

ABSTRACT

Working Memory (WM) refers to the short-term maintenance of information while the subject executes cognitive tasks such as learning and planning. Although many areas in the brain are involved in the function of Working Memory, the Dorsolateral Prefrontal Cortex and the Ventral Tegmental Area of the Midbrain, both being part of the mesocortical dopamine system, seem to play an essential role in WM's regulation. This is believed to be so because dysfunctions in these two areas are linked with reduced Working Memory performance and disorders such as schizophrenia.

Schizophrenia is a yet unexplained mental disorder with severe consequences in patient's life. Its symptoms can be grouped into three categories: (a) the positive symptoms, including hallucinations and delusions, (b) the negative symptoms, including decreased motivation and social withdrawal, and (c) the most common cognitive symptoms, which include Working Memory deficits, as well as reduced attention and learning. Among the many factors contributing to the disorder, the neurotransmitter dopamine and its D1 and D2 receptors hold a prominent position, as dysregulation of dopamine release and activation of these receptors is linked with the emergence of schizophrenia's symptoms. Their involvement is further backed by theories such as the Dual-State theory of schizophrenia and the fact that traditional antipsychotic drugs target especially D2 receptors.

Most computational models attempting to simulate the function of the mesocortical system focus on the D1 receptor. The computational studies for D1 receptors fall into two categories depending on the modeling level of the circuit. Biophysical models concentrate on the Prefrontal Cortex representation and the indirect incorporation of the effects of D1 receptors. On the other hand, neural mass models, describing the average activity of neurons at the population level, attempt to simulate the entire mesocortical pathway's function, explicitly adding the effects of D1 receptors. However, there are few studies exploring the role of D2 receptors and their interplay with D1 receptors. In addition, these works either build a biophysical circuit, which is inherently complex or model only one receptor in their neuronal populations.

To address these limitations, we focused this research on modeling the interplay of D1 and D2 receptors and their concurrent impact on the mesocortical system and Working Memory function. To that end, we developed a parsimonious dynamical network of the mesocortical pathway using the neural mass approach. The model includes the Dorsolateral Prefrontal Cortex and the Midbrain and their respective neuronal populations and explicitly incorporates the relative activation of both D1 and D2 receptors.

The mathematical analysis and exploration of the model via simulation have shown that dopamine releasability and the ratio of the two receptor sensitivities play a prominent role in modulating the sustained activity of pyramidal neurons on delay-period. More specifically, there is a range of values of both parameters where the system can maintain a Working Memory representation. Conversely, too low dopamine releasability or high sensitivity ratio values push the dynamical system beyond bistability, where it can no longer maintain Working Memory items. Thus exploring the space of these two

parameters offers additional ways into interpreting schizophrenia's symptoms and the action of antipsychotic drugs.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τον όρο Λειτουργική Μνήμη (Working Memory, WM) νοείται η βραχυπρόθεσμη αποθήκευση πληροφορίας, όσο το υποκείμενο εκτελεί γνωστικά καθήκοντα, όπως μάθηση και σχεδιασμό κάποιου πλάνου. Παρόλο που πολλές περιοχές του εγκεφάλου εμπλέκονται στη λειτουργία της Λειτουργικής Μνήμης, ο Ραχιοπλευρικός Προμετωπιαίος Φλοιός καθώς και η Κοιλιακή Καλυπτρική Περιοχή του Μεσεγκεφάλου, τα οποία αποτελούν μέρος του μεσοφλοιώδους συστήματος της ντοπαμίνης, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της Λειτουργικής Μνήμης. Αυτό οφείλεται στο ότι δυσλειτουργίες αυτών των δύο περιοχών έχουν συνδεθεί με μειωμένη απόδοση της Λειτουργικής Μνήμης και διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια.

Η σχιζοφρένεια είναι μία προς το παρόν ανεξήγητη ψυχική διαταραχή με σοβαρές συνέπειες στη ζωή του ασθενούς. Τα συμπτώματά της μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες: (α) τα θετικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν παραισθήσεις και αυταπάτες, (β) τα αρνητικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν μειωμένη αίσθηση κινήτρου και κοινωνική απόσυρση και (γ) τα πιο συνήθη γνωστικά συμπτώματα, τα οποία περιλαμβάνουν διαταραχές στη Λειτουργική Μνήμη, καθώς και μειωμένη συγκέντρωση και ικανότητα μάθησης. Ανάμεσα στους πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν τη διαταραχή, ο νευροδιαβιβαστής ντοπαμίνη και οι D1 και D2 υποδοχείς του έχουν εξέχουσα θέση, καθώς δυσλειτουργία στην απελευθέρωση της ντοπαμίνης και στην ενεργοποίηση των προαναφερθέντων υποδοχέων συνδέεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Η συμμετοχή τους υποστηρίζεται περαιτέρω από θεωρίες ερμηνίας της σχιζοφρένειας όπως η θεωρία της διπλής κατάστασης (Dual-State theory), καθώς και από το γεγονός ότι τα παραδοσιακά αντιψυχωτικά φάρμακα στοχεύουν κυρίως τους D2 υποδοχείς.

Τα περισσότερα υπολογιστικά μοντέλα που προσπαθούν να προσομοιώσουν τη λειτουργία του μεσοφλοιώδους συστήματος εστιάζουν στον D1 υποδοχέα. Οι υπολογιστικές μελέτες για τον D1 υποδοχέα εμπίπτουν σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το επίπεδο μοντελοποίησης του κυκλώματος. Τα βιοφυσικά μοντέλα επικεντρώνονται στη μοντελοποίηση του Προμετωπιαίου Φλοιού και στην έμμεση ενσωμάτωση των επιδράσεων των D1 υποδοχέων. Από την άλλη μεριά, τα μοντέλα νευρικής μάζας (neural mass), τα οποία περιγράφουν τη μέση δραστηριότητα των νευρώνων σε επίπεδο πληθυσμού, επιχειρούν να προσομοιώσουν τη λειτουργία ολόκληρου του μεσοφλοιώδους συστήματος προσθέτοντας τις επιδράσεις των D1 υποδοχέων με άμεσο τρόπο. Ωστόσο, λίγες υπολογιστικές μελέτες ερευνούν το ρόλο των D2 υποδοχέων και την αλληλεπίδρασή τους με τους D1 υποδοχείς. Επιπλέον, οι μελέτες αυτές είτε δημιουργούν ένα βιοφυσικό μοντέλο, το οποίο είναι εκ φύσεως πολύπλοκο, ή μοντελοποιούν μόνο έναν υποδοχέα στους νευρωνικούς τους πληθυσμούς.

Για να αντιμετωπιστούν αυτοί οι περιορισμοί, εστίασαμε την παρούσα έρευνα στη μοντελοποίηση της αλληλεπίδρασης των D1 και D2 υποδοχέων καθώς και στη ταυτόχρονη επίπτωσή τους στη λειτουργία του μεσοφλοιώδους συστήματος και της Λειτουργικής Μνήμης. Για το σκοπό αυτό, αναπτύξαμε ένα φειδωλό σε παραμέτρους (parsimonious) δυναμικό μοντέλο του μεσοφλοιώδους συστήματος χρησιμοποιώντας τη

μέθοδο νευρικής μάζας. Το μοντέλο περιέχει το Ραχιοπλευρικό Προμετωπιαίο Φλοιό και το Μεσεγκέφαλο και τους αντίστοιχους νευρωνικούς πληθυσμούς τους, και ενσωματώνει με άμεσο τρόπο την ενεργοποίηση και των δύο υποδοχέων D1 και D2 της ντοπαμίνης.

Η μαθηματική ανάλυση και η εξερεύνηση του μοντέλου μέσω προσομοίωσης έδειξαν ότι η ικανότητα απελευθέρωσης της ντοπαμίνης και ο λόγος ευαισθησίας των δύο υποδοχέων έχουν εξέχοντα ρόλο στη διαμόρφωση της παρατεταμένης δραστηριότητας των πυραμιδικών νευρώνων κατά τη διάρκεια της περιόδου καθυστέρησης (delay-period). Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει ένα εύρος τιμών των δύο παραμέτρων όπου το σύστημα μπορεί να διατηρήσει μία αναπαράσταση Λειτουργικής Μνήμης. Αντιστρόφως, πολύ χαμηλές τιμές της ικανότητας απελευθέρωσης της ντοπαμίνης ή πολύ υψηλές τιμές του λόγου ευαισθησίας των δύο υποδοχέων ωθούν το δυναμικό σύστημα σε περιοχές συμπεριφοράς όπου δεν είναι πλέον σε θέση να διατηρήσει αντικείμενα στη Λειτουργική Μνήμη. Επομένως η εξερεύνηση του χώρου αυτών των δύο παραμέτρων παρέχει πρόσθετους τρόπους για την ερμηνεία των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, καθώς και τη δράση των αντιψυχωτικών φαρμάκων.