بررسی سیستم عصبی عضلانی با یک مدل جامع

وحید رنجبر عین الدین[۱]، مریم فریور[۲]، مهران کریمیان ریزی[۳]

[۱] دانشجو کارشناسی ارشد، مهندسی پزشکی، دانشگاه تبریز،ایران، v.ranjbar98@ms.tabrizu.ac.ir

[۲] مربی سازمان آموزش فنی و حرفه ای کشور، شاهین شهر، ایران، farivar.maryam@yahoo.com

[۳]دانشجو کارشناسی ارشد، مهندسی پزشکی، دانشگاه تبریز،ایران، mehrankarimian97@ms.tabriz.ac.ir

چکیده: یک چارچوب مدل‌سازی برای سیستم عصبی عضلانی در پنج مؤلفه ارائه شده است. مولفه‌ها عبارتند از: [۱] مدل بیوفیزیکی *motoneuron pool* پیش‌بینی بکارگیری موتور یونیت و زمان*firing* موتور یونیت. [۲] شرح بیوفیزیکی مبتنی بر اتصال جفت انقباض برانگیخته در سارکومرها که تعیین‌کننده استرس ناشی از چرخه متقابل پل از یک سارکومر است. [۳] انتشار پتانسیل عمل در امتداد الیاف ماهیچه‌های اسکلتی بر اساس مدل مونودوماین [۴] شرح مکانیکی پیوسته سه‌بعدی از هندسه ماهیچه از جمله توزیع واقعی واحد متغیر موتور یونیت برای محاسبه تغییر شکل‌ها و نیروی اعمال شده [۵] مدل‌های پدیدارشناختی *muscle spindel* که بازخورد حسی را به سیستم اعصاب مرکزی ارائه می‌دهد. اجزا از طریق جریان اطلاعات کاملاً با یکدیگر همراه هستند و ساختن یک استراتژی جدا از زیرمولدهای مختلف غیرممکن است. مدل یکپارچه اجازه می‌دهد تا کل مسیر را از ورودی سوپراسپینال شبیه‌سازی کند تا تولید را مجبور به بررسی پدیده‌های مختلف سیستم عصبی و عضلانی و تجزیه و تحلیل فرضیه‌های مختلف فیزیولوژیکی کند.

کلید واژه: *عصبی، عضلانی، فیبر ماهیچه‌ای*

مقدمه

حرکت بدن انسان از طریق تعامل ماهیچه‌های اسکلتی و حرکات موتور نورون (MNs) امکان‌پذیر است. مدل‌های معمولی سیستم عصبی عضلانی (NMS) یا بر رویpool MN و یا بر روی عضله اسکلتی متمرکز می‌شوند. این مدل‌ها غالباً بصورت ایزوله ساخته می‌شوند و روشی یکپارچه نیستند.

در مقاله، چندین روش مختلف مدل‌سازی برای توصیف عملکرد NMS وجود دارد که به طور معمول، رویکردهای پدیدارشناختی و بیوفیزیکی از یکدیگر متمایز می‌شوند. به عنوان مثال[۱]، فوگلوند و همکاران یک مدل پدیدارشناختی از MN pool و ماهیچه، که تولید نیروی با پارامترهایی مثل(میزان تخلیه MN ها، خواص چرخشی آن‌ها، و غیره) ناشی از مشاهدات تجربی را ارائه می‌دهند. از طرف دیگر، مدل هاجکین هاکسلی الکتروفیزیولوژی غشای سلولی تحریک آمیز را توصیف می‌کند. مدل[۳و۴] آن‌ها مبنای بسیاری از مدل‌های بیوفیزیکی MN و همچنین مدل‌های غشای سلول فیبر ماهیچه[۵] را فراهم می‌کند. مدل‌های بیوفیزیکی پیچیده‌تر و گران‌تر از مدل‌های پدیدارشناختی هستند و به طور معمول فقط روی یکی از ویژگی‌های اتصال انقباض برانگیخته (ECC) تمرکز می‌کنند مثل دینامیک کلسیم[۶] . یک halfsarcomere مبتنی بر مدل بیوفیزیکی (HSM) که کل ECC را توصیف می‌کند توسط شورتن و همکاران[۷] توسعه یافته است. روهرل و همکاران[۸] HSM را به یک مدل هندسی از کل عضله گسترش داده‌اند، و مقاله‌ای برای انتشار پتانسیل عمل (AP) در امتداد فیبرهای عضلانی [۹] و تغییر شکل عضله بر اساس اصول مکانیک پیوسته

[۱۰] را ارائه کردند. این مدل عضلانی با مدل MN پدیدارشناختی Fuglevand و همکاران همراه شده است.[۱]

هدف از این کار، ایجاد یک مدل محاسباتی یکپارچه از سیستم عصبی عضلانی است که شامل پنج قسمت می‌باشد: یک مدل از MN pool، یک مدل عضله اسکلتی چند مقیاسه و چند مرحله‌ای (نیمه سارکومر، سطح فیبر و پیوسته) و یک مدل از muscle spindle تشکیل شده است. با استفاده از مدل یکپارچه سیستم عصبی عضلانی، می‌توان کل مسیر کنترل MN pool را برای انقباض عضله شبیه‌سازی کرد. این امر به بررسی و آزمایش فرضیه‌های فیزیولوژیکی می‌پردازد. برنامه‌های کاربردی بالقوه مدل محدود به تحریک الکتریکی عملکردی[۱۱]، تجزیه و تحلیل موتور یونیت (MU) و توزیع فیبر MU [۱۲]، و محاسبه سیگنال‌های EMG مجازی نمی‌شود.

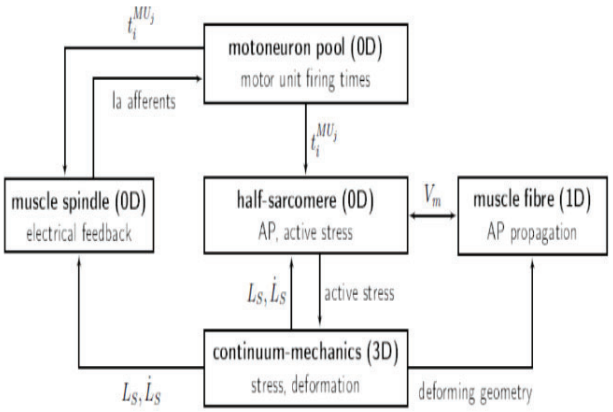
روش

نمای کلی از پنج قسمت پیشنهادی در شکل ۱ نشان داده شده است. اجزای منفرد مدل از طریق تبادل اطلاعات، که از طریق فلش در شکل ۱ به تصویر کشیده شده، با یکدیگر در تعامل هستند. تمام قسمت‌های مدل ورودی را دریافت می‌کنند و خروجی مورد نیاز بخش دیگری از مدل را تولید می‌کنند. بنابراین، هیچ بخشی به صورت جداگانه قابل حل نیست و کل مدل باید به روشی یکپارچه و همراه حل شود.

مدل motoneuron pool :

MN ورودی های سیناپسی از موتور کورتکس، interneurons و نورون های آوران را با هم ادغام می‌کند. بسته به ورودی یکپارچه، آلفا موتور نورون ممکن است پتانسیل تحریک پس سیناپسی را تخلیه کند. APS های عصبی در اتصالات عصبی- عضلانی به APS عضلانی تبدیل می‌شود. یک MN و تمام فیبرهای عضلانی که توسط این MN جذب می‌شوند، یک MU را ایجاد می‌کنند.

در این مطالعه، MN pool توسط یک مدل بیوفیزیکی Hodgkin Huxley از نوع الکتروفیزیولوژی غشایی[۱۳و۴]، تعیین زمان MU recruitment و زمان MU firing نشان داده شده است.



شکل ۱ بررسی اجمالی مدل. پنج جعبه نشان‌دهنده پنج مؤلفه مدل هستند. فلش ها جریان اطلاعات را نشان می‌دهند. $t_i^{MU_j}$ زمان i- th firing موتور یونیت j را نشان می‌دهد، V_m ولتاژ غشایی، L_S طول سارکومر و $\dot{L}_S$ سرعت کوتاه کننده سارکومر است.

مدل نیمه سارکومر: پتانسیل عمل باعث آزاد شدن یون‌های کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی به داخل پلاسمای سلول می‌شود. هنگامی که یون های کلسیم به واحدهای نظارتی (RU) یک سارکومر متصل می‌شوند، RU می‌تواند تغییراتی در شکل ایجاد کند به گونه ای که حفره های سر میوزین را بر روی رشته های اکتین مسدود کند. با وجود RU در حالت خنثی سازی، سرهای میوزین می‌توانند به رشته های اکتین بپیوندند تا پل های متقاطع (XB) را بسازند. حالا این پل های متقاطع که رشته اکتین را نسبت به رشته میوزین می‌کشد، به عنوان powerstroke شناخته می‌شود. به فرآیند اتصال سر میوزین، پاوراستروک و جدا شدن از رشته اکتین چرخه XB گفته می‌شود و مرحله اصلی تولید نیرو می‌باشد. ECC به مسیر تحریک الکتریکی گرفته شده تا انقباض و تولید نیرو از sarcomere گفته می‌شود. مدل نیمه سارکومر بیوفیزیکی بکار رفته در این کار، کل ECC را توصیف می‌کند که شامل الکتروفیزیولوژی غشایی، انتشار کلسیم و دینامیک، و چرخه XB است . پارامترهای مختلف برای شبیه‌سازی MU های چرخشی کند و سریع امکان‌پذیر است.

مدل فیبر عضلانی : پتانسیل عمل در امتداد فیبر انتشار می‌یابد و باعث چرخه XB در سارکومرهای مربوطه می‌شود.

انتشار AP توسط یک معادله به عنوان معادله مونودوماین اتصال جفت HSM های فردی با یکدیگر مدل‌سازی شده است[۹].

مدل پیوسته مکانیکی کل عضله: ماهیچه‌های اسکلتی از الیاف عضله تشکیل شده است که به موازات هم تراز شده و در جهت جانبی از طریق ماتریس خارج سلولی به هم وصل می‌شوند. فیبر یک MU در بعضی از قسمت‌های سطح مقطع ماهیچه‌ها توزیع شده و با فیبرهای سایر MU ترکیب می‌شوند.

یک مدل هندسی از ماهیچه مورد نیاز است تا توزیع مکانی فیبر MU را در نظر بگیرد. در این بخش، یک مدل مکانیکی پیوسته از رفتار پسیو عضله با عملکرد فعال و ایجاد نیرو تقویت می‌شود[۱۴]. هندسه ماهیچه و معادلات حاکم بر مکانیک پیوسته با استفاده از روش اجزاء محدود (FEM) گسسته می‌شود.

مدل muscle spindle :

گیرنده‌های حسی در muscle spindle و Golgi tendon به ترتیب تغییرات در طول عضله و تنش را تشخیص می‌دهند. تغییرات حس شده به سیگنال‌های الکتریکی منتقل می‌شوند که از طریق آوران‌های نورونی به سیستم اعصاب مرکزی منتقل می‌شوند. این فیدبک برای پایداری NMS مهم است، زیرا اطلاعات عصبی مرکزی را در مورد وضعیت عضلات ارائه می‌دهد. در این کار یک مدل پدیدارشناختی برای یک دوک عضلانی اتخاذ شده است.

مدل یکپارچه سیستم عصبی عضلانی:

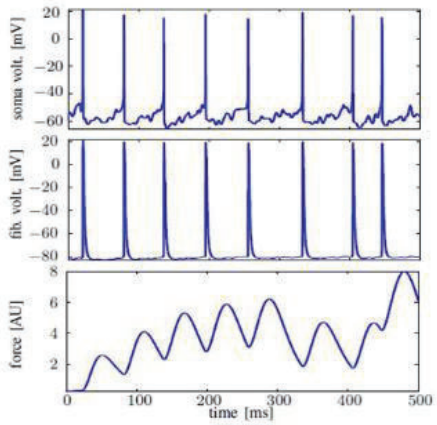
یک مدل فیبر یک بعدی متشکل از HSMهای مرتب شده در مدل هندسی سه‌بعدی عضله تعبیه شده است. زمان MU firing که در مدل MN pool تعیین شده بود، به عنوان ورودی به مدل عضله استفاده می‌شود. هنگامی که MN مرتبط با آن تخلیه شود، یک جریان تحریک‌کننده بر روی HSM [۷] واقع در محل اتصال عصبی عضلانی برای همه فیبرهایMU اعمال می‌شود. جریان تحریک‌کننده پتانسیل غشای غده را دپولاریزه می‌کند و پتانسیل عمل عضله را ایجاد می‌کند، که در امتداد فیبرها پخش می‌شود[۹] و HSM ها را فعال می‌کند. HSM ها استرس فعال (تنش) تولید شده در عضله به دلیل چرخه XB را تعیین می‌کنند. مقادیر استرس فعال در معادله سازنده مکانیکی پیوسته همگن شده و درج می‌شوند[۱۴و۸]. مدل مکانیکی پیوسته، استرس موضعی و توزیع کرنش و هندسه تغییر شکل عضله به دلیل وجود بارهای خارجی و چرخه XB را تعیین می‌کند. به دلیل تغییر شکل هندسه ماهیچه، فیبرهای جاسازی شده تغییر شکل می‌یابد. ممکن است فیبرها بصورت موضعی کشیده یا فشرده شوند که این امر بر انتشار پتانسیل عمل عضله تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، اطلاعات مربوط به طول و سرعت محلی به عنوان ورودی برای HSM ها استفاده می‌شود، زیرا استرس فعال سارکومر می‌تواند به طول همپوشانی رشته و سرعت کوتاه شدن بستگی داشته باشد. اطلاعات مربوط به تغییر در طول سارکومر و سرعت انقباض نیز در مدل muscle spindle،[۱۵] همراه با ورودی بدنه استاتیک و پویا بوسیله گاما موتور نورون ارائه می‌شود. مدلmuscle spindle بازخورد فیزیولوژیکی را ارائه می‌دهد که در مدلpool MN یکپارچه شده است.

اطلاعات دقیق در مورد اجرا و ادغام عملی اجزای مختلف مدل (به عنوان مثال نرم افزار، مراحل زمان شبیه‌سازی، روش های راه حل) در [۱۴] ارائه شده است.

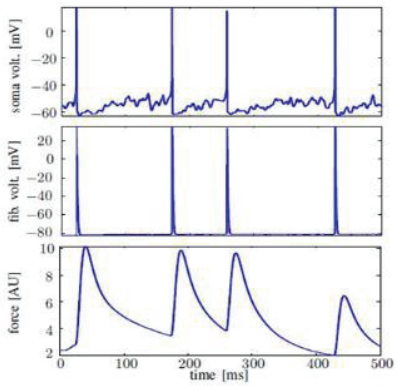
نتیجه

در این بخش، یک چارچوب مدل‌سازی منحصر به فرد برای NMS ارائه شده است. از این رو، اثبات مفهوم به جای طیف گسترده‌ای از نتایج نشان‌دهنده پتانسیل مدل برای یک برنامه خاص است.

ابتدا نتایج مربوط به اتصال بین مدل نوع هاچکین هاکسلی pool MN و مدل ماهیچه اسکلتی ارائه می‌شود. ورودی سیناپسی با نویزهای مشترک و مستقل به MN pool با ۱۲۰ MN اعمال می‌شود. ورودی مشترک بیانگر اتصال مشترک بین MNها است، درحالی‌که ورودی مستقل مربوط به تغییرپذیری در پتانسیل‌های غشایی MNها است. براساس سیگنال ورودی کل و آستانه خاص آن، یک MN پتانسیل‌های بعد از سیناپس را با نرخ مشخصی تخلیه می‌کند. تخلیه MN در فیبرهای MU بصورت پتانسیل عمل عضله ظاهر می‌شود. AP در امتداد الیاف MU تکثیر می‌شود و باعث انقباض در سارکومرها می‌شود.



شکل ۲. در مقابل زمان برای کمترین میزان (MU (Mu # 1، ولتاژ غشای جسم سلولی (بالا)، ولتاژ غشای فیبر عضلانی (متوسط) و نیرو (پایین) است.



شکل ۳. در مقابل زمان برای MU # 84، ولتاژ غشای جسم سلولی (بالا)، ولتاژ غشای فیبر عضلانی(متوسط)، و نیرو (پایین) است.

شکل ۲ پتانسیل غشای سوما (بالا)، پتانسیل غشای فیبر عضلانی (وسط) و نیروی (پایین) یک فیبر در کمترین حالت MU (MU #1) را نشان می‌دهد. یک نقشه یکسان برای الیاف MU #84 (جایی که MU #1 کمترین سرعت و MU #120 سریع‌ترین MU است) در شکل ۳ ترسیم شده است. همانطور که انتظار می‌رود، MU کوچکتر (MU #1) با سرعت بالاتری نسبت به MU شماره ۸۴ تخلیه می‌کند. علاوه بر این، می‌توان درک کرد که چگونه هر AP عصبی به طور مستقیم به یک AP عضله و یک پاسخ پیچشی تبدیل می‌شود. همچنین باید توجه داشت که مدل‌هایی که بصورت یکپارچه حل شده‌اند پیشرفت قابل توجهی در مقایسه با مدل‌های قبلی داشته‌اند .

یک مدل هندسی از عضله قدامی تیبیالیس (TA) از مجموعه داده های یک مرد بصورت بصری ایجاد می‌شود.(۱۶) اطلاعات توزیع فیبر بر اساس داده های MRI تنسور می‌باشد . ۱۹۲ مدل فیبر عضلانی، که هر یک از آن‌ها ۵۰ HSM است، در هندسه TA تعبیه شده و به ۱۰ MU تقسیم می‌شوند. هر ۱۰ MU در فرکانس بالا (۵۰ ۱۰۰Hz) تحریک می‌شوند. شکل ۴، APهای انتشار دهنده را در امتداد الیاف ماهیچه‌ها و تغییر شکل هندسه به دلیل تحریک کاربردی را نشان می‌دهد. آزمایش‌های عددی در شرایط ایزومتریک انجام می‌شود.

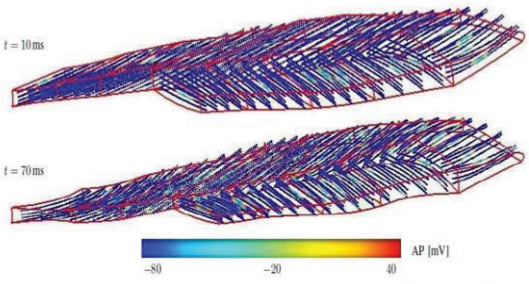
بحث

توسعه مدل‌های دقیق و یکپارچه NMS بسیار مهم است زیرا می‌توانند بینش جدیدی از فیزیولوژی زمینه ای را ارائه دهند. در مدل‌های موجود NMS،[۱۳و۱۴] ماهیچه توسط معادلات تحلیلی ساده توصیف می‌شود که اجزای مکانی عضله را در نظر نمی‌گیرند. با این حال، توزیع فیبرهای MU بر روی برخی از قسمت‌های عضلات از سطح مقطع و درهم آمیختگی آن‌ها با فیبرهای MU های مختلف می‌تواند به میزان قابل‌توجهی بر خروجی نیرو تأثیر بگذارد. علاوه بر این، مدل‌های موجود از NMS،[۱و۴] بازخورد فیزیولوژیکی را شامل نمی‌شود. برای شبیه‌سازی واقع گرایانه NMS، مکانیسم‌های بازخورد باید در نظر گرفته شود.

مدل یکپارچه محدودیت دارد. HSM [۷] کاملاً پیچیده است و شامل تعداد زیادی پارامتر است. بسیاری از این پارامترها به راحتی برای هر عضله و هر گونه موجود نیستند و تعیین بسیاری از آنها دشوار است. اگرچه HSM مبتنی بر چندین مدل ثابت است و در عضلات سولئوس موس و EDL تأیید شده است، اما عدم اطمینان مقادیر پارامتر وجود دارد. علاوه بر این، اگرچه مؤلفه‌های جداگانه مدل اعتبارسنجی شده است، اعتبارسنجی مدل کلی بسیار دشوار است، و هنوز کامل نشده است.

در حالی‌که مدل‌های بیوفیزیکی برای MN pool و شرح ECC استفاده می‌شود، یک مدل پدیدارشناختی[۱۵] برای muscle spindle در چارچوب پیشنهادی گنجانده شده است. از نظر نویسندگان، در حال حاضر هیچ مدل بیوفیزیکی muscle spindle وجود ندارد و احتمالاً لازم نیست.

در بدن، عضلات از طریق تاندون به استخوان متصل می‌شوند. چارچوب ارائه شده توضیحی در مورد تاندون ندارد. یک مدل مکانیکی مداوم از تاندون می‌تواند یکپارچه شود اما باعث افزایش بیشتر پیچیدگی کلی مدل می‌شود.



شکل ۴. مدلی از عضله قدامی Tibialis می باشد، انتشار پتانسیل عمل در پاسخ به تحریک زیاد در هر ۱۰ MU و تغییر شکل عضله در زمان t = 10,40و ۷۰ میلی ثانیه.

به ویژه، تفاوت زیاد در خصوصیات مواد بافت عضله و تاندون، محلول سیستم مکانیکی زنجیره را پیچیده می‌کند. از آنجایی که تاندون در مدل در نظر گرفته نشده است، اندام های Golgi tendon نیز اجرا نمی‌شوند[۱۷]. در اینجا، muscle spindle مهمترین گیرنده‌های حسی تصور می‌شود[۱۵].

علاوه بر این، هیچ مدلی برای اتصالات عصبی عضلانی در چارچوب گنجانده نشده است. این به هیچ‌وجه در شرایط فیزیولوژیکی محدودیتی محسوب نمی‌شود. فرض بر این است که اتصالات عصبی عضلانی AP عصب را به AP عضلات تبدیل می‌کند. برای بررسی‌های انجام شده در حال حاضر در مورد ماهیچه‌های سالم، الگویی از اتصالات عصبی عضلانی ضروری نیست.

با توجه به پیچیدگی محاسباتی مدل، در حال حاضر امکان شبیه‌سازی تعداد واقعی فیبرهای ماهیچه ای وجود ندارد. [۱۲] در یک تجزیه و تحلیل از قدرت عضله از تعداد فیبرهای تعبیه شده متفات است.

چارچوب مدل به روشی کلی تنظیم شده است که امکان بررسی پدیده‌های مختلف را فراهم می‌کند. کل مسیر از ورودی قشر مغزی تا تولید نیرو را می‌توان با استفاده از مدل یکپارچه شبیه‌سازی کرد. علاوه بر این، HSM حاوی توضیحی[۷] از خستگی متابولیک است. خستگی بر تولید نیرو در انقباضات پایدار تأثیر می‌گذارد. از مدل یکپارچه می‌توان برای بررسی تأثیر خستگی متابولیک بر رفتار کل عضله استفاده کرد. با توجه به ادغام مکانیسم های بازخورد الکتریکی از طریق muscle spindle، می‌توان تأثیر تغییرات طول، سرعت و تحریک گاما موتور نورون بر MNS را مورد بررسی قرار داد.

مراجع

[1] A. J. Fuglevand, D. A. Winter, and A. E. Patla, “Models of recruitment and rate coding organization in motor unit pools,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 70, no. 6, pp. 2470–2488, 1993.

[2] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *The Journal of Physiology*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544, 1952.

[3] R. R. Cisi and A. F. Kohn, “Simulation system of spinal cord motor nuclei and associated nerves and muscles, in a Web-based architecture,” *Journal of Computational Neuroscience*, vol. 25, no. 3, pp. 520–542, 2008.

[4] F. Negro and D. Farina, “Decorrelation of cortical inputs and motoneuron output,” *Journal of Neurophysiology*, vol. 106, no. 5, pp. 2688–2697, 2011.

[5] W. Wallinga, S. L. Meijer, M. J. Alberink, M. Vliek, E. D. Wienk, and D. L. Ypey, “Modelling action potentials and membrane currents of mammalian skeletal muscle fibres in coherence with potassium concentration changes in the t-tubular system,” *European Biophysics Journal*, vol. 28, no. 4, pp. 317–329, 1999.

[6] S. M. Baylor and S. Hollingworth, “Model of Sacomeric Ca2+ Movements, Including ATP Ca2+ Binding and Diffusion, during Activation of Frog Skeletal Muscle,” *The Journal of General Physiology*, vol. 112, no. 3, pp. 297–316, 1998.

[7] P. R. Shorten, P. O'Callaghan, J. B. Davidson, and T. K. Soboleva, "A mathematical model of fatigue in skeletal muscle force contraction,"*Journal of Muscle Research and Cell Motility*, vol. 28, no. 6, pp. 293–313, 2007.

[8] O. Roh ¨ rle, J. B. Davidson, and A. J. Pullan, "Bridging scales: a three-dimensional electromechanical finite element model of skeletal muscle," *SIAM Journal on Scientific Computing*, vol. 30, no. 6, pp.2882–2904, 2008.

[9] J. P. Keener and J. Sneyd, *Mathematical Physiology*. Springer, 1998,vol. 8.

[10] O. Roh ¨ rle, "Simulating the electro-mechanical behavior of skeletal muscles," *IEEE Computing in Science and Engineering*, vol. 12, no.6,pp. 48–58, 2010.

[11] J. H. Kim, M. L. Trew, A. J. Pullan, and O. Roh ¨ rle, "Simulating a dualarray electrode configuration to investigate the influence of skeletal muscle fatigue following functional electrical stimulation," *Computers in Biology and Medicine*, 2012.

[12] O. Roh ¨ rle, J. B. Davidson, and A. J. Pullan, "A physiologically based, multi-scale model of skeletal muscle structure and function," *Frontiers in Physiology*, vol. 3, 2012.

[13] J. Dideriksen, F. Negro, R. Enoka, and D. Farina, "Motor unit recruitment strategies and muscle properties determine the influence of synaptic noise on force steadiness," *J Neurophysiol*, vol. 107, no. 12, pp. 3357–3369, 2012.

[14] T. Heidlauf and O. Roh ¨ rle, "A parallel framework for a multiscale chemo-electro-mechanical skeletal muscle model," *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, submitted.

[15] M. P. Mileusnic, I. E. Brown, N. Lan, and G. E. Loeb, "Mathematical Models of Proprioceptors. I. Control and Transduction in the Muscle Spindle," *Journal of Neurophysiology*, vol. 96, no. 4, pp. 1772–1788,2006.

[16] V. M. Spitzer and D. G. Whitlock, "The visible human dataset: The anatomical platform for human simulation," *The anatomical record*, vol. 253, no. 2, pp. 49–57, 1998.

[17] M. P. Mileusnic and G. E. Loeb, "Mathematical Models of Proprioceptors. II. Structure and Function of the Golgi Tendon Organ," *Journal of Neurophysiology*, vol. 96, no. 4, pp. 1789–1802, 2006. self tolerance and autoimmunity. Nature 2005,435(7042):590-597.