

## Modelagem Computacional dos Mecanismos Dopaminérgicos Envolvidos na Aprendizagem e na Atenção Seletiva

Cristiane Salum<sup>1</sup>, Antônio C. Roque da Silva Filho<sup>2</sup> e Alan Pickering<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Psicologia Comparada, Universidade Estácio de Sá, Campus Friburgo – RJ;

<sup>2</sup>Laboratório de Neurociência Computacional, Departamento de Física e Matemática, FFCLRP – Universidade de São Paulo; <sup>3</sup>Department of Psychology, Goldsmiths College, London-UK

E-Mails: [crisalum@uol.com.br](mailto:crisalum@uol.com.br), [antonior@neuron.ffclrp.usp.br](mailto:antonior@neuron.ffclrp.usp.br), [a.pickering@gold.ac.uk](mailto:a.pickering@gold.ac.uk)

### Abstract

*This work attempts to demonstrate the effect of amphetamine in Kamin blocking and overshadowing paradigms using a computational model. This model was developed based on a three factor learning rule consisting of cortical activity, amygdala activity and dopamine release, in order to produce associative learning. Dopamine release was simulated based on two mechanisms, tonic and phasic, proposed by Grace [1]. There was a significant effect of amphetamine when administered in the second phase of the paradigm, reducing the blocking and overshadowing effects, but not when it was administered only in the first phase. The results suggest that amphetamine might affect the salient stimulus of the compound since there was no significant effect of this drug in the control group. Since the results are consistent with experimental data, the computational model demonstrates a possible brain circuitry through which aversive conditioning might occur and attentional deficits, involving dopamine, may take place [2].*

### 1. Introdução

Vários fatores têm contribuído para uma visão que inclui as conexões límbico-estriatais nos processos de condicionamento e aprendizagem por reforço, através de uma modulação dopaminérgica. Um deles foi a identificação de fortes interações anatômicas entre o sistema límbico e o estriado ventral, mais especificamente entre a amígdala (Am) e o núcleo accumbens [3] e [4]. Além disso, aferências dopaminérgicas vindas da área tegmentar ventral (ATV) mesolímbica, inervam tanto a Am como também o estriado ventral [5].

Nesse sentido, tem sido verificado um aumento da liberação dopaminérgica na Am em resposta a estímulos que representam um reforço positivo [6] ou uma punição [7].

Pesquisas recentes utilizando agonistas e antagonistas dopaminérgicos têm sugerido um papel crítico dessa neurotransmissão na Am, não só na formação de memórias de longo prazo e/ou consolidação do condicionamento de medo pavloviano,

como também, na expressão de respostas condicionadas de medo desencadeadas através de memórias de longo prazo [8]. Além disso, uma gama de pesquisas têm mostrado a participação do sistema dopaminérgico dos núcleos da base na aprendizagem por reforço, resultante de recompensa ou punição, como também o papel fundamental desta neurotransmissão em direcionar o comportamento preparatório quando o animal está prestes a receber o reforço [9]. As aferências dopaminérgicas do estriado provenientes de neurônios mesencefálicos, localizados na substância negra *pars compacta* (SNc) e na ATV, são essenciais para estabelecer associações entre estímulos externos e reforços primários [10].

Estes papéis da Am têm fortes implicações para um número de desordens mentais que envolvem modulação dopaminérgica, deficiências de atenção, disfunções nas associações entre estímulos e reforçadores e problemas de memória. Entre elas, destaca-se a esquizofrenia devido à semelhança com seus sintomas e o conhecimento de que pacientes esquizofrênicos apresentam uma hiperatividade dopaminérgica, bem como, um aumento deste neurotransmissor e seus metabólitos, em regiões da amígdala [11].

Problemas de atenção em esquizofrenia são frequentemente descritos como uma incapacidade de atender seletivamente a estímulos relevantes quando contrapostos a aspectos irrelevantes do ambiente [12]. Portanto, tem havido um forte interesse em se estudar as similaridades entre a disfunção na atenção causada pela administração da anfetamina (em humanos e animais) e os problemas de atenção na esquizofrenia.

O efeito do bloqueio de Kamin [13] tem sido considerado o análogo mais próximo à desordem de atenção em esquizofrênicos, no qual o sujeito deve selecionar entre estímulos relevantes e irrelevantes [12].

O procedimento do paradigma do bloqueio em ratos consiste em três fases: 1) pré-exposição; 2) condicionamento composto e 3) teste, através do qual efetua-se uma comparação entre os grupos controle e experimental. Inicialmente, o grupo experimental adquire resposta condicionada através de pareamentos de um estímulo incondicionado, / US (ex.: choque nas patas) com um estímulo sensorial CS<sub>A</sub> (ex.: som). Neste primeiro estágio o grupo controle não recebe nenhum

tipo de condicionamento. No segundo estágio, ambos os grupos são condicionados a um estímulo composto  $CS_{AB}$ , consistindo no mesmo estímulo inicial  $CS_A$  (som) simultaneamente a um outro estímulo sensorial  $CS_B$  (ex.: luz). No terceiro estágio é feito um teste para determinar a eficácia do condicionamento associativo entre o  $CS_B$  e o US. O efeito de bloqueio refere-se à ausência ou diminuição da aprendizagem da associação entre  $CS_B$ -US pelo grupo experimental em relação ao grupo controle.

Um outro fenômeno que envolve seleção de estímulos é o sombreamento (*overshadowing*, OS), inicialmente verificado por Pavlov [14], o qual se refere ao decréscimo na aprendizagem de um estímulo A quando este é apresentado em conjunto com um estímulo B.

O efeito induzido pela anfetamina no KBE e no OS permanece obscuro, já que alguns estudos apresentam a interrupção destes fenômenos apenas quando a droga é administrada na primeira ou na segunda fase [12] e outros apresentam o efeito apenas quando administrada em ambas as fases [15].

Considerando a efetividade de modelos computacionais em proporcionar teorias testáveis e oferecer orientação para uma investigação das bases fisiológicas do comportamento, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver um modelo computacional de um circuito límbico-estriatal mediado pela dopamina capaz de demonstrar os testes do bloqueio de Kamin e sombreamento desenvolvidos com ratos [2] e ainda de simular o efeito da anfetamina em ambos os paradigmas.

## 2. Modelo Computacional

As simulações foram desenvolvidas na linguagem MATLAB 5.2®, utilizando-se um microprocessador PentiumIII-450 MHz ou compatível e as equações diferenciais do modelo foram resolvidas numericamente através do método de Euler ( $\Delta t=0,02$  unidades de processamento).

A rede neural aqui desenvolvida simula algumas conexões límbico-estriatais, mais especificamente envolvendo o núcleo accumbens e a amígdala, como também as projeções dopaminérgicas vindas da área tegmentar ventral (ATV), que modulam a ativação do accumbens e da amígdala, conforme demonstrado na Figura 1.

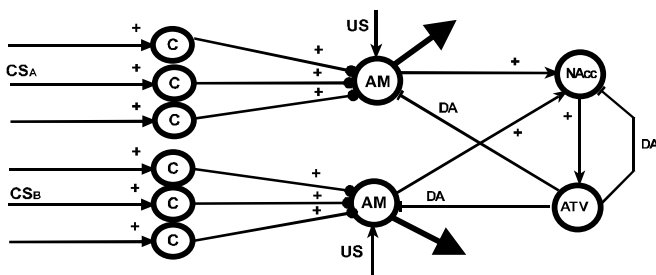


Figura 1: Unidades e conexões que compõem a estrutura do modelo computacional.  $CS_A$  e  $CS_B$  são entradas da rede que representam, respectivamente, estímulos visuais e auditivos, os quais ativam as unidades corticais, C; AMs representam as unidades da amígdala cujos dendritos espinhais recebem projeções glutamatérgicas das unidades C e os corpos celulares são ativados pelo estímulo incondicionado, US, que representa o choque; as unidades AM enviam saídas excitatórias para a unidade NAcc, que representa neurônios espinhais do núcleo accumbens; a unidade NAcc envia projeções excitatórias (simulam conexões indiretas entre NAcc e ATV) para a unidade ATV, a qual representa neurônios dopaminérgicos da área tegmentar ventral; DA são saídas dos neurônios dopaminérgicos da unidade ATV que têm funções modulatórias nos neurônios espinhais das unidades AM e NAcc e também participam, durante o condicionamento, como sinais reforçadores na intensificação das sinapses córtico-amígdalóides;  $\rightarrow$ , representam as projeções excitatórias;  $\text{—}\bullet$ , representam as sinapses plásticas ou modificáveis;  $\text{—}|$ , as projeções modulatórias. As saídas da rede são representadas pelas flechas saindo das unidades AM.

Esta rede consiste em módulos de unidades não-lineares, os quais representam estruturas neurais relevantes aos circuitos do condicionamento do medo e da atenção, bem como as principais conexões entre elas. Conexões entre as unidades dos diferentes módulos são do tipo “*feed-forward*” e excitatórias, exceto a modulação dopaminérgica. As unidades, referidas por neurônios ao longo do texto, podem ser consideradas equivalentes a neurônios únicos ou conjunto de neurônios com características similares.

Os CSs são representados no modelo como padrões aleatórios de atividade sobre um grupo de unidades corticais; a saída destas unidades marca o início de cada sessão associativa, ou pareamento entre CS e US. Quando um estímulo atinge as unidades corticais (10 neurônios que representam as modalidades sensoriais auditiva e visual), gera atividade pré-sináptica,  $I_{ji}$  que é calculada por:

$$I_{ji} = A_i * w_{ji} \quad (1)$$

onde  $A_i$  é a saída da  $i$ -ésima unidade cortical;  $w_{ji}$  é o peso da sinapse ligando a unidade  $i$  à espinha dendrítica  $j$  do neurônio da amígdala.

O módulo da amígdala, composto por 10 neurônios, é dividido em dois sub-módulos que recebem entradas de apenas uma das modalidades sensoriais do módulo cortical. As entradas da AM correspondem tanto a estímulos condicionados (CS, agindo nas espinhas dendríticas) quanto a estímulos incondicionados (US, agindo no soma). Conseqüentemente, ocorrem mudanças na condutância pós-sináptica, ou seja, na ativação pós-sináptica,  $E_j$ , dos dendritos dos neurônios da amígdala, de acordo com a equação:

$$\frac{dE_j}{dt} = K_2 * \max((I_{ji} - \beta_2), 0) - K_2 * E_j \quad (2)$$

onde  $K_2$  é uma constante de ativação,  $\beta_2$  é o limiar de ativação pós-sináptico determinado pela taxa de ligação dopaminérgica nos receptores pós-sinápticos e  $I_{ji}$  é a ativação pré-sináptica (Equação 1).

No modelo, o US age nos corpos celulares dos neurônios da amígdala, que conduzem o sinal reforçador através das projeções para o accumbens e, finalmente, para a ATV, onde provoca a liberação dopaminérgica. Este processo ocorre através de equações semelhantes às anteriores. A ativação do neurônio dopaminérgico da ATV,  $y$ , é determinada, principalmente, pela projeção vinda do NAcc,  $X_{out}$ , através da equação:

$$\frac{dy}{dt} = K * (X_{out} + tonic) - C_1 * y \quad (3)$$

onde  $K$  é a constante da ativação dopaminérgica;  $tonic$  é uma taxa constante de disparos espontâneos da unidade ATV e  $C_1$  é a constante de decaimento da ativação da mesma. A atividade de saída,  $y_{out}$ , que o neurônio dopaminérgico da ATV envia através de projeções modulatórias para o accumbens e para a amígdala é determinada por:

$$y_{out} = \max((y - \lambda), 0) \quad (4)$$

onde  $\lambda$  é o limiar para a atividade da unidade dopaminérgica ATV.

Foram utilizadas equações idênticas para simular a liberação de dopamina nas áreas terminais das projeções da ATV nessas estruturas. Em ambos os casos foram considerados dois mecanismos de liberação de dopamina, tônico e fásico, de acordo com o modelo teórico de Grace [1]. Segundo este modelo, a liberação tônica, controlada por projeções glutamatérgicas na ATV (por exemplo, vindas do córtex pré-frontal), é a principal determinante da concentração extracelular de DA ( $B_x$ ).

A dinâmica dopaminérgica deste modelo envolve parâmetros distintos para: concentração extracelular de DA ( $B_x$ ), liberação de dopamina dependente do impulso ( $B_y$ ), ligação pré-sináptica nos auto-receptores D2 ( $D_{pre}$ ) e ligação pós-sináptica nos receptores D2 ( $D_{post}$ ). A concentração de DA extracelular ( $B_x$ ) é calculada em função das entradas glutamatérgicas ( $G$ ) e recebe uma fraca influência da liberação fásica de dopamina ( $B_y$ ). A estimulação pré-sináptica dos auto-receptores dopaminérgicos do tipo D2 ( $D_{pre}$ ) é determinado pela quantidade limiar ( $H_{pre}$ ) de DA extracelular ( $B_x$ ). A taxa de DA liberada fasicamente ( $B_y$ ) em resposta ao disparo do neurônio dopaminérgico é determinada pelo disparo da célula dopaminérgica ( $y_{out}$ ) e ainda sofre a inibição causada pela ativação dos auto-receptores ( $D_{pre}$ ) que conduzem a uma auto-regulação da liberação dopaminérgica.

A ativação de receptores dopaminérgicos pós-sinápticos ( $D_{post}$ ), determinada pela taxa de dopamina liberada fasicamente como resultado de disparos

neurônais (dependentes do impulso) modula a atividade dos neurônios das regiões da amígdala e accumbens, determinando o limiar de ativação ( $\beta_2$ , Equação 2). Por outro lado, a estimulação pós-sináptica de receptores dopaminérgicos D1 ( $D_{1post}$ ) na amígdala atua como reforçador ( $rf$ ) no processo de aprendizagem associativa.

O mecanismo de aprendizagem heterossináptica para sinapses córtico-estriatais, proposto por Wickens e Köster [16], é fundamental neste modelo. Quando há atividade pré-sináptica (neurônios corticais), seguida pela atividade pós-sináptica (neurônios da amígdala), as sinapses córtico-amigdalóides, após um curto período de tempo, podem tornar-se elegíveis, ou seja, preparadas para os processos de aprendizagem (ou potencialização de longo prazo). A aprendizagem, ou a intensificação das sinapses, ocorrerá apenas se um estímulo reforçador (tal como um estímulo incondicionado, US) for apresentado promovendo a liberação de dopamina, através dos neurônios da ATV, durante este período de elegibilidade. Neste caso, o conceito de elegibilidade das sinapses mais eficientes foi adaptado para as sinapses córtico-amigdalóides, de maneira que uma regra de aprendizagem de três fatores determina a mudança dos pesos sinápticos [16], conforme a equação:

$$\frac{dw_{ji}}{dt} = \epsilon_j * (L_1 * rf - L_2 * w_{ji}) \quad (5)$$

onde  $w_{ji}$  é o peso da sinapse entre a unidade cortical  $i$  e a espinha dendrítica da amígdala  $j$ ;  $\epsilon_j$  representa a elegibilidade da  $j$ -ésima sinapse;  $L_1$  é uma taxa constante de aprendizagem e  $L_2$  é uma taxa constante de extinção.

### 3. Simulação das Manipulações dos Efeitos da Droga

As equações da dinâmica de DA foram utilizadas para produzir os níveis dopaminérgicos sob os diferentes tratamentos farmacológicos. Assim, elas foram processadas antes das simulações, gerando valores de equilíbrio para  $B_x$ ;  $B_y$ ;  $D_{pre}$  e  $D_{post}$ , considerados os níveis dopaminérgicos basais, utilizados para inicializar os respectivos parâmetros, durante a simulação dos paradigmas comportamentais sob o efeito da administração de Salina.

A simulação da primeira dose da droga o parâmetro  $B_x$  (dopamina extracelular) sofreu um aumento de maneira independente do cálcio através da diminuição do valor da constante que determina o decaimento de  $B_x$ . O efeito adicional, dependente de cálcio, causado pela segunda dose de anfetamina foi modelado através de uma alteração no parâmetro das entradas glutamatérgicas  $G$ , levando a um aumento na liberação de DA nos terminais amigdalóides e estriatais.

## 4. Simulações Comportamentais

As simulações foram distribuídas em três grupos controle (CT), sombreamento (OS) e bloqueio (BL), que receberam diferentes formas de condicionamento e foram subdivididos em 4 tipos de tratamentos: salina-salina, salina-anfetamina, anfetamina-anfetamina, anfetamina-salina, que refletem o tratamento na primeira e na segunda fase, respectivamente. Cada fase de condicionamento consistiu em uma sessão de 10 simulações de aprendizagem associativa. Para cada sujeito simulado foram gerados CSs aleatoriamente, representados como atividades de 10 neurônios corticais e seguidas pela apresentação do US. No final de cada sessão simulada, os pesos das sinapses córtico-amigdalóides foram armazenados e utilizados como pesos iniciais para a próxima fase, quando necessário.

As simulações dos grupos bloqueio foram efetuadas em duas fases. A primeira consistiu no condicionamento simples  $CS_A$ -US, no qual apenas os neurônios corticais A, representando a modalidade auditiva, estavam ativos. Na segunda fase, que consistiu no condicionamento composto, foram utilizados os pesos córtico-amigdalóides registrados na primeira para cada sujeito simulado. Nesta etapa, ambos os estímulos, auditivo e visual, estavam presentes e, portanto, neurônios A e B foram ativados simultaneamente enviando suas respectivas atividades para neurônios da amígdala. As simulações dos sujeitos do grupo controle constituíram-se de apenas da fase de condicionamento simples com o estímulo visual, representado através da ativação de neurônios B ( $CS_B$ ). O grupo OS foi simulado por apenas uma fase, idêntica à segunda do grupo bloqueio, ou seja, onde os neurônios A e B foram ativados simultaneamente pelos estímulos  $CS_A$  e  $CS_B$ .

Após o término das fases de condicionamento, cada sujeito simulado foi testado através da apresentação estímulo  $CS_B$ . Para tanto, foram utilizados os pesos das sinapses córtico-amigdalóides registrados na fase anterior e foi registrada a atividade máxima condicionada dos neurônios da amígdala em resposta ao estímulo B. Estas respostas foram transformadas em taxas de supressão (TS):

$$TS = \frac{1}{1 + e^{(0,5 \cdot RC)}} + G \cdot 0,03 \quad (6)$$

onde  $RC$  é a máxima resposta condicionada dos neurônios da amígdala;  $G$  é o “ruído branco”. Desta forma, valores baixos da TS indicam um bom condicionamento.

## 5. Resultados

Foi desenvolvida uma ANOVA de três vias (Figura 2) comparando o efeito da anfetamina nos três grupos (controle, sombreamento e bloqueio), simultaneamente, retratando uma interação significativa entre GRUPO e DROGA2 (salina X anfetamina, na segunda fase) ( $F_{2,108} =$

8,647;  $P < 0,001$ ), indicando que houve um efeito significativo da mesma quando administrada na segunda fase.

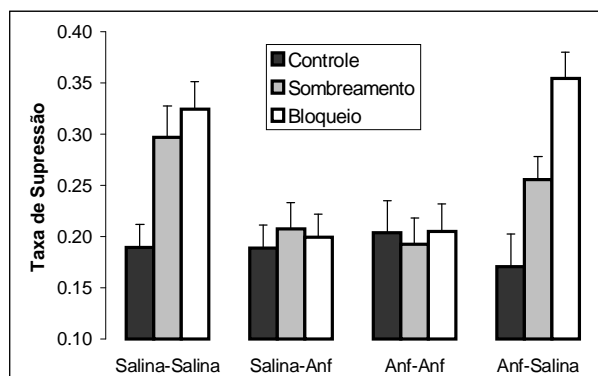


Figura 2 – Simulação do efeito da anfetamina nas diferentes fases dos paradigmas de bloqueio e sombreamento. As barras representam as médias ( $\pm$  E.P.M.) das taxas de supressão de 10 sujeitos por grupo, as quais foram obtidas através de uma transformação linear das respostas da Am. Salina-Salina, Salina-Anf, Anf-Anf, Anf-Salina representam os tratamentos simulados de Salina ou Anfetamina nas respectivas fases de pré-condicionamento e condicionamento composto. Houve uma interação significativa entre DROGA2 e GRUPO, indicando um efeito da anfetamina na segunda fase de ambos os paradigmas ( $P < 0,001$ ).

Houve também um efeito principal significativo do fator DROGA2 ( $F_{1,108} = 18,013$ ;  $P < 0,001$ ), o qual foi investigado através de análises *post-hoc*, indicando que a anfetamina causou um aumento significativo no condicionamento de ambos os grupos sombreamento e bloqueio (Figuras 3 e 4).

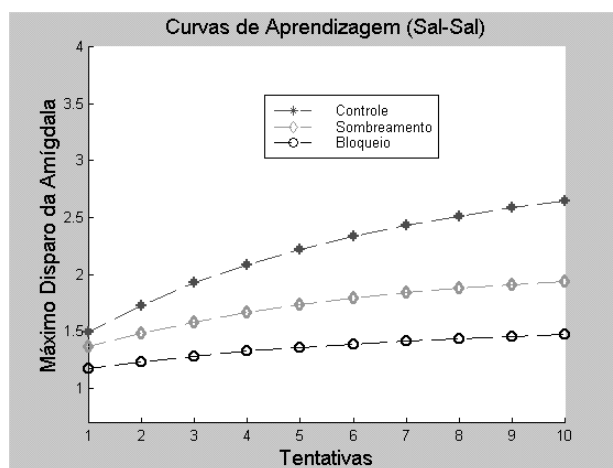


Figura 3 - Curvas de aprendizagem dos grupos controle, sombreamento e bloqueio sob o tratamento de salina nas duas fases

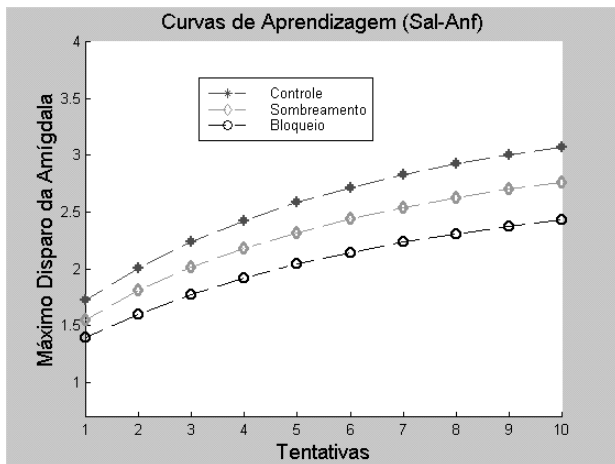


Figura 4 - Curvas de aprendizagem dos grupos controle, sombreamento e bloqueio sob o tratamento de salina na primeira fase e anfetamina na segunda

Não houve interação significativa entre os fatores GRUPO e DROGA1 ( $F_{2,108} = 0,802$ ;  $P = 0,451$ ), indicando que a anfetamina administrada na primeira fase não mostrou alteração em ambos os fenômenos. As análises *post-hoc* também refletiram que não houve diferença significativa entre os grupos sombreamento e bloqueio, tanto sob a administração de salina quanto de anfetamina, sugerindo a ausência de um efeito específico do bloqueio. Tais resultados foram confirmados através de uma ANOVA de três vias comparando os grupos OS e BL, a qual certificou a ausência de um efeito principal significativo de GRUPO ( $F_{1,72} = 3,297$ ;  $P = 0,074$ ) e, ainda, mostrou a ausência de interações entre os fatores GRUPO e DROGA1 ( $F_{1,72} = 1,682$ ;  $P = 0,199$ ) e entre os fatores GRUPO e DROGA2 ( $F_{1,72} = 2,551$ ;  $P = 0,115$ ).

Conforme descrito anteriormente, os resultados analisados referem-se a respostas condicionadas dos neurônios da amígdala transformados em taxas de supressão. As Figuras 3 e 4 apresentam as curvas de aprendizagem dos grupos controle, sombreamento e bloqueio simulados sob os tratamentos de salina-salina e anfetamina-anfetamina. Observa-se que quando os grupos bloqueio e sombreamento foram tratados com anfetamina na segunda fase houve uma melhora no condicionamento do  $CS_B$ , ou seja, houve um maior disparo dos neurônios da Am em resposta ao  $CS_B$ , na fase de teste. Entretanto, o grupo controle, quando simulado sob o tratamento de anfetamina na segunda fase, não apresentou alterações significativas na curva de aprendizagem, conforme constatado nas análises estatísticas descritas anteriormente.

## 6. Discussão

As simulações computacionais apresentaram resultados consistentes com os dados experimentais desenvolvidos com os mesmos procedimentos [2], ou seja, a anfetamina quando administrada na segunda

fase de ambos os paradigmas, BL e OS, reverteu tais fenômenos. Estes resultados sugerem que apesar da presença de anfetamina na fase de condicionamento composto ter possibilitado uma melhor aprendizagem de cada estímulo, a simulação da droga demonstrou a incapacidade destes grupos em selecionar estímulos relevantes de irrelevantes [12].

Este efeito pode ser explicado por mecanismos semelhantes em ambos os casos. A diferença básica entre os dois paradigmas é que no caso do OS não há treinamento prévio com nenhum dos estímulos. Assim, durante a segunda fase, cada estímulo é considerado não saliente e, portanto, incapaz de produzir, individualmente, um aumento na liberação fásica de DA e conseqüente aumento do limiar  $\beta_2$ . Porém, o fato de ambos os estímulos serem apresentados ao mesmo tempo no OS, leva a um efeito similar ao de um estímulo saliente, em termos de liberação fásica de DA. Supondo-se que os aumentos no (liberação fásica de DA) têm um efeito inibitório na aprendizagem de um outro estímulo não saliente (apresentado simultaneamente), o aumento no  $B_y$  causado pela exposição aos dois estímulos ao mesmo tempo, prejudica a aprendizagem de ambos, pois não são salientes. No caso do BL, o aumento no  $B_y$  é causado por um estímulo saliente, ou seja, previamente associado ao US. O efeito inibitório do aumento de  $B_y$  na aprendizagem do segundo estímulo é ainda maior que no OS levando, portanto, a um condicionamento mais fraco.

O efeito de uma única dose de anfetamina foi simulado reduzindo-se o valor de  $K_x$  e, portanto, aumentando o valor de  $B_x$ . O aumento na DA extracelular ( $B_x$ ) leva a uma maior ativação dos auto-receptores do tipo D2 ( $D_{pre}$ ) das projeções ascendentes da ATV para AM e NAcc. Um aumento no  $D_{pre}$  opera reduzindo a habilidade neuronal da ATV em disparar ( $y_{out}$ ) para produzir a liberação fásica de DA ( $B_y$ ). Valores reduzidos da  $B_y$  diminuem a ativação pós-sináptica dos receptores do tipo D2 ( $D_{post}$ ), levando portanto à redução no limiar de ativação ( $\beta_2$ ) que controla a excitação da membrana pós-sináptica, a elegibilidade e a quantidade de condicionamento a ser obtida.

Em suma, os aumentos no  $B_y$  (liberação de DA fásica) produzidos por estímulos salientes têm um efeito inibitório na aprendizagem de um outro estímulo não saliente apresentado em conjunto. Uma única dose de anfetamina age pré-sinápticamente, reduzindo a quantidade de liberação fásica que um estímulo saliente pode produzir e, assim, facilitando a aprendizagem de um estímulo não saliente.

As simulações corroboram com os dados comportamentais [2], mostrando que as mesmas alterações relacionadas à anfetamina durante a segunda fase da tarefa não afetaram significativamente o condicionamento do  $CS_B$  nas simulações dos grupos controle.

## 7. Conclusões

A correspondência entre as simulações e os dados experimentais sugerem que pode haver uma correlação entre as considerações feitas no modelo e a neurobiologia subjacente aos processos de aprendizagem e atenção envolvidos no bloqueio e sombreamento. Neste sentido, os dados reportados neste trabalho corroboram com as propostas de Grace [1] em relação aos dois mecanismos de liberação de DA e as funções modulatórias, responsáveis pela atenção seletiva, freqüentemente atribuídas à DA.

O modelo computacional demonstra um possível circuito cerebral através do qual pode ocorrer o condicionamento aversivo e alguns distúrbios de atenção.

## Referências

- [1] A.A., Grace. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41:1-24, 1991.
- [2] C. Salum, A. Pickering, C.M.P. O' Tuathaigh, A.M.J. Young, A.C. Roque-da-Silva, P. Moran e M. Joseph. Amphetamine in Learning and Selective Attention: Behavioural Data and a Computational Model (em preparação).
- [3] H.J. Groenewegen, H.W. Berendse, G.E. Meredith, S.N. Haber, P. Voorn, J.G. Wolters e A.H.M. Lohman. Functional anatomy of the ventral, limbic system-innervated striatum. In P. Willner e J. Scheel-Krüger (Eds.), *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action* (pp. 19-59), Wiley-Liss, New York, 1991.
- [4] B.J. Everitt e T.W. Robbins. Amygdala-ventral striatal interactions and reward-related processes. In J.P. Aggleton (Ed.), *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* (pp. 401-429). Wiley-Liss, New York, 1992.
- [5] C.Y. Yim, G.J. Mogenson. Mesolimbic dopamine projection modulates amygdala-evoked EPSP in nucleus accumbens neurons: an in vivo study. *Brain Research* 369: 347-352, 1986.
- [6] C.J. Harmer, G.D. Philips. Enhanced dopamine efflux in the amygdala by a predictive, but not a non-predictive, stimulus: facilitation by prior repeated D-amphetamine. *Neuroscience*, 90(1): 119-130, 1999.
- [7] A.M.J. Young, K.R. Rees. Dopamine release in the amygdaloid complex of the rat, studied by brain microdialysis. *Neuroscience Letters* 249: 49-52, 1998.
- [8] F.A. Guarraci, B.S. Kapp. An electrophysiological characterization of ventral tegmental area dopaminergic neurons during differential pavlovian fear conditioning in the awake rabbit. *Behavioral Brain Research* 99:169-179, 1999.
- [9] J. Wickens. Striatal dopamine in motor activation and reward-mediated learning: steps towards a unifying model. *Journal of Neural Transmission* 80:9-31, 1990.
- [10] P. Apicella, T. Ljungberg, E. Scarnati, W. Schultz. Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Experimental Brain Research* 85:491-500, 1991.
- [11] S.N. Haber, J.L. Fudge. The interface between dopamine neurons and the amygdala: implications for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 23(3):471-482, 1997.
- [12] A. Crider, P.R. Solomon e M.A. McMahon. Disruption of selective attention in the rat following chronic d-amphetamine administration: Relationship to schizophrenia attention disorder. *Biological Psychiatry*, 17: 351-361, 1982.
- [13] L.J. Kamin. Predictability, surprise, attention and conditioning. In B.A. Campbell e R.M. Church (Eds.), *Punishment and Aversive Behaviour* (pp. 279-296). Appleton Century Crofts, New York, 1969.
- [14] I. Pavlov. *Conditioned Reflex*. Oxford University Press, Oxford, 1927.
- [15] D. Ohad, R.E. Lubow, I. Weiner e J. Feldon. The effects of amphetamine on blocking. *Psychobiology*, 15:137-143, 1987.
- [16] J. Wickens e R. Kotter. Cellular models of reinforcement. In *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*, eds. Houk, J.C., Davis, J.L., Beiser, D.G., (pp. 187-214). MIT Press, Cambridge, MA, 1995.