

Análise da variação temporal no reflexo patelar causada pela adaptação neuronal

Gabriel Henrique de Souza, Universidade Federal de Juiz de Fora, ghdesouza@gmail.com
Bernardo Martins Rocha, Universidade Federal de Juiz de Fora, bernardomartinsrocha@ice.ufjf.br

Resumo. O reflexo patelar possui importante significância para diagnóstico de doenças nos neurônios motores e o estudo dos princípios que fundamentam esse fenômeno podem permitir melhores técnicas para estes tipos de avaliações. A propagação desse sinal elétrico pode ser representado através de equações diferenciais, o que permitirá com que o reflexo patelar possa ser estudado em diferentes condições. Nesse estudo o modelo de propagação foi implementado computacionalmente para avaliar sua variação temporal e ele se mostrou eficiente para o estudo do reflexo patelar. Portanto, os resultados desse estudo apontam que ele pode ser utilizado para a análise de patologias mais específicas.

Palavras chave: Reflexo Patelar, Controle Motor, Modelagem Computacional

1. INTRODUÇÃO

Para que as pessoas possam ser capazes de se localizar no espaço é necessário que tenham neurônios especializados em captar a situação atual do organismo. Para os músculos, estas células são chamadas de fusos musculares, ou receptores de estiramento. Os fusos musculares captam a variação do comprimento dos músculos e enviam essa informação para a medula através de modificações da voltagem do neurônio. Para permitir uma rápida reação ao estiramento, esse grupo de neurônios possuem a maior velocidade de propagação entre os neurônios sensoriais sendo classificados como neurônios de axônio do grupo 1A, os quais podem chegar a uma velocidade de propagação de $120m/s$ (Bear et al., 2007). Quando esta informação alcança a medula, ela dispara sinapses excitatórias que terão diferentes caminhos podendo gerar reações diretas a nível medular ou transmitindo a informação para o cérebro. Um dos tipos de processamento que ocorre diretamente na medula é o reflexo miotático, que é um sistema de auto defesa do organismo que possibilita com que o músculo tente se contrair rapidamente após um estiramento. Isso ocorre através de um sinal que é passado da medula para o músculo através do neurônio motor alfa. Esse circuito que conecta o neurônio sensorial ao neurônio motor é chamado de arco reflexo monossináptico miotático (Bear et al., 2007), ver na Fig. (1). O reflexo patelar é um tipo de reflexo miotático que faz com que na ocorrência de um impacto no tendão -que se encontra abaixo da rótula- gere um estiramento no músculo quadríceps fazendo com que ocorra uma reação de contração desse músculo (Bear et al., 2007).

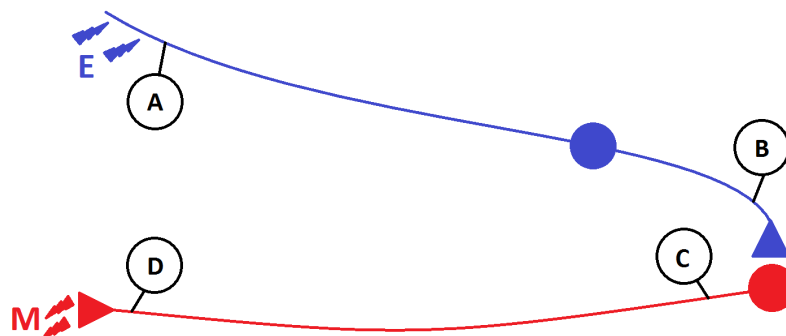


Figura 1. Representação esquemática do modelo do arco reflexo monossináptico com o neurônio sensorial em azul recebendo um estímulo E, fazendo uma sinapse com o neurônio motor inferior em vermelho que provoca uma movimentação M no músculo com 4 volímetros A, B, C e D ligados ao circuito.

Esse reflexo pode obter resultados: 0 nenhum, 1+ reduzido, 2+ normal, 3+ aumentado, 4+ patologicamente aumentado, porém essa avaliação ocorre de forma muito subjetiva (Weiner et al., 2012). Reflexos superexcitados estão normalmente correlacionados a problemas no neurônio motor superior -que conecta a medula ao cérebro-, enquanto a redução do reflexo está ligada a problemas nos nervos periféricos e é considerada sinal do neurônio motor inferior (Weiner et al., 2012). Portanto, para que seja possível o desenvolvimento de novas técnicas de avaliação utilizando esse reflexo, é necessário

que haja um maior conhecimento sobre seu funcionamento, sendo a simulação computacional do fenômeno uma técnica promissora para esse estudo. Esse trabalho tem como finalidade descrever um modelo para sinapses excitatórias e o modelo de Hodgkin-Huxley para o potencial de ação (Hodgkin e Huxley, 1952) para a construção de uma aplicação numérica que será utilizada para a análise do potencial elétrico entre o momento que o neurônio identifica o impacto no tendão até o momento que o sinal chega novamente ao músculo.

2. METODOLOGIA

Para a descrição matemática do modelo foram utilizados as equações de Hodgkin-Huxley (Hodgkin e Huxley, 1952) com a equação do cabo (Hodgkin e Rushton, 1946) e um modelo para sinapses excitatórias (Destexhe et al., 1994 a). Essas equações foram acopladas a um modelo de diferenças finitas (Grossmann et al., 2007) para simular as características específicas do reflexo patelar.

2.1 Modelo do Cabo Reativo com Hodgkin-Huxley

O potencial de ação em um neurônio pode ser descrito observando o fluxo iônico em seus diferentes tipos de canais. Um dos modelos mais utilizados para esta descrição é o de Hodgkin-Huxley que foi desenvolvido analisando o axônio gigante da lula (Hodgkin e Huxley, 1952). Esse modelo é definido pelo seguinte conjunto de equações diferenciais ordinárias:

$$C_m \frac{dV_m}{dt} = J_{ion} + J_{inj}, \quad (1)$$

$$J_{ion} = \bar{g}_K n^4 (V_m - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) + \bar{g}_l (V_m - V_l), \quad (2)$$

$$\frac{di}{dt} = \alpha_i (1 - i) - \beta_i i, \forall i \in \{n, m, h\}, \quad (3)$$

$$\alpha_n = \frac{0.01 \cdot (V_m + 10)}{\exp(\frac{V_m + 10}{10} - 1)}, \quad (4)$$

$$\beta_n = 0.125 \cdot \exp(\frac{V_m}{80}), \quad (5)$$

$$\alpha_m = \frac{0.1 \cdot (V_m + 25)}{\exp(\frac{V_m + 25}{10} - 1)}, \quad (6)$$

$$\beta_m = 4 \cdot \exp(\frac{V_m}{18}), \quad (7)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(\frac{V_m}{20}), \quad (8)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp(\frac{V_m + 30}{10} + 1)}, \quad (9)$$

Onde, na Eq.(1) temos a membrana do neurônio modelada como um capacitor, utilizando as variáveis C_m para a capacitância específica da membrana por unidade de área em $\mu F/cm^2$, V_m para a diferença de potencial da membrana em mV e J_{inj} para a densidade de corrente injetada no neurônio em $\mu A/cm^2$, juntamente com uma densidade de corrente J_{ion} , que aparece pela movimentação de íons através dos canais iônicos dos neurônios. Essa densidade de corrente que surge por esses canais é modelada através da Eq.(2) e depende principalmente do fluxo de íons através dos canais dependentes de voltagem de Potássio e Sódio, além do fluxo natural de íons pelos canais que permanecem constantemente abertos. Esses canais possuem condutâncias máximas de $\bar{g}_K$, $\bar{g}_{Na}$ e $\bar{g}_l$ em mS/cm^2 . Em um determinado instante, a densidade de corrente que passa por cada um dos tipos de canais depende da diferença de potencial entre os íons que o utilizam, V_K , V_{Na} ou V_l , para o potencial de membrana e do percentual de canais que se encontram abertos de cada tipo, que são controlados pelas variáveis n , m e h . O comportamento dessas variáveis dependem da taxa de abertura α e de fechamento β de cada uma delas, como indicado na Eq.(3), e as equações restantes pertencentes ao modelo são utilizadas para defini-las.

A propagação elétrica ao longo de uma fibra nervosa com um comprimento x de forma passiva -sem a resposta dos canais dependentes de voltagem do neurônio- pode ser encontrada aproximando o formato da fibra por um cilindro. Com isso, aparece a constante de espaço $\lambda = \sqrt{\frac{1}{r_l 2\pi a}}$, onde r_l é a resistência por unidade de comprimento do fluido extracelular

em Ω/cm , além das variáveis R_m que é a resistência por unidade de comprimento da membrana em Ω/cm e o raio da fibra a (Hodgkin e Rushton, 1946) gerando a seguinte equação diferencial parcial (EDP):

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + \frac{V_m}{R_m}. \quad (10)$$

O termo V_m/R_m representa a corrente que atravessa a membrana. Quando existe a parte reativa do neurônio, esse termo é substituído pela soma da densidade de corrente injetada J_{inj} e J_{ion} -mostrada na Eq.(2)- deixando o modelo não linear. Assim, podemos reescrever a Eq.(10) com a parte reativa da forma que é observada na Eq.(11) a seguir:

$$\lambda^2 \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + J_{ion} + J_{inj}. \quad (11)$$

2.2 Modelo Sináptico

Quando o terminal do axônio ultrapassa um determinado limiar, os canais de Ca^{+} dependente de ligante se abrem e, após o influxo de Ca^{+} para o interior da célula, esse íon faz com que as vesículas sinápticas liberem seus neurotransmissores na fenda sináptica. A concentração com que esses neurotransmissores são liberados pode ser descrita por (Destexhe et al., 1994 b):

$$[T](V_{Pre}) = \frac{T_{max}}{1 + \exp\left(\frac{-(V_{Pre}-V_p)}{K_p}\right)}, \quad (12)$$

onde $[T]$ é a concentração de neurotransmissores na fenda sináptica em mM , T_{max} é a concentração máxima de transmissíveis possíveis em mM , V_{pre} é o potencial do terminal pré sináptico, V_p e K_p são constantes do modelo em mV . Para a modelagem da sinapse pode-se usar o mesmo princípio da ativação dos canais no modelo de HH, uma vez que a excitação do neurônio pós-sináptico ocorre através da abertura de canais na presença de neurotransmissores. Para isso será definido a cinética dos canais e a corrente que será injetada no neurônio pós-sináptico através seguintes equações (Destexhe et al., 1994 a):

$$\frac{dr}{dt} = \alpha[T](1-r) - \beta r, \quad (13)$$

$$I_{syn}(t) = \bar{g}_{syn} r(t) (V_{pos}(t) - E_{syn}), \quad (14)$$

sendo α e β as taxas de abertura e fechamento dos canais em $mM^{-1}ms^{-1}$ e ms^{-1} respectivamente, r é a razão entre a quantidade total de canais abertos e o total de canais, $\bar{g}_{syn}$ é a condutância máxima da sinapse em nS , V_{pos} é o potencial do neurônio pós sináptico em mV e E_{syn} é o potencial de equilíbrio da sinapse em mV .

2.3 Simulação

A propagação elétrica no arco reflexo pode ser modelado por um neurônio sensorial e um neurônio motor alfa conectados por uma sinapse excitatória, esta conexão pode sofrer um reforço causado pela frequência de utilização desse circuito e da conexão com o neurônio motor superior causando uma adaptação neuronal, desta forma podemos representar de forma simplificada a conexão entre os 2 neurônios como um conjunto de várias sinapses excitatórias, portanto a corrente injetada no neurônio motor pode ser dada por:

$$I_{inj}(t) = \sum_{i=0}^R I_{syn}, \quad (15)$$

onde I_{syn} é a corrente sináptica entre uma única conexão entre os 2 neurônios e R é a intensidade do reforço sináptico do arco mostrada como várias sinapses simultâneas.

Foi utilizado o valor de $60cm$ como uma aproximação da distância entre a patela e a vértebra L4 da coluna vertebral que é onde se conectam os neurônios envolvidos nesse processo (Bear et al., 2007).

O experimento foi dividido em 3 etapas: propagação do potencial de ação ao longo do neurônio sensorial, sinapse excitatória e propagação do potencial no neurônio motor. Como o problema não possui solução analítica, o mesmo foi resolvido numericamente através do método de diferenças finitas. Para a primeira e a terceira parte foi feita a discretização da Eq.(11) separando os operadores da EDP sendo a parte difusiva resolvida de forma implícita com diferença central e a parte da reação resolvida de forma explícita com diferença regressiva (Grossmann et al., 2007). Na segunda parte foi feita a discretização da Eq.(14) utilizando o método de Euler explícito com diferença regressiva.

Os passos de tempo envolvidos nesses processos foram de $\Delta t = 0.001ms$ para a parte sináptica, $\Delta t = 0.001ms$ e $\Delta x = 0.05cm$ para a propagação do potencial de ação ao longo do axônio.

O código foi executado variando o valor de R entre 1 e 200 para que pudesse ser observado sua influência na duração do reflexo.

Os valores para as características dos neurônios e da sinapse retirados da literatura encontram-se na Tab. (1) a seguir:

Tabela 1. Constantes utilizadas no modelo

Sigla	Constante	Valor	Referência
C_M	Capacitância da membrana	$1.0\mu F$	(Destexhe et al., 1994 a)
a	raio dos Axônios	$15\mu m$	(Bear et al., 2007)
r_l	Resistência por comprimento	$5000\Omega/cm^2$	(Destexhe et al., 1994 a)
$\bar{g}_{Na}$	Condutância do Sódio	$120mS/cm^2$	(Abbott et al., 1990)
$\bar{g}_K$	Condutância do Potássio	$36mS/cm^2$	(Abbott et al., 1990)
$\bar{g}_l$	Condutância de Vazamento	$0.3mS/cm^2$	(Abbott et al., 1990)
E_{Na}	Equilíbrio do Sódio	$50mV$	(Abbott et al., 1990)
E_K	Equilíbrio do Potássio	$-77mV$	(Abbott et al., 1990)
E_l	Equilíbrio de Vazamento	$-54.387mV$	(Abbott et al., 1990)
E_{syn}	Equilíbrio da Sinapse	$0mV$	(Destexhe et al., 1998)
T_{max}	Quantidade de Transmissores	$1mM$	(Destexhe et al., 1994 a)
K_p	Constante da Sinapse	$5mV$	(Destexhe et al., 1994 b)
V_p	Constante da Sinapse	$2mV$	(Destexhe et al., 1994 b)
α	Taxa de inversão	$2mM^{-1}ms^{-1}$	(Destexhe et al., 1994 a)
β	Taxa de retorno	$1ms^{-1}$	(Destexhe et al., 1994 a)
$\bar{g}_{syn}$	Condutância sináptica	$1nS$	(Destexhe et al., 1994 a)

3. RESULTADOS

3.1 Mínimo reforço para a propagação completa no arco

O valor de $R = 26$ foi o mínimo para que o potencial encontrado no terminal pré sináptico se propagasse para o pós sináptico, assim uma vez que o potencial atinge o final do circuito após passar todo o arco reflexo possui no mínimo as características da Fig. (2), onde podemos observar o valor de $17.1ms$ entre os tempos de disparo do potencial de ação nos eletrodos A e D, o que caracteriza o tempo necessário para que a informação percorra todo o arco.

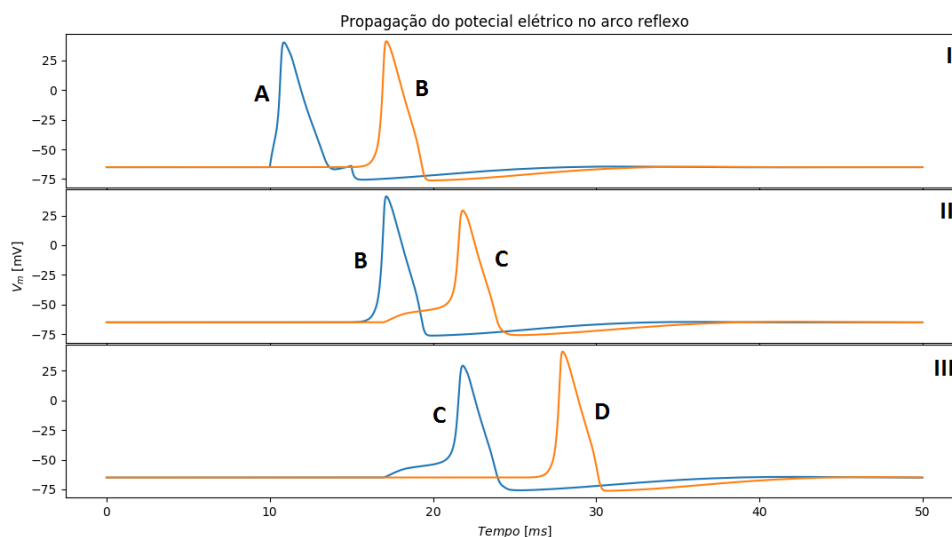


Figura 2. Potenciais envolvidos no arco reflexo referentes aos voltmímetros da Fig. (1). I - Potencial dos terminais do neurônio sensorial. II - Potencial dos terminais pré e pós sinápticos. III - Potencial dos terminais do neurônio motor.

3.2 Efeito da velocidade do arco reflexo para diferentes intensidades de reforço

Para os valores de R entre 26 e 200 podemos observar a variação da duração total do arco reflexo -dado pela diferença dos tempos de disparo do PA nos eletrodos A e D da Fig. (1)- conforme o gráfico indicado na Fig. (3), onde podemos observar uma convergência do tempo com o aumento do reforço sináptico.

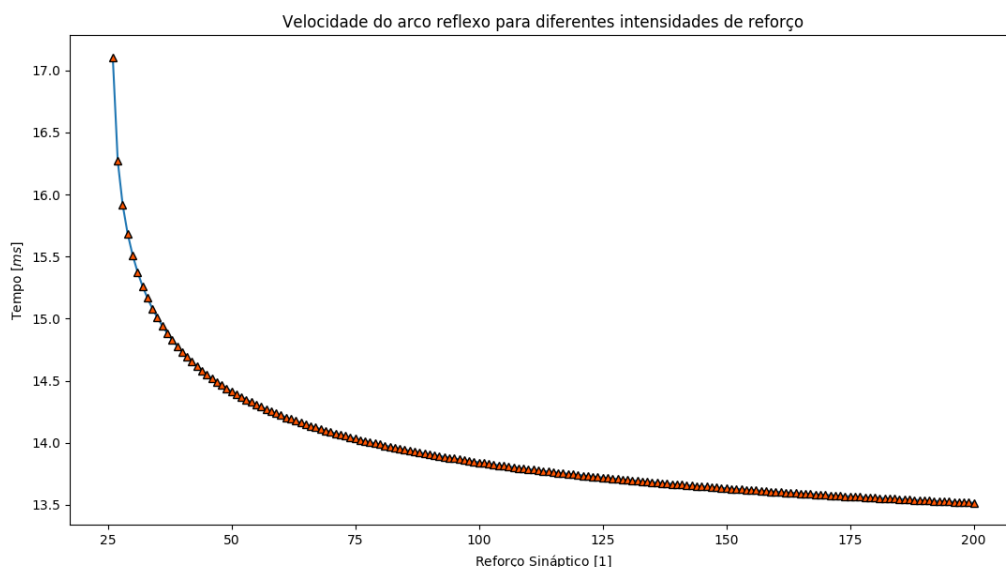


Figura 3. Variação na velocidade do reflexo patelar causado pelo aumento do reforço sináptico.

4. DISCUSSÕES

O modelo do cabo reativo com HH se mostrou um bom modelo para analisar a propagação da corrente do neurônio sensorial e motor com uma velocidade de 96.67 m/s uma vez que esses neurônios possuem velocidade entre 80 e 120 m/s em condições normais (Bear et al., 2007). O valor da velocidade de propagação no modelo é facilmente modificada pelo diâmetro dos neurônios, que podem variar entre 13 e $20 \mu\text{m}$ nos axônios do grupo IA (Bear et al., 2007). É possível observar na Fig. (3) a relação entre a fortificação do circuito relacionado aos reflexos espinhais e a diminuição do seu tempo de execução, convergindo para uma velocidade limite, o que entra em concordância com o fato da adaptação neural gerada pelo treinamento ocorre nas primeiras quatro ou cinco semanas de treinamento e após isso a melhora ser causada por mudanças estruturais nos músculos (Hamill, 1999).

O modelo não considera a inibição do músculo antagonista ao quadríceps ou a influência causada pela conexão do circuito com o cérebro, levando a um modelo simplificado apenas das respostas medulares. O reflexo de estiramento recruta primeiramente fibras musculares de contração lenta. (Hamill, 1999). Isso explica o fato do tempo apresentado pelo modelo ser um pouco menor que a duração do reflexo patelar encontrada experimentalmente, que leva em torno de 18.93 ms para ocorrer (Travis, 1930). O acoplamento da junção neuromuscular ao modelo para medir o grau de contração dos músculos permitirá uma melhor avaliação temporal e maiores análises sobre esse fenômeno.

5. CONCLUSÃO

O esquema proposto para a análise temporal do reflexo patelar se mostrou consistente aos dados experimentais e serve como um modelo para estudos mais específicos sobre o funcionamento desse reflexo, pode-se deixá-lo mais realista acrescentando as componentes relacionadas a forma com que as células sensoriais transformam o sinal mecânico em potencial elétrico e como esse potencial é transformado em movimento após chegar ao músculo, além da influência do neurônio motor superior.

6. REFERÊNCIAS

ABBOTT, L. F.; KEPLER, Thomas B. Model neurons: from Hodgkin-Huxley to Hopfield. In: Statistical mechanics of neural networks. Springer, Berlin, Heidelberg, 1990. p. 5-18.

- BEAR, Mark F.; CONNORS, Barry W.; PARADISO, Michael A. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. Artmed Editora, 2007.
- DESTEXHE, Alain; MAINEN, Zachary F.; SEJNOWSKI, Terrence J. An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding. *Neural computation*, v. 6, n. 1, p. 14-18, 1994.
- DESTEXHE, Alain; MAINEN, Zachary F.; SEJNOWSKI, Terrence J. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *Journal of computational neuroscience*, v. 1, n. 3, p. 195-230, 1994.
- DESTEXHE, Alain; MAINEN, Zachary F.; SEJNOWSKI, Terrence J. Kinetic models of synaptic transmission. *Methods in neuronal modeling*, v. 2, p. 1-25, 1998.
- GROSSMANN, Christian; ROOS, Hans-Görg; STYNES, Martin. Numerical treatment of partial differential equations. Berlin: Springer, 2007.
- HAMILL, Joseph. Bases biomecânicas do movimento humano. 1999.
- HODGKIN, Alan L.; HUXLEY, Andrew F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, v. 117, n. 4, p. 500-544, 1952.
- HODGKIN, A. L.; RUSHTON, W. A. H. The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, v. 133, n. 873, p. 444-479, 1946.
- TRAVIS, Lee Edward; YOUNG, Clarence W. The relations of electromyographically measured reflex times in the patellar and Achilles reflexes to certain physical measurements and to intelligence. *The Journal of General Psychology*, v. 3, n. 3, p. 374-400, 1930.
- WEINER, William J. et al. Neurology for the non-neurologist. Lippincott Williams e Wilkins, 2012.

7. RESPONSABILIDADE PELAS INFORMAÇÕES

Os autores são os únicos responsáveis pelas informações incluídas neste trabalho.