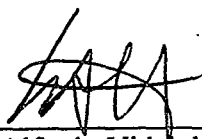


MODELAGEM NEUROCOMPUTACIONAL DO FOCO DE ATENÇÃO EM
DOENÇA DE PARKINSON E TRÁSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE

Daniele Quintella Mendes Madureira

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.

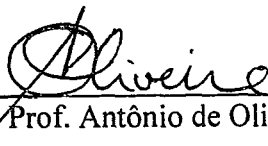
Aprovada por:



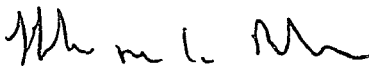
Prof. Luis Alfredo Vidal de Carvalho, D. Sc



Prof. Adilson Elias Xavier, D. Sc



Prof. Antônio de Oliveira, D. Sc



Prof. Hélio Correia Barbosa, D. Sc



Prof. Luis Bevilacqua, Ph. D

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

MAIO DE 2006

MADUREIRA, DANIELE QUINTELLA MENDES

Modelagem Neurocomputacional do Foco de
Atenção em Doença de Parkinson e Transtorno do
Déficit de Atenção e Hiperatividade [Rio de Ja-
neiro] 2006

X, 136 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, D.Sc.,
Engenharia de Sistemas e Computação, 2006)

Tese - Universidade Federal do Rio de
Janeiro, COPPE

1. Foco de Atenção
2. Doença de Parkinson
3. Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade
4. Modulação Dopaminérgica
5. Neurociência Computacional

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

Agradecimentos

A realização deste trabalho é fruto de uma longa caminhada - repleta de ideais, incertezas e muita dedicação. Ao olhar para trás, torna-se mais nítido o sentimento de gratidão que sinto por todas as pessoas que, até mesmo sem saber, ajudaram a transformar meu sonho em realidade.

Sou imensamente grata ao Alexandre, meu esposo, pelo apoio, carinho e compreensão que recebi, incessantemente. Com você, a vida se renova a cada dia.

Obrigada, minha querida filhinha Maria Teresa, por você existir e ser fonte de inesgotável alegria.

Com especial afeição, agradeço aos meus pais por todos os valores que transmitiram através dos seus exemplos de vida. Obrigada, minha mãe, porque sem a sua ajuda tudo teria sido muito mais difícil...

Agradeço ao Prof. Luis Alfredo Vidal de Carvalho pela formação científica e humana que recebi ao longo desses anos. Sabedoria e carinho sempre permearam suas palavras. Ouso dizer que, com o tempo, a orientação se tornou amizade. Por isso, não vou me despedir.

Minha gratidão à Vera, grande amiga que a Inteligência Artificial me presenteou, ao Rogério, amigo sempre disposto a cooperar, e à Cândida, querida amiga-irmã desde a infância.

Obrigada a todos os professores que despertaram meu gosto pela ciência, em especial, Prof. José Abdalla Helayel-Neto. Agradeço, com carinho, o precioso incentivo dado pela Ana Tereza Vasconcelos.

Meus agradecimentos aos professores e funcionários da COPPE Sistemas, com quem convivi por vários anos. E, finalmente, agradeço à CAPES pelo apoio financeiro recebido.

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

MODELAGEM NEUROCOMPUTACIONAL DO FOCO DE ATENÇÃO EM
DOENÇA DE PARKINSON E TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E
HIPERATIVIDADE

Daniele Quintella Mendes Madureira

Maio/2006

Orientador: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Programa: Engenharia de Sistemas e Computação

Este trabalho apresenta um modelo do foco de atenção, com o intuito de elucidar mecanismos neurobiológicos relativos a sintomas de ordem atencional, presentes na Doença de Parkinson e no Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade. Algumas implicações da variação do nível dopaminérgico no circuito tálamo-cortical são investigadas e posteriormente relacionadas a comprometimentos no mecanismo de deslocamento da atenção que ocorrem nestas enfermidades. Simulações computacionais do modelo proposto indicam que a baixa dopaminérgica mesotalâmica dificultaria a mudança no foco atencional, ao passo que a alta quantidade deste neuromodulador acarretaria a desfocalização da atenção. Além disso, independentemente do nível da dopamina mesotalâmica, a baixa dopaminérgica cortical ocasionaria, também, a perda da capacidade de formar foco de atenção.

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

NEUROCOMPUTATIONAL MODELING OF ATTENTIONAL FOCUS IN
PARKINSON DISEASE AND ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Daniele Quintella Mendes Madureira

May/2006

Advisor: Luis Alfredo Vidal de Carvalho

Department: System Engineering and Computer Science

In this work, a model for attentional focus is proposed in order to explain some neurobiological mechanisms relative to attention deficits observed in Parkinson Disease, and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Consequences of thalamocortical dopaminergic level variation are analysed, and related to attentional shift problems present in such disorders. Computational simulations of the model developed suggest low levels of mesothalamic dopamine as responsible for difficulty in attentional shifting. Conversely, high levels of this neuromodulator makes it difficult to focus the attention. In addition, regardless of the dopamine level, lowering of cortical dopamine leads to loss of attentional focus.

Índice

1	Introdução	1
2	Doença de Parkinson	4
2.1	Etiologia	5
2.2	Sintomatologia	5
2.2.1	Sintomas Gerais	5
2.2.2	Sintomas Acessórios	7
2.2.2.1	Déficits Cognitivos	7
2.3	Considerações Neurobiológicas	10
2.3.1	Degeneração da Substância Negra	10
2.3.2	Circuitos Córtico-Basais-Tálamo-Corticais	10
2.3.3	Alterações em Outros Sistemas Subcorticais	12
3	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade	14
3.1	Etiologia	15
3.1.1	Fatores Ambientais	15
3.1.2	Fatores Genéticos	16

3.2	Critérios para o Diagnóstico do TDAH	17
3.2.1	Desatenção	17
3.2.2	Hiperatividade-Impulsividade	19
3.3	Subdivisão do TDAH	20
3.3.1	TDAH Combinado TDAH	20
3.3.2	TDAH com Desatenção Predominante	20
3.3.3	TDAH com Hiperatividade-Impulsividade Predominantes	21
3.4	Considerações Neurobiológicas	21
3.4.1	Fatores Neuroquímicos	21
3.4.2	Fatores Neuroanatômicos	22
3.5	Desatenção: Focalização ou Desfocalização?	23
4	Substratos Neurobiológicos para o Foco de Atenção	25
4.1	Complexo Talâmico	26
4.1.1	Considerações Neuroanatômicas	26
4.1.2	Considerações Funcionais	27
4.1.3	Padrões de Disparos das Células Talâmicas	29
4.1.4	Núcleo Reticular Talâmico	30
4.2	Córtex Pré-Frontal	32
4.2.1	Considerações Neuroanatômicas	32
4.2.2	Lesões nas Regiões Orbital, Medial e Lateral	34
4.2.3	Memória Perceptiva e Memória Executiva	35
4.2.4	Organização Temporal do Comportamento	35

4.3	Circuito Tálamo-Cortical	38
4.3.1	Neurotransmissão no Circuito Tálamo-Cortical	40
4.3.2	Ação Dopaminérgica no Complexo Talâmico	42
4.3.3	Modulação Dopaminérgica do Núcleo Reticular Talâmico	42
5	O Modelo	44
5.1	Arquitetura e Funcionamento	45
5.1.1	Retropropagação Inibitória e Focalização da Atenção	47
5.1.2	Contribuição do NRT na Focalização da Atenção	48
5.2	Aspectos Fisiológicos	49
5.2.1	Correntes Iônicas	50
5.2.2	Ligações Sinápticas	55
6	Simulações	57
6.1	Comportamento Neuronal Isolado	58
6.1.1	Neurônio Talâmico	59
6.1.2	Neurônio do NRT	61
6.2	Modulação Dopaminérgica do Circuito Tálamo-Cortical	64
6.2.1	Formação do Foco de Atenção em Condições Normais	65
6.2.2	Baixa Dopaminérgica Nigral	69
6.2.2.1	Implicações na Doença de Parkinson e no TDAH	76
6.2.3	Alta Dopaminérgica Nigral	78
6.2.3.1	Implicações no TDAH	85

6.2.4	Baixa Dopaminérgica Cortical e Alta Dopaminérgica Nigral	86
6.2.4.1	Implicações no TDAH	95
6.2.5	Baixa Dopaminérgica Cortical e Nigral	97
6.2.5.1	Implicações no TDAH	106
7	Conclusão	109
A	Apêndice A - Gânglios da Base	113
B	Apêndice B - Equações do Modelo	121
C	Apêndice C - Glossário Geral	126
	Referências Bibliográficas	128

Capítulo 1

Introdução

Atividades cotidianas de pessoas com déficits atencionais sofrem significativas alterações. Tarefas são constantemente interrompidas pelos mais variados estímulos e, normalmente, são abandonadas sem conclusão. Ou, ao contrário, o comprometimento da atenção pode se refletir em atitudes persistentes, onde o foco atencional dificilmente abrange possibilidades distintas.

Tanto a Doença de Parkinson, como o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), apresentam sintomas de ordem atencional.

Nos pacientes com Doença de Parkinson é freqüente existir uma espécie de rigidez mental, expressa pela dificuldade de deslocamento do foco de atenção, acarretando um comportamento avesso a mudanças. No caso do TDAH, em que os sinais de desatenção ou distração impedem a concentração, duas possibilidades de alterações da formação do foco atencional são veiculadas: a desfocalização da atenção ou, como acontece com pacientes de Parkinson, o impedimento do deslocamento atencional pelos diversos estímulos ambientais.

Os mecanismos neurobiológicos relacionados às alterações da atenção nessas enfermidades ainda não se encontram elucidados completamente. O objetivo, portanto, da

modelagem neurocomputacional, aqui apresentada, consiste em fornecer substratos neuronais que expliquem várias das desordens atencionais presentes na Doença de Parkinson e no TDAH.

Nesse sentido, a partir de evidências experimentais, investigou-se possíveis implicações que alterações na modulação dopaminérgica do circuito tálamo-cortical causariam no foco atencional e suas relações com os problemas de atenção presentes na Doença de Parkinson e no TDAH.

O conteúdo do trabalho foi organizado nos seguintes capítulos: Doença de Parkinson, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, Substratos Neurobiológicos para o Foco de Atenção, O Modelo, Simulações, além da Introdução e das Conclusões. A seguir, serão brevemente mencionados os aspectos retratados em cada uma dessas partes, com exceção da Introdução.

O Capítulo 2 apresenta as principais características da Doença de Parkinson, tanto motoras como cognitivas. Fornecendo, também, os aspectos neurobiológicos até então elucidados, em especial, o papel da dopamina.

No terceiro capítulo, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade, esta enfermidade é examinada. Seus sinais centrais são expostos, fatores neurobiológicos são apresentados e, ao final, discute-se a causa da desatenção - focalização ou desfocalização.

A seguir, o Capítulo 4 abrange as estruturas cerebrais envolvidas no modelo desenvolvido: o córtex pré-frontal e o complexo talâmico. Considerações anatômicas e funcionais são apresentadas, assim como a ação dos neurotransmissores presentes no circuito tálamo-cortical.

A modelagem, em si, é exposta no Capítulo 5. São descritos tanto os aspectos macroscópicos - a arquitetura da rede proposta e o seu funcionamento - como os microscópicos, ou seja, as características neurofisiológicas incorporadas matematicamente ao modelo.

No sexto capítulo, por sua vez, as simulações computacionais do modelo desenvolvido são apresentadas. Inicialmente, mostra-se o comportamento de cada neurônio isoladamente. A seguir, o funcionamento do circuito é simulado, refletindo uma situação de normalidade, ou seja, sem a presença de alterações patológicas. Por último, os diversos experimentos incorporando alterações dopaminérgicas na via tálamo-cortical são descritos e suas implicações na Doença de Parkinson e/ou no TDAH são discutidas. Mais especificamente, simulou-se inicialmente a baixa dopaminérgica na via mesotalâmica; em segundo lugar, o aumento da dopamina nesta mesma região; e, finalmente, em conjunto com cada uma dessas possibilidades descritas, simulou-se a baixa dopaminérgica cortical.

Para finalizar, os resultados encontrados e as conclusões a partir deles obtidas, são sintetizados no último capítulo. Nele também são sugeridos trabalhos futuros relacionados às questões abordadas nesta modelagem neurocomputacional do foco de atenção.

Capítulo 2

Doença de Parkinson

Em 1817, o médico inglês James Parkinson publicou um ensaio (PARKINSON, 1817) onde descrevia uma enfermidade intitulada paralisia agitante. Definia uma doença caracterizada, principalmente, pela presença de movimentos tremulantes involuntários, com diminuição da força muscular e alteração da marcha. A paralisia agitante consistia, então, na desordem hoje denominada Doença de Parkinson, em homenagem a quem o primeiro forneceu uma descrição clara deste mal.

A prevalência da Doença de Parkinson tem sido estimada em 1% da população com idade superior a 55 anos, mas há casos de início precoce, em pacientes com menos de 40 anos ou, até mesmo, abaixo dos 21 anos (TEIVE, MENESES, 2003).

Sua evolução se faz de maneira progressiva, desencadeada pela perda neuronal irreversível e incapacitante. Consiste, pois, numa doença neurodegenerativa, na qual o quadro clínico abrange tanto desordens do movimento como cognitivas.

Neste trabalho, será investigado um sintoma cognitivo relativo à atenção; mais especificamente, a dificuldade em alternar o foco atencional.

Na próxima seção, a etiologia da Doença de Parkinson será abordada e, a seguir, seus principais sintomas serão especificados.

2.1 Etiologia

Ao longo da literatura, têm sido descritos diversos fatores que podem predispor à Doença de Parkinson, mas não existem evidências conclusivas de que eles, realmente, sejam os responsáveis.

Dentre os fatores de risco, encontram-se: raça caucasiana, fatores genéticos predisponentes, como a presença dos genes chamados park 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, vida rural, hábito de beber água de poço, exposição à química industrial, a herbicidas e pesticidas (MENESES, TEIVE, 2003).

As hipóteses para as causas da enfermidade oscilam, portanto, entre fatores ambientais e genéticos, os quais, de alguma forma, desencadeiam disfunções neurobiológicas. De fato, o comprometimento dos circuitos dos núcleos da base constitui o fator determinante dos sinais clássicos da Doença de Parkinson.

2.2 Sintomatologia

2.2.1 Sintomas Centrais

Os principais sinais, também mais comuns, que caracterizam clinicamente a Doença de Parkinson, são de natureza motora. Conhecidos como a tétrede clássica de sintomas parkinsonianos, são compostos pelo tremor, rigidez muscular, bradicinesia e alterações do equilíbrio postural (ANDRADE, FERRAZ, 2003).

O tipo de tremor mais típico, em Parkinson, é aquele observado em condições de repouso, o qual diminui ou desaparece com o início de alguma ação, sendo freqüente a sua volta quando o paciente mantém uma ação ou postura mais prolongada. A forma mais

conhecida desse tremor de repouso é o movimento rítmico dos dedos das mãos, como se a pessoa estivesse contando dinheiro ou rolando pílulas.

A rigidez muscular pode acometer um segmento, um hemicorpo ou ambos os lados, afetando todos os músculos indistintamente. Frequentemente ocorre o chamado “sinal da roda dentada”, que constitui uma fragmentação do movimento, que ao invés de ser contínuo, se faz de forma entrecortada.

A bradicinesia é considerada a perturbação neurológica que mais diferencia o parkinsonismo de outras alterações motoras. Manifesta-se através do alentecimento dos movimentos, em especial, dos movimentos automáticos associados, empobrecendo a movimentação. Há um comprometimento da iniciação dos movimentos voluntários, como se fosse necessário um grande esforço para vencer a inércia.

As alterações e instabilidade posturais normalmente ocorrem após as fases iniciais da Doença de Parkinson. Relaciona-se com a perda dos reflexos posturais, os quais permitem que a postura ereta seja mantida, na posição sentada ou de pé, sem necessidade de esforço voluntário. Os pacientes normalmente assumem uma postura característica, com a cabeça e o tronco inclinados para frente, como a de pessoas muito idosas, além de apresentarem muita dificuldade em ajustar a postura quando se inclinam ou quando há deslocamentos súbitos do corpo.

Durante o diagnóstico, nem sempre é fácil distinguir a rigidez muscular da bradicinesia. De fato, os sintomas positivos - tremor e rigidez - parecem ser mais perceptíveis que o negativo - bradicinesia. Possivelmente, isso faz com que tremor e rigidez muscular predominem como sintomas mais frequentes da manifestação inicial da enfermidade.

2.2.2 Sintomas Acessórios

Além da tétrade clássica, vários outros sintomas acessórios ocorrem com frequência nos pacientes com Doença de Parkinson, sendo a maioria originada pelos fenômenos principais. Entre eles, se encontram a pobreza de expressividade facial, o alentecimento geral da motricidade, da marcha, da fala e da escrita.

Contudo, não são apenas os aspectos motores que se encontram comprometidos nos pacientes de Parkinson. Existem perturbações em outros sistemas, acarretando alterações no sono, autonômicas, sexuais, psíquicas e cognitivas (PIROZZOLO *et al.*, 1993).

A presença de bradifrenia, ou seja, o alentecimento das funções mentais, constitui o análogo em termos cognitivos à bradicinesia motora (PILLON *et al.*, 1989; ROBERTSON, EMPSON, 1999).

Na próxima seção, aspectos cognitivos comprometidos na Doença de Parkinson serão tratados com mais detalhes.

2.2.2.1 Déficits Cognitivos

A princípio, a avaliação das funções cognitivas na Doença de Parkinson deve tentar definir a existência, ou não, de quadros de demência associados, característicos de outras doenças neurológicas, como o mal de Alzheimer. Isso é importante, porque evita o uso de drogas que agravam o quadro neuropsiquiátrico do paciente (BARBOSA, 1999).

Outro fator a ser investigado consiste na presença de depressão, visto que muitos déficits cognitivos podem decorrer do estado depressivo (NATHAN *et al.*, 2001). Por

outro lado, segundo TRÖSTER *et al.* (1995), a depressão afetaria mais a extensão do que a qualidade das alterações cognitivas.

Os núcleos da base, cujo comprometimento relaciona-se aos sintomas da Doença de Parkinson, possuem várias ligações com o córtex pré-frontal. Este, por sua vez, é responsável pelo processamento de várias funções cognitivas prejudicadas nos pacientes com este transtorno, como memória de trabalho (MALAPANI *et al.*, 1994; VJERA *et al.*, 1997) e funções executivas.

Durante testes neuropsicológicos, déficits da memória de trabalho são observados quando a evocação de curto prazo requer inibição de estímulos interferentes, ordenação de dígitos ou organização espacial (DUBOIS, PILLON, 1997).

As alterações nas funções executivas, ainda segundo DUBOIS e PILLON (1997), dizem respeito ao processo mental necessário para a elaboração do comportamento adaptativo em resposta a novas mudanças da vida cotidiana, o que inclui processamento de informação relevante, geração de novos conceitos ou do foco mental, resolução de problemas ou planejamento de habilidades.

Déficits de Atenção

Relacionado tanto à memória de trabalho, como às funções executivas, encontra-se o processamento da atenção, a qual pode ser abordada sob vários aspectos, como alternância, sustentação, seletividade e concentração (ROCHA, 2003).

Déficits atencionais são comuns nos pacientes com Doença de Parkinson, entretanto o substrato neuronal para tais alterações ainda não está completamente elucidado. Além disso, há controvérsia acerca dos componentes da atenção que estariam

realmente comprometidos e também se questiona a existência de um mecanismo central, cuja alteração levaria às diversas manifestações de problemas de ordem atencional.

Segundo LEZAK (1995), os déficits de atenção são mais observáveis em testes que requeiram alternância ou sustentação do foco de atenção. Da mesma forma, estudos realizados por GAUNLETT-GILBERT *et al.* (1999) indicaram que a atenção se encontra alterada na Doença de Parkinson no aspecto da alternância do foco atencional, mas não na perseveração. DUBOIS e PILLON (1997), por sua vez, defendem que os pacientes com essa enfermidade possuem maior dificuldade em manter um foco de resposta para uma nova importante dimensão, do que para retirar a atenção de uma categoria previamente reforçada.

Contrastando com tais resultados, os estudos apresentados por OWEN *et al.* (1993) sugerem que nos pacientes com Doença de Parkinson, ocorre exacerbação da perseveração atencional.

Sob um outro prisma os déficits de atenção são abordados por WOODWARD *et al.*, 2002. Segundo eles, o problema consiste na redução dos recursos neuronais alocados para o processamento atencional.

À margem, também, da discussão acerca dos componentes envolvidos, CRONIN-GOLOMB *et al.* (1993) concluíram que o problema do deslocamento atencional, considerado como uma dificuldade em suprimir uma resposta prepotente, seria um déficit cognitivo primário, decorrente de disfunções do circuito envolvendo núcleos da base e córtex pré-frontal.

Distintas abordagens, portanto, investigam os déficits atencionais em pacientes com a Doença de Parkinson. É unânime, contudo, a observação da rigidez mental, que impossibilita o deslocamento do foco de atenção.

Na medida em que ocorre focalização atencional, passa a se manifestar, entre outros fenômenos, a dificuldade de adaptação a novas situações. Para haver mudança de comportamento, é necessário que possibilidades distintas sejam ponderadas, até que uma nova opção seja sintetizada. A fixação num conceito impede tal mecanismo e, portanto, dificulta qualquer processo adaptativo.

A modelagem desenvolvida no presente trabalho investiga aspectos neurobiológicos relacionados à focalização da atenção, lançando uma possível explicação para a origem da dificuldade de deslocamento atencional na Doença de Parkinson.

Sendo assim, fatores neurobiológicos tradicionalmente relacionados a este transtorno serão expostos a seguir.

2.3 Considerações Neurobiológicas

2.3.1 Degeneração da Substância Negra

O processo degenerativo da Doença de Parkinson decorre de uma perda progressiva de células da substância negra (*locus niger*) do mesencéfalo cerebral (MENESES, TEIVE, 2003). A proteína alfa-sinucleína, que contribui fortemente para a degeneração neuronal, é encontrada no citoplasma dessas células nigrais (HURTING *et al.*, 2000).

A degeneração de neurônios da zona compacta da substância negra faz com que a produção de dopamina diminua, com destruição da via dopaminérgica nigroestriatal e subsequente perda da dopamina numa estrutura cerebral denominada corpo estriado.

2.3.2 Circuitos Córtico-Basais-Tálamo-Corticais

O corpo estriado, por sua vez, pertence ao conjunto de núcleos subcorticais conhecidos como gânglios da base, os quais, através de ligações com o tálamo e com o córtex motor, são responsáveis pela realização dos programas motores (MARSDEN, 1982). No Apêndice A é fornecida uma explicação sobre os gânglios da base.

A perda do impulso dopaminérgico no corpo estriado é considerada, portanto, como o fator determinante dos principais sinais da Doença de Parkinson.

Uma possível explicação para a diferenciação entre sintomas motores e cognitivos seria fornecida pela especificidade de projeções neuronais que partem da substância negra em direção ao corpo estriado (RINNE *et al.*, 1989; JELLINGER, 1997). Assim, o enfraquecimento das projeções nigrais que chegam à região estriatal denominada putâmen estariam relacionadas aos sintomas motores, enquanto que as projeções da substância negra em direção à outra região estriatal, o núcleo caudado, seriam responsáveis pelos sintomas cognitivos. Como a deficiência de dopamina se apresenta maior no putâmen que no caudado, isso justifica o predomínio dos sintomas motores sobre os cognitivos, pelo menos no início da doença (TUMAS, 2003).

O processamento dos diferentes tipos de informações corticais é realizado por distintos circuitos córtico-basais-tálamo-corticais, trabalhando em paralelo (ALEXANDER, CRUTCHER, 1990). Dentre os já evidenciados experimentalmente,

encontram-se circuitos com projeções entre o caudado e o córtex pré-frontal, o qual se relaciona a funções cognitivas (TUMAS, 2003). Portanto, a deficiência de dopamina estriatal geraria, no final, alterações funcionais em regiões corticais alocadas para processamento cognitivo.

2.3.3 Alterações em Outros Sistemas Subcorticais

Além da degeneração de neurônios dopaminérgicos nigrais, outros sistemas subcorticais também sofrem alterações na Doença de Parkinson. É o caso das projeções dopaminérgicas que se originam na estrutura conhecida como tegmento ventral. Uma delas se dirige ao córtex, a via mesocortical; enquanto outra chega ao sistema límbico, a via mesolímbica (MACHADO, 2000). Segundo AGID *et al.* (1987), o comprometimento neuronal no tegmento ventral seria responsável por déficits cognitivos.

Com relação aos sistemas não-dopaminérgicos, existe perda neuronal em regiões subcorticais que enviam projeções colinérgicas ao córtex e ao hipocampo. Este comprometimento colinérgico tem implicações nos déficits intelectuais dos pacientes com Parkinson (AGID *et al.*, 1987). Também existe comprometimento das vias noradrenérgicas, originadas nos núcleos da rafe, e serotoninérgicas, originadas no *locus ceruleus*, as quais se projetam para o córtex e para o sistema límbico (AGID *et al.*, 1987; TUMA, 2003).

Como será descrito no Capítulo 4, a evidência experimental da existência de uma via dopaminérgica partindo da substância negra em direção ao tálamo, a via mesotalâmica (FREEMAN *et al.*, 2001), abriu caminho para novas pesquisas sobre a Doença de Parkinson. Em particular, o modelo neurocomputacional apresentado neste

trabalho, investiga alterações do foco atencional provenientes da baixa dopaminérgica na via mesolímbica.

Capítulo 3

Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

Considerado como uma desordem do desenvolvimento, o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) acomete cerca de 3 a 6% das crianças e persiste na vida adulta em mais da metade dos casos (ROHDE *et al.*, 1999; WENDER, 1995).

As características centrais do TDAH são a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade, as quais afetam, entre outros aspectos, o desempenho acadêmico, os relacionamentos familiares e sociais e a vida profissional (ROHDE, MATTOS, 2003).

Acompanhando esses sintomas básicos, é comum a co-morbidade com vários outros tipos de transtornos - do aprendizado, do comportamento e do humor e ansiedade (BIEDERMAN *et al.*, 1993; JENSEN *et al.*, 1997; SOUZA *et al.*, 2001). Sendo assim, pacientes com TDAH passam a desenvolver uma maior vulnerabilidade a complicações psicossociais, que podem levar a problemas crônicos persistentes após a remissão dos sintomas centrais.

Na próxima seção, serão brevemente mencionados alguns aspectos relativos às causas deste transtorno.

3.1 Etiologia

As causas precisas do TDAH ainda não são conhecidas, apesar da grande quantidade de estudos realizados. A influência de alguns fatores ambientais e genéticos, contudo, são amplamente aceitos na literatura.

ROMAN *et al.* (2003) ressaltam que, embora o TDAH seja caracterizado pelos sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, os diferentes quadros clínicos, bem como os diversos tratamentos, indicam que esta patologia é bastante heterogênea. E, portanto, fatores genéticos e ambientais diferentes devem atuar na manifestação das características que compõem os vários quadros clínicos do TDAH.

3.1.1 Fatores Ambientais

Dentre os fatores ambientais relacionados ao TDAH, encontram-se os agentes psicossociais que atuam na saúde emocional da criança, tais como desentendimentos familiares e presença de transtornos mentais nos pais. Associação positiva foi encontrada entre discórdia marital severa, classe social baixa, família muito numerosa, criminalidade dos pais, psicopatologia materna e colocação em lar adotivo, e o TDAH (FARAONE, BIEDERMAN, 1998).

Ainda segundo FARAONE e BIEDERMAN (1998), apesar das controvérsias, algumas relações entre TDAH e problemas durante a gestação também já foram estabelecidas.

A maioria dos estudos sobre fatores ambientais, no entanto, apenas evidencia uma associação desses agentes com o TDAH, não sendo possível estabelecer uma relação clara de causa e efeito entre eles.

3.1.2 Fatores Genéticos

Os estudos genéticos podem ser divididos em clássicos e moleculares. Uma grande contribuição à compreensão do TDAH foi fornecida pelos estudos genéticos clássicos, os quais mostraram uma recorrência familiar significativa para esse transtorno (TANNOCK, 1998).

Em se tratando dos estudos moleculares, o foco de suas investigações não é simplesmente o gene em si, e sim, as variações genéticas ou nas seqüências de DNA, que diferem entre os indivíduos de uma mesma população (ROMAN *et al.*, 2003).

Portanto, não é que exista o “gene do TDAH”, o mais provável é que os fatores genéticos envolvidos sejam variantes funcionais de genes conhecidos. Um possível gene relacionado ao TDAH é o receptor β da tireóide, segundo HAUSER *et al.* (1993).

Por outro lado, estudos neurobiológicos vêm indicando o envolvimento dos sistemas dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico no TDAH. Portanto, os genes que codificam os componentes desses sistemas são possíveis candidatos aos estudos moleculares dessa desordem, como por exemplo, o gene do transportador de dopamina, DAT1 (COOK *et al.*, 1995), e o gene do receptor dopaminérgico D4 (BENJAMIN *et al.*, 1996; EBSTEIN *et al.*, 1996).

A seguir, será exposta a sintomatologia do TDAH, de acordo com o sistema classificatório da Associação Psiquiátrica Americana - “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” - DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 1994).

3.2 Critérios para o Diagnóstico do TDAH

O aspecto essencial do TDAH consiste num padrão persistente de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, mais freqüentemente demonstrado, e também mais severo, que o tipicamente observado em indivíduos com um nível de desenvolvimento comparável.

Para que o TDAH seja caracterizado, alguns dos sintomas de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade devem estar presentes antes dos sete anos de idade, embora em muitos casos o diagnóstico seja feito depois dos sintomas estarem ocorrendo ao longo de anos.

Um outro critério para o diagnóstico do TDAH, é que comprometimentos decorrentes dos sintomas devem acontecer em, pelo menos, dois ambientes distintos, como casa e escola ou casa e trabalho, por exemplo.

Além disso, deve haver alguma evidência clara de que a desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade interfere negativamente no apropriado desenvolvimento social, acadêmico ou ocupacional.

Finalmente, os sintomas não podem ocorrer exclusivamente durante o curso de desordens psicóticas, como a esquizofrenia, nem devem estar melhor enquadrados em outras desordens mentais, como transtornos do humor, da ansiedade ou da personalidade.

3.2.1 Desatenção

Dos episódios de desatenção que serão descritos a seguir, a DSM-IV sugere que seis ou mais devam ser detectados para que o TDAH seja caracterizado.

A desatenção deve manifestar-se em situações acadêmicas, sociais ou ocupacionais, durante as quais o indivíduo não consegue prestar atenção em detalhes ou comete erros por distração ou falta de cuidado.

Há dificuldade em manter a atenção em tarefas ou jogos e, freqüentemente, o indivíduo abandona a atividade antes de completá-la.

Sendo assim, também é comum a mudança de uma tarefa incompleta para outra. Usualmente, pacientes do TDAH não acompanham instruções e possuem dificuldade em organizar atividades.

Contudo, a não conclusão de tarefas só deve levar ao diagnóstico do TDAH se for causada por desatenção, ao contrário do que ocorre por incapacidade de compreender instruções ou por desafio.

Uma outra manifestação da desatenção consiste na pessoa parecer que está em outro mundo, como se não estivesse ouvindo o que acabou de ser dito a ela.

Atividades que requerem esforço mental sustentado costumam ser consideradas desagradáveis e, até mesmo, aversivas. Conseqüentemente, os indivíduos passam a evitá-las e a desenvolver forte rejeição por tudo que envolva concentração e organização.

É comum, então, que hábitos de trabalho sejam desorganizados e materiais necessários para as atividades se encontrem espalhados, perdidos ou danificados.

Além disso, costumam esquecer as tarefas do dia.

Pessoas com TDAH se distraem facilmente com estímulos irrelevantes e freqüentemente interrompem tarefas em virtude de ruídos triviais ou eventos que costumam ser facilmente ignorados pelas demais pessoas.

Finalmente, a desatenção pode ser expressa em situações sociais por freqüentes mudanças de assunto durante uma conversa, não ouvir o que os outros falam ou não manter a atenção na conversa, entre outros exemplos.

3.2.2 Hiperatividade-Impulsividade

Com relação à hiperatividade-impulsividade, também é sugerido pela DSM-IV, que vários dos comportamentos relacionados abaixo sejam identificados, para que o TDAH possa ser diagnosticado.

Contudo, como a hiperatividade pode variar com a idade e com o nível de desenvolvimento, o seu diagnóstico deve ser feito cautelosamente em crianças bem novas.

A hiperatividade pode se manifestar pela incapacidade do indivíduo ficar quieto no seu lugar, em ocasiões que requeiram um comportamento sossegado. Da mesma forma, quando a criança fica correndo, ou subindo em móveis, de forma inapropriada para o ambiente ou situação. E, ainda, quando há dificuldade em jogar ou brincar tranqüilamente ou quando o indivíduo se movimenta ou fala excessivamente.

A impulsividade, por sua vez, se manifesta como impaciência, dificuldade em esperar a sua vez; em especial, o indivíduo costuma responder antes da pergunta acabar de ser feita. Com freqüência, as intromissões causadas pela impaciência acabam causando problemas de ordem social, acadêmica ou ocupacional.

Pacientes com TDAH normalmente fazem comentários fora de hora, não seguem instruções, interrompem os outros excessivamente, pegam objetos alheios, tocam em coisas não permitidas.

A impulsividade pode levar a acidentes, uma vez que o indivíduo age sem medir conseqüências.

3.3 Subdivisão do TDAH

Muitos pacientes de TDAH apresentam tanto sintomas de desatenção como os relacionados a hiperatividade-impulsividade; entretanto, há indivíduos nos quais um tipo ou outro de sintoma é predominante. O diagnóstico do subtipo de TDAH, então, deve ser baseado no sintoma que prevaleceu nos últimos seis meses.

3.3.1 TDAH Combinado

O TDAH do subtipo combinado é caracterizado, segundo a DSM-IV, se seis ou mais sintomas de desatenção e seis ou mais sintomas de hiperatividade-impulsividade persistiram, no mínimo, por seis meses.

A maioria das crianças e adolescentes com TDAH apresentam o subtipo combinado da desordem.

3.3.2 TDAH com Desatenção Predominante

Caso seis ou mais sintomas de desatenção, porém menos de seis sintomas de hiperatividade-impulsividade, tenham persistido por seis meses, caracteriza-se o TDAH com desatenção predominante.

Neste subtipo de TDAH, a hiperatividade tanto pode ser um aspecto clínico significativo, como pode estar ausente.

3.3.3 TDAH com Hiperatividade-Impulsividade Predominantes

Este terceiro subtipo de TDAH é caracterizado quando seis ou mais sintomas de hiperatividade-impulsividade, mas menos de seis sintomas de desatenção, tenham persistido por seis meses.

Freqüentemente, a desatenção constitui um aspecto clínico significativo no TDAH com hiperatividade-impulsividade predominantes, mas há casos em que ela está ausente.

3.4 Considerações Neurobiológicas

3.4.1 Fatores Neuroquímicos

Inicialmente, a nível neuroquímico, disfunções relacionadas aos sistemas dopaminérgicos corticais e no corpo estriado foram consideradas responsáveis pelos sintomas do TDAH. De fato, tratamentos baseados em estimulantes cognitivos, que impedem a recaptção da dopamina pelo organismo nessas vias, costumam obter bons resultados na melhoria, e até remissão, dos déficits apresentados, abalizando farmacologicamente essa abordagem (SZOBOT, STONE, 2003). Contudo, o prosseguimento das pesquisas mostrou a existência de diferenciação na ação da dopamina, aumentando razoavelmente a complexidade da teoria dopaminérgica. De fato, estudos com animais mostraram que a falta de receptores dopaminérgicos dos tipos D1 e D3 aumentam a atividade motora, enquanto a falta dos receptores D2 e D4 reduz essa atividade (SWANSON *et al.*, 1998).

Além do dopaminérgico, a influência de um outro sistema neuroquímico passou a ser investigada, dando origem à teoria noradrenérgica. Esta abordagem também é

abalizada pela eficácia de vários fármacos psicoativos aplicados ao tratamento do TDAH, cuja ação é comprovadamente noradrenérgica (BIEDERMAN, SPENCER, 1999). Além do mais, circuitos abrangendo o córtex frontal e regiões subcorticais, possivelmente implicados no TDAH, são ricos tanto em dopamina como em noradrenalina. Finalmente, é válido ressaltar que a dopamina é sintetizada, em geral, no processo de síntese da noradrenalina (SZOBOT, STONE, 2003).

Englobando as abordagens dopaminérgica e noradrenérgica, BARKLEY (1997) propôs uma teoria explicativa para o TDAH, segundo a qual, o sistema dopaminérgico afetaria as áreas corticais frontais, enquanto que o noradrenérgico atuaria em estruturas subcorticais e na região parietal do córtex.

Mais recentemente, estudos indicaram que o sistema serotoninérgico também está implicado no TDAH. Foi mostrado que psicoestimulantes podem atuar, também, em sítios serotoninérgicos e que a hiperatividade poderia ser mediada pela setononina em algumas formas do transtorno (QUIST, KENNEDY, 2001; SZOBOT, STONE, 2003).

3.4.2 Fatores Neuroanatômicos

Estudos baseados em neuroimagem têm fornecido razoável quantidade de evidências apontando a implicação de várias regiões cerebrais no TDAH.

Em se tratando de regiões corticais, a área frontal, em especial o córtex pré-frontal, e a área parietal, costumam apresentar comprometimento em pacientes com esse transtorno (LOU *et al.*, 1984; CASTELLANOS, 1997).

Com relação às estruturas subcorticais, vários estudos apontam o corpo estriado, o tálamo e a substância negra como sítios cerebrais envolvidos no TDAH (LOU *et al.*, 1989; FILIPEK *et al.*, 1997; KRAUSE *et al.* 2000).

3.5 Desatenção: Focalização ou Desfocalização?

Ao longo das seções anteriores, foram apresentados importantes aspectos do TDAH. Dos sintomas centrais desta desordem - desatenção, hiperatividade e impulsividade - um deles foi investigado através da modelagem desenvolvida: a desatenção.

Sendo assim, o ponto de vista pelo qual abordou-se os déficits atencionais no desenvolvimento do modelo, foi a formação do foco de atenção.

Como pode ser notado, existe uma variedade de formas, através das quais é manifestada a desatenção no TDAH. Se por um lado, indivíduos se distraem facilmente com estímulos insignificantes, em outros casos pacientes se comportam como se não ouvissem o que lhes é dito, parecendo estar em outro mundo.

Com isso, surgem duas hipóteses antagônicas para explicar o fenômeno da desatenção em TDAH: a da focalização e a da desfocalização.

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

De forma contrária, a hipótese da desfocalização interpreta a desatenção no TDAH como consequência do excesso de deslocamento do foco de atenção. Com isso, a

atenção seria direcionada, a cada momento, a um estímulo diferente, não se fixando em nenhum.

Do ponto de vista neuroquímico, existem evidências experimentais corroborando as duas explicações (NIEOULLON, 2002). Assim, a focalização estaria associada à baixa dopaminérgica e a desfocalização, por sua vez, à alta dopaminérgica.

De fato, no Capítulo 6, simulações computacionais abrangendo tais hipóteses enriquecem a discussão entre esses pólos opostos, sugerindo que a complexidade dos sintomas poderia refletir, na realidade, tanto a focalização como a desfocalização atencional.

Capítulo 4

Substratos Neurobiológicos para o Foco de Atenção

Nos capítulos anteriores relatou-se a existência de comprometimentos cognitivos tanto na Doença de Parkinson, como no TDAH. Em particular, foram abordados sintomas relacionados ao mecanismo da atenção.

Sob o ponto de vista neurobiológico, evidências indicam que certas estruturas cerebrais envolvidas no processamento da atenção encontram-se, de alguma forma, danificadas nessas desordens.

Assim, um plausível substrato neuronal para as desordens da atenção mencionadas seria o circuito tálamo-cortical. Seu funcionamento dá origem a um mecanismo de focalização da atenção e, além disso, nele se situam áreas cerebrais comprometidas na Doença de Parkinson e no TDAH.

Inicialmente, serão descritos aspectos relacionados às partes integrantes da via tálamo-cortical: o complexo talâmico e o córtex pré-frontal. A seguir, então, o enfoque será dado à sua integração, em especial, à ação dos neurotransmissores aí presentes.

4.1 Complexo Talâmico

4.1.1 Considerações Anatômicas

Abrangendo duas massas ovóides de tecido nervoso, o complexo talâmico é composto por vários grupos: anterior, posterior (dorsal), mediano, medial e lateral (MACHADO, 2000).

O anterior, que projeta fibras para regiões corticais relacionadas ao sistema límbico, relaciona-se com o comportamento emocional.

O grupo posterior (dorsal) é composto pelo pulvinar e corpos geniculados lateral e medial. O primeiro mantém conexões recíprocas com a área de associação têmporo-parietal do córtex cerebral, mas sua função ainda não se encontra esclarecida. Já o corpo geniculado lateral recebe fibras provenientes da retina e projeta-se na área visual do córtex, filtrando, pois, estímulos visuais. E o corpo geniculado medial projeta fibras para a região auditiva do córtex, agindo como um filtro da via auditiva. Vale ressaltar a importância das ligações recíprocas que esse grupo dorsal mantém com a região cortical.

A porção lateral, considerada mais complexa, é formada pelos subgrupos ventral e dorsal. O ventral, através de várias subdivisões, relaciona-se a aspectos motores e sensitivos. Já a função do subgrupo dorsal é pouco conhecida.

Uma outra estrutura que também faz parte do grupo lateral é o núcleo reticular talâmico, que será examinado com mais detalhes na próxima seção. Ele não tem projeção para o córtex cerebral; suas conexões principais são com os demais núcleos talâmicos, sobre os quais, possivelmente, exerce ação moduladora (MACHADO, 2000; GUILLERY *et al.*, 1998).

O grupo mediano possui conexões principalmente com o hipotálamo; relacionando-se, possivelmente, com funções viscerais.

Finalmente, o grupo medial é constituído dos núcleos intralaminares e do núcleo dorsomedial. Os primeiros possuem importante papel ativador sobre o córtex cerebral, por estarem ligados à formação reticular. O núcleo dorsomedial, por sua vez, recebe fibras do corpo amigdalóide e do hipotálamo e tem conexões recíprocas com o córtex pré-frontal. Suas funções, portanto, relacionam-se com as exercidas por tal área: escolha de opções e estratégias comportamentais, manutenção da atenção e controle do comportamento emocional (MACHADO, 2000).

Núcleos Específicos e Inespecíficos

A maioria dos núcleos talâmicos mantém conexões com o córtex, as quais geralmente são recíprocas.

Quando certos núcleos do tálamo são estimulados, pode-se tomar potenciais evocados somente em certas áreas do córtex, relacionadas com funções específicas. Tais núcleos, então, são denominados núcleos talâmicos específicos, como é o caso do corpo geniculado medial.

Em contrapartida, existem os núcleos talâmicos inespecíficos. Sua estimulação provoca modificações nos potenciais elétricos de regiões muito grandes do córtex, e não apenas em áreas específicas. Como exemplo, pode-se citar os núcleos intralaminares (MACHADO, 2000).

4.1.2 Considerações Funcionais

Durante muito tempo considerou-se o complexo talâmico unicamente como uma estação transmissora de sinais para o córtex. Apesar de suas funções ainda não se encontrarem completamente elucidadas, atualmente está claro que este aglomerado de núcleos desenvolve um processo de filtragem essencial, dando origem ao foco de atenção, estados de vigília e, também, de sono.

As diferentes conexões que o aglomerado de núcleos talâmicos mantêm, implicam em diversas funcionalidades, associadas às respectivas áreas sobre as quais se projetam. A seguir, serão mencionadas as suas funções mais conhecidas.

Relaciona-se com a sensibilidade: suas funções sensitivas são as mais conhecidas e as mais importantes. Antes de chegar ao córtex, todos os estímulos sensitivos são processados por um núcleo talâmico, com exceção dos impulsos olfativos, que também possuem projeções em direção à região cortical. Sendo assim, o tálamo possui a incumbência de distribuir às áreas corticais específicas os impulsos que a ele chegam. Contudo, sua função não está restrita à retransmissão, uma vez que também integra e modifica os estímulos aferentes (CARVALHO, 1994; KANDEL *et al.*, 2000; MACHADO, 2000).

Uma outra função do tálamo diz respeito à motricidade, através dos núcleos ventral anterior e ventral lateral, que participam, respectivamente, dos circuitos pálido-corticais e cerebelo-corticais.

O comportamento emocional também possui parcela de regulação talâmica, através dos núcleos do grupo anterior, integrantes do sistema límbico, e do núcleo

dorsomedial que se conecta com a área pré-frontal (KANDEL *et al.*, 2000; MACHADO, 2000).

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

Segundo CARVALHO (1994), o tálamo poderia ser considerado como responsável pela representação interna do mundo exterior, no qual focaliza a sua atenção. Nos dando, assim, a sensação que a nossa consciência é centralizada e seqüencial.

4.1.3 Padrões de Disparo das Células Talâmicas

Uma importante característica dos neurônios talâmicos constitui a presença de dois modos de disparos: em um deles, o tônico, ocorrem disparos simples; enquanto, no outro, são sucessivos, formando um trem de disparos, usualmente chamado de “*burst*” (McCORMICK, 1992; CARVALHO, 1994; GUILLERY *et al.*, 1998).

No modo tônico, há uma transferência linear de informação, através das células talâmicas, a partir de vias ascendentes ao córtex.

O modo “*burst*”, presente no sono ou em descargas epiléticas, tem sido considerado um mecanismo global que impede a transmissão de informação para o córtex.

Contudo, observações recentes mostram que, mesmo no modo “*burst*”, as células de transmissão tálamo-corticais podem responder a estímulos sensoriais (GUILLERY *et al.*, 1998). Embora essa transmissão não seja linear, a atividade aferente é transmitida ao córtex e, talvez, a relação sinal-ruído seja maior que no modo tônico.

Portanto, as células talâmicas, quando no modo “*burst*”, teriam a capacidade de responder a novos padrões de atividade e, então, mudariam para o modo tônico, de forma que os novos estímulos pudessem ser precisamente transferidos para o córtex.

4.1.4 Núcleo Reticular Talâmico

Devido à importância central do núcleo reticular talâmico no modelo do foco de atenção a ser apresentado, a seguir serão fornecidos alguns detalhes referentes a esta estrutura do complexo talâmico.

O núcleo reticular talâmico repousa como um escudo entre o tálamo e o córtex cerebral. Muitas das fibras que o atravessam enviam colaterais axônicas excitatórias glutamatérgicas aos neurônios deste núcleo. Estes, por sua vez, enviam projeções inibitórias GABAérgicas de volta ao tálamo.

Sendo assim, pode-se dizer que o núcleo reticular talâmico serve denexo, através do qual, várias áreas corticais funcionalmente relacionadas e os núcleos talâmicos podem interagir. Com isso, a transmissão tálamo-cortical é modificada por conexões inibitórias que dele partem em direção a células talâmicas.

Vários setores são encontrados no núcleo reticular talâmico. Cada qual está relacionado a uma função específica, seja visão, audição, tato, movimento ou aspectos límbicos. Cada setor conecta-se a mais de um núcleo talâmico e a mais de uma área cortical. Além disso, tais conexões são topograficamente mapeadas.

O ponto importante a ser salientado é que cada setor fornece umnexo para a interação de vários circuitos tálamo-corticais e córtico-talâmicos. Com isso, pode ser

considerado um sítio chave, onde várias áreas corticais relacionadas a uma modalidade podem interagir (GUILLERY, HARTING, 2003).

Conexões

A circuitaria básica unindo tálamo, córtex e núcleo reticular talâmico (GUILLERY, HARTING, 2003), apresentada na figura 4.1, foi confirmada por vários estudos, alguns baseados em experimentos eletrofisiológicos em células isoladas (SANCHEZ-VIVES, McCORMICK, 1997; COX *et al.*, 1997; STERIADE, 1998), e outros baseados em estudos anatômicos de axônios córtico-talâmicos, tálamo-corticais e retículo-talâmicos (COX *et al.*, 1996; DESCHÊNES *et al.*, 1996; PINAULT, DESCHÊNES, 1998; ROCKLAND, 1998).

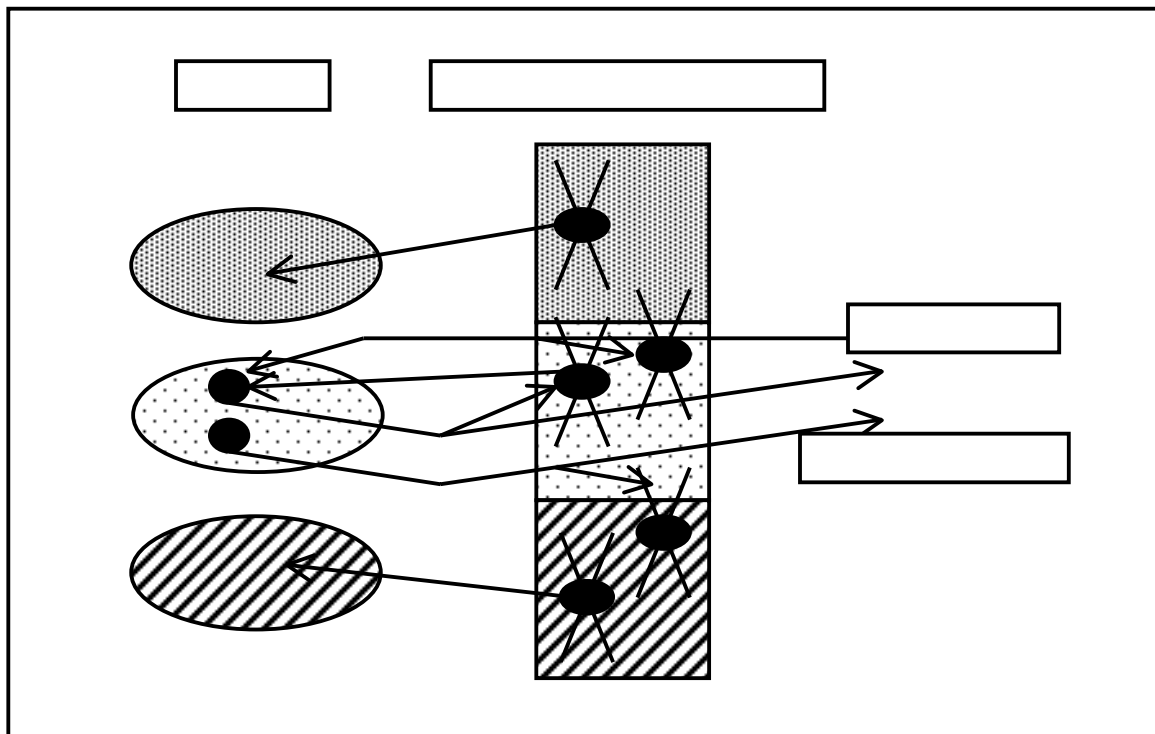


Fig. 4.1 Tálamo, núcleo reticular talâmico e córtex (GUILLERY R.W. e HARTING J.K., 2003).

Tais estudos mostraram claramente que aferentes corticais ao núcleo reticular talâmico são ramos de axônios provenientes de células da camada seis, e que os aferentes talâmicos são ramos axônios tálamo-corticais.

Deve ser salientado que ainda não está elucidado se todos os axônios córtico-talâmicos e tálamo-corticais possuem ramos que vão para o núcleo reticular talâmico, nem sabemos se todos os aferentes corticais e talâmicos ao núcleo reticular são ramos de axônios que passam entre o córtex e o tálamo (GUILLERY, HARTING, 2003).

4.2 Córtex Pré-Frontal

4.2.1 Considerações Anatômicas

O córtex cerebral apresenta organização hierárquica. Os níveis básicos processam funções sensoriais e motoras, ao passo que as estruturas superiores lidam com mecanismos de integração. Sua área pré-frontal constitui o nível superior desta hierarquia cortical (FUSTER, 2001).

Localizado na porção anterior não motora do lobo frontal, o córtex pré-frontal desenvolveu-se muito durante a evolução dos mamíferos, ocupando em torno de um quarto da superfície do córtex cerebral humano (MACHADO, 2000).

Tradicionalmente, considera-se o córtex pré-frontal como composto por três regiões principais: orbital, medial e lateral. As porções orbital e medial estariam envolvidas no comportamento emocional, já a lateral forneceria suporte cognitivo para a organização temporal do comportamento, da fala e do raciocínio.

Contudo, suas funções relacionam-se diretamente às conexões mantidas com outras estruturas cerebrais: nenhuma de suas funções cognitivas pode ser entendida fora do seu contexto conectivo. De fato, a funcionalidade de determinada conexão aferente ao córtex pré-frontal pode ser inferida a partir do papel desempenhado pela região a ele ligada (FUSTER, 2001).

Conexões

O córtex pré-frontal é a área associativa do lobo frontal. Sua riqueza de conexões relaciona-se diretamente à variedade de informações nele integradas.

Conecta-se ao tronco cerebral, ao tálamo, aos núcleos da base e ao sistema límbico, sendo que grande parte das conexões com estruturas subcorticais é recíproca. Suas ligações com o tálamo são, em especial, muito bem organizadas topograficamente (CARVALHO, 1994; FUSTER, 2001).

As conexões oriundas do tronco cerebral, do diencefalo e do sistema límbico fornecem informação acerca do ambiente interno, do nível de motivação do organismo, bem como dos estados viscerais relacionados à emoção.

De relevante importância são as projeções provenientes da amígdala e do hipotálamo, porque indicam a significância motivacional de um dado estímulo sensorial (FUSTER, 2001).

O córtex pré-frontal conecta-se a outros córtices de associação, mas nunca aos primários e motores. Cada uma de suas regiões principais – orbital, medial e lateral – é conectada a si mesma e às outras duas.

A seguir, serão mencionados alguns tipos de lesões pré-frontais, bem como suas conseqüências, com o intuito de exemplificar as diferenças nas funcionalidades das subregiões pré-frontais.

4.2.2 Lesões nas Regiões Orbital, Medial e Lateral

De maneira geral, três grupos de sintomas podem ser observados após lesões nas regiões orbital, medial e lateral do córtex pré-frontal.

A região orbital exerce controle inibitório sobre o hipotálamo, núcleos da base e outras regiões corticais, inclusive sobre o próprio córtex pré-frontal. Lesões nesta área acarretam dramáticas mudanças de personalidade (FUSTER, 2001).

No caso da região medial, como esta parece estar envolvida em aspectos gerais de mobilidade, atenção e emoção, suas lesões costumam levar tanto à perda de espontaneidade como dificuldade na iniciação de movimentos e fala. Seus pacientes, em geral, tornam-se apáticos, desinteressados pelo ambiente e incapazes de concentrar sua atenção em tarefas cognitivas (FUSTER, 2001).

A desordem mais comum, ocasionada por lesões na região lateral, é a inabilidade em formular e realizar planos e seqüências de ações. Sob o ponto de vista neuropsicológico, esta área desempenharia um papel crucial tanto na organização como na execução do comportamento, da fala e do raciocínio (FUSTER, 2001).

4.2.3 Memória Perceptiva e Memória Executiva

Redes neuronais de memória perceptiva estariam hierarquicamente organizadas sobre uma camada base, composta por córtices sensoriais. Áreas superiores formariam, progressivamente, categorias mais gerais de memória. Tal hierarquia de memórias perceptivas organizaria-se por circuitos de conexões córtico-corticais (FUSTER, 2001).

Por outro lado, uma hierarquia de memórias executivas seria formada no córtex frontal. No nível básico, movimentos seriam definidos pela ação de músculos. Nos níveis superiores - córtex pré-motor - redes neuronais executivas representariam ações e programas de movimento, orientados a objetivos. Sendo que algumas redes, nessa região, conteriam estruturas lingüísticas elementares (FUSTER, 2001).

As redes neuronais de memórias perceptivas e executivas constituiriam um substrato anatômico de todas as funções cognitivas, como percepção, atenção, raciocínio e linguagem.

4.2.4 Organização Temporal do Comportamento

A integração de eventos no tempo seria uma função crítica do córtex pré-frontal. Tanto em comportamentos novos e complexos como na linguagem, a integração temporal é elemento chave para a ordenação temporal.

Portanto, como o córtex pré-frontal lateral é essencial para a mediação de contingências ao longo do tempo, seu papel é imprescindível na organização temporal do comportamento e da linguagem.

A integração temporal baseia-se nos mecanismos de atenção, memória de trabalho e antecipação. Tais funções cognitivas parecem trabalhar em conjunto, distribuídas no córtex pré-frontal.

Atenção

A organização de seqüências requer que a atenção seletiva seja direcionada aos estímulos sensoriais que as constituem e às saídas motoras que realizam suas execuções.

A atenção possui propriedades complementares que correspondem aos mecanismos neuronais de focalização e filtragem, os quais parecem ser controlados pelo córtex pré-frontal.

A existência de uma rede neuronal fronto-parietal dedicada à atenção espacial, inclusive foi postulada por MESULAN (1981), além de POSNER e PETERSEN (1990), Corroborando esta idéia, estudos com neuroimagens mostraram que, realmente, essas mesmas áreas são ativadas por tarefas que requerem altos níveis de atenção espacial (NOBRE *et al.*, 1997; KASTNER *et al.* 1999).

Por outro lado, alguns estudos também apontam a ativação de outras regiões pré-frontais em tarefas relacionadas à atenção não espacial (DUNCAN, OWEN, 2000). Por exemplo, a ativação de regiões pré-frontais altamente conectadas a estruturas límbicas, como a área do giro cingulado anterior, seria relacionada a situações que requeiram grande concentração em detalhes (POSNER, PETERSEN, 1990).

Além disso, estudos neuropsicológicos indicaram que a região orbital pré-frontal desempenha importante papel no aspecto excludente da atenção, inibindo ou filtrando informações cognitivas estranhas ao contexto da tarefa em questão (FUSTER, 2001).

O envolvimento do córtex pré-frontal no processamento seletivo da informação é inseparável do seu papel organizador de ações direcionadas a objetivos. A área do giro cingulado anterior relaciona-se à motivação para a realização da tarefa, o córtex órbito-frontal está envolvido com a supressão de distrações e a região lateral processa contingências temporais.

Memória de Trabalho

Experimentos em macacos mostraram células no córtex pré-frontal disparando persistentemente, em altas taxas, quando o animal retinha um item de informação visual na memória de curto prazo (FUSTER, ALEXANDER, 1971).

Em tarefas que utilizam retardo nas respostas, estas “células de memória” disparam com mais frequência durante os períodos de retardo, ou seja, naqueles em que a memória de curto prazo é requerida. Tal tipo de ativação neuronal, relacionada a memória de trabalho, possui algumas propriedades importantes: está ausente quando o estímulo não se relaciona a perspectiva de ação; está ausente na simples espera por recompensa; pode ser abortada pela interferência de estímulos durante o período de retardo entre respostas. O envolvimento do córtex pré-frontal em memória de trabalho parece estritamente relacionado à retenção de informação para posterior ação, que de alguma forma dependa de tal item armazenado.

Experimentos com neuroimagem revelam a ativação células pré-frontais em uma variedade de tarefas que requerem memória de trabalho. Ativação lateral foi indicada na presença de estímulos visuais-espaciais, visuais-não espaciais e verbais (SMITH et al., 1996).

Antecipação

Tradicionalmente é conhecido que o córtex pré-frontal, em especial sua região lateral, estaria envolvido na expectativa, e preparação, de eventos antecipados. Inclusive, pacientes com lesão nesta área geralmente apresentam problemas relacionados a planejamento.

Outra evidência do mecanismo de antecipação no córtex pré-frontal é a presença de células que, durante o período de retardo em tarefas com atraso na resposta, disparam em altos níveis numa aparente expectativa de uma resposta motora ou de algum outro estímulo (FUSTER, 2001).

Há considerável evidência sugerindo mecanismos de expectativa, ou antecipação, no córtex pré-frontal, além dos relacionados ao papel de retrospectiva da memória de trabalho. QUINTANA e FUSTER (1999) encontraram células de memória de trabalho e células de antecipação, misturadas, na porção dorso-lateral do córtex pré-frontal, em macacos.

Sendo assim, tanto estudos neuropsicológicos, como os baseados em neuroimagem, apontam a coexistência, no córtex pré-frontal lateral, de substratos neuronais de representações ativas: um para o passado recente e outro para antecipação do futuro (FUSTER, 2001).

4.3 Circuito Tálamo-Cortical

Determinados núcleos talâmicos e áreas corticais mantêm conexões recíprocas, originando o circuito tálamo-cortical. De acordo com o exposto anteriormente, pode-se

afirmar que há uma especificidade funcional nestas vias, a qual reflete o papel das regiões talâmicas e corticais envolvidas.

Por um lado, a área pré-frontal relaciona-se, além de vários outros mecanismos, com manutenção da atenção. De outra parte, núcleos talâmicos colaboram no processamento de estímulos sensoriais. Por conseguinte, um possível substrato neuronal do deslocamento atencional encontra-se no circuito tálamo-cortical, mais especificamente em vias que englobem córtex pré-frontal, núcleo reticular talâmico e núcleos talâmicos dos grupos posterior (dorsal), medial e lateral. De fato, segundo MACHADO (2000) e HERRERO *et al.* (2002), a área pré-frontal mantém extensas conexões recíprocas com os grupos medial e lateral do tálamo. E a sua porção posterior (dorsal), cuja ênfase é o processamento de estímulos auditivos e visuais, também se conecta reciprocamente com áreas corticais.

É responsabilidade do tálamo a filtragem dos estímulos sensoriais que serão enviados para o córtex cerebral; e seu funcionamento é regulado, principalmente, pelas ligações axônicas oriundas do núcleo reticular talâmico e do córtex (CARVALHO, 1994; HERRERO *et al.*, 2002).

Quando um determinado estímulo sensorial, *X*, chega ao tálamo, é direcionado para a região cortical onde será processado. Esta, por sua vez, projeta-se sobre a área talâmica de origem, fortalecendo a ativação provocada pelo estímulo *X*. Neste circuito, neurônios do núcleo reticular talâmico são excitados por colaterais axônios provenientes do tálamo e do córtex. Tais neurônios, então, projetam-se sobre o tálamo, inibindo a região vizinha àquela estimulada por *X*. Tal mecanismo origina o foco atencional.

O núcleo reticular talâmico recebe projeções oriundas da substância negra (FREEMAN *et al.*, 2001; FLORÁN *et al.*, 2004), cujo efeito é a inibição de seus neurônios. Com isso, o efeito inibitório destes sobre o tálamo é minimizado, havendo uma flexibilização do foco atencional.

4.3.1 Neurotransmissão no Circuito Tálamo-Cortical

O funcionamento em conjunto das vias excitatórias e inibitórias, que interligam os neurônios do circuito tálamo-cortical, portanto, possibilita a formação do foco de atenção. Apesar dos mecanismos neuroquímicos que atuam neste circuito ainda necessitarem de maior elucidação, uma razoável síntese da ação dos neurotransmissores, nesta região, foi alcançada.

As projeções tálamo-corticais, bem como as córtico-talâmicas, são excitatórias glutamatérgicas. Ambas emitem colaterais axônicos, também glutamatérgicos, em direção ao núcleo reticular talâmico.

Por outro lado, projeções eferentes do núcleo reticular talâmico inibem os neurônios do tálamo através do neurotransmissor GABA (GUILLERY, HARTING, 2003).

Existem também aferentes colinérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos, provenientes da formação reticular, que excitam ou inibem tanto o núcleo reticular talâmico como a região dorsal do tálamo (CARVALHO, 1994).

Finalmente, projeções dopaminérgicas oriundas da substância negra modulam o comportamento do complexo talâmico. Em particular, inibem o núcleo reticular talâmico

4.3.2 Ação Dopaminérgica no Complexo Talâmico

Tradicionalmente, em termos de ação da dopaminérgica, sempre foi levado em consideração somente a influência das vias mesoestriatal, mesocortical e mesolímbica, em processamentos cerebrais relativos a movimento, cognição, emoção e reforço positivo.

No entanto, evidências experimentais comprovaram a existência de uma quarta via dopaminérgica - a mesotalâmica. Através de estudos histoquímicos (FREEMAN *et al.*, 2001), foi visualizado um transportador dopaminérgico, específico de neurônios que contêm dopamina, em núcleos talâmicos relacionados a movimento e, em particular, no núcleo reticular talâmico. Dando prosseguimento ao experimento, foi verificado que a origem de tal inervação são colaterais axônicas da via mesoestriatal.

Ainda com relação aos resultados obtidos por FREEMAN *et al.* (2001), foi evidenciado, também, que uma grande proporção dos neurônios da substância negra *pars compacta* inerva, simultaneamente, tanto o corpo estriado como o tálamo. Estes experimentos, portanto, implicam que o complexo talâmico deve ser considerado como um sítio onde alterações dopaminérgicas específicas dão origem a desordens, como é o caso da Doença de Parkinson. E mais, que os neurônios dopaminérgicos talâmicos têm o potencial de modular o comportamento, seja normal ou patológico, não somente através da tradicional via nigroestriatal, mas pelos colaterais axônicos que a ele chegam diretamente.

4.3.3 Modulação Dopaminérgica do Núcleo Reticular Talâmico

Uma vez comprovada a existência de neurônios dopaminérgicos no núcleo reticular talâmico, estudos posteriores investigaram o modo pelo qual a dopamina agiria nestas células (FLORÁN *et al.*, 2004).

Foi verificado, então, que receptores dopaminérgicos do tipo D4 afetam o mecanismo de liberação do neurotransmissor GABA. Mais especificamente, a dopamina inibiria a liberação de GABA.

Apesar de não elucidarem completamente como a dopamina afeta a liberação de GABA, os experimentos mostraram que os receptores D4 alteram o mecanismo que leva ao disparo neuronal. De fato, neste trabalho FLORÁN e seu grupo (2004) induzem uma despolarização neuronal evocada pela presença de potássio, a qual conduz à liberação de GABA. A seguir, mostram que receptores dopaminérgicos D4 inibem tal liberação GABAérgica quando há presença de cálcio.

Sendo assim, uma explicação plausível para a ação dopaminérgica no núcleo reticular talâmico seria que a dopamina atuaria nos canais de potássio dependentes de cálcio, possivelmente aumentando a sua condutância. Dessa forma, e de acordo com as evidências experimentais, haveria um aumento na saída de potássio da célula e, por conseguinte, o disparo neuronal seria dificultado. Como consequência, a liberação de GABA estaria inibida.

A modelagem do foco de atenção desenvolvida no presente trabalho incorpora essa explicação.

Capítulo 5

O Modelo

A modelagem desenvolvida retrata a contribuição do circuito tálamo-cortical na formação do foco de atenção, sendo baseada nos aspectos neuropsicológicos, neuroanatômicos e neuroquímicos descritos anteriormente.

Dentre as motivações que nortearam o curso do trabalho, merecem destaque tanto a investigação da modulação dopaminérgica desta via, como a possibilidade de fornecer substratos neurobiológicos para alguns déficits cognitivos da Doença de Parkinson e do TDAH.

O mecanismo de inibição de uma região talâmica periférica, com conseqüente focalização numa área central, foi modelado anteriormente por CARVALHO (1994), contudo não incluía a ação da dopamina. De fato, por serem relativamente recentes as evidências experimentais acerca da projeção dopaminérgica nigro-talâmica (FREEMAN *et al.*, 2001), não se relacionava o funcionamento do circuito tálamo-cortical com a ação da dopamina proveniente da substância negra. Por conseguinte, a investigação do efeito dessa via dopaminérgica no circuito tálamo-cortical, por si, constitui uma das contribuições desse trabalho.

Um outro aspecto a ser destacado refere-se à funcionalidade da dopamina. Neste modelo sua ação é neuromoduladora, ou seja, altera o estado neuronal e, conseqüentemente, a resposta da célula à ação dos neurotransmissores.

Em relação aos déficits cognitivos, o modelo permite a investigação de distúrbios da atenção presentes na Doença de Parkinson e no TDAH, porque a partir de elementos comprometidos nestas desordens, fornece correlatos neurobiológicos dos sintomas clínicos.

Na próxima seção, a arquitetura e o funcionamento do modelo serão expostos, bem como suas implicações na formação do foco de atenção. A seguir, serão descritos os detalhes eletrofisiológicos concernentes aos neurônios do circuito tálamo-cortical e, também, às suas interligações.

1.1.Arquitetura e Funcionamento

A estrutura da rede neuronal modelada envolve o circuito tálamo-cortical, descrito no capítulo anterior, com o acréscimo de uma projeção proveniente da substância negra em direção ao núcleo reticular talâmico, como pode ser observado na figura 5.1.

Com o intuito de investigar com precisão a influência da dopamina nigral na formação do foco de atenção, optou-se por restringir a região do núcleo reticular talâmico, *NRT*, a ser observada. Sendo assim, o modelo inclui somente a área *NRT* estimulada pela região talâmica T_x e pelo córtex frontal.

Entretanto, como T_y recebe projeções excitatórias do estímulo externo Y e do córtex, minimiza-se uma possível desvantagem decorrente da ausência de inibição

exercida pelo *NRT* sobre T_x . Além do mais, há um nível de disparo cortical que independe da ativação talâmica.

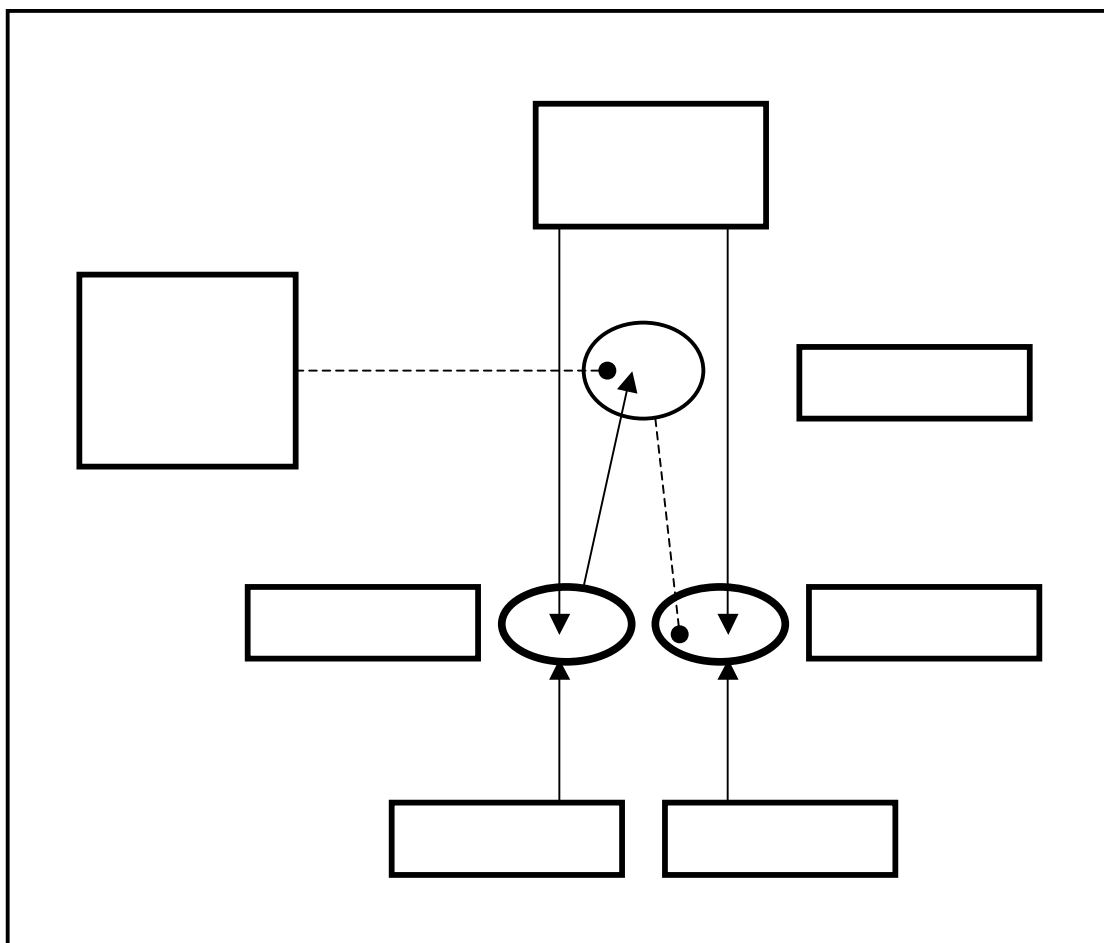


Fig. 5.1 Arquitetura da rede neuronal tálamo-cortical.

Um outro aspecto a ser notado é que a projeção simultânea dos dois estímulos externos, X e Y , sobre as regiões talâmicas, T_x e T_y , respectivamente, ao longo do funcionamento da rede neuronal modelada, equivale à apresentação do estímulo X antes de Y , numa rede envolvendo, também, projeções eferentes de T_y em direção ao *NRT*.

Portanto, a presente modelagem adequa-se à investigação do papel da via nigro-talâmica no comportamento do núcleo reticular talâmico e suas implicações na focalização da atenção em um determinado estímulo externo.

A apresentação dos estímulos X e Y à rede neuronal acarreta a ativação de vias excitatórias e inibitórias presentes no circuito tálamo-cortical; dando origem, então, ao mecanismo de retropropagação inibitória, o qual possibilita a formação do foco de atenção.

5.1.1 Retropropagação Inibitória e Focalização da Atenção

Como mencionado anteriormente, os estímulos externos, X e Y , são projetados por vias excitatórias glutamatérgicas às regiões talâmicas vizinhas, T_x e T_y , respectivamente.

Uma vez estimulada, T_x ativa o *NRT* através de uma projeção glutamatérgica ascendente. Na realidade, o destino final desta via é o córtex, mas como este não é explicitamente modelado nesta rede neuronal, tal projeção excitatória finaliza-se no *NRT*.

Em resumo, através de uma via ascendente o estímulo X causa a excitação de neurônios no tálamo, no núcleo reticular talâmico e no córtex. A área cortical estimulada inicia, então, o processamento do estímulo externo que originou sua ativação.

Em contrapartida, por uma via excitatória, glutamatérgica e descendente, o córtex enfatiza a ativação de T_x , enviando um colateral axônio em direção ao *NRT*.

Devido às vias excitatórias provenientes de T_x e do córtex, o *NRT* é ativado e, conseqüentemente, através de uma projeção GABAérgica, inibe a região talâmica T_y , situada na vizinhança de T_x .

Portanto, o efeito final da ativação da rede tálamo-cortical pelo estímulo X consiste na excitação de uma região talâmica central, T_x , e na inibição de sua vizinhança, representada por T_y .

O processamento cortical de um estímulo externo depende, por conseguinte, da filtragem que ocorre no tálamo. A região inibida não conseguirá propagar o estímulo sobre ela projetado, ao passo que a área talâmica possuidora de maior ativação, além de obter o processamento cortical, receberá um reforço oriundo do próprio córtex - o que tornará ainda maior o seu poder em relação às outras áreas talâmicas vizinhas.

Um foco de atenção é gerado, então, quando há alguma vencedora na competição entre regiões talâmicas que disputam direito ao processamento cortical.

5.1.2 Contribuição do NRT na Focalização da Atenção

Como se depreende da descrição anterior, o processo neural básico que origina a formação do foco de atenção não depende diretamente da ação dopaminérgica.

Contudo, o caráter modulador da projeção nigro-talâmica confere flexibilidade à inibição exercida pelo *NRT* e, conseqüentemente, altera a focalização atencional.

De acordo com as evidências experimentais obtidas por FREEMAN *et al.* (2001) e discutidas no Capítulo 4, modelou-se a projeção dopaminérgica oriunda da substância negra em direção ao *NRT*. Novamente, pode-se observar a ligação nigro-talâmica na figura 5.1.

Como a dopamina nigral possui efeito inibitório no *NRT* (FREEMAN *et al.*, 2001; FLORÁN *et al.*, 2004), o seu aumento gera uma diminuição na ativação dos neurônios desta região. No contexto do modelo, isso faz com que a área talâmica T_y sofra menos

inibição oriunda do *NRT*. De maneira inversa, a diminuição da dopamina desinibe o *NRT*, crescendo, assim, a inibição sobre T_y .

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

5.2 Aspectos Fisiológicos

Seguindo a descrição da arquitetura e do funcionamento do circuito tálamo-cortical proposto, serão apresentados os aspectos fisiológicos dos neurônios que compõem a rede neuronal modelada.

Das estruturas cerebrais envolvidas, as modeladas explicitamente foram regiões pertencentes ao complexo talâmico - uma área do tálamo dorsal, T_x , sua vizinhança, T_y , bem como uma região do núcleo reticular talâmico, *NRT*. Quanto ao córtex frontal e à substância negra, foram indiretamente modelados através da criação de padrões de disparos representativos de seus respectivos comportamentos neuronais. Da mesma forma foram representados os estímulos externos.

Sendo assim, as regiões do complexo talâmico foram modeladas por neurônios com propriedades eletrofisiológicas próprias das células que formam os diferentes núcleos do tálamo (McCORMICK, 1992).

Buscou-se uma modelagem que refletisse, da forma mais econômica possível, as características neuronais essenciais ao problema em questão. Como o objetivo da pesquisa concentrou-se na investigação de processos cognitivos que ocorrem durante estado de vigília, foram incorporados somente os aspectos relacionados à fase tônica do

comportamento dos neurônios talâmicos. Não incluindo, portanto, as propriedades que permitem a transição do estado de vigília para o de repouso.

Em virtude da modulação dopaminérgica no *NRT*, dois tipos de neurônios foram modelados: os do tálamo propriamente dito, T_x e T_y , e o do núcleo reticular talâmico, *NRT*, os quais serão descritos em detalhe, a seguir.

5.2.1 Correntes Iônicas

Várias correntes iônicas são responsáveis pelo comportamento dos neurônios talâmicos. Apesar disso, poucas delas possuem seus mecanismos suficientemente elucidados.

Geralmente, os potenciais de ação dos neurônios dependem predominantemente da concentração de sódio, Na^+ , na célula, embora alguns disparos dependentes do cálcio, Ca^{2+} , também já tenham sido detectados (CARVALHO, ROITMAN 1995; CONNORS *et al.*, 1982).

Neste modelo, assumiu-se que os disparos sejam devidos à corrente de sódio, I_{Na} , a qual despolariza a célula, e à corrente de potássio, I_{K} , que restaura o potencial da membrana celular. Ambas são do tipo voltagem-dependentes, ou seja, seus mecanismos dependem de um certo potencial da membrana neuronal (KANDEL *et al.*, 2000).

Em células piramidais, os diferentes padrões de intervalos entre disparos resultam da combinação de diversas correntes de potássio, possivelmente dependentes do cálcio (McCORMICK *et al.*, 1985). Uma delas, I_c , será considerada nesta modelagem, em especial, no neurônio *NRT*: consiste numa corrente transiente, cuja amplitude cresce com a concentração intracelular de cálcio.

A menos da corrente I_c , os neurônios T_x e T_y compartilham a mesma modelagem do neurônio NRT . Assim, na próxima seção serão descritos os neurônios talâmicos e as peculiaridades concernentes ao NRT serão acrescentadas, separadamente, a seguir.

Neurônios Talâmicos

Definiu-se, pois, um modelo de neurônio simplificado (CARVALHO, ROITMAN, 1995; MacGREGOR, 1987) com um único compartimento, onde dendritos, soma e axônios estão concentrados, e cujo potencial elétrico é V .

A membrana neuronal excitável foi modelada por um capacitor elétrico, com capacitância C_T , que integra as correntes iônicas segundo a equação:

$$C_T \frac{dV}{dt} = I_k + I_{sin} + I_l \tag{1}$$

onde I_{sin} representa a corrente dendrítica induzida por ação sináptica e I_l a de escoamento, que engloba correntes não modeladas.

Considerando uma relação linear entre a voltagem ao longo da membrana e as correntes iônicas, segue que

$$I_k = g_k (E_k - V) \tag{2}$$

$$I_l = g_l (E_l - V) \tag{3}$$

e

$$I_{sin} = g_{sin} (E_{sin} - V) \tag{4}$$

onde E_k , E_l e E_{sin} são os potenciais de reversão para as correntes I_k , I_l e I_{sin} , respectivamente, e os parâmetros g_k , g_l e g_{sin} representam as condutâncias correspondentes a essas mesmas correntes.

A corrente de sódio, I_{Na} , não foi explicitamente modelada, mas seu canal iônico é representado por uma função degrau, s , cujo valor unitário equivale à sua ativação.

Assim,

$$s = \begin{cases} 1, & \text{se } V \geq \theta \\ 0, & \text{se } V < \theta \end{cases} \quad (5)$$

onde θ é um limiar de voltagem para a abertura do canal.

A resposta do neurônio é dada pela função r , que se identifica com a voltagem da membrana V , exceto nos instantes em que um disparo ocorre ($s = 1$). Assumindo o pico de voltagem, $V_{m\acute{a}x}$, de um potencial de ação, temos:

$$r = V + s (V_{m\acute{a}x} - V). \quad (6)$$

A condutância g_k da corrente restauradora, I_k , cresce rapidamente segundo uma taxa β_k , após a ocorrência de um disparo. Logo,

$$\frac{d g_k}{d t} = \frac{s \beta_k - g_k}{\tau_k} \quad (7)$$

onde τ_k é uma constante de tempo associada ao canal.

Neurônio do NRT

O modelo do neurônio *NRT* incorpora as propriedades dos neurônios talâmicos, porém apresenta em sua membrana a corrente de potássio-dependente do cálcio, I_c .

Essa diferenciação na modelagem decorre da ação dopaminérgica sobre o *NRT*. A partir dos estudos acerca do efeito da dopamina no *NRT* (FLORÁN *et al.*, 2004), assumiu-se que a ativação de receptores dopaminérgicos do tipo D4 no núcleo reticular talâmico causaria o aumento da condutância dos canais de potássio-dependentes de cálcio nestes neurônios. Conseqüentemente, isso diminuiria o potencial de membrana da célula, dificultando, assim, a ocorrência do potencial de ação. Portanto, o efeito da dopamina num neurônio *NRT* seria a sua inibição.

Assim, assumiu-se a ação dopaminérgica sobre o canal de potássio-dependente do cálcio, cuja corrente iônica é I_c . A equação da membrana do neurônio *NRT*, portanto, incorpora a corrente I_c , sendo apresentada a seguir.

$$C_{NRT} \frac{dV}{dt} = I_k + I_c + I_{syn} + I_l \quad (8)$$

De fato,

$$I_c = g_c (E_K - V) \quad (9)$$

onde E_K representa o potencial de reversão, e g_c a condutância, da corrente I_c .

A condutância g_c sofre ação dopaminérgica, via receptor D4, e depende da concentração intracelular de cálcio, assim:

$$g_c = \hat{g}_c D_4^* F([Ca]) \quad (10)$$

onde \hat{g}_c é uma constante de proporcionalidade.

Com relação à dependência da concentração de cálcio intracelular,

$$F([Ca]) = S([Ca]) + \gamma_{cte} \quad (11)$$

com γ_{cte} representando uma constante de ajuste e

$$S([Ca]) = \frac{1}{1 + e^{(- a [Ca])}} \quad (12)$$

assim, a condutância g_c depende da concentração do cálcio intracelular, segundo a função sigmóide S ; sendo a inclinação de S regulada pela constante a .

A concentração de cálcio, por sua vez, é descrita por

$$\frac{d [Ca]}{dt} = \frac{s \beta_{Ca} - [Ca]}{\tau_{Ca}} \quad (13)$$

onde β_{Ca} representa a taxa de variação da concentração de cálcio e τ_{Ca} uma constante de tempo. O termo s , descrito em (5), faz com que o disparo neuronal acarrete o aumento

da concentração de cálcio. Portanto, g_c tenderá a crescer e a causar a inibição da célula, quando a mesma estiver muito excitada.

A ação dopaminérgica sobre g_c , por sua vez, é modelada pelo somatório de funções alfa, representando o aumento e o declínio da dopamina, em cada um dos N disparos pré-sinápticos que ocorreram nos instantes t_i antes de t , com $1 \leq i \leq N$, sendo t_{pd} o instante do pico da função alfa e \hat{g}_{d4} uma constante de condutância da projeção dopaminérgica.

$$D_4^* = \hat{g}_{d4} \sum_{i=1}^N (t - t_i) e^{-(t-t_i)/t_{pd}} \quad (14)$$

5.2.2 Ligações Sinápticas

Para finalizar, será explicitada a modelagem das sinapses. Conforme apresentado anteriormente, as correntes sinápticas se comportam segundo a equação (4).

Quanto à condutância sináptica g_{sin} ,

$$g_{sin} = \hat{g}_{sin} \sum_{i=1}^N (t - t_i) e^{-(t-t_i)/t_p} \quad (15)$$

onde o termo \hat{g}_{sin} representa uma constante de condutância máxima, que assume diferentes valores de acordo com a sinapse modelada. Cada tipo de projeção neuronal do modelo possuirá, então, uma constante de condutância sináptica específica, refletindo o seu grau de influência: \hat{g}_{c-nrt} e \hat{g}_{c-t} para as sinapses entre córtex e *NRT* e entre córtex e tálamo; \hat{g}_{t-nrt} e \hat{g}_{nrt-t} para as sinapses entre tálamo e *NRT* e vice-versa; e \hat{g}_{e-t} para as sinapses entre as projeções somatosensoriais e o córtex.

A condutância sináptica g_{sin} também foi modelada pelo somatório de funções alfa, para cada um dos N disparos pré-sinápticos que ocorreram nos instantes t_i antes de t , com $1 \leq i \leq N$, sendo t_p o instante do pico da função alfa, que assume os valores t_{pe} e t_{pi} em sinapses excitatórias e inibitórias, respectivamente.

Como pode ser observado na equação (14), a modelagem da ação dopaminérgica no NRT também se baseou no somatório de funções alfa, contido em D_4^* . Contudo, enquanto D_4^* modula a condutância do canal de potássio-dependente do cálcio, especificamente, g_{sin} refere-se ao comportamento propriamente dito da condutância das demais ligações sinápticas.

Isso significa que a projeção sináptica dopaminérgica, proveniente da substância negra, age sobre o neurônio NRT segundo um mecanismo diferente do que ocorre com as demais projeções sinápticas - glutamatérgicas e GABAérgicas - existentes no modelo. Contrastou-se, assim, o caráter modulador dopaminérgico e o papel neurotransmissor glutamatérgico e GABAérgico.

Finalizando, é importante notar que o modo pelo qual as equações foram aqui apresentadas, seguiu o intuito de facilitar a compreensão da modelagem proposta. Já no Apêndice B, elas podem ser consultadas sob um aspecto mais formal.

Capítulo 6

Simulações

O modelo do foco de atenção, descrito no capítulo anterior, foi simulado computacionalmente dando origem aos experimentos *in silico* que serão apresentados nas próximas seções.

Com relação à implementação, as rotinas foram desenvolvidas na Linguagem C, sendo as equações que descrevem o comportamento dos neurônios discretizadas pelo método das diferenças finitas simples, em especial, pelo método de Euler.

Inicialmente, simulou-se o comportamento de cada tipo de neurônio isoladamente. Dois objetivos principais orientaram esta primeira etapa: o primeiro foi verificar se a modelagem realmente satisfaria as necessidades do problema, ou seja, se a descrição matemática dos neurônios era suficiente para retratar as características neuronais importantes no contexto da formação do foco de atenção. O segundo objetivo, com a mesma importância do primeiro, foi iniciar o ajuste de parâmetros a fim de que o comportamento dos neurônios estivesse de acordo com os dados eletrofisiológicos descritos na literatura (McCORMICK, 1992; KANDEL et al., 2000). Em especial, os seguintes aspectos do potencial de ação foram levados em consideração: amplitude em torno de 70 a 110mV, duração de um a 10ms e caráter tudo-ou-nada do disparo neuronal.

A etapa seguinte, então, foi simular o comportamento da rede neuronal completa. Antes dos experimentos propriamente ditos serem realizados, finalizou-se o ajuste de parâmetros, os quais encontram-se descritos na Tabela 1, no Apêndice C.

De posse da rede neuronal calibrada, quatro séries de experimentos foram executadas, a fim de investigar como a variação nos níveis de dopamina poderia interferir no circuito tálamo-cortical e suas possíveis implicações na formação do foco de atenção em Doença de Parkinson e no TDAH.

A primeira série de experimentos retrata a baixa dopaminérgica na substância nigra e sugere um mecanismo neuronal comum, subjacente à formação do foco de atenção na Doença de Parkinson e no TDAH - segundo a teoria da focalização.

Já na série seguinte, simulou-se o aumento da dopamina na substância nigra. Os resultados então obtidos corroboram a teoria da desfocalização no TDAH.

As séries restantes, também relacionadas ao TDAH, envolvem a variação dopaminérgica tanto na substância nigra como no córtex frontal. Numa, o aumento da dopamina nigral é acompanhada da diminuição da dopamina cortical; enquanto na outra, a baixa dopaminérgica é generalizada - tanto nigral como cortical. Esses experimentos apontam para a causa global dos déficits de atenção nessa doença, e a conseqüente dificuldade na especificação do seu tratamento.

A seguir serão apresentadas as simulações realizadas, assim como a interpretação dos resultados obtidos.

6.1 Comportamento Neuronal Isolado

Como descrito no capítulo anterior, os neurônios do tálamo foram modelados distintamente do neurônio do núcleo reticular talâmico, sem perda de generalidade.

Uma vez que o alvo da modulação dopaminérgica seriam os canais de potássio-dependentes do cálcio, do neurônio do núcleo reticular talâmico, foi necessária uma

modelagem explícita desse tipo de canal. Por outro lado, o comportamento dos neurônios talâmicos no contexto da formação do foco de atenção, em especial, do deslocamento do foco de atenção, não abrangeria a ativação dos referidos canais. Sendo assim, em prol da economia do modelo, optou-se por uma representação simplificada das células talâmicas.

6.1.1 Neurônio Talâmico

Como ponto de partida, simulou-se o comportamento do neurônio talâmico estimulado por uma corrente externa de $5\mu\text{A}$. Pode-se observar pela figura 6.1a que esse valor não foi suficiente para tirar a célula do seu estado de repouso.

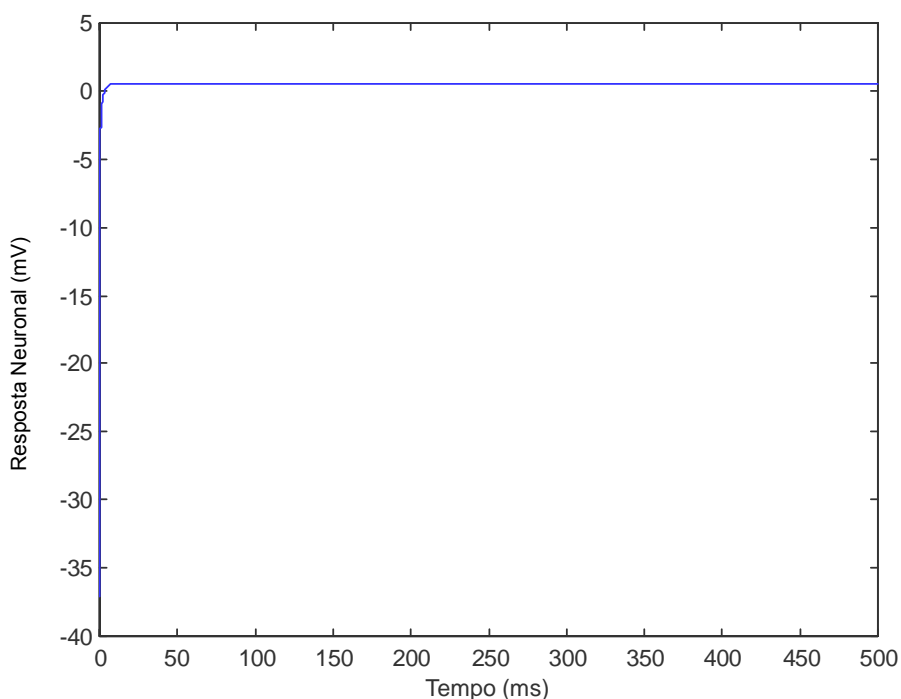


Fig. 6.1a Neurônio talâmico permanece em repouso em presença da corrente externa de $5\mu\text{A}$.

Já com o aumento da corrente externa para $12\mu\text{A}$, o neurônio passou a produzir em torno de um disparo a cada 5.5 milisegundos. Num terceiro teste, a elevação da estimulação externa para $20\mu\text{A}$, aumentou a frequência da resposta neuronal para um disparo a cada 3.3 milisegundos, aproximadamente. As figuras 6.1b e 6.1c apresentam tais respostas talâmicas.

Esta série de experimentos mostrou que a modelagem proposta proporcionou ao neurônio talâmico um comportamento adequado aos experimentos posteriores: flexibilidade necessária para responder satisfatoriamente às variações de estímulos a ele aplicados, dentro dos limites descritos na literatura.

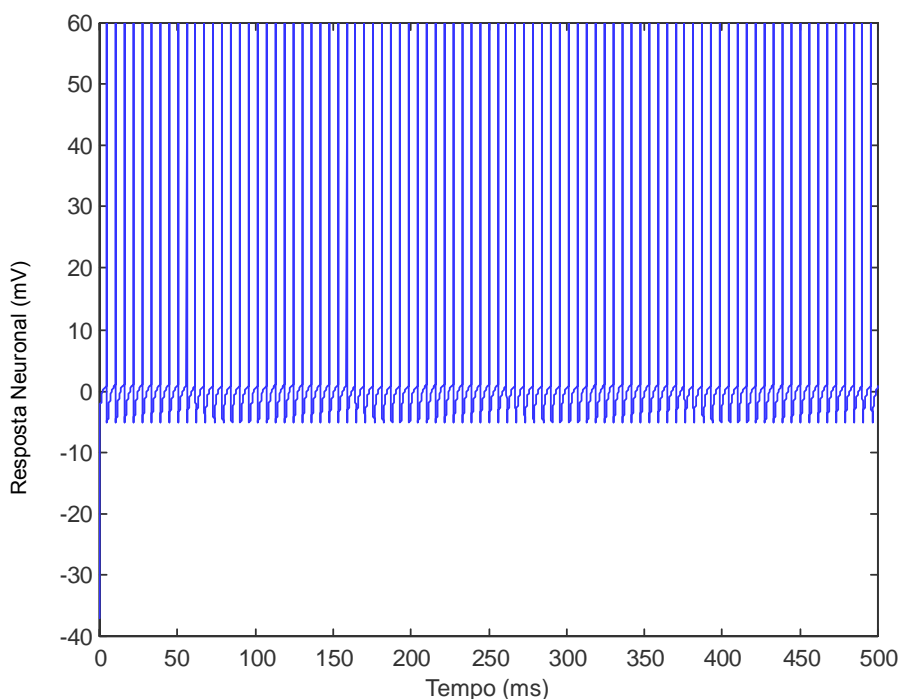


Fig. 6.1b Aumento da frequência de disparos em presença da corrente externa de $12\mu\text{A}$.

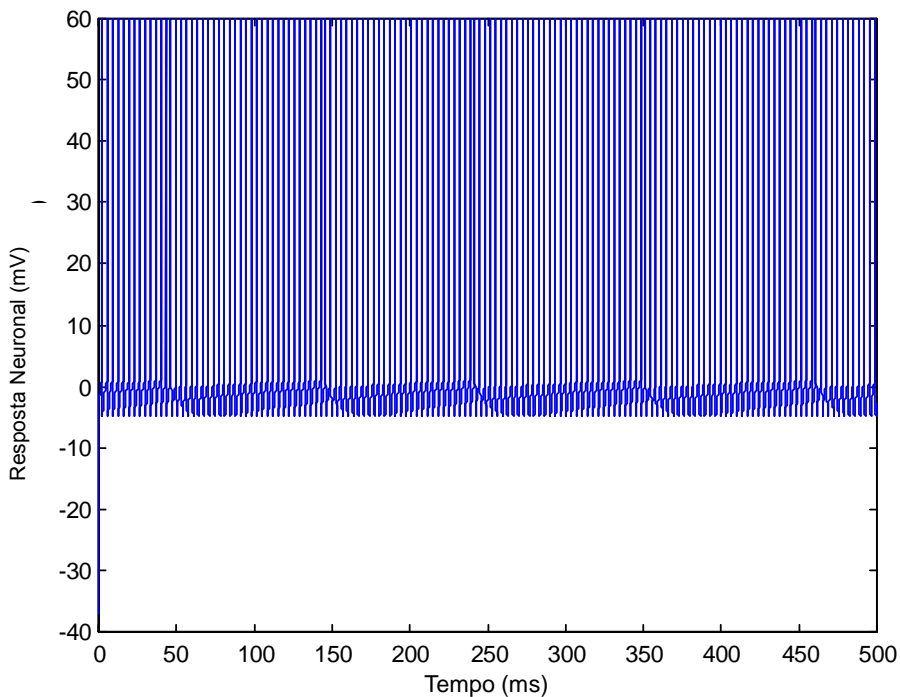


Fig. 6.1c Elevação da frequência de disparos em presença da corrente externa de $20\mu\text{A}$.

6.1.2 Neurônio do NRT

O comportamento do neurônio do núcleo reticular talâmico foi observado em duas fases: de zero a 100ms, sem a ação da dopamina; e, a partir de 100ms até o final, sofrendo a modulação dopaminérgica.

A presença do canal de potássio-dependente do cálcio retarda o processo de despolarização deste neurônio. Com isso, para que ele produzisse disparos, foram necessárias correntes externas maiores que as aplicadas ao neurônio talâmico.

Além da corrente externa, o neurônio do núcleo reticular talâmico recebeu uma projeção dopaminérgica oriunda da substância nigra, cujo padrão foi ajustado em um disparo a cada 10ms.

Como pode ser observado na figura 6.2a, a corrente externa de $90\mu\text{A}$ não foi capaz de interromper o seu repouso.

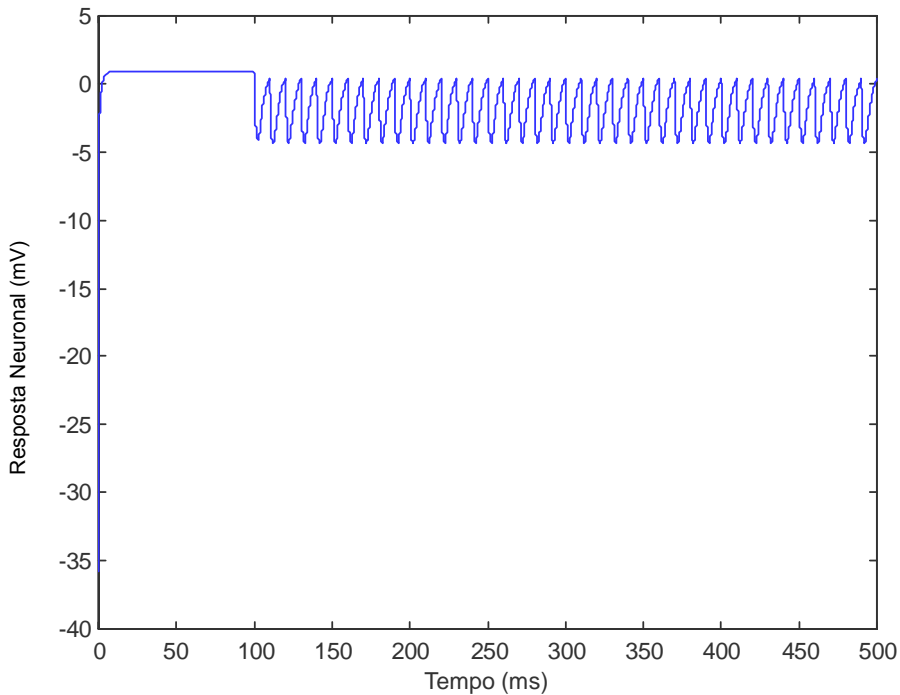


Fig. 6.2a Neurônio do Núcleo Reticular Talâmico permanece em repouso quando corrente externa de $90\mu\text{A}$ é aplicada.

Devido à modulação dopaminérgica, há uma modificação no padrão da resposta neuronal a partir de 100ms. A dopamina, ao aumentar a condutância, g_c , do canal de potássio-dependente do cálcio, torna o potencial de membrana do neurônio mais negativo. Necessita-se, então, um aumento na corrente externa capaz de sobrepor a ação dopaminérgica, para que haja disparos.

Sendo assim, aplicou-se uma corrente de $95\mu\text{A}$. Desta vez, o neurônio foi capaz de produzir em torno de um disparo a cada cinco milissegundos, antes da ação da

dopamina. Observa-se na figura 6.2b, entretanto, que após 100ms voltou ao estado de repouso.

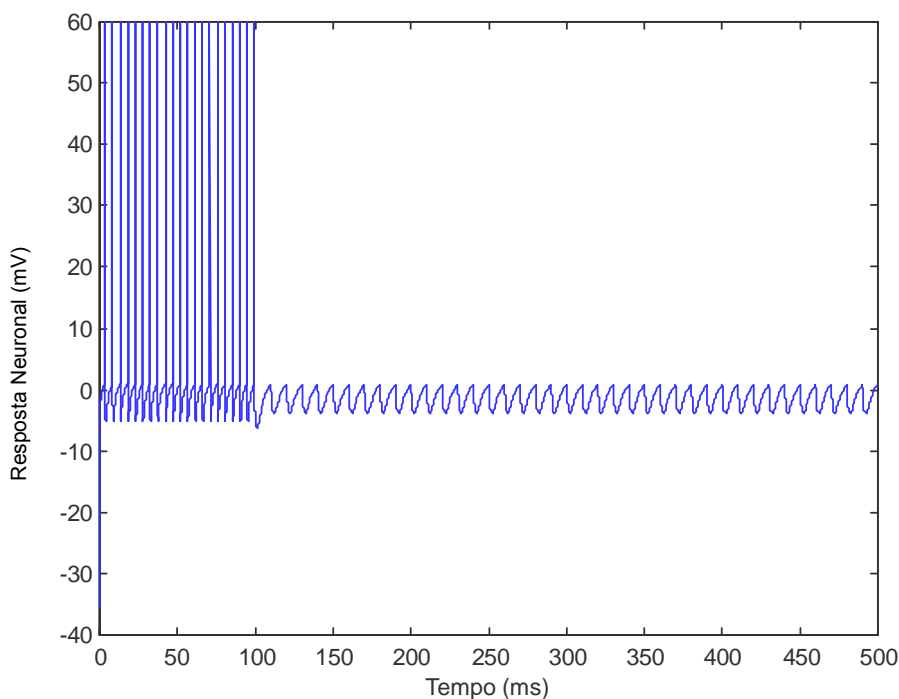


Fig. 6.2b Neurônio dispara devido à corrente externa de $95 \mu\text{A}$, entrando em repouso pela ação dopaminérgica.

A próxima figura, 6.2c, mostra a resposta neuronal a uma corrente externa de $100 \mu\text{A}$. Neste caso, como o neurônio se encontra mais fortemente estimulado, não entra em repouso devido à dopamina.

Portanto, através destes experimentos comprovou-se a adequada sensibilidade do neurônio do núcleo reticular talâmico à modulação dopaminérgica. Eles indicaram, também, a ordem de grandeza das ligações sinápticas a serem introduzidas nas simulações da rede neuronal completa.

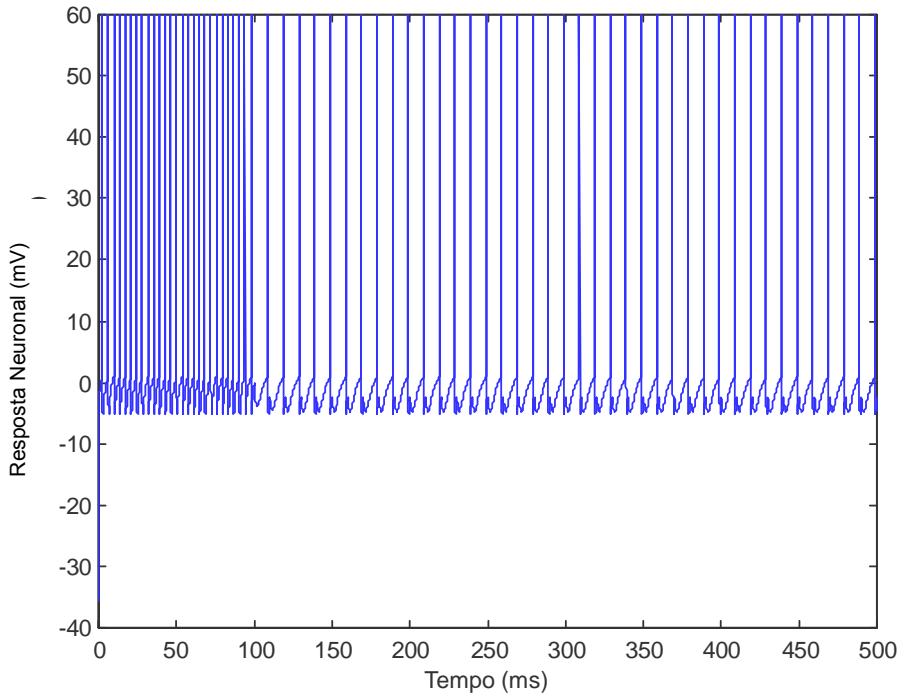


Fig. 6.2c Mudança no padrão de disparos devido à ação da dopamina.

Da mesma forma que o talâmico, este neurônio apresentou tanto flexibilidade suficiente para responder ao aumento nos estímulos, como padrão de disparos dentro dos limites eletrofisiológicos.

6.2 Modulação Dopaminérgica do Circuito Tálamo-Cortical

Segundo o modelo apresentado no Capítulo 5, o circuito tálamo-cortical viabilizaria a formação do foco de atenção, uma vez que o estímulo projetado sobre uma região talâmica central, x , seria enviado ao córtex para posterior processamento, enquanto que a região y , na vizinhança de x , seria inibida e, portanto, não propagaria ao córtex quaisquer estímulos que a ela chegassem.

Os comportamentos, ao longo do tempo, dos neurônios talâmicos T_x e T_y , representantes da região x e de sua vizinhança y , respectivamente, bem como o do neurônio NRT , do núcleo reticular talâmico, indicam se o foco de atenção está sendo formado ou não. E mais, no caso de haver focalização, tais padrões de disparos neuronais também apontam a existência de alguma anomalia.

Uma vez apresentados os neurônios isoladamente, serão relatados os experimentos referentes à modulação dopaminérgica do circuito tálamo-cortical e suas conseqüências na focalização da atenção, em Doença de Parkinson e no Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade.

Contudo, para que tais simulações possam ser interpretadas adequadamente, é necessário mostrar primeiro o comportamento da rede tálamo-cortical em situação normal - nisso consiste a próxima seção.

6.2.1 Formação do Foco de Atenção em Condições Normais

O experimento a seguir representa a formação do foco de atenção em condições normais.

Durante os 500 milisegundos de simulação, tanto T_x como T_y foram excitados por projeções glutamatérgicas provenientes do estímulo externo, sendo que o padrão de comportamento de ambas foi ajustado em um disparo a cada milisegundo.

O neurônio NRT , por sua vez, a partir de 100ms recebeu modulação dopaminérgica inibitória proveniente da substância nigra, na ordem de um disparo a cada 10 milisegundos. Optou-se por iniciar a ação da dopamina em 100ms, a fim de se observar com mais facilidade o seu efeito.

Além disso, a resposta cortical às estimulações talâmicas foi graduada em um disparo a cada milissegundo.

A figura 6.3a mostra a resposta do neurônio T_x às ativações recebidas.

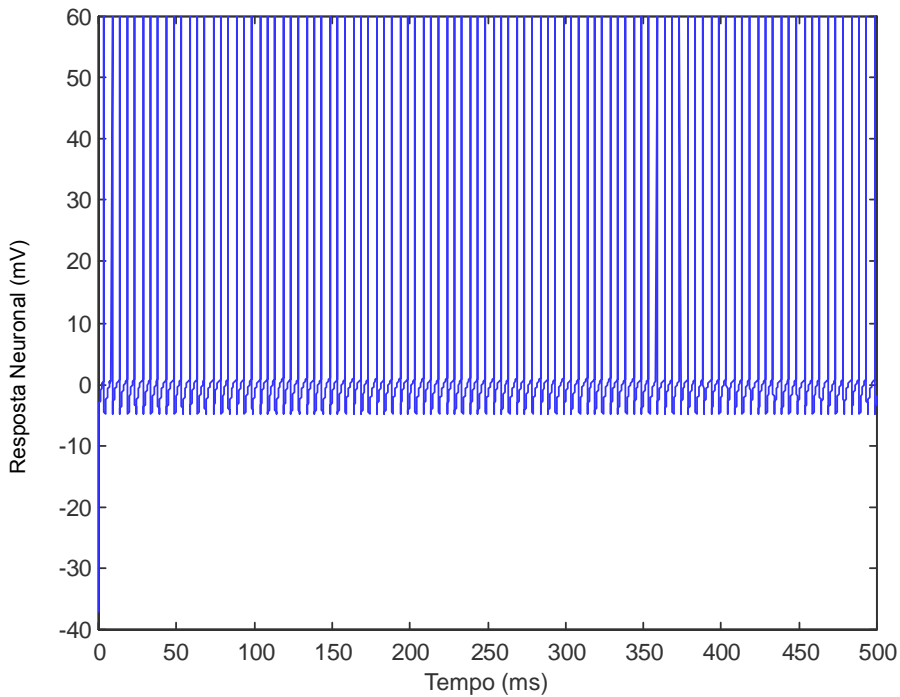


Fig. 6.3a Neurônio T_x dispara a cada 5ms em condições normais.

Em virtude da ativação de T_x , o neurônio NRT é estimulado fortemente até 100ms. Contudo, sofre inibição proveniente da projeção dopaminérgica e muda seu comportamento, como pode ser observado na figura 6.3b.

Finalmente, observa-se na figura 6.3c, que a região talâmica vizinha, T_y , é totalmente inibida pela ausência de dopamina no neurônio NRT , até 100ms. Contudo, seu padrão de resposta se modifica com o início da ação dopaminérgica.

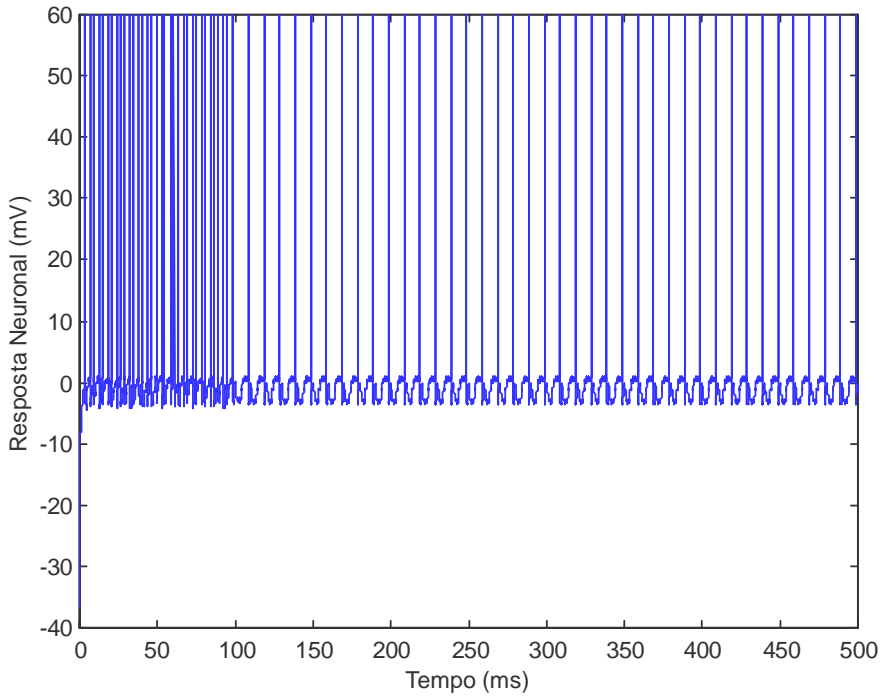


Fig. 6.3b Neurônio *NRT* é inibido pela ação da dopamina a partir de 100ms.

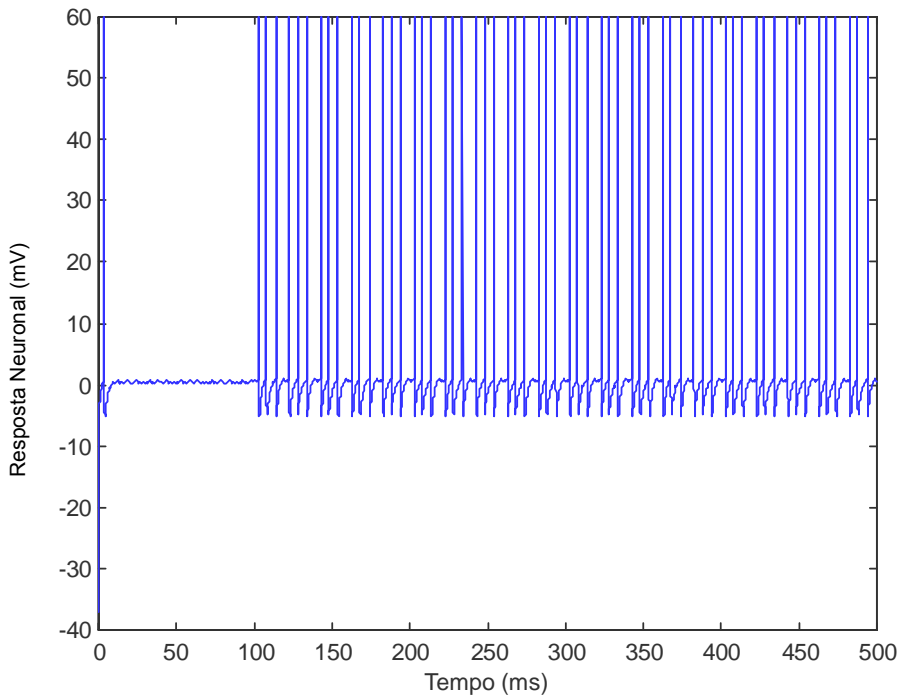


Fig. 6.3c Neurônio *Ty* muda de comportamento pela ação dopaminérgica no *NRT*.

Ao analisar-se a resposta de T_y , dois aspectos devem ser levados em consideração. Um deles consiste na sua mudança de comportamento, em virtude da presença da dopamina no neurônio NRT ; o outro é a comparação da sua frequência de disparos em relação a T_x .

Sem a presença da dopamina, a excitação do núcleo reticular talâmico seria tão grande que inibiria completamente a região vizinha T_y - daí a importância do papel inibitório dopaminérgico no circuito tálamo-cortical, via NRT . A inibição total de T_y faria com que o processamento cortical se concentrasse completamente no estímulo projetado sobre T_x , ou seja, haveria a formação de um foco de atenção exacerbado.

De fato, a inibição dopaminérgica do NRT possibilita a ativação de T_y , que passa a competir com T_x pelo processamento cortical.

O equilíbrio nesta competição é salutar por permitir que o foco da atenção se desloque por diversos estímulos. E, realmente, isso é necessário para que o processo cognitivo ocorra sem danos.

A figura 6.4 apresenta as frequências de disparos dos neurônios T_x e T_y , a cada 50 milissegundos. Observa-se que, a partir de 100ms, a frequência de disparos de T_x é realmente maior que a de T_y . Isso significa que o foco de atenção se forma sobre o estímulo X . Contudo, a diferença entre tais frequências não é tão grande, como nos primeiros 100ms; o que indica a possibilidade de haver deslocamento do foco da atenção para o estímulo Y .

Esse experimento, portanto, sugeriu mecanismos neurobiológicos subjacentes tanto à formação, como ao deslocamento do foco de atenção em condições normais.

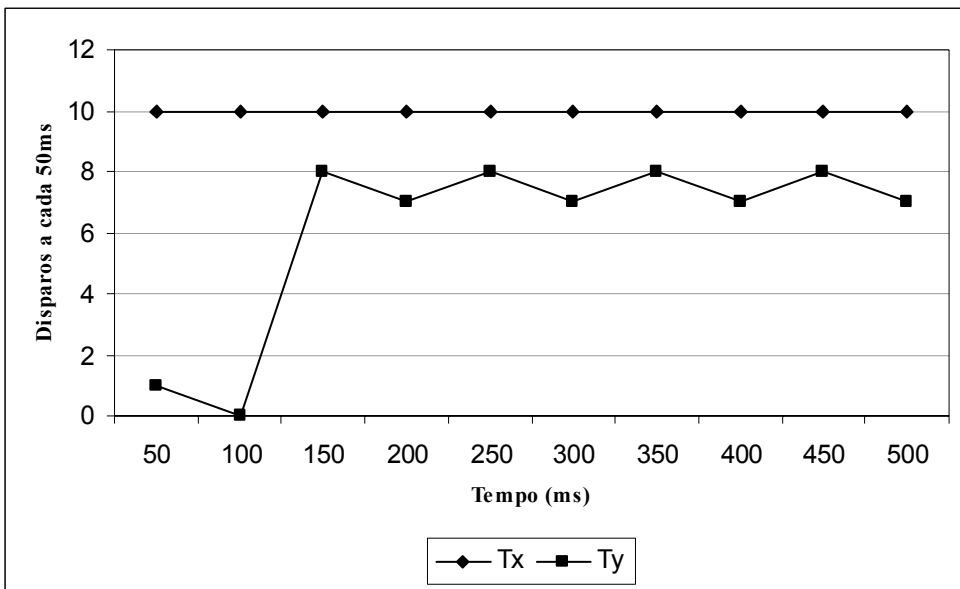


Fig. 6.4 Frequências dos disparos de T_x e T_y na condição normal.

Os resultados aqui apresentados, por sua vez, servirão como ponto de referência para as próximas simulações, que envolverão desordens da atenção, seja na Doença de Parkinson ou no Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade.

6.2.2 Baixa Dopaminérgica Nigral

O experimento envolvendo a diminuição da dopamina na substância nigra foi realizado em três fases. Na primeira, simulou-se uma drástica baixa dopaminérgica; nas duas seguintes, aumentou-se sucessivamente o nível deste neuromodulador.

Fase I

Mantendo-se os demais parâmetros da simulação apresentada na seção anterior, diminuiu-se drasticamente a frequência de disparos da substância nigra. Seu intervalo entre disparos passou, então, de 10 para 30 milisegundos.

O comportamento de T_x , mostrado na figura 6.5a, não se alterou em relação à condição normal.

O neurônio NRT , por sua vez, apresenta altíssima excitação mesmo após 100 ms. Como pode ser observado na figura 6.5b, ocorre uma pequena inibição, refletindo a liberação dopaminérgica nigral a cada 30 milisegundos.

O nível extremamente baixo da dopamina acarreta o alto estado excitatório no neurônio NRT . Conseqüentemente, T_y é fortemente inibido, apresentando, apenas, dois disparos consecutivos nos breves intervalos de inibição no NRT . Tal comportamento encontra-se representado na figura 6.5c.

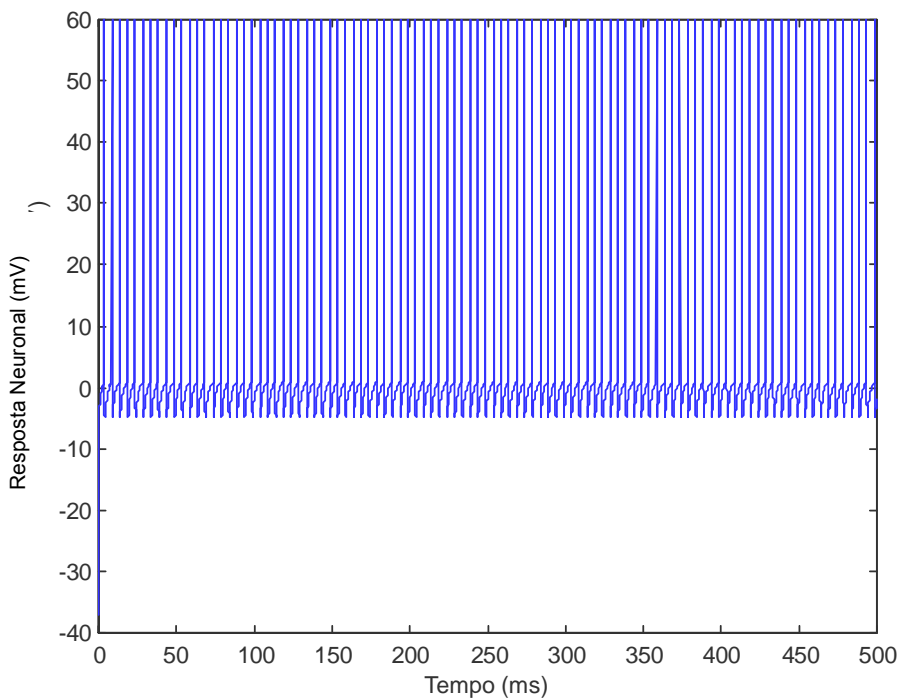


Fig. 6.5a Comportamento de T_x não é alterado pela baixa dopaminérgica nigral.

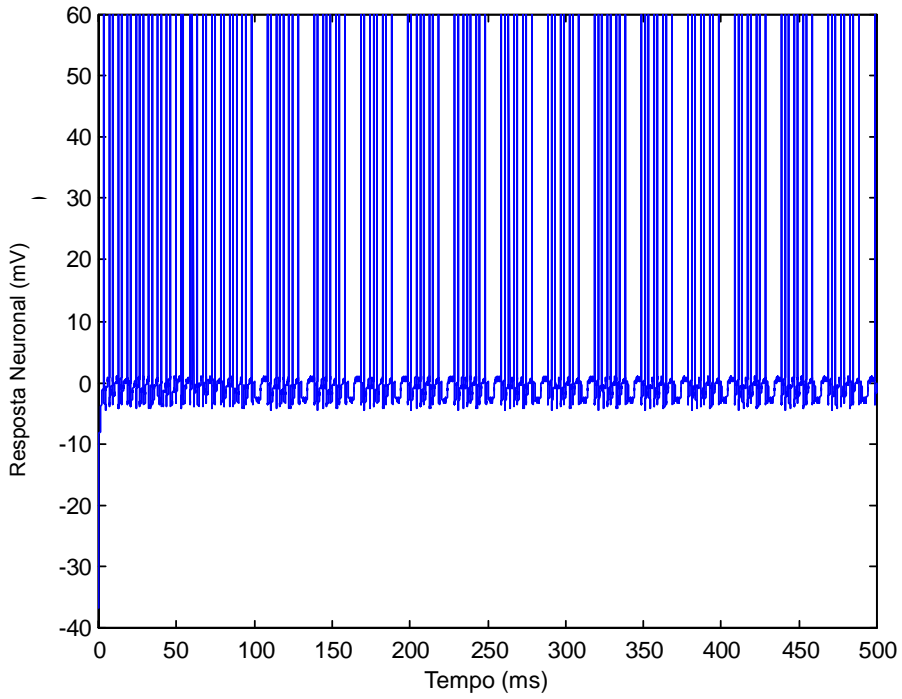


Fig. 6.5b Neurônio *NRT* sofre pequena inibição a cada 30 milisegundos.

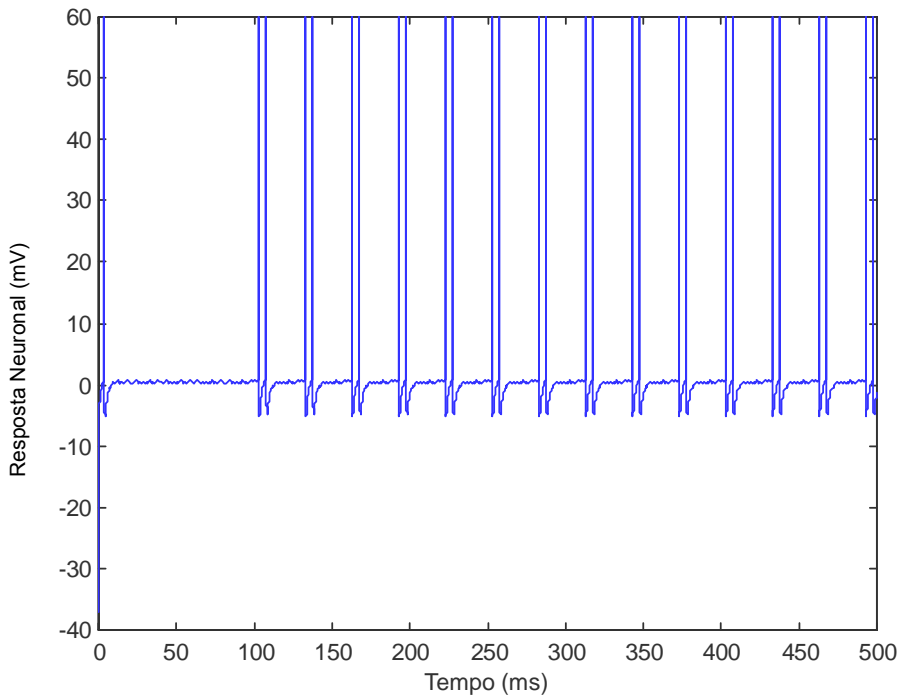


Fig. 6.5c Inibição de *Ty* origina focalização da atenção.

A comparação entre os comportamentos de T_x e T_y indica a formação de um foco de atenção exacerbado sobre o estímulo projetado em T_i , ou seja, há focalização da atenção. Isso implica, como mencionado anteriormente, na dificuldade de deslocamento da atenção para outros estímulos: neste caso em especial, bloqueia o processamento de Y .

Tal fenômeno caracteriza a rigidez mental e pode ser ocasionado pela baixa dopaminérgica na projeção que parte da substância nigra em direção ao núcleo reticular talâmico, como mostrado por esta primeira fase do experimento.

Fase II

A seguir, simulou-se um ligeiro aumento na dopamina nigral através da diminuição dos intervalos entre os disparos da substância nigra, que passaram de 30 para 20 milissegundos.

Uma vez mais, não houve alteração no comportamento de T_x . O neurônio NRT , por sua vez, se tornou mais inibido em relação à sua resposta na fase I. E, finalmente, T_y passou para um estado mais excitado. Nas figuras 6.6a-c são mostrados os comportamentos de T_x , T_y e NRT , respectivamente.

Observa-se, portanto, que o aumento no nível da dopamina facilitou a desinibição do neurônio T_y . Em termos cognitivos, isso indica um enfraquecimento na focalização da atenção, já que diminuiu a diferença entre a frequência de disparos de T_x e T_y .

Por outro lado, ainda não se consolidou uma competição equilibrada entre as projeções talâmicas dos estímulos X e Y : ainda que atenuada, a rigidez mental permanece.

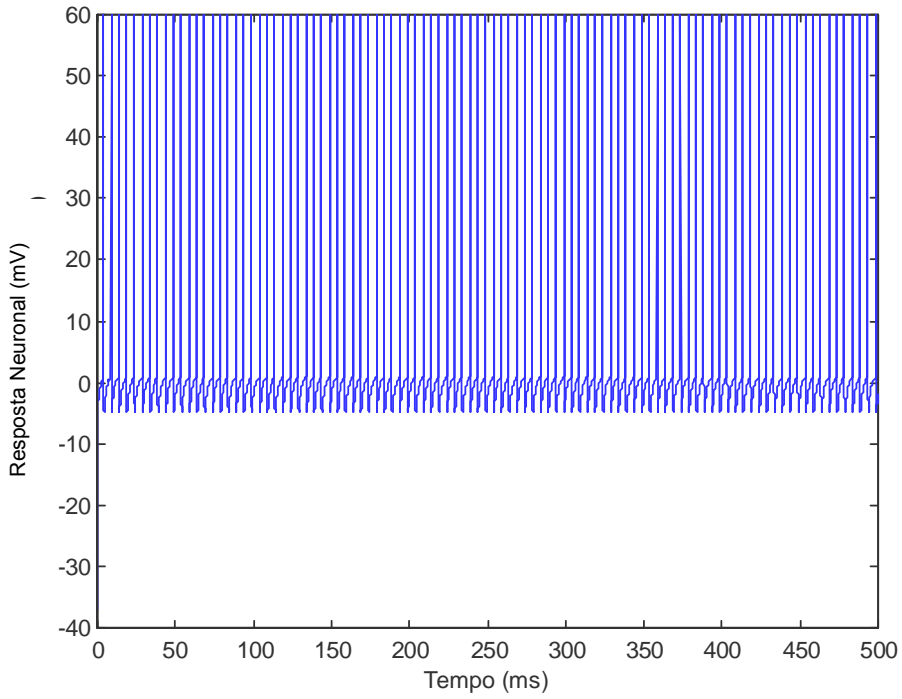


Fig. 6.6a Neurônio T_x não sofre alteração pelo aumento da dopamina.

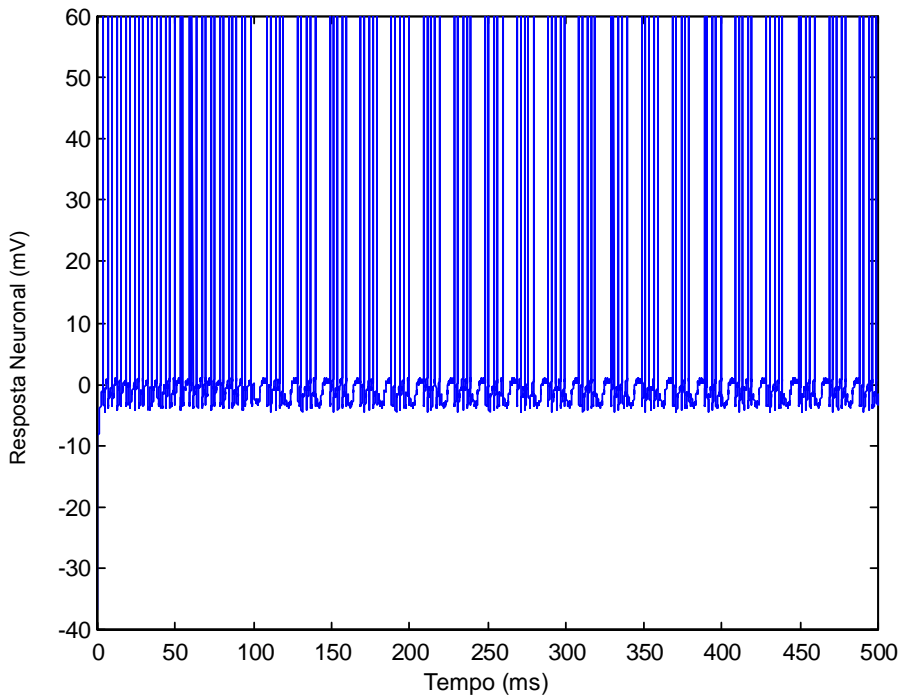


Fig. 6.6b Aumento na inibição do neurônio NRT .

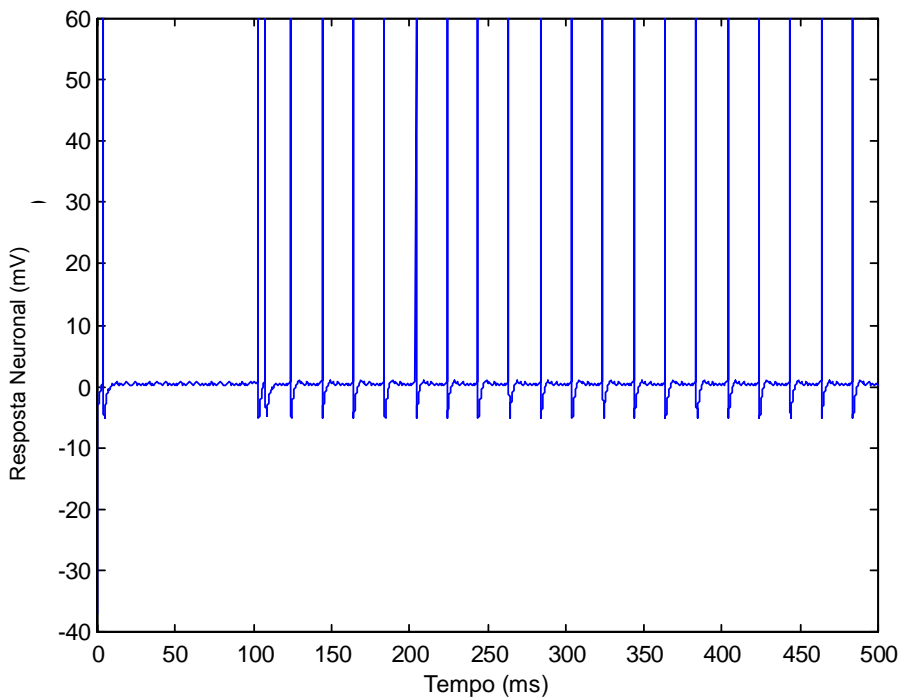


Fig. 6.6c Neurônio T_y , se torna mais excitado.

Fase III

O intuito desta última etapa foi tornar o nível dopaminérgico próximo ao da normalidade. Sendo assim, intervalos entre disparos da substância nigra foram ajustados em 14 milissegundos - lembrando que, na condição normal, o valor simulado foi 12 milissegundos.

Como consequência, o neurônio NRT passou a ser mais fortemente inibido e, por isso, a excitação de T_y aumentou. Novamente, T_x permaneceu inalterado em comparação com a condição normal. As figuras 6.7a-c apresentam as respostas de T_x , NRT e T_y , ao longo do tempo, respectivamente.

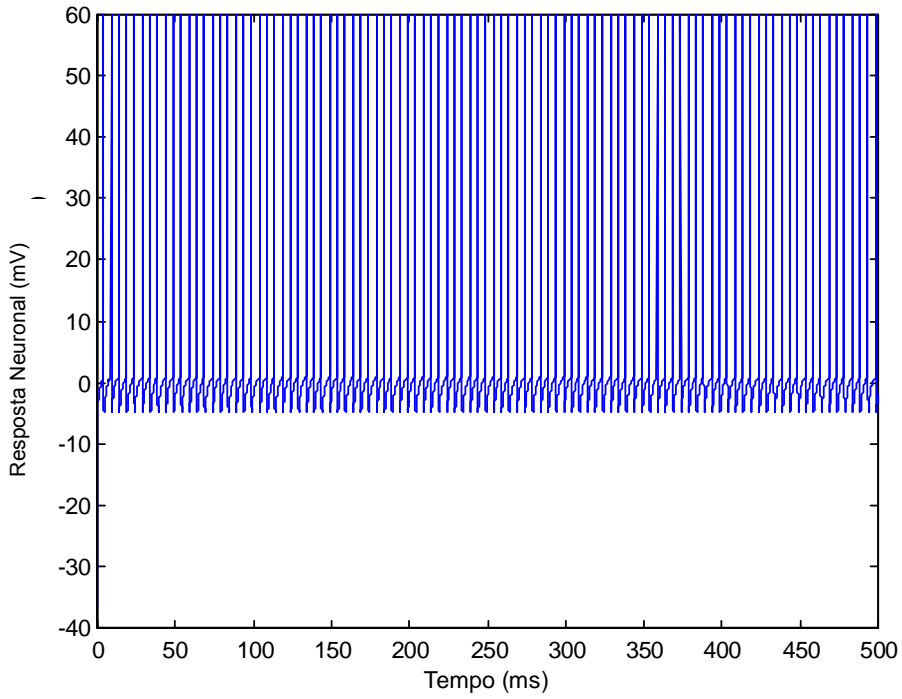


Fig. 6.7a Neurônio T_x mantém seu comportamento.

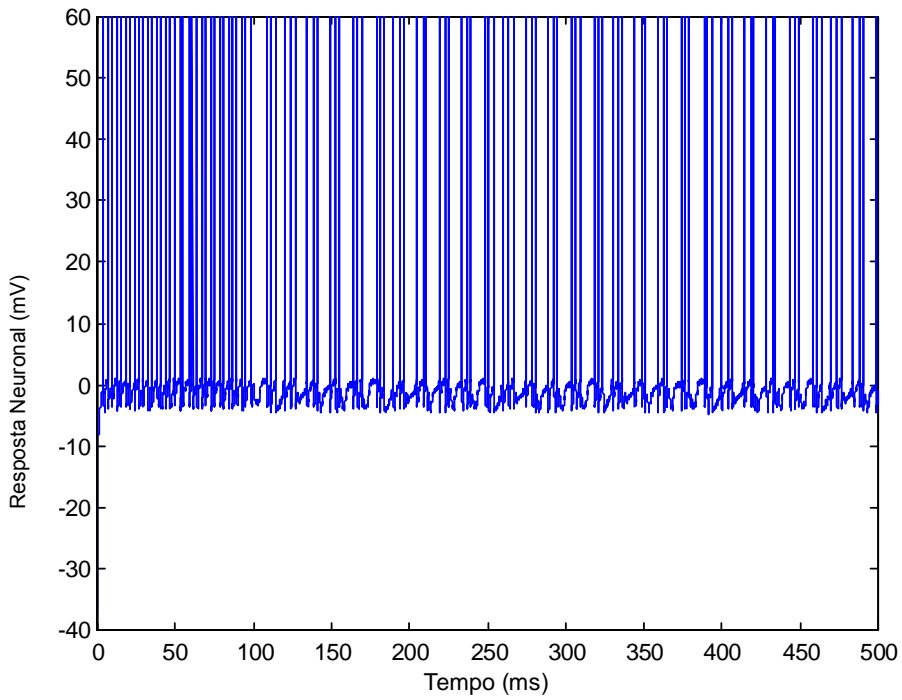


Fig. 6.7b Neurônio NRT passa a ser ainda mais inibido.

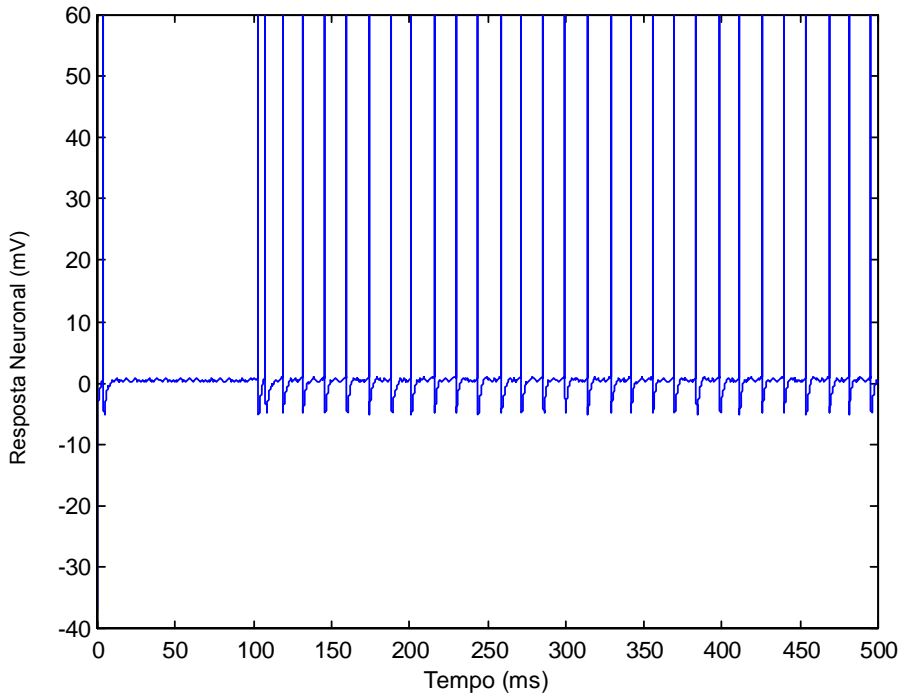


Fig. 6.7c Neurônio T_y se aproxima do comportamento normal.

Como esperado, esse posterior aumento no nível dopaminérgico não gerou mudança qualitativa no comportamento do circuito tálamo-cortical, em relação à fase anterior. Serviu, entretanto, para mostrar com mais clareza que, à medida que a quantidade de dopamina se aproxima da normalidade, vai devolvendo flexibilidade ao processo cognitivo.

6.2.2.1 Implicações na Doença de Parkinson e no TDAH

A dificuldade no deslocamento da atenção, decorrente do aumento da focalização em um determinado estímulo, foi retratada ao simular-se a diminuição da dopamina proveniente da via que une a substância nigra ao núcleo reticular talâmico.

Pacientes com Doença de Parkinson apresentam deterioração da substância negra que, por conseguinte, passa a produzir menos dopamina. E, como visto no Capítulo 2, além das desordens de movimento, seu quadro clínico também é composto por déficits cognitivos; em particular, a dificuldade no deslocamento da atenção.

Portanto, o presente experimento contribui para a elucidação dos mecanismos neurobiológicos subjacentes à focalização da atenção na Doença de Parkinson.

Por outro lado, como exposto no Capítulo 3, uma das hipóteses explicativas do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) aponta para a dificuldade no deslocamento da atenção, como sendo o mecanismo central do qual se origina o sintoma de desatenção nessa síndrome.

Além disso, apesar dos estudos acerca do papel dos neurotransmissores em TDAH não serem conclusivos, o tratamento comumente aplicado baseia-se em estimulantes cognitivos, os quais aumentam o nível dopaminérgico.

Em vista disso, os resultados dessa simulação sugerem a existência de uma base neurobiológica em comum para o comprometimento da formação do foco de atenção, na Doença de Parkinson e em TDAH.

As frequências dos disparos dos neurônios T_x e T_y durante a fase I, na qual se consolidada a incapacidade de mudança do foco de atenção, podem ser observadas e comparadas com a situação normal, na figura 6.8.

As etapas seguintes, I e II, refletem a aplicação de tratamento que aumente o nível de dopamina na substância nigra.

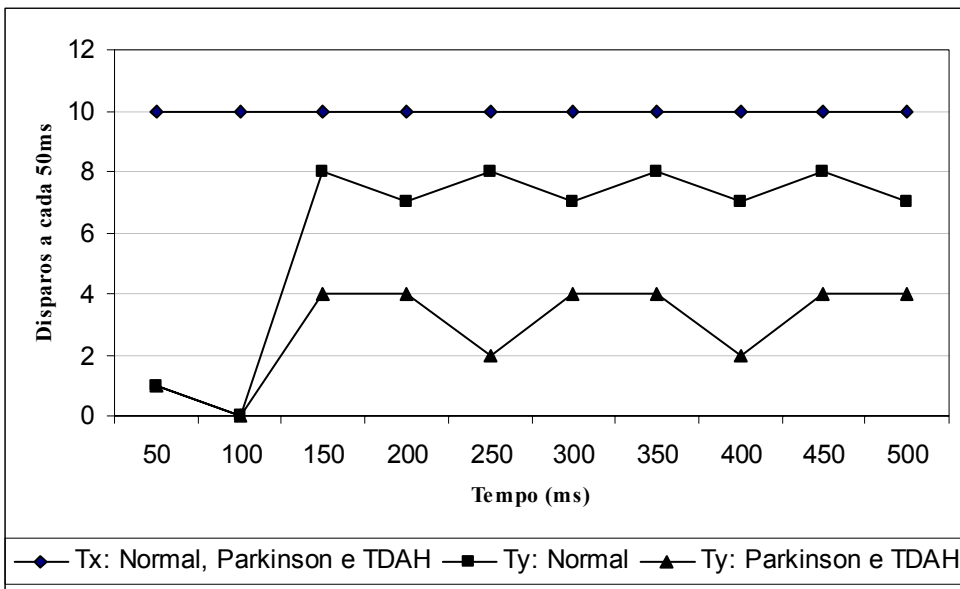


Fig. 6.8 Aumento na diferença entre as freqüências dos disparos de T_x e T_y .

6.2.3 Alta Dopaminérgica Nigral

A segunda série de experimentos, cujas três fases serão apresentadas a seguir, investiga os efeitos do aumento da dopamina nigral sobre o circuito tálamo-cortical.

Novamente, as simulações duram 500 milissegundos e a ação dopaminérgica inicia em 100 ms. Os resultados devem ser comparados com os experimentos relativos à condição de normalidade, apresentados nas figuras 6.3a-c.

Fase I

Na primeira etapa do experimento simulou-se o aumento drástico do nível de dopamina, através da diminuição dos intervalos entre disparos da substância nigral. Estes passaram de 12 milissegundos, relativos à condição normal, para 5 milissegundos. Os demais parâmetros não foram alterados.

O neurônio T_x manteve o mesmo comportamento apresentado na condição de normalidade; entretanto, a fim de melhor comparar as respostas neuronais da rede como um todo, os gráficos referentes a T_x serão mostrados.

Prosseguindo, o drástico aumento da dopamina ocasionou a total inibição do neurônio NRT . Como consequência, o neurônio T_y foi completamente desinibido, apresentando frequência de disparos idêntica a T_x . As figuras 6.9a-c mostram as respostas neuronais, ao longo do tempo, de T_x , NRT e T_y , respectivamente.

Em termos da formação do foco de atenção, a igualdade entre as respostas dos neurônios talâmicos T_x e T_y leva a uma competição, sem vencedor, entre os estímulos X e Y . Ou seja, há uma desfocalização da atenção.

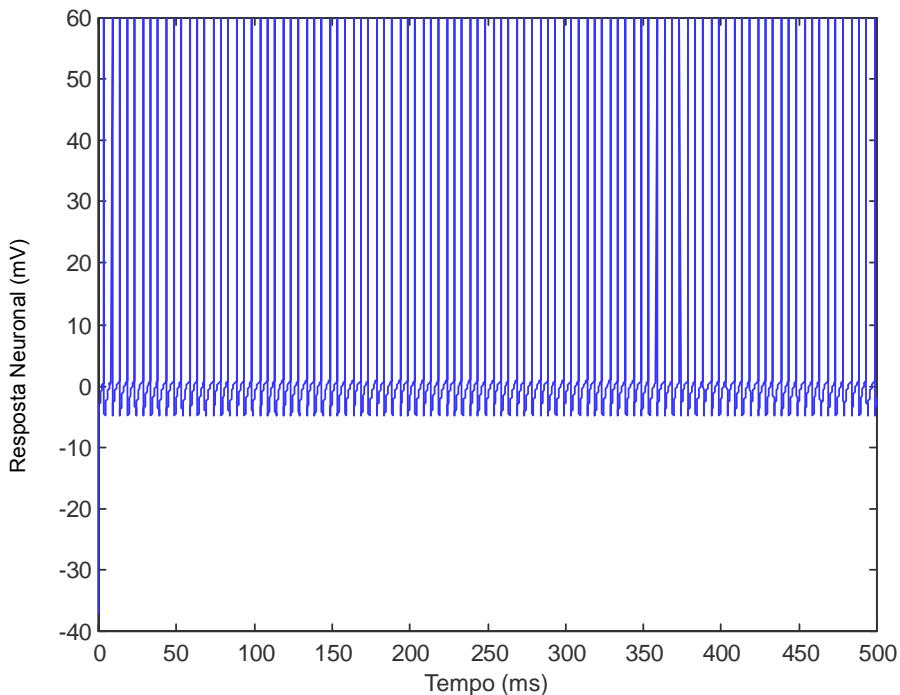


Fig. 6.9a Forte aumento da dopamina não altera comportamento de T_x .

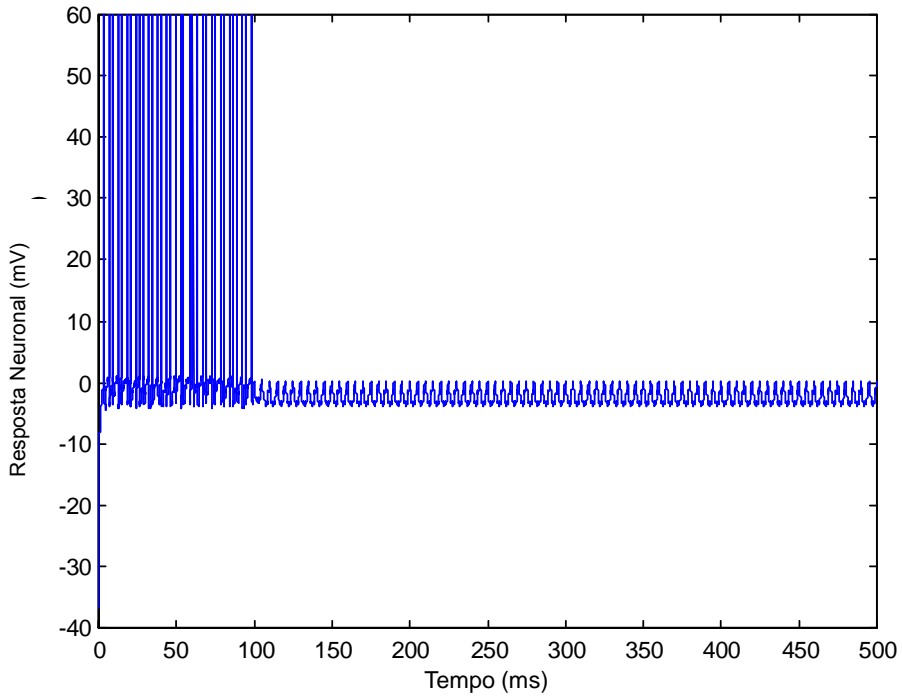


Fig. 6.9b Forte aumento da dopamina acarreta inibição total do neurônio *NRT*.

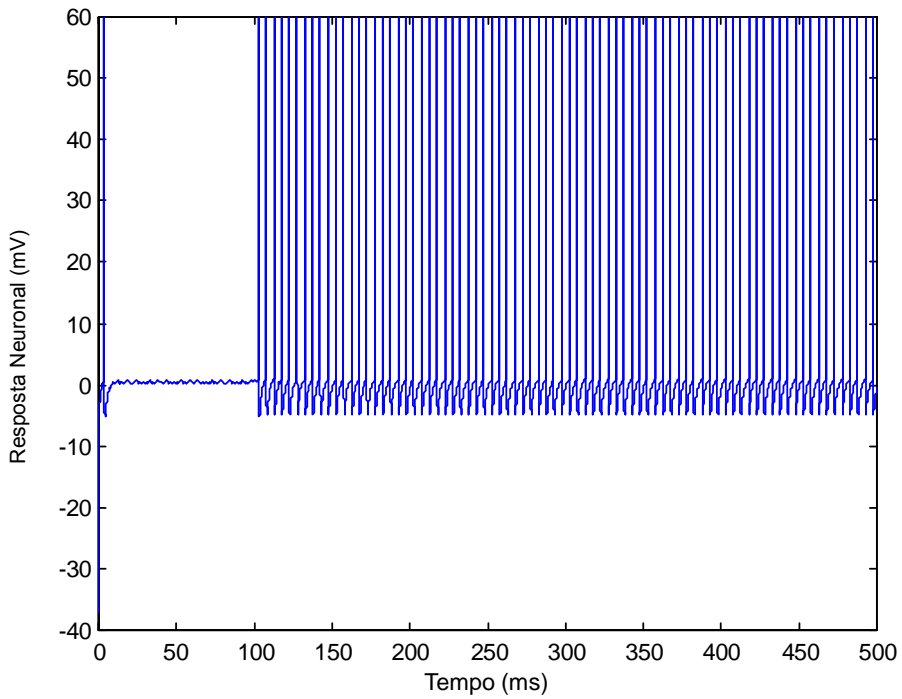


Fig. 6.9c Neurônio *T₁* é completamente desinibido.

Fase II

O passo seguinte deu início à diminuição dopaminérgica, através de um pequeno aumento nos intervalos entre os disparos da substância nigra, os quais foram ajustados em seis milisegundos.

Como se nota nas figuras 6.10a-c, o comportamento de T_x não sofreu alteração, enquanto que a diminuição da dopamina permitiu que o neurônio NRT começasse a disparar. Finalmente, a leve desinibição do NRT gerou uma ligeira inibição em T_y .

Contudo, apesar da mudança de estado do neurônio NRT , a desfocalização é atenuada, mas permanece; visto ser extremamente pequena a diferença entre o padrão de disparos de T_x e T_y .

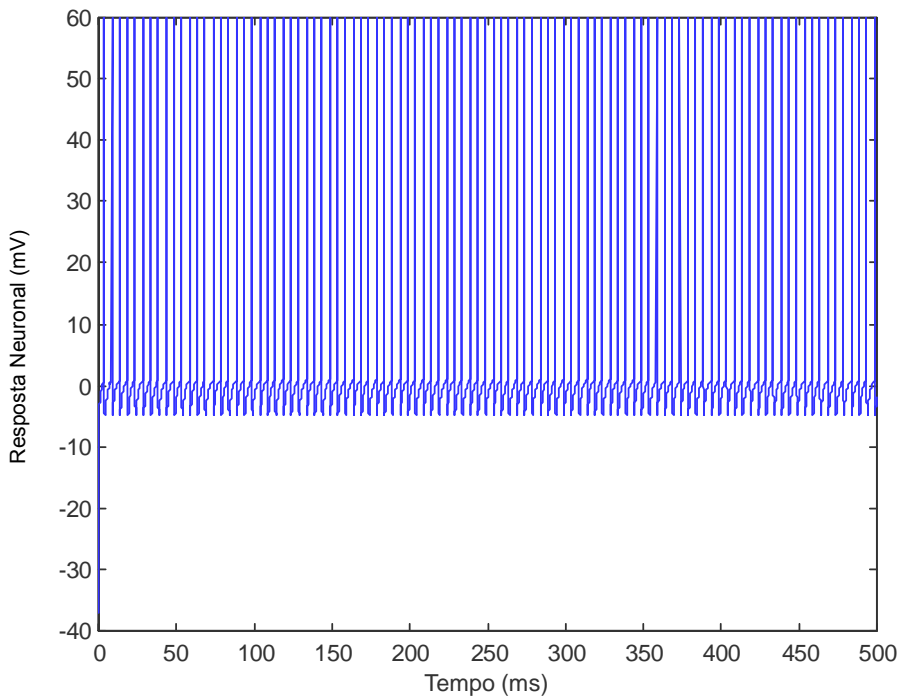


Fig. 6.10a Forte aumento da dopamina não altera comportamento de T_x .

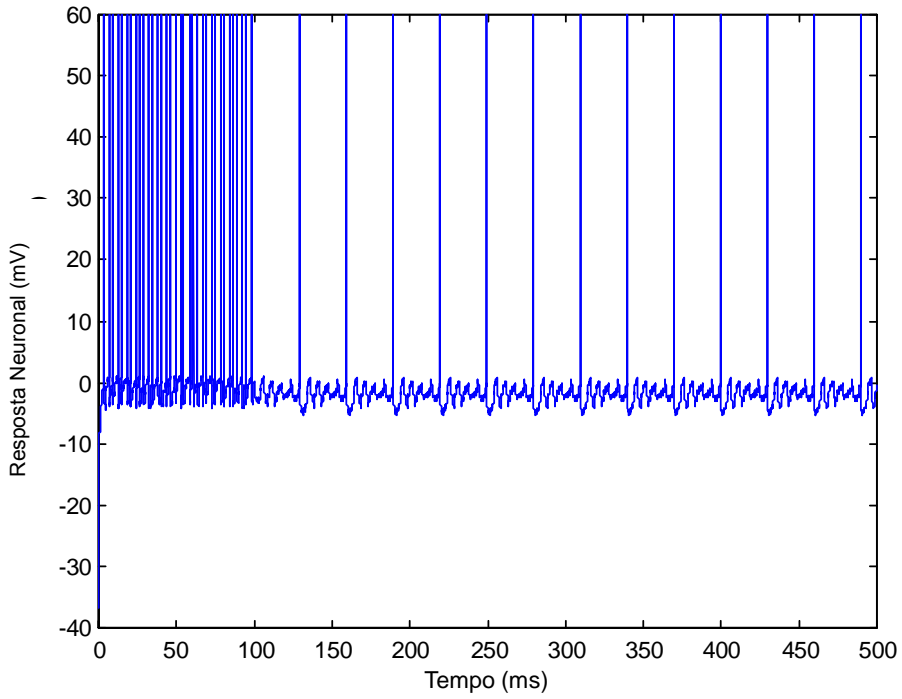


Fig. 6.10b Neurônio *NRT* passa a disparar com a diminuição da dopamina.

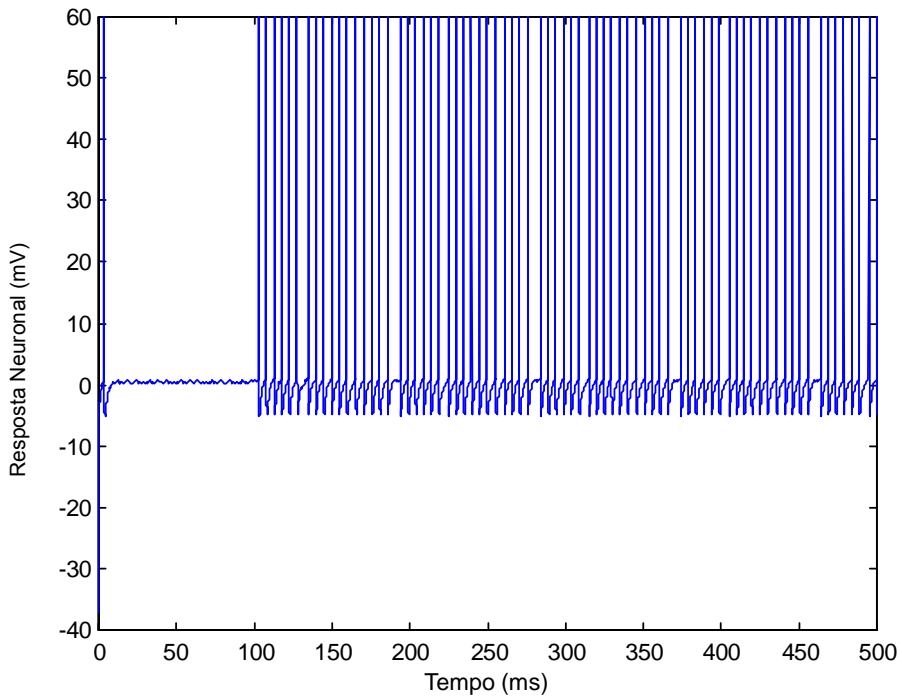


Fig. 6.10c Disparos do *NRT* conduz à levíssima inibição de T_j .

Fase III

Na última etapa do experimento diminuiu-se, novamente, o nível dopaminérgico. Os intervalos entre disparos da substância nigra passaram, então, de seis para oito milisegundos, aproximando-se da condição de normalidade, ou seja, 10 milisegundos.

É nítida a consequência desta diminuição da dopamina sobre o neurônio *NRT*, que se torna bem mais excitado e, por conseguinte, passa a exercer inibição mais acentuada sobre *T_y*. Ocorre, portanto, uma tendência à formação do foco de atenção. As respostas neuronais, ao longo do tempo, de *T_x*, *NRT* e *T_y*, podem ser observadas nas figuras 6.11a-c, respectivamente.

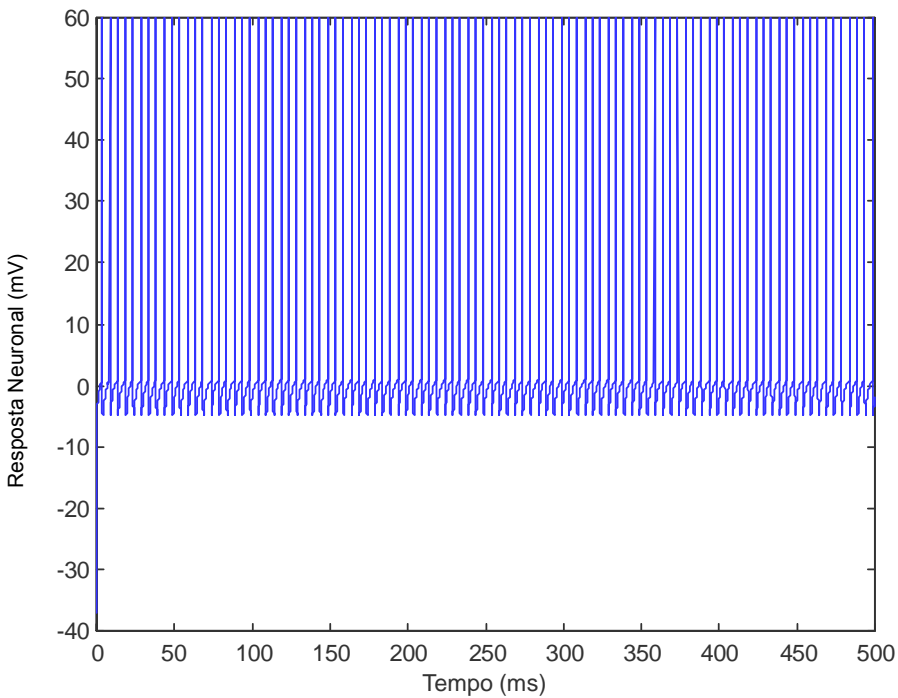


Fig. 6.11a Forte aumento da dopamina não altera comportamento de *T_x*.

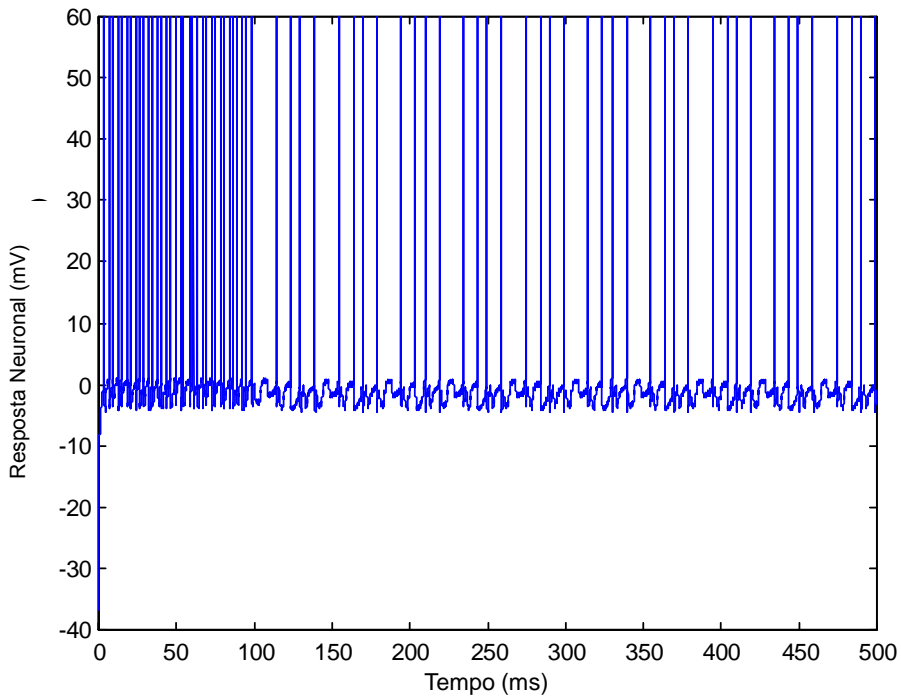


Fig. 6.11b Nível dopaminérgico próximo da normalidade desinibe razoavelmente o neurônio *NRT*.

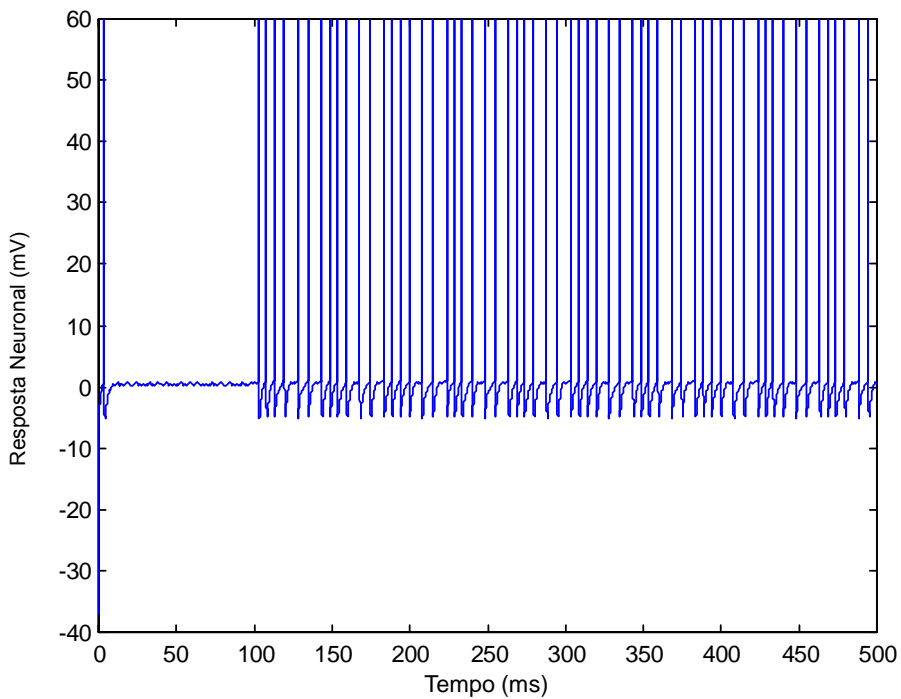


Fig. 6.11c T_y passa a ser mais inibido pelo *NRT*.

Ao longo deste experimento, é sutil a variação da frequência de disparos do neurônio T_y . Partindo de uma completa desinibição, chegou-se a um comportamento próximo da normalidade, porém um pouco mais excitado. De certa forma, isso era esperado, porque para haver deslocamento da atenção é preciso que T_y esteja razoavelmente excitado.

Foi indicado, portanto, que é pequena a distância entre a desfocalização da atenção, promovida pelo aumento da dopamina nigral, e a focalização normal, que possibilita o deslocamento do foco atencional.

6.2.3.1 Implicações no TDAH

Se por um lado, uma das hipóteses explicativas de TDAH, aponta a falta de flexibilidade no deslocamento atencional como causa da desatenção, a sua contrapartida defende o contrário: o excesso de volubilidade no deslocamento da atenção é que impediria a concentração em um determinado estímulo. Essa hipótese, por conseguinte, interpreta os déficits atencionais em TDAH como consequência da desfocalização da atenção.

Em oposição à usual tendência em atribuir-se a queda dopaminérgica como fator neuroquímico subjacente ao TDAH, experimentos realizados em pacientes dessa síndrome detectaram um acúmulo de dopamina em regiões subcorticais envolvendo a substância nigra (ERNST *et al.*, 1999).

Sendo assim, as simulações envolvendo a alta dopaminérgica nigral fornecem substratos neurobiológicos que contribuem para elucidar a hipótese da desfocalização em TDAH.

Em resumo, à medida que o aumento da dopamina nigral inibe em excesso o neurônio *NRT*, este deixa de limitar a ação de T_y . Como as regiões talâmicas T_x e T_y competem com igualdade, não há um estímulo vencedor. Logo, o foco de atenção não é nítido, gerando o sintoma da desatenção.

A figura 6.12 apresenta as frequências dos disparos de T_x e T_y , a cada 50 milissegundos, tanto na fase I quanto na condição normal. Desse modo, pode-se observar melhor como a alta dopaminérgica nigral levaria à desfocalização da atenção no TDAH.

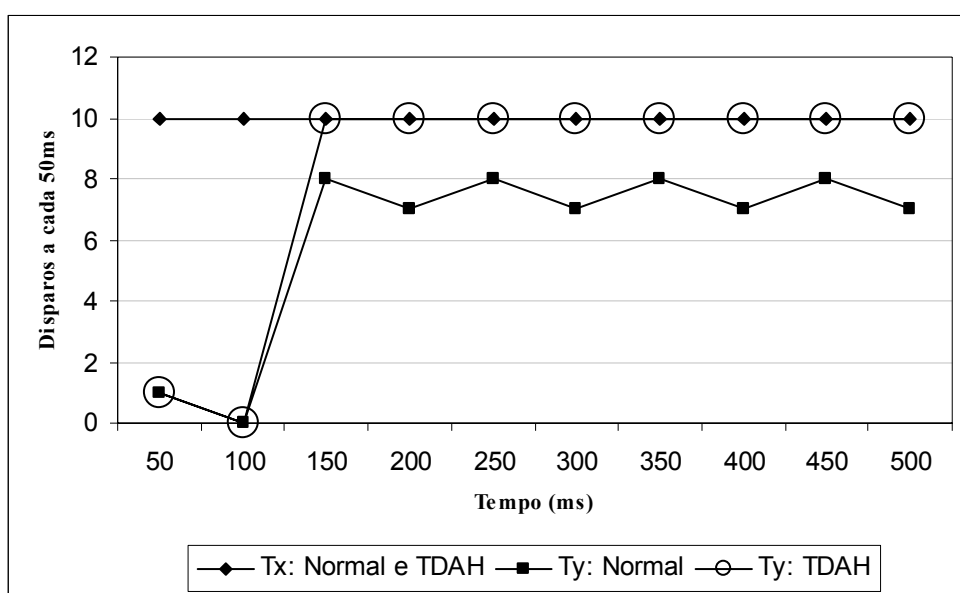


Fig. 6.12 Igualdade entre as frequências dos disparos de T_x e T_y gera a desfocalização.

6.2.4 Baixa Dopaminérgica Cortical e Alta Dopaminérgica Nigral

Os experimentos anteriores envolveram a variação da dopamina somente na substância nigra. Dando prosseguimento, simulou-se, também, a baixa dopaminérgica cortical, a fim de investigar-se o efeito de um desequilíbrio dopaminérgico geral sobre o circuito tálamo-cortical e suas implicações na formação do foco de atenção.

Nesta seção, então, será apresentada uma série de simulações envolvendo a diminuição da dopamina cortical em conjunto com o aumento dopaminérgico proveniente da substância nigra.

Duas motivações orientaram a inclusão da dopamina cortical nos experimentos: a importância da participação do córtex frontal nos processos relacionados à atenção e a consolidada prática psiquiátrica em aplicar estimulantes cognitivos aos pacientes de TDAH, acarretando, também, o aumento da dopamina cortical (CORREIA FILHO, PASTURA, 2003).

A dopamina no córtex frontal protege a ativação sustentada de redes locais (DURSTEWITZ *et al.*, 2000) contra a interferência de ruídos. Com a diminuição dopaminérgica nesta região cerebral, ocorre um comprometimento dos sinais que daí partem. Sendo assim, a diminuição da dopamina cortical foi simulada, indiretamente, pelo enfraquecimento das estimulações que córtex exerce sobre T_x , NRT e T_y .

Da mesma forma que nos casos anteriores, as simulações tiveram a duração de 500 milissegundos e a dopamina proveniente da substância nigra entrou em ação a partir de 100 ms. Em relação à baixa dopaminérgica cortical, esta teve início em 250ms.

A seguir, serão apresentadas as três fases nas quais o experimento foi organizado. Na primeira, a alta dopaminérgica nigral e a baixa dopaminérgica cortical encontram-se maximizadas. Nas fases seguintes, seus níveis encaminham-se para a normalidade.

Fase I

Na primeira etapa, os intervalos entre disparos da substância nigra foram ajustados para cinco milissegundos, caracterizando a alta dopaminérgica nigral máxima, a partir de 100

ms. Por sua vez, o córtex passou a disparar a cada 15 milisegundos, após 250 ms, caracterizando a diminuição da dopamina cortical.

Pode ser observado, na figura 6.13a, o efeito da baixa dopaminérgica cortical sobre o neurônio T_x . De fato, seu padrão de ativação se enfraquece por depender da estimulação cortical, a qual se encontra diminuída.

Em termos quantitativos, o comportamento do neurônio NRT não sofreu alteração, com a baixa dopaminérgica cortical. Por outro lado, como se nota na figura 6.13b, enquanto o aumento da dopamina nigral apenas impediu o disparo neuronal, a baixa dopaminérgica cortical acentuou tal inibição, ao trazer o potencial da membrana para valores mais negativos.

Finalmente, a mudança de comportamento do neurônio T_y , apresentada na figura 6.13c, decorre somente do enfraquecimento da estimulação cortical.

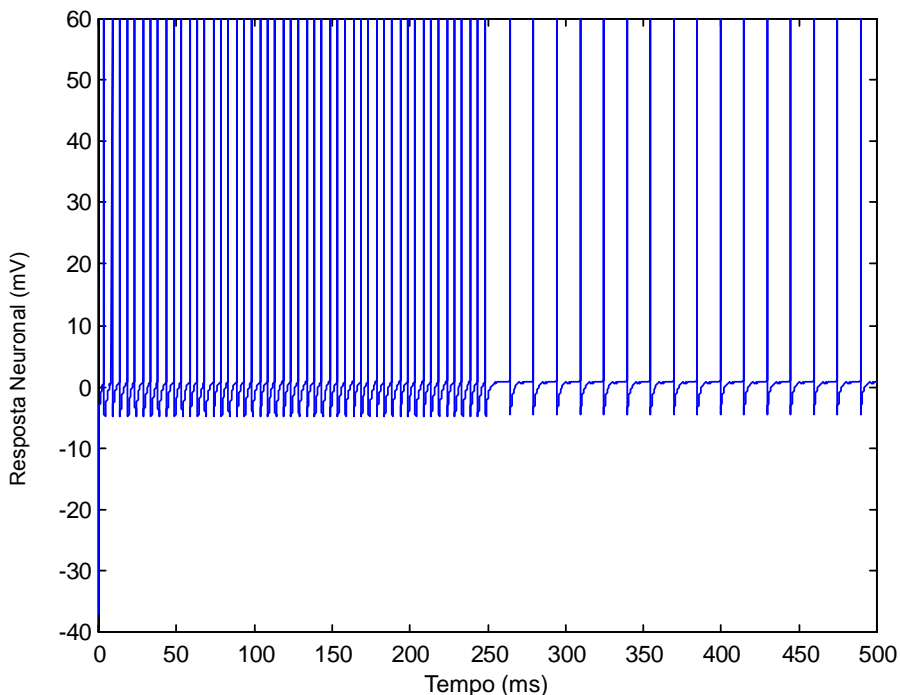


Fig. 6.13a Baixa dopaminérgica cortical diminui frequência de disparos de T_x .

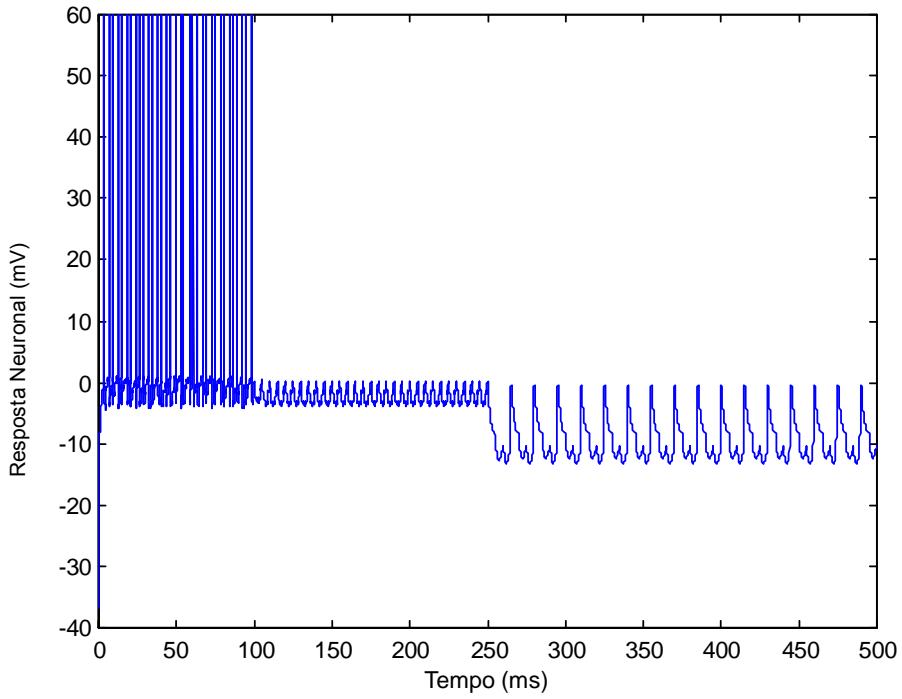


Fig. 6.13b Baixa dopaminérgica cortical hiperpolariza neurônio *NRT*.

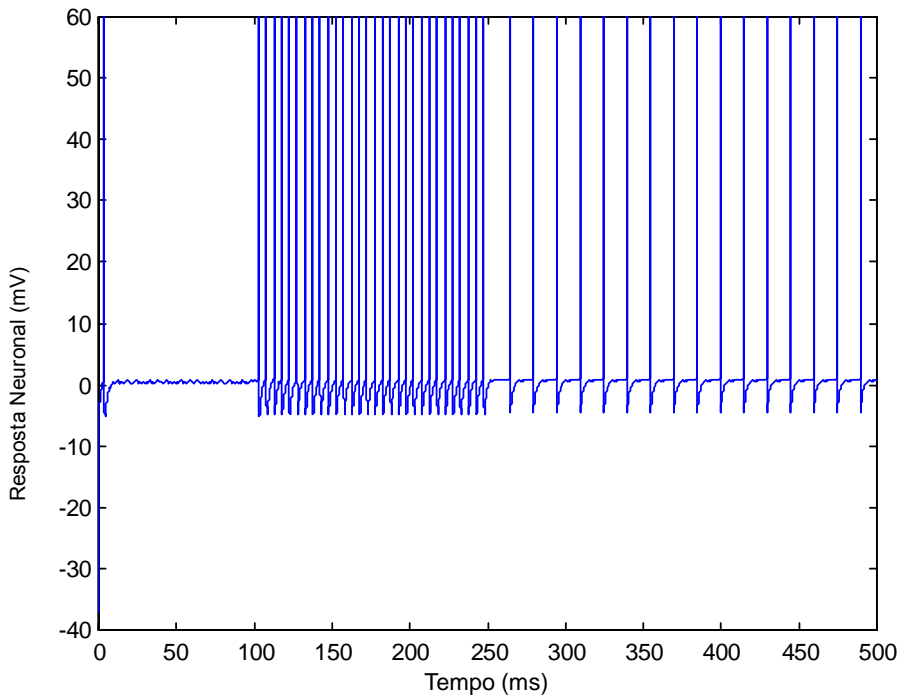


Fig. 6.13c Baixa dopaminérgica cortical diminui freqüência de disparos de *T_y*.

Observa-se, portanto, a igualdade entre as ativações de T_x e T_y , a partir de 250 ms. Isso indica uma competição na qual nenhum estímulo se consolida como vencedor e, portanto, não há formação do foco de atenção.

Contudo, a comparação da frequência desses disparos talâmicos com o comportamento de T_x em condições normais, mostrado nos primeiros 250 ms da figura 6.10a, sugere uma peculiaridade na presente desfocalização: não é que a atenção se desloque por diferentes estímulos; nenhum estímulo se torna capaz de realmente ‘chamar a atenção’.

Fase II

Após o ajuste da dopamina em valores extremos, apresentado na fase I, deu-se início ao retorno à condição de normalidade, com o intuito de observar o efeito do desajuste dopaminérgico global em níveis intermediários.

A substância nigra, após 250 ms, passou a disparar a cada seis milisegundos, diminuindo transmissão de dopamina para o *NRT*. A região cortical, por sua vez, passou a disparar a cada 10 milisegundos, refletindo, portanto, um aumento dopaminérgico no córtex.

De acordo com a figura 6.14a, a estimulação do neurônio T_x aumenta em relação ao caso anterior, figura 6.13a, como conseqüência da fortificação da estimulação cortical que ocorre após 250 ms. Contudo, sua frequência de disparos ainda permanece aquém da normalidade, já que diminui em relação aos 100 milisegundos iniciais.

O neurônio *NRT*, apresentado na figura 6.14b, deixa o estado de repouso entre 100 ms e 250 ms, como conseqüência do aumento da dopamina nigral. Contudo, este não

é forte o suficiente para manter a ativação do *NRT* em presença da baixa dopaminérgica cortical. Em outras palavras, o relativo aumento da dopamina no córtex ainda não é eficaz: o comportamento do neurônio *NRT* sofre as conseqüências do enfraquecimento tanto da projeção córtico-talâmica, como da córtico-reticular talâmica.

Finalmente, um conjunto de fatores promove o enfraquecimento da ativação de T_y , após 250 ms, que pode ser observado na figura 6.14c. Além de não sofrer inibição proveniente do *NRT*, a estimulação cortical encontra-se diminuída.

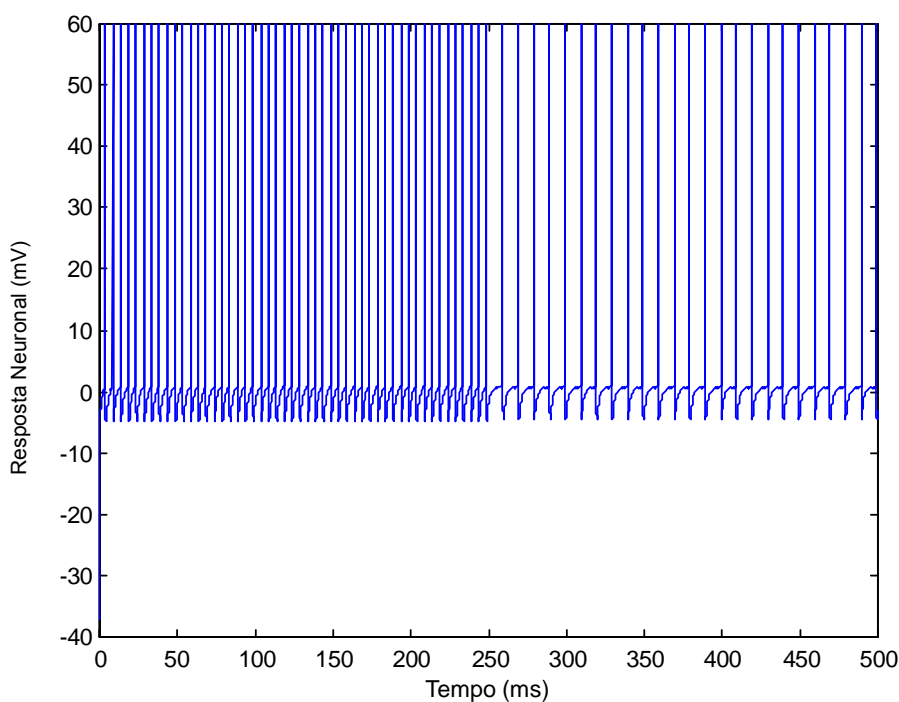


Fig. 6.14a Aumento dopaminérgico cortical acarreta maior estimulação de T_x .

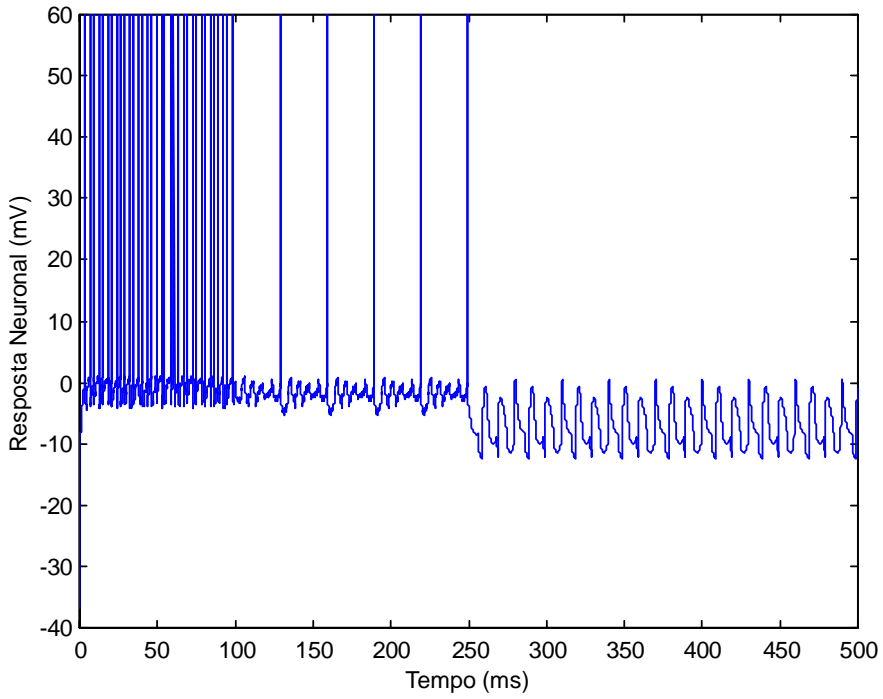


Fig. 6.14b Efeito do aumento da dopamina nigral sobre *NRT* é anulado pela dopaminérgica cortical.

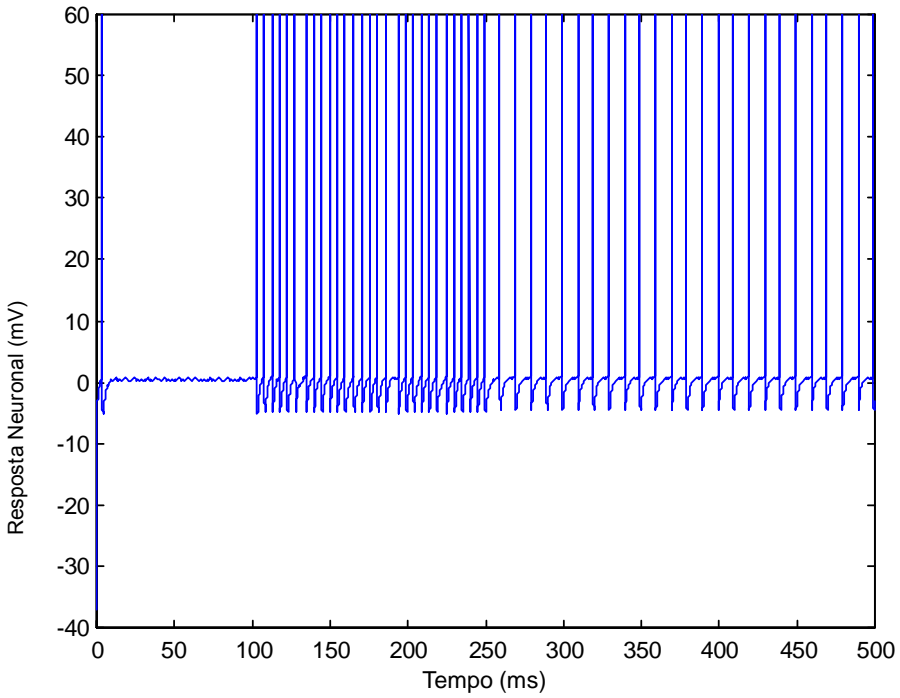


Fig. 6.14c Inibição em T_y é consequência da baixa dopaminérgica cortical.

Permanece o prejuízo na formação do foco de atenção, visto que as regiões talâmicas T_x e T_y comportam-se identicamente.

Por outro lado, o aumento nas frequências de disparo em relação à fase I - figuras 6.13a e 6.13c - indica uma tendência à melhor percepção dos estímulos, ainda que momentaneamente.

Fase III

Na fase final do experimento, os níveis dopaminérgicos beiram a normalidade. Ajustou-se em oito milissegundos os intervalos entre disparos da substância nigra e em cinco milissegundos os provenientes do córtex.

Conseqüentemente, T_x volta a apresentar comportamento normal, como se nota na figura 6.15a; não sendo afetado pelo fato da projeção cortical ainda encontrar-se um pouco enfraquecida.

A diminuição da dopamina nigral, isoladamente, desinibiu o neurônio NRT entre 100 ms e 250 ms. Tal desinibição, contudo, foi atenuada a partir de 250 ms em virtude da baixa dopaminérgica cortical. As respostas de NRT , ao longo do tempo, podem ser observadas na figura 6.15b.

O neurônio T_y é razoavelmente desinibido, como pode ser conferido na figura 6.15c. Contudo, a atenuação da ativação de NRT , após 250 ms, não é diretamente refletida em T_y , uma vez que, neste intervalo de tempo, a estimulação cortical também se encontra levemente enfraquecida. Logo, o padrão de disparos de T_y tende a ser homogeneizado.

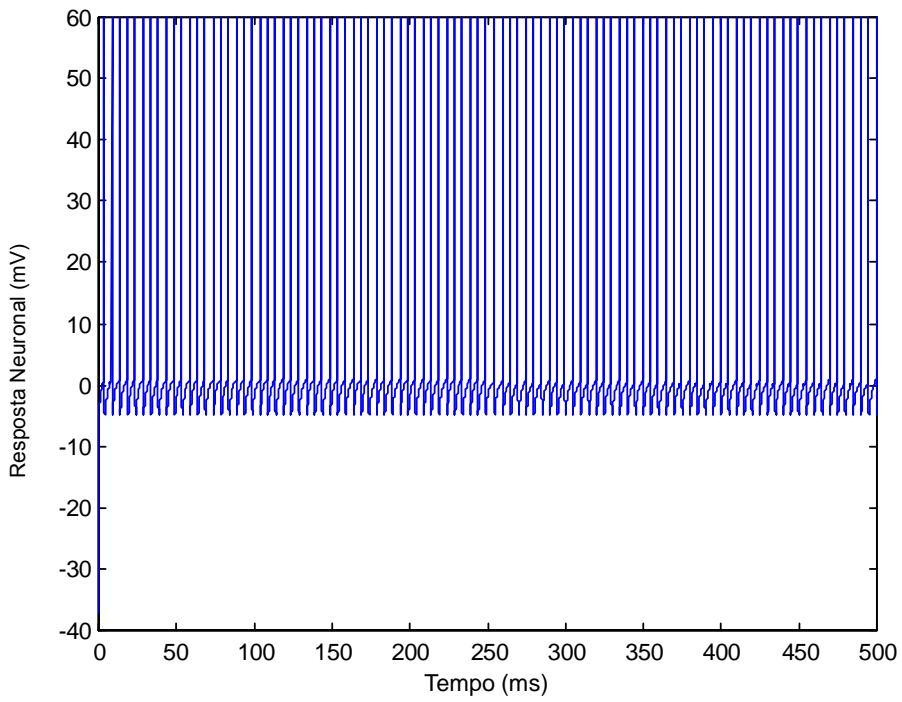


Fig. 6.15a Comportamento de T_x é minimamente afetado pela pequena baixa dopaminérgica cortical.

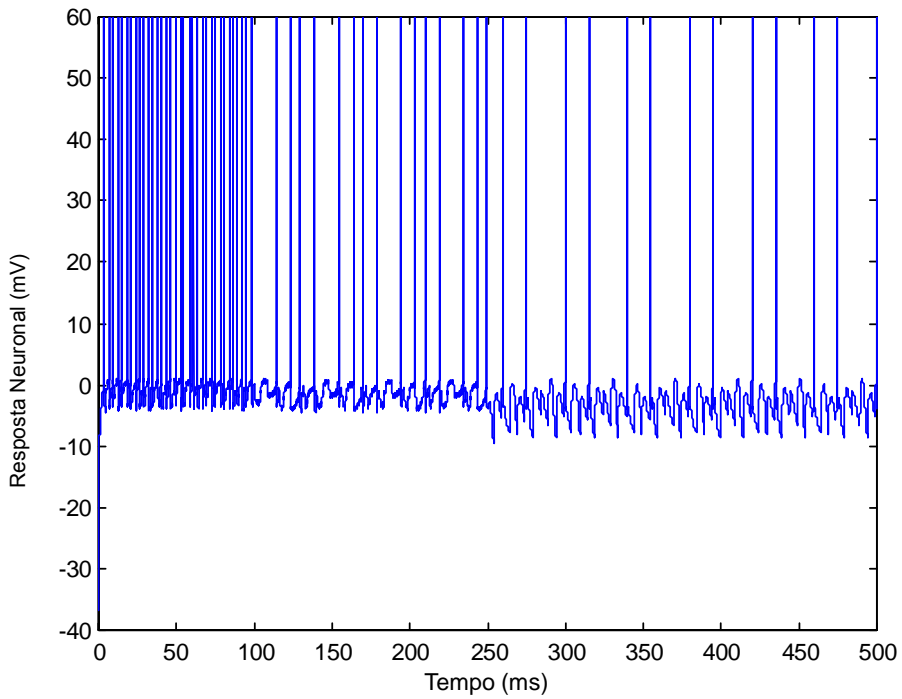


Fig. 6.15b Baixa dopaminérgica cortical a desinibição do *NRT*.

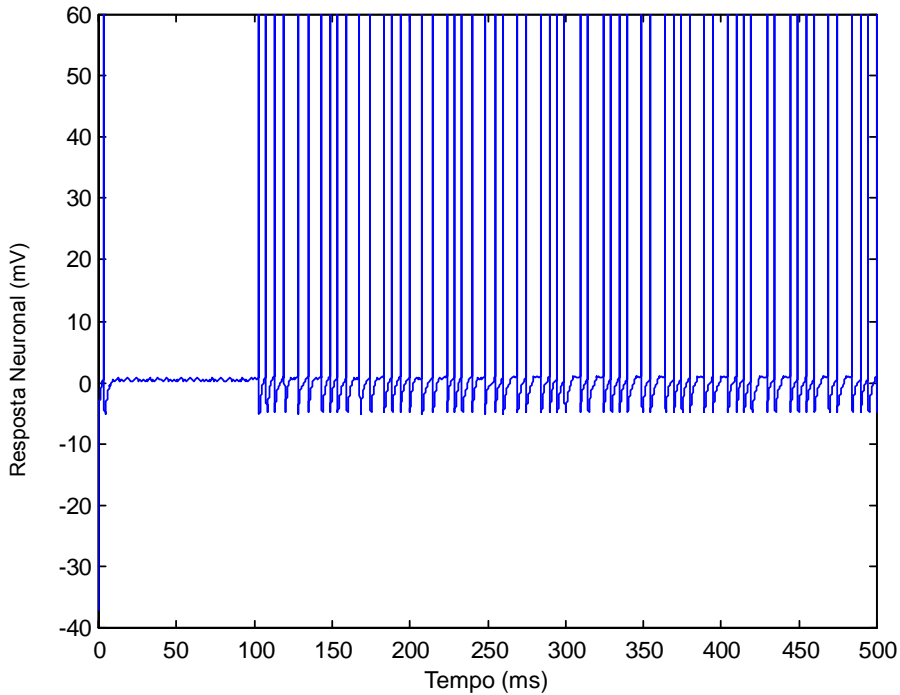


Fig. 6.15c Baixa dopaminérgica cortical reforça inibição em T_y .

Nesta fase final, portanto, ocorre o restabelecimento do foco de atenção.

6.2.4.1 Implicações no Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

Tanto a alta da dopamina na substância nigra, quanto a baixa dopaminérgica cortical, agem em sinergia no núcleo reticular talâmico, dificultando a sua ativação. Em outras palavras, pode-se considerar como inibitório o efeito que cada um desses sistemas dopaminérgicos exerce sobre o *NRT*.

Em vista disso, o presente experimento retratou a desfocalização da atenção proveniente da igualdade entre as ativações das regiões talâmicas, que competem entre si pelo processamento cortical. Portanto, refere-se à hipótese, segundo a qual, seria a

volubilidade do deslocamento da atenção a causadora dos distúrbios atencionais em TDAH.

Mostrou-se, em especial, que a baixa dopaminérgica cortical atuou antagonicamente no neurônio T_y . Por um lado, enfatizou a inibição no *NRT*, oriunda da alta dopaminérgica nigral, facilitando a ativação de T_y ; mas, ao mesmo tempo, diminuiu a estimulação de T_y por enfraquecer a projeção córtico-talâmica.

Em termos do TDAH, os resultados do experimento sugerem, ainda, que a baixa dopaminérgica cortical ocasiona um tipo de desatenção peculiar: o paciente não se concentra porque nenhuma região talâmica é suficientemente ativada, a ponto de fazer com que o córtex cerebral processe o estímulo projetado sobre ela.

Evidenciou-se, portanto, uma diferença entre o distúrbio da atenção, gerado quando a alta dopaminérgica nigral é isolada, e aquele proveniente de um desequilíbrio mais geral nos sistemas dopaminérgicos; em especial, quando níveis baixos de dopamina no córtex acompanham o aumento deste neuromodulador na substância nigra.

No primeiro caso, a desfocalização seria percebida como a tendência em estar alerta a qualquer estímulo. Já na segunda situação, os estímulos não seriam capazes de chamar a atenção do paciente.

Na figura 6.16 são apresentadas as frequências dos disparos de T_x e T_y , a cada 50 milissegundos, na fase I do experimento e na condição normal; evidenciando, portanto, o tipo de comprometimento do foco de atenção em TDAH sugerido neste experimento.

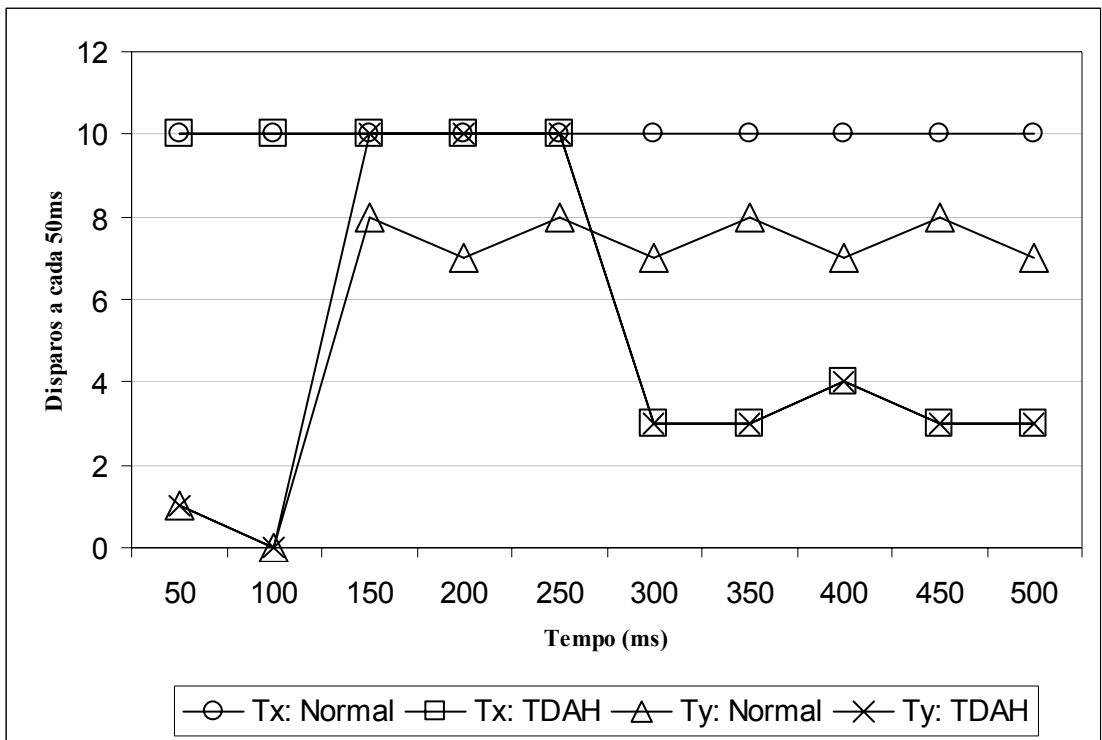


Fig. 6.16 Baixa dopaminérgica cortical causa diminuição das freqüências dos disparos de T_x e T_y .

6.2.5 Baixa Dopaminérgica Cortical e Nigral

A última série de experimentos envolveu uma diminuição generalizada nos níveis de dopamina: simulou-se a baixa dopaminérgica cortical em conjunto com a nigral.

Uma vez mais, as simulações duraram 500 milisegundos, a dopamina nigral agiu a partir de 100 ms e a baixa dopaminérgica cortical teve início em 250 ms.

A seguir serão apresentadas as três fases nas quais o experimento foi organizado. Na primeira, ocorre a diminuição drástica dos níveis dopaminérgicos, configurando o comprometimento da formação do foco de atenção. Nas fases seguintes há um gradativo aumento da dopamina, durante o qual se observa com mais clareza o papel de cada uma das estruturas envolvidas na focalização atencional.

Fase I

Os intervalos entre disparos da substância nigra foram ajustados em 30 milissegundos, acarretando, com isso, a diminuição da dopamina nigral. O córtex, por sua vez, passou a disparar a cada 15 milissegundos, refletindo a sua baixa dopaminérgica.

O comportamento do neurônio talâmico T_x sofreu alteração devido à variação da dopamina cortical. O enfraquecimento da sua frequência de disparos, após 250 ms, pode ser observado na figura 6.17a.

Em relação ao neurônio NRT , um mecanismo antagônico influenciou sua ativação em direções opostas. Por um lado, a baixa dopaminérgica nigral permitiu a forte ativação do NRT , como se nota ao longo do intervalo entre 100 e 250 ms mostrado na figura 6.17b. Em compensação, já que a diminuição da dopamina cortical ocasionou o enfraquecimento das projeções eferentes do córtex, o NRT passou a ser menos estimulado pelo próprio córtex e também por T_x . Na presença de níveis dopaminérgicos baixos, retratados nesta primeira fase do experimento, o efeito final foi a inibição do neurônio NRT a partir de 250 ms, apresentado também na figura 6.17b.

Conseqüentemente, a partir de 250 ms, a baixa dopaminérgica cortical atenuou a forte inibição de T_y , ocasionada pela diminuição isolada na dopamina nigral entre 100 e 250 ms. A mudança de comportamento de T_y , que pode ser conferida na figura 6.17c, igualou seu padrão de ativação ao de T_x e, portanto, corrompeu o mecanismo de focalização da atenção.

Evidenciou-se, com isso, um comprometimento no foco de atenção do mesmo tipo retratado no experimento anterior. Ou seja, a competição entre regiões talâmicas com ativações igualmente fracas, impediria que algum estímulo conseguisse chamar a atenção.

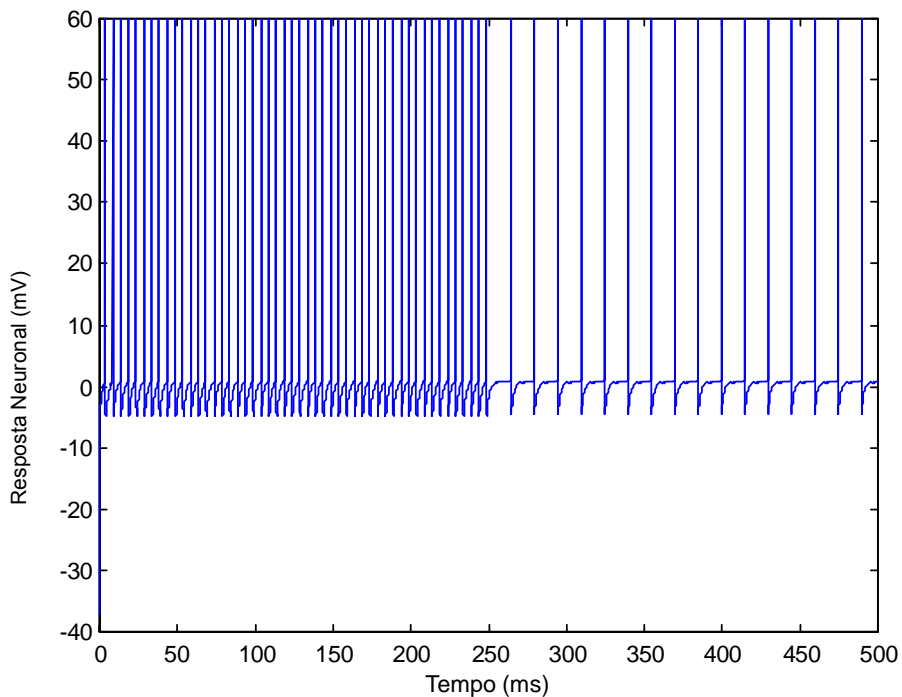


Fig. 6.17a Comportamento de T_x alterado pela baixa dopaminérgica cortical.

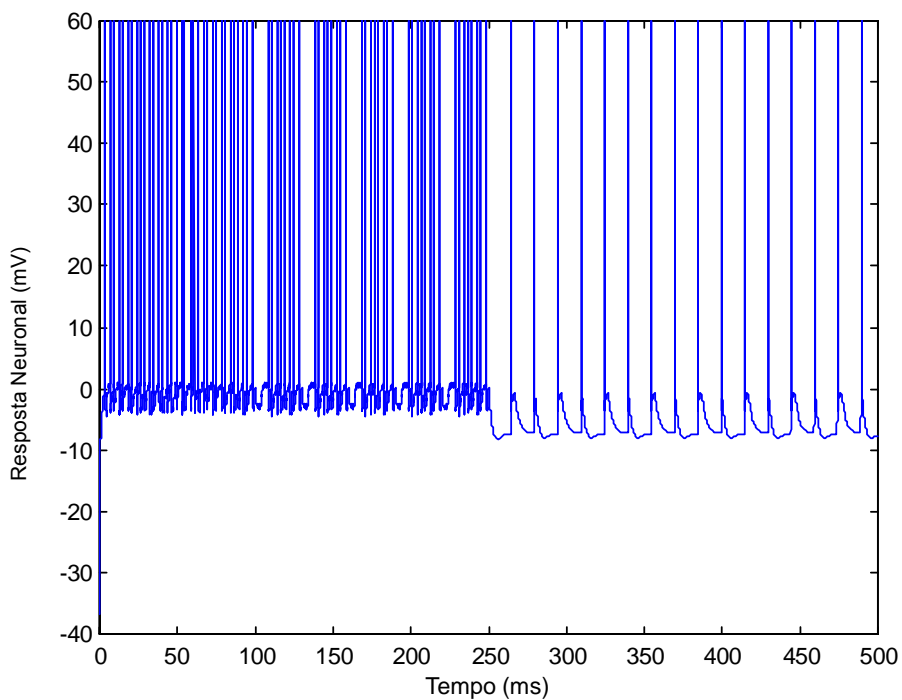


Fig. 6.17b Neurônio *NRT* altamente inibido pela baixa dopaminérgica cortical.

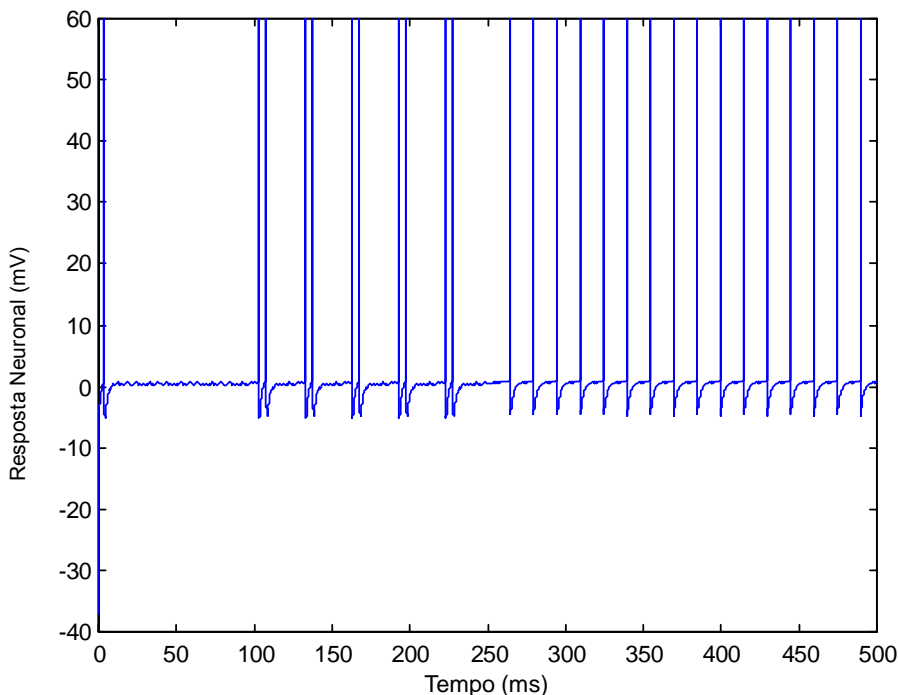


Fig. 6.17c T_y torna-se mais excitado com a baixa dopaminérgica cortical.

Fase II

A seguir, aumentou-se o nível dopaminérgico tanto na substância nigra quanto no córtex: foram ajustados em 14 milissegundos os intervalos entre os disparos nigrais e em 10 milissegundos os que ocorrem no córtex.

Como indicado na figura 6.18a, a fortificação da projeção cortical aumentou a ativação do neurônio T_x em relação à fase I, mostrada anteriormente na figura 6.17a.

O neurônio NRT , cujo comportamento é apresentado na figura 6.18b, torna-se um pouco mais inibido, em relação ao caso anterior, devido ao aumento da dopamina nigral entre 100 e 250 ms. A partir daí, sua ativação se enfraquece, indicando que o aumento da dopamina cortical ainda não foi suficiente para normalizar o seu comportamento.

Curiosamente, este estágio intermediário entre níveis dopaminérgicos extremamente baixos e os normais, não tende a restaurar o comportamento do NRT . De

fato, dois fatores elevam o nível de inibição do *NRT*: o aumento relativo da dopamina nigral e o enfraquecimento das projeções corticais, não erradicado pela variação dopaminérgica cortical.

Por outro lado, o neurônio T_y foi afetado positivamente pelo aumento nos níveis dopaminérgicos. Se, após 250 ms, a inibição proveniente do *NRT* encontra-se enfraquecida, a ativação cortical, por sua vez, também diminuiu. Em vista disso, a frequência de disparos de T_y aumentou, tendendo a retornar à normalidade, como se observa na figura 6.18c.

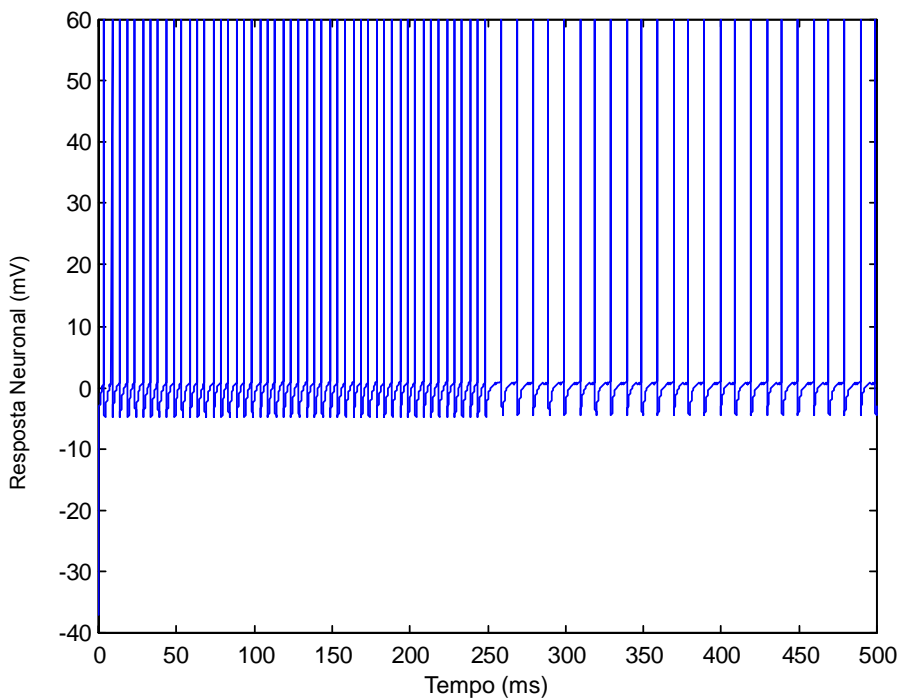


Fig. 6.18a Aumento da dopamina cortical eleva ativação de T_x .

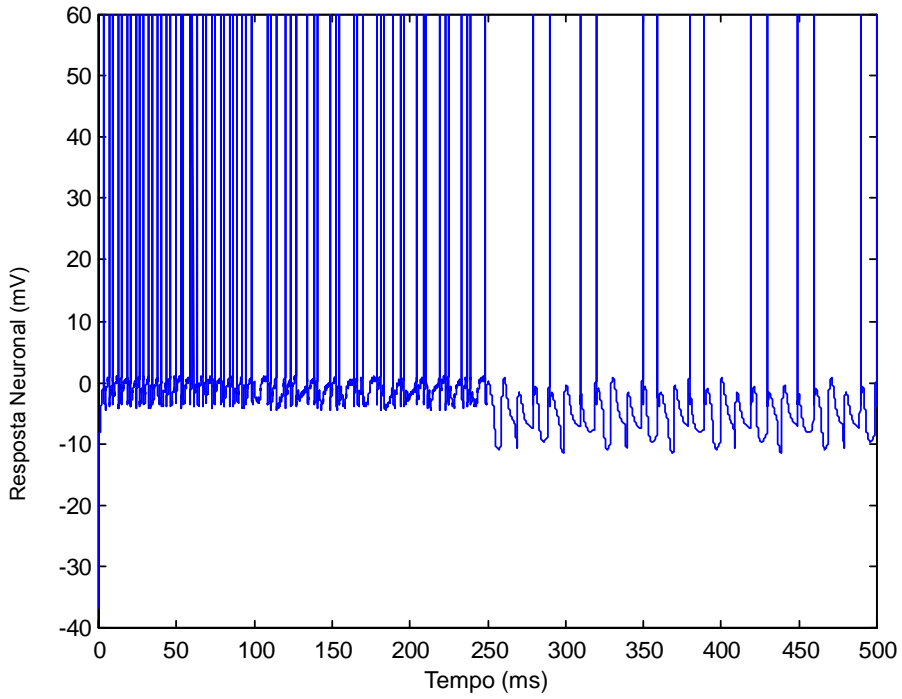


Fig. 6.18b Aumento da inibição do *NRT* pela elevação da dopamina cortical.

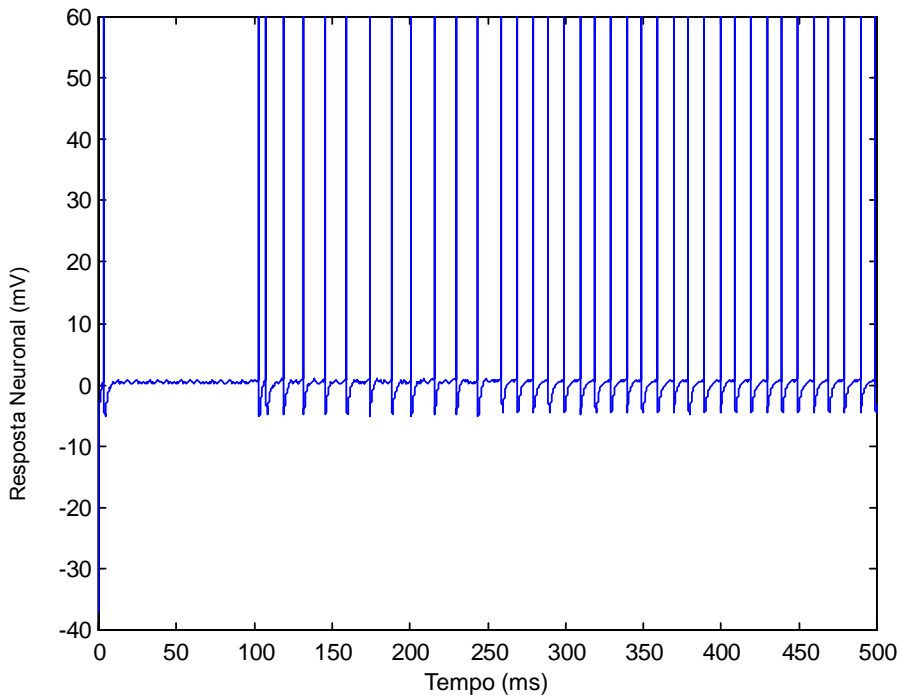


Fig. 6.18c Dopamina cortical anula inibição em T_y .

Apesar do aumento da frequência de disparos de T_y , a comparação entre as figuras 6.18a e 6.18c torna evidente que a formação do foco de atenção permanece prejudicada: a igualdade entre as ativações de T_x e T_y impede a concentração em algum estímulo.

Por outro lado, o relativo aumento da dopamina cortical, ao permitir o fortalecimento das ativações em tais regiões talâmicas, induziria uma mudança no déficit atencional. Neste estágio, então, haveria tendência a um sintoma semelhante ao presente na alta dopaminérgica isolada, ou seja, a sensibilidade exacerbada aos diversos estímulos do ambiente, sem que nenhum se torne foco da atenção.

Fase III

Finalizando, o experimento retrata o comportamento do circuito tálamo-cortical afetado por níveis dopaminérgicos próximos à condição normal.

Nesta etapa, diminuiu-se para cinco milisegundos os intervalos entre disparos corticais, refletindo um aumento no nível dopaminérgico desta região cerebral. Em relação à substância nigra, foram mantidos os 14 milisegundos de intervalo entre disparos.

Em virtude do aumento da ativação cortical, o comportamento do neurônio T_x retornou à normalidade, como pode ser notado na figura 6.19a.

A resposta do neurônio NRT , segundo a figura 6.19b, também apresenta tendência a retomar o padrão de ativação normal. Desta vez, o aumento da dopamina cortical eleva suavemente a inibição provocada pela dopamina nigral, chegando a dar a impressão que esta se encontra em seu nível normal a partir de 250 ms. Obviamente, a atenuação na

ativação do *NRT* decorre do pequeno enfraquecimento que ainda subsiste nas projeções corticais.

Por último, observa-se na figura 6.19c que T_y reflete a inibição oriunda do neurônio *NRT* aliada ao aumento da ativação cortical, após 250 ms, ou seja, sua frequência de disparos aumenta e, além disso, é menor do que a apresentada por T_x , na figura 6.19a.

Logo, nesta fase do experimento os comportamentos dos neurônios apresentam, novamente, condições favoráveis para a formação do foco de atenção. Em outras palavras, o aumento de suas ativações individuais, bem como a diferença entre as frequências de disparo de T_x e T_y , sugerem a focalização da atenção no estímulo *X*, com possibilidade de deslocamento para *Y*, como ocorre num processo cognitivo normal.

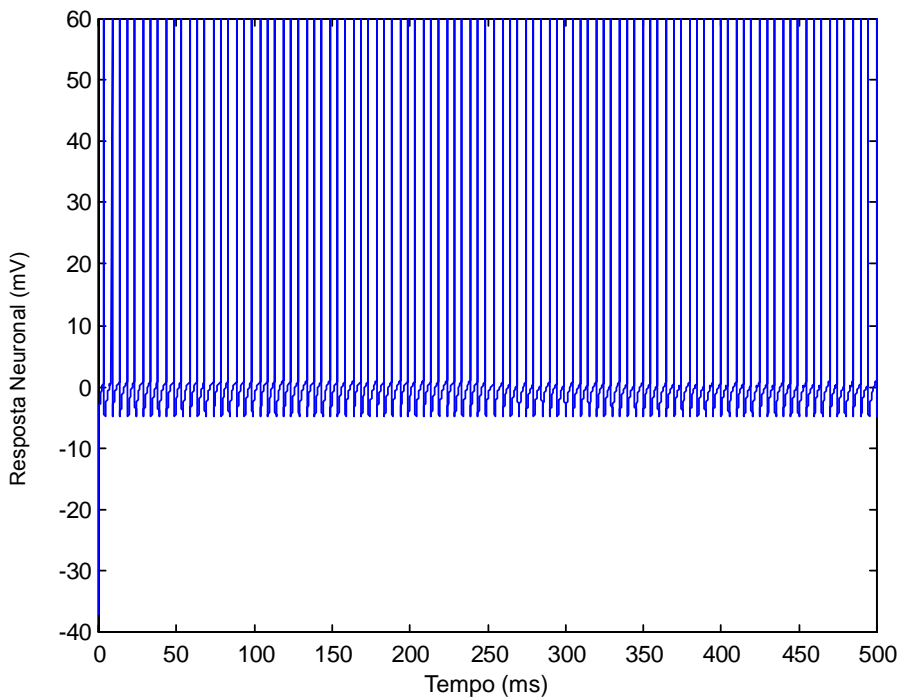


Fig. 6.19a Retorno de T_x à condição normal.

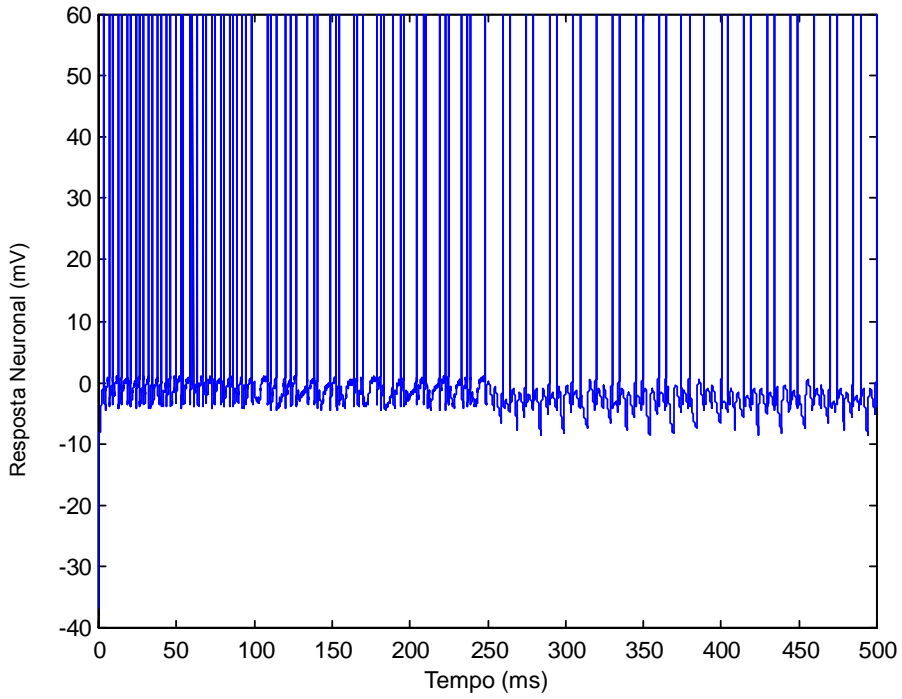


Fig. 6.19b Aumento da dopamina no córtex permite ativação do *NRT*.

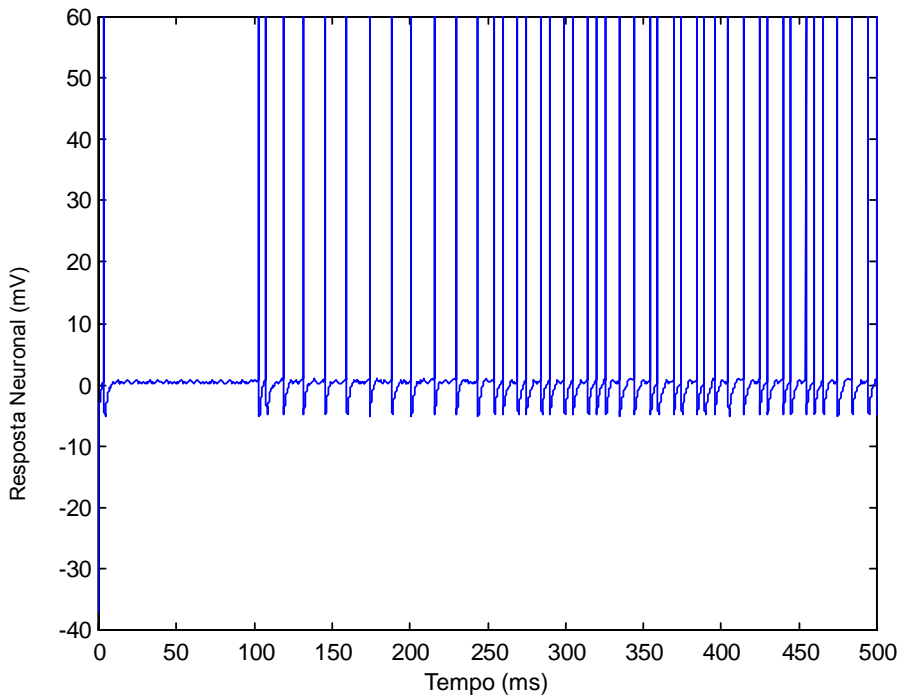


Fig. 6.19c Retorno T_y à condição normal.

6.2.5.1 Implicações no Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

As simulações relacionadas à baixa dopaminérgica geral, tanto no córtex quanto na substância nigra, ressaltaram a ação de mecanismos antagônicos sobre o circuito tálamo-cortical.

Como pode ser observado na figura 6.20, a extrema diminuição da dopamina, retratada na fase I, originou o mesmo tipo de déficit de atenção evidenciado no experimento referente à alta dopaminérgica nigral aliada à baixa dopaminérgica cortical: a desatenção decorrente da impossibilidade dos estímulos chamarem a atenção, por não chegarem a ser processados pelo córtex.

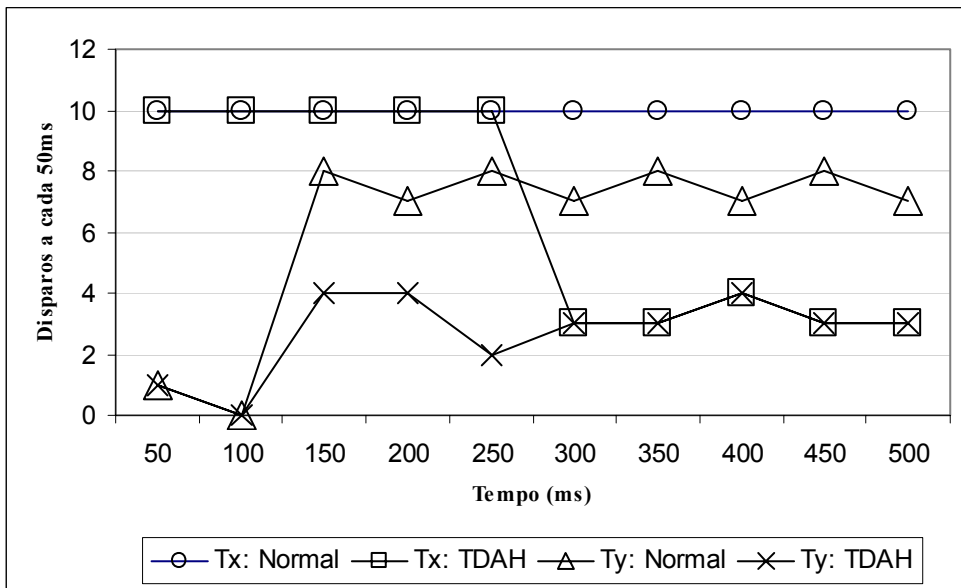


Fig. 6.20 Baixa dopaminérgica cortical causa diminuição das freqüências dos disparos de T_x e T_y .

Os resultados obtidos, portanto, ressaltaram a presença de dois aspectos inter-relacionados, a serem discutidos no âmbito do TDAH. Um deles refere-se à característica do sintoma de desatenção e sua relação com a origem do desequilíbrio dopaminérgico. O

segundo, relacionado ao primeiro, aponta para as conseqüências da baixa dopaminérgica cortical e suas implicações na dificuldade de compreensão e tratamento da doença.

Em termos de déficits de atenção, os experimentos apontaram um outro mecanismo subjacente à formação do foco atencional: além das explicações relacionadas à impossibilidade de deslocamento da atenção, oriunda da baixa dopaminérgica nigral isolada, ou referentes à desfocalização, proveniente da alta dopamina na substância nigra, existiria também a possibilidade da competição entre regiões talâmicas fracamente ativadas, em virtude da baixa dopaminérgica cortical. Neste caso, ocorreria uma tendência à desfocalização, sem que nenhum estímulo chegasse a ser foco da atenção, mesmo que brevemente.

Analisados em conjunto, os experimentos mostram que a forte diminuição da dopamina cortical tende a encobrir o efeito da variação dopaminérgica nigral. Ou seja, quando o córtex se encontra muito comprometido, não importa que a substância nigra esteja enviando muita ou pouca dopamina - o resultado final é o mesmo.

Em resumo, o descontrole dopaminérgico nigral isolado pode comprometer a formação do foco de atenção por duas vias opostas - focalização ou desfocalização. Quando tal descontrole passa a ser acompanhado da baixa dopaminérgica cortical, a tendência à focalização ou à desfocalização transforma-se na incapacidade da percepção de estímulos, ou melhor, na impossibilidade do processamento cortical de estímulos.

Com relação à elucidação da origem dos sintomas do TDAH, os experimentos mostraram, para cada hipótese, um substrato neurobiológico. É possível, portanto, que esta síndrome englobe diversos tipos de descontrole nas vias dopaminérgicas e que,

apesar da similaridade em termos clínicos, os sintomas de desatenção possuem características neurobiológicas particulares.

As simulações abrangendo a baixa dopamina cortical também forneceram um exemplo de como a atuação conjunta de vias neuroquímicas pode dar origem a um mesmo tipo de comportamento decorrente da ação de vias locais. Em particular, na fase II deste experimento envolvendo baixa dopaminérgica geral, o comportamento do neurônio *NRT* e o sintoma de desatenção detectado são característicos da alta dopaminérgica nigral isolada.

A dificuldade na compreensão das bases neurobiológicas do TDAH, em virtude da complexidade das vias neuroquímicas - em especial das vias dopaminérgicas - é diretamente refletida no desenvolvimento de tratamentos adequados. De fato, apesar de estimulantes cognitivos, como a ritalina, serem prescritos com o intuito de diminuir os déficits de atenção, ainda permanecem controvérsias em relação ao seu mecanismo de ação. Alguns estudos de neuroimagem indicam que tais medicamentos alteram o metabolismo cerebral, aumentando a perfusão nos lobos frontais, no núcleo caudado e no tálamo. Por outro lado, outros trabalhos sugerem que a ação desses estimulantes não envolve efeitos diretos sobre regiões cerebrais específicas e, sim, relaciona-se com a integração e facilitação da atividade neuronal em circuitos cerebrais segregados pela estimulação ambiental (CORREIA FILHO, PASTURA, 2003).

É plausível, portanto, que todas as distintas variações na modulação dopaminérgica do circuito tálamo-cortical, aqui investigadas, sejam substratos neurobiológicos do TDAH.

Capítulo 7

Conclusão

Através da modelagem neurocomputacional do foco de atenção apresentada neste trabalho, investigou-se um plausível substrato neurobiológico para desordens atencionais presentes na Doença de Parkinson e no Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH).

As diversas simulações realizadas mostraram que variações no nível dopaminérgico da via mesotalâmica geram alterações no mecanismo de focalização realizado pelo circuito tálamo-cortical, comprometendo, assim, o processamento atencional.

Visto que este circuito envolve áreas cerebrais relacionadas aos sintomas da Doença de Parkinson e do TDAH, presume-se que as alterações retratadas pelas simulações do modelo, estariam presentes nos déficits de atenção existentes em tais enfermidades.

Durante o primeiro experimento, apresentado no Capítulo 6, diminuiu-se a quantidade da dopamina nigro-talâmica, refletindo dados neuroquímicos referentes tanto a pacientes da Doença de Parkinson, como aos do TDAH. Os resultados revelaram uma

exacerbada formação de foco atencional, dando origem a diversas conclusões, que serão discutidas a seguir.

Em primeiro lugar, a dificuldade no deslocamento da atenção, presente nos pacientes de Parkinson, seria decorrente da fixação em um determinado estímulo.

Da mesma forma, sintomas de desatenção presentes no TDAH também seriam explicados pela incapacidade em direcionar o foco atencional para diferentes estímulos. Ou seja, a Hipótese da Focalização no TDAH seria corroborada pelos experimentos referentes à baixa dopaminérgica mesotalâmica.

Finalmente, a contribuição mais interessante extraída desta primeira série de simulações, refere-se à possibilidade de um substrato neuronal único para déficits atencionais na Doença de Parkinson e no TDAH.

De acordo com dados da literatura sobre TDAH, os experimentos relativos ao aumento da dopamina nigral, indicaram que este tipo de alteração dopaminérgica também pode originar sinais de déficits de atenção. Neste caso, o substrato neuronal seria dado à Hipótese da Desfocalização no TDAH; ou melhor, a desatenção seria decorrente da incapacidade de fixação do foco atencional sobre algum estímulo, havendo excesso de deslocamento da atenção.

Nas duas outras séries de experimentos, também relativas ao TDAH, retratou-se a variação dopaminérgica de forma mais abrangente. Sendo assim, alterou-se o nível da dopamina tanto na substância negra quanto no córtex.

As primeiras simulações realizadas nesse sentido envolveram a baixa dopaminérgica cortical em conjunto com a alta da dopamina nigral. Evidenciou-se um

mecanismo de sinergia, entre córtex e núcleo reticular talâmico, facilitando a desfocalização do foco atencional.

Por outro lado, nos experimentos relativos à baixa dopaminérgica geral - tanto cortical como nigral - o núcleo reticular talâmico sofreu influências antagônicas por parte das projeções nigral e cortical. Contudo, o efeito final também constituiu uma tendência à desfocalização.

De fato, nestas simulações envolvendo alterações dopaminérgicas corticais e nigrais, os neurônios talâmicos apresentaram comportamentos idênticos, quando os níveis de dopamina assumiram valores extremos. Sendo evidenciado, portanto, que em presença de baixa dopaminérgica cortical, a contribuição da dopamina estriatal fica encoberta. Isso demonstra o porquê da dificuldade clínica em ajustar a aplicação de medicamentos.

Uma outra contribuição proveniente das simulações relaciona-se à natureza dos sintomas de desatenção no TDAH. Elas indicaram que diferentes desequilíbrios dopaminérgicos no circuito tálamo-cortical originam manifestações distintas de déficits atencionais; assim, foi fornecida uma explicação para a riqueza de situações em que os déficits de atenção são observados, em pacientes com TDAH.

Finalmente, é válido ressaltar as contribuições do trabalho no que diz respeito à modelagem da ação da dopamina em si: em primeiro lugar, investigou-se a via dopaminérgica mesotalâmica, até então pouco estudada em comparação com os outros sistemas dopaminérgicos; e, ainda, retratou-se um mecanismo em que a dopamina realiza neuromodulação, enriquecendo a discussão acerca do seu papel como neurotransmissor ou neuromodulador.

Sugestões para Trabalhos Futuros

O prosseguimento natural do trabalho aqui exposto consiste na expansão da modelagem da rede neuronal.

Inicialmente, seria interessante que se modelasse a região cortical envolvida, incorporando a ação da dopamina mesocortical.

Uma outra sugestão relaciona-se ao núcleo reticular talâmico. Dois aspectos importantes poderiam ser considerados: a modelagem do seu mecanismo de auto-inibição, o qual poderia elucidar ainda mais os déficits atencionais; e a investigação do seu papel como intermediário na comunicação entre diferentes regiões corticais.

Quanto aos neurônios talâmicos propriamente ditos, um modelo abrangendo a mudança de seus modos de disparo poderia ser útil tanto na investigação do deslocamento da atenção, como nas desordens do sono, freqüentes em pacientes com Doença de Parkinson.

Apêndice A

Gânglios da Base

Com intuito puramente didático, a fim de que o contexto no qual o circuito tálamo-cortical se encontra inserido seja melhor compreendido, os núcleos da base serão examinados brevemente.

1. Considerações Neuroanatômicas

Cada hemisfério cerebral possui uma camada superficial de substância cinzenta, o córtex cerebral, que reveste um centro de substância branca, o centro medular do cérebro. No interior deste centro encontram-se os gânglios, ou núcleos, da base (MACHADO, 2000).

Os núcleos da base são, tradicionalmente, considerados um conjunto formado pelas seguintes estruturas: *claustrum*, corpo amigdalóide, núcleo caudado, putâmen e globo pálido. Estes três últimos formam o corpo estriado. Alguns autores também incluem o núcleo *accumbens*, o núcleo basal de Meynert, a substância negra e o subtálamo como integrantes dos núcleos da base (MACHADO, 2000).

A seguir, o corpo estriado será examinado mais detalhadamente.

Corpo Estriado

Como citado anteriormente, o corpo estriado é composto pelo núcleo caudado, putâmen e globo pálido. Do ponto de vista filogenético, pode-se dividir o corpo estriado em uma parte mais recente, o *striatum*, formado pelo putâmen e o núcleo caudado, e o *pallidum*, que compreende o globo pálido.

Geralmente, os impulsos aferentes do corpo estriado chegam ao *striatum*, passando ao *pallidum*, de onde sai a maioria das suas fibras eferentes (MACHADO, 2000).

Uma outra classificação denomina corpo estriado ventral as extensões ventrais tanto do *striatum* como as do *pallidum*, e corpo estriado dorsal, as correspondentes dorsais destas estruturas. O corpo estriado ventral possui conexões com áreas corticais do sistema límbico, participando da regulação do comportamento emocional, enquanto que as estruturas do corpo estriado dorsal são fundamentalmente motoras (MACHADO, 2000).

Apesar das conexões do corpo estriado serem muito complexas, suas funções são exercidas através de um circuito básico, figura B.1, que o liga ao córtex cerebral, sendo modulado por circuitos subsidiários que a ele se conectam (MACHADO, 2000).

Circuito Básico

Origina-se no córtex cerebral e conecta-se, através das fibras córtico-estriatais, ao *striatum* de onde os impulsos nervosos passam ao globo pálido. Por sua vez, o globo pálido, através das fibras pálido-talâmicas, liga-se aos núcleos ventral anterior e ventral

lateral do tálamo, que, então, se projetam para o córtex cerebral, fechando o circuito córtico-basal-tálamo-cortical básico.

Tradicionalmente, considera-se que as fibras córtico-estriatais originam-se em virtualmente todas as áreas do córtex cerebral, enquanto as fibras tálamo-corticais convergem para a área motora suplementar. Com isso, surge um mecanismo, através do qual, informações oriundas de diferentes áreas do córtex cerebral são processadas no corpo estriado, influenciando a atividade motora somática (MACHADO, 2000).

Por outro lado, há evidências da existência de um outro mecanismo, através do qual, informações originadas em determinada área cortical são processadas no corpo estriado e, através do circuito básico, retorna a esta mesma área (MACHADO, 2000).

Portanto, o corpo estriado também influenciaria áreas não motoras, como a área pré-frontal, a qual é de extrema importância para a atenção.

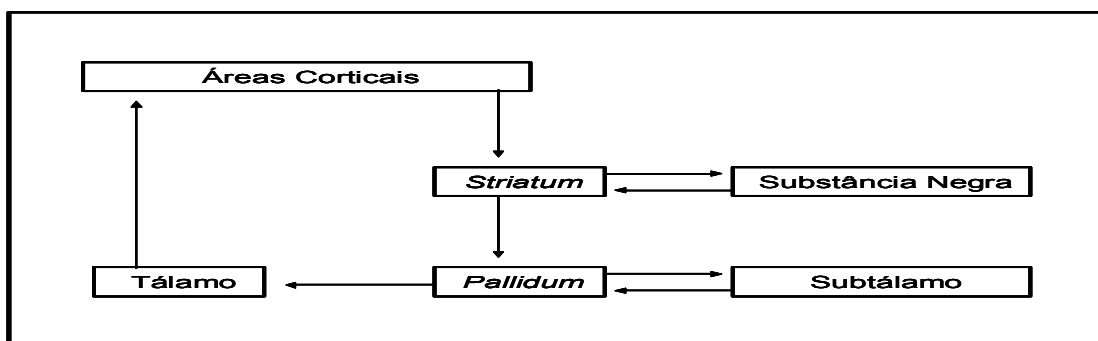


Figura B.1: Circuito básico córtico-basal-tálamo-cortical e seus subsidiários (MACHADO, 2000).

Circuitos Subsidiários

Vários são os circuitos que se ligam ao básico; contudo, os considerados mais importantes são o nigro-estriato-nigral e o pálido-subtálamo-palidal.

Através do nigro-estriato-nigral, a substância negra conecta-se, reciprocamente, ao corpo estriado. As fibras nigro-estriatais possuem neurônios dopaminérgicos, exercendo ação moduladora sobre o circuito básico.

Por intermédio do circuito pálido-subtálamo-palidal, o núcleo subtalâmico influencia a atividade do circuito básico (MACHADO, 2000).

2. Neurotransmissão no Circuito Córtico-Basal-Tálamo-Cortical

Os núcleos da base contém uma rica diversidade de substâncias neuroativas, organizadas em subsistemas funcionais. Neurotransmissores clássicos coexistem com neuropeptídeos, em várias combinações, nos seus circuitos principais e interneurônios. Assim, os impulsos diversificados provenientes do córtex, quando projetados nos núcleos da base, são canalizados não somente em diferentes saídas, mas também em ambientes neuroquímicos distintos.

Desordens do movimento – como o mal de Parkinson -, algumas formas de dependência a drogas e importantes disfunções mentais - como a esquizofrenia e o transtorno obsessivo-compulsivo – têm sido relacionadas a anormalidades em sistemas neurotransmissores ou neuromoduladores nestas estruturas (GRAYBIEL, 1990).

Distribuição dos Neurotransmissores

Desconsiderando os neuropeptídeos, a distribuição dos neurotransmissores no circuito básico córtico-basal-tálamo cortical é relativamente clara.

Os neurônios aferentes dominantes, provenientes do córtex cerebral, são glutamatérgicos – também, possivelmente, aspartérgicos – e, portanto, excitatórios.

Dentro dos núcleos da base, propriamente ditos, o neurotransmissor predominante é inibitório – o ácido gama amino-butírico (GABA). A maioria dos neurônios no *striatum* e no *pallidum* são GABAérgicos.

Os neurônios da substância negra *pars reticulata* são GABAérgicos, ao passo que na substância negra *pars compacta*, coexistem GABAérgicos e dopaminérgicos.

Projeções GABAérgicas partem do *striatum*, chegando aos neurônios também GABAérgicos do *pallidum* e da substância negra *pars reticulata*. A partir destes locais, então, projetam-se para fora dos núcleos da base, em direção ao tálamo ou ao núcleo subtalâmico (GRAYBIEL, 1990).

Tal organização neurotransmissora permite que estímulos excitatórios oriundos do córtex desinibam os neurônios talâmicos. Como as ligações tálamo-corticais são excitatórias, o resultado final da ativação do circuito básico córtico-basal-tálamo-cortical consiste na excitação de neurônios do córtex.

Por outro lado, no circuito subsidiário pálido-subtálamo-palidal, o núcleo subtalâmico excita o *pallidum* via neurônios glutamatérgicos. Conseqüentemente, esse mecanismo aumenta a inibição exercida pelo *pallidum* sobre o tálamo (GRAYBIEL, 1990). A rigidez e o tremor presentes no mal de Parkinson, a fuga de idéias presentes na esquizofrenia e na dependência de drogas, assim como as ações repetitivas dos transtornos obsessivos-compulsivos, têm sido considerados manifestações de desinibições no circuito córtico-basal-tálamo-cortical.

3. Paralelismo nos Núcleos da Base

É marcadamente paralela a arquitetura funcional dos núcleos da base, cujos circuitos, funcional e estruturalmente distintos, chegam a diferentes regiões do lobo frontal no córtex cerebral.

Como mencionado anteriormente, o *pallidum*, núcleo de saída, exerce um efeito inibitório sobre o tálamo. Esta inibição, entretanto, é diferencialmente modulada por duas vias paralelas, situadas entre o *corpo estriado* e o *pallidum*, as quais não foram explicitadas no circuito básico apresentado.

Via direta e via indireta no circuito córtico-basal-tálamo-cortical

Cada circuito córtico-basal-tálamo-cortical inclui uma via direta, que parte do *corpo estriado* em direção ao *pallidum*, contendo GABA e substância P. Quando ativada, tal via facilita a desinibição do tálamo.

Por outro lado, a via indireta, no mesmo circuito, parte do *corpo estriado*, passa pelo segmento externo do *pallidum*, através de projeções que contém GABA e encefalina; segue em direção ao núcleo subtalâmico, por projeções GABAérgicas; chegando ao segmento interno do *pallidum*, por projeções glutamatérgicas. Portanto, a ativação da projeção estriatal, na via indireta, tende a suprimir a atividade neuronal no segmento externo do *pallidum* e, por conseguinte, desinibe o núcleo subtalâmico. Dessa forma, o segmento interno do *pallidum* é estimulado, aumentando o grau de inibição sobre o tálamo (ALEXANDER, CRUTCHER, 1990).

Sendo assim, as duas vias paralelas que partem do *striatum* possuem efeitos opostos sobre o segmento interno do *pallidum* e, conseqüentemente, sobre o tálamo. A figura B.2 apresenta o diagrama das vias paralelas proposto por ALEXANDER E CRUTCHER (1990).

Com relação à interação entre as duas vias e a conseqüente influência sobre neurônios no segmento interno do *pallidum*, duas possibilidades serão apresentadas: na primeira, tanto a via direta como a indireta, ativadas por um dado estímulo cortical, convergem para um mesmo neurônio palidal. Neste caso, a via indireta seria inibidora do estímulo reforçado pela via direta.

Na segunda alternativa, por outro lado, as vias se direcionam a neurônios distintos. A via direta, então, reforçaria um determinado estímulo cortical, ao passo que a indireta agiria no sentido de suprimir padrões conflitantes. Este mecanismo promoveria a focalização da atividade neuronal relacionada a um dado estímulo cortical, dificultando a ação de ruídos (ALEXANDER, CRUTCHER, 1990).

Influência dopaminérgica

Há evidências de que as projeções dopaminérgicas nigroestriatais exerçam influências contrastantes sobre cada uma dessas vias, com efeito excitatório, sobre o neurônio estriatal ativador da via direta, e inibitório, sobre o correspondente da via indireta.

De forma geral, a influência dopaminérgica no *striatum* reforça a ativação cortical de um determinado circuito córtico-basal-tálamo-cortical, tanto por facilitar a

condução neuronal através da via direta – cujo efeito sobre o tálamo é excitatório -, como por suprimir tal condução na via indireta – cujo efeito sobre o tálamo é inibitório.

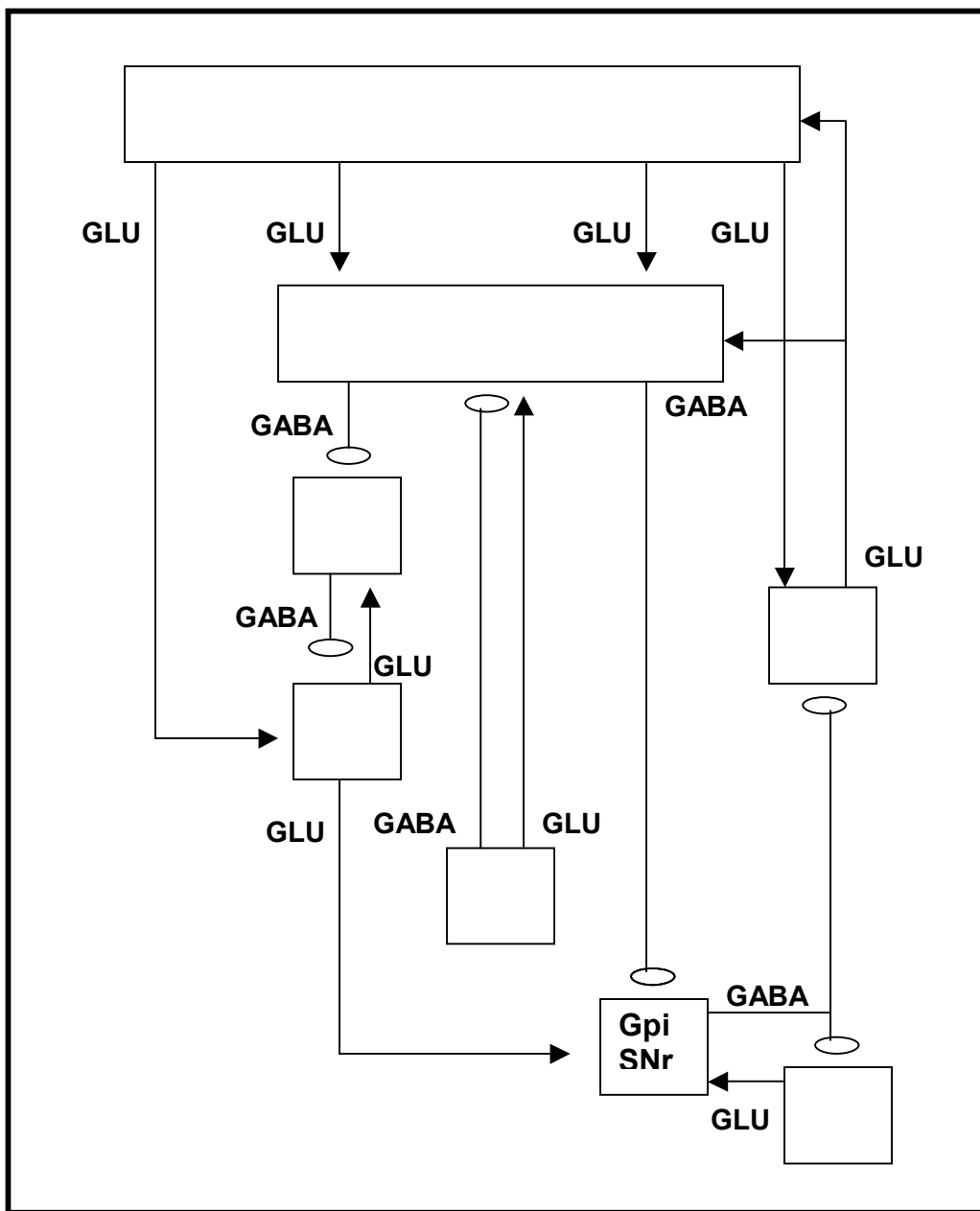


Figura B.2: Diagrama de vias paralelas proposto por Alexander, Crutcher (1990).

Apêndice B

Equações do Modelo

A seguir será apresentada a formalização das equações que modelaram o comportamento dos neurônios no circuito tálamo cortical.

$$C_T \frac{dV^i}{dt} = I_k^i + I_{sin}^i + I_l^i, \quad (1)$$

onde $V^i(0) = -40$, C_T é constante e $i = 1, 2$.

$$C_{NRT} \frac{dV^i}{dt} = I_k^i + I_c + I_{sin}^i + I_l^i, \quad (2)$$

onde $V^i(0) = -40$, C_{NRT} é constante e $i = 3$.

$$I_k^i = g_k^i (E_k - V^i), \quad (3)$$

onde E_k é constante e $i = 1, 2, 3$.

$$I_{sin}^1 = I_{et}^1 + I_{ct}^1 \quad (4)$$

$$I_{sin}^2 = I_{et}^2 + I_{ct}^2 + I_{nt} \quad (5)$$

$$I_{sin}^3 = I_m + I_{cn} \quad (6)$$

$$I_{et}^i = g_{sin-et}^i (E_{sin} - V^i), \quad (7)$$

onde E_{sin} é constante e $i = 1, 2$.

$$I_{ct}^i = g_{sin-ct}^i (E_{sin} - V^i), \quad (8)$$

onde E_{sin} é constante e $i = 1, 2$.

$$I_{nt} = g_{sin-nt} (E_{sin} - V^i), \quad (9)$$

onde E_{sin} é constante e $i = 2$.

$$I_m = g_{sin-tm} (E_{sin} - V^i), \quad (10)$$

onde E_{sin} é constante e $i = 3$.

$$I_m = g_{sin-cn} (E_{sin} - V^i), \quad (11)$$

onde E_{sin} é constante e $i = 3$.

$$I_l^i = g_l (E_l - V^i), \quad (12)$$

onde g_l e E_l são constantes e $i = 1, 2, 3$.

$$I_c = g_c (E_k - V^i), \quad (13)$$

onde E_k é constante e $i = 3$.

$$\frac{d g_k^i}{dt} = \frac{s^i \beta_k - g_k^i}{\tau_k}, \quad (14)$$

onde $g_k^i(0) = 0.5$, β_k e τ_k são constantes.

$$g_{sin-et}^i = \hat{g}_{et} \sum_{j=1}^N (t - t_j) e^{-(t-t_j)/t_{pe}}, \quad (15)$$

onde \hat{g}_{et} , N e t_{pe} são constantes; e $t_j, j = 1 \dots N$, são os instantes dos últimos N disparos do neurônio processador do estímulo externo.

$$g_{sin-ct}^i = \hat{g}_{ct} \sum_{j=1}^N (t - t_j) e^{-(t-t_j)/t_{pe}}, \quad (16)$$

onde \hat{g}_{ct} , N e t_{pe} são constantes; e $t_j, j = 1 \dots N$, são os instantes dos últimos N disparos do neurônio cortical.

$$g_{sin-nt} = -\hat{g}_{nt} \sum_{j=1}^N (t - t_j) e^{-(t-t_j)/t_{pi}}, \quad (17)$$

onde \hat{g}_{nt} , N e t_{pi} são constantes; e $t_j, j = 1 \dots N$, são os instantes dos últimos N disparos do neurônio do núcleo reticular talâmico.

$$g_{sin-in} = \hat{g}_{in} \sum_{j=1}^N (t - t_j) e^{-(t-t_j)/t_{pe}}, \quad (18)$$

onde \hat{g}_{in} , N e t_{pe} são constantes; e $t_j, j = 1 \dots N$, são os instantes dos últimos N disparos do neurônio talâmico T_x .

$$g_{sin-cn} = \hat{g}_{cn} \sum_{j=1}^N (t - t_j) e^{-(t-t_j)/t_{pe}}, \quad (19)$$

onde \hat{g}_{cn} , N e t_{pe} são constantes; e $t_j, j = 1 \dots N$, são os instantes dos últimos N disparos do neurônio cortical.

$$g_c = \hat{g}_c D_4^* F([Ca]), \quad (20)$$

onde \hat{g}_c é constante.

$$D_4^* = \hat{g}_{d4} \sum_{j=1}^N (t - t_j) e^{-(t-t_j)/t_{pd}}, \quad (21)$$

onde \hat{g}_{d4} , N e t_{pd} são constantes; e $t_j, j = 1 \dots N$, são os instantes dos últimos N disparos do neurônio da substância negra.

$$F([Ca]) = S([Ca]) + \gamma_{cte}, \quad (22)$$

onde γ_{cte} é constante.

$$S([Ca]) = \frac{1}{1 + e^{(-a [Ca])}}, \quad (23)$$

onde a é constante.

$$\frac{d [Ca]}{dt} = \frac{s^i \beta_{Ca} - [Ca]}{\tau_{Ca}}, \quad (24)$$

onde $[Ca](0) = 1.0$; β_{Ca} e τ_{Ca} são constantes.

$$s^i(V^i) \begin{cases} 1, & \text{se } V^i \geq \theta \\ 0, & \text{se } V^i < \theta \end{cases}, \quad (25)$$

com θ constante e $i = 1, 2, 3$.

$$r^i = V^i + s (V_{máx} - V^i), \quad (26)$$

com constante $V_{máx}$ e $i = 1, 2, 3$.

As equações diferenciais foram integradas através do método de Euler, com intervalo Δt igual a 0.01.

Apêndice C

Glossário Geral

Este apêndice inclui o glossário contendo os termos utilizados na descrição do modelo, no Capítulo 5, bem como os valores dos parâmetros ajustados nas simulações.

Tabela 1: Glossário Geral

a	Constante que regula a inclinação da função sigmóide	(1)
$[Ca]$	Concentração intracelular de cálcio	(mM)
C_{NRT}	Capacitância da membrana celular do neurônio NRT	(1 $\mu F.cm^{-2}$)
C_T	Capacitância da membrana celular dos neurônios talâmicos	(1.3 $\mu F.cm^{-2}$)
D_4^*	Ação dopaminérgica via receptor D4	
E_k	Potencial de reversão para o íon K^+	(-80 mV)
E_l	Potencial de reversão para I_l	(0 mV)
E_{sin}	Potencial de reversão para I_{sin}	(mV)
E^+	Potencial de reversão para sinapses excitatórias	(40 mV)
E^-	Potencial de reversão para sinapses inibitórias	(-40 mV)
F	Função para a concentração intracelular de cálcio	
g_c	Condutância da corrente I_c	(m.mhos.cm ⁻²)
\hat{g}_c	Constante de proporcionalidade para o aumento de g_c	0.4
\hat{g}_{d4}	Constante de proporcionalidade para a ligação dopaminérgica	
g_k	Condutância para a corrente I_k	(m.mhos.cm ⁻²)
g_l	Condutância para a corrente I_l	(10 m.mhos.cm ⁻²)
g_{sin}	Condutância para a corrente I_{sin}	(m.mhos.cm ⁻²)

Tabela 1: Glossário Geral (continuação)

\hat{g}_{sin}	Condutância máxima para a corrente I_{sin}	(m.mhos.cm ⁻²)
\hat{g}_{c-nrt}	Condutância máxima para a ligação sináptica córtex-nrt	(1.3 m.mhos.cm ⁻²)
\hat{g}_{c-t}	Condutância máxima para a ligação sináptica córtex-tálamo	(0.1 m.mhos.cm ⁻²)
\hat{g}_{nrt-t}	Condutância máxima para a ligação sináptica nrt-tálamo	(0.3 m.mhos.cm ⁻²)
\hat{g}_{t-nrt}	Condutância máxima para a ligação sináptica tálamo-nrt	(1.3 m.mhos.cm ⁻²)
\hat{g}_{e-t}	Condutância máxima para a ligação sináptica estímulo-tálamo	(0.1 m.mhos.cm ⁻²)
I_c	Corrente transiente de potássio	(μ A.cm ⁻²)
I_k	Corrente restauradora de potássio	(μ A.cm ⁻²)
I_l	Corrente de “escoamento”	(μ A.cm ⁻²)
I_{Na}	Corrente de sódio	(μ A.cm ⁻²)
I_{sin}	Corrente induzida pela ligação sináptica	(μ A.cm ⁻²)
N	Número de disparos pré-sinápticos antes do tempo t	
r	Resposta do neurônio	(mV)
s	Função para a corrente I_{Na}	
S	Função sigmóide para a concentração intracelular de cálcio	
t	Tempo	(ms)
t_i	Instante em que ocorreu o i -ésimo disparo pré-sináptico	(ms)
t_p	Pico de tempo para a função alfa das ligações sinápticas	(ms)
t_{pd}	Pico de tempo para a função alfa do receptor D4	(2.0 ms)
t_{pe}	Pico de tempo para a função alfa das sinapses excitatórias	(1.5 ms)
t_{pi}	Pico de tempo para a função alfa das sinapses inibitórias	(1.5 ms)
V	Potencial da membrana	(mV)
$V_{máx}$	Valor máximo para o potencial de ação	(60 mV)
β_{Ca}	Taxa de variação da concentração de cálcio	150
β_K	Taxa para o aumento de g_k	150
γ_{cte}	Constante de ajuste para a função sigmóide	2
τ_{Ca}	Constante de tempo para bombas de cálcio	(1.5 ms)
τ_K	Constante de tempo para g_k	(1.5 ms)
θ	Limiar para a abertura do canal de potássio	(1 mV)

Referências Bibliográficas

AGID, Y., JAVOY-AGID, F., RUBERG, M., 1987, “Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson’s disease”. In: Marsden, C.D., Fahn, S. (eds), *Move Disorder 2*. 1 ed. London, Butterworth & CO.

AHLSÉN, G., LINDSTROM, S., LO, F.S., 1984, “Inhibition from the brain stem of inhibitory interneurons of the cat’s dorsal lateral geniculate nucleus”. *Journal of Physiology*, v. 347, pp. 593-609.

AHLSÉN, G., LINDSTROM, S., LO, F.S., 1985, “Interaction between inhibitory pathways to principal cells in the lateral geniculate nucleus of the cat”. *Experimental Brain Research*, v. 58, pp. 134-143.

ALEXANDER, G.E., CRUTCHER, M.D., 1990, “Functional architecture anatomy of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing”. *Trends in Neuroscience*, v. 13, pp. 266-271.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 1994, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV)*. 4.ed. Washington, DC, American Psychiatry Association.

ANDRADE, L.A.F., FERRAZ, H.B., 2003, “Quadro Clínico”. In: In: Meneses, M.S., Teive H.A.G. (eds), *Doença de Parkinson*, capítulo 12, RJ, Guanabara Koogan.

BARBOSA, E.R., 1999, “Estratégias de Tratamento das Complicações Neuropsiquiátricas da Doença de Parkinson”. In: Andrade, L.A.F. (ed) *Doença de Parkinson: Estratégias Atuais de Tratamento*, São Paulo, Lemos Editorial.

BARKLEY, R.A., 1997, “Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD”. *Archives of Genetic Psychiatry*, v. 53, pp. 448-455.

BENJAMIN, J. *et al.*, 1996, “Population and Familial Association between the D4 Dopamine Receptor Gene and Measures of Novelty Seeking”. *Nature Genetics*, v. 12, pp. 81-84.

BIEDERMAN, J. *et al.*, 1993, “Patterns of psychiatry comorbidity, cognition and psychosocial functioning in adults with attention deficit disorder”. *American Journal of Psychiatry*, v. 150, pp. 1792-1798.

BIEDERMAN, J., SPENCER, T., 1999, “Attention-Deficit/Hyperactive Disorder (ADHD) as a Noradrenergic Disorder”. *Biological Psychiatry*, v.46, pp. 1234-1242.

CARVALHO, L.A.V. 1994, “Modeling the thalamocortical loop”. *Journal of Bio-Medical Computing*, v. 35, pp. 267-296.

CARVALHO, L.A.V., ROITMAN, V.L., 1995, “A computational model for the neurobiological substrates of visual attention”. *Journal of Bio-Medical Computing*, v. 38, pp. 33-45.

CASTELLANOS, F.X, 1997, “Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactive disorder”. *Clinical Pediatrics*, v. 36, pp. 381-393.

CONNORS, B.W., GUTNICK, M.J., PRINCE, D.A., 1982, “Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro”. *Journal of Neurophysiology*, v. 48, n. 6, pp. 1302-1320.

COOK, E.H. *et al.*, 1995, “Association of Attention Deficit Disorder and the Dopamine Transporter Gene”. *American Journal of Human Genetics*, v. 56, pp. 993-998.

CORREIA FILHO, A.G., PASTURA, G., 2003, “As Medicções Estimulantes”. In: Mattos, P., Rohde, L.A. (eds), *Princípios e Práticas em Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade*, capítulo 11, Porto Alegre, Artmed.

COX, C.L., HUGUENARD, J.R., PRINCE, D.A., 1996, "Heterogeneous axonal arborizations of rat thalamic reticular neurons in the ventrobasal nucleus". *Journal of Comprehensive Neurology*, v. 366, p. 416-430.

COX, C.L., HUGUENARD, J.R., PRINCE, D.A., 1997, "Nucleus reticularis neurons mediate diverse inhibitory effects in thalamus". *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, v. 94, pp. 8854-8859.

CRONIN-GOLOMB, A., CORKIN, S., GROWDON, J.H., 1994, "Impaired problem solving in Parkinson's disease: Impact of a set-shifting deficit". *Neuropsychologia*, v. 35, n.5, pp. 579-593.

DESCHÊNES, M., BOURASSA, J., DOAN, V.D. *et al.*, 1996, "A single-cell study of the axonal projections arising from the posterior intralaminar thalamic nucleus in the rat". *European Journal of Neuroscience*, v. 8, pp. 328-343.

DUBOIS, B., PILLON, B., 1997, "Cognitive deficits in Parkinson's disease". *Journal of Neurology*, v. 244, pp. 2-8.

DUNCAN, J., OWEN, A.M., 2000, "Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands". *Trends in Neuroscience*, v. 23, pp. 475-483.

DURSTEWITZ, D., SEAMAN, K.K., SEJNOWISKY, T.J. *et al.*, 2000, "Dopamine-Mediated Stabilization of Delay-Period Activity in a Network Model of Prefrontal Cortex". *Journal of Neurophysiology*, v. 83, pp. 1733-1750.

EBSTEIN, R.P. *et al.*, 1996, "Dopamine D4 Receptor (DRD4) Exon III Polymorphism Associated with the Human Personality Trait of Novelty Seeking". *Nature Genetics*, v.12, pp. 78-80.

ERNST, M., ZAMETKIN, A.J., MATOCHIK, J.A. *et al.*, 1999, "High midbrain (¹⁸F)-DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder". *American Journal of Psychiatry*, v. 156, pp. 1209-1215.

FARAONE, S.V., BIDERMAN, J., 1998, "Neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactive Disorder". *Biological Psychiatry*, v. 44, pp. 951-958.

FILIPEK, P.A. *et al.*, 1997, "Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactive disorder with normal controls". *Neurology*, v. 48, pp. 589-601.

FLORÁN, B., FLORÁN, L., ERLIJ, D., *et al.*, 2004, "Activation of Dopamine D4 receptors modulates [³H]GABA release in slices of the rat thalamic reticular nucleus". *Neuropharmacology*, v. 46, pp. 497-503.

FREEMAN, A., CILIAK, B., BAKAY, R. *et al.*, 2001, "Nigrostriatal Collaterals to Thalamus Degenerate in Parkinsonian Animal Models". *Annals of Neurology*, v. 50, pp. 321-329.

FUSTER, J.M., 2001, "The prefrontal cortex - An update: Time is of essence". *Neuron*, v. 30, pp. 310-333.

FUSTER, J.M., ALEXANDER, G.E., 1971, "Neuron Activity related to short-term memory". *Science*, v. 173, pp. 652-654.

GAUNLETT-GILBERT, J., ROBERTS, B.C., BROWN, V.J., 1999, "Mechanisms underlying attentional set-shifting in Parkinson's disease". *Neuropsychologia*, v. 37, pp. 605-616.

GRAYBIEL, A.M., 1990, "Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia". *Trends in Neuroscience*, v. 13, n. 7, pp. 244-254.

GUILLERY R.W., FEIG S.L., LOZSÁDI D.A., 1998, "Paying Attention to the Thalamic Reticular Nucleus". *Trends in Neuroscience*, v. 21, pp. 28-32.

GUILLERY R.W., HARTING J.K., 2003, "Structure and Connections of the Thalamic Reticular Nucleus: Advancing Views over Half a Century". *The Journal of Comparative Neurology*, v. 463, pp. 360-371.

- HAUSER, P. *et al.*, 1993, "Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in People with Generalized Resistance to Thyroid Hormone". *New England Journal of Medicine*, v. 328, pp. 997-1001.
- HERRERO, M.T., BARCIA, C., NAVARRO, J.M., 2002, "Functional anatomy of thalamus and basal ganglia". *Child's Nervous System*, v. 18, pp. 386-404.
- HURTING, H.I., TROJANOWSKY, J.Q., GALVIN, J. *et al.*, 2000, "Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease". *Neurology*, v. 54, pp. 1916-1921).
- JELLINGER, K.A., 1997, "Morphological substrates of dementia in parkinsonism. A critical update". *Journal of Neural Transmission*, v. 51(suppl), pp. 57-82.
- JENSEN, P. S., MARTIN, D., CANTWELL, D.P., 1997, "Comorbidity in ADHD: Implications for research, practice and DSM-V". *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 36, pp. 1065-1079.
- KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H., JESSEL, T.M., 2000, *Principals of Neuroscience*. 4 ed., International Edition, Mc-Graw Hill.
- KASTNER, S., PINSK, M.A., De WEERD, P. *et al*, 1999, "Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation". *Neuron*, v. 22, pp. 751-761.
- KRAUSE, K.H. *et al.*, 2000, "Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactive disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography". *Neuroscience letters*, v. 285, pp. 107-110.
- LEZAK, M.D., 1995, *Neuropsychological Assessment*. 3 ed., New York, Oxford University Press.
- LOU, H.C., HENRIKSEN, L., BRUHN, P., 1984, "Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder". *Archives of Neurology*, v. 41, pp. 825-829.
- LOU, H.C. *et al.*, 1989, "Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder". *Archives of Neurology*, v. 46, pp. 48-52.

- MacGREGOR, R.J., 1987, *Neural and Brain Modeling*. Academic Press Incorporation.
- MACHADO, A., 2000, *Neuroanatomia Funcional*. 2 ed. São Paulo, Atheneu.
- MALAPANI, C., PILLON, B., DUBOIS, B. *et al.*, 1994, “Impaired cognitive task performance in Parkinson’s disease”. *Neurology*, v. 44, pp. 319-326.
- MARSDEN, C.D., 1982, “The Mysterious Function of the Basal Ganglia: The Robert Wartemberg Lecture”. *Neurology*, v. 32, pp. 514-539.
- McCORMICK, D.A., CONNORS B.W., LIGHTHALL, J.W. *et al.*, 1985, “Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex”. *Journal of Neurophysiology*, v. 54, pp. 782-806.
- McCORMICK, D.A., 1992, “Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity”. *Progress in Neurobiology*, v. 39, pp. 337-388.
- MENESES, M.S., TEIVE, H.A.G., 2003, “Introdução”. In: Meneses, M.S., Teive H.A.G. (eds), *Doença de Parkinson*, capítulo 1, RJ, Guanabara Koogan.
- MESULAN, M.M., 1981, “A cortical network for directed attention and unilateral neglect”. *Neurology*, v. 10, pp. 309-325.
- NATHAN, J., WILKINSON, D., STAMMERS, S., *et al.*, 2001, “The Role of Frontal Executive Function in the Detection of Mild Dementia”. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 16, pp. 18-26.
- NIEOULLON, A., 2002, “Dopamine and the regulation of cognition and attention”. *Progress in Neurobiology*, v. 67, pp. 53-83.
- NOBRE, A.C., SEBESTYEN, G.N., GITELMAN, D.R., *et al.*, 1997, “Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography”. *Brain*, v.120, pp. 515-533.

OWEN, A.M., ROBERTS, A.C., HODGES, J.R., *et al.*, 1993, “Contrasting mechanisms for impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson’s disease”. *Brain*, v. 116, pp. 1159-1175.

PARKINSON, J., 1817, *An Essay on the Shaking Palsy*. Londres, Wittingham & Rowland.

PILLON, B., DUBOIS, B., BONNET, A-M. *et al.*, 1989, “Cognitive slowing in Parkinson’s disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test”. *Neurology*, v. 39, pp. 762-768.

PINAULT, D., DESCHÊNES, M., 1998, “Anatomical evidence for a mechanism of lateral inhibition in the rat thalamus”. *European Journal of Neuroscience*, v. 10, pp. 3462-3469.

PIROZZOLO, F.J., SWIHART, A.A., REY, G.J. *et al.*, 1993, “Cognitive Impairments Associated with Parkinson’s Disease and other Movements Disorders”. In: Jankovic, J., Tolosa, E. (eds), *Parkinson’s Disease and Movements Disorders*, 2ed., Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 493-510.

POSNER, M.I., PETERSEN, S.E., 1990, “The attention system of the human brain”. *Annual Reviews in Neuroscience*, v. 13, pp. 25-42.

QUINTANA, J., FUSTER, J.M., 1999, “From perception to action: Temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons”. *Cerebral Cortex*, v. 9, pp. 213-221.

QUIST, J.F., KENNEDY, J.L., 2001, “Genetics of Childhood Disorders. ADHD, part 7: The Serotonin System”. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 40, pp. 253-256.

RINNE, J.A., RUMMUKAIEN, J., PALJARVI, L. *et al.*, 1989, “Dementia in Parkinson’s disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra”. *Annals of Neurology*, v. 26, pp. 47-50.

ROBERTSON, C., EMPSON, J., 1999, “Slowed cognitive processing and high workload in Parkinson’s disease”. *Journal of Neurological Science*, v. 162, pp. 27-33.

ROCHA, S.F.B., 2003, “Avaliação de Memória”. In: In: Meneses, M.S., Teive H.A.G. (eds), *Doença de Parkinson*, capítulo 17, RJ, Guanabara Koogan.

ROCKLAND, K.S., 1998, “Convergence and branching patterns of round type 2 corticopulvinar axons”. *Journal of Comprehensive Neurology*, v. 390, pp. 515-536.

ROHDE, L.A., *et al.* 1999, “ADHD in a school sample of Brazilian adolescents: A study of prevalence, comorbid conditions, and impairments”. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 38, pp. 716-722.

ROHDE, L.A., MATTOS, P., 2003, “Introdução”. In: Mattos, P., Rohde, L.A. (eds), *Princípios e Práticas em Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade*. Porto Alegre, Artmed.

ROMAN, T., SCHMITZ, M., POLANCZYK, G.V. *et al.*, 2003, “Etiologia”. In: Mattos, P., Rohde, L.A. (eds), *Princípios e Práticas em Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade*, capítulo 2, Porto Alegre, Artmed.

SANCHEZ-VIVES, M.V., McCORMICK, D.A., 1997, “Functional properties of perigeniculate inhibition of dorsal lateral geniculate nucleus thalamocortical neurons in vitro”. *Journal of Neuroscience*, v. 17, pp. 8880-8893.

SIMTH, E.E., JONIDES, J., KOEPPE, R.A., 1996, “Dissociating verbal and spatial working memory using PET”. *Cerebral Cortex*, v. 6, pp. 11-20.

SZOBOT, C.M., STONE, I.R., 2003, “Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: Base Neurobiológica”. In: Mattos, P., Rohde, L.A. (eds), *Princípios e Práticas em Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade*, capítulo 3, Porto Alegre, Artmed.

SOUZA, I. *et al.*, 2001, “Co-morbidade em Crianças e Adolescentes com Transtorno do Déficit de Atenção - Resultados Preliminares”. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 59, n. 2-B, pp. 401-406.

STERIADE, M., 1998, “Corticothalamic networks oscillations and plasticity”. *Advances in Neurology*, v. 77, pp. 105-134.

SWANSON, J.M. *et al.*, 1998, “Cognitive neuroscience of attention-deficit/hyperactive disorder and hyperkinetic disorder”. *Current Opinions in Neurobiology*, v. 8, pp. 263-271.

TANNOCK, R., 1998, “Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Advances in Cognitive, Neurobiological and Genetic Research”. *Journal of Child Psychological Psychiatry*, v. 39, pp. 65-99.

TEIVE, H.A.G., MENESES, M.S., 2003, “Histórico”. In: Meneses, M.S., Teive H.A.G. (eds), *Doença de Parkinson*, capítulo 2, RJ, Guanabara Koogan.

TRÖSTER, A.I., STALP, L.D., PAOLO, A.M. *et al.*, 1995, “Neuropsychological Impairment in Parkinson’s Disease with and without Depression”. *Archives of Neurology*, v. 52, pp. 1164-1169.

TUMAS, V., 2003, “Disfunção Cognitiva”. In: Meneses, M.S., Teive H.A.G. (eds), *Doença de Parkinson*, capítulo 18, RJ, Guanabara Koogan.

VJERA, A., HOLTHOFF-DETTO, V., KESSLER, J. *et al.*, 1997, “Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson’s disease”. *Archives of Neurology*, v. 54, pp. 145-150.

WENDER, P.H., 1995, *Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults*, New York, Oxford University Press.

WOODWARD, S.T., BUB, D.N., HUNTER, M.A., 2002, “Task switching associated with Parkinson’s disease reflects depleted attentional resources”. *Neuropsychologia*, v. 40, pp. 1948-1955.