

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE ENGENHARIA ELÉTRICA E DE COMPUTAÇÃO

MARCO AURÉLIO DE FARIA BORGES

**PROPOSTA E AVALIAÇÃO DE UM MODELO COMPUTACIONAL DE
GERADOR CENTRAL DE PADRÕES**

GOIÂNIA

2011

MARCO AURÉLIO DE FARIA BORGES

**PROPOSTA E AVALIAÇÃO DE UM MODELO COMPUTACIONAL DE
GERADOR CENTRAL DE PADRÕES**

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia Elétrica e de Computação da Universidade Federal de Goiás para obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica e de Computação.

GOIÂNIA
2011

MARCO AURÉLIO DE FARIA BORGES

**PROPOSTA E AVALIAÇÃO DE UM MODELO COMPUTACIONAL DE
GERADOR CENTRAL DE PADRÕES**

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia Elétrica e de Computação da Universidade Federal de Goiás para obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica e de Computação.

Área de Concentração:
Engenharia de Computação
Linha de Pesquisa:
Sistemas Inteligentes

Orientador:
Prof. Dr. Marcus Fraga Vieira

GOIÂNIA
2011

“É indispensável acompanhar nossa fé
com nossa razão.”

(Montaigne)

“Wise is the one who knows
the limits of own ignorance.”

(Socrates)

À Deus pela vida, graça e sabedoria,
À minha mãe, Luzimar Ribeiro,
pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, por ser a fonte inesgotável em minha vida em todas as áreas e razão maior para eu buscar, com todo empenho, conquistas como este título acadêmico.

Aos meus pais, Ademar Borges e Luzimar Ribeiro, os quais me ensinaram a perceber, desde menino, que a educação é a maior herança que o ser humano pode ter e que ela consolida o pensar e o agir das pessoas.

Aos meus irmãos Ana Cristina, Patrícia, Tatiana, Ademar Filho e Rafael, pelo amor e carinho.

Ao Roberto Esperidião, por sua presença marcante, nesses últimos anos e à toda sua família, aqui representada pelos seus filhos Adriano, Alexandre e André.

Ao meu orientador, Dr. Marcus Fraga, por me convidar a participar desse estudo e por acreditar que eu pudesse lograr bom êxito, sou muito grato por sua confiança.

Aos professores e amigos, Dr. Rodrigo Lemos e Dr. Antônio César Baleeiro, pelo apoio e recomendação junto à UFG.

Aos meus amigos do LaBioEng, Msc. Fernanda Nora, Msc, Fernando Gonçalves, Msc Fábio Rogrigues, Msc. Viviane Soares, Ivan Avelar e todos os que estiveram presentes, mesmo que por um breve momento, pelo companheirismo.

Aos amigos de longa data, Ramon Freitas e Renato Gomide, pela ajuda e cooperação durante todos esses anos, pois ser amigo é andar junto, mesmo que distante.

Aos amigos Dr. Nelcivone Melo, Alexandre Marcelo, Diogo Pires, José Adenaldo, Tony Calleri França, Rafael Mamare, Carla Damasceno e tantos outros da P2D, por compartilhar conhecimentos que se aplicam na vida e no dia a dia profissional.

Aos novos amigos, os quais conheci durante esses dois anos de estudo, Marilene Jaime, Jakeline Araújo, Juliana Carneiro, Dr. Paulo Roberto, Dr. Mário Campos e tantos outros da FEF-UFG, com os quais compartilhei bons momentos que também integraram meu desenvolvimento.

À toda minha família, incluindo meus avôs e avós, tios e tias, primos e primas, primos de segundo grau, os quais são tão numerosos que inviabiliza citar nomes, em especial, agradeço à vovó Najadir Ribeiro, por nos ensinar que devemos lutar pela família e, ainda, à tia Maria Helena, pelas suas preciosas orações.

Aos amigos da Igreja Fonte da Vida, os quais me ensinaram a ter fé em Deus, aqui representados pelo Pr. Lauro e Pr^a. Larissa.

À minha fiel companheira, nossa cadelinha de estimação, Bianca Borges.

A todos aqui registrados e aos que nem mencionei, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

O conceito de Gerador Central de Padrões (do inglês Central Pattern Generator-CPG) pode ser descrito como redes neuronais capazes de produzir atividade locomotora rítmica coordenada, independente de qualquer ritmo externo ou estímulos sensoriais. Como esses conjuntos de neurônios são autônomos e estão situados na medula espinhal, observa-se experimentalmente que animais descerebrados exibem uma atividade locomotora robotizada, assim chamada por que não tem direção definida e, também, não reagem a obstáculos. Estudos demonstram que é possível ativar essas redes especializadas por fármacos ou estímulos elétricos, dependendo da área de acesso, como: tronco encefálico, medula ou algumas áreas do cérebro.

Para esse trabalho foram levantados vários modelos propostos na literatura, na maioria, modelos conceituais. Dentre os quais, foi identificado o modelo computacional de Rybak (2006) e então escolhido para ser reproduzido e avaliado com relação à sua robustez. O modelo em questão consiste em um CPG baseado em dados experimentais obtidos em gatos e possui dois níveis de neurônios baseados no modelo *half-center* em sua estrutura, o Gerador Rítmico-GR e Formador de Padrão-FP. Esses grupos controlam a atividade dos Motoneurônios flexores e extensores de uma articulação.

Para implementação foram necessários uma simplificação no modelo original e nova parametrização das variáveis. O modelo implementado permite simular atividade locomotora produzida pelo CPG ao estimular a Região Locomotora Mesencefálica. Foram aplicados dois protocolos de variação das condutâncias no GR no intuito de avaliar sua robustez.

Os resultados indicam que o modelo computacional de CPG criado opera dentro de valores fisiológicos sob variações de até $\pm 5\%$. Esse modelo apresenta uma adaptação nos primeiros 5s e a corrente *iNaP* é a corrente que desempenha o papel principal na ocorrência dos surtos.

A condutância g_{NaP} tem uma relação direta com o período dos surtos e em consequência ao seu aumento ocorre uma diminuição na frequência dos surtos. A condutância de g_K tem uma relação inversa com o período dos surtos e em consequência ao seu aumento, ocorre uma diminuição no período e aumento na frequência dos surtos. A condutância g_L tem uma relação direta com o período dos surtos antes de 100% e inversa após 100% do valor de referência.

O comportamento padrão extensor/ flexor dominante não depende apenas do peso sináptico da RLM, mas sim, do resultado de todos os valores de condutância que compõem o neurônio GR.

Palavras Chave: CPG, *half-center*, Locomoção, Ritmo Coordenado, Simulação Computacional, Rede Neuronal

ABSTRACT

The concept of Central Pattern Generator-CPG can be described as neural network capable of producing coordinated rhythmic locomotor activity apart from any external rhythm or sensorial stimuli. As this group of neurons are autonomic and are located in the spinal medulla, is experimentally observed that brainless animal's exhibit robotized locomotor activity, for its march has no defined direction nor respond to any obstacles. Studies has shown that is possible to activate this specialized networks using specific drugs or electric stimuli depending only of the access area as brainstem, medulla or some brain areas.

For this paper many models proposed in current literature were evaluated, in its majority conceptual models. Within this models the Rybak (2006) computational model was chosen to be reproduced and evaluated regarding its robustness. The model in question consist in a CPG based in experimental data collected in cats and it posses two level of neurons based in the half-center models in its structure, the Rhythmic Generator-RG and the Pattern Formation-PF. This groups control the activity of the motoneurons flexors and extensors in an articulation.

For its implementation were necessary a simplification in the original model and new parameterization of the variables. The implemented model allows a locomotor activity simulation produced by the CPG when stimulating a Mesencephalic Locomotion Region. Two protocols of variation of conductance inn GR were applied intending to evaluate its strength.

The results show that the CPG computer model created operates within physiological values in variations up to $\pm 5\%$. This model presents an adaptation in the first 5s and the current $iNaP$ is the current that plays a major role in the occurrence of outbreaks.

The conductance $gNaP$ has a direct relationship with the period as a result of its increase, a decrease in frequency of the bursts occurs. The conductance of gK has an inverse relationship with the period and as a result of its increase, a decrease

in the period and increased in the frequency of the bursts occurs. The conductance gL has a direct relation with the period of the bursts before the 100% and a reverse relation after 100% of the reference value.

The default behavior extensor/ flexor dominant not only depend on the synaptic weight of RLM, but rather the result of all the conductance values that make up the neuron GR.

Keywords: CPG, half-center, Locomotion, Coordinated Rhythm, Computational Simulation, physiological neural network

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1 – Estruturas responsáveis pela locomoção no gato	4
Figura 1.2 – Módulos de ação: estruturas multifuncionais que representam sistemas dinâmicos multiestáveis. Estes grupos são formados por neurônios que comutam entre duas redes, pela junção de duas redes ou pela criação de uma nova rede em resposta a um estímulo.	10
Figura 1.3 - <i>Half-center</i> – grupo de neurônios mutuamente inibitórios. Os neurônios são representados como circunferências grandes e as sinapses inibitórias como pequenas circunferências.	12
Figura 1.4 – Modelo de CPG de Lundberg aprimorado do <i>Half-center</i> de Brown. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	12
Figura 1.5 – Modelo de CPG de Perret e Cabelguen. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	15
Figura 1.6 – Modelo de CPG de Orlovsky, Deliagina e Grillner. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	17
Figura 1.7 – Modelo de CPG de Kriellaars, Jordan, Perret, Cabelguen, Koshland e Smith. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	19
Figura 1.8 – Modelo de CPG de Rybak e McCrea. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	22
Figura 1.9 – Modelo de CPG de Burke. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	23
Figura 1.10 – Modelos de CPG baseados no <i>half-center</i> . Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As	

sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	24
Figura 1.11 – Unidade Geradora de Surtos. Os neurônios são representados por circunferências maiores e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	26
Figura 3.1 – Modelo esquemático do CPG. Os neurônios são representados por circunferências maiores e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	30
Figura 3.2 – Modelo de CPG. Os neurônios são representados por circunferências maiores e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.	31
Figura 3.4 – CPG implementado no <i>Simulink</i> [®] . Os neurônios e motoneurônios são representados por quadrados, cada um com sua respectiva nomenclatura. As sinapses inibitórias e excitatórias são representadas como setas, originando no neurônio pré-sináptico para e finalizando no pós-sináptico.	39
Figura 3.5 – Níveis de subsistemas do modelo	40
Figura 4.1 – <i>V_m</i> dos GR na simulação de referência do Protocolo 1	44
Figura 4.2 – <i>V_m</i> dos FP na simulação de referência do Protocolo 1	45
Figura 4.3 – <i>V_m</i> dos MN na simulação de referência do Protocolo 1	46
Figura 4.4 – Atividade dos neurônios na simulação de referência.	47
Figura 4.5 – Frequência Instantânea dos surtos na simulação de referência.	48
Figura 4.6 – Frequência média dos surtos de disparos variando <i>g_{NaP}</i>	49
Figura 4.7 – Variação Percentual das Frequências dos surtos de disparos pela variação de <i>g_{NaP}</i>	50
Figura 4.8 – Frequência média dos surtos variando <i>g_K</i>	51
Figura 4.9 – Variação das Frequências médias dos surtos pela variação de <i>g_K</i>	51
Figura 4.10 – Frequência média dos surtos variando <i>g_L</i>	52
Figura 4.11 – Variação das Frequências pela variação de <i>g_L</i>	53
Figura 4.12 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 90%</i> ; <i>g_L 95%</i> ; <i>g_K 110%</i>	56
Figura 4.13 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 90%</i> ; <i>g_L 100%</i> ; <i>g_K 110%</i>	57
Figura 4.14 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 90%</i> ; <i>g_L 105%</i> ; <i>g_K 110%</i>	58
Figura 4.15 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 90%</i> ; <i>g_L 110%</i> ; <i>g_K 110%</i>	59
Figura 4.16 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 95%</i> ; <i>g_L 95%</i> ; <i>g_K 110%</i>	61
Figura 4.17 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 95%</i> ; <i>g_L 105%</i> ; <i>g_K 110%</i>	62
Figura 4.18 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 95%</i> ; <i>g_L 110%</i> ; <i>g_K 110%</i>	63
Figura 4.19 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 100%</i> ; <i>g_L 95%</i> ; <i>g_K 110%</i>	65
Figura 4.20 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 100%</i> ; <i>g_L 100%</i> ; <i>g_K 105%</i>	66
Figura 4.21 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 100%</i> ; <i>g_L 105%</i> ; <i>g_K 110%</i>	67
Figura 4.22 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 100%</i> ; <i>g_L 110%</i> ; <i>g_K 110%</i>	68
Figura 4.23 – Atividade do CPG com <i>g_{NaP} 105%</i> ; <i>g_L 95%</i> ; <i>g_K 110%</i>	70

Figura 4.24 – Atividade do CPG com <i>gNaP</i> 105%; <i>gL</i> 105%; <i>gK</i> 110%.....	71
Figura 4.25 – Atividade do CPG com <i>gNaP</i> 105%; <i>gL</i> 110%; <i>gK</i> 110%.....	72
Figura 4.26 – Atividade do CPG com <i>gNaP</i> 110%; <i>gL</i> 105%; <i>gK</i> 110%.....	74
Figura 4.27 – Atividade do CPG com <i>gNaP</i> 110%; <i>gL</i> 110%; <i>gK</i> 105%.....	76
Figura 4.28 – Atividade do CPG com <i>gNaP</i> 110%; <i>gL</i> 110%; <i>gK</i> 110%.....	76
Figura 4.29 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o GR-E. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.....	77
Figura 4.30 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o GR-F. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.....	78
Figura 4.31 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o FP-E. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.....	78
Figura 4.32 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o FP-F. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.....	79
Figura 4.33 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o MN-E. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.....	80
Figura 4.34 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o MN-F. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.....	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Meia-ativação/inativação, sensibilidade e constante de tempo das variáveis	35
Tabela 3.2 – Potenciais de equilíbrio utilizados no modelo [E].	37
Tabela 3.3 – Condutâncias máximas utilizadas nos neurônios do modelo [nS].	37
Tabela 3.4 – Condutâncias máximas utilizadas nos MNs do modelo [nS].	38
Tabela 3.5 – Pesos sinápticos.....	38
Tabela 4.1 – Resultado da simulação com valores de referência	42
Tabela C.1 – Vm de simulações variando $gNaP$	103
Tabela C.2 – Vm de simulações variando gK	105
Tabela C.3 – Vm de simulações variando gL	106

LISTA DE APÊNDICES

Apêndice A.....	96
Apêndice B.....	100
Apêndice C.....	103

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

Abreviação/Sigla	Significado
V_m	Potencial de Membrana
$V_{(d)}$	Potencial de Membrana do Dendrito do Motoneurônio
$V_{(s)}$	Potencial de Membrana do Soma do Motoneurônio
BIF	<i>Bursts Instantaneous Frequency</i>
CPG	<i>Central Pattern Generator</i> (Gerador Central de Padrões)
DMI	<i>External input drive/ mesencephalic input</i>
DRG	<i>Distributed Rhythm Generator</i>
E	Extensores
F	Flexores
FI	Frequência Instantânea
FP	Formador de Padrões
FP-E	Formador de Padrão Extensor
FP-F	Formador de Padrão Flexor
g	Condutância iônica
gK	Condutância de Potássio
gL	Condutância de fuga
gNaP	Condutância de Sódio Persistente
GR	Gerador Rítmico
GRD	Gerador de Rítmico Distribuído
GR-E	Gerador Rítmico Extensor
GR-F	Gerador Rítmico Flexor
HH	Hodgkin-Huxley
I	Corrente iônica
iK	Corrente de potássio rápido (<i>delayed rectifier</i>)
iL	Corrente de fuga
IN	Interneurônios
iNa	Corrente de sódio rápido
iNaP	Corrente de sódio persistente
iSynE	Correntes sinápticas excitatórias
iSynI	Correntes sinápticas inibitórias
K	Potássio rápido (<i>delayed rectifier</i>)
L	Fuga (<i>Leak</i>)
MN	Motoneurônios

MN-E	Motoneurônio Extensor
MN-F	Motoneurônio Flexor
Na	Sódio rápido
NaP	Sódio persistente
NSM	Simulador de redes neuronais da Universidade de Drexel v. 2.0
PA	Potencial de Ação
PF	<i>Pattern Formation</i>
RG	<i>Rhythm Generator</i>
RLM	Região Locomotora mesencefálica
SIF	<i>Spikes Instantaneous Frequency</i>
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
Syn	Sinapse
SynE	Sinapses excitatórias
SynI	Sinapses inibitórias
T	Período
t	Tempo
TE	Período do extensor
TF	Período do flexor
UBG	<i>Unit Burst Generator</i>
UGS	Unidade Geradora de Surtos
w	Peso sináptico

SUMÁRIO

Agradecimentos	vii
Resumo	ix
<i>Abstract</i>	xi
Lista de Ilustrações	xiii
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Apêndices	xvii
Lista de Abreviações e Siglas	xviii
Sumário	xx
1 Introdução	1
1.1 Conceito de Gerador Central de Padrão	4
1.2 Evolução dos Estudos do CPG	5
1.3 Funcionamento do CPG e estruturas adjacentes	8
1.4 Modelos	11
2 Metodologia	27
3 Modelo Proposto	29
3.1 Modelo Matemático	31
3.2 Modelo Computacional	39
4 Discussão e Resultados	42
4.1 Protocolo 1	49
4.1.1 Variando gNaP	49
4.1.2 Variando gK	50
4.1.3 Variando gL	52
4.2 Protocolo 2	54
4.2.1 Condutância gNaP em 90%	54
4.2.2 Condutância gNaP em 95%	60
4.2.3 Condutância gNaP em 100%	64
4.2.4 Condutância gNaP em 105%	69
4.2.5 Condutância gNaP em 110%	73
4.2.6 Visão global	77
5 Conclusão	82
Referências	87

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho acadêmico tem a finalidade de apresentar os resultados das pesquisas realizadas em simulações frente ao tema **Gerador Central de Padrões** (*Central Pattern Generator-CPG*), o qual está intrinsecamente relacionado aos movimentos rítmicos apresentados pelos animais vertebrados e invertebrados produzidos no sistema nervoso e aparelho locomotor.

O sistema nervoso tem como principal função o ajuste do organismo ao meio ambiente no qual se encontra inserido. Ele permite ao ser vivo identificar e responder às condições internas e externas. Essa percepção é fundamental para a sobrevivência do ser, permitindo-lhe interagir em busca de troca de energia, matéria e informação.

O conjunto de ossos, músculos e elementos das articulações compreende o aparelho locomotor e é responsável pelas funções do movimento, locomoção e deslocamento dos seres vivos permitindo a execução de movimentos dos mais simples aos mais complexos.

Para melhor compreensão, em estudos de neurofisiologia o controle motor é representado por dois neurônios motores ou motoneurônios (MN): o primeiro está localizado no córtex cerebral e o segundo localizado na medula espinhal.

O primeiro neurônio motor é aquele que quando ativado, desencadeia um movimento ao transmitir o estímulo pelas vias descendentes até o segundo neurônio motor.

O segundo neurônio motor é aquele que ativa as fibras musculares pela junção neuromuscular. Cada fibra muscular recebe sinapse de apenas um desses neurônios motores, entretanto, esse neurônio faz sinapse com centenas de fibras. A junção neuromuscular é especial, pois uma pequena concentração do neurotransmissor acetilcolina desencadeia uma contração muscular.

Para que esse ser vivo elaborasse respostas continuamente adaptadas ao meio ambiente, o sistema nervoso evoluiu. Dentre as respostas elaboradas pelo sistema nervoso, a maioria tem um vínculo intrínseco com os movimentos. Grande parte dos movimentos tem uma natureza rítmica, em que os neurônios enviam comandos que ativam os músculos em ciclos periódicos, e por vezes geram um movimento coordenado. Outros comportamentos específicos e comportamentos reflexos são simplesmente respostas que uma rede neuronal exhibe a determinada entrada.

Há cem anos foi demonstrado que estimulação do tronco encefálico e da medula espinhal de mamíferos produz movimentos estereotipados de andar, trotar e galopar (BROWN, 1911a; b). Estes movimentos são executados pela ativação de áreas locomotoras no tronco encefálico, mesmo com a remoção do prosencéfalo.

O papel fundamental da locomoção para o ser vivo é indiscutível e compreender seus mecanismos, com ênfase nos padrões rítmicos, é de extrema relevância para a ciência em especial as áreas da neurociência e da biomecânica.

Diante disso, surge o conceito de gerador central de padrão (CPG). Esse conceito procura explicar a locomoção rítmica produzida por redes neuronais, as quais são responsáveis por movimentos alternantes e coordenados. Os CPGs se encontram no Sistema Nervoso Central (SNC), tanto de invertebrados como de vertebrados.

Brown (1914) propõe o primeiro modelo conceitual responsável por movimentos alternantes. Esse modelo está ilustrado na Figura 1.3 e descrito na seção de Modelos (1.4). A partir dessa proposta surgiram argumentos e contra-argumentos a partir dos quais o modelo evoluiu até os dias atuais.

Modelos como esse são propostos para testar as hipóteses científicas, para introduzir e aprimorar as tentativas de reproduzir, de maneira confiável, uma gama de fenômenos como no caso do presente estudo, os motores.

Modelos computacionais de CPG são circuitos neuronais que geram comandos motores periódicos para movimentos rítmicos, tais como a locomoção. Alguns desses modelos são implementados computacionalmente como alternativa à realização de experimentos invasivos, tanto em animais, como em humanos.

Nesse trabalho será discutido um modelo computacional de CPG com o propósito de avaliá-lo, submetê-lo a testes de robustez e avaliar a influência de algumas correntes em seu funcionamento.

Dessa forma, a avaliação desse modelo computacional de CPG é o tema central dessa dissertação, para a qual todo o trabalho científico Rybak (RYBAK, SHEVTSOVA; et al., 2006; RYBAK, STECINA; et al., 2006) é a principal referência.

Muito se pesquisa para que, de alguma forma, se possa contribuir no sentido de apresentar soluções para a compreensão plena do funcionamento do sistema nervoso (SN) e dos fenômenos que envolvem a locomoção animal.

Uma grande dificuldade enfrentada em neurociência é a de provar a funcionalidade de conceitos teóricos, como o CPG. Com o advento da informática essas dificuldades foram minimizadas, ao se fornecer uma maneira viável de simular e avaliar modelos fazendo com que a modelagem computacional seja de grande ajuda para compreender os sistemas, incluindo sistemas neuronais.

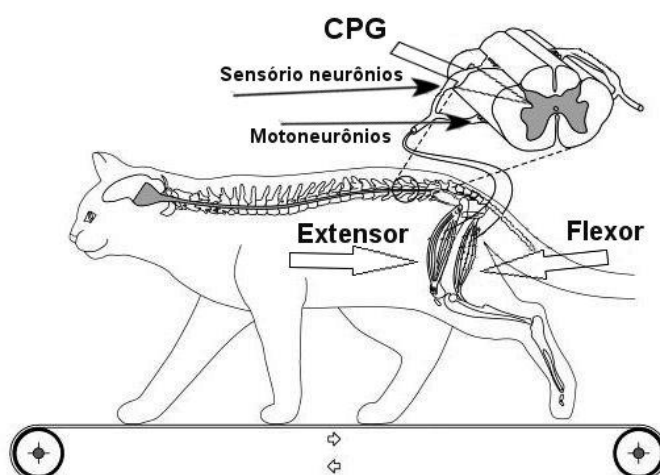
Contribuir com uma avaliação teórica de um modelo de CPG medular no campo da locomoção é a principal motivação para este trabalho.

1.1 CONCEITO DE GERADOR CENTRAL DE PADRÃO

Movimentos rítmicos são encontrados em todos os animais quando desempenham atividades vitais como a respiração, os batimentos cardíacos e atividades locomotoras como o caminhar, andar, nadar, rastejar e voar (STEIN et al., 1995; STEIN et al., 1997; KIEHN ;KJAERULFF, 1998; DEL NEGRO et al., 2001; KLEIN;PATINO ;TRESCH, 2010).

Especula-se a existência de circuitos encontrados no sistema nervoso central que, de forma autônoma, são responsáveis pela variedade de movimentos rítmicos exibidos tanto nos vertebrados como invertebrados. Atualmente a idéia de tais circuitos em nível medular é amplamente aceita e difundida entre neurocientistas.

Figura 1.1 – Estruturas responsáveis pela locomoção no gato



Modificada de “*Control of Locomotor Cycle Durations*” (YAKOVENKO et al., 2005)

Brown (1911a) define Geradores Centrais de Padrão (CPG) como sendo um conjunto de redes neuronais capazes de produzir padrões coordenados de atividade rítmica sem entradas rítmicas dos centros superiores ou *feedback* sensorial.

A Figura 1.1 ilustra a provável localização do CPG, dos motoneurônios e dos neurônios sensoriais envolvidos na locomoção. Essa figura ainda apresenta a localização dos músculos que controlam o músculo flexor e extensor no ciclo locomotor de um gato.

1.2 EVOLUÇÃO DOS ESTUDOS DO CPG

Os estudos do CPG somam mais de 110 anos de descobertas que evidenciam sua existência e a dificuldade de acesso direto aos neurônios que compõem essas redes. Abaixo são apresentados alguns estudos que contribuíram para o modelo que será proposto neste trabalho.

Sherrington (1898), em seus estudos com gatos, descobriu que esses mamíferos podem realizar movimentos de locomoção mesmo depois de uma completa transecção da medula espinhal. Nos estudos de Grillner (1998) foram identificadas redes neuronais responsáveis por contrações musculares do rastejar de tartarugas localizadas na medula espinhal. Rekling (1998) identificou-se no complexo Pre-Bötzinger, que fica situado no tronco encefálico, redes neuronais responsáveis pela ritmogênese da respiração (REKLING ;FELDMAN, 1998; BUTERA;RINZEL ;SMITH, 1999a; b; DEL NEGRO et al., 2001; RYBAK, ILYA A. et al., 2003; SHEVTSOVA et al., 2003).

Brown (1911a) propôs um modelo conceitual que controla movimentos alternantes, por ele denominado como *half-center*, por se tratar de um centro controlador do ritmo que é compartilhado entre dois neurônios mutuamente inibitórios. Esse termo será utilizado em sua língua original mantendo assim seu amplo significado.

Foram encontradas provas da existência do CPG na cadeia evolutiva quando se revisou os trabalhos mais relevantes da área entre os anos de 1960 a 1999 (STEIN, 1999a). Em estudos mais recentes é comprovada que esses circuitos contribuem para o padrão locomotor ipsilateral (STEIN et al., 1995).

Jankowska (1967b) surpreendeu a comunidade quando descobriu que tanto a velocidade da locomoção como também o padrão da marcha (caminhar, trotar, galopar) podem ser regulados por meio de alterações na intensidade de estímulos, ou seja, é possível modular os intervalos das contrações musculares através da frequência de disparos dos neurônios do gerador rítmico. Descoberta ímpar uma vez

que se esperava que o aumento na intensidade do estímulo aumentasse a contração das fibras musculares, fato que ocorre quando se modula a frequência de disparo dos neurônios motores que então modulam a força.

Rossignol (2006) cita que os estímulos que ativam o CPG podem ser aplicados diretamente na rede neuronal, como os elétricos e aqueles produzidos por fármacos, ou ainda por indiretos, como por ativação sináptica obtida por meio de atos reflexos e modulação sensorial.

Shik e Orlovsky (1976) observaram que gatos com o prosencéfalo removido realizam movimentos robotizados, assim chamados em função de que não têm um objetivo traçado no meio ambiente e não são modificados por interferências provindas deste. Esses movimentos são iniciados quando o trato reticuloespinal é estimulado eletricamente na região locomotora mesencefálica (RLM).

Grillner e Zangger (1979) discutiram se os ritmos observados eram gerados em um único neurônio ou resultado da rede de neurônios. Dessa discussão eles sugerem que o CPG é composto por osciladores que são independentes em termos da geração do ritmo. Streit (2001) realizou experimentos *in vitro* que sugerem que os disparos intrínsecos à rede de neurônios não dependem da organização interna dessa rede, indicando que os ritmos são devidos às células, as quais denominaram de marcadoras de ritmo.

Barbeau (1999) investigou sobre a influência das vias ascendentes sensoriais quando notou que a estimulação tônica das raízes dorsais evocava locomoção.

Nos estudos de Butt (2002) com fatias *in vitro* da medula espinal de ratos recém-nascidos, descreve-se que várias células participam da atividade locomotora fictícia. Dentre essas células, apenas algumas controlam os ritmos enquanto as demais são controladas pelas primeiras. A atividade locomotora fictícia é assim chamada por ser produzida artificialmente em um animal descerebrado, que exhibe movimentos rítmicos de flexão e extensão dos membros, sendo que esses

movimentos são alternados entre o lado direito e esquerdo, semelhantes aos movimentos naturais.

Por meio das pesquisas com geradores rítmicos, foi descoberto que os ritmos não influenciavam apenas os padrões de locomoção nos mamíferos, mas várias outras atividades também, como a respiração, os batimentos cardíacos, deglutição e até a memorização. Mas várias são as evidências que demonstram o quanto esses geradores estão relacionados ao controle neural dos movimentos dos membros (ROSSIGNOL, 1996).

1.3 FUNCIONAMENTO DO CPG E ESTRUTURAS ADJACENTES

O funcionamento do CPG também depende de outras estruturas para produzir a resposta motora desejada, uma vez que o mecanismo ritmogênico pode operar em múltiplos estados funcionais (RYBAK et al., 2007). O arranjo sináptico entre os neurônios que compõem o CPG será discutido na seção modelos. Nesta seção é apresentada uma idéia de como o CPG, ou outro agrupamento neuronal, pode interagir com um agrupamento muscular resultando em uma ação ou comportamento motor (GRILLNER, 2006; BRIGGMAN ;KRISTAN, 2008).

A diversidade de movimentos executados por um animal é muito vasta e complexa. Para representar tal gama de ações, este sistema dinâmico foi modelado como módulos de ação por Briggman (2008). A Figura 1.2 apresenta os cinco módulos propostos.

A necessidade de prontidão e independência dos movimentos cotidianos, a exemplo do movimento respiratório e locomotor, requer grupos de neurônios dedicados que controlam grupos musculares distintos e, por consequência, os circuitos apresentam ações distintas. Esse módulo de ação está representado na Figura 1.2-a.

Em animais como os da família Acrididae (conhecidos como gafanhotos), os quais podem se locomover em mais de um meio, como terrestre, aquático ou aéreo, por vezes é necessário selecionar um padrão de movimento para cada um desses meios. Para tanto, grupos de neurônios dedicados controlam grupos de músculos multifuncionais e assim apresentam mais de um comportamento motor. Esse módulo está representado na Figura 1.2-b.

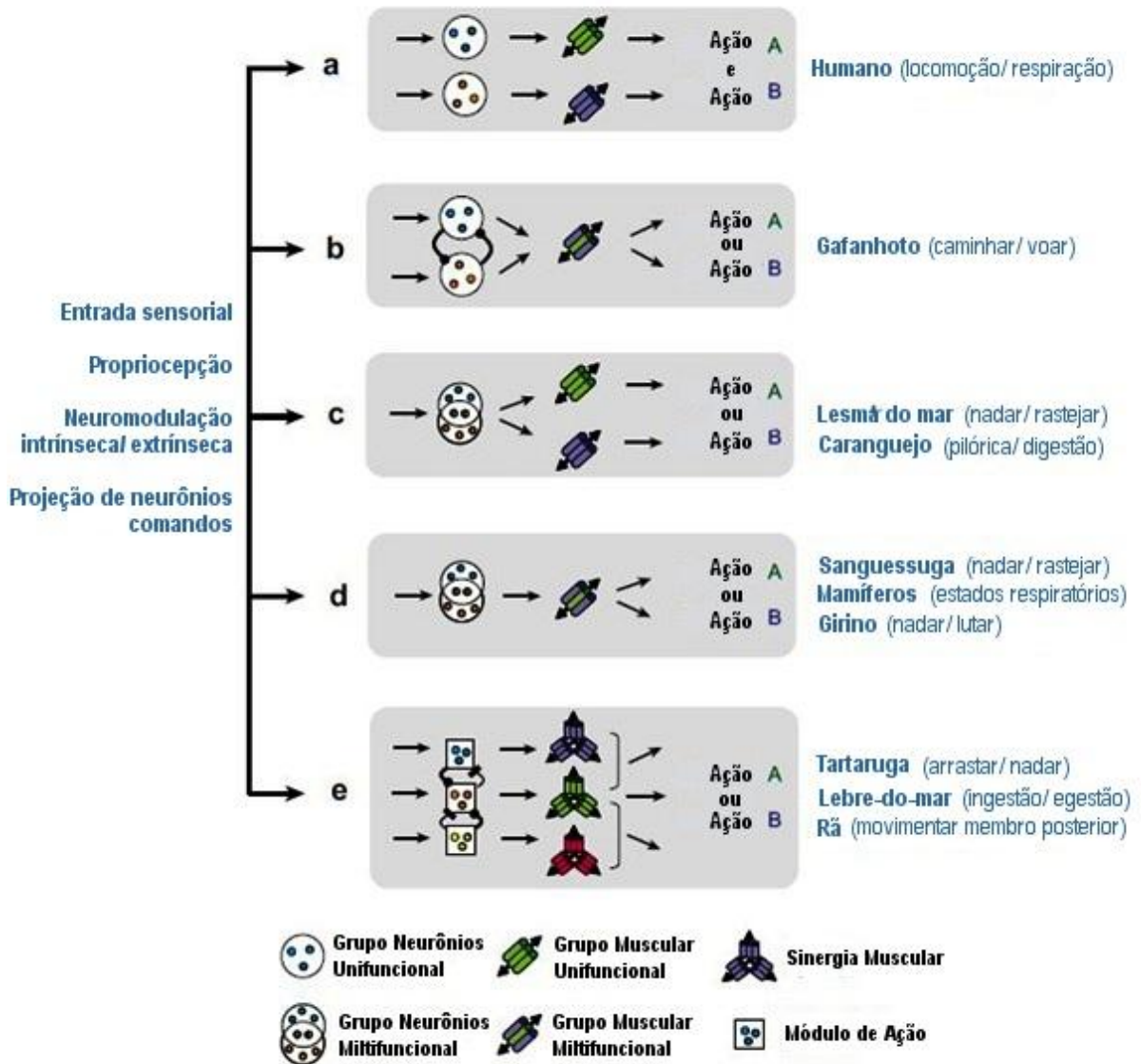
Alguns animais apresentam um grupo de neurônios multifuncional o qual controla, em paralelo, dois grupos musculares distintos, permitindo assim que um módulo de ação apresente dois comportamentos. Esse movimento é encontrado em moluscos gastrópodes marinhos (lesmas-do-mar) ao nadar e ao rastejar e ainda nos

crustáceos (caranguejo) nos movimentos pilóricos e gástricos. Esse módulo está representado na Figura 1.2-c.

Outros animais necessitam modular o padrão motor de um mesmo movimento, como os vários estados na respiração em mamíferos, o nadar e rastejar dos anelídeos (sanguessuga) e no nado e na defesa das larvas de anuros (girinos) que apresentam um grupo de neurônios multifuncional, o qual controla um grupo muscular multifuncional permitindo movimentos mutuamente exclusivos. Esse módulo está representado na Figura 1.2-d.

Quando há necessidade de sincronia entre vários músculos que participam de um mesmo movimento, múltiplos módulos de ação estão interconectados (por inibição e excitação) e controlam vários grupos musculares em sinergia, ou seja, que auxilia o movimento ao entrar em atividade em ambas as fases de flexão e extensão, gerando comportamentos complexos. Esse padrão de movimento é encontrado no conjunto de atividades de arrastar e nadar em tartarugas, nas atividades de ingestão e eliminação de resíduo metabólico celular nos moluscos e gastrópodes marinhos. Esse módulo de ação está representado na Figura 1.2-e.

Figura 1.2 – Módulos de ação: estruturas multifuncionais que representam sistemas dinâmicos multiestáveis. Estes grupos são formados por neurônios que comutam entre duas redes, pela junção de duas redes ou pela criação de uma nova rede em resposta a um estímulo.



Modificada de “Multifunctional Pattern-Generating Circuits” (BRIGGMAN ;KRISTAN, 2008).

Portanto, a arquitetura do funcionamento do CPG, muito embora complexa e de difícil comprovação sistematizada, representa um pequeno avanço na pesquisa em controle motor, ao mesmo tempo em que constitui um enorme desafio para que, num futuro próximo, se possa demonstrar o real funcionamento dos mecanismos das redes neuronais que participam tanto dos circuitos motores multifuncionais como de todo o SNC.

1.4 MODELOS

Genericamente, por modelo entende-se como sendo uma representação das hipóteses de fenômenos, sistemas ou processos, de forma abstrata, conceitual, gráfica ou visual. Um modelo tem o propósito de descrever, explicar, simular ou analisar os processos e sistemas em questão, possibilitando melhores condições de explorar possíveis respostas e, até mesmo, predizê-las.

Similarmente, pode-se dizer que um Modelo Científico é o conjunto de hipóteses sobre o comportamento de um sistema usado para fazer previsões as quais possam ser testadas por experimento ou observação.

O primeiro modelo de CPG que se tem registro é um modelo abstrato, criado por Brown(1911a), após demonstrar que a medula espinhal de gatos pode gerar ritmo locomotor na ausência de entrada dos centros superiores e estímulos sensoriais ou entradas aferentes, no qual o controle do oscilador é dividido entre dois centros, uma para o lado direito e outro para o lado esquerdo. Por essa característica, foi denominado de *half-center* (BROWN, 1914).

Um padrão oscilatório semelhante acontece quando ao contrair os músculos flexores, os músculos extensores são inibidos e vice-versa. Mesmo sendo respostas motoras diferentes, foi levantada a hipótese de que um circuito semelhante ao *half-center* que controlava os movimentos alternantes estaria envolvido no ritmo flexor/extensor.

Essa hipótese foi verificada ao longo dos anos, da qual se concluiu que existe pelo menos um *half-center* em cada articulação do corpo (EDGERTON et al., 1976; GRILLNER ;ZANGGER, 1979; STEIN, 1985; STEIN ;SMITH, 1997).

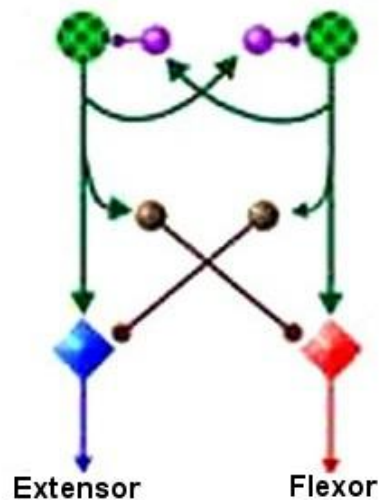
A Figura 1.3 representa o modelo *half-center*, no qual os grupos de neurônios responsáveis por ativar os motoneurônios fazem sinapses mutuamente inibitórias.

Figura 1.3 - *Half-center* – grupo de neurônios mutuamente inibitórios. Os neurônios são representados como circunferências grandes e as sinapses inibitórias como pequenas circunferências.



Lundberg (1981) defendeu e aprimorou o modelo CPG *half-center* quando estudou a resposta reflexa de motoneurônios ligados a músculos flexores de gatos. O circuito desse modelo encontra-se ilustrado na Figura 1.4.

Figura 1.4 – Modelo de CPG de Lundberg aprimorado do *Half-center* de Brown. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Graham Brown, Lundberg

Modificado de “*Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation*” (MCCREA ;RYBAK, 2008).

As principais características intrínsecas a este modelo que influenciam os modelos subsequentes são:

- O CPG é fundamentado no conceito de *half-centers*, onde cada grupo de neurônios controla a atividade dos motoneurônios flexores e extensores por sinapses excitatórias.
- Cada articulação/membro é controlado por um CPG independente.
- Apenas um grupo do *half-center* fica ativo em cada momento. Isso ocorre devido às interconexões mutuamente inibitórias.
- O grupo ativo no *half-center* diminui gradualmente sua excitação, por um processo indefinido de fadiga.
- A inibição do grupo inativo no *half-center* é interrompida quando a excitabilidade do grupo ativo fica abaixo de um valor crítico.
- A inibição do motoneurônio antagonista está intrinsecamente ligada à excitação do agonista.

Devido à generalidade das características citadas acima, Jankowska e Lundberg propuseram o *half-center* como bloco básico de circuito responsável pela locomoção em mamíferos (GRILLNER;HONGO ;LUNDBERG, 1967; JANKOWSKA et al., 1967a; b; LUNDBERG, 1981).

Uma proposta á um modelo tão abrangente, aplicável a todos os mamíferos e seus complexos circuitos neuronais, não ficaria sem receber críticas. Uma das evidências que surgiram contrárias ao *half-center* (KIEHN;HOUNSGAARD ;SILLAR, 1997; ROSSIGNOL;DUBUC ;GOSSARD, 2006) foram os disparos sincronizados e rítmicos de motoneurônios flexores e extensores que ocorreriam após o bloqueio da

transmissão sináptica inibitória, sob aplicação de estriçnina ou bicuculina (KIEHN, 2006).

Analisando evidências semelhantes obtidas nas pesquisas de Cangiano e Grillner (2005) as quais foram obtidas com neurônios rítmicos da lampreia, Rybak (2006) contra-argumenta sobre até que ponto o ritmo síncrono apresentado é, de fato, semelhante ao ritmo locomotor. Em resposta, sugere que a sincronia seguida pela supressão de inibição resulta de interconexões excitatórias no *half-center*. Essa sincronia acontece por causa das propriedades ritmogênicas intrínsecas do oscilador, as quais podem gerar respostas oscilatórias em certas condições, uma delas, quando as sinapses inibitórias são bloqueadas.

O fato de o processo locomotor fundamental de alternância entre a flexão e extensão estar ausente quando as sinapses inibitórias são bloqueadas tornou-se, na verdade, um forte argumento favorecendo a regra da inibição na locomoção dos mamíferos, que é empregada no *half-center*.

Um aperfeiçoamento no modelo que proporcionasse possível resposta a um comportamento motor mais complexo foi apresentado por Perret (1988). Esse comportamento é chamado de complexo uma vez que exhibe atividades musculares em mais de um grupo muscular ao mesmo tempo. Em sua pesquisa foi observado que havia atividade de contração do bíceps femoral posterior em ambas as fases, flexão e extensão. Por esse motivo ele adicionou um terceiro motoneurônio em seu modelo que é ativado por ambos os grupos de neurônios do CPG. A Figura 1.5 ilustra esse modelo.

Figura 1.5 – Modelo de CPG de Perret e Cabelguen. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Perret, Cabelguen

Modificado de “*Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation*” (MCCREA ;RYBAK, 2008).

Rossignol (1996) fez observações semelhantes em suas pesquisas com locomoção fictícia de gatos com a medula transeccionada. Por causa dessa condição, novamente o termo locomoção fictícia é empregado, e novamente é assim chamado por apresentar uma locomoção produzida artificialmente, semelhante à natural, com alternância dos movimentos dos membros. Mesmo com o animal paralisado, alguns agrupamentos de motoneurônios exibem atividade em ambas as fases de flexão e extensão, com a duração da ativação diferente dentro do ciclo.

Para Stein (2005) e Smith (1997) a existência de padrões motores com sinergia mista é uma evidência contrária à organização do CPG locomotor utilizando o conceito *half-center* com apenas um nível em sua arquitetura.

Essa sinergia mista foi estudada por outros autores que relataram uma coativação de alguns extensores junto com os flexores do tornozelo de gatos, durante o balançar de seus membros (CARTER ;SMITH, 1986b; a; KOSHLAND ;SMITH, 1989; PEARSON ;ROSSIGNOL, 1991).

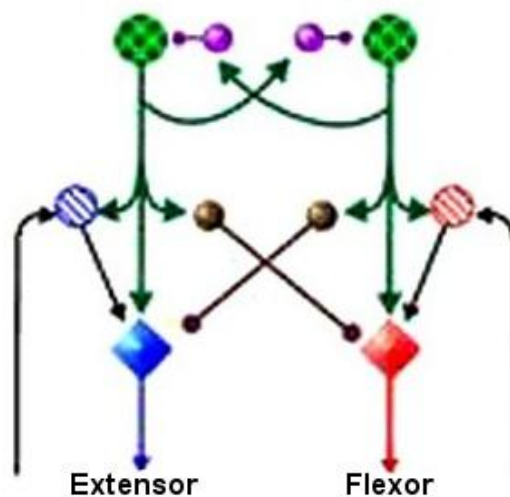
Uma concepção contrária ao conceito do *half-center* é questionável, uma vez que vários aspectos implicam na dificuldade de adquirir dados intracelulares. Nas pesquisas em questão, os dados obtidos das atividades intracelulares dos motoneurônios durante a sinergia mista são extrapolados para o circuito neuronal interno do CPG, como acontece no reflexo de correção de um passo em falso, o qual pode ser provocado no gato pelo contato do dorso de sua pata com um obstáculo (FORSSBERG, 1979)

Uma análise minuciosa da sinergia mista (SMITH, 1997; STEIN, 2005), indica que a ativação do motoneurônio extensor do tornozelo do gato durante a fase de flexão não está relacionada à ativação do circuito do CPG extensor, mas sim, como resultado direto de um reflexo cutâneo excitatório (QUEVEDO et al., 2005; QUEVEDO;STECINA ;MCCREA, 2005). Durante esse reflexo, a fase de inibição produzida pelo CPG é superada pela excitação do reflexo cutâneo, que ativa os extensores do tornozelo do animal.

Durante os estudos iniciais sobre CPG, Engberg e Lundberg (1969) sugeriram que as entradas aferentes proprioceptivas eram responsáveis por converterem a atividade original alternada dos flexores e extensores em um padrão mais complexo. Muitas vezes esse a complexidade é devido aos vários caminhos que respostas dos reflexos podem seguir (LUNDBERG;MALMGREN ;SCHOMBURG, 1987).

Baseando-se nessa hipótese, Orlovsky, Deliagina e Grillner (1999) tiveram a perspicácia de inserir sinapses aferentes sensoriais em seu modelo. Esse modelo foi estruturado com dois neurônios adicionais, os quais agem em paralelo ao *half-center* para ativar os motoneurônios. Modelo ilustrado na Figura 1.6.

Figura 1.6 – Modelo de CPG de Orlovsky, Deliagina e Grillner. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Orlovsky, Deliagina, Grillner

Modificado de “*Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation*” (MCCREA ;RYBAK, 2008).

Levando em conta a estrutura desse modelo, ele pode ser classificado como nível 1+, uma vez que não adicionou nenhuma camada entre o CPG e o motoneurônio, porém o motoneurônio também é influenciado pelos neurônios adicionais. Embora esse circuito aumente a flexibilidade do CPG com a arquitetura *half-center* ao regular a atividade do motoneurônio, o modelo não explica outras evidências do controle sensorial, como o controle poderoso da atividade dos motoneurônios extensores e seus intervalos de disparos, os quais são suscitados pelas fibras nervosas do grupo sensorial aferente I (MCCREA, 2001; DONELAN ;PEARSON, 2004; ROSSIGNOL;DUBUC ;GOSSARD, 2006).

As fibras nervosas são prolongações dos neurônios (axônio e dendrito) que conduzem os impulsos nervosos. Nos grupos aferentes sensoriais, divididos em três tipos principais, existem fibras do tipo Ia e tipo II, nas quais os impulsos são

provenientes dos fusos musculares, e no tipo Ib, nas quais os impulsos são provenientes do órgão tendinoso de Golgi nos tendões.

Em análise a proposta acima, entende-se que as fibras aferentes sensoriais que influenciam o padrão locomotor modulem apenas a intensidade das contrações, ou seja, existem sinapses apenas entre os grupos sensoriais aferentes e os motoneurônios. Como existem evidências que a duração dos intervalos também se altera, é coerente que os grupos sensoriais também influenciem o CPG.

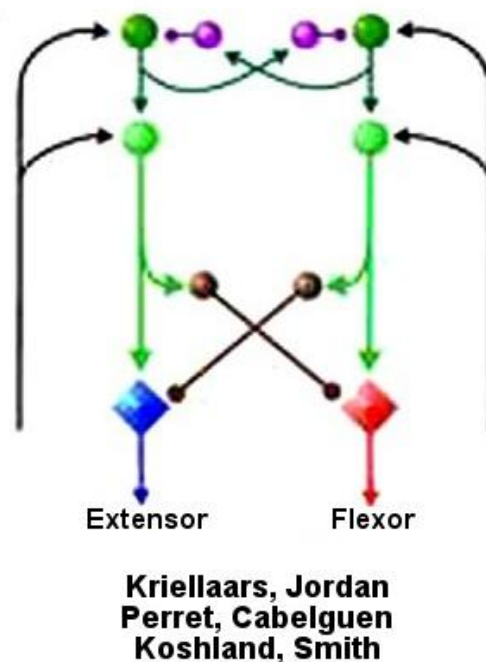
Nos grupos de motoneurônios que innervavam o bíceps femoral de gatos, identificados por Perret (1988), os mesmos exibiam dois surtos em um único ciclo da marcha. Esse fato é comumente observado quando a locomoção é feita em superfícies inclinadas que exige maior força muscular, na maioria das vezes, com pouca regulação na duração dos intervalos do ciclo da marcha. Essas observações evidenciam que os motoneurônios têm uma independência em relação ao gerador rítmico (CPG).

Lunderberg (1981) cita que os proponentes da arquitetura *half-center* reconheceram que esse modelo necessitava de um circuito adicional para completar sua operação básica, e como uma mudança na excitabilidade do CPG de um nível afeta os motoneurônios simultaneamente em sua frequência de disparos de potencial de ação e no intervalo de disparo dos surtos. Conseqüentemente, uma separação nas funções do CPG foi sugerida para explicar como um estímulo sensorial altera o intervalo do ciclo locomotor, sem alterar o nível de atividade dos motoneurônios (KRIELLAARS et al., 1994).

Desta forma, Jordan (1991) adicionou outro nível ao CPG, ao qual chamou de módulo de reciprocidade. O resultado foi um CPG composto de um gerador rítmico que usa o conceito *half-center* e os módulos de reciprocidade que formalizavam a ligação entre o ritmo gerado no nível 1 e os conjuntos de motoneurônios. As entradas sinápticas do modelo foram estendidas aos dois níveis de neurônios que estão acima dos motoneurônios. Mesmo sendo apresentado antes dos questionamentos levantados por Kriellaars (1994), esse modelo proposto criava uma

independência entre o gerador rítmico e os motoneurônios. Isso pode ser observado na ilustração da Figura 1.7.

Figura 1.7 – Modelo de CPG de Kriellaars, Jordan, Perret, Cabelguen, Koshland e Smith. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Modificado de “*Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation*” (MCCREA ;RYBAK, 2008).

Observações feitas na marcha de gatos em preparações talâmicas, ou seja, que foram descerebrados ao nível da região do tálamo demonstram que a atividade dos motoneurônios flexores é mais fortemente controlada pelo CPG do que a atividade dos extensores. Por isso, Duysens (1977) afirma que as atividades nos extensores ocorrem em consequência de uma atividade nos flexores. Essa evidência sugere que a fisiologia do CPG é assimétrica e então denominada gerador rítmico flexor.

Gelfand (1988) acredita que para compatibilizar o modelo à fisiologia, o peso sináptico vindo da RLM deve ter porções assimétricas, mas existe outra linha de pesquisas que discutem se a organização interna do CPG seria assimétrica (ORLOVSKY; DELIAGINA ;GRILLNER, 1999).

Maiores evidências são necessárias antes de se concluir que a organização do gerador rítmico no CPG é assimétrica (BROWNSTONE ;WILSON, 2008). Ao observar que exclusões, definidas como sendo falhas durante a locomoção fictícia de gatos, ocorrem tanto na fase flexora como extensora durante a locomoção fictícia, a proposta de uma organização assimétrica foi desconsiderada por seu próprio proponente (DUYSENS; MCCREA ;LAFRENIERE-ROULA, 2006). Manteve-se, assim, a proposta de organização simétrica, sugerida desde a criação do conceito de *half-center*. Em consequência, sobressaiu a proposta de que o *driver* do flexor e extensor tem proporções assimétricas, ou seja, os pesos das entradas descendentes e sensoriais resultam em uma operação assimétrica do CPG (RYBAK, SHEVTSOVA; et al., 2006).

As exclusões têm como característica períodos de inatividade breves que ocorrem simultaneamente em várias populações de motoneurônios sinérgicos. Durante essas exclusões, a atividade dos antagonistas geralmente se torna tônica, mas podem continuar rítmica (LAFRENIERE-ROULA ;MCCREA, 2005).

Exclusões que não reiniciam o ciclo da marcha se tornaram evidências intrigantes contra os modelos de CPG propostos até o momento. Tudo indica que as exclusões são espontâneas e naturais. Foram encontradas durante a locomoção fictícia por vários pesquisadores (GRILLNER ;ZANGGER, 1979; JORDAN, 1991; LAFRENIERE-ROULA ;MCCREA, 2005), durante a locomoção em esteira executada por gatos (DUYSENS, 1977), durante locomoção fictícia evocada por estímulos no tronco encefálico de gatos (STEIN et al., 1997; LAFRENIERE-ROULA ;MCCREA, 2005; DUYSENS; MCCREA ;LAFRENIERE-ROULA, 2006; MCCREA ;RYBAK, 2008) e tartarugas (STEIN ;DANIELS-MCQUEEN, 2002; STEIN, 2005; 2008), e em todos os casos a atividade de motoneurônios era ausente (excluída) por alguns ciclos.

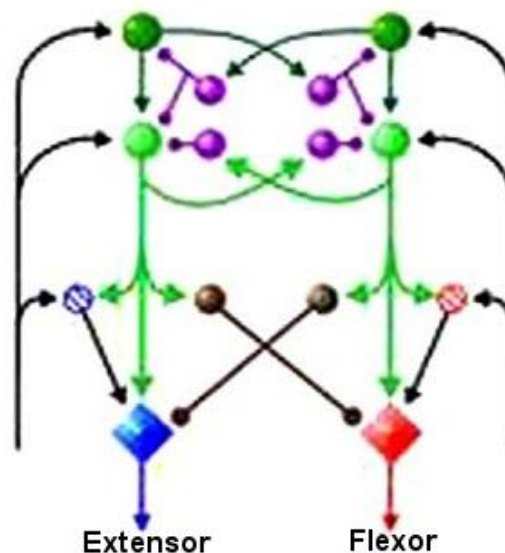
A quantidade de motoneurônios inibidos durante as exclusões era tamanha, que sugere mudança em alguma parte comum a todos esses motoneurônios dentro do CPG e não diretamente em cada motoneurônio. Diante desses fatos, duas hipóteses procuram explicar as exclusões que não reiniciam o ciclo da marcha.

Uma hipótese é a de que cada CPG contém uma estrutura interna que memoriza e mantém os intervalos do ciclo da marcha durante as exclusões na atividade rítmica dos motoneurônios. Outra hipótese é a de que o ritmo é mantido por um CPG de outro membro. Para McCrea (2005), que discutiu ambas, essa última mostra-se menos relevante levando-se em consideração que tal estrutura necessita adicionar uma memorização dos intervalos de tempo, funcionando como um relógio.

Rybak (2006) então propôs um CPG com arquitetura de dois níveis, ambos fundamentados no conceito *half-center*. O primeiro nível é denominado Gerador Rítmico (*rhythm generator*-RG do inglês) e o segundo, formador de padrões (*pattern formation*-PF do inglês). Esse modelo está ilustrado na Figura 1.10-E.

Ao novo modelo, o referido pesquisador também incorporou os neurônios que influenciam a ativação dos motoneurônios por meio das fibras aferentes do gupo I (MCCREA, 2001; DONELAN ;PEARSON, 2004; ROSSIGNOL;DUBUC ;GOSSARD, 2006), proposta semelhante à descrita por Orlovsky (1999).

Figura 1.8 – Modelo de CPG de Rybak e McCrea. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Rybak, McCrea

Modificado de “*Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation*” (MCCREA ;RYBAK, 2008).

Todos os neurônios foram criados matematicamente e construídos computacionalmente, utilizando o formalismo de Hodgkin-Huxley. Cada agrupamento, sendo eles o Gerador Rítmico, Formador de Padrão, Motoneurônios e Interneurônios, denominados de GR, FP, MN e IN, respectivamente, continham cerca de 20 a 50 neurônios, com o intuito de simular uma locomoção fictícia. Para tanto, o modelo responde, em atividade, pela aplicação de um estímulo tônico, vindo da RLM sobre o CPG.

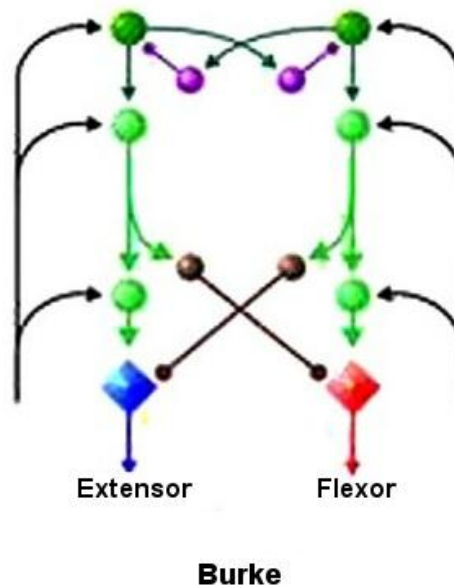
O comportamento oscilatório observado nesse modelo depende quase que exclusivamente da corrente de sódio persistente para produzir a alternância entre os motoneurônios extensores e flexores (RYBAK, STECINA; et al., 2006).

As simulações do modelo foram realizadas usando um pacote de simulação chamado NSM em sua versão 2.0 (para Windows XP) desenvolvido na Universidade

de Drexel por I. A. Rybak, S. N. Markin, D. G. Ivashko e N. A. Shevtsova utilizando Microsoft Visual C++ (RYBAK, ILYA A. et al., 2003). As equações diferenciais desse modelo foram integradas usando o método de exponencial de Euler (MACGREGOR, 1987) com passo de integração de 0,1 ms.

Burke (2001) foi influenciado pelas mesmas evidências que Rybak e as idéias anteriormente discutidas por Orlovsky (1999) e, por sua vez, propôs um CPG com três níveis, onde o primeiro nível refere-se ao gerador rítmico *half-center*, o segundo contém um agrupamento semelhante aos módulos de reciprocidade de Jordan (1991), e o terceiro nível é formado por neurônios pré-motores que recebem entradas sensoriais e, por isso, respondem a qualquer modulação que possa ser causada pelas vias aferentes. Esse modelo está ilustrado na Figura 1.9.

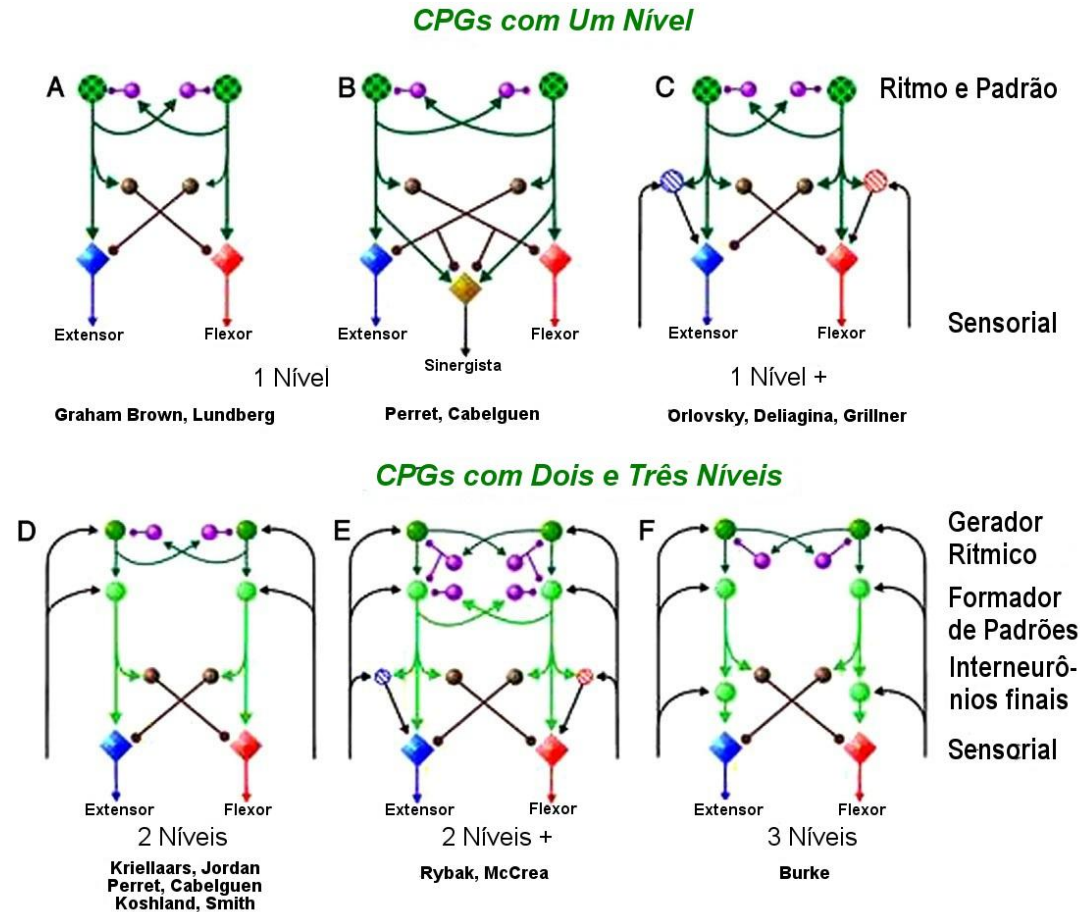
Figura 1.9 – Modelo de CPG de Burke. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Modificado de “*Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation*” (MCCREA ;RYBAK, 2008).

Para efeito de síntese todos os modelos baseados no conceito *half-center* estão esquematizados na Figura 1.10.

Figura 1.10 – Modelos de CPG baseados no *half-center*. Os neurônios são representados por circunferências maiores, os interneurônios são representados por circunferências médias e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Modificado de “*Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation*” (MCCREA ;RYBAK, 2008).

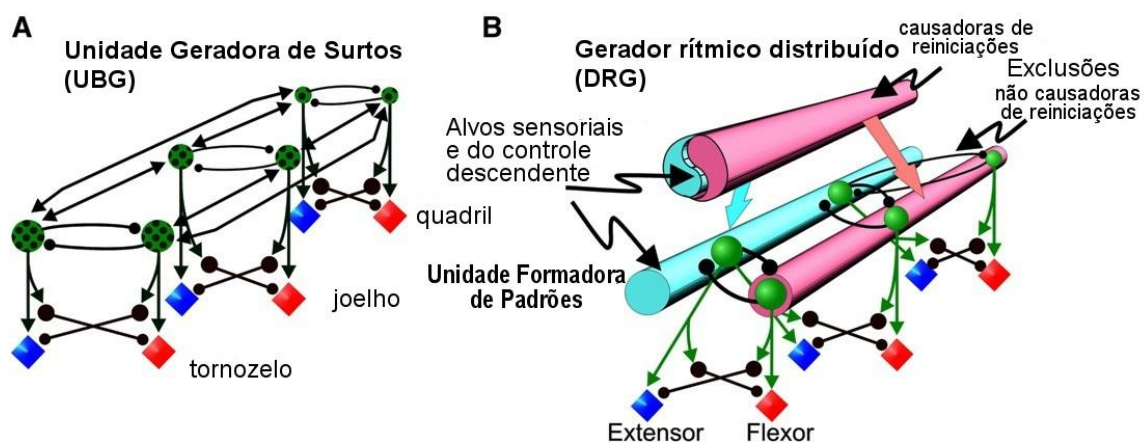
A compreensão sobre a organização de redes neurais como o CPG desempenham um comportamento motor amadureceu muito nas últimas décadas com trabalhos em diversas espécies (STEIN, 1999b). Tendo em mente que os modelos apresentados, até o momento, são derivados do conceito *half-center*, é relevante saber que esta não é a única proposta existente por meio da qual se procura explicar o funcionamento interno das redes geradoras rítmicas.

Uma linha de pesquisa diferente propõe uma Unidade Geradora de Surtos (tradução livre do inglês, *Unit Burst Generator* - UBG) que foi concebida a partir de evidências de surtos de disparos unilaterais, que correm nos flexores sem o acompanhamento da atividade nos extensores. Outra evidência que influenciou o UBG é o fato de que podem ocorrer atividades em músculos mais proximais sem atividade rítmica dos músculos distais (GRILLNER ;ZANGGER, 1979; GRILLNER, 1985; STEIN et al., 1995; KIEHN ;KJAERULFF, 1998).

O modelo UBG consiste em múltiplos osciladores acoplados, no qual cada oscilador é responsável por um subconjunto de motoneurônios, conforme ilustrado na Figura 1.11-A. Cada unidade osciladora é semelhante a um *half-center* e suas atividades são reguladas por conexões sinápticas excitatórias e inibitórias. Devido a sua arquitetura, cada unidade pode controlar a atividade de seus motoneurônios de maneira diferente, o que garante ao UBG notória flexibilidade.

Não obstante o seu potencial, o modelo em questão apresenta algumas características mais simples do que as já alcançadas pelos modelos fundamentados no conceito *half-center*, quais sejam: ainda tem apenas um nível em sua arquitetura; as sinapses entre as unidades oscilatórias devem ser fortes o suficiente para sincronizá-las, uma vez que os intervalos de ativação e, por conseguinte, seu ciclo de funcionamento, são determinados pelo resultado das interações entre todas as unidades e elas devem agir como em concerto.

Figura 1.11 – Unidade Geradora de Surtos. Os neurônios são representados por circunferências maiores e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Modificado de “*Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation*” (MCCREA ;RYBAK, 2008).

McCrea (2008) sugere uma integração dos conceitos CPG e UBG, aproveitando a contribuição de cada um para obtenção de melhores resultados. Esse modelo conceitual chamado de Gerador Rítmico Distribuído (no inglês *Distributed Rhythm Generator - DRG*) é ilustrado na Figura 1.11-B, sendo que essa proposta ainda necessita ser validada em sua totalidade, e por essa razão requer maior aprofundamento.

2 METODOLOGIA

Como todo trabalho científico, a metodologia para sua escrita inicia-se por um estudo sistematizado sobre o objeto de pesquisa, que nesse trabalho é o CPG.

A maioria dos modelos atuais, que serão descritos posteriormente e que foram mostrados na Figura 1.10, são conceituais. Uma exceção é o modelo de Rybak (RYBAK, SHEVTSOVA; et al., 2006), o qual foi desenvolvido com a utilização de software proprietário que não está disponível para utilização em outras comunidades científicas. Dessa forma, a reprodução desse modelo foi difícil, como também, a tradução para outra linguagem de computação, uma vez que não havia acesso ao código original utilizado.

Foi escolhido o ambiente MATLAB[®] e sua ferramenta de modelagem, simulação e análise de sistemas dinâmicos *Simulink*[®] para a reconstrução do modelo de Rybak (2006), porém simplificado de tal maneira que fosse computacionalmente viável e pudesse ser utilizado como referencial teórico na demonstração do funcionamento do CPG. A razão dessa escolha foi a interação visual que tal ambiente permite, onde é possível juntar blocos de operações que representam funções temporais.

O agrupamento de um conjunto de blocos e o *layout* final faz com que o modelo seja muito intuitivo, como pode ser visto no próximo tópico.

Com o modelo construído de CPG, foi possível avaliar sua robustez no intuito de identificar se o modelo é, de fato, estável ou se ele se encontra dentro de uma estabilidade local, onde pequenas variações em suas variáveis e parâmetros modificariam completamente a resposta. Essas variações simulariam distúrbios aplicados ao sistema durante uma locomoção real, como oscilações do centro de massa do corpo inteiro, forças laterais, mudança de posição de membros e pesos carregados.

Com o objetivo de estudar a robustez do modelo/sistema, foram aplicados dois protocolos de variação das condutâncias de sódio persistente ($gNaP$), de potássio (gK) e de fuga (gL) nos neurônios geradores rítmicos, uma vez que este conjunto é responsável pela ritmogênese do CPG.

O primeiro protocolo varia individualmente cada uma das condutâncias, no intuito de verificar a contribuição de cada uma delas. O segundo protocolo varia em conjunto as condutâncias no intuito de evidenciar a influência de variações conjuntas na resposta do sistema dinâmico do CPG.

Em conjunto com os testes de robustez, foram aplicados testes de validação para identificar a conformidade do modelo de CPG com os valores fisiológicos obtidos experimentalmente.

Como testes para validação, foram utilizados o de inibição recíproca e oscilação do *half-center* e o de coordenação intersegmentar. O modelo ainda deve ser capaz de gerar ciclos de marcha com período locomotor (T) dentro da faixa de 0,4s a 1,5s e relação flexor/período (TF/T) ou extensor/período (TE/T), dentro da faixa de 0,25 a 0,75 tanto para o padrão com flexor dominante como extensor dominante. Esses resultados foram observados durante a locomoção fictícia por Yakovenko (2005).

Quando o CPG operar fora dos valores considerados fisiológicos em relação às faixas TF/T e TE/T o CPG será considerado como operando em um estado inválido.

A metodologia adotada possibilitou a criação de um novo modelo computacional de CPG, em conformidade com o modelo conceitual existente e, ainda, proporcionou uma apresentação do funcionamento de um gerador rítmico de maneira simplificada, mantendo resposta como as reportadas na literatura em experimentos reais (vide 3.1 - Modelo Matemático).

3 MODELO PROPOSTO

O modelo de CPG proposto teve como ponto de partida o modelo de Rybak (RYBAK, SHEVTSOVA; et al., 2006; RYBAK, STECINA; et al., 2006), o qual foi inicialmente reproduzido da forma como descrito por seu autor no artigo original. Entretanto, foram encontradas algumas inconsistências nos dados descritos nesse artigo, que impossibilitavam o funcionamento correto do CPG.

Para solucionar tais problemas, contactou-se o referido pesquisador, com o intuito de discutir sobre o assunto, momento em que ele esclareceu que, de fato, o artigo havia sido publicado contendo erros, entretanto, os editores não aceitaram as devidas correções.

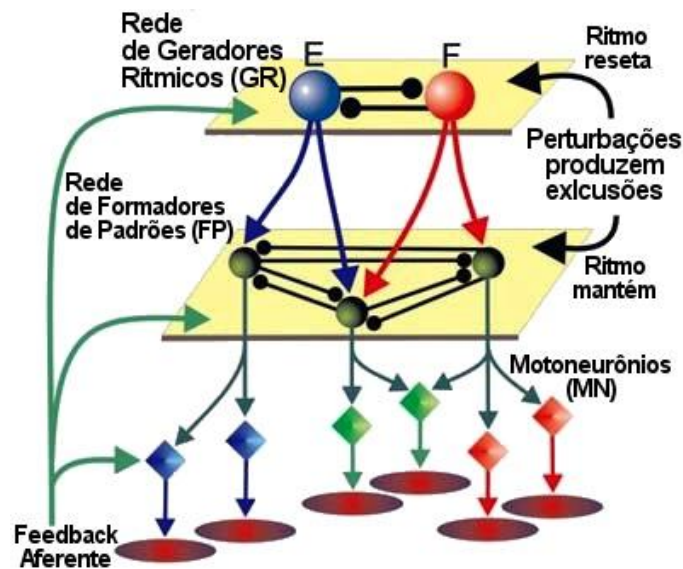
Rybak informou, ainda, que havia outro pesquisador, o qual programou o modelo de CPG e que, naquele momento, não mais participava do grupo de pesquisas. Também por esses motivos não poderia indicar as soluções para uma nova programação.

Sendo assim, para fins de continuidade nesse estudo, optou-se por utilizar esse modelo, mantendo suas características fisiológicas e estruturais, mas a partir de outros trabalhos e sugestões de outros pesquisadores da área modificaram-se as variáveis do modelo (BUTERA;RINZEL ;SMITH, 1999a; b; DEL NEGRO et al., 2001; TOPORIKOVA ;BUTERA, 2010), até que se chegasse a um valor próximo das respostas do modelo original.

Dentre as principais características, descritas na seção anterior, o CPG foi esquematizado segundo o conceito *half-center*, mas é importante salientar que este nome é dado apenas por se utilizar da idéia central da proposta, na qual os resultados rítmicos do aparelho locomotor dependem de interação entre duas populações de neurônios sendo excitadas tonicamente e que exibem uma inibição recíproca através de seus interneurônios.

A Figura 3.1 apresenta uma ilustração esquemática do modelo, onde existem dois grupos motores, um que executa a flexão e outro a extensão. Cada grupo contém duas camadas, sendo que a camada superior é responsável pela geração do ritmo do movimento e a segunda camada contém os neurônios responsáveis pela formação do padrão do movimento. Esses últimos neurônios são responsáveis pela sinergia muscular ao mediar a entrada rítmica gerada na camada superior para os motoneurônios logo abaixo.

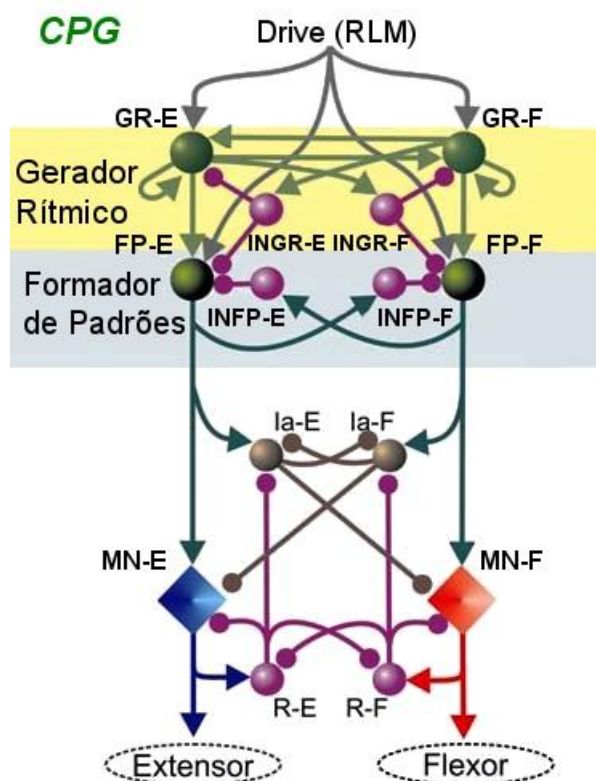
Figura 3.1 – Modelo esquemático do CPG. Os neurônios são representados por circunferências maiores e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Modificado de Rybak (2006)

As duas camadas do CPG são baseadas na inibição recíproca (*half-center*) e por último temos os motoneurônios, que na verdade não fazem parte do CPG em si, mas tem um papel importante em uma simulação, uma vez que eles geram os impulsos que controlam os músculos que executam os movimentos. A Figura 3.2 ilustra o modelo.

Figura 3.2 – Modelo de CPG. Os neurônios são representados por circunferências maiores e os motoneurônios são representados por quadrados. As sinapses inibitórias são representadas como pequenas circunferências e as sinapses excitatórias como pequenos triângulos.



Modificado de Rybak (2006).

3.1 MODELO MATEMÁTICO

Todos os neurônios foram modelados matematicamente segundo o formalismo Hodgkin-Huxley (HODGKIN ;HUXLEY, 1952) no qual os canais iônicos são modelados como condutâncias, que variam com o tempo e com o potencial de membrana, em série com baterias que representam o potencial de eletroquímico do íon correspondente, facilitando assim comparações a outros trabalhos que também utilizam esse tipo de modelagem.

O modelo completo de CPG que tinha 14 grupos de neurônios, sendo que cada grupo é formado por um aglomerado de 20 a 50 neurônios em paralelo, foi simplificado para 14 neurônios equivalentes que agora simulam os resultados das atividades dos grupos originais. Naturalmente, os pesos sinápticos bem como as condutâncias máximas de cada corrente iônica foram proporcionalmente alterados a fim de produzir resultados semelhantes ao modelo original. O intuito foi de tornar

computacionalmente viável uma simulação de 10 a 20 segundos no modelo em questão, mantendo-se as características reportadas no modelo original.

Estão incluídas em todos os neurônios as correntes de sódio rápido (Na), corrente de potássio rápido (*delayed rectifier*) (K) e corrente de fuga (L), as correntes mínimas necessárias para a geração de um potencial de ação (HODGKIN;HUXLEY ;KATZ, 1952).

Correntes sinápticas excitatórias ($SynE$) e inibitórias ($SynI$) estão incluídas quando existem sinapses ativas.

A corrente de sódio persistente (NaP) foi adicionada por Rybak (2006) nos neurônios geradores rítmicos (GR) e formadores de padrão (FP), como também nos motoneurônios (MN), uma vez que foi sugerido que essa corrente desempenha o papel mais importante na ritmogênese intrínseca dos interneurônios espinhais (LEE ;HECKMAN, 2001; RYBAK, I. A. et al., 2003; DARBON et al., 2004; STREIT;TSCHERTER ;DARBON, 2005).

Os MNs foram baseados no modelo da Booth (1997), com dois compartimentos, um somático e outro dendrítico, os quais, além das correntes descritas acima, contam com uma corrente de potássio dependente de cálcio (K, Ca) e uma corrente de cálcio do tipo N (CaN). Uma corrente de acoplamento liga o soma ao dendrito. O dendrito ainda contém uma corrente de cálcio persistente do tipo L (CaL) e as correntes sinápticas excitatórias e inibitórias, que no caso dos motoneurônios estão nos dendritos, uma vez que fisiologicamente a probabilidade de ocorrer sinapses nesses sítios é maior.

Pela descrição acima, o potencial de membrana (V_m), é então calculado pelo somatório das correntes iônicas que compõem a membrana celular, como descrito pela equação (1), onde contribuição de cada corrente iônica é representada por I_x onde x representa o íon envolvido, C a capacitância da membrana e I_{Syn} a corrente sináptica.

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C} * \sum I_x - I_{Syn} \quad (1)$$

Substituindo na equação acima as correntes obtêm-se a equação do V_m dos interneurônios na equação (2).

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C} * (-I_{Na} - I_K - I_L - I_{SynE} - I_{SynI}) \quad (2)$$

O V_m dos neurônios GR e dos FP podem ser obtidos com a equação (3).

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C} * (-I_{Na} - I_{NaP} - I_K - I_L - I_{SynE} - I_{SynI}) \quad (3)$$

O V_m do soma ($V_{(s)}$) e do dendrito ($V_{(d)}$) dos MN são obtidas com as equações (4) e (5) respectivamente:

$$\frac{dV_{(s)}}{dt} = \frac{1}{C} * (-I_{Na(s)} - I_{K(s)} - I_{CaN(s)} - I_{K,Ca(s)} - I_{L(s)} - I_{C(s)}) \quad (4)$$

$$\frac{dV_{(d)}}{dt} = \frac{1}{C} * (-I_{NaP(d)} - I_{CaN(d)} - I_{CaL(d)} - I_{K,Ca(s)} - I_{L(s)} - I_{C(s)} - I_{SynE} - I_{SynI}) \quad (5)$$

As contribuições das correntes iônicas são obtidas a partir da equação genérica (6) onde a corrente (I_{ion}) é o produto da condutância do íon (g_{ion}), calculada por meio de suas variáveis de ativação e inativação, quando existentes, e a diferença entre o potencial de membrana e o potencial de equilíbrio/reversão do íon em questão.

$$I_{ion} = g_{ion} * (V - E_{ion}) \quad (6)$$

As variáveis de ativação/inativação descrevem a dependência da condutância em relação ao V_m e ao tempo.

Por costume, utiliza-se o caractere m para a variável de ativação e h para a variável de inativação, entretanto neste trabalho utilizou-se, por comodidade, n e p para as variáveis de ativação dos íons K e NaP respectivamente. Sendo assim, os valores das correntes de cada íon (Na , K , NaP , CaN , CaL , K , Ca e) são calculados pelas seguintes equações:

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} * m_{\infty Na}^3 * h_{Na} * (V - E_{Na}) \quad (7)$$

$$I_{NaP} = \bar{g}_{NaP} * p_{\infty NaP} * h_{NaP} * (V - E_{Na}) \quad (8)$$

$$I_K = \bar{g}_K * n_K^4 * (V - E_K) \quad (9)$$

$$I_{CaN} = \bar{g}_{CaN} * m_{CaN}^2 * h_{CaN} * (V - E_{Ca}) \quad (10)$$

$$I_{CaL} = \bar{g}_{CaL} * m_{CaL} * (V - E_{Ca}) \quad (11)$$

$$I_{K,Ca} = \bar{g}_{K,Ca} * m_{K,Ca} * (V - E_K) \quad (12)$$

$$I_L = \bar{g}_L * (V - E_L) \quad (13)$$

Em sua maioria, tanto as variáveis de ativação como as de inativação, as quais foram utilizadas nas equações acima, são descritas matematicamente como equações diferenciais da diferença do valor atual da variável (x) pelo seu valor infinito (x_{∞}), dividido por uma constante de tempo (τ_x). Essa diferencial é apresentada na equação (14).

$$\frac{dx}{dt} = \frac{x_{\infty}(V) - x}{\tau_x(V)} \quad (14)$$

A curva infinita das variáveis de ativação/inativação é modelada como uma função sigmóide, onde o V é o valor do V_m , o θ_x refere-se à meia-ativação/inativação e o k_x refere-se à sensibilidade de ativação/inativação da variável x . Essa função é apresentada na equação (15).

$$x_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp((V - \theta_x)/k_x)} \quad (15)$$

A constante de tempo τ_x , em certos casos, é descrita apenas como uma constante, em outros mais complexos, ela é descrita como o resultado do inverso do somatório de duas exponenciais, onde $\bar{\tau}_x$ é o valor máximo da constante de tempo. Esta função é apresentada na equação (16).

$$\tau_x(V) = \frac{\bar{\tau}_x}{\exp\left(\frac{(V - \theta_{1,x})}{k_{1,x}}\right) + \exp\left(\frac{-(V - \theta_{2,x})}{k_{2,x}}\right)} \quad (16)$$

Para os casos onde na equação (16), a expressão da exponencial esquerda se iguala a da exponencial direita, como acontece com a variável h do sódio persistente (Na_p^+), é possível substituir o somatório das exponenciais por um cosseno hiperbólico e, assim, a constante de tempo é expressa pela equação (17).

$$\tau_x(V) = \frac{\bar{\tau}_x}{\cosh\left(\frac{(V - \theta_x)}{(2 * k_x)}\right)} \quad (17)$$

Os valores utilizados de $\bar{\tau}$, θ e k aplicados nas variáveis de ativação/inativação dos canais iônicos Na^+ , Na_p^+ , K^+ , Ca_N^{2+} , Ca_L^{2+} são apresentados na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 – Meia-ativação/inativação, sensibilidade e constante de tempo das variáveis

Canal iônico	Variável	θ	k	$\bar{\tau}$	θ_1	k_1	k_2
Na^+	m_∞	-35	-7,8	-	-	-	-
	h_∞	-55	7	30	50	15	16
Na_p^+	p_∞	-41,1	-3,1	-	-	-	-
	h_∞	-59	8	12000	-	-	-
K^+	n_∞	-28	-15	7	40	40	50
Ca_N^{2+}	$m_{N\infty}$	-30	-5	4	-	-	-
	$h_{N\infty}$	-45	5	40	-	-	-
Ca_L^{2+}	$m_{L\infty}$	-40	-7	40	-	-	-

As correntes que dependem de cálcio necessitam de uma modelagem da cinética do íon Ca^{2+} . Sendo assim a concentração intracelular de cálcio do compartimento soma (S) e dendrito (D) são medidas em μM e foram modeladas pela

equação (18), onde x representa o compartimento, a constante f representa a porcentagem de íons livres de Ca^{2+} , a constante α converte o valor total da corrente de cálcio que entra no compartimento em uma concentração de íons de Ca^{2+} correspondente e a constante k_{Ca} representa a taxa de remoção do íon Ca^{2+} tanto por estruturas de armazenamento internas como pelas bombas de extrusão.

$$\frac{dCa_x}{dt} = f * (-\alpha * I_{Ca} - k_{Ca} * Ca_x) \quad (18)$$

Tanto a ativação dos canais de K , como de K, Ca é considerada como instantânea (como se $\tau_{mNa} = \tau_{mNaP} = 0$), e por isso a equação de suas variáveis depende apenas do x_∞ (BOOTH;RINZEL ;KIEHN, 1997; BUTERA;RINZEL ;SMITH, 1999a; b). A variável de ativação do canal K, Ca recebe uma modelagem específica apresentada na equação (19), onde $[Ca]$ é a concentração de Ca^{2+} dentro do compartimento correspondente do neurônio e K_d é definido pelo valor da meia-saturação de Ca^{2+} .

$$m_{K,Ca} = \frac{[Ca]}{[Ca] + K_d} \quad (19)$$

As correntes sinápticas necessitam de uma modelagem especial para os valores das condutâncias excitatórias (g_{SynE}) e inibitórias (g_{SynI}), e suas fórmulas são apresentadas nas equações (20) e (21), respectivamente.

Cada sinapse possui um peso sináptico correspondente e sua condutância é calculada por um somatório temporal que em cada disparo soma um valor constante e sofre um decaimento exponencial. Nas equações abaixo, g é a variável de ajuste sináptico, $H(x)$ é a função *heaviside* (função degrau), w_{ij} é o peso sináptico, t_{kj} é o tempo de chegada do *spike*, τ_{syn} é a constante de tempo sináptica, g_d é a variável de ajuste da condutância do *drive* e w_{dmi} é o peso sináptico do *drive*. As duas últimas variáveis representam uma sinapse externa, quando houver.

$$g_{SynE_i}(t) = \bar{g}_E * \sum_j \sum_{<t} H(w_{ji}) * \exp\left(\frac{-(t - t_{kj})}{\tau_{SynE}}\right) + \bar{g}_{Ed} * H(w_{dmi}) \quad (20)$$

$$g_{SynI_i}(t) = \bar{g}_I * \sum_j \sum_{<t} H(-w_{ji}) * \exp\left(\frac{-(t - t_{kj})}{\tau_{SynI}}\right) + \bar{g}_{Id} * H(-w_{dmi}) \quad (21)$$

Os valores dos potenciais de equilíbrio $[E]$ de cada íon estão listados na Tabela 3.2. Os valores para os equilíbrios iônicos da corrente de fuga foram modelados adicionando um ruído branco ao variar os seus valores dentro de uma distribuição normal. Por causa da sensibilidade do GR, o mesmo utiliza valor constante para a I_L .

Tabela 3.2 – Potenciais de equilíbrio utilizados no modelo $[E]$.

Íon/Canal	Potencial de Equilíbrio
Na	55
K	-80
Ca	80
SynE	-10
SynI	-70
L (MN)	-60
L (GR)	-64
L (FP)	-64 ± 0.64
L (IN)	-64 ± 3.2

A capacitância específica da membrana de todos os neurônios foi considerada como $C_m = 1,0 \mu F$.

As condutâncias máximas $[nS]$ de cada íon nos neurônios GR, FP E INs são apresentadas na Tabela 3.3 e as condutâncias máximas de cada íon nos motoneurônios na Tabela 3.4.

Tabela 3.3 – Condutâncias máximas utilizadas nos neurônios do modelo $[nS]$.

	\bar{g}_{Na}	\bar{g}_K	\bar{g}_{NaP}	\bar{g}_L
GR	28	1,2	0,28	0,127
FP	30	3,2	0,1	0,1
IN	120	100	-	0,51

Tabela 3.4 – Condutâncias máximas utilizadas nos MNs do modelo [*nS*].

MN	\bar{g}_{Na}	\bar{g}_K	\bar{g}_{NaP}	$\bar{g}_{K,Ca}$	\bar{g}_{CaN}	\bar{g}_{CaL}	\bar{g}_L
S	120	100	-	5	14	-	0,51
D	-	-	0,1	1,1	0,3	0,33	0,51

Os pesos sinápticos utilizados em cada sinapse do modelo são apresentados na Tabela 3.5. Um valor aproximado foi obtido ao multiplicar o valor descrito por Rybak (2006) pelo número de neurônios da população. A partir desse valor ajustes foram feitos para obter uma melhor resposta da influência das sinapses nos disparos.

Os valores dos pesos do *driver* da RLM nos neurônios GR-E e GR-F foram mantidos em 0,5 e 0,43 respectivamente. Esses valores foram escolhidos por serem os valores utilizados por Rybak (2006) em suas simulações com geradores rítmicos com flexor dominante.

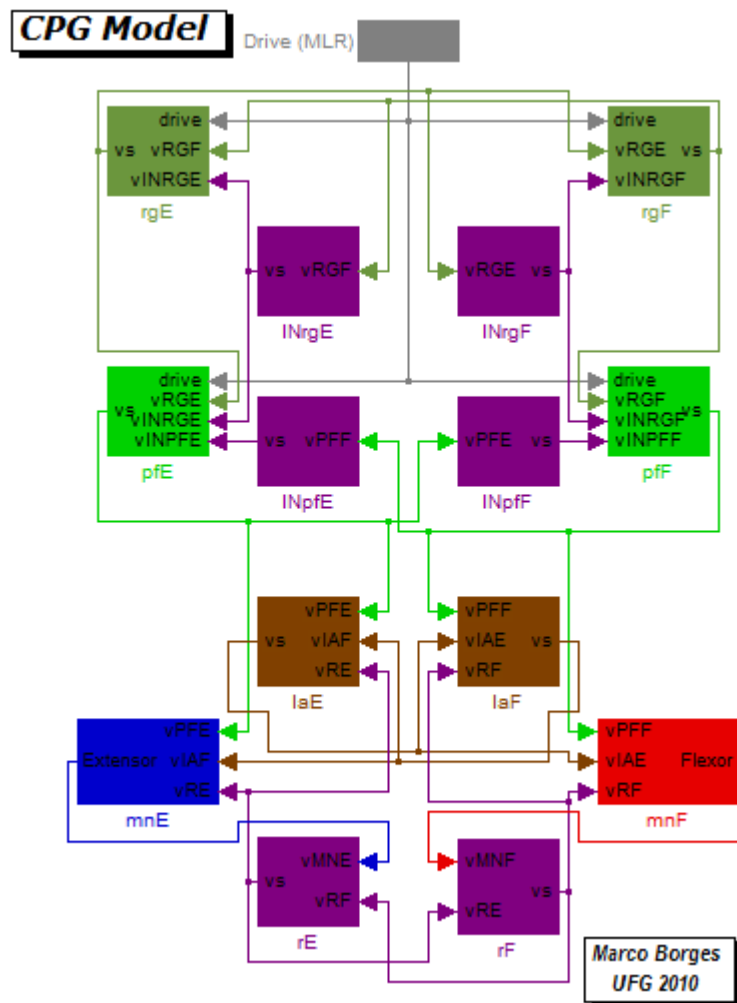
Tabela 3.5 – Pesos sinápticos

Sinapse destino	Sinapse origem (peso sináptico)
GR-E	RLM (1); GR-E (0,5); GR-F (0,3); INGR-E (3,2)
GR-F	RLM (1); GR-F (0,5); GR-E (0,3); INGR-F (3,2)
INGR-E	GR-F (3,0)
INGR-F	GR-E (3,0)
FP-E	RLM (1); GR-E (0,5); INGR-E (1,5); INFP-E (1,9444)
FP-F	RLM (1); GR-F (0,5); INGR-F (1,5); INFP-F (1,9444)
INFP-E	FP-F (3,0)
INFP-F	FP-E (3,0)
IA-E	FP-E (2,222); IA-F (0,5555); R-E (0,5555)
IA-F	FP-F (2,222); IA-E (0,5555); R-F (0,5555)
R-E	MN-E (1,3889); R-F (0,5555)
R-F	MN-F (1,3889); R-E (0,5555)
MN-E	FP-E (2,7778); IA-F (3,3333); R-E (1,1111)
MN-F	FP-F (2,7778); IA-E (3,3333); R-F (1,1111)

3.2 MODELO COMPUTACIONAL

Para construção do modelo computacional de CPG ora apresentado utilizou-se a ferramenta *Simulink*[®], do *MATLAB*[®], projetado para modelagem, simulação e análise de sistemas dinâmicos em ambiente gráfico. O modelo em *Simulink* pode ser vista na Figura 3.3.

Figura 3.3 – CPG implementado no *Simulink*[®]. Os neurônios e motoneurônios são representados por quadrados, cada um com sua respectiva nomenclatura. As sinapses inibitórias e excitatórias são representadas como setas, originando no neurônio pré-sináptico para e finalizando no pós-sináptico.

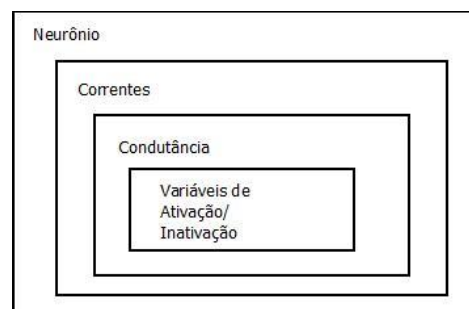


As equações anteriormente apresentadas foram montadas utilizando os blocos de operações disponíveis na biblioteca do *Simulink*[®]. Por uma questão de

organização, definiram-se quatro níveis básicos de subsistemas (resultado de um conjunto de blocos), representado na Figura 3.4.

O primeiro nível, acessível quando o projeto é aberto, contém os subsistemas referentes aos neurônios (GR, FP, INs, MN). A partir desses subsistemas é possível verificar o valor do V_m e das correntes. O segundo nível contém os subsistemas referentes ao cálculo das correntes inclusas no neurônio em questão. A partir desse nível é possível verificar o valor da condutância e do resultado do cálculo do potencial de equilíbrio/reversão da corrente de fuga (para os demais íons, considera-se o potencial de reversão constante). O terceiro nível contém os subsistemas referentes ao cálculo das condutâncias, a partir desse nível é possível verificar os valores das variáveis de ativação/inativação. Por último, o quarto nível contém os subsistemas e blocos necessários ao cálculo das variáveis de ativação/inativação.

Figura 3.4 – Níveis de subsistemas do modelo



O cálculo da condutância sináptica exigiu a programação de um subsistema (código no Apêndice A) utilizando uma sintaxe especial chamada *S-functions*, que permite uma interação com o *Simulink*[®]. A partir desses valores, em conjunto com o V_m do neurônio pré-sináptico, o subsistema calcula o valor correspondente da condutância sináptica utilizado pelos outros subsistemas do CPG, em cada instante de tempo.

O método de integração escolhido foi o método Dormand–Prince, uma vez que o mesmo é atualmente o método padrão para o MATLAB[®], *Simulink*[®] e GNU Octave, selecionado por sua eficiência e eficácia. Ele utiliza seis equações para

calcular as soluções de quarta e quinta ordem de maneira precisa, a partir de uma tolerância especificada (DORMAND ;PRINCE, 1980).

O passo de integração variável diminui consideravelmente o tempo de simulação. Apesar dos dados não terem um espaçamento fixo, é possível determinar o tempo máximo e mínimo esperado e, assim, os pontos obtidos são satisfatórios para os estudos do comportamento oscilatório do CPG.

A robustez do modelo foi avaliada variando-se os valores das condutâncias iônicas em cada simulação. Para tanto, um algoritmo foi criado para cada simulação, onde todos os valores das variáveis utilizadas são inicializados e sempre que necessário são atualizados, de acordo com o propósito da simulação.

Utilizando um computador com processador Intel® Core™ i7 de 2.8GHz, barramento com 1067MHz, 4GB de memória DDR3 e sistema operacional Windows 7, o tempo de processamento é de aproximadamente 60 minutos para uma simulação de 10s.

4 DISCUSSÃO E RESULTADOS

O primeiro passo a ser dado para a análise dos resultados é o de validar a resposta da nova construção do CPG frente aos dados reportados na literatura. Para isso foi necessário parametrizar os valores das variáveis do modelo. Os resultados das simulações obtidos com estes valores das variáveis foram chamados, neste trabalho, de valores de referência.

Como foram estabelecidos dois protocolos de testes (ver item 2: Metodologia), foram inicialmente executadas duas simulações de referência que geraram os resultados discutidos a seguir.

A partir dos resultados da simulação de referência do Protocolo 1 (ver item 4.1: Protocolo 1) foram gerados os gráficos dos V_m dos neurônios GR, FP e MN, tanto dos extensores como dos flexores, os quais são exibidos nas figuras Figura 4.1, Figura 4.2 e Figura 4.3.

Ainda a partir dos dados, foram calculados, de maneira automatizada por um algoritmo de análise ('atcm' do Apêndice B), os valores apresentados na Tabela 4.1, na qual são exibidos os valores da Frequência Instantânea de disparo (FI) para cada um dos potenciais de ação, denominados *spikes* (SIF), e dos conjuntos de *spikes*, denominados surtos (BIF). Esses valores são exibidos para os neurônios gerador rítmico (vGR), formador de padrão (vFP) e MNs (vsMN), tanto extensores (E) como flexores (F).

Tabela 4.1 – Resultado da simulação com valores de referência

Simulação, V_m		SIF (Hz)	BIF (Hz)
$g_{Nap} = 0.2800 \text{ (mS cm}^{-2}\text{)}$ $g_{Kdr} = 1.200 \text{ (mS cm}^{-2}\text{)}$ $g_L = 0.12700 \text{ (mS cm}^{-2}\text{)}$	vGR-E	80,662 ± 18,857	0,558 ± 0,021
	vGR-F	80,128 ± 19,752	0,687 ± 0,264
	vFP-E	39,166 ± 9,745	0,588 ± 0,067
	vFP-F	38,859 ± 10,113	0,678 ± 0,236
	vsMN-E	19,956 ± 4,313	0,588 ± 0,067
	vsMN-F	20,109 ± 5,100	0,668 ± 0,202

A duração média dos surtos nos GR são de aproximadamente 0,558s para o extensor e de 0,687s para o flexor (denominados TE e TF, respectivamente). Sendo assim, o período total de um ciclo, denominado T, resulta em 1,245s (TE+TF). A razão de cada duração dos surtos, TE e TF, em relação ao período total T é 0,448 e 0,552, respectivamente, valores dentro da faixa reportada na literatura.

Figura 4.1 – V_m dos GR na simulação de referência do Protocolo 1

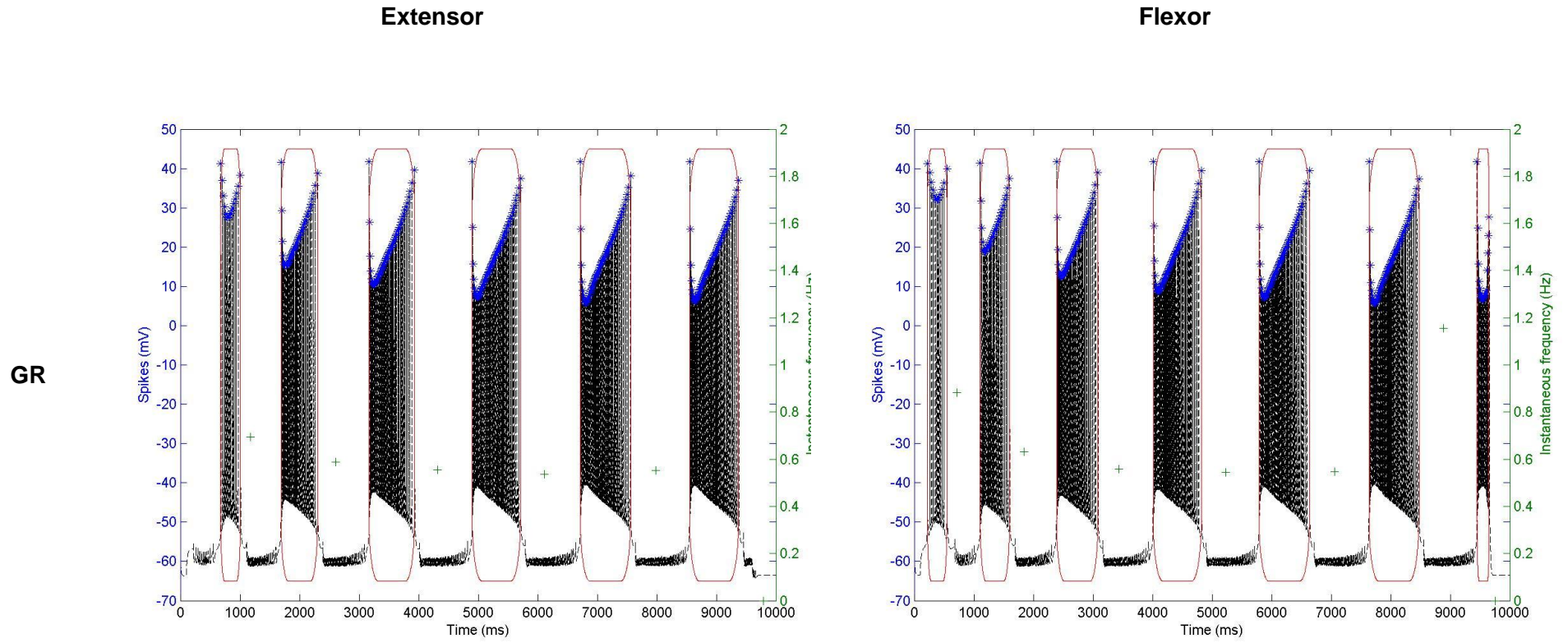


Figura 4.2 – V_m dos FP na simulação de referência do Protocolo 1

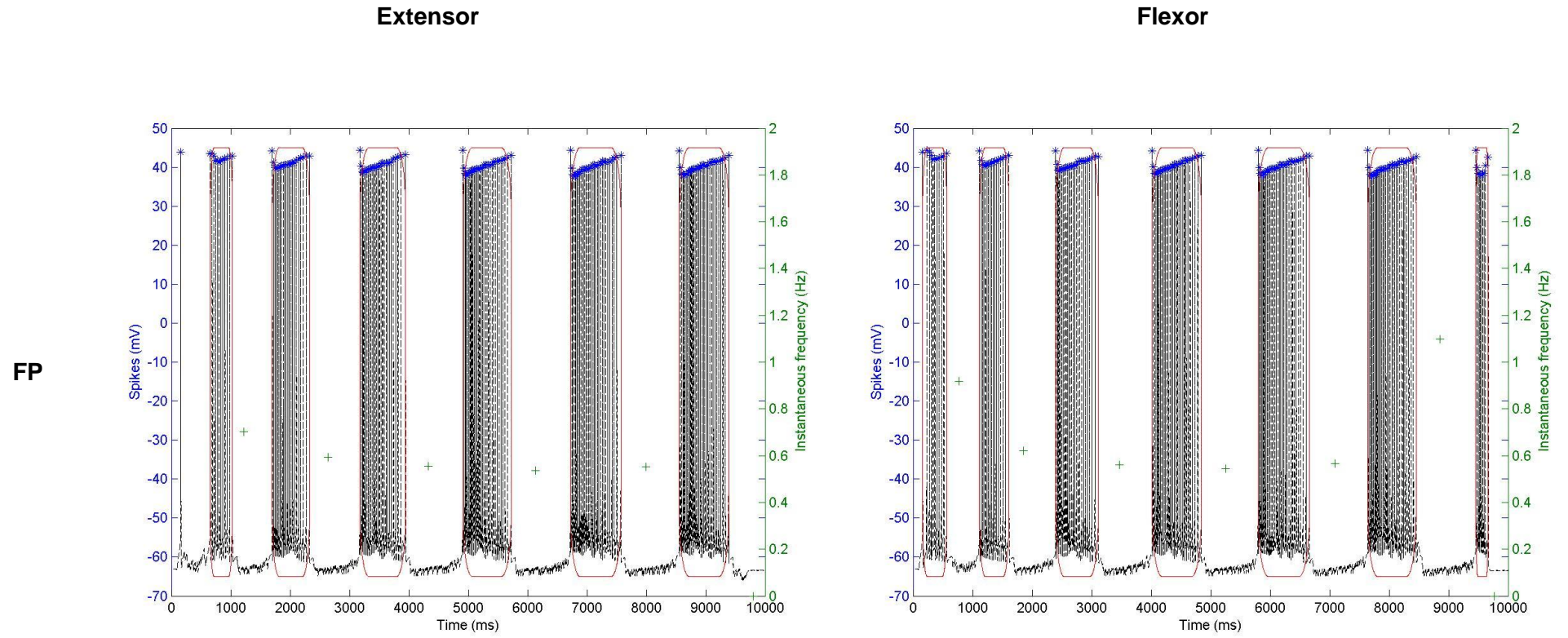
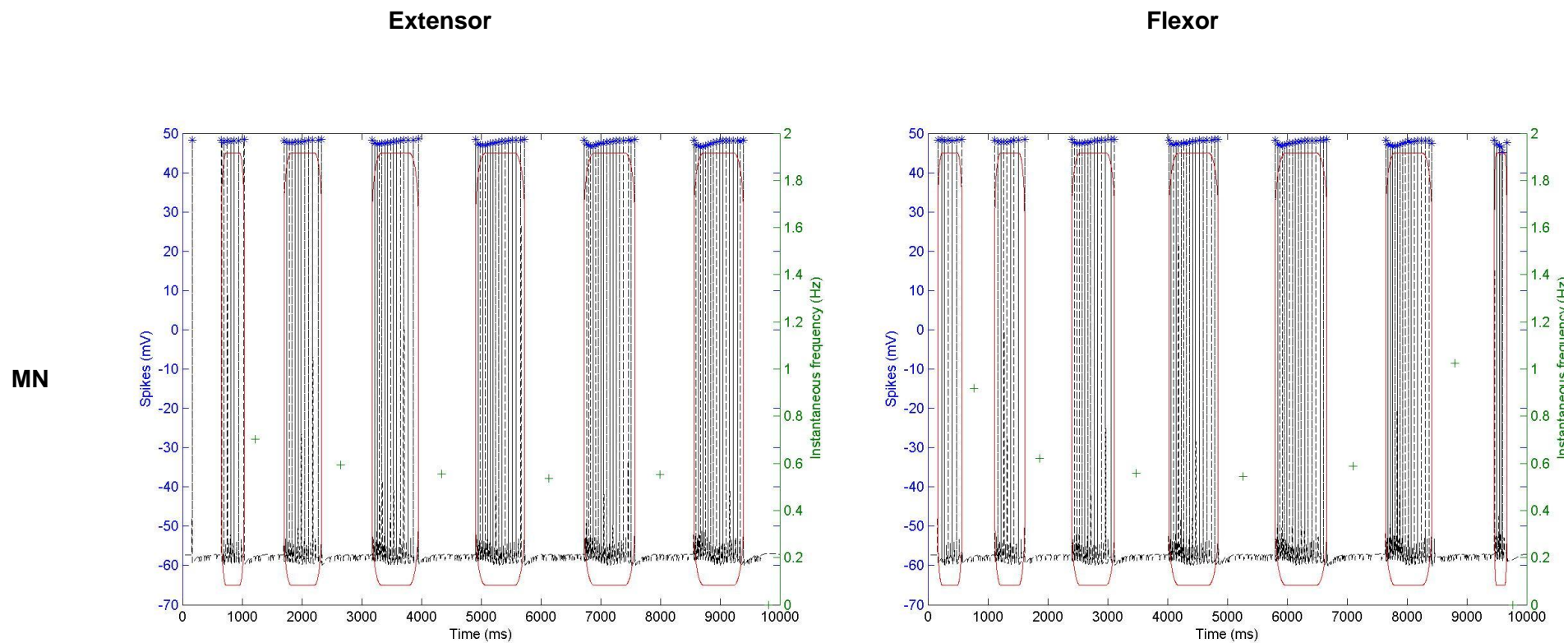
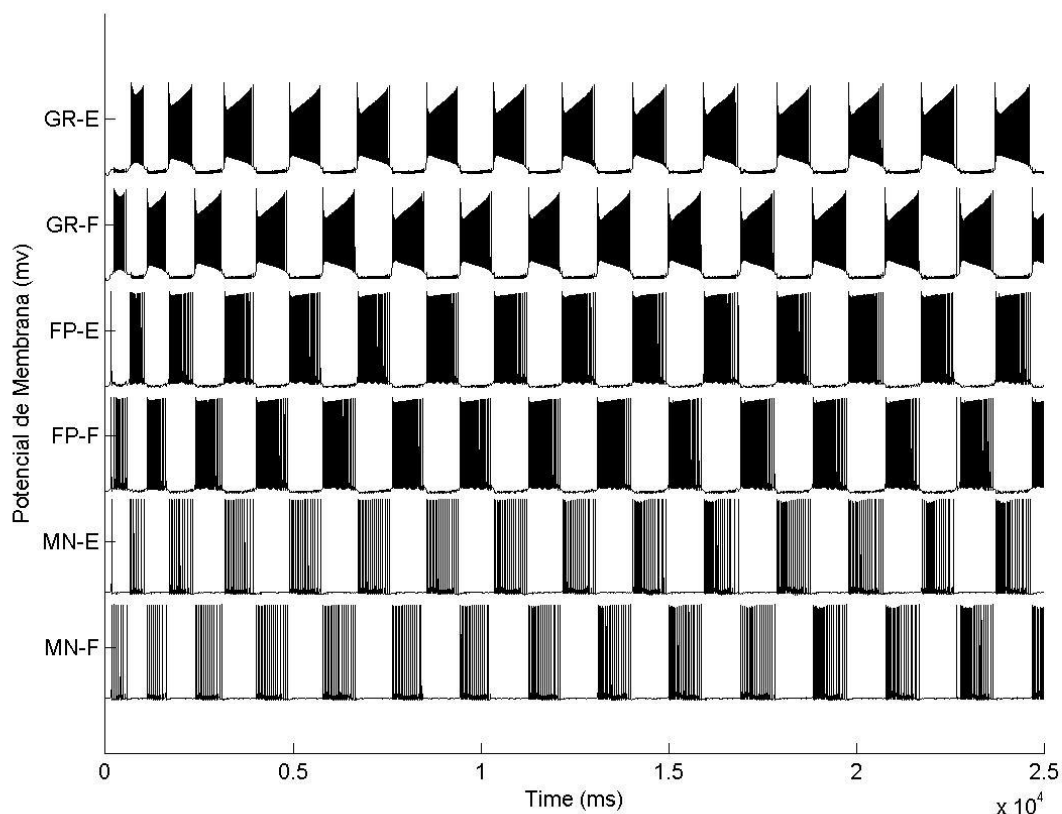


Figura 4.3 – V_m dos MN na simulação de referência do Protocolo 1



A partir dos resultados obtidos na simulação de referência do Protocolo 2 (ver item 4.2: Protocolo 2) foi gerado a Figura 4.4 da atividade dos neurônios.

Figura 4.4 – Atividade dos neurônios na simulação de referência.



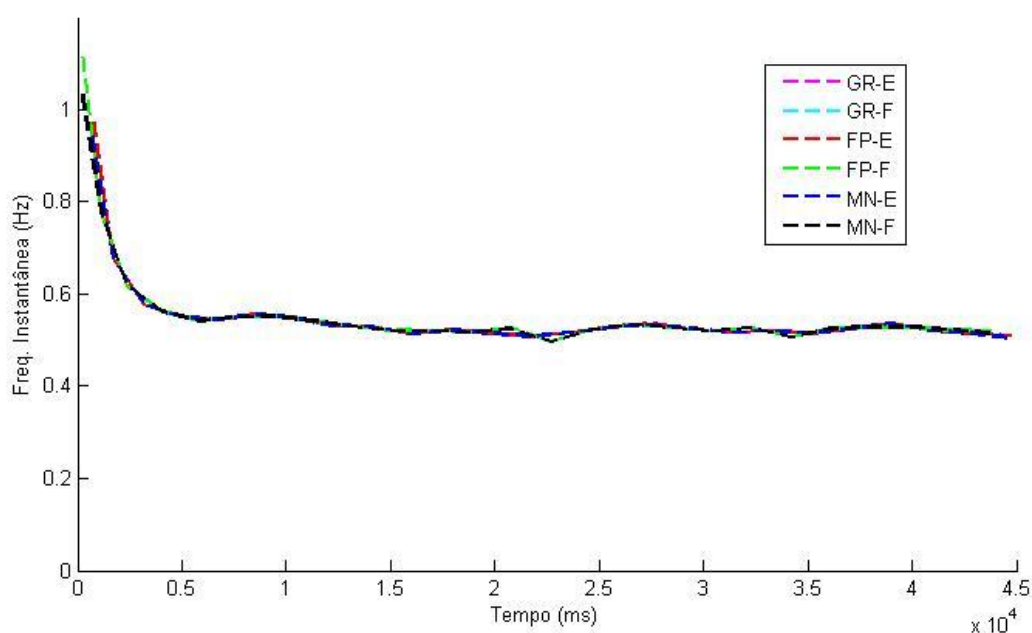
Observa-se nessa figura que o GR-F inicia atividade rítmica. A duração dos surtos do GR-E são ligeiramente maiores que a do GR-F. O FP acompanha a atividade do GR e ao entrar em atividade ativa os MN, que por sua vez acionam os músculos.

O valor médio da duração dos surtos na simulação de referência no Protocolo 2 foi de $0,404s$ para os surtos do GR-E e $0,377s$ para os surtos do GR-F. Sendo assim o T é igual a $0,781s$ e os valores das razões TE/T e TF/T iguais a $0,517$ e $0,483$ respectivamente, valores considerados válidos pela literatura.

Observa-se que, mesmo utilizando valores idênticos para as variáveis do modelo, os resultados da simulação de referência do Protocolo 1 são muito diferentes dos obtidos no Protocolo 2, onde houve uma inversão do período dominante do flexor para o extensor e ainda o T decresce em 38%.

Após análise desses resultados, verificou-se que existe um período de adaptação das durações dos surtos nos neurônios GRs, FPs e MNs, como mostra a Figura 4.5, onde foram simulados 45s com os valores da simulação de referência e plotado o gráfico dos valores da frequência instantânea dos surtos dos neurônios GR-E, GR-F, FP-E, FP-F, MN-E e MN-F. A adaptação ocorre nos primeiros 5 segundos da simulação.

Figura 4.5 – Frequência Instantânea dos surtos na simulação de referência.



Mesmo realizando o Protocolo 1 considerando a faixa com adaptação, seus resultados não foram descartados, tendo em vista que foram considerados válidos quando comparados a dados da literatura, sendo úteis na comparação com os resultados obtidos no Protocolo 2. Lembrando ainda que os dois protocolos de testes variam as condutâncias g_{NaP} , g_K e g_L apenas nos neurônios geradores rítmicos, uma vez que este conjunto é responsável pela ritmogênese do CPG.

4.1 PROTOCOLO 1

O Protocolo 1 consiste em simulações onde foram variadas os valores das condutâncias, individualmente, a partir dos valores de referência, em $\pm 5\%$ com degrau de 1% totalizando 31 simulações com duração de 10s cada.

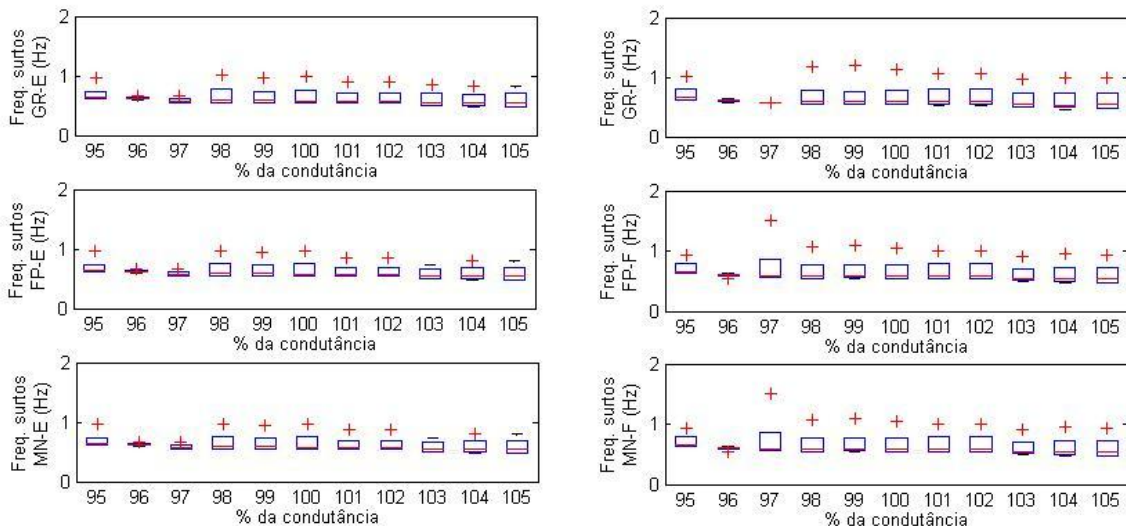
4.1.1 Variando $gNaP$

Variando a condutância de $gNaP$, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela C.1, constituindo parte do Apêndice C, tendo em vista o seu comprimento, o qual inviabiliza inserção no corpo do texto.

Para facilitar a análise de tantos valores, foram geradas duas figuras: a primeira, exibida na Figura 4.6, utiliza-se do *boxplot* para enriquecer o gráfico. Cada subgráfico mostra as frequências dos surtos de disparos (Hz) em cada neurônio do CPG variando $gNaP$.

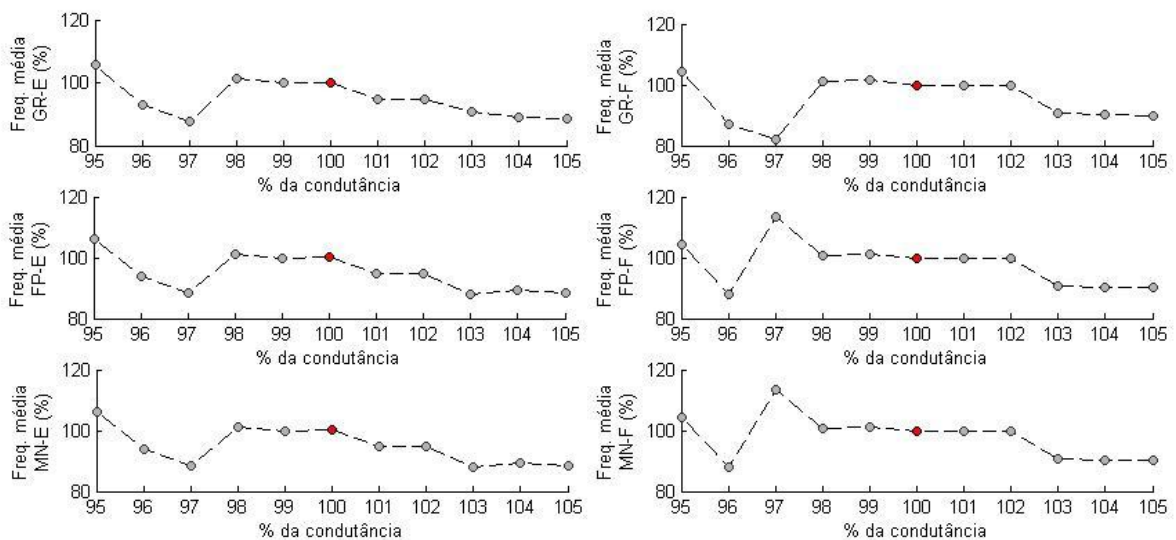
É possível perceber que algumas variações na porcentagem deixam a distribuição de frequência bem achatada, indicando que a média e desvio padrão da frequência dos surtos decai muito para valores de $gNaP$ abaixo de 97%.

Figura 4.6 – Frequência média dos surtos de disparos variando $gNaP$



Na Figura 4.7 são apresentadas as variações percentuais da frequência média dos surtos de disparos obtidas em relação à frequência média da simulação de referência. Essa figura demonstra quanto o CPG tem um comportamento não linear, uma vez que ao se diminuir o valor de $gNaP$ em 3%, o resultado foi uma variação na frequência média de aproximadamente -13% , enquanto que elevar o valor em 1% também diminui a frequência média em aproximadamente -5% .

Figura 4.7 – Variação Percentual das Frequências dos surtos de disparos pela variação de $gNaP$



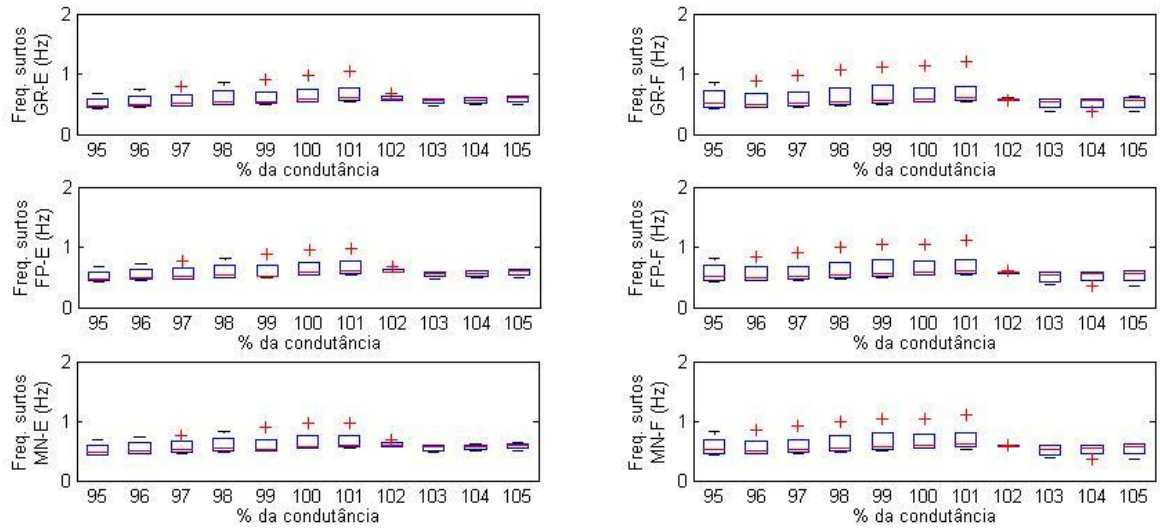
4.1.2 Variando gK

Variando a condutância gK (*delayed rectifier*), foram obtidos os resultados apresentados na Tabela C.2, constituindo parte do Apêndice C.

Na Figura 4.8 ilustram-se a frequência dos surtos de disparos (Hz) em cada neurônio do CPG variando gK . Utiliza-se do *boxplot* para enriquecer o gráfico.

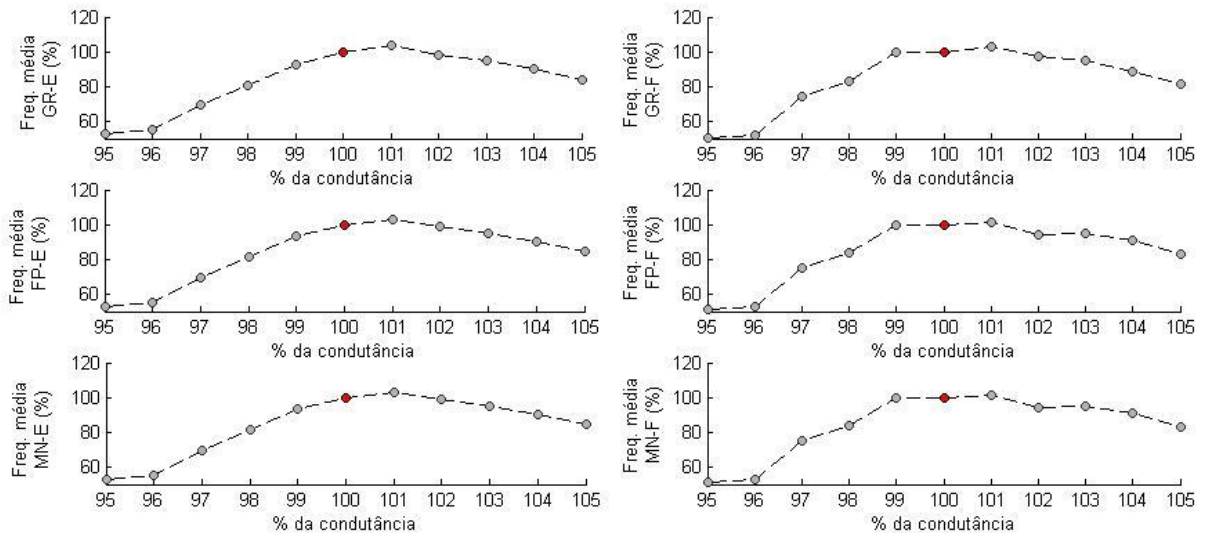
Esta figura sugere que a média e o desvio padrão dos surtos diminui ao se elevar a condutância gK acima de 101%. E que esses valores aumentavam quase que linearmente de 95% a 101%.

Figura 4.8 – Frequência média dos surtos variando gK



Na Figura 4.9 são exibidos os valores percentuais da frequência média obtida no Protocolo 1 variando gK , em relação à frequência média da simulação de referência. Diferente do gráfico da variação de $gNaP$, que possui com uma inclinação para esquerda, esse gráfico possui uma inclinação à direita.

Figura 4.9 – Variação das Frequências médias dos surtos pela variação de gK



Mais uma vez é possível observar que as variações não são lineares, onde uma variação de -5% no gK proporcionou um decaimento de aproximadamente

-23% na frequência, enquanto que uma variação de +1% proporciona um acréscimo de 3% na frequência.

Valores de 102% e 103% geram um decaimento enquanto que 104% e 105% começam a trazer o valor novamente para o valor de referência.

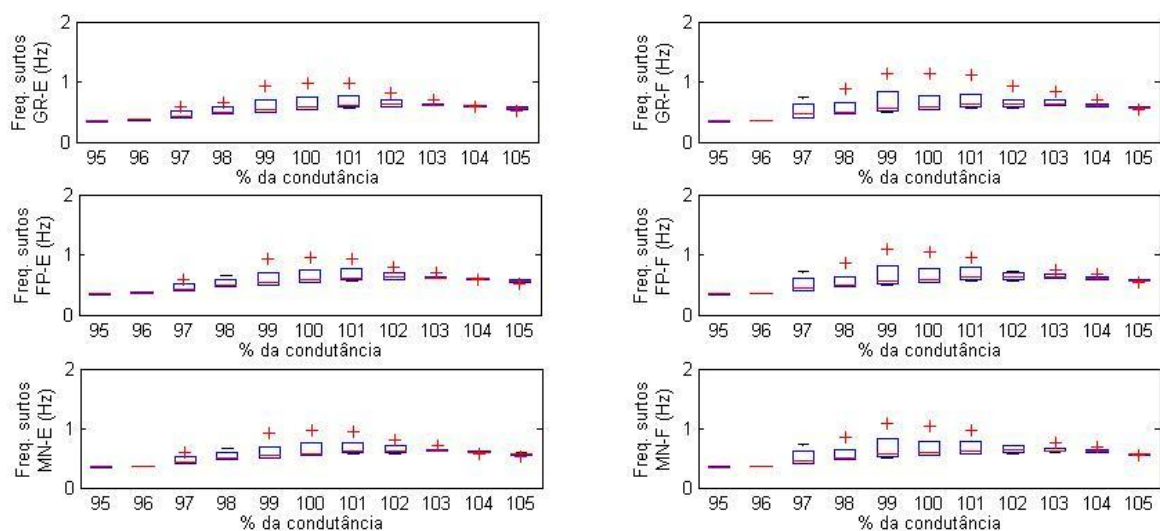
4.1.3 Variando gL

Variando a condutância gL (fuga), foram obtidos os resultados apresentados na Tabela C.3, constituindo parte do Apêndice C.

Na Figura 4.10 ilustra-se a frequência dos surtos (Hz) em cada neurônio do CPG variando gL . Utiliza-se do *boxplot* para enriquecer o gráfico.

Essa figura sugere que tanto valores acima como abaixo de 3% de variação em gL minimizam consideravelmente o valor médio e o desvio padrão das frequências dos surtos.

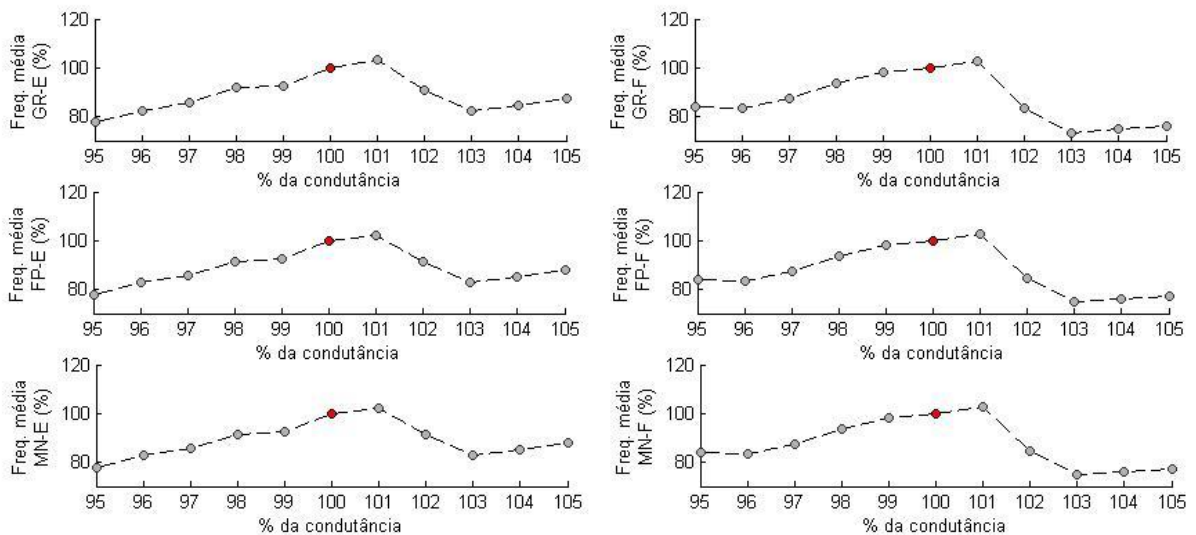
Figura 4.10 – Frequência média dos surtos variando gL



Na Figura 4.11 são exibidos os valores percentuais da frequência média obtida no Protocolo 1 variando gL , em relação à frequência média da simulação de referência. A figura mostra que uma variação de $\pm 3\%$ de gL os resultados exibem pouca variação na frequência média de disparo dos surtos. Acima desse valor a frequência média dos surtos se mantém muito próximo do valor médio da simulação da simulação de referência.

Uma variação de -5% na condutância proporciona uma variação de -48% na frequência média, enquanto que uma variação de $+5\%$ proporciona -17% na mesma.

Figura 4.11 – Variação das Frequências pela variação de gL



Mesmo exibindo variações percentuais relevantes em relação à frequência de referência, os gráficos dos V_m apresentam, em todas as simulações do Protocolo 1, um comportamento rítmico para o CPG. Isso indica que ele suporta variações dentro dos limites de $\pm 5\%$ propostos. Porém as simulações com gL em 95%, 96% e ainda com gK em 103%, 104% e 105% geraram surtos com duração média do flexor ou extensor menores que 0,4s, o que invalida fisiologicamente tais simulações.

4.2 PROTOCOLO 2

O Protocolo 2, consiste em simulações nas quais variaram-se os valores de duas ou mais condutâncias simultaneamente, a partir dos valores de referência em $\pm 10\%$ com degrau de 5%, totalizando 125 simulações com duração de 25s cada.

Uma vez que existem 3 possibilidades de variações, os resultados serão apresentados mantendo-se a condutância $gNaP$ como referência e variando-se as condutâncias de gK e gL .

Diferentemente dos resultados médios calculados no Protocolo 1, estes foram calculados manualmente para as simulações nas quais ocorreu um comportamento rítmico a partir dos dados resultantes da função 'atmc' (Apêndice B), porém levando em consideração o V_m do respectivo neurônio.

4.2.1 Condutância $gNaP$ em 90%

Os resultados abaixo foram obtidos em simulações mantendo-se o valor de $gNaP$ em 90%.

Com gL em 90% e variando gK para os valores de 90%, 95% e 100%, evidenciam que os surtos gerados pelo CPG no neurônio GR-Flexor não inibem satisfatoriamente a atividade do GR-Extensor. Dessa forma, a atividade do GR-E apresenta alternância entre surtos e pulsos, contudo, sem apresentar qualquer momento de silêncio em sua atividade.

Tal resultado não é satisfatório quando comparado aos dados fisiologicamente válidos.

Quando o valor de gK esteve em 105% e 110%, observou-se que houve silêncio da atividade do GR-E apenas uma vez, durante a simulação, mantendo o CPG ainda em um estado que gera dados fisiologicamente inválidos.

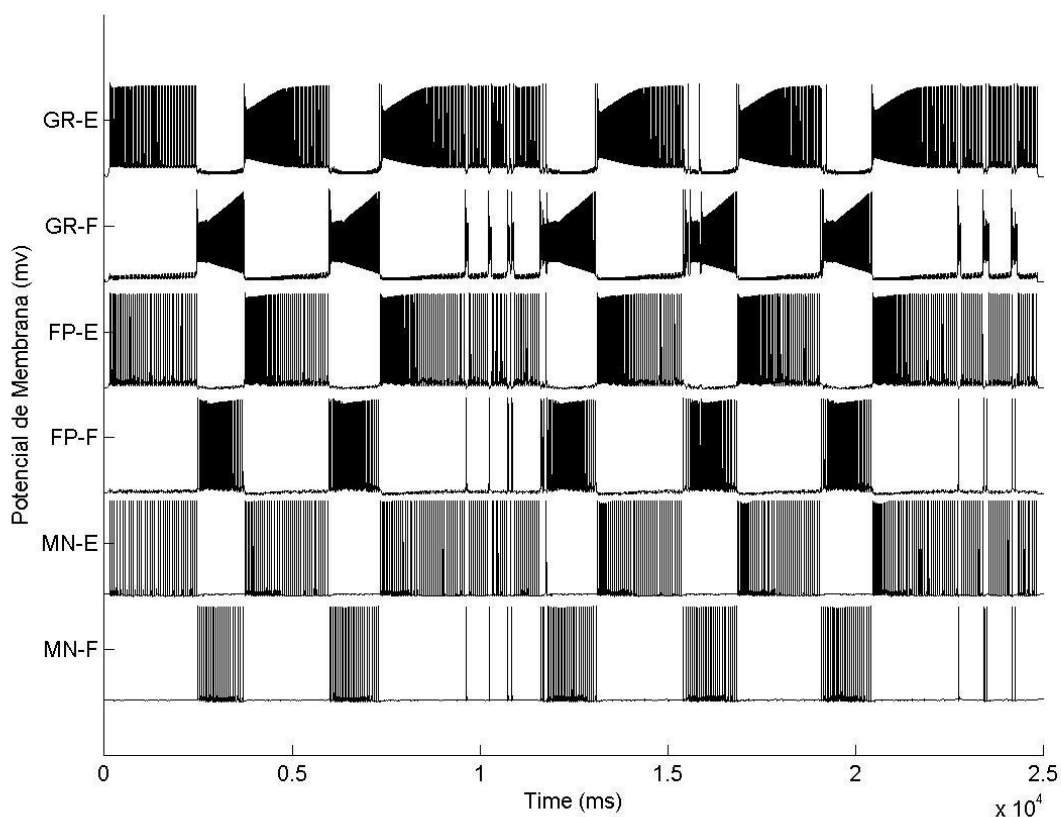
Com gL em 95%, observa-se que a inabilidade da atividade do GR-F em silenciar a atividade do GR-E persiste com gK em 90% e 95%. Com gK em 100% o GR-F consegue silenciar o GR-E apenas uma vez. Com gK em 105% o GR-F silencia o GR-E duas vezes, mas com durações semelhantes, o que poderia ser entendido por um início de comportamento semelhante ao rítmico.

Como as relações entre o TF/T e TE/T ainda estão fora dos limites fisiológicos considera-se que o CPG ainda não está em um regime de operação válido.

Com gK em 110% um comportamento semelhante ao rítmico se mantém, como pode ser observado na Figura 4.12, mas altera-se a frequência das atividades, ou seja, a duração dos surtos do GR-F e GR-E.

Na Figura 4.12 observa-se, ainda, que dentro do surto do GR-E existem pulsos do GR-F, que de alguma forma procuram silenciar o GR-E para entrar em atividade, entretanto, não conseguem esse resultado. Isso influencia muito na duração dos surtos de cada grupo.

Figura 4.12 – Atividade do CPG com g_{NaP} 90%; g_L 95%; g_K 110%



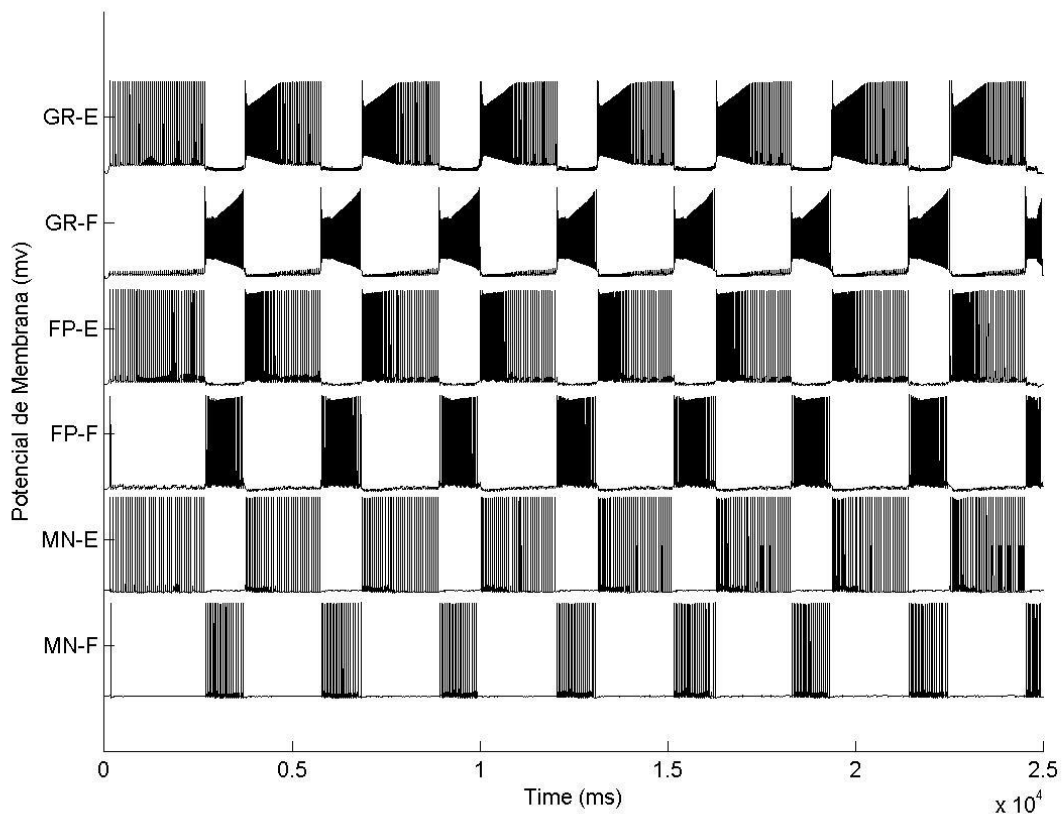
Ao estabelecer o valor de g_L em 100% e variar o g_K , observa-se que a dificuldade do GR-F silenciar o GR-E é menor, uma vez que somente com g_K em 90% o GR-E não é silenciado.

Somente quando g_K está em 110% que o comportamento rítmico é marcante. Nessa simulação, os valores da duração média dos surtos do GR-E e GR-F foram em média 1,04s e 0,53 , respectivamente, valores que representam proporcionalmente 257% e 140% dos valores de referência. A Figura 4.13 apresenta a atividade dos neurônios nessa simulação e é marcante como a duração dos surtos do GR-E é maior que as dos obtidos na simulação de referência.

O período total do ciclo do CPG apresenta um padrão extensor dominante com T valendo aproximadamente 1,57s, sendo assim as razões TE/T e TF/T valem 0,662 e 0,338, respectivamente. Apesar dos valores destas razões estarem dentro

dos limites fisiológicos, o T ultrapassou em 0,07s o valor de referência, o que ainda deixa o CPG em um estado inválido.

Figura 4.13 – Atividade do CPG com g_{NaP} 90%; g_L 100%; g_K 110%

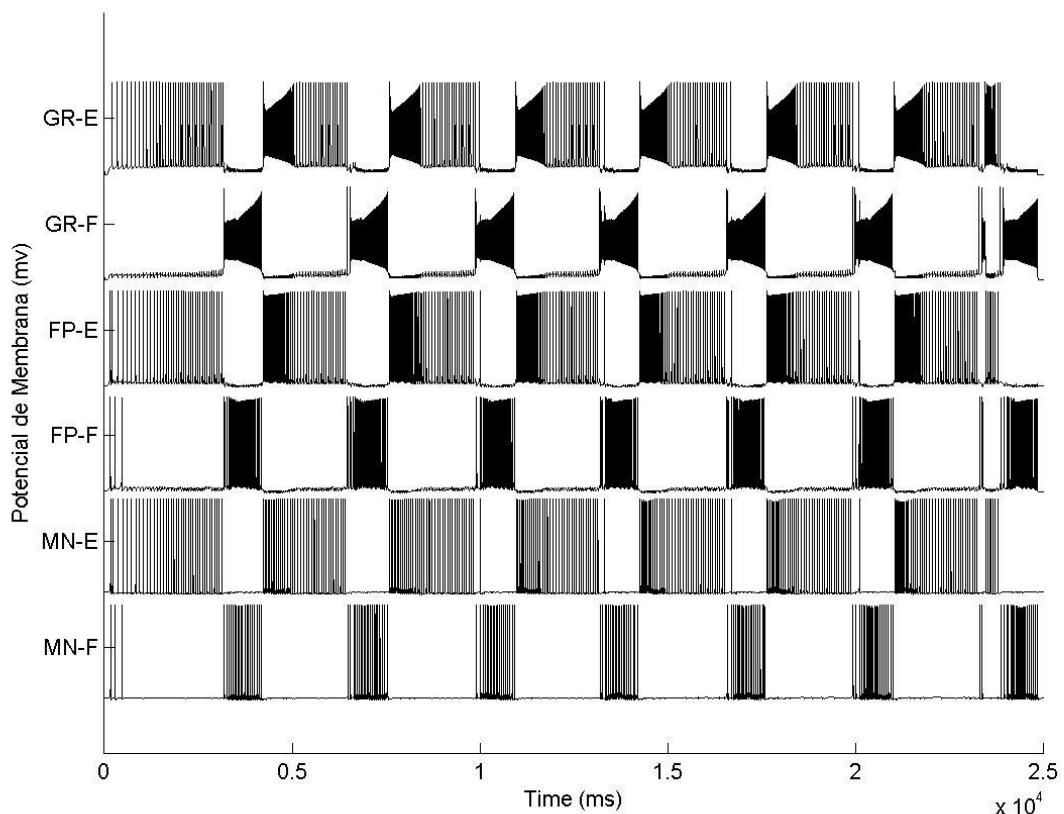


Quando o valor de g_L está em 105% se varia o valor de g_K , observa-se algo semelhante ao acontecido com g_L em 100%, na qual a dificuldade do GR-E ser silenciado pelo GR-F está minimizada e o comportamento semelhante ao rítmico está presente com g_K em 100% e 105%. Considera-se que o CPG ainda está em um estado inválido.

Novamente, o comportamento rítmico marcante aparece com g_K em 110%, mas agora os valores médios da duração dos surtos são de 1,235s para o GR-E e 0,454s para o GR-F, que representam respectivamente 305% e 120% do valor de referência. A Figura 4.14 apresenta a atividade dos neurônios nessa simulação.

Neste caso o CPG tem um padrão extensor dominante, o T é igual a 1,689s e a razão TE/T e TF/T igual a 0,73 e 0,27, respectivamente. O período está muito longe dos valores encontrados fisiologicamente o que indica que o CPG ainda está em um estado inválido.

Figura 4.14 – Atividade do CPG com g_{NaP} 90%; g_L 105%; g_K 110%



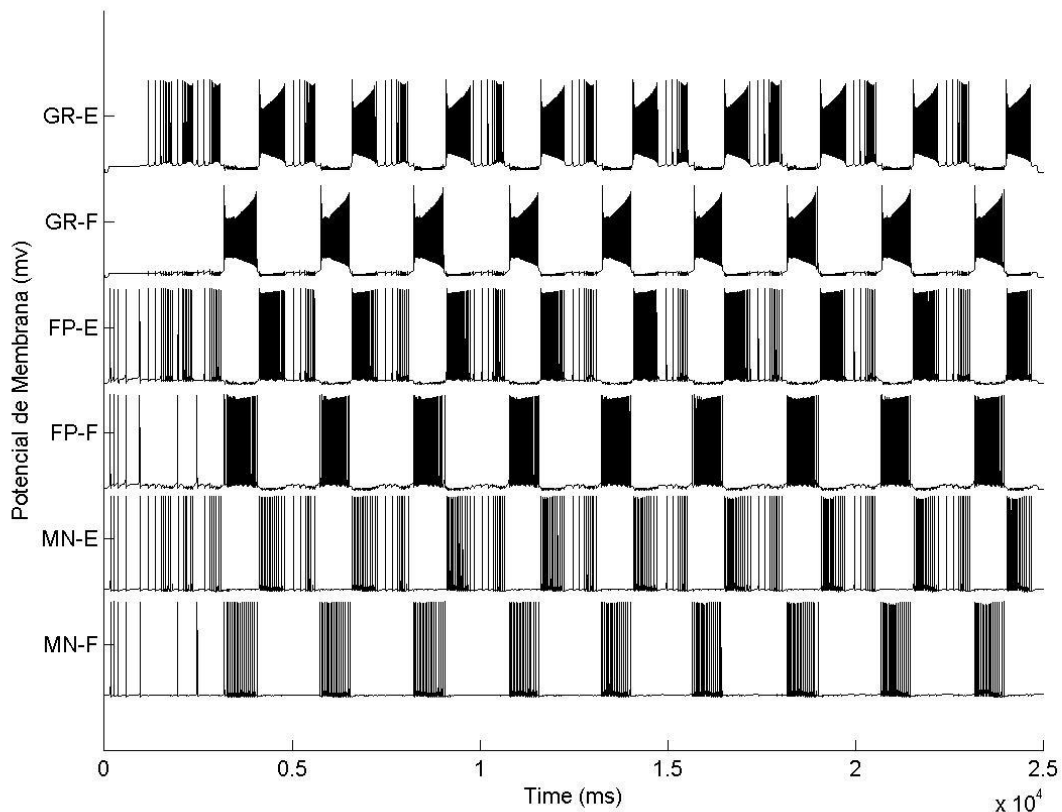
Ao se utilizar o valor de g_L em 110%, o GR-E apresenta uma atividade diferenciada, na qual, mesmo sem atividade do GR-F, esta se alterna entre surtos, pulsos e silêncio. Os resultados indicam que com valores mais baixos de g_K o comportamento do CPG apenas se assemelha a um comportamento rítmico, com uma frequência do GR muito baixa e duração do GR-F muito curta.

Com g_L em 110% e com g_K em 110% o comportamento rítmico é novamente marcante e os valores obtidos da duração média dos surtos para os neurônios GR-E e GR-F foram de 1,145s e 0,387s, respectivamente, o que representa 283% e 102%

da simulação de referência. Esses valores são, ainda, aproximadamente 20% menores se comparados com a simulação com $gNaP$ em 90%, gL em 105% e gK em 110%. A Figura 4.15 apresenta a atividade dos neurônios nessa simulação na qual é possível perceber que o GR-E exibe falhas na atividade dos surtos durante alguns milissegundos.

O T tem o valor de 1,532s e sendo assim as razões TE/T e TF/T são 0,747 e 0,252 respectivamente. Esse resultado coloca o CPG com 0,032s fora dos limites fisiológicos (YAKOVENKO et al., 2005), e indica que o CPG ainda não entrou em um estado válido de simulações.

Figura 4.15 – Atividade do CPG com $gNaP$ 90%; gL 110%; gK 110%



Resumindo, variando gL e gK com $gNaP$ em 90% do valor de referência, obtém-se um comportamento do modelo com valores fora do limite fisiológico, indicando, dessa forma, que o CPG opera em um estado inválido.

4.2.2 Condutância g_{NaP} em 95%

Os resultados abaixo foram obtidos em simulações mantendo-se o valor de g_{NaP} em 95%.

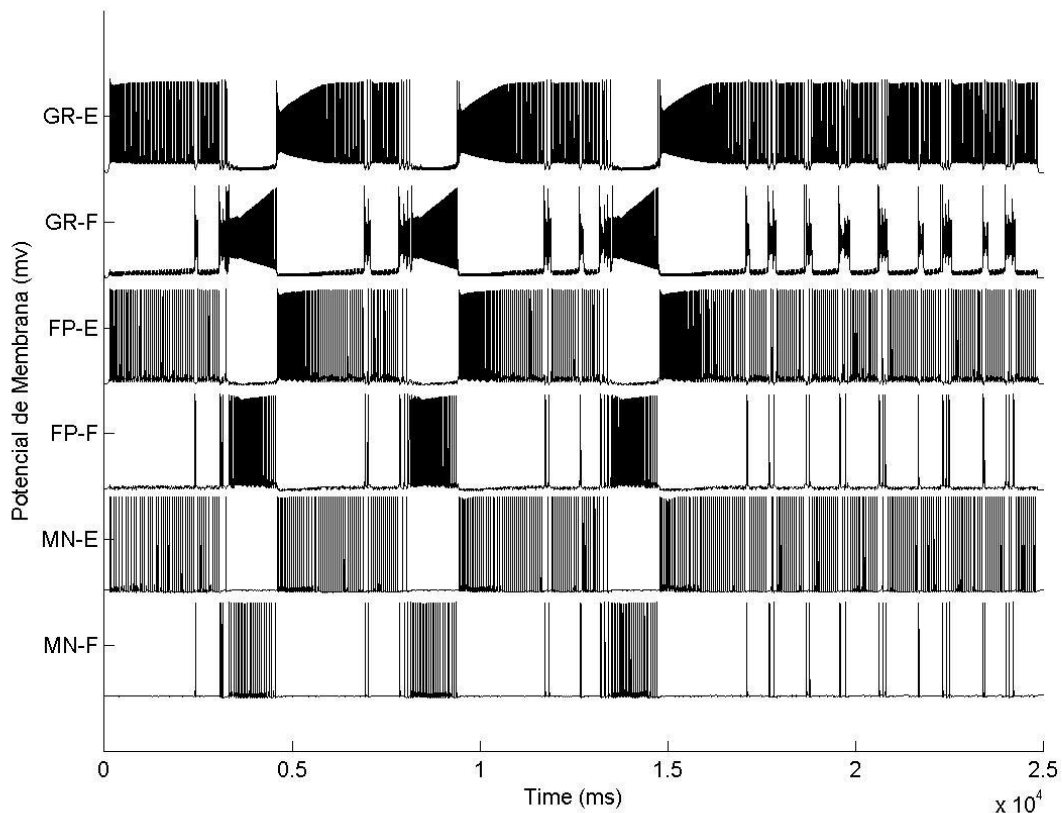
Ao se utilizar o valor de g_L em 90% observa-se a dificuldade do GR-F silenciar o GR-E, o que nos casos em que g_K estava em 90% e 100% não aconteceu nenhuma vez. Apenas quando o utilizou-se o valor de g_K em 95% e 110% que o comportamento do CPG se assemelha a um comportamento rítmico, porém com outros valores de g_K (90%, 100% e 105%) a atividade do GR-F foi diminuta.

Tais respostas indicam que o CPG se encontra em um estado inválido para gerar respostas fisiológicas válidas.

Com g_L em 95% é mais aparente a dificuldade do GR-F em silenciar o GR-E em todas as variações de g_K . Com g_K em 100% e 105% o silêncio induzido ocorre apenas uma vez. Com g_K em 110% o comportamento do CPG se assemelha a um comportamento rítmico (Figura 4.16). Nessa figura é possível observar nos últimos 10s de simulação que o GR-F não consegue silenciar o GR-E. O mais interessante é que esse comportamento ocorre depois dos 10s iniciais, onde o CPG já deveria ter os seus valores acomodados.

Esse resultado não é fisiológico e, assim, entende-se que o estado que se encontra o CPG é inválido.

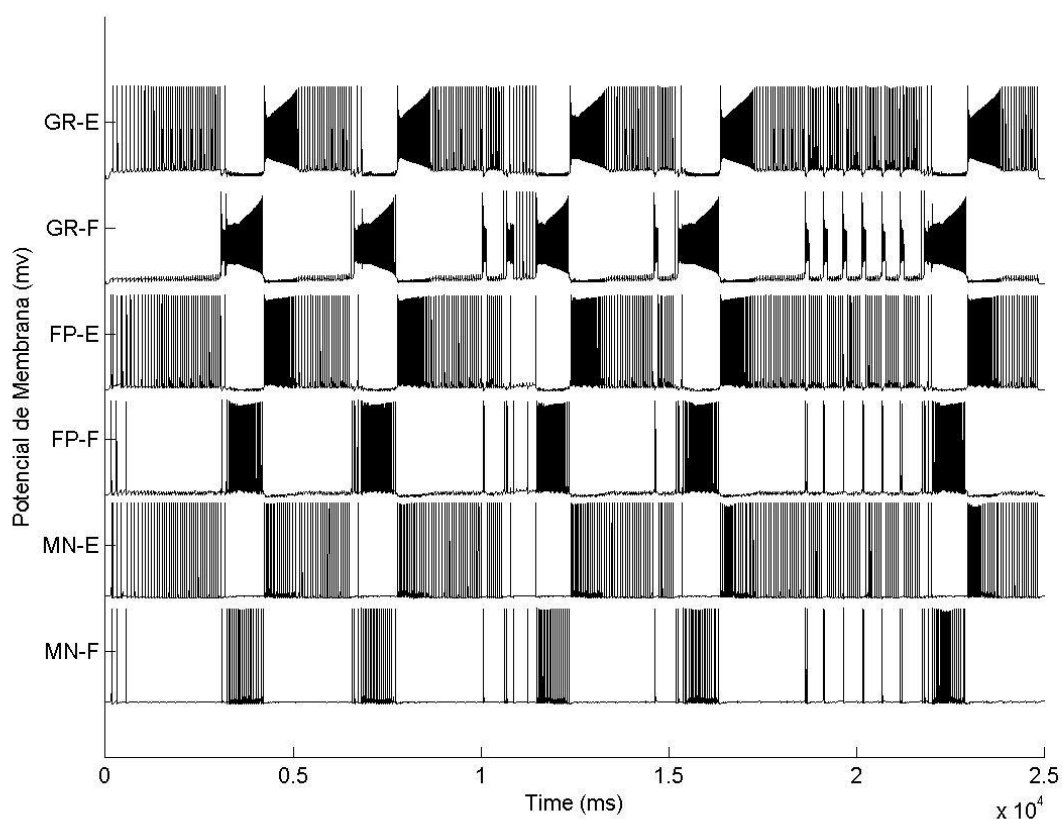
Figura 4.16 – Atividade do CPG com g_{NaP} 95%; g_L 95%; g_K 110%



Ao se utilizar o valor de g_L em 100%, o GR-F só consegue silenciar o GR-E quando o g_K está com valores em 100% ou acima. Apesar do CPG apresentar um comportamento semelhante ao rítmico, a duração dos surtos mostra-se muito inconstante.

Quando o valor do g_L está em 105%, o comportamento do CPG começa a se assemelhar a um comportamento rítmico com duração dos surtos mais constantes. Mesmo com esse comportamento existem muitas falhas na alternância entre a atividade dos GRs e, por isso, esses resultados sugerem que o CPG não tem respostas válidas em relação aos dados fisiológicos, ou seja, ele ainda se encontra em um estado inválido nas simulações. A Figura 4.17 mostra a Atividade do CPG com o valor do g_K em 110%.

Figura 4.17 – Atividade do CPG com g_{NaP} 95%; g_L 105%; g_K 110%



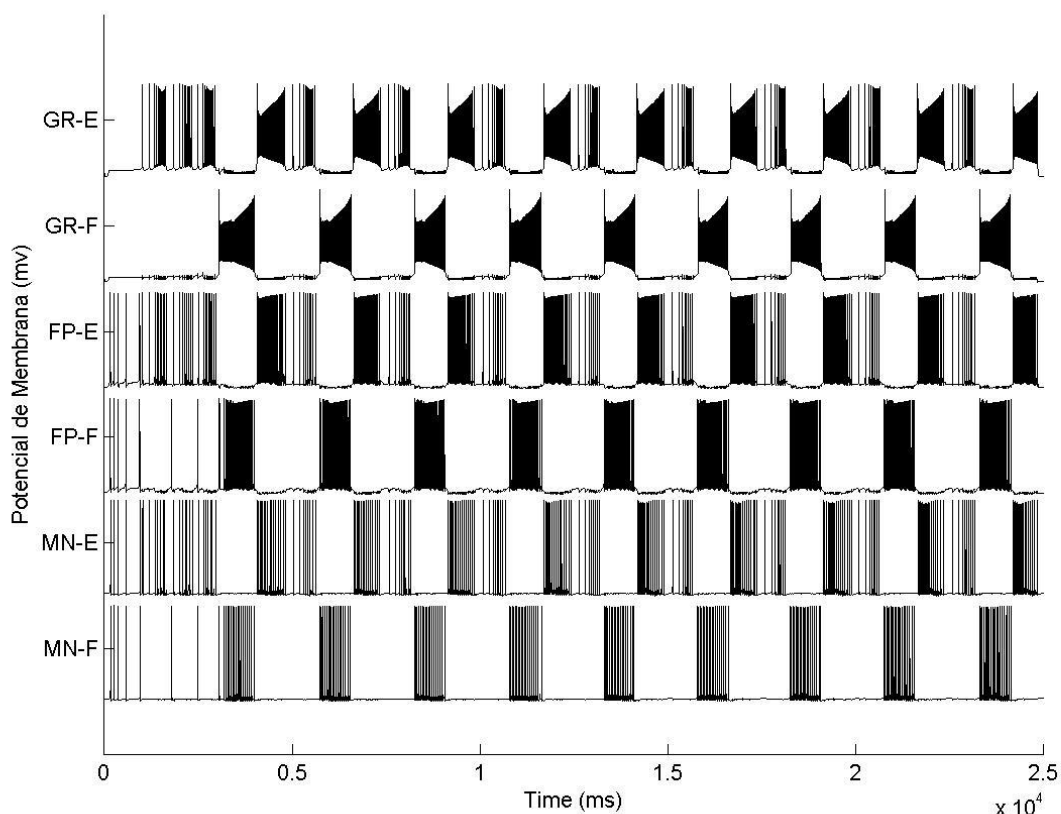
Com o valor do g_L em 110%, o comportamento do CPG se assemelha ao verificado quando o g_{NaP} está em 90%, g_L com 110% e g_K sendo variado, situação na qual a atividade do GR-E é predominante. Porém, dentro do ciclo do CPG, a atividade do GR-E apresenta falhas e alterna entre surtos propriamente ditos, silêncio e pulsos. Desta forma, para o cálculo do período TE foi considerado o intervalo de tempo entre o primeiro e o último disparo de um surto do GR-E. A Figura 4.18 apresenta a atividade dos neurônios para a simulação com g_K em 110%.

Novamente quando o g_K atinge os 105% é possível notar o comportamento rítmico marcante no qual existem intervalos de inatividade durante o período do GR-E.

Quando o valor do gK encontra-se em 110% foram calculados os valores TE e TF, obtendo-se os valores 1,071s e 0,412s, respectivamente, os quais representam 265% e 109% da duração dos surtos em relação à simulação de referência.

A partir desse resultado verifica-se que o CPG tem um padrão extensor dominante no qual o T resulta em 1,483s e a razão TE/T e TF/T resulta em 0,722 e 0,278. Esses resultados estão dentro dos limites fisiológicos. Assim, considera-se que o CPG encontra-se em um estado válido quando utilizam-se os valores de condutâncias $gNaP$ 95%; gL 110%; gK 110%.

Figura 4.18 – Atividade do CPG com $gNaP$ 95%; gL 110%; gK 110%



Em síntese, as variações das condutâncias com $gNaP$ em 95% resultaram em apenas uma simulação válida com relação aos valores fisiológicos. O modelo exibiu essa resposta válida com os valores de condutâncias $gNaP$ 95%; gL 110%; gK 110%.

4.2.3 Condutância g_{NaP} em 100%

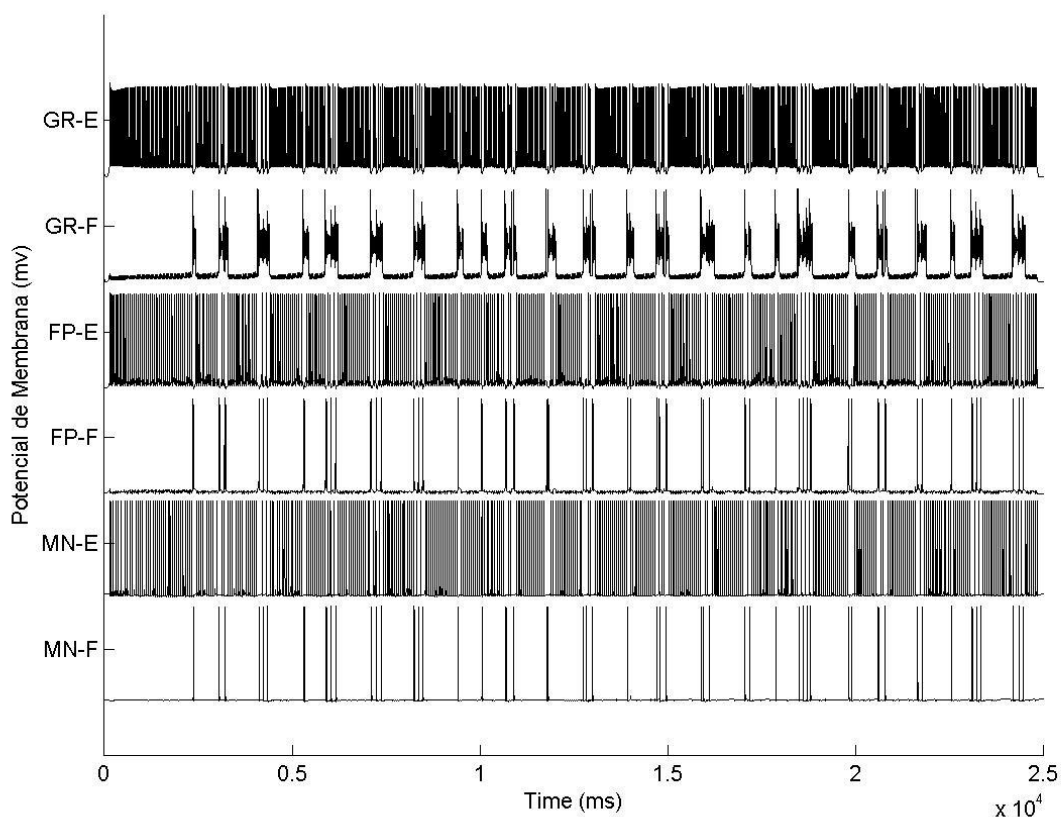
Os resultados abaixo foram obtidos em simulações mantendo-se o valor de g_{NaP} em 100%.

Ao se utilizar o valor de g_L em 90% observa-se novamente uma dificuldade do GR-F em silenciar o GR-E. Isso somente aconteceu para os casos em que g_K tinha 100% e 110% do valor de referência. Diferente dos resultados das simulações com as mesmas variações nas porcentagens de g_L e g_K mantendo-se g_{NaP} em 95%, não houve comportamento que se assemelhasse a um comportamento rítmico, porém com outros valores de g_K a atividade do GR-F foi diminuída.

Ao subir o valor de g_L para 95%, em todos os valores de g_K a dificuldade do GR-F em silenciar o GR-E aumentou e nem mesmo quando o g_K está em 110% houve a ocorrência de silêncio no GR-E, como mostra a Figura 4.19.

Esse resultado indica que o CPG encontra-se em um estado inválido em relação aos valores fisiológicos.

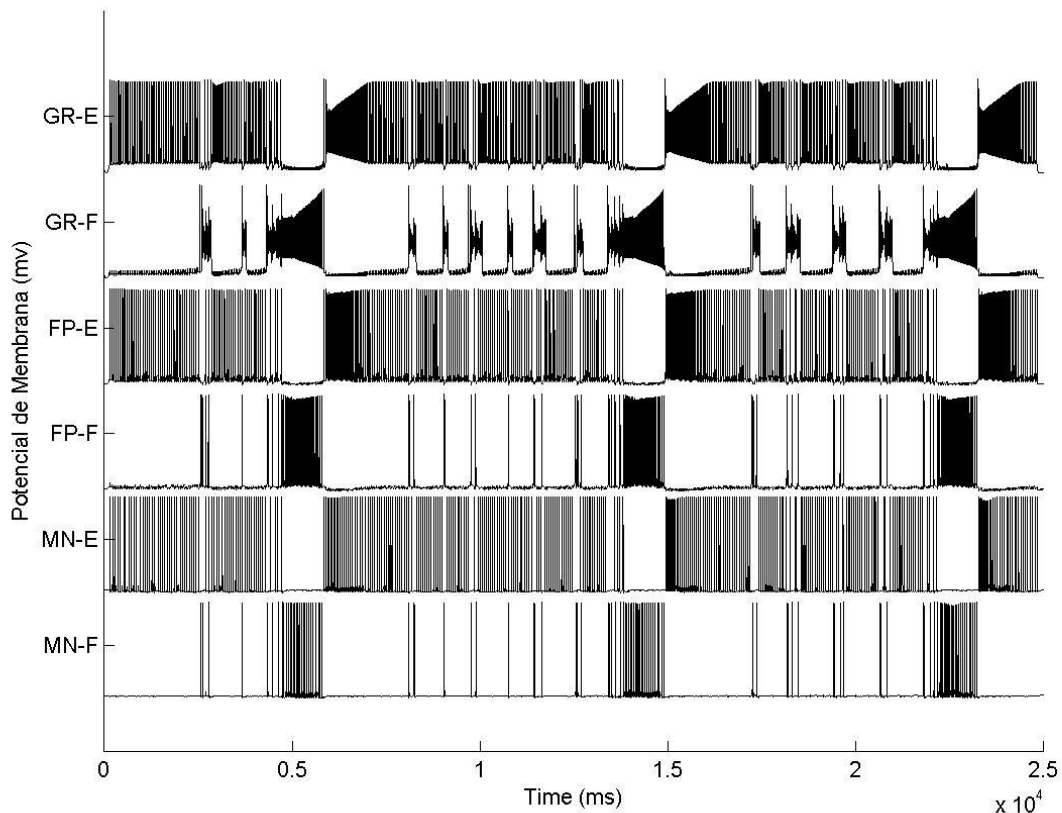
Figura 4.19 – Atividade do CPG com g_{NaP} 100%; g_L 95%; g_K 110%



Quando o g_L está em 100% é interessante notar que ainda existe dificuldade no GR-F em silenciar o GR-E, mesmo com os valores tão próximos ao valor de referência. Com g_K em 90% e 95% não houve silêncio na atividade do GR-E. Com g_K em 100% temos a simulação de referência ilustrada na Figura 4.4.

Com g_K em 105% e 110% o CPG exibe uma atividade semelhante a uma atividade oscilatória como pode ser visualizado na Figura 4.20, porém com valores das relações TE/T e TF/T fora dos limites fisiológicos.

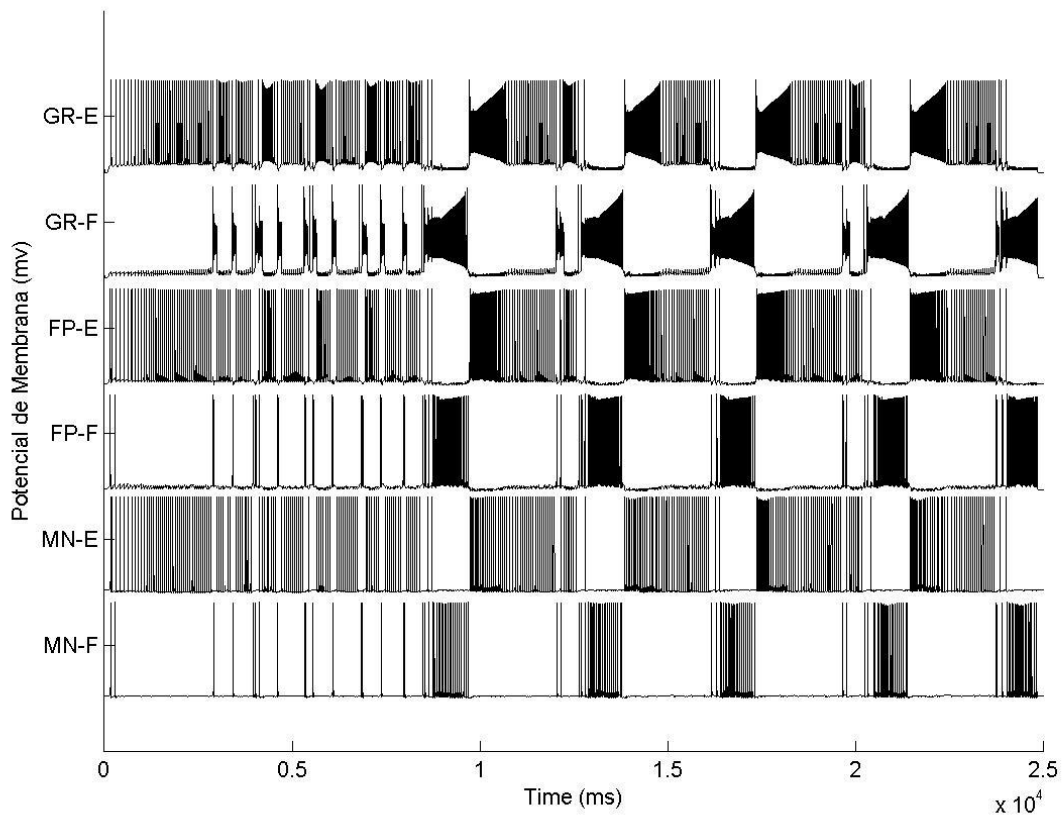
Figura 4.20 – Atividade do CPG com g_{NaP} 100%; g_L 100%; g_K 105%



Quando a simulação é feita com g_L em 105%, observa-se ainda a dificuldade do GR-E em ser silenciado pelo GR-F. Variando o g_K com os valores mencionados de g_L e g_{NaP} , o CPG apresentou comportamento semelhante ao rítmico somente com g_K em 105% e 110%. A Figura 4.21 apresenta a Atividade do CPG com g_K em 110% e é possível perceber que o comportamento rítmico só acontece depois dos 10s iniciais. Os valores obtidos de TE e TF foram 1,118s e 0,584s, respectivamente, os quais representam 276% e 154% comparados com os resultados da simulação de referência.

Nessa simulação o T tem valor igual a 1,702s e as razões TE/T e TF/T assumem os valores 0,657 e 0,343, respectivamente. O período encontrado está fora dos limites reportados na literatura e por isso o CPG é considerado como operando em um estado inválido.

Figura 4.21 – Atividade do CPG com $gNaP$ 100%; gL 105%; gK 110%

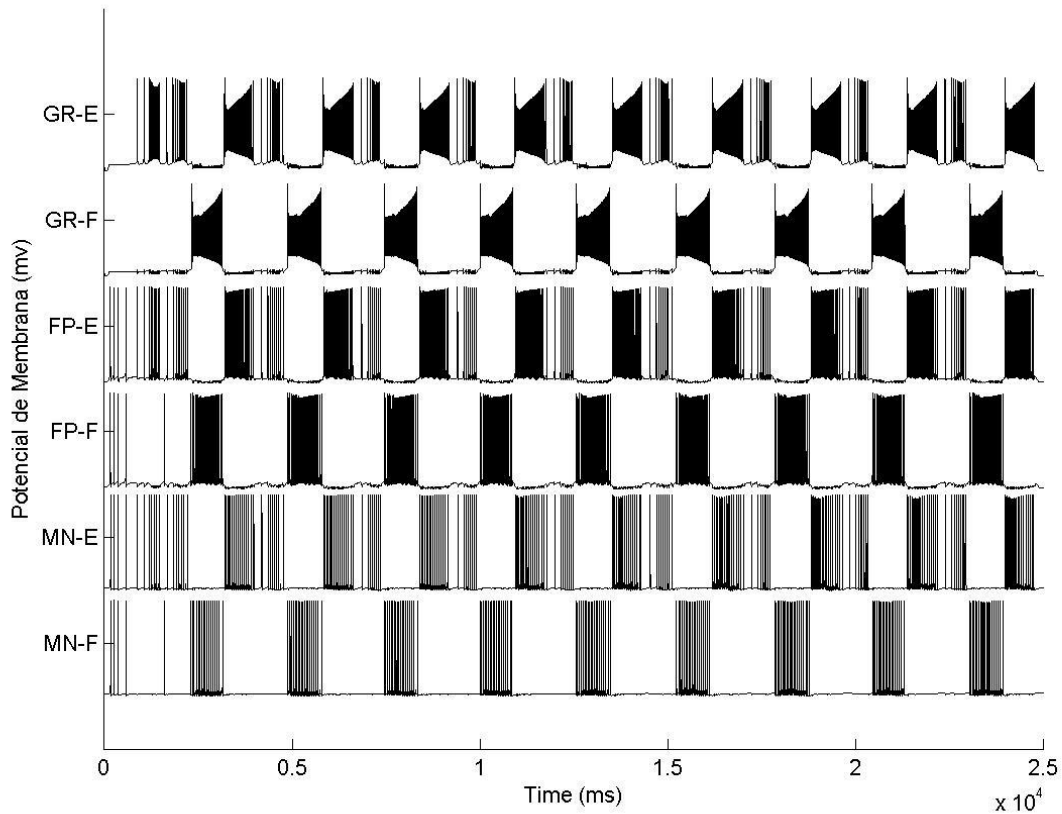


Ao subir o valor de gL para 110% o comportamento do CPG se assemelha aos comportamentos verificados com gL em 110% e $gNaP$ em 90% e 95%, nos quais existe um predomínio da atividade do GR-E. Porém, dentro do ciclo de atividade do CPG existem falhas, que não são superpostas pela atividade do grupo flexor. A atividade do GR-E alterna entre surtos, pulsos e silêncio, e a dificuldade que o GR-F tem de silenciar o GR-E está reduzida, indicando que o CPG se encontra em um estado inválido novamente.

Com valores baixos de gK o CPG não apresenta comportamento rítmico e existe uma distorção nos surtos do GR-F, uma vez que os potenciais de ação variam de amplitude durante todo o surto. Com o valor de gK acima de 100% o CPG assume novamente um comportamento rítmico, como pode ser visto na Figura 4.22, no qual o gK está em 110%. Nessa simulação foram encontrados os valores de TE e TF de 0,999s e 0,434s, respectivamente, os quais representam 247% e 115% dos valores de referência.

Com esses valores, o T corresponde a 1,433s e as razões TE/T e TF/T equivalem a 0,697 e 0,303, respectivamente. Esses valores estão dentro daqueles considerados fisiológicos, o que indica que o CPG operou em um estado válido.

Figura 4.22 – Atividade do CPG com g_{NaP} 100%; g_L 110%; g_K 110%



Em síntese, as simulações com a condutância g_{NaP} em 100% resultaram em apenas um caso válido, nos quais os resultados são compatíveis com os relatos da fisiologia do CPG. Esse caso foi obtido quando as condutâncias estavam em g_{NaP} 100%; g_L 110%; g_K 110%.

4.2.4 Condutância g_{NaP} em 105%

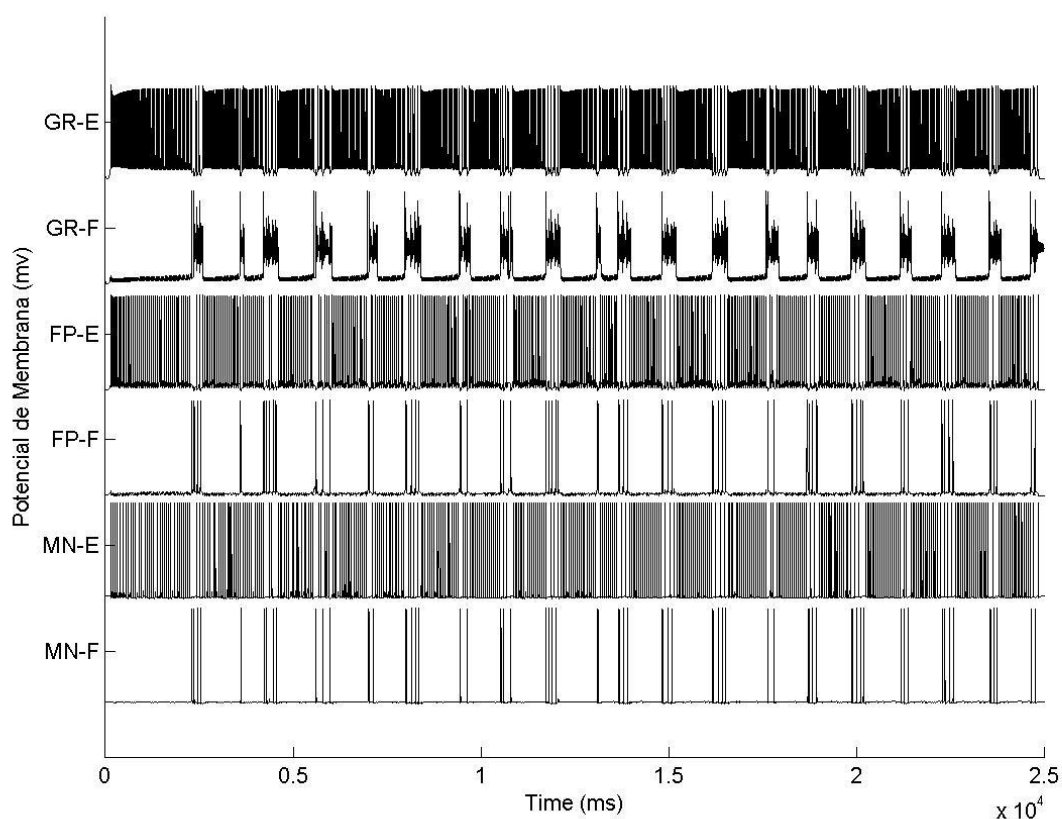
Os resultados abaixo foram obtidos em simulações mantendo-se o valor de g_{NaP} em 105%.

Ao se utilizar o valor de g_L em 90% observa-se novamente uma dificuldade do GR-F em silenciar o GR-E. Com os novos valores na condutância g_{NaP} é notório um aumento na densidade dos V_m dos neurônios GR causado pelo aumento da frequência dos pulsos individuais contidos nos surtos.

Apenas com os valores do g_K em 100% e 110%, o GR-F consegue silenciar o GR-E apenas uma vez durante um ciclo do CPG. Para todos os outros valores de g_K a atividade do GR-E é constante durante todo o tempo de simulação, indicando que o CPG se encontra em um estado inválido.

Com o valor de g_L em 95%, com exceção da simulação com g_K em 100%, o GR-F não silencia o GR-E. Com esse valor de g_L a densidade do V_m assemelha-se com a densidade apresentada nas simulações com g_{NaP} menores que 105%, como pode ser visto na Figura 4.23, na qual o valor de g_K está em 110%.

Figura 4.23 – Atividade do CPG com g_{NaP} 105%; g_L 95%; g_K 110%



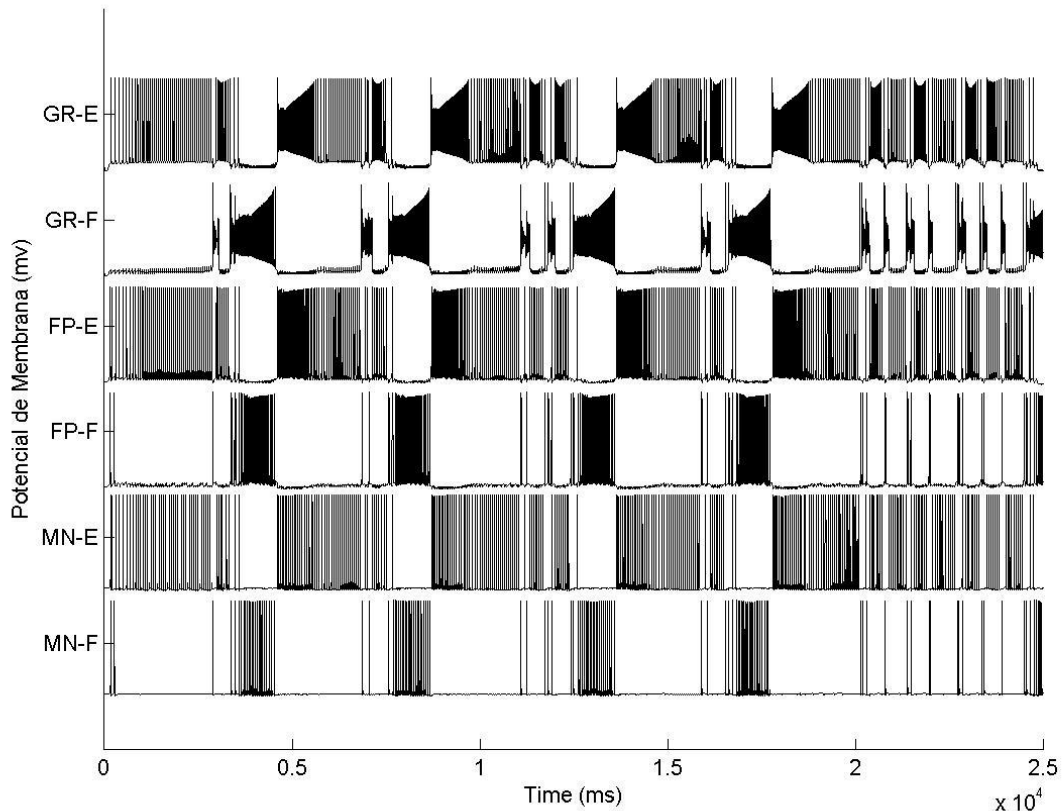
Utilizando o valor de 100% de g_L o GR-F não consegue silenciar o extensor para os valores de 90% e 100% de g_K . Com o g_K em 95% o GR-F silencia o GR-E apenas uma vez. O CPG demonstra um comportamento semelhante ao rítmico com g_K em 105% e 110%.

A dificuldade do GR-F em silenciar o GR-E persiste mesmo com g_L em 105%, porém, nesse percentual de g_L , o CPG apresenta comportamento semelhante ao rítmico a partir de g_K 100%. Os valores de TE e TF obtidos na simulação com g_K em 110% foram de 1,687s e 0,582s, respectivamente, valores estes que representam 417% e 154% dos valores da simulação de referência.

Com esse resultado o valor de T é igual a 1,687s e as razões TE/T e TF/T equivalente a 0,743 e 0,257, respectivamente. Entende-se assim que o CPG opera fora dos valores fisiológicos, uma vez que o período do ciclo está acima de 1s.

Na Figura 4.24 é notável como a atividade do GR-E apresenta disparos fora dos ciclos do extensor e, após os primeiros 20s, o GR-F não consegue mais silenciar o GR-E na simulação com gK em 110%.

Figura 4.24 – Atividade do CPG com $gNaP$ 105%; gL 105%; gK 110%

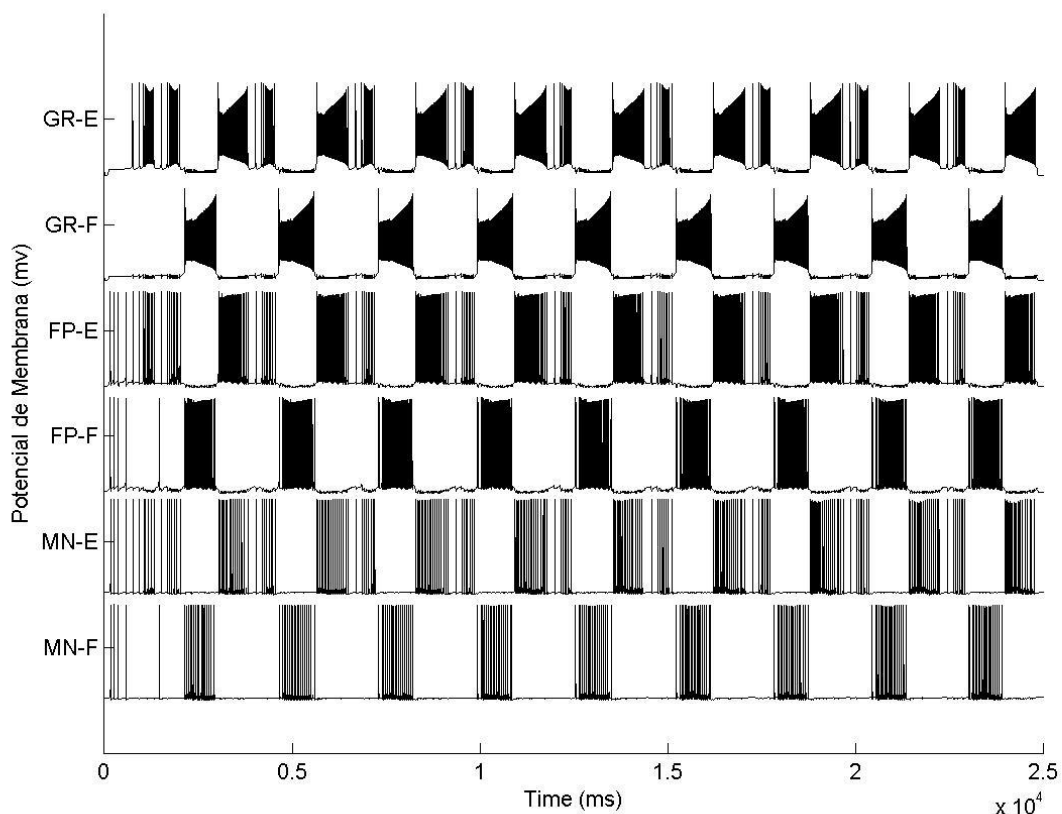


Ao simular com valores de gL em 110%, percebe-se novamente que os surtos do GR-E apresenta intervalos silentes. O comportamento rítmico com esse valor de gL aparece a partir de 100% do valor de gK . Os valores médios de TE obtidos nas simulações com gK em 100%, 105% e 110% foram respectivamente 1,626s, 1,066s, 0,812s, valores os quais representam 402%, 263% e 200% em relação aos resultados referência. Já os valores médios de TF obtidos foram de 0,545s, 0,502s, 0,455s, respectivamente, valores os quais representam 144%, 133% e 120% em relação aos resultados referência.

A Figura 4.25 apresenta a atividade dos neurônios da simulação mencionada acima, sendo que o valor de T calculado para cada simulação é de 2,171s; 1,568s e 1,267s, respectivamente. Sendo assim, os valores das relações TE/T e TF/T equivalem a 0,749; 0,68; 0,64 e 0,251; 0,32; 0,36, respectivamente. Com esse resultado, apenas a simulação com g_{NaP} em 105%, g_L em 110% e g_K em 110% obteve um resultado dentro dos limites fisiológicos.

Os resultados finais sugerem uma relação entre o aumento da condutância g_K , e a diminuição em T e em TE/T.

Figura 4.25 – Atividade do CPG com g_{NaP} 105%; g_L 110%; g_K 110%



Em síntese, as simulações com a condutância de g_{NaP} em 105% resultaram em apenas uma simulação com CPG em um estado válido e, ainda, sugerem uma relação entre o g_K e o período dos surtos.

4.2.5 Condutância g_{NaP} em 110%

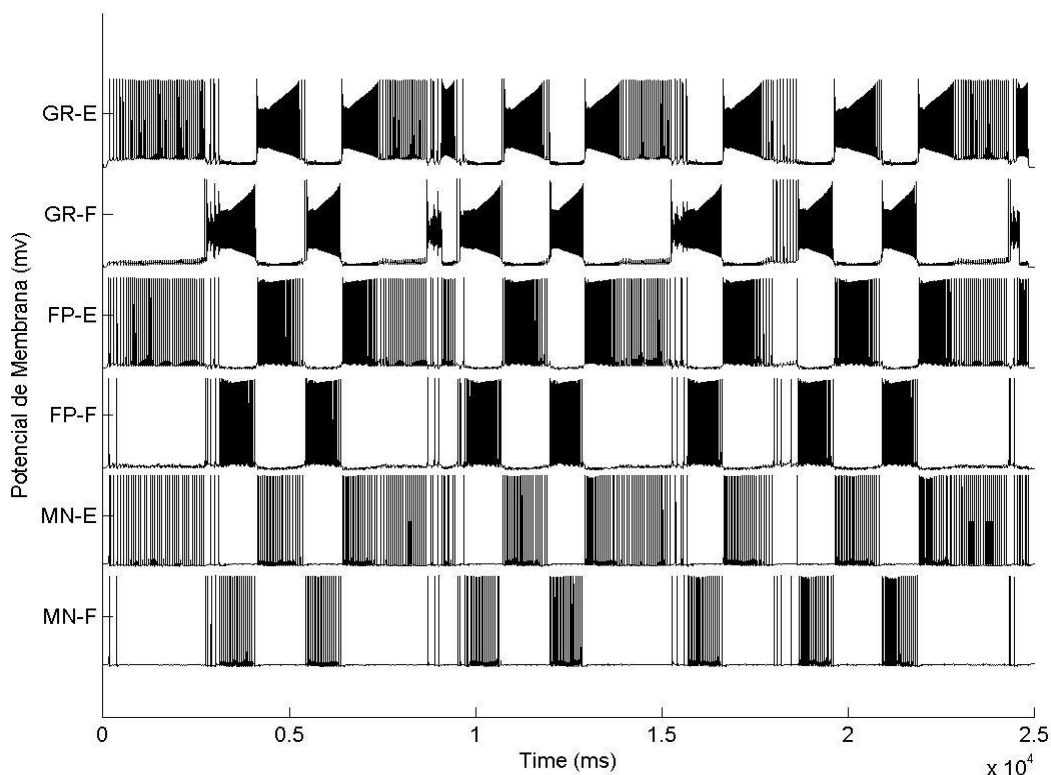
Os resultados abaixo foram obtidos em simulações mantendo-se o valor de g_{NaP} em 110%.

Mesmo com g_{NaP} 10% acima do valor de referência, quando o valor de g_L está em 90% observa-se uma dificuldade do GR-F em silenciar a atividade do GR-E. Igualmente, por causa do valor de g_{NaP} somado ao valor baixo de g_L , a frequência dos pulsos é mais alta que a média, fazendo com que o V_m dos GRs fique bem denso. Somente com g_K em 105% e 110% é que o GR-F consegue silenciar o GR-E. Contudo, a resposta do CPG não se assemelha a um comportamento rítmico, operando, portanto, em um estado inválido.

Como foi observado anteriormente, com o valor de g_L em 95%, há uma maior dificuldade do GR-F em silenciar o GR-E, e isso ocorre para todos os valores de g_K . Somente com g_K em 110% que o silêncio induzido ocorre duas vezes, porém, o comportamento do CPG ainda não se assemelha a um comportamento rítmico.

Com o valor de g_L em 100% a dificuldade de silenciar o GR-E persiste com valores de g_K em 90%, 95% e 100%. Com o valor de g_K em 105% e 110% o silêncio induzido ocorre algumas vezes durante a simulação e o comportamento do CPG começa a se assemelhar a um comportamento rítmico.

Figura 4.26 – Atividade do CPG com g_{NaP} 110%; g_L 105%; g_K 110%



Mesmo com o valor de g_L em 105% a dificuldade de silenciar o GR-E persiste para as simulações com g_K em 90% e 95%. Quando o g_K está acima de 100% o comportamento do CPG se assemelha a um comportamento rítmico, porém, duração dos surtos ainda é muito variável em decorrência de falhas do GR-F na tentativa de entrar em atividade, como pode ver visto na Figura 4.26 que apresenta a Atividade do CPG com g_K em 110%.

Com valores de g_L em 110%, percebe-se novamente que os surtos do GR-E exibem falhas, entrando em silêncio sem indução pelo GR-F durante os ciclos do extensor. Ao utilizar valores abaixo de 100% (90 e 95%) de g_K , a atividade do flexor é mínima.

Com valores de g_K em 105% e 110% o comportamento do CPG é semelhante a um comportamento rítmico. Como ainda existem falhas na atividade

do GR-E, foi considerado como duração do extensor o tempo em que o flexor não estivesse ativo.

Os valores de TE obtidos nas simulações com gK em 105% e 110% foram 1,22s e 0,922s, respectivamente, valores os quais representam 301% e 228% em relação aos valores de referência e ainda os valores de TF foram 0,527s e 0,642s, os quais representam 139% e 170% dos valores de referência. Assim o valor de T para essas simulações, foi de 1,747s e 1,564s, respectivamente e então as razões TE/T e TF/T calculadas equivalem a 0,7; 0,59 e 0,3; 0,41, respectivamente. Esses resultados estão fora do limite fisiologicamente reportado, por essa razão indicam que o CPG opera em um estado inválido.

A Figura 4.27 apresenta a Atividade do CPG com gK em 105% e a Figura 4.28 com gK em 110%.

Em síntese, as simulações com a condutância $gNaP$ em 110% não resultaram em nenhum dado fisiologicamente válido, entendendo-se, assim, que o CPG se encontra em um estado inválido.

Figura 4.27 – Atividade do CPG com g_{NaP} 110%; g_L 110%; g_K 105%

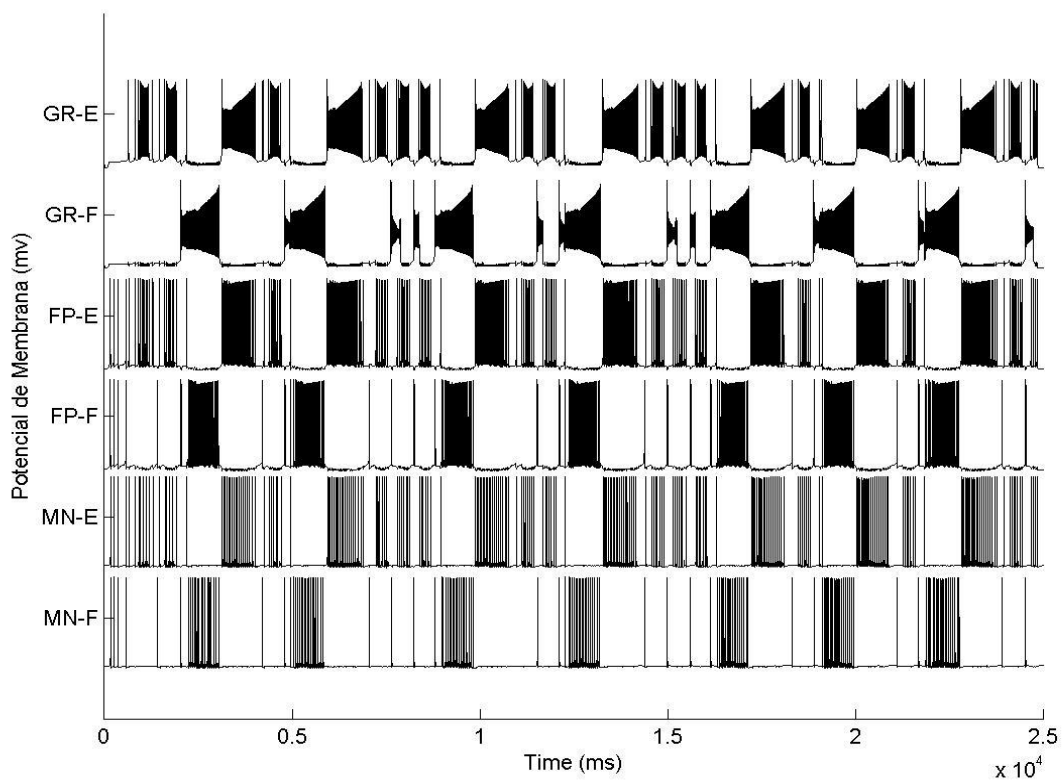
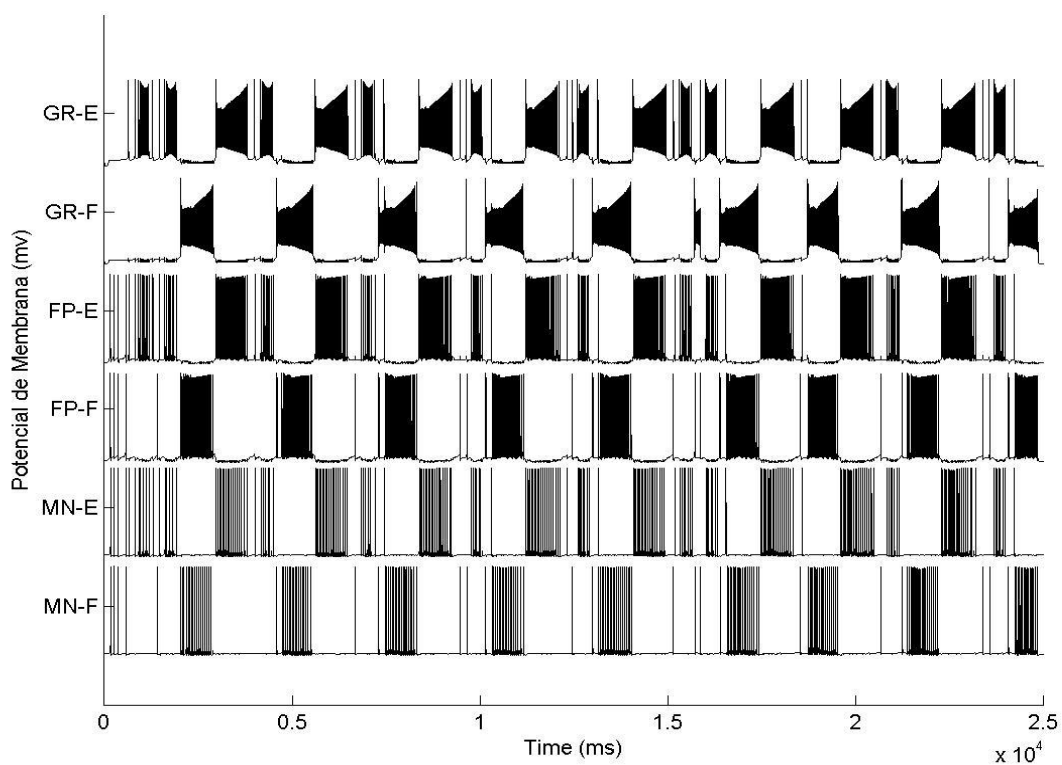


Figura 4.28 – Atividade do CPG com g_{NaP} 110%; g_L 110%; g_K 110%



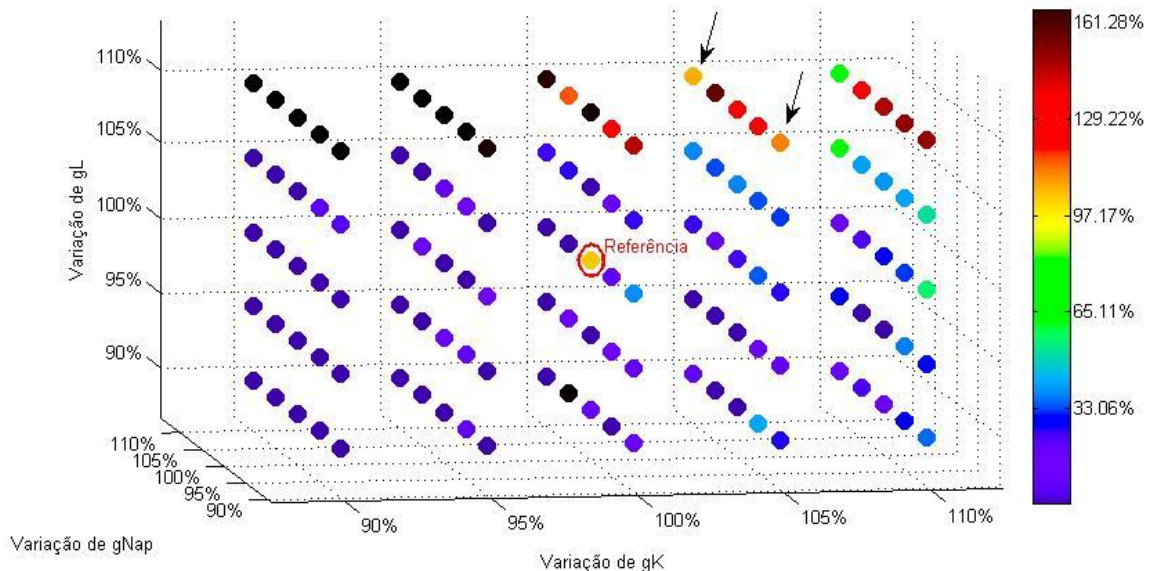
4.2.6 Visão global

Observa-se que as variações nas condutâncias dos neurônios do CPG alteram muito o período do ciclo locomotor, por vezes, levando-o a um valor acima do fisiologicamente correto. As mesmas alterações, porém, não modificam tanto as razões TE/T, TF/T, que na maioria das simulações permaneceu dentro dos limites fisiológicos.

Para ilustrar as variações nas frequências médias dos neurônios, foram criados gráficos nos quais é mostrada, pela variação em cores, a variação percentual em relação à frequência média obtida na simulação de referência.

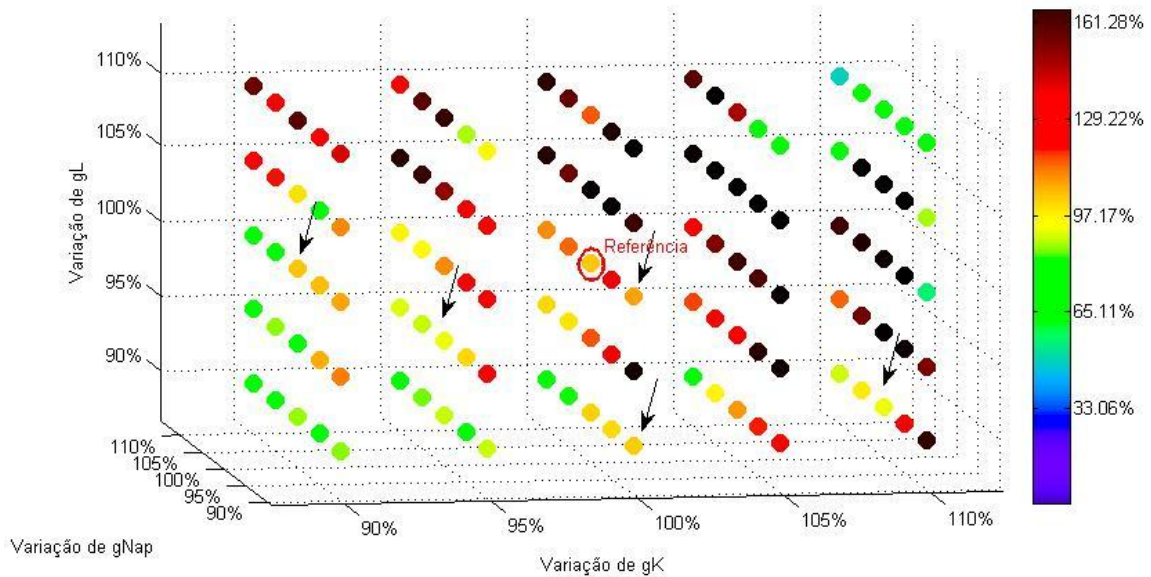
Na Figura 4.29 (setas) nota-se que apenas dois valores estão próximos do valor médio.

Figura 4.29 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o GR-E. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.



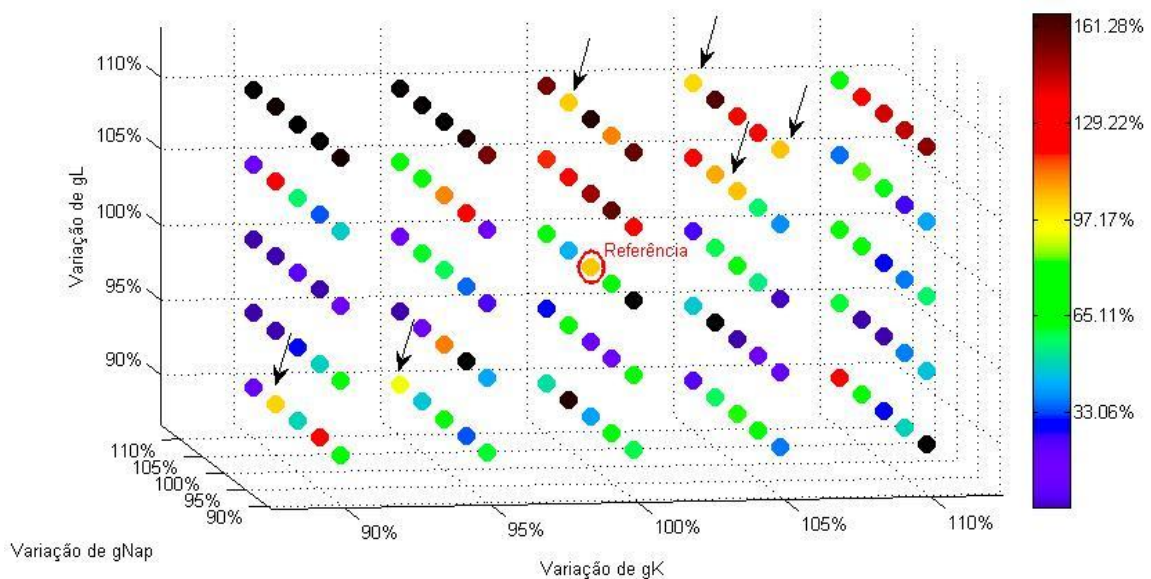
Na Figura 4.30 (setas) verifica-se que no caso do neurônio GR-F, os valores próximos aos valores médios estão dispersos nas variações efetuadas no Protocolo 2.

Figura 4.30 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o GR-F. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.



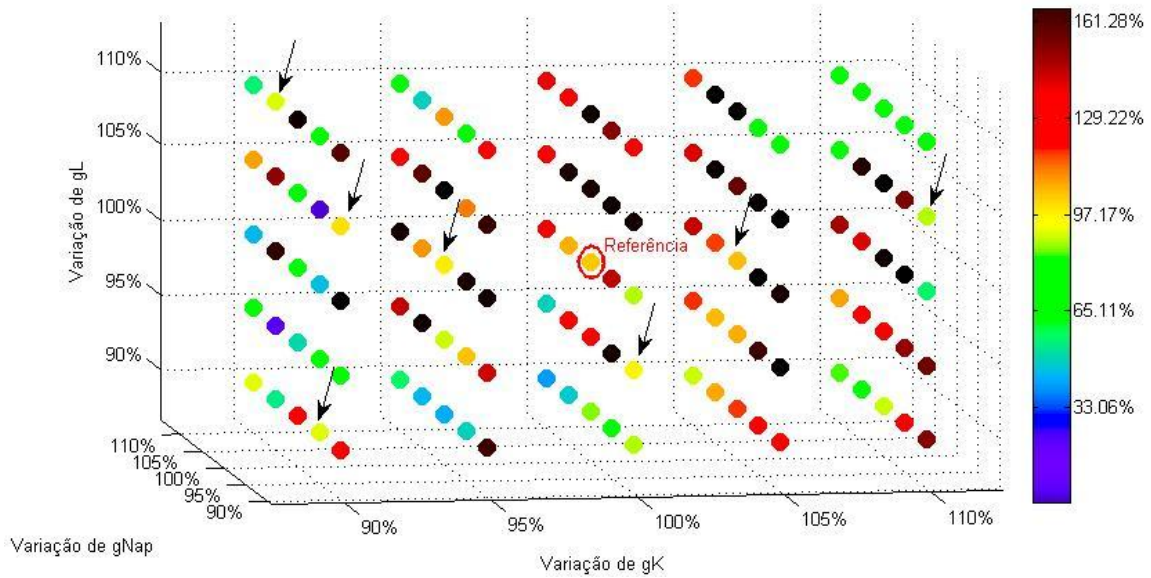
Na Figura 4.31, em relação à Figura 4.29, verifica-se que os valores do neurônio FP-E acompanham a diversificação dos valores em GR-E, porém, com mais valores próximos aos valores médios (setas).

Figura 4.31 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o FP-E. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.



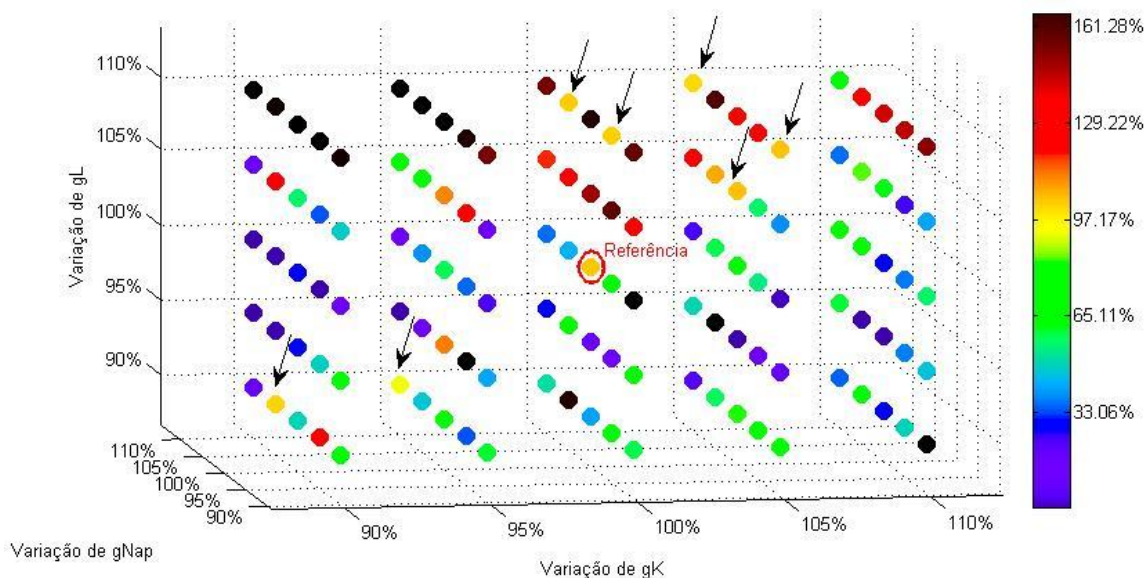
Na Figura 4.32 verifica-se que no caso do neurônio FP-F, os valores com g_L e g_K abaixo de 100% se distanciam mais dos valores médios em relação ao GR-F (setas).

Figura 4.32 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o FP-F. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.



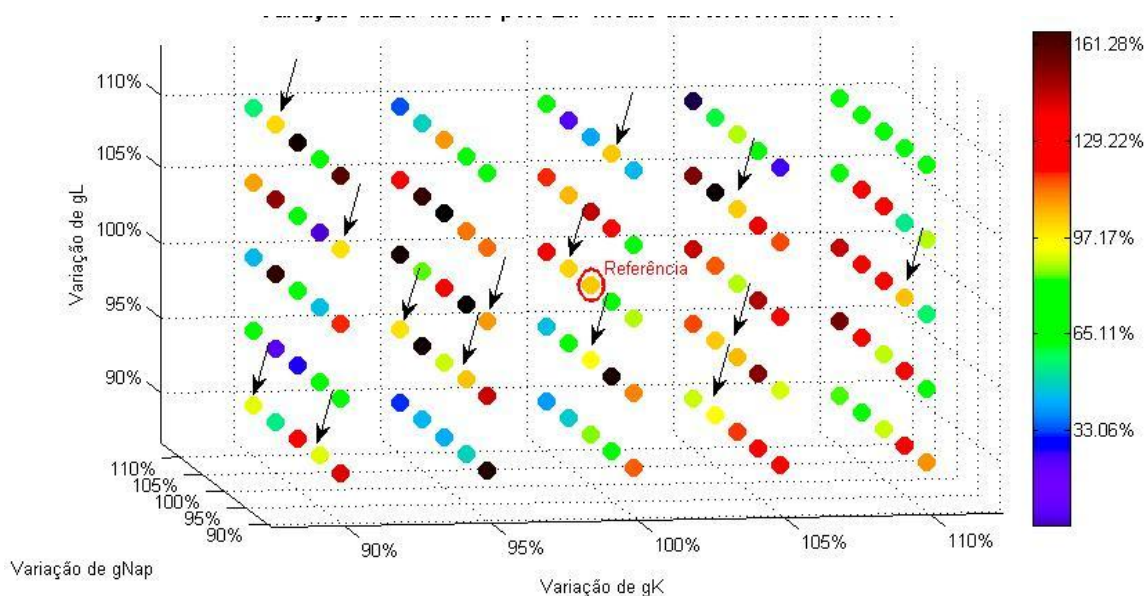
Na Figura 4.33 (setas) verifica-se que os valores obtidos para o MN-E já não acompanham os valores de GR-E, porém, os valores próximos aos valores médios ainda estão muito escassos.

Figura 4.33 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o MN-E. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.



Por último, na Figura 4.34 verifica-se que os valores obtidos para o MN-F, acompanham os valores do FP-F. Nota-se que os valores próximos ao valor de BIF em 100% estão dispersos, e em certos casos, distantes dos valores de condutâncias em 100% (setas).

Figura 4.34 – Variação BIF médio pelo simulação de Referência para o MN-F. O círculo vermelho refere-se à simulação de referência. As setas indicam as simulações com valores próximos à simulação de referência.



Os gráficos acima evidenciam como as variações em 5% nas condutâncias colocam, normalmente, o CPG operando em valores muito fora dos encontrados na simulação de referência.

Comparando os resultados obtidos em ambos os protocolos de testes, percebe-se que variações maiores que 5% tendem a colocar o CPG em um estado inválido fisiologicamente.

5 CONCLUSÃO

A descoberta do CPG demonstra que o andar é uma atividade resultante de uma resposta evolutiva. Tal descoberta sinaliza a importância dos estudos que visam o entendimento do funcionamento tanto do CPG como outras redes de neurônios, uma vez que a compreensão específica e global dessas redes levará a tecnologias e diagnósticos que darão suporte a vida.

Nesse trabalho discutiu-se a evolução dos modelos de CPG conceitualmente e computacionalmente, colocando em evidência a complexidade de se criar um modelo que possibilite tanto fidelidade, como viabilidade.

Todos os modelos apresentados, ainda que conceituais, trazem contribuições a essa discussão, pois acompanham a evolução da pesquisa experimental adequando-os aos dados experimentais até então obtidos.

Existem modelos que simulam o movimento (MARDER ;ABBOTT, 1995; IVASHKO et al., 2003; YAKOVENKO et al., 2005), sem tratar da rede do gerador rítmico da medula. É notória a necessidade de um modelo de CPG atualizado e acessível e flexível, o qual deveria conter as últimas características sugeridas pelas conclusões de outros pesquisadores sobre a estrutura e funcionamento do gerador rítmico.

No sentido de suprir essa necessidade, foi proposto nesse trabalho um modelo de CPG que, além de atual, fosse acessível a todos e que tivesse a flexibilidade para acompanhar a evolução da pesquisa experimental.

Esse modelo de CPG foi modificado do original proposto por Rybak (2006), porém, trazendo resultados semelhantes, ainda que utilizando neurônios equivalentes no lugar dos agrupamentos de neurônios.

Tal simplificação é necessária para minimizar o esforço computacional na integração das equações diferenciais que compõem o modelo matemático, se

comparado a uma construção completa do modelo original. Com isso, viabilizou-se uma simulação de locomoção pelo CPG, utilizando um passo de integração variável com o método de Dormand–Prince.

Com a utilização desse modelo é possível simular movimentos locomotores rítmicos, iniciados pelo estímulo da RLM sem entradas proprioceptivas, o que fornece uma base teórica para a existência de CPG, difícil de ser verificada experimentalmente em estudos *in vivo* e *in vitro*.

Analisando os resultados dos testes, variando as condutâncias no neurônio gerador rítmico, observa-se que variações maiores que 5% tentem a colocar o CPG em um estado inválido fisiologicamente. Em certos casos, não houve coordenação intersegmentar, pois não aconteceu uma inibição recíproca, e em outros casos os valores do período ou das relações extensor/flexor/período estavam fora da faixa de valores fisiológicos.

Nas 31 simulações do Protocolo 1, que varia as condutâncias em valores abaixo de 5% resultam em 5 resultados inválidos, enquanto das 125 simulações do Protocolo 2, apenas 3 resultados são válidos, ou seja aproximadamente 16% das simulações do protocolo 1 foram inválidas, contra 98% das simulações inválidas do Protocolo 2.

Outras conclusões da análise dos resultados desse novo modelo são:

Os potenciais de membrana dos neurônios apresentam uma adaptação. Essa adaptação, provavelmente ocasionada pela variável $gNaP$, modifica o período de atividade de cada grupo, de forma que nos primeiros segundos o CPG exibe períodos mais curtos. Uma explicação fisiológica possível é que isso ocorre nos primeiros passos da marcha que têm um comprimento menor que aos passos seguintes.

Outra explicação seria que a maior taxa de disparo dentro de cada surto seria para estimular mais intensamente os MNs e, com isso, estimular mais intensamente

o músculo, a fim de vencer a inércia do repouso ao estado de movimento com velocidade diferente de zero.

A corrente i_{NaP} demonstra ser responsável pela inicialização dos surtos rítmicos quando a mesma suprime as correntes de potássio. Essa conclusão é consistente com os estudos anteriores (SHEVTSOVA et al., 2003; RYBAK, SHEVTSOVA; et al., 2006).

A condutância de fuga altera a frequência dos *spikes* dentro de um surto e nos neurônios GRs. Essa relação se assemelha a uma relação inversa, onde o aumento da condutância diminui a frequência dos *spikes* e sua diminuição aumenta essa última.

Esse fato ocorre, pois quando se aumenta a condutância de fuga, aumenta-se a quantidade de íons que atravessam a membrana e, conseqüentemente, o neurônio atinge mais rapidamente seu potencial de repouso. Por isso o valor correto na condutância de fuga é crucial para o correto funcionamento do CPG. Ela determina a corrente que “vaza” de forma passiva pela membrana, semelhante ao efeito “shunt” em circuitos elétricos.

A condutância gK demonstra ter uma relação inversa com a duração dos surtos, ou seja, o seu aumento diminui a duração do surto. Acima de 100%, o primeiro surto se assemelha a um comportamento pulsátil, com aproximadamente duas vezes a duração da simulação de referência. Os valores da frequência de disparo dos surtos não exibem grandes alterações, em comparação com as outras condutâncias. No momento pulsátil, ainda que exiba uma frequência menor em seus PAs, o que facilitaria a ativação do antagonista, o mesmo não entra em atividade e a razão pela qual esse fenômeno acontece não é desconhecida.

A variação da condutância gK também altera o padrão da adaptação apresentada nos PAs e um aumento acima de 3% gera períodos de atividade de um grupo (extensor ou flexor) menor que 0,4s, valor esse fora do limite fisiológico aceito.

A condutância g_{NaP} demonstra ter relação tanto com a amplitude dos PAs, como também com a duração dos surtos. A duas relações assemelham-se à uma relação direta, porém a duração dos surtos aumenta discretamente de 95% a 97%, em 98% a duração sofre uma diminuição e volta a aumentar os surtos de 100% a 105% mais rapidamente. Os valores de g_{NaP} também determinam o estado do CPG como produzindo surtos, pulsos ou em silêncio, uma vez que essa é a corrente que propicia a ocorrência de PAs no GR, ou seja, com o g_{NaP} igual a zero, não ocorre PA nos neurônios do GR.

A condutância g_L demonstra também ter uma relação com a duração dos surtos, porém, neste caso, os surtos em 95% dessa condutância demonstram ser cerca de 3 vezes o valor de referência, e vão diminuindo rapidamente os surtos até o valor de 100% dessa condutância e então, aumentando a duração dos surtos até o valor de 105%. Entende-se que a primeira ocorrência é devido à mínima corrente de fuga que propicia um maior período de atividade do neurônio ativo e ao mesmo tempo, este inibe o reinício de atividade do antagonista. Já a segunda ocorrência deve estar relacionada com o mesmo efeito ocorrido com o aumento de g_K , onde a inativação da i_{NaP} era prorrogada. É interessante notar também como essa condutância insere uma defasagem no início do primeiro surto quando está com valores acima de 100%.

O valor do peso sináptico da RLM proposto no modelo original (RYBAK, SHEVTSOVA; et al., 2006) como sendo responsável pelo comportamento flexor dominante também depende das contribuições das outras correntes. Provavelmente, com o valor das condutâncias iônicas fixas, apenas modificando o peso da sinapse, seria possível mudar o padrão locomotor de flexor dominante para extensor dominante, porém o novo modelo indica que excitações nas sinapses internas no CPG também podem alterar esse padrão.

Diante desses resultados, sugere-se que o comportamento global deste CPG não é linear, o que compromete a sua robustez, uma vez que pequenas variações nas suas condutâncias principais - g_{NaP} , g_K e g_L – modificam substancialmente a resposta do CPG. Esses resultados estão em concordância com os estudos em

modelos de geradores rítmicos reportados na literatura (PURVIS et al., 2007), e também foram verificados na fase de parametrização, durante a qual, inúmeras simulações foram necessárias para variar os valores das condutâncias, com base nos valores originais propostos, até que se chegasse em um valor que produzisse um comportamento fisiológico do CPG.

Diante das análises, registra-se um questionamento: O CPG precisa de alguma estrutura que garanta que o surto inicial seja do flexor ou essa resposta é advinda de um comando superior?

Pesquisar sobre modelos de CPG é, sem dúvida, um tema desafiador e estimulante. Trata-se de assunto ainda muito atual se comparado com tantos outros já exaustivamente pesquisados. Por outro lado, uma compreensão mais aprofundada sobre seus neurônios e interligações, poderá resultar em significativas contribuições para a neurociência, a robótica e a reabilitação.

REFERÊNCIAS

BARBEAU, H. et al. Tapping into spinal circuits to restore motor function. **Brain Research Reviews**, v. 30, p. 27–51, 1999.

BOOTH, V.; RINZEL, J.; KIEHN, O. Compartmental model of vertebrate motoneurons for Ca²⁺-dependent spiking and plateau potentials under pharmacological treatment. **The Journal of Neurophysiology**, v. 78, n. 6, p. 3371-3385, Dec 1997. ISSN 0022-3077 (Print)

0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9405551> >.

BRIGGMAN, K. L.; KRISTAN, W. B. Multifunctional pattern-generating circuits. **Annual review of neuroscience**, v. 31, p. 271-94, 2008. ISSN 0147-006X (Print)

0147-006X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18558856> >.

BROWN, T. G. The Intrinsic Factors in the Act of Progression in the Mammal. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 84, p. 308-319, December 8 1911a.

_____. **The Intrinsic Factors in the Act of Progression in the Mammal.** Proceedings of the Royal Society (B). 84: 308-319 p. 1911b.

_____. On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. **The Journal of Physiology**, v. 48, p. 18-46, March 31 1914.

BROWNSTONE, R. M.; WILSON, J. M. Strategies for delineating spinal locomotor rhythm-generating networks and the possible role of Hb9 interneurons in rhythmogenesis. **Brain research reviews**, v. 57, p. 64-76, 2008.

BURKE, R. E.; DEGTYARENKO, A. M.; SIMON, E. S. Patterns of Locomotor Drive to Motoneurons and Last-Order Interneurons: Clues to the Structure of the CPG. **Journal of Neurophysiology**, v. 86, p. 447-462, 2001.

BUTERA, R. J.; RINZEL, J. J.; SMITH, J. C. Models of Respiratory Rhythm Generation in the Pre-Bötzinger Complex. I. Bursting Pacemaker Neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 82, p. 382-397, 1999a.

_____. Models of Respiratory Rhythm Generation in the Pre-Bötzinger Complex. II. Populations of Coupled Pacemaker Neurons. **Journal of Neurophysiology**, v. 82, p. 398-415, 1999b. Disponível em: <
<http://jn.physiology.org/cgi/content/full/82/1/398#BIBL> >.

BUTT, S. J. B.; HARRIS-WARRICK, R. M.; KIEHN, O. Firing Properties of Identified Interneuron Populations in the Mammalian Hindlimb Central Pattern Generator. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, p. 9961-9971, November 15 2002.

CANGIANO, L.; GRILLNER, S. Mechanisms of rhythm generation in a spinal locomotor network deprived of crossed connections: the lamprey hemicord. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 25, n. 4, p. 923-935, Jan 26 2005. ISSN 1529-2401 (Electronic)

0270-6474 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15673673> >.

CARTER, M. C.; SMITH, J. L. Simultaneous control of two rhythmical behaviors. II. Hindlimb walking with paw-shake response in spinal cat. **Journal of Neurophysiology**, v. 56, p. 184-195, 1986a.

_____. Simultaneous control of two rhythmical behaviors: I. Locomotion with paw-shake response in normal cat. **Journal of Neurophysiology**, v. 56, p. 171-183, 1986b.

DARBON, P. et al. INaP underlies intrinsic spiking and rhythm generation in networks of cultured rat spinal cord neurons. **The European journal of neuroscience**, v. 20, n. 4, p. 976-88, Aug 2004. ISSN 0953-816X (Print)

0953-816X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15305866> >.

DEL NEGRO, C. A. et al. Models of Respiratory Rhythm Generation in the Pre-Bötzinger Complex III Experimental Tests of Model Predictions. **Journal of Neurophysiology**, v. 86, p. 59-74, 2001.

DONELAN, J. M.; PEARSON, K. G. Contribution of sensory feedback to ongoing ankle extensor activity during the stance phase of walking. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 82, n. 2004_Donelan and Pearson_Contribution of sensory feedback to ongoing ankle extensor activity during the stance phase of walking.pdf, p. 589-598, 2004.

DORMAND, J. R.; PRINCE, P. J. A family of embedded Runge-Kutta formulae. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v. 6, n. 1, p. 19-26, 1980.

DUYSENS, J. Reflex control of locomotion as revealed by stimulation of cutaneous afferents in spontaneously walking preamammillary cats. **Journal of Neurophysiology**, v. 40, n. 4, p. 737-751, July 1977.

DUYSENS, J.; MCCREA, D.; LAFRENIERE-ROULA, M. How deletions in a model could help explain deletions in the laboratory. **Journal of Neurophysiology**, v. 95, n. 1, p. 562-565, 2006.

EDGERTON, V. R. et al. Central generation of locomotion in vertebrates. In: HERMAN, R. M.; GRILLNER, S., *et al* (Ed.). **Neural control of locomotion**. New York: Plenum, v.18, 1976. p.439-464.

ENGBERG, I.; LUNDBERG, A. An Electromyographic Analysis of Muscular Activity in the Hindlimb of the Cat during Unrestrained Locomotion. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 75, n. 4, p. 614-630, 1969. ISSN 1365-201X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1969.tb04415.x> >.

FORSSBERG, H. Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion. **Journal of neurophysiology**, v. 42, n. 4, p. 936-953, July 1, 1979 1979. Disponível em: < <http://jn.physiology.org/content/42/4/936.abstract> >.

GELFAND, I. M.; ORLOVSKY, G. N.; SHIK, M. L. Locomotion and scratching in tetrapods. In: COHEN, A. H.; ROSSIGNOL, S., *et al* (Ed.). **Neural Control of Rhythmic Movements in Vertebrates, Locomotion and scratching in tetrapods**. New York: Wiley, 1988. p.167-199.

GRILLNER, S. Neurobiological bases of rhythmic motor acts in vertebrates. **Science**, v. 228, p. 143-149, April 12 1985.

_____. Biological pattern generation: the cellular and computational logic of networks in motion. **Neuron**, v. 52, n. 5, p. 751-66, Dec 7 2006. ISSN 0896-6273 (Print)

0896-6273 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145498> >.

GRILLNER, S.; HONGO, T.; LUNDBERG, A. The Effect of DOPA on the Spinal Cord 7. Reflex activation of static γ -motoneurons from the flexor reflex afferents. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 70, n. 3-4, p. 403-411, 1967. ISSN 1365-201X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1967.tb03638.x> >.

GRILLNER, S.; PARKER, D.; EL MANIRA, A. J. Vertebrate Locomotion-A Lamprey Perspective. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 860, n. 1, p. 1-18, 1998. ISSN 1749-6632. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09035.x> >.

GRILLNER, S.; ZANGGER, P. On the central generation of locomotion in the low spinal cat. **Experimental Brain Research**, v. 34, n. 2, p. 241-261, 1979. ISSN 0014-4819. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/BF00235671> >.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. 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, August 28, 1952 1952. Disponível em: < <http://jp.physoc.org/content/117/4/500.short> >.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F.; KATZ, B. Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. **The Journal of physiology**, v. 116, n. 4, p. 424-448, April 28, 1952 1952. Disponível em: < <http://jp.physoc.org/content/116/4/424.short> >.

IVASHKO, D. G. et al. Modeling the spinal cord neural circuitry controlling cat hindlimb movement during locomotion. **Neurocomputing**, v. 52-54, p. 621-629, 2003. ISSN 09252312.

JANKOWSKA, E. et al. The Effect of DOPA on the Spinal Cord 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurons of flexors and extensors. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 70, n. 3-4, p. 369-388, 1967a. ISSN 1365-201X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1967.tb03636.x> >.

_____. The Effect of DOPA on the Spinal Cord 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 70, n. 3-4, p. 389-402, 1967b. ISSN 1365-201X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1967.tb03637.x> >.

JORDAN, L. M. Brainstem and Spinal Cord Mechanisms for the Initiation of Locomotion. In: SHIMAMURA, M.;GRILLNER, S., *et al* (Ed.). **Neurobiological Basis of Human Locomotion**. Tokyo: Japan Scientific Societies Press, 1991. p.3-20.

KIEHN, O. LOCOMOTOR CIRCUITS IN THE MAMMALIAN SPINAL CORD. **Annual review of neuroscience**, v. 29, n. 1, p. 279-306, July 2006. Disponível em: < <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112910> >.

KIEHN, O.; HOUNSGAARD, J.; SILLAR, K. T. Basic building blocks of vertebrate spinal central pattern generators. In: STEIN, P. S. G.;GRILLNER, S., *et al* (Ed.).

Neurons, Networks, and Motor Behavior. Cambridge: The MIT Press, 1997. p.54-59.

KIEHN, O. L. E.; KJAERULFF, O. L. E. Distribution of Central Pattern Generators for Rhythmic Motor Outputs in the Spinal Cord of Limbed Vertebrates. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 860, n. 1, p. 110-129, November 1998. ISSN 1749-6632. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09043.x> >.

KLEIN, D. A.; PATINO, A.; TRESCH, M. C. Flexibility of motor pattern generation across stimulation conditions by the neonatal rat spinal cord. **Journal of neurophysiology**, v. 103, n. 3, p. 1580-90, Mar 2010. ISSN 1522-1598 (Electronic) 0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089814> >.

KOSHLAND, G. F.; SMITH, J. L. Mutable and immutable features of paw-shake responses after hindlimb deafferentation in the cat. **Journal of neurophysiology**, v. 62, n. 1, p. 162-173, July 1, 1989 1989. Disponível em: < <http://jn.physiology.org/content/62/1/162.abstract> >.

KRIELLAARS, D. J. et al. Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat. **Journal of neurophysiology**, v. 71, n. 6, p. 2074-2086, June 1, 1994 1994. Disponível em: < <http://jn.physiology.org/content/71/6/2074.abstract> >.

LAFRENIERE-ROULA, M.; MCCREA, D. A. Deletions of Rhythmic Motoneuron Activity During Fictive Locomotion and Scratch Provide Clues to the Organization of the Mammalian Central Pattern Generator. **Journal of neurophysiology**, v. 94, n. 2, p. 1120-1132, August 1, 2005 2005. Disponível em: < <http://jn.physiology.org/content/94/2/1120.abstract> >.

LEE, R. H.; HECKMAN, C. J. Essential Role of a Fast Persistent Inward Current in Action Potential Initiation and Control of Rhythmic Firing. **Journal of Neurophysiology**, v. 85, p. 472-475, 2001.

LUNDBERG, A. **Half-centres revisited.** Regulatory Functions of the CNS. Motion and Organization Principles. SZENTAGOTHEU, J.; PALKOVITS, M., *et al.* Budapest: Pergamon Akademiai Kiado: 155-167 p. 1981.

LUNDBERG, A.; MALMGREN, K.; SCHOMBURG, E. D. Reflex pathways from group II muscle afferents. **Experimental Brain Research**, v. 65, n. 2, p. 294-306, 1987. ISSN 0014-4819. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/BF00236301> >.

MACGREGOR, R. J. **Neural and Brain Modeling.** New York: Academic Press, 1987.

MARDER, E.; ABBOTT, L. F. Theory in motion. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 5, p. 832-840, 1995.

MCCREA, D. A. Spinal circuitry of sensorimotor control of locomotion. **Journal of Physiology**, v. 533, n. 1, p. 41-50, 2001.

MCCREA, D. A.; RYBAK, I. A. Organization of mammalian locomotor rhythm and pattern generation. **Brain research reviews**, v. 57, n. 1, p. 134-46, Jan 2008. ISSN 0165-0173 (Print)

0165-0173 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17936363> >.

ORLOVSKY, G. N.; DELIAGINA, T. G.; GRILLNER, S. **Neuronal control of locomotion: from mollusc to man**. New York: Oxford University Press, USA, 1999. ISBN 0198524056.

PEARSON, K. G.; ROSSIGNOL, S. Fictive motor patterns in chronic spinal cats. **Journal of Neurophysiology**, v. 66, n. 6, p. 1874-1887, December 1, 1991 1991. Disponível em: < <http://jn.physiology.org/content/66/6/1874.abstract> >.

PERRET, C.; CABELGUEN, J.; ORSAL, D. Analysis of the pattern of activity in knee flexor motoneurons during locomotion in the cat. In: GURFINKEL, V. S.; IOFFE, M. E., *et al* (Ed.). **Stance and Motion: Facts and Concepts**. New York: Plenum, 1988. p.133-141.

PURVIS, L. K. et al. Intrinsic bursters increase the robustness of rhythm generation in an excitatory network. **Journal of neurophysiology**, v. 97, n. 2, p. 1515-26, Feb 2007. ISSN 0022-3077 (Print)

0022-3077 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167061> >.

QUEVEDO, J. et al. Stumbling Corrective Reaction During Fictive Locomotion in the Cat. **Journal of neurophysiology**, v. 94, n. 3, p. 2045-2052, September 1, 2005 2005. Disponível em: < <http://jn.physiology.org/content/94/3/2045.abstract> >.

QUEVEDO, J.; STECINA, K.; MCCREA, D. A. Intracellular Analysis of Reflex Pathways Underlying the Stumbling Corrective Reaction During Fictive Locomotion in the Cat. **Journal of neurophysiology**, v. 94, n. 3, p. 2053-2062, September 1, 2005 2005. Disponível em: < <http://jn.physiology.org/content/94/3/2053.abstract> >.

REKLING, J. C.; FELDMAN, J. L. PREBÖTZINGER COMPLEX AND PACEMAKER NEURONS: Hypothesized Site and Kernel for Respiratory Rhythm Generation. **Annual Review of Physiology**, v. 60, n. 1, p. 385-405, 1998. Disponível em: < <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.physiol.60.1.385> >.

ROSSIGNOL, S. Neural control of stereotypic limb movements. In: ROWELL, L. B. e SHEPERD, J. T. (Ed.). **Handbook Of Physiology**. New York: Oxford, 1996. cap. 5, p.173-205.

ROSSIGNOL, S. et al. Locomotor capacities after complete and partial lesions of the spinal cord. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, v. 56, p. 449-463, 1996.

ROSSIGNOL, S.; DUBUC, R.; GOSSARD, J.-P. Dynamic Sensorimotor Interactions in Locomotion. **Physiological Reviews**, v. 86, p. 89-154, January 2006.

RYBAK, I. A. et al. Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation. **Progress in Brain Research**, v. 165, p. 201-220, 2007.

RYBAK, I. A. et al. Sodium currents in neurons from the rostroventrolateral medulla of the rat. **Journal of neurophysiology**, v. 90, n. 3, p. 1635-42, Sep 2003. ISSN 0022-3077 (Print)

0022-3077 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12761275> >.

RYBAK, I. A. et al. Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from deletions during fictive locomotion. **The Journal of physiology**, v. 577, n. Pt 2, p. 617-39, Dec 1 2006. ISSN 0022-3751 (Print)

0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008376> >.

RYBAK, I. A. et al. Endogenous rhythm generation in the pre-Botzinger complex and ionic currents: modelling and in vitro studies. **European Journal of Neuroscience**, v. 18, n. 2, p. 239-257, 2003. ISSN 0953-816X

1460-9568.

RYBAK, I. A. et al. Modelling spinal circuitry involved in locomotor pattern generation: insights from the effects of afferent stimulation. **The Journal of physiology**, v. 577, n. Pt 2, p. 641-58, Dec 1 2006. ISSN 0022-3751 (Print)

0022-3751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008375> >.

SHEVTSOVA, N. A. et al. Computational modeling of bursting pacemaker neurons in the pre-Bötzinger complex. **Neurocomputing**, v. 52-54, p. 933-942, 2003. ISSN 09252312.

SHIK, M. L.; ORLOVSKY, G. N. Neurophysiology of locomotor automatism. **Physiological Reviews**, v. 56, n. 3, p. 465-501, July 1, 1976 1976. Disponível em: < <http://physrev.physiology.org/content/56/3/465.abstract> >.

SMITH, J. C. Integration of cellular and network mechanisms in mammalian oscillatory motor circuits. Insights from the respiratory oscillator. In: STEIN, P. S. G.; GRILLNER, S., *et al* (Ed.). **Neurons, Networks, and Motor Behavior**. Cambridge: The MIT Press, 1997. p.97-104.

STEIN, P. S. G. Neural control of vertebrate limb: multipartite pattern generators in the spinal cord. In: COHEN, M. e STRUMWASSER, F. (Ed.). **Comparative Neurobiology. Modes of Communication in the Nervous System**. New York: JohnWiley and Sons, 1985. p.245-253.

_____. Central Pattern Generators and Interphyletic Awareness. In: BINDER, M. D. (Ed.). **Progress in Brain Research**: Elsevier, v.123, 1999a. cap. 23, p.259-271. ISBN 0079-6123.

_____. Central pattern generators and interphyletic awareness. **Progress in Brain Research**, v. 123, p. 259-271, 1999b. ISSN pISSN = 0079-6123

eISSN = 1875-7855. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/bookseries/00796123> >.

_____. Neuronal control of turtle hindlimb motor rhythms. **Journal of Comparative Physiology A: Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology**, v. 191, n. 3, p. 213-229, 2005. ISSN 0340-7594. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00359-004-0568-6> >.

_____. Motor pattern deletions and modular organization of turtle spinal cord. **Brain research reviews**, v. 57, n. 1, p. 118-24, Jan 2008. ISSN 0165-0173 (Print)

0165-0173 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826841> >.

STEIN, P. S. G.; DANIELS-MCQUEEN, S. Modular Organization of Turtle Spinal Interneurons during Normal and Deletion Fictive Rostral Scratching. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, p. 6800-6809, August 1 2002.

STEIN, P. S. G. et al. **Neurons, Networks, and Motor Behavior**. Cambridge: The MIT Press, 1997. 305 ISBN 0-262-19390-6

978-0-262-19390-0. Disponível em: <
<http://mitpress.mit.edu/catalog/item/default.asp?tids=8432&ttype=2>>.

STEIN, P. S. G.; SMITH, J. L. Neural and biomechanical control strategies for different forms of vertebrate hindlimb motor tasks. In: STEIN, P. S. G.; GRILLNER, S., et al (Ed.). **Neurons, Networks, and Motor Behavior**. Cambridge: The MIT Press, 1997. p.61-73.

STEIN, P. S. G. et al. Bilateral control of hindlimb scratching in the spinal turtle contralateral spinal circuitry contributes to the normal ipsilateral motor pattern of fictive rostral scratching. **The Journal of Neuroscience**, v. 15, p. 4343-4355, June 1995.

STREIT, J.; TSCHERTER, A.; DARBON, P. Rhythm Generation in Spinal Cultures: Is it the Neuron or the Network? In: TAKETANI, M. e BAUDRY, M. (Ed.). **Advances in Network Electrophysiology Using Multi-Electrode Arrays**. New York: Springer, 2005. p.377-408.

STREIT, J. et al. The generation of rhythmic activity in dissociated cultures of rat spinal cord. **European Journal of Neuroscience**, v. 14, n. 2, p. 191-202, 2001. ISSN 1460-9568. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01636.x>>.

TOPORIKOVA, N.; BUTERA, R. J. Two types of independent bursting mechanisms in inspiratory neurons: an integrative model. **Journal of computational neuroscience**, Sep 14 2010. ISSN 1573-6873 (Electronic)

0929-5313 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838868>>.

YAKOVENKO, S. et al. Control of locomotor cycle durations. **Journal of neurophysiology**, v. 94, n. 2, p. 1057-1065, August 1 2005. ISSN 0022-3077 (Print)

0022-3077 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800075>>.

APÊNDICE A

Subsistema gSyn escrito em *S-Functions* do Simulink® que calcula o valor da condutância sináptica em cada instante de tempo.

```
function gSyn(block)
%   gSyn : M-file S-function
%   Essa função calcula o valor da condutância sináptica
%   a cada instante de tempo.
%   São necessários os argumentos:
%       * 'Peso Sináptico'
%       * 'Constante de Tempo'
%       * 'Potencial de repouso'
%
%   Copyright 2010
%   UFG - EEEEC - Master degree program
%   Student: Marco Aurélio Borges
%   Released: under licence ...
setup(block);

%endfunction

function setup(block)

% Register the number of ports.
block.NumInputPorts = 1; % vPRE
block.NumOutputPorts = 1; % gSyn

% Set up the port properties to be inherited or dynamic.
block.SetPreCompInpPortInfoToDynamic;
block.SetPreCompOutPortInfoToDynamic;

% Override the input port properties.
block.InputPort(1).DatatypeID = 0; % double
block.InputPort(1).Complexity = 'Real';

% Override the output port properties.
block.OutputPort(1).DatatypeID = 0; % double
block.OutputPort(1).Complexity = 'Real';

% Register the parameters.
block.NumDialogPrms = 3; % 'wij','TauSyn','vth'
block.DialogPrmsTunable = {'Tunable'...
    , 'Tunable',...
    'Tunable'};

% Register the sample times.
block.SampleTimes = [-1 0];

% -----
% Options
% -----
% Specify if Accelerator should use TLC or call back to the M-file
block.SetAccelRunOnTLC(false);

% Specify the block simStateCompliance. The allowed values are:
%   'UnknownSimState', < The default setting; warn and assume DefaultSimState
%   'DefaultSimState', < Same SimState as a built-in block
%   'HasNoSimState', < No SimState
%   'CustomSimState', < Has GetSimState and SetSimState methods
%   'DisallowSimState' < Errors out when saving or restoring the SimState
block.SimStateCompliance = 'DefaultSimState';
```

```

% -----
% The M-file S-function uses an internal registry for all
% block methods. You should register all relevant methods
% (optional and required) as illustrated below. You may choose
% any suitable name for the methods and implement these methods
% as local functions within the same file.
% -----

% -----
% Register the methods called during update diagram/compilation.
% -----
block.RegBlockMethod('CheckParameters', @CheckPrms);
block.RegBlockMethod('PostPropagationSetup', @DoPostPropSetup);

% -----
% Register methods called at run-time
% -----
block.RegBlockMethod('ProcessParameters', @ProcessPrms);
block.RegBlockMethod('Start', @Start);
block.RegBlockMethod('Outputs', @Outputs);
block.RegBlockMethod('Update', @Update);
block.RegBlockMethod('GetSimState', @GetSimState);
block.RegBlockMethod('SetSimState', @SetSimState);

% -----
% The local functions below are provided to illustrate how you may implement
% the various block methods listed above.
% -----

function CheckPrms(block)

    a = block.DialogPrm(1).Data;
    if ~strcmp(class(a), 'double')
        DASTudio.error('Simulink:block:invalidParameter');
    end
    b = block.DialogPrm(2).Data;
    if ~strcmp(class(b), 'double')
        DASTudio.error('Simulink:block:invalidParameter');
    end
    c = block.DialogPrm(3).Data;
    if ~strcmp(class(c), 'double')
        DASTudio.error('Simulink:block:invalidParameter');
    end

%endfunction

function ProcessPrms(block)

    block.AutoUpdateRuntimePrms;

%endfunction

function DoPostPropSetup(block)
    block.NumDworks = 3;

    block.Dwork(1).Name           = 'spk';
    block.Dwork(1).Dimensions      = 100;
    block.Dwork(1).DatatypeID      = 0;           % double
    block.Dwork(1).Complexity      = 'Real';     % real
    block.Dwork(1).UsedAsDiscState = true;

    block.Dwork(2).Name           = 'lspk';
    block.Dwork(2).Dimensions      = 1;
    block.Dwork(2).DatatypeID      = 8;           % 'boolean
    block.Dwork(2).Complexity      = 'Real';     % real
    block.Dwork(2).UsedAsDiscState = true;

```

```

block.Dwork(3).Name          = 'vMax';
block.Dwork(3).Dimensions    = 1;
block.Dwork(3).DatatypeID    = 0;      % double
block.Dwork(3).Complexity    = 'Real'; % real
block.Dwork(3).UsedAsDiscState = true;

% Register all tunable parameters as runtime parameters.
block.AutoRegRuntimePrms;

%endfunction

function Start(block)

    block.Dwork(1).Data(:) = 0;
    block.Dwork(2).Data = false;
    block.Dwork(3).Data = block.DialogPrm(3).Data;

%endfunction

function Outputs(block)

    t = block.CurrentTime;
    spk = block.Dwork(1).Data;
    wij = block.DialogPrm(1).Data;
    TauSyn = block.DialogPrm(2).Data;
    gSyn = 0;
    for i=1:length(spk);
        if (spk(i) == 0) break; end
        gSyn = gSyn + exp(-(t-spk(i))/TauSyn);
    end
    block.OutputPort(1).Data = wij * gSyn;

%endfunction

function Update(block)

    vth = block.DialogPrm(3).Data;
    lastv = block.Dwork(2).Data;
    vMax = block.Dwork(3).Data;
    t = block.CurrentTime;
    v = block.InputPort(1).Data;

    if (v < vth)
        block.Dwork(2).Data = false;
        block.Dwork(3).Data = vth;
    end

    if (v > vMax)
        if (lastv ~= false)
            block.Dwork(3).Data = v;
            block.Dwork(1).Data(1) = t;
        else
            block.Dwork(3).Data = v;
            block.Dwork(1).Data = circshift(block.Dwork(1).Data,1);
            block.Dwork(1).Data(1) = t;
            block.Dwork(2).Data = true;
        end
    end

%endfunction

function outSimState = GetSimState(block)

outSimState = block.Dwork(1).Data;

%endfunction

function SetSimState(block, inSimState)

```

```
block.Dwork(1).Data = inSimState;  
  
%endfunction
```

APÊNDICE B

A função `atcm`, escrita em Matlab[®], calcula o número, a posição, a frequência instantânea e frequência média de pulsos e surtos encontrados no potencial de membrana de certo neurônio.

```
function [pos, pks, freq, freqmed, bursts, h1, h2] = atcm(var, thmax, Fs,
print)
%{
    <Synopsis>
    Adaptative Threshold Crossing Method to determine bursts activity in
    voltage series of neurone's membrane potential.

    <Description>
    Usage:
    atcm(var); % use thmax=0.2,Fs=1000
    atcm(var, thmax, Fs, print)

    Detect spikes that have peakes <= thmax% (default 20%) of maximal
    signal amplitude; calculate the interspikes interval; detect bursts by
    analisys the max_interval between spikes.
    Variables:
        var      : Time_series[time,value]
        thmax    : Threshold of maximal amplitude
        Fs       : Sampling Frequency
        print    : Plot results Graph
        pos      : Spike positions
        pks      : Spike values
        freq     : Spike Instantaneous Frequency - IF : (pos,IF)
        freqmed  : Mean Instantaneous Frequency - MIF
        bursts   : Bursts start, end, IF : (start,end,pos,IF)

    <Revision>
    Marco Borges - marcoafborges@gmail.com
    Post-graduate master's degree level - EEEEC-UFG
    (http://www.eeec.ufg.br/mestrado/)

    Last revised: November 15, 2010
%}

% Check the required input arguments and set defaults;

if (nargin < 1)
    error('Usage : [pos, pks] = atcm(time_series[time,value]);')
end
[lin,col]=size(var);
if (col~=2)
    error('Usage : [pos, pks] = atcm(time_series[time,value]);')
end

if (nargin < 2)
    % Assuming threshold of maximal amplitude = 20%;
    thmax = 0.2;
```

```

    % Assuming Fs = 1000 Hz
    Fs = 1000.0;
    Fmin = 5;           % minimal spike frequency
    SImin = 1/Fmin * Fs; % minimal spike interval
    print = false;
end

vmin = min(var(:,2));
vmax = max(var(:,2));
th = vmin + ((vmax-vmin) * thmax);
[pks,locs] = findpeaks(var(:,2),'minpeakheight',th);
pos = var(locs,1);

n = length(pks);
freq = zeros(n-1,2); % freq(time,IF)
bursts = zeros(1,2); % bursts(start, end)
for i = 1:n-1
    % Evaluate Instantaneous Frequency
    delta = pos(i+1) - pos(i);
    freq(i,2) = Fs/delta;
    freq(i,1) = (pos(i+1)-pos(i))/2+pos(i);

    % Detect Burst
    if(delta<SImin)
        if(bursts(end,1)==0)
            bursts(end,1) = pos(i);
        end
    else
        bursts(end,2) = pos(i);
        bursts(end+1,1) = 0;
    end
end
bursts(end,2) = pos(i+1);

bursts(:,3) = bursts(:,2) + (bursts(:,2) - bursts(:,1))/2;
bursts(1:end-1,4) = Fs./(bursts(2:end,3) - bursts(1:end-1,3));

freqmed = mean(freq(find(freq(:,2)>Fmin),2));

if(print)
    h1 = figure; hold;
    plot(var(:,1), var(:,2),'--k');
    [AX,H1,H2] = plotyy(pos,pks,freq(:,1),freq(:,2),'plot');
    set(H1,'LineStyle','*');
    set(H2,'LineStyle','+');
    set(get(AX(1),'Ylabel'),'String','Spikes
(mV)','FontSize',10,'FontName','Arial');
    set(get(AX(2),'Ylabel'),'String','Instantaneous frequency
(Hz)','FontSize',10,'FontName','Arial');
    xlabel('Time (ms)','FontSize',10,'FontName','Arial');
    title('Membrane potential, Spikes and Instantaneous
Frequency','FontWeight','bold','FontSize',12,'FontName','Arial');
    set(AX(1),'YLim',[-70 50]); set(AX(1),'YTick',[-70:10:50]);
    set(AX(2),'YLim',[0 45]); set(AX(2),'YTick',[0:5:45]);
end

if(print)
    h2 = figure; hold;
    plot(var(:,1), var(:,2),'--k');
    [AX,H1,H2] = plotyy(pos,pks,bursts(:,3),bursts(:,4),'plot');
    set(H1,'LineStyle','*');

```

```

        set(H2, 'LineStyle', '+');
        set(get(AX(1), 'Ylabel'), 'String', 'Spikes
(mV)', 'FontSize', 10, 'FontName', 'Arial');
        set(get(AX(2), 'Ylabel'), 'String', 'Instantaneous frequency
(Hz)', 'FontSize', 10, 'FontName', 'Arial');
        xlabel('Time (ms)', 'FontSize', 10, 'FontName', 'Arial');
        title('Membrane potential, Bursts and
Frequency', 'FontWeight', 'bold', 'FontSize', 12, 'FontName', 'Arial');
        for i=1:length(bursts)
            rectangle('Position', [bursts(i,1), -65, bursts(i,2) - ...
                bursts(i,1), 110], 'Curvature', [0.4, 0.3], 'EdgeColor', 'r');
        end
        set(AX(1), 'YLim', [-70 50]); set(AX(1), 'YTick', [-70:10:50]);
        set(AX(2), 'YLim', [0 2]); set(AX(2), 'YTick', [0:0.2:2]);
    end
end
end

```

APÊNDICE C

Abaixo são apresentadas as tabelas com os valores da SIF e BIF:

Variando a condutância $gNaP$, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela C.1.

Tabela C.1 – V_m de simulações variando $gNaP$

Simulação		SIF (Hz)	BIF (Hz)
gNap = 0.2660 gKdr = 1.200 gL = 0.12700 (mS cm ⁻²)	vFP-E	37,20234 ± 9,2066	0,819794 ± 0,415631
	vFP-F	36,59873 ± 9,690909	0,64509 ± 0,032254
	vGR-E	76,19822 ± 17,93397	0,809509 ± 0,402844
	vGR-F	75,6632 ± 19,07926	0,640704 ± 0,032098
	vsMN-E	19,32306 ± 4,287909	0,819176 ± 0,413689
	vsMN-F	18,59429 ± 4,133528	0,644942 ± 0,032195
	vpfE'	39,40648 ± 9,22191	0,735385 ± 0,193248
gNap = 0.2688 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vpfF'	36,55656 ± 10,98774	0,608802 ± 0,013283
	vGR-E	80,39635 ± 17,0907	0,717028 ± 0,22296
	vGR-F	76,71843 ± 21,75058	0,608556 ± 0,015374
	vsMN-E	20,34947 ± 4,469987	0,742357 ± 0,207033
	vsMN-F	18,8672 ± 4,514679	0,608982 ± 0,012924
	vFP-E	38,69075 ± 10,15854	0,600595 ± 0,074581
	vFP-F	38,2328 ± 10,49791	0,594821 ± 0,07295
gNap = 0.2716 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vGR-E	80,32414 ± 18,39763	0,574847 ± 0,013526
	vGR-F	78,78529 ± 22,17932	0,59746 ± 0,060406
	vsMN-E	19,36062 ± 4,44462	0,600405 ± 0,074022
	vsMN-F	19,33625 ± 4,386992	0,589621 ± 0,074222
	vFP-E	38,59852 ± 9,79265	0,582285 ± 0,056869
	vFP-F	38,38187 ± 10,39211	0,695743 ± 0,27437
	vGR-E	79,48898 ± 19,34239	0,559849 ± 0,026682
gNap = 0.2744 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vGR-F	79,27012 ± 20,49125	0,668723 ± 0,214068
	vsMN-E	19,63377 ± 4,164392	0,582145 ± 0,05662
	vsMN-F	19,98544 ± 5,045648	0,700005 ± 0,299938
	vFP-E	38,9934 ± 9,43898	0,592037 ± 0,060862
	vFP-F	38,26024 ± 10,26365	0,679172 ± 0,23525
	vGR-E	79,95214 ± 19,3338	0,554058 ± 0,027941
	vGR-F	79,12429 ± 20,38532	0,664543 ± 0,202681
gNap = 0.2772 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vsMN-E	19,8732 ± 4,043692	0,592297 ± 0,061485
	vsMN-F	19,68822 ± 4,635607	0,694222 ± 0,268476
	vFP-E	40,02209 ± 9,898713	0,578969 ± 0,046801
	vFP-F	38,99892 ± 9,94863	0,555208 ± 0,026373
	vGR-E	82,19401 ± 18,79128	0,557507 ± 0,023226
	vGR-F	80,4552 ± 19,45028	0,555385 ± 0,028482

gNap = 0.2856 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vsMN-E	20,55834 ± 5,264326	0,578886 ± 0,046241
	vsMN-F	19,79122 ± 4,396248	0,555174 ± 0,025801
	vFP-E	40,91386 ± 10,58114	0,616803 ± 0,166065
	vFP-F	39,42868 ± 10,41078	0,525121 ± 0,025838
	vGR-E	84,21403 ± 19,8295	0,621744 ± 0,213005
	vGR-F	82,10826 ± 20,01318	0,52488 ± 0,026954
gNap = 0.2884 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vsMN-E	20,55768 ± 4,755347	0,627582 ± 0,189411
	vsMN-F	19,70085 ± 4,614143	0,525157 ± 0,025728
	vFP-E	39,62733 ± 10,32842	0,523729 ± 0,042147
	vFP-F	40,01783 ± 10,39103	0,509201 ± 0,010901
	vGR-E	82,99433 ± 19,74982	0,508675 ± 0,021343
	vGR-F	82,95451 ± 20,15354	0,515153 ± 0,026893
gNap = 0.2912 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vsMN-E	20,1732 ± 4,79101	0,525114 ± 0,050256
	vsMN-F	20,12282 ± 5,131611	0,509065 ± 0,010954
	vFP-E	40,0696 ± 10,07351	0,512384 ± 0,050657
	vFP-F	39,79806 ± 9,768452	0,513879 ± 0,041757
	vGR-E	83,6298 ± 19,86936	0,489417 ± 0,018517
	vGR-F	84,0912 ± 19,74012	0,509895 ± 0,03438
gNap = 0.2940 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vsMN-E	20,34124 ± 4,696524	0,505978 ± 0,039702
	vsMN-F	20,05073 ± 4,716333	0,513875 ± 0,041968
	vFP-E	39,86135 ± 10,1436	0,515021 ± 0,066059
	vFP-F	40,44005 ± 9,667125	0,509974 ± 0,044325
	vGR-E	84,22404 ± 19,66716	0,483474 ± 0,028372
	vGR-F	85,13858 ± 19,11823	0,512042 ± 0,046275
gNap = 0.2968 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vsMN-E	20,102 ± 4,742795	0,515005 ± 0,065944
	vsMN-F	20,09956 ± 4,281509	0,513662 ± 0,05085
	vFP-E	39,75353 ± 9,793725	0,498135 ± 0,072601
	vFP-F	40,18914 ± 9,329444	0,536749 ± 0,115112
	vGR-E	84,93172 ± 19,84807	0,464567 ± 0,032597
	vGR-F	86,33889 ± 19,65356	0,529354 ± 0,099709
gNap = 0.2996 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vsMN-E	20,15576 ± 4,662216	0,498266 ± 0,072801
	vsMN-F	20,19211 ± 4,250771	0,541264 ± 0,123142
	vFP-E	40,03993 ± 9,151357	0,485905 ± 0,052622
	vFP-F	39,65185 ± 9,780177	0,561741 ± 0,162955
	vGR-E	85,43437 ± 19,68816	0,452338 ± 0,035603
	vGR-F	85,25777 ± 20,27331	0,564388 ± 0,19028
gNap = 0.3024 gKdr = 1.200 gL = 0.12700	vsMN-E	20,08792 ± 3,935043	0,485879 ± 0,052578
	vsMN-F	20,08457 ± 4,595801	0,571893 ± 0,183318
	vFP-E	39,77382 ± 9,298953	0,467699 ± 0,05103
	vFP-F	38,73334 ± 9,291455	0,551042 ± 0,188484
	vGR-E	86,62523 ± 19,52735	0,444205 ± 0,01969
	vGR-F	85,47905 ± 19,37706	0,543685 ± 0,176912
gNap = 0.3052 gKdr = 1.200	vsMN-E	20,2051 ± 4,215047	0,46775 ± 0,051145
	vsMN-F	19,80276 ± 4,1217	0,550779 ± 0,187575
	vFP-E	40,31766 ± 9,642552	0,502219 ± 0,09572
	vFP-F	39,36104 ± 8,97075	0,441522 ± 0,029362

g_L = 0.12700	vGR-E	88,98822 ± 19,59179	0,494223 ± 0,104444
	vGR-F	86,26625 ± 20,14984	0,438929 ± 0,010267
	vsMN-E	20,00046 ± 4,436708	0,505858 ± 0,10245
	vsMN-F	19,85577 ± 3,568064	0,441613 ± 0,029509

Variando a condutância de *K* (*delayed rectifier*), foram obtidos os resultados apresentados na Tabela C.2.

Tabela C.2 – V_m de simulações variando g_K

Simulação		SIF (Hz)	BIF (Hz)
g_{Nap} = 0.2800 g_{Kdr} = 1.152 g_L = 0.12700 (mS cm⁻²)	vFP-E	39,62626 ± 9,237598	0,482654 ± 0,051609
	vFP-F	39,3386 ± 9,472833	0,584305 ± 0,242274
	vGR-E	85,27546 ± 19,08357	0,458218 ± 0,02156
	vGR-F	84,82559 ± 19,37759	0,568819 ± 0,203851
	vsMN-E	19,80764 ± 4,366935	0,482644 ± 0,051592
	vsMN-F	19,89966 ± 4,066021	0,598564 ± 0,270097
g_{Nap} = 0.2800 g_{Kdr} = 1.164 g_L = 0.12700	vFP-E	39,39877 ± 9,885647	0,497185 ± 0,051421
	vFP-F	40,18759 ± 9,461375	0,536834 ± 0,116683
	vGR-E	83,84743 ± 19,93425	0,479131 ± 0,030915
	vGR-F	85,55987 ± 19,46859	0,539008 ± 0,100043
	vsMN-E	19,92514 ± 4,366647	0,497207 ± 0,051665
	vsMN-F	20,35915 ± 4,365449	0,536872 ± 0,11669
g_{Nap} = 0.2800 g_{Kdr} = 1.176 g_L = 0.12700	vFP-E	39,62942 ± 9,811425	0,526287 ± 0,052896
	vFP-F	39,29494 ± 10,18749	0,501416 ± 0,036589
	vGR-E	83,00906 ± 19,49917	0,496564 ± 0,023161
	vGR-F	82,68103 ± 19,9869	0,501987 ± 0,034536
	vsMN-E	20,09696 ± 4,48684	0,526178 ± 0,052904
	vsMN-F	19,91226 ± 4,610987	0,501366 ± 0,036572
g_{Nap} = 0.2800 g_{Kdr} = 1.188 g_L = 0.12700	vFP-E	40,70937 ± 9,779447	0,601986 ± 0,139107
	vFP-F	39,09836 ± 10,73217	0,52502 ± 0,039214
	vGR-E	84,23982 ± 19,07976	0,587442 ± 0,143022
	vGR-F	81,08474 ± 20,47109	0,525958 ± 0,038407
	vsMN-E	20,48159 ± 4,183567	0,607031 ± 0,149845
	vsMN-F	20,00123 ± 5,007953	0,524844 ± 0,039314
g_{Nap} = 0.2800 g_{Kdr} = 1.212 g_L = 0.12700	vFP-E	38,267 ± 10,14287	0,594874 ± 0,07001
	vFP-F	39,19838 ± 10,03754	0,655269 ± 0,173936
	vGR-E	79,08315 ± 19,84975	0,566349 ± 0,031449
	vGR-F	80,49982 ± 19,76513	0,646343 ± 0,153309
	vsMN-E	19,38294 ± 4,644492	0,594841 ± 0,070125
	vsMN-F	20,1576 ± 5,238761	0,661526 ± 0,186958
g_{Nap} = 0.2800 g_{Kdr} = 1.224	vFP-E	38,84362 ± 9,78202	0,644026 ± 0,168664
	vFP-F	37,64436 ± 10,97173	0,573384 ± 0,033877

gL = 0.12700	vGR-E	80,29021 ± 18,2811	0,56999 ± 0,025054
	vGR-F	77,90077 ± 22,82633	0,578106 ± 0,013385
	vsMN-E	19,61791 ± 4,247718	0,643955 ± 0,168948
	vsmnF'	19,74202 ± 5,089121	0,57988 ± 0,045971
	vFP-E	41,57013 ± 9,535358	0,616236 ± 0,114957
gNap = 0.2800 gKdr = 1.236 gL = 0.12700	vFP-F	36,0988 ± 12,98544	0,582205 ± 0,016482
	vGR-E	85,20271 ± 18,2376	0,653529 ± 0,103705
	vGR-F	77,29723 ± 26,66078	0,583483 ± 0,016066
	vsMN-E	20,76558 ± 4,897826	0,622739 ± 0,126732
	vsMN-F	18,63623 ± 4,902578	0,582307 ± 0,016636

Variando a condutância de fuga, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela C.3.

Tabela C.3 – V_m de simulações variando gL

Simulação		SIF (Hz)	BIF (Hz)
gNap = 0.2800 gKdr = 1.200 gL = 0.12446 ($mS\ cm^{-2}$)	vFP-E	39,59612 ± 10,5649	0,484358 ± 0,028812
	vFP-F	39,24072 ± 11,08719	0,589443 ± 0,208988
	vGR-E	81,24107 ± 21,33766	0,468671 ± 0,019555
	vGR-F	81,08001 ± 22,34379	0,573732 ± 0,179829
	vsMN-E	20,18894 ± 5,136628	0,48533 ± 0,038917
gNap = 0.2800 gKdr = 1.200 gL = 0.12573	vsMN-F	19,75467 ± 4,6991	0,589722 ± 0,209519
	vFP-E	40,18008 ± 10,12593	0,596287 ± 0,124979
	vFP-F	38,67037 ± 10,65409	0,522438 ± 0,043198
	vGR-E	82,57792 ± 20,00962	0,578027 ± 0,128062
	vGR-F	79,49517 ± 20,94888	0,521604 ± 0,034645
gNap = 0.2800 gKdr = 1.200 gL = 0.12827	vsMN-E	20,6922 ± 5,093131	0,596249 ± 0,12497
	vsMN-F	19,65967 ± 4,467933	0,522436 ± 0,042965
	vFP-E	38,66664 ± 9,738483	0,615565 ± 0,05614
	vFP-F	39,46849 ± 9,342788	0,641474 ± 0,097074
	vGR-E	80,2511 ± 18,10544	0,590585 ± 0,024573
gNap = 0.2800 gKdr = 1.200 gL = 0.12954	vGR-F	81,07345 ± 18,31848	0,644692 ± 0,10304
	vsMN-E	19,64479 ± 4,135088	0,615323 ± 0,056083
	vsMN-F	20,16108 ± 4,831589	0,648413 ± 0,113687
	vFP-E	39,56265 ± 9,316179	0,612291 ± 0,049217
	vFP-F	38,43345 ± 9,989733	0,764843 ± 0,343231
gNap = 0.2800 gKdr = 1.200 gL = 0.13081	vGR-E	81,46178 ± 17,3295	0,599083 ± 0,026965
	vGR-F	80,07129 ± 17,78287	0,758295 ± 0,341601
	vsMN-E	20,02214 ± 3,990603	0,613514 ± 0,059652
	vsMN-F	19,38133 ± 5,062787	0,76564 ± 0,345465
	vFP-E	40,7568 ± 9,203806	0,68546 ± 0,119109
gNap = 0.2800 gKdr = 1.200 gL = 0.13081	vFP-F	39,28115 ± 9,884959	0,616551 ± 0,024629
	vGR-E	84,40981 ± 15,92601	0,66417 ± 0,10597
	vGR-F	82,03037 ± 16,96671	0,607814 ± 0,006585

gNap = 0.2800 gKdr = 1.200 gL = 0.13208	vsMN-E	20,58291 ± 4,950592	0,685377 ± 0,119152
	vsMN-F	19,57406 ± 4,529525	0,611307 ± 0,01657
	vFP-E	41,14654 ± 9,969491	0,598691 ± 0,028456
	vFP-F	41,35056 ± 9,047253	0,714659 ± 0,255246
	vGR-E	85,37989 ± 16,76617	0,610688 ± 0,006034
	vGR-F	85,63056 ± 15,44615	0,620798 ± 0,048163
gNap = 0.2800 gKdr = 1.200 gL = 0.13335	vsMN-E	20,23827 ± 4,782884	0,598506 ± 0,028074
	vsMN-F	20,4357 ± 4,320539	0,714762 ± 0,255405
	vFP-E	42,61188 ± 9,680949	0,794868 ± 0,49206
	vFP-F	41,39912 ± 10,17408	0,91666 ± 0,56299
	vGR-E	89,74962 ± 16,06255	0,613345 ± 0,063327
	vGR-F	86,98129 ± 17,40411	0,581284 ± 0,004315
	vsMN-E	21,11874 ± 5,108492	0,798588 ± 0,49128
	vsMN-F	20,33072 ± 4,809945	0,916823 ± 0,563414