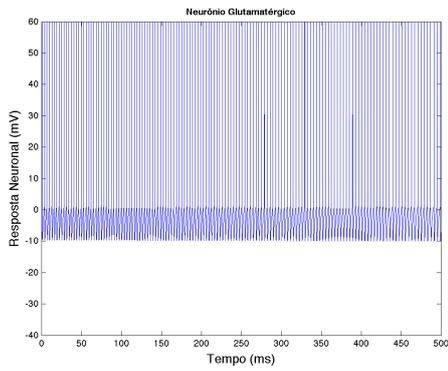
Figura 5.25: Pacientes com TDAH sem (a,b) e com (c,d) exposição à nicotina.

## Desfocalização e nicotina

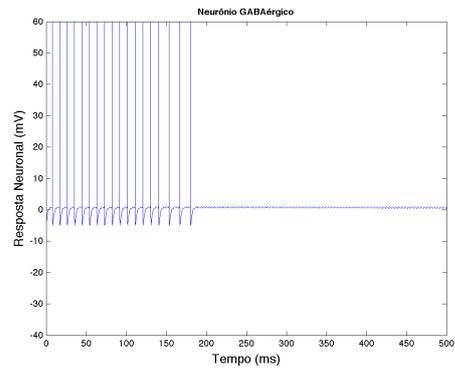
Nessa segunda etapa do experimento, simulou-se o uso de nicotina por um portador de TDAH segundo a hipótese de desfocalização, isto é, situação na qual o déficit de atenção no TDAH é devido ao excesso de labilidade no deslocamento da atenção.

As Figuras 5.26 de (a) a (h) representam os gráficos da voltagem da membrana dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV, dopaminérgico da ATV, NAcc, SNc,  $T_x$ , NRT e  $T_y$ , respectivamente.

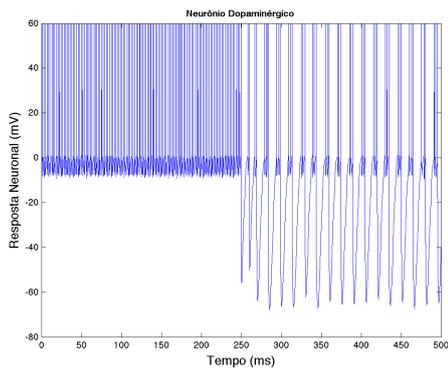
A Figura 5.27, por sua vez, apresenta a comparação entre os disparos de  $T_x$  e  $T_y$  para o caso da hipótese de desfocalização em que não houve exposição à nicotina e no caso em que houve exposição.



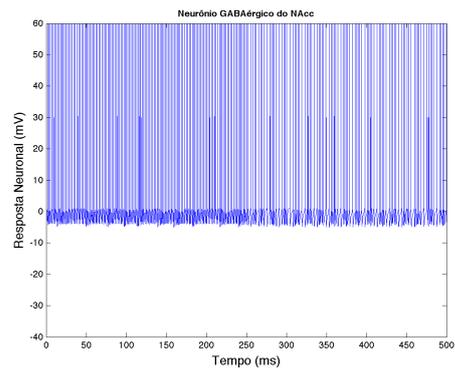
(a) Neurônio do CPF.



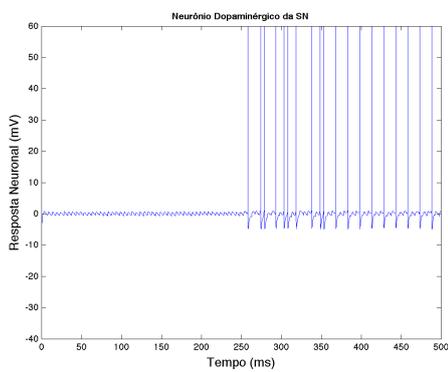
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



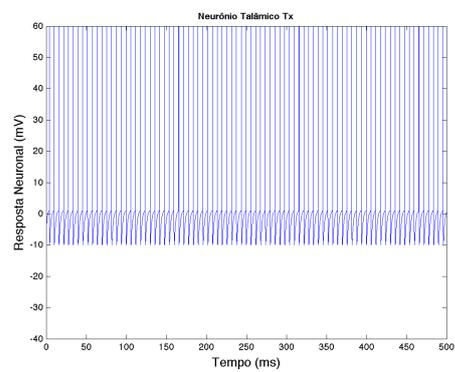
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



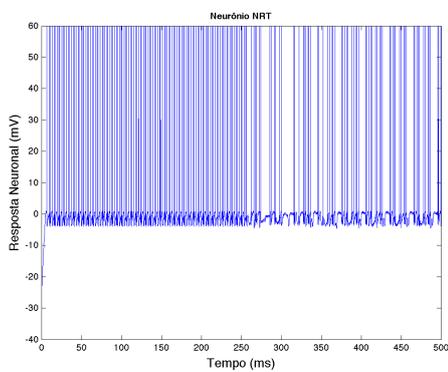
(d) Neurônio do NAcc.



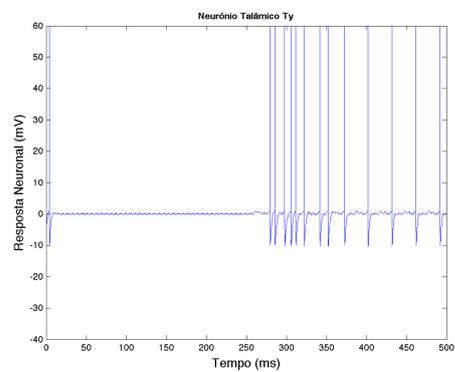
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .

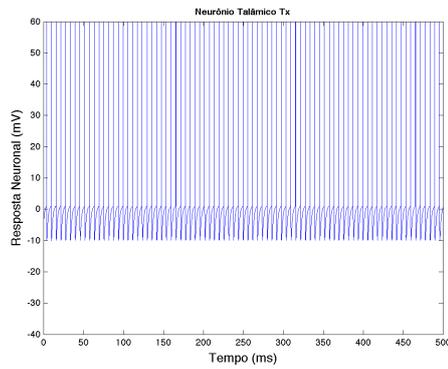


(g) Neurônio do NRT.

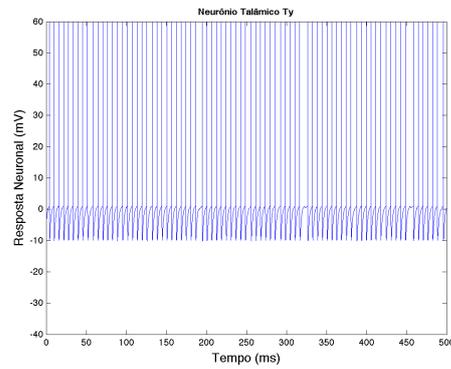


(h) Neurônio  $T_y$ .

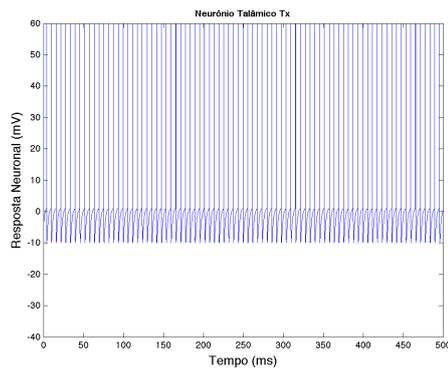
Figura 5.26: Foco de atenção segundo a desperfocalização e exposição a nicotina.



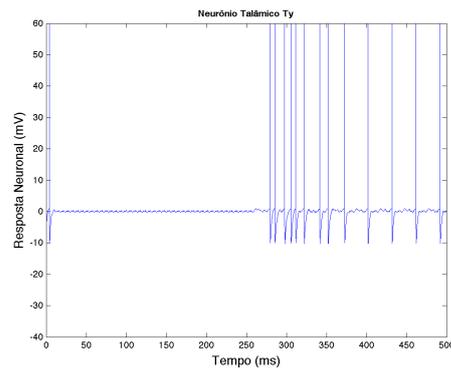
(a) Neurônio  $T_x$ .



(b) Neurônio  $T_x$ .



(c) Neurônio  $T_y$ .



(d) Neurônio  $T_y$ .

Figura 5.27: Pacientes com TDAH sem (a,b) e com (c,d) exposição a nicotina.

Os resultados sugerem, que o uso de nicotina por um portador de TDAH, segundo a hipótese de desfocalização, melhora o quadro de déficit cognitivo. Isto é, a comparação entre os comportamentos de  $T_x$  e  $T_y$  indica a formação do foco de atenção concentrado em  $T_x$ .

Experimentos clínicos com tomografia realizados em pacientes com TDAH detectaram um acúmulo de dopamina em regiões subcorticais incluindo a SNc (Ernst et al., 1999). Sendo assim, o trabalho de Madureira (Madureira et al., 2010) envolvendo a alta dopaminérgica na SNc fornecem substratos neurobiológicos que contribuem para elucidar a hipótese de desfocalização no TDAH. Por outro lado, os resultados descritos na literatura de que a nicotina melhora o déficit de atenção nesses pacientes, evidenciam que os substratos através do qual isto acontecem ainda não estão claros. Assim, nossos resultados sugerem substratos neurobiológicos que contribuem para elucidar a melhora proveniente da nicotina em prol da hipótese

da desfocalização no TDAH.

#### 5.4 Resultados numéricos para o modelo RAC-astrocito

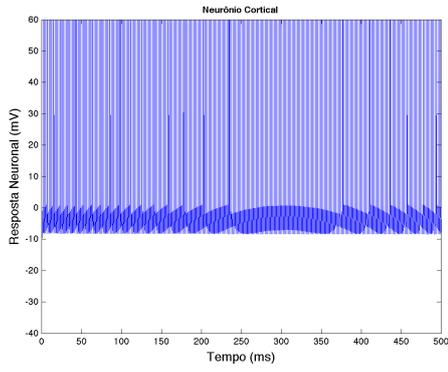
Nessa seção são apresentados os resultados numéricos dos experimentos realizados com o RAC sob a regulação do astrocito. Como dito anteriormente, o astrocito está atuando na sinapse situada entre o neurônio do CPF e o neurônio dopaminérgico da ATV, no circuito da recompensa. Para este experimento, simulou-se três cenários. Na primeira etapa, a comunicação entre a célula neuronal ocorre de modo bidirecional, os gliotransmissores atuam no neurônio pré-sináptico. Na segunda etapa, os gliotransmissores atuam no neurônio pós-sináptico. Por fim, na terceira etapa, os gliotransmissores atuam nos neurônios pré e pós-sináptico.

Visto que o neurônio do CPF do circuito da recompensa, neste modelo, é ativado por intermédio da nicotina, os experimentos correspondentes ao RAC-astrocito estão associados a exposição do modelo à nicotina.

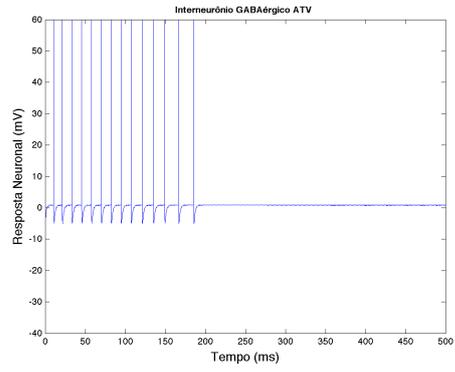
##### 5.4.1 Caso 1: Comunicação bidirecional CPF - astrocito

Nessa fase das simulações, após a chegada da nicotina o neurônio do CPF ativa, além do RAC, a comunicação com o astrocito. Este por sua vez responde, fortalecendo a comunicação com o neurônio cortical. As Figuras 5.28 de (a) a (h) representam os gráficos da voltagem da membrana dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV, dopaminérgico da ATV, NAcc, SNc,  $T_x$ , NRT e  $T_y$ , respectivamente.

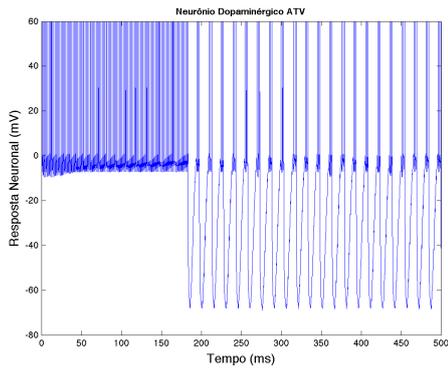
A Figura 5.29 mostra a evolução do  $IP_3$  e a oscilação de  $[Ca]$  resultante, em consequência da estimulação pré-sináptica glutamatérgica. Sendo que a Figura 5.29(a) representa o gráfico  $IP_3$  durante todo o experimento e a Figura 5.29(b) mostra uma parte do experimento, com o intuito de visualizar melhor a evolução do  $IP_3$ . Do mesmo modo, a Figura 5.29(c) mostra o gráfico da evolução do  $[Ca]$  durante todo o experimento e 5.29(d) em uma parte dele, de modo a se perceber a oscilação da onda de  $Ca^{++}$ .



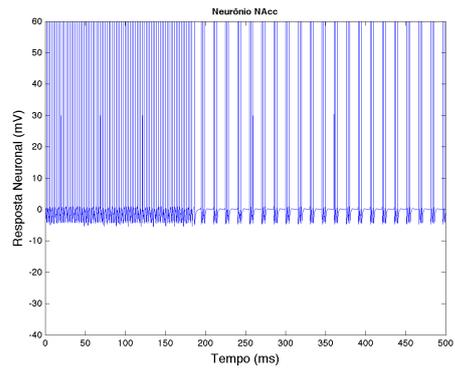
(a) Neurônio do CPF.



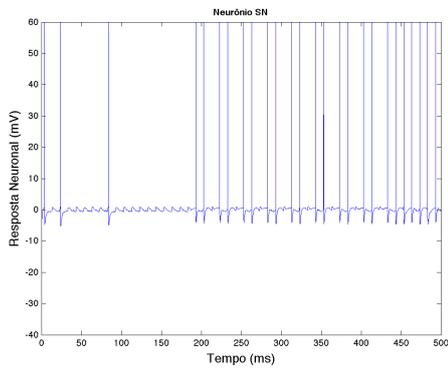
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



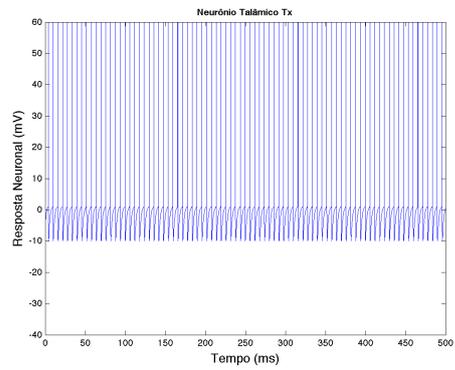
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



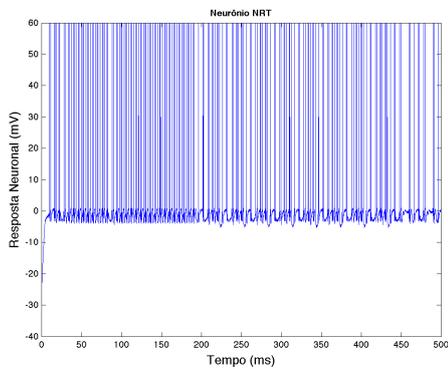
(d) Neurônio do NAcc.



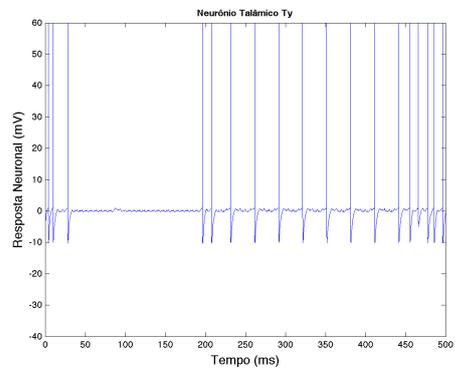
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .

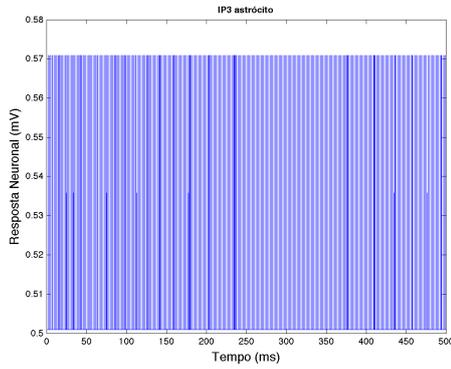


(g) Neurônio do NRT.

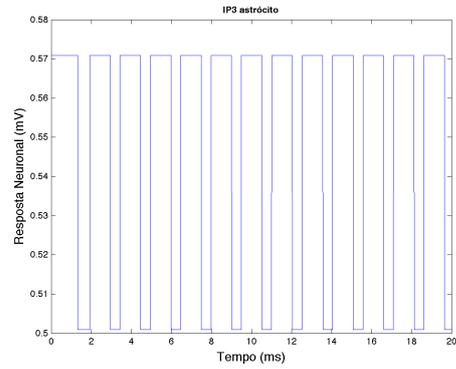


(h) Neurônio  $T_y$ .

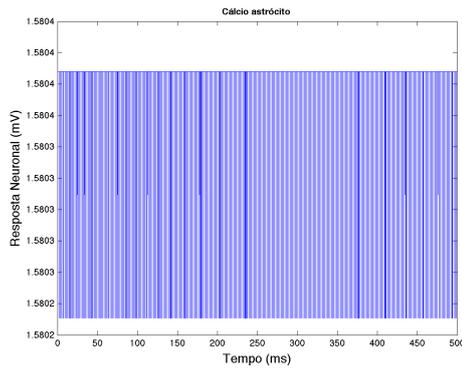
Figura 5.28: Formação do foco de atenção no RAC-astrocito (caso 1).



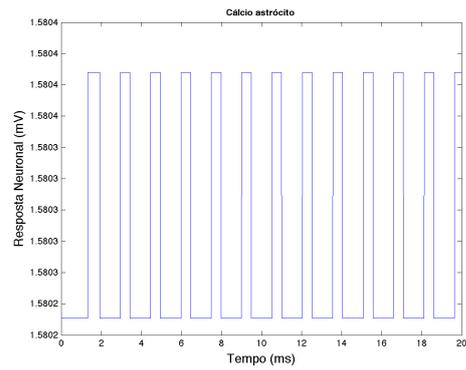
(a) Evolução do  $IP_3$ .



(b) Evolução do  $IP_3$  em 20 ms.



(c) Oscilação do  $Ca^{++}$ .



(d) Oscilação do  $Ca^{++}$  em 20 ms.

Figura 5.29: Evolução do  $IP_3$  e oscilação do  $Ca^{++}$  (caso 1).

Em comparação aos resultados obtidos com o RAC (ver Figura 5.10), pode-se observar que a fortificação da excitação do neurônio do CPF, promovida pelo astrócito, tem particular influência na projeção sináptica em direção ao neurônio dopaminérgico da ATV. As Figuras 5.30 e 5.31 mostram o comportamento do potencial de ação no neurônio dopaminérgico sem a regulação do astrócito e com a regulação do astrócito, respectivamente.

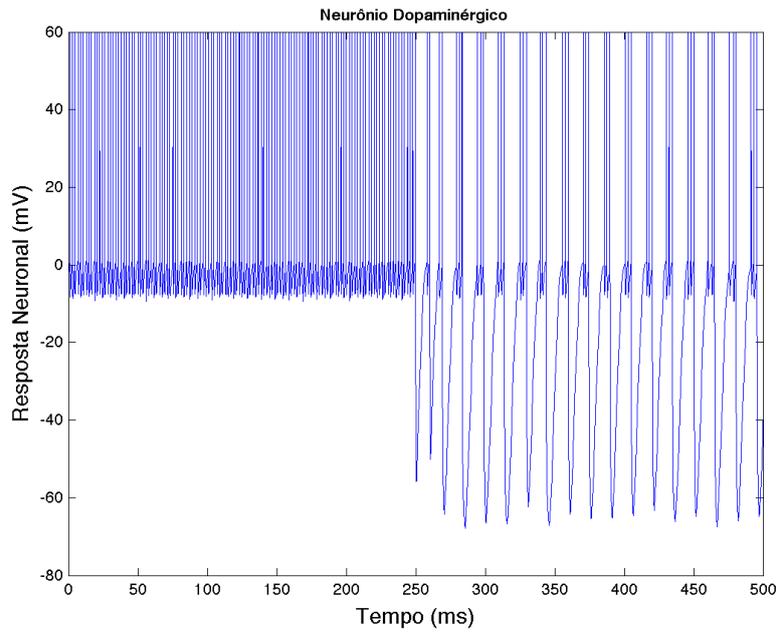


Figura 5.30: Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC.

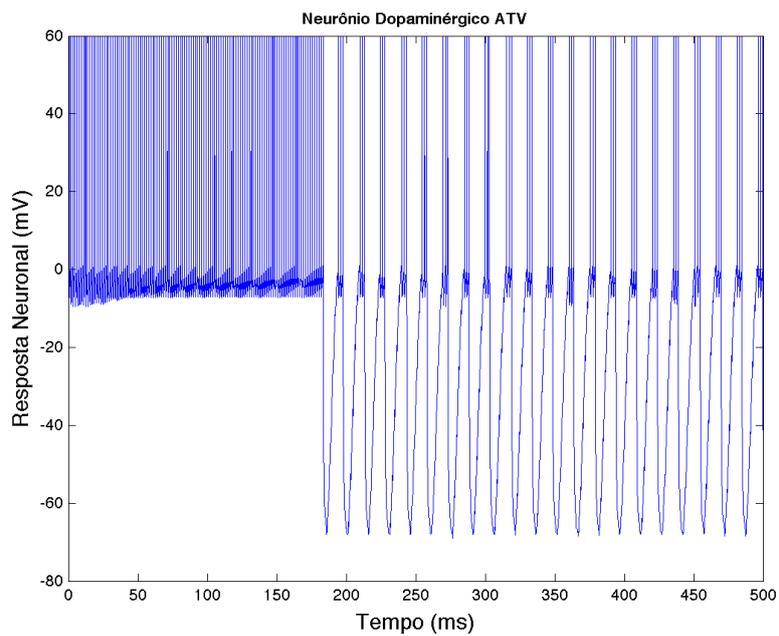
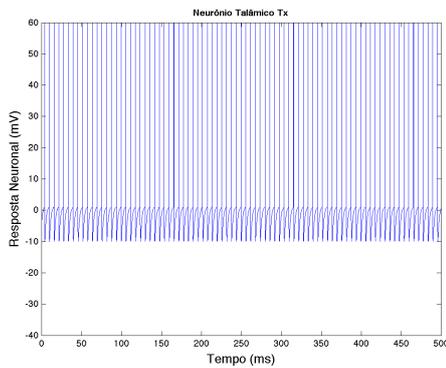


Figura 5.31: Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC-astrocítico (caso 1).

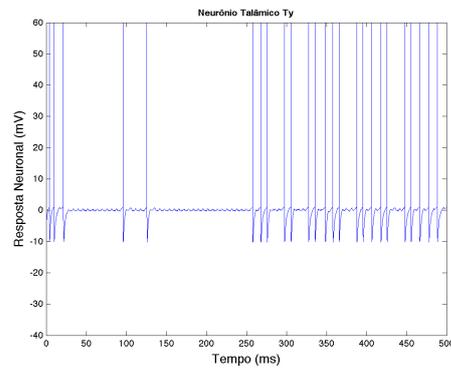
Embora o comportamento seja muito parecido, isto é, o neurônio dispara em seu modo tônico e em seguida entra no modo de disparo em rajadas, devido à LTP, pode-se notar que apesar de funcionar bem sem o astrócito a transmissão parece

ser melhorada em presença do mesmo. De fato, ele entra no modo de disparo em rajadas um pouco antes e suas hiperpolarizações são bem mais alinhadas do que sem a presença do astrócito.

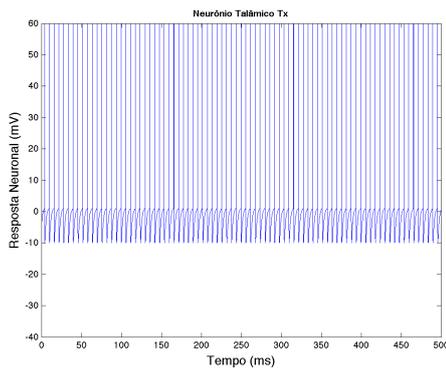
A Figura 5.32 apresenta a comparação entre os disparos de  $T_x$  e  $T_y$  para o caso do RAC e do RAC-astrócito no caso 1.



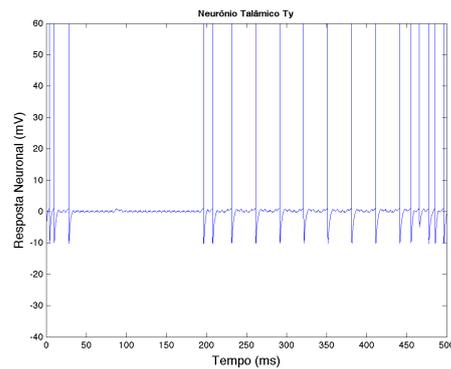
(a) Neurônio  $T_x$  no RAC.



(b) Neurônio  $T_y$  no RAC.



(c) Neurônio  $T_x$  no RAC-astrócito.



(d) Neurônio  $T_y$  no RAC-astrócito.

Figura 5.32: Formação do foco de atenção no RAC e no RAC-astrócito (caso 1).

A comparação entre a formação do foco de atenção no RAC e no RAC-astrócito mostra que, embora o experimento com o RAC demonstre que a nicotina permite a focalização do foco, a flexibilidade do processo cognitivo acontece de uma forma mais brusca. Enquanto que no RAC-astrócito esse retorno vai acontecendo aos poucos, passando de um foco exarcebado, a um foco um pouco mais suave, pra então começar a voltar ao seu estado basal. Esse experimento mostra o caráter regulador do astrócito.

Portanto, esse resultado sugere que a eficácia das sinapses pode depender da relação com a célula astrocitária.

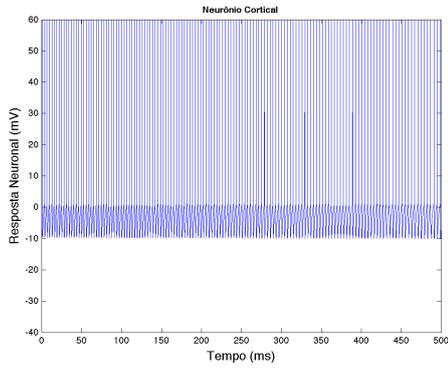
#### 5.4.2 Caso 2: Comunicação CPF - astrócito - ATV

Nessa segunda etapa do experimento, após a chegada da nicotina o neurônio do CPF ativa o RAC e o astrócito. Este por sua vez responde, e a comunicação é feita com o neurônio dopaminérgico da ATV. As Figuras 5.33 de (a) a (h) representam os gráficos da voltagem da membrana dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV, dopaminérgico da ATV, NAcc, SNc,  $T_x$ , NRT e  $T_y$ , respectivamente.

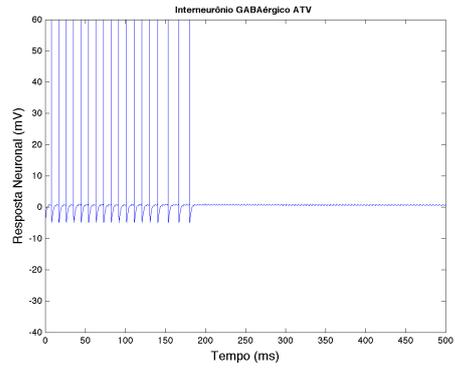
A Figura 5.34 mostra a evolução do  $IP_3$  e a oscilação de  $[Ca]$  resultante. Como feito anteriormente, as Figura 5.34(a) e 5.34(b) representam o gráfico  $IP_3$  durante todo o experimento e durante uma parte do experimento, respectivamente. E as Figuras 5.34(c) e 5.34(d), a oscilação do  $[Ca]$  durante todo o experimento e numa parte dele.

As Figuras 5.35 e 5.36 mostram o comportamento do potencial de ação no neurônio dopaminérgico no RAC e no RAC-astrócito, respectivamente, nesta etapa do experimento. Note que, para este caso, o neurônio dopaminérgico no RAC-astrócito também passa para o modo de rajada um pouco antes e, além disso, a frequência das hiperpolarizações é maior.

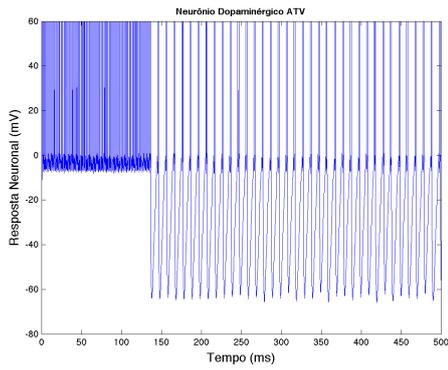
Finalmente, a Figura 5.37 apresenta a comparação entre os disparos de  $T_x$  e  $T_y$  para o caso do RAC e do RAC-astrócito no caso 2.



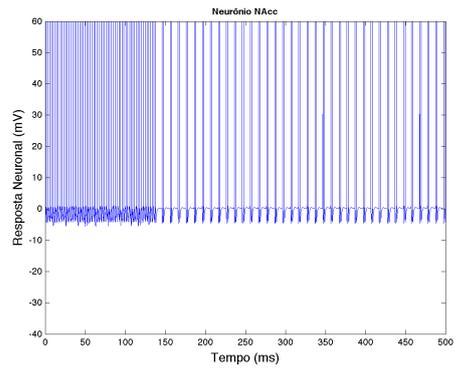
(a) Neurônio do CPF.



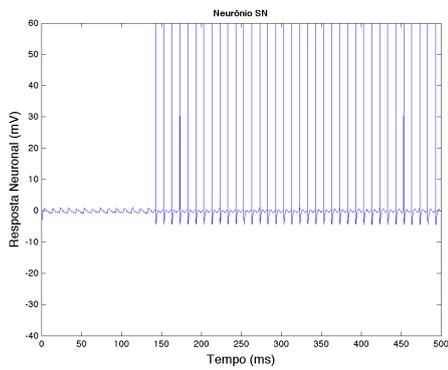
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



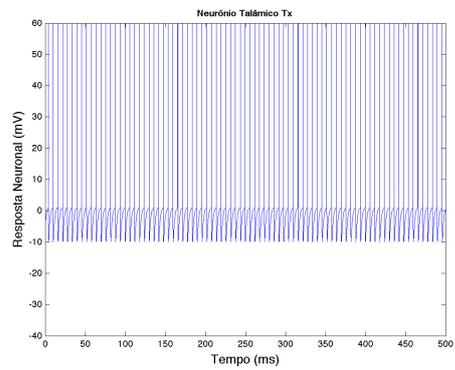
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



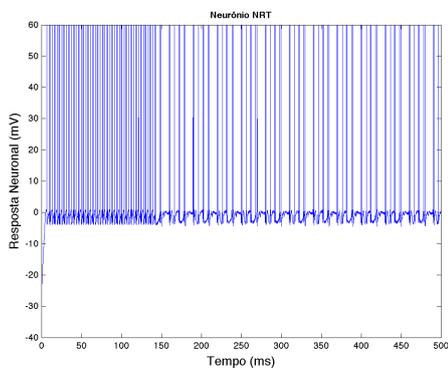
(d) Neurônio do NAcc.



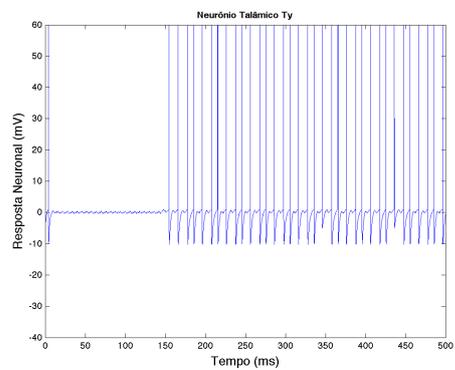
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .

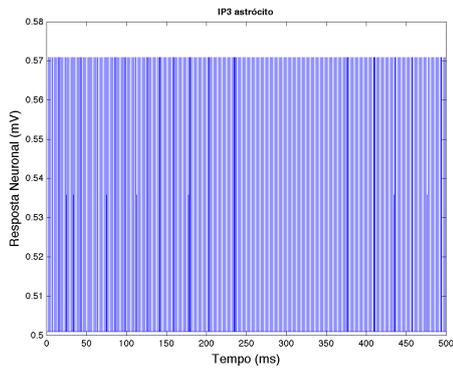


(g) Neurônio do NRT.

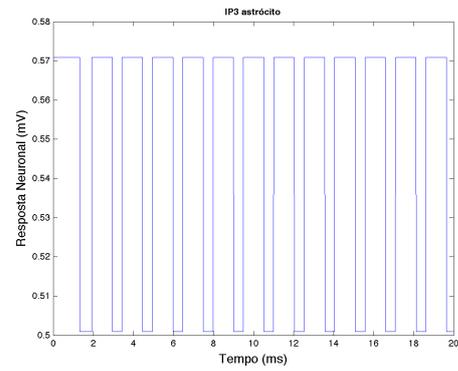


(h) Neurônio  $T_y$ .

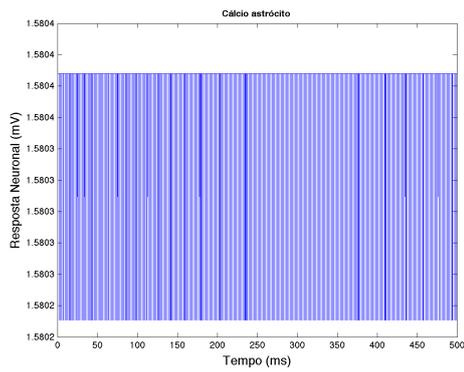
Figura 5.33: Formação do foco de atenção no RAC-astrocito (caso 2).



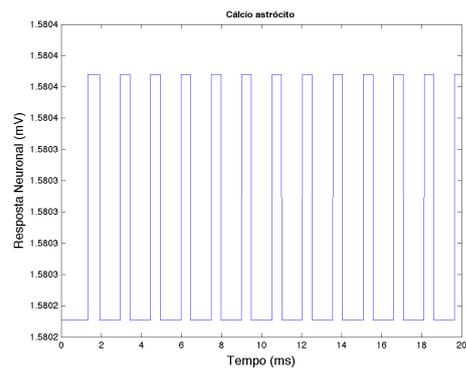
(a) Evolução do  $IP_3$ .



(b) Evolução do  $IP_3$  em 20 ms.



(c) Oscilação do  $Ca^{++}$ .



(d) Oscilação do  $Ca^{++}$  em 20 ms.

Figura 5.34: Evolução do  $IP_3$  e oscilação do  $Ca^{++}$  (caso 2).

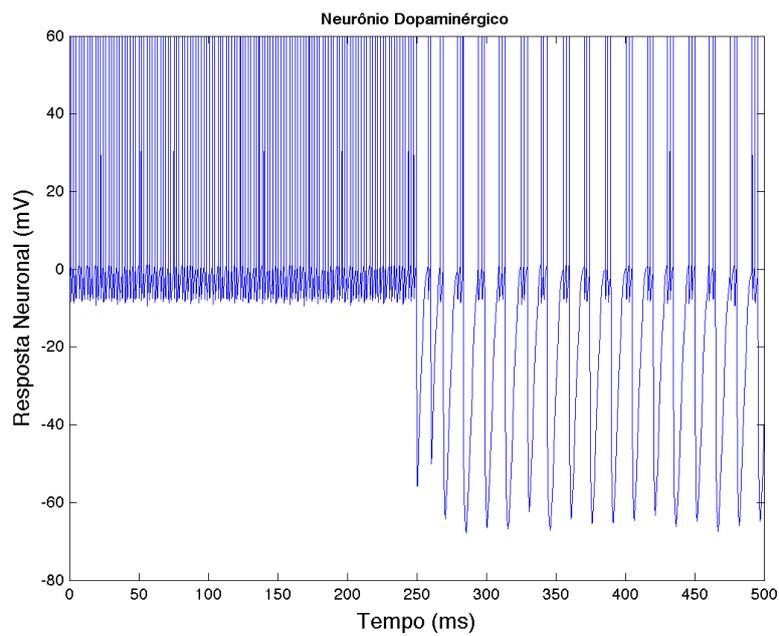


Figura 5.35: Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC.

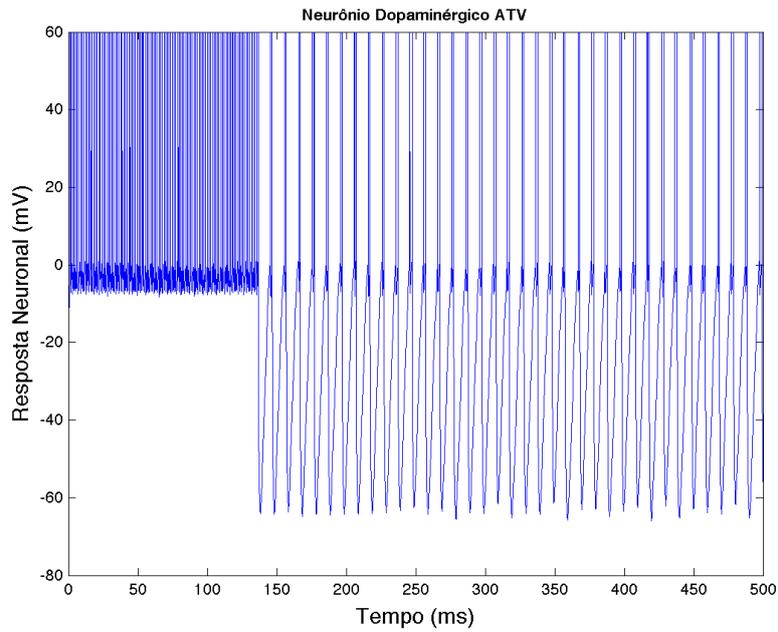
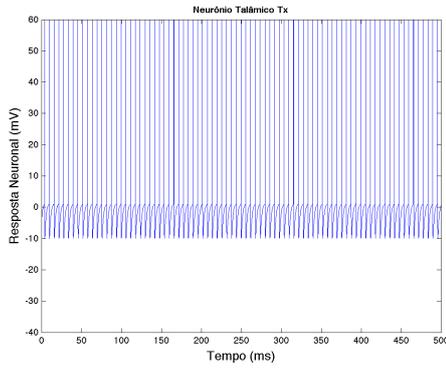
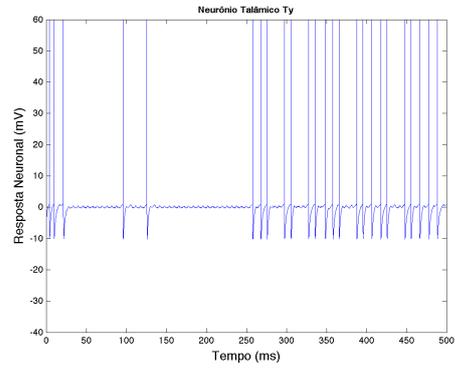


Figura 5.36: Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC-astrocítico (caso 2).

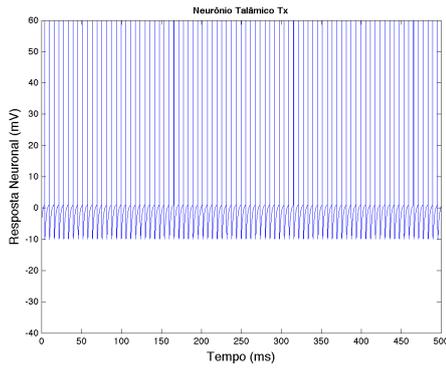
Em virtude do aumento da ativação do neurônio dopaminérgico da ATV, oriunda da corrente astrocitária, há um aumento da atividade do NAcc, que por vez, mantém a SNc sob forte inibição nos 150 ms iniciais. Devido à baixa dopaminérgica proveniente da SNc, o NRT inibe fortemente  $T_y$  e o foco fica concentrado em  $T_x$ . Quando o neurônio dopaminérgico da ATV entra no estado de disparo em rajada, o foco é flexibilizado e o comportamento de  $T_y$  retorna à normalidade a partir de 150 ms. A comparação entre a formação do foco de atenção no RAC e no RAC-astrocítico, neste caso, demonstrou que o sistema retornou para o caso basal mais rápido no RAC-astrocítico que no RAC.



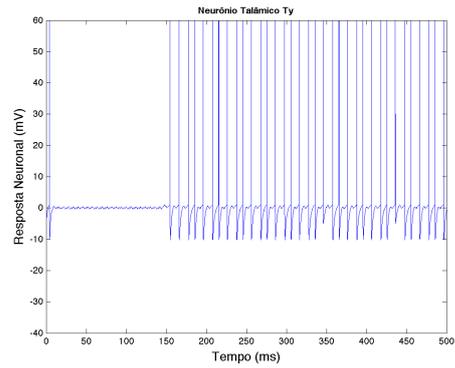
(a) Neurônio  $T_x$  no RAC.



(b) Neurônio  $T_y$  no RAC.



(c) Neurônio  $T_x$  no RAC-astrocítico.



(d) Neurônio  $T_y$  no RAC-astrocítico.

Figura 5.37: Formação do foco de atenção no RAC e no RAC-astrocítico (caso 2).

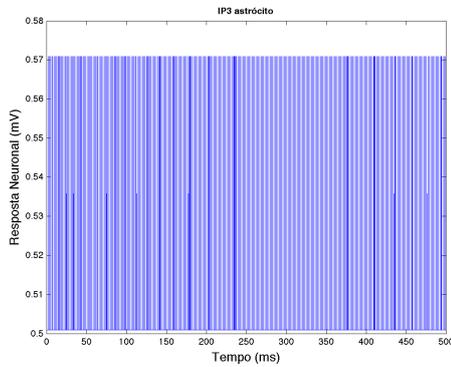
### 5.4.3 Caso 3: Comunicação bidirecional CPF - astrocítico e comunicação CPF - astrocítico - ATV

Nessa terceira etapa do experimento, após a chegada da nicotina o neurônio do CPF ativa o RAC e o astrocítico, que responde a ativação com uma comunicação bidirecional com o neurônio cortical e com uma comunicação com o neurônio dopaminérgico da ATV. As Figuras 5.39 de (a) a (h) representam os gráficos da voltagem da membrana dos neurônios do CPF, GABAérgico da ATV, dopaminérgico da ATV, NAcc, SNc,  $T_x$ , NRT e  $T_y$ , respectivamente.

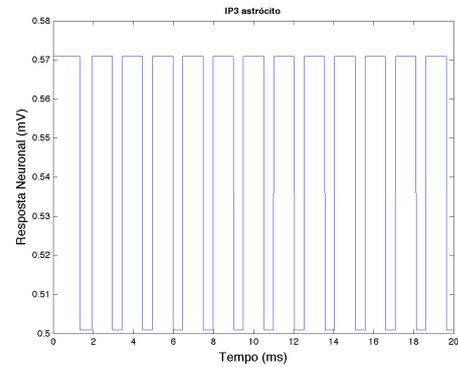
A Figura 5.38 mostra a evolução do  $IP_3$  e a oscilação de  $[Ca]$  resultante. As Figuras 5.38(a) e 5.38(b), por sua vez, representam o gráfico  $IP_3$  durante todo o experimento e durante uma parte do experimento, respectivamente. E as Figuras 5.38(c) e 5.38(d) a oscilação do  $[Ca]$  durante todo o experimento e numa parte

dele.

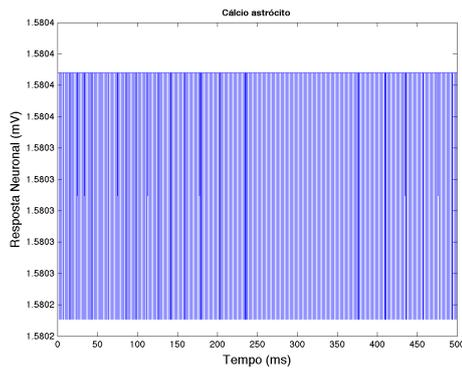
Em seguida, as Figuras 5.40 e 5.41 mostram o comportamento do potencial de ação no neurônio dopaminérgico no RAC e no RAC-astrocito (caso 3), respectivamente.



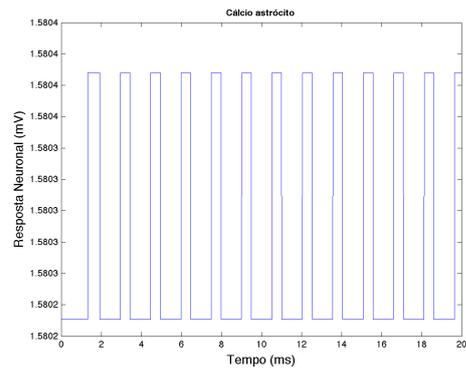
(a) Evolução do  $IP_3$ .



(b) Evolução do  $IP_3$  em 20 ms.

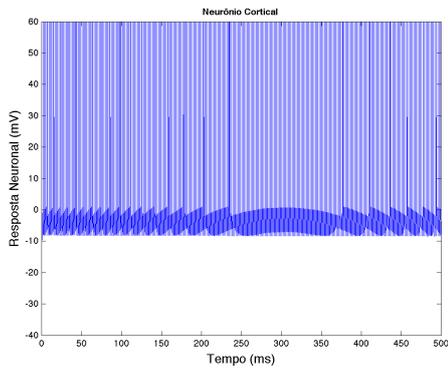


(c) Oscilação do  $Ca^{++}$ .

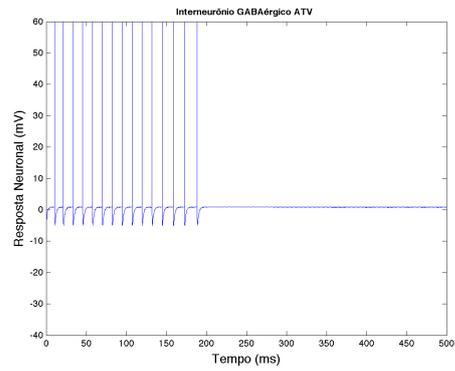


(d) Oscilação do  $Ca^{++}$  em 20 ms.

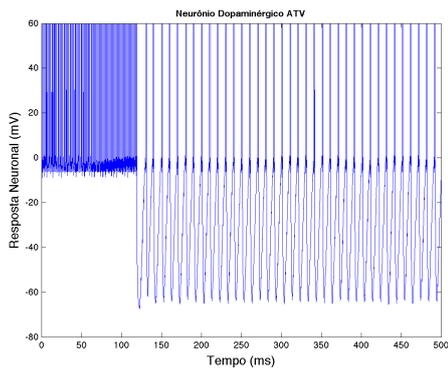
Figura 5.38: Evolução do  $IP_3$  e oscilação do  $Ca^{++}$  (caso 3).



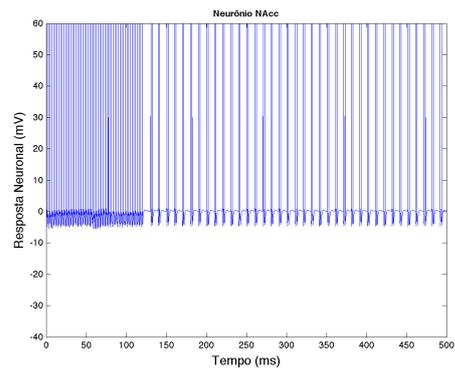
(a) Neurônio do CPF.



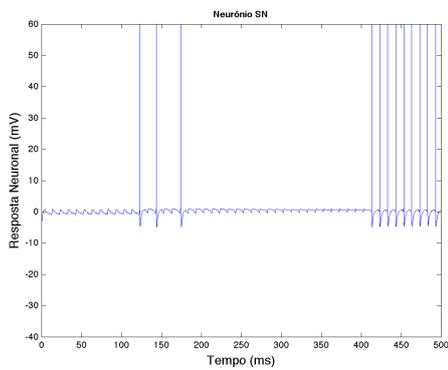
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



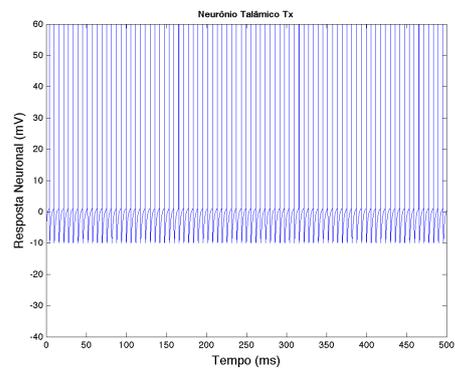
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



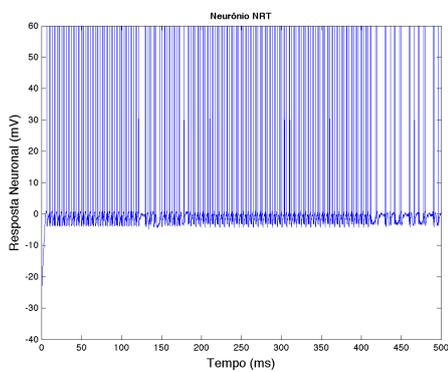
(d) Neurônio do NAcc.



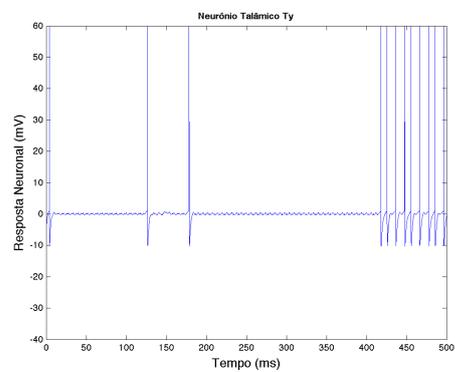
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .



(g) Neurônio do NRT.



(h) Neurônio  $T_y$ .

Figura 5.39: Formação do foco de atenção no RAC-astrocito (caso 3).

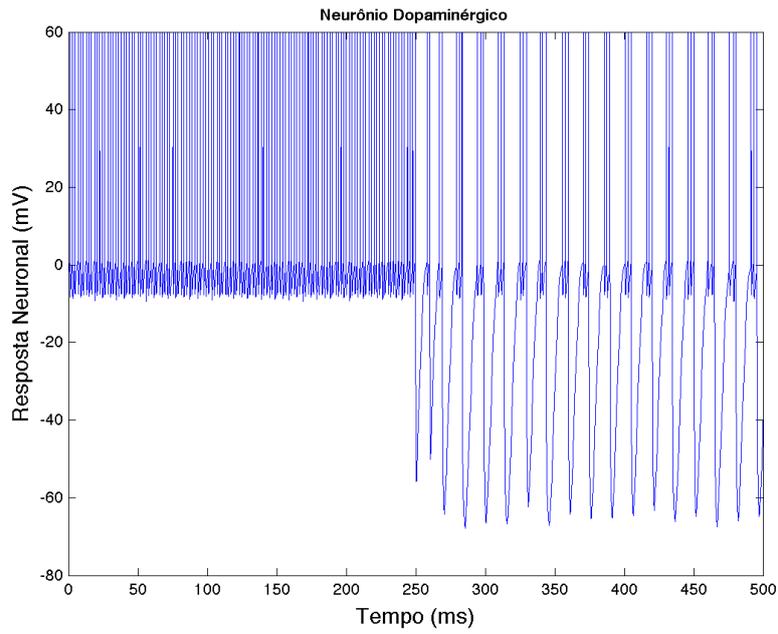


Figura 5.40: Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC.

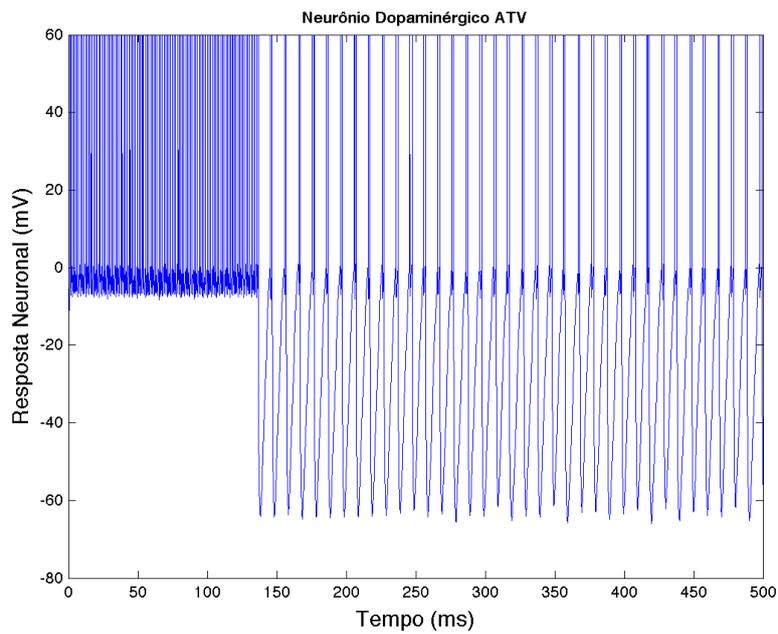


Figura 5.41: Potencial de ação do neurônio dopaminérgico da ATV no RAC-astrocítico (caso 3).

Neste caso, também é possível notar que o neurônio dopaminérgico no RAC-astrocítico passa a disparar em rajada cerca de 100 ms antes do que no caso RAC e a frequência das hiperpolarizações (ou rajadas) é maior.

A Figura 5.42 apresenta a comparação entre os disparos de  $T_x$  e  $T_y$  para o caso do RAC e do RAC-astrócito no caso 3.

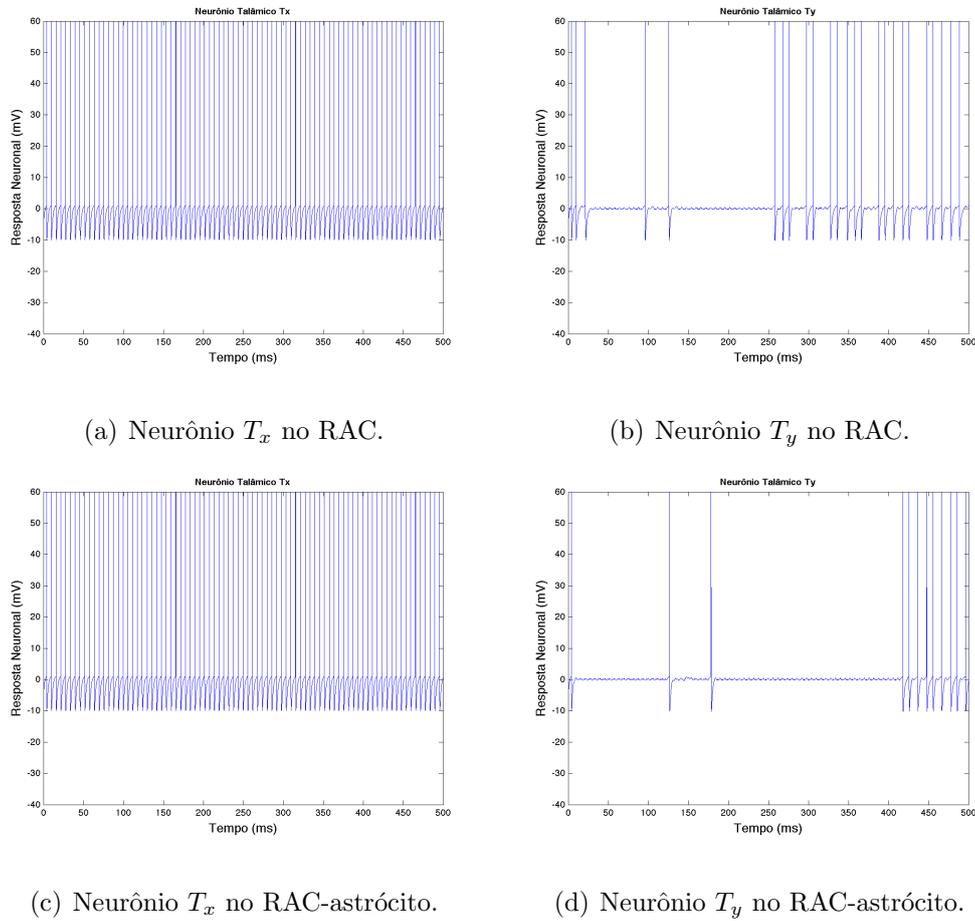


Figura 5.42: Formação do foco de atenção no RAC e no RAC-astrócito (caso 3).

A fortificação da projeção cortical juntamente ao aumento da ativação dopaminérgica, ambas oriundas do astrócito, implica a focalização do foco de atenção em  $T_x$  bem mais acentuada que no caso do RAC e nos casos RAC-astrócito 1 e 2. No RAC-astrócito, caso 3, o foco de atenção retorna à normalidade a partir de 400 ms, enquanto que no RAC, vai retornando aos poucos a partir de 250 ms. Isto denota, neste caso, que a presença do astrócito proporciona ao circuito uma tendência a hiperfocalização.

Vale destacar que mais uma vez o astrócito manifesta uma função regulatória. Embora o caso 1 seja o que apresenta de forma mais clara os resultados relatados na literatura em que o astrócito melhora a transmissão, os casos 2 e 3 também

expõe aspectos de melhora da transmissão no neurônio dopaminérgico da ATV, além de evidenciar o papel regulador dessa célula no foco de atenção.

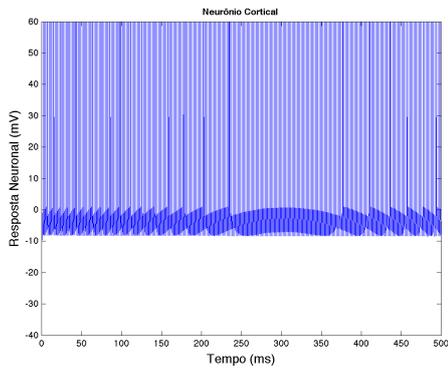
### **RAC-astrocito com receptor nicotínico no astrocito**

Conforme descrito no Capítulo 3, evidências sugerem a existência de receptores nicotínicos nos astrócitos. Nessa seção, apresentamos os resultados numéricos para um experimento que simula a nicotina estimulando o astrocito a partir dos receptores nicotínicos existentes em sua membrana.

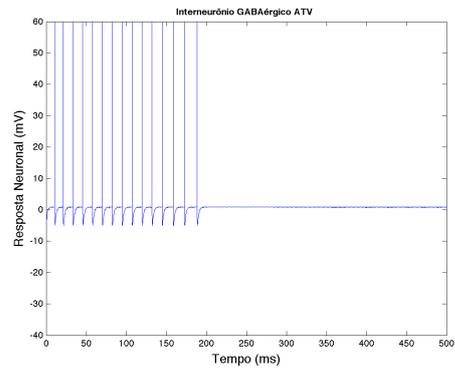
Para realizar esse experimento, o termo de produção de  $IP_3$  na equação (4.44) foi substituído pela função sigmóide  $\varphi_{IP_3}(nic) = \frac{1}{1+\exp(-Anic)}$ , onde  $A \in \mathbb{R}$  e a função  $nic : (0, T] \rightarrow \mathbb{R}$  é como dada em (4.13). As Figuras 5.43, 5.44 e 5.45 representam, o caso em que o astrocito se comunica com o neurônio pré-sináptico, o caso em que se comunica com o neurônio pós-sináptico e o caso em que se comunica com os neurônios pré e pós-sináptico, respectivamente.

Não houve mudanças em comparação com o experimento com o glutamato. Uma possível explicação para esse comportamento é o fato de que a dinâmica para a liberação do gliotransmissor é similar tanto para o caso em que o astrocito é ativado pelo glutamato, como na situação em que é ativado pela nicotina. Além disso, em ambos os casos, o gliotransmissor liberado é o glutamato.

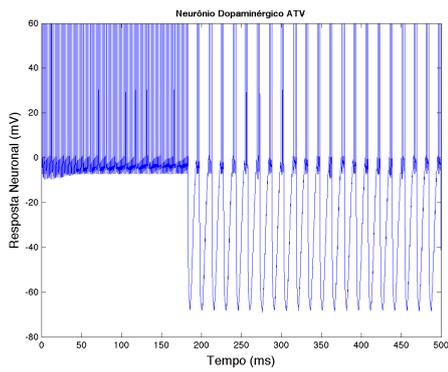
Vale ressaltar que a ativação dos receptores nicotínicos nos astrócitos também originou três tipos de foco de atenção. Uma alta focalização, proveniente da comunicação bidirecional entre o neurônio pré-sináptico e o astrocito. Um caracterizado pela tendência ao foco normal, resultado da comunicação entre o neurônio pós-sináptico e o astrocito. E, finalmente, uma hiperfocalização, oriunda da comunicação entre os neurônios pré e pós-sináptico e o astrocito.



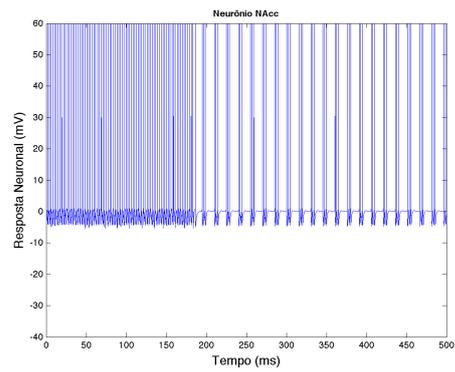
(a) Neurônio do CPF.



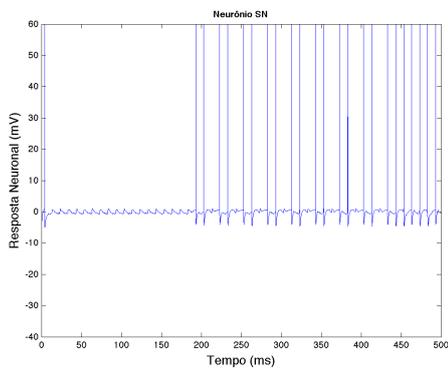
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



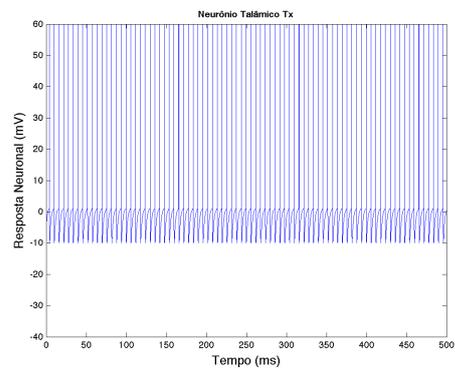
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



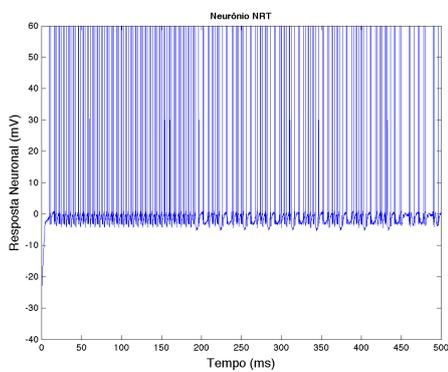
(d) Neurônio do NAcc.



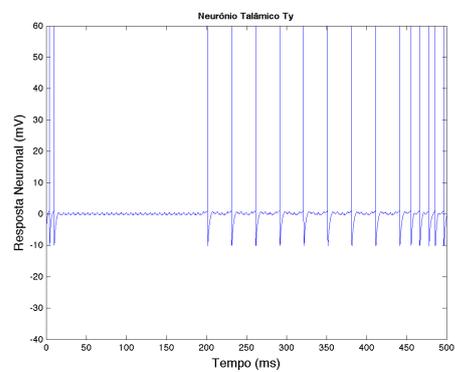
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .

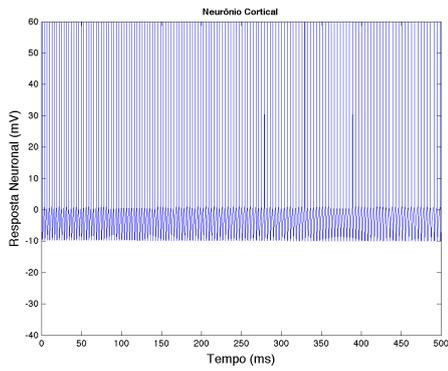


(g) Neurônio do NRT.

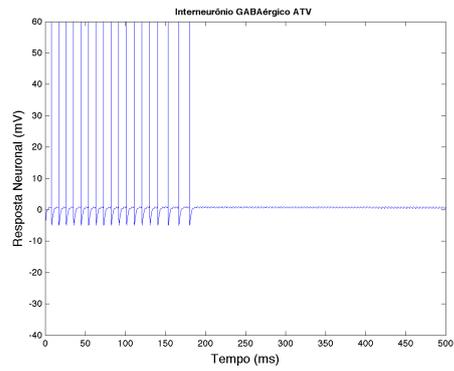


(h) Neurônio  $T_y$ .

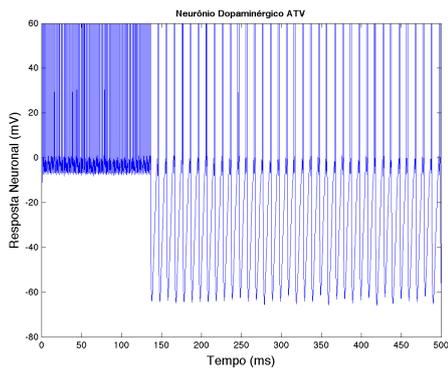
Figura 5.43: Comunicação bidirecional CPF–astrócito.



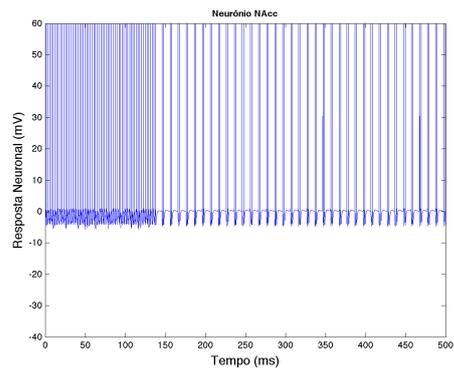
(a) Neurônio do CPF.



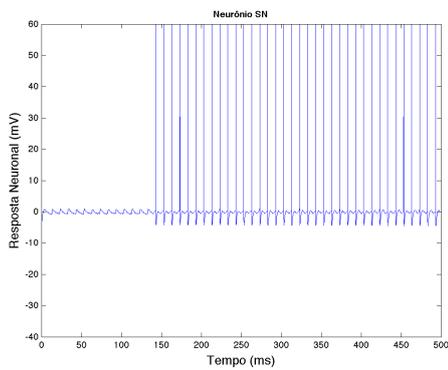
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



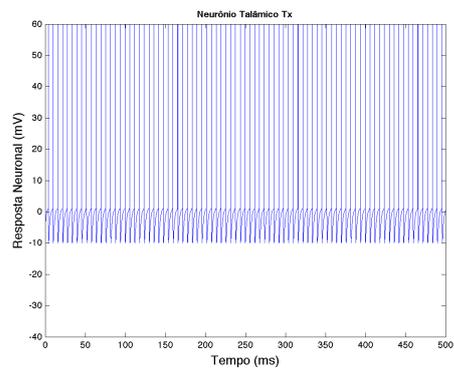
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



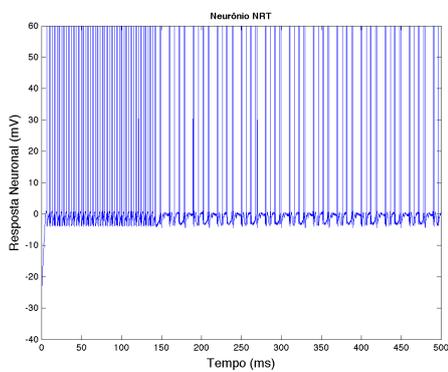
(d) Neurônio do NAcc.



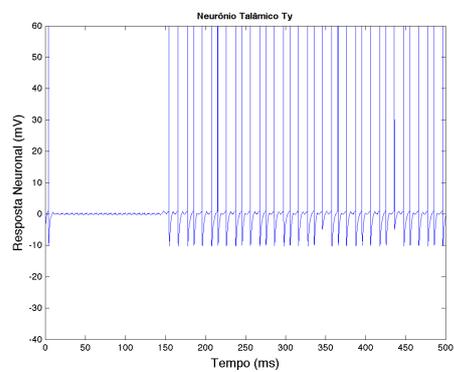
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .

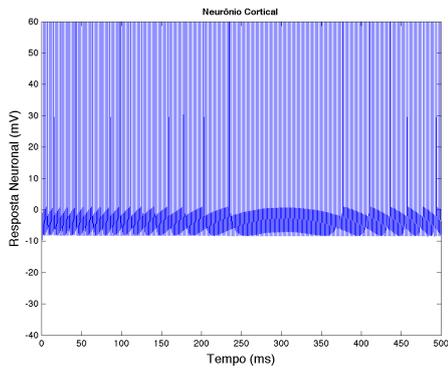


(g) Neurônio do NRT.

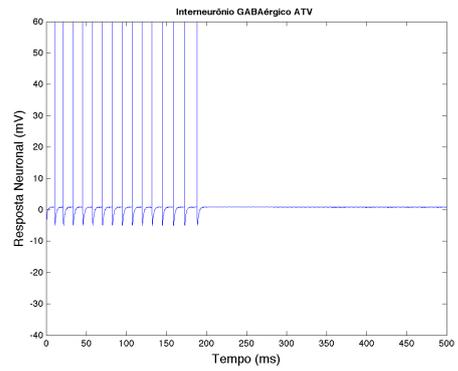


(h) Neurônio  $T_y$ .

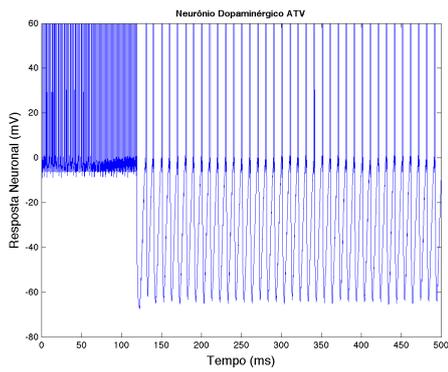
Figura 5.44: Comunicação CPF–astrócito–ATV.



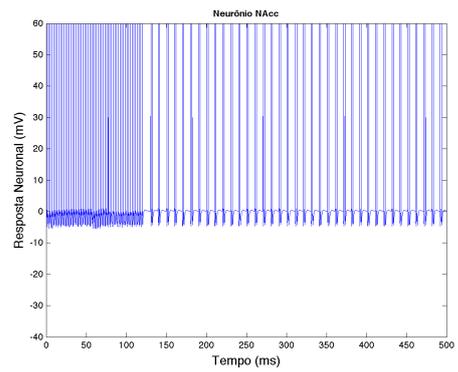
(a) Neurônio do CPF.



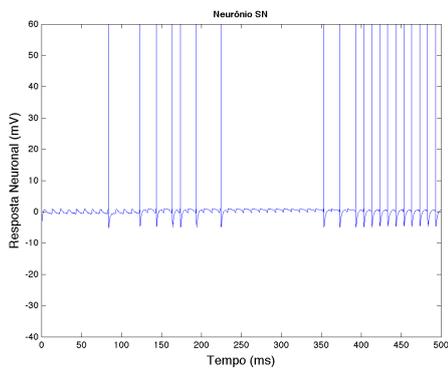
(b) Interneurônio GABAérgico da ATV.



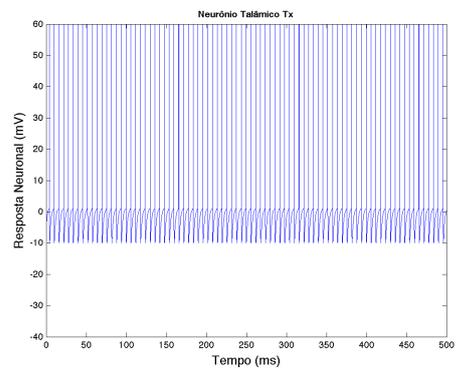
(c) Neurônio dopaminérgico da ATV.



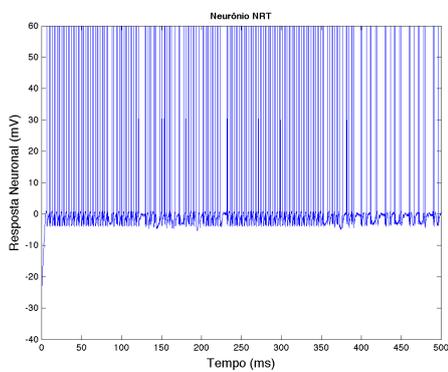
(d) Neurônio do NAcc.



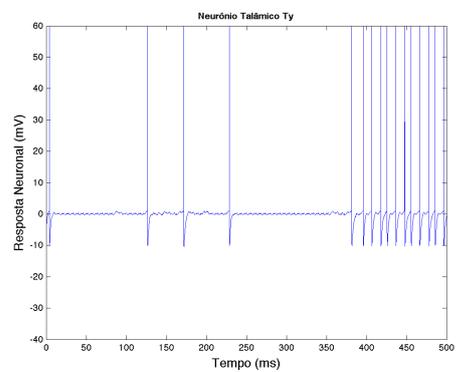
(e) Neurônio da SNc.



(f) Neurônio  $T_x$ .



(g) Neurônio do NRT.



(h) Neurônio  $T_y$ .

Figura 5.45: Comunicações bidirecional CPF–astrócito e CPF–astrócito–ATV.

## Comentários finais

Este capítulo apresentou resultados de simulações com o modelo RAC e com o RAC-astrocítico. Começamos por apresentar os gráficos correspondentes ao PA de cada neurônio no RAC para um caso de um indivíduo saudável, com o foco de atenção normal e, em seguida, adicionamos a influência da nicotina neste mesmo caso. Os resultados obtidos estão de acordo com os resultados fisiológicos esperados. Além disso, foi apresentada uma aplicação do modelo na simulação de um indivíduo com dependência química e indivíduos com TDAH. Nestas aplicações, o modelo respondeu de maneira condizente com os resultados apresentados na literatura médica já referenciada. As simulações realizadas sobre o modelo RAC-astrocítico mostraram que, em alguns casos, o astrocítico melhora a transmissão do circuito. Em outro caso, o circuito mostrou uma tendência a voltar a situação de normalidade mais rápido do que o apresentado no RAC. No entanto, os resultados obtidos com o RAC-astrocítico atestam de forma satisfatória o papel regulador do astrocítico no circuito.

# Conclusão

Neste trabalho, abordamos o desenvolvimento de um modelo neurocomputacional para os circuitos da recompensa e tálamo-cortical, com o acoplamento de um astrócito. Para isso, dentro de um esforço interdisciplinar, foram conciliadas diferentes áreas do conhecimento, preconizando a unificação de distintos saberes para a resolução de complexos desafios. Seguindo esta linha de atuação, reunimos conceitos e métodos já consagrados em seus respectivos domínios nas áreas de matemática, física, fisiologia, métodos numéricos e computação para investigar a influência da nicotina no foco de atenção.

Para apresentar o desenvolvimento do modelo proposto, esta tese iniciou pela abordagem da descrição básica das áreas cerebrais envolvidas nos circuitos modelados e dos principais conceitos fisiológicos das células neural e glial. Em seguida, realizamos a fundamentação comportamental e fisiológica sobre a qual a rede neural foi desenvolvida. A modelagem matemática, baseada na descrição fisiológica da rede, foi validada com uma série resultados numéricos que correspondem aos resultados comportamentais já descritos na literatura.

O modelo RAC apresentou resultados de simulações numéricas compatíveis com os padrões fisiológicos de comportamento encontrados na literatura. As diversas simulações realizadas mostraram que variações no nível de dopaminérgico no circuito da recompensa geram alterações no nível dopaminérgico da SNc que, por sua vez, influencia o mecanismo de focalização realizado pelo circuito tálamo-cortical, comprometendo ou melhorando o processamento atencional.

Ainda quanto à verificação dos resultados, constatou-se que o modelo apresenta um comportamento condizente com as características principais de uma rede

neural que simula o foco de atenção. A este experimento denominou-se, caso basal, e a partir dele foi possível comparar os experimentos subsequentes com o foco de atenção dentro da normalidade. Os resultados para a influência da nicotina no foco de atenção em um não-fumante, foram compatíveis com os descritos em experimentos clínicos. Além disso, simulou-se a situação em que o indivíduo é um dependente químico em nicotina. Os resultados desse experimento mostraram que embora a nicotina melhore a atenção, o uso crônico dessa substância não irá aumentar o foco. De fato, a análise de sensibilidade dos parâmetros pertencentes à equação que descreve os receptores nicotínicos, sugere que nos dependentes a mesma quantidade de nicotina pode ter um efeito menos duradouro. Isto pode estar relacionado ao tempo de dessensibilização dos receptores nesses indivíduos.

Uma outra contribuição proveniente das simulações relaciona-se à natureza dos sintomas de desatenção no TDAH. De acordo com dados da literatura sobre este transtorno, existem duas hipóteses antagônicas para explicar a desatenção nesses pacientes. Por um lado, a hipótese da hiperfocalização defende que os sintomas de desatenção derivam da incapacidade em direcionar o foco atencional para diferentes estímulos. Por outro lado, a hipótese da desfocalização sugere que a desatenção é decorrente da incapacidade de fixar o foco atencional sobre algum estímulo, de modo que ocorre o excesso de deslocamento da atenção. Ainda nesse contexto, diversos experimentos têm demonstrado que a nicotina melhora o sintoma de déficit de atenção nesses pacientes. Os experimentos com o RAC demonstraram que, de fato, os pacientes que sofrem de TDAH obtêm uma melhora na focalização da atenção quando são expostos a nicotina. Entretanto, isso só foi demonstrado para o caso da hipótese de desfocalização. Para o caso da hiperfocalização, os resultados com o RAC mostraram que a nicotina piora a situação desses pacientes.

Finalmente, no que diz respeito ao acoplamento RAC-astrócito, a modelagem também se mostrou satisfatória. Os resultados apresentados no caso 1 comprovam o que já vem sendo relatado na literatura experimental, que os astrócitos melhoram a transmissão da rede neural. No caso 2, embora no que diz respeito ao foco de

atenção o RAC-astrocítico não tenha se saído melhor que no RAC, os resultados demonstram o papel regulador do astrocítico. Por fim, no caso 3, o experimento demonstra que o astrocítico pode propiciar a manutenção do foco de atenção por mais tempo, com tendência a hiperfocalização. Neste caso, também é possível notar o papel regulador do astrocítico.

Dessa forma, constatamos que o modelo RAC apresenta um comportamento geral compatível com as respostas médias comportamentais humanas. Obviamente, refinamentos do modelo são não apenas esperados como desejáveis, com o objetivo de aumentar a capacidade de prever respostas realistas e estabelecer uma possibilidade tanto para investigações ainda não acessíveis experimentalmente, como proporcionar uma alternativa aos experimentos de natureza invasiva feitos em laboratório.

### **Trabalhos futuros**

O prosseguimento natural do modelo RAC (e RAC-astrocítico) consiste na expansão da rede neuronal e glial. Neste sentido, entendemos que o próprio modelo é passível de refinamentos e, principalmente, vislumbramos outras potenciais aplicações e investigações através da sua utilização.

O desenvolvimento do RAC foi direcionado para analisar a influência da nicotina no foco de atenção. Pretende-se estender o estudo à influência de outras substâncias.

Um outro aspecto consiste ao refinamento da modelagem matemática, considerando o aspecto espacial do sistema.

Quanto à expansão do sistema, pretende-se modelar a região cortical no circuito tálamo-cortical, incorporando a ação da dopamina mesocortical no RAC. Além disso, modelar a mudança do modo de disparos dos neurônios talâmicos.

A rede astrocitária necessita de mais investigações. Pretende-se expandi-la e verificar sua influência em outras sinapses do circuito.

## Referências Bibliográficas

- F. G. Ashby, B. O. Turner, e J. C. Horvitz. Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity. **Trends in Cognitive Sciences**, 14(5):208–215, 2010.
- R. J. Bainton, L. TY. Tsai, T. Schwabe, M. DeSalvo, U. Gaul, e U. Heberlein. *moody* encodes two gpcrs that regulate cocaine behaviors and blood–brain barrier permeability in drosophila. **Cell**, 123(1):145–156, 2005.
- N. Baumann e D. Pham-Dinh. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. **Physiological Reviews**, 81(2):871–927, 2001.
- A. J. Bean e R. H. Roth. Extracellular dopamine and neurotensin in rat prefrontal cortex in vivo: effects of median forebrain bundle stimulation frequency, stimulation pattern, and dopamine autoreceptors. **The Journal of Neuroscience**, 11(9):2694–2702, 1991.
- A. Björklund e S. B. Dunnett. Dopamine neuron systems in the brain: an update. **Trends in Neurosciences**, 30(5):194–202, 2007.
- T. V .P. Bliss e G. L. Collingridge. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. **Nature**, 361(6407):31–39, 1993.
- A. Bonci e R. C. Malenka. Properties and plasticity of excitatory synapses on dopaminergic and gabaergic cells in the ventral tegmental area. **The Journal of Neuroscience**, 19(10):3723–3730, 1999.
- J. Boulter, K. Evans, D. Goldman, G. Martin, D. Treco, S. Heinemann, e J. Patrick.

- Isolation of a cDNA clone coding for a possible neural nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha$ -subunit. **Nature**, 319(6052):368–374, 1986.
- E. S. Bromberg-Martin, M. Matsumoto, e O. Hikosaka. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. **Neuron**, 68(5):815–834, 2010.
- R. S. Burns, C. C Chiueh, S. P. Markey, M. H. Ebert, D. M. Jacobowitz, e I. J. Kopin. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 80(14):4546–4550, 1983.
- L. A. V. Carvalho. Modeling the thalamocortical loop. **International Journal of Bio-Medical Computing**, 35(4):267–296, 1994.
- L. A. V. Carvalho e V. L. Roitman. Computational model for the neurobiological substrates of visual attention. **International Journal of Bio-Medical Computing**, 38:33–45, 1995.
- J. P. Changeux, B. S. Grurkin, e S. Dehaene. A neurocomputational hypothesis for nicotine addiction. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 103:1106–1111, 2006.
- K. Chergui, H. Akaoka, P. J. Charléty, C. F. Saunier, M. Buda, e G. Chouvet. Subthalamic nucleus modulates burst firing of nigral dopamine neurones via nmda receptors. **NeuroReport**, 5(10):137–144, 1994.
- K. Chergui, P. J. Charléty, H. Akaoka, C. F. Saunier, J.-L. Brunet, M. Buda, T. H. Svensson, e G. Chouvet. Tonic activation of nmda receptors causes spontaneous burst discharge of rat midbrain dopamine neurons in vivo. **European Journal of Neuroscience**, 5(2):137–144, 1993.
- A. Citri e R. C. Malenka. Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, 33(1):18–41, 2007.

- B. L. Cleaveland e C .A. Denier. Recommendations for health care professionals to improve compliance and treatment outcome among patients with cognitive deficits. **Issues in Mental Health Nursing**, 19:113–124, 1998.
- B. W. Connors, M. J. Gutnick, e D. A. Prince. Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro. **Journal of Neurophysiology**, 48(6):1302–1320, 1982.
- M. A. Cuadros e J. Navascués. The origin and differentiation of microglial cells during development. **Progress in Neurobiology**, 56(2):173–189, 1998.
- J. A. Dani e S. Heinemann. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. **Neuron**, 16(5):905–908, 1996.
- J. A. Dani, D. Ji, e FM. Zhou. Synaptic plasticity and nicotine addiction. **Neuron**, 31(3):349–352, 2001.
- J. De Keyser, E. Zeinstra, e N. Wilczak. Astrocytic  $\beta_2$ -adrenergic receptors and multiple sclerosis. **Neurobiology of Disease**, 15(2):331–339, 2004.
- M. De Pittà, M. Goldberg, V. Volman, H. Berry, e E. Ben-Jacob. Glutamate regulation of calcium and ip3 oscillating and pulsating dynamics in astrocytes. **Journal of Biological Physics**, 35(4):383–411, 2009.
- G. Deco, V. K. Jirsa, e A. R. McIntosh. Emerging concepts for the dynamical organization of resting–state activity in the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, 12(1):43–56, 2011.
- A. Destexhe, Z. F. Mainen, e T. J. Sejnowski. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. **Journal of Computational Neuroscience**, 1(3):195–230, 1994.
- G. Di Chiara. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. **Drug and Alcohol Dependence**, 38(2):95–137, 1995.

- G. Di Chiara e R. A. North. Neurobiology of opiate abuse. **Trends in pharmacological Sciences**, 13(5):185–193, 1992.
- M. A. Dichter. Rat cortical neurons in cell culture: Culture methods, cell morphology, electrophysiology, and synapse formation. **Brain Research**, 149(2):279–293, 1978.
- L. C. Dierker, S. Avenevoli, K. R. Merikangas, B. P. Flaherty, e M. Stolar. Association between psychiatric disorders and the progression of tobacco use behaviors. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, 40(10):1159–1167, 2001.
- P. A. Dombrowski, T. V. Maia, S. L. Boschen, M. Bortolanza, E. Wendler, R. K. W. Schwarting, M. L. Brandão, P. Winn, C. D. Blaha, e C. Da Cunha. Evidence that conditioned avoidance responses are reinforced by positive prediction errors signaled by tonic striatal dopamine. **Behavioural Brain Research**, 241:112–119, 2013.
- E. Dégenétais, AM. Thierry, J. Glowinski, e Y. Gioanni. Electrophysiological properties of pyramidal neurons in the rat prefrontal cortex: An in vivo intracellular recording study. **Cerebral Cortex**, 12(1):1–16, 2002.
- G. B. Ermentrout e D. H. Terman. **Synaptic Channels**. In: **Mathematical Foundations of Neuroscience**. Capítulo 7, páginas 157–170, Springer, 2010.
- M. Ernst, A. J. Zametkin, J. A. Matochik, D. Pascualvaca, P. H. Jons, e R. M. Cohen. High midbrain [<sup>18</sup>F]DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder. **American Journal of Psychiatry**, 156(8):1209–1215, 1999.
- B. Florán, L. Florán, D. Erlij, e J. Aceves. Activation of dopamine D4 receptors modulates [<sup>3</sup>H] GABA release in slices of the rat thalamic reticular nucleus. **Neuropharmacology**, 46(4):497–503, 2004.

- A. Freeman, B. Ciliax, R. Bakay, J. Daley, R. D. Miller, G. Keating, A. Levey, e D. Rye. Nigrostriatal collaterals to thalamus degenerate in parkinsonian animal models. **Annals of Neurology**, 50(3):321–329, 2001.
- J. M. Fuster. The prefrontal cortex—an update: Time is of the essence. **Neuron**, 30(2):319–333, 2001.
- A. H. Glassman, L. S. Covey, G. W. Dalack, F. Stetner, S. K. Rivelli, J. Fleiss, e T. B. Cooper. Smoking cessation, clodine and vulnerability to nicotine among dependent smokers. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, 54(6):670–679, 1993.
- F. C. A. Gomes, T. C. L. S. Spohr, R. Martinez, e V. Moura Neto. Cross-talk between neurons and glia: highlights on soluble factors. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 34:611–620, 2001.
- F. G. Gonon. Nonlinear relationship between impulse flow and dopamine released by rat midbrain dopaminergic neurons as studied by in vivo electrochemistry. **Neuroscience**, 24(1):19–28, 1988.
- F. G. Gonon e M. J. Buda. Regulation of dopamine release by impulse flow and by autoreceptors as studied by in vivo voltammetry in the rat striatum. **Neuroscience**, 14(3):765–774, 1985.
- A. A. Grace. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: A hypothesis for the etiology of schizophrenia. **Neuroscience**, 41(1):1–24, 1991.
- A. A. Grace, S. B. Floresco, Y. Goto, e D. J. Lodge. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. **Trends in Neurosciences**, 30(5):220–227, 2007.
- P. Grillner e N. B. Mercuri. Intrinsic membrane properties and synaptic inputs regulating the firing activity of the dopamine neurons. **Behavioural Brain Research**, 130(1–2):149–169, 2002.

- R. W. Guillery, S. L. Feig, e D. A. Lozsádi. Paying attention to the thalamic reticular nucleus. **Trends in Neurosciences**, 21(1):28–32, 1998.
- KO. Haustein e D. Groneberg. **History of Tobacco**. In: **Tobacco or Health?** Capítulo 1, páginas 1–16, Springer-Verlag berlin Heidelberg, 2010.
- P. G. Haydon. Glia: listening and talking to the synapse. **Nature Reviews Neuroscience**, 2:185–193, 2001.
- MT. Herrero, C. Barcia, e J. Navarro. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. **Child’s Nervous System**, 18(8):386–404, 2002.
- B. Hille. **Ionic channel of excitable membranes**. Sinauer: Sunderland, 1992.
- A. L. Hodgkin e A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation. **The Journal of Physiology**, 117:500–557, 1952.
- G. Holstege, J. R. Georgiadis, A. M. J. Paans, L. C. Meiners, F. H. C. E. van der Graaf, e A. A. T. S. Reinders. Brain activation during human male ejaculation. **The Journal of Neuroscience**, 23(27):9185–9193, 2003.
- D. Jeanmonod, M. Magnin, e A. Morel. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. **Brain**, 119(2):363–375, 1996.
- S. W. Johnson e R. A. North. Two types of neurone in the rat ventral tegmental area and their synaptic inputs. **The Journal of Physiology**, 450(1):455–468, 1992.
- E. R. Kandel, J. H. Schwartz, e T. M. Jessell. **Principles of Neural Science**. McGraw–Hill, 4th edition edição, 2000.
- H. C. Lai e L. Y. Jan. The distribution and targeting of neuronal voltage-gated ion channels. **Nature Reviews Neuroscience**, 7:548–562, 2006.

- Roberto Lent. **Cem Bilhões de Neurônios? Conceitos Fundamentais de Neurociência**. Atheneu, 2 edição, 2010.
- E. D. Levin. Nicotinic systems and cognitive function. **Psychopharmacology**, 108(4):417–431, 1992.
- E. D. Levin e B. B. Simon. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. **Psychopharmacology**, 138(3-4):217–230, 1998.
- YX. Li e J. Rinzel. Equations for InsP3 receptor-mediated  $[Ca^{2+}]_i$  oscillations derived from a detailed kinetic model: A hodgkin-huxley like formalism. **Journal of Theoretical Biology**, 166(4):461–473, 1994.
- R. J. MacGregor. **Neural and Brain Modeling**. Academic Press, 1987.
- A. M. Machado. **Neuroanatomia Funcional**. Atheneu, 2a edição edição, 2006.
- D. Q. M. Madureira. **Mesothalamic Dopaminergic Activity: Implications in Sleep Alterations in Parkinson’s Disease**. In: **Etiology and Pathophysiology of Parkinson’s Disease**. Capítulo 23, páginas 507–526, InTech, 2011.
- D. Q. M. Madureira, L. A. V. Carvalho, e E. Cheniaux. Attentional focus modulated by mesothalamic dopamine: Consequences in parkinson’s disease and attention deficit hyperactivity disorder. **Cognitive Computation**, 2(1):31–49, 2010.
- H. D. Mansvelder e D. S. McGehee. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. **Neuron**, 27(2):349–357, 2000.
- H. D. Mansvelder e D. S. McGehee. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. **Journal of Neurobiology**, 53(4):606–617, 2002.
- D. A. McCormick, B. W. Connors, J. W. Lighthall, e D. A. Prince. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. **Journal of Neurophysiology**, 54(4):782–806, 1985.

- D. S. McGehee e L. W. Role. Physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors expressed by vertebrate neurons. **Annual Review of Physiology**, 57:521–546, 1995.
- M. A. Mena, S. de Bernardo, M. J. Casarejos, S. Canais, e E. Rodríguez-Martín. The role of astroglia on the survival of dopamine neurons. **Molecular Neurobiology**, 25(3):245–263, 2002.
- N. B. Mercuri, A. Bonci, P. Calabresi, A. Stefani, e G. Bernardi. Properties of the hyperpolarization-activated cation current  $I_h$  in rat midbrain dopaminergic neurons. **European Journal of Neuroscience**, 7(3):462–469, 1995.
- G. Mereu, E. Costa, D. M. Armstrong, e S. Vicini. Glutamate receptor subtypes mediate excitatory synaptic currents of dopamine neurons in midbrain slices. **The Journal of Neuroscience**, 11(5):1359–1366, 1991.
- S. Milberger, J. Biederman, S. V. Faraone, L. Chen, e J. Jones. Adah is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, 36(1):37–44, 1997.
- S. Murase, J. Grenhoff, G. Chouvet, F. G. Gonon, e T. H. Svensson. Prefrontal cortex regulates burst firing and transmitter release in rat mesolimbic dopamine neurons studied in vivo. **Neuroscience Letters**, 157(1):53–56, 1993.
- S. Nadkarni e P. Jung. Dressed neurons: modeling neural–glial interactions. **Physical Biology**, 1(1):35–41, 2004.
- M. Narita, M. Suzuki, N. Kuzumaki, M. Miyatake, e T. Suzuki. Implication of activated astrocytes in the development of drug dependence: Differences between methamphetamine and morphine. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 1141(1):96–104, 2008.
- S. Nedergaard. Regulation of action potential size and excitability in substantia

- nigra compacta neurons: Sensitivity to 4-aminopyridine. **Journal of Neurophysiology**, 82(6):2903–2913, 1999.
- E. A. Newman. New roles for astrocytes: Regulation of synaptic transmission. **Trends in Neurosciences**, 26(10):536–542, 2003.
- E. A. Newman. A dialogue between glia and neurons in the retina: modulation of neuronal excitability. **Neuron glia biology**, 1(3):245–252, 2004.
- A. Nieoullon. Dopamine and the regulation of cognition and attention. **Progress in Neurobiology**, 67(1):53–83, 2002.
- M. Nissel, G. G. Nomikos, e T. H. Svensson. Systemic nicotine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens is regulated by nicotinic receptors in the ventral tegmental area. **Synapse**, 16(1):36–44, 1994.
- J. Olds e P. Milner. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, 47(6):419–427, 1954.
- P. A. Pahapill e A. M. Lozano. The pedunculopontine nucleus and parkinson's disease. **Brain**, 123(9):1767–1783, 2000.
- F. W. Pfrieder e B. A. Barres. Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro. **Science**, 277(5332):1684–1687, 1997.
- V. I. Pidoplichko, M. DeBiasi, J. T. Williams, e J. A. Dani. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. **Nature**, 390(6658):401–404, 1997.
- D. Pinault. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. **Brain Research Reviews**, 46(1):1–31, 2004.
- O. F. Pomerleau, K. K. Downey, F. W. Stelson, e C. S. Pomerleau. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. **Journal of Substance Abuse**, 7(3):373–378, 1995.

- J. T. Porter e K. D. McCarthy. Astrocytic neurotransmitter receptors in situ and in vivo. **Progress in Neurobiology**, 51(4):439–455, 1997.
- J. T. Porter e K. D. McCarthy. Adenosine receptors modulate  $[Ca^{2+}]_i$  in hippocampal astrocytes in situ. **Journal of Neurochemistry**, 65(4):1515–1523, 1995.
- M. I. Posner e S. E. Petersen. The attention system of the human brain. **Annual Review of Neuroscience**, 13:25–42, 1990.
- K. Prybylowski e R. J. Wenthold. N-Methyl-D-aspartate Receptors: Subunit assembly and trafficking to the synapse. **Journal of Biological Chemistry**, 279(11):9673–9676, 2004.
- A. Quarteroni, R. Sacco, e F. Saleri. **Numerical Mathematics**. Springer, 2000.
- H. P. Rang, M. M. Dale, e J. M. Ritter. **Farmacologia**. Editora Guanabara Koogan, 2001.
- A. H. Rezvani e E. D. Levin. Cognitive effects of nicotine. **Biological Psychiatry**, 49(3):258–267, 2001.
- P. D. Riggs, S. K. Mikulich, E. A. Whitmore, e T. J. Crowley. Relationship of adhd, depression, and non-tobacco substance use disorders to nicotine dependence in substance-dependent delinquents. **Drug and Alcohol Dependence**, 54(3):195–205, 1999.
- L. A. Rohde, J. Biederman, E. A. Busnello, H. Zimmerman, M. Schmitz, S. Martins, e S. Tramontina. ADHD in a school sample of brazilian adolescents: A study of prevalence, comorbid conditions, and impairments. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, 38(6):716–722, 1999.
- N. Rouach. Astroglial metabolic networks sustain hippocampal synaptic transmission. **Science**, 5(5907):1551–1555, 2008.

- M. A. H. Russell, J. Peto, e U. A. Patel. The classification of smoking by factorial structure of motives. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)**, 137(3):313–346, 1974.
- P. B. Sargent. The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. **Annual Review of Neuroscience**, 16:403–443, 1993.
- B. T. Saunders e J. M. Richard. Shedding light on the role of ventral tegmental area dopamine in reward. **The Journal of Neuroscience**, 31(50):18195–18197, 2011.
- B. Schilström, G. G. Nomikos, M. Nisell, P. Hertel, e T. H. Svensson. N-methyl-d-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. **Neuroscience**, 82(3):781–789, 1997.
- W. Schultz. Predictive reward signal of dopamine neurons. **Journal of Neurophysiology**, 80(1):1–27, 1998.
- W. Schultz. Multiple dopamine functions at different time courses. **Annual Review of Neuroscience**, 30:259–288, 2007.
- I. Schwienbacher, H. U. Schnitzler, R. F. Westbrook, R. Richardson, e M. Fendt. Carbachol injections into the nucleus accumbens disrupt acquisition and expression of fear-potentiated startle and freezing in rats. **Neuroscience**, 140(3):769–778, 2006.
- G. Seifert, M. Zhou, e C. Steinhäuser. Analysis of ampa receptor properties during postnatal development of mouse hippocampal astrocytes. **Journal of Neurophysiology**, 78(6):2916–2923, 1997.
- G. Sharma e S. Vijayaraghavan. Nicotinic cholinergic signaling in hippocampal astrocytes involves calcium-induced calcium release from intracellular stores. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 98(7):4148–4153, 2001.

- N. Sherwood. Effects of nicotine on human psychomotor performance. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, 8(3):155–184, 1993.
- P. Song e ZQ. Zhao. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance. **Neuroscience Research**, 39(3):281–286, 2001.
- E. Stefano. Um modelo neurocomputacional da dependência química em nicotina. Dissertação de Mestrado, Coppe/UFRJ, 2005.
- S. C. Steffensen, A. L. Svingos, V. M. Pickel, e S. J. Heriksen. Electrophysiological characterization of GABAergic neurons in the ventral tegmental area. **The Journal of Neuroscience**, 18(19):8003–8015, 1998.
- M. Steriade. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. **Neuroscience**, 137(4):1087–1106, 2006.
- M. Steriade, D. A. McCormick, e T. J. Sejnowski. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. **Science**, 262(5134):679–685, 1993.
- I. P. Stolerman, N. R. Mirza, e M. Shoaib. Nicotine psychopharmacology: Addiction, cognition and neuroadaptation. **Medicinal Research Reviews**, 15(1):47–72, 1995.
- M. F. Suaud-Chagny, K. Chergui, G. Chouvet, e F. Gonon. Relationship between dopamine release in the rat nucleus accumbens and the discharge activity of dopaminergic neurons during local in vivo application of amino acids in the ventral tegmental area. **Neuroscience**, 49(1):63–72, 1992.
- T. Takano, GF. Tian, W. Peng, N. Lou, W. Libionka, X. Han, e M. Nedergaard. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. **Nat Neurosci**, 9:260–267, 2006.
- A. Tanskanen, H. Viinamaki, H. Koivumaa-Honkanen, P. Jaaskelainen, e J. Lehtonen. Smoking among psychiatric patients. **The European Journal of Psychiatry**, 11:179–188, 1997.

- H. A. G. Teive e M. S. Meneses. **Histórico**. In: **Doença de Parkinson**. Capítulo 2, Guanabara Koogan, 2003.
- M. Tsacopoulos e P. J. Magistretti. Metabolic coupling between glia and neurons. **The Journal of Neuroscience**, 16(3):877–885, 1996.
- A. Verdejo-Garcia, A. Bechara, E. C. Recknor, e M. Perez-Garcia. Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use abstinence: an examination of behavioral cognitive and emotional correlates of addiction. **Journal of the International Neuropsychological Society**, 12:405–415, 2006.
- S. Vijayaraghavan. Glial–neuronal interactions – implications for plasticity and drug addiction. **The AAPS journal**, 11(1):123–132, 2009.
- P. H. Wender. **Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults**. Oxford University Press, 1995.
- Who. World health statistics. Relatório técnico, World Health Organization/ Geneva, 2002.
- R. A. Wise. Brain reward circuitry: Insights from unsensed incentives. **Neuron**, 36(2):229–240, 2002.
- D. S. Zahm. Functional–anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 877(1):113–128, 1999.
- D. S. Zahm e J. S. Brog. On the significance of subterritories in the “accumbens” part of the rat ventral striatum. **Neuroscience**, 50(4):751–767, 1992.
- D. A. Zarin, H. A. Pincus, e J. R. Hughes. Treating nicotine dependence in mental health settings. **Journal of Practical Psychiatry and Behavioral Health**, 1:250–254, 1997.