Modelaje Matemático del Modelo Neurobiológico de las Adicciones

Alejandro Cárdenas Barranco

Juan Manuel Rodríguez Gómez

Doble Grado en Ingeniería Informática y Matemáticas

Modelos Matemáticos I

Curso 2020 – 2021

UNIVERSIDAD
DE GRANADA

Índice

1. Introducción

La adicción es considerada **una enfermedad del sistema nervioso central** que consta de tres etapas: intoxicación, abstinencia y craving.

Los modelos matemáticos aplicados a la investigación en adicciones **nos ayudan a interpretar la evidencia científica en neurociencias**, la cual está basada en modelos experimentales en animales, primates y humanos.

Utilizando **el modelo neurobiológico**, propuesto por la psiquiatra Nora Volkow y basado en las Cadenas de Markov, vamos a intentar explicar el comportamiento del cerebro humano ante dicha enfermedad.

2. Modelo de Markov

Para desarrollar la teoría vamos a usar una herramienta matemática ampliamente utilizada en distintas situaciones, **las Cadenas de Markov**, que es un modelo matemático que describe distintos procesos y que tienen varias aplicaciones en distintas áreas como la meteorología, genética, música, epidemiología, economía, o, como el caso que vamos a tratar aquí, la neurociencia.

Una Cadena de Markov es **un proceso estocástico** representado mediante una matriz de estados M que es una matriz estocástica, es decir, una matriz cuadrada que cumple:

- $0 \leq a_{ij} \leq 1 \quad \forall i, j \in \{1, ..., n\}$
- $\sum_{i=1}^{n} a_{ij} = 1 \quad \forall j \in \{1, ..., n\}$

Y además, por un vector X_n que representará el estado de nuestro sistema en el período n. Podemos describir la evolución de nuestro sistema mediante la ecuación:

$$X_{n+1} = MX_n$$

3. Explicación del problema

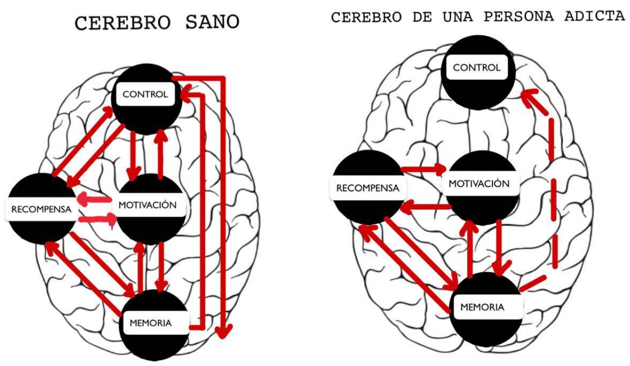
El consumo de **sustancias psicoactivas** es un problema complejo cuyo origen depende de varios factores, ya sean **socioculturales o genéticos**. Dichos factores difieren de una persona a otra y aquellas que consumen sustancias y progresan en la enfermedad de la adicción presentan cambios neurológicos profundos, como vamos a ver más adelante.

Según Nora Volkow, la adicción es una enfermedad crónica con origen en el Sistema Nervioso Central. Además se ha establecido que la adicción está organizada es tres etapas concurrentes y con características clínicas específicas de una conducta consecuente. Dichas etapas son:

- **Consumo problemático o intoxicación:** Se sabe que la mayoría de sustancias conocidas activan regiones específicas del cerebro, lo cual causa incrementos en la liberación de varios neurotransmisores, aunque consideraremos únicamente la dopamina y norepinefrina para el modelo de transición de un cerebro sano a uno adicto.
- **Síndrome de abstinencia:** Se define como el conjunto de síntomas que aparecen tras una interrupción del consumo de la sustancia psicoactiva o de su reducción. Tras la aparición de dichos síntomas, la persona suele tomar la sustancia con el fin de eliminar o aliviar los síntomas.
- **Craving:** Es el fenómeno por el cual la persona tienen un gran deseo persistente e incontrolable de tomar la sustancia psicoactiva y sentir sus efectos.

4. Presentación del modelo

El modelo que vamos a presentar se compone de cuatro estados relacionados con la adicción: recompensa, motivación, control y memoria. Dichos estados están conectados unos con otros en un cerebro sano, pero esto no es así en un cerebro adicto como se puede ver a continuación:



La principal diferencia entre el cerebro de una persona sana y una persona adicta, es que en el caso de una persona sana **todos los estados pueden ir a control**, y sin embargo, en el caso de una persona adicta, solo uno lleva a control, la memoria, siendo mucho menos frecuente que en el caso de una persona sana.

En el estudio de la psiquiatra Nora Volkow se modelaron dos casos, el de una persona sana y el de una persona adicta, mediante una Cadena de Markov.

Vamos a considerar cuatro estados base: Control (Co), Motivación (Mo), Memoria (Me) y Recompensa (Re), los cuales como hemos visto en la imagen anterior, **estarán presentes tanto en el cerebro de una persona sana como en el cerebro de una persona adicta**. Para las personas adictas, añadiremos dos estados adicionales: **Dopamina y Norepinefrina**. Tendremos una distribución inicial en la que solo el estado de control tendrá total probabilidad, $X_0 = (1, 0, 0, 0)$. Para poder modelar el cerebro mediante una cadena de markov se pasará de un estado a otro, es decir, de uno en uno y no se podrá pasar de un estado a él mismo, es decir, no tendremos lazos en el grafo asociado.

5. Resultados del modelo

5.1. Matriz de probabilidad de un cerebro sano

Comencemos analizando un cerebro sano, es decir el cerebro de una persona que no es adicta a alguna sustancia psicoactiva. Como hemos visto en la imagen anterior, todos los estados están conectados entre sí en un cerebro sano. Suponiendo que comenzamos en el estado Control con una total probabilidad, la distribución inicial y la matriz de transición del modelo están dadas por:

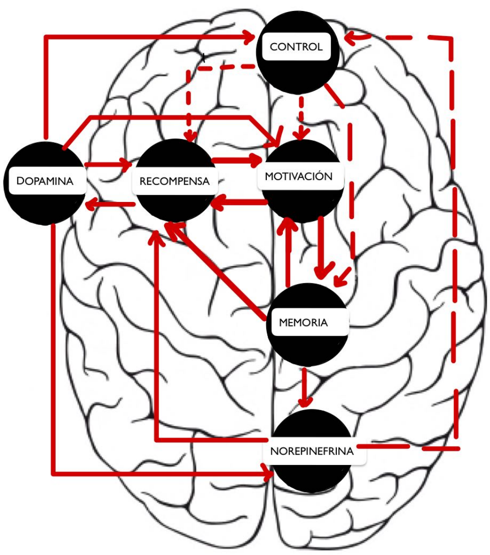
- **Distribución inicial:** $X_0 = (1, 0, 0, 0)^t$
- **Matriz de transición:**

$$M = \begin{array}{c} \\ \\ \end{array}\begin{array}{cc} \begin{array}{cccc} \text{Co} & \text{Me} & \text{Mo} & \text{Re} \end{array} & \\ \begin{pmatrix} 0 & 1/3 & 1/3 & 1/3 \\ 1/3 & 0 & 1/3 & 1/3 \\ 1/3 & 1/3 & 0 & 1/3 \\ 1/3 & 1/3 & 1/3 & 0 \end{pmatrix} & \begin{array}{c} \text{Co} \\ \text{Me} \\ \text{Mo} \\ \text{Re} \end{array} \end{array}$$

5.2. Matriz de probabilidad de un cerebro adicto

En el caso de un cerebro de una persona adicta, el planteamiento es algo más complejo, debido al aumento de estados, los cuales son añadidos debido al consumo de la sustancias psicoactivas. A diferencia del cerebro de una persona sana, las probabilidades de transición son diferentes entre sí, y además se añaden dos nuevos estados: **Dopamina (Do) y Norepinefrina (No)**. A continuación, se muestan cómo estan conectados los diferentes estados entre sí:

CEREBRO DE UNA PERSONA ADICTA



Al igual que en el caso anterior, la **distribución inicial** vendrá dada por $X_0 = (1,0,0,0,0,0)^t$, y la matriz de transición vendrá dada por:

$$M = \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \begin{array}{cc} \begin{array}{cccccc} \text{Co} & \text{Me} & \text{Mo} & \text{Re} & \text{Do} & \text{No} \end{array} & \\ \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & p_{15} & p_{16} \\ p_{21} & 0 & p_{23} & 0 & 0 & 0 \\ p_{31} & p_{32} & 0 & 0 & p_{35} & 0 \\ p_{41} & p_{42} & p_{43} & 0 & p_{45} & p_{46} \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & p_{62} & 0 & 0 & p_{65} & 0 \end{pmatrix} & \begin{array}{c} \text{Co} \\ \text{Me} \\ \text{Mo} \\ \text{Re} \\ \text{Do} \\ \text{No} \end{array} \end{array}$$

Obsérvese que la única forma de llegar al estado de la Dopamina, es por medio del estado de Recompensa, el cual siempre va a Dopamina, es decir, cuando la sustancia psicoactiva se encuentra en el organismo, el cerebro librera más cantidad de dopamina.

En el caso de la Norepinefrina, se cambia al estado Control cuando no se consume la sustancia psicoactiva, mientras que pasa al estado recompensa cuando sí se consume.

Para los demás casos, la probabilidad de transición de un estado a otro es una función que depende del tiempo que dure la droga en el organismo, así como la dosis tomada y la vía de administración (bucal, nasal, etc...) además de las experiencias socioculturales, que representaremos con $\alpha \in (0,1)$, las características genéticas, representadas por $\beta \in (0,1)$, y el afrontamiento a situaciones estresantes, representado por $\rho \in (-1,1)$. De esta forma:

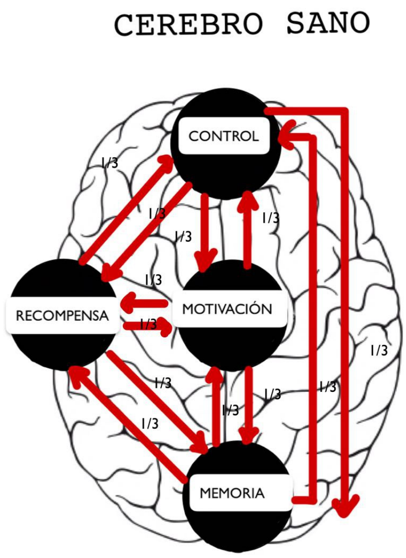
$$p_{ij} = f(g(droga, dosis, vía)) + (\alpha + \beta) * \rho$$

donde $g(droga, dosis, vía)$ es el tiempo que dura la droga en el organismo, y f es una función que depende del tiempo que dura el efecto de la droga. Aunque en el artículo se supone que la probabilidad de transición de un estado a otro depende del tiempo, nosotros por simplicidad, vamos a suponer que esta probabilidad no depende del tiempo, y por tanto, tendríamos una Cadena de Markov Homogénea.

6. Casos prácticos

6.1. Cerebro Sano

Vamos a estudiar el comportamiento en el caso de un cerebro sano, siguiendo el esquema anteriormente expuesto :



El **Modelo de Markov** asociado vendrá dado por la siguiente expresión:

$$X_{n+1} = MX_n$$

donde:

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 1/3 & 1/3 & 1/3 \\ 1/3 & 0 & 1/3 & 1/3 \\ 1/3 & 1/3 & 0 & 1/3 \\ 1/3 & 1/3 & 1/3 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{y con condición inicial } X_0 = (1,0,0,0)^t$$

<u>Valores propios de la matriz M:</u>

$$p(\lambda) = det(M - \lambda I_4) = \begin{vmatrix} -\lambda & 1/3 & 1/3 & 1/3 \\ 1/3 & -\lambda & 1/3 & 1/3 \\ 1/3 & 1/3 & -\lambda & 1/3 \\ 1/3 & 1/3 & 1/3 & -\lambda \end{vmatrix} = \lambda^4 - \frac{2}{3}\lambda^2 - \frac{8}{27}\lambda - \frac{1}{27}$$

De donde obtenemos los siguientes **valores propios**: $\lambda_1 = 1$ (multiplicidad 1), $\lambda_2 = -1/3$ (multiplicidad 3), luego $\lambda = 1$ es **valor propio dominante**.

Calculamos el subespacio propio asociado al valor propio dominante $\lambda = 1$:

$$V_1 = \{(x,y,z,t) \in \mathbb{R}^4 : \begin{pmatrix} -1 & 1/3 & 1/3 & 1/3 \\ 1/3 & -1 & 1/3 & 1/3 \\ 1/3 & 1/3 & -1 & 1/3 \\ 1/3 & 1/3 & 1/3 & -1 \end{pmatrix} (x,y,z,t)^t = (0,0,0,0)^t\} = \mathcal{L}(\{(1,1,1,1)\})$$

Por tanto, el **vector propio** asociado al valor propio $\lambda = 1$ es $v = (1,1,1,1)$
Normalizando el vector propio obtenido:

$$\frac{v}{||v||_1} = \frac{v}{4} = (0{,}25, 0{,}25, 0{,}25, 0{,}25)$$

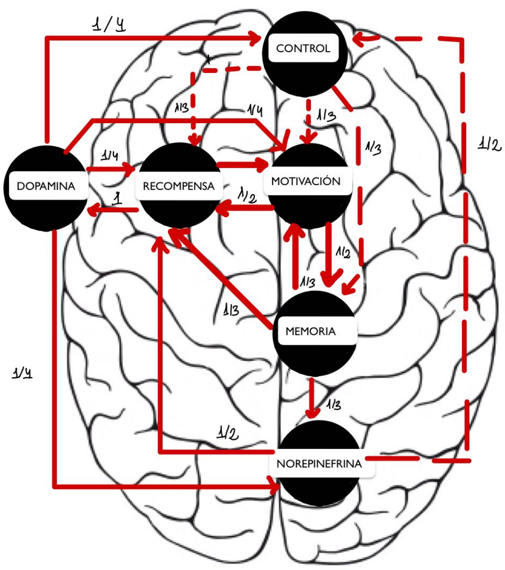
En conclusión, a largo plazo el sistema converge a la siguiente **distribución**:

- **25 % Control**
- **25 % Memoria**
- **25 % Motivación**
- **25 % Recompensa**

6.2. Cerebro de una persona adicta

En este caso, vamos a estudiar el comportamiento de una persona adicta a psicoactivos, aunque en el artículo se trabaja con probabilidades dependientes del tiempo, nosotros vamos a fijar esas cantidades y vamos a suponer que son constantes para poder trabajar más comodamente con un modelo de Markov Homogéneo. Los valores que vamos a escoger se pueden observar en el siguiente esquema:

CEREBRO DE UNA PERSONA ADICTA



El **Modelo de Markov** asociado vendrá dado por la siguiente expresión:

$$X_{n+1} = MX_n$$

donde:

$$M = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 1/4 & 1/2 \\ 1/3 & 0 & 1/2 & 0 & 0 & 0 \\ 1/3 & 1/3 & 0 & 0 & 1/4 & 0 \\ 1/3 & 1/3 & 1/2 & 0 & 1/4 & 1/2 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1/3 & 0 & 0 & 1/4 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{y con condición inicial } X_0 = (1,0,0,0,0,0)^t$$

Valores propios de la matriz M:

$$p(\lambda) = det(M - \lambda I_6) = \begin{vmatrix} -\lambda & 0 & 0 & 0 & 1/4 & 1/2 \\ 1/3 & -\lambda & 1/2 & 0 & 0 & 0 \\ 1/3 & 1/3 & -\lambda & 0 & 1/4 & 0 \\ 1/3 & 1/3 & 1/2 & -\lambda & 1/4 & 1/2 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -\lambda & 0 \\ 0 & 1/3 & 0 & 0 & 1/4 & -\lambda \end{vmatrix} =$$

$$= -\lambda^6 + \frac{5}{12}\lambda^4 + \frac{7}{18}\lambda^3 + \frac{5}{36}\lambda^2 + \frac{7}{144}\lambda + \frac{1}{144}$$

De donde obtenemos los siguientes **valores propios:** $\lambda_1 = 1, \lambda_2 = -0{,}21, \lambda_3 = -0{,}37 - 0{,}34i, \lambda_4 = -0{,}37 + 0{,}34i, \lambda_5 = -0{,}02 - 0{,}35i, \lambda_6 = -0{,}02 + 0{,}35i$

Deducimos así que $\lambda = 1$ es **valor propio dominante**.

Calculamos el subespacio propio asociado al valor propio dominante $\lambda = 1$:

$$V_1 = \{(x,y,z,t,u,v) \in \mathbb{R}^6 : \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 & 1/4 & 1/2 \\ 1/3 & -1 & 1/2 & 0 & 0 & 0 \\ 1/3 & 1/3 & -1 & 0 & 1/4 & 0 \\ 1/3 & 1/3 & 1/2 & -1 & 1/4 & 1/2 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1/3 & 0 & 0 & 1/4 & -1 \end{pmatrix} (x,y,z,t,u,v)^t = (0,0,0,0,0,0)\} =$$

$\mathcal{L}(\{(\frac{8}{7}, \frac{15}{14}, \frac{29}{21}, \frac{18}{7}, \frac{18}{17}, 1)\})$

Por tanto, el **vector propio** asociado al valor propio $\lambda = 1$, es $v = (\frac{8}{7}, \frac{15}{14}, \frac{29}{21}, \frac{18}{7}, \frac{18}{17}, 1)$

Normalizando el vector propio obtenemos:

$$\frac{v}{||v||_1} = \frac{v}{\frac{409}{42}} \approx (0'117, 0'110, 0'142, 0'264, 0'264, 0'103)$$

Por lo tanto, el sistema converge a la siguiente distribución:

- **11'7 % Control**
- **11 % Memoria**
- **14'2 % Motivación**
- **26'4 % Recompensa**
- **26'4 % Dopamina**
- **10'3 % Norepinefrina**

7. Conclusiones

Podemos encontrar grandes diferencias entre el cerebro de una persona sana y el de una persona adicta gracias a este modelo basado en las Cadenas de Markov.

En el caso de un cerebro sano, se puede pasar de un estado a cualquier otro con igual probabilidad, ya que no hay ninguna sustancia involucrada, y como hemos visto en el caso práctico, el sistema converge a que todos los estados tienen la misma probabilidad.

En el caso del cerebro **de una persona adicta**, en el estado Control puede pasar al estado Motivación, Recompensa o Memoria con cierta probabilidad, pero una vez dentro del proceso **solo se regresa al estado Control por medio de la abstinencia**. Sin embargo, en caso de volver al estado Control, existe la posibilidad de que la persona tenga una recaída, por lo que el proceso se iniciaría de nuevo. Además como hemos visto en el caso práctico del cerebro no sano, los estados con más porcentaje son el de la recompensa y el de la dopamina, ya que cuando un individuo consume sustancias psicoactivas, **va a percibirlo como una recompensa**, lo que va hacer que se libere más dopamina. Y como hemos dicho antes, esto se pondría conseguir bajar solamente con la abstinencia, que nos llevaría al control.

8. Bibliografía

- http://riiad.org/index.php/riiad/article/download/riiad.2016.1.05/143?inline=1img1482
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC155054/