

DIFERENTES RESPOSTAS NO RITMO THETA APÓS SESSÃO DE EXERCÍCIO AERÓBIO NA DOENÇA DE ALZHEIMER E DEFICIÊNCIA DE IGF-1

Angelica Miki Stein^{1,2}, Angel Nuñez^{2,3}, Ignacio Torres-Aléman²

¹ Laboratório de Atividade física e Envelhecimento, Unesp – Campus Rio Claro/ SP – Brasil; ² Instituto Cajal, Madri – Espanha; ³ Escola de Medicina, Universidad Autonoma, Madri, Espanha

Resumo

O objetivo deste estudo foi verificar a resposta do exercício aeróbio na atividade elétrica encefálica em ratos selvagens, ratos modelos pré sintomáticos da DA, e ratos com deficiência de IGF-1. Para mensurar a atividade das ondas delta, theta, alpha, beta e gamma foram utilizados registros de eletrocorticograma (ECG) antes e depois da sessão de exercício. Todos os animais passaram por uma cirurgia para implantes de eletrodo de aço inoxidável no córtex parietal, usando implantes telemétricos DSI. Após o mínimo de 4 dias de recuperação, os ratos foram submetidos a sessões de exercício aeróbio realizadas em esteira ergométrica, com velocidade de 9 metros/ min, durante 15 e/ou 30 min. Para análise estatística, foi utilizada a Anova One Way no momento baseline e após a sessão de exercício. Foram observadas diferenças significativas na banda theta entre os três grupos. Desta forma, conclui-se que a resposta na banda theta é diferente na condição usual e no modelo pré sintomático de DA e, ainda pode ser dependente dos níveis de IGF-1.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, exercício aeróbio, eletrocorticograma, telemetria.

Introdução

Em estudo anterior, foi demonstrado que injeções do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) são capazes de modificar a atividade elétrica encefálica, sendo que a maioria dos ritmos aumentou após a inserção de IGF-1. Entretanto, houve respostas diferentes no modelo animal testado, sendo que camundongos modelo para doença de Alzheimer (APP/PS1) não tiveram mudanças significativas na atividade elétrica após a inserção deste fator de crescimento¹. Em relação a doença de Alzheimer – tipo de demência mais comum entre idosos - os níveis de IGF-1 parecem estar alterados, sendo que este desempenha papel fundamental na neurogênese, desenvolvimento e diferenciação de neurônios no encéfalo, bem como depuração da proteína beta-amiloide e à hiperfosforilação da tau². Sabe-se que o exercício físico é capaz de otimizar a síntese e uso de IGF-1 no organismo, podendo ser um biomarcador e alvo terapêutico nesta doença. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a resposta na atividade elétrica encefálica após uma sessão de exercício aeróbio em modelo animal para DA e deficiência de IGF-1.

Materiais e métodos

Abstract

The aim of this study was to verify the aerobic exercise response on electrical cortical activity in wild type mice, a presynptomatic AD mice and mice with IGF-1 deficiency. To measure delta, theta, alpha, beta and gamma band it was used electrocorticogram registers (ECG) before and after aerobic exercise. All animals were submitted a cirurgy to implant a transmitter device on parietal córtex, using a DSI Implantable Telemetry device. After that, mice remain in their cages a minimus of 4 days to recover. Next this period, all mice were submitted to aerobic exercise session on a treadmill, with 9 meters/ min, during 15 and/or 30 minutes. In statistical analyses, it was used Anova One Way to compare the groups on baseline and after exercise. Differences were observed on theta band between three groups. Thus, it is concluded that the response in theta band is different in usual condition and AD pre syntopmatic model and, may be dependent of IGF-1 levels.

Key words: Alzheimer's disease, aerobic exercise, electrocorticogram, telemetry.

Foram utilizados 3 grupos de modelo animal: 1) Grupo de camundongos selvagens (WT; n=9); 2) Grupo de camundongos modelo para doença de Alzheimer (APP/PS1; n=9); 3) Grupo de camundongos com deficiência de IGF-1 no fígado (LID; n=5).

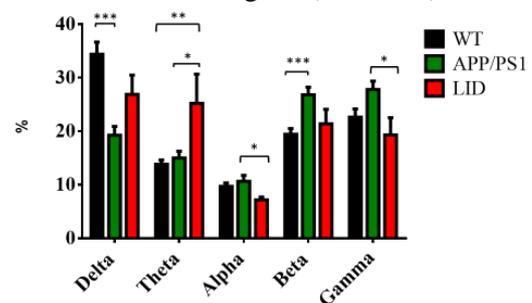


Fig 1. Média e erro padrão para cada banda obtida no ECG dos grupos no momento *baseline*.

Para tanto, os animais foram anestesiados com isoflurano (2-3% para indução), O₂ (0.5 – 1L/min) e colocados no estereotáxico. A pele foi cortada ao longo da linha média e uma craniotomia foi feita (0,5 mm de diâmetro) no córtex parietal (AP: -2, L: 4; V: 1 mm). Um macro-eletrodo de aço inoxidável de <0,5 MΩ foi colocado sem interromper as meninges para registrar a atividade elétrica cortical (ECG), usando implantes telemétricos da marca DSI (Data Sciences International) no crânio de cada animal sem romper as meninges. Após

o mínimo de 4 dias de recuperação, os camundongos realizaram a primeira sessão de exercício aeróbio, sendo registrado o ECG durante o período de 5 minutos, nos momentos antes (*baseline*) e imediatamente ao término da sessão (Pós exercício). As sessões consistiram em exercício aeróbio realizado em esteira ergométrica, a uma velocidade de 9 metros/ minuto por 15 minutos e/ou 30 minutos, em 4 dias alternados, sendo 2 dias utilizados para registro de cada uma das durações.

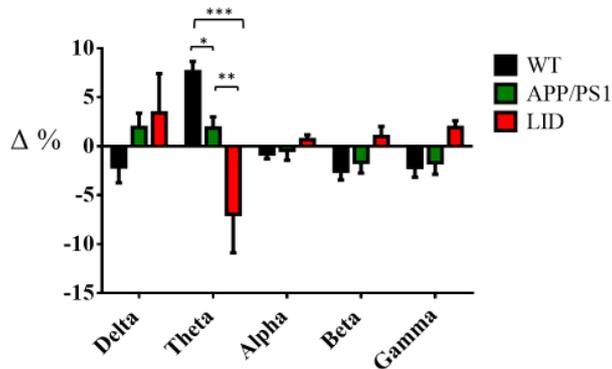


Fig. 2 – Média e erro padrão para cada banda obtido no ECG dos grupos no momento Pós exercício.

Sinais da atividade elétrica foram armazenados em um computador utilizando o software DSI e filtrados *off-line* entre 0.3-50 Hz utilizando o programa Spike 2 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Os ritmos das ondas foram considerados nas densidades: banda delta (0,3 – 4 Hz), banda theta (4-8 Hz), banda alpha (8-12 Hz), banda beta (12-30 Hz) e banda gamma (30-50 Hz). O total das 5 bandas foi considerado 100% e foi calculado o percentual relativo de cada uma para análise. Foi utilizado a análise de variância (Anova), seguido do post hoc de Bonferroni para comparação dos grupos no momento *baseline*. Para comparar a resposta pós exercício foi calculado o valor delta (Δ = valores pós – valores pré) para cada onda, em todos os grupos e em seguida foi utilizada a Anova para comparação dos grupos.

Resultados e Discussão

Foram observadas diferenças significativas no momento *baseline* entre os três grupos para as bandas delta; theta; alpha; beta e gamma - Fig.1. Portanto, após as diferenças observadas no momento *baseline* optou-se pelo cálculo dos valores delta para comparação dos grupos após a sessão de exercício. Após a sessão de exercício aeróbio, foi observado que houve diferenças significativas em relação à banda theta (WT x APP/PS1, $p= 0,04^*$; WT x LID, $p= 0,00^{***}$; APP/PS1 x LID, $p=0,00^{**}$) – Fig. 2. Neste sentido, foi observado que o grupo WT teve um incremento na banda theta, enquanto o grupo APP/PS1 teve um ligeiro incremento nesta variável e o grupo LID apresentou decréscimos na mesma.

Estudos tem demonstrado que a ativação do ritmo theta tem sido relacionada a atividade hipocampal, portanto após a sessão de exercício físico pode ser esperada resposta cognitiva benéfica ^{3,4}. Além disso, a sessão de exercício, juntamente aos registros de ECG e/ou eletroencefalograma podem ser auxiliares no diagnóstico da DA, reforçando a proposta de utilização de biomarcadores na identificação da presença da DA e de diagnóstico diferencial ¹. Tais recursos são interessantes, uma vez que são mais acessíveis que os exames diagnósticos utilizados nos dias de hoje, como tomografia e ressonância magnética ⁵.

Conclusão

Desta forma, pode-se concluir que a resposta da atividade elétrica encefálica é diferente na presença de DA, podendo ser dependente de IGF-1, sendo que o exercício físico é uma das formas de otimizar o uso deste fator de crescimento. Após uma sessão de exercício aeróbio é usual uma mudança na atividade elétrica encefálica, sendo esperado além desta alteração, melhor desempenho da função cognitiva.

Referências

1. Trueba-Sáiz A, Cavada C, Fernandez AM, Leon T, González DA, Fortea Ormaechea J, et al. Loss of serum IGF-1 input to the brain as an early biomarker of disease onset in Alzheimer mice. *Transl Psychiatry*. 2013; 3: 1–6.
2. Foster PP, Rosenblatt KP, Kuljis, RO. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2011; 2(28): 1-15.
3. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999; 29: 169-95.
4. Park, JL, Fairweather MM, Donaldson DI. Making the case for mobile cognition: EEG and sports performance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 52:117-130.
5. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: exames complementares. *Dement Neuropsychol*. 2011; 5: 11-20.

Nota dos autores

- Angelica Stein é aluna de doutorado do Programa Ciências da Motricidade, da Unesp, campus Rio Claro/SP, Brasil e realizou doutorado sanduíche no Instituto Cajal, Madri – Espanha. CAPES PDSE 99999.010743/2014-06.

- Angel Nuñez é professor na Escola de Medicina, na Universidad Autonoma e colaborador do Laboratório de Neuroendocrinologia do Instituto Cajal.

- Ignacio Torres-Alemán é coordenador do Laboratório de Neuroendocrinologia e pesquisador do Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Cajal, Madri, Espanha.

Contato

Angelica Miki Stein

E-mail: angelica.stein@yahoo.com.br

Agradecimentos: CAPES; FAPESP 2013/19729-0; Ciberneted.