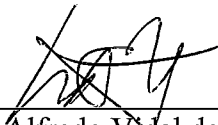


UM MODELO NEUROCOMPUTACIONAL PARA ALGUNS
TRANSTORNOS DE PENSAMENTO PRESENTES NA
ESQUIZOFRENIA

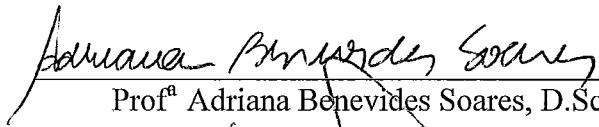
Pedro Paulo da Silva Ayrosa

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA DE SISTEMAS E COMPUTAÇÃO.

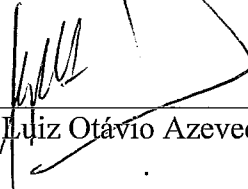
Aprovada por:



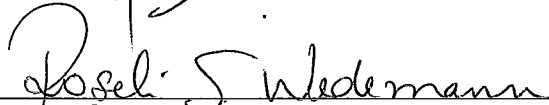
Prof. Luís Alfredo Vidal de Carvalho, D.Sc.



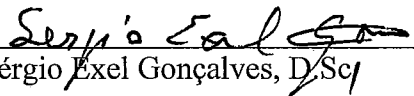
Profª Adriana Benevides Soares, D.Sc.



Prof. Luiz Otávio Azevedo, D.Sc.



Profª Roseli Suzi Wedemann, D.Sc.



Prof. Sérgio Exel Gonçalves, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MARÇO DE 2001

AYROSA, PEDRO PAULO DA SILVA

Um Modelo Neurocomputacional
para alguns Transtornos de Pensamento
presentes na Esquizofrenia [Rio de Janeiro]
2001

XIII, 125 p., 29,7 cm (COPPE/UFRJ,
D.Sc., Engenharia de Sistemas e
Computação, 2001)

Tese - Universidade Federal do Rio de
Janeiro, COPPE

1 – Neurociência Cognitiva Computacional

2 – Esquizofrenia 3 – Redes Neurais

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

*Aos meus pais Dilmar e Yolanda Ayrosa
À minha esposa Sueli Barione Ayrosa
Ao meu filho João Pedro Barione Ayrosa*

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Luís Alfredo Vidal de Carvalho por sua orientação segura, pela paciência e apoio durante a realização deste trabalho.

Aos Professores do Programa de Engenharia de Sistemas e Computação pela minha formação acadêmica.

A todos os funcionários do Programa de Engenharia de Sistemas e Computação, especialmente à Solange, pela atenção e presteza.

Aos familiares pelo incentivo e apoio em todos os momentos, especialmente à minha prima Dra. Ilce Ayrosa de Barros.

À Capes pelo apoio financeiro através do programa PICDT.

A Universidade Federal do Rio de Janeiro pelo apoio e facilidades para o desenvolvimento deste trabalho.

A Universidade Estadual de Londrina pelo incentivo e apoio durante o período de doutoramento.

Ao Departamento de Computação da Universidade Estadual de Londrina pela minha liberação e pelo esforço de todos a fim de me proporcionar a oportunidade de capacitação.

Aos muitos colegas da pós-graduação, especialmente à Cinira, à Nivea e à Rosa, que sempre se mostraram solícitos com as minhas dúvidas e indagações.

Aos amigos Prof. Dr. Roosevelt José Dias e Eng. Carlos Godar pelo incentivo durante todos esses anos e especialmente pelas suas amizades.

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

UM MODELO NEUROCOMPUTACIONAL PARA ALGUNS TRANSTORNOS DE PENSAMENTO PRESENTES NA ESQUIZOFRENIA

Pedro Paulo da Silva Ayrosa

Março/2001

Orientador: Luís Alfredo Vidal de Carvalho

Programa: Engenharia de Sistemas e Computação

Recentes pesquisas em esquizofrenia têm demonstrado diversas anomalias na estrutura, função cognitiva e fisiologia cerebral. Alguns destes achados parecem estar desconectados. Este trabalho propõe um modelo neurocomputacional para a desordem de pensamento da esquizofrenia que integra alguns fenômenos clínicos inexplicáveis ou sem conexão com resultados experimentais. Mapas auto-organizáveis e a equação de membrana para representação pontual de um neurônio são as bases do modelo. O efeito de *priming* semântico presente em sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento é simulado. Alguns transtornos de pensamento são explicados como resultado de um decréscimo da relação de sinal-ruído no córtex cerebral.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D. Sc.)

A NEUROCOMPUTATIONAL MODEL FOR SOME
SCHIZOPHRENIC THOUGHT DISORDERS

Pedro Paulo da Silva Ayrosa

March/2001

Advisor: Luís Alfredo Vidal de Carvalho

Department: Computer and System Engineering

Recent researches in schizophrenia has demonstrated widespread abnormalities in patient's brain structure, cognitive function, and physiology. Some of these findings appear to be disconnected. This work proposes a neurocomputational model for schizophrenic thought disorder that integrate some inexplicable or unrelated clinical phenomena and experimental results. Self-organizing maps and the membrane equation for point representation of a neuron are the model bases. Semantic priming effect in normal subjects and thought-disordered schizophrenia patients is simulated, and formal thought disorder is explained as result of decreased signal-to-noise ratio in cortical networks.

Sumário

Capítulo 1	Introdução	1
1.1	Apresentação	1
1.2	Formulação do Problema	2
1.3	Relevância do Problema	2
1.4	A Tese	3
1.5	Organização do Texto	3
Capítulo 2	O Sistema Nervoso	5
2.1.	Introdução	5
2.2.	O Sistema Nervoso	5
2.3.	O Cérebro	9
2.3.1.	O Córtex	9
2.4.	O Neurônio	12
2.4.1.	Breve Histórico	12
2.4.2.	Estrutura	13
2.4.3.	Sinapses, Neurotransmissores e Neuromoduladores	14
Capítulo 3	Esquizofrenia	17
3.1.	Introdução	17
3.2	Histórico, Conceituação e Classificação	18
3.3	Sintomatologia, Diagnóstico e Epidemiologia	23
3.4	Etiopatogenia da Esquizofrenia	26
3.4.1	Hipótese Dopaminérgica	27
3.4.1.1	Características Gerais do Sistema Dopaminérgico	27
3.4.1.2	Classificação dos Receptores	28
3.4.1.3	Mecanismo Básico de Síntese e Degradação da Dopamina	29
3.4.1.4	A Hipótese Básica	30

3.4.2 Hipótese Serotoninérgica	31
3.4.3 Hipótese Hipofrontalidade	33
3.5 Distúrbio de Pensamento em Esquizofrenia	36
3.6 Modelos Computacionais para Esquizofrenia	38
3.6.1 Modelos de Cohen e Servan-Schreiber	38
3.6.2 Modelos de Hoffman	42
Capítulo 4 O Efeito de “Priming” Semântico	44
4.1 Introdução	44
4.2 Definição de <i>Priming</i> e <i>Priming</i> Semântico	44
4.3 Técnica de Decisão Léxica	45
4.3.1 Tempo de Duração do <i>Prime</i> e Tempo de Reação	46
4.4 Teorias para o <i>Priming</i> Semântico	50
4.4.1 Teoria da Propagação da Ativação	50
4.4.2 Teoria da Expectativa	52
4.4.3 Teoria do Casamento Semântico	52
4.5 <i>Priming</i> Semântico e Esquizofrenia	53
	59
Capítulo 5 O Modelo	
5.1. Conceitos Preliminares	60
5.1.1. Redes Neurais	60
5.1.2. Mapa Auto-Organizável (SOM)	65
5.1.2.1 Arquitetura e Algoritmo	66
5.1.2.2 Inspiração e Plausibilidade Biológica	67
5.1.3. A Equação da Membrana	69
5.2 O Nível 1 do Modelo	75
5.3 O Nível 2 do Modelo	81
	84
Capítulo 6 Resultados e Discussão	
6.1 Simulação 1: Construção do Mapa Auto-Organizável Representativo da Rede Semântica	84
6.2 Simulação 2: Verificação se o Modelo Reproduz o Efeito de <i>Priming</i> Semântico	94

6.3	Simulação 3: Verificação se o modelo Reproduz a Desfocalização ou Espraiamento de Sinal Provocado pela Modulação da Dopamina	101
6.4	Simulação 4: Verificação se o modelo Reproduz o Comportamento de Propagação da Ativação	104
6.5	Simulação 5: Verificação se o Modelo Reproduz o Conceito de Idéia Fixa como um Forte Ruído em uma Unidade	105
6.6	Considerações Finais	106
	Capítulo 7 Conclusão	108
	Referências Bibliográficas	110

Lista de Figuras

Figura 2.1: Estrutura do Sistema Nervoso Central	8
Figura 2.2: Divisão em lobos: Frontal, Parietal, Temporal e Occipital	11
Figura 2.3: Estrutura do Neurônio	16
Figura 3.1: Vias Dopaminérgicas nigroestriatal, mesolímbica e mesocortical	28
Figura 3.2: Ventrículos de uma pessoa normal e ventrículo aumentados de uma pessoa com esquizofrenia	33
Figura 3.3: PET com a média do fluxo sanguíneo de pacientes durante alucinações auditivas	34
Figura 3.4 Área de associação pré-frontal	35
Figura 3.5: Imagem mostrando que os esquizofrênicos não tem o fluxo sanguíneo aumentado nos lobos frontais durante a realização de testes cognitivos.	36
Figura 3.6: Topologia da rede do experimento de Stroop	41
Figura 4.1: Seqüência de eventos de um experimento de decisão léxica	47
Figura 4.2: Esquema dos tempos utilizados para o cálculo do <i>priming</i>	48
Figura 4.3: Os tempos: SOA (<i>Stimulus Onset Asynchrony</i>) e RT (Tempo de Reação)	49
Figura 4.4: Propagação da ativação em uma rede	51
Figura 4.5: Média do Tempo de reação (RT) dos grupos de sujeitos normais (Normal), sujeitos com distúrbio de afetividade (Afetivo), sujeitos esquizofrênicos sem distúrbio de pensamento (EsDP) sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento (EcDP) para os pares <i>Prime</i> -Palavra-Não-Relacionada (Prime-PNR) e <i>Prime</i> -Palavra-Relacionada (Prime-PR)	55

Figura 4.6: Média do Tempo de <i>Priming</i> dos grupos de sujeitos normais (Normal), sujeitos com distúrbio de afetividade (Afetivo), sujeitos esquizofrênicos sem distúrbio de pensamento (EsDP) sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento (EcDP)	56
Figura 4.7: Comparação dos resultados de experimentos de <i>priming</i> semântico	57
Figura 5.1: Rede Semântica	75
Figura 5.2: Arquitetura geral da rede	82
Figura 5.3: Esquema das unidades de saída como capacitores com ruídos	83
Figura 6.1: Organização dos conceitos após o treinamento da rede	86
Figura 6.2: Contribuição de cada micro-característica para a distribuição topográfica dos conceitos	86
Figura 6.3: Distribuição dos conceitos na rede 3x5	88
Figura 6.4: Resposta da rede para o estímulo polegar	89
Figura 6.5: Resposta da rede para o estímulo unha	89
Figura 6.6: Resposta da rede para o estímulo dedo da mão	90
Figura 6.7: Resposta da rede para o estímulo dedo do pé	90
Figura 6.8: Resposta da rede para o estímulo mão	91
Figura 6.9: Resposta da rede para o estímulo pé	91
Figura 6.10: Resposta da rede para o estímulo braço	92
Figura 6.11: Resposta da rede para o estímulo perna	92
Figura 6.12: Resposta da rede para o estímulo sapato	93
Figura 6.13: Resposta da rede para o estímulo meia	93
Figura 6.14: Gráfico do efeito de <i>priming</i> semântico, reproduzido pelo modelo para sujeitos normais e sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento	100
Figura 6.15: Ativação da rede pelo estímulo perna	101
Figura 6.16: Ativação da rede pelo estímulo perna, com a redução de 90% no valor da variável que representa a ação da dopamina	102

- Figura 6.17: Comportamento da ativação da rede em quatro momentos
diferente: (a) $t=20$, (b) $t=112$, (c) $t=470$ e (d) $t=630$ 104
- Figura 6.18: Resultado da simulação da resposta da rede para o estímulo perna
tendo sido aumentado o ruído da unidade correspondente ao
estímulo meia na ordem de 30% 105

Lista de Tabelas

Tabela 3.1: Comparação entre a esquizofrenia tipo I e a tipo II, segundo CROW	22
Tabela 3.2: Influência de substâncias psicoativas no mecanismo de síntese e degradação da dopamina	30
Tabela 5.1: Representação dos objetos através do ajuste do bit de nomeação	78
Tabela 5.2: Representação das características	79
Tabela 5.3: Representação dos 10 objetos através de 21 bits	80
Tabela 6.1: Resultados da simulação do efeito <i>priming</i> com tempo de duração do <i>prime</i> de 200 ms e SOA de 400 ms. Associação testada: dedo da mão com mão	96
Tabela 6.2: Resultados da simulação do efeito <i>priming</i> com tempo de duração do <i>prime</i> de 200 ms e SOA de 400 ms. Associação testada: mão com pé	97
Tabela 6.3: Resultados da simulação do efeito <i>priming</i> com tempo de duração do <i>prime</i> de 200 ms e SOA de 400 ms. Associação testada: pé com sapato	98
Tabela 6.4: Resultados da simulação do efeito <i>priming</i> com tempo de duração do <i>prime</i> de 200 ms e SOA de 400 ms. Associação testada: sapato com pé	99

Capítulo 1

Introdução

1.1 Apresentação

A Neurociência Cognitiva Computacional (NCC) é uma disciplina recente que combina o corpo de conhecimentos (e os métodos de investigação) da neurociência e da ciência cognitiva com as técnicas da ciência da computação, especialmente da inteligência artificial, a fim de modelar os processos cognitivos. Tal modelagem visa prover informações ou testar teorias que nos permitam entender a natureza da mente e o seu relacionamento com o cérebro.

Normalmente a pesquisa em neurociência cognitiva computacional envolve uma extensa gama de conhecimentos que vai desde aspectos de bioquímica e biofísica da fisiologia, passando pelo conhecimento neuroanatômico e das modernas técnicas de investigação por imagens cerebrais, até os procedimentos e teorias da psicologia experimental, além, é claro, dos métodos computacionais.

Em resumo, a NCC tenta explorar computacionalmente uma possível ligação entre a neurociência de baixo nível com o desempenho cognitivo de alto nível, desenvolvendo, assim, teorias e explicações que podem ser simuladas e comparadas com dados experimentais. Este trabalho foi realizado neste contexto.

1.2 Formulação do Problema

O problema investigado e modelado neste trabalho é descrito pela seguinte questão: por que os sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento, distúrbio este caracterizado por uma ruptura das associações normais, apresentam um tempo de reação nos testes de decisão léxica que privilegia as associações normais ao passo que o esperado seria exatamente o oposto?

1.3 Relevância do Problema

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico extremamente importante. É a mais freqüente das psicoses atingindo 1% da população mundial, e se considerarmos a forma mais branda da esquizofrenia esta porcentagem ficaria na faixa de 3% a 5%. Apesar da gravidade apresentada pelos pacientes afetados pela esquizofrenia, somente metade da população de todos os pacientes esquizofrênicos (dos Estados Unidos) recebe tratamento adequado (BRANDÃO & GRAEFF,1997). Ela também está associada a uma incidência maior de doenças médicas gerais e de mortalidade, especialmente por suicídio em cerca de 10 % dos pacientes. Como geralmente a esquizofrenia aparece precocemente na vida do indivíduo e freqüentemente pode ser crônica, os custos do transtorno são substanciais. Nos EUA, o gasto direto com a esquizofrenia em 1990 correspondeu a 2,5% do total do gasto com a saúde, ou cerca de 16 a 19 bilhões de dólares. Se os custos indiretos de fatores como perda de produtividade, fardo sobre a família,

desemprego e incapacidade permanente forem considerados, soma-se um valor superior a 46 bilhões de dólares (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). Desta forma, todos os esforços científicos para entendimento dos mecanismos envolvidos na manifestação da esquizofrenia são extremamente importantes.

1.4 A Tese

O objetivo deste estudo é construir um modelo que permita a verificação por simulação de algumas hipóteses e teorias que explicam certos achados conflituosos, como o aumento do efeito de *priming* (ou amorçagem) semântico em sujeitos esquizofrênicos que sofrem de desordem de pensamento formal, quando comparados com sujeitos normais utilizados como controle.

Para tanto foi desenvolvido um *framework* onde vários níveis de abstração de diferentes paradigmas e teorias das áreas de inteligência artificial e ciência cognitiva foram combinados para a construção de um modelo neurocomputacional.

1.5 Organização do Texto

Este trabalho está organizado em 7 capítulos, sendo o primeiro esta introdução.

O capítulo 2 é apresentada de forma sucinta a organização e os principais elementos do sistema nervoso central a fim de facilitar o entendimento das

referências anatômicas e funcionais de alguns mecanismos biológicos referenciados e discutidos nos capítulos seguintes.

O capítulo 3 faz uma descrição dos aspectos gerais da esquizofrenia permitindo o leitor sem formação na área médica tomar contato com os principais conceitos necessários a compreensão de vários pressupostos assumidos pelo modelo.

O capítulo 4 descreve o fenômeno observável nos sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento denominado efeito de *priming* semântico. Tal fenômeno é importante por exigir, para seu entendimento, uma integração de achados e teorias nem sempre relacionados de forma direta.

O capítulo 5 descreve os conceitos ou técnicas preliminares (redes neuronais artificiais, mapas auto-organizáveis e a equação da membrana para modelos pontuais de neurônios) que serviram de base para o desenvolvimento modelo. É apresentado o modelo em detalhes, bem como os pressupostos assumidos.

O capítulo 6 descreve todas as simulações realizadas e os resultados obtidos são discutidos.

O capítulo 7 é a conclusão deste trabalho bem como sugestões para trabalhos futuros.

Capítulo 2

O Sistema Nervoso

2.1 Introdução

Pode-se afirmar, segundo KAPLAN *et al.* (1997), que o cérebro é o denominador comum para quase todas as escolas de pensamento envolvidas no estudo do comportamento humano. Entretanto o cérebro é "apenas" um dos componentes envolvidos na organização de uma grande estrutura de enorme complexidade responsável pelos pensamentos, sentimentos e regulações organovegetativas. Tal complexidade é incontestável somente pela observação dos números de elementos e interações entre estes elementos: cerca de 20 bilhões de neurônios e cada um conectado a 10 mil outros neurônios (SPITZER, 1999).

2.2 O Sistema Nervoso

Como ressaltado por MACHADO (1993), o sistema nervoso é um todo, e qualquer divisão, indiferente ao critério adotado (isto é, critérios anatômicos, embriológicos e funcionais), tem apenas a função didática. É freqüente na literatura variações nas divisões objetivando a clareza didática da apresentação. Neste trabalho é apresentado a estrutura do sistema nervoso baseada em MACHADO (1993), SHEPHERD (1994) e KANDEL *et al.* (1997), privilegiando a classificação mais objetiva e clara. Assim, a classificação do sistema nervoso costuma ser apresentada sob dois aspectos: anatômico e funcional. A descrição

sob o critério anatômico divide o sistema nervoso em sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, enquanto a descrição funcional divide em sistema nervoso somático e sistema nervoso autônomo (este sub-dividido em: sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático).

O sistema nervoso central (SNC) é formado pelo encéfalo e pela medula espinhal, isto é, é aquele localizado dentro da cavidade craniana e do canal vertebral. O encéfalo é a principal região integrativa do sistema nervoso responsável pela memória, geração de pensamentos e emoções, além das funções relacionadas ao psiquismo e ao controle complexo do corpo (GUYTON, 1993). Já a medula espinhal tem 2 funções principais: condutor de vias que saem e entram no encéfalo e integração e coordenação de atividades sensoriais, motoras e neurovegetativas. O SNC é descrito por KANDEL *et al.* (1997) como um conjunto de 7 partes (veja figura 2.1):

- **medula espinhal:** subdividida em regiões (cervical, torácica, lombar e sacra) é a parte mais caudal do SNC;
- **bulbo:** é parte superior a medula espinhal contendo diversos centros responsáveis por funções autônomas (digestão, respiração e controle da frequência cardíaca);
- **ponte:** está localizada acima do bulbo e é responsável pela transmissão de informações sobre movimento do cérebro para o cerebelo;
- **cerebelo:** modula a força e o alcance do movimento; participa do aprendizado de habilidades motoras;

- **mesencéfalo:** controla várias funções sensoriais e motoras, dentre as quais podemos citar os movimentos oculares e coordenação dos reflexos visuais e auditivos;
- **diencéfalo:** dividido em duas estruturas, o tálamo responsável pelo processamento da maior parte da informação que chega ao córtex cerebral proveniente das outras partes do SNC, e o hipotálamo que regula as funções autônomas, endócrinas e viscerais;
- **hemisférios cerebrais:** consistem no córtex cerebral e três estruturas situadas internamente: gânglios da base (relacionado ao desempenho motor), o hipocampo (participa em diversos aspectos do armazenamento das memórias) e o núcleo amigdalóide (coordena respostas autônomas e endócrinas com participação dos estados emocionais).

O sistema nervoso periférico é composto por uma malha extremamente ramificada de nervos. Nervos são cordões esbranquiçados constituído de feixes de fibras nervosas reforçadas pelo tecido conjuntivo (MACHADO,1993) que podem ser nervos aferentes (ou sensoriais), eferente (ou motores) ou mistos (sensório-motores). Pode-se dividir os nervos em dois grandes conjuntos: nervos espinhais e nervos cranianos. Tal divisão está baseada na ligação com a medula espinhal ou com o encéfalo.

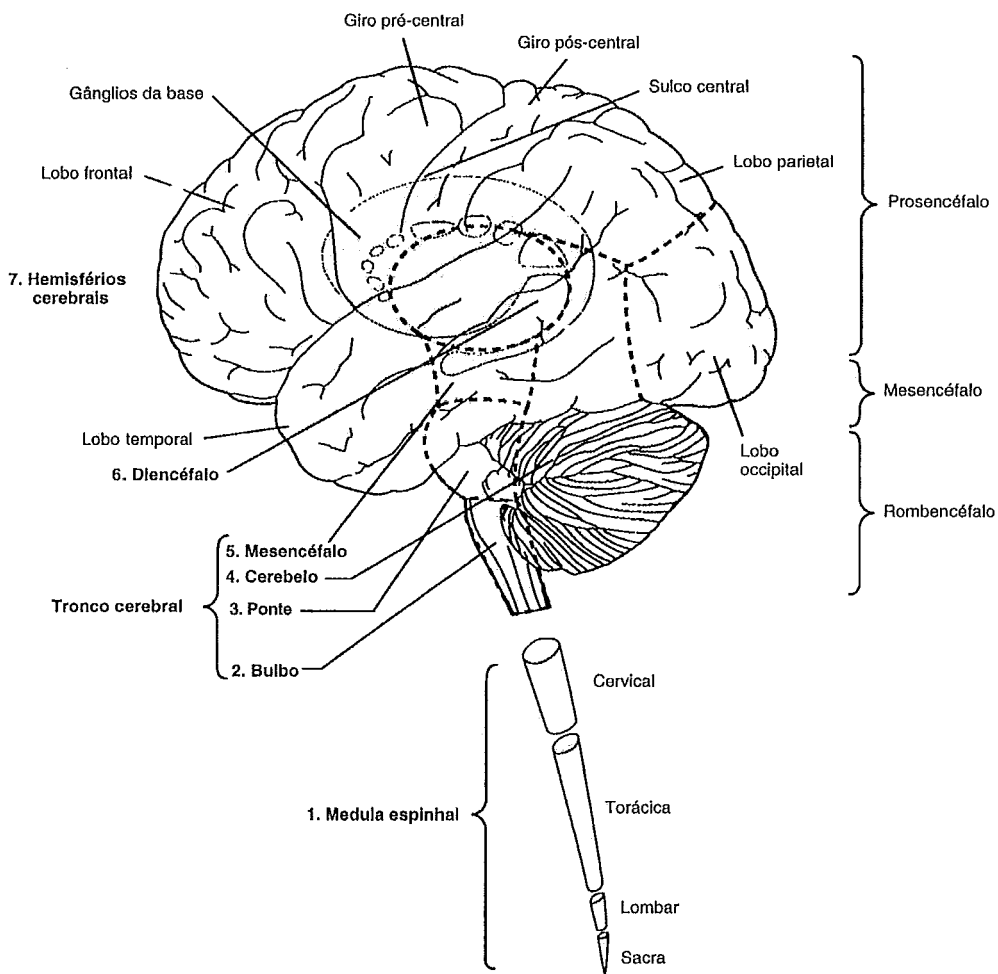


Figura 2.1: Estrutura do Sistema Nervoso Central.

2.3 O Cérebro

O cérebro é dividido em dois hemisférios pela fissura longitudinal. Situado à base desta fissura encontra-se um feixe de fibras nervosas chamado de corpo caloso. Tal conjunto de fibras constituem um canal de comunicação entre os dois hemisférios.

O sulco central (ou fissura de Rolando) e sulco lateral dividem cada hemisfério em quatro seções denominadas por lobos (figura 2.2) e nomeadas de acordo com a suprajacência dos ossos da caixa craniana: lobo frontal, lobo temporal, lobo parietal e lobo occipital. Temos ainda duas outras subdivisões: o córtex insular e o lobo límbico. O primeiro não visível na superfície do cérebro e o segundo não constituindo uma área distinta, mas tendo seus neurônios formando circuitos complexos com importante papel na aprendizagem, memória e emoções.

2.3.1 O Córtex

Devido ao processo evolutivo, o córtex (*“substância cinzenta que se dispõe em uma camada fina na superfície do cérebro e do cerebelo;”*, Machado,1993, p.151) se desenvolveu de forma diferenciada da estrutura craniana. Tal desenvolvimento resultou numa forma enrugada em que é observado e designado por **giros** as protuberâncias e por **sulcos** as depressões existentes entre os giros. Em termos de evolução, o córtex é a parte do cérebro desenvolvida mais recentemente. Com um estrutura formada por seis camadas bem definidas, o córtex está presente somente nos mamíferos; e uma área específica, também com seis camadas, o córtex pré-frontal (tratado mais adiante) está presente somente

nos primatas (LEVINE, 1991). O córtex apresenta várias áreas específicas com funções relativamente definidas. Duas categorias são observadas: áreas motoras e áreas sensoriais. Estas áreas são divididas em primárias quando mantém conexões diretas com músculos específicos ou receptores sensoriais específicos; e secundárias e terciárias quando complementam de forma variada as funções das áreas primárias. Outras áreas, conhecidas por áreas de associação, não se enquadram nas rígidas categorias de áreas motoras e sensoriais. Estas áreas recebem e analisam sinais de várias regiões corticais e subcorticais. Três são consideradas de destaque: área de associação parieto-occipitotemporal (relacionada a compreensão da linguagem, etc), área de associação pré-frontal (relacionada ao planejamento motor, aos processos de elaboração de pensamentos, etc) e área de associação límbica (relacionada ao comportamento, às emoções e à motivação).

Segundo KAPLAN *et al.* (1997, p.107), “(...) o córtex pré-frontal tem sido de particular importância para os pesquisadores de transtorno cerebrais unicamente humanos, como esquizofrenia e transtornos do humor(...)” devido a observação do singular aumento de área pré-frontal dos humanos quando em comparação com outras espécies. Por exemplo, o córtex pré-frontal dos humanos constituem 29% da área cortical enquanto nos chimpanzés é de 17% e nos gatos 3,5% . Além dessa observação, é considerado o fato que a área pré-frontal dos primatas e de outros animais é particularmente rica em terminações dopaminérgicas e acredita-se que esta inervação dopaminérgica seja uma entrada modulatória importante para várias tarefas cognitivas (O’REILLY & MUNAKATA, 2000, KANDEL *et al.*, 1997, LEVINE, 1995).

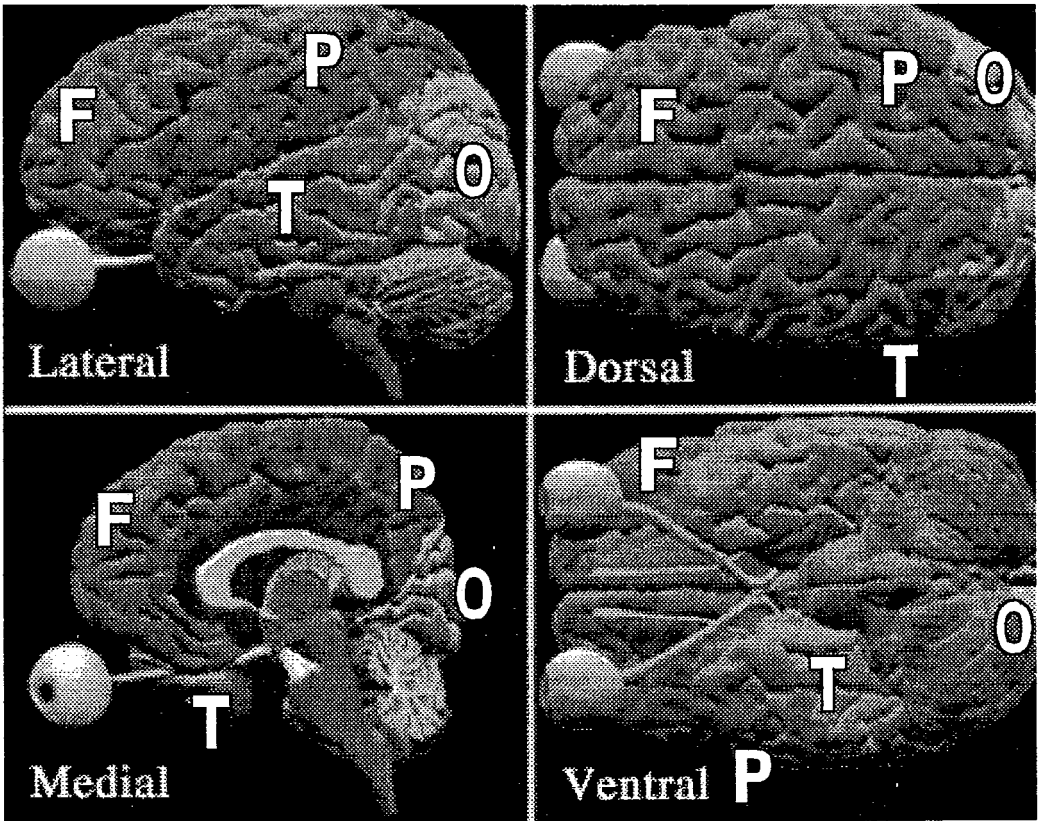


Figura 2.2: Divisão em lobos: frontal (F), Parietal (P), Temporal (T) e Occipital (O).

2.4 O Neurônio

2.4.1 Breve Histórico

Até pouco mais de cem anos atrás, segundo SHEPHERD (1994), ainda não se tinha certeza se a teoria da célula era aplicada ao sistema nervoso. Em 1936 Jan Purkinje publica um trabalho sobre observações de células do cerebelo em que descreve basicamente o núcleo e o citoplasma. Tais células receberão seu nome mais tarde: células de Purkinje. Em 1865, com a publicação póstuma da obra de Otto Deiters, é apresentado um diagrama em que é mostrado claramente dois tipos de fibra ligadas ao corpo celular chamadas por Deiters de prolongação protoplasmática e eixo cilíndrico designadas posteriormente de dendritos e axônio, respectivamente. Desta forma, é proposta a imagem da célula nervosa como uma célula qualquer que possui corpo celular com núcleo e citoplasma mas caracterizada por possuir 2 tipos diferentes de prolongamentos (os dendritos: múltiplos e ramificados e o axônio: quase sempre único. Tal imagem do neurônio vai se intensificar com os trabalhos do italiano Camillo Golgi (publicados a partir de 1885) e do espanhol Santiago Ramon y Cajal (publicados a partir de 1888) que desenvolveram técnicas corantes para a visualização microscópica das células nervosas. Como parte destas descobertas, segundo CHANGEUX (1985), surgem diversas teorias e polêmicas sobre a função das células, sua organização coletiva e comunicação que só serão definitivamente encerradas com o desenvolvimento da microscopia eletrônica na década de 50.

2.4.2 Estrutura

O tecido nervoso é formado por dois tipos de células com funções bem definidas. O primeiro tipo de célula é o neurônio que tem a função de receber, processar e transmitir informações. O segundo tipo de célula é a glia que tem a função de sustentação, isolamento, modulação da atividade neuronal e defesa (MACHADO, 1993).

Tudo indica, segundo DAMÁSIO (2000), que os neurônios são a unidade básica e crítica para produção de movimentos e a atividade mental. Como já dito anteriormente, o neurônio é dividido em três partes: a **corpo celular** ou **soma**, onde se encontram as organelas responsáveis pela manutenção da vida celular através de vários processos metabólicos, os **dendritos** que recebem sinais para serem processados pela célula e o **axônio** responsável pela transmissão dos sinais integrados pela célula (pré-sináptica) para outros dendritos de outras células (pós-sinápticas) através de uma conexão, chamada de **sinapse**, que pode ser elétrica ou química (veja figura2.3).

Os neurônios formam circuitos locais que podem se organizar em camadas ou não. Quando tais circuitos se estruturam em camadas recebem o nome de **regiões corticais** e **núcleo** no caso contrário. A comunicação entre as regiões corticais e os núcleos são feitas por **projeções axonais** formando o que chamamos de **sistemas**. Quando estas linhas de comunicação, isto é, as projeções axonais, se apresentam de forma macroscópica recebem a designação de **vias**.

2.4.3 Sinapses, Neurotransmissores e Neuromoduladores

As sinapses são junções entre neurônios, ou entre neurônios e efectores (músculos ou glândulas), e são os principais lugares onde ocorre a comunicação entre as células excitáveis (JOHNSTON & WU, 1995). Podem ser de vários tipos (SHEPHERD, 1994), contudo a comunicação sináptica utiliza dois mecanismos básicos: transmissão elétrica e a transmissão química.

A transmissão elétrica (ou sinapse elétrica) se realiza através do potencial de ação do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico pela condução direta, e é usada principalmente para enviar sinais de despolarização. É a forma mais rápida de sinalização entre neurônios, sendo adequada aos comportamentos rápidos e estereotipados, como as respostas defensivas ou de fuga (KANDEL *et al.*, 1997).

Já na transmissão química (ou sinapse química) a condução é mediada por um transmissor químico que afeta as condutâncias iônicas, podendo produzir ações excitatórias (despolarização) ou inibitórias (hiperpolarização). É mais lenta do que a transmissão elétrica, pois o neurônio pré-sináptico tem que primeiro liberar o neurotransmissor que irá se difundir pela fenda sináptica até se fixar nos receptores da membrana da célula pós-sináptica. Segundo KANDEL *et al.* (1997), apesar dos mecanismos de transmissão química serem mais lentos quando comparados com os da transmissão elétrica, possuem a vantagem de que um único potencial de ação libera milhares de moléculas de neurotransmissor permitindo, assim, que os sinais possam ser modulados de um neurônio para o outro. Esta

plasticidade das sinapses químicas (por serem altamente modificáveis quanto a eficiência) é um mecanismo importante na aprendizagem comportamental.

As substâncias químicas liberadas durante o processo de transmissão química recebem o nome de **neurotransmissores**. Podemos citar como neurotransmissores: a acetilcolina, a noradrenalina, a dopamina, a serotonina, o ácido gama-amino-butírico (GABA), diferentes aminoácidos (glutamato, aspartato, glicina) e peptídios. Já, segundo BRANDÃO (1997), os **neuromoduladores** são substâncias que influenciam atividade neuronal de forma diferente dos neurotransmissores e se originam de células não-neuronais (por exemplo, as células gliais), enquanto os **neuromediadores** são substâncias que participam da resposta pós-sináptica ao transmissor. Como neuromoduladores pode-se citar a amônia, o CO₂, a adenosina e o óxido nítrico; e como neuromediadores pode-se citar o AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), o GMPc (monofosfato cíclico de guanosina) e o fosfatidilinositol.

Um fato muito importante para o modelo desenvolvido neste trabalho é que a ação da dopamina no sistema nervoso central pode ser como um neurotransmissor ou como um neuromodulador não-específico (KISCHKA *et. al.*, 1996), amplificando os sinais fortes e atenuando os sinais fracos, isto é, atuando como uma moduladora da relação sinal ruído (COHEN & SERVANSCHREIBER, 1992).

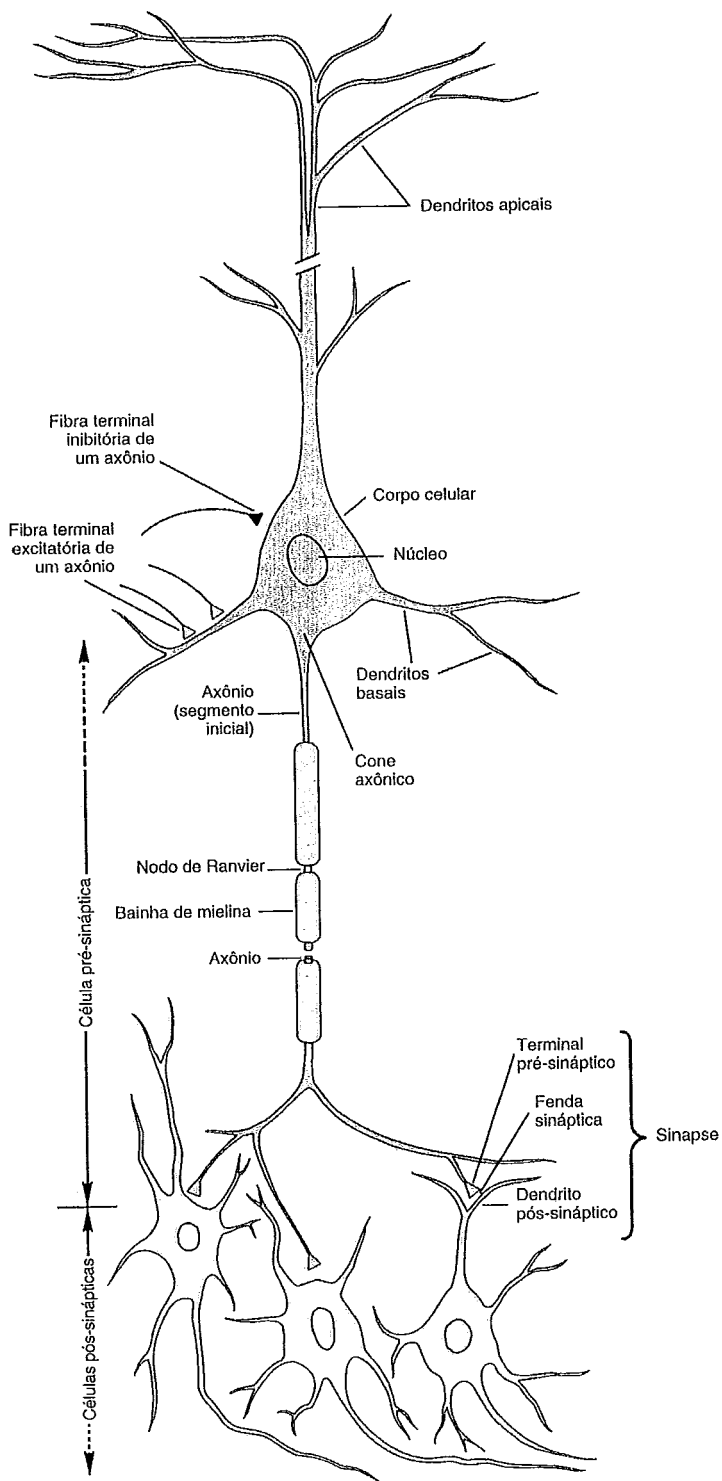


Figura 2.3: Estrutura do Neurônio (fonte: KANDEL *et al.*, 1997).

Capítulo 3

Esquizofrenia

3.1 Introdução

O Sr. X, inglês, teve a sua primeira internação psiquiátrica em 1946, com a idade de 39 anos, ficou um curto tempo e retornou para o convívio familiar. Em 1948, Sr. X foi internado definitivamente. Era um homem solitário, costumava freqüentar jogos de futebol, contudo, evitava qualquer contato próximo com outras pessoas. Por anos a fio não trabalhava e ficava em casa sem fazer nada, sendo alimentado e mantido pela sua mãe inválida. Acreditava que existia conluios contra ele e que estava em perfeita comunhão com as estrelas e os pássaros. Ouvia as vozes da Duquesa de Windsor e de jogadores de futebol famosos dizendo-lhe que tinha direito a uma pensão vitalícia. Sr. Gold é o nome de um homem que estava controlando sua mente. Alguns anos mais tarde, ainda estava em comunhão com as estrelas e dizia aos funcionários do hospital que havia uma nova estrela no céu e que isto significava que o mundo pertencia a ele. Ao mesmo tempo escrevia cartas lúcidas queixando-se de ainda estar confinado em um hospital. Dez anos após a sua internação definitiva começou o tratamento com psicofármacos. Recuperou-se. Nos anos 80 estava perfeitamente normal e não mais isolado na instituição psiquiátrica. Trabalhava no depósito do hospital e enfatizava que não queria aposentar-se. Recaía quando as drogas eram suspensas (SMITH,1985,p.17).

Este é um dos casos típicos descritos por SMITH (1985). Neste relato pode-se encontrar as principais características do distúrbio psiquiátrico denominado **esquizofrenia**. Tal distúrbio psicótico (isto é, com comprometimento da vida social) é caracterizado pelo isolamento afetivo, sentimentos antagônicos simultâneos, distúrbios de pensamento, delírio e alucinações, dentre outros sintomas. Existem muitos esforços empenhados na tentativa de esclarecer o que é, como se processa e qual o tratamento adequado para a esquizofrenia. A única grande certeza é que o mistério da origem (ou das origens) e dos mecanismos da esquizofrenia ainda não foram totalmente explicados.

3.2 Histórico, Conceituação e Classificação

As primeiras tentativas de descrições sistemáticas dos sintomas relacionados a esquizofrenia são observadas nos trabalhos psiquiátricos do sec. XIX. Desta forma, descrições parciais são encontradas nos trabalhos de Benedict Morel, Karl Kahlbaum e Ewald Hecker (LOUZÃ NETO, 1995). Sob um ótica mais flexível, podemos encontrar descrições fragmentadas em textos antigos tanto dos gregos quanto dos hindus (SMITH, 1985).

Em 1896, Emil Kraepelin apresenta uma nosografia psiquiátrica que reúne quadros de catatonia (estupor associado à acentuada rigidez ou flexibilidade muscular), hebefrenia (hoje, uma forma crônica de esquizofrenia) e demência paranóide (sintomas semelhantes a paranóia que progrediam para um transtorno de curso deteriorante) sob a designação latina *dementia praecox*. O termo em francês (*demense precoce*) já fora utilizado por Morel para designar distúrbios referentes a pacientes com deterioração profunda que se iniciavam na adolescência (KAPLAN *et al.* 1997).

Em 1908, com a publicação da monografia **Demência Precoce ou Grupo das Esquizofrenias** por Engen Bleuler (BLEULER, 1950) o termo esquizofrenia (do grego: *σχιζο* = cindido, e *πηνεν*= mente) é sugerido como substituto do termo *dementia praecox*, já que fora observado que a esquizofrenia não se instala somente numa faixa etária baixa, como também não ocorria uma demência no sentido estrito da palavra, mas sim alterações na esfera afetiva e conativa da personalidade, isto é, uma cisão entre pensamento, emoção e comportamento.

Cabe ressaltar que não se deve interpretar o transtorno psicótico designado pelo termo esquizofrenia como significando uma personalidade dividida, cuja a designação técnica atual é transtorno dissociativo de personalidade conforme descrito no Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV).

O Conceito atual de esquizofrenia, segundo SPOERRI (1988), deve-se a diversos teóricos e pesquisadores tais como: Adolf Meyer (que acreditava ser a esquizofrenia, entre outros distúrbios, uma reação a uma vasta gama de estímulo estressantes), Harry Stack Sullivan (que ressaltava o isolamento social como causa e sintoma da esquizofrenia), Gabriel Langfeldt (que classificou os pacientes com sintomas psiquiátricos em dois grupos: com esquizofrenia verdadeira e com psicose esquizofreniforme) e Kurt Scheider (que ressaltava a dificuldade de um diagnóstico preciso).

Resumidamente, podemos conceituar a esquizofrenia como um distúrbio psiquiátrico complexo que se caracteriza por baixa afetividade, perda de contato com a realidade, alucinações, etc. , *cuja patogênese é multifatorial: ação conjunta de causas coadjuvantes psíquicas (caracterológicas, familiares, sociais) e somáticas, sobre a base de uma constituição herdada* (SPOERRI, 1988,p.95).

Devido a sua complexidade, a esquizofrenia apresenta diversas classificações que sofreram influências diretas da abordagem conceitual de teóricos e de pesquisadores, variando, assim, conforme os países e escolas.

BLEULER (1950) classificou os sintomas da esquizofrenia em **fundamentais (ou primários)** e **acessórios (ou secundários)**. Os fundamentais seriam específicos da esquizofrenia, enquanto os acessórios poderiam ocorrer em

outros quadros psiquiátricos. Assim, a classificação dos sintomas seria: sintomas fundamentais ou primários (distúrbios de associação do pensamento; distúrbios de afetividade; ambivalência de afetividade e de vontade; autismo) e sintomas acessórios ou secundários: (alterações sensoperceptivas –alucinações–; delírios; sintomas catatônicos; alterações de memória e de atenção).

Alguns autores, segundo LOUZÃ NETO (1995), consideram os sintomas fundamentais e primários como sinônimos (da mesma forma com sintomas acessórios e secundários), enquanto outros citam que Bleuler salientava não existir uma superposição entre sintomas primários e fundamentais ou secundários e acessórios. A distinção seria que os sintomas primários são decorrente diretamente de um processo mórbido cerebral, enquanto os secundários se originam de uma reação do psiquismo a esse processo mórbido.

Kurt Schneider (SCHNEIDER, 1980) definiu a classe dos sintomas em dois tipos: os de **primeira ordem** e os de **segunda ordem**. Os sintomas de primeira ordem são indicativos de esquizofrenia exceto nos casos que exista uma causa orgânica. Enquanto os sintomas de segunda ordem seriam menos sugestivos na indicação da presença do que se entende por esquizofrenia. Desta forma os sintomas de primeira e segunda ordens são: **primeira ordem**: sonorização do pensamento; alucinações auditivas na forma de vozes; alucinações auditivas na forma de vozes que dialogam entre si; percepção delirante (o esquizofrênico percebe um objeto além do seu significado comum); vivência de influência corporal (o esquizofrênico sente-se influenciado pelo seu próprio corpo por uma "força" que lhe parece de origem externa); roubo ou subtração do pensamento; difusão do pensamento (o esquizofrênico acredita que as pessoas estão

adivinhando o que ele está pensando); vivência de influência no domínio dos sentimentos, tendências e vontade; **segunda ordem**: intuição delirante; perplexidade; vivência de empobrecimento afetivo; disposições de ânimo depressivas ou maníacas; outros sintomas e outros distúrbios sensoperceptivos.

Através de estudos com tomografia computadorizada (ARNOLD *et al.*, 1996) observou-se um alargamento dos ventrículos e atrofia cortical em um subgrupo de pacientes esquizofrênicos crônicos. Tais estudos sugerem uma relação entre a esquizofrenia e as anormalidades estruturais ou funcionais do sistema nervoso. Baseado em observações similares, porém bem anteriores aos estudos citados acima, CROW (1980) formulou a hipótese de que a esquizofrenia pode ser composta por duas síndromes independentes: a esquizofrenia de **tipo I** (devido a uma hiperfunção dopaminérgica) e a de **tipo II** (devido a alterações da estrutura do cérebro). Esta proposta tenta ampliar a dicotomia entre **sintomas positivos e sintomas negativos**.

Entendemos como **sintomas positivos** exageros e distorções de certas funções cognitivas. Basicamente os sintomas positivos podem ser divididos em duas classes: alucinações e delusões (*delusion*). As alucinações (experiências sensoriais que ocorrem sem qualquer estímulo externo sobre os órgãos dos sentidos) podem ser cinestésicas, gustativas e olfativas, visuais e auditivas. As delusões (falsas crenças que são mantidas, de modo firme, mesmo que a realidade social as contradigam) são classificadas em: delusão de referência, de interpretação, de influência, de perseguição, de grandeza, de ciúmes, etc.

Já os **sintomas negativos** correspondem a perda ou diminuição de certas funções cognitivas. São normalmente classificados em quatro grupos: alogia

(ausência de fala), falta ou escassez de afetividade, anedonia (ausência de prazer em atos que são normalmente agradáveis) e deterioração da atenção.

De uma forma geral o tipo I corresponde a esquizofrenia aguda que apresenta uma boa resposta aos neuropeptídeos típicos tendo uma manifestação relevante de sintomas positivos e cuja etiopatogenia está relacionada ao aumento dos números de receptores de dopamina. Já o tipo II corresponde a esquizofrenia crônica que apresenta uma resposta pobre aos neuropeptídeos típicos tendo uma manifestação relevante de sintomas negativos. Além disso, os pacientes com esquizofrenia do tipo II podem apresentar comprometimento intelectual e a etiopatogenia normalmente está relacionada com a perda de células e mudanças estruturais do cérebro (veja tabela 3.1).

Tipo I	Tipo II
Sintomas Positivos (exageros ou distorção de funções)	Sintomas Negativos (perda ou diminuição)
Esquizofrenia aguda	Esquizofrenia crônica
Boa resposta aos neuropeptídeos típicos, possivelmente devido ao aumento dos receptores de dopamina	Resposta pobre aos neuropeptídeos típicos
Nenhum comprometimento intelectual	Transtorno irreversível
Etiopatogenia: aumento dos números de receptores de dopamina	Etiopatogenia: perda de células e mudanças estruturais no cérebro

Tabela 3.1: Comparação entre a esquizofrenia tipo I e a tipo II, segundo CROW (1980).

Cabe ressaltar que alguns autores (HERZ (1997), por exemplo) propõem uma terceira categoria de sintomas além do positivo e negativo. Esta categoria é chamada de sintomas de desorganização e é dividida em desorganização de fala/pensamento, de comportamento e de afetividade.

3.3 Sintomatologia, Diagnóstico & Epidemiologia

Segundo a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) da Associação Americana de Psiquiatria (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994), o diagnóstico da esquizofrenia está baseado nos seguintes critérios: sintomas característicos (delírios, alucinações, discurso desorganizado, etc.); disfunção social/ocupacional; duração; exclusão de transtornos esquizoafetivos; exclusão de substâncias/condição médica geral; relação com um transtorno evasivo do desenvolvimento. O DSM-IV também classifica a esquizofrenia nos seguintes subtipos:

- **Paranóide:** o paciente apresenta preocupação com um ou mais delírios ou alucinações auditivas freqüentes e não apresenta de forma proeminente os seguintes sintomas: discurso desorganizado, comportamento desorganizado ou catatônico, ou afeto embotado ou inadequado;
- **Desorganizado:** o paciente apresenta de forma proeminente os seguintes sintomas: discurso desorganizado, comportamento desorganizado e afeto embotado ou inadequado; além de não satisfazer os critérios do tipo catatônico;

- **Catatônico:** é dominado por, pelo menos, dois dos seguintes sintomas:
 - 1) imobilidade motora evidenciada por cataplexia; 2) atividade motora excessiva; 3) extremo negativismo ou mutismo; 4) peculiaridades do movimento voluntário evidenciadas por posturas, movimentos estereotipados; 5) ecolalia ou ecopraxia;
- **Indiferenciado:** os sintomas satisfazem o critério a) (sintomas característicos) descrito no DSM-IV mas não satisfazem os critérios dos tipos paranóide, desorganizado ou catatônico;
- **Residual:** os critérios satisfeitos são: a) ausência de delírios e alucinações proeminentes, discurso desorganizado e comportamento amplamente desorganizado ou catatônico; b) existem evidências contínuas da perturbação, indicada pela presença de sintomas negativos ou dois ou mais sintomas relacionados no critério a) (sintomas característicos) descrito no DSM-IV.

A maior causa de hospitalização psiquiátrica nos dias atuais é a esquizofrenia. Gira em torno de 1% da população geral o número de pessoas atingidas por este distúrbio na sua forma mais grave. Entretanto, se considerarmos a forma mais branda da esquizofrenia esta porcentagem ficaria na faixa de 3% a 5%. Apesar da gravidade apresentada pelos pacientes afetados pela esquizofrenia, somente metade da população de todos os pacientes esquizofrênicos (dos Estados Unidos) recebe tratamento adequado (BRANDÃO & GRAEFF, 1997).

A esquizofrenia tem igual prevalência em homens e mulheres. Contudo, há diferenças no início e no curso deste distúrbio. Alguns autores, segundo TSUANG & WU (1996), atribuem às diferenças hormonais a responsabilidade do início

diferenciado entre homens e mulheres. As idades de maior incidência nos homens são de 15 a 25 anos, enquanto nas mulheres, de 25 a 35 anos. Ocorre ainda que o início da esquizofrenia antes de 10 ou após 50 anos é extremamente raro. Tal observação pode ser caracterizada pelo fato que a maioria dos pacientes (em torno de 90%) está na faixa de 15 a 55 anos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000).

É observado que os indivíduos esquizofrênicos nasceram, mais provavelmente, no inverno (ou início da primavera). Alguns estudos, segundo TSUANG & FARAONE (1996), sugerem que um vírus ou uma mudança na dieta alimentar poderiam ser um hipótese plausível para explicar tal observação. Uma outra hipótese é que os indivíduos com predisposições genéticas para esquizofrenia teriam uma vantagem biológica que permitiria uma maior capacidade de sobrevivência as agressões naturais da estação (inverno, no caso). Não é observada uma distribuição homogênea da esquizofrenia pelo planeta. Contudo, é observado que certas regiões têm uma prevalência anormalmente alta. Tal observação sugere que uma causa infecciosa para esquizofrenia explicaria esses bolsões geográficos (KAPLAN *et al.*, 1997).

Cerca de 50% de todos os pacientes com esquizofrenia tentam o suicídio pelo menos uma vez durante as suas vidas, e 10% a 15% deles morrem por suicídio durante os 20 anos subseqüentes a tentativa. Desta forma, suicídio é considerado uma causa comum de morte entre os pacientes esquizofrênicos (LOUZÃ NETO, 1995).

3.4 Etiopatogenia da Esquizofrenia

De acordo com ANDREASEN (1994), as pesquisas dos mecanismos da esquizofrenia usualmente empregam um dos três possíveis modelos (no sentido conceitual, e não matemático-computacional) explicativos: **modelos de uma única doença, modelos de múltiplas doenças e modelo multidimensional ou multisistêmico.**

A classe dos modelos de uma única doença assume que a esquizofrenia é produzida por um único mecanismo que produz diversas manifestações. Esta classe possui duas variantes: a primeira assume a existência de um único processo que produz múltiplas lesões cerebrais, e a segunda assume a existência de uma única lesão que pode produzir múltiplas manifestações.

A classe dos modelos de múltiplas doenças assume que a esquizofrenia é um grupo de desordens. Tais desordens apresentam mecanismos e etiologias heterogêneas. De acordo com esta visão a esquizofrenia é similar ao retardo mental (*mental retardation*) que é uma síndrome que possui etiologia heterogênea, isto é, algumas formas de retardo mental tem etiopatogenia puramente genética e outras puramente ambientais. Esta classe de modelos é a mais amplamente aceita e possui evidências substanciais.

A classe dos modelos multidimensionais emerge dos estudos analíticos sobre a classificação dos sintomas em positivos e negativos. Estudos utilizando análise fatorial (técnica estatística usada para reduzir um grande número de variáveis para um número menor de combinações lineares de variáveis) sugerem que os fatores positivos poderiam ser subdivididos em dois grupos: sintomas

psicóticos (ou positivos) e sintomas de desorganização (ARNDT & ANDREASEN, 1991). Desta forma teríamos 3 dimensões (segundo os estudo de análise fatorial): as duas primeiras referente aos sintomas psicóticos e de desorganização e a terceira referente aos sintomas negativos. Assim, o modelo multidimensional sugere que as três dimensões já citadas podem refletir diferentes processos de enfermidades.

Estas três classes de modelos é que dão suporte para as hipóteses sobre os mecanismos da esquizofrenia. Tais mecanismos são categorizados em quatro grupos: mecanismos de neurodesenvolvimento, mecanismos baseados em circuitos neurais, mecanismos genéticos e moleculares, e mecanismos químico-anatômico (ANDREASEN & BLACK., 1995).

3.4.1 Hipótese Dopaminérgica

3.4.1.1 Características Gerais do Sistema Dopaminérgico

O sistema dopaminérgico (DA) é formado por três subsistemas: **sistema nigroestriatal**, **sistema mesolímbico** e **sistema mesocortical** (veja figura 3.1). O sistema nigroestriatal projeta-se da substância negra do mesencéfalo até o *neostriatum*, isto é, até os núcleos caudato e putâmen. O sistema mesolímbico (veja figura 3.1) projeta-se da parte ventral do tegmento mesencefálico e da substância negra para o núcleo accumbens, septo lateral, amígdala e tubérculo olfatório.

O sistema mesocortical tem seus corpos celulares principalmente no tegmento do mesencéfalo e projeta-se para o córtex pré-frontal, núcleo

accumbens, septo lateral e tubérculo olfatório. Os três subsistemas formam o **sistema mesotelencefálico**. Ainda existe o **sistema diencefálico** que é constituído por vias curtas, sendo a mais importante a via tubero-infundibular que projeta-se do núcleo arqueado para a eminência média do hipotálamo (BRANDÃO & GRAEFF, 1997).

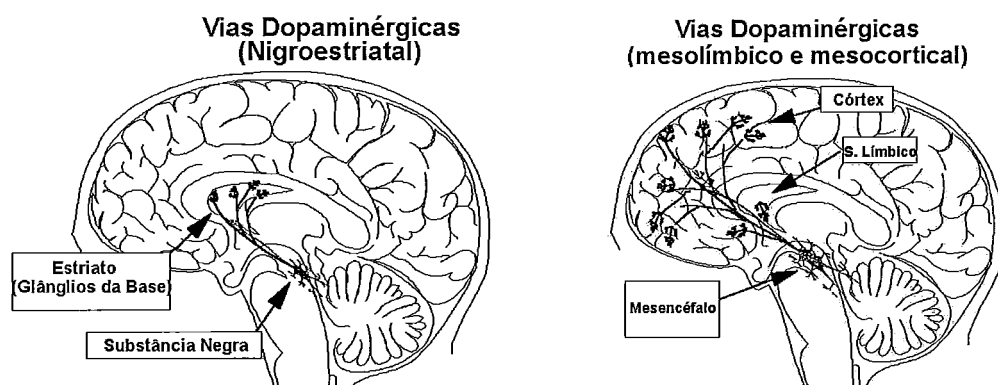


Figura 3.1: Vias Dopaminérgicas nigroestriatal, mesolímbica e mesocortical.

3.4.1.2 Classificação dos Receptores

Um receptor é na realidade uma proteína receptora específica para um determinado neurotransmissor. O receptor está, em geral, na face externa da membrana pós-sináptica, ligado como grupo protéico a uma molécula protéica que atravessa a espessura de toda a membrana celular. Quando ocorre uma ligação química entre um neurotransmissor e um receptor, normalmente, desenvolve-se uma alteração conformacional da estrutura da molécula proteica que pode ocasionar uma excitação ou uma inibição da célula. Tal estímulo pode produzir alteração da permeabilidade da membrana celular a um ou mais íons ou ativar (ou

inativar) uma enzima fixada na outra extremidade da proteína receptora. Os receptores dopaminérgicos podem ser divididos em várias subclasses: receptores D₁ e D₅ (localizados no córtex), receptores D₂ (localizados mais proeminentemente nas estruturas límbicas e estriatais e podem estar presente no córtex, porém em baixa densidade) e receptores D₃ e D₄ (limitados às áreas límbicas e corticais). Uma outra classificação agrupa os receptores em dois grupos: os receptores D₁ e D₅ que estimulam a formação do monofosfato de adenosina cíclica (AMPC) ativando a proteína G₁ e D₂, D₃ e D₄ que inibem a formação do monofosfato de adenosina cíclica pela ativação da proteína G.

3.4.1.3 Mecanismo Básico de Síntese e Degradação da Dopamina

A dopamina é uma das três catecolaminas (os outros dois neurotransmissores são a noradrenalina e a adrenalina) sintetizadas a partir do aminoácido tirosina. Após a sua produção a dopamina é armazenada nas vesículas sinápticas e, depois, liberada para a fenda sináptica na despolarização do terminal axônico. As ações da dopamina podem ser interrompidas por dois procedimentos gerais: a **captação**, onde é levada de volta ao neurônio; e a **metabolização** pela monoaminoxidase (MAO) e pela catecol-O-metiltransferase (COMT). Genericamente o mecanismo básico de síntese e degradação da dopamina descrito acima pode ser dividido em 6 processos (KANDEL, 1993): síntese enzimática, armazenagem nas vesículas sinápticas, liberação, atuação nos receptores, captação e degradação. Várias substâncias psicoativas podem interferir nestes mecanismos como antagonistas ou agonistas, veja a tabela 3.2 :

Etapa	Substância	Efeito
Síntese Enzimática	L-Dopa	Aumenta a síntese
Armazenagem	Reserpina	Interfere no armazenamento
Liberação	Anfetamina	Estimula a liberação de dopamina
Interação	Antipsicóticos	Bloqueia a recepção e a autorecepção
Captação	Cocaína	Inibe a captação
Degradação	Pargyline	Inibe a degradação

Tabela 3.2: Influência de substâncias psicoativas no mecanismo de síntese e degradação da dopamina.

3.4.1.4 A Hipótese Básica

A hipótese dopaminérgica básica é que a **esquizofrenia é resultado de uma demasiada atividade dopaminérgica**. Esta hipótese esta apoiada em duas observações principais:

- a eficácia e a potência dos antipsicóticos (exceto a clozapina) estão correlacionadas com sua capacidade de atuar como antagonista dos receptores dopamínicos do tipo D₂; ou em outras palavras: as drogas que bloqueiam os receptores dopamínicos tem ação antipsicótica;
- as substâncias farmacológicas que aumentam a atividade dopaminérgica (principalmente a anfetamina) são psicotomiméticas, isto é, imitam a

ocorrência natural da psicose podendo induzir sintomas psicóticos em pessoas não-esquizofrênicas.

De acordo com (BRANDÃO & GRAEFF, 1997) existem algumas restrições (a nível conceitual e clínico) à hipótese dopaminérgica da esquizofrenia:

- é difícil extrapolar a partir da observação do mecanismo de ação de um agente terapêutico para processos fisiopatológicos;
- são ainda escassas as evidências diretas que demonstram o aumento da atividade dopaminérgica na esquizofrenia;
- existe uma dissociação temporal entre os efeitos bioquímicos e terapêuticos dos antipsicóticos, isto é, enquanto os efeitos bioquímicos são imediatos o curso temporal do efeito terapêutico dura algumas semanas.

A hipótese dopaminérgica básica tem sofrido vários refinamentos dentre os quais podemos citar os estudos realizados por GRAY & FELDON (1993) que tentam reconciliar resultados conflituosos que surgem da hipótese básica. A principal idéia defendida é que a "causa possível" para a esquizofrenia está na **regulação cortical dos sistemas dopaminérgicos subcorticais.**

3.4.2. Hipótese Serotoninérgica

A serotonina é um neurotransmissor também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-HT) da família das aminas biogênicas. As vias serotoninérgicas do sistema nervoso central tem origem na ponte superior e no mesencéfalo (núcleos mediano e dorsal da rafe, *locus ceruleus* caudal, área prostema e área interpeduncular) projetando-se para os glânglios da base, sistema límbico e córtex cerebral. São conhecidos atualmente 4 tipos e 4 subtipos de

receptores de serotonina (KAPLAN *et al.*, 1997). Os 4 tipos são: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ e 5-HT₄; e os 4 subtipos referentes ao 5-HT₁ são: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} e 5-HT_{1D}. Alguns autores apresentam uma classificação diferente e ampliada (IQBAL & VAN PRAAG, 1995).

A importância do estudo detalhado dos receptores está na possibilidade do desenvolvimento de drogas seletivas com efeitos terapêuticos. Desde a década de 50 são realizados estudos comparativos entre os efeitos do LSD (alucinações, por exemplo) e certos sintomas psicóticos da esquizofrenia. Tais estudos são motivados pelo fato de o LSD ser um antagonista de serotonina e seus efeitos são considerados como reflexo do déficit de serotonina no sistema nervoso central. Contudo, a hipótese que associa o déficit serotoninérgico a patogênese da esquizofrenia foi enfraquecida com a descoberta de substâncias que são potentes antagonistas de serotonina e não possuem propriedades alucinógenas. Além disso, foram descobertas, também, propriedades agonistas do LSD (além das propriedades antagonistas, há muito conhecidas).

Atualmente, segundo BRANDÃO & GRAEFF (1997), há um ressurgimento da hipótese serotoninérgica, isto é, a hipótese que certos componentes da esquizofrenia podem ser causados pelo aumento da atividade serotoninérgica. Tal ressurgimento está baseado no fato que novas drogas que inibem vários subtipos de receptores de serotonina podem ter um efeito terapêutico na esquizofrenia.

Estudos relativamente recentes (IQBAL & VAN PRAAG, 1995) apontam para uma hipótese combinada da atuação conjunta da serotonina e dopamina, isto é, parece existir uma interação complexa entre o sistema dopaminérgico e o sistema serotoninérgico na patogênese da esquizofrenia. A partir desta nova

hipótese pesquisadores tem procurado desenvolver compostos que bloqueiam tanto receptores D_2 como $5-HT_2$, visando o tratamento conjunto dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia.

3.4.3. Hipótese da Hipofrontalidade

Com as modernas técnicas de imagens cerebrais (tomografia computadorizada -TC-, imagem por ressonância magnética -IRM-, espectroscopia por ressonância magnética -ERM-, tomografia por emissão de pósitrons -TEP-) foi possível realizar estudos da anatomia e de certos parâmetros do neocórtex *in vivo*. Pode-se dividir a análise de imagens computadorizada do cérebro em duas categorias: as que mostram **anormalidades funcionais** e as que mostram **anormalidades estruturais**. As técnicas que mostram as anormalidades

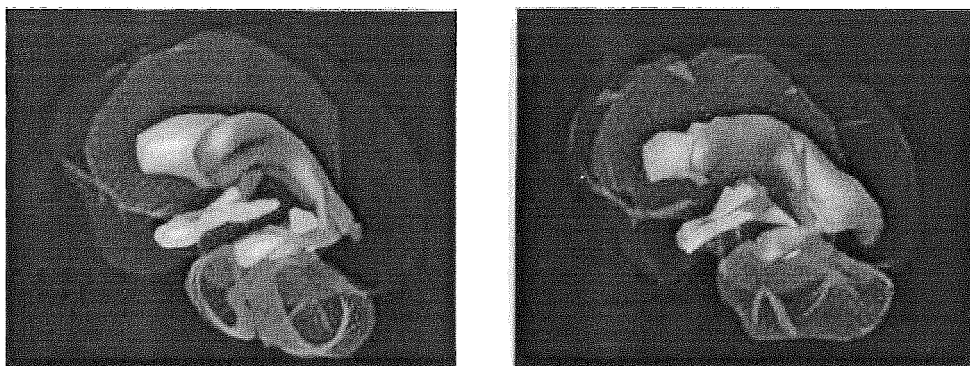


Figura 3.2: Ventriculos de uma pessoa normal (esquerda) e ventriculos aumentados de uma pessoa com esquizofrenia (fonte: University of Washigton Digital Anatomist Program).

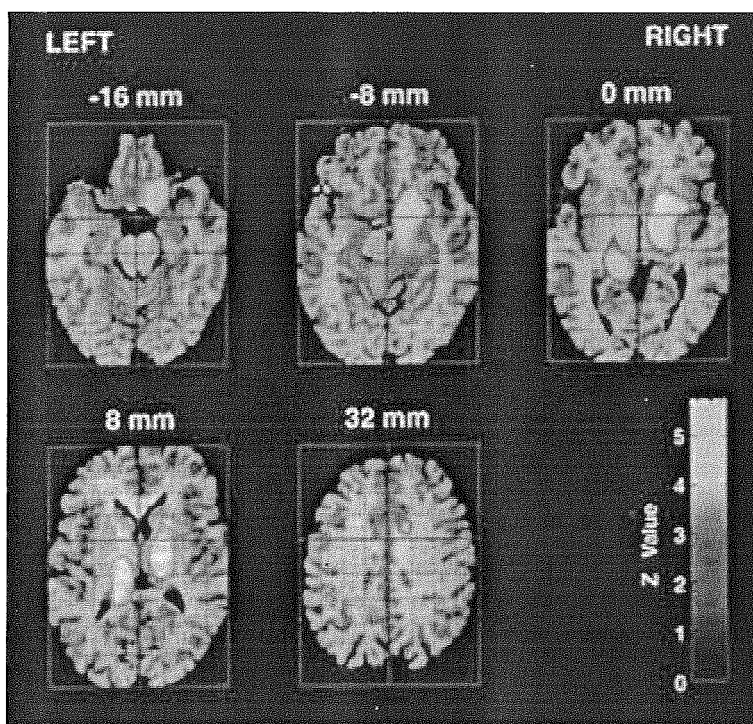


Figura 3.3: PET com a média do fluxo sanguíneo de pacientes durante alucinações auditivas (fonte: FRITH *et al.*, 1995).

estruturais são a tomografia computadorizada e a imagem por ressonância magnética. Através destas técnicas foi possível observar, em esquizofrênicos, aumento dos ventrículos (como mostrado na figura 3.2) sugerindo uma redução do tecido cerebral, redução do volume do cérebro e da massa cinzenta, redução do tálamo e aumento dos glânglios da base (FLAUM *et al.*, 1994). Já com as técnicas que mostram as anormalidades funcionais (a espectroscopia por ressonância magnética e a tomografia por emissão de pósitrons) pode-se observar (em pacientes com esquizofrenia) a hipofrontalidade (discutida a seguir), os circuitos envolvidos nas alucinações (figura 3.3) e a inatividade do córtex cingulato (durante a realização de tarefas lingüísticas) (FRITH *et al.*, 1995).

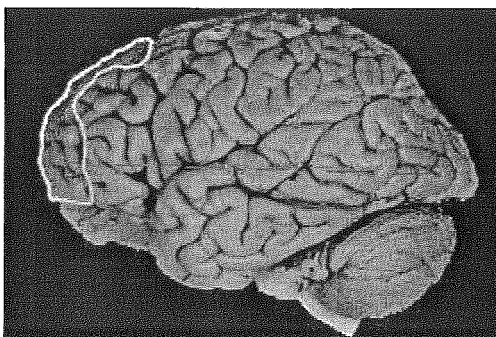


Figura 3.4: Área de associação pré-frontal (fonte: fonte:University of Washigton Digital Anatomist Program).

Apesar de existir, segundo TAYLOR (1995), muitos dados conflituosos, alguns resultados foram consistentes com diversos estudos e metodologias. Um desses resultados é a existência de uma hipoatividade no córtex frontal (figura 3.4), isto é, um decréscimo do fluxo sanguíneo nos lobos frontais do cérebro (figura 3.5). Esta hipoatividade é observada principalmente durante a realização de testes de desempenho dos lobos frontais, isto é, testes que exigem planejamento seqüencial e utilização da memória de trabalho (*working memory*). Esta hipoatividade é a base da hipótese da hipofrontalidade, em outras palavras, a hipótese é que *o hipometabolismo do córtex pré-frontal correlaciona-se positivamente com a severidade do quadro clínico dos pacientes esquizofrênicos* (BRANDÃO & GRAEFF, 1997, p. 71).

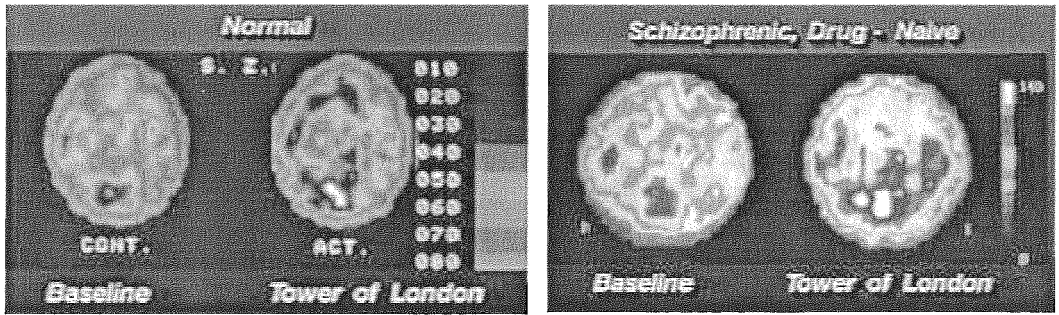


Figura 3.5: Imagem mostrando que os esquizofrênicos não tem o fluxo sanguíneo aumentado nos lobos frontais durante a realização de testes cognitivos.(fonte:FLAUM *et al.*, 1994).

3.5 Distúrbio de Pensamento em Esquizofrenia

O distúrbio de pensamento presente na esquizofrenia foi inicialmente observado por BLEULER (1950) e tem uma longa tradição de pesquisa descrito em termos da psicologia da associação e estudado através do teste de associações de palavras (SPITZER, 1997; COHEN & SERVAN-SCHREIBER, 1993). O DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION ,1994) descreve o distúrbio de pensamento como : *distúrbio do pensamento formal: perturbação na forma do pensamento, não em seu conteúdo; pensamento caracterizado por afrouxamento de associações, neologismos e construções ilógicas...* (KAPLAN *et al.*, 1997, pp.293). KAPLAN *et al.* (1986) afirmam que distúrbio de pensamento no esquizofrênico é um dos aspectos mais característicos da enfermidade e exhibe no ordenamento de seus conceitos um defeito semelhante à perda da relação figura-fundo no desempenho perceptivo. Ainda, segundo KAPLAN *et al.* (1986), o esquizofrênico é mais dependente dos estímulos imediatos e mais determinado

por eles em seu comportamento do que por objetivos a longo prazo, além de estar sujeito a interrupções no curso do pensamento subitamente e sem aviso. MAHER (1983) afirma que uma maneira de investigação dos distúrbios de pensamento nos esquizofrênicos é através da análise de suas elocuições. Várias anomalias são observáveis nos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento: **repetição de unidades lingüísticas**, que pode ser de frases, palavras ou sílabas; **intrusão associativa**, que pode ser da forma de uma cadeia de simples associações ou intrusões espasmódicas e **esquema de palavras**, onde as produções escritas seguem um esquema ou padrão guiado por letras, números ou sons. MAHER (1983) também sugere que o problema com a elocução dos esquizofrênicos (com distúrbio de pensamento) provavelmente ocorre por uma disfunção no processo de associação. Estudos recentes (ALOIA *et al.*,1998) reforçam esta idéia que a disfunção no processo de associação de palavras poderia resultar na desorganização da fala.

3.6 Modelos Computacionais para Esquizofrenia

Existem dois modelos computacionais mais significativos para alguns aspectos da esquizofrenia. É observável que tais modelos são restritos a um domínio e com grande abstração da parte biofísica e neuroquímica, comum nos modelos da ciência cognitiva.

3.6.1 Modelos de Cohen e Servan-Schreiber

Cohen e Servan-Schreiber (COHEN *et al.*, 1992, 1993 e 1994) desenvolveram vários modelos computacionais (mais especificamente: modelos conexionistas) que modelaram os resultados observados em diversos testes neuropsicológicos dentre os quais três se destacam: o experimento de Stroop, o teste de desempenho contínuo e o teste de disambigüidade léxica. O experimento de Stroop é o teste mais antigo para mostrar a interferência entre duas modalidades de sensação visual (figura 3.6). O teste consiste em duas subtarefas: a) nomear a cor da tinta em que uma palavra (nome de uma cor) esta escrita; b) ler em voz alta uma palavra (nome de uma cor) enquanto ignora a cor em que ela esta escrita.

Por exemplo, pode-se ter a palavra VERMELHO escrita com tinta azul, e solicita-se que o sujeito que está sendo submetido ao teste diga a cor em que a palavra VERMELHO está escrita (subtarefa a) ou solicita-se que leia a palavra VERMELHO em voz alta (subtarefa b).

O teste utiliza três tipos de estímulos: de conflito, congruente e de controle. No estímulo de conflito o nome da tinta e a cor em que ela está escrita são

diferentes, por exemplo a palavra VERMELHO escrita em azul. No estímulo congruente o nome da cor é escrita com a própria cor, por exemplo a palavra VERMELHO escrita em vermelho. Já no estímulo de controle teremos nome de cores ou seqüências de XXX escritas em preto. É observado pelo experimento de Stroop que é mais fácil ler a palavra ignorando a sua cor do que ignorar a palavra e nomear a cor da tinta em que ela está escrita. Em termos de tempo de resposta pode-se observar que: gasta-se menos tempo para ler uma palavra do que nomeá-la; a cor da tinta em que a palavra está escrita não afeta a velocidade da leitura; e finalmente, as palavras tem um grande efeito sobre a nomeação das cores. Tais observações estão refletidas no tempo de resposta aos diversos tipos de estímulos. Quando aplicados em esquizofrênicos (normalmente crônicos e na maioria dos relatos do tipo II) apresentam resultados indicando um desempenho significativamente pior do que observado em pessoas normais. Tais resultados reforçam a tese de que o maior déficit cognitivo na esquizofrenia é a falta da atenção seletiva, mostrando um envolvimento deficitário do córtex pré-frontal.

O Teste de Desempenho Contínuo visa verificar o funcionamento do córtex pré-frontal, especialmente a atenção. Consiste em uma tarefa experimental que envolve a identificação rápida de um objetivo e a retração de uma resposta ao estímulo de distração, por exemplo, detectar a letra *X* que aparece em uma seqüência de letras ou sinalizar toda vez que um *X* é seguido de uma letra *A*. Objetiva a avaliação da acuidade e da latência das respostas. Os esquizofrênicos também apresentam um desempenho pobre em relação ao grupo de controle. O Teste de Disambigüidade Léxical requer a seleção de um significado contextualmente correto de uma palavra potencialmente ambígua. Por exemplo,

na frase "*The farmer needed a new pen for his cattle*", os esquizofrênicos interpretam (mais freqüentemente) a palavra *pen* como instrumento de escrita do que as pessoas normais. Em outras palavras, os esquizofrênicos tendem a interpretar (acessar) o significado dominante (usual) ao invés de utilizar o significado menos usual porém claro dentro do contexto.

Cohen e Servan-Schreiber concentraram suas pesquisas na tentativa de explorar a relação entre o déficit cognitivo e as anomalias biológicas encontradas em alguns pacientes esquizofrênicos. Sugerem que o déficit no desempenho de tarefas que requerem atenção seletiva e processamento da linguagem podem ser resultados de distúrbios biológicos envolvendo o córtex pré-frontal e o sistema dopaminérgico mesocortical. Simularam os padrões de desempenho de pessoas normais e esquizofrênicas, observando que a diferença entre os desempenhos poderiam ser explicadas por um simples déficit funcional, isto é, por um distúrbio na representação interna do contexto. Este déficit na representação interna do contexto poderia ser explicada por um distúrbio biológico específico: redução nos efeitos da dopamina no córtex pré-frontal. Em termos de modelagem, associaram um parâmetro particular denominado *ganho* para simular o efeito neuromodulatório da dopamina a nível celular. Os modelos, segundo os autores, permitem testes das variáveis biológicas.

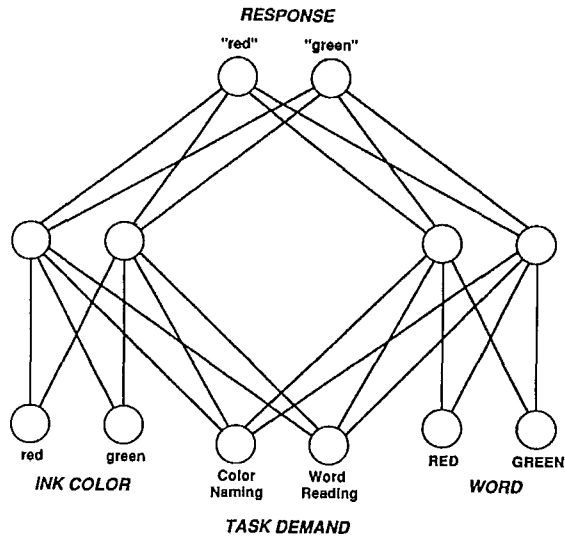


Figura 3.6: Topologia da rede do experimento de Stroop.

Cohen e Servan-Schreiber assumem que sua argumentação está calcada em quatro componentes: desempenho de esquizofrênicos em uma variedade de tarefas cognitivas indica um decréscimo da habilidade de usar o contexto na escolha de um comportamento apropriado; córtex frontal está diretamente envolvido (e é necessário) na representação interna (e em sua manutenção) de informações contextuais; a esquizofrenia está associada com anomalias do córtex frontal; e a função normal do córtex frontal está intimamente associada a atividade do sistema dopaminérgico mesocortical, que também parece estar afetado na esquizofrenia.

Devemos ressaltar que uma representação interna de contexto significa ter uma informação na mente de tal forma que pode ser imediatamente usada em resposta a um comportamento apropriado, por exemplo, um conjunto de instruções para a realização de uma tarefa, um estímulo inicial específico ou resultado de uma seqüência de processamento de um estímulo inicial. Pode ser

dissociada da memória de curto-prazo. Cabe lembrar que alguns esquizofrênicos apresentam desempenhos normais em tarefas que se utilizam da memória de curto-prazo e déficit em tarefas baseadas na representação interna de contexto. Os modelos conexionistas descritos por Cohen e Servan-Schreiber utilizam o aprendizado por *backpropagation* e a função de ativação das unidades é a sigmóide. As críticas aos modelos Cohen e Servan-Schreiber estão calcadas no fato dos modelos não terem nenhuma correlação neuroanatômica e serem modelos funcionais, isto é, modelam funções cognitivas.

3.6.2 Modelo de Hoffman & Dobscha

O modelo de HOFFMAN & DOBSCHA (1989) utiliza a rede Hopfield e tem o foco de atenção na geração dos sintomas positivos observados nos esquizofrênicos. O objetivo é modelar os efeitos da poda (*over-pruning*) no córtex cerebral na tentativa de explicar um possível mecanismo de desenvolvimento anormal subjacente a esquizofrenia.

Basicamente está calcado nos primeiros dados relacionados a hipótese da hipofrontalidade, poda sináptica e disfunções que parecem surgir durante o neurodesenvolvimento. A hipótese assumida por Hoffman e Dobscha é que uma poda patológica no córtex frontal daria origem aos sintomas positivos da esquizofrenia. Esta hipótese foi testada numa rede formada por 100 unidades organizadas em uma matriz 10×10 .

A regra de poda (denominada pelos autores de *axonal pruning rule*) tenta implementar a situação onde neurônios competem uns com os outros para serem conectados entre si. Os autores tentam implementar assim o darwinismo neural. A

regra pega um determinado coeficiente (coeficiente de poda) e multiplica-o pela distância física entre duas unidades conectadas; se o resultado for maior que o peso sináptico da conexão então a conexão é podada. De forma mais precisa: a conexão da unidade i para unidade j é podada se $w_{ij} < (p \times \text{a distância entre as unidades } i \text{ e } j)$, onde p é o coeficiente de poda variando de 0.6 a 1.0 :

se

$$|Peso_{xy \rightarrow ij}| < p \cdot \sqrt{(i-x)^2 + (j-y)^2}$$

então pode o axônio $xy \rightarrow ij$.

A rede é usada para armazenar padrões aleatórios antes do início do processo de poda. Com a poda os autores observaram que surgiam saídas estranhas não relacionadas com os padrões de entrada, que certas subpopulações de neurônios pareciam ter um comportamento autônomo e certos "módulos " produziam um padrão de saída fixo não relacionado a nenhuma entrada ou memória existente anteriormente. Tal região recebeu o nome de *parasiti foci* .

Os autores também argumentam que quando o *parasitic foci* surge em uma rede biológica pode gerar padrões coerentes de disparo neuronal que dependendo da localização anatômica pode gerar um ou mais dos diversos sintomas positivos da esquizofrenia. Um problema com o modelo, segundo REID (1993), é o fato do modelo não explicar o efeito dos neurolépticos na redução dos sintomas positivos nem modelar de forma mais plausível os processos de neurodesenvolvimento.

Capítulo 4

O Efeito de “*Priming*” Semântico

4.1 Introdução

Este capítulo tem dois objetivos principais: definir o efeito de *priming*, especialmente o *priming* semântico (*semantic priming*), realizando uma revisão bibliográfica sobre o tema, explicitando as teorias e mecanismos que tentam explicar tal efeito; e, apresentar uma análise do efeito de *priming* semântico nos sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento destacando as particularidades deste fenômeno que o tornam relevante como objeto de investigação e modelagem.

4.2 Definição de *Priming* e *Priming* Semântico

O experimento de *priming* é definido, segundo DORAN & PAROT (1998) como

técnica freqüentemente utilizada em psicologia cognitiva experimental que geralmente compreende três fases: a apresentação de um estímulo (palavra, fisionomia, imagem) chamado disparador, um intervalo de tempo durante o qual se apresentam estímulos complementares ou simplesmente nada (intervalo interestímulo) e, por fim, um segundo estímulo (objetivo). Na maioria dos casos a tarefa do sujeito consiste em categorizar ou denominar o objetivo, ou, ainda, decidir se se trata ou não de uma palavra(...) (DORAN & PAROT, 1998, pp.609).

e o efeito ou fenômeno de *priming* é definido como:

Diz-se que há efeito de priming se a apresentação do primeiro estímulo produz uma diminuição do tempo de latência da resposta ou um abaixamento do limiar de identificação na tarefa realizada em relação ao objetivo. Fala-se de priming específico da modalidade quando o objeto e o

disparador são analisados via a mesma modalidade sensorial (...) e intermodalidade nos outros casos (...) (DORAN & PAROT, 1998, pp.609).

De forma mais específica, pode-se definir o fenômeno *priming* semântico como o fato observável que um sujeito reconhecerá uma palavra (objetivo) mais rapidamente se for precedida por uma outra palavra semanticamente relacionada do que por uma palavra que não guarde relação semântica com o objetivo. Em resumo, uma palavra é mais rapidamente reconhecida como tal se for precedida por outra com significado associado. Por exemplo, a palavra **preto** (objetivo) é reconhecida mais rapidamente como tal se é apresentada logo após a palavra **branco** do que após uma outra palavra não relacionada semanticamente, como a palavra **onda**.

4.3 Técnica de Decisão Léxica

O fenômeno de *priming* semântico tem sido observado e estudado durante a realização de experimentos com a técnica de decisão léxica desde os trabalhos de MEYER *et al.* (1971) e NELLY (1977). A Técnica de Decisão Léxica (TDL) consiste em um experimento em que o sujeito decide se uma cadeia de caracteres é uma palavra ou não. Tal técnica tenta evitar, segundo SPITZER (1997), uma grande limitação do teste clássico de associação livre de palavras que é o fato dos pesquisadores só poderem distinguir tipos específicos de associações após o experimento ter sido realizado. Desta forma, a fim de evitar tal limitação utiliza-se a TDL com a finalidade de investigar certos tipos de associações (ou

específicos pares de palavras) definidos *a priori* pelo pesquisador. A TDL consiste na seguinte seqüência de eventos (veja a figura 4.1):

- sujeito do experimento é exposto a uma tela de computador na qual está com um ponto fixo;
- ponto fixo é substituído por uma cadeia de caracteres (que pode ser uma palavra ou uma seqüência de caracteres sem significado) que é o estímulo inicial ou estímulo de preparação (*prime*);
- após um curto espaço de tempo, a palavra é apagada;
- outra cadeia de caracteres (objetivo) é mostrada na tela do computador;
- sujeito, então, responde se a cadeia de caracteres apresentada no passo anterior é uma palavra ou não.

4.3.1 Tempo de Duração do *Prime* e Tempo de Reação

Dois tempos são observados na técnica de decisão léxica: **o tempo de duração do *prime*** e **o tempo de resposta**. O primeiro é designado por *Stimulus Onset Asynchrony* (SOA) e o segundo por tempo de reação (RT). Estes dois tempos servem de parâmetros para as análises dos experimentos e como base para investigação de vários fenômenos que definem o paradigma de *priming* semântico para uma única palavra, restrição proposta por NEELY (1991) para a investigação e estruturação de resultados. Tal proposta tenta limitar o domínio de análise devido ao aumento (de forma exponencial) de resultados e variações metodológicas em torno da técnica de decisão léxica. Tendo como base o paradigma de *priming* semântico para uma única palavra, NEELY (1991) enumera 18 fenômenos que têm sido explorados isoladamente e que ele acredita que devam

ser explicados por uma única teoria. Alguns destes fenômenos são: *priming* semântico não associativo, *priming* de nomes-categorias de alta e baixa dominância dos exemplares, *priming* mediado, *priming* de retrocesso, facilitação de não-palavras, etc (NEELY, 1991).

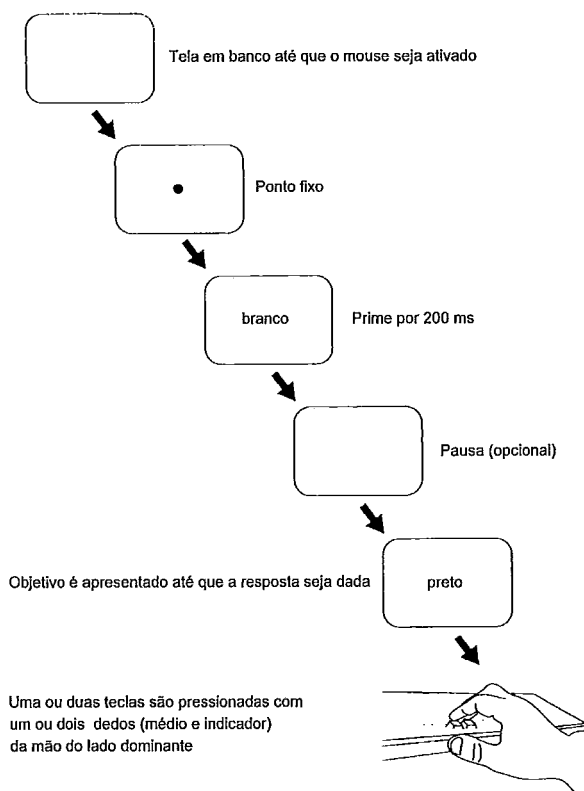


Figura 4.1: Seqüência de eventos de um experimento de decisão léxica (adaptado de SPITZER (1999)).

A análise de um experimento de decisão léxica é feita, na maioria dos casos, da seguinte maneira: é requisitado ao sujeito do experimento a decisão se

uma cadeia de caracteres é uma palavra ou não. Se uma cadeia de caracteres é uma palavra ela pode estar ou não relacionado ao seu *prime*. O efeito de *priming* é tipicamente calculado pela subtração da média dos tempos de reação de pares de (*primer*-palavra não relacionada) – (*primer*-palavra relacionada) (veja figura 4.2).

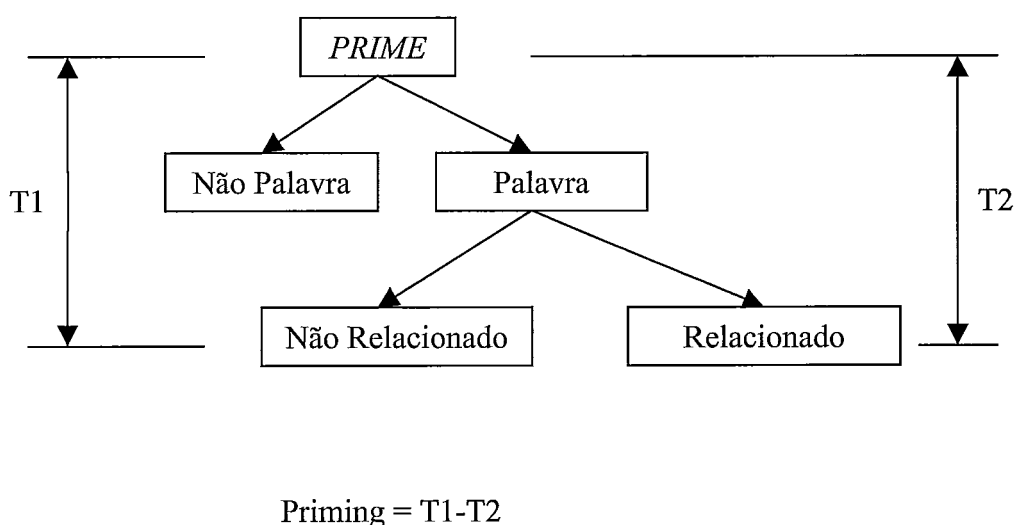


Figura 4.2: Esquema dos tempos utilizados para o cálculo do *priming*.

Quando o desempenho do sujeito para palavras não relacionadas com o *prime* serve como base para comparações, o resultado da diferença é chamado de efeito de *priming* total. Se o desempenho para objetivos que seguem *primes* neutros é tomado como base para comparações, tem-se a facilitação se o resultado da diferença for um número positivo e inibição no caso contrário.

Outros dois critérios também são utilizados para o cálculo do *priming*: a porcentagem de aumento na velocidade de resposta das palavras relacionadas sobre as não relacionadas; e subtração das porcentagem de erros de palavras não relacionadas e palavras relacionadas.

Devido as variantes nos cálculos do efeito de *priming* e nas metodologias utilizadas nos experimentos, é encontrado na literatura várias faixas que caracterizam o fenômeno. Contudo, SPITZER (1999) afirma que o tempo médio do efeito de *priming* semântico está entre 30 e 50 milissegundos.

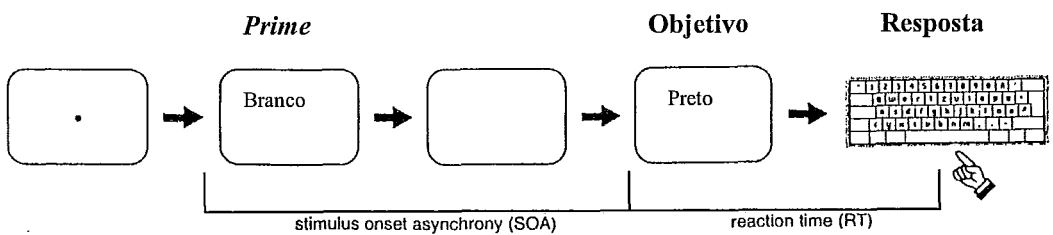


Figura 4.3: Os tempos: SOA (*Stimulus Onset Asynchrony*) e RT (Tempo de Reação) , (adaptado de SPITZER, 1997).

4.4 Teorias para o Priming Semântico

4.4.1 Teoria da Propagação (ou Difusão) da Ativação

Na realidade não se trata de uma única teoria e sim de conjuntos de teorias e modelos que possuem em comum a idéia que o conhecimento é representado através de nós interligados de uma rede. Tal idéia é amplamente utilizada para fundamentar diversos modelos da psicologia cognitiva e da inteligência artificial (ANDERSON, 1976), (ANDERSON, 1983) , (COLLINS & QUILLIAN, 1969), (COLLINS & LOFTUS, 1975), (POSNER & SNYDER, 1975), (RICH & KNIGHT, 1994), (SOWA, 1984). Este enfoque teórico parte do princípio que o conhecimento está organizado em forma de rede, hierárquica ou não, onde os conceitos são armazenados (ou representados) em vários nós no interior da rede. Tais nós podem estar ativos ou não. A ativação pode ser causada diretamente por estímulos externos ou por estímulos internos, ou indiretamente pela ativação de nós da vizinhança de um determinado nó (STERNBERG, 2000). Um ponto extremamente importante neste enfoque é que o processo é automático (daí a importância dos resultados dos experimentos de *priming* que suportam tal afirmação) e a estimulação de um nó tem forte influência nos nós adjacentes, isto é, existe uma disseminação da ativação de um nó sobre o conjunto de nós a ele interligados. E segundo STERNBERG (2000, pp.191), (...) *quanto mais nós são ativados e a disseminação da ativação alcança maiores distâncias de sua fonte inicial, ativação enfraquece* (veja figura 4.4). O *priming* semântico é explicado da seguinte forma: quando o *prime* é mostrado, um ou mais nós da rede são

ativados e esta ativação começa a ser propagada na rede, antes que o sinal seja atenuado (pelo passar do tempo) é mostrado o objetivo. Como o objetivo ainda guarda um certo grau de ativação proveniente da propagação do *prime*, ele é ativado mais rapidamente se comparado a um *prime* que não guarda um relacionamento semântico. A teoria propõe que quando há um relacionamento semântico entre dois conceitos existe um rota na propagação da ativação que é menor do que uma rota (caso ela exista) entre dois conceitos não relacionados. Desta forma o tempo da ativação de conceitos separados por estas rotas são diferentes, caso exista ou não um associação semântica. O tempo para percorrer esta rota é evidenciado no experimento de *priming*.

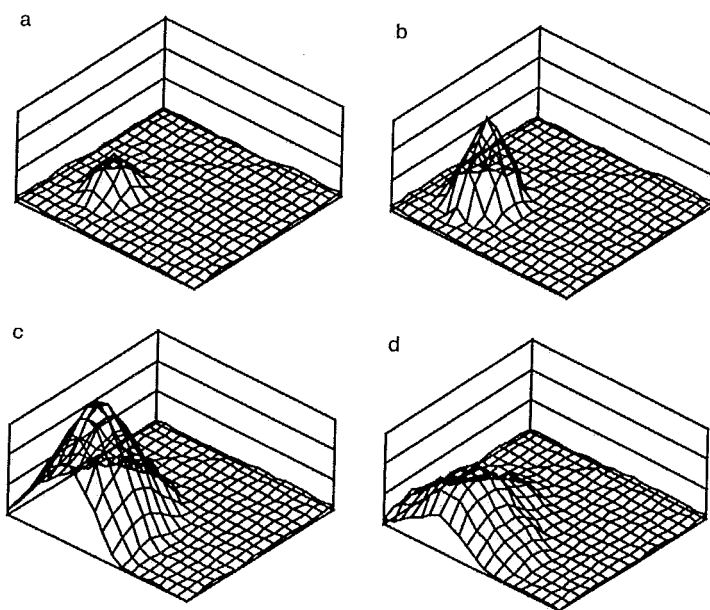


Figura 4.4: Propagação da ativação em uma rede (adaptado de SPITZER, 1999).

4.4.2 Teoria da Expectativa

A teoria da expectativa, segundo NEELY (1991), tem sido utilizada em alguns casos (por exemplo, ANDERSON (1983)) como complemento da teoria da propagação da ativação e em outros de forma independente (por exemplo, BECKER, 1985). Esta teoria explica o *priming* semântico assumindo que o sujeito do experimento de *priming* usa o *prime* para gerar um conjunto de expectativas que consiste de objetivos potenciais que estão relacionados ao *prime*. Assim, objetivos que pertençam a este conjunto são reconhecidos mais rapidamente do que aqueles que não estão incluídos neste conjunto de expectativas.

4.4.3 Teoria Casamento Semântico

Esta teoria é também conhecida como teoria dos indícios compostos (*compound cue theory*). Foi proposta por RATCLIFF & MCKOON (1988). Esta teoria explica o efeito do *priming* semântico através de *um processo de evocação envolvendo o que denominam de indício composto, uma ligação do alvo e do prime (...) como um par usado para evocar as informações da memória* (STERNBERG, 2000, pp.194). O ponto chave da teoria (e que difere das outras propostas) é a representação mental do *prime* e do objetivo: eles formam um indício composto unificado e não nós separados como nas propostas anteriores. Não existe uma propagação e sim um percurso aleatório por toda a estrutura da memória (que pode ou não ter um estrutura de rede). O *priming* semântico ocorre (...) *porque as respostas evocadas ao alvo são multiplicadas pelas respostas evocadas ao prime, produzindo, desse modo, uma resposta muito mais poderosa*

do que a que se originaria de cada um isoladamente (STERNBERG, 2000, pp.194).

4.5 Priming Semântico e Esquizofrenia

A técnica de decisão léxica tem sido utilizada no estudo de associações de palavras em pacientes esquizofrênicos com e sem distúrbios de pensamento por vários autores (MANSCHRECK *et al.*, 1988; KWAPIL *et al.*, 1990; SPITZER, 1993; PASSERIEUX *et al.* 1997; SPITZER *et al.*, 1994; SPITZER, 1997; WEISBROD *et al.*, 1998).

Os estudos sobre o efeito de *priming* em sujeitos normais (MEYER & SCHVANEVELDT, 1971; COLLINS & LOFTUS, 1975; NEELY, 1977; MILLER & GLUCKSBERG, 1988) têm sido interpretados como uma evidência de uma organização do *lexicon* mental em forma de representação do conhecimento em rede interligada (MCNAMARA, 1992; MASSON, 1995; SPITZER, 1997; STERNBERG, 2000). De acordo com estes modelos, as características semânticas (e talvez, segundo NEELY (1991), as informações sobre pronúncia, sintaxe e ortografia) são representadas como unidades ou nós de uma rede neural. E durante uma elocução, as unidades desta rede se tornam ativas por um breve período de tempo e, então, decaem rapidamente ou são ativamente inibidas. Como já foi visto estes modelos são conhecidos como modelos de propagação de ativação e estão baseados na hipótese proposicional amplamente aceita pela comunidade da psicologia cognitiva (STERNBERG, 2000). Segundo MCNAMARA (1992) as teorias baseadas no modelo de propagação de ativação

possuem algumas variações, contudo compartilham de três idéias fundamentais: a recuperação de um item da memória é realizado pela ativação da sua representação interna, a propagação da ativação é realizada através de uma rede interconectada de traços de memória, e o acúmulo de ativação residual de traços de memória facilita a sua subsequente recuperação.

O fato fundamental para nosso trabalho foi exposto inicialmente por MANSCHRECK *et al.* (1988) e reproduzido experimentalmente por KWAPIL *et al.* (1990), SPITZER *et al.* (1993) e WEISBROD *et al.* (1998). Tal fato é o aumento do efeito *semantic priming* em sujeitos esquizofrênicos que sofrem de desordem de pensamento formal, quando comparados com sujeitos esquizofrênicos que não sofrem de desordem de pensamento e sujeitos normais utilizados como controle.

No trabalho de MANSCHRECK *et al.* (1988) os experimentos de decisão léxica foram aplicados em grupos de sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento (EcDP), sujeitos esquizofrênicos sem distúrbio de pensamento (EsDP), sujeitos com distúrbio de afetividade (Afetividade) e sujeitos normais (Normal). O efeito de *priming* foi encontrado em todos os grupos com um significativo aumento de ganho no grupo de sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento (veja figura 4.5 e figura 4.6). MANSCHRECK *et al.* (1988) afirmam que os resultados são consistentes com os modelos de rede ativação associativa (teoria da ativação propagada) e dá suporte à hipótese do déficit de atenção no funcionamento da linguagem nos esquizofrênicos. SPITZER *et al.* (1994) realizaram estudos semelhantes com pacientes alemães obtendo o mesmo perfil de resultados (veja figura 4.7).

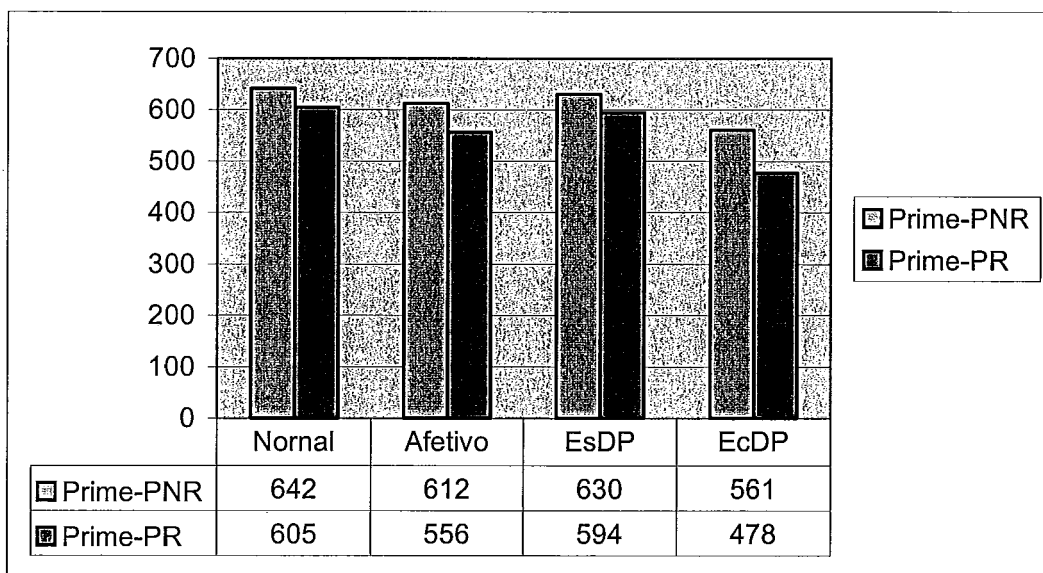


Figura 4.5: Média do Tempo de reação (RT) dos grupos de sujeitos normais (Normal), sujeitos com distúrbio de afetividade (Afetivo), sujeitos esquizofrênicos sem distúrbio de pensamento (EsDP) sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento (EcDP) para os pares *Prime*-Palavra-Não-Relacionada (Prime-PNR) e *Prime*-Palavra-Relacionada (Prime-PR) (Adaptado de MANSCHRECK *et al.* (1988)).

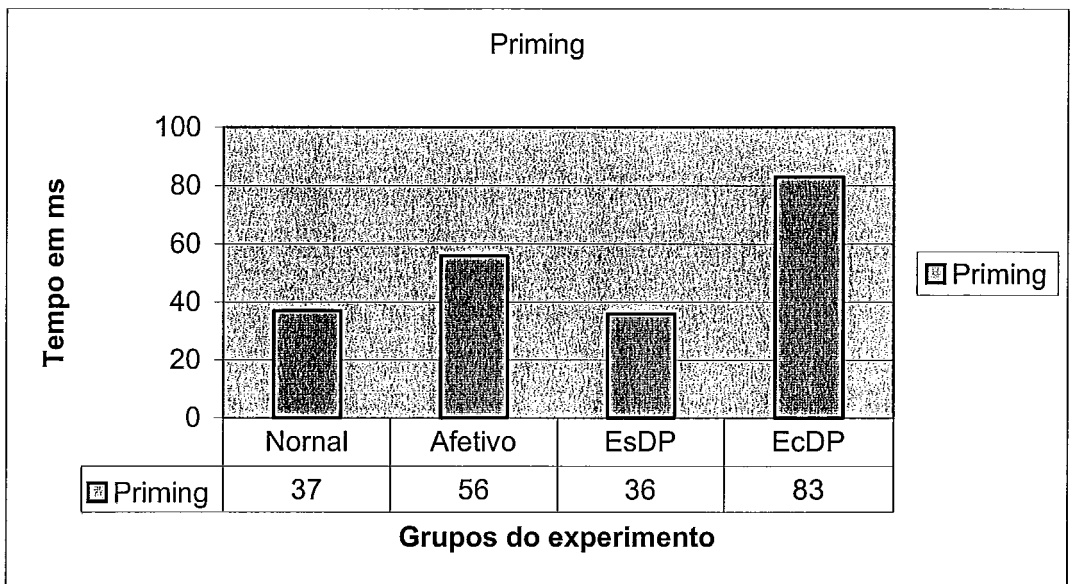


Figura 4.6: Média do Tempo de *Priming* dos grupos de sujeitos normais (Normal), sujeitos com distúrbio de afetividade (Afetivo), sujeitos esquizofrênicos sem distúrbio de pensamento (EsDP) sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento (EcDP). (Adaptado de MANSCHRECK *et al.* (1988)).

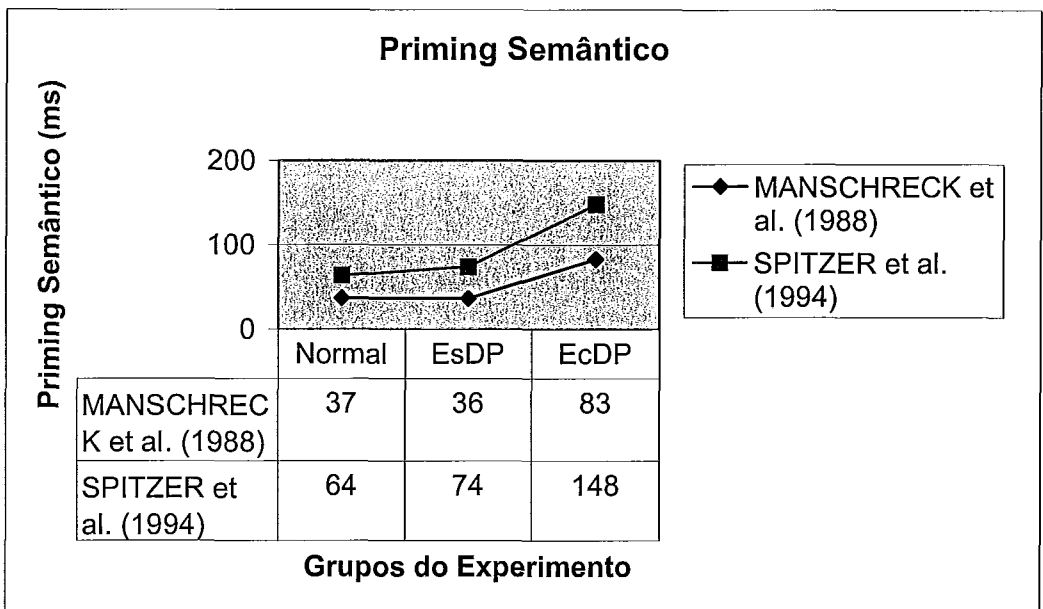


Figura 4.7: Comparação dos resultados de experimentos de *priming* semântico dos trabalhos de MANSCHRECK *et al.* (1988) e SPITZER *et al.* (1994).

A questão fundamental, então, é a seguinte: **por que os sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento, distúrbio este caracterizado por uma ruptura das associações normais, apresentam um tempo de reação que privilegia as associações normais ao passo que o esperado seria exatamente o oposto?**

A resposta para esta questão é extremamente complexa. Contudo este trabalho propõe um modelo simplificado que tenta sugerir algumas respostas. Os detalhes e as argumentações (bem como as simulações) serão apresentados nos próximos capítulos.

Capítulo 5

O Modelo

O modelo neurocomputacional proposto para alguns transtornos de pensamentos presentes na esquizofrenia e para o efeito de “*priming*” semântico foi desenvolvido utilizando-se de dois níveis (ou etapas) de abstração. O nível 1 modela o conhecimento semântico através de uma representação conexionista por micro-características conforme descrito em AYROSA (1992). O nível 2 modela uma possível representação do conhecimento semântico no córtex pré-frontal através uma rede neuronal auto-organizável que preserva as características topográficas (e as associações semânticas) da representação do conhecimento representada no nível 1. Modela, também, as unidades de saída da rede auto-organizável através de uma representação pontual do neurônio.

O *framework* desenvolvido pode ser resumido da seguinte maneira: um conhecimento sobre um domínio restrito (representado por uma estrutura em rede semântica) é transferindo para uma rede neuronal artificial auto-organizável que captura as relações semânticas observáveis. Cada unidade da rede é modelada por uma equação da membrana que as considera como capacitores com ruídos.

5.1 Conceitos Preliminares

5.1.1 Redes Neurais

Apesar de termos vários textos que tratam de maneira introdutória o estudo das redes neuronais (KOVÁCS, 1996; MEHROTRA *et al.*, 1997; BRAGA *et. al.*, 1998; TEIXEIRA, 1998), será realizado aqui uma breve revisão dos principais conceitos a fim de unificar os diversos termos e explicitar a maneira como eles se interrelacionam.

Uma dificuldade inicial é estabelecer uma definição precisa e ampla das redes neuronais. Assim como o termo inteligência artificial apresenta mais de 150 definições (CLEIMAN, 1991), o termo rede neuronal também apresenta diversas definições e sinônimos, tais como: sistema conexionista, sistema paralelo distribuído (PDP), redes adaptativas, etc. Uma das principais razões para a diversidade de definições é o fato das redes neuronais sofrerem influências direta de várias disciplinas tais como: matemática, psicologia, neurociência, física, engenharia, filosofia, ciência da computação, biologia, etc. É observado, assim, diversos e diferentes termos para expressar um mesmo fato.

Uma rede neuronal pode ser vista como formada de três grupos de definições ou parâmetros: características da unidade de processamento (elemento computacional ou neurônio), tipo de regra de aprendizado e topologia da rede.

Uma unidade de processamento u_i é formada por três blocos lógicos: bloco de entrada responsável pela reunião dos sinais de entrada vindos de outras unidades ou do ambiente, bloco intermediário responsável pelo estado de ativação

da unidade em determinado instante t e, finalmente, um bloco de saída responsável pelo valor de saída da unidade no instante t . O bloco de entrada combina os valores provenientes da saída de diversas fontes expresso por um vetor de entrada $O = (o_1, \dots, o_j, \dots, o_n)$, com os respectivos pesos das ligações. Cada peso é expresso por um valor (variável) w_{ik} , isto é, o valor da conexão da saída o_k à entrada da unidade u_i . O conjunto de todos os pesos entre todas as ligações (padrão de conexão) das unidades de uma rede é expresso por uma matriz bidimensional, chamada matriz de conexão. Em resumo, este bloco combinará todos os sinais de entrada com seus respectivos pesos, fornecendo um único sinal de entrada denominado net_i , resultado da aplicação de uma regra de propagação, onde $net_i = \sum w_{ij} o_j$, para i variando de 1 a n (número de unidades). Após a obtenção do valor net_i tem-se que obter outro valor, denominado estado de ativação $a_i(t)$. Isto é realizado no bloco intermediário, onde é utilizado uma função F denominada regra de ativação que combina o valor corrente $a_i(t)$ com o net_i obtendo assim o novo valor de $a_i(t)$: $a_i(t+\Delta t) = F_i(a_i(t), net_i(t))$. O bloco de saída é responsável por transmitir um valor o_i (valor de saída) da unidade em questão para todas as outras unidades a ela interconectada. O valor de saída de cada unidade u_i é determinado pelo estado de ativação $a_i(t)$ e uma função f denominada função de saída: $o_i(t) = f(a_i(t))$.

As regras de aprendizado têm por objetivo modificar o padrão de conexão da rede em função do aprendizado ou adaptação. Algumas regras utilizadas são:

- Hebb: esta regra estabelece que o ajuste depende somente da saída desejada e das entradas da unidade de processamento, a equação utilizada para descrevê-

la é: $w_{ij}(t+1) = w_{ij} + \eta a_i(t) a_j(t)$, onde η é uma constante positiva denominada taxa de aprendizado.

- Anti-Hebb: como a equação que descreve a regra de Hebb só permite o incremento dos pesos, costuma-se, por diversos motivos, utilizar regras denominadas anti-Hebbianas, estas regras incorporam um termo de decaimento responsável pelo decremento dos pesos. Uma equação comumente utilizada é a equação diferencial: $dw_{ij}/dt = -Aw_{ij} + a_i a_j$.

Para um estudo detalhado das diversas regras de aprendizado tais como adaline, perceptron, backpropagation, instar, hopfield, widrow-hoff, etc, veja SIMPSON (1990) e MURPHY (1991).

Em função da regra escolhida, do funcionamento da rede e do nível de supervisão empregado, podemos ter várias classificações para as redes neuronais. Quanto ao paradigma de funcionamento temos:

- auto-associador: modelos em que um conjunto de padrões são armazenados para uma posterior recuperação através de atributos particulares dos padrões armazenados;
- associador de padrões: modelos em que um conjunto de padrões é armazenado em outro conjunto de padrões;
- classificador: modelos em que um conjunto de padrões é associado a um outro grupo de padrões agrupados em categorias;
- detector de regularidade: modelos que são capazes de categorizar um conjunto de padrões de entrada, isto é, o modelo não possui um conjunto

de classes determinado a *priori*, assim, ele deve determinar as categorias relevantes baseado nas regularidades estatísticas dos padrões.

Quanto ao nível de supervisionamento, tem-se 3 tipos básicos: aprendizado supervisionado, aprendizado por reforço e aprendizado não-supervisionado. Alguns modelos podem combinar estes tipos em fases distintas do aprendizado. No aprendizado supervisionado é fornecido à rede um conjunto de pares onde cada par é composto do padrão de entrada e do padrão desejado na saída. Estes dois padrões são comparados, durante o processo de aprendizagem, e o erro resultante pode ser utilizado para controlar o processo adaptativo da rede. Já o aprendizado por reforço utiliza um padrão de entrada e um sinal externo que pode ser interpretado como uma medida de adequação das ações adaptativas recentes. No aprendizado não supervisionado a rede recebe somente o padrão de entrada e o classifica internamente, ressaltando por si só as propriedades interessantes dos estímulos de entrada.

O terceiro e último grupo de definições corresponde à topologia da rede. É notado que redes com estruturas (topologias) similares freqüentemente possuem atividades, regras de aprendizado e aplicações também similares (MURPHY, 1991). Deve-se, assim, entender como topologia os diversos parâmetros associados à estrutura da rede neuronal. Estes parâmetros comumente utilizados para expressar a topologia de uma rede são: números de camadas, número de unidades por camada, tipos de interconexão e direção do fluxo de informação.

Segundo BADDELEY (1997), existem três áreas onde as técnicas de redes neuronais podem ser úteis aos pesquisadores em neurociências: na regressão,

quando os conjuntos de dados estão relacionados de forma não linear; na existência de prova, quando deseja-se demonstrar que certo princípio é suficiente para explicar um fenômeno biológico, isto é, os detalhes modelados podem não ser realísticos mas a intenção é demonstrar algum princípio de alto nível; e por último para modelos comparativos de aspectos quantitativos da operação neuronal.

5.1.2 Mapa Auto-Organizável (SOM)

O modelo conhecido como rede de Kohonen, mapa de Kohonen, mapa auto-organizável ou ainda de mapas de características auto-organizáveis é resultado de pesquisas que tentam entender como os neurônios biológicos se organizam (auto-organizam) de forma a realizar diferentes tarefas. Os modelos auto-organizáveis também são conhecidos como redes organizadas topograficamente ou topologicamente. Nestes modelos, as unidades vizinhas competem através de ligações laterais e se organizam em detectores de diferentes sinais de entradas como resultado de um processo de aprendizagem adaptativo. O modelo *Self-Organizing feature Maps* – SOM – (KOHONEN, 1982) combina o princípio do aprendizado competitivo com uma estrutura topográfica das unidades de processamento, isto é, unidades adjacentes tendem a ter vetores-peso similares (MEHROTRA, 1997). Devido a simplicidade do algoritmo, o SOM é a rede neuronal, baseada no aprendizado não supervisionado, mais popular e com centenas de diferentes aplicações em diversas áreas, desde reconhecimento de caracteres à análise bioquímica de drogas para o tratamento de câncer, passando pela robótica e análise de imagens (KOHONEN, 1997).

Existem várias versões do SOM, contudo as idéias de um mapeamento de dados de entrada pertencentes a um espaço \mathfrak{R}^n em um espaço bidimensional e o comportamento da regra de aprendizado são comuns a totalidade das versões (KOHONEN et al., 1996). Para cada unidade i , um vetor referência $m_i = [\mu_{i1}, \mu_{i2}, \dots, \mu_{in}]^T \in \mathfrak{R}^n$ é associado. A forma de apresentar o reticulado bidimensional pode ser retangular, hexagonal ou irregular, sendo que a forma hexagonal é mais

utilizada devido a facilidade de visualização. Na sua forma mais simples um vetor de entrada $x = [\xi_{i1}, \xi_{i2}, \dots, \xi_{in}]^T \in \mathfrak{R}^n$ é ligado a todas unidades em paralelo através de uma variável escalar μ_{ij} . O funcionamento da rede é muito simples: dado um vetor $x \in \mathfrak{R}^n$, este é comparado com todos os $m_i \in \mathfrak{R}^n$ segundo uma métrica definida, normalmente a menor distância euclidiana, e desta forma é calculado a unidade vencedora ou a unidade resposta, também conhecida com BMU (Best-Matching Unit).

5.1.2.1 Arquitetura e Algoritmo

O SOM é composto de duas camadas de unidades de processamento. A primeira camada é de entrada ou domínio, a segunda, de saída ou imagem. Cada unidade da camada de entrada está conectada a todas as unidades da camada de saída através de um conjunto de vetores-pesos. As unidades da camada de saída estão interconectadas de acordo com uma determinada topologia que definem uma vizinhança, isto é, um conjunto de unidades interconectadas a que terão seus pesos alterados em conjunto quando uma delas é a unidade vencedora. Em outras palavras: durante o processo de aprendizagem, aquelas unidades que estão topograficamente próximas (na grade) até uma certa distância ativarão umas às outras a fim de aprender “alguma coisa” da mesma entrada x , que através do processo continuado de aprendizado conduzirá a uma ordenação global (KOHONEN, 1997).

A regra de aprendizado do SOM é a seguinte:

$$m_i(t+1) = m_i(t) + h_{ci}(t)[x(t) - m_i(t)],$$

onde a variável $t = 0, 1, \dots$ representa o tempo, o m_i é o vetor referência, o x é o vetor de entrada, e a função $h_{ci}(t)$ é a chamada função de vizinhança.

Para a convergência no processo de aprendizagem é necessário, segundo KOHONEN (1997), que $h_{ci}(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow \infty$. Normalmente a função de vizinhança é definida como uma função gaussiana:

$$h_{ci} = \alpha(t) \cdot \exp\left(-\frac{\|r_c - r_i\|^2}{2\sigma^2(t)}\right),$$

onde $\alpha(t)$ é o fator de aprendizado e o parâmetro $\sigma(t)$ define a largura do núcleo (a área de vizinhança ou raio de vizinhança). Ambas funções são monotônicas decrescentes em relação ao tempo.

O algoritmo SOM pode ser sucintamente descrito da seguinte forma: um padrão de entrada $x \in \mathfrak{R}^n$ é apresentado à rede pela camada de entrada, isto é, as unidades da camada de entrada são ativadas com um padrão x ; utilizando-se este padrão, calcula-se a similaridade entre a entrada x e cada uma das unidades de saída; a saída com maior fator de similaridade é declarada como unidade vencedora; todas as unidades vizinhas à unidade vencedora e a própria unidade vencedora tem seus pesos alterados a fim de aumentar ainda mais o fator de similaridade; o processo é repetido com todas as entradas até que se atinja um patamar de parada: um número máximo de iterações ou um valor de erro admissível.

5.1.2.2 A Inspiração e a Plausibilidade Biológica

Segundo VON DER MALSBERG (1995), o processo de uma rede auto-organizável é fundamental para a organização do cérebro e é desenvolvida em

diversas escalas temporais que variam de frações de segundos, nos processos eletrofisiológicos, até gerações, nas adaptações filogenéticas. Tal fato torna difícil o acompanhamento experimental dos efeitos das modificações organizacionais na formação e alteração dos mapas de representação (KOHONEN, 1997). Contudo alguns mecanismos biológicos serviram de inspiração e sustentam a plausibilidade biológica dos mapas de características auto-organizáveis de Kohonen.

A representação cortical foi inicialmente observada através de estudos utilizando-se técnicas eletrofisiológicas em animais. Observou-se que podia-se produzir um potencial evocado no córtex pela estimulação de uma parte específica da superfície do corpo do animal. Estas respostas evocadas foram utilizadas por vários pesquisadores para mapear a representação do corpo no giro pós-central em macacos (KANDEL *et al.*, 1997).

Os mapas topográficos de representações foram inicialmente demonstrados nos seres humanos pelo neurocirurgião Wilder Penfiels na década de 30 (SPITZER, 1999). O trabalho de Penfiels teve origem na observação dos relatos de pacientes, sob anestesia geral, durante operações cirúrgicas para o tratamento da epilepsia e outros distúrbios cerebrais. Penfiels estimulou a superfície do giro pós-central (a única porção acessível à experimentação com essa técnica na época) em vários pontos na área S-I e observou que isto produzia sensações táteis em partes distintas do lado oposto do corpo. Desta forma, Penfield construiu um mapa da representação neuronal do corpo no córtex sensorial somático (KANDEL *et al.*, 1997). Não somente o tato mas todos os sentidos estão estruturados em mapas corticais. Para KOHONEN (1997) a origem e a formação

dos mapas topográficos podem ser explicadas por uma ação conjunta de fatores evolutivos, de desenvolvimento pré-natal e aprendido.

Alguns princípios básicos da organização do cérebro dos mamíferos, tais como a conectividade, a competição e inibição lateral (SCHÜZ, 1995), são implementadas no algoritmo SOM. Por exemplo, a conectividade no SOM é estabelecida pela interconexão de todas as unidades da camada de entrada com todas as unidades da camada de saída; a competição é realizada durante a determinação da unidade vencedora e a inibição lateral é utilizada na função de vizinhança conhecida como “chapéu mexicano” onde cada unidade influencia o estado de ativação das unidades vizinhas de três formas possíveis: excitatória, inibitória e levemente excitatória. Desta forma, segundo RITTER (1995), o algoritmo SOM pode modelar com sucesso uma gama impressionante de características observadas nos mapas cerebrais.

5.1.3 A Equação da Membrana

A tarefa fundamental do sistema nervoso é comunicar e processar informações. Desta forma o mundo é percebido, representado e modificado. Os neurônios são as células fundamentais para a armazenagem e processamento de informações pelo cérebro. Tais células se utilizam de vários mecanismos para a sua manutenção e para realização de suas tarefas funcionais. De acordo KEYES (1985), quaisquer mecanismos físico ou biofísico que pretendam realizar

processamento de informações devem obedecer a várias restrições. Tais restrições podem ser resumidas em três princípios:

1. o mecanismo deve operar em alta velocidade;
2. o mecanismo deve ter um repertório rico em primitivas computacionais com habilidade de implementar uma variedade de operações de alto ganho tanto lineares como não-lineares;
3. o mecanismo deve estar em contato com o mundo físico e ser capaz de representar precisamente padrões da entrada sensorial e traduzir o resultado das computações sobre estes padrões em ação.

Segundo KOCH (1999), o potencial da membrana é uma variável física do sistema nervoso que atende a todos os três princípios de Keyes:

1. pode variar rapidamente sobre grandes distâncias, isto é, um potencial de ação pode variar seu potencial de 100 mV dentro de 1 ms, e propaga-se até 1 cm (ou mais) em um axônio dentro deste intervalo de tempo;
2. controla um vasto número de *gates* não-lineares, os canais iônicos, que são a base para operações não-lineares;
3. através da operação dos canais iônicos os estímulos (visual, tátil, auditivo ou olfativo) são transformados em mudanças do potencial da membrana que controlam a liberação de neurotransmissores ou contrações musculares.

Em quase todas as células do corpo podemos encontrar uma diferença de potencial elétrico entre o meio interno e externo. Algumas destas células

(nervosas e musculares, por exemplo) exibem um comportamento extremamente interessante que é responsável pela transmissão de informações, qual seja a capacidade de autogerar impulsos eletroquímicos em suas membranas. Esta capacidade é denominada excitabilidade.

A base do comportamento das células excitáveis está fortemente calcada nas variações reversíveis da permeabilidade iônica da membrana celular. Em SHEPHERD (1994) é apresentado um estudo detalhado dos aspectos biológicos das células excitáveis.

Tem-se conhecimento da importância dos fenômenos elétricos sobre o sistema nervoso desde os trabalhos experimentais do médico italiano Luigi Galvani. Com o eletrofisiologista Bois Raymond tem-se a constatação da existência do potencial de repouso, isto é, uma voltagem constante entre o meio interno e externo da membrana celular quando a célula não está produzindo um potencial de ação ou excitada de alguma outra forma.

A base física do potencial de repouso foi estudada pelo físico-químico Nernst através de experimentos com potenciais gerados por membranas inorgânicas que são semipermeáveis, isto é, membranas que são permeáveis a alguns íons e não a outros.

A teoria de Nernst estabeleceu a relação entre a concentração iônica e o potencial de equilíbrio da membrana. Desta maneira, pode-se definir o potencial de equilíbrio como a voltagem que existiria entre os lados internos e externos da membrana caso ela fosse permeável exclusivamente a um íon.

As informações, a nível neuronal, são transmitidas por potenciais de ação, isto é, por variações rápidas do potencial da membrana. Tal fenômeno é também

conhecido como resposta tudo ou nada. Desta forma um potencial de ação ocorre ou não dependendo da grandeza do estímulo aplicado. Caso este estímulo ultrapasse um valor limiar (valor mínimo do potencial da membrana em que vai ocorrer um potencial de ação 50% das vezes) ocorrerá uma variação abrupta do potencial de repouso da membrana. Esta variação consiste de um deslocamento do potencial de repouso negativo para um valor positivo, retornando para um valor negativo.

Desta maneira, as etapas sucessivas da geração do potencial de ação são: repouso, despolarização e repolarização. O repouso consiste no valor do potencial de repouso anterior ao estímulo, sob estas condições a membrana é dita polarizada pois se encontra em um valor negativo. Na despolarização, a membrana, subitamente, se torna muito permeável aos íons de sódio ocasionando uma variação em direção a um valor positivo. Logo a seguir, em poucos décimos de milésimos de segundo, os canais de sódio começam a se fechar, enquanto os canais de potássio são abertos em números maiores do que na dinâmica normal de repouso. Com isto há um retorno ao nível negativo da membrana. Tal etapa é a repolarização. Todo o processo de despolarização e repolarização pode ser explicado pelo comportamento dos diversos tipos de canais de sódio e potássio dentre outros. Este trabalho não objetiva o estudo detalhado do funcionamento destes canais. Para um estudo aprofundado veja: JOHNSTON & WU (1995) HOPPENSTEADT (1992) e TUCKWELL (1988) .

Hodgkin e Huxley modelaram detalhadamente, em 1952, a geração e propagação de um potencial de ação de um axônio (HODGKIN & HUXLEY, 1952). Determinaram experimentalmente as funções de condutância para os íons

de sódio e potássio da membrana axonal, isto é, estabeleceram, a partir de experimentos, que as condutâncias g_{Na} e g_K são funções do potencial da membrana V e do tempo t . Estabeleceram também que estas condutâncias sofrem variações de forma a sustentar a propagação de um potencial de ação e estabelecer um período refratário absoluto no local da membrana em que ocorreu o potencial de ação.

Partindo dos experimentos que tentavam comprovar a “hipótese dos canais iônicos seletivos”, Hodgkin e Huxley comprovaram que a corrente que atravessa a membrana pode ser dividida em suas componentes capacitivas e iônicas, isto é, para uma pequena região da membrana a corrente total é considerada como sendo: $I = C \cdot dV/dt + I_i$, onde $C \cdot dV/dt$ é a corrente capacitiva e I_i é a corrente iônica.

Um outra forma utilizada para modelar o neurônio é a utilização da representação pontual, onde o neurônio é reduzido a um único ponto ou compartimento, isto é, tem-se um modelo simplificado que pode ser útil quando não necessitamos simular o comportamento da árvore dendrítica (KOCH,1999). A estrutura orgânica das membranas plasmáticas, que separam o citoplasma do ambiente extracelular, é formada principalmente por fosfolipídios e proteínas. As duas camadas de moléculas de fosfolipídios que isolam o meio interior e exterior (que apresentam potenciais elétricos diferentes) atuam como um capacitor.

Capacitores são dispositivos para armazenagem de carga elétrica que são carregados e descarregados por correntes elétricas. A carga Q , medida em Coulombs, sobre o capacitor é diretamente proporcional a tensão aplicada, simbolicamente:

$$Q = C \cdot V_m,$$

onde, na biofísica, C é a capacitância definida como capacitância específica da membrana em $\mu\text{F}/\text{cm}^2$, e V_m é potencial da membrana, isto é, $V_m(t) = V_{\text{intracelular}}(t) - V_{\text{extracelular}}(t)$. O valor da corrente que flui através do capacitor, a corrente dielétrica I_c , é simplesmente a variação da carga no tempo:

$$I_c = \frac{dQ}{dt},$$

Derivando os dois lados da equação $Q = C \cdot V_m$ e fazendo-se a substituição de dQ/dt , tem-se:

$$I_c = C \cdot \frac{dV_m(t)}{dt}.$$

Quando injetamos uma corrente neste neurônio pontual, isto é, inserimos uma fonte de corrente na célula, pode-se analisar o comportamento do mesmo através da analogia com o circuito RC simples (associação em série de um resistor e um capacitor). Usando-se a lei de Kirchoff e a lei de Ohm, tem-se que:

$$I_R = \frac{V_m - V_{rest}}{R},$$

onde I_R é a corrente que passa pelo resistor, R é a resistência e V_{rest} é a tensão associada ao resistor que representa o potencial de repouso. De acordo a lei da conservação da corrente:

$$C \frac{dV_m(t)}{dt} + \frac{V_m(t) - V_{rest}}{R} = I_{inj}(t),$$

e considerando $\tau = RC$, chamado constante de tempo do circuito que descreve quão rápido o potencial da membrana se altera quando uma corrente é aplicada, tem-se:

$$\tau \frac{dV_m(t)}{dt} = -V_m(t) + V_{rest} + RI_{inj}(t).$$

5.2 O Nível 1 do Modelo

O Nível 1 do modelo representa, através de um conjunto de micro-características, um fragmento da realidade descrita por uma rede semântica. A rede semântica utilizada como base para a extração das micro-características foi apresentada por SPITZER (1997) como representante dos resultados estatísticos sobre associação de palavras publicado por PALERMO *et al.* (1964) e ainda considerado como fonte clássica para estudos de associações de palavras em língua inglesa. Tal estudo foi realizado em universo de 871 estudantes sendo 377 do sexo masculino e 494 do sexo feminino. As 4 associações mais comuns destacadas por SPITZER (1997) são:

- dedo da mão é associado à mão por 457 estudantes: 52,5%
- mão é associada ao pé por 228 estudantes: 26,2%
- pé é associado ao sapato por 255 estudantes: 29,3%
- sapato é associado ao pé por 370 estudantes: 42,5%.

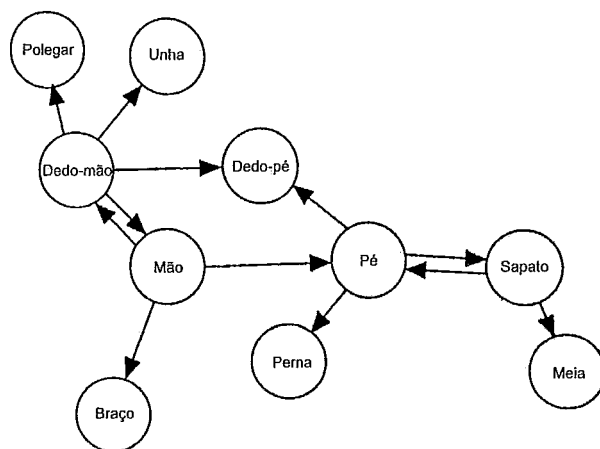


Figura 5.1: Rede Semântica adaptada de SPITZER (1997).

Na figura 5.1 temos a representação gráfica da rede semântica. A modelagem das micro-características teve como objetivo transformar as informações presentes na rede semântica em uma forma de representação tratável por uma rede neuronal. A forma escolhida não foi a forma clássica exposta em RITTER et. *al.* (1989), mas uma forma híbrida que tenta representar não só os objetos mas também a estrutura e relações presentes no grafo representativo da rede semântica.

O esquema de representação é constituído de um conjunto de objetos sendo que cada objeto é representado por um conjunto de 21 bits. Os 10 primeiros bits são utilizados para nomeação dos objetos enquanto os 11 bits restantes servem para marcar a presença ou não das características ou propriedades. Assim, um bit com valor 1 indica que o objeto possui ou atende uma determinada característica ou propriedade. Conforme destacado por RITTER (1995), o primeiro e importante passo para uma tarefa de processamento de informações ou reconhecimento de padrões é identificar ou construir um conjunto relativamente pequeno de características em que as informações essenciais estejam concentradas.

As micro-características escolhidas, então, foram as seguintes:

- **Objeto de tamanho pequeno**, em comparação com os outros objetos do domínio; objetos que possuem esta característica: polegar, unha, dedo-mão, dedo-pé;
- **Objeto de tamanho médio**, em comparação com os outros objetos do domínio; objetos que possuem esta característica: mão, pé, sapato, meia;

- **Objeto de tamanho grande**, em comparação com os outros objetos do domínio; objetos que possuem esta característica: braço, perna;
- **Objeto com comportamento reflexivo**, isto é, o objeto apresenta uma ligação bidirecional no grafo representativo da rede semântica; objetos que possuem esta característica: dedo-mão, mão, pé, sapato;
- **Objeto orgânico**, objeto faz parte do corpo do ser humano; objetos que possuem esta característica: polegar, unha, dedo-mão, dedo-pé, mão, braço, pé, perna,
- **Objeto mestre**, se o número de ligações eferentes é maior 3; objetos que possuem esta característica: dedo-mão, mão, pé;
- **Objeto escravo**, se o número de ligações aferentes é maior ou igual ao número de ligações eferentes; objetos que possuem esta característica: polegar, unha, dedo-pé, braço, perna, meia;
- **Objeto sozinho**, se ele possui apenas uma ligação aferente; objetos que possuem esta característica: polegar, unha, braço, perna, meia;
- **Objeto acompanhado**, se ele possui ligações eferentes e aferentes; objetos que possuem esta característica: dedo-mão, dedo-pé, mão, pé, sapato;
- **Localização superior**, objeto localizado na parte superior do corpo do ser humano; objetos que possuem esta característica: polegar, unha, dedo-mão, mão, braço;
- **Localização inferior**, objeto localizado na parte inferior do corpo do ser humano; objetos que possuem esta característica: dedo-pé, pé, perna, sapato, meia.

É claro que as características escolhidas para esta rede semântica poderiam ser diferentes mas o importante, independente do número e tipo de micro-características, é que o conjunto consiga capturar a estrutura e as relações da rede semântica. Para um estudo detalhado sobre representação do conhecimento em redes neuronais veja HINTON (1981), HINTON *et al.* (1986) e HINTON (1990).

Objeto	Bit ativado
Polegar	Bit 1
Unha	Bit 2
Dedo-mão	Bit 3
Dedo-pé	Bit 4
Mão	Bit 5
Pé	Bit 6
Braço	Bit 7
Perna	Bit 8
Sapato	Bit 9
Meia	Bit 10

Tabela 5.1: Representação dos objetos através do ajuste do bit de nomeação (bits de 1 a 10).

Característica	Bits
Objeto pequeno	Bit 11
Objeto médio	Bit 12
Objeto grande	Bit 13
Objeto com comportamento reflexivo	Bit 14
Objeto orgânico	Bit 15
Objeto mestre	Bit 16
Objeto escravo	Bit 17
Objeto sozinho	Bit 18
Objeto acompanhado	Bit 19
Localização superior	Bit 20
Localização inferior	Bit 21

Tabela 5.2: Representação das características (bits de 11 a 21).

	Obj. 1	Obj. 2	Obj. 3	Obj. 4	Obj. 5	Obj. 6	Obj. 7	Obj. 8	Obj. 9	Obj. 10
bit 1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
bit 2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
bit 3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
bit 4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
bit 5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
bit 6	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
bit 7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
bit 8	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
bit 9	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
bit 10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
bit 11	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
bit 12	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
bit 13	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
bit 14	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0
bit 15	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
bit 16	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
bit 17	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1
bit 18	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
bit 19	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0
bit 20	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0
bit 21	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1

Tabela 5.3: Representação dos 10 objetos através de 21 bits.

5.2 O Nível 2 do Modelo

A idéia do nível dois é representar em uma rede auto-organizável os objetos descritos no nível 1. Isto é, mapear o espaço de entrada (os objetos) em uma espaço de saída (a rede) de forma que os nós da rede reproduzam a estrutura organizacional da rede semântica da figura 5.1. Para isso foi utilizado a rede de Kohonen ou de forma mais específica o algoritmo Mapa Auto-Organizável (*Self-Organizing (Feature) Map -SOM-*) (KOHONEN, 1982, KOHONEN, 1997). A razão para a escolha deste algoritmo é o fato que a arquitetura onde o algoritmo SOM é aplicado é caracterizada pelas ligações na camada de saída do tipo inibição lateral. Segundo SPITZER (1997), RAUSCHECKER (1995) e THOMSON & DEUCHARS (1994) esta é uma característica (inibição lateral) essencial do córtex humano e permite a rede gerar espontaneamente representações em forma de mapas sem a necessidade de qualquer realimentação ou supervisão. A figura 5.2 mostra a arquitetura geral da rede.

Para completar o modelo, cada uma das unidades de saída foi modelada como um neurônio formado por um único compartimento, onde dendritos, soma e axônio estão concentradas e representados pelo potencial elétrico V . A excitabilidade da membrana foi modelada por um capacitor elétrico com capacitância C . O ruído foi modelado por uma corrente I_{inw} . Uma variável m foi introduzida junto a corrente I_{inw} com a função moduladora:

$$C \frac{dV}{dt} = -\frac{V}{R} + \sum w_{ij} V_j + m I_{inw},$$

o somatório representa a intensidade do estímulo aplicado à rede, e a variável m terá o seguinte comportamento: se $\sum w_{ij}V_j$ for a maior ativação da rede $m = d$, caso contrário $m = 1/d$, onde a variável d pode representar a descarga de um neurotransmissor.

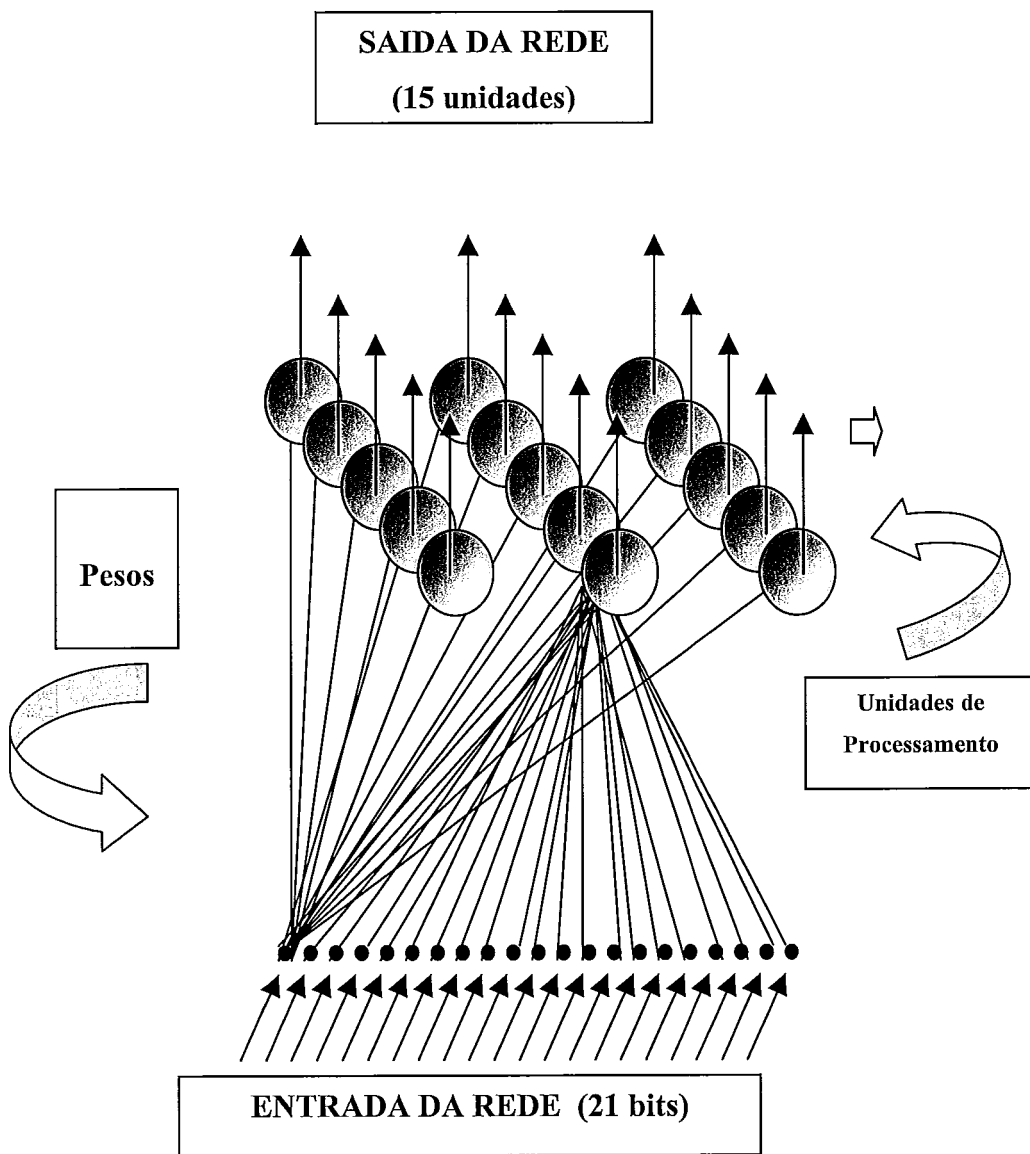


Figura 5.2: Arquitetura geral da rede.

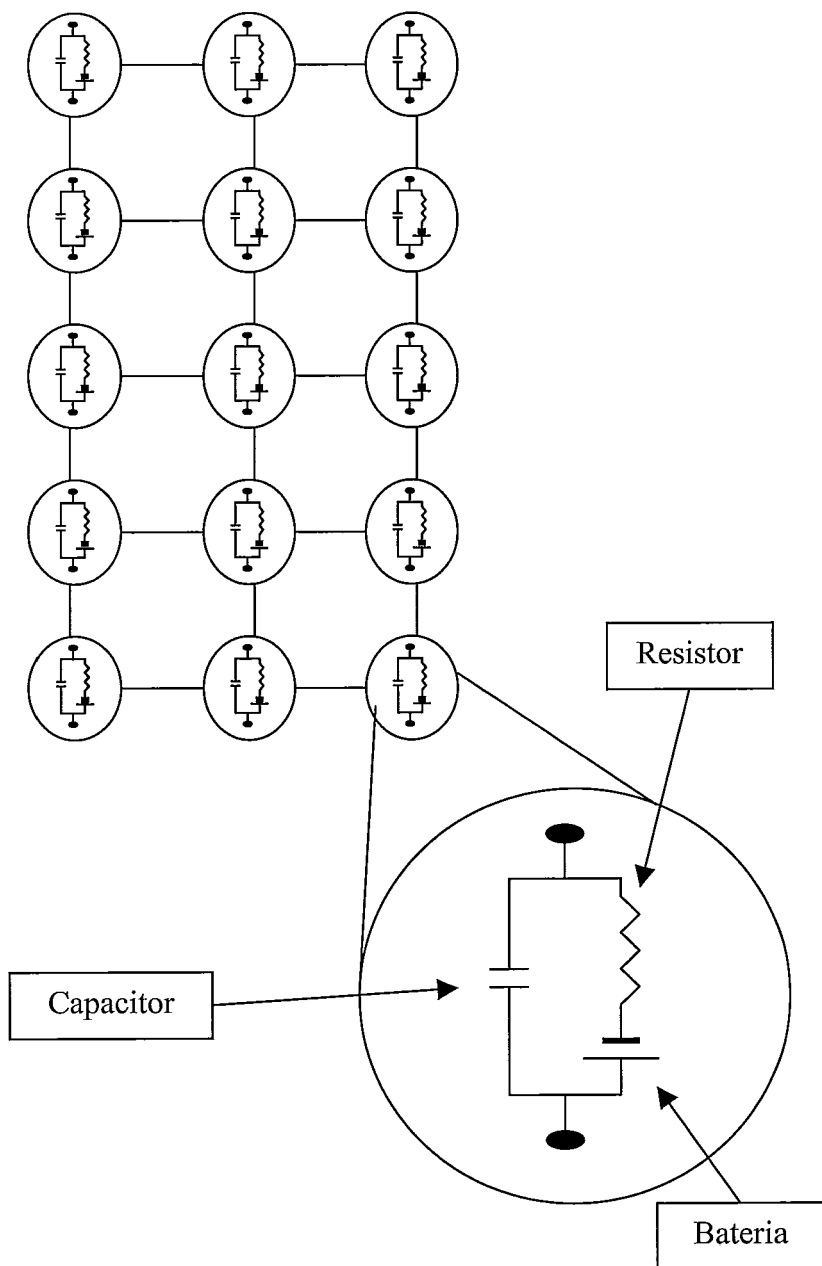


Figura 5.3: Esquema das unidades de saída como capacitores com ruídos.

Capítulo 6

Resultados e Discussão

As simulações foram realizadas em microcomputador tipo PC com processador AMD-K6 400MHz e 64MB de memória RAM. Duas bibliotecas de funções foram utilizadas: inicialmente o *SOM_PAK: The Self-Organizing Map Program Package* (KOHONEN *et al.*, 1996) e depois o conjunto de funções chamado *SOM Toolbox for Matlab 5* (VESANTO *et al.*, 2000). Após a construção e treinamento do SOM, isto é, a geração dos pesos da rede, foi desenvolvido um conjunto de funções/programas na linguagem de programação do Matlab 5.3 para a análise do comportamento da rede quando estimulada.

6.1 Simulação 1: Construção do Mapa Auto-Organizável

Representativo da Rede Semântica

A primeira simulação teve como objetivo verificar se as micro-características utilizadas para a descrição do domínio eram adequadas. O critério de verificação utilizado foi observar a capacidade da rede de representar as relações topográficas presentes na rede semântica proposta por SPITZER (1997), e se estas relações topográficas são compatíveis com as 4 associações mais comuns, isto é: dedo da mão associado com mão, mão associado com pé, pé

associado com sapato, e sapato associado com pé. Para a simulação do mapa semântico do córtex frontal utilizou-se os mapas auto-organizáveis de Kohonen com os seguintes parâmetros: uma rede com 15 unidades formando uma matriz 3 X 5. O número de unidades foi estabelecido pela regra heurística $k \cong 5.n^{1/2}$, onde k é o número de unidades e n o número de amostras utilizadas para o treinamento da rede (VESANTO *et al.*, 2000). A visualização estabelecida para esta simulação foi a grade hexagonal. Os parâmetros de inicialização e treinamento foram gerados pelo próprio programa.

O resultado foi uma rede organizada topograficamente (figura 6.1). As quatro associações mais comuns destacadas por SPITZER (1997) foram reproduzidas, isto é, a frequência das associações foram mapeadas por uma relação de adjacência entre os objetos. Os objetos foram mapeados seguindo estas “tendências” topográficas: objetos pequenos tendem para parte inferior do mapa, enquanto os objetos médios e grandes tendem para a parte superior e superior-esquerdo, respectivamente. Os objetos orgânicos tendem para o lado direito do mapa e os objetos mestres ocupam a parte inferior do mapa. Na figura 6.2 pode-se ver as contribuições de cada característica na organização topográfica da rede. É observado que o polegar e a unha foram mapeados em uma mesma unidade. Tal fato é compatível com as micro-características utilizadas e mostra que os *bits* de nomeação dos objetos não interfere na organização do mapa, tendo o comportamento desejável neste tipo de representação conforme destacado em KOHONEN (1982) e KOHONEN (1997).

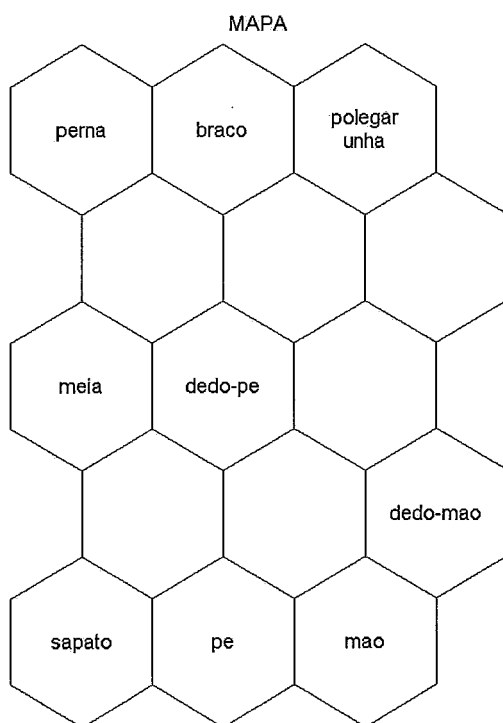


Figura 6.1: Organização dos conceitos após o treinamento da rede.

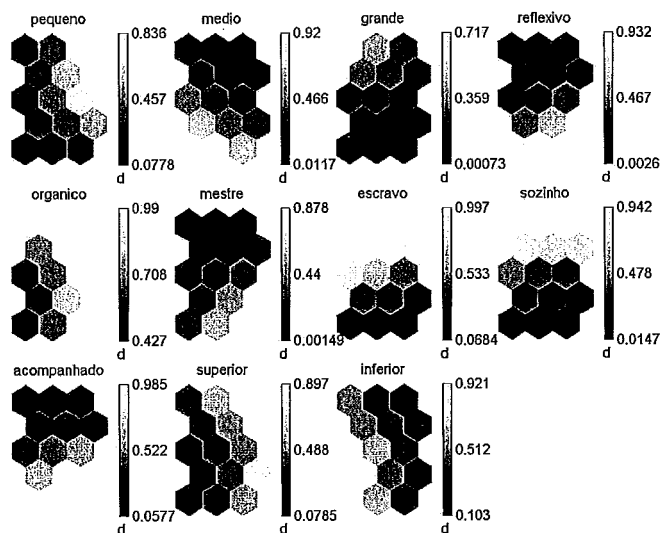


Figura 6.2: Contribuição de cada micro-característica para a distribuição topográfica dos conceitos.

Na figura 6.3 é mostrado a distribuição dos conceitos pela rede no formato retangular. Tal representação foi utilizada para todas as visualizações do estado final da rede, quando estimulada. Com a rede treinada foi gerado o conjunto de pesos onde cada unidade de entrada está ligada a todas as unidades de saída, totalizando assim 315 pesos armazenados em uma matriz 21×15 . A rede foi testada para cada estímulo de entrada. Todas as saídas, para cada estímulo, foram normalizadas a fim de permitir uma unificação da escala. As figuras 6.4 até 6.14 mostram o resposta da rede para cada um dois estímulos.

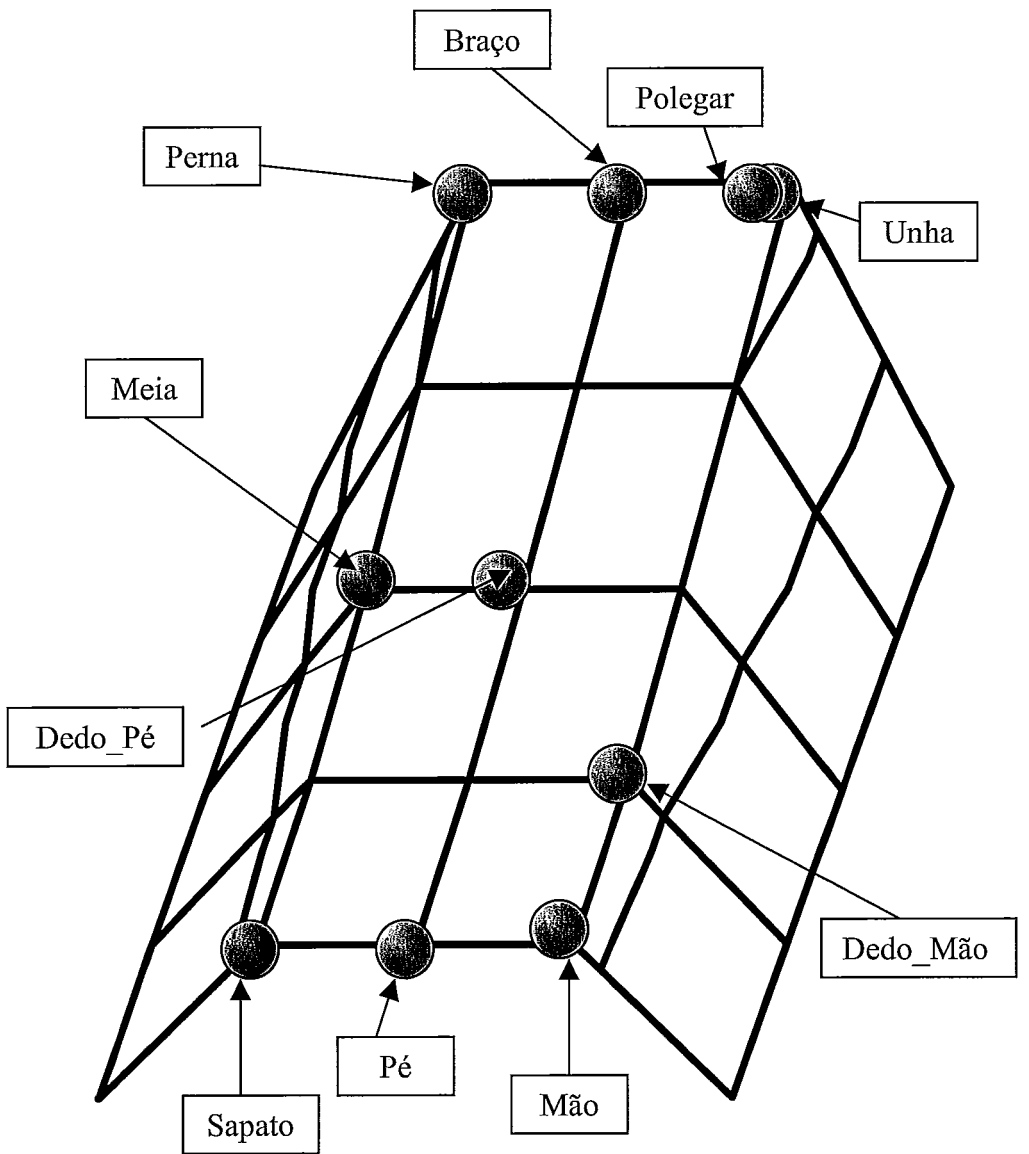


Figura 6.3: Distribuição dos conceitos na rede 3x5.

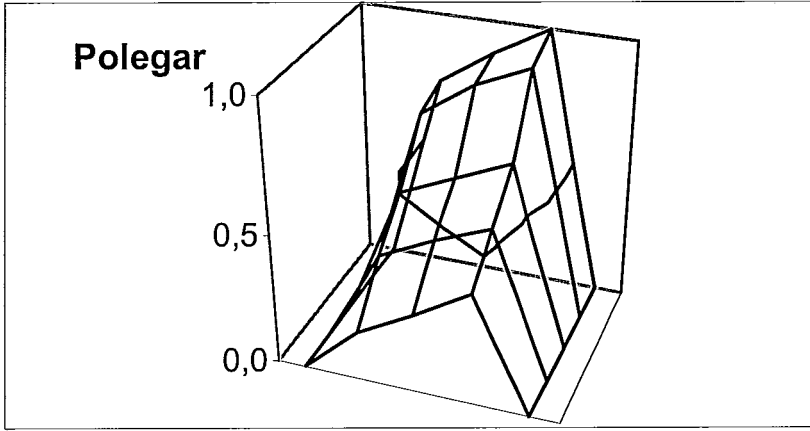


Figura 6.4: Resposta da rede para o estímulo polegar

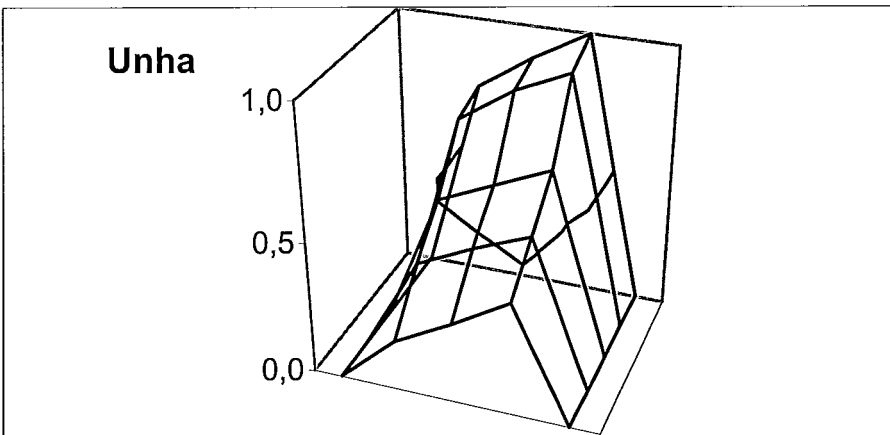


Figura 6.5: Resposta da rede para o estímulo unha

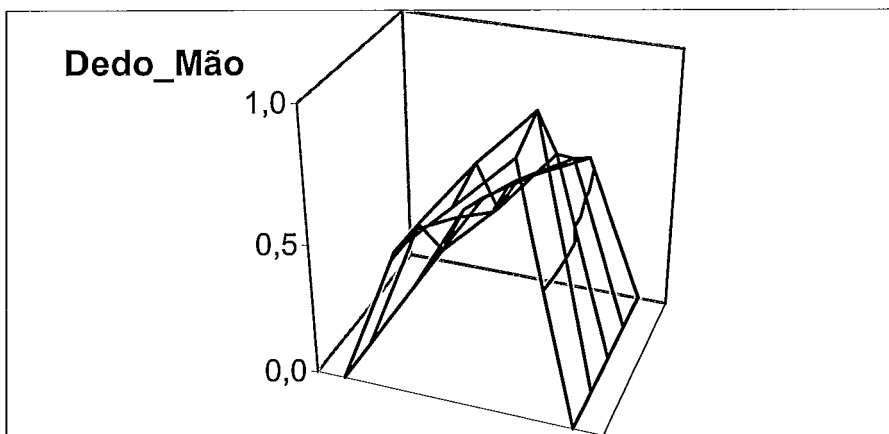


Figura 6.6: Resposta da rede para o estímulo dedo da mão.

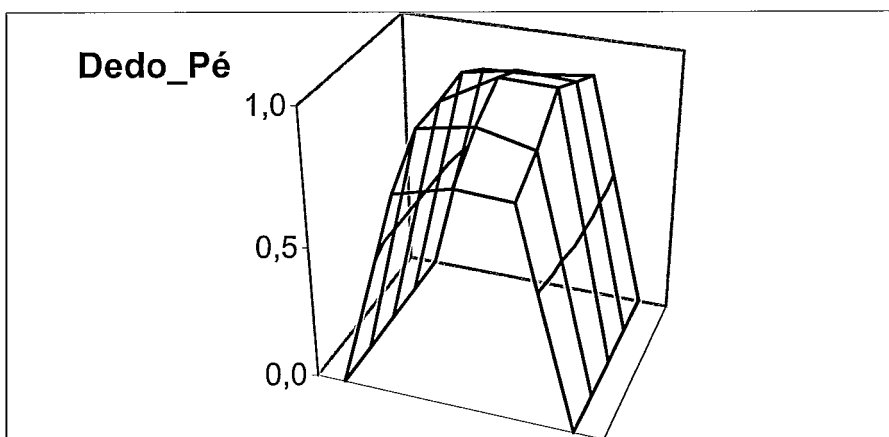


Figura 6.7: Resposta da rede para o estímulo dedo do pé

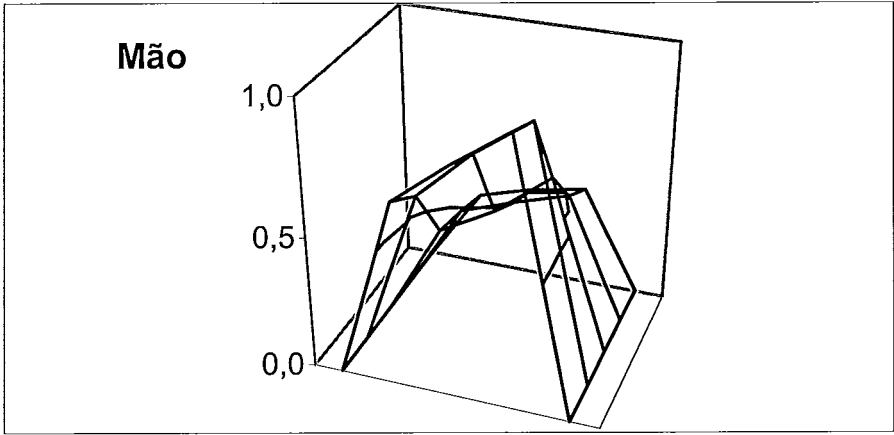


Figura 6.8: Resposta da rede para o estímulo mão.

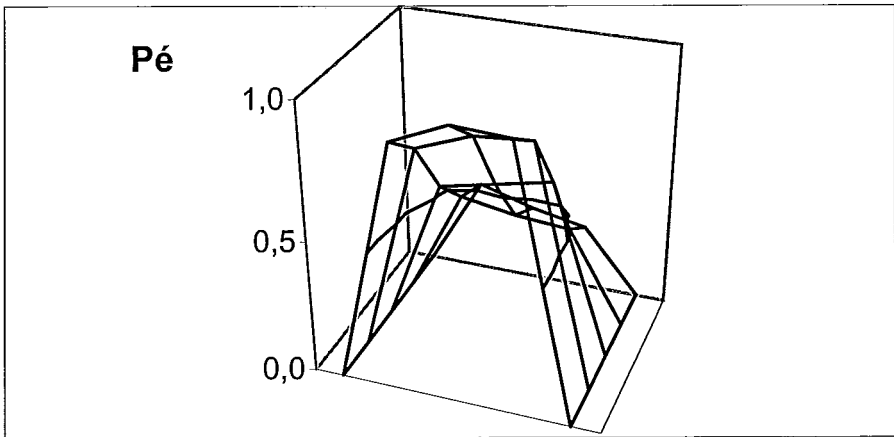


Figura 6.9: Resposta da rede para o estímulo pé.

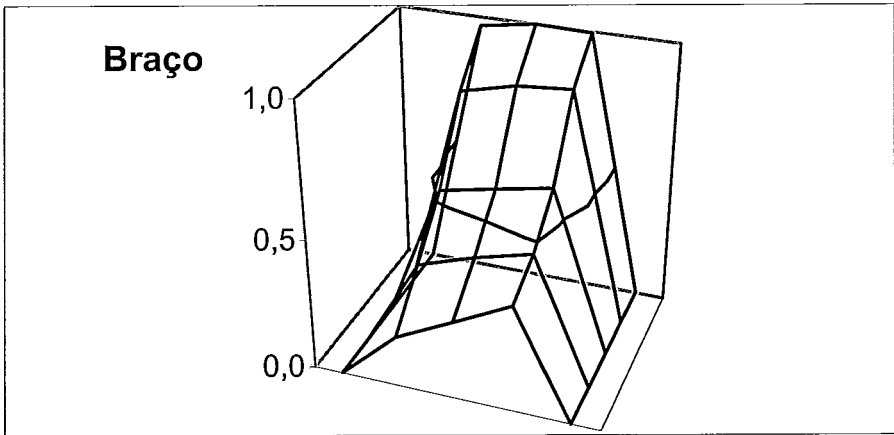


Figura 6.10: Resposta da rede para o estímulo braço.

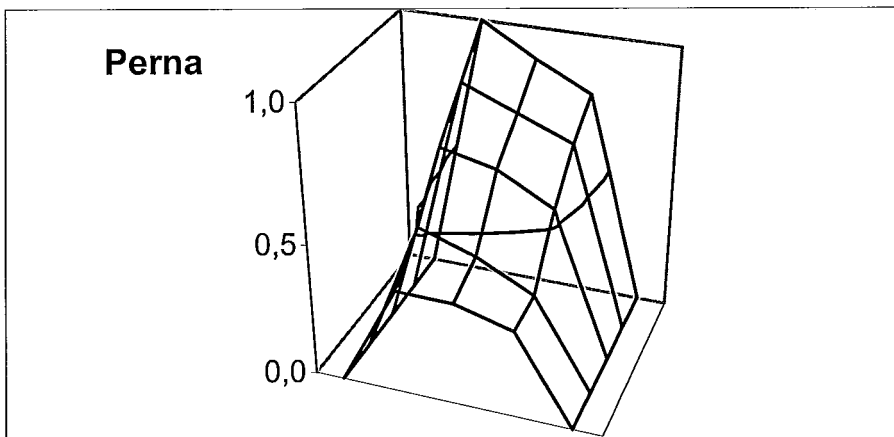


Figura 6.11: Resposta da rede para o estímulo perna.

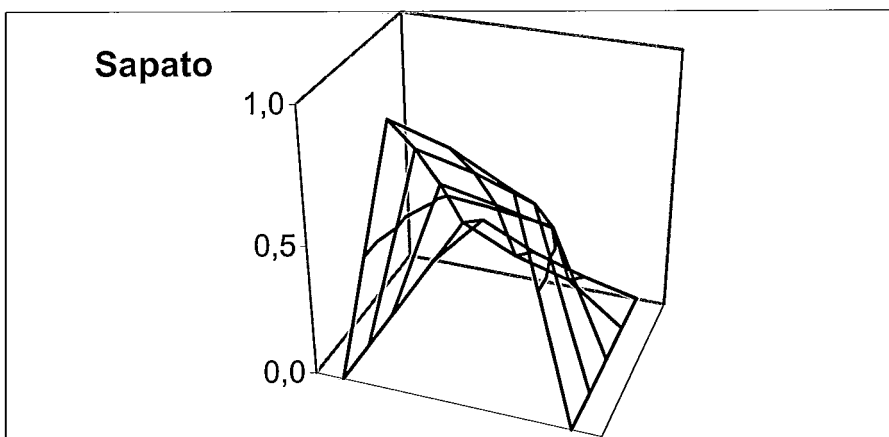


Figura 6.12: Resposta da rede para o estímulo sapato

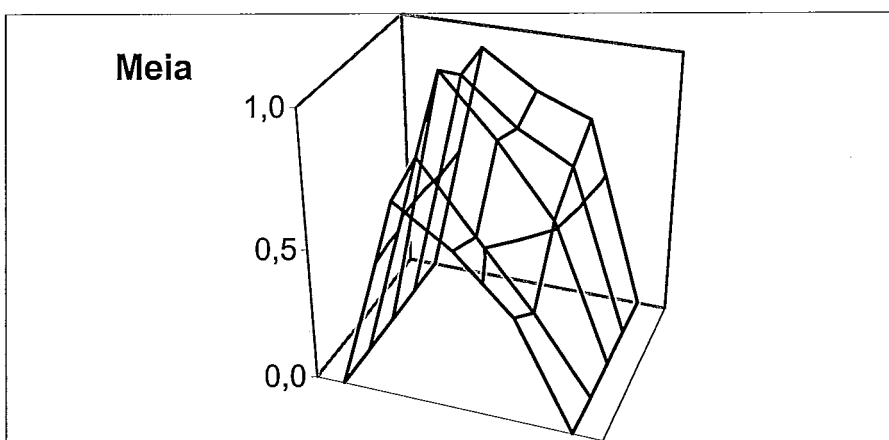


Figura 6.13: Resposta da rede para o estímulo meia.

6.2 Simulação 2: Verificação se o Modelo Reproduz o do Efeito de *Priming* Semântico

Esta simulação foi realizada com os pesos obtidos na simulação anterior. Cada unidade foi modelada como um capacitor com ruído. Os parâmetros utilizados foram: constante de decaimento $\tau = 1$; ruído = 0,0 para sujeitos normais e 0,02 para sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento; limiar de ativação para as unidades = 0.995; tempo de duração do *prime* = 200 ms, SOA=400 ms. As 4 associações mais comuns representando as palavras relacionadas semanticamente foram simuladas, isto é: dedo da mão associado com mão, mão associado com pé, pé associado com sapato, e sapato associado com pé. As quatro duplas de palavras não relacionadas foram: dedo da mão com meia, mão com perna, pé com polegar, sapato com braço (veja as tabelas 6.1, 6.2, 6.3 e 6.4). O critério para a seleção das palavras não relacionadas foi o seguinte: elas não poderiam estar associadas nem direta nem indiretamente a um dos estímulos (*prime* ou *target*). A média do efeito de *priming* para sujeitos normais foi de 40,5 ms e para sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento foi de 92 ms (veja figura 6.14). Estes valores estão dentro da média que, segundo SPITZER (1997), caracterizam o efeito de *priming*. O que permitiu o aparecimento do efeito de *priming* foi o aumento da corrente I_{inw} que representa no modelo o ruído na rede.

Em outras palavras, houve uma diminuição da relação sinal ruído, confirmando a idéia, exposta em SPITZER (1997) e SPITZER (1999), que uma diminuição da relação sinal-ruído, possivelmente modulada pela dopamina, seria

uma possível explicação para o efeito de *priming* e a resposta para o paradoxo de que sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento, distúrbio este caracterizado por uma ruptura das associações normais apresentam um tempo de reação que privilegia as associações normais ao passo que o esperado seria exatamente o oposto.

O resultado desta simulação também é compatível com o modelo de propagação da ativação no seguinte sentido: quando o *prime* é apresentado à rede, a unidade associada é ativada e devido a propagação da rede, as unidades associadas (palavras associadas ao *prime*) também são ativadas em escala menor. No modelo, devido ao ruído (no caso dos sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento), estas unidades associadas ao *prime* demoram mais tempo, quando comparadas com os sujeitos normais, no processo de estabilização após o *prime*.

Assim, quando a rede recebe o estímulo (*target*) aquelas unidades associadas ao *prime* ainda se encontram parcialmente ativadas ocasionando um tempo de resposta mais rápido. Como citado anteriormente, este processo pode ser caracterizado pela modulação da relação sinal-ruído pela dopamina. Desta forma, a próxima simulação tentou reproduzir este o efeito.

Simulação do tempo de reação Sujeitos Normais		Simulação do tempo de reação Sujeitos Esquizofrênicos com Distúrbio de Pensamento	
Palavras não relacionadas		Palavras não relacionadas	
<i>Prime</i>	dedo da mão	<i>Prime</i>	dedo da mão
<i>Target</i>	meia	<i>Target</i>	meia
Tempo de reação	692	Tempo de reação	583
Palavras relacionadas		Palavras relacionadas	
<i>Prime</i>	dedo da mão	<i>Prime</i>	dedo da mão
<i>Target</i>	mão	<i>Target</i>	mão
Tempo de reação	651	Tempo de reação	491
Efeito de <i>Priming</i>	41	Efeito de <i>Priming</i>	92

Tabela 6.1: Resultados da simulação do efeito *priming* com tempo de duração do *prime* de 200 ms e SOA de 400 ms. Associação testada: dedo da mão com mão.

Simulação do tempo de reação Sujeitos Normais		Simulação do tempo de reação Sujeitos Esquizofrênicos com Distúrbio de Pensamento	
Palavras não relacionadas		Palavras não relacionadas	
<i>Prime</i>	mão	<i>Prime</i>	mão
<i>Target</i>	perna	<i>Target</i>	perna
Tempo de reação	692	Tempo de reação	588
Palavras relacionadas		Palavras relacionadas	
<i>Prime</i>	mão	<i>Prime</i>	mão
<i>Target</i>	pé	<i>Target</i>	pé
Tempo de reação	652	Tempo de reação	492
Efeito de <i>Priming</i>	40	Efeito de <i>Priming</i>	96

Tabela 6.2: Resultados da simulação do efeito *priming* com tempo de duração do *prime* de 200 ms e SOA de 400 ms. Associação testada: mão com pé.

Simulação do tempo de reação Sujeitos Normais		Simulação do tempo de reação Sujeitos Esquizofrênicos com Distúrbio de Pensamento	
Palavras não relacionadas		Palavras não relacionadas	
<i>Prime</i>	pé	<i>Prime</i>	pé
<i>Target</i>	polegar	<i>Target</i>	polegar
Tempo de reação	693	Tempo de reação	583
Palavras relacionadas		Palavras relacionadas	
<i>Prime</i>	pé	<i>Prime</i>	pé
<i>Target</i>	sapato	<i>Target</i>	sapato
Tempo de reação	651	Tempo de reação	591
Efeito de <i>Priming</i>	42	Efeito de <i>Priming</i>	92

Tabela 6.3: Resultados da simulação do efeito *priming* com tempo de duração do *prime* de 200 ms e SOA de 400 ms. Associação testada: pé com sapato.

Simulação do tempo de reação Sujeitos Normais		Simulação do tempo de reação Sujeitos Esquizofrênicos com Distúrbio de Pensamento	
Palavras não relacionadas		Palavras não relacionadas	
<i>Prime</i>	sapato	<i>Prime</i>	sapato
<i>Target</i>	braço	<i>Target</i>	braço
Tempo de reação	694	Tempo de reação	585
Palavras relacionadas		Palavras relacionadas	
<i>Prime</i>	sapato	<i>Prime</i>	sapato
<i>Target</i>	pé	<i>Target</i>	pé
Tempo de reação	651	Tempo de reação	491
Efeito de <i>Priming</i>	43	Efeito de <i>Priming</i>	94

Tabela 6.4: Resultados da simulação do efeito *priming* com tempo de duração do *prime* de 200 ms e SOA de 400 ms. Associação testada: sapato com pé.

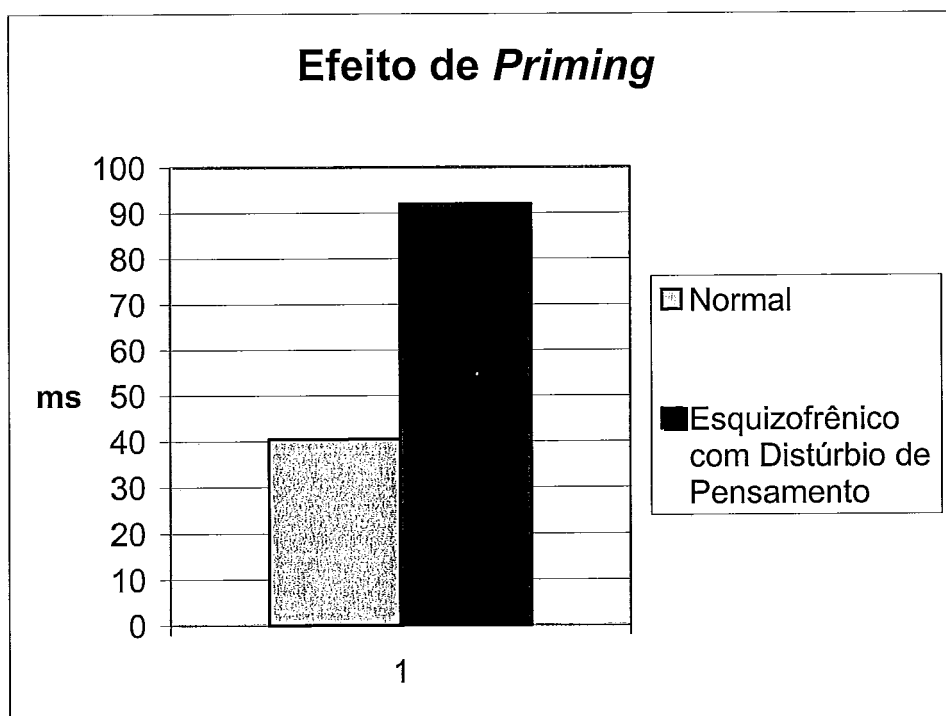


Figura 6.14: Gráfico do efeito de *priming* semântico, reproduzido pelo modelo, para sujeitos normais e sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento.

6.3 Simulação 3: Verificação se o Modelo Reproduz a Desfocalização ou Espreadimento de Sinal Provocado pela Modulação da Dopamina

Nesta simulação foram utilizados todos os parâmetros da simulação 1 com alteração da variável que representa a dopamina. A idéia é simular o efeito da dopamina com moduladora da relação sinal ruído. O parâmetro d para o caso normal foi igual a 20 e para a simulação da hipoatividade foi reduzido a 10% do valor normal. Foi observado o espreadimento do sinal. Para o estímulo perna, por exemplo, a rede apresentou um comportamento “bem focalizado”, isto é, considerando um limiar de 0,5 somente este conceito é ativado (veja figura 6.15). Com o mesmo estímulo e limiar de ativação, porém com o fator dopamina reduzido a 10%, tem-se a ativação dos conceitos braço, polegar/unha, meia e dedo do pé, além da perna (figura 6.16).

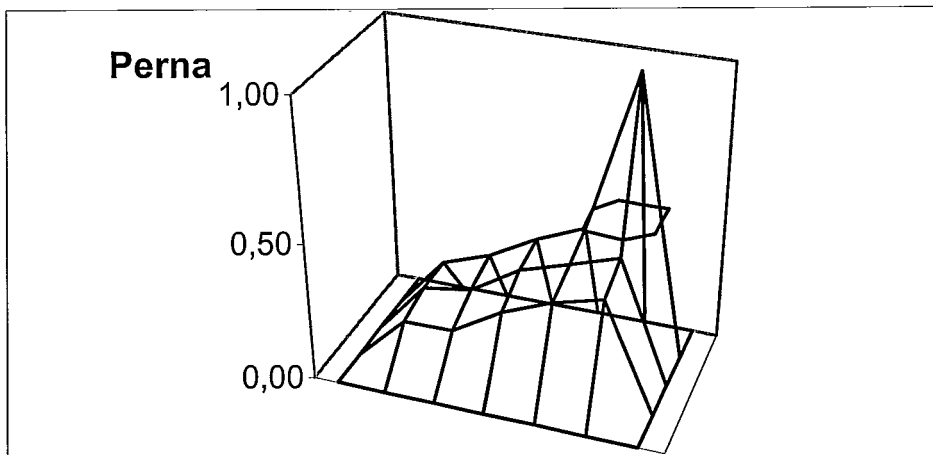


Figura 6.15: Ativação da rede pelo estímulo perna.

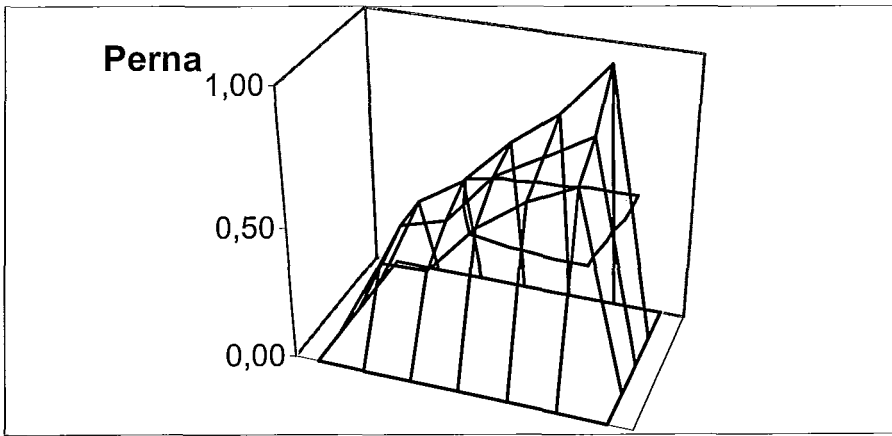


Figura 6.16: Ativação da rede pelo estímulo perna, com a redução de 90% no valor da variável que representa a ação da dopamina.

O comportamento do modelo reflete o possível papel de modulação da dopamina. Mas existe um problema. A influência da dopamina na etiopatogenia da esquizofrenia é dada pelo comportamento oposto, isto é, a hipótese dopaminérgica diz que a esquizofrenia é resultado de uma demasiada atividade dopaminérgica (KAPLAN *et al.*, 1997; LOUZÃ NETO, 1995; BRANDÃO & GRAEFF, 1997) e não pela hipofunção da mesma. Segundo SPITZER (1999), a discussão do papel da dopamina na esquizofrenia é extremamente complexa e dá origem a várias controvérsias, contudo três pontos são importantes:

1. É geralmente aceito que a dinâmica da atuação da dopamina envolve diferentes escalas de tempos, isto é, vai de alguns milisegundos até dias ou semanas, passando por centenas de milisegundos;
2. O efeito agudo dos neurolépticos é bloquear o sistema dopaminérgico, mas durante a administração crônica, algumas outros fenômenos também

acontecem (por exemplo os efeitos terapêuticos conhecidos), e talvez até o aumento da atividade dopaminérgica.

3. A esquizofrenia pode não ser causada só por um distúrbio do sistema dopaminérgico, mas também pode ser resultado de algum déficit microanatômico primário, isto é, por um pequeno defeito na ligação de certos neurônios, ou perda de neurônios no córtex frontal ou temporal, ou uma migração de neurônios para uma localização errada ou camada cortical errada.

Desta forma, a dopamina poderia ter um papel secundário dentro de um processo compensatório. Este processo seria a neuromodulação. Todas estas possibilidades são objetos de intensas pesquisas, segundo SPITZER (1999).

A questão, então, é a seguinte: existe algum achado que mostra uma hipoatividade dopaminérgica em sujeitos esquizofrênicos, que justifique a hipótese da neuromodulação da relação sinal-ruído utilizada no modelo? A resposta é sim. KAHN *et al.* (1995) e KISCHKA *et al.* (1996) apontam vários estudos que sugerem uma ligação direta do decréscimo da atividade dopaminérgica com déficit cognitivo nos esquizofrênicos e com o comprometimento do córtex pré-frontal. Tais achados podem estar associados a um decréscimo da atividade dopaminérgica do sistema mesocortical que influencia o córtex, que por sua vez é responsável pelas funções cognitivas (DAVIS *et al.*, 1991; GRACE, 1991). O modelo utilizou a idéia sugerida por COHEN & SERVAN-SCHREIBER (1992, 1993) que a dopamina atua como neuromodulador amplificando os sinais fortes e atenuando os sinais fracos simulando, assim, uma possível atuação da dopamina como responsável pela

concentração da ativação em uma unidade (focalização) ou espreadimento das ativações (desfocalização).

6.4 Simulação 4: Verificação se o Modelo Reproduz o Comportamento de Propagação da Ativação

Nesta simulação foi apresentado um estímulo e acompanhado em quatro períodos de tempo diferente. Foi observado que o modelo implementa a idéia da propagação da ativação (COLLINS *et al.*, 1975), isto é, com o passar do tempo as outras unidades próximas vão se ativando (figura 6.17). Os parâmetros utilizados foram os mesmos da simulação 1.

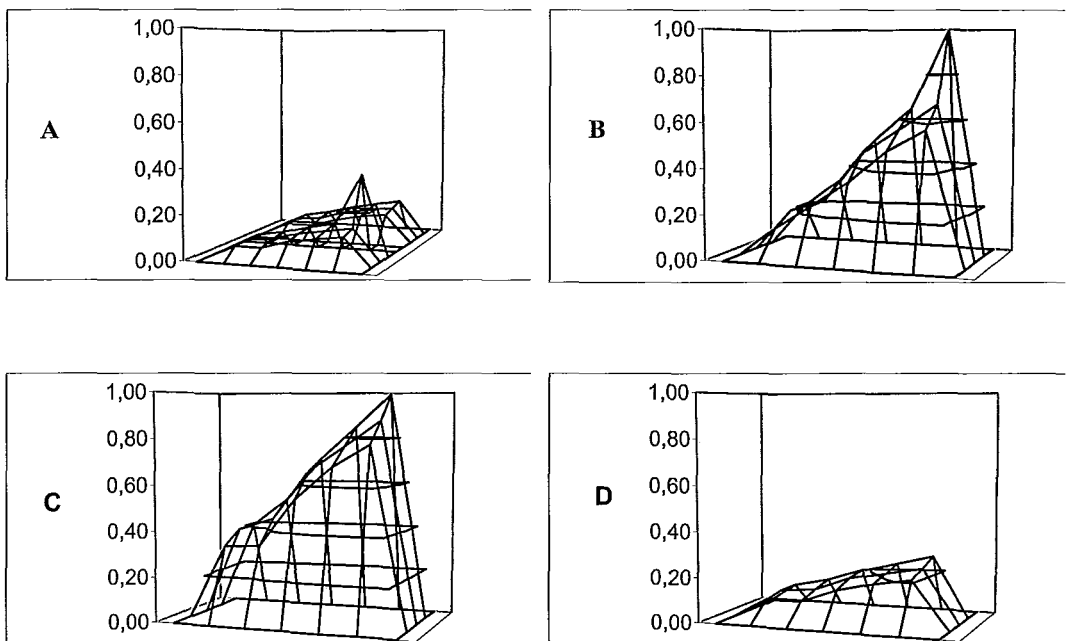


Figura 6.17: Comportamento da ativação da rede em quatro momentos diferente: (a) $t=20$, (b) $t=112$, (c) $t=470$ e (d) $t=630$.

6.5 Simulação 5: Verificação se o Modelo Reproduz o Conceito de Idéia Fixa como um Forte Ruído em uma Unidade

Nesta simulação utilizou-se os mesmos parâmetros da simulação 1, porém aumentou-se o ruído na ordem de 30% . O resultado foi a ativação de um conceito não relacionado. Em outras palavras, o conceito “intruso” era sempre ativado independente do estímulo. Tal resultado tenta simular o conceito de idéia fixa presente nos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento. A simulação consistiu na escolha de uma determinada unidade como representante de uma idéia fixa, isto é, o parâmetro correspondente ao seu ruído foi aumentado, e ativada com um outro estímulo. Veja na figura 6.16 o resultado da rede para meia como idéia fixa e perna como estímulo.

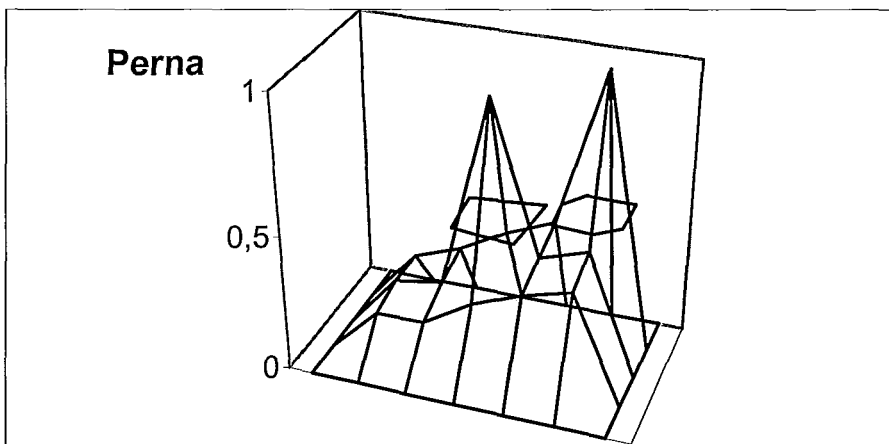


Figura 6.18: Resultado da simulação da resposta da rede para o estímulo perna tendo sido aumentado o ruído da unidade correspondente ao estímulo meia na ordem de 30%.

6.6 Considerações Finais

O modelo mostrou-se adequado na forma de representar as características semânticas (simulação 1) confirmando que os mapas de características auto-organizáveis se organizam topograficamente seguindo o princípio das similaridades e da frequência das entradas, além de suportar a idéia que uma rede semântica (forma de representação clássica da inteligência artificial simbolista) pode ser vista como uma rede de micro-características (forma de representação do conhecimento conexionista). A forma de acesso ao mapa topográfico pode ser descrito pelo modelo de propagação de ativação, isto é, a ativação de um nó representativo de um conceito ativa os nós adjacentes, e com o passar do tempo os conceitos associados são também ativados ou estão preparados para uma ativação em momentos subsequentes (simulação 4) sendo esta idéia compatível com os experimentos de decisão léxica.

O modelo reproduz o efeito de *priming* (simulação 2) reforçando a idéia que os sujeitos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento podem sofrer de uma disfunção no acesso léxico. O problema não estaria no mecanismo de armazenagem dos conceitos e sim no acesso. Este problema de acesso pode ser caracterizado por uma desfocalização (simulação 3). O comportamento do modelo reproduz as observações clínicas de experimentos com associações anormais de palavras, e suporta a explicação para o aumento de desempenho na realização de tarefas de processamento de associações normais pelos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento.

O modelo implementa a idéia que o espriamento da propagação da ativação corresponde ao grau de precisão da recuperação de um conceito, isto é, pouco espriamento corresponde a uma focalização no conceito estimulado, enquanto uma desfocalização (perda da precisão do acesso léxico) corresponde um maior espriamente. O modelo simula o grau de espriamento através da variação do parâmetro correspondente a possível ação de neuromodulação da dopamina. Tal efeito neuromodulador da dopamina no córtex pré-frontal e temporal, através do sistema dopaminérgico mesocortical, pode explicar o distúrbio de pensamento nos esquizofrênicos como uma baixa relação sinal ruído.

Alguns distúrbios de pensamento podem ser explicados pela analogia com o comportamento do modelo. Por exemplo, as associações indiretas ou pensamentos tangentes observados nos esquizofrênicos com distúrbio de pensamento podem ser explicadas pela desfocalização. As idéias fixas ou intrusões podem ser explicadas, no modelo, pelo aumento do ruído em certos neurônios (simulação 5).

Finalmente, conclui-se que a simulação com redes neuronais com unidades mais detalhadas pode ajudar o entendimento das enfermidades mentais, bem como relacionar achados e sugerir uma integração de teorias e procedimentos experimentais da neurociência, da ciência cognitiva e da prática terapêutica.

Capítulo 7

Conclusão

O visto neste trabalho é que apesar de décadas de estudos (e dos avanços tecnológicos) no estudo do cérebro, e especialmente na pesquisa sobre esquizofrenia, ainda não se tem evidências diretas que possam ser aceitas, sem restrições, pela comunidade científica. O que existe são diversas hipóteses que tentam explicar somente alguns aspectos da esquizofrenia.

Talvez o grande problema seja saber de forma precisa o que é a esquizofrenia (ou as esquizofrenias). Quanto à modelagem, o que podemos observar é que os modelos são ainda incipientes, com uma pequena analogia com os fenômenos modelados. Contudo, conforme os modelos, apesar de limitados, são de fundamental importância porque tentam reunir fenômenos empíricos aparentemente discrepantes debaixo de uma única explicação, provêm novas interpretações de dados já existentes, reconciliam evidências contraditórias e conduzem a novas predições.

Como contribuição deste trabalho, pode-se destacar o seguinte:

- Desenvolvimento de um *framework* onde vários níveis de abstração de diferentes paradigmas da inteligência artificial e da ciência cognitiva são integrados para a simulação de alguns processos cognitivos;
- Integração de diversas hipóteses e teorias em um modelo computacional, permitindo assim a verificação de alguns princípios gerais pela simulação.

Pode-se indicar como trabalhos futuros:

- Ampliação do domínio de conhecimentos com representação não só de características semânticas, mas também com informações sobre a pronúncia, sintaxe e ortografia;
- Ampliar a equação da membrana a fim de capturar a dinâmica de outras variáveis, isto é, outros neurotransmissores e neuromoduladores, ou até mesmo os canais iônicos;
- Simular o *priming* semântico indireto através da análise do comportamento da rede para as segundas, terceiras e quartas associações mais frequentes. Além do estudo do efeito da variação do SOA.
- Simular os experimentos com outros tipos de *priming*, por exemplo o *priming* de repetição, onde uma exposição prévia a uma palavra prepara uma evocação subsequente dessa informação.
- Aplicar o *framework* desenvolvido neste trabalho para explorar outros fenômenos ou distúrbios, não só da esquizofrênia mas também de outros transtornos psiquiátricos.

Referências Bibliográficas

ALOIA, M., GOUROVITCH, M., MISSAR, D., PICKAR, D. *et al.*, 1998, “Cognitive Substrates of Thought Disorder, II: Specifying a Candidate Cognitive Mechanism”. *American Journal of Psychiatry*, v.155, n.12, pp. 1677-1684.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., Washington DC, American Psychiatric Press.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000, *Diretrizes no Tratamento da Esquizofrenia*, Porto Alegre, Artes Médicas Sul.

ANDERSON, J.R., 1976, *Language, Memory, and Thought*. New Jersey, Lawrence Erlbaum Associates.

ANDERSON, J.R., 1983, *The Architecture of Cognition*. Cambridge, Harvard University Press.

ANDREASEN, N.C., 1994, “The Mechanisms of Schizophrenia”. *Current Opinion in Neurobiology* . v.4(2), pp.245-241.

ANDREASEN, N.C., BLACK, D.W., 1995, *Introductory Textbook of Psychiatry*.
2nd ed. Washington DC, American Psychiatric Press.

ARNDT, S., ANDREASEN, N.C., 1991, "The Positive and Negative Distinction:
Failure of the Dimensional Model". *British Journal of Psychiatry*, v.158,
pp.317-322.

ARNOLD, S.E., TROJANLWSKI, J.Q., 1996, "Recent Advances in Defining the
Neuropathology of Schizophrenia". *Acta Neuropathologica*, v.92, pp.217-
231.

AYROSA, P.P.S., 1992, Representação do Conhecimento em Sistemas
Conexionistas: Tópicos em Análise. Dissertação de M.Sc., COPPE/UFRJ,
Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

BADDELEY, R., 1997, "Neural Networks". In: LYNCH, M.A., O'MARA, S.M.,
(Eds.), *Neuroscience: Labfax*, Academic Press, pp.233-239.

BECKER, C.A., 1985, "What Do We Really Know About Semantic Context
Effects During Reading?". In: BESNER, D., WALLER, T.G.,
MACKINNON (Eds.), *Reading: Advances in Theory and Practice*, Vol.5,
pp.125-166, Academic Press.

- BLEULER, E., 1950. *Dementia Praecox, or Group of Schizophrenias*. New York, International University Press.
- BRAGA, A.P. , CARVALHO, A.P., LUDERMIR, T.B.,1998, Fundamentos de Redes Neurais, Rio de Janeiro, 11^a Escola de Computação.
- BRANDÃO, M.L., GRAEFF, F.G., 1997, “Esquizofrenia”, In: BRANDÃO, M.L., GRAEFF, F.G., eds. *Neurologia das Doenças Mentais*. Lemos Editorial. pp.51-78.
- CHANGEUX, J.P., 1985, *O Homem Neuronal*. Lisboa, Publicações Dom Quixote, (Coleção Ciência Nova).
- CLEIMAN, F.D., 1991, “Aspectos da Evolução e Difusão da IA e da Engenharia de Conhecimento no Brasil”, *Relatório Técnico-Científico*, COPPE-PADCT-CNPq, pp.8-38.
- COHEN, J.D., SERVAN-SCHREIBER, D., 1992, “Context, Cortex, and Dopamina: a Connectionist approach to Behavior and Biology in Schizophrenia”. *Psychological Review*, 99, pp.45-77.
- COHEN, J.D., SERVAN-SCHREIBER, D., 1993, “A Theory of Dopamina Function and its Role in Cognitive Deficits in Schizophrenia”. *Schizophrenia Bulletin*, 19, pp.85-104.

COHEN, J.D., FORMAN, S.D., BRAVER, T.S., SERVAN-SCHREIBER, D., 1994, "Activation of the Prefrontal Cortex in a Nonspatial Working Memory Task with Funcional MRI". *Human Brain Mapping*, 1, pp.293-304.

COLLINS, A.M., QUILLIAN, M.R., 1969, "Retrieval Time from Semantic Memory". *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 8, pp.240-247.

COLLINS, A.M., LOFTUS, E.F., 1975, "A Spreading Activation Theory of Semantic Processing". *Psychological Review*, 82, pp.407-428.

CROW, T.J., 1980. "Molecular Pathology of Schizophrenia: More than One Disease Process?". *British Medical Journal*, vol.137, n.3, pp.383-386.

DAMÁSIO, A., 2000, *O Mistério da Consciência*. São Paulo, Editora Schwarcz.

DAVIS, K.L., KAHN, R.S., KO, G., DAVIDSON, M., 1991, "Dopamine in Schizophrenia: A Review and Reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, vol.148, pp.1474-1486.

DORON, R., PAROT, F., 1998, *Dicionário de Psicologia.*, São Paulo, Editora Ática.

FLAUM, M., EHRHARDT, J.C., ANDREASEN, N.C., *et al.*, 1994, “Thalamic Abnormalities in Schizophrenia Visualized through Magnetic Resonance Image Averaging” , *Science*, 266, pp.294-298.

FRITH, C., SILBERSWEIG, A., STERN, E., 1995, “A Functional Neuroanatomy of Hallucinations in Schizophrenia”. *Nature*, 378, pp.176-179.

GRACE, A.A., 1991, “Phasic versus Tonic Dopamine Release and the Modulation of Dopamine System responsivity: A Hypothesis for the Etiology of Schizophrenia. *Neuroscience*, Vol.41, pp.1-24.

GRAY, J.A., FELDON, J., 1993, “Cortical Regulation of Subcortical Dopamine Systems and its Possible Relevance to Schizophrenia”. *Journal of Neural Transmission*, v.91, pp.111-134.

GUIGON, E., BURNOD, Y., 1995, “Short-Term Memory” In: Arbib, M. A. ed. *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*. Boston, The MIT Press, pp.867-871.

GUYTON, A.C., 1993, *Neurociência Básica*. 2 ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan.

HÄNZE, M., MEYER,H., 1998, "Mood Influences on Automatic and Controlled Semantic Priming". *American Journal of Psychology*, v.111, n.2, pp.265-278.

HERZ, M.I., 1997, "Practive Guideline for the Treatment of Pacients with Schizophrenia". *American Journal of Psychiatry*, v.154, n.4, pp. 1-63.

HINTON, G.E., 1981, "Implementing ,Semantic Network in Parallel Hardaware". In: Hinton, G.E. , Anderson, J.A. (eds), *Parallel Models of Associative Memory*, Hillsdate, N.J. , Lawrence Erlbaum.

HINTON, G.E., MCCLELLAND, RUMELHART, D.E., 1986, "Distributed Representations". In: Rumehard, D.E., McClelland, J.L., J.A. (eds), *Parallel Distributed Processing*, Vol.2, Cambridge, MA, The MIT Press.

HINTON, G.E., 1990, "Mapping Part-Whole Hierarchies into Connectionist Networks". *Artificial Inttelligence*, 46, pp. 47-57.

HODGKIN,A.L., HUXLEY,A.F., 1952, "The Components of Membrane Conductance in the Membrane of Giant Axon of Loligo". *J.Physiol.*,London, v.116,pp.449-472.

HOFFMAN, R.E., DOBSCHA, S.K., 1989, "Cortical Pruning and Development of Schizophrenia: a computer model". *Schizophrenia Bulletin*, vol.15, n.3, pp.477-489.

HOPPENSTEADT, F.C., 1995, *An Introduction to the Mathematics of Neurons*. New York, Cambridge University Press. Cambridge Studies in Mathematical Biology.

IQBAL, N., VAN PRAAG, H.V., 1995, "The Role of Serotonin in Schizophrenia". In: Den Boer, J.A., Westenberg, H.G.M. , Van Praag, H.M. (eds), *Advances in Neurobiology of Schizophrenia.*, chapter 10 , pp.221-244.

JOHNSTON, D, WU S.M., 1995, *Foundations of Cellular Neurophysiology*. Boston, The MIT Press.

KAHN, R., DAVIDSON, M., 1995, "Dopamine in Schizophrenia". In: Den Boer, J.A., Westenberg, H.G.M. , Van Praag, H.M. (eds), *Advances in Neurobiology of Schizophrenia.*, chapter 9 , pp.205-220.

KANDEL, E.R., 1993, "Disorders of Thought: Schizophrenia". In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (eds), *Principles of Neural Science* , 3 ed. Chapter 55, Appleton & Lange.

KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., JESSEL, T.M., 1997, *Fundamentos da Neurociência e do Comportamento*, Rio de Janeiro, Editora Prentice-Hall do Brasil.

KAPLAN, H.I., SADOCK, B.J., 1986, *Compêndio de Psiquiatria Dinâmica*. 3^a ed. Porto Alegre, Artes Médicas.

KAPLAN, H.I., SADOCK, B.J., GREBB, J.A., 1997, *Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*.. 7^a ed. Porto Alegre, Artes Médicas.

KEYES, R.W., 1985, "What Makes a Good Computer Device?". *Science*, Vol.230, pp.138-144.

KISCHKA, U., KAMMER, TK., MAIER, S., WEISBROD, M., THIMM, M., SPITZER, M., 1996. "Dopaminergic Modulation of Semantic Network Activation". *Neuropsychologia*, Vol. 34, pp.1107-1113.

KOCH, C., 1999, *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*.New York, Oxford University Press.

KOHONEN, T., 1982, "Self-Organized Formation of Topologically Correct Feature Maps" . *Biological Cybernetics*, Vol.43, pp.59-69

KOHONEN, T.,HYNNINEN, J. KANGAS, J., LAAKSONEN, J. 1996, *SOM_PAK: The Self-Organizing Map Program Package*. In: Report A31, Laboratory of Computer and Information Science, FIT, Helsinki University of Technology, Finland.

KOHONEN, T., 1997, *Self-Organizing Maps*. 2.ed., Berlim, Springer-Verlag.

KOVÁCS, Z. L., 1996, *Redes Neurais Artificiais: Fundamentos e Aplicações*, São Paulo, Editora Acadêmica.

KWAPIL, T. R. , HEGLEY, D.C. ,CHAPMAN L..J., 1990, “ Facilitation of Word Recognition by Semantic Priming in Schizophrenia”. *Journal of Abnormal Psychology*, v.99, n.3, pp. 215-211

LEVINE, D.S., 1991, *Introduction to Neural & Cognitive Modeling*, New Jersey, Lawrence Erlbaum Associates.

LEVINE, D.S., 1995, “ Disease: Neural Network Models” In: Arbib, M. A. ed. *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*. Boston, The MIT Press, pp.315-318.

LOUZÃ NETO, M.R., 1995, “Esquizofrenia”. In: *Psiquiatria Básica*. Porto Alegre, Artes Médicas.

MACHADO, A., 1993, *Neuroanatomia Funcional*, 2 ed. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu.

MAHER, B.A., 1983, "A Tentative Theory of Schizophrenic Utterance" . In: MAHER, B. A., MAHER, W.B, (eds). *Progress in Experimental Personality Research: Psychopathology*, Vol.12, Academic Press, pp.2-52.

MANSCHRECK, T., MAHER, B.A., MILAVETZ, J.J., AMES, D., *et al.*, 1988, "Semantic Priming in Thought Disordered Schizophrenic Patients". *Schizophrenia Research*. vol.1, pp. 661-666.

MASSON, M.E. 1995. "A Distributed Memory Model os Semantic Priming". *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 21, pp.2-23.

MCNAMARA, T.P., 1992, "Priming and Constraints it Places on Theories of Memory and Retrieval". *Psychological Review*, 99, pp.650-662.

MEHROTRA, K., MOHAN, C., RANKA, S., 1997, *Elements of Artificial Neural Networks*. Boston, MIT Press.

MEYER, E.D., SCHVANEVELDT, R.W., 1971, "Facilitation in Recognizing Pair of Words: Evidence of a Dependence Between Retrieval Operations", *Journal of Experimental Psychology*, vol.90, n. 2, pp.227-234.

MILLER, G.A., GLUCKSBERG, S., 1988, "Psycholinguistic Aspects of Pragmatics and Semantics". In: Atkinson, R.C., Herrnstein, R.J., Lindzey, G., *et al.* ,eds, *Steven's Handbook of Experimental Psychology*, New York, NY, John Wiley & Sons.

MURPHY,J., 1991, "Tutorial: Neural Network Learning Algorithms", NASA/CCDS AV SPI – Workshop in Neural Network -AIND, pp.135-142.

NEELY, J.H., 1977, "Semantic Priming and Retrieval from Lexical Memory: Roles of Inhibitionless Spreading Activation and Limited-Capacity Attention". *Journal of Experimental Psychology: General*, 106, pp. 226-254.

NEELY, J.H., 1991, "Semantic Priming Effects in Visual Word Recognition: A Selective Review of Current Findings and Theories. In : Besner, D., Humphreys, G.W. (eds). *Basic Processes in Reading: Visual Word Recognition*, Hillsdale, NJ. Earlbaum, pp.264-336.

- O'REILLY, R.C., MUNAKATA, Y., 2000, *Computational Explorations in Cognitive Neuroscience: Understanding the Mind by Simulating the Brain*, Boston, The MIT Press.
- PALERMO, D.S., JENKINS, J.J., 1964, *Word Association Norms*. Minneapolis, University of Minnesota Press.
- PASSERIEUX, C., SEGUI, J., BESCHE, C., CHEVALIER, J.F., *et al.*, 1997, "Heterogeneity in Cognitive Functioning of Schizophrenic Patients Evaluated by a Lexical Decision Task", *Psychological Medicine*, v.27, pp.1295-1302.
- POSNER, M.I., SNYDER, C.R.R., 1975, "Attention and Cognitive Control", In: SOLSO, R.L.,(ed.), *Information Processing and Cognition: The Loyola Symposium*. New Jersey, Lawrence Erlbaim Associates.
- RATCLIFF, R., MCKOON, G., 1988, "Retrieving Theory of Priming in Memory". *Psychological Review*, Vol.95, n.3, pp.385-408.
- RAUSCHECKER, J.P., 1995, "Compensatory Plasticity and Sensory Substitution in the Cerebral Cortex". *Trends in Neurosciences*, Vol.18,n.3, pp.36-43.
- REID, A., 1993, *A Partial Model of Cognitive Dysfunction in Schizophrenia*. MSc Dissertation , Center for Cognitive Science, University of Edinburgh, UK.

RICH, E., KNIGHT, K., 1994, *Inteligência Artificial*. 2.ed. Rio de Janeiro, MAKRON Books do Brasil.

RITTER, H., KOHONEN, T., 1989, “Self-Organized Semantic Maps” . *Biological Cybernetics*, Vol.61, pp.241-254.

RITTER, H., 1995, “Self-Organizing Feature Maps: Kohonen Maps” In: Arbib, M. A. ed. *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*. Boston, The MIT Press, pp.846-851.

SCHNEIDER, K., 1980, *Klinische Psychopathologie*. 12 ed. Stuttgart, Thieme Verlag.

SCHÜZ, A., 1995, “Neuroanatomy in Computational Perspective” In: Arbib, M. A. ed. *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*. Boston, The MIT Press, pp.622-626.

SHEPHERD, G.M., 1994, *Neurobiology*, 3 ed. New York, Oxford University Press.

SIMPSON, P.K., 1990, *Artificial Neural Systems: Foundations, Paradigms, Applications, and Implementations*. Elmsford, NY, Pergamon Press.

SMITH, A.C. ,1985, *Esquizofrenia & Loucura*. Porto Alegre, Artes Médicas

SOWA, J.F., 1984, *Conceptual Structures: Information Processing in Mind and Machine*. New York, Addison-Wesley Publishing Company, The Systems Programming Series.

SPITZER, M., 1993, “The Psychopathology, Neuropsychology, and Neurobiology of Associative and Working Memory in Schizophrenia”. *European Archives of Psychiatry na Clinical Neuroscience*, vol. 243, pp. 57-70.

SPITZER, M. , WEISKER, I., WINTER, M., MAIER, S., *et al.*, 1994, “Semantic and Phonological Priming in Schizophrenia”. *Journal of Abnormal Psychology*, v.103, pp.485-494.

SPITZER, M. , 1997, “A Cognitive Neuroscience View of Schizophrenic Thought Disorder”, *Schizophrenia Bulletin*, v. 23, n.1, pp.29-50.

SPITZER, M. , 1999, *The Mind within the Net: Models of Learning, Thinking, and Acting*, Boston, The MIT Press.

SPOERRI, T.H., 1988, *Manual de Psiquiatria: Fundamentos da Clínica Psiquiátrica*. 8^a ed. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu.

STERNBERG, R., 2000, *Psicologia Cognitiva*. Porto Alegre, Editora ArtMed.

TAYLOR, D.G. ,1995, “Advances in the Neuropathology of Schizophrenia”. In:
Den Boer, J.A., Westenberg, H.G.M. , Van Praag, H.M. (eds), *Advances in
Neurobiology of Schizophrenia*. chapter 5 , pp.111-130.

TEIXEIRA, J.F. , 1998, *Mentes e Máquinas: Uma Introdução à Ciência
Cognitiva*, Porto Alegre, Artes Médicas.

THOMSON, A.M. DEUCHARS, J., 1994, “ Temporal and Spatial Properties of
Local Circuits in Neocortex”. *Trends in Neurosciences*, Vol.17,n.3,
pp.119-126.

TSUANG, M.T., FARAONE, S.V., 1996, “Epidemiology and Behavioral
Genetics of Schizophrenia”. In: Watson S.J.(eds), *Biology of
Schizophrenia and Affective Disease*. Chapter 7, American Psychiatric
Press.

TUCKWELL, H.C., 1988, *Introduction to Theoretical Neurobiology: Volume 1
Linear Cable Theory and Dendritic Structure*. New York, Cambridge
University Press.

VESANTO, J., HIMBERG, J., ALHONIEMI, E., J., PARHANKANGAS,
J.,2000, *SOM Toolbox for Matlab 5*. In: Report A57, Laboratory of

Computer and Information Science, FIT, Helsinki University of Technology, Finland.

VON DER MALSBERG, C., 1995, "Self-Organization and the Brain" In: Arbib, M. A. ed. *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*. Boston, The MIT Press, pp.841-843.

WEISBROD, M., MAIER, S., HARIG, S., HIMMELSBACH, U. *et al.*, 1998, "Lateralised Semantic and Indirect Semantic Priming Effects in People with Schizophrenia". *British Journal of Psychiatry*, 172, pp. 142-146.