

Respuesta dinámica del cerebro a una dosis única de droga estimulante: modelo de retraso continuo

Joan C. Micó

Departament de Matemàtica Aplicada. Universitat Politècnica de València (jmico@mat.upv.es)

Salvador Amigó

Departament de Personalitat, Avaluació i Tractaments Psicològics. Universitat de València
(Salvador.Amigo@uv.es)

Antonio Caselles

Departament de Matemàtica Aplicada. Universitat de València (Antonio.Caselles@uv.es)

Abstract

A dynamic response model of brain to a single dose of a stimulant drug is presented. The model is characterized by an inhibitor effect that changes progressively from the beginning of the dynamics and is represented by four coupled ordinary differential equations. From this representation, a qualitative analysis and a suitable numerical approximation in order to obtain its solutions are performed. The experimental validation of the model is achieved with data obtained from an individual after caffeine consumption, measuring the brain response with a sensation seeking hedonic scale.

Resumen

Presentamos un modelo de respuesta dinámica del cerebro a una dosis única de una droga estimulante. El modelo se caracteriza porque el efecto inhibitor cambia progresivamente desde el principio de la dinámica. Es posible escribirlo como un sistema de cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas. Ello nos permite realizar un análisis cualitativo y construir una aproximación numérica de una forma sencilla. La validación experimental la realizamos con datos procedentes de un individuo que ha consumido cafeína, midiéndose la respuesta del cerebro con una escala hedónica de búsqueda de sensaciones.

Palabras clave: Cerebro, Droga Estimulante, Ecuación Diferencial con Retraso, Retraso Continuo.

1. Introducción

Se presenta en este artículo un modelo de respuesta dinámica del cerebro a una dosis única de una droga estimulante. La respuesta del cerebro se mide por la activación del mismo, medida en la escala hedónica definida por los 12 adjetivos de la *escala de búsqueda de sensaciones*, seleccionada de MAACL (Zuckerman & Lubin, 1965). Partimos del modelo presentado por Amigó, Caselles y Micó (en prensa) para describir la respuesta dinámica del nivel de activación cerebral como consecuencia del consumo de una dosis única de una droga estimulante. Este modelo está formado por tres ecuaciones diferenciales acopladas que describen la dinámica del sistema formado por las siguientes variables: droga sin asimilar, droga en sangre (que representa el estímulo) y nivel de activación cerebral. La ecuación diferencial del nivel de activación depende de tres flujos. De ellos dos están presentes mientras el estímulo evoluciona, y un tercero acontece con un retraso finito y positivo. El primer flujo, denominado control homeostático, es un mecanismo de control a

modo de “termostato”, que funciona como mecanismo de recuperación rápida del nivel genético de activación. El segundo flujo, denominado efecto excitador, tiende a aumentar el nivel de activación como consecuencia del estímulo. El tercer flujo es un mecanismo de control lento, denominado efecto inhibitor que, después del tiempo de retraso aludido, tiende a reducir el nivel de activación. Tal tiempo de retraso se denomina, por tanto, retraso del efecto inhibitor.

La ecuación diferencial del nivel de activación es pues una ecuación diferencial con retraso discreto y, por tanto, representa un mecanismo de inhibición tardío del tipo “todo o nada”, y aunque ha sido validada teóricamente porque reproduce los patrones temporales predichos por Solomon & Corbit (1974), Grossberg (2000) y Amigó (2005), pensamos que un mecanismo de este tipo habría de ser más bien progresivo, al menos al nivel de descripción macroscópico, en el que basamos nuestras hipótesis.

Para introducir el efecto inhibitor progresivo o continuo, presentamos un modelo alternativo,

que hemos denominado modelo de retraso continuo, y que reproduce las mismas dinámicas que el modelo de retraso discreto. El estudio cualitativo del modelo y su validación experimental son otros de los objetivos de este artículo.

En la sección 2 revisamos el modelo de retraso discreto. En la sección 3, presentamos el modelo de retraso continuo, construido sobre el modelo anterior. En la sección 4 realizamos un análisis cualitativo de este modelo. En la sección 5 validamos el modelo experimentalmente para un individuo que ha consumido café, por tanto la cafeína es la droga estimulante considerada. La sección 6 está dedicada a las conclusiones.

2. El modelo con retraso discreto

Supongamos que $y(t)$ es el nivel de activación del cerebro, b su nivel tónico (genético), e y_0 el nivel de activación inicial. En el artículo de Amigó et al. (en prensa) se demuestra que la ecuación diferencial para esta variable es:

$$\frac{dy}{dt} = \begin{cases} a(b - y(t)) + \frac{p}{b} s(t) : 0 \leq t \leq \tau \\ a(b - y(t)) + \frac{p}{b} s(t) - b \cdot q \cdot s(t - \tau) \cdot y(t - \tau) : t > \tau \end{cases} \quad (1)$$

$$y(0) = y_0$$

La ecuación (1) tiene una solución analítica que puede ser consultada en el artículo citado. En esta ecuación, a , b , p , q son constantes y $s(t)$ es el estímulo, que representa la cantidad de droga en sangre, y por tanto, es la droga aún no utilizada o consumida por las células del organismo. Si representamos por $c(t)$ la droga que aún queda para ser asimilada en sangre, $s(t)$ y $c(t)$ se calculan por medio de dos ecuaciones diferenciales acopladas:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dc(t)}{dt} &= -\alpha \cdot c(t) \\ c(0) &= M \end{aligned} \right\} (2) \quad \left. \begin{aligned} \frac{ds(t)}{dt} &= \alpha \cdot c(t) - \beta \cdot s(t) \\ s(0) &= s_0 \end{aligned} \right\} (3)$$

En (2) M es la cantidad de droga ingerida en una dosis única, y α es la *tasa de asimilación* de la droga. En (3) s_0 es la cantidad de droga presente en sangre antes de la ingestión única

que se considera, y β es la *tasa de consumo* de la droga por parte de las células.

Volviendo a la ecuación (1), el término $a(b - y(t))$ se denomina *control homeostático* y es la causa de la recuperación rápida del nivel tónico b , siendo a un parámetro denominado *tasa de control homeostático*. El término $p \cdot s(t)/b$ se denomina *efecto excitador*, el cual tiende a elevar la activación del cerebro, siendo p un parámetro denominado *potencia del efecto excitador*. El término $b \cdot q \cdot s(t - \tau) \cdot y(t - \tau)$ se denomina *efecto inhibidor*, es el que tiende a disminuir la activación del cerebro, y es la causa de la recuperación lenta del nivel tónico, siendo q un parámetro denominado *potencia del efecto inhibidor*.

Obsérvese en (1) que el control homeostático y el efecto excitador tienen lugar antes y después del tiempo τ , denominado *retraso del efecto inhibidor*, ya que este efecto sólo empieza a tener lugar a partir de ese tiempo. Ello significa que antes de ese tiempo τ el efecto inhibidor no influye, con lo que estamos hablando de un efecto del tipo “todo o nada”, similar a lo que ocurre en la transmisión de la señal electroquímica por el axón de una neurona (Scott, 2002).

El modelo representado por las ecuaciones (1), (2) y (3) reproduce los patrones temporales predichos por Solomon & Corbit (1974), Grossberg (2000) y Amigó (2005), y por tanto puede considerarse validado teóricamente a través la literatura científica sobre el tema (ver Amigó et al., en prensa).

3. El modelo con retraso continuo

Si apropiado es hablar de efectos del tipo “todo o nada” en la dinámica microscópica del cerebro, nuestra hipótesis es que la dinámica macroscópica del mismo se comporta de un modo continuo. Así pues, siendo el modelo presentado en la sección 2 una buena aproximación al problema planteado, nos proponemos en esta sección presentar un modelo alternativo que resuelva también nuestro problema pero que no se base en una dinámica del “todo o nada” para el efecto inhibidor sino en una variación gradual del mismo.

Nuestra hipótesis consiste en que el efecto inhibidor emerge con un peso mínimo, que es

cero en el instante inicial, y va incrementándose con el tiempo, hasta alcanzar un peso que es máximo en el instante de cálculo. La forma de cuantificar esta hipótesis es incorporar en (1) el efecto inhibitor como una integral

$$b \cdot q \int_0^t \exp((x-t)/\tau) \cdot s(x) \cdot y(x) \cdot dx,$$

que toma sus valores desde el instante inicial, y que puede interpretarse como una suma continua del valor del producto $s(x) \cdot y(x)$ entre el instante inicial, $t=0$ y el de cálculo t , con un peso dado por la función exponencial $\exp((x-t)/\tau)$. Esta función es creciente y, dentro del intervalo de cálculo $[0, t]$, tiene su valor mínimo en el instante inicial (es cero cuando $(x-t) \rightarrow -\infty$) y su valor máximo en el instante de cálculo ($x=t$) es igual a la unidad. Aquí τ representa un tiempo de ajuste que varía para cada individuo.

Considerando esta nueva estructura matemática del efecto inhibitor, la ecuación (1) se puede escribir como:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dy(t)}{dt} &= a(b - y(t)) + \frac{p}{b}s(t) - \\ &\quad - b \cdot q \int_0^t \exp((x-t)/\tau) \cdot s(x) \cdot y(x) \cdot dx \\ y(0) &= y_0 \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

La ecuación (4) junto a las ecuaciones (2) y (3) definen el que hemos denominado *modelo de retraso continuo* para la respuesta dinámica del cerebro a una droga estimulante.

La introducción del retraso continuo introduce una nueva complejidad matemática, que es la de tener que trabajar con una ecuación integro diferencial. Sin embargo, es posible redefinir el modelo convirtiendo la ecuación integro diferencial en un sistema de dos ecuaciones diferenciales acopladas. Para ello, introducimos una nueva variable:

$$z(t) = \int_0^t \exp((x-t)/\tau) \cdot s(x) \cdot y(x) \cdot dx \quad (5)$$

Obsérvese que $z(0)=0$. Derivemos (5) respecto al tiempo:

$$\begin{aligned} \frac{dz}{dt} &= \frac{d}{dt} \left[\exp(-t/\tau) \cdot \int_0^t \exp(x/\tau) \cdot s(x) \cdot y(x) \cdot dx \right] = \\ &= -z(t)/\tau + s(t) \cdot y(t) \end{aligned} \quad (6)$$

Por tanto, sustituyendo (5) en (4) e introduciendo (6) como nueva ecuación, tendremos:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dy(t)}{dt} &= a(b - y(t)) + \frac{p}{b}s(t) - b \cdot q \cdot z(t) \\ y(0) &= y_0 \\ \frac{dz(t)}{dt} &= -z(t)/\tau + s(t) \cdot y(t) \\ z(0) &= 0 \end{aligned} \right\} \quad (7)$$

El sistema de dos ecuaciones acopladas (7) junto a las ecuaciones (2) y (3) es una forma equivalente a la representada por las ecuaciones (4), (2) y (3) para el modelo de retraso continuo, con la ventaja adicional de que es más fácil trabajar con ella matemáticamente.

4. Análisis cualitativo del modelo con retraso continuo

Una prueba de que el modelo de retraso continuo en su forma de dos ecuaciones diferenciales acopladas es más fácil de manejar matemáticamente es el hecho de que es posible realizar su análisis cualitativo sin tener que recurrir a la teoría cualitativa de las ecuaciones integro diferenciales.

Obtengamos los puntos críticos del modelo. Igualando a cero las cuatro ecuaciones diferenciales de (2), (3) y (7), obtenemos que el único punto crítico es $(c, s, y, z) = (0, 0, b, 0)$. La aproximación del modelo por los términos de Taylor de primer orden alrededor del punto obtenido da lugar al siguiente sistema lineal:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} c \\ s \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\alpha & 0 & 0 & 0 \\ \alpha & -\beta & 0 & 0 \\ 0 & p/b & -a & -q \cdot b \\ 0 & b & 0 & -1/\tau \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} c \\ s \\ y - b \\ z \end{bmatrix} \quad (8)$$

Los valores propios λ de la matriz cuadrada de (8) son $\lambda \in \{-\alpha, -\beta, -a, -1/\tau\}$. Dado que todos los parámetros implicados en el modelo de retraso continuo toman valores positivos, los cuatro valores propios hallados serán todos negativos, por lo que, de la teoría de la estabilidad de las ecuaciones diferenciales, el punto crítico

$(c,s,y,z)=(0,0,b,0)$ es un atractor puntual del modelo. Eso implica que todas las trayectorias del nivel de activación, $y(t)$, tenderán asintóticamente al nivel tónico $y=b$. Esto se corresponde con la biología de todo individuo sano, es decir, después del consumo de una dosis de droga estimulante, el organismo tiende a recuperar su estado genético, en ausencia de otros estímulos.

5. Validación del modelo con retraso continuo

La validación del modelo con retraso continuo se ha realizado sobre un individuo al que se ha suministrado cafeína, mediante dos tazas de café que contienen una cantidad de cafeína de $M=330$ mg. El nivel de activación cerebral se ha evaluado con una escala subjetiva (hedónica) a través la lista de 12 adjetivos de la *escala de búsqueda de sensaciones*, seleccionada de MAACL (Zuckerman & Lubin, 1965). La unidad de medida la hemos denominado unidad de activación (ua).

En primer lugar, el individuo rellena el cuestionario de los 12 adjetivos de la escala, justo antes de consumir el café, en estado de ayunas, y el resultado sirve como condición inicial. Posteriormente, el individuo consume el café y va rellenando el mismo cuestionario cada 4.5 minutos durante la hora y media que dura el experimento. Es decir, el cuestionario es rellenado 20 veces durante los 90 minutos, además de la condición inicial.

El modelo dado por el sistema de las cuatro ecuaciones diferenciales acopladas (2), (3) y (7) se ha programado en MATHEMATICA 6.0, así como todas las representaciones gráficas y cálculos necesarios para validar el modelo.

La calibración del modelo se realiza, por una parte, visualmente sobre la representación gráfica de los datos experimentales y los que proporciona el modelo, lográndose el ajuste de ambas curvas a través de un proceso de prueba y error; por otra parte, se calcula el coeficiente de determinación (R^2) entre los datos experimentales y los teóricos y, mediante otro proceso de prueba error, se intenta incrementar el coeficiente de determinación.

Con todo ello se comprueba que el modelo puede ajustarse a los datos de este caso particular con una aproximación muy aceptable ($R^2=0.87$, véase la Figura 1) teniendo en cuenta

como han sido obtenidos los datos experimentales. Los valores de los parámetros del modelo resultantes del ajuste son: $\tau=200.0$ min; $\alpha=0.0018$ min⁻¹; $\beta=0.00002$ min⁻¹; $a=1.1385$ min⁻¹; $b=11.385$ ua; $p=85.0$ ua²·mg⁻¹·min⁻¹; $q=0.0005$ ua⁻¹·mg⁻¹. Estos valores son propios del individuo y describen cada uno una característica biológica del mismo. Por ejemplo, al determinar que $\alpha=0.0018$ min⁻¹, lo que encontramos es que 1.8 mg de cafeína de cada mil mg ingeridos son asimilados por el organismo cada minuto. Un parámetro a destacar es el nivel tónico, $b=11.385$ ua, cuyo valor ha salido muy similar al nivel inicial de activación, $y_0=11.0$ ua. Este resultado es esperable para cualquier individuo, ya que el nivel genético de activación debe ser similar al inicial cuando, como es el caso, este se ha medido en condiciones de ayuno, en la primera hora de la mañana, cuando el individuo ha recibido pocos estímulos.

Por tanto, el modelo puede considerarse validado, al menos para este individuo. Actualmente los autores están desarrollando un experimento más amplio que llevará a la validación experimental de ambos modelos, el de retraso discreto y el de retraso continuo, para una muestra mucho mayor de individuos.

6. Conclusiones

Teniendo en cuenta las teorías que relacionan los niveles de activación del cerebro con el consumo de drogas estimulantes, se ha postulado en este artículo una ecuación diferencial de retraso continuo para el nivel de activación cerebral. Los resultados de esta ecuación diferencial para el consumo de una dosis única de droga coinciden con los predichos por los diversos autores citados en este artículo.

Lo que resulta de una adaptación del modelo de Amigó et al. (en prensa) a una respuesta biológica más realista del efecto inhibitor, se convierte en una herramienta matemática más compleja con la que trabajar, ya que la ecuación para el nivel de activación del modelo es una ecuación integro diferencial. Afortunadamente, esta ecuación es posible transformarla en dos ecuaciones diferenciales ordinarias. Entonces, el modelo se convierte en una herramienta matemática mucho más ventajosa.

Por una parte, el modelo está formado por cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias cuyas aproximaciones numéricas son fácilmente implementables, incluso con procedimientos matemáticos mejor estudiados que para las ecuaciones diferenciales con retraso finito. Por consiguiente, el modelo con retraso continuo es mucho más manejable matemáticamente, desde un punto de vista numérico, que el modelo con retraso discreto. La programación del modelo numérico utilizada para la validación experimental (en la sección 5) ha sido pues más fácil que la que se tuvo que hacer para el caso discreto (Amigó et al., en prensa).

Por otra parte, la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales con retraso finito es mucho más compleja y menos estudiada que la teoría cualitativa de las ecuaciones diferenciales ordinarias. En nuestro caso (en la sección 4) el análisis cualitativo del modelo, haciendo uso de esta teoría, nos proporciona la existencia de un atractor estable dado por el nivel de activación tónico o genético. Es decir, el nivel de activación vuelve a su nivel genético a medida que el estímulo va desapareciendo. Matemáticamente, la interpretación de este hecho es que todas las trayectorias tienden asintóticamente al atractor estable, y ello, a partir de cualquier condición inicial biológicamente aceptable, es decir, dada por niveles tónicos positivos.

La pregunta que nos hacemos ahora es si todas las trayectorias posibles del modelo, biológicamente realizables, son cualitativamente iguales. Comparemos nuestro modelo con la ecuación diferencial de una curva logística para un modelo de población biológico. En esta ecuación ocurre lo mismo, el nivel de saturación de la curva es el atractor si la tasa de crecimiento es positiva. Sin embargo, la simple estructura de una no-linealidad de tipo cuadrático hace emerger el caos en el modelo logístico para valores infrecuentes de los parámetros. Así, cuando la tasa de crecimiento es realmente desmesurada las dinámicas caóticas surgen. Para la ecuación logística es entendible el caos, ya que una tasa de crecimiento desmesurada hace que la población tenga cambios muy pronunciados en cortos periodos de tiempo (creciendo cuando el recurso abunda y decreciendo cuando se agota).

Si volvemos a nuestro modelo veremos que la no-linealidad aparece en la segunda ecuación de

(7). Además es también una no linealidad de grado dos, como en la curva logística. Es pues esperable para nuestro modelo la emergencia del caos para ciertos valores de los parámetros del mismo. Uno de los retos futuros para nosotros es estudiar el significado biológico de estas dinámicas caóticas. Podría especularse si tienen alguna relación con los cambios bruscos de personalidad que se presentan en algunos individuos bajo ciertas circunstancias y que conducen a comportamientos antisociales o no deseables incluso para ellos mismos. Si así fuera, su estudio y prevención sería una ventajosa aplicación del modelo.

Referencias

Amigó, S. (2005). *La teoría del rasgo único de personalidad. Hacia una teoría unificada del cerebro y la conducta*. Editorial de la UPV: Valencia.

Amigó, S., Caselles, A. & Micó, J.C. A dynamic extraversion model. The brain's response to a single dose of a stimulant drug. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, in press.

Grossberg, S. (2000). The imbalanced brain: from normal to schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 48, 81-98.

Scott, A. (2002). *Neuroscience. A Mathematical Primer*. Springer.

Solomon, R.L. & Corbit, J.D. (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychological Review*, 81, 119-145.

Zuckerman, M. & Lubin, B. (1965). *Manual for the Multiple Affect Adjective Check List*. San Diego: Edits.

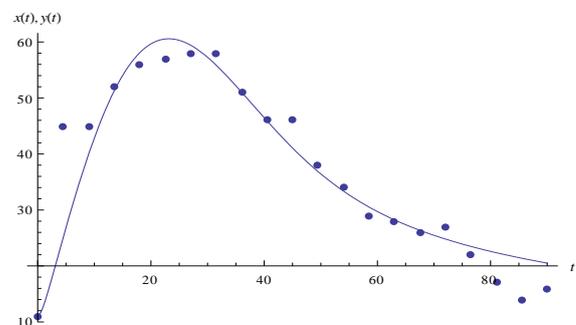


Figura 1: Valores experimentales del nivel de activación en una escala hedónica (puntos) $x(t)$, junto a los valores proporcionados por el modelo de retraso continuo (línea) $y(t)$, frente al tiempo en minutos. $R^2=0.87$.