ROGERIO RODRIGUES LIMA CISI

SISTEMA DE SIMULAÇÃO DE CIRCUITOS NEURONAIS DA
MEDULA ESPINHAL DESENVOLVIDO EM ARQUITETURA WEB

Tese apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Engenharia

São Paulo

2007

ROGERIO RODRIGUES LIMA CISI

SISTEMA DE SIMULAÇÃO DE CIRCUITOS NEURONAIS DA
MEDULA ESPINHAL DESENVOLVIDO EM ARQUITETURA WEB

Tese apresentada à Escola
Politécnica da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Engenharia

Área de Concentração:
Sistemas Eletrônicos

Orientador:
Prof. Dr. André Fabio Kohn

São Paulo
2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Cisi, Rogério Rodrigues Lima

**Sistema de simulação de circuitos neuronais da medula
espinhal desenvolvido em arquitetura web / R.R.L. Cisi. -- São
Paulo, 2007.**

202 p.

**Tese (Doutorado) - Escola Politécnica da Universidade de
São Paulo. Departamento de Engenharia de Telecomunicações e
Controle.**

**1.Bioengenharia 2.Modelos fisiológicos 3.Medula espinhal
4.Redes nervosa 5.Simulação de sistemas I.Universidade de São
Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia de
Telecomunicações e Controle II.t.**

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, irmãos, familiares, amigos de São Bernardo, Santo André, Diadema, São Paulo e de vários outros lugares, pelos sentimentos fraternos e bons momentos compartilhados, que guardarei para sempre.

À minha querida esposa, pela compreensão, carinho e apoio incondicional.

A Deus, por tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao professor André, pela excelente orientação, amizade e inestimáveis contribuições durante o mestrado e o doutorado.

Aos amigos do LEB e da ALESP, pela amizade, companheirismo e ajuda fundamental em várias etapas deste trabalho.

Aos professores José Carlos, Cinthia e Henrique, pela amizade e apoio desde os primeiros anos da graduação.

À Escola Politécnica e à Universidade de São Paulo, pela oportunidade da realização deste projeto.

À Fapesp, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela concessão da bolsa de Doutorado (processo 05/56664-8) e pelo apoio financeiro para a aquisição de equipamentos de informática, no âmbito do Projeto Fapesp 06/54185-8.

RESUMO

Este trabalho descreve o desenvolvimento de um sistema de simulação de circuitos neuronais, com interface de utilização amigável e arquitetura baseada em web. O sistema é direcionado ao estudo de redes de neurônios da medula espinhal, responsáveis pelo controle motor, sujeitas à ativação por vias superiores e periféricas ou por estímulos elétricos. Sua utilidade está relacionada à criação de hipóteses ou teorias sobre o processamento neuronal realizado no caso são ou patológico, a atividades como a interpretação de resultados de experimentos eletrofisiológicos realizados em humanos e no direcionamento e validação de procedimentos experimentais. Para os propósitos deste projeto, a simulação computacional é o recurso mais indicado a se utilizar, considerando o grande número de variáveis envolvidas e o caráter não-linear dos elementos constituintes. As simulações devem retratar de maneira fidedigna as principais propriedades que caracterizam os núcleos neuronais a se estudar. Essas propriedades estão associadas ao recrutamento de unidades motoras, às relações de entrada-saída dos conjuntos neuronais, à influência das vias aferentes sobre os motoneurônios, ao papel da inibição recorrente e da inibição recíproca, à geração de força e do sinal eletromiográfico, entre outros. A simulação do reflexo H, que é uma técnica muito importante utilizada em estudos neurofisiológicos, está presente neste trabalho. Pretende-se que o sistema de simulação aqui proposto seja uma ferramenta útil para pesquisa e ensino da neurofisiologia do controle motor, provendo subsídios que levem a um melhor entendimento dos circuitos neuronais modelados.

Palavras-chave: modelagem, simulação, rede neuronal, motoneurônio, sinapse, medula espinhal, neurociência computacional.

ABSTRACT

This work describes the development of a simulation system of neuronal circuitry, having a user-friendly interface and based on web architecture. The system is intended for studying spinal cord neuronal networks responsible for muscle control, subjected to descending drive or electrical stimulation. It is potentially useful in many activities, such as the interpretation of electrophysiological experiments conducted with humans, the proposition of hypotheses or theories on neuronal processing. Computer simulation is the most indicated approach to attain the objectives of this project because of the huge number of variables and the non-linear characteristics of the constituting elements. The simulations should mimic in a faithful way the main properties related to the modeled neuronal nuclei. These properties are associated with: i) motor-unit recruitment, ii) neuronal nuclei input-output relations, iii) afferent tract influence on motoneurons, iv) effects of recurrent inhibition and reciprocal inhibition, v) generation of force and electromyogram, and others. The generation of the H-reflex by the Ia-motoneuron pool system, which is an important tool in human neurophysiology, is included in the simulation system. The biological reality obtained with the present simulator and its web-based implementation make it a powerful tool for researchers in neurophysiology.

Keywords: modeling, simulation, neuronal network, motoneuron, synapse, spinal cord, computational neuroscience.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AHP – hiperpolarização após o potencial de ação (do inglês *after-hyperpolarization*).
- CR – célula de Renshaw.
- CM – córtico-motor.
- EMG – eletromiograma.
- EPUSP – Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.
- FF – unidade motora de contração rápida e fadiga rápida (do inglês *fast twitch, fast fatiguing*).
- FI - unidade motora de contração rápida e resistência intermediária à fadiga (do inglês *fast twitch with intermediate fatigue resistance*).
- FR - unidade motora de contração rápida e resistente à fadiga (do inglês *fast twitch, fatigue resistant*).
- GL – gastrocnêmio lateral.
- GM – gastrocnêmio medial.
- H-R – função Hermite-Rodriguez.
- H_{max} – amplitude pico-a-pico máxima para o reflexo H.
- Ia – aferência neuromuscular Ia.
- Ib – aferência neuromuscular Ib.
- II – aferência neuromuscular II.
- IN – interneurônio.
- InIa – interneurônio inibitório Ia.
- InIb – interneurônio inibitório Ib.
- ISI - intervalo de tempo entre dois potenciais de ação consecutivos (do inglês *interspike interval*).
- LEB – Laboratório de Engenharia Biomédica.
- M_{max} – amplitude pico-a-pico máxima para a onda M.
- MN – motoneurônio.
- MN α - motoneurônio que inerva fibras musculares contráteis.
- MN γ - motoneurônio que inerva fibras musculares intrafusais.
- MUAP - potencial de ação de unidade motora (do inglês *motor-unit action potential*).
- PA – potencial de ação.

PAD – interneurônio relacionado à via primária de despolarização (do inglês *primary afferent depolarization*).

PEPS – potencial excitatório pós-sináptico.

PIPS – potencial inibitório pós-sináptico.

PN – neurônio relacionado a vias proprioespinais (do inglês *propriospinal neuron*).

pps – pulsos por segundo.

RBE – via rubro-espinhal excitatória.

RBI – via rubro-espinhal inibitória.

S – unidade motora de contração lenta (do inglês *slow twitch*).

SOL – sóleo.

TA – tibial anterior.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
1.1 Objetivos.....	4
1.2 Abordagem	6
1.3 Revisão da literatura	6
1.3.1 Fisiologia do controle motor.....	7
1.3.2 Modelos de neurônios	10
1.3.3 Estimulação elétrica de nervos.....	11
1.3.4 Simuladores de redes neuronais da medula espinhal.....	12
1.3.5 Reflexo H	17
1.3.6 Circuitos neuronais da medula espinhal	21
2. PROJETO E DESENVOLVIMENTO DO SOFTWARE.....	23
2.1 Levantamento de requisitos	23
2.2 Arquitetura proposta	24
2.2.1 Módulo de configuração	26
2.2.2 Módulo de simulação.....	27
2.2.3 Módulo de análise de resultados	31
2.3 Implementação	32
3. MODELAGEM NEURONAL.....	33
3.1 Composição dos circuitos neuronais.....	33
3.1.1 Posicionamento de motoneurônios e interneurônios	37
3.2 Modelagem de motoneurônios.....	39
3.2.1 Parametrização do modelo de motoneurônio	47
3.2.2 Validação do modelo de motoneurônio.....	52
3.2.3 Atribuição de valores de parâmetros dos motoneurônios de um núcleo motor	65
3.3 Modelagem de unidades motoras.....	68
3.3.1 Força exercida por unidades motoras.....	69
3.3.2 Parametrização e validação da geração de <i>twitches</i>	72
3.3.3 Potencial de ação de unidades motoras captado com eletrodos de superfície	75
3.3.4 Parametrização e validação da geração de MUAPs	85
3.4 Modelagem de interneurônios.....	89
3.4.1 Parametrização do modelo de interneurônio	90
3.4.2 Validação dos modelos de interneurônios	92
3.5 Modelagem de tratos neuronais descendentes.....	96
3.6 Modelagem de axônios sensoriais	98
3.6.1 Parametrização de axônios sensoriais	99
3.7 Modelagem de sinapses	100
3.7.1 Dinâmica de depressão sináptica	102
3.7.2 Parametrização de sinapses	103
3.7.3 Validação de sinapses relacionadas a aferências sensoriais.....	109

3.7.4 Validação de sinapses da conexão MN-CR.....	118
3.7.5 Validação de sinapses da conexão CR-MN.....	122
3.7.6 Decaimento da eficácia sináptica com a distância	125
3.7.7 Sinapses relacionadas a tratos neuronais descendentes	128
3.7.8 Ruído sináptico.....	130
3.8 Estimulação elétrica de nervos	132
4. APLICAÇÕES DO SISTEMA DE SIMULAÇÃO.....	134
4.1 Experimentos de reflexo H.....	134
4.1.1 Curvas de recrutamento do reflexo H e da onda M.....	143
4.1.2 Depressão do reflexo H.....	147
4.2 Experimentos de inibição recíproca	151
4.2.1 Flexão e extensão do tornozelo.....	152
4.2.2 Condicionamento do reflexo H com inibição recíproca	154
4.3 Controle da força muscular	158
4.3.1 Recrutamento de motoneurônios.....	159
4.3.2 Padrões de disparo de unidades motoras	178
4.4 Duração de simulações	181
5. COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES.....	182
APÊNDICE: TUTORIAL DE USO DO SISTEMA REMOTO.....	186
1. Acesso ao sistema.....	186
2. Execução de uma simulação	186
3. Visualização de resultados	189
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	190

1. INTRODUÇÃO

A medula espinhal contém circuitos que efetuam o processamento de informações provenientes de núcleos superiores do sistema nervoso central e de vias periféricas. As conexões entre a medula espinhal e os músculos são feitas pelos motoneurônios, que acionam fibras musculares em resposta à integração neuronal executada. Sobre o corpo celular e a árvore dendrítica desses neurônios, localizados na porção ventral da medula, convergem axônios provenientes de tratos neuronais descendentes, das vias sensoriais e de interneurônios medulares. Conexões com interneurônios, como as células de Renshaw e outros interneurônios inibitórios ou excitatórios, potencializam a computação efetuada, produzindo comandos motores mais complexos.

Uma melhor compreensão do funcionamento dos circuitos neuronais presentes na medula espinhal permitiria um grande avanço para a neurociência. Além do impacto imediato na fisiologia do controle motor, conceitos gerais poderiam ser formados, aplicáveis a outros sistemas neuronais. Entretanto, a complexidade fisiológica inerente é muito grande, dificultando as pesquisas nessa área. Não existem abordagens analíticas adequadas ao estudo de redes neuronais complexas, sendo indicado o uso de modelagem matemática e simulação computacional.

Utilizando recursos computacionais, questões relevantes ao estudo do controle motor passam a ter uma abordagem quantitativa (e não invasiva), sendo possível integrar uma grande quantidade de dados e simular o funcionamento de um sistema complexo. Pesquisas experimentais trazem resultados pontuais sobre o sistema nervoso, enquanto a modelagem e simulação permitem um entendimento mais amplo sobre o seu funcionamento. A base, porém, para a modelagem e simulação em computadores, é composta pelos dados obtidos em experimentos fisiológicos, dos quais se extraem parâmetros biofísicos das células, a topologia das conexões celulares e aspectos biomecânicos, como força, momento e a movimentação de articulações.

Os resultados de experimentos com seres vivos, particularmente os realizados com o ser humano, muitas vezes levam a diferentes hipóteses explicativas. Um simulador pode testar as várias hipóteses e, possivelmente,

eliminar várias delas em função dos testes realizados. Ou seja, um simulador pode ser um poderoso aliado do experimentador.

Técnicas eletrofisiológicas, como a eletromiografia e a eletroneurografia, têm sido muito utilizadas na neurofisiologia clínica, que é uma sub-área da neurologia. Outras técnicas eletrofisiológicas, como a do reflexo H, têm encontrado menos uso na rotina de neurofisiologia clínica, em parte decorrente da complexidade dos fenômenos e das metodologias envolvidas (DUMITRU, 1995). Por outro lado, o reflexo H tem sido muito empregado em pesquisas sobre o funcionamento da medula espinhal em seres humanos normais e em pacientes neurológicos, pois importantes inferências sobre dinâmicas espinhais podem ser obtidas, por exemplo, pelo emprego de um condicionamento apropriado do reflexo H pela estimulação de outras vias (MORITA et al., 2001; MYNARK; KOCEJA, 2002; DEWALD; SCHMIT, 2003; ETHIER et al., 2003; NAKAZAWA et al., 2004).

Em experimentos realizados no Laboratório de Engenharia Biomédica da Escola Politécnica da USP, utiliza-se o reflexo H para pesquisas sobre a neurofisiologia da medula espinhal (MEZZARANE; KOHN, 2002; MATTOS, 2003; MEZZARANE; KOHN, 2007). Em paralelo, têm sido feitos estudos sobre a modelagem matemática de neurônios e de redes neuronais da medula espinhal envolvidos no controle muscular (GOROSO; CISI; KOHN, 2000; CISI, 2002; KOHN; VIEIRA, 2002; MAHL, 2005; CISI; KOHN, 2007; VIEIRA; KOHN, 2007). Este projeto de doutorado tem como uma de suas metas unir a neurofisiologia experimental e a neurociência computacional, duas áreas que até hoje foram desenvolvidas de forma estanque neste laboratório, visando obter ganhos para as duas abordagens.

1.1 Objetivos

Desenvolvimento de um sistema computacional que permita a simulação da dinâmica de circuitos medulares responsáveis pelo controle motor, visando obter uma melhor compreensão dos mecanismos neuronais envolvidos. São propostos modelos teóricos e um ambiente de simulação que reproduz o funcionamento de núcleos motores sujeitos a ativação de vias descendentes, aferências sensoriais e

estímulos elétricos.

O sistema deve oferecer, entre outras funcionalidades, a simulação de experimentos de reflexo H, com a visualização do sinal de eletromiograma e da força muscular gerada. O ambiente de simulação deve apresentar uma interface de utilização amigável, com acesso via Internet, possibilitando o uso por um público amplo e diversificado. Um objetivo associado refere-se à sua utilização como uma ferramenta de ensino na área de neurofisiologia do controle motor.

Objetivos específicos deste projeto são listados a seguir:

a) Desenvolvimento de software para simulações de circuitos neuronais

Construção de um sistema para simulação de núcleos motores da medula espinhal, notadamente aqueles envolvidos com a flexão e extensão do tornozelo. O usuário do sistema pode escolher quais elementos serão simulados, alterar parâmetros, estabelecer conexões sinápticas e aplicar estímulos aos circuitos neuronais. Esta etapa do projeto compreende: o levantamento de requisitos, a proposta de uma arquitetura funcional, o projeto e a implementação do sistema em linguagem de programação, a execução de testes e validações e a criação de um tutorial de utilização do sistema.

b) Modelagem de neurônios, tratos neuronais e unidades motoras

Modelagem matemática dos principais elementos neuronais medulares responsáveis pelo controle motor, ou seja, motoneurônios, interneurônios medulares, aferências sensoriais e tratos neuronais descendentes, além do modelo de unidade motora. Um objetivo associado a este item é o desenvolvimento de algoritmos computacionais que implementem em software os modelos propostos.

c) Modelagem de dinâmicas sinápticas

Modelagem matemática das conexões sinápticas entre os elementos neuronais propostos no item anterior, compreendendo o estudo da inibição recorrente, da inibição recíproca, do ruído sináptico, da depressão sináptica pós-ativação e das demais propriedades coletivas dos circuitos neuronais modelados.

d) Simulação de técnica eletrofisiológica de estudo do sistema motor em humanos

Implementação computacional de recursos para a estimulação de nervos mistos, com a transmissão de impulsos nervosos no sentido ortodrômico e antidrômico, a visualização da evolução temporal do potencial de membrana de motoneurônios e interneurônios, a visualização do sinal de eletromiograma e da força exercida pelas unidades motoras e pelo músculo como um todo.

1.2 Abordagem

A abordagem proposta consiste em modelar biofisicamente os conjuntos de neurônios e sinapses da medula espinhal com um grau apropriado de realismo biológico, de tal forma que se permita representar uma grande gama de fenômenos observados em experimentos em humanos e em gatos, de acordo com dados descritos na literatura, sendo, entretanto, computacionalmente viável a simulação de redes com vários elementos interconectados.

No processo de modelagem e validação, foram utilizados, principalmente, dados referentes aos núcleos neuronais de controle dos músculos da flexão e extensão do tornozelo, por possuírem maior quantidade de dados fisiológicos publicados. Da mesma forma, os motoneurônios contaram com uma modelagem e validação mais detalhada, em virtude da maior disponibilidade de dados experimentais publicados na literatura especializada.

1.3 Revisão da literatura

Alguns artigos fundamentais para a realização deste trabalho serão brevemente descritos a seguir. Demais artigos utilizados como referência são citados ao longo do texto.

1.3.1 Fisiologia do controle motor

Baldissera e Gustafsson (1974a; 1974b; 1974c) descreveram o comportamento temporal da condutância responsável pela hiperpolarização pós-potencial de ação (AHP) de motoneurônios, com o uso de modelos matemáticos. Os autores afirmam que a condutância de AHP, após um potencial de ação, é dependente do tempo e do potencial de membrana. Schwindt e Calvin (1973) também abordaram este tema, limitando-se a descrever o comportamento desta condutância entre dois potenciais de ação consecutivos.

Scott e Mendell (1976) publicaram um artigo sobre PEPS individuais produzidos por aferências Ia sobre motoneurônios do tríceps de gatos, indicando as taxas de conectividade entre as fibras sensoriais e os conjuntos de motoneurônios aos quais se projetam. Destaca-se também, a análise sobre diferenças entre potenciais pós-sinápticos produzidos em motoneurônios homônimos e heterônimos.

Capek e Esplin (1977) estudaram a depressão homossináptica e o ciclo de transmissão e reabsorção de neurotransmissores entre as aferências sensoriais Ia e os motoneurônios, propondo um modelo que retratasse este fenômeno. Este trabalho serviu de base para a modelagem das dinâmicas envolvidas nas transmissões sinápticas.

Burke et al. (1977) e Burke (1981) apresentam importantes revisões sobre unidades motoras e núcleos motores presentes na medula espinhal. Destaca-se a coletânea de dados experimentais relevantes sobre o núcleo motor do músculo gastrocnêmio medial do gato, em que são apresentados o número de unidades motoras, a sua caracterização, a taxa de inervação das fibras musculares e a força unitária gerada. Os trabalhos de Burke tornaram-se referência ao propor a classificação das unidades motoras conforme suas características contráteis e eletrofisiológicas nas seguintes classes: *slow twitch* (tipo S), *fast twitch with fatigue resistance* (tipo FR), *fast twitch with intermediate fatigue resistance* (tipo FI) e *fast twitch with fast fatiguing* (tipo FF).

Garnett et al. (1979) mostraram a organização de unidades motoras do gastrocnêmio medial de seres humanos, com ênfase na apresentação de dados relativos aos tempos de contração, à força gerada e ao índice de fadiga, dividindo as unidades motoras de seres humanos em três grupos principais: S, FR e FF, assim

como feito para gatos.

Dum e Kennedy (1980) apresentaram características histoquímicas e fisiológicas de unidades motoras do músculo tibial anterior de gatos, como a velocidade de condução dos axônios, a resistência de entrada, constantes de AHP, duração e força de contração das fibras musculares.

Finkel e Redman (1983) e Stuart e Redman (1990) fizeram importantes levantamentos sobre as correntes sinápticas geradas pelas aferências Ia e pelos interneurônios inibitórios Ia sobre motoneurônios, mostrando a variação das condutâncias sinápticas associadas a PEPS e a PIPS. Estes dados foram muito úteis para a modelagem das condutâncias sinápticas excitatórias e inibitórias presentes no simulador.

Zengel et al. (1985), em um artigo sobre as propriedades elétricas de motoneurônios do núcleo gastrocnêmio medial do gato, apresentaram valores de potenciais de AHP, constantes de tempo, resistência de entrada e corrente de reobase, relacionados com os tipos definidos de unidades motoras (S, FR, FI e FF). Estes dados, assim como os publicados por Fleshman, Segev e Burke (1988), foram fundamentais para o ajuste de parâmetros dos motoneurônios do sistema aqui descrito.

Kernell (1986) forneceu informações sobre a distribuição espacial dos diferentes tipos de motoneurônios dentro do núcleo motor do gastrocnêmio medial do gato, mostrando a orientação dos motoneurônios no eixo rostro-caudal, além de fornecer dados sobre a duração e a intensidade das contrações geradas pelas fibras musculares associadas aos motoneurônios estudados.

Hultborn, Katz e Mackel (1988) e Hultborn et al. (1988) descreveram a distribuição de inibição recorrente dentro de um núcleo motor. Trataram da contribuição dos vários tipos de motoneurônios para o acionamento da célula de Renshaw, e do nível de inibição recorrente que incide sobre os motoneurônios. Outra contribuição importante desses trabalhos refere-se aos dados relativos à atuação mecânica das unidades motoras.

Heckman e Binder (1988) e Heckman (1994) propuseram o conceito de corrente efetiva, que retrata a influência que uma via sináptica exerce sobre a região de disparo de um motoneurônio. Os valores de corrente efetiva, publicados para várias vias sinápticas, podem auxiliar na parametrização das condutâncias sinápticas dos motoneurônios.

Fleshman, Segev e Burke (1988) descreveram parâmetros eletrotônicos de motoneurônios, tais como resistividade e capacitância específica do soma e da árvore dendrítica, resistência axial do citoplasma, além de dados sobre a área da membrana que envolve o soma e os dendritos. Estes dados, juntamente com outras informações adicionadas em uma revisão sobre o assunto, escrita por Rall et al. (1992), foram muito úteis ao processo de modelagem e parametrização de motoneurônios, conforme descrito no Capítulo 3.

Windhorst (1990; 1996), em extensos artigos de revisão, descreveu vários aspectos da inibição recorrente no controle motor, comparando-a com a atuação de outros mecanismos de *feedback*, como o laço proprioceptivo Ia. Nesses artigos, há dados experimentais sobre as células de Renshaw, como a distribuição espacial, as conexões com os motoneurônios, curvas características e o grau de inibição recorrente de acordo com o músculo estudado. Neste último ponto, destaca-se a informação de que a inibição recorrente não é verificada em músculos distais que manipulam pequenas massas corporais, sendo associada a músculos proximais que atuam na manipulação de grandes massas corporais.

McCurdy e Hamm (1994a; 1994b) publicaram relevantes dados sobre potenciais pós-sinápticos de inibição recorrente e aspectos espaciais e temporais da inibição recorrente entre motoneurônios inervando músculos sinergistas. Os autores determinaram valores quantitativos de amplitude de PIPS recorrentes para diferentes distâncias entre motoneurônios e células de Renshaw, e o conseqüente decaimento dos valores dos PIPS, bem como da excitação das células de Renshaw pelos motoneurônios. Van Keulen (1981) foi pioneiro nesses estudos, apresentando importantes dados experimentais sobre a relação entre motoneurônios e células de Renshaw.

Bui et al. (2003) efetuaram uma comparação entre parâmetros eletrotônicos de células de Renshaw, interneurônios inibitórios e motoneurônios, trazendo subsídios para a atribuição de parâmetros para os modelos de interneurônios presentes no trabalho aqui descrito.

1.3.2 Modelos de neurônios

Hodgkin e Huxley (1952) foram os pioneiros na modelagem do comportamento elétrico da membrana de neurônios, com seu clássico trabalho efetuado com o axônio gigante da lula. Os autores apresentaram um conjunto de equações que descreve o comportamento temporal das condutâncias de sódio e de potássio em relação a vários níveis de potencial de membrana e corrente injetada.

Segundo et al. (1968) apresentaram um modelo estendido do *leaky-integrator*, ou seja, o circuito RC paralelo representando a resistência de entrada e a capacitância de membrana de um neurônio, acrescido de uma condutância de potássio lenta ativada após a ocorrência de um potencial de ação. A condutância de potássio, nesse modelo, apresenta comportamento puramente exponencial.

Baldissera e Gustafsson (1974a; 1974b; 1974c) apresentaram um modelo de motoneurônio também ao estilo “*leaky-integrator* estendido”, com a dinâmica da condutância de potássio mais realista. Os autores propuseram uma condutância de potássio responsável pela AHP descrita por um conjunto de quatro exponenciais, com parâmetros ajustados para apresentar curvas $f \times I$ semelhantes às apresentadas por motoneurônios reais.

Traub (1977) propôs um modelo de motoneurônio de gato com múltiplos compartimentos, representando a árvore dendrítica, o corpo celular e o segmento inicial do axônio. A importância deste trabalho reside no fato de ser um dos primeiros a modelar a estrutura espacial do motoneurônio, utilizando vários compartimentos.

Booth, Rinzel e Kiehn (1997), seguindo a mesma linha de modelagem de Pinsk e Rinzel (1994), apresentaram um modelo de motoneurônio de tartaruga com dois compartimentos, dendrito e soma, incluindo dinâmicas dos canais iônicos responsáveis pelos principais comportamentos dos motoneurônios, entre eles, o fenômeno conhecido como potencial de platô.

Jones e Bawa (1997; 1999), Maltenfort e Hamm (2004), Bui et al. (2003) e Vieira e Kohn (2007) apresentaram modelos de motoneurônios com múltiplos compartimentos, baseados em dados eletrofisiológicos como resistividade de membrana, resistividade do citoplasma, capacitância específica de membrana e área de membrana referente a cada compartimento. Estes trabalhos foram influenciados pelos trabalhos de Fleshman, Segev e Burke (1988) e de Rall et al. (1992), que

obtiveram valores experimentais para os parâmetros eletrofisiológicos citados.

Capaday e Vreeswijk (2006) fizeram uma revisão sobre o modelo “*integrate-and-fire*” de um e de dois compartimentos, contando com condutâncias relativas a geração do potencial de ação e a geração da AHP, e com condutâncias associadas a sinapses excitatórias e inibitórias. Os autores mostraram que apesar da aparente simplicidade do modelo, é possível reproduzir comportamentos neuronais complexos. Este modelo de neurônio é uma boa escolha quando se deseja executar simulações de centenas de neurônios conectados em rede, exigindo alto poder computacional.

1.3.3 Estimulação elétrica de nervos

McNeal (1976) apresentou um trabalho teórico sobre a estimulação elétrica de axônios, e propôs um modelo de axônio mielinizado submetido a estimulação elétrica na superfície da pele, que permite a obtenção da curva intensidade-duração para configurações arbitrárias de eletrodos. O autor baseou-se nos trabalhos de Fitzhugh (1962) e de Frankenhaeuser e Huxley (1964) para a proposta do modelo. Como resultado do trabalho, foram apresentadas as curvas intensidade-duração e relações entre o limiar de disparo dos axônios (*threshold*) em relação ao diâmetro, mostrando que quanto maior o diâmetro de uma fibra, menor o limiar de disparo de potenciais de ação para estimulação externa.

Rattay (1986; 1989; 1998) definiu o conceito de função de ativação, que relaciona o estímulo aplicado com a probabilidade de disparo de potenciais de ação axonais. O autor demonstra que estimulações catódicas são até quatro vezes mais eficientes que estimulações anódicas, com relação à despolarização da membrana e geração de potenciais de ação.

Plonsey e Barr (1995) examinaram a resposta do potencial elétrico da membrana de uma fibra desmielinizada, sujeita à estimulação de um campo elétrico proveniente de uma fonte de corrente pontual. O conceito de função de ativação proposto por Rattay foi reestudado, assim como a formalização das equações matemáticas que descrevem a dinâmica do potencial elétrico da membrana ao longo do axônio de um neurônio.

Panizza et al. (1994), após a realização de experimentos para levantar a curva intensidade-atraso, relacionada à curva intensidade-duração de axônios motores e sensoriais, propuseram um modelo simples para os nós de Ranvier das fibras nervosas, composto pelo circuito RC paralelo.

Bostock e Rothwell (1997), após levantarem a curva intensidade-duração de nervos periféricos, propuseram quatro modelos de axônios visando reproduzir os comportamentos obtidos experimentalmente. O modelo mais simples é composto pelo circuito RC paralelo em cada nó de Ranvier do axônio analisado; nos demais modelos, são utilizadas a condutância de sódio rápida e a condutância lenta de potássio, responsáveis pela geração do potencial de ação e pelo fenômeno da AHP. Os autores também incluíram nos modelos de axônio a condutância de sódio persistente, responsável, entre outros fenômenos, pelas diferenças existentes entre o limiar de disparo das fibras motoras e sensoriais.

McIntyre, Richardson e Grill (2002) desenvolveram um modelo para o axônio de motoneurônios visando estudar os distintos padrões de flutuação do limiar de disparo de axônios que ocorrem após um potencial de ação. O modelo inclui as condutâncias de sódio rápida e persistente e a condutância lenta de potássio, que são responsáveis pelo comportamento da membrana após o disparo de um PA, e pelo distinto comportamento apresentado pelas fibras sensoriais em relação às fibras motoras.

1.3.4 Simuladores de redes neuronais da medula espinhal

A literatura especializada descreve duas grandes classes de simuladores de redes neuronais da medula espinhal:

1. Simuladores que utilizam relações entrada-saída de grandes blocos, como a relação entre corrente de entrada estática e frequência de disparo em motoneurônios ou força desenvolvida por uma unidade motora; a relação entre grau de alongamento muscular estático e força desenvolvida; relação entre frequência de disparo de uma célula de Renshaw equivalente em função da média ponderada das taxas de disparo dos motoneurônios; equações diferenciais de primeira ordem para representar a influência de

ativação descendente sobre a atividade do conjunto de motoneurônios (FUGLEVAND; WINTER; PATLA, 1993; GRAHAM; REDMAN, 1993; ZHOU; RYMER, 2004a; LAN et al., 2005).

2. Simuladores que modelam características da dinâmica de motoneurônios, com isto permitindo gerar os instantes de disparo de potenciais de ação. Dentro desta categoria, duas grandes vertentes podem ser notadas: trabalhos em que se supôs que a ação de um conjunto de motoneurônios ou interneurônios podia ser representada pelo modelo de um único motoneurônio ou interneurônio (IVASHKO et al., 2003; JILGE et al., 2004; PIOTRKIEWICZ; KUDINA; MIERZEJEWSKA, 2004); trabalhos em que as diferenças entre características biofísicas de diferentes motoneurônios e as fibras musculares inervadas foram modeladas (AKAZAWA; KATO, 1990; SLOT; SINKJAER, 1994; MALTENFORT; HECKMAN; RYMER, 1998; NUSSBAUMER et al., 2002; UCHIYAMA; JOHANSSON; WINDHORST, 2003a; CISI; KOHN, 2004).

Serão descritos, a seguir, alguns simuladores de redes neuronais da medula espinhal:

a) Capaday e Stein

Capaday e Stein (1987) propuseram um método para simulação do comportamento reflexo de um conjunto de motoneurônios, em resposta a potenciais sinápticos das vias aferentes Ia. O trabalho procurou retratar a influência da inibição pré e pós-sináptica sobre o ganho do circuito do reflexo H, por meio da modulação da condutância relacionada ao PEPS proveniente da via Ia.

A abordagem adotada pelos autores baseou-se em uma rede composta por motoneurônios de um compartimento, dinâmica *integrate-and-fire* e distribuição estatística da probabilidade de disparo dos motoneurônios. Embora este modelo apresente resultados coerentes com os encontrados experimentalmente, a modelagem adotada não retrata características importantes relacionadas ao reflexo H, como a estimulação elétrica do nervo misto, a condução ortodrômica e antidrômica de potenciais de ação das fibras estimuladas, a simulação do sinal de EMG, entre outras.

b) Akazawa e Kato

Akazawa e Kato (1990) propõem o estudo de um circuito medular baseado na interação entre motoneurônios e células de Renshaw e a ativação de fibras musculares. O circuito tem como entrada a atividade de um neurônio córtico-motor, que atua como via comum, de acordo com o princípio de *common drive* (DE LUCA; ERIM, 1994), em conjunto com 10 motoneurônios equivalentes, que representam a atividade da população total de motoneurônios. Os motoneurônios são do tipo *leaky-integrator* estendido, conforme a proposta de Segundo et al. (1968), e as células de Renshaw, por simplificação matemática, são representadas por um único elemento. Este modelo possui inúmeras limitações, mas serve como base para a proposição de modelos mais complexos.

c) Heckman e Binder

Heckman e Binder (1991; 1993a; 1993b) desenvolveram uma série de trabalhos visando, principalmente, simular a função de entrada-saída de núcleos motores e os efeitos de diferentes entradas sinápticas sobre uma rede neuronal. Com os resultados das simulações, demonstraram a existência de variados padrões de recrutamento de unidades motoras e distintos padrões de distribuição sináptica sobre os núcleos motores.

O modelo de Heckman e Binder é constituído de uma população de cem motoneurônios. As entradas do sistema são valores de corrente efetiva, que atuam como argumentos de equações, tendo como saída a frequência de disparo dos motoneurônios e o nível de força gerada pelas unidades motoras. Os motoneurônios são modelados pela frequência média de disparos em relação a um nível de corrente sináptica efetiva aplicada, não apresentando, dessa forma, potencial de membrana, disparos de potenciais de ação nem a geração de PIPS e PEPS.

Embora a arquitetura do modelo seja simples do ponto de vista estrutural, o escopo do trabalho é grande, tratando de importantes questões sobre a dinâmica motoneuronal.

d) Slot e Sinkjaer

Slot e Sinkjaer (1994) incluíram em seu modelo de rede neuronal um conjunto de motoneurônios alfa e a geração do eletromiograma de superfície do músculo

sóleo. Os motoneurônios foram modelados com quatro compartimentos e com condutâncias equacionadas pelo modelo Hodgkin-Huxley. Com o modelo proposto, foi possível efetuar experimentos simulados de reflexo H, restritos ao arco reflexo efetuado pelos aferentes Ia. Não foram incluídas características importantes relacionadas ao reflexo H, como a estimulação elétrica do nervo misto e a condução ortodrômica e antidrômica de potenciais de ação das fibras estimuladas.

e) Maltenfort, Heckman e Rymer

Maltenfort, Heckman e Rymer (1998) apresentaram um modelo com foco na comprovação de hipóteses sobre o papel da célula de Renshaw dentro de um núcleo motor. Este trabalho traz inovações sobre propostas anteriores, ao utilizar uma modificação do neurônio de MacGregor e Oliver (1973) para a modelagem dos motoneurônios e células de Renshaw, possibilitando a utilização de condutâncias sinápticas e correntes efetivas, o que torna as simulações mais realistas.

O modelo possui apenas duas classes de elementos, os motoneurônios e as células de Renshaw. Como entrada, aplicam-se níveis pré-estabelecidos de corrente efetiva aos motoneurônios, conforme o tipo a que pertençam, e um nível de ruído de fundo. O núcleo neuronal está orientado no eixo rostro-caudal e é composto por uma matriz de 64 x 4 motoneurônios em paralelo a uma coluna de 64 células de Renshaw, que atuam sobre motoneurônios de sua vizinhança.

A análise de resultados sugere que o papel principal das células de Renshaw é a desconexão dos trens de potenciais de ação dos motoneurônios submetidos a entradas comuns. A inibição recorrente atuaria como um mecanismo de *feedback* negativo, desconexando motoneurônios ligados por entradas comuns. Uma consequência desse efeito é a supressão da atividade espectral que surgiria pelos picos de sincronismo entre os diversos motoneurônios, sem, no entanto, afetar o ganho do conjunto de motoneurônios.

f) Nussbaumer, Ruegg, Studer e Gabriel

Nussbaumer et al. (2002) apresentaram uma comparação entre vários modelos de núcleos motores. O quadro comparativo apresentado pelos autores os apoiou na decisão de criar um modelo simplificado de motoneurônio, com apenas um compartimento e condutâncias iônicas e sinápticas dependentes do tempo e do potencial de membrana. O modelo de motoneurônio e de conexão sináptica

mostraram-se adequados ao estudo de dinâmicas sinápticas entre as fibras Ia e motoneurônios, ruído sináptico de fundo, padrões de recrutamento de unidades motoras, entre outras características. O modelo foi desenvolvido visando futuras expansões, na mesma filosofia que embasa o trabalho de doutorado aqui descrito.

g) Ivashko, Prilutsky, Markin, Chapin e Rybak

Ivashko et al. (2003) apresentaram um modelo bastante abrangente dos circuitos de controle das patas traseiras do gato para estudo da locomoção, embora os detalhes matemáticos do modelo tenham sido omitidos no artigo. Este trabalho incluiu dois geradores centrais de padrão integrados a reflexos espinhais. Os neurônios do sistema foram modelados no estilo Hodgkin-Huxley, porém, em vez de utilizar o número real de motoneurônios e interneurônios, apenas um elemento foi utilizado para cada classe de neurônio dos subcircuitos; este elemento único atuaria como um representante de uma população. O sistema neuromuscular contém as duas patas traseiras com três junções, além da junção com o tronco do animal.

h) Uchiyama, Johansson e Windhorst

Uchiyama, Johansson e Windhorst (2003a; 2003b; 2007) desenvolveram um modelo de um conjunto de motoneurônios e células de Renshaw, visando estudar a função da inibição recorrente. Justificam esta escolha citando o fato que a inibição recorrente é um dos tipos mais fundamentais de circuito presente no sistema nervoso dos mamíferos, mas ainda pouco compreendido em suas peculiaridades. Windhorst, co-autor destes trabalhos, é um grande especialista sobre células de Renshaw. O modelo desenvolvido foi utilizado para investigar o papel da inibição recorrente no controle e estabilidade da força muscular, sob condições normais e alteradas e que ocorrem durante fadiga ou dor.

Os autores utilizaram modelos simplificados de motoneurônios e células de Renshaw, visando à otimização do tempo de simulação. O primeiro artigo deste trabalho faz a descrição dos modelos e mostra uma bateria de testes para validações dos modelos de motoneurônios e células de Renshaw. No segundo artigo, os autores avaliam propriedades da rede de motoneurônios, como as relações entrada-saída estáticas e dinâmicas. No terceiro artigo, os autores exploraram o efeito da inibição recorrente sobre a sincronização de curto prazo dos motoneurônios. São descritas simulações executadas com variantes das condições

normais de operação do sistema e discutida a influência da inibição recorrente face aos cenários simulados.

i) Lan, Sun e Yang

Lan, Sun e Yang (2005) não apresentaram uma modelagem completa para os motoneurônios e interneurônios propostos, retratando esses elementos como blocos funcionais com equações referentes às relações de entrada e saída, ao estilo “caixa-preta”. Ao aplicar um conjunto de entradas, o sistema retorna como saída taxas de disparos de potenciais de ação. Os autores reduziram o número real de neurônios para bloco de neurônios equivalentes, o que pode implicar em perda de definição nos resultados obtidos. Apesar das simplificações, este trabalho traz importantes contribuições sobre as dinâmicas envolvidas com o controle de uma articulação sujeita a cargas externas.

j) Cisi e Kohn

Cisi (2002) e Cisi e Kohn (2004) desenvolveram um simulador de rede neuronal do núcleo motor do músculo gastrocnêmio medial do gato. Este simulador situa-se na segunda classe de simuladores descritos, modelando potenciais pós-sinápticos, a geração de potenciais de ação, a geração da força muscular resultante e a presença de um número real de motoneurônios em rede. O simulador foi desenvolvido como um aplicativo *desktop*, ou seja, um software a ser instalado no computador do usuário. As inovações trazidas por este trabalho serviram de subsídio para o novo sistema de simulação, descrito nesta tese.

1.3.5 Reflexo H

A técnica mais importante empregada no estudo do controle motor em humanos é aquela associada à obtenção do reflexo de Hoffmann (reflexo H), utilizada para se inferir o grau de excitabilidade dos motoneurônios e aferências Ia, a velocidade de condução das fibras aferentes e eferentes, além de outros aspectos do funcionamento dos circuitos medulares, como a inibição recorrente (KATZ; PIERROT-DESEILLIGNY, 1998), a inibição recíproca (CRONE; NIELSEN, 1994) e a

inibição pré-sináptica (NIELSEN; PETERSEN; CRONE, 1995). A principal vantagem do reflexo H é que ele representa uma medida não-invasiva, podendo ser aplicada em seres humanos com segurança. Uma revisão minuciosa sobre o reflexo H pode ser encontrada em Misiaszek (2003), em Pierrot-Deseilligny e Mazevet (2000) e também em Pierrot-Deseilligny e Burke (2005), que fazem uma revisão desta e de outras técnicas utilizadas para o estudo da neurofisiologia humana.

O reflexo H é um homólogo do reflexo de estiramento, conforme demonstrado por Paul Hoffmann, em 1918. Ele é obtido quando se estimula um nervo com intensidade baixa, para ativar de preferência os axônios aferentes de maior diâmetro (ver Figura 1). Dentre estes, os de classe Ia, associados aos fusos neuromusculares, fazem sinapses excitatórias sobre os motoneurônios do músculo de origem. Com isto, disparos de potenciais de ação gerados pelos motoneurônios em função da ação reflexa irão gerar potenciais de ação nas respectivas fibras musculares, que podem ser captados por eletrodos de superfície, como sinal eletromiográfico.

Figura 1: Estimulação de nervo misto, no experimento de reflexo H. Sinapses indicadas com um triângulo preenchido indicam sinapses de efeito excitatório (modificado de Molavi (1997)).

Um nervo geralmente utilizado em experimentos de reflexo H é o nervo tibial, na região da fossa poplíteia, graças ao fácil acesso e à seletividade de estimulação das vias aferentes (SCHIEPPATI, 1987) (ver Figura 2).

Figura 2: Nervo tibial e músculos sóleo e gastrocnêmio medial e lateral (modificado de NETTER (1995)).

Cada motoneurônio recebe um influxo de potenciais pós-sinápticos de várias origens e cujo resultante determinará como será o seu padrão de disparos. Em particular, a ação de interneurônios inibitórios Ia (InIa), que forma o elo de inibição recíproca entre músculos antagonistas, por exemplo, sóleo e tibial anterior, é de fundamental importância em controle motor, pois provê uma “computação” neuronal apropriada na medula, quando ocorre um comando descendente que visa ativar um dado músculo e inativar o seu antagonista (ROTHWELL, 1994).

A Figura 3 mostra o laço reflexo e o elo de inibição recíproca realizada por interneurônios inibitórios Ia. A aplicação de um estímulo condicionante em nervo do músculo antagonista, previamente ao estímulo teste no nervo do músculo agonista, fará com que a amplitude do reflexo H, captada no músculo agonista, seja reduzida em relação à situação controle (sem estímulo condicionante).

Figura 3: Laço reflexo associado a músculos antagonistas (modificado de SQUIRE et al. (2003)).

Quando axônios motores são disparados diretamente pela estimulação do nervo, os potenciais de ação propagando ortodromicamente geram um potencial muscular composto, que é conhecido como “onda M”. Os correspondentes potenciais de ação propagados antidromicamente atingem o corpo celular, colidindo com os potenciais de ação propagados pela via reflexa, aniquilando-os.

Em um experimento de reflexo H, além de motoneurônios e aferências Ia, as aferências Ib e as células de Renshaw também possuem um papel importante para determinar a amplitude das ondas H e M (HILGEVOORD et al., 1995; PIERROT-DESEILLIGNY; BURKE, 2005). Caso pulsos de estimulação sejam aplicados em intervalos muito próximos, a hiperpolarização da membrana dos MNs, associada ao fenômeno da AHP, também influencia a amplitude do reflexo H resultante, assim como a depressão sináptica das aferências Ia sobre os MNs.

Para a análise de resultados de um experimento de reflexo H, a captação do sinal de EMG tem uma importância fundamental. Fuglevand, Winter e Patla (1993), Lo Conte, Merletti e Sandri (1994) e Zhou e Rymer (2004a) descreveram processos de modelagem do sinal de EMG de superfície, a partir de dados experimentais. Esses autores propuseram a utilização de equações exponenciais que descrevem formas de onda conhecidas para o potencial de ação de unidade motora, ou “*motor-unit action potential*” (MUAP), em inglês. Em geral, foram sugeridas funções de Hermite-Rodriguez, de primeira e de segunda ordem, para descrever o formato de um MUAP captado por eletrodos de superfície.

1.3.6 Circuitos neuronais da medula espinhal

Para uma melhor compreensão dos circuitos neuronais da medula espinhal, são apresentados nas Tabelas 1 e 2 os principais neurônios e sinapses relacionados ao controle motor retratados no livro “*The Circuitry of the Human Spinal Cord*”, de Pierrot-Deseilligny e Burke (2005).

Neurônios de circuitos medulares		
Elemento	Tipo	Função principal
Tratos descendentes	Córtico-espinhal Rubro-espinhal Vestíbulo-espinhal	Informações provenientes do encéfalo. Controle voluntário e involuntário do movimento.
Motoneurônio	MN α	Integração sináptica para ativação de fibras musculares contráteis.
Motoneurônio	MN γ	Ajuste de sensibilidade de fibras musculares intrafusais.
Fibra sensorial	Ia	Informações sobre as componentes estáticas e dinâmicas do estiramento muscular e sobre vibrações de alta frequência.
Fibra sensorial	Ib	Informações sobre o grau de contração muscular.
Fibra sensorial	II	Informações sobre a dinâmica do estiramento. Excitação em flexores e inibição em extensores.
Fibra sensorial	Cutânea	Modulação do controle motor, principalmente durante movimentos estereotipados.
Interneurônio	CR	Inibição recorrente sobre conjuntos de MNs.
Interneurônio	InIa	Inibição recíproca entre conjuntos de MNs de músculos antagonistas.
Interneurônio	InIb	Inibição monossináptica e excitação oligossináptica sobre conjuntos de MNs.
Interneurônio	PN	Participa do circuito de excitação / inibição em músculos antagonistas.
Interneurônio	PAD	Inibição pré-sináptica sobre os terminais Ia, Ib e II.

Tabela 1: Elementos neuronais presentes em circuitos motores da medula espinhal (baseado em Pierrot-Deseilligny e Burke (2005)).

Sinapses medulares		
Origem da sinapse	Tipo	Neurônio alvo
Tratos descendentes	excitatória	MN α , MN γ , CR, InIa, InIb, PN, PAD
MN alfa	excitatória	CR
CR	inibitória	MN α , MN γ , CR, InIa
Ia	excitatória	MN α , InIa, InIb, PAD, PN
Ib	excitatória	InIb, PAD, PN
II	excitatória	MN α , MN γ , PN, InIb, PAD
Cutânea	excitatória	InIb, PN
InIa	inibitória	MN α , InIa
InIb	inibitória	MN α , MN γ , InIb
PN	excitatória	MN α , MN γ , CR
PN	inibitória	MN α , CR
PAD	excitatória	PAD
PAD	inibitória	Ia, Ib, II, PAD

Tabela 2: Conexões sinápticas em circuitos motores da medula espinhal (baseado em Pierrot-Deseilligny e Burke (2005)).

2. PROJETO E DESENVOLVIMENTO DO SOFTWARE

Nas seções seguintes, são descritas as etapas utilizadas no desenvolvimento do sistema de simulação de circuitos neuronais da medula espinhal, no tocante à engenharia de software. A modelagem neuronal, bem como a realização de testes e validações, fundamental para o desenvolvimento do simulador, estão descritas no Capítulo 3.

2.1 Levantamento de requisitos

A primeira etapa para o desenvolvimento de um sistema de software é o levantamento dos requisitos funcionais e não-funcionais. Os requisitos funcionais referem-se às funcionalidades que o sistema deve oferecer ao usuário e os requisitos não-funcionais referem-se às características agregadas, não diretamente relacionadas à utilização do sistema. Para o projeto deste sistema, os principais requisitos funcionais levantados foram os seguintes: flexibilidade para simular neurônios e circuitos neuronais, facilidade de utilização por um público amplo e diversificado e possibilidade de armazenamento de configurações e resultados para uso futuro. Os requisitos não-funcionais relacionados foram: oferecer modularidade prevendo expansões do sistema, apresentar um bom desempenho computacional e facilidade de manutenção do software. Em vista das características desejadas, optou-se por um projeto de software orientado a objetos, com arquitetura baseada em web (*web-based*).

A descrição a seguir, trata sobre os requisitos de sistema levantados no início do projeto:

O sistema deverá ser hospedado em um servidor com alto poder de processamento, pois é prevista a execução de simulações concorrentes, acionadas por usuários distintos, utilizando navegadores web. Não haverá a necessidade de se escrever rotinas de simulação ou executar procedimentos de instalação. A interface de acesso deverá ser amigável, seguindo padrões de projeto de software para web.

O nível de abstração utilizado deve ser suficiente para se obter resultados compatíveis com os encontrados em experimentos reais. Como principais características, o sistema deve simular a geração realista de potenciais de ação, a inibição recorrente de motoneurônios, a inibição recíproca entre núcleos neuronais antagonistas, a estimulação elétrica de nervos evocando ondas M e reflexos H, a geração de força e a geração do sinal de EMG.

2.2 Arquitetura proposta

Simuladores de neurônios e de redes neuronais de uso geral, como o NEURON (CARNEVALE; HINES, 2006) e o GENESIS (BOWER; BEEMAN; HUCKA, 2003), são utilizados por vários grupos de pesquisa em neurofisiologia, sendo recomendados para o estudo de grandes redes neuronais, como é o caso deste projeto. Embora a aplicabilidade desses simuladores seja grande, nem sempre o público-alvo possui facilidade para realizar os procedimentos de instalação, criação de *scripts* de simulação e utilização das demais funcionalidades oferecidas. Um sistema com uma interface amigável, que internamente utilizaria as rotinas disponibilizadas por estes simuladores, poderia ser uma alternativa. Entretanto, essa abordagem poderia apresentar um grau de dificuldade tão grande quanto desenvolver um novo simulador, de acordo com os requisitos deste projeto. Funcionalidades não disponíveis nos simuladores citados, como o ambiente de simulação via Internet, a geração de força e a geração de EMG, motivaram a opção por desenvolver um simulador próprio.

A arquitetura de software proposta para este trabalho, na terminologia específica, aderiu ao padrão de projetos Model-View-Control (MVC), que divide a responsabilidade do software em camadas de responsabilidades comuns. Na camada de visão, responsável pela interface com o usuário, foi utilizado Java Server Pages (JSP), páginas HTML e JavaScript para exibição de dados. A camada de controle, na qual reside a lógica de negócios, utilizou o framework Struts, por intermédio da classe *ActionServlet*, que controla as requisições que chegam ao servidor. Já na camada de modelo, responsável pela persistência de dados, foi

utilizada a biblioteca JDBC, para armazenar informações do usuário e demais configurações no banco de dados.

A Figura 4 ilustra uma visão da arquitetura de software proposta e a Figura 5 mostra um quadro típico de utilização do sistema.

Figura 4: Arquitetura de software do sistema de simulação.

O usuário se conecta ao servidor pela Internet, configura os parâmetros desejados e dispara uma simulação em sua área de trabalho. O acompanhamento da simulação e a visualização dos resultados são mostrados no navegador web.

Figura 5: Quadro típico de utilização do sistema.

O sistema de simulação é composto por três módulos principais: *i)* configuração de parâmetros, *ii)* simulação e *iii)* análise de resultados, conforme detalhado a seguir:

2.2.1 Módulo de configuração

Neste módulo, o usuário pode estabelecer valores para os seguintes parâmetros:

- Número de motoneurônios, interneurônios, aferências sensoriais e fibras dos tratos descendentes que farão parte de uma simulação;
- Capacitância específica da membrana, resistividade do citoplasma, resistência específica, diâmetro e comprimento dos compartimentos de motoneurônios e interneurônios, valores de pico e constantes de tempo de condutâncias voltagem-dependentes;
- Velocidade de condução e limiar de disparo dos axônios motores e sensoriais;
- Condutâncias sinápticas entre os elementos neuronais simulados;
- Distribuição do intervalo entre potenciais de ação dos tratos neuronais descendentes e do ruído sináptico;
- Características elétricas e mecânicas das fibras musculares;
- Estímulos elétricos aplicados sobre nervos ou corrente injetada nos compartimentos dos neurônios simulados.

Como exemplo, a Figura 6 mostra uma das telas de configuração de parâmetros, que é a tela de aplicação de estímulos elétricos.

Electrical stimulation

Configuration

Neural pools
Synaptic drive
Electrical stimulation
Synapses
Motoneurons
Interneurons
Sensory fibers
Motor-units
V-d conductances
Miscellaneous

Results
Graphics
Files
Summary
Bibliography
About

Nerve electrical stimulation

Nerve	start[ms]	stop[ms]	peak[mA]	freq[Hz]	distance to spinal entry [m]	distance to end plate [m]
☒ PTN	0.0	50.0	15.0	0.0	0.6	0.2
☐ OPN	0.0	0.0	0.0	0.0	0.66	0.14

Injected current

Pool: Solous

Neuron	compartment	amp [nA]	modulation
☐ S	soma	0.0	none
☐ FR	soma	0.0	none
☐ FF	soma	0.0	none

apply

Figura 6: Painel de configuração de estímulos elétricos aplicados aos circuitos neuronais.

Conforme mostra a Figura 6, os textos utilizados no sistema de simulação estão em inglês, para permitir a divulgação a um público internacional. Uma interface em português também poderá ser oferecida, após algumas adaptações do software.

2.2.2 Módulo de simulação

O módulo de execução de simulações, que é o módulo principal do sistema, é composto de um laço iterativo, que atualiza o *status* de todos os neurônios simulados, a cada passo de iteração. O sistema resolve as equações dos modelos dos neurônios, que disparam potenciais de ação quando o potencial de membrana supera o limiar de disparo, para os motoneurônios e interneurônios simulados. Os potenciais de ação são propagados para todos os neurônios com os quais façam sinapses.

Os motoneurônios, interneurônios e aferências sensoriais são agrupados em núcleos motores cuja tarefa é o controle de um músculo específico. O usuário pode

escolher qual ou quais núcleos motores deseja incluir em uma simulação.

Os circuitos a serem simulados são formados pela interconexão de neurônios de um ou mais núcleos motores, que podem estar sujeitos à ação de vias descendentes e à estimulação elétrica. Os neurônios constituintes e a definição de sinapses entre eles são armazenados em banco de dados e carregados em memória quando o sistema é iniciado. Para a inclusão de outros núcleos neuronais ou o acréscimo de novos tipos de neurônios aos núcleos existentes, devem ser inseridas no banco de dados as configurações relativas a esses elementos.

Uma descrição sumária da dinâmica dos circuitos neuronais é a seguinte: vias aferentes projetam-se sobre um núcleo motor, composto de motoneurônios e interneurônios, gerando potenciais pós-sinápticos a cada potencial de ação pré-sináptico disparado. Caso o potencial de membrana de um motoneurônio ou interneurônio exceda um valor limite, esse neurônio dispara um potencial de ação que se propaga para as células às quais se projeta. Os potenciais de ação dos motoneurônios acionam as fibras musculares associadas, que geram uma contração muscular fásica, ou *twitch*, que somada aos *twitches* de outras fibras formam a força muscular resultante. Assim, a ação das vias aferentes sobre o núcleo motor gerará força muscular com um complexo nível de controle exercido pelos circuitos medulares.

Exemplo de simulação

Um exemplo de simulação refere-se ao controle conjunto dos músculos responsáveis pela flexão e extensão do tornozelo, a saber: gastrocnêmio medial (GM), gastrocnêmio lateral (GL), sóleo (SOL) e tibial anterior (TA). A próxima figura apresenta uma visão desse cenário, mostrando os núcleos motores modelados (Figura 7 - acima), com destaque para dois núcleos da medula espinhal associados a músculos antagonistas, o sóleo e o tibial anterior (Figura 7 - abaixo).

Os potenciais de ação dos neurônios simulados são repassados para os neurônios com os quais fazem sinapses, estejam eles no próprio núcleo motor ou em outro núcleo. Isso exige a computação concomitante do potencial de membrana e demais sinais elétricos de todos os neurônios que participam de uma simulação.

Figura 7: Acima: Representação dos núcleos motores associados aos músculos TA, GL, SOL e GM. Abaixo: detalhes dos núcleos motores associados aos músculos SOL e TA.

A Figura 8 ilustra a estrutura interna de um núcleo neuronal do simulador, mostrando motoneurônios, interneurônios, vias aferentes e fibras musculares.

Figura 8: Estrutura interna de um núcleo neuronal.

Integração numérica

As equações diferenciais utilizadas na modelagem são resolvidas com o algoritmo de integração numérica Runge–Kutta de quarta ordem, que é um algoritmo que apresenta resultados acurados (HUMES et al., 1984).

Sendo h o passo da simulação, o erro em cada iteração é da ordem de h^5 , enquanto o erro acumulado é da ordem de h^4 . Por envolver latências e constantes de tempo da ordem de milissegundos, escolheu-se o passo da simulação em 0,05 ms.

Visando otimizar o tempo de simulação do sistema, o algoritmo Runge–Kutta foi modificado para que o cálculo dos valores de condutâncias (mostrado no Capítulo 3) realizado para a segunda e para quarta derivadas (variáveis k_2 e k_4) fosse reutilizado na resolução da terceira e primeira derivadas (variáveis k_3 e k_1), respectivamente. Com essa medida, a resolução do algoritmo tornou-se aproximadamente 50% mais rápida.

2.2.3 Módulo de análise de resultados

A análise e visualização de resultados das simulações constituem uma funcionalidade fundamental deste trabalho. Em alguns casos, a simples visualização de gráficos fornece uma informação importante, como o gráfico do potencial de membrana dos neurônios, da força muscular gerada ou do sinal de EMG. Outros estudos, porém, requerem a utilização de ferramentas computacionais para uma análise mais apurada, o que pode ser feito exportando os resultados obtidos em formato textual. As principais ferramentas de análise de resultados presentes no sistema de simulação são as seguintes:

- Sumário de uma simulação, com informações detalhadas sobre os disparos dos motoneurônios e interneurônios, além de outras informações pertinentes;
- Visualização do potencial de membrana e da variação temporal de condutâncias dos motoneurônios e interneurônios;
- Visualização do sinal de EMG de superfície com ou sem a aplicação de filtragem, ruído e atenuação;
- Visualização da força gerada por cada unidade motora e pelo músculo como um todo;
- Visualização conjunta de força, EMG e instantes de ocorrência de potenciais de ação;
- Ferramenta de exportação de resultados de uma simulação.

2.3 Implementação

O trabalho anterior realizado no LEB-EPUSP sobre modelagem e simulação de redes neurais (CISI, 2002) resultou no desenvolvimento de uma aplicação *desktop* para Windows, implementada em linguagem C++. A concepção de simulador agora adotada utiliza a linguagem Java para fazer uso da facilidade que esta linguagem oferece para o desenvolvimento de aplicativos para a Internet.

No passado, a computação científica estava restrita ao uso de linguagens de programação como a linguagem C, que permite obter um desempenho computacional próximo ao proporcionado pela linguagem de máquina. A linguagem Java, que foi especialmente projetada para a programação orientada a objetos, e apropriada para a programação para a web, tem provado sua aplicabilidade para a computação de alto desempenho, desde que grandes empresas como a Sun Microsystems e a IBM desenvolveram máquinas virtuais Java de alto desempenho computacional. Atualmente, programas escritos em Java podem competir com outros escritos em C/C++ e, se em alguns casos apresentem um desempenho inferior, oferecem enorme vantagem na portabilidade entre sistemas operacionais, ampla gama de bibliotecas *open-source* disponíveis, e arquitetura apropriada para a construção de softwares complexos, como o ambiente de simulação de redes neurais aqui proposto.

Com o objetivo de reduzir os custos do projeto, foram utilizados softwares livres na implementação e na implantação do sistema em um servidor de aplicações. Deste modo, o *container web* utilizado é o Apache Tomcat (<http://tomcat.apache.org>) e o gerenciador de banco de dados é o HSQLDB (<http://hsqldb.org>). Fazem parte do sistema bibliotecas de uso livre, como o *framework web* Struts (<http://struts.apache.org>) e a biblioteca gráfica JFreeChart (<http://jfree.org>). O software foi desenvolvido com o IDE Eclipse (<http://eclipse.org>).

3. MODELAGEM NEURONAL

As seções seguintes descrevem a modelagem neuronal empregada no desenvolvimento deste trabalho, além de apresentar os dados experimentais utilizados para a parametrização e validação dos modelos.

3.1 Composição dos circuitos neuronais

O sistema de simulação aqui proposto tem como meta principal o estudo de circuitos neuronais da medula espinhal associados à flexão e extensão do tornozelo. Entretanto, estendendo o processo de parametrização e validação, podem ser realizadas simulações de outras redes neuronais. A modelagem dos circuitos neuronais representados no simulador utilizou dinâmicas e parâmetros observados em humanos e em gatos. Os dados da fisiologia do gato foram utilizados quando não havia dados disponíveis de seres humanos, não obstante as devidas adaptações.

Um dos aspectos em que há diferenças consideráveis e conhecidas, entre gatos e humanos, é o número de motoneurônios e aferências Ia e Ib. Para efeito de comparação, a Tabela 3 apresenta o número de neurônios presentes nos núcleos neuronais estudados com valores para gatos, e a Tabela 4 apresenta valores para seres humanos.

A Tabela 5 apresenta os números pré-estabelecidos de motoneurônios e aferências sensoriais adotados no sistema de simulação, considerando simulações da fisiologia humana. O usuário pode alterar esses números, caso queira efetuar algum estudo específico. Esses dados foram baseados nas informações mostradas na Tabela 4.

Fisiologia do gato				
	Sóleo (SOL)	Gastrocnêmio Medial (GM)	Gastrocnêmio Lateral (GL)	Tibial Anterior (TA)
Aferências Ia	54 (a)	70 (a)	35 (c)	178 (a)
Aferências Ib	27 (a)	35 (a)	---	89 (a)
MNs alfa	140 (b)	270 (b)	260 (d)	168 (a)
MNs S	100 % (b)	25,2 % (b)	18 % (e)	11 % (f)
MNs FR	0 % (b)	23,0 % (b)	16 % (e)	50 % (f)
MNs FF	0 % (b)	51,8 % (b)	66 % (e)	39 % (f)

Tabela 3: Número médio de aferências Ia e Ib e motoneurônios no gato.

Fisiologia do ser humano				
	Sóleo (SOL)	Gastrocnêmio Medial (GM)	Gastrocnêmio Lateral (GL)	Tibial Anterior (TA)
Aferências Ia	408 (j)	80 (h)	76 (h)	290 (d) 284 (h)
MNs alfa	957 ± 254 (l)	579 (i)	---	372 (d) 445 (i)
Fibra tipo I	88 % (g)	51 % (g)	47 % (g)	73 % (g)
Fibra tipo II	12 % (g)	49 % (g)	53 % (g)	27 % (g)

Tabela 4: Número médio de aferências Ia, motoneurônios e fibras musculares em humanos.

Referências para as Tabelas 3 e 4:

- (a) (BOYD; DAVEY, 1966; 1968) apud (CLAMANN, 2006)
- (b) (BURKE, 1981)
- (c) (CHIN; COPE; PANG, 1962) apud (NELSON; MENDELL, 1978; BANKS, 2006)
- (d) (COOPER, 1966) apud (BANKS, 2006)
- (e) (ARIANO; ARMSTRONG; EDGERTON, 1973)
- (f) (DUM; KENNEDY, 1980)
- (g) (JOHNSON et al., 1973)
- (h) (BUCHTHAL; SCHMALBRUCH, 1980)
- (i) (FEINSTEIN et al., 1955)
- (j) (BANKS, 2006)
- (l) (MCCOMAS, 1991)

Foi adotado um mapeamento entre as porcentagens dos tipos de fibras musculares e o número de motoneurônios alfa, dividindo-se ao meio a porcentagem das fibras II para se obter a quantidade de motoneurônios FR e FF. Não foram encontrados dados relativos ao número de aferências Ib em humanos. Para gatos, o número de fibras Ia é aproximadamente o dobro do número de fibras Ib (BOYD; DAVEY, 1966; 1968) apud (CLAMANN, 2006), proporção adotada para a simulação da fisiologia humana.

	Núcleos extensores			Núcleo flexor
	Sóleo (SOL)	Gastrocnêmio Medial (GM)	Gastrocnêmio Lateral (GL)	Tibial Anterior (TA)
Motoneurônios				
S	800	250	200	250
FR	50	125	100	50
FF	50	125	100	50
Aferências				
Ia	400	80	76	280
Ib	200	40	38	140

Tabela 5: Número de motoneurônios e aferências sensoriais utilizados no simulador.

O número de interneurônios presentes nos circuitos modelados está baseado em dados experimentais (JANKOWSKA, 1992; CARR et al., 1998), com algumas adaptações necessárias para melhorar o desempenho das simulações.

Carr et al. (1998) publicaram medidas sobre o número de células de Renshaw nas porções ventrais da medula espinhal de gatos e ratos, apontando uma média de 1 CR por 10 μ m de extensão da medula. Os núcleos motores associados à extensão do tornozelo foram dispostos em uma coluna neuronal de 18 mm de comprimento (ver adiante), o que implica em uma coluna neuronal com 1800 CRs, ao utilizar a densidade de CRs apontada por Carr et al. (1998). Entretanto, o tempo de simulação com essa quantidade de CRs torna-se muito longo, conforme discutido na seção 3.7.5, e, por esse motivo, o número de CRs foi reduzido para um valor menor,

adotando a densidade de 1 CR por 20 μ m de extensão da medula. Foi possível manter o mesmo nível de inibição sobre os motoneurônios, por meio da compensação da condutância sináptica de forma proporcional à redução efetuada no número de CRs. Com o mesmo raciocínio, o núcleo motor TA, modelado com 7 mm de extensão, está associado a 350 CRs.

Jankowska (1992) indica haver, em média, 70 interneurônios InIa inibindo cada motoneurônio do gato, e cada interneurônio projetando-se a 20% dos MNs dos núcleos motores alvo. Para atender a esses dados, o simulador utiliza, por padrão, 350 interneurônios InIa, cada um conectando-se a 20% dos MNs dos núcleos extensores (SOL-GM-GL). O mesmo ocorre com as conexões entre os interneurônios InIa e os MNs do núcleo flexor (TA). Números idênticos foram utilizados para os interneurônios InIb, por falta de dados específicos, e por haver semelhança nos PIPS gerados pelos interneurônios InIa e pelos interneurônios InIb (JANKOWSKA, 1992).

A Tabela 6 mostra as quantidades de interneurônios adotadas como padrão pelo simulador, em associação aos núcleos motores extensores (SOL, GL, GM) ou flexor (TA).

Interneurônio	Núcleo motor associado	
	Núcleos extensores	Núcleo flexor
CR	900	350
InIa	350	350
InIb	350	350

Tabela 6: Números de interneurônios utilizados no simulador.

3.1.1 Posicionamento de motoneurônios e interneurônios

Os motoneurônios e interneurônios dos circuitos modelados foram dispostos em um eixo na porção ventral da medula espinhal, com orientação rostro-caudal, mimetizando o real posicionamento desses neurônios em colunas neuronais da medula espinhal.

Burke et al. (1977) afirmam que o núcleo neuronal associado ao músculo GM do gato se estende por uma coluna da medula espinhal de cerca de 6 a 7 mm de comprimento. Como o núcleo GM do gato tem até 300 MNs (BURKE, 1981), há por volta de 40 a 50 MNs por milímetro de coluna, no eixo rostro-caudal. Adotando uma densidade de 50 MNs por milímetro, e com o número de MNs adotado para cada núcleo motor (Tabela 5), obtém-se uma aproximação de qual deve ser o tamanho dos núcleos SOL, GM, GL e TA no ser humano, ou seja, 18,0 mm, 10,0 mm, 8,0 mm e 7,0 mm, respectivamente.

Scott e Mendell (1976) afirmam que o conjunto de MNs SOL está virtualmente sobreposto ao conjunto de MNs GM; além disso, afirmam que o conjunto de MNs GL está situado em uma região mais rostral que o conjunto de MNs GM, com certa sobreposição. O núcleo TA, por ser antagonista dos outros núcleos simulados, deve ter seus MNs posicionados em uma região separada da região em que se encontram as células dos núcleos extensores.

Kernell (1986) e Burke et al. (1977) mostram, que no núcleo neuronal de controle do músculo gastrocnêmio medial do gato, motoneurônios FF estão dispostos preferencialmente em posições mais rostrais, motoneurônios S têm maior probabilidade de estar em posições caudais, e motoneurônios FR situam-se em posições mais centrais. Porém, como citam os autores, a correlação posicional é fraca.

Baseando-se nos trabalhos experimentais citados, os núcleos motores SOL, GM e GL foram posicionados em uma região comum e o núcleo motor TA, por ser antagonista, foi posicionado em uma região separada. Adotou-se a seguinte convenção: o núcleo motor SOL está sobreposto aos núcleos GL e GM, que estão posicionados adjacentes, ao longo do eixo longitudinal; assim, o conjunto SOL-GL-GM foi modelado com 18,0 mm de extensão, conforme mostra a Figura 9. O núcleo TA, que está isolado, foi modelado com 7,0 mm de extensão.

Figura 9: Representação espacial dos núcleos motores simulados.

Os MNs do núcleo SOL foram dispostos de uma posição caudal para uma posição rostral, ordenados de forma crescente em relação ao seu tamanho (iniciando-se com MNs S, seguidos por MNs FR e depois por MNs FF), com espaçamento uniforme entre eles. O ordenamento dos MNs dos demais núcleos motores também se baseia no tamanho dos MNs.

Os MNs do núcleo GM foram dispostos a partir do mesmo ponto inicial do eixo que contém os MNs do núcleo SOL, estendendo-se ao longo de 10,0 mm. Os MNs do núcleo GL foram posicionados numa região rostral ao núcleo GM, estendendo-se até o final do núcleo SOL, ou seja, seus neurônios foram posicionados a partir da posição 10,0 mm até a posição 18,0 mm, também com espaçamento uniforme entre seus MNs, intercalando-os com os MNs do núcleo SOL. O núcleo motor TA foi posicionado em uma região isolada, para não haver sobreposição com MNs antagonistas, e se estende por 7,0 mm.

Os INs associados aos núcleos SOL-GM-GL e TA foram dispostos intercalados aos respectivos MNs, nas regiões referentes ao posicionamento desses MNs, com espaçamento uniforme entre CRs, interneurônios InIa e interneurônios InIb.

O posicionamento dos motoneurônios e interneurônios é particularmente importante para definir o perfil da inibição recorrente das células de Renshaw sobre os motoneurônios, conforme descrito nas seções 3.7.4, 3.7.5 e 3.7.6.

3.2 Modelagem de motoneurônios

O modelo de motoneurônio utilizado neste trabalho tem complexidade intermediária entre os modelos divulgados na literatura, sendo propício para simulação de redes com milhares de motoneurônios e centenas de milhares de sinapses. O grande volume de processamento obriga a utilização de um modelo otimizado, visando manter um tempo de simulação aceitável. Entretanto, o modelo adotado deve retratar características importantes de motoneurônios reais, como a integração de potenciais pós-sinápticos, a curva de frequência de disparo *versus* estímulo aplicado e curvas de recrutamento de motoneurônios por estímulos externos.

Neste trabalho, o modelo adotado para os motoneurônios é composto por dois compartimentos, que representam a árvore dendrítica e o corpo celular, e por uma estrutura computacional para representar o axônio.

O compartimento relativo à árvore dendrítica possui condutâncias relativas às sinapses que incidem nesse compartimento e uma condutância de fuga. O corpo celular, ou soma, possui dinâmica *integrate-and-fire*, contendo condutâncias de canais de sódio e de potássio, responsáveis pela dinâmica do potencial de ação, uma condutância de fuga e condutâncias sinápticas, relativas às sinapses incidindo no soma. Uma condutância de acoplamento, que modela a condutividade do citoplasma no sentido longitudinal, une o compartimento dendrítico e o soma. A modelagem desses compartimentos está baseada nos trabalhos de Fleshman, Segev e Burke (1988) e Rall et al. (1992). A estrutura relativa ao axônio tem uma modelagem mais simples, conforme descrito adiante.

A Figura 10 apresenta um diagrama esquemático do modelo de motoneurônio e do posicionamento do eletrodo de estimulação, posicionado sobre a pele, a uma distância h do axônio.

Figura 10: Diagrama do modelo de motoneurônio e do eletrodo de estimulação.

A Figura 11 apresenta o circuito elétrico equivalente do modelo de motoneurônio, acrescido de uma fonte de corrente injetada, I_{inj} , e de uma fonte de estimulação elétrica externa, I_{ext} . Essas duas fontes de estimulação são utilizadas de acordo com o tipo de estudo que se queira realizar.

Para simplificar o desenho do circuito elétrico equivalente, não estão mostradas as condutâncias sinápticas incidindo sobre o soma. Conforme explicado adiante, as conexões sinápticas podem ocorrer sobre os dois compartimentos modelados.

Figura 11: Circuito elétrico equivalente do modelo de motoneurônio.

Obs.:

- g_{Kf}, g_{Ks}, g_{Na} : condutâncias voltagem-dependentes; g_{ld} e g_{Is} : condutâncias de fuga; $g_{sin_1}, \dots, g_{sin_n}$: condutâncias sinápticas; g_c : condutância de acoplamento; $E_K, E_{Na}, E_I, E_{sin_1}, \dots, E_{sin_n}$: fontes de tensão associadas às condutâncias; C_d e C_s : capacitâncias de membrana.
- O potencial de membrana de repouso foi adotado como 0 mV. Todos os outros potenciais indicados no texto levam em consideração esse valor referencial. As fontes de tensão E_K, E_{Na} e E_I , associadas a condutâncias iônicas $g_{Kf}, g_{Ks}, g_{Na}, g_{ld}$ e g_{Is} , estão referenciadas a este nível de repouso (0 mV).

As Equações 1 a 7 descrevem o comportamento do potencial de membrana do compartimento dendrítico e do soma do modelo de motoneurônio.

$$C_d \frac{dV_d(t)}{dt} = -g_c (V_d(t) - V_s(t)) - g_{ld} (V_d(t) - E_l) - I_{sin-d}(t) \quad (1)$$

$$C_s \frac{dV_s(t)}{dt} = -g_c (V_s(t) - V_d(t)) - g_{ls} (V_s(t) - E_l) - I_{ion}(t) - I_{sin-s}(t) + I_{inj}(t) \quad (2)$$

$$g_c = \frac{1}{R_{axis-d-s}} = \frac{2}{R_{axis-d} + R_{axis-s}} = \frac{2}{\frac{R_i \cdot l_d}{\pi \cdot r_d^2} + \frac{R_i \cdot l_s}{\pi \cdot r_s^2}} \quad (3)$$

$$g_{ld} = \frac{2\pi \cdot r_d \cdot l_d}{R_{m-d}} \quad (4)$$

$$g_{ls} = \frac{2\pi \cdot r_s \cdot l_s}{R_{m-s}} \quad (5)$$

$$C_d = 2\pi \cdot r_d \cdot l_d \cdot C_m \quad (6)$$

$$C_s = 2\pi \cdot r_s \cdot l_s \cdot C_m \quad (7)$$

em que:

$V_d(t)$ e $V_s(t)$: potencial de membrana do dendrito e do soma,

$I_{inj}(t)$: corrente injetada, utilizada para testes e validações,

$I_{ion}(t)$: somatória das correntes fluindo pelas condutâncias g_{Kf} , g_{Ks} , g_{Na} (explicada adiante),

$I_{sin-d}(t)$ e $I_{sin-s}(t)$: somatória das correntes fluindo pelas condutâncias sinápticas presentes no dendrito e no soma (explicadas adiante),

E_l : potencial de reversão para a condutância de fuga,

g_{ld} e g_{ls} : condutância de fuga do dendrito e do soma,

g_c : condutância de acoplamento entre o soma e o dendrito,

R_{m-d} e R_{m-s} : resistência específica do dendrito e do soma,

R_{axis-d} e R_{axis-s} : resistência axial do dendrito e do soma,

l_d e l_s : comprimento do dendrito e do soma,

r_d e r_s : raio do dendrito e do soma,

C_d e C_s : capacitância de membrana do dendrito e do soma,

C_m : capacitância específica de membrana.

Ao iniciar uma simulação, os potenciais de membrana do soma e do compartimento dendrítico (V_s e V_d) são estabelecidos no nível de repouso (0 mV), e as condutâncias iônicas voltagem-dependentes* (g_{Kf} , g_{Ks} e g_{Na}) iniciam com valor nulo. Um potencial de ação (PA) pode ser gerado no soma, caso o limiar de disparo seja superado; nesta situação, as condutâncias voltagem-dependentes são acionadas, com a condutância de sódio (g_{Na}) levando o potencial de membrana do soma abruptamente para um valor próximo ao potencial de Nernst deste canal iônico. Concomitantemente, a condutância rápida de potássio (g_{Kf}) inicia a repolarização do potencial de membrana e a condutância lenta de potássio (g_{Ks}) hiperpolariza a membrana, mantendo-a nesta situação por vários milissegundos, caracterizando a pós-hiperpolarização, que em inglês é a *afterhyperpolarization* (AHP).

O potencial de membrana do soma pode exceder o limiar de disparo caso correntes despolarizantes cheguem a este compartimento. Essas correntes podem ser originárias de sinapses excitatórias, via condutâncias sinápticas (g_{sin}) ativadas por células pré-sinápticas, ou originárias de impulsos antidrômicos provenientes do axônio. Correntes injetadas diretamente no soma com a fonte de corrente I_{inj} também podem elevar o potencial de membrana acima do limiar de disparo e ocasionar um potencial de ação.

O limiar de disparo do soma é fixo, com valor obtido pela multiplicação da corrente de reobase pela resistência de entrada desse compartimento. A corrente de reobase equivale ao menor valor de corrente injetada no corpo celular, que faz com que um neurônio passe a disparar PAs repetitivos. As Equações 8 e 9 mostram a despolarização necessária para um MN atingir o limiar de disparo.

$$V_{th} = R_N I_{rh} \quad (8)$$

$$R_N = \left(g_{ls} + \frac{g_{ld} \cdot g_c}{g_{ld} + g_c} \right)^{-1} \quad (9)$$

* No contexto deste trabalho, considera-se a dependência da “voltagem”, a transição de estado que uma condutância “voltagem-dependente” sofre quando o potencial elétrico da membrana supera o limiar de disparo de potencial de ação. Nesta situação, o valor da condutância tende exponencialmente a um valor máximo, e, a seguir, decresce exponencialmente ao valor de repouso.

em que:

V_{th} é o limiar de disparo de potencial de ação,

R_N é a resistência de entrada do compartimento relativo ao soma,

I_{rh} é a corrente de reobase do soma,

g_{ls} e g_{ld} são as condutâncias de fuga do soma e do dendrito,

g_c é a condutância de acoplamento entre o soma e o dendrito.

A estrutura computacional que modela o axônio tem por função representar a propagação de potenciais de ação ao longo de sua extensão, sejam eles gerados no soma ou no próprio axônio. Esta estrutura é composta por duas filas de dados: uma fila armazena os PAs que se direcionam ao terminal sináptico, e a outra fila armazena os PAs que se direcionam antidromicamente ao soma.

O modelo de axônio dispara PAs em resposta a estímulos elétricos supraliminares aplicados com eletrodos posicionados sobre a pele. A atenuação do estímulo elétrico, entre o ponto de aplicação e o axônio, não é considerada. O limiar de disparo de PA pelo axônio é fixo, com valor mostrado adiante.

Quando há um disparo no axônio, calcula-se o tempo necessário para que o PA atinja o soma, carregando essa informação na fila que armazena os PAs antidrômicos; por outro lado, o instante de ocorrência do disparo, somado com o tempo necessário para o PA atingir o terminal sináptico, é carregado na fila que armazena os PAs ortodrômicos.

Quando o tempo de simulação se iguala ao instante armazenado na fila dos PAs direcionados ao soma, as condutâncias voltagem-dependentes desse compartimento disparam, gerando um PA no soma; nesta situação, o soma entra no período refratário absoluto, seguido pela AHP, o que pode impedir o disparo de um PA proveniente de ativação sináptica: é a chamada colisão. Quando o instante de simulação se iguala ao tempo armazenado na fila dos PAs direcionados ao terminal sináptico, as fibras musculares se contraem, gerando um *twitch* e um MUAP.

Os PAs gerados no soma são direcionados ao terminal sináptico, com o devido atraso de propagação, a menos que o segmento inicial do axônio se encontre no período refratário absoluto, fixado em 5 ms, mesmo valor adotado para o soma (POWERS, 1993).

Condutâncias iônicas voltagem-dependentes

O modelo de condutância baseada em pulsos (DESTEXHE, 1997) serviu de base para a modelagem das condutâncias de sódio e de potássio responsáveis pela dinâmica do potencial de ação gerado no soma. As condutâncias mudam de estado, de forma exponencial, sempre que o potencial de membrana supera o limiar de disparo de PA. Após o pulso de transição de estado, retornam exponencialmente ao repouso. Esta abordagem, que é computacionalmente adequada para os propósitos deste trabalho, é uma simplificação da formulação de Hodgkin e Huxley (1952).

O modelo de Destexhe se refere à condutância de sódio e à condutância rápida de potássio, não contemplando o fenômeno da AHP, fundamental para os motoneurônios; por este motivo, foi necessário acrescentar a condutância lenta de potássio, responsável pela AHP. Essa condutância, utilizada em vários trabalhos sobre modelagem de motoneurônios (POWERS, 1993; JONES; BAWA, 1997; VIEIRA; KOHN, 2007), torna o modelo de Destexhe compatível com a dinâmica do potencial de membrana de motoneurônios, com a corrente relativa às condutâncias iônicas sendo descrita pelas seguintes equações:

$$I_{ion}(t) = \bar{g}_{Na} m^3 h (V_s(t) - E_{Na}) + \bar{g}_{Kf} n^4 (V_s(t) - E_K) + \bar{g}_{Ks} q^2 (V_s(t) - E_K) \quad (10)$$

$$\dot{m} = \alpha_m(V_s)(1 - m) - \beta_m(V_s)m \quad (11)$$

$$\dot{h} = \alpha_h(V_s)(1 - h) - \beta_h(V_s)h \quad (12)$$

$$\dot{n} = \alpha_n(V_s)(1 - n) - \beta_n(V_s)n \quad (13)$$

$$\dot{q} = \alpha_q(V_s)(1 - q) - \beta_q(V_s)q \quad (14)$$

em que:

$\bar{g}_{Na}$ é o valor máximo para a condutância de sódio,

$\bar{g}_{Kf}$ e $\bar{g}_{Ks}$ são os valores máximos para as condutâncias de potássio rápida e lenta,

m , h , n e q são variáveis de ativação, associadas aos estados aberto, fechado e inativo dos canais iônicos,

α_m , β_m , α_h , β_h , α_n , β_n , α_q e β_q são variáveis de transição de estado,

E_{Na} e E_K são os potenciais de Nernst dos canais de sódio e de potássio e

$V_s(t)$ é o potencial de membrana do soma do motoneurônio.

As variáveis de ativação m , h , n e q são condicionadas pelo valor das variáveis de transição α_m , β_m , α_h , β_h , α_n , β_n , α_q e β_q . A simplificação proposta por Destexhe (1997) consiste em aproximar o curso temporal das variáveis de transição por pulsos, disparados quando o potencial de membrana excede o limiar de disparo para um dado neurônio. As variáveis de transição, adotadas como pulsos, assumem apenas dois valores, 0 ou α_M , α_H , α_N , α_Q , β_M , β_H , β_N e β_Q . Dessa maneira, Destexhe (1997) chegou às seguintes equações:

- antes e após o pulso de transição de estado:

$$m(t) = m_0 \exp[-\beta_M(t-t_0)] \quad (15)$$

$$h(t) = 1 + (h_0 - 1) \exp[-\alpha_H(t-t_0)] \quad (16)$$

$$n(t) = n_0 \exp[-\beta_N(t-t_0)] \quad (17)$$

$$q(t) = q_0 \exp[-\beta_Q(t-t_0)] \quad (18)$$

nas quais t_0 é o instante do término do último pulso de transição, e m_0 , h_0 , n_0 , e q_0 são os valores de m , h , n e q neste instante.

- durante o pulso de transição de estado:

$$m(t) = 1 + (m_0 - 1) \exp[-\alpha_M(t-t_0)] \quad (19)$$

$$h(t) = h_0 \exp[-\beta_H(t-t_0)] \quad (20)$$

$$n(t) = 1 + (n_0 - 1) \exp[-\alpha_N(t-t_0)] \quad (21)$$

$$q(t) = 1 + (q_0 - 1) \exp[-\alpha_Q(t-t_0)] \quad (22)$$

nas quais t_0 é o instante do início de um novo pulso de transição e m_0 , h_0 , n_0 , e q_0 são os valores de m , h , n e q neste instante.

Os valores adotados para os parâmetros das condutâncias voltagem-dependentes, assim como para os demais parâmetros dos motoneurônios, serão mostrados a seguir.

3.2.1 Parametrização do modelo de motoneurônio

Na literatura há uma quantidade razoável de dados experimentais referentes a motoneurônios de espécies como o gato, mas há poucos dados referentes à espécie humana. Por esse motivo, os compartimentos relativos ao soma e aos dendritos foram parametrizados com base em publicações sobre a neurofisiologia de gatos. O compartimento relativo ao axônio, por ser mais simples, pôde ser parametrizado com dados de axônios motores de seres humanos.

O trabalho de Zengel et al. (1985) foi a principal referência utilizada para auxiliar a escolha de valores para os parâmetros dos motoneurônios. Esses autores publicaram características elétricas da membrana de motoneurônios, tais como a resistência de entrada, a corrente de reobase e parâmetros de AHP, para motoneurônios do gastrocnêmio medial do gato. O modelo de motoneurônio foi parametrizado de modo a exibir as propriedades de membrana mostradas por Zengel et al. (1985), reproduzidas na Tabela 7.

Referência: Zengel et al. (1985)	Motoneurônio		
	S	FR	FF
Resistência de entrada [$M\Omega$]	$1,6 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,0$	$0,6 \pm 0,0$
Constante de tempo da membrana [ms]	$10,4 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,2$
Corrente de reobase [nA]	$5,0 \pm 0,3$	$12,0 \pm 0,4$	$21,3 \pm 0,5$
Amplitude da AHP [mV]	$4,9 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,2$
Duração da AHP [ms]	161 ± 14	78 ± 4	65 ± 2

Tabela 7: Características de motoneurônios do núcleo GM de gatos.

A Tabela 8 mostra características de axônios motores de seres humanos. Esses dados foram utilizados no processo de parametrização dos axônios dos motoneurônios.

Motoneurônio				
Referências: (a), (b) e (c)	GM	GL	SOL	TA
Velocidade de condução do axônio [m/s]			44 – 53 (a)	
			43,4 – 59,5 (b)	
			30 – 45 (c)	

Tabela 8: Características de motoneurônios de seres humanos.

Referências:

(a) (AWISZUS; FEISTNER, 1993)

(b) (JIMENEZ; EASTON; REDFORD, 1970)

(c) (BORG, 1984)

a) Escolha dos parâmetros eletrotônicos dos compartimentos dendrítico e somático

A parametrização do compartimento dendrítico e do compartimento somático dos motoneurônios seguiu a metodologia de Fleshman, Segev e Burke (1988), na qual a resistência específica do soma e do dendrito são constantes, com uma grande diferença entre as duas (modelo *step*).

A Tabela 9 apresenta faixas de valores de parâmetros adotadas para MNs tipo S, FR e FF, dos quatro núcleos motores presentes no simulador. As faixas de valores foram escolhidas com valor médio referente a um dado experimental, e valores mínimos e máximos escolhidos para não haver descontinuidade na transição entre MNs S, FR e FF.

Os valores da capacitância específica da membrana, resistividade do citoplasma e resistividade do meio externo foram adotados de acordo com dados publicados por Fleshman, Segev e Burke (1988) e Barret e Crill (1974). A corrente de rebase, as resistências específicas, os diâmetros e os comprimentos dos compartimentos dos MNs foram escolhidos de modo a apresentar as resistências de entrada e as constantes de tempo descritas por Zengel et al. (1985).

	MN S	MN FR	MN FF
Corrente de reobase [nA]	3,5 – 6,5	6,5 – 17,5	17,5 – 25,1
Diâmetro do soma [μm]	77,5 – 82,5	82,5 – 87,5	87,5 – 112,5
Comprimento do soma [μm]	77,5 – 82,5	82,5 – 87,5	87,5 – 112,5
Diâmetro do dendrito [μm]	41,5 – 62,5	62,5 – 83,5	83,5 – 92,5
Comprimento do dendrito [μm]	5519 - 6789	6789 - 8058	8058 - 10578
Resistência específica do soma [$\Omega\cdot\text{cm}^2$]	1150 - 1050	1050 - 950	950 - 650
Resistência específica do dendrito [$\Omega\cdot\text{cm}^2$]	14350 - 10650	10650 - 6950	6950 - 6050
Capacitância específica da membrana [$\mu\text{F}/\text{cm}^2$]	1,0	1,0	1,0
Resistividade do citoplasma [$\Omega\cdot\text{cm}$]	70,0	70,0	70,0

Tabela 9: Parâmetros eletrotônicos do modelo de motoneurônio, para MNs tipo S, FR e FF.

Obs.: Foram adotadas faixas de valores para os parâmetros, pois os MNs simulados têm parâmetros de diferentes valores, de acordo com o tamanho da célula (ver seção 3.2.3).

Os parâmetros de cada um dos MNs de um núcleo motor são estabelecidos com base nos dados da Tabela 9 e em um procedimento de atribuição de valores descrito na seção 3.2.3. Caso o usuário não faça alterações, a simulação será executada com os valores pré-estabelecidos. O modelo de MN deve apresentar as propriedades citadas por Zengel et al. (1985), ao se atribuir o valor médio da faixa de valores de cada parâmetro mostrado na Tabela 9.

b) Escolha dos parâmetros das condutâncias voltagem-dependentes

Após a definição dos parâmetros eletrotônicos dos compartimentos (Tabela 9), foram escolhidos os valores dos parâmetros das condutâncias voltagem-dependentes. Partiu-se dos valores utilizados por Destexhe (1997), e foram efetuados ajustes nesses valores, de modo que o MN reproduzisse as propriedades exibidas por MNs reais, tais como a AHP, curva $f \times I$, curva $f \times v$ e adaptação da taxa de disparos. A Tabela 10 mostra os valores escolhidos para os parâmetros das condutâncias voltagem-dependentes dos motoneurônios.

Os valores mostrados na Tabela 10 são valores médios. Caso haja diferença de valores entre os três tipos de MNs, como é o caso dos parâmetros $\bar{g}_{Kf}$, $\bar{g}_{Ks}$ e β_Q , o simulador faz uma interpolação com os dados mostrados na Tabela 10, de modo a não haver descontinuidade de valores na transição entre MNs S, FR e FF. Por exemplo, para o parâmetro β_Q , as faixas de valores são: para MNs S entre 0,025 e 0,037 ms⁻¹, para MNs FR entre 0,037 e 0,050 ms⁻¹ e para MNs FF fixa em 0,050 ms⁻¹.

	MN S	MN FR	MN FF
$\bar{g}_{Na}$ [$\mu\text{S}/\text{cm}^2$]	30,0	30,0	30,0
$\bar{g}_{Kf}$ [$\mu\text{S}/\text{cm}^2$]	4,0	4,0	0,5
$\bar{g}_{Ks}$ [$\mu\text{S}/\text{cm}^2$]	16,0	34,0	4,0
α_M [ms ⁻¹]	22,0	22,0	22,0
β_M [ms ⁻¹]	13,0	13,0	13,0
α_H [ms ⁻¹]	0,5	0,5	0,5
β_H [ms ⁻¹]	4,0	4,0	4,0
α_N [ms ⁻¹]	1,5	1,5	1,5
β_N [ms ⁻¹]	0,1	0,1	0,1
α_Q [ms ⁻¹]	1,5	1,5	1,5
β_Q [ms ⁻¹]	0,025	0,050	0,050
Potencial de Nernst E_{Na} [mV]	120,0	120,0	120,0
Potencial de Nernst E_K [mV]	-10,0	-10,0	-10,0

Tabela 10: Parâmetros das condutâncias voltagem-dependentes dos motoneurônios.

A duração do pulso de transição de estado, que representa o tempo de subida das condutâncias, foi adotada em 0,6 ms (DESTEXHE, 1997), e o período refratário absoluto foi adotado em 5 ms, assegurando uma taxa máxima de disparos em 200 pps (POWERS, 1993). O período refratário absoluto é o intervalo de tempo mínimo exigido para que o MN dispare outro PA, caso o potencial de membrana exceda o limiar de disparo.

c) Escolha dos parâmetros do compartimento axonal dos modelos de motoneurônios

A velocidade de condução do axônio motor foi adotada segundo dados publicados por Awiszus e Feistner (1993) e Jimenez, Easton e Redford (1970). A velocidade de condução é maior para motoneurônios de maior diâmetro axonal. Sabe-se que células com corpos celulares maiores possuem axônios de diâmetros mais largos (ROTHWELL, 1994), e, conseqüentemente, são mais sensíveis a estimulação elétrica por eletrodos de superfície. Estas informações auxiliaram na atribuição dos valores de limiares de disparo e velocidade de condução axonal.

O limiar de disparo dos axônios motores, para estimulação de corrente via eletrodos, foi adotado entre 12 e 18 mA. Com estes valores de limiar, são obtidas curvas de recrutamento do reflexo H e da onda M semelhantes às curvas levantadas por M. K. Floeter e A. F. Kohn (comunicação pessoal), detalhadas na seção 4.1, e também semelhantes às curvas médias publicadas por Pierrot-Deseilligny e Burke (2005).

Considera-se que os axônios dos MNs de um dado núcleo motor têm propriedades que variam, de um a outro, dentro de limites estabelecidos. A velocidade de condução e o limiar de disparo foram adotados dentro dos limites mostrados na Tabela 11. A regra para atribuição de valores a cada axônio será descrita na seção 3.2.3.

	MN S	MN FR	MN FF
Limiares de disparo do axônio [mA]	18,0 – 12,4	12,4 – 12,2	12,2 – 12,0
Velocidade de condução do axônio [m/s]	44,0 – 47,0	47,0 – 50,0	50,0 – 53,0

Tabela 11: Parâmetros adotados para os axônios dos motoneurônios.

Obs.: As faixas de valores estão ordenadas de acordo com o tipo e tamanho do MN.

O comprimento dos axônios deve ser estabelecido de acordo com o tamanho do sujeito utilizado como modelo para uma simulação. *A priori*, o comprimento dos axônios foi estipulado em 0,8 m, e a distância do ponto de estimulação à medula foi estipulada em 0,6 m para o nervo tibial, tomando-se como base a estimulação elétrica na região da fossa poplíteia. Para o nervo fibular, a distância do ponto de

estimulação à medula foi estipulada em 0,66 m. A distância do ponto de estimulação à junção neuromuscular foi estipulada em 0,2 m para o nervo tibial, e em 0,14 m para o nervo fibular.

3.2.2 Validação do modelo de motoneurônio

Para validar a modelagem e parametrização dos MNs, foram realizadas simulações com o modelo de MN configurado com o valor médio de cada parâmetro, para MNs tipo S, FR e FF (ver Tabelas 9 e 10). Como primeiro procedimento, verificou-se a resistência de entrada, as constantes de tempo de membrana e os parâmetros de AHP apresentados pelo modelo. A seguir, verificou-se a adaptação da taxa de disparos de potenciais de ação, mediante a injeção de degrau de corrente no soma do MN. Finalmente, foram obtidas as curvas de frequência de disparo *versus* corrente injetada (curva $f \times I$) e curvas de frequência de disparo *versus* velocidade de aumento da corrente injetada (curva $f \times v$), visando observar os comportamentos estáticos e dinâmicos do modelo de MN.

A Tabela 12 mostra os resultados obtidos, para os três tipos de MNs.

	MN S	MN FR	MN FF
Propriedades da membrana			
Resistência de entrada [$M\Omega$]	1,6	0,9	0,6
Constante de tempo da membrana [ms]	10,4	8,0	5,9
Propriedades da AHP			
Amplitude da AHP [mV]	4,9	4,3	3,0
Duração da AHP [ms]	160,0	87,0	67,0
Curva $f \times I$ - primeiro intervalo entre PAs			
Inclinação da curva $f \times I$ – faixa primária [pps/nA]	4,7	4,5	6,2
Inclinação da curva $f \times I$ – faixa secundária [pps/nA]	20,0	11,7	14,7

Curva $f \times I$ - steady state			
Inclinação da curva $f \times I$ – faixa primária [pps/nA]	2,7	2,5	3,6
Inclinação da curva $f \times I$ – faixa secundária [pps/nA]	6,3	3,8	4,9
Curva $f \times v$			
Inclinação da curva $f \times v$ – 1º intervalo [pps/nA/ms]	53,0	51,4	69,0
Inclinação da curva $f \times v$ – 4º intervalo [pps/nA/ms]	117,0	90,1	146,7
Adaptação	monotonicamente decrescente (ver Figuras 17, 18 e 19)		

Tabela 12: Propriedades exibidas pelo modelo de motoneurônio, parametrizado para mimetizar características de motoneurônios tipo S, FR e FF.

É muito difícil reproduzir simultaneamente todos as propriedades e medidas experimentais avaliadas (propriedades elétricas da membrana, propriedades da AHP, adaptação, curva $f \times I$ e curva $f \times v$), pois os dados utilizados para a parametrização e validação da modelagem provêm de diferentes trabalhos experimentais. Por esse motivo, o procedimento utilizado foi efetuar a parametrização do modelo de MN para caracterizá-lo com as propriedades exibidas pelos MNs analisados por Zengel et al. (1985), e depois verificar se as demais propriedades exibidas pelo modelo de MN estavam adequadas. Com essa premissa, considera-se que o modelo de motoneurônio apresentou bons resultados, conforme descrito a seguir:

a) Propriedades elétricas da membrana dos MNs e período de AHP

Os parâmetros eletrotônicos mostrados na Tabela 9 foram escolhidos de modo a se obter valores de resistência de entrada e de constante de tempo da membrana dos MNs exatamente iguais aos valores publicados por Zengel et al. (1985), para MNs de tamanho médio, dos tipos S, FR e FF. Com esses valores

ajustados, passou-se a validação das demais características exibidas pelos MNs.

Os parâmetros das condutâncias voltagem-dependentes (Tabela 10) foram ajustados de modo que a AHP dos MNs apresente amplitude e duração exatamente iguais às medidas por Zengel et al. (1985), apresentadas na Tabela 7.

A geração de um potencial de ação, seguida pela fase de hiperpolarização prolongada (AHP), foi testada inicialmente com a realização de uma simulação que consistiu em despolarizar o soma do MN por intermédio de correntes originárias do dendrito, que levaram o potencial de membrana a exceder o valor de limiar de disparo. O potencial de membrana do soma do MN ao longo do tempo, obtido com esta simulação, é mostrado na Figura 12. Observam-se, nesta figura, a geração do potencial de ação e a fase de AHP.

Figura 12: Potencial de ação de MN tipo S seguido pela fase de AHP.

A seguir, as propriedades da AHP foram testadas com a injeção de corrente em degrau no soma dos MNs. As Figuras 13, 14 e 15 mostram potenciais de membrana durante a fase de AHP, para MNs tipo S, FR e FF, decorrente da injeção de corrente no soma dos MNs, com intensidade supraliminar. Observa-se que tanto a amplitude como a duração do potencial de AHP, obtidos com a injeção de

corrente, apresentam-se com valores adequados (ver Tabelas 7 e 12).

Verificou-se que após o disparo de um PA em consequência de corrente injetada no soma do MN, o tempo para se atingir o pico da AHP é mais rápido que o tempo apresentado por MNs reais (ZENDEL et al., 1985). Isso ocorre, pois o modelo de condutância voltagem-dependente baseado em pulsos prevê um tempo breve para a subida das condutâncias, e a constante de tempo do soma é rápida. Por outro lado, a geração de um PA em resposta a correntes despolarizantes originárias da árvore dendrítica apresenta o tempo de pico da AHP mais realista (ver Figura 12).

Figura 13: Potencial de AHP – modelo de MN S. Abscissa [ms], ordenada [mV].

Figura 14: Potencial de AHP - modelo de MN FR. Abscissa [ms], ordenada [mV].

Figura 15: Potencial de AHP - modelo de MN FF. Abscissa [ms], ordenada [mV].

b) Adaptação da taxa de disparos de motoneurônios

Ao injetar um degrau de corrente no soma de um motoneurônio, há o disparo de PAs a uma taxa elevada, e após alguns PAs a taxa de disparos diminui, tendendo a um valor constante. A adaptação da taxa de disparos de PAs possui um comportamento monotonicamente decrescente (SCHWINDT; CRILL, 1984; SAWCZUK; POWERS; BINDER, 1995; POWERS et al., 1999), conforme mostra a Figura 16.

Figura 16: Adaptação da taxa de disparos de MNs (SAWCZUK; POWERS; BINDER, 1995).

Os gráficos de adaptação da taxa de disparos de PAs, ao se aplicar degraus de corrente no soma dos motoneurônios, são mostrados nas Figuras 17, 18 e 19. O primeiro intervalo entre PAs está associado à uma alta taxa de disparos, e os intervalos seguintes apresentam uma tendência a uma taxa de disparos constante, em acordo com o que mostram trabalhos experimentais (SCHWINDT; CRILL, 1984; SAWCZUK; POWERS; BINDER, 1995; POWERS et al., 1999), e a Figura 16.

Figura 17: Adaptação da taxa de disparo do MN S, após injeção de pulso de corrente de 25 nA.

Figura 18: Adaptação da taxa de disparo do MN FR após injeção de pulso de corrente de 25 nA.

Figura 19: Adaptação da taxa de disparo do MN FF após injeção de pulso de corrente de 25 nA.

c) Curvas de frequência de disparo *versus* corrente injetada (curva $f \times I$)

De acordo com Binder, Heckman e Powers (1996), a relação entre a taxa de disparos *steady-state* e a intensidade de corrente injetada (curva $f \times I$) pode ser descrita por um gráfico com um ou dois segmentos lineares, com o segundo segmento (faixa secundária) tendo uma inclinação de duas a seis vezes maior que a do primeiro segmento. Esses autores também afirmam que a maioria dos motoneurônios, notadamente os motoneurônios tipo F, apresenta apenas um segmento ou pequena variação entre as inclinações dos dois segmentos na condição *steady-state*.

A Figura 20 mostra duas curvas $f \times I$ de motoneurônios reais, publicadas por Schwindt e Crill (1982). Esta figura mostra que há grande variabilidade na taxa de disparos entre distintos motoneurônios, em resposta a corrente injetada no corpo celular dos motoneurônios. O gráfico à esquerda, na Figura 20, é característico de MNs tipo S, enquanto o gráfico da direita é característico de MNs tipo FF ou FR.

Figura 20: Curvas $f \times I$ de motoneurônios reais (SCHWINDT; CRILL, 1982)

As Figuras 21, 22 e 23 mostram exemplos de curvas $f \times I$ obtidas com o modelo de MN, simulando representantes médios dos MNs tipo S, FR e FF. A inclinação da curva $f \times I$ para o primeiro intervalo entre PAs é bem maior que a inclinação da curva $f \times I$ na situação *steady-state*. Essa relação também se observa em curvas obtidas com MNs reais (KERNELL, 1965a; SCHWINDT; CRILL, 1984; BINDER; HECKMAN; POWERS, 1996). Para os três tipos de MNs, a taxa máxima de disparos atingiu 200 pps, pois é limitada pelo período refratário absoluto de 5 ms (POWERS, 1993).

Há bastante variabilidade nas taxas de inclinação das curvas $f \times I$ de MNs. Schwindt e Crill (1984) afirmam que a inclinação da faixa primária na situação *steady-state* é entre 1 e 3 pps/nA e a inclinação da faixa secundária, quando existente, é entre 3 e 8 pps/nA. As taxas de inclinação das curvas $f \times I$ obtidas com o modelo de MN, mostradas na Tabela 12, correspondem às relações descritas por Schwindt e Crill (1984), com a ressalva de que o MN tipo FF apresentou inclinação da faixa primária *steady-state* um pouco maior que o valor encontrado em MNs reais.

Figura 21: Curvas $f \times I$ obtidas com o modelo de motoneurônio S. Em destaque, os pontos escolhidos para o cálculo das taxas de inclinação.

Figura 22: Curvas $f \times I$ obtidas com o modelo de motoneurônio FR. Em destaque, os pontos escolhidos para o cálculo das taxas de inclinação.

Figura 23: Curvas $f \times I$ obtidas com o modelo de motoneurônio FF. Em destaque, os pontos escolhidos para o cálculo das taxas de inclinação.

d) Curva de frequência de disparo *versus* velocidade de aumento da corrente injetada (curva $f \times v$)

Baldissera, Campadelli e Piccinelli (1982) propuseram um protocolo de testes para avaliar como o motoneurônio responde a rampas de corrente injetada, expandindo a análise do fenômeno da adaptação. A curva de frequência de disparo *versus* velocidade de aumento da corrente injetada é um dos principais testes que avaliam o comportamento dos MNs a dinâmicas dos sinais de entrada. A Figura 24 (BALDISSERA; CAMPADELLI; PICCINELLI, 1982) mostra muita variabilidade nas inclinações das curvas $f \times v$, mesmo para motoneurônios do mesmo tipo (os pesquisadores utilizaram vários motoneurônios, mas todos do tipo F), o que dificulta obter um comportamento padrão.

Figura 24: Curvas $f \times v$ de MNs tipo F (BALDISSERA; CAMPADELLI; PICCINELLI, 1982).

As Figuras 25, 26 e 27 mostram os gráficos relativos aos testes de injeção de corrente em rampa. Esses gráficos apresentam o mesmo comportamento visualizado nos gráficos da Figura 24, ou seja, derivadas aumentando para as curvas do 1º ao 4º intervalo entre PAs. As inclinações das curvas $f \times v$ obtidas com as simulações foram mostradas na Tabela 12.

Figura 25: Curvas $f \times v$ obtidas com o modelo de motoneurônio S. Em destaque, os pontos escolhidos para o cálculo das derivadas.

Figura 26: Curvas $f \times v$ obtidas com o modelo de motoneurônio FR. Em destaque, os pontos escolhidos para o cálculo das derivadas.

Figura 27: Curvas $f \times v$ obtidas com o modelo de motoneurônio FF. Em destaque, os pontos escolhidos para o cálculo das derivadas.

3.2.3 Atribuição de valores de parâmetros dos motoneurônios de um núcleo motor

Em uma simulação, os MNs dos núcleos motores são indexados progressivamente, de acordo com o tamanho do modelo a ser simulado, respeitando os tipos dos MNs. A indexação inicia-se com MNs do tipo S, seguidos por MNs FR, e finalmente por MNs FF. Essa diferenciação permite observar o recrutamento ordenado pelo “princípio do tamanho” (HENNEMAN; SOMJEN; CARPENTER, 1965).

Cada parâmetro dos MNs tem valores mínimos e máximos especificados, de acordo com o tipo do MN (ver Tabelas 9, 10 e 11). O tamanho dos MNs é baseado no valor do comprimento e do diâmetro dos seus dois compartimentos (soma e dendrito), com as faixas de valores mostradas na Tabela 9.

Antes de iniciar uma simulação, os parâmetros de um dado MN são atribuídos de modo proporcional ao índice desse MN, respeitando as faixas de valores mostradas nas referidas tabelas. Para melhor compreender esse processo, tomemos o exemplo da corrente de reobase. Esse parâmetro varia entre 3,5 nA e 6,5 nA para MNs tipo S, entre 6,5 nA e 17,5 nA para MNs tipo FR e entre 17,5 nA e 25,1 nA para MNs tipo FF. A Figura 28 mostra os valores da corrente de reobase atribuídos para os MNs do núcleo motor GM, mantidos constantes durante uma simulação.

O simulador permite também atribuir um grau de variação para a corrente de reobase, o limiar de disparo de axônios e a velocidade de condução de axônios. Essa variabilidade atribuída a alguns parâmetros tem a intenção de tornar mais realista a atribuição de valores para os MNs, pois pode haver pequena variação de valores para MNs de tamanhos semelhantes.

Para a corrente de reobase, os valores atribuídos têm um coeficiente de variação pré-estabelecido em 1%. A Figura 29 mostra os valores da corrente de reobase dos MNs do núcleo GM, com valores recalculados com um coeficiente de variação de 1% e distribuição normal.

Figura 28: Corrente de rebase atribuída a MNs do núcleo motor GM.

Obs.: Na ordenada: valor da corrente de rebase [nA] dos MNs. Na abscissa: índice do MN, com a seguinte indexação: MNs S: 1 a 250, MNs FR: 251 a 375 MNs FF: 376 a 500.

Figura 29: Corrente de rebase atribuída a MNs do núcleo motor GM, com flutuação do valor atribuído com coeficiente de variação em 1%.

Obs.: Na ordenada: valor da corrente de rebase [nA] dos MNs. Na abscissa: índice do MN, com a seguinte indexação: MNs S: 1 a 250, MNs FR: 251 a 375 MNs FF: 376 a 500.

As Figuras 30 e 31 mostram as telas de especificação de faixas de valores para os parâmetros dos MNs, com dados provenientes das Tabelas 9, 10 e 11.

Motoneurons Parameters

Pool

	S		FR		FF	
	from	to	from	to	from	to
Soma rheobase [nA]	<input type="text" value="3.5"/>	<input type="text" value="6.5"/>	<input type="text" value="6.5"/>	<input type="text" value="17.5"/>	<input type="text" value="17.5"/>	<input type="text" value="25.1"/>
Axon threshold [mA]	<input type="text" value="18.0"/>	<input type="text" value="12.4"/>	<input type="text" value="12.4"/>	<input type="text" value="12.2"/>	<input type="text" value="12.2"/>	<input type="text" value="12.0"/>
Axon conduction velocity [m/s]	<input type="text" value="44.0"/>	<input type="text" value="47.0"/>	<input type="text" value="47.0"/>	<input type="text" value="50.0"/>	<input type="text" value="50.0"/>	<input type="text" value="53.0"/>
Soma specific resistance [ohm.cm2]	<input type="text" value="1150.0"/>	<input type="text" value="1050.0"/>	<input type="text" value="1050.0"/>	<input type="text" value="950.0"/>	<input type="text" value="950.0"/>	<input type="text" value="650.0"/>
Dendrite specific resistance [ohm.cm2]	<input type="text" value="14350.0"/>	<input type="text" value="10650.0"/>	<input type="text" value="10650.0"/>	<input type="text" value="6950.0"/>	<input type="text" value="6950.0"/>	<input type="text" value="6050.0"/>
Soma diameter [um]	<input type="text" value="77.5"/>	<input type="text" value="82.5"/>	<input type="text" value="82.5"/>	<input type="text" value="87.5"/>	<input type="text" value="87.5"/>	<input type="text" value="112.5"/>
Soma lenght [um]	<input type="text" value="77.5"/>	<input type="text" value="82.5"/>	<input type="text" value="82.5"/>	<input type="text" value="87.5"/>	<input type="text" value="87.5"/>	<input type="text" value="112.5"/>
Dendrite diameter [um]	<input type="text" value="41.5"/>	<input type="text" value="62.5"/>	<input type="text" value="62.5"/>	<input type="text" value="83.5"/>	<input type="text" value="83.5"/>	<input type="text" value="92.5"/>
Dendrite lenght [um]	<input type="text" value="5519.0"/>	<input type="text" value="6789.0"/>	<input type="text" value="6789.0"/>	<input type="text" value="8058.0"/>	<input type="text" value="8058.0"/>	<input type="text" value="10578.0"/>
Membrane specific capacitance [uF/cm2]	<input type="text" value="1.0"/>		<input type="text" value="1.0"/>		<input type="text" value="1.0"/>	
Cytoplasm resistivity [ohm.cm]	<input type="text" value="70.0"/>		<input type="text" value="70.0"/>		<input type="text" value="70.0"/>	

Figura 30: Tela de configuração de parâmetros eletrotônicos dos MNs.

Voltage-dependent Conductances Parameters

Pool

Neuron

Conductance	max [mS/cm2]	potential [mV]	time-to-peak [ms]	forward rate [1/ms]	backward rate [1/ms]
gNaM-S	<input type="text" value="30.0"/>	<input type="text" value="120.0"/>	<input type="text" value="0.6"/>	<input type="text" value="22.0"/>	<input type="text" value="13.0"/>
gNaH-S	<input type="text" value="30.0"/>	<input type="text" value="120.0"/>	<input type="text" value="0.6"/>	<input type="text" value="0.5"/>	<input type="text" value="4.0"/>
gKN-S	<input type="text" value="4.0"/>	<input type="text" value="-10.0"/>	<input type="text" value="0.6"/>	<input type="text" value="1.5"/>	<input type="text" value="0.1"/>
gKQ-S	<input type="text" value="16.0"/>	<input type="text" value="-10.0"/>	<input type="text" value="0.6"/>	<input type="text" value="1.5"/>	<input type="text" value="0.025"/>

Figura 31: Tela de configuração de parâmetros das condutâncias voltagem-dependentes.

Foi adotado um coeficiente de variação em 5% para os limiares de disparo dos axônios, valor julgado conveniente para modelar a variação nos limiares de disparo em relação à estimulação elétrica de superfície. O motivo principal para se atribuir essa variação é que nos nervos periféricos, alguns axônios estão localizados em posição mais profunda, menos favorável à estimulação elétrica externa do que axônios superficiais, independente do diâmetro do axônio. A Figura 32 mostra os valores atribuídos para o limiar de disparo dos axônios motores do núcleo SOL.

Figura 32: Gráfico referente a atribuição de valores para o limiar de disparo de axônios motores. Na ordenada: limiares de disparo [mA]. Na abscissa: índice do MN.

3.3 Modelagem de unidades motoras

As unidades motoras são formadas por um motoneurônio e um grupo de fibras musculares associadas, que são os elementos contráteis dos músculos. O modelo de unidade motora proposto para este trabalho mimetiza a geração de força e atividade elétrica das fibras musculares, em resposta aos potenciais de ação que atingem as placas motoras.

3.3.1 Força exercida por unidades motoras

O evento mecânico em resposta ao acionamento das fibras musculares de uma unidade motora é conhecido por *twitch*, em inglês (abalo, em português). A força muscular é a somatória dos *twitches* gerados por todas unidades motoras que compõem um músculo.

Se o processo de geração de força isométrica por uma unidade motora for aproximado a processo linear, o *twitch* corresponde à resposta impulsiva do “sistema unidade motora”. Uma boa aproximação é obtida por um sistema criticamente amortecido de segunda ordem (função alfa) (FUGLEVAND; WINTER; PATLA, 1993), cuja resposta impulsiva é dada pela Equação 23. A parametrização do modelo de *twitch* é dada pelo valor de pico e o tempo para se atingir o pico. O *twitch* tem valor nulo até a ocorrência de um potencial de ação, para então iniciar seu curso temporal. Se uma nova ativação ocorrer enquanto seu valor ainda não tiver retornado ao repouso, haverá sobreposição de *twitches*.

$$a(t) = A_{pico} \frac{t}{t_{pico}} \exp\left(1 - \frac{t}{t_{pico}}\right) u(t) \quad t \in \mathbb{R} \quad (23)$$

$$e(t) = \sum_{n=1}^N \delta(t - t_{PA_n}) \quad (24)$$

$$f_i(t) = e(t) * a(t) \quad (25)$$

$$F(t) = \sum_{i=1}^N f_i(t) \quad (26)$$

em que:

$a(t)$ é a função que modela um único *twitch*, em resposta ao acionamento de uma unidade motora,

$e(t)$ é a entrada do sistema, ou seja, a somatória dos instantes de ocorrência de potenciais de ação da unidade motora, considerados como impulsos de Dirac,

$f_i(t)$ é o curso temporal dos *twitches* da unidade motora i ,

A_{pico} é o valor máximo de um *twitch*,

t_{pico} é o tempo para um *twitch* atingir seu valor de pico,

t_{PA} é o instante de ocorrência de um potencial de ação,

$u(t)$ é o degrau de Heaviside,

$F(t)$ é a força total de um músculo, somatória da atividade mecânica de todas as unidades motoras que compõem o músculo.

A variação temporal da força exercida por uma unidade motora, em resposta a ativações em instantes aleatórios $t_1, t_2, t_3, \dots$, é dada pela convolução da resposta impulsiva com o sinal de entrada do sistema, representado por um trem de impulsos de Dirac ocorrendo nos instantes t_i ($i = 1, 2, 3, \dots$). Entretanto, do ponto de vista computacional, é preferível representar o sistema por uma equação de diferenças de tempo discreto. Esta representação pode ser obtida pela técnica de implementação de filtros digitais conhecida como “*impulse response invariance*” (OPPENHEIM; SCHAFER; BUCK, 1999; DINIZ; SILVA; LIMA NETTO, 2004). Amostrando a resposta impulsiva em tempo contínuo com a taxa de amostragem T , obtemos a resposta impulsiva em tempo discreto (Equação 27):

$$a(n) = T \cdot A_{pico} \frac{Tn}{t_{pico}} \exp\left(1 - \frac{Tn}{t_{pico}}\right) \cdot u(n) \quad n \in \mathbb{Z} \quad (27)$$

em que:

A_{pico} é o valor máximo do *twitch*

t_{pico} é o tempo para a função atingir seu valor máximo,

T é o período de amostragem, ou o passo da simulação,

n é uma iteração no tempo ($n + 1$ equivale a $t + T$),

$u(n)$ é o degrau de Heaviside.

A Figura 33 ilustra a força exercida por uma unidade motora, em resposta a um trem de potenciais de ação.

Figura 33: Gráfico relativo a um único *twitch* (acima) e força exercida por uma unidade motora ao longo do tempo (à direita).

Aplicando a transformada z para o *twitch*, obtém-se a função de transferência $A(z)$:

$$A(z) = T \frac{A_{pico} \frac{T}{t_{pico}} \exp(1 - \frac{T}{t_{pico}}) z^{-1}}{1 - 2 \exp(-\frac{T}{t_{pico}}) z^{-1} + \exp(-\frac{2T}{t_{pico}}) z^{-2}} = \frac{num(A(z))}{den(A(z))} \quad (28)$$

A força desenvolvida por uma unidade motora é representada pela expressão $F(z) = A(z).E(z)$, na qual $E(z)$ é a transformada z da entrada do sistema. Como $F(z) = \frac{num(A(z))}{den(A(z))}.E(z)$, temos $F(z).den(A(z)) = num(A(z)).E(z)$, da qual se obtém a

seguinte equação de diferenças em tempo discreto:

$$f(n) = 2e^{\frac{-T}{t_{pico}}} f(n-1) - \exp(\frac{-2T}{t_{pico}}) f(n-2) + \frac{A_{pico} T^2}{t_{pico}} \exp(1 - \frac{T}{t_{pico}}) e(n-1) \quad (29)$$

$$e(n) = \sum_i \delta(n - n_i) \quad (30)$$

em que:

$f(n)$ representa a força exercida por uma unidade motora em tempo discreto,

T é o período de amostragem, ou o passo da simulação,

$e(n)$ é a entrada do sistema, representando o conjunto de disparos da unidade motora, ou “trem de potenciais de ação”.

Na entrada desse “filtro digital” são aplicados os instantes de disparo dos potenciais de ação da unidade motora. A cada novo disparo, a Equação 29 irá implicitamente somar uma nova função alfa. Este método de simulação possui um desempenho computacional muito melhor do que armazenar funções alfa independentes, e efetuar operações de exponenciação para cada potencial de ação disparado. Calculados os índices do polinômio, a equação de diferenças em tempo discreto possui apenas multiplicações e somas, que são efetuadas com um tempo de processamento menor que o processamento de exponenciais, utilizada para o cálculo de funções alfa.

3.3.2 Parametrização e validação da geração de *twitches*

No processo de parametrização e validação da geração de *twitches*, foram utilizadas características mecânicas de unidades motoras de seres humanos, conforme dados publicados na literatura. A Tabela 13 mostra esses dados.

	GM	GL	SOL	TA
Tempo de contração [ms]	S: $105,0 \pm 5,0$ (b) FR: $64,5 \pm 9,0$ (b) FF: $69,6 \pm 12,7$ (b)	$100,0 \pm 10,8$ (a)	$156,5 \pm 14,7$ (a) 116 ± 9 (d)	74 ± 8 (c)
Valor de pico de um <i>twitch</i> [grama-força]	S: $11,5 \pm 5,0$ (b) FR: $13,8 \pm 8,9$ (b) FF: $46,3 \pm 67,0$ (b)			35 ± 3 (c)

Tabela 13: Características de unidades motoras de alguns músculos de seres humanos.

Referências:

- (a) (VANDERVOORT; MCCOMAS, 1983)
- (b) (GARNETT et al., 1979)
- (c) (CHAN; DOHERTY; BROWN, 2001)
- (d) (BELLEMAVE et al., 1983)

A Tabela 14 mostra os valores adotados para as características mecânicas de cada tipo de unidade motora, baseados nos dados mostrados por GARNETT et al. (1979), descritos na Tabela 13. Estes valores, numa primeira abordagem, são idênticos para as unidades motoras de todos os músculos.

	Unidade motora		
	S	FR	FF
Tempo de contração de um <i>twitch</i> [ms]	110,0 – 100,0	73,5 – 55,5	82,3 – 56,9
Valor de pico de um <i>twitch</i> [grama-força]	10,5 – 12,5	12,5 – 30,0	30,0 – 50,0
Força máxima (tetania) [grama-força]	20,0 – 40,0	40,0 – 80,0	80,0 – 120,0

Tabela 14: Características adotadas para as unidades motoras de seres humanos.

Obs.: As faixas de valores estão ordenadas de acordo com o tipo e tamanho da unidade motora.

Para validar a geração dos *twitches*, executou-se uma simulação com três unidades motoras de tipos diferentes (S, FR e FF). Ao simular apenas três unidades motoras, o simulador atribuiu valores médios a cada parâmetro, dentro da faixa de valores especificada para o tipo da unidade motora. Por exemplo, a Tabela 14 especifica o pico do *twitch* para unidades motoras FF entre 30,0 e 50,0 gf. Com uma única unidade motora FF simulada, o valor de pico para o *twitch* dessa unidade motora foi atribuído em 40,0 gf, conforme mostra a Figura 34. A atribuição de valor para o parâmetro “duração do *twitch*” segue a mesma regra. A Figura 34 mostra *twitches* dos três tipos de unidades motoras, obtidos após a simulação.

Figura 34: *Twitches* de unidades motoras S, FR e FF.

No gráfico da Figura 34, os *twitches* se iniciam por volta de 18 ms. Essa latência é proporcional ao tempo decorrido entre a geração do PA no soma dos MNs, e o instante que o PA atinge a placa motora. Os tempos para se atingir o pico estão de acordo com o especificado na Tabela 14.

Caso a frequência de disparo da unidade motora seja muito elevada, haverá a fusão dos seus *twitches*, atingindo a força tetânica máxima, conforme mostra a Figura 35. Esta figura corresponde a uma simulação em que o MN S1 é submetido a um elevado nível de corrente injetada, respondendo a aproximadamente 200 pps. A força tetânica para esta unidade motora, conforme dados da Tabela 14, foi atribuída em 30,0 gf, que se observa no resultado da simulação.

Figura 35: Simulação de unidade motora atingindo a força tetânica.

3.3.3 Potencial de ação de unidades motoras captado com eletrodos de superfície

Um músculo é composto por um agrupamento de fibras musculares que pertencem a um conjunto de unidades motoras. A sub-área de um músculo na qual estão as fibras musculares de uma unidade motora é conhecida por território da unidade motora. Há um certo grau de entrelaçamento entre territórios de unidades motoras distintas (BODINE et al., 1987).

Em músculos de seres humanos, constata-se que não há correlação entre a posição dos territórios de unidades motoras e o tipo de fibra muscular que as compõem (tipo I ou II) (JOHNSON et al., 1973). Por esse motivo, as unidades motoras dos diferentes tipos (S, FR e FF) foram posicionadas em locais aleatórios dentro de uma seção transversal do músculo modelado, sendo representadas pelo centro do seu território.

Maganaris, Baltzopoulos e Sargeant (1998) publicaram as espessuras dos

músculos SOL, GL e GM, relativas a várias seções transversais ao longo desses músculos. Para este trabalho, adotou-se uma seção de diâmetro médio, entre as várias mostradas pelos autores, em uma posição distal. Os valores adotados para os diâmetros das seções são mostrados na Tabela 15. Para o músculo TA, que não teve sua espessura descrita por esses autores, foi adotada a mesma espessura do músculo GL, em virtude dos dois músculos apresentarem composição semelhante de fibras musculares.

Músculo	SOL	GM	GL	TA
Diâmetro [mm]	18,4	17,0	18,8	18,8

Tabela 15: Diâmetro da seção transversal dos músculos SOL, GM, GL e TA.

Obs.: A seção muscular modelada encontra-se na região de captação do sinal de EMG.

A Figura 36 mostra uma seção transversal do músculo sóleo, com o posicionamento aleatório dos territórios das unidades motoras. Nesta figura, cada ponto representa o ponto central do território de uma unidade motora. Na origem do sistema de coordenadas está o ponto médio entre os dois eletrodos de superfície simulados, utilizados para captação do EMG. A camada cutânea, entre o músculo e a superfície onde se posicionam os eletrodos, foi adotada com uma espessura de 1,5 mm.

Figura 36: Posicionamento espacial de unidades motoras em uma seção transversal do músculo sóleo.

Obs.: Cada ponto representa o centro do território de uma unidade motora. A camada cutânea está representada por um espaçamento de 1,5 mm na vertical, em relação à origem do sistema de coordenadas, onde se encontra o ponto médio entre os dois eletrodos de superfície.

Potenciais de ação são gerados nas fibras musculares em resposta a uma ativação sináptica do motoneurônio que inerva essas fibras. Os potenciais são gerados na região das placas motoras, propagando-se pelas fibras musculares no sentido de ambos os tendões. Esta atividade elétrica, captada por eletrodos de superfície ou por eletrodos de agulha, é conhecida como potencial de ação de unidade motora (MUAP). O conjunto de MUAPs de todas unidades motoras de um músculo corresponde ao sinal eletromiográfico (EMG) deste músculo.

O software aqui proposto contém um módulo de simulação da captação do sinal de EMG por eletrodos de superfície. Para auxiliar na modelagem deste módulo, foram realizados vários experimentos no Laboratório de Engenharia Biomédica da EPUSP, captando-se sinais de EMG provenientes da atividade voluntária ou

provocados por estimulação elétrica (reflexo H). Esse tipo de experimento está incluso em vários protocolos experimentais do Laboratório de Engenharia Biomédica, já aprovados pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos, no Instituto de Psicologia da USP. Foram utilizados eletrodos de superfície de 8 mm de diâmetro, separados por 20 mm (distância entre os centros dos dois eletrodos). Os eletrodos foram posicionados entre o centro do músculo (sóleo ou gastrocnêmio medial) e o respectivo tendão distal. A banda passante dos canais de captação foi ajustada entre 50 e 1kHz.

Nestes experimentos, constatou-se que há mais de um formato possível para os MUAPs, constatação também descrita na literatura (FUGLEVAND et al., 1992; LO CONTE; MERLETTI; SANDRI, 1994; ZHOU; RYMER, 2004a; ZHOU; RYMER, 2004c). As figuras abaixo mostram alguns MUAPs captados pelos eletrodos de superfície nos músculos gastrocnêmio medial e sóleo. Os MUAPs captados nesses dois músculos apresentaram morfologia semelhante.

Figura 37: MUAPs bifásicos captados em experimentos.

Abscissa: tempo [s]. Ordenada: amplitude [V].

Figura 38: MUAPs trifásicos captados em experimentos.

Abscissa: tempo [s]. Ordenada: amplitude [V].

Os MUAPs captados por eletrodo bipolar de superfície exibem formatos bifásicos, trifásicos ou mesmo polifásicos, conforme constatado em nossas medições. Para representar matematicamente os formatos dos MUAPs, foram utilizadas funções Hermite-Rodriguez – HR, que representam adequadamente MUAPs bifásicos e trifásicos (LO CONTE; MERLETTI; SANDRI, 1994; ZHOU; RYMER, 2004c). MUAPs bifásicos foram modelados com uma equação HR de primeira ordem (HR1 - Equação 31) e MUAPs trifásicos foram modelados com uma equação HR de segunda ordem (HR2 - Equação 32).

$$MUAP_1(t) = A_{MUAP}(t - t_{PA}) \exp \left[- \left(\frac{(t - t_{PA})}{\lambda_{MAUP}} \right)^2 \right] u(t - t_{PA}) \quad (31)$$

$$MUAP_2(t) = A_{MUAP} \left[1 - 2 \left(\frac{(t - t_{PA})}{\lambda_{MAUP}} \right)^2 \right] \exp \left[- \left(\frac{(t - t_{PA})}{\lambda_{MAUP}} \right)^2 \right] u(t - t_{PA}) \quad (32)$$

em que:

t_{PA} é o instante de ocorrência de um potencial de ação da unidade motora e

A_{MUAP} e λ_{MAUP} são fatores de escala e de tempo para um MUAP.

O sinal de EMG captado por eletrodos de superfície não corresponde a uma simples somatória dos MUAPs gerados pelas unidades motoras, em decorrência de ao menos três motivos: (1) tecidos biológicos exercem um efeito de filtragem sobre o sinal original, alterando o espectro de frequência (PLONSEY, 1974); (2) os MUAPs

gerados por unidades motoras mais distantes do eletrodo terão menor amplitude, e serão mais distorcidos pelo efeito de filtragem do que MUAPs de unidades motoras próximas ao eletrodo (FUGLEVAND et al., 1992); (3) o sinal elétrico, ao ser captado pelo equipamento de medição, passa por um filtro passa-banda, que visa retirar ruído, interferências e evitar o efeito de *aliasing* (associado à amostragem do sinal).

Fuglevand et al. (1992) mostraram que para captação com eletrodos bipolares de 49 mm² de área, separados por 20 mm, a atenuação da amplitude pico-a-pico dos MUAPs corresponde à mostrada na Figura 39, com uma boa correspondência com os dados de Gath e Stalberg (1978). Além do efeito resistivo exercido pela pele e pelos tecidos subcutâneos, há também uma filtragem passa-baixas (PLONSEY, 1974; MERLETTI et al., 1999), que resulta em um aumento da duração do MUAP. O efeito passa-baixa aplicado pelos tecidos biológicos é mostrado na Figura 40 (FUGLEVAND et al., 1992).

Figura 39: Atenuação da amplitude de um MUAP com a distância do seu território aos eletrodos de captação (FUGLEVAND et al., 1992).

Figura 40: Aumento da duração de um MUAP com a distância do seu território aos eletrodos de captação (FUGLEVAND et al., 1992).

O simulador contempla o fenômeno da atenuação da amplitude e do aumento da duração do MUAP com a distância entre os eletrodos de captação e o território da unidade motora. O pressuposto para a modelagem é a captação por eletrodos bipolares de superfície, de 8 mm de diâmetro, separados (centro-a-centro) por 20 mm.

Neste projeto, adotou-se que a origem de um MUAP coincide com o centro do território da unidade motora geradora desse sinal (as Equações 31 e 32 são utilizadas para representar a forma de onda de um MUAP na sua origem). A captação do MUAP por eletrodos de superfície leva em conta os efeitos de filtragem mostrados, que distorcem as formas de onda geradas pelas funções Hermite-Rodriguez. Os eletrodos estão posicionados na superfície da pele, no ponto médio entre o centro do músculo (SOL, GM, GL ou TA) e o respectivo tendão distal.

É proposta a Equação 33, que modela a atenuação da amplitude do MUAP com a distância entre o centro do território da unidade motora e o ponto médio entre os dois eletrodos de captação, reproduzindo o comportamento mostrado na Figura 39. A alteração da duração do MUAP é modelada pela Equação 34 (HERMENS et al., 1992), que reproduz o aumento da duração do MUAP mostrado na Figura 40.

$$V = V_0 \exp\left(\frac{-d}{\tau_{at}}\right) \quad (33)$$

$$T = T_0(1 + C.d) \quad (34)$$

em que:

V é a amplitude de um MUAP captado na superfície da pele;

V_0 é a amplitude do MUAP no centro do território da unidade motora;

T é a largura de um MUAP captado na superfície da pele;

T_0 é a largura do MUAP no centro do território da unidade motora;

d é a distância entre o centro do território da unidade motora e o ponto médio entre os eletrodos de captação;

τ_{at} é a constante de atenuação da amplitude de um MUAP com a distância; e

C é uma constante relacionada ao aumento da duração de um MUAP com a distância.

O valor da constante de atenuação da amplitude, τ_{at} , foi estabelecido em 5,0 mm⁻¹, para se obter o comportamento mostrado na Figura 39, e a constante relacionada ao aumento da duração, C , foi estabelecida em 0,1 mm⁻¹, de acordo com Hermens et al. (1992).

Filtragem passa-banda

Para reproduzir o efeito de filtragem do equipamento de medição, foi implementado um algoritmo de filtro digital Butterworth, utilizando a técnica “*impulse response invariance*” (OPPENHEIM; SCHAFER; BUCK, 1999; DINIZ; SILVA; LIMA NETTO, 2004). Este filtro possui atenuação de 40 dB por década para frequências acima da frequência de corte superior e atenuação de 20 dB por década para frequências abaixo da frequência de corte inferior. Esse filtro busca mimetizar a filtragem analógica realizada por equipamentos de captação de EMG, como o equipamento disponível em nosso laboratório (equipamento de eletroneurofisiologia da empresa Nihon Kohden Corporation).

As Equações 35 e 36 descrevem a resposta em frequência do filtro Butterworth modelado, e as Equações 37, 38 e 39 descrevem a equação de

diferenças desse filtro, implementadas no sistema de simulação.

$$H(s) = H_{low-pass}(s)H_{high-pass}(s) \quad (35)$$

$$H(s) = \left(\frac{\omega_2^2}{s^2 + \sqrt{2}\omega_2 s + \omega_2^2} \right) \left(\frac{s}{s + \omega_1} \right) = \frac{\alpha s + \beta}{s^2 + \sqrt{2}\omega_2 s + \omega_2^2} + \frac{\gamma}{s + \omega_1} \quad (36)$$

em que:

$$\begin{cases} \alpha = \frac{-\omega_1 \omega_2^2}{\sqrt{2}\omega_2 \omega_1 - \omega_1^2 - \omega_2^2} \\ \beta = \frac{-\omega_2^4}{\sqrt{2}\omega_2 \omega_1 - \omega_1^2 - \omega_2^2} \\ \gamma = \frac{\omega_1 \omega_2^2}{\sqrt{2}\omega_2 \omega_1 - \omega_1^2 - \omega_2^2} \end{cases}$$

sendo ω_1 a frequência de corte inferior e ω_2 a frequência de corte superior

Após aplicar a técnica de projeto de filtro digital “*impulse response invariance*”, obtém-se:

$$y(n) = y_1(n) + y_2(n) \quad (37)$$

$$y_1(n) = a_1 y_1(n-1) + a_2 y_1(n-2) + b_1 x(n) + b_2 x(n-1) \quad (38)$$

$$y_2(n) = e^{-\omega_1 T} y_2(n-1) + T \gamma x(n) \quad (39)$$

em que:

$$\begin{cases} a_1 = 2e^{-AT} \cos(\omega_0 T) \\ a_2 = -e^{-2AT} \\ b_1 = T\alpha \\ b_2 = T\alpha x(n) + T\alpha e^{-AT} [-\cos(\omega_0 T) + B \sin(\omega_0 T)] \end{cases}$$

e

$$\begin{cases} A = \frac{\sqrt{2}\omega_2}{2} \\ \omega_0^2 = \omega_2^2 - A^2 = \omega_2^2 - \frac{2\omega_2^2}{4} = \frac{\omega_2^2}{2} \\ B = \frac{\frac{\beta}{\alpha} - A}{\omega_0} = \left(\frac{\beta}{\alpha} - \frac{\sqrt{2}\omega_2}{2} \right) \frac{\sqrt{2}}{\omega_2} = \frac{\beta\sqrt{2}}{\alpha\omega_2} - 1 \end{cases}$$

As Figuras 41 e 42 apresentam as funções Hermite-Rodriguez de ordem um e dois (HR1 e HR2), com e sem a filtragem Butterworth. A interface de exibição de resultados permite ao usuário escolher como quer exibir o sinal de EMG, ou seja, com ou sem filtragem, e com ou sem atenuação. A banda passante dos canais de captação foi ajustada entre 50 e 1kHz, sendo o padrão adotado pelo simulador.

Figura 41: Funções Hermite-Rodriguez sem filtragem.

Figura 42: Funções Hermite-Rodriguez com filtragem (50 Hz – 1 kHz).

3.3.4 Parametrização e validação da geração de MUAPs

Adotou-se uma relação linear entre o valor de pico de um *twitch* e a amplitude pico-a-pico de um MUAP no centro do território da unidade motora. Justifica-se esta escolha pelo fato de que a amplitude de um *twitch*, assim como a somatória dos potenciais de ação das fibras musculares, são proporcionais ao número de fibras que compõem a unidade motora.

Em relação à duração dos MUAPs, as medidas efetuadas em nossos experimentos indicam durações entre 7 e 13 ms. Entretanto, essas medidas se referem aos primeiros MUAPs a surgir com baixa contração voluntária. Fuglevand et al. (1992) mostram MUAPs com até 40 ms de duração, para unidades motoras situadas a 20 mm dos eletrodos. Os valores do parâmetro λ_{MUAP} foram escolhidos para que os MUAPs captados na superfície tenham duração entre 5 e 40 ms, dependendo da profundidade da unidade motora dentro do músculo.

A duração do MUAP também está relacionada à velocidade de condução da fibra muscular (FUGLEVAND et al., 1992). Fibras musculares mais rápidas (tipo II, associadas a unidades motoras FR e FF) tendem a gerar MUAPs mais breves, enquanto fibras musculares mais lentas (tipo I, associadas a unidades motoras S)

tendem a gerar MUAPs mais prolongados (MERLETTI; PARKER, 2004). Essa diferenciação está expressa nas faixas de valores adotadas para o parâmetro λ_{MUAP} .

Os parâmetros A_{MUAP} e λ_{MUAP} , utilizados nas equações 31 e 32, são mostrados na Tabela 16. As formas de onda obtidas com esses valores referem-se a MUAPs gerados no centro do território da unidade motora, sem a atenuação que se observa na superfície da pele.

Parâmetro	Unidade motora		
	S	FR	FF
Fator de duração: λ_{MUAP} [ms]	0,8 – 0,7	0,7 – 0,6	0,6 – 0,5
Fator de amplitude: A_{MUAP} [mV]	0,105 – 0,125	0,125 – 0,30	0,30 – 0,50

Tabela 16: Parâmetros para as funções H-R usados na modelagem de MUAPs.

Ruído no sinal de EMG

Para tornar mais realista o sinal de EMG, pode-se acrescentar ruído branco com distribuição uniforme entre -1 e 1 , com fator de escala proporcional à potência do sinal de EMG, mimetizando fontes espúrias que se agregam ao sinal quando capturado por eletrodos de superfície. Este efeito é mostrado na Figura 43. O usuário pode escolher a relação entre o valor absoluto médio do ruído e o valor absoluto médio do sinal de EMG.

Figura 43: MUAPs gerados por três unidades motoras, com filtragem e ruído de fundo.
Abscissa [ms], ordenada [mV].

Parametrização da atenuação de MUAPs

A atenuação da amplitude do MUAP com a distância entre o território da unidade motora e os eletrodos foi parametrizada de forma a se obter a atenuação mostrada por Fuglevand et al. (1992) e por Hermens et al. (1992).

Uma simulação foi realizada para constatar a exatidão do algoritmo de atenuação do MUAP com a distância. A unidade motora simulada foi posicionada a 10 mm do ponto médio entre os eletrodos. De acordo com as Equações 33 e 34, a amplitude do MUAP, à distância de 10 mm, sofre atenuação de 87 % e a duração do MUAP é estendida em 100 % da duração original. As Figuras 44 e 45, referentes a simulações sem e com atenuação do MUAP, demonstram a referida atenuação e alargamento do sinal do MUAP, com a distância de 10 mm aos eletrodos de captação.

Figura 44: MUAP sem atenuação.

Figura 45: MUAP com 87 % de atenuação na amplitude e 100 % de aumento da duração.

3.4 Modelagem de interneurônios

O modelo de interneurônio proposto, utilizado para as células de Renshaw e para os interneurônios InIa e InIb, possui dinâmica do tipo *integrate-and-fire*, com condutâncias sinápticas e condutâncias iônicas voltagem-dependentes (sódio e potássio). Por haver pouca informação disponível sobre os parâmetros eletrotônicos dos interneurônios medulares, com exceção do trabalho de Bui et al. (2003), optou-se por um modelo com apenas um compartimento. Entretanto, o modelo escolhido para este trabalho é mais realista que o utilizado na maioria dos trabalhos de simulação de redes neuronais em que há a presença de interneurônios da medula espinhal (BASHOR, 1998; MALTENFORT; HECKMAN; RYMER, 1998; UCHIYAMA; JOHANSSON; WINDHORST, 2003a). Para os propósitos deste projeto, o modelo de interneurônios mostrou-se satisfatório, conforme atestam os testes e validações mostrados nas próximas seções. A Figura 46 mostra o circuito elétrico equivalente do modelo de interneurônio.

Figura 46: Circuito elétrico equivalente do modelo de interneurônio.

A dinâmica do potencial de membrana dos interneurônios foi adotada à semelhança da dinâmica descrita para os motoneurônios. A mesma modelagem matemática utilizada para o cálculo do potencial de membrana dos motoneurônios aplica-se ao potencial de membrana dos interneurônios, com a ressalva de que todas as condutâncias encontram-se no mesmo compartimento.

3.4.1 Parametrização do modelo de interneurônio

A Tabela 17 mostra os valores utilizados para os parâmetros eletrotônicos dos interneurônios modelados. Para as células de Renshaw, os valores da resistência específica e da área foram escolhidos de forma que a constante de tempo da membrana fosse compatível com a geração de salvas de PAs, que podem atingir taxas de disparo da ordem de 1000 pps (HULTBORN; PIERROT-DESEILLIGNY, 1979).

A resistência específica e a área dos interneurônios InIa foram estabelecidas com os valores apontados por Bui et al. (2003). Já as propriedades dos interneurônios InIb foram estabelecidas com os mesmos valores utilizados para os interneurônios InIa, pela ausência de dados na literatura. A capacitância específica da membrana dos três modelos de interneurônios é idêntica à utilizada para os MNs.

Parâmetro	CR	InIa	InIb
Capacitância específica da membrana [$\mu\text{F}/\text{cm}^2$]	1,0	1,0	1,0
Resistência específica [$\Omega.\text{cm}^2$]	200,0	6280,0	6280,0
Área total da célula [μm^2]	58000	84500	84500

Tabela 17: Parâmetros eletrotônicos adotados para interneurônios.

A Tabela 18 apresenta os valores escolhidos para os demais parâmetros dos modelos de interneurônios. No caso das células de Renshaw, os valores foram escolhidos para que a AHP, a curva de frequência de disparo *versus* corrente injetada (curva $f \times I$) e a geração de salva de PAs correspondam ao que é mostrado na literatura (HULTBORN; PIERROT-DESEILLIGNY, 1979; CLEVELAND; KUSCHMIERZ; ROSS, 1981; WALMSLEY; TRACEY, 1981; WINDHORST, 1990; WINDHORST, 1996; UCHIYAMA; JOHANSSON; WINDHORST, 2003a), conforme será descrito a seguir.

Para os modelos de interneurônios InIa e InIb, os valores de seus parâmetros foram escolhidos para que esses interneurônios gerem disparos isolados de PAs (não em salvas, como nas CRs), sempre que houver um acionamento sináptico sincronizado proveniente das vias sensoriais (JANKOWSKA, 1992).

Parâmetro	CR	Inla	Inlb
Corrente de reobase [nA]	0,5	0,8	0,8
$\bar{g}_{Na}$ [$\mu\text{S}/\text{cm}^2$]	30,0	30,0	30,0
$\bar{g}_{Kf}$ [$\mu\text{S}/\text{cm}^2$]	1,0	1,0	1,0
$\bar{g}_{Ks}$ [$\mu\text{S}/\text{cm}^2$]	4,0	1,0	1,0
α_M [ms^{-1}]	22,0	22,0	22,0
β_M [ms^{-1}]	13,0	13,0	13,0
α_H [ms^{-1}]	0,5	0,5	0,5
β_H [ms^{-1}]	4,0	4,0	4,0
α_N [ms^{-1}]	1,5	1,5	1,5
β_N [ms^{-1}]	0,1	0,03	0,03
α_Q [ms^{-1}]	1,5	1,5	1,5
β_Q [ms^{-1}]	0,07	0,03	0,03
Potencial de Nernst E_{Na} [mV]	120,0	120,0	120,0
Potencial de Nernst E_K [mV]	-10,0	-10,0	-10,0
Período refratário absoluto [ms]	1,0	5,0	5,0

Tabela 18: Parametrização dos modelos de interneurônios.

Não há variação de valores de parâmetros para os interneurônios simulados, como descrito para os motoneurônios; ou seja, os valores mostrados nas Tabelas 17 e 18 são idênticos para todos os interneurônios simulados, de acordo com o tipo desse interneurônio (CR, Inla ou Inlb).

3.4.2 Validação dos modelos de interneurônios

a) Validação do modelo de célula de Renshaw

Ao injetar um pulso de corrente no soma de uma CR, rapidamente o potencial de membrana é despolarizado, atinge o limiar de disparo e ocorre a geração de um potencial de ação, conforme mostra a Figura 47. Caso a CR fosse ativada por um MN, haveria a geração de uma salva de potenciais de ação, em virtude do efeito sináptico prolongado. As seções 3.7.4 e 3.7.5 irão mostrar os testes realizados para averiguar a geração de salvas de potenciais de ação e o efeito da inibição das células de Renshaw sobre os motoneurônios.

Figura 47: Potencial de membrana de uma CR ao superar o limiar de disparo de PA.

A duração e a amplitude da AHP foram ajustadas baseando-se em dados de Hultborn e Pierrot-Deseilligny (1979), que indicam amplitude da AHP de 2,0 mV e duração de 30 ms. O período refratário absoluto das CRs foi estabelecido em 1,0 ms, para que uma rajada de PAs pudesse atingir taxas de disparo de até 1000 pps, conforme mostram Hultborn e Pierrot-Deseilligny (1979).

As células de Renshaw disparam PAs espontaneamente (HULTBORN; PIERROT-DESEILLIGNY, 1979), a taxas da ordem de 7 pps (WALMSLEY; TRACEY, 1981). Para que o modelo de CR reproduza esse fenômeno, foram aplicados ruídos sinápticos sobre as CRs, independentes entre si. Os PAs do ruído sináptico foram distribuídos segundo uma gaussiana truncada, com taxa média de 7 pps e coeficiente de variação de 0,3, efeito excitatório e valor máximo da condutância sináptica de ruído em 15,0 nS. A Figura 48 mostra a atividade basal de uma CR, com a geração espontânea de PAs.

Figura 48: Disparo espontâneo de PAs por um célula de Renshaw.

Outro teste importante para validar o modelo de célula de Renshaw é a geração da curva de frequência de disparo *versus* corrente injetada. Hultborn e Pierrot-Deseilligny (1979) levantaram a curva $f \times I$ mostrada na Figura 49. A curva $f \times I$ do modelo de célula de Renshaw é mostrada na Figura 50. Comparando o comportamento de uma CR real com o resultado da simulação, verifica-se que o modelo de CR reproduz adequadamente o comportamento em *steady-state* e mostra-se um pouco mais lento para as curvas relacionadas aos primeiros intervalos entre PAs.

Figura 49: Relação entre corrente injetada e taxa de disparo de uma célula de Renshaw (HULTBORN; PIERROT-DESEILLIGNY, 1979).

Figura 50: Curvas $f \times I$ obtida com o modelo de célula de Renshaw. Primeiro intervalo entre PAs (azul), segundo intervalo (verde), terceiro intervalo (amarelo) e taxa de disparo *steady-state* (vermelho).

Demais validações do modelo de CR serão fornecidas nas seções 3.7.4 e 3.7.5, que tratam das sinapses envolvidas na inibição recorrente, entre MNs e CR.

b) Validação do modelo de interneurônio inibitório Ia e Ib

Os interneurônios INIa e INIb foram modelados de forma a disparar PAs em resposta a ativações de fibras sensoriais Ia antagonistas e Ib homônimas, respectivamente. Tratos inibitórios descendentes podem desabilitar esses interneurônios por meio de fortes inibições.

Para averiguar a ativação das fibras Ia sobre interneurônios INIa, simulou-se a interação entre dois núcleos motores antagonistas. Estimulando-se o nervo fibular, axônios sensoriais Ia provenientes do músculo TA são recrutados; esses axônios fazem sinapses excitatórias sobre interneurônios INIa associados aos núcleos GM, GL e SOL, provocando o disparo de PAs desses interneurônios. A Figura 51 mostra PAs gerados pelo interneurônio INIa do núcleo GL em decorrência da ativação de fibras Ia provenientes do músculo TA. A ativação dos interneurônios INIa e INIb desse e de outros núcleos motores têm comportamento idêntico, pois todos esses interneurônios compartilham a mesma parametrização.

Figura 51: Potencial de membrana de um interneurônio INIa, ao receber ativações sinápticas de aferências Ia antagonistas.

A Figura 52 mostra o efeito do trato rubro-espinhal inibitório (100 fibras disparando a 100 pps cada) agindo sobre um interneurônio InIb, em conjunto com uma ativação fásica das aferências Ib excitando esse interneurônio. Como mostra essa simulação, a ação de uma via inibitória pode impedir que o inibitório InIb propague informações provenientes das aferências Ib para os MNs que recebem suas sinapses, pois a ação das vias Ib não foi suficiente para levar o IN a disparar um PA.

Figura 52: Potencial de membrana de um interneurônio InIb, ao receber forte inibição descendente.

Obs.: Nesta situação, a ativação proveniente das aferências Ib, no instante 110 ms, não foi suficiente para levar o interneurônio a disparar um potencial de ação.

3.5 Modelagem de tratos neuronais descendentes

Neste trabalho, os tratos neuronais descendentes foram modelados como agrupamentos de axônios que se projetam à medula espinhal, fazendo contatos

sinápticos com motoneurônios e interneurônios medulares. Cada axônio é representado por um trem de potenciais de ação, conforme descreve a Equação 40.

$$e(t) = \sum_i \delta(t - t_{PAi}) \quad (40)$$

em que:

t_{PAi} é o instante de ocorrência do i -ésimo PA de um axônio de um trato neuronal, e $e(t)$ é o conjunto de todos os PAs de um axônio de um trato neuronal, representados como impulsos de Dirac.

Para os axônios dos tratos descendentes, o usuário do sistema pode escolher, antes de executar uma simulação, qual distribuição terá o intervalo entre dois PAs consecutivos (ISI, do inglês *interspike interval*), de um dado trato neuronal a ser simulado. Os trens de PAs podem ser associados a um processo pontual Poisson (ISI com distribuição exponencial) ou a um processo pontual com ISI distribuído segundo uma gaussiana truncada, ambos com independência estatística entre intervalos adjacentes. O primeiro mimetiza a superposição de processos pontuais independentes, enquanto o segundo mimetiza a superposição de trens de disparos correlacionados (COX; ISHAM, 1980).

Em humanos, os tratos neuronais descendentes atingem os motoneurônios por vias monossinápticas e polissinápticas. No simulador, por simplificação, foram considerados contatos monossinápticos entre os tratos descendentes e os MNs e INs. Foram incluídos no sistema tratos neuronais de maior relevância para o controle motor medular, como é o caso do trato córtico-motor (CM), que traz comandos motores do córtex cerebral, entre os quais os comandos voluntários; e o trato rubro-espinhal (RS), que exerce importante influência sobre o recrutamento de unidades motoras (HECKMAN, 1994), contribuindo, em certas situações, para um recrutamento que não segue o “princípio do tamanho” (HENNEMAN; SOMJEN; CARPENTER, 1965).

De acordo com Porter e Lemon (1995), em vista da amplitude dos PEPS individuais gerados em MNs e da convergência das fibras córtico-espinhais, supõe-se haver ao menos 100 fibras do trato córtico-motor agindo sobre um núcleo motor na medula espinhal de gatos. Como não há um número preciso para seres humanos, adotou-se, para o simulador, que esse trato é composto por 100 fibras de

efeito excitatório. O trato rubro-espinhal foi adotado como sendo composto por 100 fibras de efeito excitatório e 100 fibras de efeito inibitório.

Para possibilitar simulações simultâneas da flexão e extensão do tornozelo, com comandos independentes, foram incluídos no simulador tratos neuronais independentes projetando-se sobre os núcleos extensores e sobre o núcleo flexor, com as quantidades de fibras acima descritas. A influência dos tratos neuronais sobre os motoneurônios aos quais se projetam é exercida pelas condutâncias sinápticas, que serão explicadas na seção 3.7.7.

3.6 Modelagem de axônios sensoriais

O modelo de axônio sensorial utilizado neste trabalho é idêntico ao proposto para o axônio motor, composto por um método computacional que dispara PAs em decorrência de estímulos supraliminares, e transmite esses PAs para as sinapses com os MNs e INs. O que difere entre os axônios motores e sensoriais são os valores utilizados para os limiares de disparo e para as velocidades de condução dos axônios. Os potenciais de ação são transmitidos para os terminais sinápticos com um atraso que depende da velocidade de condução e da distância percorrida. A geração natural de potenciais de ação, em decorrência da atividade dos fusos musculares, está fora do escopo deste trabalho.

Inicialmente, apenas as aferências sensoriais Ia e Ib foram incluídas no simulador, em virtude da importância dessas vias no estudo de reflexos espinhais. A inclusão de outras aferências sensoriais poderá ser feita posteriormente, sem haver necessidade de se alterar a estrutura do simulador.

A fibra sensorial exerce influência sobre células às quais se projeta por meio de condutâncias sinápticas presentes nas células alvo, de maneira idêntica ao proposto para as demais sinapses do sistema.

3.6.1 Parametrização de axônios sensoriais

Os parâmetros do modelo de axônio sensorial, mostrados na Tabela 19, variam dentro de limites estabelecidos para cada tipo de fibra (Ia ou Ib).

	Axônios Ia	Axônios Ib
Limiar de disparo do axônio [mA]	18,0 - 9,0	16,0 - 10,0
Velocidade de condução do axônio [m/s]	65,0 - 69,0	62,0 - 66,0

Tabela 19: Valores adotados para os parâmetros dos axônios sensoriais Ia e Ib.

Obs.: As faixas de valores estão ordenadas de acordo com o diâmetro do axônio sensorial.

A velocidade de condução dos axônios Ia foi tomada baseando-se em Eisen et al. (1984) - ($67,2 \pm 4,3$ m/s) e em Pierrot-Deseilligny e Burke (2005) - (60 a 70 m/s), mas com uma faixa de variação menor, pois dessa forma o resultado das simulações de reflexo H mostrou-se mais realista. A velocidade de condução dos axônios Ib foi adotada com valores um pouco inferiores aos das fibras Ia, e com certa sobreposição de velocidades (PIERROT-DESEILLIGNY; BURKE, 2005). Os valores extremos mostrados na Tabela 19 foram interpolados de forma que as velocidades de condução variem linearmente, de acordo com o índice da fibra sensorial, do valor mínimo ao máximo.

O limiar de disparo dos axônios sensoriais varia muito de sujeito a sujeito para estimulação elétrica de superfície. Na ausência de uma faixa de valores padrão, foram adotadas estimativas de valores de forma a se obter curvas de recrutamento do reflexo H mais próximas às curvas experimentais mostradas na seção 4.1.

O comprimento do axônio pode variar, de acordo com o tamanho da pessoa modelada como sujeito da simulação, o que implica em alteração da distância entre o ponto de estimulação e o terminal sináptico das fibras sensoriais, na porção ventral da medula espinhal. *A priori*, o comprimento do axônio foi especificado em 0,8 m, e a distância do ponto de estimulação ao terminal sináptico, para o nervo tibial, foi especificada em 0,6 m, e para o nervo fibular em 0,66 m.

3.7 Modelagem de sinapses

A conexão sináptica entre duas células foi modelada fazendo-se uso de uma condutância presente no neurônio pós-sináptico, ativada após o disparo de um potencial de ação da célula pré-sináptica. O fenômeno modelado é a ligação de neurotransmissores a receptores da célula pós-sináptica, e o conseqüente fluxo de íons através da membrana dessa célula, alterando seu potencial elétrico. A modelagem adotada seguiu a proposta de Destexhe, Mainen e Sejnowski (1994a), que propuseram um modelo cinético da transmissão e ligação de neurotransmissores, que se enquadra em um modelo de Markov de dois estados, conforme descrito nas equações abaixo:

$$\frac{dr(t)}{dt} = \alpha T(1 - r(t)) - \beta r(t) \quad (42)$$

em que:

T é a quantidade de neurotransmissores liberada;

R e TR referem-se aos receptores livres e ligados, respectivamente;

α e β referem-se às taxas de transição entre os dois estados do sistema;

$r(t)$ indica a fração de receptores ligados, ou canais sinápticos abertos, variando entre 0 e 1.

Considerando (em aproximação) que a liberação de neurotransmissores ocorre em pulsos, a Equação 42 tem solução exata (DESTEXHE; MAINEN; SEJNOWSKI, 1994a), descrita pelas seguintes equações:

1. Durante um pulso ($t_0 < t < t_1$), $T = T_{max}$ e r é dada por:

$$r(t - t_0) = r_{\infty} + (r(t_0) - r_{\infty}) \exp[-(t - t_0) / \tau_r] \quad (43)$$

$$r_{\infty} = \frac{\alpha T_{max}}{\alpha T_{max} + \beta} \quad (44)$$

$$\tau_r = \frac{1}{\alpha T_{\max} + \beta} \quad (45)$$

2. Após um pulso ($t > t_1$), $T = 0$ e r é dada por:

$$r(t - t_1) = r(t_1) \exp[-\beta(t - t_1)] \quad (46)$$

Como a variável r representa a fração de receptores ligados, ou canais sinápticos abertos, a condutância sináptica é função do valor máximo da condutância, $g_{\max}$, multiplicado pela fração de receptores ligados, r , conforme mostra a Equação 47. A corrente fluindo por uma condutância sináptica é dada pela Equação 48, na qual $E_{\sin}$ é o potencial de reversão da sinapse e $V(t)$ é o potencial de membrana do compartimento onde se encontra a condutância sináptica. A corrente sináptica total de um compartimento é a somatória das correntes fluindo por todas as condutâncias sinápticas desse compartimento, indicadas como $I_{\sin-d}(t)$ e $I_{\sin-s}(t)$ nas Equações 1 e 2.

$$g_{\sin}(t) = g_{\max} r(t) \quad (47)$$

$$I_{\sin}(t) = g_{\sin}(t)(V(t) - E_{\sin}) \quad (48)$$

Mediante ativação sináptica repetitiva, a somação temporal e a saturação da sinapse ocorrem naturalmente, com a variável r aproximando-se de um valor limite, dado por r_{∞} . Este método de cálculo da condutância sináptica é preferível à utilização de funções alfa (RALL, 1967), por retratar de maneira mais fidedigna as dinâmicas envolvidas na transmissão e recepção sináptica (DESTEXHE; MAINEN; SEJNOWSKI, 1994b; GIUGLIANO, 2000).

Outra vantagem de se utilizar o modelo cinético para as condutâncias sinápticas é a otimização do cálculo do valor das condutâncias em uma rede com muitos neurônios, conforme demonstrado por Lytton (1996) e revisado por Giugliano (2000). O algoritmo proposto para este cálculo leva em consideração a propriedade linear das Equações 43 e 46, para reunir em quatro grupos todas as sinapses agindo sobre um neurônio: aquelas cuja transmissão está em curso e aquelas em que o pulso de transmissão sináptica já cessou, para condutâncias de efeito excitatório e para condutâncias de efeito inibitório. Assim, é necessário o cálculo de apenas quatro equações para se obter o valor da condutância sináptica equivalente a todas

sinapses incidindo sobre um dado neurônio.

O algoritmo de Lytton (1996), utilizado para o cálculo das condutâncias sinápticas, é de fundamental importância em uma rede neuronal com milhões de conexões sinápticas, como é o caso dos circuitos neuronais aqui modelados.

3.7.1 Dinâmica de depressão sináptica

Além do mecanismo básico de transmissão, ligação e liberação de neurotransmissores, a reabsorção desses transmissores também está inclusa no modelo de sinapse. Esta abordagem possibilita mimetizar o fenômeno de depressão sináptica pós-ativação, que se refere à diminuição da amplitude do potencial pós-sináptico durante uma ativação sináptica repetitiva. O usuário pode escolher se uma sinapse terá ou não essa dinâmica pós-ativação.

Visando possibilitar a simulação desse fenômeno, utilizou-se a proposta de Capek e Esplin (1977) e de Kohn, Floeter e Hallet (1995), que é semelhante à proposta de Abbott et al. (1997), na qual uma dinâmica de primeiro grau descreve a transmissão e reabsorção de neurotransmissores. Sempre que ocorre uma transmissão sináptica, uma variável que indica a fração de neurotransmissores disponíveis é reduzida de um fator constante, retornando exponencialmente ao valor de repouso (igual a 1), com uma constante de tempo τ_{reab} , que se refere ao processo de reabsorção dos neurotransmissores. As Equações 49 e 50 descrevem a dinâmica modelada, e a Equação 51 mostra o equacionamento final de uma condutância sináptica, considerando todas as dinâmicas sinápticas modeladas, ou seja, transmissão, ligação, liberação e reabsorção de neurotransmissores.

$$z(t_+) = (1 - p)z(t_-) \quad (49)$$

$$z(t) = z(t_+) + [(1 - z(t_+))(1 - e^{-\frac{t - t_{spike}}{\tau_{reab}}})] \quad (50)$$

$$g_{sin}(t) = g_{max} z(t) r(t) \quad (51)$$

em que:

$z(t)$ é a variável de controle da eficácia sináptica, relacionada à fração de neurotransmissores disponíveis,

$z(t_-)$ e $z(t_+)$ são os valores da variável de controle imediatamente antes e após a incidência de um potencial de ação na fenda sináptica,
 p refere-se à fração de neurotransmissores liberados, em relação aos disponíveis, em resposta a um potencial de ação que atinge a fenda sináptica,
 τ_{reab} é a constante de tempo do processo de reabsorção de neurotransmissores,
 $r(t)$ é a fração de canais sinápticos abertos, descrita pelas Equações 43 e 46,
 $g_{sin}(t)$ é a equação final da condutância sináptica, quando houver modulação da dinâmica de reabsorção de neurotransmissores, sendo g_{max} o valor máximo de uma condutância sináptica.

Na dinâmica de depressão sináptica, caso o intervalo entre dois PAs seja grande o suficiente, a variável de controle da eficácia sináptica restabelecerá seu valor de repouso. Com a diminuição do intervalo entre PAs, ou seja, o aumento da frequência de disparo do neurônio pré-sináptico, a variável de controle sofrerá forte redução, o que implica em potenciais pós-sinápticos menores. Capek e Esplin (1977) e Kohn, Floeter e Hallet (1995) sugerem, para a sinapse Ia-MN, uma abordagem semelhante à de Abbott et al. (1997), com pequenas mudanças de convenções. Os dados publicados por estes autores foram utilizados para validar a modelagem da depressão da sinapse dos aferentes Ia sobre motoneurônios, conforme mostra a seção 3.7.3.

3.7.2 Parametrização de sinapses

A condutância sináptica pode estar em dois estados, ligado ou desligado, intermediados pelas variáveis de transição α e β . No estado ligado, a condutância sináptica aumenta exponencialmente de valor, tendendo a um nível máximo. No estado desligado, a condutância decresce exponencialmente, tendendo ao valor zero.

Valores associados às variáveis de transição, ao nível máximo da condutância e a outros parâmetros devem ser ajustados para casar com os dados experimentais disponíveis. Para seres humanos, não há dados sobre as correntes elétricas que fluem pelos canais iônicos durante um acionamento sináptico. Essa

informação seria importante para o ajuste de valores das condutâncias sinápticas. Para contornar esse fato, foram utilizados dados obtidos de experimentos com gatos, seguindo principalmente os trabalhos de Finkel e Redman (1983) e Stuart e Redman (1990), que são costumeiramente utilizados em simulações de sinapses sobre motoneurônios (SEGEV; FLESHMAN; BURKE, 1990; JONES; BAWA, 1997; MALTENFORT et al., 2004; TAYLOR; ENOKA, 2004). Além desses dados, foram utilizados resultados globais obtidos em experimentos com seres humanos, como os experimentos de reflexo H, que fornecem inferências sobre a sinapse das vias sensoriais la incidentes sobre um conjunto de motoneurônios.

A parametrização do modelo de sinapse é descrita a seguir:

a) Duração de um pulso de transmissão sináptica (t_1)

A duração de um pulso de transmissão indica o tempo que a condutância sináptica permanece no estado ligado. Esse parâmetro equivale ao tempo que a condutância leva para atingir seu valor de pico, durante uma ativação sináptica unitária. A duração de um pulso de transmissão sináptica foi adotada em 0,2 ms para as sinapses excitatórias, conforme medido por Finkel e Redman (1983), e em 0,4 ms para as sinapses inibitórias, conforme medido por Stuart e Redman (1990). A exceção fica por conta das sinapses excitatórias dos MNs sobre as CRs, cujo tempo para atingir o pico foi estabelecido em 3 ms, pois a subida dos PEPS que os MNs causam nas CRs é da ordem de 3 ms (WINDHORST, 1990).

b) Concentração de neurotransmissores na fenda sináptica (T_{max})

A concentração de neurotransmissores na fenda sináptica foi adotada em 1 mM (CLEMENTS et al., 1992; COLQUHOUN; JONAS; SAKMANN, 1992), para todas as sinapses do sistema.

c) Variáveis de transição α e β

As variáveis α e β indicam as taxas de transição entre os dois estados do modelo de condutância sináptica, ou seja, entre o estado de receptores e

transmissores desligados (R + T) e o estado de receptores e transmissores ligados (RT).

A variável β corresponde ao inverso da constante de tempo da condutância sináptica no estado desligado ($\tau = 1/\beta$), que é a constante de tempo de descida da condutância sináptica após atingir o valor de pico. Este parâmetro pode ser medido experimentalmente, sendo adotado em $2,5 \text{ ms}^{-1}$ para sinapses excitatórias, conforme medido Finkel e Redman (1983) ($\tau = 0,4 \text{ ms}$), e $1,2 \text{ ms}^{-1}$ para sinapses inibitórias, conforme medido Stuart e Redman (1990) ($\tau = 0,82 \text{ ms}$). A exceção novamente fica por conta das condutâncias relativas às sinapses excitatórias incidentes sobre as CRs, cuja variável β foi estabelecida em $0,07 \text{ ms}^{-1}$, para que a constante de decaimento dos PEPS seja compatível com o apurado experimentalmente, i.e., entre 10 e 15 ms (WINDHORST, 1990).

A variável de transição α , que indica a taxa de transição com a qual os neurotransmissores se ligam aos receptores sinápticos, é muito rápida e de difícil medição. Este parâmetro foi adotado em $0,5 \text{ ms}^{-1}$ para todas as sinapses do sistema, para que seja consideravelmente menor que a variável β , conforme o esperado (FINKEL; REDMAN, 1983; STUART; REDMAN, 1990).

d) Condutância máxima de uma sinapse ($g_{\max}$)

Uma ativação sináptica faz com que a condutância sináptica passe para o estado ligado, no qual o valor da condutância tende exponencialmente ao valor máximo. O valor máximo não é atingido por apenas uma ativação, pois o tempo de transmissão sináptica não é suficiente para que a condutância atinja este patamar. Além disso, a variável de transição β atua na liberação dos receptores, o que também limita o valor da condutância sináptica. Ao final de uma ativação, a condutância sináptica atinge o valor de pico, que é um valor que pode ser medido experimentalmente, conforme os dados mostrados a seguir:

Condutância sináptica Ia-MN

Finkel e Redman (1983) mostraram que o valor médio do pico de um PEPS individual de uma aferência Ia sobre um MN é em torno de $100,0 \text{ } \mu\text{V}$, com a

condutância sináptica atingindo um pico em torno de 5,0 nS. Para os valores utilizados na parametrização da membrana dos MNs (ZENDEL et al., 1985), o pico da condutância sináptica em 5,0 nS não implica em um PEPS de 100,0 μ V. Além disso, se o pico da condutância sináptica Ia-MN estiver em 5,0 nS, os PEPS são tão pequenos (da ordem de 25 μ V), que não se consegue recrutar MNs pela ação das aferências Ia, em experimentos de reflexo H. Sendo assim, procurou-se um valor para a condutância sináptica Ia-MN que implicasse em um PEPS unitário médio de 100,0 μ V em MNs S, que se mostrou adequado para a ativação desses MNs em experimentos de reflexo H* (ver seção 4.1).

De acordo com a modelagem, não se atribui o valor de pico de uma condutância sináptica, e sim o valor máximo que essa condutância pode atingir ($g_{\max}$). O parâmetro $g_{\max}$ da condutância Ia-MN foi especificado em 600 nS, o que corresponde a um pico em 45 nS para uma ativação unitária.

Finkel e Redman (1983) apresentaram valores médios para a condutância sináptica, independente do tipo dos MNs analisados. Sendo assim, o mesmo valor de condutância sináptica máxima foi adotado para os três tipos de MNs (S, FR e FF), dos quatro núcleos motores modelados. A diferença no tamanho dos PEPS fica por conta das diferenças da resistência de entrada entre células dos três tipos (mostrado à diante).

Condutância sináptica InIa-MN

Stuart e Redman (1990) publicaram dados relativos à sinapse do interneurônio inibitório Ia sobre MNs, mostrando que o valor de pico do PIPS encontra-se em torno de 70,0 μ V, com o valor de pico da condutância sináptica em 9,1 nS. Com o mesmo procedimento tomado para a sinapse Ia excitatória, descartou-se o valor experimental da condutância, sendo utilizando o valor experimental do PIPS. Dessa forma, adotou-se o valor máximo da condutância InIa-MN em 500 nS (pico em 73 nS), que implica em um PIPS de 70,0 μ V (novamente, tomado como referência MNs do tipo S).

* Em núcleos motores como o do núcleo SOL, a resposta H é formada, em sua maior parte, pela contribuição dos MNs S.

O mesmo valor de condutância sináptica máxima foi adotado para os três tipos de MNs (S, FR e FF). Assim, a diferença no tamanho dos PIPS fica por conta das resistências de entrada entre MNs dos três tipos.

Demais condutâncias sinápticas

Na ausência de dados experimentais sobre as demais sinapses incidentes sobre MNs e INs, foram utilizados os valores de 600 nS e 500 nS para as demais condutâncias sinápticas excitatórias e inibitórias, respectivamente, baseando-se nas sinapses Ia-MN e InIa-MN. Entretanto, as sinapses entre MNs e CRs foram ajustadas com valores específicos, mostrados nas seções 3.7.4 e 3.7.5, e as sinapses da via rubro-espinhal sobre MNs foram ajustadas com valores mostrados na seção 3.7.7.

e) O potencial de reversão (E_{rev})

O potencial de reversão de todas as sinapses foi adotado em 70 mV em relação ao repouso para as sinapses excitatórias, e em -16,0 mV em relação ao repouso para as sinapses inibitórias. Estes valores são próximos aos valores calculados tomando por base dados de Finkel e Redman (1983) para sinapse excitatória: 69,6 mV acima do repouso, e de Stuart e Redman (1990) para sinapse inibitória: 15,7 mV abaixo do repouso.

f) Atraso sináptico

O sistema permite que o usuário adicione um atraso em uma sinapse, relativo ao tempo decorrido desde o disparo de um PA pela célula pré-sináptica, até o momento que a condutância sináptica na célula alvo sai do repouso e começa a aumentar de valor. Ou seja, esse atraso modela o tempo que um PA leva para percorrer o axônio da célula pré-sináptica, desde a região do disparo inicial, até atingir a célula alvo em sinapses distais ou proximais. O simulador considera, por padrão, em 0,3 ms este atraso, podendo ser alterado para cada sinapse do sistema. Para o cálculo do atraso sináptico total, é preciso considerar também o tempo de subida da condutância sináptica, descrito no item a).

g) Compartimento do neurônio pós-sináptico que recebe o contato sináptico

A interface de configuração do simulador permite que se escolha em qual compartimento da célula pós-sináptica estará o contato sináptico, ou seja, onde fica a condutância sináptica na célula pós-sináptica. Como padrão no simulador, as condutâncias sinápticas estão posicionadas no compartimento que modela a árvore dendrítica. Entretanto, para as sinapses de interneurônios inibindo motoneurônios, os contatos sinápticos estão predominantemente no soma (JANKOWSKA, 1992), o que está retratado como padrão no simulador.

h) Taxa de conectividade entre um neurônio e um conjunto de neurônios pós-sinápticos

A taxa de conectividade entre um neurônio e um conjunto de neurônios pós-sinápticos equivale à porcentagem de neurônios pós-sinápticos, em um dado conjunto, que recebem sinapses do neurônio pré-sináptico. Os conjuntos pós-sinápticos podem ser conjuntos de motoneurônios ou de interneurônios medulares, e a célula pré-sináptica pode ser qualquer neurônio ou trato neuronal presente no simulador.

A Tabela 20 mostra as taxas de conectividade adotadas entre uma fibra sensorial Ia e os conjuntos de motoneurônios sobre os quais se projeta. Os dados foram obtidos de Scott e Mendell (1976), referentes a conexões dos núcleos motores GM, GL e SOL (de gatos), de Pierrot-Deseilligny e Burke (2005), referentes a dados publicados para seres humanos, e em ajustes efetuados para limitar a relação entre a amplitude da resposta H máxima e da onda M máxima (ver seção 4.1.1).

Como observação, as taxas de conectividade adotadas em 15% referem-se a afirmação de Pierrot-Deseilligny e Burke (2005), de que há uma fraca facilitação Ia do nervo GM sobre MNs GL, e do nervo SOL sobre MNs GM e GL. A taxa de conectividade de 0% refere-se a afirmação de que não há excitação das aferências Ia do músculo GM sobre MNs SOL. A taxa de conectividade entre as aferências Ia provenientes do músculo TA e os motoneurônios extensores é nula, e a taxa de conectividade das aferências Ia provenientes do músculo TA sobre MNs homônimos foi adotada em 75%.

Taxa de conectividade [%]				
Aferência Ia	MNs GM	MNs GL	MNs SOL	MNs TA
GM	78 (a)	15 (b)	0 (b)	-
GL	15 (b)	71 (a)	15 (b)	-
SOL	15 (b)	15 (b)	90 (c)	-
TA	-	-	-	75 (d)

Tabela 20: Conectividade entre as aferências sensoriais Ia e MNs de núcleos alvo.

Referências:

(a) Scott e Mendell (1976).

(b) Pierrot-Deseilligny e Burke (2005).

(c) Scott e Mendell (1976) e ajustes após simulações de reflexo H.

(d) Valor adotado sem referência.

Os valores utilizados para as demais taxas de conectividade serão mostrados nas seções seguintes.

3.7.3 Validação de sinapses relacionadas a aferências sensoriais

Aferências sensoriais Ia

O potencial pós-sináptico causado pelas aferências Ia sobre motoneurônios é um dos mais estudados na neurofisiologia da medula espinhal, graças à facilidade em sua obtenção. Em humanos, posicionando um eletrodo sob um nervo que contenha axônios Ia, e aplicando um estímulo adequado, os axônios Ia disparam PAs que são propagados até os seus terminais, que excitam sinapticamente os motoneurônios homônimos e heterônimos, causando potenciais pós-sinápticos.

Foi executada uma simulação contando com uma fibra Ia, um MN S, um MN FR e um MN FF, sendo a aferência Ia e os MNs do mesmo núcleo (homônimos). Aplicou-se um estímulo no nervo que contém os axônios das células simuladas, com um valor suficiente para disparar a fibra Ia, mas não o suficiente para disparar os axônios motores. A Figura 53 apresenta a variação da condutância Ia-MN, após a

transmissão sináptica sobre os MNs. A variação da condutância sináptica, assim como o tempo de subida e a constante de tempo de descida está de acordo com os dados utilizados na parametrização, descritos na seção 3.7.2. É importante frisar que a variação da condutância sináptica expressa na Figura 53 é idêntica para as condutâncias sinápticas incidentes sobre os três tipos de MNs, pois os valores adotados para os parâmetros das condutâncias sinápticas foram os mesmos.

Figura 53: Condutância sináptica Ia-MN durante uma ativação sináptica unitária.

A Figura 54 mostra os PEPS obtidos com a última simulação. A latência mostrada nas figuras, por volta de 9,2 ms, deve-se ao tempo de propagação do PA desde a fossa poplítea, local onde foi aplicado o estímulo sobre a aferência Ia, até a junção sináptica Ia-MN. O valor de pico do PEPS sobre o MN S mostrado na figura é de 100 μ V, como desejado.

Adotando a mesma condutância sináptica para os três tipos de MNs (S, FR e FF), os PEPS sobre MNs S são maiores que PEPS sobre MNs FR, que, por sua vez, são maiores que os PEPS sobre MNs FF, conforme mostram os experimentos com gatos. A justificativa é que os PEPS são proporcionais aos valores de resistência de entrada (R_N), que cresce na seguinte ordem: $R_{N-MN\ FF} < R_{N-MN\ FR} < R_{N-MN\ S}$. A resistência de entrada dos MNs é de 1,6 $M\Omega$, 0,9 $M\Omega$ e 0,6 $M\Omega$, em média, para MNs S, FR e FF, respectivamente, adotadas segundo valores publicados por Zengel et al. (1985).

Figura 54: PEPS gerado nos MNs S, FR e FF, pelo disparo de uma aferência Ia. PEPS maior sobre o MN S, intermediário sobre o MN FR e menor sobre o MN FF.

Os MNs cujos PEPS são mostrados na Figura 54 são representantes médios dos três tipos de MNs. Conforme o tamanho do MN, a resistência de entrada e os outros parâmetros do modelo têm valores maiores ou menores que o representante médio, os PEPS gerados são maiores ou menores que os mostrados nessa figura.

Em uma nova simulação, averiguou-se a ação de um feixe de aferências Ia sobre os MNs. O músculo sóleo simulado possui 400 aferências Ia, as quais fazem contato sináptico com 90 % dos MNs homônimos. A simulação foi executada com a estimulação elétrica externa sobre o nervo tibial, com nível de estimulação suficiente para recrutar todos axônios Ia.

Para poder efetuar uma melhor análise sobre a influência desse conjunto de sinapses sobre os MNs, o limiar de disparo dos axônios e do soma dos MNs foi elevado de forma a não haver disparo de PAs motores. A Figura 55 mostra a condutância sináptica resultante (somatória de todas as condutâncias Ia-MN incidentes sobre um MN) e a Figura 56 mostra PEPS compostos gerados sobre os MNs (com a ressalva do limiar de disparo estar artificialmente elevado).

Observando-se a Figura 55, verifica-se que as exponenciais de subida e de descida das condutâncias Ia-MN individuais foram somadas com diferentes atrasos, pois o gráfico resultante não apresenta formato exponencial em nenhum dos dois

trechos (subida e descida). Isso é decorrente das diferentes velocidades de condução das aferências Ia, fazendo com que os PAs gerados nos axônios atinjam os MNs com latências distintas, iniciando a ativação das condutâncias sinápticas em instantes diferentes.

Figura 55: Somatória das condutâncias sinápticas Ia-MN sob ativação sináptica composta.

Figura 56: PEPS gerados em função de ativação sináptica de 400 aferências Ia. O PEPS de maior amplitude surge no MN S, seguido pelo MN FR e pelo MN FF.

Depressão sináptica pós-ativação

Conforme descrito na seção 3.7.1, foi utilizada uma dinâmica de primeiro grau para modelar a depressão sináptica pós-ativação. Em uma sinapse entre aferentes Ia e motoneurônios humanos com depressão, caso o intervalo entre as ativações sinápticas seja menor que 10 s, a eficácia sináptica sofre redução (FLOETER; KOHN, 1997), o que implica em potenciais pós-sinápticos menores e a conseqüente depressão pós-ativação.

Na seção 4.1.2, que trata a depressão do reflexo H em detalhes, foram realizadas várias simulações sobre este assunto. Após o ajuste de dados, levando em conta a depressão do reflexo H e não simplesmente a depressão dos PEPS evocados, chegou-se a valores para os parâmetros de dinâmica sináptica que são utilizados como padrão para todas as sinapses Ia-MN do sistema. Estes valores são: $p = 0,11$ e $\tau_{reab} = 1500$ ms. A Figura 57 ilustra a depressão da condutância sináptica Ia-MN, ao estimular os axônios sensoriais a uma frequência muito elevada (50 Hz).

Figura 57: Condutância sináptica resultante de uma sequência de impulsos individuais provenientes de uma aferência Ia estimulada a 50 Hz.

A título de ilustração, foram realizadas mais duas simulações da depressão Ia-MN, agora analisando o decaimento dos PEPS causados pelas aferências Ia sobre os MNs. Na primeira simulação, os parâmetros de dinâmica sináptica foram especificados em $p = 0,4$ e $\tau_{reab} = 3200$ ms; na segunda simulação, os parâmetros foram especificados em $p = 0,7$ e $\tau_{reab} = 1200$ ms. Os resultados dessas simulações são mostrados nas Figuras 58 e 59. Os gráficos mostram PEPS evocados a cada 1 s, em uma sinapse depressiva das aferências Ia sobre MNs do tipo S.

Figura 58: Depressão sináptica simulada com os parâmetros $p = 0,4$ e $\tau_{reab} = 3210$ ms.

O gráfico mostra PEPS em um MN tipo S, evocados a cada 1 s.

Figura 59: Depressão sináptica simulada com os parâmetros $p = 0,7$ e $\tau_{reab} = 1270$ ms. O gráfico mostra PEPS em um MN tipo S, evocados a cada 1 s.

Inibição recíproca via interneurônios inibitórios Ia

O simulador contempla a inibição recíproca entre dois núcleos motores antagonistas, realizada pela ação de interneurônios InIa, a partir de estímulos provenientes das aferências sensoriais Ia de um núcleo antagonista.

As sinapses dos axônios Ia incidentes sobre um interneurônio InIa devem causar uma despolarização nesse interneurônio suficiente para que haja o disparo de um PA, e a inibição nos MNs aos quais o interneurônio se projeta. Na ausência de dados experimentais sobre a sinapse Ia-InIa, adotou-se o mesmo valor escolhido para a sinapse Ia-MN, ou seja, condutância sináptica máxima em 600 nS, e demais parâmetros também idênticos. Com esses valores, é necessário que ao menos cinco fibras Ia disparem para que o interneurônio InIa seja recrutado. Se o valor máximo dessa condutância sináptica for aumentado, o interneurônio InIa passa a disparar sob o comando de um menor número de fibras Ia, e o efeito será uma maior inibição sobre os MNs alvo.

As taxas de conectividade entre uma fibra Ia e o conjunto de interneurônios InIa antagonistas foi adotada em 100 %. Já a taxa de conectividade entre um

interneurônio Inla e um *pool* de MNs foi adotada em 20 %, conforme apontado por Jankowska (1992).

Para averiguar a geração de PIPS nos MNs em decorrência da inibição causada pelos interneurônios Inla, simulou-se a interação entre os núcleos neuronais antagonistas TA e SOL. Estimulando-se o nervo fibular, axônios sensoriais provenientes do músculo TA são recrutados; esses axônios fazem sinapses excitatórias sobre interneurônios Inla do núcleo motor do sóleo, que por sua vez inibem os MNs desse núcleo. A Figura 60 mostra a variação da condutância sináptica Inla-MN, durante uma ativação sináptica, e a Figura 61 mostra os PIPS gerados sobre MNs S, FR e FF do núcleo SOL, em decorrência da ativação do interneurônio Inla. Nota-se que o PIPS sobre o MN S é da ordem de 70 μ V, conforme o planejado.

Figura 60: Variação da condutância sináptica Inla-MN durante uma ativação sináptica.

Figura 61: PIPS gerado nos MNs S, FR e FF pela ativação sináptica do interneurônio Inla. PIPS maior sobre o MN S, intermediário sobre o MN FR e menor sobre o MN FF.

Aferências sensoriais Ib

- Conexão Ib-InIb

As aferências sensoriais Ib inibem os motoneurônios homônimos por intermédio dos interneurônios inibitórios InIb. A condutância sináptica máxima entre uma fibra Ib e um interneurônio InIb foi adotada idêntica à condutância Inla-MN, valor suficiente para que esses interneurônios disparem um PA caso algumas fibras Ib transmitam PAs. A taxa de conectividade entre uma fibra Ib e o conjunto de interneurônios InIb foi adotada em 100%.

- Conexão InIb-MN

Por falta de dados experimentais de referência, os valores das condutâncias sinápticas InIb-MN, assim como a taxa de conectividade dessas sinapses, são os mesmos adotados para as sinapses Inla-MN.

Uma simulação foi executada com 200 fibras aferentes Ib disparando a 100 pps, agindo sobre 35 interneurônios InIb, que por sua vez inibem um MN. O resultado dessa simulação é mostrado na Figura 62. Conforme mostra essa figura, os PIPS gerados sobre o MN são acumulados, levando o potencial de membrana do MN a uma hiperpolarização média de 2 mV.

Figura 62: Somação temporal de PIPS de interneurônios InIb sobre um MN.

3.7.4 Validação de sinapses da conexão MN-CR

As conexões sinápticas dos MNs projetando-se sobre as CRs foram ajustadas com base em vários trabalhos experimentais. Hultborn et al. (1988) relatam que MNs FF são até duas vezes mais eficazes para provocar a geração de salvas de PAs nas CRs do que MNs S. Essa informação é coerente com o fato de que o número de ramos colaterais provenientes dos axônios motores FF é cerca de duas vezes maior que o número de colaterais dos axônios motores S, e cerca de 1,8 vezes maior que o número de colaterais dos axônios motores FR (CULLHEIM; KELLERTH, 1978). Os ramos colaterais dos axônios motores são responsáveis pelas conexões sinápticas com as CRs, e sua quantidade é um indicativo da intensidade da conexão sináptica de um MN sobre as CRs (UCHIYAMA; JOHANSSON; WINDHORST, 2003a).

Cleveland, Kuschmierz e Ross (1981) realizaram uma importante pesquisa sobre o comportamento das CRs sujeitas a ativação da descarga antidrômica de um feixe de axônios motores. Os autores aplicaram pulsos de estimulação sobre axônios motores na raiz ventral e mediram as taxas de disparo das células de Renshaw, que recebiam sinapses desses MNs. Ao aplicar distintas frequências de estimulação, foi observada uma tendência a saturação na taxa de disparo das células de Renshaw, conforme mostra a Figura 63. Essa figura mostra a relação entrada-saída estática de uma célula de Renshaw, avaliada pela taxa de disparos da célula em resposta a estímulos aplicados sobre axônios motores.

Figura 63: Relação entrada-saída estática de uma célula de Renshaw, avaliada pela taxa de disparos da célula em resposta a estímulos aplicados sobre axônios motores (CLEVELAND; KUSCHMIERZ; ROSS, 1981).

Hultborn e Pierrot-Deseilligny (1979) mostram que a conexão sináptica entre os ramos colaterais dos motoneurônios e as células de Renshaw sofrem depressão pós-ativação. Os autores constataram que a eficácia sináptica é reduzida a aproximadamente 50 % após uma ativação sináptica e retorna ao nível normal após 1 segundo ou mais. Esse fenômeno foi modelado introduzindo depressão sináptica nas conexões MN-CR, conforme modelagem matemática mostrada na seção 3.7.1. Os valores utilizados para a depressão sináptica MN-CR foram: fator de redução da eficácia sináptica $p = 50 \%$ e constante de tempo de recuperação $\tau_{reab} = 200$ ms.

Com base nos dados experimentais descritos (CULLHEIM; KELLERTH, 1978; HULTBORN; PIERROT-DESEILLIGNY, 1979; CLEVELAND; KUSCHMIERZ; ROSS,

1981; HULTBORN et al., 1988; WINDHORST, 1990), e visando reproduzir o comportamento das CRs mostrado na Figura 63 (CLEVELAND; KUSCHMIERZ; ROSS, 1981), o parâmetro g_{max} das condutâncias sinápticas MN-CR foi ajustado iterativamente, realizando-se várias simulações, até se obterem os valores mostrados na Tabela 21, que proporcionaram os melhores resultados.

Célula pré-sináptica	MN S	MN FR	MN FF
Célula alvo	IN CR	IN CR	IN CR
Condutância máxima (g_{max}) [nS]	150,0	170,0	300,0

Tabela 21: Condutâncias sinápticas de MNs sobre CRs.

É importante observar a geração de salva de PAs pelo modelo de CR, em resposta à ativação sináptica exercida pelos axônios motores. Em decorrência do longo período de ativação das condutâncias sinápticas MN-CR, os PAs transmitidos pelos MNs a uma CR ocasionam um efeito excitatório prolongado, resultando na geração de uma salva de PAs.

A Figura 64 mostra o resultado de uma simulação na qual uma salva de PAs foi gerada por uma CR, em resposta a um estímulo aplicado no nervo tibial, com amplitude supramáxima para os axônios motores. A salva de PAs gerados pela CR nessa simulação (Figura 64, gráfico de cima) teve duração de cerca de 10 ms, seguida por mais dois PAs, sendo um pouco mais breve que as salvas de PAs descritas na literatura (WALMSLEY; TRACEY, 1981; WINDHORST, 1990). Esse resultado, entretanto, é justificado em virtude da amplitude e duração do período de AHP das CRs, descritos por Hultborn e Pierrot-Deseilligny (1979), que são reproduzidos pelo modelo de CR. O gráfico ao centro da Figura 64 mostra a somatória das condutâncias sinápticas MN-CR, cujo longo período de ativação dá margem a geração da salva de PAs pela CR. O gráfico de baixo mostra a inibição sobre um MN que recebe sinapse da CR, no qual se observa que os PAs gerados pela CR acarretam no aumento da condutância sináptica inibitória no MN alvo.

Figura 64: Acima: rajada de PAs de uma CR, em decorrência de estímulo aplicado ao nervo tibial, com amplitude supramáxima para os axônios motores. Ao centro: Variação das condutâncias sinápticas excitatórias sobre a CR. Abaixo: Variação das condutâncias sinápticas inibitórias sobre um MN alvo.

Visando levantar as relações entrada-saída estáticas de um conjunto de CRs, foi executada uma bateria de simulações, com resultados exibidos na Figura 65. Esta figura mostra a evolução da taxa de disparo de células de Renshaw, ativadas após a aplicação de pulsos de estímulo sobre o nervo tibial. Constatou-se que as células de Renshaw apresentaram o comportamento de saturação esperado (na média, limitado a cerca de 250 pps), compatível com as relações entrada-saída mostradas por Cleveland, Kuschmierz e Ross (1981), e reproduzidas na Figura 63.

Figura 65: Relações entrada-saída estáticas de um conjunto de CRs.

Obs.: cada linha neste gráfico se refere a uma CR específica. A variação na taxa de disparos entre as CRs está relacionada ao posicionamento de cada célula ao longo dos núcleos motores, o que implica em diferentes níveis de ativação sináptica.

3.7.5 Validação de sinapses da conexão CR-MN

A conexão sináptica das células de Renshaw projetando-se sobre motoneurônios foi parametrizada e validada com base na inibição recorrente total incidente sobre motoneurônios do núcleo GM, obtida por estimulação em nervo homônimo (nervo GM) e por estimulação de um nervo heterônimo (nervo GL-SOL), conforme dados publicados por Hultborn et al. (1988).

Inibição recorrente homônima

De acordo com o trabalho de Hultborn et al. (1988), a inibição recorrente homônima composta incidente sobre os MNs GM dos tipos S, FR e FF é, em média, de $2,49 \pm 0,40$ mV, $1,40 \pm 0,31$ mV e $0,89 \pm 0,14$ mV, respectivamente. Esses dados foram utilizados para ajustar o parâmetro g_{max} da condutância sináptica CR-MN. Para tanto, foram realizadas simulações com todos os MNs do núcleo GM, além das CRs associadas. Nessas simulações, o nervo tibial foi estimulado com pulsos supramáximos (em relação às fibras motoras), na frequência de 100 Hz. Foi utilizado um artifício computacional para que os MNs investigados não disparassem PAs, de forma que a inibição recorrente pudesse ser corretamente apurada. A condutância máxima CR-MN (parâmetro g_{max}) foi ajustada iterativamente a cada simulação, até se obter os resultados esperados.

Inibição recorrente heterônima

Hultborn et al. (1988) mediram a máxima inibição recorrente heterônima sobre MNs S, FR e FF do núcleo GM, como sendo da ordem de $2,12 \pm 0,33$ mV, $1,27 \pm 0,15$ mV e $0,54 \pm 0,07$ mV, respectivamente. Os parâmetros g_{max} das condutâncias CR-MN S, CR-MN FR e CR-MN FF, ajustados no teste de inibição recorrente homônima, foram mantidos inalterados para se verificar se há discrepância nos resultados do teste de inibição recorrente heterônima. Para tanto, simulou-se a estimulação do nervo tibial, com os axônios GM desconectados, para que apenas os axônios GL e SOL fossem estimulados. Aplicou-se um estímulo supramáximo, em relação às fibras motoras, recrutando-se MNs dos núcleos GL e SOL, que por sua vez dispararam CRs da vizinhança. O efeito inibitório das CRs ativadas propagou-se para os MNs do núcleo GM. Outras sinapses excitatórias e inibitórias sobre os MNs foram removidas, para que apenas a inibição recorrente fosse apurada. A inibição recorrente máxima foi obtida com estimulação a 100 Hz.

Como era esperada, a hiperpolarização obtida com o teste de inibição recorrente heterônima foi um pouco menor à obtida com a inibição recorrente homônima. Pela disposição espacial dos núcleos GM e SOL, muitos MNs desses dois núcleos encontram-se sobrepostos (ver Figura 9), o que justifica a existência da

inibição recorrente sobre MNs GM estimulando-se axônios SOL ou mesmo axônios GL. Os resultados indicam uma pequena diferença com os dados de Hultborn et al. (1988), que mostram que a inibição recorrente heterônima deveria ser 15%, 9% e 39% menor que a inibição recorrente homônima, para os MNs S, FR e FF. Os resultados de simulação mostram que a hiperpolarização obtida com a inibição recorrente heterônima é cerca de 10%, 9% e 30% menor que a obtida com o teste de inibição recorrente homônima, para os MNs S, FR e FF.

Valores das condutâncias sinápticas CR-MN

A Figura 66 mostra o potencial de membrana de um MN S sob inibição recorrente homônima, cujo resultado esteve dentro do esperado (hiperpolarização de 2,4 mV, em média), utilizando-se valores de condutância sináptica mostrados na Tabela 22, para 1 CR / 20 μ m. Nota-se que a inibição recorrente é maior durante os primeiros 70 ms, e depois assume um valor dentro de uma faixa estável. Esse fenômeno se deve à depressão sináptica entre os ramos colaterais dos motoneurônios e as células de Renshaw, conforme abordado anteriormente.

Figura 66: Inibição recorrente homônima incidente sobre um MN S do núcleo GM.

A densidade de células de Renshaw na medula espinhal de gatos é da ordem de 1 CR / 10 μm de extensão da medula espinhal (CARR et al., 1998). Entretanto, para obter um melhor desempenho das simulações, adotou-se uma densidade menor, de 1 CR / 20 μm . Ao reduzir pela metade a densidade de CRs na coluna neuronal simulada, foi preciso dobrar o valor da condutância sináptica máxima entre CRs e MNs, para compensar o menor número de CRs simuladas, conforme mostra a Tabela 22.

Condutância máxima - g_{max} [nS] para conexões CR-MN			
célula alvo			
Quantidade de CRs	MN S	MN FR	MN FF
1 CR / 10 μm	220,0	150,0	120,0
1 CR / 20 μm	440,0	300,0	240,0

Tabela 22: Condutâncias sinápticas de CRs sobre MNs.

A melhora do desempenho computacional com um menor número de CRs simuladas pode ser avaliada com a realização de um *benchmark*. Utilizando um computador servidor de alto desempenho (servidor com dois processadores Dual Core de 64 bits), o tempo necessário para simular 200 ms dos três núcleos extensores conectados a 1800 CRs (1 CR / 10 μm), seguindo o paradigma de Hultborn et al. (1988), foi cerca de 15 min. Ao reduzir a quantidade de CRs para 900 (1 CR / 20 μm), o tempo de simulação baixou para cerca de 5 min.

3.7.6 Decaimento da eficácia sináptica com a distância

Conexão das CRs com os MNs, ao longo da extensão dos núcleos motores

Uma CR faz conexão com inúmeros MNs ao seu redor; entretanto, a eficácia sináptica entre uma CR e MNs alvo diminui com a distância entre as células, tendo valor máximo para MNs vizinhos à CR e decaindo com o aumento da distância entre

uma célula e outra (MCCURDY; HAMM, 1994a; WINDHORST, 1996). À distância de 1400 μm , a eficácia sináptica entre uma CR e um MN cai para 10% do seu valor máximo (MCCURDY; HAMM, 1994a; WINDHORST, 1996). Modelou-se esse fenômeno com a Equação 52, que indica o decaimento do parâmetro g_{max} da condutância sináptica CR-MN, com a distância entre as duas células.

$$g_{\text{max-efetivo}} = \frac{a}{a + d^2} g_{\text{max}} \quad (52)$$

em que:

d é a distância de uma CR em relação ao MN que recebe a sinapse.

$a = 0,22$ é a variável de decaimento, com valor escolhido para que uma sinapse proveniente de uma CR, a 1400 μm de distância do MN, tenha 10% do peso sináptico máximo estabelecido,

g_{max} é o valor máximo da condutância entre as duas células, e

$g_{\text{max-efetivo}}$ é o valor efetivamente utilizado para a condutância máxima entre as duas células.

O valor do parâmetro $g_{\text{max-efetivo}}$ da condutância sináptica CR-MN é máximo para MNs pareados com a CR, ou seja, em posições muito próximas na coluna de neurônios simulada (ver Figura 9). Conexões cujo valor de $g_{\text{max-efetivo}}$ seja menor que 1% do peso sináptico máximo (g_{max}) são ignoradas, o que equivale a limitar a 4,7 mm a distância máxima que uma CR se projeta para se conectar a um MN.

A Figura 67 mostra a variação do parâmetro $g_{\text{max-efetivo}}$, em relação à distância entre uma CR e um MN, de acordo com a Equação 52.

Figura 67: Decaimento do parâmetro $g_{max-efetivo}$ da condutância sináptica CR-MN, em relação à distância entre as células.

Conexão dos MNs com as CRs, ao longo da extensão dos núcleos motores

Um MN conecta-se com poucas CRs, sendo que a projeção máxima dos colaterais dos MNs se estende por cerca de 1 mm (CULLHEIM; KELLERTH, 1978; BURKE, 1998). Sabe-se também que a condutância sináptica da conexão MN-CR decresce com a distância entre as células (WINDHORST, 1996). Com base nesses dois fatos, o decaimento do parâmetro $g_{max-efetivo}$ da sinapse MN-CR foi modelado seguindo a Equação 52, com o valor da variável de decaimento a em 0,01, para que à distância de 1 mm a influência sináptica de um MN sobre uma CR valha 1% do valor quando as duas células estão pareadas. Conexões sinápticas com peso menor que 1% do valor máximo são ignoradas. A Figura 68 mostra o decaimento do parâmetro $g_{max-efetivo}$ da condutância sináptica MN-CR, em relação à distância entre as células.

Figura 68: Decaimento do parâmetro $g_{max-efetivo}$ da condutância sináptica MN-CR, em relação à distância entre as células.

3.7.7 Sinapses relacionadas a tratos neuronais descendentes

Tratos neuronais descendentes exercem influência sobre núcleos da medula espinhal por vias polissinápticas e, em alguns casos, por vias monossinápticas (PORTER; LEMON, 1995). No sistema de simulação, adotou-se que os comandos descendentes provenientes do córtex e do núcleo rubro atingem os motoneurônios e interneurônios CR, InIa e InIb, sem detalhar a ação de interneurônios interpostos nessas vias.

A Tabela 23 descreve os parâmetros das condutâncias sinápticas entre os tratos neuronais descendentes e neurônios medulares. São fornecidos valores pré-estabelecidos para condutâncias sinápticas máximas, deixando ao usuário a possibilidade de efetuar modificações antes de executar uma simulação.

Não há dados experimentais suficientes para o ajuste dos parâmetros dessas sinapses. Sendo assim, os valores das condutâncias sinápticas excitatórias da via córtico-motora são os mesmos utilizados para as sinapses Ia-MN (FINKEL; REDMAN, 1983). Para a via rubro-espinhal, medidas de corrente efetiva (HECKMAN; BINDER, 1993b; HECKMAN, 1994) foram utilizadas para ajustar as

proporções entre as condutâncias sinápticas sobre os três tipos de MNs. Sinapses sobre os interneurônios medulares foram adotadas com os mesmos valores adotados para as sinapses Ia-MN e InIa-MN, pois não há embasamento experimental para fazer o ajuste desses parâmetros.

Via pré-sináptica	Condutância máxima em células alvo [nS]					
	MN S	MN FF	MN FF	In CR	In InIa	In InIb
Córtico-motora	600,0	600,0	600,0	600,0	600,0	600,0
Rubro-espinhal excitatória	40,0	160,0	640,0	600,0	600,0	600,0
Rubro-espinhal inibitória	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0	500,0

Tabela 23: Valores máximos para condutâncias sinápticas ativadas pelas vias descendentes.

É possível configurar individualmente quais sinapses estarão ativas em uma simulação, o que permite o estudo dos circuitos neuronais atuando em diferentes tarefas motoras. Além disso, ativando ou desativando sinapses é possível alterar os circuitos simulados.

Não há dados precisos sobre a taxa de conectividade das vias descendentes com neurônios da medula espinhal (PORTER; LEMON, 1995); por esse motivo, adotou-se uma taxa de conectividade de 75%, que é da mesma ordem de grandeza da taxa de conectividade das aferências Ia com os conjuntos de MNs.

Para avaliar a ativação das vias descendentes sobre os MNs, realizou-se uma simulação com 50 fibras do trato córtico-motor agindo sobre um MN. A média do intervalo entre PAs (ISI) dos tratos descendentes variou senoidalmente ao longo do tempo. A Figura 69 (acima) mostra os instantes de ocorrência de PAs das fibras córtico-motoras, juntamente (abaixo) com o potencial de membrana do MN atingido por essas fibras. Observa-se que a variação senoidal do ISI médio das fibras descendentes é espelhada na atividade do MN, que passa a disparar em sincronia com o sinal modulante dos disparos descendentes. Quando a frequência de disparo do trato descendente aumenta, há uma maior ativação sináptica sobre o MN, e, conseqüentemente, uma maior despolarização, causando a salva de PAs no MN.

Figura 69: Influência da modulação do trato córtico-motor sobre um MN.

Obs.: Acima: cada ponto indica o disparo de uma fibra CM. Abaixo: potencial de membrana do MN que recebe sinapses das fibras CM.

3.7.8 Ruído sináptico

Neurônios de vertebrados recebem um grande número de conexões sinápticas, muitas oriundas de neurônios pré-sinápticos que disparam espontaneamente, o que resulta em variações oscilatórias do potencial de

membrana (STEVENS, 1972). Este efeito pode ser modelado pela adição de condutâncias sinápticas ativadas por um processo pontual Poisson, que representa os instantes de ativação de uma população de neurônios pré-sinápticos sobre o neurônio alvo (KOHN, 1989; KOHN, 1997).

As condutâncias de ruído foram modeladas da mesma forma que as outras condutâncias sinápticas do sistema. Pode-se aplicar ruído sináptico aos motoneurônios e células de Renshaw com influência excitatória ou inibitória. A Tabela 24 mostra valores adotados para a condutância sináptica de ruído sobre os motoneurônios e células de Renshaw. É utilizada uma condutância sináptica para o ruído excitatório e uma condutância sináptica para o ruído inibitório, para cada célula alvo. Assim, justifica-se o valor mais elevado escolhido para essa condutância em relação às outras condutâncias sinápticas (dez vezes maior), para sinapses sobre MNs. As células de Renshaw, por ter um limiar de disparo muito menor, têm um valor do parâmetro g_{max} igualmente menor, compatível com a geração de PAs espontâneos em 7 pps (WALMSLEY; TRACEY, 1981).

Condutância máxima em células alvo [nS]				
Via pré-sináptica	MN S	MN FF	MN FF	IN CR
Ruído excitatório	6000,0	6000,0	6000,0	15,0
Ruído inibitório	5000,0	5000,0	5000,0	15,0

Tabela 24: Condutâncias sinápticas de ruído sobre motoneurônios e células de Renshaw.

O potencial de reversão associado à condutância sináptica de ruído excitatório foi adotado em 70,0 mV em relação ao repouso, e em -16,0 mV, para o ruído inibitório. Como a diferença absoluta entre o potencial de repouso e o potencial de reversão para a condutância de efeito excitatório (70,0 mV) é maior que a diferença absoluta entre o potencial de repouso e o potencial de reversão para a condutância de efeito inibitório (16,0 mV), caso os dois ruídos sejam acionados em um MN, e especificada a mesma frequência de disparo de PAs para os dois trens de PAs, a despolarização causada pelo ruído excitatório será maior que a hiperpolarização causada pelo ruído inibitório. Para equilibrar o efeito causado pelas duas vias de ruído, deve ser estabelecido um valor de frequência de disparos de

PAs menor para o ruído excitatório.

O ruído sináptico agindo sobre o potencial de membrana de um MN FR é mostrado na Figura 70. Simulou-se ruído excitatório e ruído inibitório, ambos a 1000 pps, agindo sobre o MN. Observa-se, como discutido acima, que nas condições simuladas, a influência do ruído excitatório é preponderante, levando o potencial de membrana a uma pequena despolarização.

Figura 70: Ruído sináptico agindo sobre o potencial de membrana de um MN FR.

3.8 Estimulação elétrica de nervos

Os nervos periféricos simulados são compostos pelos axônios das aferências sensoriais Ia e Ib e pelos axônios dos motoneurônios. Um estímulo elétrico aplicado a esses nervos, caso exceda valores liminares, fará com que os axônios sensoriais e/ou motores disparem potenciais de ação, que serão propagados à medula espinhal e às junções neuromusculares. Estímulos elétricos são aplicados aos nervos visando estudar a fisiologia medular, por exemplo, por intermédio da técnica conhecida como reflexo H, descrita na revisão bibliográfica.

Em experimentos de reflexo H, para que as aferências Ia sejam recrutadas e disparem potenciais de ação, costuma-se utilizar pulsos de estimulação elétrica com duração de 1,0 ms, conforme demonstrado por Panizza, Nilsson e Hallett (1989). Com esta duração do pulso de estimulação, os axônios das aferências Ia possuem menor limiar de disparo em relação aos axônios motores. Pulsos de duração menor que 0,5 ms favorecem a geração de potenciais de ação pelas fibras motoras, em detrimento às fibras sensoriais. Bostock e Rothwell (1997) sugerem que esse diferente comportamento surge em função de distintas concentrações de canais de sódio persistente, entre as fibras motoras e as sensoriais. Caso os pulsos de estimulação tenham uma duração muito grande, pode haver a geração de mais de um potencial de ação sensorial ou motor.

O sistema de simulação permite a escolha da amplitude e da frequência dos estímulos aplicados a um nervo, bem como a velocidade de condução, os limiares de disparo e o comprimento dos axônios. A duração dos pulsos de estimulação foi fixada em 1,0 ms, pois o objetivo principal da estimulação elétrica dos nervos é replicar a prática comum de experimentos de reflexo H. Com essa premissa, os limiares de disparo dos axônios sensoriais são, em média, menores que os limiares de disparo dos axônios motores.

4. APLICAÇÕES DO SISTEMA DE SIMULAÇÃO

Neste capítulo serão mostrados alguns estudos realizados com o sistema de simulação, com o intuito de demonstrar sua aplicação na investigação de importantes temas da neurofisiologia da medula espinhal humana. As simulações realizadas serviram também para validar a modelagem de todos os componentes do projeto, atuando conjuntamente.

4.1 Experimentos de reflexo H

É possível simular a aplicação de estímulos com eletrodo de superfície, evocando reflexo H e onda M nos músculos SOL, GL, GM e TA. Além disso, o sistema permite a realização de experimentos mais complexos, como reflexos condicionados por estímulos de vias antagonistas e o estudo da depressão do reflexo H.

O simulador mimetiza a aplicação de pulsos de corrente nos nervos tibial e fibular, com amplitude variável e duração fixa em 1,0 ms. A frequência de aplicação dos pulsos pode ser controlada pelo usuário, bem como a simulação de comandos descendentes pré-ativando o conjunto de motoneurônios.

Em seres humanos, um dos músculos mais freqüentemente investigado pela técnica do reflexo H é o músculo sóleo, graças à facilidade em se obter reflexos estimulando o nervo tibial, que inerva este músculo. Além do músculo sóleo, pode-se evocar reflexo H em outros músculos, em geral exigindo uma contração basal. A título de ilustração, a Figura 71 mostra o sinal de EMG relativo a um reflexo H, obtido por promediação, em um experimento realizado no LEB-EPUSP.

Figura 71: Reflexo H promediado medido experimentalmente no músculo sóleo.

Abscissa: tempo [s]. Ordenada: amplitude [V].

Simulação do experimento de reflexo H

Para um melhor entendimento da simulação de experimentos de reflexo H, descreve-se o seguinte exemplo: um pulso de corrente com amplitude de 14,0 mA é aplicado sobre o nervo tibial, recrutando parte das aferências sensoriais la contidas nesse nervo. Os PAs disparados pelos axônios sensoriais acionam sinapticamente os conjuntos de MNs com os quais fazem contato (homônimos e heterônimos). Uma fração dos MNs é disparada em resposta ao comando sináptico. Concomitantemente, um grupo de axônios motores também é recrutado pela estimulação elétrica, gerando uma resposta motora direta, a onda M. Os PAs motores também se propagam antidromicamente pelo axônio, causando colisão com potenciais ortodrômicos, e eventual aniquilação de PAs somáticos. As Figuras 72, 73 e 74 ilustram o resultado desse experimento simulado, com gráficos do sinal de EMG e dos instantes de ocorrência de PAs dos MNs dos núcleos motores SOL, GL e GM.

Figura 72: Reflexo H e onda M - músculo SOL, com estímulo a 14 mA.
 Acima: EMG do músculo SOL; abaixo: cada ponto indica o instante que o PA de um MN atinge a placa motora.

Figura 73: Onda M - músculo GL, com estímulo a 14 mA.

Acima: EMG do músculo GL; abaixo: cada ponto indica o instante que o PA de um MN atinge a placa motora.

Figura 74: Onda M - músculo GM, com estímulo a 14 mA.

Acima: EMG do músculo GM; abaixo: cada ponto indica o instante que o PA de um MN atinge a placa motora. A primeira onda (com menor latência) na figura do painel superior é a onda M e a próxima onda é o reflexo H

A onda M aparece no EMG dos três músculos simulados, mas o reflexo H é notado apenas no EMG do músculo SOL. As figuras mostram os instantes em que os PAs atingem as fibras musculares, com latências proporcionais à velocidade de condução dos axônios e às distâncias percorridas. Como os axônios têm velocidades de condução distintas (ver Tabela 11), os tempos de chegada dos PAs junto às fibras musculares variam entre si.

À latência de 4 ms, aproximadamente, surgem os primeiros PAs associados à geração da onda M, que reflete o recrutamento direto dos axônios motores pela estimulação elétrica. Os gráficos (Figuras 72, 73 e 74) mostram que apenas os MNs de índices maiores, que são os de maior diâmetro axonal, foram recrutados. Como o

limiar de disparo dos axônios motores possui certa variabilidade, alguns MNs de índices menores foram recrutados, em detrimento de outros de maior diâmetro não recrutados.

Os MNs recrutados a partir de 27 ms (Figura 72) estão associados à geração do reflexo H. A maior latência do reflexo H em relação à onda M decorre da distância percorrida pelos PAs sensoriais até atingirem os MNs na medula espinhal, e, em seguida, pelos PAs motores, até atingirem as fibras musculares. Observa-se que os primeiros PAs motores a atingir o músculo, pelo reflexo H, podem provenir tanto dos menores, quanto dos maiores MNs. A justificativa é que os MNs menores são os primeiros recrutados sinapticamente, em virtude do “princípio do tamanho”, e mesmo tendo velocidade de condução axonal menor, seus PAs podem atingir o músculo antes que os PAs dos MNs maiores (ver Figura 72, linha de disparo de MNs a cerca de 27 ms de latência).

As simulações seguintes mostram resultados apenas do músculo SOL. Se diminuirmos a amplitude do pulso de estímulo para 11,5 mA, obtemos os gráficos mostrados na Figura 75. Nesta situação, poucos MNs contribuem para a formação da onda M, assim como, a resposta H tem baixa amplitude, pois é recrutado um menor número de axônios Ia.

Figura 75: Reflexo H e onda M - músculo SOL, com estímulo a 11,5 mA.

Acima: EMG do músculo SOL - abaixo: cada ponto indica o instante que o PA de um MN atinge a placa motora.

Se aumentarmos a amplitude do pulso de estimulação para um valor supraliminar é possível recrutar todos os motoneurônios. Aplicando um pulso de estimulação de 20,0 mA, a resposta M é máxima, como mostra a Figura 76. Os PAs motores propagam-se também em direção ao soma, onde há colisão total com os PAs gerados por via reflexa. Por esse motivo, a onda H não é formada.

Figura 76: Onda M - músculo SOL, com estímulo a 20,0 mA.

Acima: EMG do músculo SOL - abaixo: cada ponto indica o instante que o PA de um MN atinge a placa motora.

A resposta M máxima é utilizada na prática para balizar o experimento de reflexo H, pois indica a magnitude da resposta motora quando todos os MNs são recrutados sincronamente. A gama de variação na amplitude da onda H para diferentes indivíduos pode ser bem diferente, bem como o valor de $M_{\max}$. Isto ocorre em consequência de fatores como o volume muscular de cada indivíduo, o grau de adiposidade, a disposição das fibras em relação ao eletrodo de captação, entre outros. Como tanto a amplitude da onda H quanto da onda M sofrem esses mesmos efeitos, costuma-se utilizar a relação $H/M_{\max}$ ao se comparar dados de indivíduos diferentes.

Resposta H na ausência de colisão e inibições sobre os motoneurônios

Em um estudo hipotético, com o objetivo de saber qual a resposta H máxima caso não houvesse colisão e inibições sobre os motoneurônios, o limiar de disparo dos axônios motores foi arbitrariamente elevado a um valor superior à máxima intensidade de estímulo aplicada a esses axônios, evitando seu recrutamento e a conseqüente colisão de PAs. Células de Renshaw e outros interneurônios inibitórios foram removidos, para não haver inibições sobre os MNs. Foi realizada uma simulação com aferências Ia provenientes dos músculos SOL, GL e GM, incidindo sobre MNs do núcleo SOL. Aplicou-se um pulso de 20 mA sobre os axônios, recrutando todos os axônios sensoriais e nenhum axônio motor. O sinal de EMG mostrado na Figura 77 indica que a resposta H máxima é obtida com amplitude em torno de 90% da resposta M máxima.

Figura 77: Resposta H máxima hipotética, na ausência de colisão e inibições.

Esta simulação indica que mesmo recrutando todos os axônios Ia, não se consegue um nível de despolarização suficiente para disparar os MNs com maior limiar de disparo no soma. Nesta simulação, os MNs com índices entre 852 e 900 não tiveram despolarização suficiente para gerar um PA. Em uma simulação normal, com a ocorrência de colisões e inibições via interneurônios, a quantidade máxima de MNs que disparam de forma reflexa é menor.

4.1.1 Curvas de recrutamento do reflexo H e da onda M

As curvas de recrutamento do reflexo H e da onda M mostram a amplitude pico-a-pico dessas duas respostas em função de níveis distintos de estimulação. Para cada intensidade de estímulo aplicada, mede-se a amplitude do reflexo H e da onda M.

Com a finalidade de comparar os resultados simulados com dados reais, curvas de recrutamento obtidas em experimentos realizados por M. K. Floeter e A. F. Kohn são mostradas na Figura 78 (dados não publicados, reproduzidos com a permissão dos autores). São apresentadas medições de 10 diferentes sujeitos, podendo-se observar grande variabilidade entre os formatos das curvas.

Nos gráficos da Figura 78, as curvas em formato de uma semi-onda referem-se à amplitude do reflexo H em relação a vários níveis de estimulação; curvas em formato sigmoidal referem-se à amplitude da onda M.

Pelo fato de haver uma grande variabilidade em seus formatos, não se pode determinar curvas de recrutamento típicas, embora as curvas com formatos semelhantes às mostradas nos gráficos 1, 3, 5 e 8 são obtidas com maior frequência.

Figura 78: Curvas de recrutamento obtidas em experimentos com seres humanos (reproduzidas com a permissão de M. K. Floeter e A. F. Kohn). Em todos os gráficos, os eixos das ordenadas indicam a amplitude das respostas em mV, enquanto os eixos das abscissas indicam a intensidade do estímulo aplicado em mA

A Figura 79 mostra as curvas de recrutamento das ondas H e M, obtidas com a realização de simulação, na qual os parâmetros do simulador estavam com os valores pré-estabelecidos (*default*). As curvas obtidas com simulação têm formatos semelhantes a curvas obtidas experimentalmente, mostradas na Figura 78.

Figura 79: Curva de recrutamento do reflexo H e da onda M, obtidas com simulação na qual todos os parâmetros estão com os valores pré-estabelecidos (*default*).

A relação $H_{\max}/M_{\max}$ esteve em torno de 80%, que é um valor alto, embora dentro do esperado. De acordo com Floeter e Kohn (1997), para um grupo de sujeitos saudáveis, a amplitude $H_{\max}$ está na faixa de 34 a 82 % da amplitude $M_{\max}$, com média em 48%.

Uma possível causa para a relação $H_{\max}/M_{\max}$ estar elevada pode estar relacionada à amplitude dos PEPS causados pelas aferências Ia nos MNs. Com parâmetros ajustados de acordo com dados experimentais (FINKEL; REDMAN, 1983), os PEPS Ia sobre MNs S são da ordem de 100 μ V de amplitude. É possível que esse valor esteja acima do que ocorre nas sinapses Ia-MN em seres humanos saudáveis, que é o grupo avaliado por Floeter e Kohn (1997). Entretanto, decidiu-se manter a configuração das condutâncias Ia-MN de acordo com os dados de Finkel e Redman (1983), para não fugir da metodologia de parametrização adotada neste

projeto, com a qual se obteve um bom conjunto de resultados, conforme mostram as simulações realizadas. Como observação, a taxa de conectividade entre as aferências Ia e o grupo de MNs SOL foi estabelecida em 90%, embora haja indicativos de que, em gatos, essa taxa seja próxima de 100% (SCOTT; MENDELL, 1976). A relação $H_{\max}/M_{\max}$ seria reduzida, caso essa taxa de conectividade fosse adotada com um valor menor.

Um gráfico especial, obtido com o procedimento de simulação para se obter as curvas de recrutamento das ondas H e M, mostra quais MNs são recrutados em cada nível de estimulação, e se esses MNs contribuem com o reflexo H ou com a formação da onda M. Na Figura 80, pontos em azul representam MNs contribuindo com o reflexo H, e pontos em vermelho representam MNs cujos axônios são recrutados diretamente pelo pulso de estimulação, contribuindo com a onda M.

Na Figura 80 é possível observar o fenômeno da colisão, ao notar que em virtude do incremento do nível de estimulação, MNs que antes eram recrutados pelo laço aferente passam a ser recrutados diretamente, deixando de contribuir com o reflexo H e passando a contribuir com a onda M.

Figura 80: MNs colaborando com a formação do reflexo H (em azul) ou da onda M (em vermelho), recrutados de acordo com a amplitude dos pulsos de estimulação.

4.1.2 Depressão do reflexo H

Quando reflexos H são evocados repetidamente, a amplitude das respostas decai de maneira consistente, se o intervalo entre os estímulos for menor que 10 s (KOHN; FLOETER; HALLETT, 1997). Este fenômeno, conhecido como depressão do reflexo H, é utilizado na avaliação da dinâmica do laço reflexo das aferências Ia. Como exemplo, pacientes acometidos de lesão na medula espinhal apresentam menor depressão do reflexo H que sujeitos normais (AYMARD et al., 2000).

Aplicando uma seqüência de pulsos com intensidade, largura e período constantes, a amplitude do reflexo H decai de um valor máximo, relacionado ao primeiro pulso, a um valor de platô, após cinco ou seis pulsos. Sobre este assunto, Floeter e Kohn (1997) conduziram uma série de experimentos de reflexo H, sugerindo que a magnitude do declínio do reflexo H é maior quando a amplitude do reflexo H é menor. Utilizando um paradigma original, com um trem de pulsos de baixa intensidade seguido por um trem de pulsos de maior intensidade, os autores mostraram que a depressão de reflexos H de maior amplitude poderia ser atribuída à depressão das mesmas unidades motoras envolvidas com reflexos H de menor amplitude.

Com o objetivo de replicar o experimento de Floeter e Kohn, averiguando a hipótese central discutida, várias simulações foram executadas. Foram simulados conjuntos de motoneurônios que inervam o músculo sóleo. As simulações contaram com 800 motoneurônios, 90% identificados como tipo S, 6% como tipo FR e 4% como tipo FF. Também foram simuladas células de Renshaw, interneurônios InIb, aferências Ia e aferências Ib. Os resultados deste estudo foram mostrados no “29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society” (CISI; KOHN, 2007).

Os parâmetros p e τ_{reab} , descritos na seção 3.7.1 sobre a modelagem da depressão sináptica, foram mantidos constantes para todas sinapses entre os aferentes Ia e os motoneurônios do *pool*.

Duas amplitudes de pulsos foram escolhidas para a realização das simulações, a primeira amplitude (I_{20}) ocasionando reflexos H com amplitude de 20% da amplitude M_{max} e a segunda amplitude (I_{50}) ocasionando reflexos H com

amplitude de 50% da amplitude $M_{\max}$, seguindo a metodologia experimental (FLOETER; KOHN, 1997).

Três simulações principais foram realizadas: na primeira, um trem de 10 pulsos a 1 Hz e intensidade I_{20} foi aplicado sobre o nervo tibial simulado, atingindo axônios sensoriais e motores que inervam o músculo sóleo; a segunda simulação foi similar à primeira, mas a intensidade dos estímulos foi elevada para I_{50} ; a terceira simulação foi composta por um trem de 20 pulsos de estímulo, os 10 primeiros a I_{20} e os 10 últimos a I_{50} .

Resultados

Os gráficos mostrados na Figura 81 apresentam reflexos H evocados a cada 1 s, com respostas declinantes de um valor máximo (primeiro estímulo) a um valor de platô (últimos 5 estímulos). Os gráficos na coluna esquerda da Figura 81 mostram os sinais de EMG obtidos e os gráficos à direita apresentam os índices dos MNs contribuindo para o reflexo H ou para a onda M, em resposta a cada pulso de estimulação. Pontos em azul representam MNs que contribuíram para o reflexo H, e pontos em vermelho representam MNs que contribuíram para a onda M.

A Tabela 25 sumariza os resultados das simulações, comparando-os com os resultados obtidos nos experimentos (FLOETER; KOHN, 1997). Conforme se observa, o declínio da amplitude do reflexo H nos dados experimentais e simulados é semelhante. A Tabela 26 apresenta as quantidades de MNs contribuindo para o primeiro reflexo H e para o reflexo H na região do platô. É interessante notar a proximidade entre a quantidade de MNs que deixaram de ser recrutados em decorrência da depressão sináptica sob pulsos de baixa amplitude ($226 - 62 = 164$ MNs) e de alta amplitude ($468 - 288 = 180$ MNs). Não há dados experimentais para comparar com este achado, já que não é trivial avaliar quantos e quais MNs são recrutados por via reflexa em um experimento de reflexo H.

Figura 81: Respostas obtidas após aplicação de pulsos de estimulação repetitivos.

Obs.: À esquerda: reflexos H; à direita: MNs contribuindo com o reflexo H (em azul) e com a onda M (em vermelho). De cima para baixo: reflexos obtidos com estímulos a I_{20} , I_{50} e ambos em seqüência.

ESTÍMULOS	Simulação		Experimento	
	1º pulso	platô	1º pulso	Platô
baixos (I_{20})	20,1	4,0	19,0	5,0
altos (I_{50})	49,6	26,4	50,0	22,0
ambos (1º – 10º pulso)	20,1	4,0	19,0	5,0
ambos (11º – 20º pulso)	31,9	26,7	25,0	20,0

Tabela 25: Amplitude pico-a-pico do reflexo H (porcentagem do $M_{\max}$).

ESTÍMULOS	Simulação	
	1º pulso	Platô
baixos (I_{20})	226	62
altos (I_{50})	468	288
ambos (1º – 10º pulso)	226	62
ambos (11º – 20º pulso)	330	287

Tabela 26: Número de MNs contribuindo à geração do reflexo H – dados simulados.

Discussão

Ao focar apenas no declínio da amplitude do reflexo H, que é a única medida disponível em experimentos com humanos, uma hipótese plausível é que a depressão das primeiras unidades motoras recrutadas seria maior que a depressão das últimas unidades motoras recrutadas (Figura 81, gráficos à esquerda), como sugerido por Floeter e Kohn (1997). Entretanto, os resultados das simulações (Tabela 26 e gráficos à direita na Figura 81) sugerem um cenário alternativo que pode ocorrer, caso as simulações não estejam distantes da realidade.

O diferente decréscimo na amplitude do reflexo H sob as duas amplitudes de estimulação (Tabela 25: de 20,1 a 4,0 para os primeiros 10 reflexos H e de 31,9 a 26,7 para os últimos 10 reflexos H) pode estar relacionado ao fato de que muitas

unidades motoras de tamanho médio ou grande que seriam recrutadas pelo primeiro estímulo de grande intensidade (11^o estímulo), já estivessem com suas sinapses no estado deprimido, mesmo antes de serem recrutadas. Analisando os dois últimos gráficos à direita da Figura 81, nota-se que MNs com índices entre 360 e 500 estão com suas entradas sinápticas (referentes às fibras Ia) em estado deprimido após o 10^o pulso, e não são recrutados mesmo quando fibras Ia adicionais são disparadas por um estímulo de maior intensidade.

Esta análise da depressão do reflexo H só foi possível graças aos dados que mostram quais MNs dispararam PAs, ortodrômicos ou antidrômicos, em cada momento do experimento. Com isso, amplia-se o leque de hipóteses sobre os mecanismos neuronais subjacentes à depressão do reflexo H, que não mais fica restrito aos dados fornecidos pelo sinal de EMG.

4.2 Experimentos de inibição recíproca

A via dissinápica que faz a mediação da inibição recíproca dos aferentes Ia sobre motoneurônios antagonistas é intensamente investigada em experimentos com animais, e é um dos circuitos espinhais mais meticulosamente estudados em humanos. O interneurônio InIa, que recebe sinapses de vias Ia e inibe os motoneurônios antagonistas, age também como um integrador de entradas segmentares e supra-espinhais, discriminando a propagação de comandos inibitórios aos MNs.

A Figura 82 mostra uma representação esquemática dos circuitos envolvidos na inibição recíproca entre dois núcleos antagonistas (PIERROT-DESEILLIGNY; BURKE, 2005). Os circuitos mostrados nesta figura estão implementados no simulador, com números realistas de motoneurônios, interneurônios e aferências sensoriais.

Figura 82: Representação esquemática da inibição recíproca (PIERROT-DESEILLIGNY; BURKE, 2005).

Visando estudar a inibição recíproca entre núcleos motores antagonistas, foram efetuadas algumas simulações, mostradas nas seções seguintes.

4.2.1 Flexão e extensão do tornozelo

Tratos descendentes e vias sensoriais que excitam os MNs de núcleos motores envolvidos com a extensão do tornozelo, ou seja MNs dos núcleos GM, GL e SOL, excitam também os INs Inla que inibem os MNs do núcleo TA, que são antagonistas. O mesmo ocorre no caso oposto, quando vias que ativam os MNs do núcleo TA, inibem MNs de seus antagonistas, via interneurônios Inla.

Em uma simulação envolvendo MNs, CRs e interneurônios Inla dos quatro núcleos motores simulados (GM, GL, SOL e TA), um comando descendente ativou os MNs dos núcleos GM, GL e SOL, e ao mesmo tempo inibiu os MNs do núcleo TA, por intermédio dos interneurônios Inla, conforme mostram os resultados expostos nas próximas figuras.

A Figura 83 mostra o acionamento de MNs do núcleo SOL pelos tratos descendentes, enquanto a Figura 84 mostra, simultaneamente, MNs do núcleo TA sendo inibidos por interneurônios Inla, que, por sua vez, foram ativados pelos mesmos tratos que ativaram os MNs do núcleo SOL.

Figura 83: Acionamento de MNs do núcleo SOL por tratos neuronais descendentes.
Acima: força gerada. Abaixo: PAs disparados pelos MNs.

Figura 84: Potencial de membrana de MN do núcleo TA, sob inibição de interneurônios Inla.

Outro fenômeno retratado, é o efeito inibitório que os interneurônios InIa do núcleo TA exercem sobre interneurônios InIa antagonistas, mostrado na Figura 85. As vias descendentes que atuam na extensão do tornozelo, ativam os interneurônios InIa associados ao núcleo TA, que por sua vez inibem os interneurônios InIa antagonistas (associados aos núcleos SOL, GM e GL), conforme mostra o circuito neuronal da Figura 82. Ao simular a situação inversa, ou seja, a ativação dos MNs TA e dos interneurônios InIa que inibem os MNs SOL, GM e GL, são obtidos resultados opostos, como esperado.

Figura 85: Potencial de membrana de um interneurônio InIa do núcleo SOL, inibido por interneurônios InIa do núcleo TA.

4.2.2 Condicionamento do reflexo H com inibição recíproca

Em seres humanos, uma técnica experimental utilizada para se observar a inibição recíproca, consiste em condicionar a resposta do reflexo H pela aplicação de um estímulo acionando aferências Ia de um núcleo motor antagonista. O estímulo condicionante é disparado poucos milissegundos antes da aplicação do estímulo gerador do reflexo H (estímulo teste). Dessa maneira, a amplitude da resposta H é reduzida, já que os MNs participantes estarão hiperpolarizados pela ação dos interneurônios InIa, que são acionados pelas aferências Ia antagonistas.

Na simulação de reflexo H condicionado, três agentes inibitórios podem agir sobre o *pool* de MNs: os interneurônios InIa, os interneurônios InIb e as células de Renshaw. As inibições provenientes das CRs e dos interneurônios InIb ocorrem mesmo sem o estímulo condicionante, motivo pelo qual não são levados em consideração na análise da diminuição do reflexo H em decorrência da inibição recíproca. Os interneurônios InIa, por outro lado, inibem os MNs alvo apenas quando ativados pelas aferências Ia provenientes de um músculo antagonista.

Uma série de simulações foi realizada visando averiguar o efeito da inibição recíproca sobre o reflexo H, com o seguinte cenário:

- Os estímulos de teste aplicados no nervo tibial foram ajustados de modo a se evocar reflexos H com amplitude a 20% do M_{max} .
- Os estímulos condicionantes aplicados no nervo fibular foram ajustados à amplitude na qual se obtém o limiar motor dos axônios TA.
- O ponto de aplicação do estímulo sobre o nervo fibular está a 6,0 cm mais distal que o ponto de aplicação do estímulo sobre o nervo tibial.
- As velocidades de condução do feixe de axônios aferentes Ia foram estipuladas entre 65,0 e 69,0 m/s, ou seja, a fibra mais lenta conduz a 65,0 m/s, a mais rápida a 69,0 m/s e as demais entre esses dois extremos.

Nas simulações realizadas, o núcleo motor SOL foi considerado como o foco da análise, e as aferências Ia do músculo TA foram consideradas como antagonistas. O reflexo H medido sobre o músculo SOL, sem a inibição recíproca, foi considerado como a medida de controle (não condicionada).

A variação da amplitude do reflexo H é mostrada na Figura 86, em porcentagem da amplitude não-condicionada, para cada intervalo entre o estímulo de teste e o estímulo condicionante. Intervalos negativos indicam que o estímulo de teste foi aplicado antes que o estímulo condicionante.

Figura 86: Variação na amplitude do reflexo H, em relação ao reflexo de controle, com estimulação de via antagonista.

A Figura 86 mostra que a duração do efeito da inibição recíproca se estende por várias dezenas de milissegundos, muito mais do que Eccles (1957) e Pierrot-Deseilligny e Burke (2005) observaram, que seria em torno de 4 ms. Além disso, a amplitude do reflexo H também sofreu forte redução, maior do que se esperava com base em experimentos realizados no nosso laboratório e em Pierrot-Deseilligny e Burke (2005) - pg. 202. Outro problema encontrado foi o pico da inibição recíproca, que ocorreu em 1 ms, um pouco antes do previsto, pois se trata de uma via dissinápica e o ponto de estimulação no nervo fibular está 6 cm mais distal que o ponto de estimulação no nervo tibial.

Visando obter um resultado mais próximo aos resultados experimentais, o protocolo de simulação foi refeito com a introdução de ruído sináptico no corpo celular dos motoneurônios e estabelecendo uma latência de transmissão sináptica de 1,0 ms, para todas as sinapses simuladas. O ruído mimetiza as inúmeras vias sinápticas incidentes sobre os MNs e a latência sináptica serve para replicar o atraso característico de cada conexão sináptica (por *default*, a latência de transmissão sináptica está estabelecida em 0,3 ms).

Foram realizadas 20 simulações deste último cenário, pois com a presença de ruído é necessário promediar os resultados obtidos para que se obter um resultado com boa relação sinal-ruído. O resultado promediado é mostrado na Figura 87.

Figura 87: Variação na amplitude do reflexo H, em relação ao reflexo de controle, com estimulação de via antagonista e ruído sináptico. O fundo de escala horizontal é bem mais reduzido do que na Figura 86.

Com as modificações estabelecidas, a amplitude do reflexo H condicionado foi reduzida em cerca de 20% da amplitude de controle, valor considerado dentro do previsto (PIERROT-DESEILLIGNY; BURKE, 2005). Já a duração do efeito mais intenso da inibição recíproca foi reduzida para cerca de 12 ms, sendo, ainda, maior do que a prevista. Uma possível causa pode ser o valor adotado para a constante de tempo da membrana dos motoneurônios, que estaria com um valor elevado. Isto faria com que os motoneurônios levassem um tempo maior para voltar ao potencial de repouso, após a incidência dos PIPS provenientes do conjunto de interneurônios In1a. As constantes de tempo da membrana dos MNs foram ajustadas para apresentar os valores medidos por Zengel et al. (1985). Outra causa pode ser a amplitude dos PIPS estar muito elevada, valor que foi estabelecido com base nos experimentos de Stuart e Redman (1990).

Mesmo obtendo uma duração da inibição recíproca maior que a esperada (12 ms em vez de cerca de 4 ms), os valores utilizados na parametrização dos MNs e sinapses Inla-MN serão mantidos para não perder consistência com todas as demais validações realizadas. Os usuários do simulador podem, entretanto, alterar as constantes de tempo da membrana dos MNs e o valor da condutância sináptica Inla-MN, modificando esses parâmetros com os painéis de configuração do sistema.

4.3 Controle da força muscular

O controle da força muscular é exercido pelo sistema nervoso central por duas estratégias principais: o recrutamento de motoneurônios e a modulação da taxa de disparo dessas células (DE LUCA; FOLEY; ERIM, 1996). Em humanos, o controle de músculos pequenos e distais, como os músculos dos dedos da mão, é exercido basicamente pela modulação da taxa de disparos dos motoneurônios, pois mesmo para pequenas forças, praticamente todos os motoneurônios estão recrutados. Já para músculos grandes, como os flexores e extensores do tornozelo, o controle da força é feito principalmente variando-se a quantidade de motoneurônios recrutados.

Em seres humanos, a relação entre a taxa de disparo das unidades motoras em relação ao nível de contração muscular não é bem conhecida (ZHOU; RYMER, 2004b). Alguns autores relatam que unidades motoras de menor limiar de disparo, que são as primeiras a serem recrutadas, possuem sempre a maior taxa de disparo, mesmo quando o núcleo motor está sob forte estimulação (DE LUCA; FOLEY; ERIM, 1996). Entretanto, outros estudos indicam que, ao final, todas as unidades motoras assumiriam taxas de disparo semelhantes (ERIM et al., 1996). Alternativamente, em virtude da condutância de AHP (*“afterhyperpolarization”* – período de hiperpolarização após a ocorrência de um potencial de ação) ser maior para as unidades motoras inicialmente recrutadas, especula-se que a taxa de disparo das unidades motoras tardiamente recrutadas poderia ultrapassar a taxa das primeiras, caso o núcleo motor esteja submetido a um nível muito elevado de estimulação (KERNELL, 1965b; ZHOU; RYMER, 2004b).

4.3.1 Recrutamento de motoneurônios

Conforme discutido no início desta seção, para músculos grandes e distais, como os músculos GM, GL, SOL e TA, o controle da força é feito principalmente variando-se o número de motoneurônios recrutados. Foram realizadas algumas simulações para analisar esse princípio.

As simulações foram feitas com os MNs do núcleo motor GM, no qual índices entre 1 e 250 referem-se a MNs tipo S, índices entre 251 e 375 referem-se a MNs tipo FR e índices entre 376 e 500 referem-se a MNs tipo FF. Interneurônios não foram incluídos nessas simulações.

A primeira simulação foi executada com injeção de um degrau de corrente de 10 nA no soma dos MNs. Com esse nível de estimulação, todos os MNs S disparam PAs e apenas alguns MNs FR disparam, pois as correntes de reobase dos MNs FR e FF são maiores, estando acima da corrente injetada para a maioria desses MNs. O resultado é mostrado na Figura 88. Os índices dos MNs do núcleo GM estão ordenados pelo tamanho de cada MN, aparecendo no eixo vertical.

Aumentando o nível de estimulação para 20 nA, os MNs S continuam sendo os primeiros recrutados, seguidos pelos MNs FR e pelos MNs FF, conforme se observa na Figura 89. Nesta simulação, os parâmetros dos MNs são atribuídos gradualmente entre MNs vizinhos, o que possibilita uma continuidade nas taxas de disparos dos MNs, para todos os MNs do *pool*.

Caso os valores dos parâmetros dos MNs sejam atribuídos com descontinuidade, para MNs dos tipos S, FR e FF, pode haver uma transição brusca nas taxas de recrutamento. A Figura 90 ilustra esse exemplo, na qual se observa que na transição entre MNs S e MNs FR (índices 250 e 251) a taxa de disparos dos MNs muda bruscamente. Nesta simulação, a corrente de reobase para os três tipos de MNs foi atribuída com os seguintes valores: entre 4 e 6 nA para MNs S, entre 10 e 14 nA para MNs FR e entre 18 e 24 nA para MNs FF. Esta última simulação é apenas um exemplo, pois os parâmetros dos MNs têm, por padrão, valores atribuídos de forma contínua (ver Tabela 9).

Figura 88: Cada ponto no gráfico representa um PA disparado por um MN, recrutado com injeção de 10 nA. Ordenada: índice dos MNs do núcleo GM, ordenados pelo tamanho.

Figura 89: Cada ponto no gráfico representa um PA disparado por um MN, recrutado com injeção de 20 nA. Ordenada: índice dos MNs do núcleo GM, ordenados pelo tamanho.

Figura 90: Descontinuidade nas taxas de disparos dos MNs. Cada ponto no gráfico representa um PA disparado por um MN, recrutado com injeção de 20 nA. Ordenada: índice dos MNs do núcleo GM, ordenados pelo tamanho.

A seguir, para avaliar a variação de intensidade da força muscular, foram executadas simulações de um agrupamento de motoneurônios do músculo gastrocnêmio medial de humanos, com ativação sináptica proveniente da via córtico-motora. Foram simulados 250 MNs S, 125 MNs FR, 125 MNs FF, 125 CRs e 200 fibras córtico-motoras. As taxas de conectividade entre cada fibra córtico-motora e o *pool* de MNs foram estabelecidas em 75%. Os resultados são mostrados em gráficos da força resultante, juntamente com os instantes de ocorrência de PAs.

Na primeira simulação, cada fibra descendente disparou PAs com um intervalo médio de 30 ms entre cada PA (trem Poisson). A seguir, foram executadas mais duas simulações, diminuindo o intervalo entre PAs das fibras córtico-motoras para 15 ms e depois para 5 ms. Os resultados dessas simulações são mostrados nas Figuras 91, 92 e 93.

Figura 91: Força gerada pelo músculo GM e instantes de disparo de PAs pelos MNs. O ISI médio das fibras CMs estava a 30 ms.

Figura 92: Força gerada pelo músculo GM e instantes de disparo de PAs pelos MNs. O ISI médio das fibras CMs estava a 15 ms.

Figura 93: Força gerada pelo músculo GM e instantes de disparo de PAs pelos MNs. O ISI médio das fibras CMs estava a 5 ms.

Nestas simulações, a força máxima gerada foi de 400 gf, aproximadamente, para a primeira simulação, aumentando para cerca de 4500 gf na segunda simulação e depois para cerca de 14000 gf, decorrente tanto do aumento do número de MNs recrutados quanto da maior frequência de disparos desses MNs.

A taxa de disparo das fibras CM utilizadas na terceira simulação é alta, com intervalo entre PAs com média em 5,0 ms. A força muscular obtida nessa condição também é elevada, pois decorre do recrutamento de aproximadamente 375 MNs, de um total de 500. Entretanto, é possível recrutar todos os MNs do *pool*, com um incremento ainda maior da frequência das vias descendentes, o que é mostrado a seguir.

Na quarta simulação, o intervalo entre PAs de cada fibra CM foi estabelecido com média em 5,0 ms, mas após 800 ms de simulação diminuiu-se o ISI médio para 3,0 ms, mantendo essa taxa durante 400 ms. Como resultado, houve um pulso de contração, mostrado na Figura 94, durante o qual é obtida uma força muscular ainda

maior, com todos os MNs recrutados. O sinal de EMG correspondente à força mostrada na Figura 94 é mostrado na Figura 95.

Figura 94: Força gerada pelo músculo GM e instantes de disparo de PAs pelos MNs. O ISI médio das fibras CMs estava a 5 ms, havendo no meio do registro uma súbita e breve diminuição para 3 ms.

Figura 95: EMG gerado pelo músculo GM. O ISI médio das fibras CMs estava a 5 ms, havendo no meio do registro uma súbita e breve diminuição para 3 ms.

Princípio do tamanho

A seguir, foram executadas algumas simulações para verificar se os conjuntos de motoneurônios observam o “princípio do tamanho” (HENNEMAN; SOMJEN; CARPENTER, 1965). Para tanto, foram injetadas corrente em formato de rampa na soma dos MNs do núcleo GM. A amplitude da corrente variou de 0 a 20 nA em 1 s. Foram incluídas 500 CRs, distribuídas homogeneamente entre os MNs simulados. O resultado é mostrado na Figura 96. Uma informação complementar fornecida por essa figura é a força muscular resultante.

O recrutamento dos MNs, se observarmos todo o agrupamento (em macro-escala na Figura 96), seguiu o “princípio do tamanho”, pois se constata que os MNs menores (com menores índices) foram recrutados antes que os MNs maiores (com maiores índices). Entretanto, se observarmos localmente (em micro-escala na Figura 96), o “princípio do tamanho” não está obedecido, como na comparação entre os MNs de índices entre 75 e 100 e entre 50 e 75. Para esclarecer essa questão, foi executada uma nova simulação, suprimindo as células de Renshaw, com resultado mostrado na Figura 97.

Ao simular a injeção de corrente em rampa no soma dos MNs, sem a presença de células de Renshaw, o “princípio do tamanho” é observado tanto em macro como em micro escala (ver Figura 97), a menos de pequenas oscilações entre MNs vizinhos, em virtude do grau de aleatoriedade atribuído às correntes de reobase. A comparação desta simulação com a simulação anterior mostra que o grau de inibição recorrente exercido pelas células de Renshaw pode alterar localmente a ordem de recrutamento dos MNs, em decorrência de alguns MNs estarem localizados mais próximos às CRs, recebendo maior inibição.

Figura 96: Força muscular e instantes de disparo de PAs, em resposta a corrente em rampa, injetada nos MNs (0 – 20 nA em 1s) – com a presença de CRs.

Figura 97: Força muscular e instantes de disparo de PAs, em resposta a corrente em rampa, injetada nos MNs (0 – 20 nA em 1s) – sem a presença de CRs.

A Figura 97 mostra uma menor taxa de recrutamento para MNs com índices acima de 250, coincidindo com a transição entre MNs do tipo S para MNs dos tipos FR e FF. A justificativa é que há uma maior variação na corrente de rebase para os MNs desses tipos (ver Tabela 9).

Onion-skin

A Figura 98 mostra um exemplo interessante, gerado a partir de resultados obtidos com o simulador: observa-se a ocorrência do padrão conhecido como “*onion-skin*” (DE LUCA; FOLEY; ERIM, 1996; ZHOU; RYMER, 2004b), no qual as curvas $f \times I$ não se cruzam, como as cascas de uma cebola. Os motoneurônios menores (curvas mais exteriores) foram recrutados com uma estimulação da ordem

de 5 nA e mantiveram-se com a maior taxa de disparos de PAs a qualquer nível de estimulação. Os motoneurônios maiores (curvas mais interiores) foram recrutados com uma estimulação da ordem de 20 nA e apresentaram menores taxas de disparos.

Figura 98: Recrutamento de unidades motoras apresentando o formato “*onion-skin*”.

Visando estudar a ocorrência ou não do fenômeno “*onion-skin*” nos núcleos motores modelados, duas outras simulações foram realizadas, utilizando 3 MNs S, 3 MNs FR e 3 MNs FF e corrente injetada em degrau. A Figura 99 mostra o recrutamento dos MNs, sujeitos a diversos níveis de estimulação, e propriedades dos MNs com valores *default*. Como mostra o resultado dessa simulação, os MNs não seguem o padrão “*onion-skin*”, pois as curvas $f \times I$ estão cruzadas. Ao final, todos os MNs tendem a disparar a 200 pps, já que o período refratário absoluto dos MNs foi especificado em 5 ms.

Figura 99: Curvas $f \times I$ - MNs com valores de parâmetros *default*.

Em preto: MNs S, em azul: MNs FR, em vermelho: MNs FF.

A Figura 100 mostra o resultado de uma simulação semelhante, com alguns parâmetros dos três tipos de MNs alterados, de forma que as curvas $f \times I$ resultantes não se cruzam. Nesta situação, os MNs seguem o padrão “*onion-skin*”. Os parâmetros alterados foram g_{Ks} e g_{Kf} , da Tabela 10, que especificam o valor máximo das condutâncias de potássio. Alterando esses parâmetros, pode-se fazer com que a AHP exibida pelos MNs tenha amplitudes semelhantes, o que resulta em curvas $f \times I$ que não se cruzam.

Figura 100: Curvas $f \times I$ - MNs com valores de parâmetros alterados.

Em preto: MNs S, em azul: MNs FR, em vermelho: MNs FF.

Os trabalhos de simulação que analisam o fenômeno “*onion-skin*” utilizam apenas um tipo de motoneurônio, com valores de parâmetros atribuídos de maneira gradual para o conjunto de motoneurônios modelado (FUGLEVAND; WINTER; PATLA, 1993; ZHOU; RYMER, 2003), obtendo como resposta curvas $f \times I$ que não se cruzam. No simulador aqui descrito, há três tipos de motoneurônios (S, FR e FF), com valores *default* ajustados para exibir as propriedades passivas de membrana e as propriedades da AHP com valores descritos por Zengel et al. (1985). Com essa parametrização, não se obtém o fenômeno “*onion-skin*”, conforme mostra a Figura 99. Todavia, o usuário do sistema tem a liberdade de alterar os parâmetros dos motoneurônios, caso queira simular outro tipo de configuração para essas células.

Modulação da força muscular

Tratos neuronais descendentes agem sobre os núcleos motores, recrutando um maior ou menor número de unidades motoras, conforme a frequência de disparo das vias descendentes. As unidades motoras geram *twitches* ao serem acionadas

pelos tratos neuronais. Assim sendo, a força muscular resultante, que corresponde a somatória dos *twitches* de todas as unidades motoras de um músculo, tem relação direta com a frequência de disparo dos tratos descendentes que atuam sobre o conjunto de motoneurônios.

Para ilustrar a geração de força em resposta a um comando descendente modulado, realizou-se uma simulação com MNs do núcleo GM, sujeitos a um comando com modulação senoidal do intervalo médio entre disparos (ISI) das fibras descendentes, contando com a presença de 500 CRs. Foram moduladas 100 fibras córtico-motoras, com ISI médio variando senoidalmente entre 2 e 10 ms, lembrando que o ISI médio é utilizado para gerar PAs que seguem uma distribuição Poisson. A frequência da senóide foi estabelecida em 1 Hz. Como resultado, obtém-se a força gerada pelo músculo GM, variando como uma senóide distorcida, sob o comando do sinal de entrada. Uma possível causa da distorção é o fato do núcleo motor ser composto por um conjunto de motoneurônios e interneurônios, que constituem um sistema não-linear. Outra possível causa poderia estar relacionada ao fato de que a variação senoidal ocorre com o ISI médio das fibras córtico-motoras e não com a frequência média dos disparos.

A Figura 101 mostra os primeiros 2 segundos do sinal senoidal modulante e os instantes de disparo de PAs por cada fibra córtico-motora presente na simulação. A Figura 102 mostra a força desenvolvida pelo músculo GM durante 10 segundos e os instantes de disparo de PAs pelos MNs simulados.

Figura 101: Modulação do ISI médio das fibras córtico-motoras. Acima: variação do ISI médio de cada fibra córtico-motora. Abaixo: instantes de disparo de PAs de cada uma das fibras córtico-motoras simuladas, com índices dessas fibras apresentados na ordenada.

Figura 102: Acima: força gerada em resposta ao comando descendente, com modulação senoidal nos ISI médios das fibras CM. Abaixo: instantes de disparo de PAs dos MNs simulados, com índices dos MNs apresentados na ordenada.

Nesta última simulação, o comando descendente foi modulado com a variação do ISI médio de cada fibra córtico-motora. Uma nova simulação foi executada para averiguar o efeito da modulação com a frequência média de disparos de cada fibra descendente. Os resultados são mostrados nas Figuras 103 e 104.

Figura 103: Modulação da frequência de disparo das fibras córtico-motoras. Acima: variação do ISI médio de cada fibra córtico-motora. Abaixo: instantes de disparo de PAs de cada uma das fibras córtico-motoras simuladas, com índices dessas fibras apresentados na ordenada.

Figura 104: Acima: força gerada em resposta ao comando descendente, com modulação senoidal na frequência de disparo das fibras CM. Abaixo: instantes de disparo de PAs dos MNs simulados, com índices dos MNs apresentados na ordenada.

Com a modulação da frequência de disparos do trato descendente, a força resultante se apresenta com formato aproximadamente senoidal e também com certo grau de distorção (Figura 104).

Efetuada a FFT da força mostrada nas Figuras 102 e 104, excluindo-se o período transiente e o nível DC, e considerando um número inteiro de ciclos, são obtidas as Figuras 105 e 106, que representam o espectro de frequência da força gerada com os dois tipos de modulação. As amplitudes das raias espectrais obtidas do cálculo de FFT foram divididas pela metade do número de pontos de amostragem para a calibração da ordenada poder ser relacionada com amplitude do seno da fundamental. A componente fundamental está em 1 Hz, mesma frequência dos sinais modulantes.

Figura 105: Espectro da força gerada com a modulação do ISI médio das fibras descendentes.

Figura 106: Espectro da força gerada com a modulação da frequência de disparo das fibras descendentes.

A visualização dos dois espectros sugere que há uma distorção menor quando se modula a frequência de disparo das fibras descendentes. Para melhor quantificar este aspecto, foram calculadas as distorções harmônicas dos sinais de força das Figuras 102 e 104, a partir dos respectivos espectros mostrados nas Figuras 105 e 106, conforme a definição da Equação 53.

$$D(\%) = \frac{1}{A_1} \sqrt{\sum_{k=2}^{\infty} A_k^2} \cdot 100 \quad (53)$$

Nesta equação, A_1 indica a amplitude da componente fundamental e A_k da k -ésima harmônica. No presente exemplo, foram consideradas apenas a segunda e terceira harmônicas, pois as demais harmônicas apresentaram amplitude insignificante. Para a força gerada com a modulação do ISI médio das fibras descendentes, a distorção harmônica foi de 19,6%. Para a força gerada com a modulação da frequência média de disparos das fibras descendentes, a distorção harmônica foi de 7,4%. Este resultado quantitativo corrobora o que a análise visual dos espectros indicava.

4.3.2 Padrões de disparo de unidades motoras

Dados experimentais de humanos obtidos por diversos autores, evidenciaram diferentes distribuições de intervalos entre disparos de unidades motoras, de acordo com o músculo e com o grau de contração (CLAMANN, 1969; PERSON; KUDINA, 1972; DE LUCA; FORREST, 1973; POLIAKOV; MILES; NORDSTROM, 1995). Em certos casos obtém-se uma distribuição próxima à gaussiana, enquanto em outros, talvez a maioria, a distribuição é assimétrica, com uma cauda longa para a direita.

Andreassen e Rosenfalck (1980) e Rosenfalck e Andreassen (1980) observaram que o intervalo médio entre disparos das unidades motoras exercendo contrações isométricas constantes e de baixa intensidade encontra-se entre 49 e 160 ms para sujeitos normais, e entre 75 e 200 ms para sujeitos com espasticidade.

Halonen, Falck e Kalino (1981) conduziram uma pesquisa com um grupo de sujeitos normais e sujeitos acometidos de doenças neuropáticas ou miopáticas, e

levantaram parâmetros da densidade de probabilidade dos intervalos entre PAs de unidades motoras. Para pequena ativação muscular (contrações isométricas e constantes), a média dos intervalos entre PAs do conjunto de unidades motoras esteve em $118,9 \pm 20,3$ ms para o grupo controle, $88,6 \pm 20,4$ ms para o grupo miopático e $109,5 \pm 26,9$ ms para o grupo neuropático.

Visando comparar os relatos experimentais com resultados simulados, foram realizadas duas simulações com o núcleo neuronal TA, composto por 250 MNs S, 50 MNs FR, 50 MNs FF e 350 CRs, sujeitos a ativação de fibras córtico-motoras. Foram escolhidos dois níveis de estimulação, com 100 fibras córtico-motoras disparando com ISI médio em 5 ms e depois com ISI médio em 10 ms.

As Figuras 107 e 108 mostram histogramas do intervalo entre PAs de um MN do tipo S, relativos às duas simulações realizadas. Os histogramas foram gerados diretamente pelo módulo de análise de resultados do sistema de simulação, com resultados obtidos para 2 minutos de tempo simulado. Nas duas figuras são mostrados os histogramas de intervalo entre PAs para o mesmo MN, para permitir comparação entre as duas situações.

Na primeira simulação, o intervalo entre PAs teve média de 60,6 ms e desvio-padrão de 3,7 ms. Na segunda simulação, o intervalo entre PAs teve média de 108,5 ms e desvio-padrão de 28,8 ms. Nessas duas simulações, a distribuição do intervalo entre PAs mostrou-se com formato unimodal, sendo que para a primeira simulação, o histograma mostrou-se mais próximo a uma gaussiana. Na segunda simulação, o histograma apresenta uma cauda mais extensa à direita, pois em resposta a um menor nível de estimulação os MNs passaram a disparar mais espaçadamente, com maiores intervalos entre PAs.

Figura 107: Histograma do intervalo entre PAs de um MN, sujeito a estímulos de fibras córtico-motoras com ISI médio de 5 ms.

Figura 108: Histograma do intervalo entre PAs de um MN, sujeito a estímulos de fibras córtico-motoras com ISI médio de 10 ms.

4.4 Duração de simulações

Uma simulação de larga escala, como a simulação da depressão do reflexo H mostrada na seção 4.1.2, dura cerca de 8:50 min, referente ao tempo simulado de 10 s. Esta simulação foi executada em um computador servidor, baseado em dois processadores Xeon 3.0 GHz dual core (64 bits). Já uma simulação na qual todos os neurônios de todos os núcleos foram simulados durante 1 s, sujeitos à estimulação dos tratos descendentes e estimulação elétrica dos nervos, durou 13:08 min. Esta simulação envolveu a computação de 6.054 neurônios e 2.418.909 sinapses.

5. COMENTÁRIOS FINAIS E CONCLUSÕES

Esta tese descreveu o projeto, desenvolvimento e validação de um sistema de simulação de circuitos neuronais da medula espinhal. O acesso ao sistema é feito via Internet, o que possibilita sua utilização por usuários remotos, utilizando navegadores web. Pode-se simular desde células isoladas, visando obter um maior conhecimento da fisiologia de motoneurônios ou interneurônios medulares, assim como executar simulações de circuitos neuronais completos, como aqueles que controlam a flexão e a extensão de articulações, com geração de força e sinais eletromiográficos. O número de motoneurônios, interneurônios e tratos neuronais simulados corresponde ao encontrado em seres humanos, o que torna mais realista o resultado das simulações.

A escolha por desenvolver um simulador próprio, em vez de utilizar simuladores de uso geral, baseou-se no objetivo de criar um sistema de simulação via web, com acesso e utilização simplificados, e que possibilitasse a simulação de experimentos de eletrofisiologia, com aplicação de sinais elétricos de estimulação e captação de EMG de superfície e força muscular. Para esta abordagem, qual linguagem de programação utilizar? A resposta imediata poderia ser a linguagem C, que apresenta um desempenho computacional próximo ao da linguagem de máquina. Mas criar um sistema com arquitetura web em linguagem C seria muito custoso, o que inviabilizaria o projeto. O sistema poderia ser desenvolvido em Matlab, mas também haveria um grande trabalho para que fosse disponibilizado na Internet, além de apresentar um desempenho computacional baixo, em vista da complexidade das simulações. A solução encontrada foi realizar o desenvolvimento em linguagem Java, que é uma linguagem de alto nível, bastante indicada para aplicações web. A linguagem Java possui várias bibliotecas de uso livre, o que auxilia a implementação de importantes funcionalidades do sistema. Além disso, é possível obter um bom desempenho computacional, principalmente com a utilização de *threads*, que são vias de processamento paralelo, rodando sob o comando de um processo principal. A interface web tornou o sistema acessível e prático para os usuários. Entretanto, é necessário investir um pouco mais na usabilidade do software para torná-lo ainda mais amigável.

Sobre a modelagem de neurônios, a utilização de modelos complexos seria mais apropriada para simulação de uma única célula; um modelo simplificado, por outro lado, é mais apropriado para simulação de redes com muitos neurônios, a menos que se tenha uma solução de hardware como um aglomerado (*cluster*) de processadores ou uma grade (*grid*) de computadores. Escolheu-se utilizar um modelo de complexidade intermediária, que reproduzisse os mais importantes fenômenos identificados, sendo, entretanto, computacionalmente viável para ser executado em um único computador servidor.

Muitas vezes, o que impediu de se fazer uma modelagem mais abrangente não foi a complexidade matemática ou computacional, e sim a carência de dados experimentais que subsidiassem a modelagem. Como exemplo, a estrutura do simulador permite a inclusão de outros interneurônios medulares, além dos já presentes no sistema, mas não há descrições fisiológicas adequadas para embasar a modelagem. A simulação da inibição pré-sináptica, cujo circuito possui vários interneurônios interpostos, exemplifica essa dificuldade.

A literatura não dispõe de muitos dados da fisiologia de neurônios de seres humanos, apresentando, em contra-partida, uma variedade maior de dados para outras espécies, como o gato e o rato. Para contornar este problema, optou-se por adotar características de neurônios de gatos, quando que não havia dados publicados para seres humanos. Para a modelagem das condutâncias sinápticas, por exemplo, não há dado algum proveniente da fisiologia humana, sendo necessário efetuar a modelagem e parametrização com base em dados experimentais obtidos de animais, como aqueles relativos às sinapses da via la agindo sobre motoneurônios.

A parametrização dos modelos de motoneurônios, interneurônios e unidades motoras foi muito trabalhosa, por envolver inúmeros parâmetros interdependentes, com ajuste de valores baseado em distintos trabalhos experimentais. Os laboratórios, muitas vezes, empregam diferentes paradigmas experimentais, obtidos de diferentes animais. A dificuldade consiste em integrar as informações obtidas experimentalmente de forma consistente, mantendo o poder de replicar resultados da literatura obtidos experimentalmente em humanos (de forma não-invasiva). Pelos testes e validações realizados, considera-se que o processo de parametrização dos modelos atendeu adequadamente seus objetivos.

Os parâmetros dos neurônios foram escolhidos de modo que os modelos exibam características reais de motoneurônios, células de Renshaw, aferências sensoriais e fibras musculares, conforme publicadas na literatura especializada. O usuário do sistema pode executar simulações com parâmetros representando os dados publicados, ou efetuar modificações para averiguar hipóteses alternativas.

Nesta primeira versão do sistema, lançada conjuntamente com a finalização do Doutorado, foram modelados circuitos neuronais referentes a quatro núcleos motores, contendo neurônios de oito categorias distintas e sinapses envolvendo os diferentes tipos de neurônios modelados. Os circuitos podem ser simulados concorrentemente, controlando a atividade de quatro músculos que atuam na flexão e extensão do tornozelo. Outros núcleos neuronais e categorias de neurônios e de sinapses podem ser adicionados ao sistema, bastando carregar a parametrização correspondente no banco de dados. Isso torna o sistema flexível para estudar distintos circuitos neuronais.

Os circuitos modelados, bem como as demais funcionalidades do sistema, foram projetados visando permitir a simulação de experimentos de eletrofisiologia, como aqueles baseados no reflexo H. A simulação do reflexo H provê várias medidas que não se pode obter com experimentos não-invasivos realizados em humanos. É possível caracterizar quais motoneurônios, indexados de acordo com o tamanho, disparam em diferentes cenários simulados. A correlação entre o número de motoneurônios contribuindo com o reflexo H e com a onda M, com as amplitudes dessas respostas, é uma informação que não se pode obter com experimentos realizados em seres humanos. Utilizando números realistas de unidades motoras e replicando as condições encontradas na prática de laboratório, o sistema permite inferências meticolosas sobre a excitabilidade do conjunto de motoneurônios, das dinâmicas sinápticas envolvidas nas simulações e do papel dos vários elementos neuronais nos resultados obtidos.

Pode-se dizer que a realização de simulações evidencia alguns fatos que geralmente ficam mascarados em experimentos com seres humanos, já que a investigação sofre inúmeras limitações do ponto de vista ético-metodológico. Instantes de ocorrências de potenciais de ação no axônio ou no soma, os instantes que esses impulsos atingem a medula espinhal ou as placas motoras em decorrência da propagação ortodrômica ou antidrômica, o potencial de membrana de motoneurônios e interneurônios em cada circunstância, entre outros, são dados

que o simulador fornece, mas que não se obtém em experimentos com humanos e dificilmente se obtém com animais. Como exemplo, o simulador mostra, com resultados quantitativos, que uma maior variabilidade na velocidade de condução das vias aferentes Ia, faz com que os potenciais de ação sensoriais chegam às sinapses junto aos motoneurônios com latências variadas, o que implica em um potencial pós-sináptico excitatório composto de maior duração, mas de menor amplitude; com isso, os motoneurônios alvo podem não disparar, em função da baixa despolarização. Essa constatação pode auxiliar a interpretação de quadros patológicos, como a desmielinização parcial das fibras sensoriais, que implica em uma alteração nas velocidades de condução dos axônios Ia, e em um menor número de motoneurônios recrutados, embora a dinâmica sináptica e os próprios motoneurônios possam estar normais.

Pretende-se que o sistema de simulação, posto à disposição da comunidade científica em um site de livre acesso, seja útil para pesquisa e ensino associados à neurofisiologia do controle motor. Isso inclui o estudo de questões gerais sobre a fisiologia de grandes redes neuronais, a análise do comportamento de nervos periféricos sob estimulação elétrica, pesquisas sobre reflexos espinhais e o auxílio à compreensão de questões complexas da neurofisiologia da medula espinhal, como as dinâmicas envolvidas na modulação sináptica, a inibição recorrente via células de Renshaw e a inibição recíproca entre núcleos antagonistas. É previsto o trabalho conjunto envolvendo experimentos em laboratório e simulações computacionais. Outra linha de pesquisa que pode se beneficiar deste projeto é a robótica inspirada em sistemas biológicos, principalmente os estudos sobre controle de músculos artificiais.

APÊNDICE: TUTORIAL DE USO DO SISTEMA REMOTO

ReMoto é o nome escolhido para o sistema de simulação de circuitos neuronais da medula espinhal, pois é uma abreviação para rede motoneuronal e também designa o modo de acesso ao sistema, que é feito remotamente, via Internet.

1. Acesso ao sistema

O sistema ReMoto encontra-se disponível no seguinte endereço da Internet: <http://remoto.leb.usp.br>, tendo acesso livre para qualquer usuário. O idioma inglês foi utilizado nesta versão inicial, mas pretende-se oferecer uma interface também em português.

As simulações podem ser executadas no modo anônimo ou registrado. Simulações são realizadas no modo anônimo, caso o usuário não efetue o *log-in*. Neste caso, não é permitido armazenar no servidor as alterações de parâmetros e os resultados obtidos em uma simulação.

Para realizar o *log-in*, é necessário que o usuário tenha um cadastro, que é feito após o preenchimento de um pequeno formulário, por meio do qual é criado um *username* para o acesso registrado.

2. Execução de uma simulação

Os parâmetros dos modelos de motoneurônios, interneurônios, fibras sensoriais e tratos descendentes, bem como das sinapses entre eles, já possuem valores pré-estabelecidos, escolhidos de modo a replicar resultados de experimentos realizados com seres humanos saudáveis. O usuário do sistema pode escolher realizar uma simulação com esses valores de parâmetros, ou configurar um novo cenário, visando estudar uma situação particular.

Para a realização de uma simulação, são indicados os seguintes procedimentos:

1. Os neurônios que participarão da simulação são escolhidos acessando o painel "*Neural pools*". Neste painel, o usuário seleciona (ou retira a seleção) de quais tipos de motoneurônios, interneurônios e aferências sensoriais serão simulados, e especifica a quantidade de cada um desses elementos. O sistema divide os neurônios por núcleos motores, e a quantidade padrão para cada elemento já vem preenchida.

2. A seguir, o usuário deve escolher quais serão as entradas sinápticas e/ou estímulos elétricos que serão aplicados aos circuitos neuronais simulados.

- a. Por meio do menu "*Synaptic drive*", é possível selecionar quais tratos neuronais descendentes serão aplicados como entrada aos núcleos motores, a quantidade de fibras que irá compor cada trato neuronal, especificar as taxas de disparo dessas fibras, bem como a distribuição entre PAs (gaussiana ou Poisson). As taxas de disparo dos tratos neuronais podem ser moduladas por um sinal senoidal, pulsátil, dente-de-serra, ou serem aleatórias.

Neste painel o usuário também pode aplicar ruído sináptico sobre os motoneurônios e células de Renshaw, especificando qual a taxa de disparo pré-sináptica, e escolher se o ruído será excitatório, inibitório ou se haverá os dois tipos de ruído.

- b. Por meio do menu "*Electrical stimulation*", o usuário pode aplicar pulsos de estimulação elétrica sobre os nervos tibial e/ou fibular, visando simular experimentos de eletrofisiologia. O sistema permite especificar a amplitude do estímulo, os instantes de início e fim da estimulação, e especificar as distâncias entre o ponto de estímulo e os terminais nervosos.

Este painel permite também a injeção de corrente no soma ou no compartimento dendrítico de MNs e INs. A corrente pode ser modulada por sinais senoidais, pulsáteis, dente-de-serra ou aleatório, assim como feito com a modulação do ISI dos tratos neuronais descendentes.

3. Outra opção disponível ao usuário é o módulo de configuração de sinapses – “*Synapses*”, com o qual é possível especificar o valor máximo de uma condutância sináptica entre dois neurônios, modificar as taxas de transmissão, ligação, liberação e reabsorção de neurotransmissores, alterar o tempo para que uma condutância sináptica atinja seu valor de pico, entre outras opções. É possível também, habilitar ou desabilitar uma sinapse específica, modificando a topologia do circuito neuronal a ser simulado.
4. Por meio do menu “*Motoneurons*”, o usuário pode realizar alterações nos parâmetros dos motoneurônios, como a corrente de reobase, a velocidade de condução e o limiar de disparo do axônio, além de alterações nos parâmetros eletrotônicos.

Nesta janela, são mostrados quais motoneurônios terão sinais armazenados para posterior visualização, entre eles: o potencial de membrana, o curso temporal de condutâncias sinápticas e condutâncias voltagem-dependentes, e os instantes de ocorrência de potenciais de ação.
5. Pelo painel “*Interneurons*”, o usuário pode visualizar ou alterar parâmetros dos modelos de células de Renshaw e dos interneurônios inibitórios Ia e Ib, como a corrente de reobase e os parâmetros eletrotônicos.
6. Na janela de configuração de propriedades de unidades motoras – “*Motor-units*” – o usuário pode alterar os parâmetros para a geração de *twitch* e geração de MUAP.
7. Pelo menu “*V-d conductances*”, são mostrados os parâmetros constituintes do modelo das condutâncias voltagem-dependentes, também passíveis de alteração.
8. Na janela “*Miscellaneous*” são exibidos parâmetros gerais do sistema, como o passo de simulação, período refratário absoluto, entre outros.
9. Finalmente, na janela “*Simulation*”, o usuário dispara a execução de uma simulação, especificando o tempo de simulação desejado. Os resultados obtidos

podem ser armazenar no servidor, se o usuário tiver realizado o *log-in* no sistema.

Caso o usuário venha a realizar mais de uma simulação com o mesmo cenário, pode optar por manter os mesmos valores atribuídos para parâmetros que tenham variação aleatória, selecionando esta opção na janela “*Simulation*”. Desse modo, é possível realizar simulações com o mesmo cenário, sem alterar em nada a parametrização estabelecida, a menos de eventuais alterações nos estímulos aplicados ao sistema.

3. Visualização de resultados

Após realizar uma simulação, os resultados gerados são mostrados em forma de gráficos, no painel “*Graphics*”. O usuário pode também exportar os resultados obtidos, pelo painel “*Files*”, gerando arquivos ASCII com os mesmos dados mostrados em formato gráfico, ou gerar um sumário dos resultados obtidos, acessando o menu “*Summary*”.

Os gráficos ou arquivos de exportação gerados pelo sistema são os seguintes:

- Instantes de ocorrência de potenciais de ação de cada um dos neurônios simulados;
- Taxa de disparo de neurônios ao longo do tempo;
- Histograma de intervalo entre PAs;
- Força muscular obtida;
- Sinal de EMG obtido;
- Sinal elétrico do potencial de membrana de motoneurônios e interneurônios;
- Curso temporal de condutâncias sinápticas ou condutâncias voltagem-dependentes;
- Sinais combinados de força ou EMG juntamente com os instantes de ocorrência de potenciais de ação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, L. F.; VARELA, J. A.; SEN, K.; NELSON, S. B. Synaptic depression and cortical gain control. **Science**, v. 275, p. 220-224, 1997.
- AKAZAWA, K.; KATO, K. Neural network model for control of muscle force based on the size principle of motor unit. **Proceedings of the IEEE**, v. 78, p. 1531-1535, 1990.
- ANDREASSEN, S.; ROSENFALCK, A. Regulation of the firing pattern of single motor units. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 43, p. 897-906, 1980.
- ARIANO, M. A.; ARMSTRONG, R. B.; EDGERTON, V. R. Hindlimb Muscle Fiber Populations of 5 Mammals. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 21, p. 51-55, 1973.
- AWISZUS, F.; FEISTNER, H. The Relationship between Estimates of Ia-Epsp Amplitude and Conduction-Velocity in Human Soleus Motoneurons. **Experimental Brain Research**, v. 95, p. 365-370, 1993.
- AYMARD, C. et al. Presynaptic inhibition and homosynaptic depression. A comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia. **Brain**, v. 123, p. 1688-1702, 2000.
- BALDISSERA, F.; CAMPADELLI, P.; PICCINELLI, L. Neural Encoding of Input Transients Investigated by Intracellular Injection of Ramp Currents in Cat Alpha-Motoneurones. **Journal of Physiology - London**, v. 328, p. 73-86, 1982.
- BALDISSERA, F.; GUSTAFSSON, B. Afterhyperpolarization conductance time course in lumbar motoneurones of the cat. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 91, p. 512-527, 1974a.
- . Firing behaviour of a neurone model based on the afterhyperpolarization conductance time course and algebraical summation. Adaptation and steady state firing. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 92, p. 27-47, 1974b.
- . Firing behaviour of a neurone model based on the afterhyperpolarization conductance time course. First interval firing. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 91, p. 528-544, 1974c.
- BANKS, R. W. An allometric analysis of the number of muscle spindles in mammalian skeletal muscles. **Journal of Anatomy**, v. 208, p. 753-68, 2006.
- BARRET, J. N.; CRILL, W. E. Specific membrane properties of cat motoneurons. **Journal of Physiology - London**, v. 239, p. 301-324, 1974.

- BASHOR, D. P. A large-scale model of some spinal reflex circuits. **Biological Cybernetics**, v. 78, p. 147-157, 1998.
- BELLEMAVE, F.; WOODS, J. J.; JOHANSSON, R.; BIGLAND-RITCHIE, B. R. Motor-unit discharge rates in maximal voluntary contractions of three human muscles. **Journal of Neurophysiology**, v. 50, p. 1380-1392, 1983.
- BINDER, M. D.; HECKMAN, C. J.; POWERS, R. K. **The physiological control of motoneuron activity**, p. 3-53. *In: Handbook of Physiology. Section 12: Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems.* Oxford University Press, New York, 1996.
- BODINE, S. C.; ROY, R. R.; ELDRED, E.; EDGERTON, V. R. Maximal force as a function of anatomical features of motor units in the cat tibialis anterior. **Journal of Neurophysiology**, v. 57, p. 1730-45, 1987.
- BOOTH, V.; RINZEL, J.; KIEHN, O. Compartmental model of vertebrate motoneurons for Ca²⁺-dependent spiking and plateau potentials under pharmacological treatment. **Journal of Neurophysiology**, v. 78, p. 3371-3385, 1997.
- BORG, J. Conduction velocity and refraction period of single motor nerve fibres in motor neuron disease. **J Neurol Neurosurg & Psych**, v. 47, p. 349-353, 1984.
- BOSTOCK, H.; ROTHWELL, J. C. Latent addition in motor and sensory fibres of human peripheral nerve. **Journal of Physiology**, v. 498, p. 277-94, 1997.
- BOWER, J. M.; BEEMAN, D.; HUCKA, M. **The GENESIS simulation system**, p. 475-478. *In: The Handbook of Brain Theory and Neural Networks.* MIT Press, Cambridge, MA, 2003.
- BOYD, I. A.; DAVEY, M. R. **The composition of peripheral nerves**. *In: Control and Innervation of Skeletal Muscle.* E. & S. Livingstone, Edinburgh, 1966.
- . **The composition of peripheral nerves**. Edinburgh: E. & S. Livingstone, 1968.
- BUCHTHAL, F.; SCHMALBRUCH, H. Motor Unit of Mammalian Muscle. **Physiological Reviews**, v. 60, p. 90-142, 1980.
- BUI, T. V. et al. Comparison of the morphological and electrotonic properties of Renshaw cells, Ia inhibitory interneurons, and motoneurons in the cat. **Journal of Neurophysiology**, v. 90, p. 2900-18, 2003.
- BURKE, R. E. **Motor unit: anatomy, physiology and functional organization**. *In: Handbook of Physiology, The Nervous System. Section II Part I.* Am Physiol Soc, Bethesda, 1981.
- . **Spinal cord: ventral horn**. *In: The synaptic organization of the brain.* Oxford University Press, New York, 1998.

- BURKE, R. E. et al. Anatomy of medial gastrocnemius and soleus motor nuclei in cat spinal cord. **Journal of Neurophysiology**, v. 40, p. 667-680, 1977.
- CAPADAY, C.; STEIN, R. B. A method for simulating the reflex output of a motoneuron pool. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 21, p. 91-104, 1987.
- CAPADAY, C.; VAN VREESWIJK, C. Direct control of firing rate gain by dendritic shunting inhibition. **J Integr Neurosci**, v. 5, p. 199-222, 2006.
- CAPEK, R.; ESPLIN, B. Homosynaptic depression and transmitter turnover in spinal monosynaptic pathway. **Journal of Neurophysiology**, v. 40, p. 95-105, 1977.
- CARNEVALE, N. T.; HINES, M. L. **The NEURON Book**. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.
- CARR, P. A.; ALVAREZ, F. J.; LEMAN, E. A.; FYFFE, R. E. W. Calbindin D28k expression in immunohistochemically identified Renshaw cells. **Neuroreport**, v. 9, p. 2657-2661, 1998.
- CHAN, K. M.; DOHERTY, T. J.; BROWN, W. F. Contractile properties of human motor units in health, aging, and disease. **Muscle & Nerve**, v. 24, p. 1113-1133, 2001.
- CHIN, N. K.; COPE, M.; PANG, M. **Number and distribution of spindle capsules in seven hindlimb muscles of the cat**, p. 241-248. *In*: Symposium on Muscle Receptors. Hong Kong University Press, Hong Kong, 1962.
- CISI, R. R. L. **Desenvolvimento de um simulador de uma sub-rede da medula espinhal**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
- CISI, R. R. L.; KOHN, A. F. **Spinal Cord Neuronal Network Simulator**, p. 1-3. *In*: 28th Conference of the Canadian Medical and Biological Engineering Society, Quebec, Canada, 2004.
- **H-reflex depression simulated by a biologically realistic motoneuron network**. *In*: 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Lyon, France, 2007.
- CLAMANN, H. P. Statistical analysis of motor unit firing patterns in a human skeletal muscle. **Biophysical Journal**, v. 9, p. 1233-1251, 1969.
- **Muscle data**, <http://www.physio.unibe.ch/~clamann/muscddata.html>, Acessado em 30/mar/2006.
- CLEMENTS, J. D. et al. The Time Course of Glutamate in the Synaptic Cleft. **Science**, v. 258, p. 1498-1501, 1992.
- CLEVELAND, S.; KUSCHMIERZ, A.; ROSS, H. G. Static input-output relations in the spinal recurrent inhibitory pathway. **Biological Cybernetics**, v. 40, p. 223-231, 1981.

- COLQUHOUN, D.; JONAS, P.; SAKMANN, B. Action of Brief Pulses of Glutamate on Ampa Kainate Receptors in Patches from Different Neurons of Rat Hippocampal Slices. **Journal of Physiology - London**, v. 458, p. 261-287, 1992.
- COOPER, S. **Muscle spindles and motor units**, p. 9-17. *In: Control and Innervation of Skeletal Muscle*. Livingstone Ltd., Edinburgh, 1966.
- COX, D. R.; ISHAM, V. **Point Processes**. London: Chapman and Hall, 1980.
- CRONE, C.; NIELSEN, J. Central control of disynaptic reciprocal inhibition in humans. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 152, p. 351-363, 1994.
- CULLHEIM, S.; KELLERTH, J. O. Morphological-Study of Axons and Recurrent Axon Collaterals of Cat Alpha-Motoneurons Supplying Different Functional Types of Muscle Unit. **Journal of Physiology - London**, v. 281, p. 301-313, 1978.
- DE LUCA, C. J.; ERIM, Z. Common drive of motor units in regulation of muscle force. **Trends in neurosciences**, v. 17, p. 299-305, 1994.
- DE LUCA, C. J.; FOLEY, P. J.; ERIM, Z. Motor unit properties in constant-force isometric contractions. **Journal of Neurophysiology**, v. 76, p. 1503-1516, 1996.
- DE LUCA, C. J.; FORREST, W. J. Some properties of motor unit action potential trains recorded during constant force isometric contractions in man. **Kybernetik**, v. 12, p. 160-168, 1973.
- DESTEXHE, A. Conductance-based integrate-and-fire models. **Neural Computation**, v. 9, p. 503-14, 1997.
- DESTEXHE, A.; MAINEN, Z. F.; SEJNOWSKI, T. J. An Efficient Method for Computing Synaptic Conductances Based on a Kinetic-Model of Receptor-Binding. **Neural Computation**, v. 6, p. 14-18, 1994a.
- . Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. **Journal of Computational and Neuroscience**, v. 1, p. 195-230, 1994b.
- DEWALD, J. P. A.; SCHMIT, B. D. **Stretch reflex gain and threshold changes as a function of elbow stretch velocity in hemiparetic stroke**, p. 1464-1467. *In: 25th Annual International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society*, 2003.
- DINIZ, P. S. R.; SILVA, E. A. B.; LIMA NETTO, S. **Processamento Digital de Sinais**. São Paulo: Bookman, 2004.
- DUM, R. P.; KENNEDY, T. T. Physiological and Histochemical-Characteristics of Motor Units in Cat Tibialis Anterior and Extensor Digitorum Longus Muscles. **Journal of Neurophysiology**, v. 43, p. 1615-1630, 1980.
- DUMITRU, D. **Electrodiagnostic Medicine**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1995.

- ECCLES, J. **The Physiology of nerve Cells**. Baltimore: The Johns Hopkins Press, 1957.
- EISEN, A.; HOIRCH, M.; WHITE, J.; CALNE, D. Sensory Group Ia Proximal Conduction-Velocity. **Muscle & Nerve**, v. 7, p. 636-641, 1984.
- ERIM, Z.; DE LUCA, C. J.; MINEO, K.; AOKI, T. Rank-ordered regulation of motor units. **Muscle Nerve**, v. 19, p. 563-73, 1996.
- ETHIER, C.; IMBEAULT, M. A.; UNG, V.; CAPADAY, C. On the soleus H-reflex modulation pattern during walking. **Exp Brain Res**, v. 151, p. 420-5, 2003.
- FEINSTEIN, B.; LINDEGARD, B.; NYMAN, E.; WOHLFART, G. Morphologic studies of motor units in normal human muscles. **Acta Anat**, v. 23, p. 127-142, 1955.
- FINKEL, A. S.; REDMAN, S. J. The synaptic current evoked in cat spinal motoneurons by impulses in single group Ia axons. **Journal of Physiology**, v. 342, p. 615-632, 1983.
- FITZHUGH, R. Computation of Impulse Initiation and Saltatory Conduction in a Myelinated Nerve Fiber. **Biophysical Journal**, v. 2, p. 11-21, 1962.
- FLESHMAN, J. W.; SEGEV, I.; BURKE, R. E. Electrotonic architecture of type-identified alpha-motoneurons in the cat spinal cord. **Journal of Neurophysiology**, v. 60, p. 60-85, 1988.
- FLOETER, M. K.; KOHN, A. F. H-Reflex of different sizes exhibit differential sensitivity to low frequency depression. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 105, p. 470-475, 1997.
- FRANKENHAEUSER, B.; HUXLEY, A. F. Action Potential in Myelinated Nerve Fibre of *Xenopus Laevis* as Computed on Basis of Voltage Clamp Data. **Journal of Physiology-London**, v. 171, p. 302-315, 1964.
- FUGLEVAND, A. J.; WINTER, D. A.; PATLA, A. E. Models of recruitment and rate coding organization in motor-unit pools. **Journal of Neurophysiology**, v. 70, p. 2470-2488, 1993.
- FUGLEVAND, A. J.; WINTER, D. A.; PATLA, A. E.; STASHUK, D. Detection of motor unit action potentials with surface electrodes: influence of electrode size and spacing. **Biological Cybernetics**, v. 67, p. 143-153, 1992.
- GARNETT, R. A. F.; ODOVONAN, M. J.; STEPHENS, J. A.; TAYLOR, A. Motor Unit Organization of Human Medial Gastrocnemius. **Journal of Physiology-London**, v. 287, p. 33-43, 1979.
- GATH, I.; STALBERG, E. The calculated radial decline of the extracellular action potential compared with in situ measurements in the human brachial biceps. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**, v. 44, p. 547-52, 1978.

- GIUGLIANO, M. Synthesis of generalized algorithms for the fast computation of synaptic conductances with Markov kinetic models in large network simulations. **Neural Computation**, v. 12, p. 903-931, 2000.
- GOROSO, D. G.; CISI, R. R. L.; KOHN, A. F. The amplitude and phase responses of the firing rates of some motoneuron models. **Biosystems**, v. 58, p. 33-39, 2000.
- GRAHAM, B. P.; REDMAN, S. J. **Simulation of the muscle stretch reflex by a neuronal network**. In: *Computation and Neural Systems*. Klumer Acad Pub, Boston, 1993.
- HALONEN, J. P.; FALCK, B.; KALINO, H. The firing rate of motor units in neuromuscular disorders. **Journal of Neurophysiology**, v. 225, p. 269-276, 1981.
- HECKMAN, C. J. Computer simulations of the effects of different synaptic input system on the steady-state input-output structure of the motoneuron pool. **Journal of Neurophysiology**, v. 71, p. 1727-1739, 1994.
- HECKMAN, C. J.; BINDER, M. D. Analysis of effective synaptic currents generated by homonymous Ia afferent fibers in motoneurons of the cat. **Journal of Neurophysiology**, v., p. 1946-1966, 1988.
- . Computer simulation of the steady-state input-output function of the cat medial gastrocnemius motoneuron pool. **Journal of Neurophysiology**, v. 65, p. 952-967, 1991.
- . Computer simulations of motoneuron firing rate modulation. **Journal of Neurophysiology**, v. 69, p. 1005-1008, 1993a.
- . Computer simulations of the effects of different synaptic input systems on motor unit recruitment. **Journal of Neurophysiology**, v. 70, p. 1827-1840, 1993b.
- HENNEMAN, E.; SOMJEN, G.; CARPENTER, D. O. Excitability and inhibitability of motoneurons of different sizes. **Journal of Neurophysiology**, v. 28, p. 599-620, 1965.
- HERMENS, J. H.; BATEN, C. T. M.; BOOM, H. B. K.; RUTTEN, W. L. C. **Distribution of MUAP amplitude and duration estimated from surface EMG**. In: *Proceedings of the 14th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Paris, France, 1992.
- HILGEVOORD, A. A. J.; BOUR, L. J.; KOELMAN, J. H. T. M.; ONGERBOER DE VISSER, B. W. Soleus H reflex extinction in controls and spastic patients: ordered occlusion or diffuse inhibition? **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 97, p. 402-407, 1995.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve. **Journal of Physiology-London**, v. 117, p. 500-544, 1952.

- HULTBORN, H.; KATZ, R.; MACKEL, R. Distribution of recurrent inhibition within a motor nucleus. II. Amount of recurrent inhibition in motoneurons to fast and slow units. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 34, p. 363-374, 1988.
- HULTBORN, H.; LIPSKI, J.; MACKEL, R.; WIGSTRÖM, H. Distribution of recurrent inhibition within a motor nucleus. I. Contribution from slow and fast motor units to the excitation of Renshaw cells. **Acta Physiologica Scandinavica**, v., p. 347-361, 1988.
- HULTBORN, H.; PIERROT-DESEILLIGNY, E. Input-output relations in the pathways of recurrent inhibition to motoneurons in the cat. **Journal of Physiology**, v. 297, p. 267-287, 1979.
- HUMES, A. F. C.; MELO, I. S. H.; YOSHIDA, L. K.; MARTINS, W. T. **Noções de Cálculo Numérico**. São Paulo: Makron Books do Brasil, 1984.
- IVASHKO, D. G. et al. Modeling the spinal cord neural circuitry controlling cat hindlimb movement during locomotion. **Neurocomputing**, v. 52-4, p. 621-629, 2003.
- JANKOWSKA, E. Interneuronal Relay in Spinal Pathways from Proprioceptors. **Progress in Neurobiology**, v. 38, p. 335-378, 1992.
- JILGE, B. et al. Initiating extension of the lower limbs in subjects with complete spinal cord injury by epidural lumbar cord stimulation. **Experimental Brain Research**, v. 154, p. 308-326, 2004.
- JIMENEZ, J.; EASTON, J. K.; REDFORD, J. B. Conduction studies of the anterior and posterior tibial nerves. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 51, p. 164-9, 1970.
- JOHNSON, M. A.; POLGAR, J.; WEIGHTMAN, D.; APPLETON, D. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles an autopsy study. **Journal of Neurological Sciences**, v. 18, p. 111-129, 1973.
- JONES, K. E.; BAWA, P. Computer simulation of the responses of human motoneurons to composite Ia EPSPs: effects of background firing rate. **Journal of Neurophysiology**, v. 77, p. 405-420, 1997.
- . A comparison of human motoneuron data to simulated data using cat motoneuron models. **Journal of Physiology-Paris**, v. 93, p. 43-59, 1999.
- KATZ, R.; PIERROT-DESEILLIGNY, E. Recurrent inhibition in humans. **Progress in Neurobiology**, v. 57, p. 325-355, 1998.
- KERNELL, D. High-frequency repetitive firing of cat lumbosacral motoneurons stimulates by long-lasting injected currents. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 65, p. 74-86, 1965a.
- . The limits of firing frequency in cat lumbosacral motoneurons possessing different time course of afterhyperpolarization. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 65, p. 87-100, 1965b.

- . Organization and properties of spinal motoneurons and motor units. **Progress in Brain Research**, v. 64, p. 21-30, 1986.
- KOHN, A. F. Dendritic transformations on random synaptic inputs as measured from a neuron's spike train - modeling and simulation. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 36, p. 44-54, 1989.
- . Computer simulation of noise resulting from random synaptic activities. **Comput Biol Med**, v. 27, p. 293-308, 1997.
- KOHN, A. F.; FLOETER, M. K.; HALLET, M. **A model-based approach for the quantification of H reflex depression in humans**. *In: Proceedings of the 17th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Montreal, Canada, 1995.*
- KOHN, A. F.; FLOETER, M. K.; HALLETT, M. Presynaptic inhibition compared with homosynaptic depression as an explanation for soleus H-reflex depression in humans. **Experimental Brain Research**, v. 116, p. 375-380, 1997.
- KOHN, A. F.; VIEIRA, M. F. Optimality in the encoding/decoding relations of motoneurons and muscle units. **Biosystems**, v. 67, p. 113-119, 2002.
- LAN, N.; LI, Y.; SUN, Y.; YANG, F. S. Reflex regulation of antagonist muscles for control of joint equilibrium position. **IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering**, v. 13, p. 60-71, 2005.
- LO CONTE, L. R.; MERLETTI, R.; SANDRI, G. V. Hermite expansions of compact support waveforms: applications to myoelectric signals. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 41, p. 1147-1159, 1994.
- LYTTON, W. W. Optimizing synaptic conductance calculation for network simulations. **Neural Computation**, v. 8, p. 501-509, 1996.
- MACGREGOR, R. J.; OLIVER, R. M. A general-purpose electronic model for arbitrary configurations of neurons. **Journal of Theoretical Biology**, v. 38, p. 527-38, 1973.
- MAGANARIS, C. N.; BALTZOPOULOS, V.; SARGEANT, A. In vivo measurement of the triceps surae complex architecture in man: implications for muscle function. **Journal of Physiology**, v. 512, p. 603-614, 1998.
- MAHL, L. S. **Modelagem matemática de dendritos ativos em motoneurônios**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- MALTENFORT, M. G.; HAMM, T. M. Estimation of the electrical parameters of spinal motoneurons using impedance measurements. **Journal of Neurophysiology**, v. 92, p. 1433-44, 2004.

- MALTENFORT, M. G.; HECKMAN, C. J.; RYMER, W. Z. Decorrelating actions of Renshaw interneurons on the firing of spinal motoneurons within a motor nucleus: a simulation study. **Journal of Neurophysiology**, v. 80, p. 309-323, 1998.
- MALTENFORT, M. G.; PHILLIPS, C. A.; MCCURDY, M. L.; HAMM, T. M. Determination of the location and magnitude of synaptic conductance changes in spinal motoneurons by impedance measurements. **Journal of Neurophysiology**, v. 92, p. 1400-16, 2004.
- MATTOS, E. C. T. **Metodologia para a quantificação da inibição pré-sináptica no músculo sóleo em humanos em repouso e durante contração**. Dissertação (Mestrado em Psicologia), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- MCCOMAS, A. J. Invited review: motor unit estimation: methods, results and present status. **Muscle & Nerve**, v. 14, p. 585-597, 1991.
- MCCURDY, M. L.; HAMM, T. M. Spatial and temporal features of recurrent facilitation among motoneurons innervating synergistic muscle of the cat. **Journal of Neurophysiology**, v. 72, p. 227-234, 1994a.
- . Topography of recurrent inhibition postsynaptic potentials between individual motoneurons in the cat. **Journal of Neurophysiology**, v. 72, p. 214-226, 1994b.
- MCINTYRE, C. C.; RICHARDSON, A. G.; GRILL, W. M. Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: Influence of afterpotentials on the recovery cycle. **Journal of Neurophysiology**, v. 87, p. 995-1006, 2002.
- MCNEAL, D. R. Analysis of a Model for Excitation of Myelinated Nerve. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 23, p. 329-337, 1976.
- MERLETTI, R.; LO CONTE, L.; AVIGNONE, E.; GUGLIELMINOTTI, P. Modeling of surface myoelectric signals--Part I: Model implementation. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 46, p. 810-20, 1999.
- MERLETTI, R.; PARKER, P. A. **Electromyography - physiology, engineering and noninvasive applications**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2004.
- MEZZARANE, R. A.; KOHN, A. F. Bilateral soleus H-reflexes in humans elicited by simultaneous trains of stimuli: Symmetry, variability, and covariance. **Journal of Neurophysiology**, v. 87, p. 2074-2083, 2002.
- . Control of upright stance over inclined surfaces. **Exp Brain Res**, v. 180, p. 377-88, 2007.
- MISIASZEK, J. E. The H-reflex as a tool in neurophysiology: its limitations and uses in understanding nervous system function. **Muscle Nerve**, v. 28, p. 144-60, 2003.

- MOLAVI, D. W. **Neuroscience Tutorial**, <http://thalamus.wustl.edu/course/>, Acessado em 22/11/2006.
- MORITA, H. et al. Modulation of presynaptic inhibition and disynaptic reciprocal Ia inhibition during voluntary movement in spasticity. **Brain**, v. 124, p. 826-837, 2001.
- MYNARK, R. G.; KOCEJA, D. M. Down training of the elderly soleus H reflex with the use of a spinally induced balance perturbation. **J Appl Physiol**, v. 93, p. 127-33., 2002.
- NAKAZAWA, K. et al. Effects of loading and unloading of lower limb joints on the soleus H-reflex in standing humans. **Clin Neurophysiol**, v. 115, p. 1296-304, 2004.
- NELSON, S. G.; MENDELL, L. M. Projection of Single Knee Flexor Ia Fibers to Homonymous and Heteronymous Motoneurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 41, p. 778-787, 1978.
- NETTER, F. H. **Interactive Atlas of Human Anatomy** Ciba Medical Education & Publications, 1995.
- NIELSEN, J.; PETERSEN, N.; CRONE, C. Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients. **Brain**, v. 118, p. 995-1004, 1995.
- NUSSBAUMER, R. M.; RUEGG, D. G.; STUDER, L. M.; GABRIEL, J. P. Computer simulation of the motoneuron pool-muscle complex. I. Input system and motoneuron pool. **Biological Cybernetics**, v. 86, p. 317-333, 2002.
- OPPENHEIM, A. V.; SCHAFER, R. W.; BUCK, J. R. **Discrete-Time Signal Processing** Prentice Hall, 1999.
- PANIZZA, M. et al. The time constants of motor and sensory peripheral nerve fibers measured with the method of latent addition. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, v. 93, p. 147-54, 1994.
- PANIZZA, M. E.; NILSSON, J.; HALLETT, M. Optimal stimulus duration for the H reflex. **Muscle & Nerve**, v. 12, p. 576-579, 1989.
- PERSON, R. S.; KUDINA, L. P. Discharge frequency and discharge pattern of human motor units during voluntary contraction of muscle. **EEG J**, v. 32, p. 471-483, 1972.
- PIERROT-DESEILLIGNY, E.; BURKE, D. **The Circuitry of the Human Spinal Cord**. New York: Cambridge University Press, 2005.
- PIERROT-DESEILLIGNY, E.; MAZEVET, D. The monosynaptic reflex: a tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. **Neurophysiol Clin**, v. 30, p. 67-80, 2000.

- PINSKY, P. F.; RINZEL, J. Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons. **Journal of Computational and Neuroscience**, v. 1, p. 39-60, 1994.
- PIOTRKIEWICZ, M.; KUDINA, L.; MIERZEJEWSKA, J. Recurrent inhibition of human firing motoneurons (experimental and modeling study). **Biological Cybernetics**, v. 91, p. 243-257, 2004.
- PLONSEY, R. The active fiber in a volume conductor. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 21, p. 371-81, 1974.
- PLONSEY, R.; BARR, R. C. Electric-Field Stimulation of Excitable Tissue. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 42, p. 329-336, 1995.
- POLIAKOV, A. V.; MILES, T. S.; NORDSTROM, M. A. Discharge patterns of tonically firing human motoneurons. **Biological Cybernetics**, v. 73, p. 189-194, 1995.
- PORTER, R.; LEMON, R. N. **Corticospinal Function & Voluntary Movement**. New York: Oxford University Press, 1995.
- POWERS, R. K. A variable-threshold motoneuron model that incorporates time and voltage-dependent potassium and calcium conductances. **Journal of Neurophysiology**, v. 70, p. 246-262, 1993.
- POWERS, R. K.; SAWCZUK, A.; MUSICK, J. R.; BINDER, M. D. Multiple mechanisms of spike-frequency adaptation in motoneurons. **Journal of Physiology - Paris**, v. 93, p. 101-14, 1999.
- RALL, W. Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input. **J. Neurophysiology**, v. 30, p. 1138-1168, 1967.
- RALL, W. et al. Matching Dendritic Neuron Models to Experimental-Data. **Physiological Reviews**, v. 72, p. S159-S186, 1992.
- RATTAY, F. Analysis of models for external stimulation of axons. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 33, p. 974-7, 1986.
- . Analysis of models for extracellular fiber stimulation. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 36, p. 676-82, 1989.
- . Analysis of the electrical excitation of CNS neurons. **IEEE Trans Biomed Eng**, v. 45, p. 766-72, 1998.
- ROSENFALCK, A.; ANDREASSEN, S. Impaired regulation of force and firing pattern of single motor units in patients with spasticity. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 43, p. 907-916, 1980.
- ROTHWELL, J. **Control of Human Voluntary Movement**. London: Chapman and Hall, 1994.

- SAWCZUK, A.; POWERS, R. K.; BINDER, M. D. Spike Frequency Adaptation Studied in Hypoglossal Motoneurons of the Rat. **Journal of Neurophysiology**, v. 73, p. 1799-1810, 1995.
- SCHIEPPATI, M. The Hoffmann Reflex - a Means of Assessing Spinal Reflex Excitability and Its Descending Control in Man. **Progress in Neurobiology**, v. 28, p. 345-376, 1987.
- SCHWINDT, P. C.; CALVIN, W. H. Nature of Conductances Underlying Rhythmic Firing in Cat Spinal Motoneurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 36, p. 955-973, 1973.
- SCHWINDT, P. C.; CRILL, W. E. Factors influencing motoneuron rhythmic firing: results from a voltage-clamp study. **J Neurophysiol**, v. 48, p. 875-90, 1982.
- , **Membrane properties of cat spinal motoneurons**, p. 199-242. *In*: Handbook of the Spinal Cord. Vol. 2/31984.
- SCOTT, J. G.; MENDELL, L. M. Individual Epsps Produced by Single Triceps Surae Ia Afferent-Fibers in Homonymous and Heteronymous Motoneurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 39, p. 679-692, 1976.
- SEGEV, I.; FLESHMAN, J. W.; BURKE, R. E. Computer-Simulation of Group Ia Epsps Using Morphologically Realistic Models of Cat Alpha-Motoneurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 64, p. 648-660, 1990.
- SEGUNDO, J. P. et al. Input-output relations in computer-simulated nerve cells. Influence of the statistical properties, strength, number and inter-dependence of excitatory pre-synaptic terminals. **Kybernetik**, v. 4, p. 157-71, 1968.
- SLOT, P. J.; SINKJAER, T. Simulations of the alpha motoneuron pool electromyogram reflex at different preactivation levels in man. **Biological Cybernetics**, v. 70, p. 351-358, 1994.
- SQUIRE, L. R. et al. **Fundamental Neuroscience**. San Diego: Academic Press, 2003.
- STEVENS, C. F. Inferences about membrane properties from electrical noise measurements. **Biophys J**, v. 12, p. 1028-47, 1972.
- STUART, G. J.; REDMAN, S. J. Voltage dependence of Ia reciprocal inhibitory currents in cat spinal motoneurons. **J Physiol**, v. 420, p. 111-25, 1990.
- TAYLOR, A. M.; ENOKA, R. M. Quantification of the factors that influence discharge correlation in model motor neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 91, p. 796-814, 2004.
- TRAUB, R. D. Motoneurons of different geometry and the size principle. **Biological Cybernetics**, v. 25, p. 163-176, 1977.

- UCHIYAMA, T.; JOHANSSON, H.; WINDHORST, U. A model of the feline medial gastrocnemius motoneuron-muscle system subjected to recurrent inhibition. **Biol Cybern**, v. 89, p. 139-51, 2003a.
- . Static and dynamic input-output relations of the feline medial gastrocnemius motoneuron-muscle system subjected to recurrent inhibition: a model study. **Biol Cybern**, v. 89, p. 264-73, 2003b.
- UCHIYAMA, T.; WINDHORST, U. Effects of spinal recurrent inhibition on motoneuron short-term synchronization. **Biol Cybern**, v. 96, p. 561-75, 2007.
- VAN KEULEN, L. Autogenetic recurrent inhibition of individual spinal motoneurons of the cat. **Neuroscience Letters**, v. 21, p. 297-300, 1981.
- VANDERVOORT, A. A.; MCCOMAS, A. J. A Comparison of the Contractile Properties of the Human Gastrocnemius and Soleus Muscles. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 51, p. 435-440, 1983.
- VIEIRA, M. F.; KOHN, A. F. Compartmental models of mammalian motoneurons of types S, FR and FF and their computer simulation. **Comput Biol Med**, v. 37, p. 842-60, 2007.
- WALMSLEY, B.; TRACEY, D. J. An intracellular study of Renshaw cells. **Brain Res**, v. 223, p. 170-5, 1981.
- WINDHORST, U. Activation of Renshaw cells. **Progress in Neurobiology**, v. 35, p. 135-179, 1990.
- . On the role of recurrent inhibitory feedback in motor control. **Progress in Neurobiology**, v. 49, p. 517-587, 1996.
- 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. **Journal of Neurophysiology**, v. 53, p. 1323-1344, 1985.
- ZHOU, P.; RYMER, W. Z. **A simulation study of motor unit electrical and mechanical relations for the first dorsal interosseous muscle in man**, p. 1511-1514. *In*: 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2003.
- . Can standard surface EMG processing parameters be used to estimate motor unit global firing rate? **J Neural Eng**, v. 1, p. 99-110, 2004a.
- . Factors governing the form of the relation between muscle force and the EMG: a simulation study. **J Neurophysiol**, v. 92, p. 2878-86, 2004b.
- . MUAP number estimates in surface EMG: template-matching methods and their performance boundaries. **Ann Biomed Eng**, v. 32, p. 1007-15, 2004c.