

## Modelagem e simulação de um núcleo motoneuronal da medula espinhal

Rogério R. L. Cisi, André Fabio Kohn

Laboratório de Engenharia Biomédica da EPUSP

E-mails: rogerio@leb.usp.br, andfkohn@leb.usp.br

### Abstract

*The objective of this work is the modeling and the simulation of the motoneuronal pool and associated neurons of the gastrocnemius muscle of the cat. The motoneuron model that we propose is a mixture of a simple threshold crossing model with that including synaptic and potassium channel conductances. The behavior of the resulting model was compared with data obtained from the literature regarding the AHP (afterhyperpolarization),  $f \times I$  curve, frequency response, among other tests. The model showed a good fit to biological data and at the same time was simple enough to be employed in a motoneuronal network simulator. The structure of the neuronal network to be simulated is presented briefly in this paper.*

### 1. Introdução

O controle motor humano vem sendo intensamente estudado em vários níveis de abstração. O fluxo de informações relativas ao controle motor é processado por um grande número de redes neuronais espalhadas pelo sistema nervoso central, dos quais atuam como elementos principais o córtex motor e os núcleos da base, quando se processa ações voluntárias, e o tronco cerebral e a medula espinhal, quando se processa ações involuntárias. A medula espinhal serve como via de passagem e processamento para informações provenientes dos demais elementos do sistema nervoso central e sinais sensoriais periféricos.

Os motoneurônios (MN), que fazem a conexão entre o sistema nervoso e o sistema muscular, partem da medula espinhal até atingir os músculos. Sobre o corpo celular e a árvore dendrítica dos motoneurônios, localizados no corno ventral da medula, convergem aferências provenientes dos elementos superiores do sistema nervoso central e das vias sensoriais, além das conexões dos interneurônios medulares. A participação dos motoneurônios nos circuitos medulares é realçada devido à realimentação efetuada pelas células de Renshaw. Como última fase do processamento de um comando motor, a informação relativa a este comando atinge as fibras musculares. Dessa maneira, as propriedades intrínsecas dos motoneurônios, bem como das fibras musculares, conferem características importantes ao funcionamento do sistema motor como um todo.

Pelo exposto, fica evidente que a compreensão do funcionamento das redes neuronais presentes na

medula espinhal é um passo fundamental para a compreensão dos mecanismos envolvidos no controle motor.

Mesmo restringindo a atenção apenas à medula espinhal e suas conexões aferentes e eferentes, obtém-se ainda circuitos muitíssimo complexos para análise. Não existem abordagens analíticas ao adequado estudo do comportamento das redes neuronais em vista do elevado grau de complexidade, sendo, portanto, necessário fazer uso de modelagem e simulações computacionais.

O presente trabalho, baseado em dados experimentais e dados extraídos de modelos anteriores presentes na literatura, visa implementar e simular uma rede neuronal de controle da força muscular. A rede modela principalmente os elementos do núcleo motor do músculo gastrocnêmio medial do gato, considerando-se a atuação de cinco vias distintas de entrada (córtico-espinhal, Ia, recíproca Ia e rubro-espinhal), inibição recorrente via células de Renshaw e utilização de pesos sinápticos. Pretende-se analisar importantes questões sobre a neurofisiologia do controle motor levantadas por outros trabalhos, porém agora integrando mais elementos que os modelos propostos anteriormente, procedendo-se a uma revisão das conclusões, bem como, estudando-se outras questões não compatíveis com os modelos encontrados na literatura.

### 2. Metodologia

O conhecimento da neurofisiologia medular provém, em sua maioria, de experimentos realizados em animais, já que por, razões éticas, experimentos invasivos não podem ser realizados em seres humanos. O gato tem sido mais utilizado no estudo do controle motor por ser abundante e de fácil manuseio experimental. Há muitas semelhanças entre a neurofisiologia do gato e do ser humano, embora há que se tomar cuidado nas extrapolações de resultados obtidos em gatos para humanos. O presente trabalho baseia-se em um dos núcleos motores presentes na medula espinhal felina, o núcleo motor do músculo gastrocnêmio medial. Escolheu-se este núcleo motor por possuir abundantes dados na literatura para embasar a modelagem, conforme relatado no item 2.1, além de ser relevante para entender o controle motor da perna do ser humano.

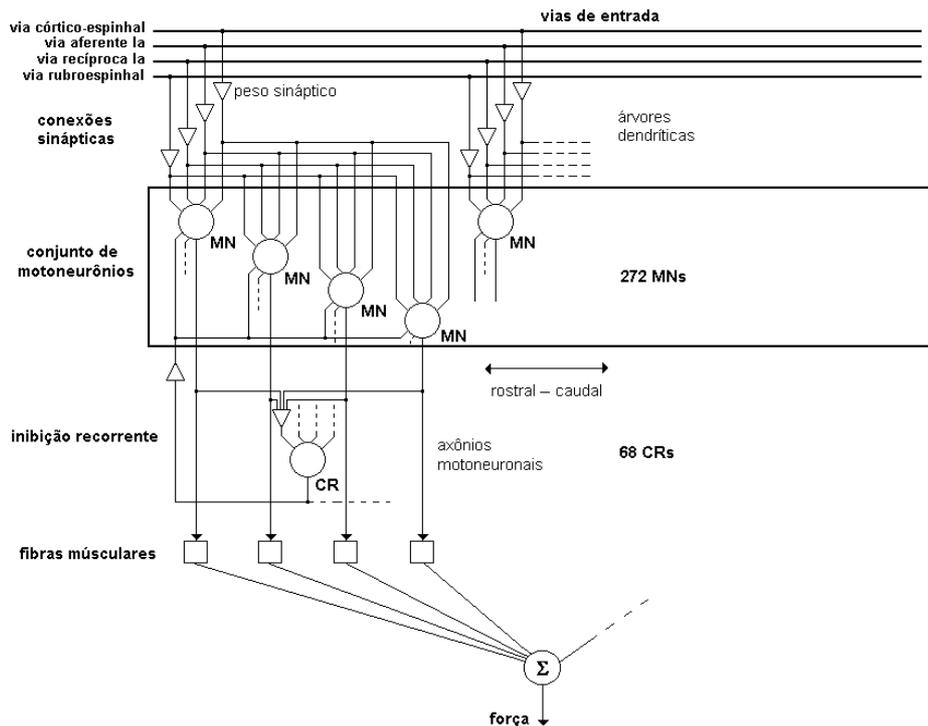


Figura 1: Modelo de rede neuronal do núcleo motor do músculo gastrocnêmio medial

## 2.1 Dados experimentais

Na realização deste trabalho de modelagem e simulação, procurou-se, sempre que possível, embasar os parâmetros principais dos modelos em dados experimentais da literatura, visando tornar mais realistas os resultados das futuras simulações. Dos artigos de KERNELL (1965), BURKE (1981, 1998), BALDISSERA & GUSTAFSSON (1974a, 1974b), ZENGEL et al. (1985) obtivemos dados sobre as propriedades elétricas de motoneurônios do gastrocnêmio medial do gato, além de comportamentos entrada-saída como a relação  $f \times I$ . De um artigo de KERNEL (1986), obtivemos informações sobre a distribuição dos diferentes tipos de motoneurônios dentro do núcleo motor do músculo gastrocnêmio medial do gato, tomando-se a orientação do eixo rostral-caudal, além de dados sobre a duração e a intensidade das contrações geradas pelas fibras musculares. De HULTBORN et al. (1988a, 1988b) obtivemos a distribuição de inibição recorrente dentro de um núcleo motor. A contribuição dos vários tipos de unidades motoras para a excitação da célula de Renshaw e o nível de inibição recorrente que incide sobre as unidades motoras são tratados. Uma outra contribuição importante são os dados relativos à atuação mecânica das unidades motoras e os tempos de contração das mesmas.

## 2.2 Modelagem da rede neuronal

O núcleo motor do músculo gastrocnêmio medial do gato possui um comprimento entre 6 e 10 mm no eixo rostral-caudal, tendo aproximadamente 270 motoneurônios (BURKE 1981) além de um grande número de interneurônios. A Figura 1 ilustra a estrutura da rede neuronal proposta.

Sabe-se que os núcleos motores orientam-se em colunas no eixo rostral-caudal da medula. Por este motivo, o núcleo motor foi modelado como um arranjo de motoneurônios no eixo rostral-caudal, dividido em 68 planos perpendiculares a este eixo, com 4 motoneurônios em cada plano, totalizando 272 MNs. Cada plano possui uma célula de Renshaw, ou seja, 68 células em todo o núcleo. Os axônios de cada motoneurônio inervam um conjunto de fibras musculares associadas, formando assim, 272 unidades motoras distribuídas de acordo com as características de força e resistência à fadiga (BURKE 1981). As unidades motoras geram, em conjunto, a força motora do músculo estudado. Como entrada, tem-se as conexões de quatro vias distintas intermediadas por seus respectivos pesos sinápticos. Na saída do núcleo, cada axônio motoneuronal inerva um conjunto de fibras musculares, formando-se assim as unidades motoras geradoras da força muscular associada ao gastrocnêmio medial.

## 2.3. Modelagem dos neurônios da rede

O modelo dos motoneurônios que compõem a rede é uma modificação do modelo proposto por

BALDISSERA & GUSTAFSSON (1974a, 1974b). O modelo possui dinâmica tipo *leaky-integrator*, acrescido de condutância de potássio, relativa à repolarização e à geração da AHP, e condutâncias sinápticas. Os potenciais pós-sinápticos que surgem no potencial de membrana do motoneurônio (Vm) sofrem somação temporal e o motoneurônio dispara um potencial de ação quando Vm excede o valor de limiar.

A Equação 1, abaixo, descreve o comportamento do potencial de membrana do *i-ésimo* motoneurônio da rede:

$$\frac{dV_i}{dt} = \frac{-R}{\tau_{mem}} \left[ G_l(V_i - V_o) + G_K(t)(V_i - V_K) + \sum_j G_{sin_{-j}}(t)(V_i - V_j) + I_r \right] \quad (1)$$

em que  $\tau_{mem}$  é a constante de tempo de membrana (dependente das características do MN),  $G_{sin_{-j}}(t)$  a função de condutância sináptica do *i-ésimo* MN relativa à *j-ésima* entrada sináptica,  $G_l$  a constante de condutância de fuga do *i-ésimo* MN,  $G_K(t)$  a função de condutância de potássio do *i-ésimo* MN,  $I_r$  corresponde à corrente de ruído externo,  $R = 1/G_l$ ,  $V_i$  é o potencial de membrana do *i-ésimo* motoneurônio,  $V_o$  é o potencial de fuga e  $V_K$  é o potencial de equilíbrio do potássio.

A condutância de fuga foi adotada como o inverso do valor da resistência de entrada em repouso, valor determinado em trabalhos experimentais (ZENGEL *et al.* 1985). A condutância de potássio, por outro lado, é nula durante o repouso e assume a seguinte função após a ocorrência de um PA:

$$G_K(t) = A_1 \exp\left(\frac{-(t-t_{PA})}{\tau_1}\right) - A_2(t-t_{PA}) \exp\left(\frac{-(t-t_{PA})}{\tau_2}\right) \quad (2)$$

em que  $\tau_1$  e  $\tau_2$  são constantes de tempo da condutância de potássio,  $t_{PA}$  é o instante de ocorrência de um potencial de ação e  $A_1$  e  $A_2$  são constantes de amplitude da condutância de potássio.

Pretende-se, com a equação acima, reproduzir o comportamento das condutâncias rápida e lenta de potássio, responsáveis pela repolarização do potencial de membrana após o PA e pela fase de hiperpolarização pós-potencial de ação (AHP). A Equação (2) é uma adaptação da Equação (2) do artigo de BALDISSERA & GUSTAFSSON (1974a, 1974b), sendo que esses autores previram quatro exponenciais, e, por simplificação, adotou-se apenas duas obtendo-se bons resultados.

As condutâncias sinápticas, utilizando o conceito de funções  $\alpha$ , assumem o seguinte comportamento:

$$G_{sin}(t) = A_{sin} \left( \frac{t-t_{sinapse}}{\tau_{sin1}} \right) \exp\left( \frac{-(t-t_{sinapse})}{\tau_{sin2}} \right) \quad (3)$$

em que  $\tau_{sin1}$  e  $\tau_{sin2}$  são constantes de tempo da condutância sináptica,  $t_{sinapse}$  é o tempo de ocorrência

de um potencial pós-sináptico e  $A_{sin}$  é a constante de amplitude da condutância sináptica.

Para a obtenção dos coeficientes  $A_{sin}$ ,  $\tau_{sin1}$  e  $\tau_{sin2}$  foram utilizados os valores de corrente efetiva publicados na literatura, conforme relatado posteriormente (item 3.3.2).

O sinal de ruído acrescido ao motoneurônio é uma corrente aleatória com espectro tipo passa-baixas com corte em 44 Hz (CALVIN & STEVENS, 1968) e desvio padrão definido no momento da simulação (a frequência de corte também poderá ser definida antes de cada simulação). Com isto, pode-se mimetizar múltiplas entradas sinápticas conectando-se com a árvore dendrítica do motoneurônio, além daquelas simuladas pela Equação (3).

O modelo motoneuronal possui uma função interna que indica o limiar de disparo de um potencial de ação, ou seja, caso o potencial de membrana ultrapasse esse limiar é gerado um potencial de ação.

O motoneurônio permanece inativado no período refratário absoluto sempre que é gerado um potencial de ação, ou seja, nesse período não pode ocorrer um novo potencial de ação.

### 3. Resultados

Serão descritos a seguir os resultados obtidos com a simulação dos modelos de motoneurônios. Os modelos foram implementados em linguagem C. Esses resultados mostram as virtudes e limitações do modelo dos motoneurônios quando comparados com dados obtidos de experimentos com animais.

O potencial de AHP é um item importante nessa modelagem, pois é um dos responsáveis pela limitação da taxa de disparo dos motoneurônios. Dessa forma, seus parâmetros associados foram os principais utilizados, tendo-se buscado ajustá-los convenientemente aos dados experimentais. Tendo-se definido a resistência de entrada e as constantes de tempo dos motoneurônios de acordo com os dados de ZENGEL *et al.* (1985), a amplitude e as constantes de tempo da condutância de potássio foram ajustadas para chegar-se a um compromisso entre os parâmetros do potencial de AHP e a curva  $f \times I$ . A Figura 2 mostra o potencial de AHP dos motoneurônios tipo FF.

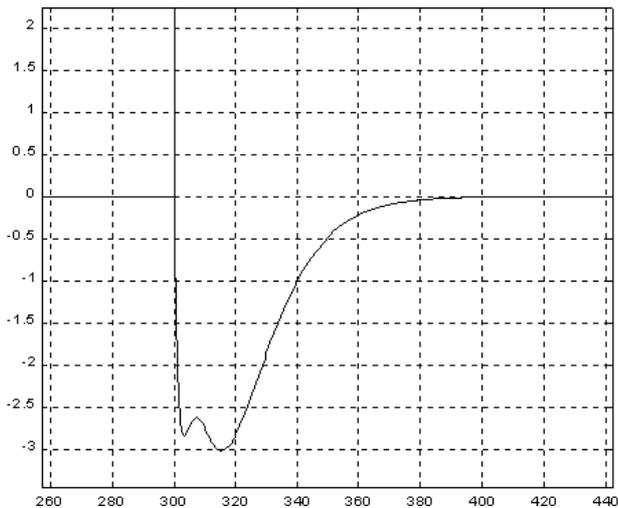


Figura 2: Potencial de AHP - MN FF. [ms] x [mV]

A curva  $f \times I$  é importante devido ao fato de retratar a relação de entrada-saída estática dos motoneurônios, ou seja, qual a taxa de disparos de potenciais de ação de acordo com a corrente sináptica incidindo sobre o motoneurônio. A Figura 3 mostra a curva  $f \times I$  do modelo desenvolvido para o motoneurônio tipo FF.

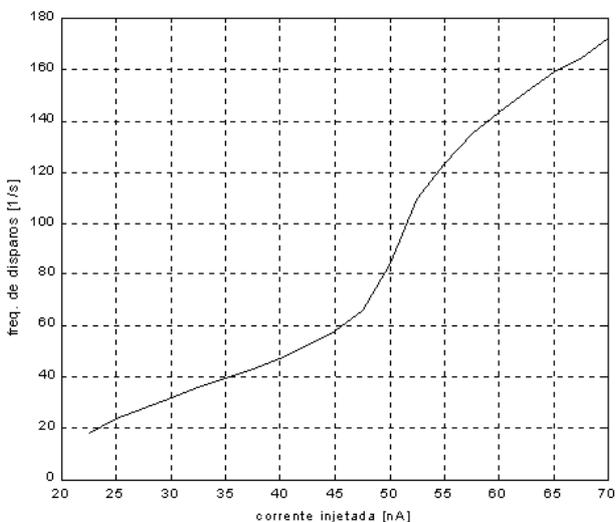


Figura 3: Curva  $f \times I$  - MN FF

No teste de respostas dinâmicas à injeção de uma corrente senoidal foram injetadas correntes senoidais de diferentes frequências e amplitudes de acordo com o protocolo adotado por BALDISSERA *et al.* (1984). Os dados experimentais disponíveis são dos motoneurônios tipo FF (BALDISSERA *et al.* 1984). Nas Figuras 4 e 5, a linha mais grossa refere-se aos dados experimentais, a linha mais fina ao presente modelo e a linha pontilhada refere-se a um modelo *leaky integrator* simples (GOROSO *et al.*, 2000). Percebe-se que o modelo possui um comportamento

razoável, tanto no tocante à curva de ganho quanto à curva de fase.

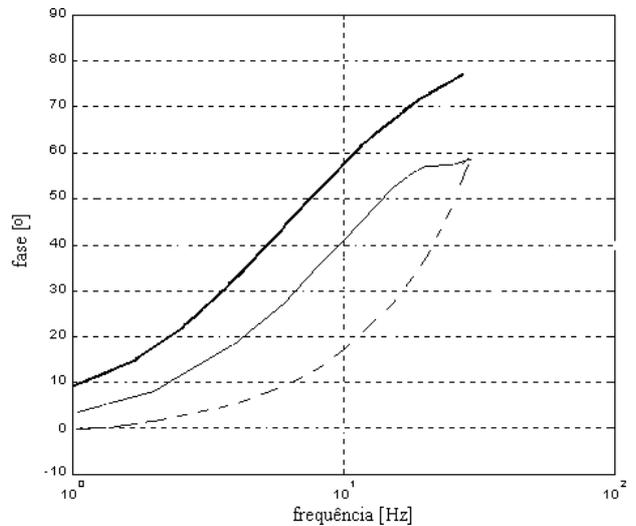


Figura 4: Diagrama de fase - MN FF

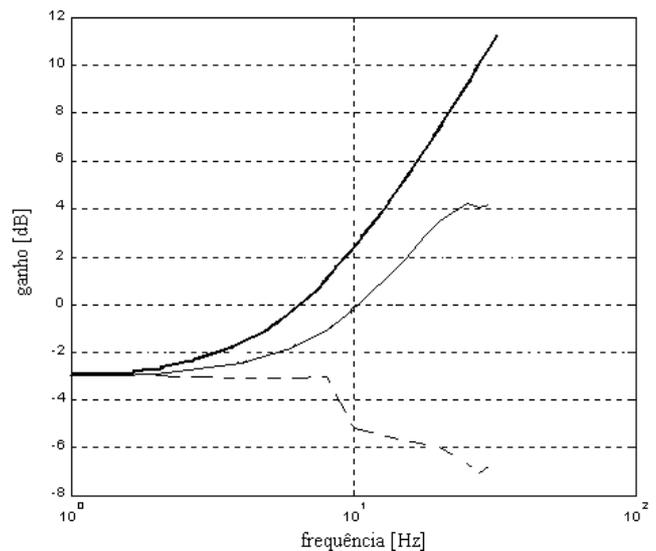


Figura 5: Diagrama de ganho - MN FF

#### 4. Conclusão

O presente trabalho trata da modelagem e simulação do núcleo motoneuronal do músculo gastrocnêmio medial de gatos, que é uma rede neuronal presente na medula espinhal envolvida no controle motor dos membros inferiores. Para retratar de maneira fidedigna os mecanismos fisiológicos a serem estudados, utilizou-se parâmetros de vários trabalhos experimentais, conforme citado.

Resultados parciais de modelagem e simulações foram apresentados, mostrando que há uma reprodução razoavelmente boa de comportamentos encontrados na

biologia.

Com o modelo serão analisadas importantes questões que concernem o núcleo motor estudado, dentre as quais pode-se destacar: o recrutamento de unidades motoras em condições ordenadas ou desordenadas, ou seja, seguindo ou não o princípio do tamanho; as relações de entrada-saída do núcleo motoneuronal no tocante ao ganho e fase do conjunto e precisão na transmissão de sinais de entrada; a influência das várias entradas sinápticas e da inibição recorrente sobre o núcleo motoneuronal; a geração de força pelas fibras musculares do músculo gastrocnêmio medial; além de outras questões levantadas por trabalhos anteriores de modelagem e simulação de núcleos. Os estudos efetuados por simulações poderão propiciar um entendimento mais profundo de várias patologias do sistema neuromotor, e com isto sugerir melhores abordagens terapêuticas.

**Agradecimentos:** Este projeto conta com o suporte financeiro da Fapesp.

## Referências

- BALDISSERA, F.; GUSTAFSSON, B. Afterhyperpolarization conductance time course in lumbar motoneurons of the cat. *Acta Physiol. Scand.* 91: 512-527, 1974a.
- BALDISSERA, F.; GUSTAFSSON, B. Firing behaviour of a neurone model based on the afterhyperpolarization conductance time course. First interval firing. *Acta Physiol. Scand.* 91: 528-544, 1974b.
- BALDISSERA, F.; CAMPADELLI, P.; PICCINELLI, L. The dynamic response of cat  $\alpha$  motoneurons investigated by intracellular injection of sinusoidal currents. *Exp. Brain Res.* 54: 275-282, 1984.
- BURKE, R.E. Motor unit: anatomy, physiology, and functional organization. In: *Handbook of Physiology: The Nervous System, Motor Control*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., sect. 1, vol. II, chapt. 10: 345-422, 1981.
- BURKE, R.E.. Spinal cord: ventral horn. In: *The Synaptic Organization of the Brain*. Coord.: SHEPHERD, G.M. 4 ed. New York. Oxford University Press. 1998.
- CALVIN, W.H.; STEVENS, C.F. Synaptic noise and other sources of randomness in motoneuron interspike intervals. *J. Neurophysiol.* 31: 574-587, 1968.
- GOROSO, D.G.; CISI, R.R.L.; KOHN, A.F. The amplitude and phase responses of the firing rates of some motoneuron models. *BioSystems* 58, 33-39, 2000.
- HULTBORN, H.; LIPSKI, J.; MACKEL, R.; WIGSTRÖM. Distribution of recurrent inhibition within a motor nucleus I. Contribution from slow and fast motor units to the excitation of Renshaw cells. *Acta Physiol. Scand.* 134: 347-361, 1988a.
- HULTBORN, H.; LIPSKI, J.; MACKEL, R.; WIGSTRÖM. Distribution of recurrent inhibition within a motor nucleus I. Amount of recurrent inhibition in motoneurons to fast and slow units. *Acta Physiol. Scand.* 134: 363-374, 1988b.
- KERNELL, D. High-frequency repetitive firing of cat lumbosacral motoneurons stimulated by long-lasting injected currents. *Acta Physiol. Scand.* 65: 74-86, 1965.
- KERNEL, D. Organization and properties of spinal motoneurons and motor units. *Progr. Brain Res.* 64: 21-30, 1986.
- ZENGEL, J.E.; REID, S.A.; SYPERT, G.W.; MUNSON, J.B. Membrane electrical properties and prediction of motor-unit type of medial gastrocnemius motoneurons in the cat. *J. Neurophysiol.* 53: 1323-1344, 1985.