

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA  
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA

**DINÂMICA E CONTROLE NÃO LINEARES DE UM SISTEMA  
NEURONAL IDEAL E NÃO IDEAL**

Autor: Fábio Roberto Chavarette

Orientador: José Manoel Balthazar

Co-orientador: Helder Aníbal Hermini

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA  
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA  
DEPARTAMENTO DE PROJETO MECÂNICO

**DINÂMICA E CONTROLE NÃO LINEARES DE UM SISTEMA  
NEURONAL IDEAL E NÃO-IDEAL**

Autor: Fábio Roberto Chavarette

Orientador: José Manoel Balthazar

Co-orientador: Helder Aníbal Hermini

Curso: Engenharia Mecânica.

Área de Concentração: Mecânica dos Sólidos e Projeto Mecânico.

Tese de doutorado apresentada à comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Engenharia Mecânica, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Mecânica.

Campinas, 2005

S.P. - Brasil

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA  
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA  
DEPARTAMENTO DE PROJETO MECÂNICO**

TESE DE DOUTORADO

**DINÂMICA E CONTROLE NÃO LINEARES DE UM SISTEMA  
NEURONAL IDEAL E NÃO-IDEAL**

Autor: Fábio Roberto Chavarette

Orientador: José Manoel Balthazar

Co-orientador: Helder Aníbal Hermini.

---

**Prof. Dr. José Manoel Balthazar; Presidente**

**Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP/FEM/DPM**

---

**Prof. Dr. José Roberto Castilho Piqueira**

**Escola Politécnica - Universidade de São Paulo – USP**

---

**Prof. Dr. Marat Rafikov**

**Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI**

---

**Prof. Dr. Éder Lima de Albuquerque**

**Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP/FEM/DPM**

---

**Prof. Dr. Paulo Roberto Gardel Kurka**

**Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP/FEM/DPM**

Campinas, 22 de dezembro de 2005

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

C398d Chavarette, Fábio Roberto  
Dinâmica e controle não lineares de um sistema neural ideal e não-ideal / Fábio Roberto Chavarette.--Campinas, SP: [s.n.], 2005.

Orientadores: José Manoel Balthazar, Helder Aníbal Hermini

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Mecânica.

1. Eletrofisiologia. 2. Dinâmica. 3. Modelos matemáticos.  
I. Balthazar, José Manoel. II. Hermini, Helder Anibal. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Mecânica. III. Título.

Titulo em Inglês: Non-linear dynamics and control of an ideal and non-ideal neural system

Palavras-chave em Inglês: Electrophysiology, Dynamics, Mathematical model.

Área de concentração: Mecânica dos Sólidos e Projeto Mecânico

Titulação: Doutor em Engenharia Mecânica

Banca examinadora: José Roberto Castilho Piqueira, Marat Rafilov, Éder Lima de Albuquerque e Paulo Roberto Gardel Kurka

Data da defesa: 22/12/2005

## **Dedicatória**

A Deus pela força em todos os momentos de minha vida e principalmente durante a execução do meu trabalho.

À minha esposa Fulvia Codazzi Chavarette pela compreensão e colaboração na concretização de mais um objetivo.

À minha Família, que me deu todo o apoio de que precisei nesses anos todos.

## **Agradecimentos**

Primeiramente agradeço a Deus por esta conquista.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Manoel Balthazar e sua esposa Lúcia agradeço por ter-me recebido como seu aluno, e pela generosidade, atenção e apoio dispensados durante toda a elaboração desta tese de doutorado. Com respeito e admiração, o meu muito obrigado.

Ao Professor Doutor Helder Aníbal Hermine, pela inestimável ajuda, atenção e apoio.

Agradeço aos companheiros de trabalho do Departamento de Estatística, Matemática Aplicada e Computação, do Instituto de Geociências e Ciências Exatas da Unesp-Rio Claro, que me proporcionou a oportunidade de realizar este sonho.

Agradeço aos colegas da Pós-Graduação, principalmente ao José Nelson Peruzzi, pela ajuda e incentivo durante o curso.

A todo o pessoal da Faculdade de Engenharia Mecânica (FEM), pela forma carinhosa e gentil com que sempre me trataram.

Àqueles que, mesmo ausentes, sempre estiveram comigo.

Aos meus pais Silvio (*in memoriam*) e Jane, presenças fundamentais em minha vida.

À minha filha Bianca, a quem pertence o futuro.

À minha esposa Fulvia, meu amor e eterna presença.

## **Resumo**

Chavarette, Fábio Roberto, *Dinâmica Complexa em Sistemas de Controle Fisiológicos*, Campinas, Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, 2006. 183 p. Tese (Doutorado).

Nesta tese de doutorado, estuda-se o comportamento da membrana plasmática modelada através de um circuito elétrico. O modelo elétrico foi desenvolvido por Hodgkin e Huxley em 1952 e trata da variação do tempo em relação à condutância de íons de potássio e sódio no axônio da lula gigante, este modelo serviu como um arquétipo para modelos comportamentais da eletrofisiologia das membranas biológicas. Hodgkin e Huxley desenvolveram um conjunto de equações diferenciais para a propagação de sinais elétricos, que foram modificados posteriormente para descrever o comportamento dos neurônios em outros animais e para outros tipos de fibras excitáveis, como por exemplo às fibras de Purkinje. Assim a dinâmica do modelo de Hodgkin-Huxley foi estudada extensivamente com uma visão para as implicações biológicas e com testes para métodos numéricos que podem ser aplicados a modelos matemáticos mais complexos. Recentemente, um movimento irregular caótico do potencial de ação da membrana foi observado com diversas técnicas de controle com o objetivo de estabilizar a variação deste potencial. Na tese de doutorado, analisa-se a dinâmica não-linear do modelo matemático de Hodgkin-Huxley, a existência de soluções quase periódicas para este modelo com os seus parâmetros originais, apresenta-se ainda modificações no modelo para acrescentar-se comportamento não ideal, isto é, quando se considera a ação de uma fonte de energia sob o sistema e sua interação supostamente limitada onde ela é mais intensa, e desenvolve-se um projeto de controle linear ótimo para o potencial de ação da membrana.

## **Palavras-chave**

Potencial de Ação, Dinâmica Não Linear, Modelo de Hodgkin-Huxley, Controle Ótimo e Realimentação.

## **Abstract**

In this work it is studied the plasmatic membrane behavior through an electric circuit. The electric model was developed by Hodgkin and Huxley at 1952 and it treats of the variation of the amount of time related with the potassium and sodium conductance's in the squid axon, this model has served as an archetype for mannering mathematical model of eletrophysiology of biological membranes. Hodgkin and Huxley developed differential equations for the propagation of electric signals, and later they had been modified to describe the behavior of neurons in other animals and for other excitable types of as pancreatic cells, cardio paths and staple fibres of Purkinje. Thus the dynamics of the Hodgkin-Huxley model have been extensively studied both with a view to their biological implications and as a test bed for numerical methods that can be applied to more complex models. Recently, a chaotic irregular movement of the potential of action of the membrane was observes through several techniques of control with the objective to stabilize the variation of this potential. This Phd dissertation deals with an analysis of the non-linear dynamics in the Hodgkin-Huxley mathematical model, namely, the existence of quasi-periodic solutions in the model with its original parameters, and still we present modifications in the system to demonstrate the non-ideal dynamics behavior, that is when one consider the interaction between the energy source and the dynamical system and we developed an optimal linear control design for the action potential of membrane. They had been disclosed the conditions that allow using a control linear feedback for non-linear system.

## **Key words**

Action Potential, Non-linear Dynamics, Hodgkin-Huxley model, Optimal Control and Linear Feedback.



## Índice

<b>Lista de Figuras</b> .....	iv
<b>Lista de Tabelas</b> .....	vii
<b>Nomenclatura</b> .....	viii
<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
1.1 Objetivo do Trabalho.....	6
1.2 Descrição do Trabalho.....	7
<b>2. Sistema Complexo Fisiológico: Motivação do Trabalho</b> .....	<b>10</b>
2.1 Sistema Nervoso e ou Neurônios.....	11
2.2 Membrana Neuronal.....	14
2.3 Condução de Sinais Nervosos.....	15
2.4 Potenciais de Membrana.....	16
2.4.1 Potencial de Ação.....	17
2.5 O Registro do Potencial de Ação.....	22
2.6 Tipos de Estímulos que Podem Excitar a Fibra Nervosa.....	25
2.7 Conclusão sobre os Aspectos Biológicos .....	26
<b>3. Modelo Matemático do Sistema Neuronal Fisiológico</b> .....	<b>28</b>
3.1 A Equação da Membrana.....	28
3.2 O Modelo Matemático de Hodgkin-Huxley.....	40
3.3 Simplificação do Modelo Neuronal.....	47
3.4 Conclusões.....	50
<b>4. Revisão do Comportamento Dinâmico do Sistema Complexo Neuronal</b> .....	<b>51</b>
4.1 Modelo de Hodgkin-Huxley.....	51
4.1.1 Sem Estimulo de Entrada.....	53
4.1.2 Estimulo Constante no Valor 3.2 de Entrada.....	55
4.1.3 Estimulo Senoidal de Entrada.....	57

4.2 Presença de Caos no Sistema.....	60
4.2.1 Análise de Estabilidade do Modelo Matemático de Hodgkin-Huxley.....	63
4.3 O Modelo de FitzHugh-Nagumo.....	65
4.3.1 Análise de Estabilidade.....	66
4.3.2 Simulação Numérica.....	67
4.4 Conclusão.....	69
<b>5. Dinâmica Não Linear do Sistema Complexo Neuronal Ideal e Não-Ideal.....</b>	<b>70</b>
5.1 Motivação.....	70
5.2 O Modelo Matemático de Hodgkin-Huxley.....	73
5.2.1 O Modelo Ideal.....	73
5.2.2 O Modelo Não-Ideal.....	82
5.3 O Modelo Matemático de FitzHugh-Nagumo.....	90
5.3.1 O Modelo Ideal.....	90
5.3.2 O Modelo Não-Ideal.....	96
5.4 Conclusões.....	101
<b>6. Um Controle Ótimo Linear Realimentado para o Sistema Complexo Neuronal Ideal e Não Ideal .....</b>	<b>102</b>
6.1 Formulação do Problema.....	103
6.2 Controle Linear Ótimo no Modelo de FitzHugh-Nagumo.....	109
6.3 Controle Linear Ótimo no Modelo Não-Ideal de FitzHugh-Nagumo.....	113
6.4 Controle Linear Ótimo no Modelo de Hodgkin-Huxley.....	115
6.5 Controle Linear Ótimo no Modelo Não-Ideal de Hodgkin-Huxley.....	120
6.6 Conclusões.....	126
<b>7. Conclusões e Sugestões para futuros trabalhos.....</b>	<b>127</b>
7.1 Conclusões.....	127
7.2 Sugestões para Futuros Trabalhos .....	129
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>130</b>
<b>Apêndices.....</b>	<b>138</b>
A-) Crises Epiléticas .....	138
B-) A Equação de Nernst: Cálculo do Potencial de Equilíbrio para Íons	

Individuais.....	140
C-) Um exemplo de implementação experimental.....	142
<b>Anexos.....</b>	<b>145</b>
A-) Programa para o cálculo da corrente da membrana.....	145
B-) Programa para o cálculo da corrente de potássio.....	148
C-) Programa para o cálculo da corrente de sódio.....	151
D-) Programa para o cálculo do controle ótimo.....	153
<b>Súmula curricular .....</b>	<b>155</b>

## Lista de Figuras

1.1	Diagrama de bloco demonstrando a realimentação dos sistemas complexos fisiológicos .....	03
2.1	Estrutura de um Neurônio .....	12
2.2	Neurônios (a) Motor e (b) Sensorial.....	13
2.3	Representação esquemática da organização da membrana celular neuronal.....	14
2.4	Trocas iônicas e mudanças na polaridade da membrana neuronal mediante um estímulo.....	19
2.5	Variação da tensão na membrana celular nervosa durante o potencial de ação....	21
2.6	Lula Gigante.....	22
2.7	Esquema do arranjo experimental para medidas com grampo espacial e de voltagem.....	23
2.8	Esquema do Potencial da Membrana Elevado.....	24
3.1	Circuito da Membrana.....	29
3.2	Modelo da Membrana Neuronal.....	30
3.3	Circuito da membrana (dentro para fora).....	31
3.4	Representação da Célula.....	32
3.5	Circuito Elétrico.....	32
3.6	Modelo da Membrana para quatro diferentes valores do degrau de corrente $I_0$ ....	35
3.7	Diagrama da Membrana.....	36
3.8	Representação da Corrente Iônica.....	37
3.9	Modelo Elétrico de Hodgkin-Huxley.....	38
3.10	Condutividade de Potássio.....	39
3.11	Condutividade de Sódio.....	39
3.12	Estímulo Elétrico na Membrana, Corrente na Membrana, Corrente de Potássio na Membrana e Corrente de Sódio na Membrana.....	40
3.13	Modelo Elétrico de Hodgkin-Huxley.....	41
3.14	Tempo-Curso para o Modelo de Hodgkin-Huxley.....	45
3.15	O Circuito Elétrico de Nagumo.....	49
4.1	a) Potencial de Ação sem Corrente de Entrada. b) Ativação da Corrente de Sódio. c) Ativação da Corrente de Potássio. d) Inativação da Corrente de Sódio.....	53
4.2	Retrato de Fase Projetado (m,n).....	54

<b>4.3</b>	Retrato de Fase Projetado (v,h).....	54
<b>4.4</b>	Potencial de Ação para um Estímulo Fixo. b) Inativação da Corrente de Sódio para um Estímulo Fixo. c) Ativação da Corrente de Potássio para um Estímulo Fixo. d) Ativação da Corrente de Sódio para um Estímulo Fixo.....	55
<b>4.5</b>	Retrato de Fase Projetado (m,n).....	56
<b>4.6</b>	Retrato de Fase Projetado (v,h).....	56
<b>4.7</b>	a) Corrente de Entrada b) Zoom da Corrente de Entrada.....	57
<b>4.8</b>	Potencial de Ação para um Estímulo Senoidal. b) Ativação da Corrente de Sódio para um Estímulo Senoidal. c) Ativação da Corrente de Potássio para um Estímulo Senoidal. d) Inativação da Corrente de Sódio para um Estímulo Senoidal.....	58
<b>4.9</b>	Retrato de Fase Projetado (m,n).....	59
<b>4.10</b>	Retrato de Fase Projetado (v,h).....	59
<b>4.11</b>	Comportamento dos Estímulos de Pulsos Periódicos de Entrada.....	60
<b>4.12</b>	a) Potencial de Ação da Membrana. b) Espectro de Frequência.....	61
<b>4.13</b>	a) Potencial de Ação da Membrana. b) Espectro de Frequência.....	61
<b>4.14</b>	a) Potencial de Ação da Membrana. b) Espectro de Frequência.....	62
<b>4.15</b>	a) Potencial de Ação da Membrana. b) Espectro de Frequência.....	62
<b>4.16</b>	a) Potencial Elétrico da Membrana. b) Condutividade Iônica.....	68
<b>4.17</b>	Plano de Fase do Sistema.....	68
<b>5.1</b>	Bacia de Atração do Sistema em Repouso.....	75
<b>5.2</b>	Bacias de Atração do Sistema em Despolarização.....	77
<b>5.3</b>	Bacias de Atração do Sistema em Hiperpolarização.....	79
<b>5.4</b>	Expoentes de Lyapunov para excitação positiva.....	80
<b>5.5</b>	Expoentes de Lyapunov para excitação negativa.....	81
<b>5.6</b>	Potencial de Ação para o Sistema Não Ideal.....	84
<b>5.7</b>	Plano de Fase para o Sistema Não Ideal.....	85
<b>5.8</b>	Bacias de Atração do Sistema Não Ideal em Despolarização.....	86
<b>5.9</b>	Expoentes de Lyapunov para excitação positiva.....	87
<b>5.10</b>	Expoentes de Lyapunov para o intervalo de potência entre $-0.2$ e $-2.2$ .....	88
<b>5.11</b>	Expoentes de Lyapunov para excitação negativa.....	89
<b>5.12</b>	Bacia de Atração do Sistema em Repouso.....	91
<b>5.13</b>	Bacia de Atração do Sistema Ideal em Despolarização.....	92

<b>5.14</b>	Bacia de Atração do Sistema Ideal em Hiperpolarização.....	93
<b>5.15</b>	Expoentes de Lyapunov para excitação positiva.....	94
<b>5.16</b>	Expoentes de Lyapunov para excitação negativa.....	95
<b>5.17</b>	Potencial de Ação para o Sistema Não Ideal.....	96
<b>5.18</b>	Plano de Fase para o Sistema Não Ideal.....	97
<b>5.19</b>	Bacias de Atração do Sistema Não-Ideal em Despolarização.....	98
<b>5.20</b>	Bacias de Atração do Sistema Não-Ideal em Hiperpolarização.....	99
<b>5.21</b>	Expoentes de Lyapunov para excitação positiva.....	100
<b>5.22</b>	Expoentes de Lyapunov para excitação negativa.....	100
<b>6.1</b>	Fluxograma da Síntese do Controle Ótimo.....	108
<b>6.2</b>	Trajatórias temporais do sistema sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	112
<b>6.3</b>	Trajatórias temporais do sistema sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	114
<b>6.4</b>	As trajatórias $v$ do sistema sem controle (curva azul) e do sistema controlado (curva vermelha).....	119
<b>6.5</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $-0.14$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	121
<b>6.6</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $-0.13$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	121
<b>6.7</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $-0.12$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	122
<b>6.8</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $-0.11$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	122
<b>6.9</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $-0.1$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	123
<b>6.10</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $0$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	123
<b>6.11</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $0.1$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	124
<b>6.12</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $0.2$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	124
<b>6.13</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $0.3$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	125
<b>6.14</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $0.5$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	125
<b>6.15</b>	Trajatórias temporais dos sistema com potencia $0.7$ sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).....	126

## **Lista de Tabelas**

5.1	Valores de Excitação e Potencia para os Modelos Matemáticos de Hodgkin-Huxley Ideal e Não Ideal.....	84
6.1	Concentrações dos íons na membrana plasmática.....	117

## Nomenclaturas

### *Letras Latinas*

$A$	Matriz constante
$B$	Matriz Constante
$C$	Capacitor
$C_m$	Capacitância da Membrana
$E_{Cl}$	Potencial de Nernst do Cloreto
$E_K$	Potencial de Equilíbrio do Potássio
$E_K$	Potencial de Nernst do Potássio
$E_{Na}$	Potencial de Nernst do Sódio
$G(x)$	Vetor de Funções Contínuas
$g_C$	Condutância do Cloreto
$g_K$	Condutância do Potássio
$G_m$	Condutância da Membrana
$g_{Na}$	Condutância do Sódio
$h$	Inativação da Corrente de Sódio
$I$	Corrente
$I_c$	Corrente do Capacitor
$I_{inj}$	Corrente Injetada
$I_m(t)$	Corrente da membrana
$K^+$	Íons de Potássio
$m$	Ativação da Corrente de Sódio
$Na^+$	Íons de Sódio
$p$	Potencia de Energia
$P$	Matriz Simétrica



$P^*$	Ponte de Equilíbrio
$pH$	Baixa concentração de íons
$Q$	Matriz Constante
$R$	Resistência
$R$	Matriz Constante
$U$	Vetor da Função Controle
$V$	Voltagem
$v$	Potencial de Membrana
$V_{extra}$	Voltagem no Exterior da Célula.
$v_f$	Voltagem da Fonte de Energia
$V_{intra}$	Voltagem no Interior da Célula
$V_m$	Voltagem da Membrana
$V_{rep}$	Voltagem no Repouso
$w$	Variável de Ganho de Sódio
$x$	Vetor de Estados
$x_t$	Vetor de Controle
$\dot{x}$	Derivada primeira de $x$
$\tilde{x}$	Controle Feedforward
$y$	Desvio da Trajetória.

### ***Letras Gregas***

$\alpha$	Constante
$\gamma$	Constante
$\varepsilon$	Constante
$\tau$	Constante de tempo.
$\lambda_i$	Expoentes de Lyapunov

### ***Abreviações***

PLL	Malhas de Sincronismo de Fase
PA	Potencial de Ação

# Capítulo 1

## Introdução

Na natureza um sistema pode ser definido como um conjunto de objetos agrupados por alguma interação ou interdependência, de modo que existam relações de causa e efeito nos fenômenos que ocorrem com os elementos desse conjunto (Monteiro, 2002). Um sistema que apresenta um comportamento intrincado, que é difícil de ser modelado através do enfoque reducionista de sucessivas subdivisões em busca de seus constituintes elementares é definido como um “sistema complexo” (Bak, 1997; Macau, 2002).

A pesquisa em sistemas complexos procura buscar padrões e propriedades gerais que ocorrem em classes distintas de sistemas. Os sistemas complexos surgem em campos tão diversos como biologia, química, ciência da computação, geologia, física, astronomia, mecânica dos fluidos (Bak, 1997).

Nos sistemas complexos o estado final é a estabilidade, devida suas várias interações dinâmicas entre elementos do sistema. Baseado neste comportamento pode-se dizer que o estado final é organizado automaticamente. Auto-organizado é um dos mecanismos para explicar o estado final do sistema complexo (Bak *et al*, 1987).

Recentemente, o estudo de sistemas complexos vem sendo aplicado em várias áreas da ciência, como por exemplo, nas ciências humanas e nas ciências biológicas (Bassingthwaighte, 1994).

Nas ciências biológicas, os neurônios entre todos os tipos de células são os mais estudados devido a natureza dos impulsos nervosos (Randall *et al*, 2000); por exemplo, a atividade de um animal depende da performance de muitas células individuais coordenadas precisamente. Talvez as células mais importantes para produzir essa coordenação sejam as células nervosas, chamados neurônios, que transmitem as informações usando uma combinação de sinais elétricos e químicos. As membranas da maioria dos neurônios são eletricamente excitáveis, ou seja, do movimento de partículas carregadas (*ions*), os sinais são gerados e transmitidos, sem perda, pelas membranas. As propriedades dos sinais elétricos permitem aos neurônios conduzir as informações rápida e precisamente para coordenar ações que envolvem muitas partes ou mesmo todo o corpo de um animal. Todos os neurônios no corpo de um organismo, juntamente com as células de suporte, chamadas células gliais (ou neuroglia), formam o sistema nervoso, que recebe e processa a informação, analisa-a e gera respostas coordenadas para controlar comportamentos complexos (Guyton, 1998; Lerner, 1990).

Na atual literatura, um sistema complexo na área de ciências biológica (com as características descritas logo acima) é chamado de sistema fisiológico (Khoo, 1999). O estudo da análise e modelagem de sistemas fisiológicos geralmente usam-se ferramentas provenientes da estatística, dinâmica não linear e caos.

Devido sua importância, o estudo de sistemas de controle fisiológicos está geralmente incorporado, de uma forma ou outra, no estudo da moderna engenharia biomédica, sendo suas metas primárias analisar o comportamento dos sistemas fisiológicos relacionados com a teoria de controle, e análise de sistemas e identificação do modelo, apresentadas pela ciência da engenharia e mecânica (Bassingthwaighte, 1994).

Segundo Bassingthwaighte (Bassingthwaighte, 1994), por sua complexidade, num sistema de controle fisiológico desenvolve-se o estudo dos fenômenos não lineares com uma motivação para novas abordagens e conceitos no tratamento de sistemas dinâmicos conservativos (energia conservada) e dissipativos (energia não conservada). Um dos aspectos centrais reside no comportamento caótico determinístico que pode ocorrer em um sistema do tipo fisiológico. Essa complexidade se manifesta pela existência de fenômenos dinâmicos que podem ser não lineares

e pela natureza hierárquica da conectividade entre os elementos que formam o sistema. A complexidade se exhibe em cada nível da hierarquia, e também em níveis cruzados dentro do sistema fisiológico. Complexidade é a característica mais freqüente na pesquisa de fisiologia.

Para se verificar o comportamento de um sistema fisiológico, é necessário uma metodologia adequada para abordar os problemas decorrentes de sua complexidade, a hierarquia fisiológica inclui níveis de moléculas, células, órgão e organismo. Processos complexos de regulação e controle são evidentes em cada nível, além disso, exigem interações entre os diferentes níveis (Guyton, 1998).

A realimentação é outra característica importante que se manifesta em sistemas fisiológicos entre outras variáveis fisiológicas envolvidas em um sistema natural, (Bassingthwaighte, 1994), essa característica de realimentação é ilustrada na Figura 1.1 (Khoo, 1999).

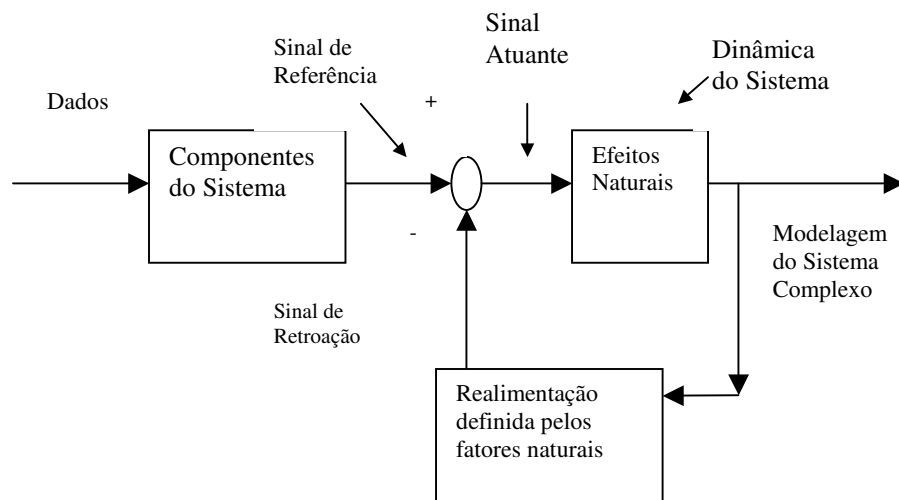


Figura 1.1: Diagrama de Bloco demonstrando a realimentação dos sistemas complexos fisiológicos.

Ressalta-se que os modelos de sistemas fisiológicos representam classes de sistemas que estão oscilando espontaneamente, mas que podem oscilar com uma dada excitação suficiente. Estes sistemas proporcionam uma discussão melhor sobre as propriedades do nervo, onde os modelos podem ser vistos como sistemas de controle de realimentação negativa ou positiva (Bassingthwaighte, 1994).

Essencialmente, o modelo do sistema fisiológico é uma representação da realidade que envolve algum grau de aproximação. Modelos podem ter formas, ser conceituais, estatísticos ou gráficos. O modelo é uma característica importante na fundamentação da metodologia do processo de modelagem, pois, descreve, interpreta, prediz ou explica o sistema (Monteiro, 2002).

A modelagem é o processo de transformar ou mapear um sistema fisiológico de interesse em um modelo, os passos essenciais são a formulação do modelo, incluindo seu grau de aproximação à realidade, identificação do modelo e, finalmente, sua avaliação, como em (Monteiro, 2002) entre outros.

Anuncia-se que, na literatura corrente, o primeiro modelo matemático relativamente completo da dinâmica da membrana neurônica, foi publicado por Hodgkin e Huxley em 1952. Este trabalho fortaleceu o desenvolvimento de uma aproximação quantitativa para entender o mecanismo biofísico do comportamento neuronal, onde vários fenômenos associam-se com osciladores não-lineares (Hodgkin, Huxley, 1952). Na década de 50, FitzHugh buscou reduzir o modelo de Hodgkin-Huxley para um modelo de 2 variáveis para realizar uma análise do plano de fase, este modelo provê um espaço de fase de explicação qualitativa de formação e decadência do potencial de ação, este modelo é uma simplificação bem conhecida na literatura e é sugerida por FitzHugh (Fitzhugh, 1961) e usada por Nagumo *et al.* (Nagumo *et al.*, 1962) denominada o modelo de Fitzhugh-Nagumo.

O estudo de sistemas não-ideais, isto é, quando uma excitação é influenciada pela resposta do sistema, tem sido considerado um grande desafio na pesquisa teórica e prática da ciência da engenharia (Kononenko, 1969).

Quando a excitação não é influenciada pela resposta, é dita uma excitação ideal ou uma fonte ideal de energia.

Por outro lado, quando uma excitação é influenciada pela resposta do sistema, é dita não-ideal. Assim, dependendo da excitação, refere-se a um sistema como ideal ou não-ideal (Kononenko, 1969).

No caso dos sistemas fisiológicos, consideram-se os modelos ideais os modelos tradicionais, onde no caso do sistema fisiológico neuronal, os modelos ideais são representados pelos modelos matemáticos de Hodgkin-Huxley e Fitzhugh-Nagumo.

O comportamento ideal de sistemas é bem conhecido na atual literatura, mas há poucos resultados sobre os não-ideais, principalmente na área biológica. Geralmente, sistemas não-ideais são aqueles para os quais a potência disponível é limitada.

O comportamento do sistema se afasta do caso ideal à medida que a potência suprida torna-se mais limitada. Para sistemas dinâmicos não-ideais, deve-se adicionar ao sistema dinâmico ideal uma equação que descreva o comportamento de uma fonte de energia, devido a sua interação com o sistema físico.

Estudos sobre as propriedades de sistemas não-ideais podem ser encontrados em (Blekman, 1953; Evan-Iwanowski, 1976; Dimentberg, 1988). Recentemente, estudos estão levando a avanços em sua compreensão (Balthazar *et al*, 1999; 2001; 2003; 2004).

Nos últimos anos, o controle de sistemas dinâmicos tornou-se de grande interesse e uma metodologia para encontrar o controle ótimo linear realimentado foi proposta por Rafikov e Balthazar (Rafikov, Balthazar, 2005a; 2005b). Eles encontraram as condições que garantem a aplicação do controle linear em sistemas não-lineares. Nota-se que na teoria do controle existem dois tipos de problemas: para o primeiro, a função do controle  $u(t)$  é encontrada como uma função do tempo. Ou seja, nesse caso a função de controle ótimo determina uma trajetória ótima que corresponde a uma condição inicial dada do sistema. No segundo caso, a função de controle  $u(t,x)$  depende do tempo e de variáveis de estado. Este tipo de controle é chamado controle com realimentação ou síntese de controle podendo ser aplicado para qualquer condição inicial. Se as variáveis do sistema são desvios do regime desejado, o controle ótimo estabiliza em torno da trajetória desejada, minimizando o funcional que caracteriza os desvios quadrados da trajetória e do controle do regime desejado. Ressalta-se que várias outras técnicas de controle foram desenvolvidas (Ott, *et al* 1990; Vincent, Yu, 1991; Sinha, *et al*, 2000), mas não serão abordadas nesta tese.

## 1.1 Objetivos do Trabalho.

Os objetivos são:

- a) Estudar o comportamento dinâmico ideal do sistema fisiológico neuronal, isto é, quando não se considera a limitação de potencia, através das bacias de atração do sistema, representada pelos modelos matemáticos de Hodgkin-Huxley (Hodgkin, Huxley, 1952) e pelo modelo simplificado de FitzHugh-Nagumo (FitzHugh, 1961; Nagumo *et al*, 1962).
- b) Apresentar o primeiro estudo na literatura de sistemas fisiológicos não-ideais, isto é, considerando a limitação de potencia, através dos modelos matemáticos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo, visto que na atual literatura os sistemas não idéias se restringem a sistemas mecânicos (Sommerfeld, 1902; Nayfeh, Mook, 1979; Balthazar *et al*, 1999; 2001).
- c) A determinação analítica de um controlador para os modelos matemáticos apresentados, utilizando uma metodologia proposta por Rafikov e Balthazar (Rafikov, Balthazar, 2005) chamada de controle ótimo linear realimentado (aplicada ao tratamento de crises epiléticas, que será abordada no apêndice A com maiores detalhes).

Este trabalho se enquadra no grupo de pesquisa em sistemas dinâmicos não lineares ideais e não-ideais do Professor Dr José Manoel Balthazar (Balthazar *et al*, 2002, 2003, 2004) sendo o primeiro de uma série deles na linha de controle de sistemas fisiológicos a serem desenvolvidos na Faculdade de

Engenharia Mecânica (FEM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) num futuro próximo tanto em nível de pós-graduação quanto em nível de pós-doutorado.

Baseados no desenvolvimento desta tese foram publicados (Chavarette et al, 2005a; 2005b; 2005c; 2005d) e/ou submetidos (Chavarette et al, 2005e; 2005f; 2005g) para publicação vários trabalhos que são citados na sumula curricular.

## **1.2 Descrição do Trabalho**

Para se atingir os objetivos propostos, este trabalho está organizado da seguinte forma: no capítulo dois, aborda-se o sistema complexo fisiológico, onde se coloca:

- a) A motivação do trabalho,
- b) Descreve-se o sistema nervoso e os neurônios,
- c) A membrana neuronal,
- d) A condução de sinais nervosos,
- e) Os potenciais de membrana,
- f) O registro do potencial de ação da membrana e os tipos de estímulos que podem excitar uma fibra nervosa.

No capítulo três aborda-se o modelo matemático do sistema neuronal, onde se discute:

- a) A equação da membrana,



- b) O modelo de Hodgkin-Huxley,
- c) Uma simplificação para o modelo de Hodgkin-Huxley, sendo todo este capítulo baseado na publicação de 1952 de Hodgkin e Huxley (Hodgkin, Huxley, 1952).

No capítulo quatro, apresenta-se uma revisão do comportamento dinâmico do sistema complexo neuronal, para tanto se discute:

- a) O modelo de Hodgkin-Huxley para três diferentes tipos de estímulos,
- b) A presença de caos no modelo,
- c) Uma análise de estabilidade do modelo de Hodgkin-Huxley,
- d) O modelo de FitzHugh-Nagumo e sua análise de estabilidade.

No capítulo cinco, introduz-se o conceito de sistema dinâmico ideal e não ideal ao modelo fisiológico neuronal, discutindo:

- a) A dinâmica dos modelos ideais e não ideais de Hodgkin-Huxley através do conceito de bacia de atração.
- b) A dinâmica dos modelos ideais e não ideais de FitzHugh-Nagumo através do conceito de bacia de atração.

No capítulo seis, propõe-se uma metodologia recente para encontrar um controle ótimo linear com realimentação para os modelos ideais e não-ideais de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo

As conclusões desta tese são apresentadas no capítulo sete, onde se aborda o tópico para futuros trabalhos e apresenta-se uma sugestão para futuros trabalhos.

Para um complemento dos assuntos abordados no decorrer desta tese, apresenta-se o apêndice assim distribuído:

1. No apêndice A, as crises epiléticas, com o objetivo de esclarecer o funcionamento de uma crise e citar um exemplo de aplicação para o controle ótimo desenvolvido nesta tese,
2. Trata-se no apêndice B a equação de Nernst: Cálculo do Potencial de Equilíbrio para Íons Individuais, com o objetivo de ilustrar o cálculo do potencial de equilíbrio de uma membrana.
3. O apêndice C, um exemplo de implementação experimental, com o objetivo de apresentar um resumo rápido do trabalho de Wu *et al* (2002) que servirá de inspiração para futuros trabalhos.

Informa-se aos leitores que nos anexos se encontram todos os programas desenvolvidos em Matlab 6.5 ® para as simulações deste trabalho

Finalmente, apresenta-se resumidamente à sùmula curricular com os trabalhos desenvolvidos, submetidos e publicados durante o desenvolvimento desta.

## *Capítulo 2*

### **Sistema Complexo Fisiológico Neuronal: Motivação do Trabalho.**

A sobrevivência de todos os animais depende de sua capacidade de responder a desafios de outros animais e do ambiente em que vive. Frequentemente, a resposta tem que ser rápida e bem coordenada para ser eficiente, e os animais podem produzir tais respostas somente quando a informação é analisada, organizada e transmitida rapidamente pelo corpo. O sistema nervoso desenvolveu esse comportamento para permitir a ocorrência dessas respostas rápidas e adaptativas (Randall *et al*, 2000). Elas são encontradas em todos os animais, e esse comportamento é definido como “as atividades globais de um animal” (Wood, 1973). Neste capítulo, abordam-se os aspectos biológicos deste comportamento, onde não se pretende esgotar o assunto, mas fornecer elementos para que baseado num modelo matemático, estude-se a dinâmica ideal e não-ideal, e posteriormente estude-se uma estratégia de controle para esse comportamento.

A capacidade de responder a estímulos é provavelmente um fenômeno geral das células vivas e presume-se que fundamenta a capacidade dos animais que não possuem sistema nervoso, tais como protozoários e esponjas, de responder ao meio em que vive de maneira coordenada (Wood, 1973). Com isso, este capítulo começa discutindo o sistema nervoso e os neurônios.

## 2.1 Sistema Nervoso e os Neurônios.

A complexidade do sistema nervoso é amplamente ilustrada pelo sistema nervoso do ser humano, que contém mais de  $10^{11}$  neurônios, além de um número ainda mais elevado de células de suporte (células gliais, ou neuroglia)(Schmidt-Nielsen, 2002). As unidades funcionais que permitem aos animais responder eficientemente aos seus ambientes são conjuntos de neurônios que estão entre si de modo a permitir que as informações passem entre as células. Esses arranjos são chamados circuitos neuronais, e suas conexões são análogas em vários aspectos aos circuitos elétricos (Schmidt, 1979). Todas as capacidades complexas do sistema nervoso – movimento, percepção, aprendizagem, memória e consciência – provêm de processos físicos e químicos da atividade neuronal (Wood, 1973).

O sistema nervoso controla todas as atividades físicas conscientes e inconscientes. Ele é formado por bilhões de células nervosas que captam informações vindas do interior e exterior do corpo do ser humano (Guyton, 1998). Como a célula nervosa apresenta, em geral, estrutura bastante diferente da maioria das outras células animais, ela recebe um nome especial, o de neurônio (Usherwood, 1977). Os neurônios são os elementos mais importantes na constituição do sistema nervoso, eles desenvolveram propriedades especializadas que os permitem receber informações, processá-las e transmiti-las para outras células. Os neurônios variam de forma e tamanho, cada neurônio tem tipicamente um soma ou corpo celular, dendritos e axônios, sendo o corpo celular composto por citoplasma, núcleo e organelas, e sua função é fazer a manutenção metabólica do neurônio. (Randall *et al*, 2000).

Os dendritos são processos celulares, tipicamente curtos e altamente ramificados de maneira a oferecer amplas áreas de contato para a recepção de informação. Estas estruturas recebem e enviam informações para o corpo celular, sendo estas conduzidas do corpo celular para outros neurônios ou glândulas através do axônio. Em sua extremidade, o axônio ramifica-se formando os seus terminais, que contém estruturas minúsculas chamadas botões sinápticos. Quando estas estruturas recebem uma informação liberam neurotransmissores, que são

substâncias químicas que transmitem sinais de um neurônio para outro (Guyton, 1988), a estrutura do neurônio é ilustrada na figura 2.1.

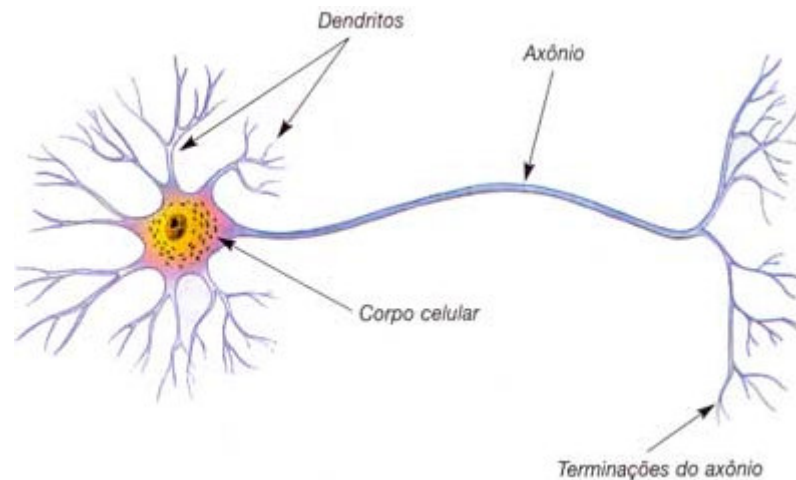


Figura 2.1 – Estrutura de um neurônio.

Todos os neurônios possuem as mesmas características básicas ilustrada na figura 2.1. O esquema básico de funcionamento do neurônio começa pelos dendritos, os dendritos recebem sinais de entrada vindos de outras células, o soma, ou corpo celular, e os próprios dendritos processam e integram esses sinais, a informação é transmitida ao longo do axônio para as sinapses e as saídas das sinapses fornecem sinais de entrada para outros neurônios (Wood, 1973).

Os neurônios são classificados funcionalmente em neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores. Os neurônios sensoriais, que transmitem as informações captadas de estímulos externos, como o som, luz, pressão e sinais químicos, ou respondem a estímulos do interior do corpo, como o nível de oxigênio sanguíneo ou a posição de articulação. Os interneurônios, que conectam outros neurônios dentro do sistema nervoso central, e os neurônios motores, que conduzem sinais aos órgãos efetores, causando contração de músculos ou secreção de células glandulares (Randall *et al*, 2000). A figura 2.2 mostra a estrutura de um neurônio sensorial e de um neurônio motor.

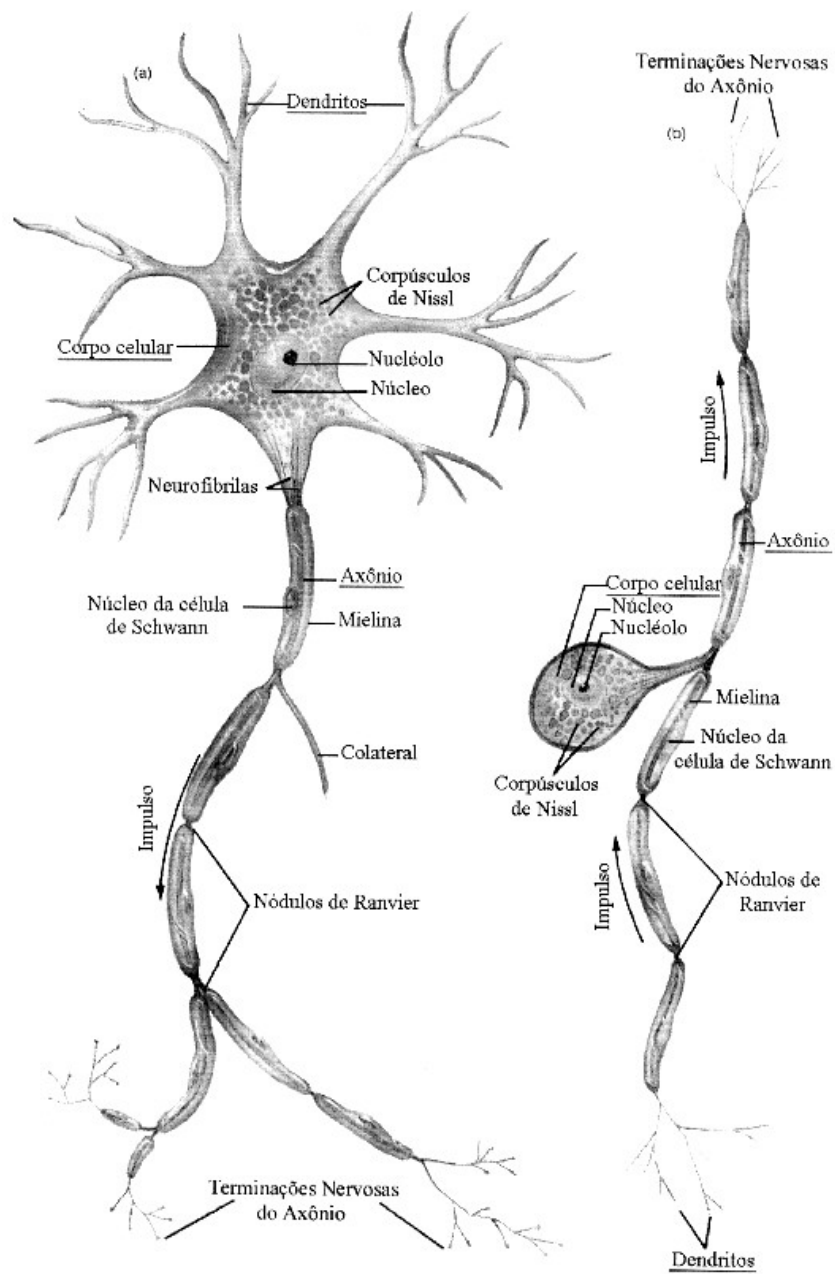


Figura 2.2: Neurônios (a) Motor e (b) Sensorial

Um neurônio de uma célula animal é recoberto por uma membrana que separa o meio intercelular, chamado de membrana neuronal (Randall *et al*, 2000).

## 2.2 Membrana Neuronal.

Um dos conceitos fundamentais nos quais se baseiam as idéias modernas de eletrobiologia é a existência de uma membrana ou barreira superficial fina, cerca de 60 a 70Å de espessura ( $1 \text{ Angström} = 10^{-10}m$ ), que controla a difusão de substâncias para dentro e para fora da célula. A membrana neuronal é formada basicamente por lipídeos e proteínas. Os lipídeos estão arranjados em uma camada dupla na qual as proteínas estão imersas. Alguns íons de proteínas (sódio e potássio) atravessam a membrana de um lado ao outro, formando canais ou poros. A membrana possui uma bomba de sódio-potássio que produz uma alta concentração de sódio no exterior da membrana e baixa concentração no seu interior e, para o potássio, concentração elevada no interior e reduzida no exterior (Randall *et al*, 2000). A representação esquemática da organização da membrana celular neuronal é ilustrada na figura 2.3.

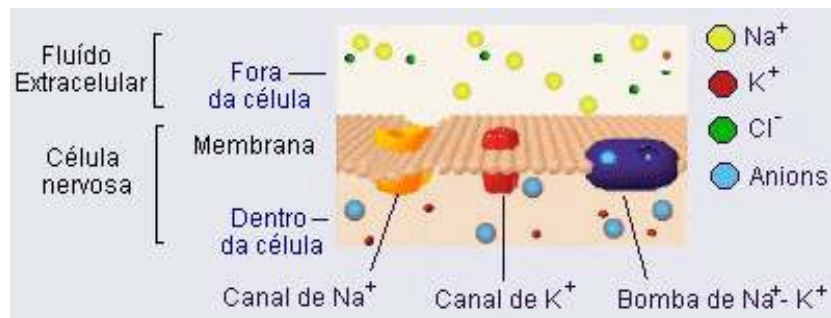


Figura 2.3. Representação esquemática da organização da membrana celular neuronal.

As células nervosas têm duas propriedades fisiológicas características, que são a excitabilidade e condutibilidade, ou seja, capacidade de reagir a um dado estímulo e transmitir esse estímulo sob a forma de impulsos eletroquímicos ao longo de suas membranas (Lerner, 1973).

A membrana das células nervosas possui propriedades elétricas que são dadas através do arranjo molecular de seus componentes. Essas propriedades podem afetar a capacidade das células eletricamente excitáveis na condução das informações, determinando a seqüência de

alterações de tensão produzidas pelo fluxo de corrente através das membranas (Randall *et al*, 2000).

A membrana do neurônio é frequentemente comparada a um circuito elétrico que compreende muitas unidades repetidas (Hodgkin, Huxley, 1952). Cada unidade contém um certo número de baterias, um para cada espécie de íon, sendo as forças eletromotrizes dessas baterias determinadas pelos gradientes de concentração para os diferentes íons. No análogo elétrico, cada bateria iônica está ligada às fases extra e intracelular por uma resistência variável, que representa a permeabilidade da membrana relativa à espécie de íon em questão (Usherwood, 1977).

Sendo a membrana composta por dupla camada lipídica e proteínas mergulhadas nessa camada, o primeiro componente age como um capacitor elétrico, acumulando e estocando carga através de interação eletrostática entre cátions e ânions nos lados opostos da membrana.

Já as proteínas, formam canais que são seletivos aos íons e permitem a passagem destes através da membrana, gerando assim uma corrente elétrica através do fluxo de íons. A esta propriedade das proteínas dá-se o nome de condutância.

A permeabilidade da membrana e a distribuição assimétrica dos íons em ambos os seus lados, são responsáveis pelo desencadeamento de um potencial elétrico (Randall *et al*, 2000).

### **2.3 Condução de Sinais Nervosos.**

A condução dos sinais nervosos nos neurônios é possível graças a reações eletroquímicas chamadas potenciais de ação. O mecanismo básico de produção e reprodução regenerativa dos potenciais de ação foi determinado por Hodgkin e Huxley em 1952 quando as propriedades físicas e eletroquímicas da membrana axonal foram descritas quantitativamente (Hodgkin, Huxley, 1952). Esse mecanismo envolve alterações nas condutâncias da membrana relativamente



aos íons sódio e potássio. Os gradientes de concentração dos íons inorgânicos através da membrana do neurônio representam reservas de energia potencial, e o neurônio utiliza essas reservas para gerar sinais elétricos. Através de uma seqüência de variações nas permeabilidades do sódio e potássio, sinais elétricos chamados potenciais de ação são produzidos (Usherwood, 1977).

Entre o interior de uma célula e o fluido extracelular que a cerca há, em regra, uma diferença de potencial denominada potencial de membrana. Em muitos tipos de células, a função celular pode ser realizada através da grandeza desse potencial.

## **2.4 Potenciais de Membrana.**

Na maioria das células, o potencial de membrana,  $V_m$ , tem por longo tempo um valor constante, enquanto influências especiais vindas do exterior não atuam sobre a célula, como por exemplo, o som, a luz, a pressão e os sinais químicos. Quando a célula se encontra em tal condição de repouso dá-se ao potencial de membrana a designação de potencial de repouso (Schmidt, 1979). A magnitude do potencial varia de 5 a  $100mV$  e depende do tipo de célula e de seu ambiente químico (Hodgkin, Huxley, 1952). Na célula nervosa, por convenção, o potencial de repouso é sempre negativo, apresentando uma grandeza constante e característica para os diversos tipos de células (Schmidt, 1979) e, geralmente é da ordem de  $-70mV$  no interior da fibra, aproximadamente (Guyton, 1998).

Esse potencial de repouso tem origem, pois os íons da membrana se movem livremente numa solução aquosa. Tanto no espaço intracelular, quanto no espaço extracelular, não pode persistir um desequilíbrio de cargas, tendendo a ser equilibrado pelo movimento dos íons. O desequilíbrio de cargas que provoca a formação do potencial de repouso deve se localizar na “fase constante”, que contorna a célula, na membrana celular. O potencial de repouso origina-se também na membrana celular: do lado interno, a membrana é coberta por um excesso de ânions,

enquanto do lado externo o revestimento de cátions se processa em número idêntico (Schmidt, 1979).

Alterações no nível de repouso do potencial de membrana podem transferir informação significativa para a célula. As células nervosas, em particular, utilizam tais alterações de tensão como sinais na recepção, integração e transmissão de informação. Estes sinais ocorrem de duas formas: potenciais graduados e de ação. Os potenciais graduados são extremamente importantes na sinalização por curta distância; os potenciais de ação, por outro lado, são os sinais que percorrem longas distâncias nas membranas das células nervosas (Vander *et al*, 1981).

Nos neurônios, com exceção de poucas regiões especializadas, a maior parte da membrana é capaz de gerar potenciais de ação (Usherwood, 1977). O potencial de ação pode ser descrito como variações muito rápidas dos potenciais externo e interno da célula nervosa. Cada potencial de ação começa por uma modificação abrupta de um potencial de repouso negativo para um potencial positivo, e em seguida termina com um rápido retorno para o potencial negativo (Guyton, 1998). A duração desse potencial difere nos diversos tipos de células, é cerca de 1ms para os nervos, e é provocado pela movimentação passiva de íons ao longo do gradiente de concentração (Schmidt, 1979).

#### **2.4.1 Potencial de Ação.**

Todos os neurônios usam um tipo de sinal, o potencial de ação (PA), para transmitir informações para e através dos segmentos eferentes da célula, freqüentemente a longas distâncias. Os potenciais de ação são alterações grandes e rápidas no potencial da membrana,  $V_m$ , que se propagam pelo axônio sem diminuição. Ou seja, uma vez que um PA se inicia em um neurônio, o sinal percorre a membrana celular, produzindo a mesma quantidade de alteração no  $V_m$  em cada ponto. Além disso, o tempo demandado pela alteração de tensão é constante à medida que o PA produzirá a mesma quantidade de variação no  $V_m$ , com o mesmo tempo de

duração; não existe um tamanho intermediário. Como consequência, os PA são chamados de efeito “tudo ou nada”. (Randall *et al*, 2000).

Podem-se resumir as etapas essenciais na geração do potencial de ação de membrana e na transmissão do potencial de ação, como (Guyton, 1988):

1. A bomba sódio-potássio produz alta concentração de sódio no exterior da membrana e baixa concentração no seu interior e, para o potássio, concentração elevada no interior e reduzida no exterior.
2. Visto que a membrana em repouso é muito permeável aos íons potássio e, dada a alta concentração desses íons no interior da membrana, esses íons difundem para o exterior, essa difusão provoca a passagem de cargas positivas para fora da fibra, mas deixa muitos íons protéicos em seu interior; Dessa forma, a membrana em repouso gera um potencial de membrana negativo, da ordem de  $-90mV$  no interior da fibra.
3. Um aumento súbito da permeabilidade da membrana aos íons sódio inicia o potencial de ação. Os íons sódio movem-se rapidamente para o interior da fibra, carregando consigo cargas positivas, produzindo positivamente no interior da membrana no ponto onde a membrana ficou muito permeável. Isso é chamado processo de despolarização.
4. A eletricidade positiva que entra na fibra nervosa desloca-se ao longo dessa fibra. Isso tem o efeito sobre a membrana adjacente, tornando-a também muito permeável ao sódio. Por conseguinte, o sódio também penetra na fibra por essas regiões e o processo é repetido em toda a extensão da fibra nervosa. Dessa forma o impulso nervoso se propaga por toda a fibra nervosa.
5. Após a fibra ter se tornado completamente despolarizada, a membrana, de forma abrupta, torna-se de novo impermeável ao sódio, embora permaneça muito

permeável ao potássio. Devido à alta concentração desses íons no interior da fibra, grandes quantidades de íons potássio, positivamente carregados, voltam a se difundir para o meio externo. A perda dessas cargas positivas faz com que o interior da fibra volte a ser negativo. Esse é o processo de repolarização. Nesse ponto, a fibra nervosa volta a estar apta a transmitir um novo impulso.

6. Durante o intervalo de tempo em que a fibra ficou despolarizada, um pequeno número de íons sódio deslocou-se para o interior da fibra e, durante o processo inicial da repolarização, um número pequeno de íons de potássio se difundiu para o exterior. A bomba de sódio-potássio começa então a funcionar de novo, permanecendo ativa mesmo nos intervalos entre os potenciais de ação, bombeando os íons de sódio para o exterior e os íons potássio para o interior da fibra nervosa. Isso restabelece o interior e o exterior da membrana.

Após essas etapas um novo estímulo pode ocorrer recomeçando o processo. Todo o processo de geração do potencial de ação é ilustrado na figura 2.4.

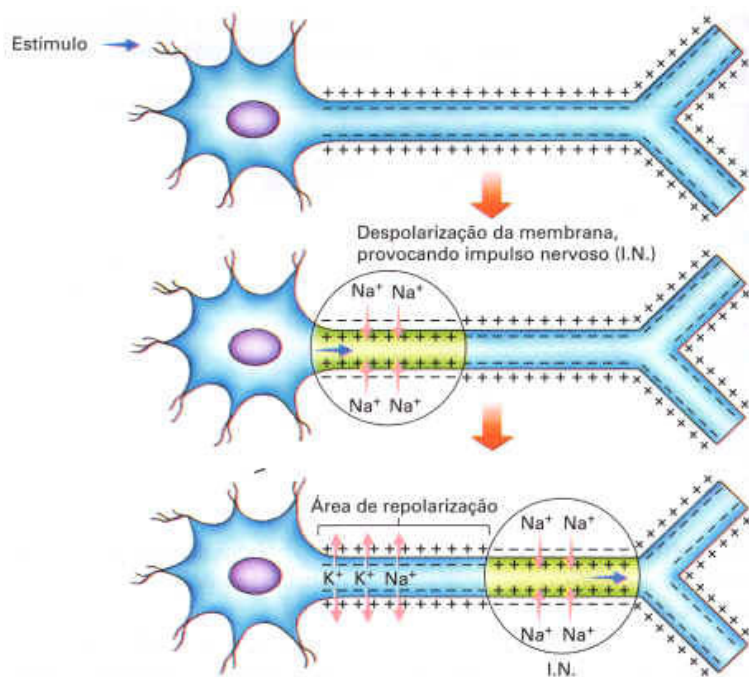


Figura 2.4. Trocas iônicas e mudanças na polaridade da membrana neuronal mediante um estímulo.

As sucessivas fases do potencial de ação são:

**Repouso:** a membrana celular é relativamente impermeável aos íons sódio ( $Na^+$ ), em contrapartida, é bastante permeável aos íons potássio ( $K^+$ ). Dada a alta concentração de  $K^+$  no interior da membrana, estes íons difundem-se para o exterior, provocando a passagem de cargas positivas para fora da fibra, mas permanecem muitos íons protéicos no seu interior. Diz-se que a membrana encontra-se polarizada e a condutância do potássio é maior que a do sódio.

**Despolarização:** um estímulo de qualquer natureza (químico, elétrico, térmico ou mecânico) pode aumentar subitamente a permeabilidade da membrana aos íons  $Na^+$  iniciando um potencial de ação. Estes íons movem-se rapidamente para o interior da célula, carregando cargas positivas, o que produz uma mudança no potencial da região da membrana do neurônio que estiver ocorrendo este processo (Guyton, 1998), como pode ser visto na figura 2.5. Essa fase do potencial de ação tem duração de cerca de 0,2 a 0,5ms e nela a condutância do sódio ( $g_{Na}$ ) excede a condutância do potássio ( $g_K$ ) (Schmidt, 1979).

**Repolarização:** após a despolarização, a membrana se torna novamente impermeável ao  $Na^+$ , embora continue permeável ao  $K^+$ . Em virtude da alta concentração de íons positivos no interior da célula nervosa, grandes quantidades de íons  $K^+$  voltam a se difundir para o meio externo, tornando o interior da fibra novamente negativo (Guyton, 1998) e,  $g_K$  apresenta-se novamente maior que  $g_{Na}$  (Schmidt, 1979). Nesta situação o neurônio torna-se novamente apto a transmitir um novo impulso nervoso.

Todo processo de variação da tensão na membrana celular neuronal, é ilustrado na figura 2.5.

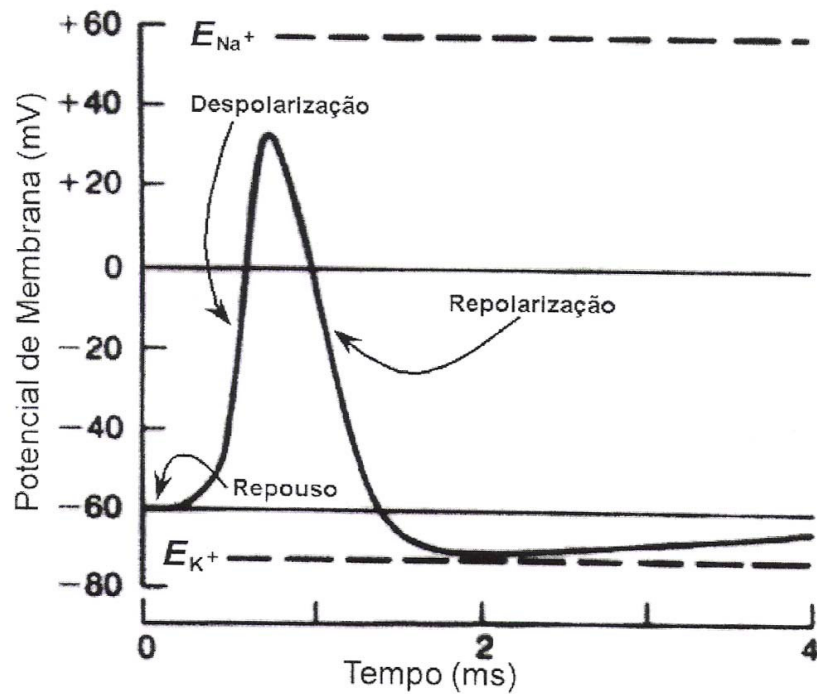


Figura 2.5. Variação da tensão na membrana celular nervosa durante o potencial de ação .

Após a ocorrência do potencial de ação, durante alguns milissegundos ( $1/2500s$ ), a membrana fica incapaz de gerar um outro potencial de ação, independente da intensidade da despolarização imposta. Este intervalo é chamado de período refratário (Schmidt-Nielsen, 2002).

A velocidade de propagação do impulso nervoso está diretamente ligada ao diâmetro do neurônio e à presença ou não de mielina (camada isolante do axônio), desde que a temperatura e o  $pH$  do meio extracelular sejam mantidos constantes. As fibras mielinizadas têm velocidade de propagação maior que as fibras amielinizadas, e quanto maior o diâmetro da fibra, maior a velocidade de propagação (Tavares *et al*, 1984).

## 2.5 O Registro do Potencial de Ação.

O axônio gigante da lula, ilustrado na figura 2.6, é uma fibra não-mielinizada, ou seja, sem uma camada isolante do axônio, com um diâmetro em torno de meio milímetro e vários centímetros de comprimento. Ela é uma das maiores células de animais conhecidas. Para comparação, as células dos vertebrados possuem diâmetros de alguns poucos micrometros. Além disso, o axônio gigante da lula constitui um sistema adequado para a realização de experimentos (Hodgkin, Huxley, 1952).



Figura 2.6: Lula Gigante (Guyton, 1998).

Para a realização de seus experimentos, Hodgkin e Huxley (Hodgkin, Huxley, 1952), utilizaram duas técnicas experimentais, conhecidas como **grampeamento espacial** e **grampeamento de tensão**.

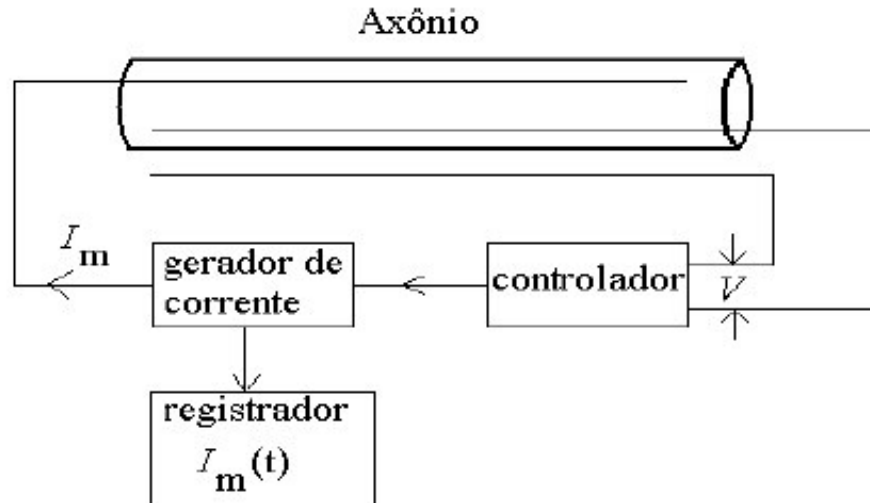


Figura 2.7: Esquema do arranjo experimental para medidas com grampo espacial e de tensão.

Dois eletrodos finos e longos são inseridos ao longo do axônio e conectados aos instrumentos mostrados na figura 2.7. A resistência dos eletrodos é tão baixa que todos os pontos ao longo do axônio tem o mesmo potencial elétrico em cada instante de tempo. Portanto, o potencial passa a depender apenas do tempo e não do espaço, como numa célula pontual. Dizemos que a célula está sob um *grampo espacial*.

Um dos eletrodos está emparelhado com um eletrodo externo ao axônio, para medir a diferença de tensão  $V_m$  através da membrana. O outro eletrodo é usado para injetar ou retirar corrente da célula, na quantidade adequada para manter a diferença de potencial através da membrana num valor constante qualquer. A medida dessa corrente permite o cálculo da condutância (ou resistência) da membrana. Esta técnica é chamada de *grampo de tensão* e permite controlar o potencial de membrana, fazendo com que ele tenha qualquer valor que se queira.

Quando o potencial de membrana é elevado abruptamente, do seu valor de repouso para um valor e mantido neste valor, a corrente de membrana  $I_m(t)$  apresenta um valor como o mostrado na figura 2.8.



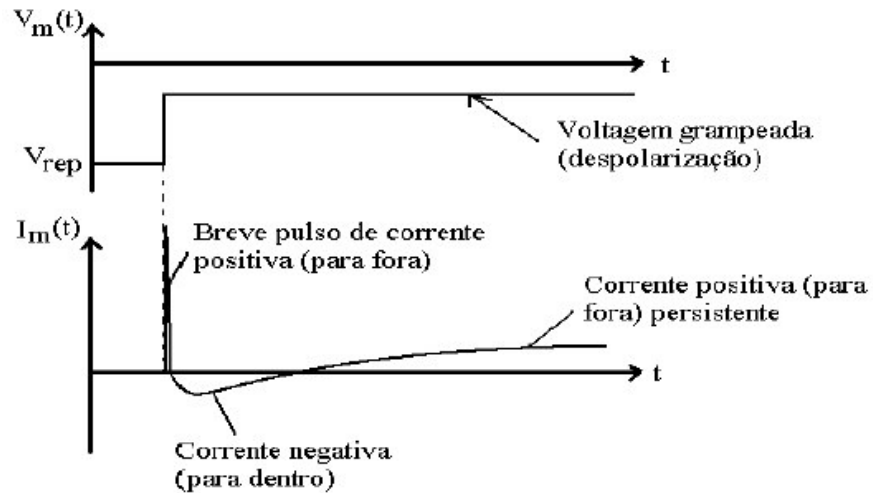


Figura 2.8: Esquema do potencial da Membrana Elevado

A corrente de membrana  $I_m(t)$  tem três componentes:

1. Um brevíssimo pulso de corrente (de alguns poucos micro-segundos) para fora da célula. Esta corrente corresponde ao carregamento do capacitor que constitui a membrana, pois o aumento da tensão implica num aumento da carga armazenada na superfície da membrana.
2. Um fluxo de corrente para dentro da célula com duração de 1 a 2 ms. Vários experimentos, como, por exemplo, à substituição de íons de sódio no meio extracelular por outros íons monovalentes, mostraram que esta corrente é devida à entrada de íons de sódio na célula.
3. Uma corrente para fora da célula que se manifesta em aproximadamente 4 ms e permanece estável pelo tempo que durar o grampo de tensão. Estudos com traçadores revelam que esta corrente é devida a íons de potássio. (Em uma escala de tempo de várias dezenas de milissegundos, esta corrente de potássio também cai para zero como a de sódio).

Além dessas três componentes, há também uma pequena corrente constante para fora (imperceptível na escala do desenho) que corresponde a íons de cloro e outros íons que passam pela membrana.

## **2.6 Tipos de Estímulos que Podem Excitar a Fibra Nervosa.**

No corpo humano as fibras nervosas são normalmente estimuladas por meios físicos ou químicos. Por exemplo, a pressão aplicada sobre certas terminações nervosas da pele distende mecanicamente essas terminações, o que abre os poros da membrana ao sódio, por conseguinte, produzindo impulsos. O frio e o calor atuam do mesmo modo sobre outras terminações, também produzindo impulsos, e a lesão dos tecidos, como o corte ou a distensão demasiada, podem produzir impulsos dolorosos.

No sistema nervoso central, os impulsos são transmitidos de um neurônio para outro, primeiramente por meios químicos. A terminação neural do primeiro neurônio libera uma substância química, chamada de substância “transmissora”, que excita o segundo neurônio. Desse modo, os impulsos podem ser transmitidos ao longo de muitas centenas de neurônios, antes de serem bloqueados.

Em laboratório, as fibras nervosas são em geral estimuladas eletricamente. Um estimulador típico produz impulsos elétricos com a tensão desejada, seja em impulsos isolados. Comumente, é usada uma pequena haste, com dois fios em uma de suas extremidades, com os dois fios sendo aplicados ao nervo; ao ser ligado o estimulador, o estímulo elétrico é aplicado e a corrente elétrica passa pelo nervo. Conforme a corrente flui pelas membranas da fibra nervosa, a permeabilidade é alterada, produzindo os impulsos nervosos (Vander *et al*, 1981).

A lei do tudo-ou-nada acontece quando um estímulo é suficientemente intenso para produzir um impulso, esse impulso será propagado em ambas as direções da fibra nervosa, até que toda a fibra entre em atividade. Em outras palavras, um estímulo fraco não é capaz de excitar

apenas uma parte da fibra nervosa; ou o estímulo é bastante forte para despolarizar toda a fibra, ou, simplesmente, não a despolariza. Isso é conhecido como *lei do tudo-ou-nada* (Guyton, 1988).

## 2.7 Conclusões.

As conclusões foram que as propriedades específicas das membranas celulares afetam a capacidade dos neurônios conduzir as informações; tais propriedades dependem do arranjo molecular da membrana. A dupla camada lipídica da membrana age como um capacitor elétrico; embora ela não deixe os portadores de carga (íons) passar prontamente, ela é muito fina (de 60 a 70Å) e assim pode acumular e escoar carga por interação eletrostática entre os cátions e os ânions nos lados opostos da membrana. Os canais compostos por moléculas mergulhadas na dupla camada lipídica fornecem condutâncias elétricas seletivas. Esses canais permitem a passagem física de certos íons inorgânicos através da membrana; o fluxo de íons através de tais canais iônicos seletivos constitui uma corrente elétrica. Estas duas propriedades, capacitância e condutância, determinam a seqüência das alterações de tensão que são produzidas pelo fluxo de corrente através das membranas celulares eletricamente ativas.

Uma distribuição assimétrica de íons em solução nos dois lados da membrana pode desencadear um potencial elétrico através da membrana, dependendo de quanto à membrana é permeável aos íons presentes. Como as membranas celulares em repouso são mais permeáveis ao  $K^+$ , o potencial de repouso é tipicamente próximo ao potencial de equilíbrio do íon, usualmente entre  $-40$  e  $-100mv$  (o lado interno negativo em relação ao lado externo).

O transporte ativo de  $Na^+$  faz com que esses íons estejam menos concentrados no citoplasma do que no lado externo da célula. Para cada um destes íons, há uma força de atração dentro da célula e baixa permeabilidade, de modo que para manter a baixa concentração intracelular eles têm de ser continuamente bombeados para fora. Os estímulos que aumentam a

permeabilidade normalmente baixa ao  $Na^+$  resultam no influxo, o que torna o interior da célula menos negativo.

Assim o comportamento elétrico das membranas excitáveis depende das propriedades passivas da capacitância da membrana e da condutância em repouso, do gradiente iônico através da membrana mantido à custa da energia metabólica e da presença de proteínas que formam canais seletivos na membrana, alguns dos quais são ativos pela despolarização da membrana. Atualmente é possível explicar os detalhes das alterações no potencial de membrana que ocorrem durante o potencial de ação em termos de propriedades moleculares desses canais iônicos.

No próximo capítulo, estuda-se um modelo matemático do sistema neuronal que contempla todos os aspectos biológicos apresentados.

## **Capítulo 3**

### **Modelo Matemático do Sistema Neuronal Fisiológico.**

O primeiro modelo matemático relativamente completo da dinâmica da membrana neurônica, foi publicado por Hodgkin e Huxley em 1952. Este trabalho fortaleceu o desenvolvimento de uma aproximação quantitativa para entender o mecanismo biofísico da geração do potencial de ação. Grande parte do modelo é baseado em achados empíricos obtidos por aplicações de técnicas de braçadeira-tensão. Este modo de intuição física, modelar princípios, é um projeto experimental excelente e um exemplo clássico de princípios de pesquisa em bioengenharia (Hodgkin, Huxley, 1952).

Neste capítulo, discuti-se a equação da membrana, o modelo matemático de Hodgkin-Huxley e a simplificação para o modelo matemático de Hodgkin-Huxley.

#### **3.1 A Equação da Membrana.**

Neste item, todo o trabalho é baseado no modelo de Hodgkin e Huxley publicado em 1952 (Hodgkin, Huxley, 1952), onde para iniciar, considera-se uma aproximação em que a célula nervosa é isopotencial, ou seja, em que o seu potencial de membrana não varia ao longo da membrana. Neste caso, pode-se desprezar a estrutura espacial da célula e trata-la como um nó.

A membrana neuronal é formada por duas camadas de lipídeos que separam os meios condutores intra e extracelular por uma fina camada *isolante*, portanto a membrana neuronal atua como sendo um *capacitor* ( $C$ ).

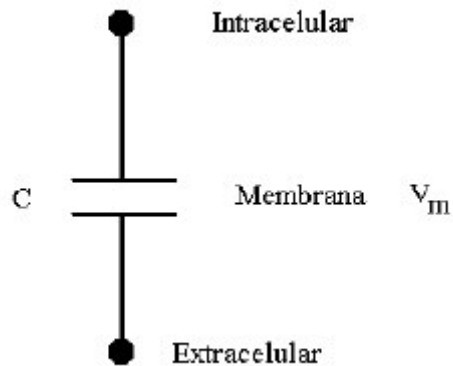


Figura 3.1: Circuito da Membrana

A diferença de potencial entre as placas do capacitor ( $C$ ) é a tensão através da membrana,  $V_m = V_{intra} - V_{extra}$ . Quando esta tensão muda, uma corrente flui carregando ou descarregando o capacitor. Ela é dada por:

$$I_C = C \frac{dV_m(t)}{dt} \quad (3.1)$$

É importante notar que não existe um movimento de cargas através da membrana isolante. O que ocorre é uma redistribuição de cargas nos dois lados da membrana causada pela corrente  $I_C$  que flui pelo resto do circuito.

Porém, corrente elétrica pode entrar ou sair de um neurônio pelas proteínas que cruzam a sua membrana (canais iônicos). Podemos modelar o fluxo de corrente devido a uma dada espécie

iônica por um canal iônico, como uma resistência ( $R$ ) colocada em série com o capacitor representando a membrana.

Como também se leva em consideração o fato de que existe um potencial de repouso através da membrana para a qual o fluxo da espécie iônica se anula, pode-se modelar a membrana neuronal da célula isopotencial pelo circuito ilustrado na figura 3.2.

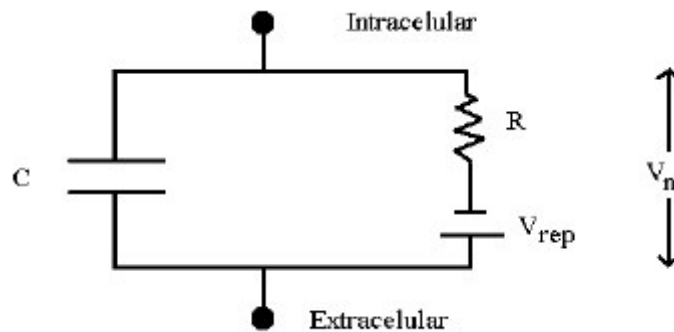


Figura 3.2: Modelo da Membrana Neuronal

Quando a corrente passa pela membrana, para dentro ou para fora, a variação de potencial sentida pelos íons responsáveis por ela tem duas componentes: uma é a variação ôhmica devida à resistência  $R$ ,  $RI$ , e a outra é a variação devida à fonte,  $V_{rep}$ . A soma destas variações de potencial tem que ser igual ao potencial de membrana:  $V_m = RI + V_{rep}$ . Isolando  $I$  nesta equação temos:

$$I_R = \frac{V_m - V_{rep}}{R} \quad (3.2)$$

Note que para que não exista corrente passando pelo resistor (ou corrente líquida entrando ou saindo da célula) o potencial de membrana deve ser igual ao potencial de repouso. Portanto, o potencial de repouso do modelo acima deve ser o potencial de Nernst (Apêndice B) do íon que passa pelo canal modelado pela resistência  $R$ .

Quando uma corrente  $I_m$  passa pela membrana, temos uma situação como mostra a figura 3.3 (defini-se o sentido positivo de corrente como sendo de dentro para fora da célula):

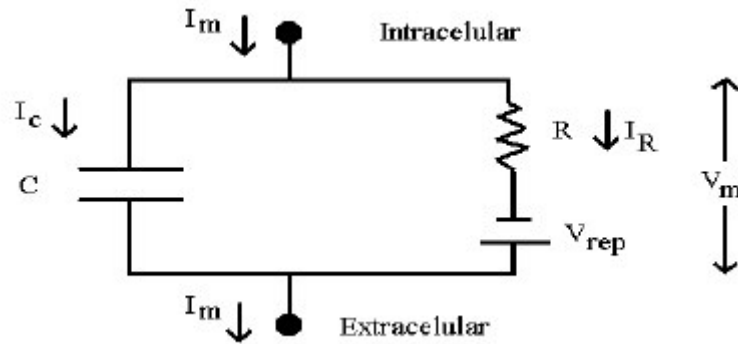


Figura 3.3: Circuito da membrana (dentro para fora)

Aplicando a lei das correntes de Kirchoff ao nó superior da figura 3.3, tem-se:

$$I_m = I_C + I_R = C \frac{dV_m(t)}{dt} + \frac{V_m(t) - V_{rep}}{R} \quad (3.3)$$

O modelo descrito acima, descreve uma membrana *passiva*, pois os elementos do circuito *não dependem* da tensão através da membrana.

Note que o modelo de 1ª ordem construído corresponde a um circuito *RC*. Pode-se estimar o tempo característico,  $\tau = RC$ , desse circuito para um neurônio típico: a *Capacitância específica*, ou capacitância por unidade de área  $C_m$  de uma membrana neuronal típica vale  $1\mu F/cm^2$ . Portanto, um pedaço de membrana com  $1\text{ cm}^2$  de área tem uma capacitância de  $1\mu F$ . Um valor típico para a *condutância específica* de uma membrana neuronal é  $G_m = 0,1\text{ mS/cm}^2$ . O inverso de  $G_m$  é a resistência de uma área unitária  $R$ , que no caso da membrana neuronal é



denotada por  $R_m$ . Neste caso,  $R_m = 10^4 \Omega \text{cm}^2$ . Com estes valores para  $C_m$  e  $R_m$ , pode-se calcular a constante de tempo de uma membrana neuronal típica:

$$\tau_m = R_m C_m = RC = 10 \text{ms} \quad (3.4)$$

Supondo que seja injetado uma corrente  $I_{inj}$  através de um microeletrodo diretamente dentro da pequena célula isopotencial, ilustrado na figura 3.4, como se descreve a dinâmica do potencial de membrana  $V_m(t)$  em resposta a essa corrente?

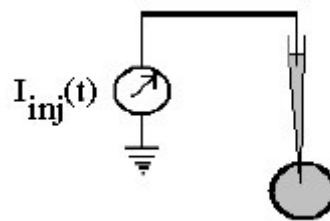


Figura 3.4: Representação da Célula

Usando a representação do circuito elétrico construído, o modelo desta situação pode ser representado pela figura 3.5.

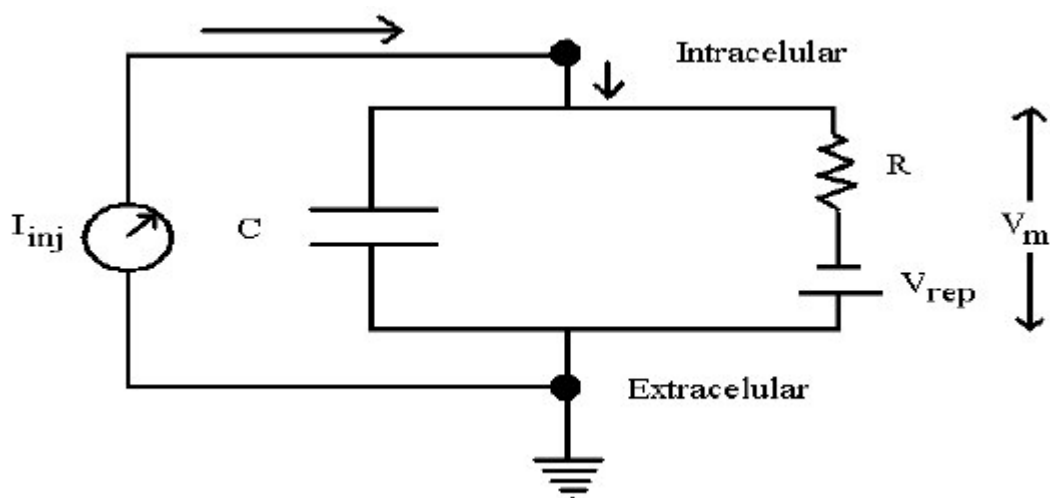


Figura 3.5: Circuito Elétrico

Por conservação de corrente, a corrente de membrana deve ser igual à corrente injetada:

$$I_m = I_{inj}:$$

$$C \frac{dV_m(t)}{dt} + \frac{V_m(t) - V_{rep}}{R} = I_{inj}(t) \quad (3.5)$$

Multiplicando ambos os lados por  $R$  e usando  $\tau = RC$ , temos :

$$\tau \frac{dV_m(t)}{dt} = -V_m(t) + V_{rep} + RI_{inj}(t) \quad (3.6)$$

Esta equação é chamada de *equação da membrana*.

A equação da membrana é uma equação diferencial ordinária de primeira ordem com coeficientes constantes. Definindo-se uma condição inicial  $V_m(0)$ , a sua solução nos dará uma única curva para  $V_m$  versus  $t$ .

Se a corrente injetada for nula, a sua solução é:

$$V_m(t) = V_{rep} - (V_{rep} - V_m(0))e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (3.7)$$

Esta equação nos diz que qualquer que seja a condição inicial, o potencial de membrana decai exponencialmente para  $V_{rep}$  com o tempo. Se  $V_m(0) = V_{rep}$ , o potencial de membrana permanece no valor de repouso indefinidamente.

Supondo-se agora que a corrente injetada é do tipo degrau:  $t=0$  aplica-se um valor de corrente  $I_0$  que é mantido constante por um longo tempo. A teoria das equações diferenciais mostra que a solução mais geral da equação da membrana é do tipo:

$$V_m(t) = v_0 e^{\frac{-t}{\tau}} + v_1 \quad (3.8)$$

onde  $v_0$  e  $v_1$  dependem das condições iniciais. Substituindo esta forma geral de solução na equação da membrana obtemos a igualdade:

$$v_1 = V_{rep} + RI_0 \quad (3.9)$$

Impondo a seguinte condição inicial:  $V_0(0) = V_{rep}$ , obtem-se:

$$V_{rep} = v_0 + v_1 \Rightarrow v_0 = -RI_0 \quad (3.10)$$

Substituindo  $v_0$  e  $v_1$  na solução geral temos:

$$V_m(t) = RI_0 \left( 1 - e^{\frac{-t}{\tau}} \right) + V_{rep} = V_\infty \left( 1 - e^{\frac{-t}{\tau}} \right) + V_{rep} \quad (3.11)$$

onde definiu-se  $V_\infty = RI_0$ . Esta equação nos diz que um longo tempo após a aplicação do degrau de corrente (e mantendo-se a corrente constante), o potencial de membrana atinge o valor assintótico  $V_\infty + V_{rep}$ .

É costume representar o potencial de membrana em relação ao potencial de repouso, definindo-se uma nova variável,

$$V = V_m(t) - V_{rep} \quad (3.12)$$

a solução da equação da membrana para o degrau de corrente torna-se:

$$V = V_\infty \left( 1 - e^{\frac{-t}{\tau}} \right) \quad (3.13)$$

A constante  $V_{\infty}$  é chamada de *potencial de estado estacionário*, pois é o valor para o qual a diferença ( $V_m(t) - V_{rep}$ ) tende em resposta ao degrau de corrente.

A figura 3.6, mostra as respostas do modelo de membrana como um circuito RC para quatro diferentes valores do degrau de corrente  $I_0$  (um negativo e três positivos). Na escala arbitrária de tempo usada, o estímulo degrau é aplicado em  $t=20$  e “desligado” em  $t=120$ .

Note que se  $I_0$  for positiva,  $V_{\infty} = RI_0$  será positivo. Isto quer dizer que a célula foi despolarizada ( $V_m > V_{rep}$ ). Já se  $I_0$  for negativa,  $V_{\infty}$  será negativo, implicando que a célula foi hiperpolarizada.

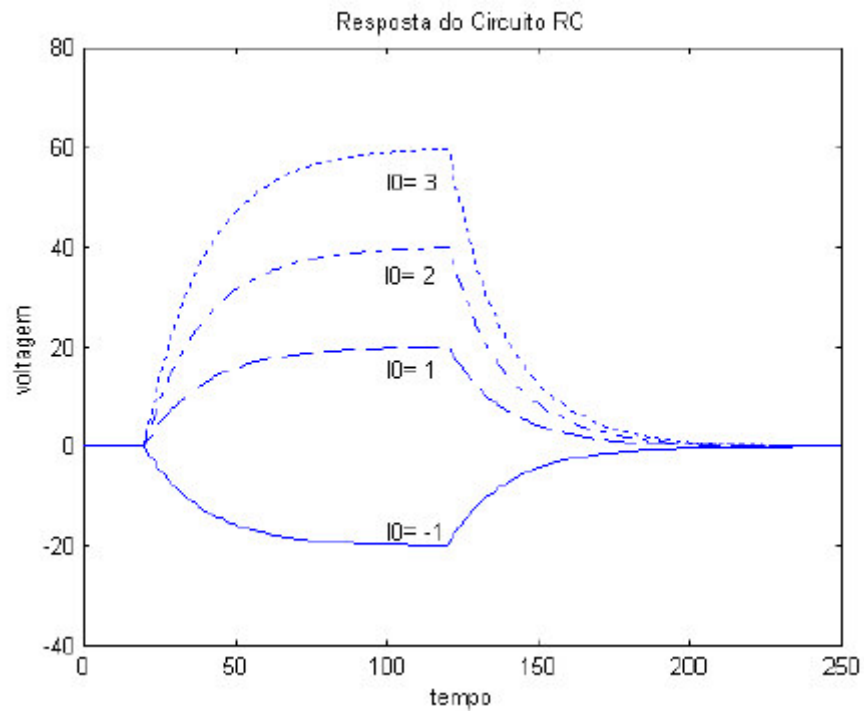


Figura 3.6: Comportamento da Membrana para quatro diferentes valores do degrau de corrente  $I_0$

Para uma melhor compreensão do fenômeno biológico (físico) em discussão, desenvolve-se o diagrama dado pela figura 3.7.

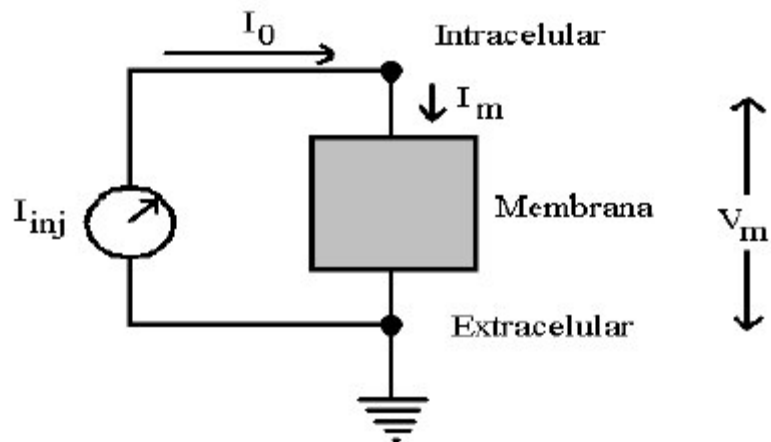


Figura 3.7: Diagrama da Membrana

Uma  $I_0$  positiva corresponde a uma corrente de membrana positiva,  $I_m > 0$ . Pela convenção adotada, uma corrente de membrana positiva indica corrente saindo da célula e isto só ocorre quando a membrana está despolarizada, isto é, o interior da célula está mais positivo do que no repouso. Isto está de acordo com o esperado, pois quando  $I_0 > 0$  o microeletrodo aplica corrente diretamente no interior da célula, provocando um aumento de cargas positivas no interior e despolarizando a célula.

Já uma  $I_0$  negativa ( $I_m$  indo de fora para dentro da célula) corresponde a uma *retirada* de cargas positivas do interior da célula pelo microeletrodo, hiperpolarizando a célula.

A resistência  $R$  é chamada de *resistência de entrada* da célula. Quanto maior  $R$ , maior a variação na tensão através da membrana para uma dada corrente constante. O valor da resistência de entrada do corpo celular de um neurônio varia de alguns megaohms para os neurônios motores da medula espinhal até centenas de megaohms para células corticais (Khoo, 1973).

Os mecanismos iônicos responsáveis pela geração de um potencial de ação foram elucidados pelos trabalhos de Hodgkin e Huxley aplicado ao axônio gigante da lula na primeira metade do Século XX (Hodgkin, Huxley, 1952). Hodgkin e Huxley publicaram em 1952 uma

análise pioneira do potencial de ação de grandes fibras nervosas do calamar, valendo-se da técnica de “bloqueio de tensão” (Hodgkin, Huxley, 1952).

Assim, Hodgkin e Huxley postularam o seguinte modelo fenomenológico para explicar os eventos observados durante a ocorrência de um potencial de ação no axônio:

1. A corrente de membrana é dada pela soma da corrente capacitiva e de uma corrente iônica:

$$I_m(t) = I_{iônica}(t) + C_m \frac{dV_m(t)}{dt} \quad (3.14)$$

2. A corrente iônica é dada pela soma de correntes iônicas para íons específicos. A corrente de um dado íon é independente das correntes iônicas dos outros íons. Há três correntes iônicas responsáveis pela geração do potencial de ação: de sódio, de potássio e de outros íons (cloro, etc.). Esta última corrente é chamada de corrente de vazamento:

$$I_{iônica}(t) = I_{Na} + I_K + I_{vaz} \quad (3.15)$$

3. A corrente iônica para um dado íon é modelada por uma resistência (variável com a tensão e com o tempo) em série com uma fonte, cuja tensão é dada pelo potencial de Nernst do íon (figura 3.8).

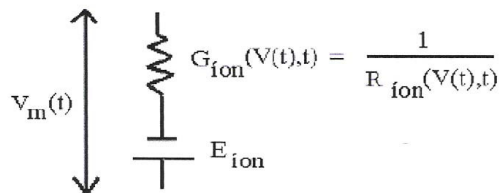


Figura 3.8: Representação da Corrente Iônica.

$$I_{ion}(t) = G_{ion}(V_m(t),t)(V_m(t) - E_{ion}) \quad (3.16)$$

O circuito elétrico que representa o modelo complexo de Hodgkin e Huxley é ilustrado na figura 3.9.

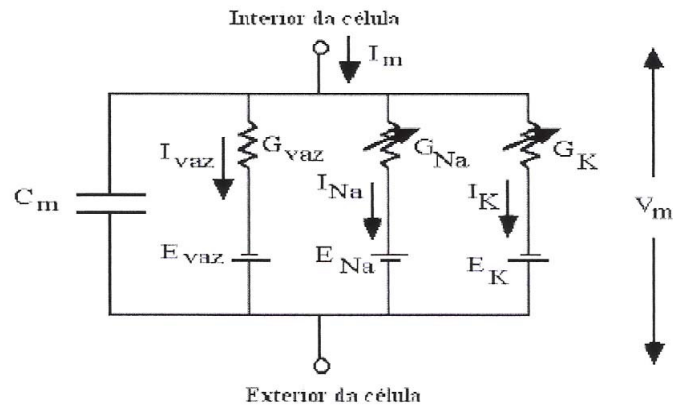


Figura 3.9: Modelo Elétrico de Hodgkin-Huxley.

Na figura 3.9,  $E_k$ ,  $E_{Na}$  e  $E_{vaz}$  representam o potencial de Nernst para o potássio, sódio e cloreto, respectivamente.  $C_m$  representa a capacitância da membrana, a qual está na ordem de  $1\mu F\text{ cm}^{-2}$ .  $G_K$ ,  $G_{Na}$  e  $G_{vaz}$  representam a condutância respectiva para o potássio, sódio e cloreto que correspondem aos elementos resistivos; por causa de sua dependência de tensão,  $G_K$  e  $G_{Na}$  foram mostrados como resistores variáveis.

Em seus experimentos de grampeamento de tensão, Hodgkin e Huxley aumentavam a tensão por um certo valor em relação ao repouso e determinavam o comportamento das condutividades dos íons de sódio e potássio. A figura 3.10, mostra os comportamentos da condutividade do potássio para 4 valores da tensão grampeada, utilizando-se da técnica de braçadeira-tensão .

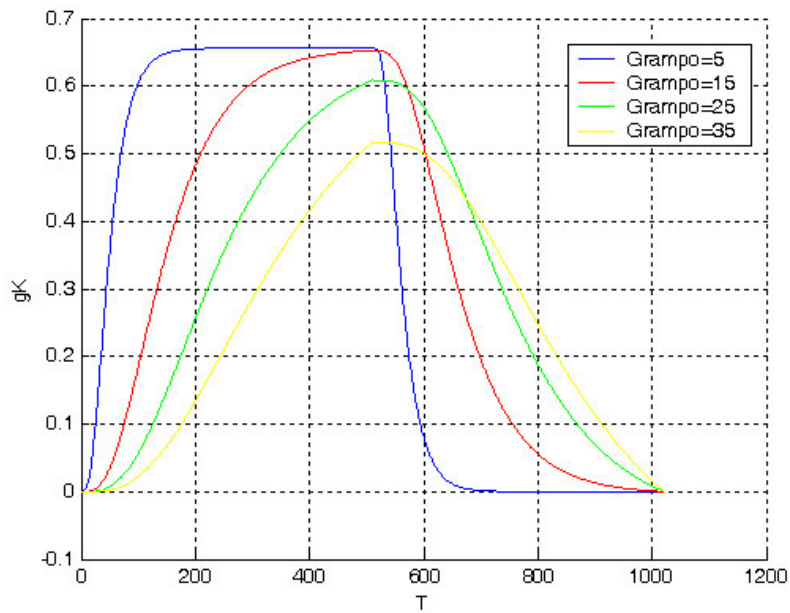


Figura 3.10: Condutividade de Potássio.

A figura 3.11, mostra variações nas condutividades do sódio em função do tempo para diferentes valores do grampo de tensão, obtido por Hodgkin e Huxley.

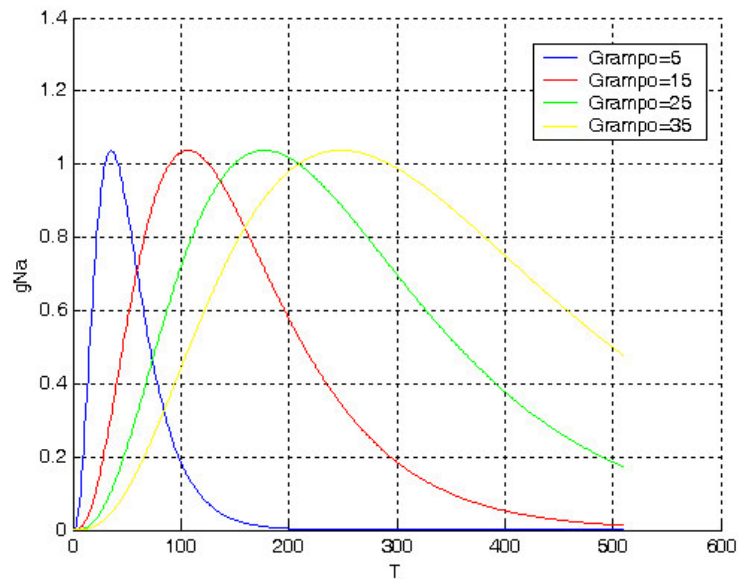


Figura 3.11: Condutividade de Sódio.



Todo o processo pode ser ilustrado pela figura 3.12, que mostra um estímulo na membrana gerado pelas correntes de sódio e potássio, resultando no potencial de ação da membrana.

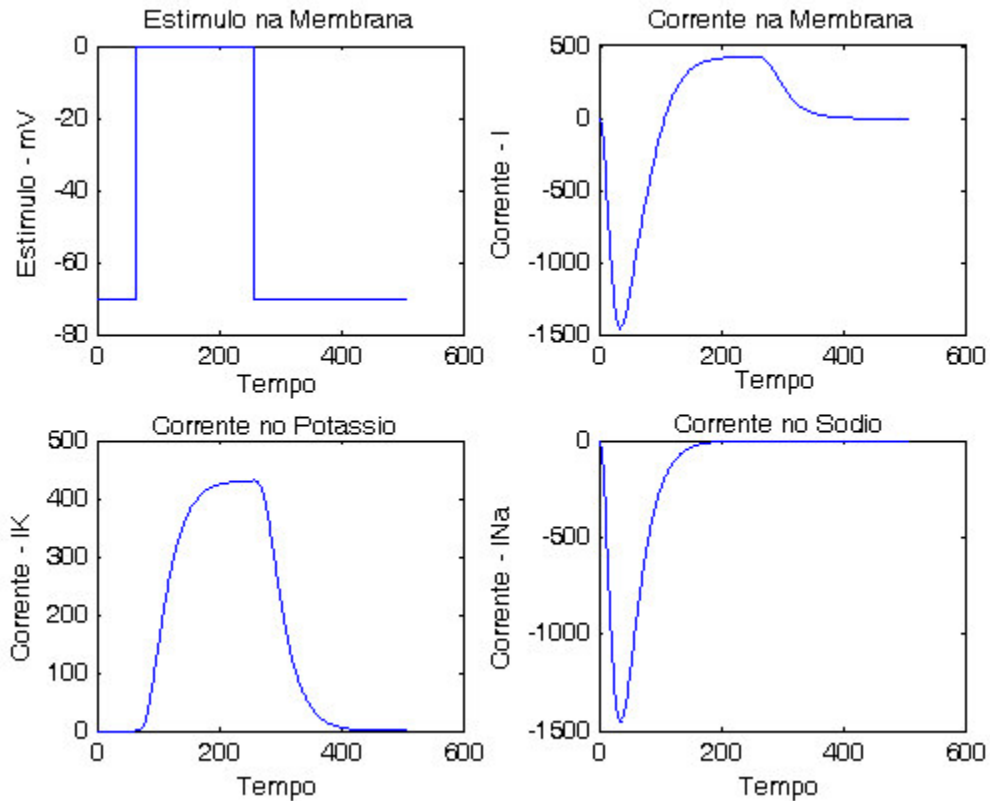


Figura 3.12: Estímulo Elétrico na Membrana, Corrente na Membrana, Corrente de Potássio na Membrana e Corrente de Sódio na Membrana

### 3.2 O Modelo Matemático de Hodgkin-Huxley.

O modelo matemático de Hodgkin e Huxley (Hodgkin, Huxley, 1952), sob circunstância de repouso, o espaço intracelular do nervo está na ordem de  $70mV$ , mas negativo em relação ao fluido extracelular por convenção. Este potencial de equilíbrio é determinado por gradientes de concentração iônica através da membrana ligeiramente permeável como também pelo efeito do

transporte da bomba de sódio-potássio. Há uma concentração de íons de potássio dentro da célula, contra uma concentração mais elevada de íons de cloreto de sódio na parte externa. Entretanto as permeabilidades da membrana ao sódio e potássio são fortemente dependentes do potencial da membrana (conforme item 2.4.1). A despolarização do potencial da membrana conduz a mudanças rápidas na permeabilidade sódio e em um tanto mais lento o tempo-curso a permeabilidade da membrana. O modelo de Hodgkin-Huxley possui uma rápida afluência inicial dos íons de sódio e a subsequente saída do fluxo de íons de potássio que esclarecem a geração de potencial de ação que segue o incentivo da despolarização. Os íons de cloreto não fazem muito o seu papel, mas mostram primeiramente um atual vazamento pequeno na célula.

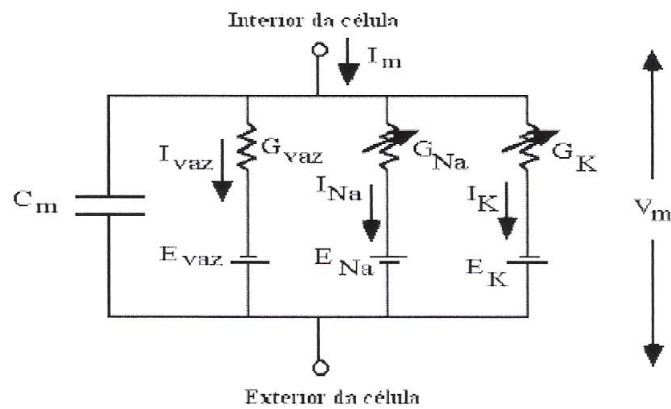


Figura 3.13 Modelo Elétrico de Hodgkin-Huxley.

No modelo elétrico de Hodgkin-Huxley, ilustrado na figura 3.13,  $E_k$ ,  $E_{Na}$  e  $E_{vaz}$  representam o potencial de Nernst para o potássio, sódio e cloreto, respectivamente. Baseados em suas medidas no Axônio Gigante da Lula, Hodgkin e Huxley empregaram valores de  $-12$ ,  $115$  e  $10.6$  mV para  $E_k$ ,  $E_{Na}$  e  $E_{vaz}$ , respectivamente. (Deve-se notar que a convenção do sinal assumida para o potencial da membrana, por ser medida no exterior da célula, era oposta a adotada em seu trabalho).

$C_m$  representa a capacitância da membrana, a qual está na ordem de  $1\mu F\ cm^{-2}$ .  $V_m$  representa o potencial de ação da membrana e  $I_m$  representa a corrente da membrana.

$G_K$ ,  $G_{Na}$  e  $G_{vaz}$  representam a condutância respectiva para o potássio, sódio e cloreto que correspondem aos elementos resistivos; por causa de sua dependência de tensão,  $G_K$  e  $G_{Na}$  foram mostrados como resistores variáveis.

$I_K$ ,  $I_{Na}$  e  $I_{vaz}$  representam as correntes para os canais de potássio, sódio e cloreto.

A aplicação da lei de Kirchhoff ao circuito da figura 3.13, relaciona-se à equação da corrente total da membrana  $I$ , a diferença de potencial  $V$  através da membrana:

$$I = C \frac{dv}{dt} + G_K (V - E_K) + G_{Na} (V - E_{Na}) + G_{vaz} (V - E_{vaz}) \quad (3.17)$$

A dependência de  $G_{Na}$  na tensão da membrana é caracterizada pelas seguintes expressões:

$$G_{Na} = g_{Na} m^3 h \quad (3.18)$$

onde  $g_{Na}$  é a constante e atribui-se o valor de *120 millimho cm<sup>-2</sup>* por Hodgkin e Huxley. O tempo-curso de  $G_{Na}$  assume o resultado da interação de dois processos, um representa o estado da variável “ativação”,  $m$ , o outro a variação de estado “inativação”,  $h$ , onde  $m$  e  $h$  podem variar entre 0 e 1. Estas variáveis de estado obedecem à dinâmica de primeira-ordem:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \quad (3.19)$$

e

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \quad (3.20)$$

onde as faixas “constantes” são quantidades tensão-dependentes, definidas pelo que segue.

$$\begin{aligned}
\alpha_m &= 0.1(25 - V)(e^{(25-V)/10} - 1)^{-1} \\
\beta_m &= 0.125e^{V/80} \\
\alpha_h &= 0.07e^{-V/20} \\
\beta_h &= 1/(e^{(30-V)/10} - 1)
\end{aligned}
\tag{3.21}$$

A condutância do potássio segue semelhante, mas a dinâmica é mais simples:

$$G_K = g_K n^4 \tag{3.22}$$

onde  $g_K$  é constante e dada pelo valor de  $36 \text{ millimho cm}^{-2}$ , em simulação por Hodgkin e Huxley. A única variável de estado  $n$  é atribuída para obedecer à equação diferencial de primeira-ordem:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \tag{3.23}$$

onde

$$\alpha_n = 0.01(10 - V)(e^{(10-V)/10} - 1)^{-1} \tag{3.24}$$

e

$$\beta_n = 0.125e^{-V/80} \tag{3.25}$$

Finalmente, para condutância da membrana dos íons de cloreto é assumida a constante igual a  $0.3 \text{ millimho cm}^{-2}$ .

As equações 3.17 a 3.25 constituem o modelo de Hodgkin-Huxley.

Assim, as variáveis de estado que constituem o modelo matemático de Hodgkin-Huxley são:

$$\begin{aligned}
 I &= C \frac{dv}{dt} + G_K (V - E_K) + G_{Na} (V - E_{Na}) + G_{vaz} (V - E_{vaz}) \\
 \frac{dm}{dt} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \\
 \frac{dh}{dt} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \\
 \frac{dn}{dt} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n n
 \end{aligned} \tag{3.26}$$

As variáveis de condutância são:

$$\begin{aligned}
 G_{Na} &= g_{Na} m^3 h \\
 G_K &= g_K n^4 \\
 G_{vaz} &= 0.3 \text{ millimho } cm^{-2}
 \end{aligned} \tag{3.27}$$

As constantes são:

$$\begin{aligned}
 \alpha_m &= 0.1(25 - V)(e^{(25-V)/10} - 1)^{-1} \\
 \beta_m &= 0.125e^{-V/80} \\
 \alpha_h &= 0.07e^{-V/20} \\
 \beta_h &= 1/(e^{(30-V)/10} - 1) \\
 \alpha_n &= 0.01(10 - V)(e^{(10-V)/10} - 1)^{-1} \\
 \beta_n &= 0.125e^{-V/80} \\
 E_K &= -12mV \\
 E_{Na} &= 115mV \\
 E_{vaz} &= 10.6 mV
 \end{aligned} \tag{3.28}$$

Funcionalmente, o comportamento dinâmico representado pelo conjunto de equações, também é modelado em um sistema laço-fechado ilustrado na figura 1.1. Um incentivo a despolarização que exceder ao ponto inicial produz um aumento na condutância do sódio, que permite os íons de sódio entrar no espaço intracelular. Isto conduz a despolarização adicional e a um aumento da condutância do sódio. Este efeito de realimentação positiva é responsável pela fase crescente da ação do potencial. O processo de despolarização começa agora a se inverter, graças a um mecanismo interno de indicação (representado por  $h$ ). Esta reversão é ajudada pelo efeito da realimentação negativa do aumento de condutância do potássio, que segue um tempo-curso mais lento que a condutância do sódio. A saída do fluxo de íons de potássio conduz a repolarização maior da potência da membrana; Assim, o potencial de ação está na fase recusante, porque a condutância do potássio fornece íons a célula do nervo em alguns milissegundos, depois da condutância de sódio, que retorna ao equilíbrio seguindo para o fim do potencial de ação.

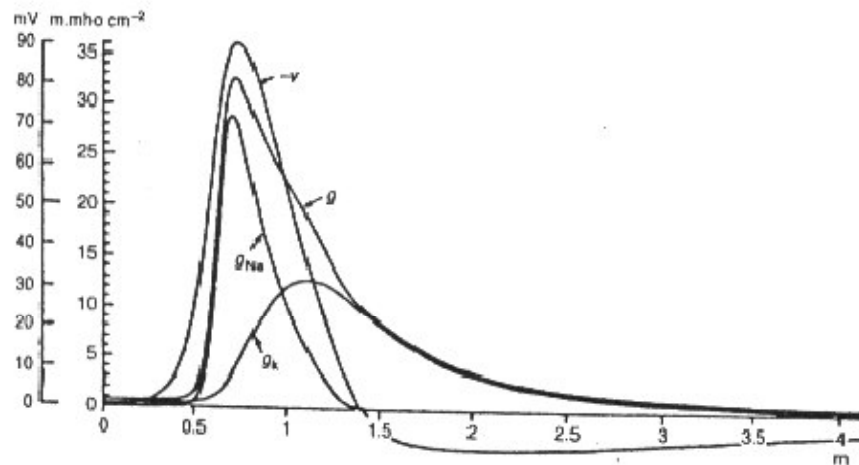


Figura 3.14 Tempo-Curso para o Modelo de Hodgkin-Huxley

A figura 3.14 reproduz o trabalho original de Hodgkin-Huxley, apresenta o tempo-curso  $V$ ,  $g_{Na}$  e  $g_K$  como sugeriu o modelo sobre o potencial de ação. A curva mostra  $g$  representando o tempo-curso da condutância da membrana global. Essas curvas descrevem adequadamente os aspectos biológicos apresentados anteriormente.

Guckenheimer e Oliva (Guckenheimer , Oliva, 2002) verificaram em seu trabalho que o potencial de ação pode ser modelado por um sistema de campo vetorial de 4ª dimensão(Hodgkin, Huxley,1952), representado pelo sistema de equações a seguir.

$$\begin{aligned}
 \dot{v} &= I - [120m^3h(v + 115) + 36n^4(v - 12) + 0.3(v + 10.599)] \\
 \dot{m} &= (1 - m) \frac{\left(\frac{v + 25}{10}\right)}{\exp\left(\frac{v + 25}{10}\right) - 1} - m \left(4 \exp \frac{v}{18}\right) \\
 \dot{n} &= (1 - n)0.1 \frac{\left(\frac{v + 10}{10}\right)}{\exp\left(\frac{v + 10}{10}\right) - 1} - n \left(0.125 \exp \frac{v}{80}\right) \\
 \dot{h} &= (1 - h)0.07 \exp\left(\frac{v}{20}\right) - \frac{h}{1 + \exp \frac{v + 30}{10}}
 \end{aligned} \tag{3.29}$$

onde as variáveis ( $v$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $h$ ) representam o potencial de membrana, ativação da corrente de sódio, ativação da corrente de potássio e inativação da corrente de sódio e um parâmetro  $I$  que representa a corrente injetada no axônio de espaço grampeado.

Deve-se lembrar que a convenção de Hodgkin-Huxley para o potencial da membrana inverte o sinal das convenções modernas, e assim os pontos de tensão de potenciais de ação são negativos no modelo de Hodgkin-Huxley. Quando os modelos melhorados para o potencial da membrana do axônio do calamar são formulados, o modelo de Hodgkin-Huxley permanece como paradigma para modelos baseados na condutância de sistemas neurais (Clay, 1998).

De um ponto de vista matemático, propriedades variadas da dinâmica do campo vetorial de Hodgkin-Huxley foram estudadas (Doi, Kumagai, 2001; Fukai *et al*, 2000; Guckenheimer, Labouriau,1993; Hassard, 1978, Hassard, Shiau, 1996; Labouriau, 1989; Rinzel, Miller, 1980). Apesar disso, permanecemos distantes de uma compreensão detalhada da dinâmica indicada por este campo vetorial. Tem se tornado convencional que as propriedades qualitativas do modelo de Hodgkin-Huxley podem ser reduzidas para um fluxo bidimensional tal como o modelo de

Fitzhugh-Nagumo (Fitzhugh *et al*, 1961). Rinzel e Miller (Rinzel, Miller, 1980) deram a evidência que este não é sempre o caso. Hassard (Hassard, 1978) e Labouriau (Labouriau, 1989) estudaram também a bifurcação de Hopf que representa um papel importante para encontrar as regiões de bi-estabilidade no modelo de Hodgkin-Huxley. Doi e Kumagai (Doi, Kumagai, 2001) mostraram recentemente a existência de atratores caóticos num modelo modificado de Hodgkin-Huxley que muda a constante do tempo de uma das correntes para um fator de 100.

Esforços extensivos têm sido feitos para descobrir o caos em muitos sistemas físicos e biológicos, incluindo os sistemas neurais (Campbell, Rose, 1983). Soluções caóticas para as equações de Hodgkin-Huxley com periodicidade forçada (Aihara, Matsumoto, 1986) e os parâmetros extremamente alterados (Doi, Kumagai, 2001) foram descobertas, mas não com os parâmetros originais do modelo de Hodgkin-Huxley (Guckenheimer, Oliva, 2002; Chavarette *et al*, 2005a; 2005b; 2005c).

No próximo capítulo desta tese, será explorado a dinâmica do modelo matemático de Hodgkin-Huxley.

### **3.3 Simplificação do Modelo Neuronal.**

Embora o conjunto de equações do modelo matemático de Hodgkin-Huxley possa reproduzir muitas características da dinâmica neuronal, encontram-se na literatura outros modelos para a representação do potencial de ação neuronal (Khoo, 1999).

Em meados de 1950, FitzHugh buscou reduzir o modelo de Hodgkin-Huxley para um modelo de 2 variáveis para realizar uma análise do plano de fase. A observação geral que ele fez foi que as variáveis de ganho  $n$  (ativação da corrente de potássio) e  $h$  (inativação da corrente de sódio) tem cinéticas lentas com relação à  $m$  (ativação da corrente de sódio), pois o potencial de ação tem duração de cerca de 0,2 a 0,5ms e nela a condutância do sódio ( $m$ ) excede a condutância do potássio ( $n$ ) (Schmidt, 1979). Além disso, para os valores específicos dos



parâmetros de Hodgkin-Huxley,  $n+h$  é aproximadamente 0.8. Isto conduziu a um modelo de 2 variáveis, chamado modelo de plano de fase rápido-lento (FitzHugh, 1961), da forma apresentada por (3.30) e (3.31)

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m_\infty^3(v)(0.8 - n)(V - V_{Na}) - g_l (V - V_L) + I_{appl} \quad (3.30)$$

$$n_w(V) \frac{dn}{dt} = n_\infty(V) - n \quad (3.31)$$

Em efeito, isto provê um espaço de fase de explicação qualitativa de formação e decadência do potencial de ação.

Uma observação adicional feita por FitzHugh foi que a mudança gradual no potencial de ação,  $V$ , teve o espaço de uma função cúbica e a mudança gradual em  $n$  poderia se aproximar por uma linha direta, ambos dentro do alcance fisiológico das variáveis. Isto sugestionou uma redução no modelo polinomial da forma (3.32)

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= v(v - \alpha)(1 - v) - w + I \\ \frac{dw}{dt} &= \varepsilon(v - \gamma w). \end{aligned} \quad (3.32)$$

Neste modelo,  $v$  representa a variável rápida (potencial de ação),  $w$  representa a variável lenta (variável de ganho de sódio),  $\alpha$ ,  $\gamma$  e  $\varepsilon$  são constantes com  $0 < \alpha < 1$  e  $\varepsilon \ll 1$  (correspondendo as cinéticas lentas do canal de sódio). Em 1962, Nagumo (Nagumo, 1962) construiu um circuito ilustrado na figura 3.15 usando um túnel de diodo para o elemento não-linear (canais), representando a função cúbica, onde o modelo das equações (3.32) são conhecidos como modelo de FitzHugh-Nagumo.

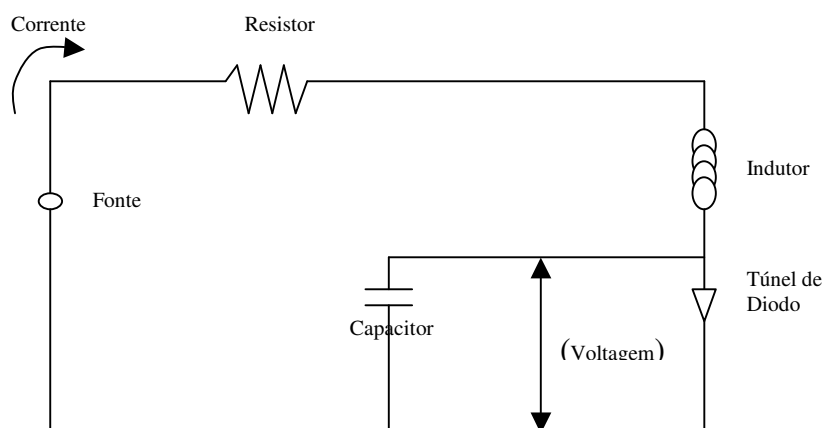


Figura 3.15 – O Circuito Elétrico de Nagumo.

A seguir citam-se outros modelos que representam a comunicação entre neurônios que aparecem na literatura, mas que não são explorados nesta tese.

Fitzhugh (FitzHugh, 1961) considerou o modelo de Bonhoefer-van der Pol (BvP) uma alternativa simplificada, demonstrando a similaridade e as características do espaço de fase do modelo de Hodgkin-Huxley com o modelo de Bonhoefer-van der Pol.

Monteiro (Monteiro, 2002; 2005) baseado em evidências fisiológicas, trata o neurônio como se fosse um PLL. Malhas de sincronismo de fase (*PLL-phase-lock-loops*) são mecanismos que têm sido usados em comunicações e controle, de maneira a detectar a fase e frequência de sinais, propiciando sincronização entre diferentes fontes periódicas, em um circuito ou em uma rede. (Piqueira *et al*, 1995). O estudo dessa malhas mostra que elas podem apresentar uma gama variada de comportamentos, dependendo de parâmetros e da entrada, mas este tipo de modelo não é explorado neste trabalho.

Outro modelo da literatura é o modelo de Wilson-Cowan (Wilson, Glass, 1995) que consiste de duas equações diferenciais não lineares, representando as interações entre duas

populações de neurônios que são distinguidas pelo fato de que seus axônios terminam em sinapses que são ou excitatórias ou inibitórias, mas este tipo de modelo não é explorado neste trabalho.

### **3.4 Conclusões.**

O modelo de Hodgkin-Huxley foi desenvolvido para caracterizar o potencial de ação do axônio da lula gigante. Este modelo serviu como um arquétipo para modelos comportamentais da eletrofisiologia da membrana biológica, como o modelo de FitzHugh-Nagumo.

Assim as dinâmicas dos modelos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo foram estudadas extensivamente com uma visão para as implicações biológicas e com testes para métodos numéricos que podem ser aplicados a sistemas complexos.

No próximo capítulo, apresenta-se uma revisão do comportamento dinâmico do sistema complexo neuronal para estes modelos para posteriormente estudar-se no capítulo 5, maiores detalhes deste comportamento.

## Capítulo 4

### Revisão do Comportamento Dinâmico do Sistema Complexo Neuronal.

Neste capítulo, exibi-se brevemente uma revisão da dinâmica dos modelos matemáticos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo dados pelas equações (3.29) e (3.32) mencionando-se alguns resultados encontrados na literatura, sem esgotar o assunto, para posteriormente estudar-se no capítulo 5 maiores detalhes deste comportamento.

#### 4.1 Modelo de Hodgkin-Huxley.

Segundo Clay (Clay, 1998), o modelo matemático de Hodgkin-Huxley permanece como paradigma para modelos baseados na condutância de sistemas neurais. De um ponto de vista matemático, propriedades variadas da dinâmica do campo vetorial de Hodgkin-Huxley foram estudadas (Doi, Kumagai, 2001; Fukai *et al*, 2000; Guckenheimer, Labouriau, 1993; Hassard, 1978, Hassard, Shiau, 1996; Labouriau, 1989; Rinzel, Miller, 1980).

Apesar destes estudos, permanece distante de uma compreensão detalhada da dinâmica indicada por este campo vetorial. Tem se tornado convencional a sabedoria de que as propriedades qualitativas do modelo de Hodgkin-Huxley podem ser reduzidas para um fluxo

bidimensional tal como o modelo de Fitzhugh-Nagumo (Fitzhugh, 1961). Rinzel e Miller (Rinzel, Miller, 1980) deram a evidência que este não é sempre o caso.

Hassard (Hassard, 1978) e Labouriau (Labouriau, 1989) abordaram em seus trabalhos a bifurcação de Hopf que representa um papel importante para encontrar as regiões de bi-estabilidade no modelo de Hodgkin-Huxley.

Doi e Kumagai (Doi, Kumagai, 2001) mostraram recentemente a existência de atratores caóticos num modelo modificado de Hodgkin-Huxley que muda a constante do tempo de uma das correntes para um fator de 100.

Esforços extensivos têm sido feitos para descobrir o caos em muitos sistemas físicos e biológicos, incluindo os sistemas neurais (Campbell, Rose, 1983). Soluções caóticas para as equações de Hodgkin-Huxley com periodicidade forçada (Aihara, Matsumoto, 1986) e os parâmetros extremamente alterados (Doi, Kumagai, 2001) foram descobertas, mas não com os parâmetros originais do modelo de Hodgkin-Huxley (Guckenheimer, Oliva, 2002).

O comportamento quase-periodico e caos transiente baseados em resultados polinomiais (Guckenheimer, Oliva, 2002) foram recentemente abordados por Chavarette e Balthazar (Chavarette, *et al*, 2005a, 2005b, 2005c) e outras extensões também foram abordadas (Chavarette, *et al*, 2005d)

Nesses estudos, verificou-se que os comportamentos da comunicação entre os neurônios são estruturas altamente instáveis associadas com o "ponto inicial" (Guckenheimer, Oliva, 2002), a seguir, com o objetivo de apresentar essa instabilidade, simulam-se três tipos de estímulos aplicados ao modelo matemático de Hodgkin-Huxley como sugere o capítulo 2, desta forma considera-se os seguintes casos:

- Sem estímulo algum, ou seja, estímulo 0mV,

- Um estímulo constante de 3.2mV.
- Um estímulo senoidal.

Para se realizar estas simulações do modelo de Hodgkin-Huxley (3.29), utiliza-se o software MATLAB<sup>®</sup> 6.5 e Simulink<sup>®</sup> 6.5, que serão detalhadas a seguir.

#### 4.1.1 Sem estímulo de entrada

Como primeira opção, aplica-se uma corrente nula de excitação no sistema (3.29), pois quando a membrana neuronal se encontra em tal condição, sem excitação, dá-se ao potencial de membrana a designação de potencial de repouso (Schmidt, 1979), a figura 4.1 ilustra o comportamento do potencial de ação sem corrente de entrada, ou seja, potencial de repouso, da ativação da corrente de sódio, da ativação da corrente de potássio e da inativação da corrente de sódio aplicados a esta excitação.

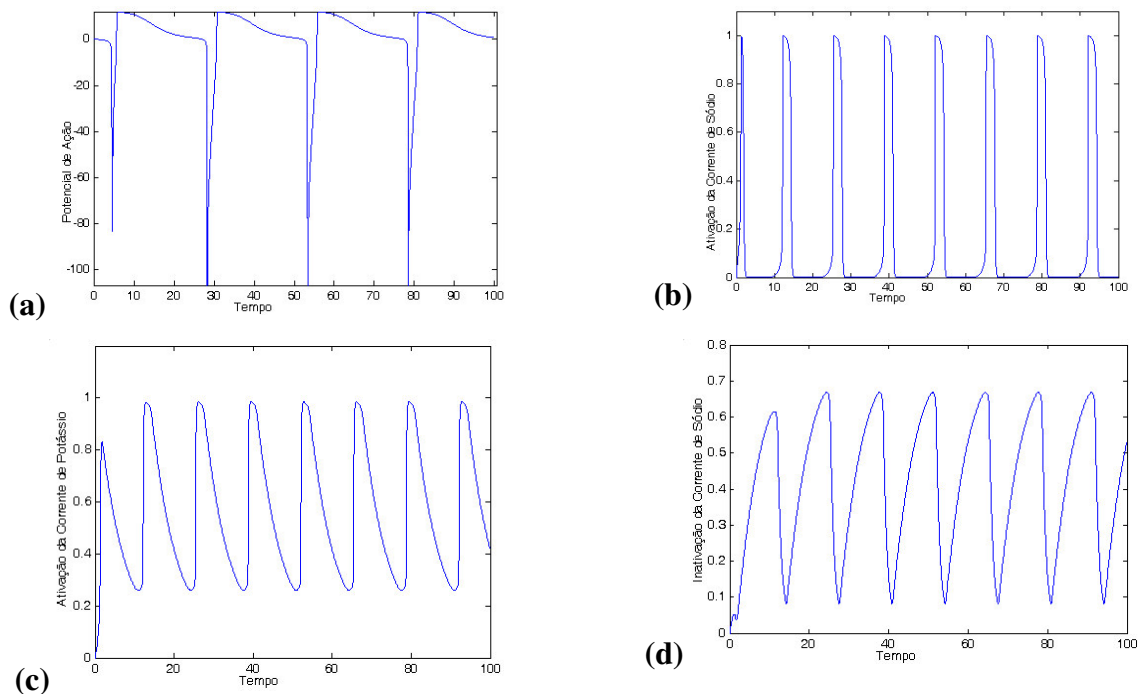


Figura 4.1. a) Potencial de Ação sem Corrente de Entrada. b) Ativação da Corrente de Sódio. c) Ativação da Corrente de Potássio. d) Inativação da Corrente de Sódio.

Os autovalores para o sistema (3.29) em repouso são:

- $\lambda_1 = -6.1399$ ,
- $\lambda_2 = 0.5295 + 0.6503i$ ,
- $\lambda_3 = 0.5295 - 0.6503i$ ,
- $\lambda_4 = -0.1205$ .

A seguir, ilustra-se na figura 4.2 o “retrato” de fase (m,n) projetado do sistema (3.29) e na figura 4.3 o “retrato” de fase (v,h) projetado.

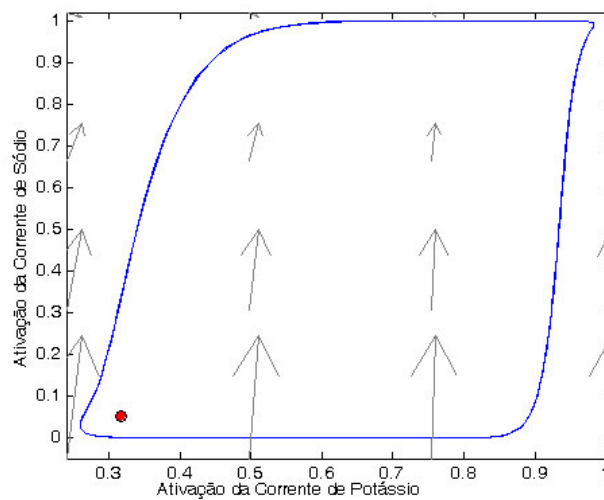


Figura 4.2: Retrato de Fase Projetado (m,n)

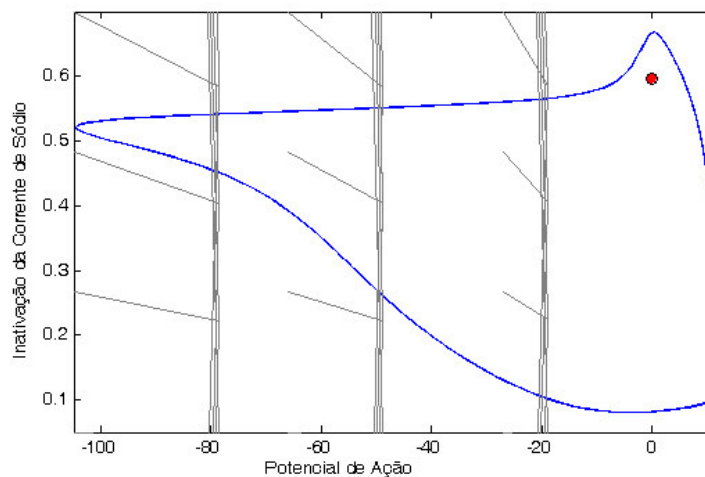


Figura 4.3. Retrato de Fase Projetado (v,h).

O ponto de equilíbrio do sistema (3.29) permanece nas seguintes coordenadas  $P^* = (0.00000, 0.05293, 0.31768, 0.59612)$ , sendo ilustrado pelas figuras 4.2 e 4.3.

Para a figura 4.2 o foco hiperbólico é instável, e para a figura 4.3 é um nó (hiperbólico) assintoticamente estável.

#### 4.1.2 Estímulo constante no valor 3.2 de excitação

Como segunda opção, aplica-se um estímulo constante de valor aleatório 3.2 volts no sistema (3.29), ou seja,  $I=3.2$ , pois alterações no nível de repouso do potencial de membrana podem transferir informação significativa para a célula (Vander *et al*, 1981), a figura 4.4 ilustra o comportamento do potencial de ação, a ativação da corrente de sódio, a ativação da corrente de potássio e a inativação da corrente de sódio aplicados a excitação de 3.2 volts.

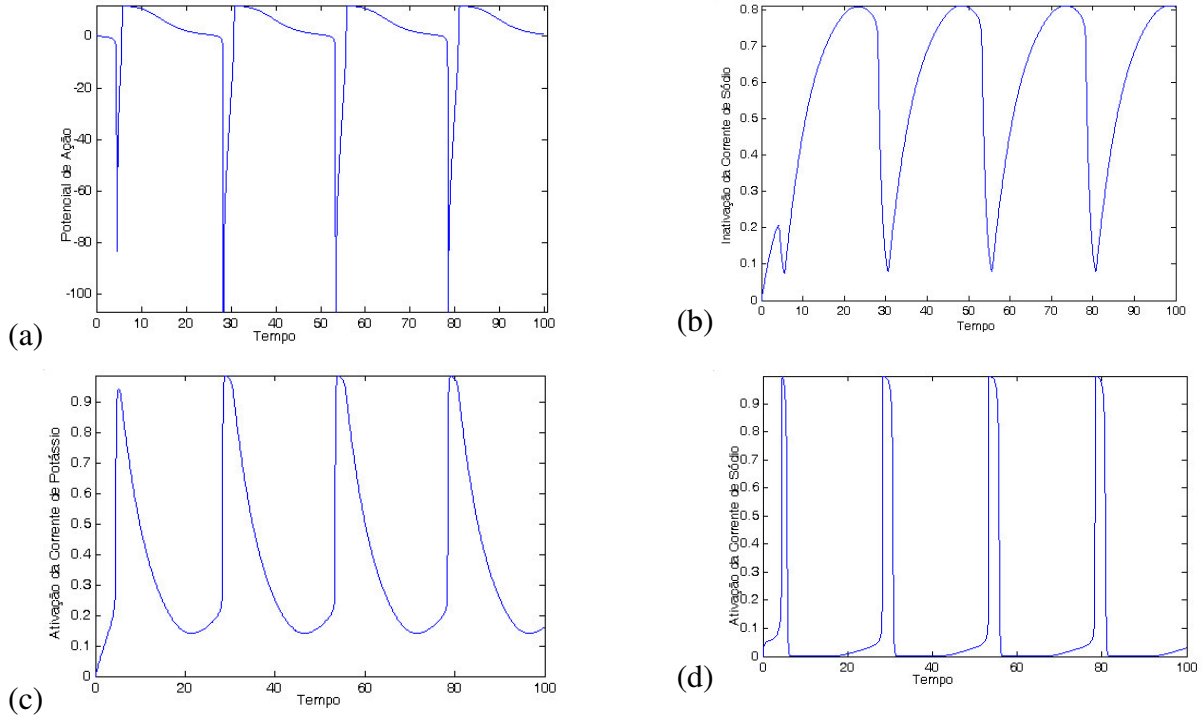


Figura 4.4: a) Potencial de Ação para um Estímulo Fixo. b) Inativação da Corrente de Sódio para um Estímulo Fixo. c) Ativação da Corrente de Potássio para um Estímulo Fixo. d) Ativação da Corrente de Sódio para um Estímulo Fixo.



Os autovalores para o sistema (3.29) com excitação constante são:

- $\lambda_1 = -4.6735$ ,
- $\lambda_2 = 0.0911 + 0.3779i$ ,
- $\lambda_3 = 0.0911 - 0.3779i$ ,
- $\lambda_4 = -0.0908$ .

A seguir, ilustra-se na figura 4.5 o “retrato” de fase (m,n) projetado do sistema (3.29) e na figura 4.6 o “retrato” de fase (v,h) projetado.

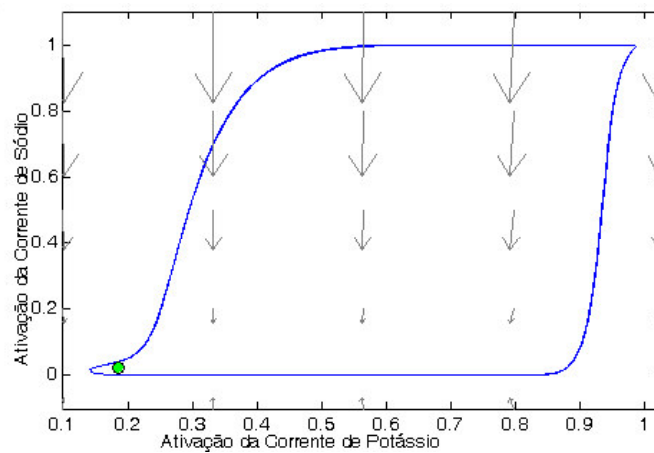


Figura 4.5. Retrato de Fase (m,n) Projetado

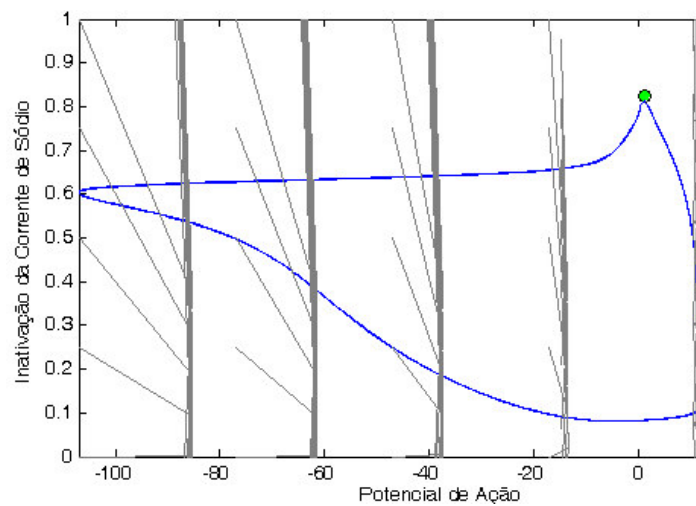


Figura 4.6. Retrato de Fase (v,h) Projetado

O ponto de equilíbrio do sistema (3.29) permanece nas seguintes coordenadas  $P^* = (1.13274, 0.02264, 0.18445, 0.82434)$ , sendo ilustrado pelas figuras 4.5 e 4.6.

Para este tipo de excitação, a figura 4.5 ilustra um foco hiperbólico instável, e para a figura 4.6 é um nó (hiperbólico) assintoticamente estável.

### 4.1.3 Estímulo senoidal de entrada

Na terceira e última opção, introduzimos uma excitação senoidal no valor de  $2\pi$  que segundo Guyton (Guyton, 1988) as trocas iônicas e mudanças na polaridade da membrana neuronal lembram uma corrente senoidal mediante um estímulo, então se aplica um estímulo de  $2\pi$  conforme ilustra a figura 4.7 e na figura 4.8 ilustram-se o comportamento do potencial de ação, a ativação da corrente de sódio, a ativação da corrente de potássio e a inativação da corrente de sódio aplicada a esta excitação.

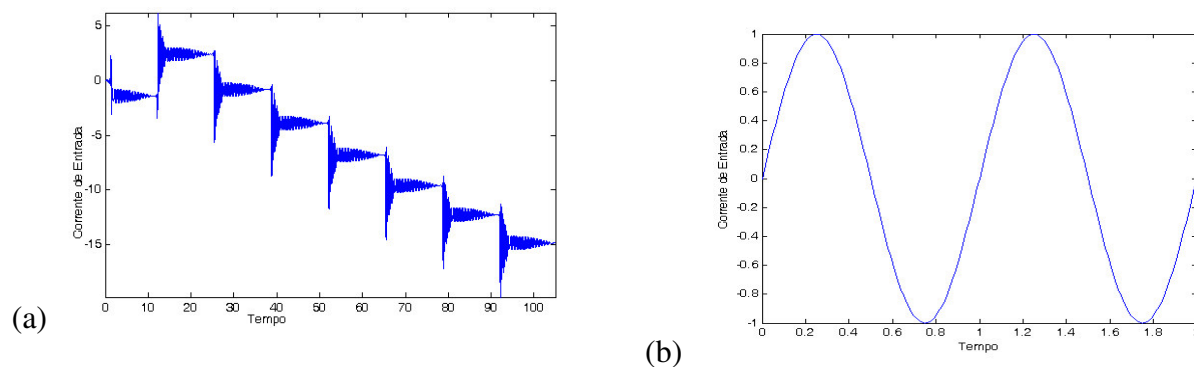


Figura 4.7. a) Corrente de Entrada. b) Zoom da Corrente de Entrada

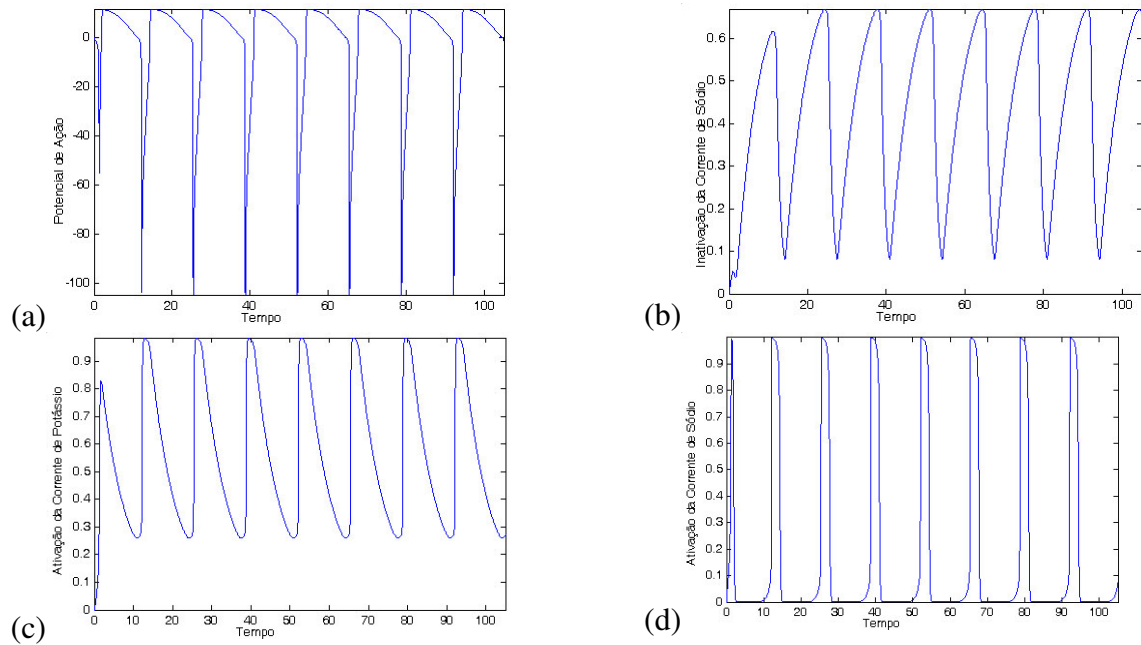


Figura 4.8 a) Potencial de Ação para um Estímulo Senoidal. b) Ativação da Corrente de Sódio para um Estímulo Senoidal. c) Ativação da Corrente de Potássio para um Estímulo Senoidal. d) Inativação da Corrente de Sódio para um Estímulo Senoidal.

Os autovalores para o sistema (3.29) excitação senoidal são:

- $\lambda_1 = -6.1398$ ,
- $\lambda_2 = 0.5295 + 6503i$ ,
- $\lambda_3 = 0.5295 - 0.6503i$ ,
- $\lambda_4 = -0.1205$

A seguir, ilustra-se na figura 4.9 o “retrato” de fase (m,n) projetado do sistema (3.29) e na figura 4.10 o “retrato” de fase (v,h) projetado.

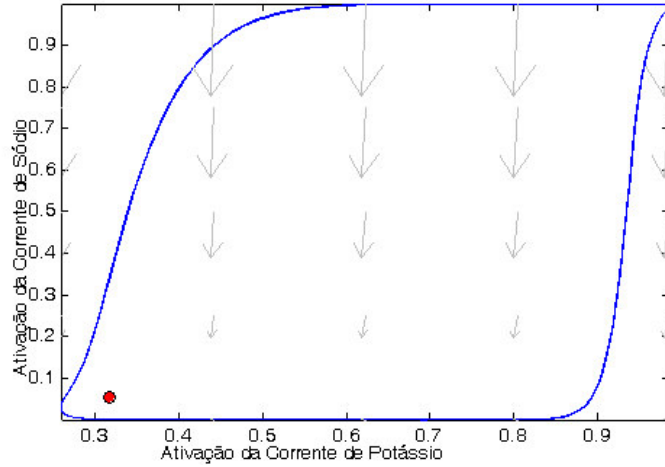


Figura 4.9. Retrato de Fase (m,n) Projetado

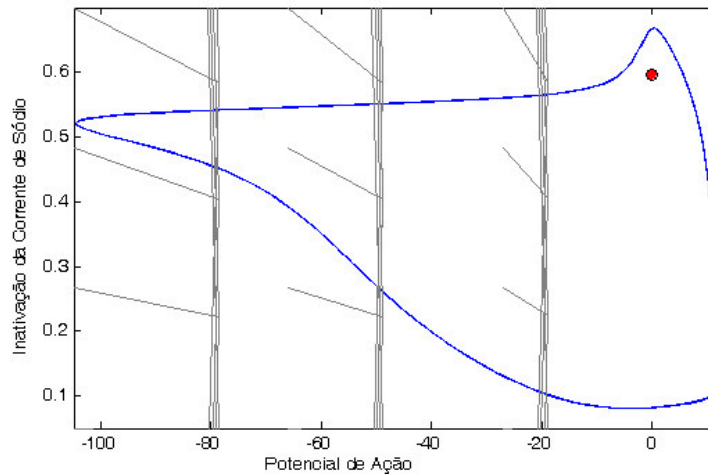


Figura 4.10. Retrato de Fase (v,h) Projetado

O ponto de equilíbrio do sistema (3.29) permanece nas seguintes coordenadas  $P^* = (0,00000, 0,05293, 0,31768, 0,059612)$ , sendo ilustrado pelas figuras 4.9 e 4.10.

Para este tipo de excitação, a figura 4.9 ilustra um foco hiperbólico instável, e para a figura 4.10 é um nó (hiperbólico) assintoticamente estável.

Para os três tipos de estímulos aplicados ao modelo de Hodgkin-Huxley num intervalo de tempo grande, encontramos comportamentos similares, o que justifica a aplicação de um controle.

## 4.2 A Presença de Caos no Sistema.

Guckenheimer e Oliva em seu trabalho (Guckenheimer, Oliva, 2002), obtiveram a existência das ferraduras de Smale (Guckenheimer, Holmes, 1983) e logo caos no modelo de Hodgkin-Huxley. Observaram que o sistema apresenta um período transiente da instabilidade exponencial antes de receber à entrada, este caos transiente é causado pelas ferraduras de Smale.

Neste trabalho, exibi-se o comportamento caótico no modelo de Hodgkin-Huxley com seus parâmetros originais, aplicando-se pulsos periódicos de entrada num intervalo pequeno, ou seja, a cada 15 segundos aplica-se um pulso de 60 milivolts como ilustra a figura 4.11.

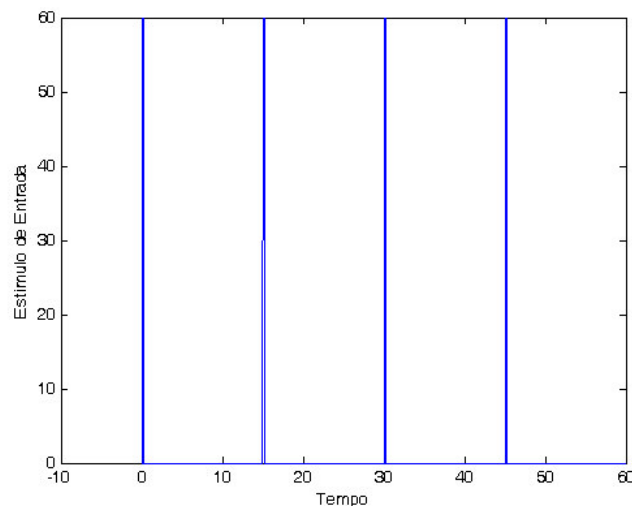


Figura 4.11. Comportamento dos Estímulos de Pulsos Periódicos de Entrada.

Primeiramente aplica-se um único pulso nos primeiros 15 segundos, onde a figura 4.12a demonstra o comportamento do potencial de ação gerado pelo modelo de Hodgkin-Huxley para um único pulso de entrada e na figura 4.12b ilustra o espectro de frequência para esta entrada.

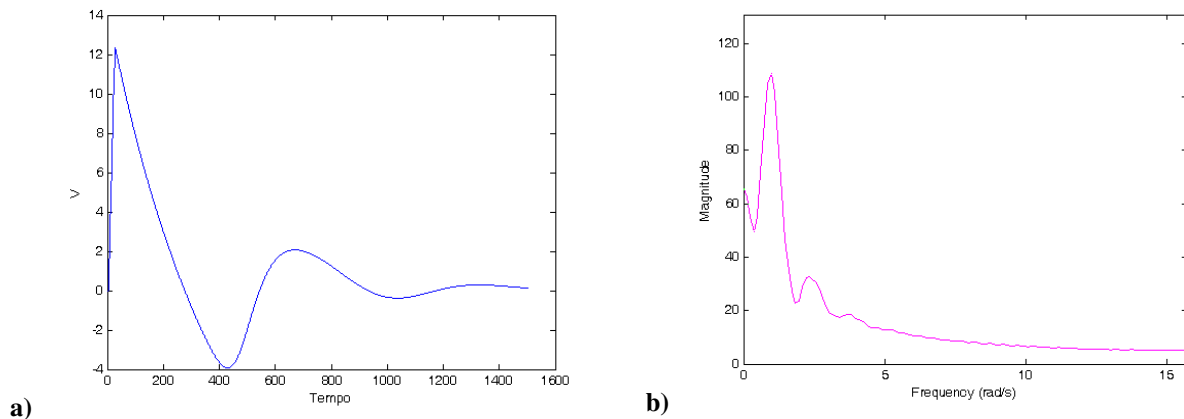


Figura 4.12. a) Potencial de Ação da Membrana. b) Espectro de Frequência.

Logo após, aplica-se dois pulsos de entrada, onde a figura 4.13a demonstra o comportamento do potencial de ação gerado pelo modelo de Hodgkin-Huxley para esta entrada e a figura 4.13b ilustra o espectro de frequência também para esta entrada.

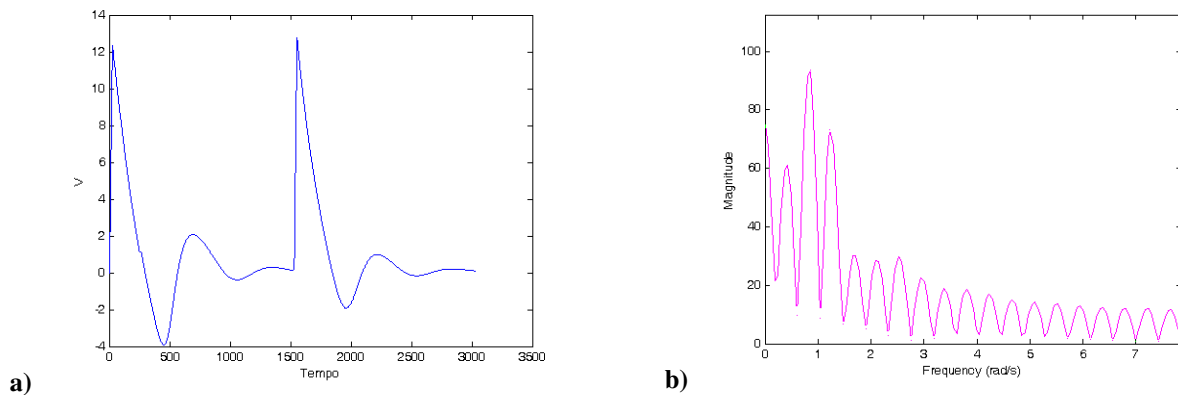


Figura 4.13. a) Potencial de Ação da Membrana. b) Espectro de Frequência.

A seguir, aplicam-se três pulsos de entrada, a figura 4.14a demonstra o comportamento do potencial de ação gerado pelo modelo de Hodgkin-Huxley para esta entrada e a figura 4.14b ilustra o espectro de frequência também para esta entrada.

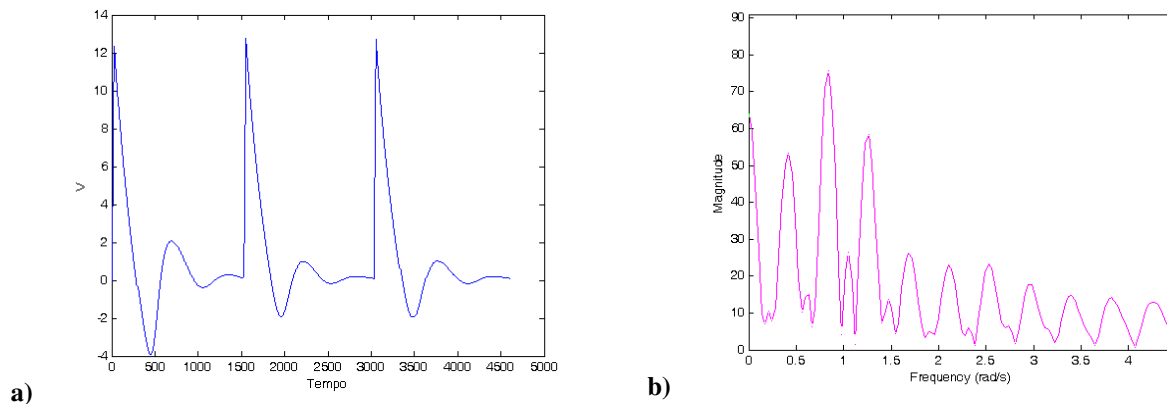


Figura 4.14. a) Potencial de Ação da Membrana. b) Espectro de Freqüência.

Finalizando, aplicam-se quatro pulsos de entrada e a figura 4.15a demonstra o comportamento do potencial de ação gerado pelo modelo de Hodgkin-Huxley para esta entrada e a figura 4.15b ilustra o espectro de freqüência também para esta entrada.

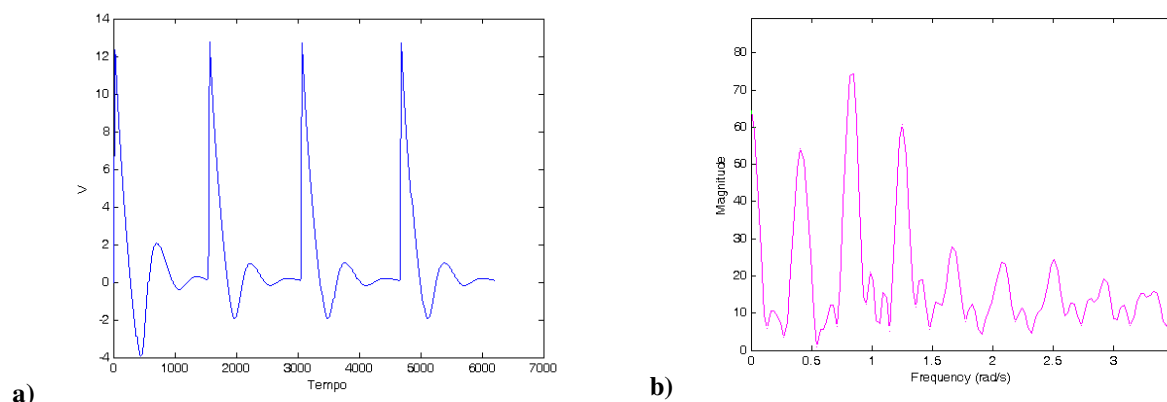


Figura 4.15. a) Potencial de Ação da Membrana. b) Espectro de Freqüência.

Pode-se observar nas figuras 4.13b, 4.14b e 4.15b que através do espectro de freqüência é constatada a presença de caos transiente no sistema e um comportamento quase periódico para mais de um pulso nervoso seguido. Observa-se ainda, que acima de quatro pulsos de estímulos nervosos, o espectro de freqüência do sistema permanece o mesmo; vale recordar que devido às características biológicas do sistema, quando termina um potencial de ação o sistema volta à estabilidade, normalmente (Guyton, 1988).

#### 4.2.1 Análise de Estabilidade do Modelo Matemático de Hodgkin-Huxley.

O modelo de Hodgkin-Huxley é o definido pela equação (3.26-3.28) do capítulo anterior, onde para se realizar a análise de estabilidade do modelo de Hodgkin-Huxley, considera-se as observações fisiológicas de FitzHugh (FitzHugh, 1960) sobre as cinéticas de suas variáveis.

Segundo FitzHugh, as variáveis de ganho  $n$  e  $h$  possuem cinéticas lentas com relação à  $m$ , com isso as variáveis do modelo  $v$  e  $m$  são variáveis de cinéticas rápidas (ou equações principais), e  $n$  e  $h$  são variáveis de cinéticas lentas. Determinou-se que  $n$  e  $h$  são constantes, logo  $\mathfrak{R}^4 = \{(n, h, m, v)\}$ . Definiu-se (Suckley, Biktashev, 2003):

$$\begin{aligned}\phi(n, h, v, m) &= \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_{Vaz} (V - V_{Vaz}) = 0, \\ m &= \bar{m}(v)\end{aligned}\tag{4.1}$$

então  $\phi(n, h, v, \bar{m}(v)) \equiv f(n, h, v)$  este considera as variáveis lentas do sistema. Mas dizemos que em (4.1) do sistema (3.26) possui duas dimensões múltiplas no espaço de fase  $\mathfrak{R}^4 = \{(n, h, m, v)\}$ .

As variáveis rápidas do sistema possuem 2 conjuntos de parâmetros constantes,  $n$  e  $h$ . Assim o fluxo de cada plano pode ser descrito pelo sistema de 2 equações, com tempo  $t$  de estado rápido.

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= -C_m^{-1} \phi(n, h, v, m) \\ \frac{dm}{dt} &= \frac{(\bar{m} - m)}{\tau_m}\end{aligned}\tag{4.2}$$



Novamente, dizemos  $\phi(n, h, v, \bar{m}(v)) \equiv f(n, h, v)$ , então o equilíbrio em (4.2) pode ser obtido por (Suckley, Biktashev, 2003):

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= f_v(h, n, v) \\ m &= \bar{m}(v) \end{aligned} \quad (4.3)$$

Em particular, o equilíbrio na (4.3) é o mesmo que (3.26-3.28).

A matriz Jacobiana do equilíbrio é:

$$J = \frac{\partial(\dot{v}, \dot{m})}{\partial(v, h)} = \begin{bmatrix} -C_M^{-1} \frac{\partial \phi}{\partial v} & -C_M^{-1} \frac{\partial \phi}{\partial m} \\ (\tau_m \bar{m}' - (\bar{m} - m) \tau_m') \tau_m^{-2} & -\tau_m^{-1} \end{bmatrix} \quad (4.4)$$

Porém, no equilíbrio  $m = \bar{m}(v)$ , isto reduz para

$$J = \begin{bmatrix} -C_M^{-1} \frac{\partial \phi}{\partial v} & -C_M^{-1} \frac{\partial \phi}{\partial m} \\ \bar{m}' \tau_m^{-1} & -\tau_m^{-1} \end{bmatrix} \quad (4.5)$$

Um equilíbrio é estável se a aproximação linear  $TrJ < 0$  e  $det J > 0$ . Temos,

$$TrJ = -C_M^{-1} \frac{\partial \phi}{\partial v} - \tau_m^{-1} = -C_M^{-1} (\bar{g}_k n^4 + \bar{g}_{Na} m^3 h + \bar{g}_l) - \tau_m^{-1} < 0 \quad (4.6)$$

para todos os efeitos fisiológicos das variáveis, assim a condição de estabilidade é sempre satisfeita. Então,

$$\det J = C_M^{-1} \tau_m^{-1} \left( \frac{\partial \phi}{\partial v} + \frac{\partial \phi}{\partial m} \frac{d\bar{m}}{dv} \right) = C_M^{-1} \tau_m^{-1} \frac{\partial f}{\partial v}, \quad (4.7)$$

onde  $f(n, h, v) = \phi\left(n, h, v, \bar{m}(v)\right)$  para as equações rápidas do sistema. Assim, o equilíbrio do sistema (3.29) é estável se o campo vetorial  $f(n, h, v)$  for estável.

### 4.3 O Modelo de FitzHugh-Nagumo.

A propagação do impulso ao longo da membrana é descrita pelo modelo de Hodgkin-Huxley, como visto anteriormente na equação (3.29), mas uma simplificação bem conhecida na literatura é a sugerida por FitzHugh (Fitzhugh, 1961) e usada por Nagumo *et al.* (Nagumo *et al.*, 1962) formando-se o modelo matemático de FitzHugh-Nagumo, sendo as equações que descrevem o modelo

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= c\left(x_1 + x_2 - \frac{x_1^3}{3}\right) + I \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{c}(x_1 - a + b x_2)\end{aligned}\tag{4.7}$$

onde  $I$  representa a corrente de membrana e  $a, b$  e  $c$  são respectivamente, o raio da membrana, a resistividade específica do fluido interno da membrana e o fator de temperatura.  $\dot{x}_1$  representa o potencial elétrico local através das membranas das células e a variável  $\dot{x}_2$  representa a condutividade iônica de proteínas relativamente imóveis inseridas na membrana celular, que agem como canais iônicos (Winfrey, 1990).

### 4.3.1 Análise de Estabilidade.

Reescrevemos a equação (4.7), sem nenhum estímulo externo:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= c(x_1 + x_2 - \frac{x_1^3}{3}) \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{c}(x_1 - a + b x_2)\end{aligned}\tag{4.8}$$

As soluções de equilíbrio,  $(x(t), y(t)) = (\bar{x}, \bar{y})$ , que satisfazem

$$\begin{aligned}\bar{x}^3 + 3\left(\frac{1}{b} - 1\right)\bar{x} - 3\frac{a}{b} &= 0, \\ \bar{y} &= \frac{a - \bar{x}}{b},\end{aligned}\tag{4.9}$$

para  $b \neq 0$  e  $(\bar{x}, \bar{y}) = (a, a^3/3 - a)$  onde  $b=0$ . Restringiremos a análise para  $b > 0$  sendo que as expressões para os pontos de equilíbrio tem bom comportamento neste intervalo.

Uma, duas ou três soluções para (4.9) podem existir, dependendo se a quantidade  $D = a^2 + 4(1-b)^3/9b$  é positiva, zero ou negativa, respectivamente. Verificando as condições iniciais pode-se obter uma bifurcação sela-nó do conjunto de parâmetros quando  $D=0$ .

A matriz Jacobiana linearizada de (4.8) sobre o equilíbrio é:

$$J(\bar{x}) = \begin{bmatrix} c(1 - \bar{x}^2) & c \\ -\frac{1}{c} & -\frac{b}{c} \end{bmatrix},\tag{4.10}$$

com autovalores

$$\lambda = \frac{1}{2} \left[ c(1 - \bar{x}^2) - \frac{b}{c} \pm \sqrt{\left( c(1 - \bar{x}^2) - \frac{b}{c} \right)^2 + 4(b(1 - \bar{x}^2) - 1)} \right]. \quad (4.11)$$

Conseqüentemente, uma Bifurcação de Hopf do ponto de equilíbrio  $(\bar{x}, \bar{y})$  pode ocorrer quando  $b^2 < c^2$  e  $\bar{x}^2 - 1 + \frac{b}{c^2} = 0$ .

Usando (4.9) demonstra que isto ocorrerá quando  $b^2 < c^2$  e

$$\pm \sqrt{1 - \frac{b}{c}} \left[ \frac{b}{3} \left( 1 - \frac{b}{c^2} \right) + 1 - b \right] - a = 0. \quad (4.12)$$

### 4.3.2 Simulação Numérica.

Adotam-se os valores  $a=0.3$ ,  $b=0.2$ ,  $c=0.9$  e  $I=0.5$ , para o modelo, onde

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= 0.9(x_1 + x_2 - \frac{x_1^3}{3}) + 0.5 \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{0.9}(x_1 - 0.3 + 0.2x_2) \end{aligned} \quad (4.13)$$

O comportamento do potencial elétrico ( $x_1$ ) e o comportamento da condutividade iônica das proteínas ( $x_2$ ) são ilustrados pela figura 4.16.

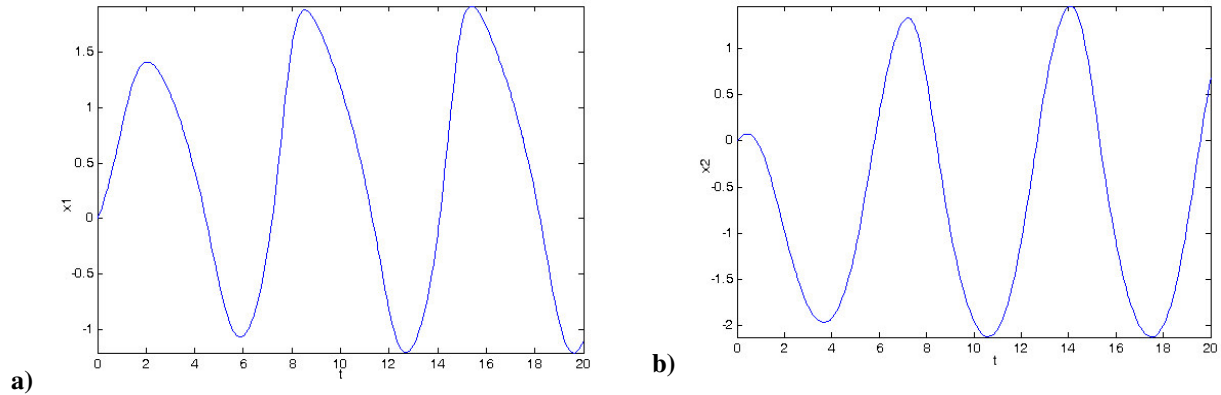


Figura 4.16. a) Potencial Elétrico da Membrana. b) Condutividade Iônica.

O ponto de equilíbrio do sistema é dado pelas seguintes coordenadas  $P^* = (0,50327, -1,01633)$ , com os autovalores  $\lambda_1 = 0,2249 + 0,8945i$  e  $\lambda_2 = 0,2249 - 0,8945i$ . Logo, tem-se que as trajetórias descrevem uma espiral convergindo para um ponto fixo que se chama um *foco*. A estabilidade será dada pelo sinal de  $\alpha$ . Se  $\alpha > 0$  as trajetórias afastam-se do ponto fixo e o foco é instável, como ilustra a figura 4.17.

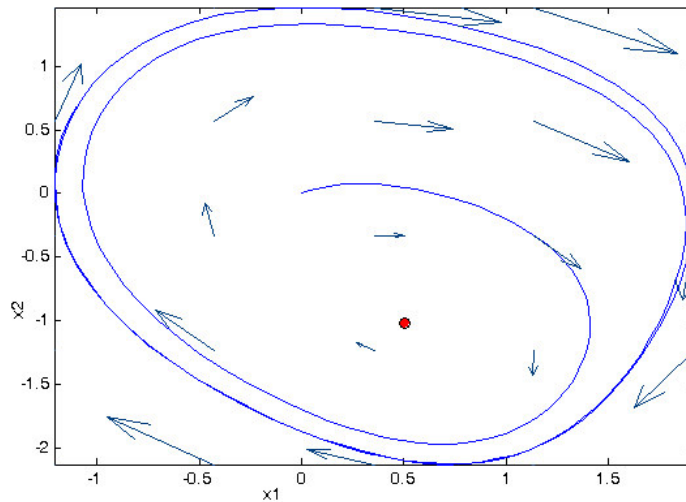


Figura 4.17. Plano de Fase do Sistema.

Ciclos limite são curvas fechadas que podem atrair ou repelir soluções próximas. Os ciclos limite são soluções periódicas (movimentos regulares) típicas como, por exemplo, osciladores forçados não-lineares. Ciclos limite são observados em várias situações: impulsos

nervosos, sistemas neurais, correntes em circuitos elétricos, etc. Para se obter um ciclo limite estável é necessário que a origem seja instável. Como consequência, trajetórias de pequena amplitude movem-se para fora à medida que o tempo passa (Fieldler-Ferrara, Prado, 1995), como em nosso caso demonstrado a figura 4.17.

O efeito físico destes conceitos matemáticos é realmente observado na condutância do sistema nervoso. A dinâmica da entrada, devido à característica cúbica não linear e da histerese ajuda a explicar a variedade do comportamento.

#### **4.4 Conclusão.**

Potenciais de ação dos neurônios são grandes pontos de tensão tudo ou nada, com uma estrutura altamente instável.

No próximo capítulo, estuda-se a dinâmica dos modelos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo através do conceito de bacia de atração e no capítulo 6, utiliza-se uma técnica de controle ótimo devido à instabilidade desses potenciais de ação.

## Capítulo 5

### Dinâmica Não Linear do Sistema Complexo Neuronal Ideal e Não-Ideal.

Neste capítulo, analisa-se o comportamento dinâmico dos modelos de Hodgkin-Huxley (3.29) e de modelo de FitzHugh-Nagumo (4.13) considerados ideais e não-ideais utilizando-se o software Dynamics II® (Alligood *et al* 1996; Nusse, Yorke, 1998) no comportamento das bacias de atração destes modelos.

#### 5.1 Motivação.

Os estudos de modelos matemáticos dinâmicos, sobretudo os sistemas não ideais, desempenham um papel importante no desenvolvimento da Engenharia e outras ciências. Esse fato tem motivado uma intensificação desses estudos recentemente na Unicamp pelo grupo do Professor Dr. José Manoel Balthazar (Balthazar *et al*, 1999; 2001; 2003; 2004).

Nestes estudos, observar-se um grande desenvolvimento na área de mecânica aplicada com a teoria de sistemas dinâmicos não lineares (Nayfeh, Mook , 1979; Guckenheimer, Holmes, 1983; Hayashi, 1985; Moon, 1992; Nayfeh, Balachandran, 1995) e outros.

Sabe-se que a Teoria dos Sistemas Dinâmicos nasceu dos trabalhos de Poincaré (Poincaré, 1890; 1899; 1880-1890), recebendo, a seguir, contribuições de Birkhoff (Birkhoff, 1927), além de outros pesquisadores (Guckenheimer, Holmes, 1983; Nayfeh, Balachandran, 1995). O objetivo principal da Teoria dos Sistemas Dinâmicos é simples: dado um sistema dinâmico, que pode ser uma equação diferencial, caracterizar qualitativamente e quantitativamente suas soluções. Se esse sistema depende de um ou mais parâmetros, caracterizar as mudanças na solução com a variação desses parâmetros.

Sistemas dinâmicos não-lineares aparecem em muitas áreas, incluindo engenharia, física, biologia (Nayfeh, Mook, 1979; Guckenheimer, Holmes, 1983, Monteiro, 2002). Métodos de análise de sistemas dinâmicos, que podem prover um bom entendimento do seu comportamento, têm, portanto uma grande variedade de aplicações.

Um dos fenômenos que tem atraído a atenção de pesquisadores em engenharia é o fenômeno de sensibilidade a imperfeições (Augusti, 1964; Bazant, 1991). Esta sensibilidade pode ser explicada através das mudanças topológicas sofridas pela bacia de atração e pela energia potencial quando se aumenta a excitação do sistema (Soliman, Thompson, 1989).

Várias contribuições ao estudo de problemas não-ideais foram apresentadas em livros (Blekman, 1953; Evan-Iwanowski, 1976; Dimentberg, 1988; Kononenko, 1969), e trabalhos pelos Prof. Dimentberg e colaboradores (Dimentberg *et al*, 1997).

Os professores Nayfeh e Mook (Nayfeh, Mook, 1979) dão uma revisão completa de diferentes abordagens ao problema até 1979. Recentemente, revisões completas das diferentes teorias sobre sistemas dinâmicos não-ideais foram discutidas e apresentadas (Balthazar *et al*, 1999; 2001; 2003; 2004).

O estudo de sistemas dinâmicos não-ideais, isto é, quando uma excitação é influenciada pela resposta do sistema, tem sido considerado um grande desafio na pesquisa teórica e prática da ciência da engenharia (Nayfeh, Mook, 1979).



Quando a excitação não é influenciada pela resposta, é dita uma excitação ideal ou uma fonte ideal de energia. Por outro lado, quando uma excitação é influenciada pela resposta do sistema, é dita não-ideal.

Assim, dependendo da excitação, refere-se a um sistema dinâmico como ideal ou não-ideal. O comportamento ideal de sistemas é bem conhecido na atual literatura, mas há poucos resultados sobre os não-ideais.

Geralmente, sistemas dinâmicos não-ideais são aqueles para os quais a potência disponível é limitada.

O comportamento do sistema dinâmico se afasta do caso ideal à medida que a potência suprida torna-se mais limitada. Para sistemas dinâmicos não-ideais, deve-se adicionar uma equação que descreve como a fonte de energia passa essa energia às equações que governam o correspondente sistema dinâmico ideal.

Neste capítulo, se discute o comportamento dinâmico ideal e não-ideal dos modelos de Hodgkin-Huxley (3.29) e FitzHugh-Nagumo (4.13) através de alterações da excitação dos modelos no comportamento da bacia de atração, como é usual (Soliman, 1989) entre outros.

Ressalta-se que este é o primeiro estudo na literatura sobre sistema fisiológico considerado como sendo ideal e não ideal e o software utilizado para estas simulações foi o Dynamics II ® (Alligood *et al* 1996; Nusse, Yorke, 1998).

## 5.2 O Modelo Matemático de Hodgkin-Huxley.

### 5.2.1 O Modelo Ideal.

O modelo matemático considerado como sendo ideal de Hodgkin-Huxley (Hodgkin, Huxley, 1952) é apresentado no capítulo 3, na equação (3.29) que descreve o seu comportamento dinâmico.

Para discutir a dinâmica tomada como sendo ideal do sistema, utiliza-se o conceito de bacia de atração. O conceito de bacia de atração é importante, pois se trata do conjunto que contém todas as condições iniciais que levam a soluções limitadas. Dessa forma a sua área pode ser tomada como uma medida de estabilidade de estrutura (Soliman, Thompson, 1989).

Uma solução de equilíbrio deve não apenas ser estável, mas estar no interior de uma bacia de atração suficientemente grande de tal modo que a estrutura seja capaz de suportar uma excitação compatível com o seu uso e ambiente onde esta inserida. Vista dessa forma, a área da bacia de atração é uma medida do grau de segurança da estrutura (Soliman, Thompson, 1989).

No modelo dito ideal de Hodgkin-Huxley (3.29) é discutido variando a sua excitação, ou seja, variando o parâmetro  $I$ , isto é, verifica-se a interação da excitação com a estrutura da bacia de atração do sistema.

Através dos aspectos biológicos que foram apresentados no capítulo 2, no modelo de Hodgkin-Huxley, a corrente elétrica (excitação) pode entrar ou sair de um neurônio através das proteínas que cruzam a sua membrana, isto é, os canais iônicos de sódio e potássio. Quando uma corrente ( $I$ ) passa pela membrana com valor positivo, ela descreve a ação do interior para o exterior da célula, sendo assim, quando a corrente for negativa, descreve a ação inversa.

No caso da corrente (excitação) ser nula, o potencial de ação da membrana esta em repouso, ou seja, a membrana é muito permeável aos íons do potássio do que aos íons de sódio, dessa forma, a membrana em repouso gera um potencial de membrana na ordem de  $70mV$  no interior da célula, conseqüentemente uma bacia de atração para o potencial de repouso da membrana.

Bacia de atração e uma região no espaço fase associada a um atrator. A bacia de atração é o conjunto de todos os pontos de partida (valores iniciais) que convergem para o atrator. Atrator é o estado no qual um sistema dinâmico eventualmente se estabiliza. Um atrator é um conjunto de valores no espaço de fase para o qual o sistema migra com o tempo (se função contínua) ou por iterações (se função discreta). Um atrator pode ser um único ponto-fixo, uma coleção de pontos regularmente visitados, uma alça, uma órbita complexa, ou um número infinito de pontos. Ele não precisa ser uni- ou bidimensional, e pode ter tantas dimensões quanto o número de variáveis que influenciam o seu sistema (Alligood *et al*, 1996).

A definição matemática de bacia de atração de pontos fixos (soluções periódicas) baseia-se no limite de  $t \rightarrow \infty$ . Em termos numéricos a integração ao longo desse tempo é impossível, por essa razão usa-se a *bacia de atração transiente* que é a bacia de atração quando a integração numérica é truncada num múltiplo do período  $T = 2\pi / \Omega$  da força excitadora. À medida que o tempo de integração aumenta a bacia de atração transiente converge para a bacia de atração real.

Existem basicamente duas maneiras distintas de evolução da bacia de atração em função da intensidade da carga dinâmica. Uma é a redução gradativa da bacia de atração até o seu completo desaparecimento quando se atinge a fronteira de estabilidade. A outra é a perda de integridade da bacia de atração cuja fronteira se torna subitamente fractal, sendo este fenômeno seguido por um rápido processo de erosão e estratificação da bacia.

Estes dois processos estão associados a diferentes mecanismos de escape. Em ambos os casos, a área da bacia de atração da solução periódica estável tende a zero à medida que a intensidade do carregamento harmônico tende à força de escape.

A figura 5.1 ilustra a bacia de atração do sistema com excitação nula,  $I = 0$ , caracterizando assim o potencial de repouso. A área de cor preta representa a bacia de atração do sistema, a cor verde, representa o 1º atrator do sistema e a cor azul clara a sua bacia de atração. A cor vermelha representa o 2º atrator do sistema e a cor rosa a sua bacia de atração. A cor amarela representa o 3º atrator do sistema e a cor cinza a sua bacia de atração.

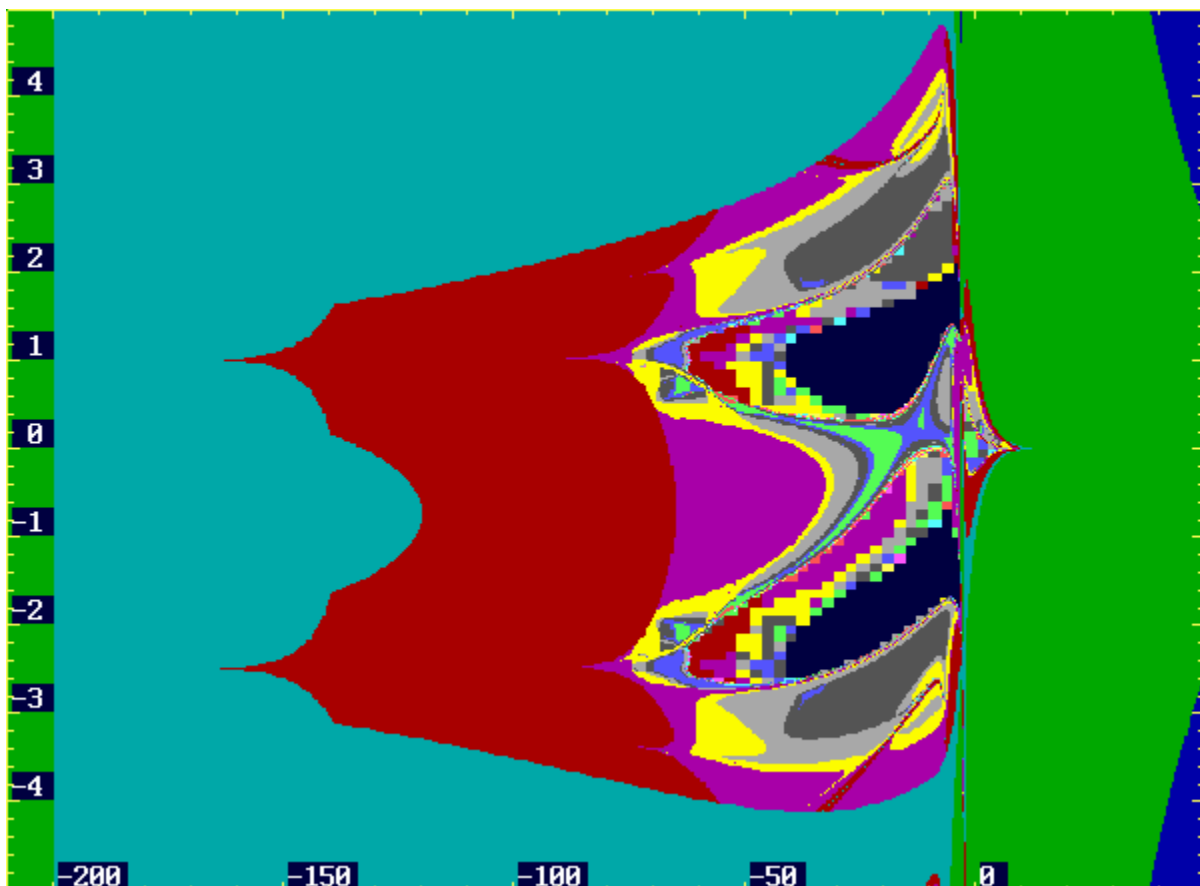


Figura 5.1 Bacia de Atração do Sistema (v,h) em Repouso.

No caso da corrente (excitação) ser positiva, o potencial de ação será positivo, isto quer dizer que biologicamente a célula está no seu estado de despolarização. A despolarização da célula aumenta a permeabilidade da membrana aos íons de sódio iniciando o potencial de ação,

onde estes íons movem-se rapidamente para o interior da célula, carregando-a de cargas positivas, este processo causa uma perda no potencial de ação da membrana, conseqüentemente este mesmo processo causa uma erosão na bacia de atração. A figura 5.2 ilustra o processo de despolarização da membrana com a variação da excitação desde seu potencial de repouso ( $I=0A$ ) até a total erosão da área da bacia de atração do sistema ( $I=120A$ ).

Todo este processo ilustrado na figura 5.2 **mostra que o estudo efetuado das bacias de atração é compatível com o trabalho de Hodgkin e Huxley**, onde a magnitude do potencial de ação varia de 5 a 100A dependendo do tipo de célula e de seu ambiente químico (Hodgkin, Huxley, 1952).

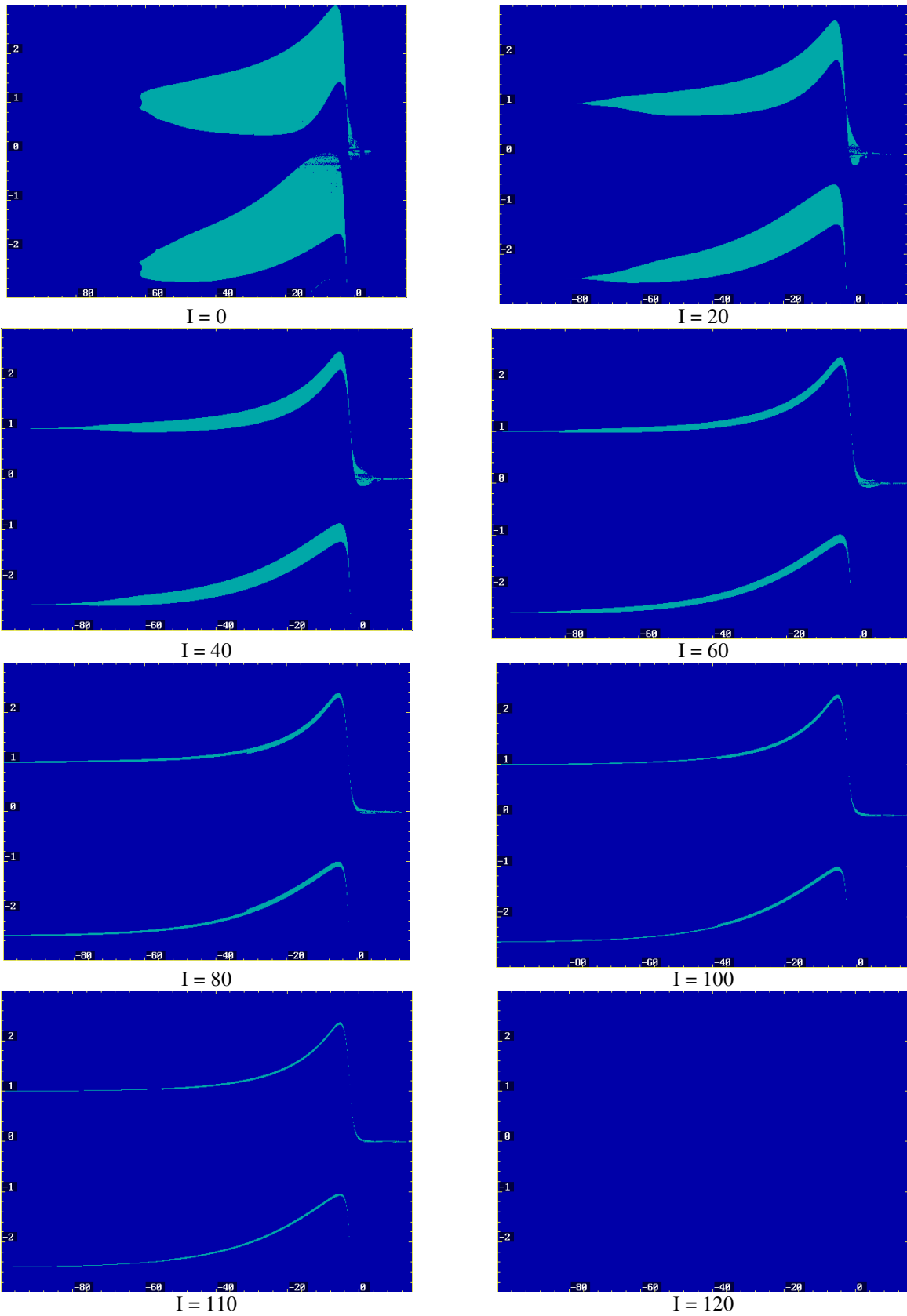


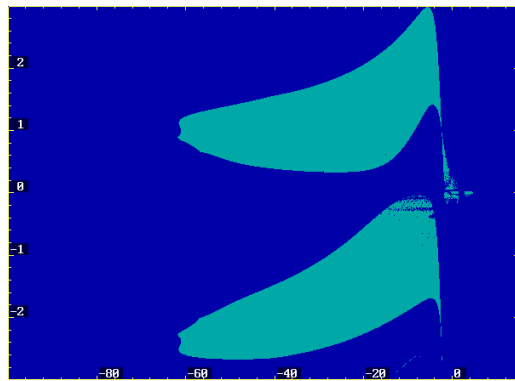
Figura 5.2. Bacias de Atração do Sistema em Despolarização.

Após a fibra ter se tornado completamente despolarizada, a membrana torna-se de novo impermeável ao sódio, embora permaneça muito permeável ao potássio. Devido à alta concentração desse íon no interior da fibra, grande quantidade de íons potássio, positivamente carregados, voltam a se difundir para o meio externo. A perda dessas cargas positivas faz com que o interior da fibra volte a ser negativo, para representar todo o processo, aplica-se uma corrente (excitação) negativa ao sistema.

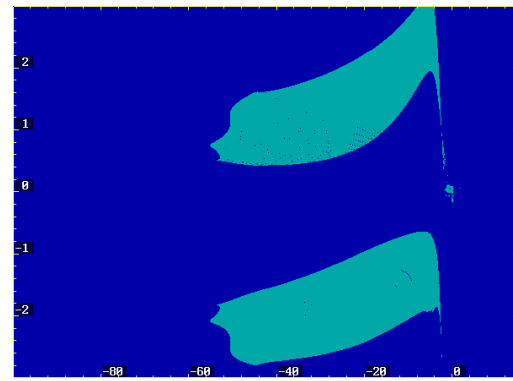
No caso da corrente (excitação) ser negativa, o potencial de ação também é negativo, isto implicado que a célula está hiperpolarizada, neste caso, a corrente (excitação) remove cargas positivas de dentro da célula, tornando assim o seu interior, que já era negativo, mais negativo, ainda, aumentando a diferença de potencial de membrana celular, com este fato, ocorre uma maior interação na região da bacia de atração do modelo.

A figura 5.3 ilustra o processo de hiperpolarização da membrana com a variação da excitação desde seu potencial de repouso ( $I=0A$ ) até a total erosão da área da bacia de atração do sistema ( $I=-15A$ ).

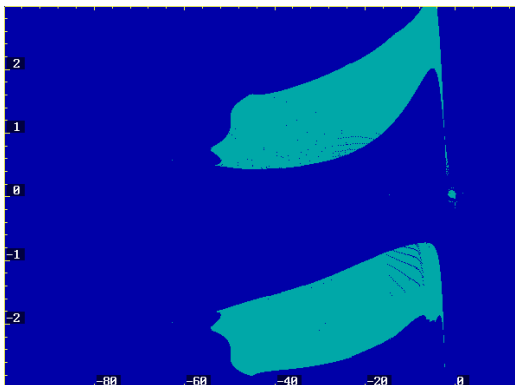
Todo este processo ilustrado na figura 5.3 **mostra que o estudo das bacias de atração é compatível com o trabalho de Hodgkin e Huxley**, ilustrando uma interação maior da bacia de atração com o potencial de ação em hiperpolarização (Hodgkin, Huxley, 1952).



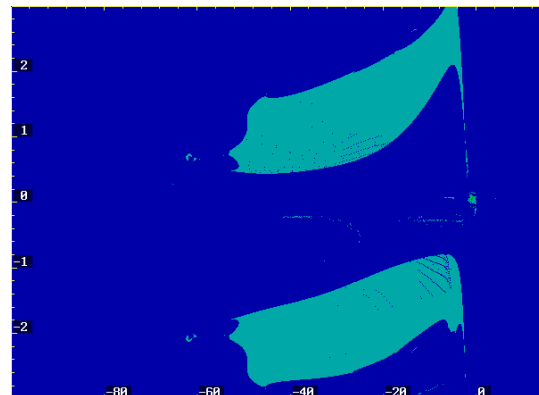
$I = 0$



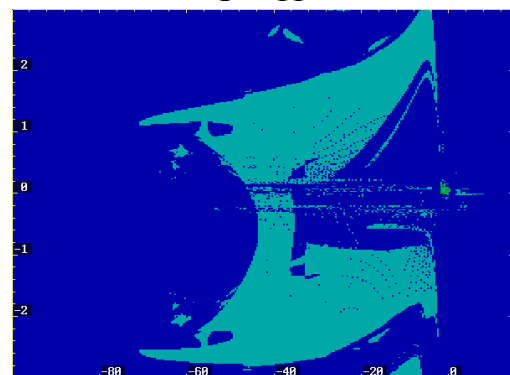
$I = -10$



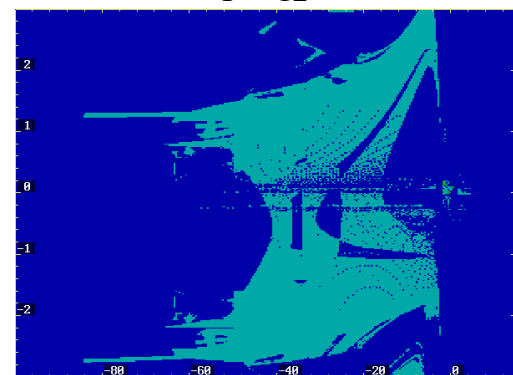
$I = -11$



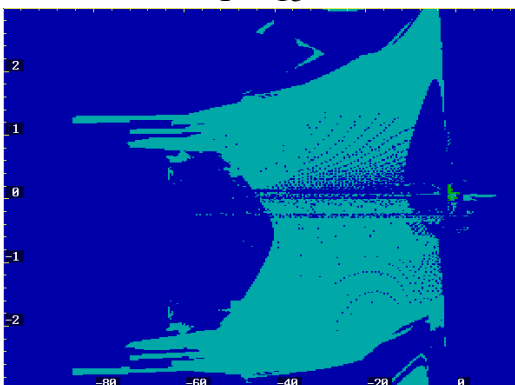
$I = -12$



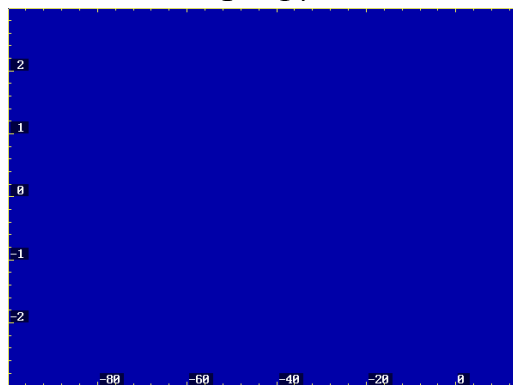
$I = -13$



$I = -14$



$I = -14.5$



$I = -15$

Figura 5.3. Bacias de Atração do Sistema em Hiperpolarização.



Segundo os autores (Nayfeh, Mook , 1979; Alligood *et al*, 1996; Guckenheimer, Holmes, 1983; Nusse, Yorke, 1998), uma característica da teoria dos sistemas dinâmicos não lineares é a presença de Caos.

Guckenheimer e Oliva (Guckenheimer, Oliva, 2002) observaram a existência de caos no modelo de Hodgkin-Huxley, nesta tese, no capítulo anterior, observou-se um comportamento caótico no modelo de Hodgkin-Huxley aplicando-se pulsos periódicos de entrada num intervalo de tempo pequeno. Neste tópico, ilustra-se na figura 5.4 o cálculo do expoente de Lyapunov para o intervalo de excitação do sistema variando de  $0A$  a  $110A$ .

Verifica-se na figura 5.4 a presença de caos no sistema por seus expoentes positivos em concordância com o trabalho de Guckenheimer e Oliva (Guckenheimer, Oliva, 2002) utilizando-se os parâmetros originais de Hodgkin-Huxley (Hodgkin-Huxley, 1952).

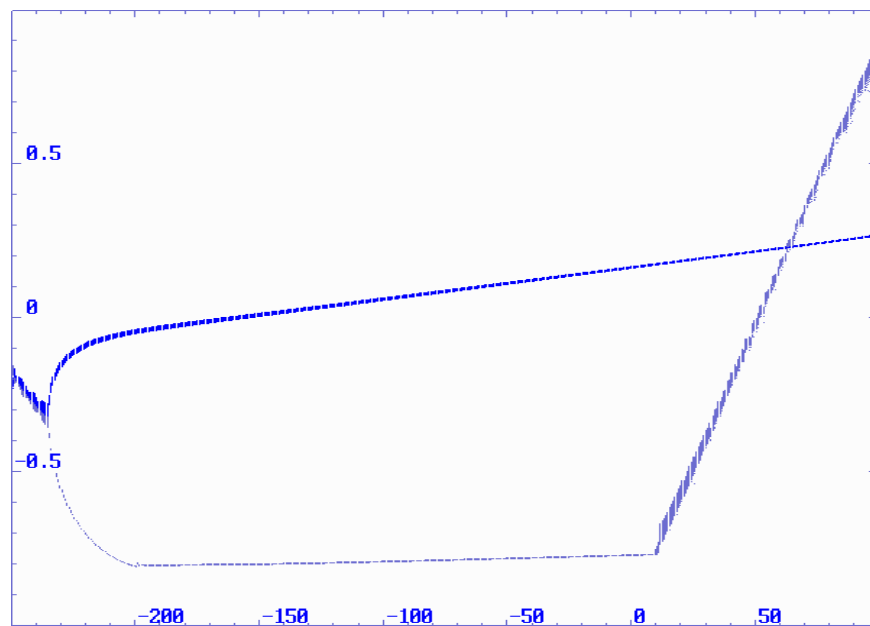


Figura 5.4. Expoentes de Lyapunov para excitação positiva.

A seguir, ilustra-se através da figura 5.5 o cálculo do expoente de Lyapunov para o intervalo de excitação do sistema, variando de  $0A$  a  $-14.5A$ , onde novamente verifica-se a presença de caos pelos expoentes positivos em concordância com o trabalho de Guckenheimer e Oliva (Guckenheimer, Oliva, 2002).

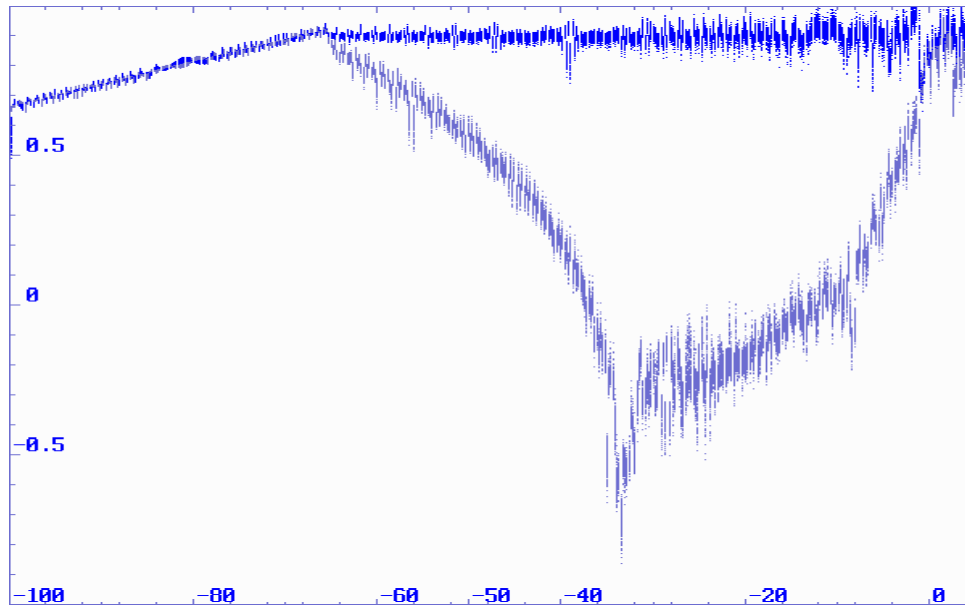


Figura 5.5. Expoentes de Lyapunov para excitação negativa.

Baseado nos resultados apresentados através das figuras 5.4 e 5.5 verifica-se então a presença de caos para toda a variação de excitação ( $-14.5A$  a  $120A$ ), desde o processo de despolarização até a repolarização da membrana neuronal, caracterizando a estrutura de geração do potencial de ação como uma estrutura altamente instável.

Ressalta-se que o trabalho de (Guckenheimer, Oliva, 2002) foi levantada a conjectura que no modelo de Hodgkin-Huxley a erosão da bacia de atração deveria ter dimensões fractais, entretanto os autores levantaram a dificuldades de se realizar os cálculos. Entretanto baseado no presente trabalho e utilizando o Dynamics II ® obtiveram-se os seguintes resultados:

- Para o período de excitação de 0 a 110A a melhor estimativa da dimensão fractal é 1.303 (Alligood *et al*, 1996).

- Para o período de excitação de 0 a -14.5A a melhor estimativa da dimensão fractal é 1.338 (Alligood *et al*, 1996).

### 5.2.2 O Modelo Não-Ideal.

A primeira característica de sistemas dinâmicos não-ideais é adicionar uma equação que descreva a interação de uma fonte de energia de excitação ao sistema dinâmico. Neste caso, incluí-se ao modelo de Hodgkin-Huxley (3.29) a equação  $\dot{i}$ , reformulando as equações do modelo da forma (5.1) tornando-o mais realístico.

$$\begin{aligned}
 \dot{i} &= \frac{p}{v_f * \cos(wt)} \\
 \dot{v} &= i - [120m^3h(v+115) + 36n^4(v-12) + 0.3(v+10.599)] \\
 \dot{m} &= (1-m) \frac{\left(\frac{v+25}{10}\right)}{\exp\left(\frac{v+25}{10}\right) - 1} - m \left(4 \exp \frac{v}{18}\right) \\
 \dot{n} &= (1-n) 0.1 \frac{\left(\frac{v+10}{10}\right)}{\exp\left(\frac{v+10}{10}\right) - 1} - n \left(0.125 \exp \frac{v}{80}\right) \\
 \dot{h} &= (1-h) 0.07 \exp\left(\frac{v}{20}\right) - \frac{h}{1 + \exp \frac{v+30}{10}}
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

onde  $p$  é a potencia da fonte de excitação,  $v_f$  é a tensão da fonte de excitação,  $w$  é um parâmetro com o valor de  $2\pi$  e  $t$  é o tempo.

Como segunda característica, sistemas dinâmicos não-ideais são aqueles para os quais a potência disponível é limitada.

Para verificar a diferença de potencia no caso ideal e não-ideal, utiliza-se às equações da lei de Ohm (5.2) e (5.3).

$$P = RI^2 \quad (5.2)$$

$$I = \frac{P}{V} \quad (5.3)$$

onde  $P$  é a potencia,  $I$  é a corrente,  $V$  é a tensão e  $R$  é a resistência.

Hodgkin e Huxley, definiram que o valor para a resistência da membrana é  $10^4 \Omega cm^2$ , e no equilíbrio o potencial de repouso é  $70mV$ ,  $I=70A$ , (Hodgkin, Huxley, 1952), aplica-se esses valores a equação (5.2), resultando-se em uma potencia no valor  $49*10^6 Watts$ .

No caso não-ideal, assume-se o valor fixo  $V$  da fonte de energia como sendo  $0.001 volts$ , e novamente aplica-se uma corrente  $I=70A$ , resultando-se em uma potencia no valor  $0.07 Watts$ .

A tabela 5.1 ilustra os valores de potencia variando de  $0$  a  $120A$  para o sistema ideal e não ideal, nesta tabela verifica-se que os valores de potencia para o sistema ideal são maiores em relação ao sistema dito não ideal, demonstrando assim a segunda característica de sistemas dinâmicos não-ideais, isto é, de potência limitada.

Tabela 5.1. Valores de Excitação e Potencia para os Modelos Matemáticos de Hodgkin-Huxley Ideal e Não Ideal.

Excitação (Amperes)	Potencia Ideal (Watts)	Potencia Não-Ideal (Watts)
0	0	0.00
10	1.000.000	0.01
20	4.000.000	0.02
30	9.000.000	0.03
40	16.000.000	0.04
50	25.000.000	0.05
60	36.000.000	0.06
70	49.000.000	0.07
80	64.000.000	0.08
90	81.000.000	0.09
100	100.000.000	0.10
110	121.000.000	0.11
120	144.000.000	0.12

A figura 5.6 ilustra o comportamento do potencial de ação da membrana plasmática para o sistema não ideal, onde  $p$  é a potencia da fonte,  $0.07 \text{ Watts}$ ,  $v_f$  é a tensão da fonte,  $0.001 \text{ volts}$ ,  $w$  é um parâmetro com o valor de  $2\pi$  e  $t$  é o tempo. A figura 5.7 demonstra o plano de fase  $(v,h)$  para os mesmos valores.

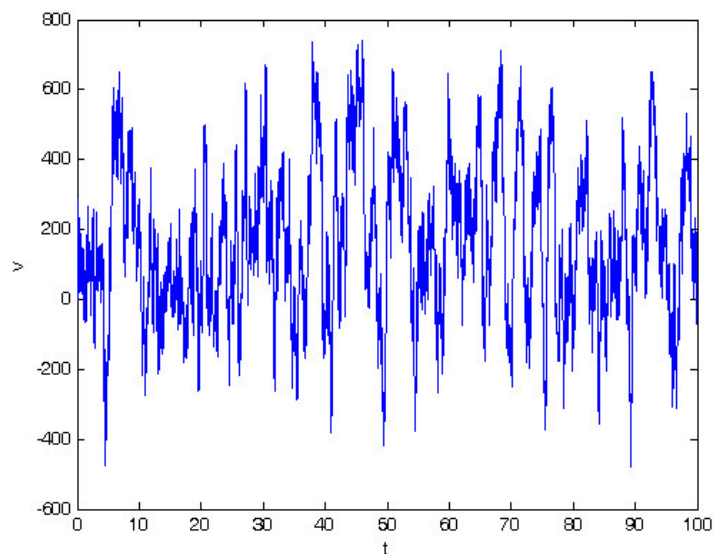


Figura 5.6. Potencial de Ação para o Sistema Não Ideal

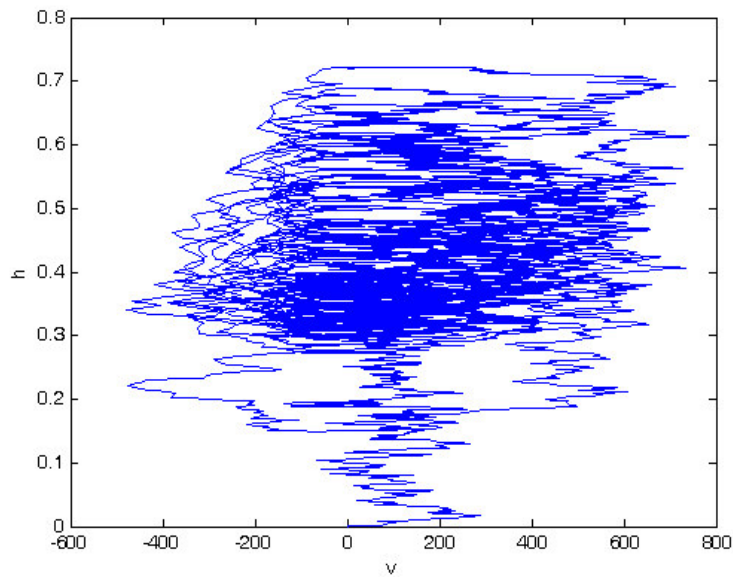


Figura 5.7. Plano de Fase (v,h) para o Sistema Não Ideal

No modelo matemático ideal de Hodgkin-Huxley, foi discutida a dinâmica variando a sua excitação, ou seja, variando seu parâmetro  $I$ . Assim para o modelo matemático não-ideal varia-se a potencia do sistema para verificar a interação do sistema através da potencia limitada com a estrutura da bacia de atração do sistema.

**Neste caso, as bacias de atração ilustradas através da figura 5.8, apresentam o mesmo formato do sistema dinâmico ideal, porém a diferença esta na limitação da potência da fonte de excitação do sistema, está propriedade apresenta grande progresso nas interpretações deste problema.**

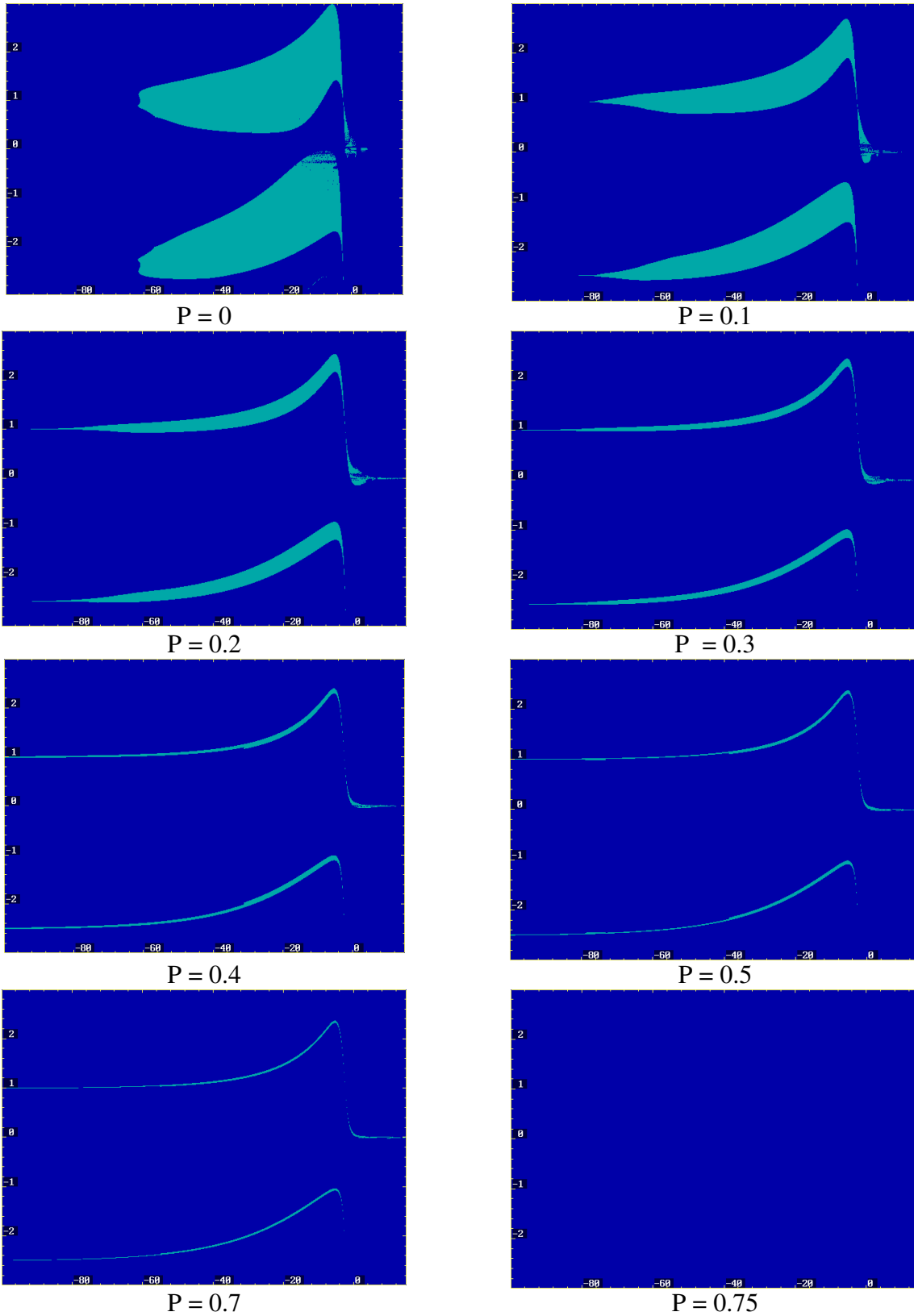


Figura 5.8. Bacias de Atração do Sistema Não Ideal em Despolarização.

A figura 5.9 ilustra o cálculo do expoente de Lyapunov para o intervalo de excitação do sistema, variando de 0 a 0.75 Watts, verificando-se a presença de caos no sistema pelos expoentes positivos, como era de se esperar.

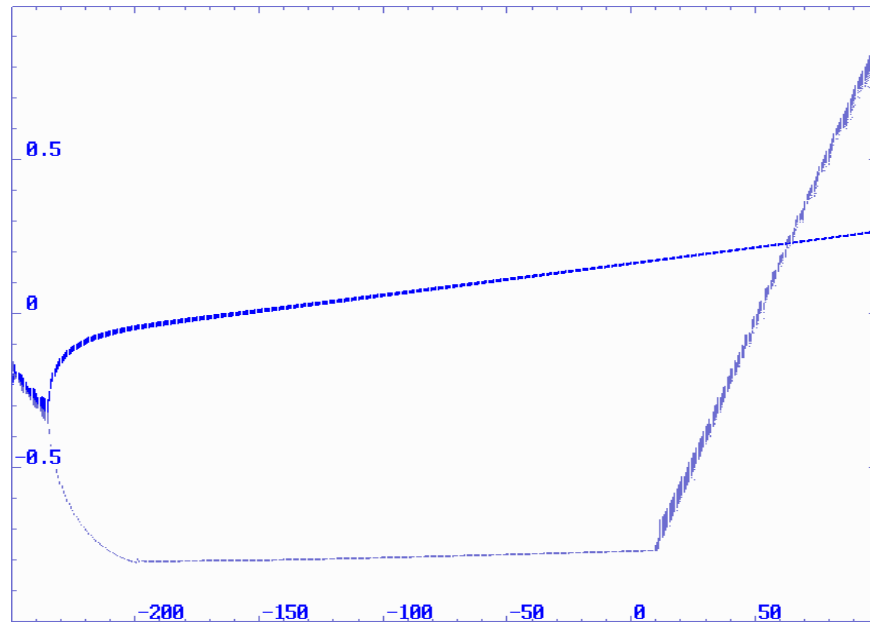
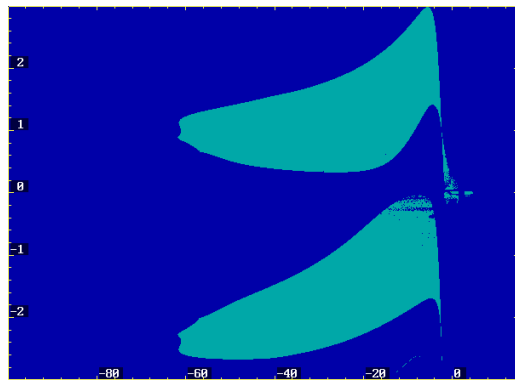


Figura 5.9. Expoentes de Lyapunov para excitação positiva.

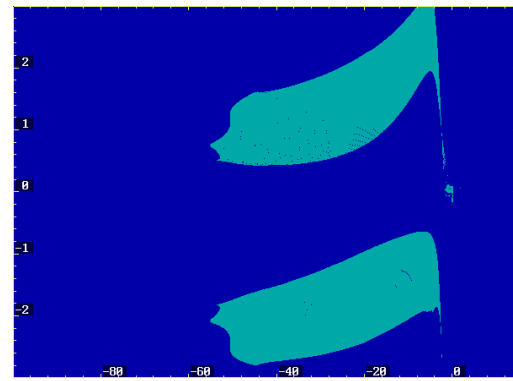
Em sistemas dinâmicos não-ideais, o comportamento do sistema dinâmico se afasta do caso ideal à medida que a potência suprida torna-se mais limitada; sendo assim, decidiu-se trabalhar com um intervalo negativo, devido ao fato da membrana plasmática estar hiperpolarizada com excitação negativa e ocorrer maior troca de cargas na membrana (Hodgkin, Huxley, 1952).

A figura 5.10 mostra a característica do sistema dinâmico não-ideal, a qual à medida que a potência suprida torna-se mais limitada ocorre maior interação com o sistema, ou seja, quanto menor a potencia aplicada ao sistema maior é a área da bacia de atração.

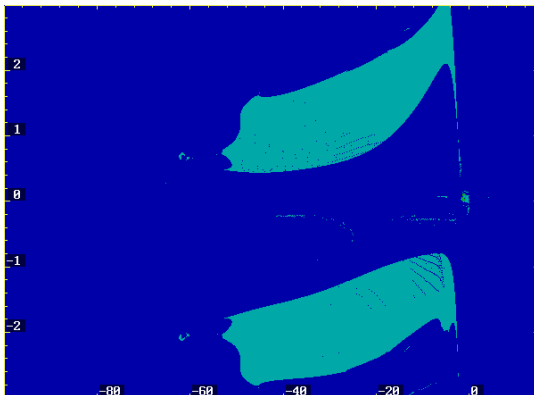




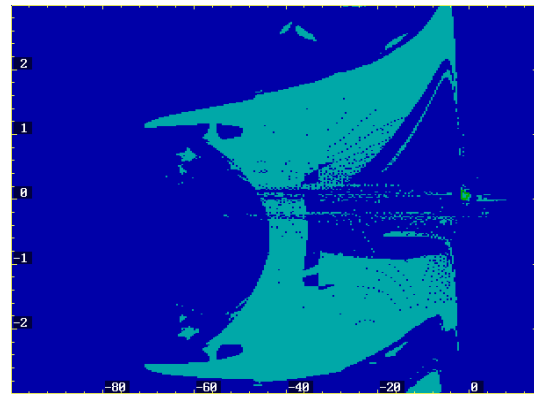
$P = 0$



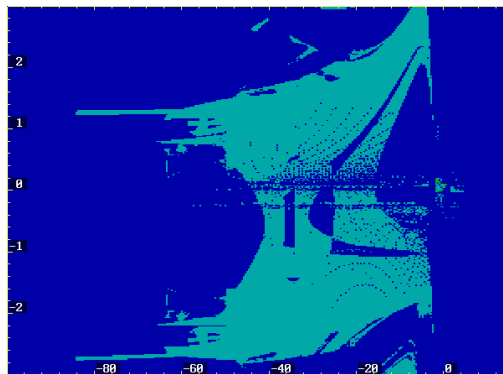
$P = -0.1$



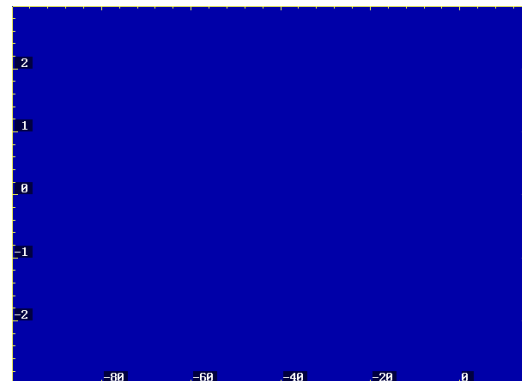
$P = -0.12$



$P = -0.13$



$P = -0.14$



$P = -0.15$

Figura 5.10. Bacias de Atração do Sistema Não Ideal em Hiperpolarização.

A figura 5.11, ilustra o cálculo do expoente de Lyapunov para o intervalo de excitação do sistema, variando de  $0$  a  $-0.15$  Watts, verificando-se a presença de caos no sistema pelos expoentes positivos, neste caso nota-se que a potencia sendo limitada variou num intervalo menor que no caso ideal, como era desejado.

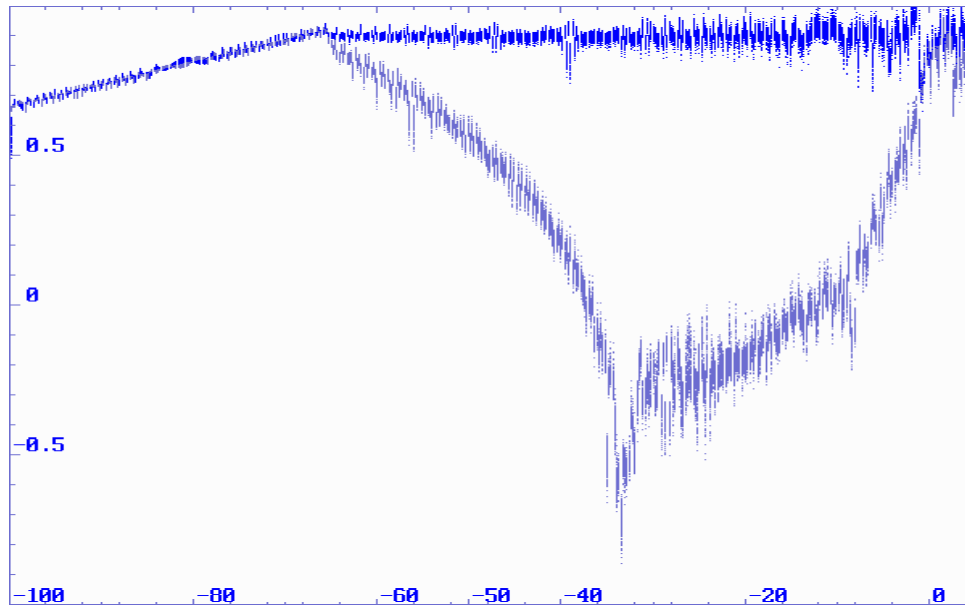


Figura 5.11. Expoentes de Lyapunov para excitação negativa.

Baseado nos resultados apresentados através das figuras 5.9 e 5.11 verifica-se então a presença de caos para toda a variação de potencia de excitação ( $-0.15$  a  $0.7$  Watts), desde o processo de despolarização até a repolarização da membrana neuronal com no caso ideal.

**Os resultados acima apresentados demonstram de maneira clara uma re- interpretação dos resultados da atual literatura sendo esta totalmente satisfatória.**

Levando-se em conta a reformulação do modelo no caso não ideal e utilizando o Dynamics II ® obtiveram-se os seguintes resultados para as dimensões fractais:

- Para o período de excitação de  $0$  a  $0.75$  Watts a melhor estimativa da dimensão fractal é  $1.270$  (Alligood *et al*, 1996).
- Para o período de excitação de  $0$  a  $-15$  Watts a melhor estimativa da dimensão fractal é  $1.272$  (Alligood *et al*, 1996).

## 5.3 O Modelo de FitzHugh-Nagumo.

### 5.3.1 O Modelo Ideal.

O modelo matemático de FitzHugh-Nagumo é apresentado no capítulo 3 e a equação (3.32) descreve a sua dinâmica.

Considera-se aqui, o modelo ideal, o modelo apresentado por FitzHugh-Nagumo (FitzHugh, 1961; Nagumo *et al*, 1962), este uma simplificação para o modelo matemático de Hodgkin-Huxley que descreve o comportamento ideal para o potencial de ação (Hodgkin, Huxley, 1952).

Para discutir a dinâmica ideal deste sistema utiliza-se novamente o conceito de bacia de atração e todos os aspectos biológicos apresentados anteriormente.

Os parâmetros utilizados na simulação numérica são  $a = 0.3$ ,  $b = 0.2$ ,  $c = 0.9$  e  $I$  variando de  $0A$  até a erosão total da bacia de atração.

A figura 5.12 ilustra a bacia de atração do sistema com excitação nula,  $I = 0$ , caracterizando assim o potencial de repouso. A área de cor preta representa a bacia de atração do sistema, a cor verde, representa o 1º atrator do sistema e a cor azul clara a sua bacia de atração. A cor vermelha representa o 2º atrator do sistema e a cor rosa a sua bacia de atração. A cor amarela representa o 3º atrator do sistema e a cor cinza a sua bacia de atração.

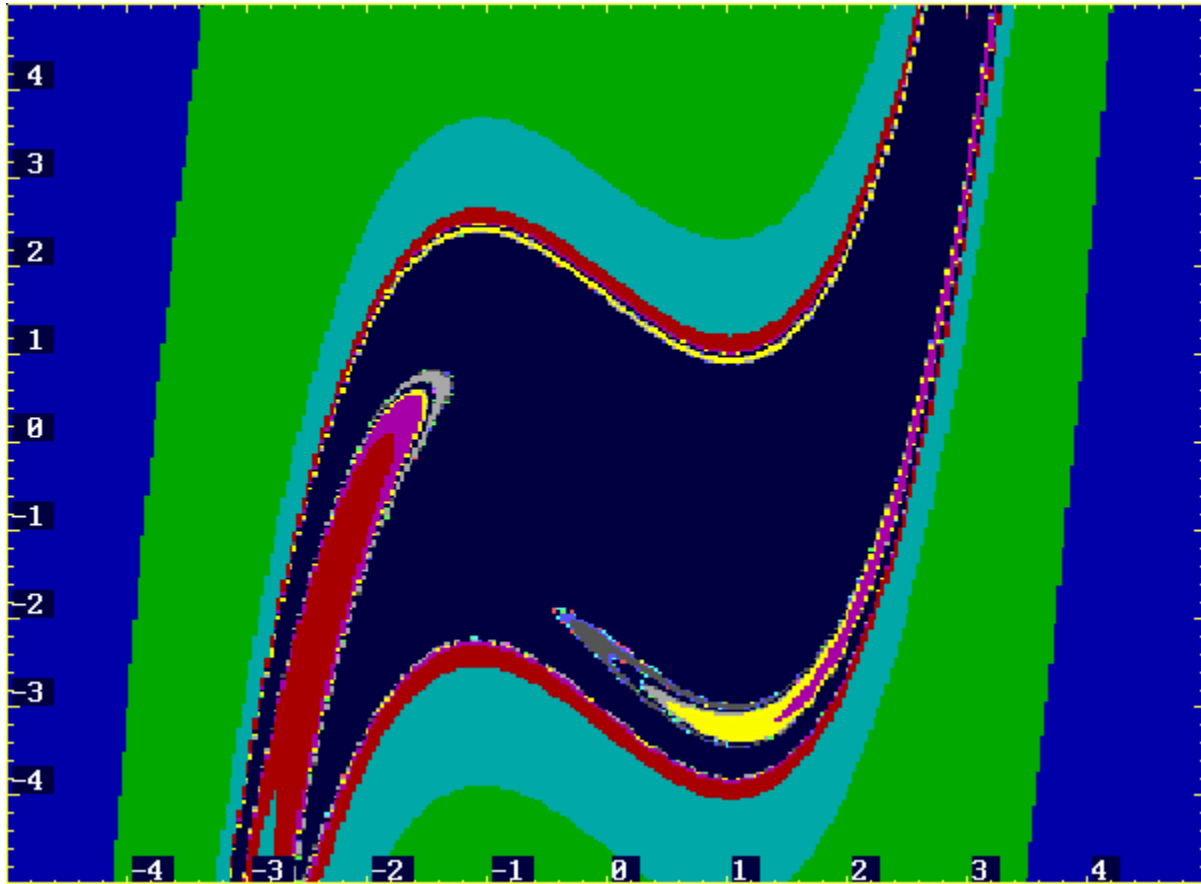


Figura 5.12 Bacia de Atração do Sistema (3.32) em Repouso.

A figura 5.13 ilustra o processo de despolarização da membrana com a variação da excitação desde seu potencial de repouso ( $I=0A$ ) até a total erosão da área da bacia de atração do sistema ( $I=1.6A$ ).

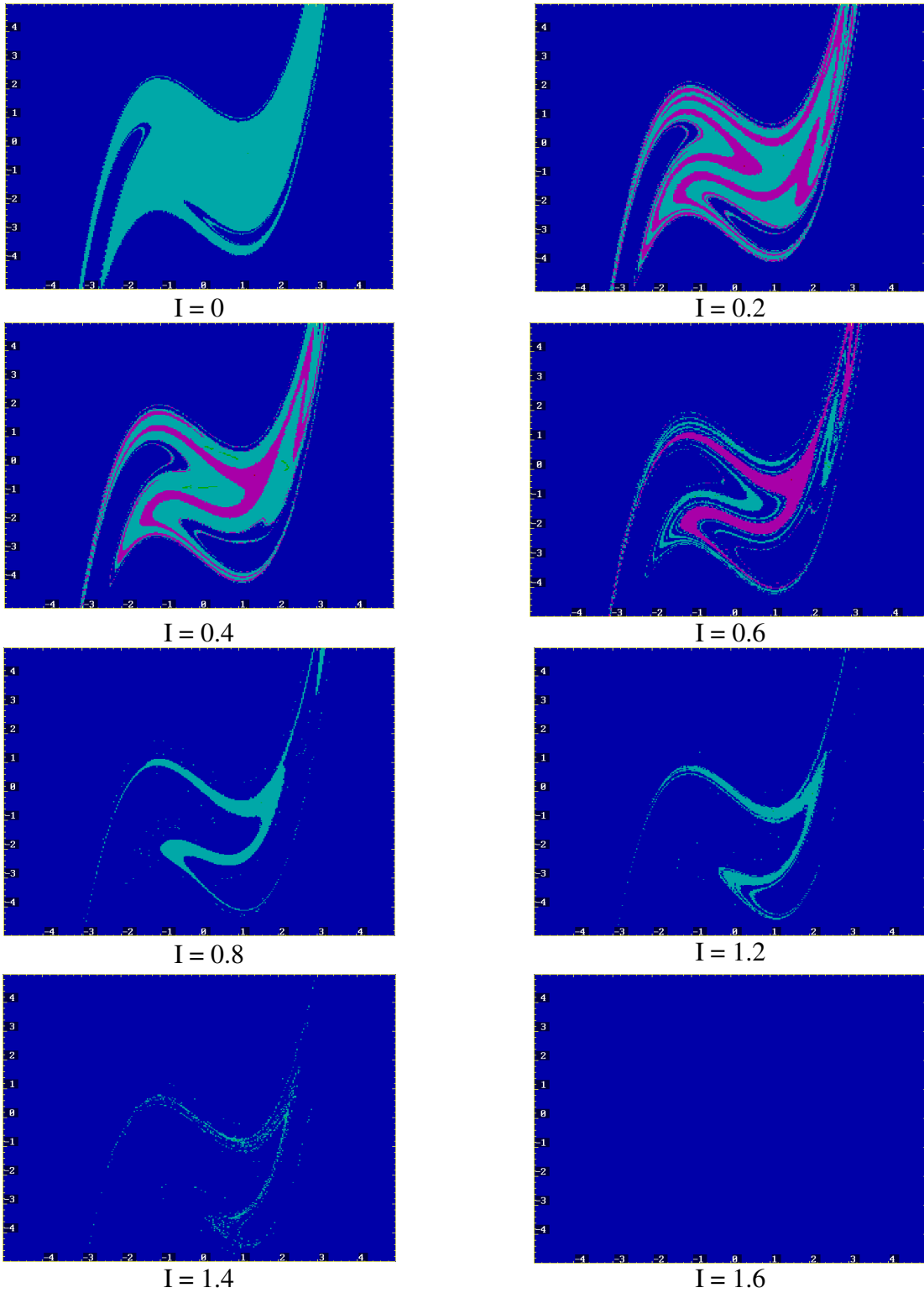


Figura 5.13. Bacias de Atração do Sistema Ideal em Despolarização.

A figura 5.14 ilustra o processo de hiperpolarização da membrana com a variação da excitação desde seu potencial de repouso ( $I=0A$ ) até a total erosão da área da bacia de atração do sistema.

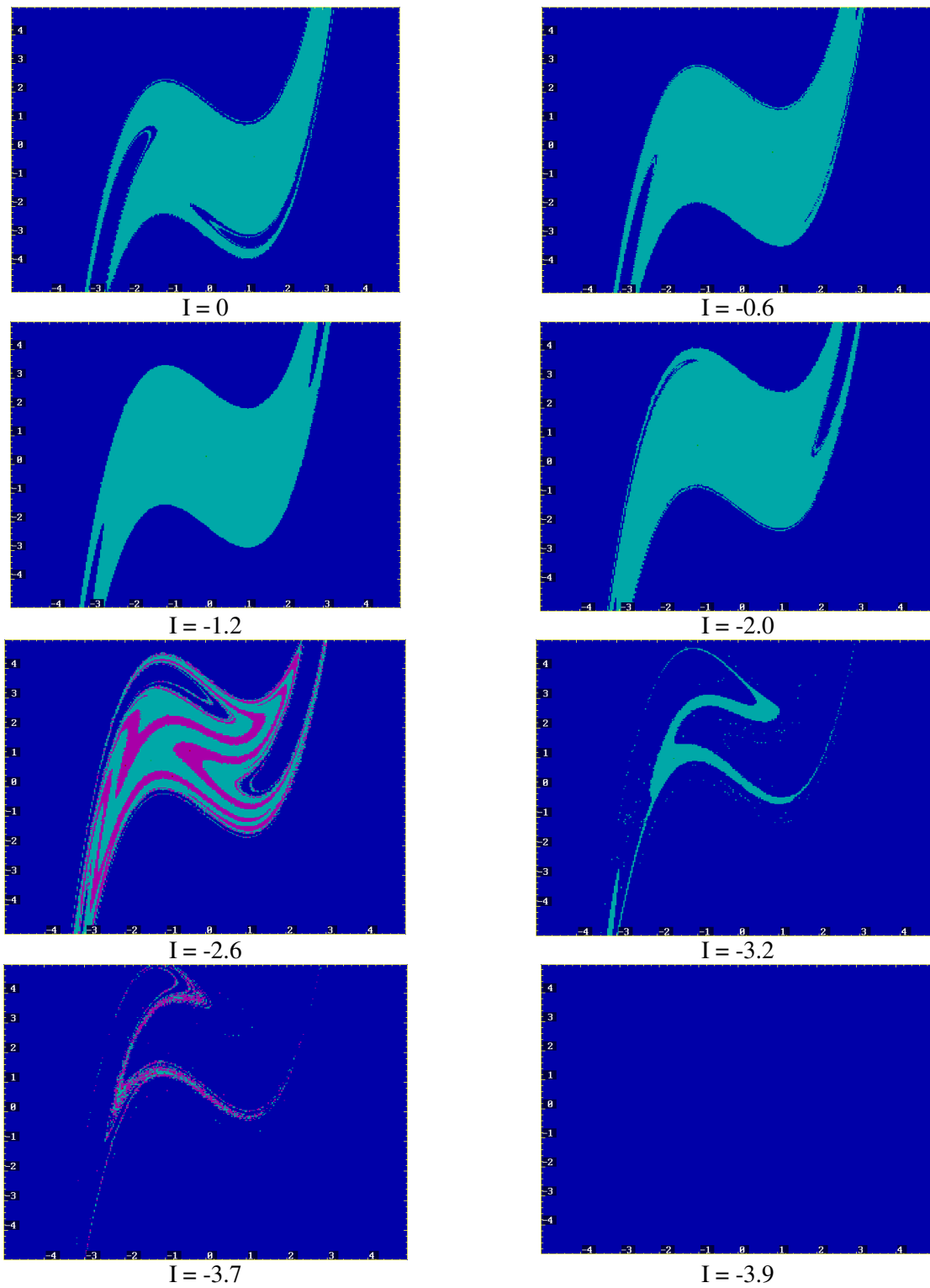


Figura 5.14. Bacias de Atração do Sistema Ideal em Hiperpolarização.

O modelo de FitzHugh-Nagumo é em verdade um sistema dinâmico da forma (4.7) onde a corrente de excitação ( $I$ ) tem a forma ilustrada na figura 4.16, isto é, de um sistema dinâmico de um grau de liberdade com a excitação dependente do tempo, logo de acordo com (Guckenheimer, Holmes, 1983) esse sistema pode ter comportamento caótico o que será discutido a seguir.

A figura 5.15 ilustra o cálculo do expoente de Lyapunov para o intervalo de excitação do sistema variando de  $0A$  a  $1.6A$ , e pode-se verificar a presença novamente de caos ao sistema.

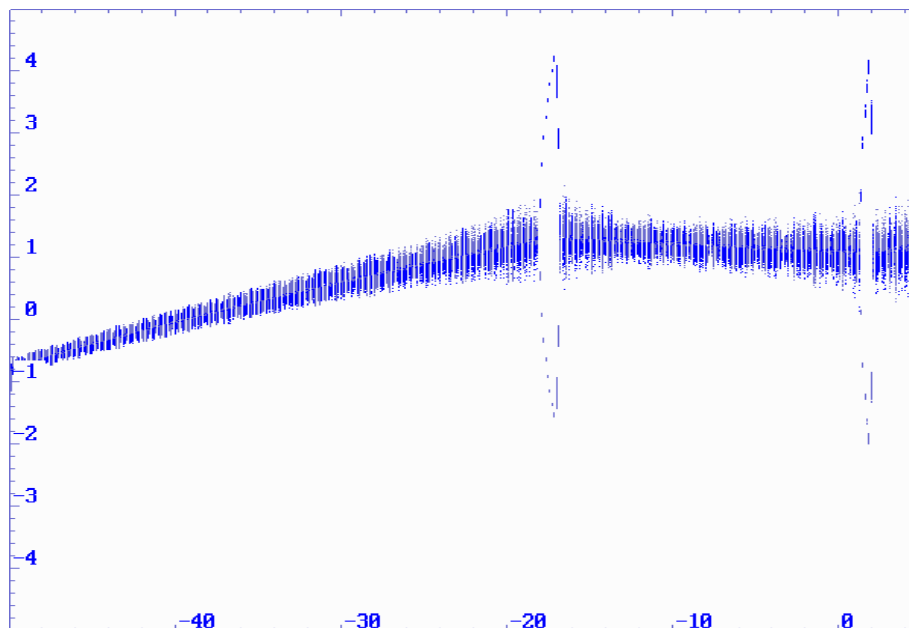


Figura 5.15. Expoentes de Lyapunov para excitação positiva.

A figura 5.16 ilustra o cálculo do expoente de Lyapunov para o intervalo de excitação do sistema variando de  $0A$  a  $-3.9A$ , e pode-se verificar a presença novamente de caos ao sistema.

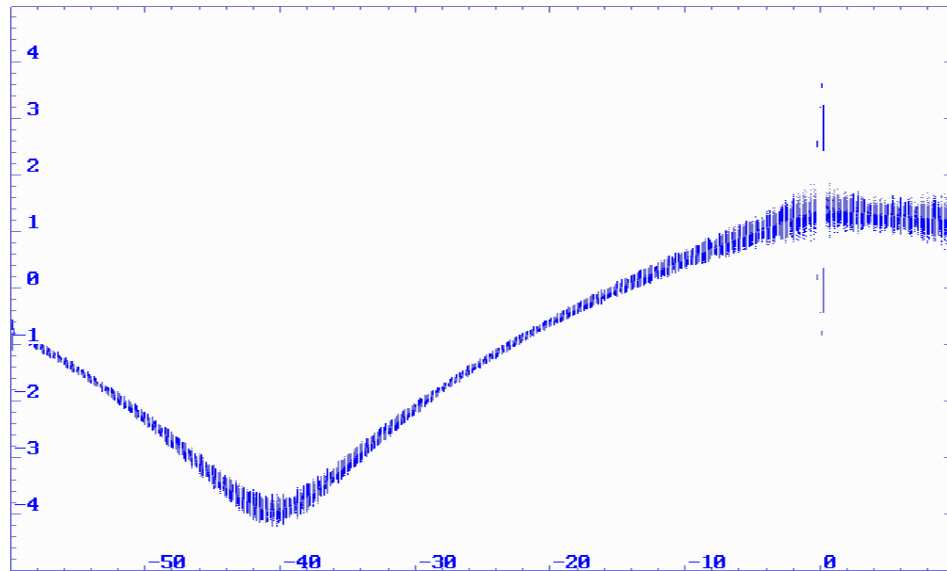


Figura 5.16. Expoentes de Lyapunov para excitação negativa.

Baseado nos resultados apresentados através das figuras 5.15 e 5.16 verifica-se então a presença de caos para toda a variação de potencia de excitação ( $-0.3.9A$  a  $1.6A$ ), desde o processo de despolarização até a repolarização da membrana neuronal.

Utilizando-se o software Dynamics II ® obtiveram-se os seguintes resultados para as dimensões fractais:

- Para o período de excitação de 0 a 1.6 Watts a melhor estimativa da dimensão fractal é 1.464 (Alligood *et al*, 1996).
- Para o período de excitação de 0 a -3.9 Watts a melhor estimativa da dimensão fractal é 1.496 (Alligood *et al*, 1996).



### 5.3.2 O Modelo Não-Ideal.

Como o modelo de FitzHugh-Nagumo é o modelo simplificado de Hodgkin-Huxley, para torna-lo um sistema dinâmico não-ideal, adicionamos a mesma equação  $\dot{i}$  adicionada ao sistema não ideal de Hodgkin-Huxley, tornando o modelo da seguinte forma:

$$\begin{aligned}\dot{i} &= \frac{P}{v_f * \cos(wt)} \\ \dot{x}_1 &= 0.9(x_1 + x_2 - \frac{x_1^3}{3}) + i \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{0.9}(x_1 - 0.3 + 0.2x_2)\end{aligned}\tag{5.4}$$

onde  $p$  é a potencia da fonte,  $v_f$  é a voltagem da fonte,  $w$  é um parâmetro com o valor de  $2\pi$ ,  $t$  é o tempo.

A figura 5.17 exhibe o comportamento do potencial de ação da membrana plasmática para o sistema não ideal (5.4) onde  $p$  é a potencia da fonte,  $0.07$  Watts,  $v_f$  é a tensão da fonte,  $0.001$  volts,  $w$  é um parâmetro com o valor de  $2\pi$  e  $t$  é o tempo. A figura 5.18 demonstra o plano de fase.

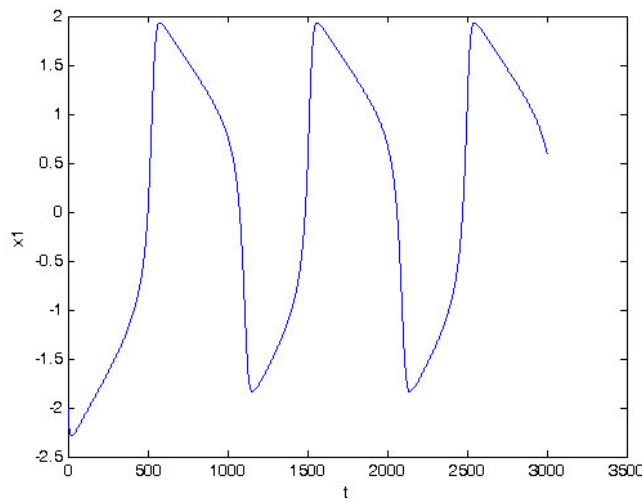


Figura 5.17. Potencial de Ação para o Sistema Não Ideal

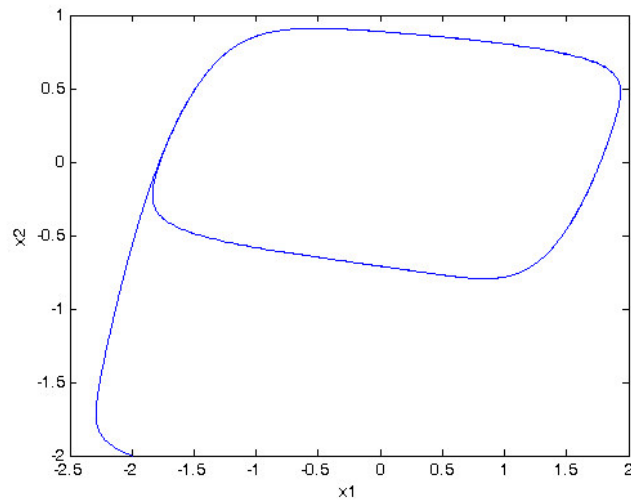
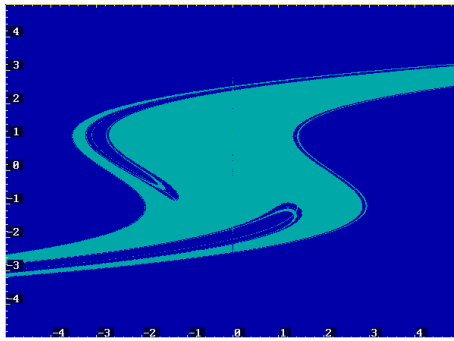


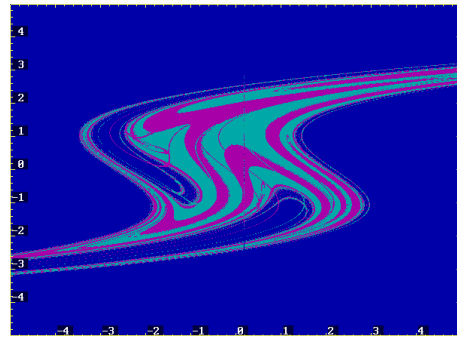
Figura 5.18. Plano de Fase para o Sistema Não Ideal

Como no modelo de Hodgkin-Huxley, limita-se também a potencia para o modelo de FitzHugh-Nagumo para verificar a interação da potencia com a estrutura da bacia de atração do sistema.

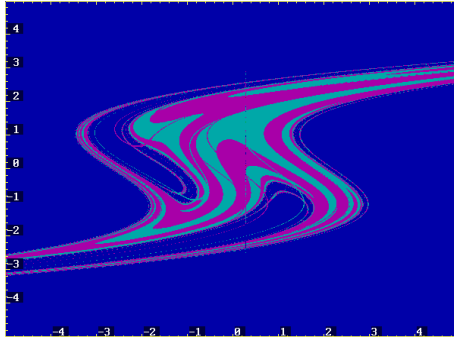
A figura 5.19 ilustra todas as bacias de atração do sistema, deste o seu potencial de repouso,  $P=0$ , até a erosão total da área da bacia de atração do sistema não ideal. Assumem-se os valores,  $v_f$  é a tensão da fonte de  $0.001$  volts,  $w$  é um parâmetro com o valor de  $2\pi$  e  $t$  é o tempo variando de  $0$  a  $100$ .



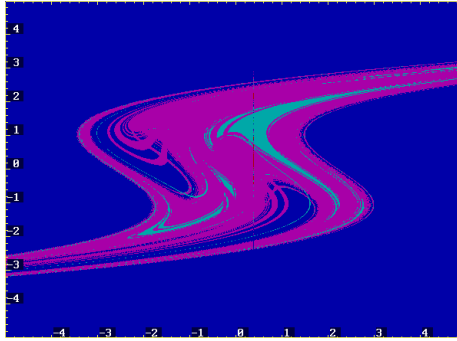
$P = 0$



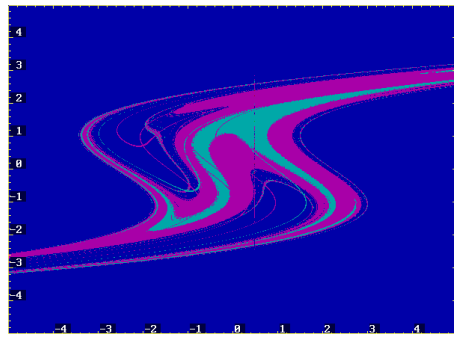
$P = 0.2$



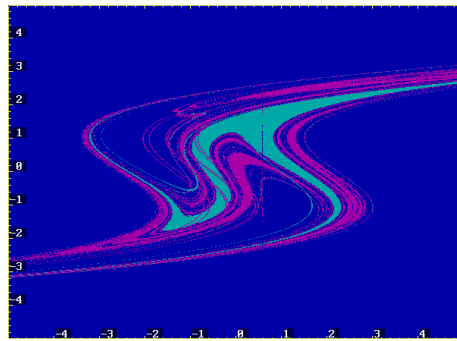
$P = 0.3$



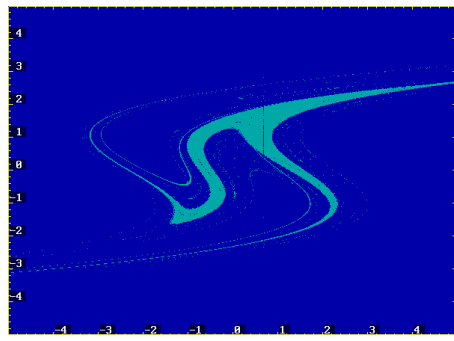
$P = 0.4$



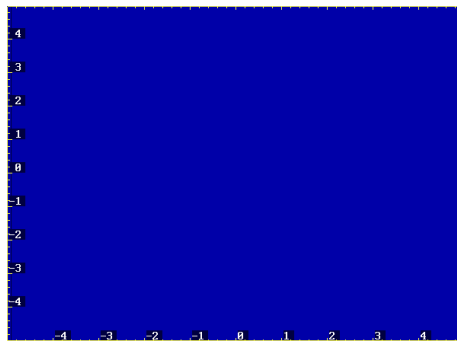
$P = 0.5$



$P = 0.6$



$P = 0.7$



$P = 0.8$

Figura 5.19. Bacias de Atração do Sistema Não-Ideal em Despolarização.

A figura 5.20 ilustra o processo de hiperpolarização da membrana com a variação da excitação desde seu potencial de repouso ( $P=0$  Watts) até a total erosão da área da bacia de atração do sistema.

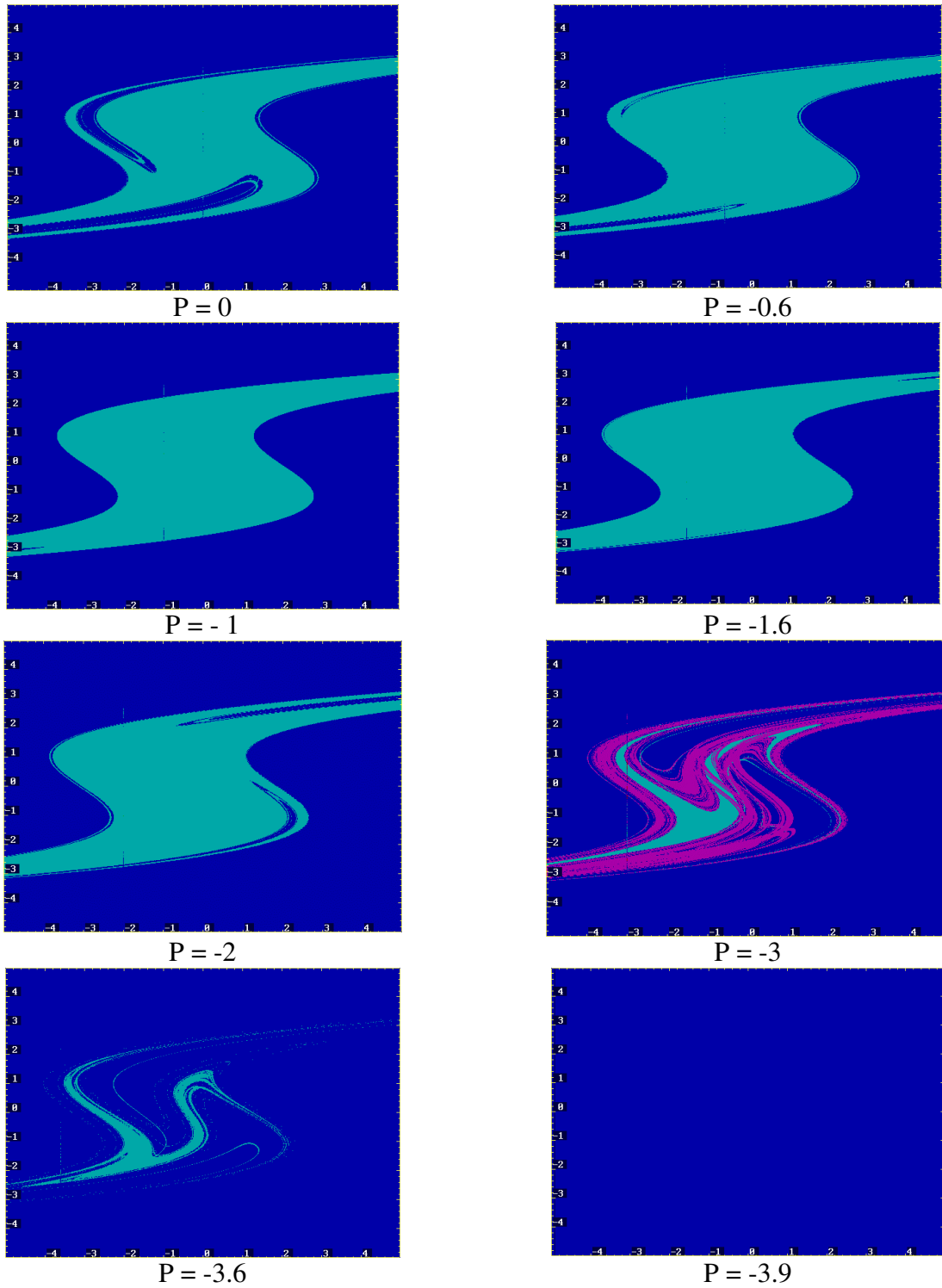


Figura 5.20. Bacias de Atração do Sistema Não-Ideal em Hiperpolarização.

A figura 5.21 ilustra o cálculo do expoente de Lyapunov para a potencia de excitação no intervalo variando de  $0$  a  $0.8$  Watts, e pode-se verificar a presença novamente de caos ao sistema.

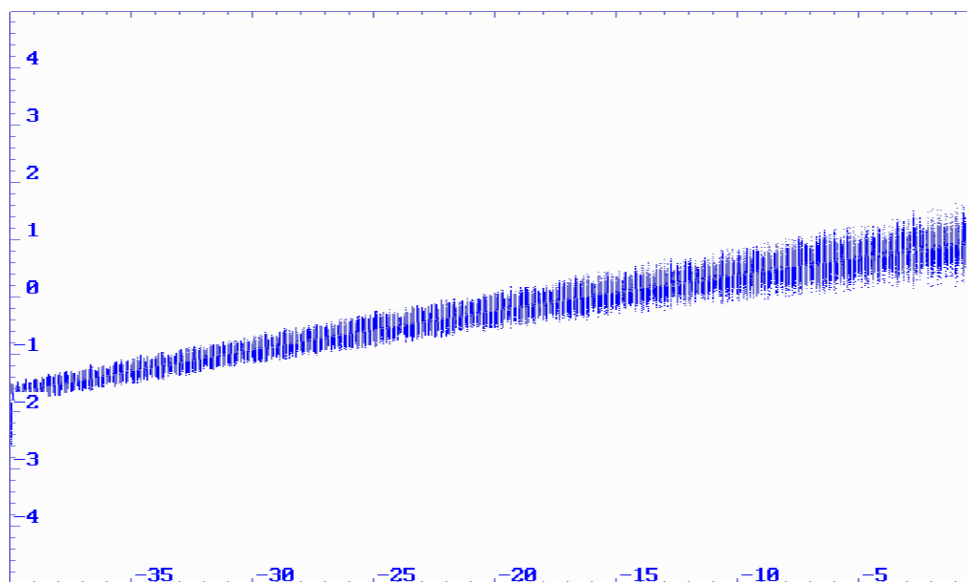


Figura 5.21. Expoentes de Lyapunov para excitação positiva.

A figura 5.22 ilustra o cálculo do expoente de Lyapunov para o intervalo de excitação do sistema variando de  $0$  a  $-3.9A$ , e pode-se verificar a presença de novamente caos ao sistema.

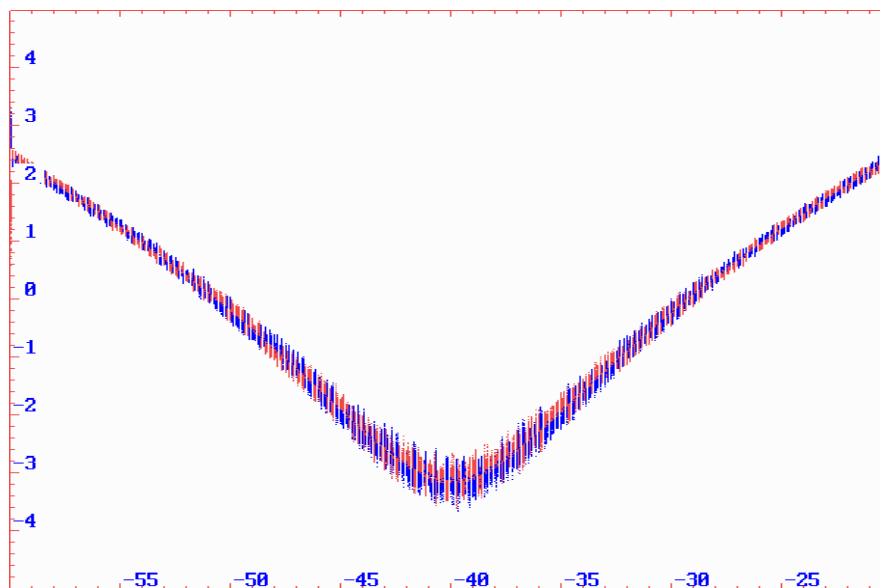


Figura 5.22. Expoentes de Lyapunov para excitação negativa.

Baseado nos resultados apresentados através das figuras 5.21 e 5.22 verifica-se então a presença de caos para toda a variação de potencia de excitação (-0.3.9 a 1.6 Watts), desde o processo de despolarização até a repolarização da membrana neuroral como no caso ideal.

Levando-se em conta a reformulação do modelo no caso não ideal e utilizando o Dynamics II ® obtiveram-se os seguintes resultados para as dimensões fractais:

- Para o período de excitação de 0 a 0.8 Watts a melhor estimativa da dimensão fractal é 1.196 (Alligood *et al*, 1996).
- Para o período de excitação de 0 a -3.9 Watts a melhor estimativa da dimensão fractal é 1.410 (Alligood *et al*, 1996).

#### **5.4 Conclusões.**

Conclui-se que os resultados apresentados baseados em sua re-interpretação utilizando-se o conceito de limitação de potencia leva a maiores esclarecimentos do comportamento dinâmico do sistema.

Foram calculadas as dimensões fractais para os modelo ideais e não-ideais. Observou-se que no caso ideal do modelo de Hodgkin-Huxley constatou-se a conjectura com o trabalho de (Guckenheimer, Oliva, 2002) onde se afirmava à característica de dimensões fractais na bacia de atração. Tomando-se o modelo em não ideal, mostrou-se melhor uma avaliação no cálculo dessa dimensão.

O fato descrito acima foi também observado no modelo simplificado ideal e não ideal de FitzHugh-Nagumo.

## Capítulo 6

### Um Controle Ótimo Linear Realimentado para o Sistema Complexo Neuronal Ideal e Não Ideal.

Rafikov e Balthazar propuseram uma metodologia para encontrar um controle ótimo linear realimentado onde encontram-se condições para a aplicação do controle linear em sistemas não-lineares (Rafikov, Balthazar, 2004; 2005a; 2005b).

Nota-se que na teoria do controle existem dois tipos de problemas, sendo o primeiro deles a função do controle  $u(t)$ , que deve ser encontrada como uma função do tempo, ou seja, nesse caso a função de controle ótimo determina uma trajetória ótima que corresponde a uma condição inicial dada do sistema. No segundo caso, a função de controle  $u(t,x)$ , que depende do tempo e de variáveis de estado; este tipo de controle é chamado controle com realimentação podendo ser aplicado para qualquer condição inicial.

Se as variáveis do sistema são desvios do regime desejado, o controle ótimo estabiliza em torno da trajetória desejada, minimizando o funcional que caracteriza os desvios quadrados da trajetória e do controle do regime desejado (Schmid, Rafikov, 2004; Rafikov, Balthazar, 2005a; 2005b).

A seguir, discuti-se a formulação do controle ótimo com realimentação.

## 6.1 Formulação do Problema de Controle.

Considera-se um sistema controlado

$$\dot{x} = Ax + g(x) + U \quad (6.1)$$

onde  $x \in R^n$  é um vetor de estado,  $A \in R^{n \times n}$  é uma matriz constante,  $g(x)$  um vetor formado de funções contínuas e o vetor controle é

$$U = \tilde{u} + u_t \quad (6.2)$$

Em diversos problemas da engenharia, física, economia, ecologia, etc., o objetivo é escolher a lei  $U$  de controle que mova o sistema do regime perturbado a um ponto fixo de equilíbrio ou a uma órbita periódica ou não periódica (caótica) desejada. Seja  $\tilde{x}$  vetor função que caracteriza a trajetória desejada, então a parte  $\tilde{u}$  do vetor de controle que mantém o sistema controlado na trajetória desejada, pode ser escrito como

$$\tilde{u} = \dot{\tilde{x}} - A\tilde{x} - g(\tilde{x}) \quad (6.3)$$

e o vetor de controle  $u_t$  que estabiliza o sistema em torno da trajetória desejada tem a seguinte forma

$$u_t = Bu \quad (6.4)$$

onde  $B \in R^{n \times m}$  é uma matriz constante.

Definindo

$$y = x - \tilde{x} \quad (6.5)$$



como o desvio da trajetória do sistema (6.1) da trajetória desejada, e admitindo (6.2)-(6.4), chega-se à equação em desvios:

$$\dot{y} = Ay + g(x) - g(\tilde{x}) + Bu \quad (6.6)$$

A parte não-linear do sistema (6.6) pode ser escrita como

$$g(x) - g(\tilde{x}) = G(x, \tilde{x})(x - \tilde{x}) \quad (6.7)$$

onde  $G(x, \tilde{x})$  é uma matriz limitada, cujos elementos dependem de  $x$  e  $\tilde{x}$ . Admitindo (6.7), o sistema (6.6) tem a seguinte forma:

$$\dot{y} = Ay + G(x, \tilde{x})y + Bu \quad (6.8)$$

Rafikov e Balthazar (Rafikov, Balthazar, 2005a; 2005b) formularam o seguinte teorema:

### Teorema

Se existem as matrizes  $Q$  e  $R$ , definidas positivas, sendo  $Q$  simétrica, tais que a matriz

$$\tilde{Q} = Q - G^T(x, \tilde{x})P - PG(x, \tilde{x}) \quad (6.9)$$

seja definida positiva para  $G$  limitada, então o controle com realimentação

$$u = -R^{-1}B^T P y \quad (6.10)$$

é ótimo para transferir o sistema não linear (6.8) de qualquer estado inicial ao estado final

$$y(\infty) = 0 \quad (6.11)$$

minimizando o funcional

$$\tilde{J} = \int_0^{\infty} (y^T \tilde{Q} y + u^T R u) dt \quad (6.12)$$

onde a matriz simétrica  $P$  é calculada da equação algébrica não linear de Riccati:

$$PA + A^T P - PBR^{-1}B^T P + Q = 0 \quad (6.13)$$

onde as matrizes  $Q \in R^{n \times n}$  e  $R \in R^{m \times m}$  são constantes, definidas positivas.

**Prova:** Seja o controle linear com realimentação (6.10) com a matriz  $P$  determinada pela equação (6.13) que transfere o sistema não-linear (6.8) de qualquer estado inicial ao estado final (6.11) minimizando o funcional em forma (6.12) em que a matriz  $\tilde{Q}$  a ser determinada.

Conforme programação dinâmica (Bellman, 1957) se o mínimo do funcional (6.12) existe e  $V$  é uma função suave de condições iniciais, então ela satisfaz a equação de Hamilton – Jacobi – Bellman :

$$\min_u \left( \frac{dV}{dt} + y^T \tilde{Q} y + u^T R u \right) = 0 \quad (6.14)$$

Considera-se a função de Lyapunov

$$V = y^T P y \quad (6.15)$$

onde  $P$  é matriz positiva definida, simétrica e satisfaz a equação de Riccati (6.10).

A derivada da função  $V$ , calculada na trajetória ótima com o controle (6.9) é

$$\begin{aligned}\dot{V} &= \dot{y}^T P y + y^T P \dot{y} = \\ &= [y^T A^T + y^T G^T(x, \tilde{x}) - y^T P B (R^{-1})^T B^T] P y + y^T P [A y + G(x, \tilde{x}) y - B R^{-1} B^T P y] = \\ &= y^T [A^T P + P A - P B (R^{-1})^T B^T P - P B R^{-1} B^T P] y + y^T [G^T(x, \tilde{x}) P + P G(x, \tilde{x})] y\end{aligned}$$

Substituindo  $\dot{V}$  na equação de Hamilton – Jacobi – Bellman (6.14), obtêm-se

$$\begin{aligned}y^T [A^T P + P A - P B (R^{-1})^T B^T P - P B R^{-1} B^T P] y + y^T [G^T(x, \tilde{x}) P + P G(x, \tilde{x})] y + \\ + y^T \tilde{Q} y + u^T R u = 0\end{aligned}$$

ou

$$y^T [A^T P + P A - P B R^{-1} B^T P + G^T(x, \tilde{x}) P + P G(x, \tilde{x}) + \tilde{Q}] y = 0$$

de onde segue

$$\tilde{Q} = Q - G^T(x, \tilde{x}) P - P G(x, \tilde{x}) \quad (6.16)$$

Para as matrizes  $\tilde{Q}$  e  $R$  positivas definidas o sistema controlado (6.8) é assintoticamente estável, pois existe a função de Lyapunov (6.15) positiva definida, cuja derivada

$\dot{V} = -y^T \tilde{Q} y - u^T R u$ , calculada nas trajetórias ótimas do sistema (6.8) é definida negativa.

Observando que conforme a teoria de controle ótimo de sistemas lineares com funcional quadrático (Bryson, Ho, 1975), a equação não-linear algébrica de Riccati (6.10) possui única solução positiva simétrica  $P > 0$  para quaisquer  $R > 0$  e  $Q \geq 0$  dadas, conclui-se então a demonstração do teorema de Rafikov e Balthazar (Rafikov, Balthazar, 2004, 2005).

A resolução do problema de síntese de controle ótimo exposto (6.8)-(6.12) pode ser resumido utilização do fluxograma da figura 6.1.

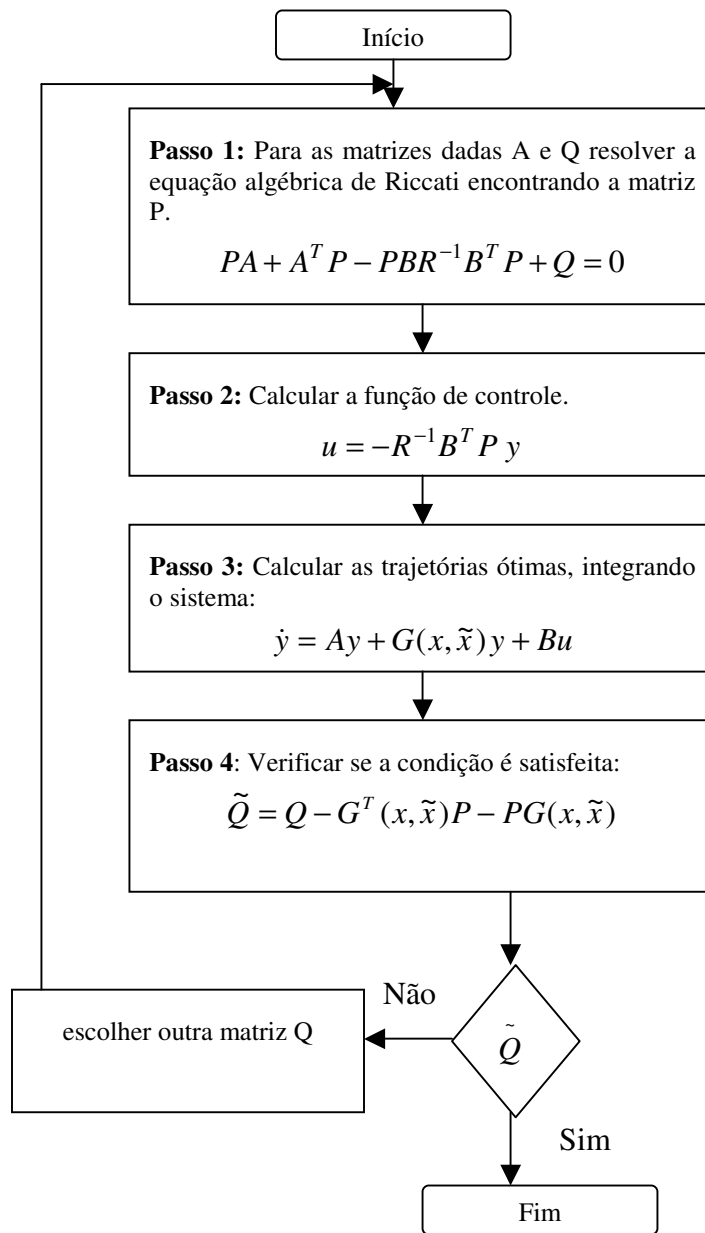


Figura 6.1. Fluxograma da Síntese do Controle Ótimo.

A seguir, exibi-se alguns exemplos no caso das equações (3.29), (4.13), (5.1) e (5.4) com o objetivo de demonstrar a eficiência desta teoria de controle, porém sem esgotar todas as possibilidades.

## 6.2 Controle Linear Ótimo no Modelo Ideal de FitzHugh-Nagumo.

As equações que descrevem o modelo ideal de FitzHugh-Nagumo (Fitzhugh, 1961) são as seguintes:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= c(x_1 + x_2 - \frac{x_1^3}{3} + I) \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{c}(x_1 - a + b x_2)\end{aligned}\tag{6.17}$$

onde  $a$ ,  $b$  e  $c$  são constantes que satisfazem as condições:

$$\begin{aligned}1 - \frac{2b}{3} &< a < 1, \\ 0 &< b < 1, \\ b &< c^2.\end{aligned}\tag{6.18}$$

e a variável  $I$  representa a magnitude de estímulos aplicados ao modelo.

O sistema de FitzHugh – Nagumo com controle tem a seguinte forma:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= c(x_1 + x_2 - \frac{x_1^3}{3} + I) + U \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{c}(x_1 - a + b x_2)\end{aligned}\tag{6.19}$$

onde a função de controle  $U$  é determinada pela (6.1).

A equação em desvios (6.6) neste caso tem a seguinte forma:

$$\dot{y} = Ay + \begin{bmatrix} -c(\frac{x_1^3}{3} - \frac{\tilde{x}_1^3}{3}) \\ 0 \end{bmatrix} + Bu\tag{6.20}$$

$$\text{onde } A = \begin{bmatrix} c & c \\ -\frac{1}{c} & -\frac{b}{c} \end{bmatrix}, y = \begin{bmatrix} x_1 - \tilde{x}_1 \\ x_2 - \tilde{x}_2 \end{bmatrix}, B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Escolhendo os valores  $a = 0.2$ ,  $b = 0.8$  e  $c = 3$ , o sistema (6.17) apresenta oscilações periódicas (Rjasekar, Lakshmanan, 1994) e escolhendo ainda

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, R = [1], \tilde{x} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

e admitindo que neste caso

$$A = \begin{bmatrix} 3 & 3 \\ -\frac{1}{3} & -\frac{4}{15} \end{bmatrix},$$

obtem-se

$$P = \begin{bmatrix} 5.7357 & 3.7743 \\ 3.7743 & 17.6258 \end{bmatrix},$$

resolvendo a equação algébrica de Riccati (5.13) através da função LQR do software Matlab®6.5 a função de controle ótimo  $u$  tem a seguinte forma:

$$u = -5.7357x_1 - 3.7743x_2 \tag{6.21}$$

A verificação da controlabilidade do sistema é o teste do posto, onde o sistema (6.17) é completamente controlável se e somente se a matriz  $R$ ,  $2n \times 2nm$ , definida por  $R = [B \mid AB \mid A^2B \dots \mid A^{2n-1}B]$  tiver posto igual a  $2n$ . Neste caso o par de matrizes é dito controlável e  $R$  é chamada matriz de controlabilidade para o par de matrizes  $[A, B]$ .

Por definição (Ogata, 2003), o posto (característica) de uma matriz  $A$  é dado pela maior ordem possível das submatrizes de  $A$  com determinantes diferentes de zero.

Neste caso, a matriz  $R$  é  $R = \begin{bmatrix} 1 & 3 \\ 0 & -0.33 \end{bmatrix}$ , e sua determinante é  $\det(R) = -0.3333$

verificando assim que o sistema é controlável, pois a matriz  $R$  possui posto 2.

Analisando a matriz  $\tilde{Q}$ , temos:

$$\tilde{Q} = Q - G^T(x, \tilde{x})P - PG(x, \tilde{x}) = \quad (6.22)$$

$$= Q + f(x_1, \tilde{x}_1) \begin{bmatrix} 2p_{11} & p_{12} \\ p_{12} & 0 \end{bmatrix}, \quad (6.23)$$

onde

$$f(x_1, \tilde{x}_1) = x_1^2 + x_1\tilde{x}_1 + \tilde{x}_1^2. \quad (6.24)$$

A função  $f(x_1, \tilde{x}_1)$  atinge seu mínimo  $f_{\min} = \frac{3}{4}\tilde{x}_1^2$  para  $x_1 = -\frac{1}{2}\tilde{x}_1$ , pois  $f' = 2x_1 + \tilde{x}_1$ ,  $f'' = 2 > 0$ . Isto significa que  $f(x_1, \tilde{x}_1) \geq \frac{3}{4}\tilde{x}_1^2$ . Admitindo esta desigualdade,

podemos avaliar  $\tilde{Q}$  como  $\tilde{Q} \geq Q + \frac{3}{4}\tilde{x}_1^2 \begin{bmatrix} 2p_{12} & p_{22} \\ p_{22} & 0 \end{bmatrix}$ . Ou para nosso caso particular  $\tilde{x}_1 = 0$ ,

temos  $\tilde{Q} \geq Q$ .

As trajetórias  $x_1$  do sistema sem controle (6.17) e sistema controlado (6.19) estão ilustradas na figura 6.2.



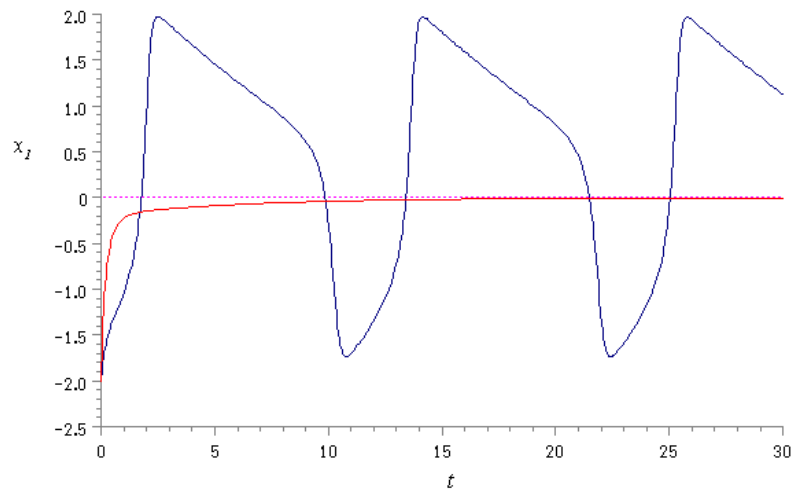


Figura 6.2. Trajetórias temporais do sistema sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

### 6.3 Controle Linear no Modelo Não Ideal de FitzHugh-Nagumo.

As equações que descrevem o modelo não ideal de FitzHugh-Nagumo controlado são as seguintes:

$$\begin{aligned}i^* &= \frac{P}{v_f \cos(\omega t)} \\ \dot{x}_1 &= c(x_1 + x_2 - \frac{x_1^3}{3} + i) + U \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{c}(x_1 - a + b x_2)\end{aligned}\tag{6.25}$$

onde  $p$  é a potencia da fonte fixada em  $-0.2$ , a constante  $a = 0.3$ , a constante  $b = 0.2$ , a constante  $c = 0.9$ ,  $v_f$  é a tensão da fonte no valor de  $0.001$  volts,  $w$  é um parâmetro no valor de  $2\pi$ ,  $t$  é o tempo e a função de controle  $U$  é determinada por (6.1).

Como o controle com realimentação pode ser aplicado para qualquer condição inicial (Rafikov, Balthazar, 2005a), nós utilizamos a mesma função  $u$  (6.21) formulada para o sistema ideal de FitzHugh-Nagumo, pois para o sistema não-ideal mudamos somente a excitação, trocando o parâmetro  $I$  pela função  $i$ . A função de controle então é:

$$u = -5.7357x_1 - 3.7743x_2\tag{6.31}$$

As trajetórias  $v$  do sistema não ideal sem controle (5.4) e do sistema não ideal controlado (6.25) são ilustradas na figura 6.3.

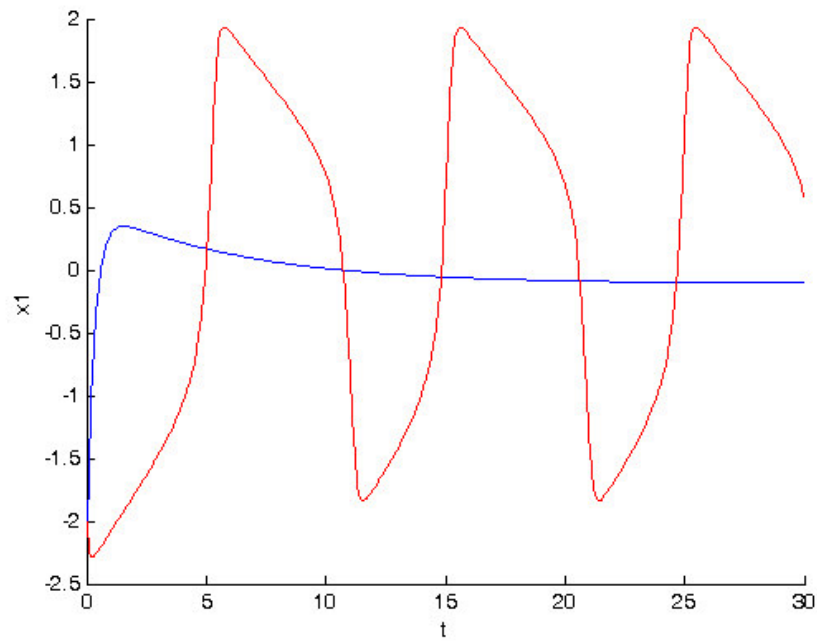


Figura 6.3. Trajetórias temporais do sistema sem controle (curva vermelha) e com controle (curva azul).

Neste caso, observa-se o resultado semelhante ilustrado na figura 6.3 para todas as potências limitadas do sistema, devido às características do sistema dinâmico simplificado.

## 6.4 Controle Linear Ótimo no Modelo Ideal de Hodgkin-Huxley.

As equações que descrevem o modelo de Hodgkin-Huxley controlado são as seguintes:

$$\begin{aligned}
 \dot{v} &= I - [120m^3h(v+115) + 36n^4(v-12) + 0.3(v+10.599)] + U \\
 \dot{m} &= (1-m) \frac{\left(\frac{v+25}{10}\right)}{\exp\left(\frac{v+25}{10}\right) - 1} - m \left(4 \exp \frac{v}{18}\right) \\
 \dot{n} &= (1-n) 0.1 \frac{\left(\frac{v+10}{10}\right)}{\exp\left(\frac{v+10}{10}\right) - 1} - n \left(0.125 \exp \frac{v}{80}\right) \\
 \dot{h} &= (1-h) 0.07 \exp\left(\frac{v}{20}\right) - \frac{h}{1 + \exp \frac{v+30}{10}}
 \end{aligned} \tag{6.32}$$

onde as variáveis  $(v, m, n, h)$  representam o potencial de membrana, ativação da corrente de sódio, ativação da corrente de potássio e inativação da corrente de sódio e um parâmetro  $I$  representa a magnitude de estímulos aplicados ao modelo, e a função de controle  $U$  é determinada por (6.1).

Determina-se a matriz de estado  $A$  como:

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} \end{bmatrix} \tag{6.33}$$

sendo seus elementos

$$\begin{aligned}
a_{11} &= -120m^3h - 36n^4 - \frac{3}{10} \\
a_{12} &= -360m^2h(v+115) \\
a_{13} &= -144n^3(v-12) \\
a_{14} &= -120m^3(v+115) \\
a_{21} &= \frac{(1-m)}{\exp\left(v+\frac{5}{2}\right)-1} - (1-m) \frac{\left(v+\frac{5}{2}\right)}{\left(\exp\left(v+\frac{5}{2}\right)-1\right)^2} \exp\left(v+\frac{5}{2}\right) - \frac{2}{9}m \exp\left(\frac{1}{18}v\right) \\
a_{22} &= -\frac{\left(v+\frac{5}{2}\right)}{\left(\exp\left(v+\frac{5}{2}\right)-1\right)-4} \exp\left(\frac{1}{18}v\right) \\
a_{23} &= 0 \\
a_{24} &= 0 \\
a_{31} &= \frac{(1-n)}{\exp(v+1)-1} - (1-n) \frac{(v+1)}{\left(\exp(v+1)-1\right)^2} \exp(v+1) - \frac{1}{8}n \exp(v+3) \\
a_{32} &= 0 \\
a_{33} &= \frac{(v+1)}{\left(\exp(v+1)-1\right)} - \frac{1}{8} \exp(v+3) \\
a_{34} &= 0 \\
a_{41} &= \frac{1}{20} \left( \frac{7}{100} - \frac{7}{100}h \right) \exp\left(\frac{1}{20}v\right) + \frac{h}{\left(1+\exp(v+3)\right)^2} \exp(v+3) \\
a_{42} &= 0 \\
a_{43} &= 0 \\
a_{44} &= -\frac{7}{100} \exp\left(\frac{1}{20}v\right) - \frac{1}{1+\exp(v+3)}
\end{aligned} \tag{6.34}$$

$$e B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}. \tag{6.35}$$

**Escolhe-se o valor de  $-70$ , pois a magnitude do potencial de repouso da membrana celular é da ordem de  $-70mV$  (Guyton, 1998).**

Observa-se na tabela 6.1 as concentrações iônicas da membrana em repouso (equilíbrio), pois a membrana em repouso produz um potencial de ação na ordem de  $-70mV$  no interior da fibra (Guyton, 1998), mas para o caso do controlador, necessita-se que a membrana não produza esse potencial, então se equilibra a troca de íons invertendo as concentrações iônicas do sódio com o potássio, para tanto, utiliza-se os valores de  $v=-70mV$ , para o potencial de equilíbrio da membrana plasmática,  $m=-75mV$ , para a ativação da corrente de sódio,  $n=55mV$ , para a ativação da corrente de potássio e  $h=20mV$ , para a inativação da corrente de sódio.

**Tabela 6.1** Concentrações dos íons na membrana plasmática.

Concentrações	Dentro (mV)	Fora (mV)	Potencial de Equilíbrio (Nernst)
<b>K<sup>+</sup></b>	400	20	-75mV
<b>Na<sup>+</sup></b>	50	440	+55mV

Segundo Ogata (Ogata, 2003) a verificação da controlabilidade de um sistema é o teste do posto de uma certa matriz. O sistema (6.32) é completamente controlável se e somente se a matriz  $R$ ,  $2n \times 2nm$ , definida por  $R = [B \mid AB \mid A^2B \dots \mid A^{2n-1}B]$  tiver posto igual a  $2n$ . Neste caso o par de matrizes é dito controlável e  $R$  é chamada matriz de controlabilidade para o par de matrizes  $[A, B]$ .

Por definição (Ogata, 2003), o posto (característica) de uma matriz  $A$  é dado pela maior ordem possível das submatrizes de  $A$  com determinantes diferentes de zero.

Neste caso, a matriz  $R$  é

$$R = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 6.8305 * 10^8 & -75.6589 & 54 & -0.0020 \\ 4.6660 * 10^{17} & -5.1681 * 10^{10} & 3.6886 * 10^{10} & -1.3717 * 10^6 \\ 3.1872 * 10^{26} & -3.5302 * 10^{19} & 2.5196 * 10^{19} & -9.3698 * 10^{14} \end{bmatrix},$$

e sua determinante é

$\det(R) = 3.8872 * 10^3$  verificando assim que o sistema é controlável, pois a matriz  $R$  possui posto 4.

Verificada a controlabilidade do sistema, continua-se a determinação do controlador

ótimo linear realimentado, onde  $y = \begin{bmatrix} x_1 - \tilde{x}_1 \\ x_2 - \tilde{x}_2 \\ x_3 - \tilde{x}_3 \\ x_4 - \tilde{x}_4 \end{bmatrix}$ ,  $\tilde{x} = \begin{bmatrix} -70 \\ -75 \\ 55 \\ 20 \end{bmatrix}$  e escolhendo convenientemente a

matriz positiva  $Q = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$ .

Substituindo os valores na matriz  $A$ , tem-se:

$$A = \begin{bmatrix} 683100000 & -1.8225 * 10^9 & 1.9646 * 10^9 & 2.2781 * 10^9 \\ -75.6589 & -67.5819 & 0 & 0 \\ 54 & 0 & -69 & 0 \\ -0.0020 & 0 & 0 & -1.0021 \end{bmatrix}$$

Obtendo assim

$$P = \begin{bmatrix} 1.36 * 10^9 & -3.64 * 10^9 & 3.92 * 10^9 & 4.55 * 10^9 \\ -3.64 * 10^9 & 9.72 * 10^9 & -1.04 * 10^{10} & -1.21 * 10^{10} \\ 3.92 * 10^9 & -1.04 * 10^{10} & 1.13 * 10^{10} & 1.31 * 10^{10} \\ 4.55 * 10^9 & -1.21 * 10^{10} & 1.31 * 10^{10} & 1.51 * 10^{10} \end{bmatrix}$$

resolvendo a equação algébrica de Riccati (6.13) através da função `lqr` do software Matlab®6.5 a função de controle ótimo  $u$  tem a seguinte forma:

$$u = -1.3 * 10^9 x_1 + 3.6 * 10^9 x_2 - 3.9 * 10^9 x_3 - 4.5 * 10^9 x_4 \quad (6.36)$$

As trajetórias  $v$  do sistema sem controle (3.29) e do sistema controlado (6.32) são ilustradas na figura 6.4, demonstrando a eficiência do procedimento adotado.

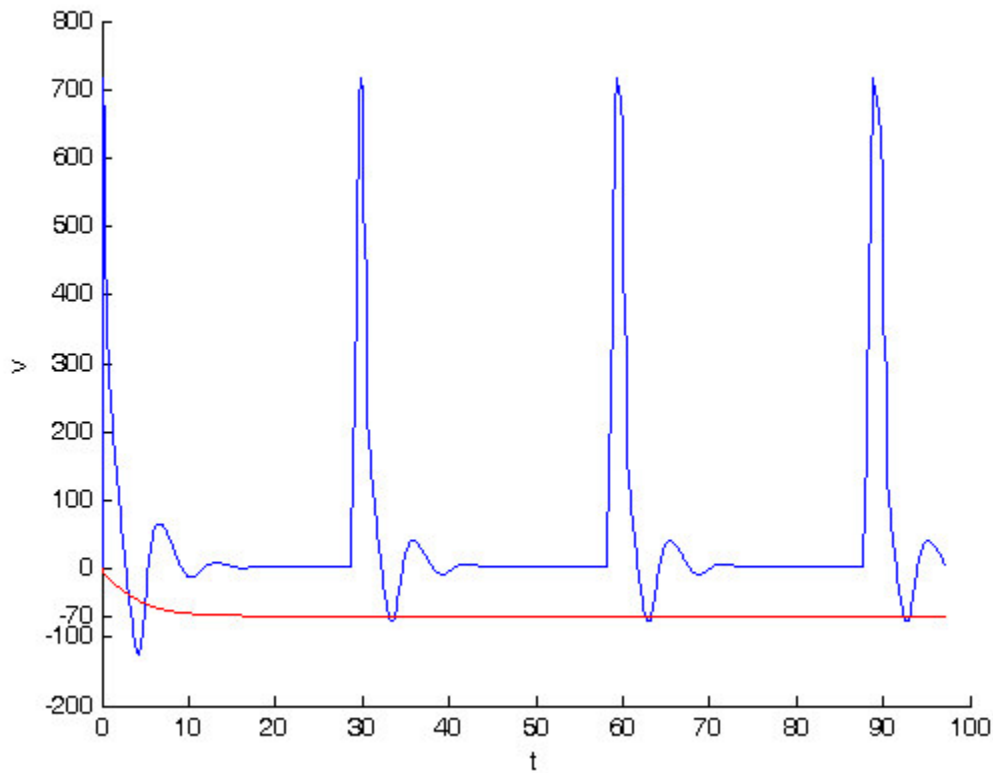


Figura 6.4: As trajetórias  $v$  do sistema sem controle (curva azul) e do sistema controlado (curva vermelha).



## 6.5 Controle Linear Ótimo no Modelo Não Ideal de Hodgkin-Huxley.

As equações que descrevem o modelo não ideal de Hodgkin-Huxley controlado são as seguintes:

$$\begin{aligned}
 i^* &= \frac{p}{v_f^* \cos(wt)} \\
 v &= I - [120m^3h(v+115) + 36n^4(v-12) + 0.3(v+10.599)] + U \\
 m^* &= (1-m) \frac{\left(\frac{v+25}{10}\right)}{\exp\left(\frac{v+25}{10}\right) - 1} - m \left(4 \exp \frac{v}{18}\right) \\
 n^* &= (1-n)0.1 \frac{\left(\frac{v+10}{10}\right)}{\exp\left(\frac{v+10}{10}\right) - 1} - n \left(0.125 \exp \frac{v}{80}\right) \\
 h^* &= (1-h)0.07 \exp\left(\frac{v}{20}\right) - \frac{h}{1 + \exp \frac{v+30}{10}}
 \end{aligned} \tag{6.37}$$

onde as variáveis ( $v$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $h$ ) representam o potencial de membrana, ativação da corrente de sódio, ativação da corrente de potássio e inativação da corrente de sódio,  $p$  é a potencia da fonte de excitação fixada em 0.1,  $v_f$  é a tensão da fonte no valor de 0.001 volts,  $w$  é um parâmetro no valor de  $2\pi$ ,  $t$  é o tempo e a função de controle  $U$  é implementada por (6.1).

Como o controle com realimentação pode ser aplicado para qualquer condição inicial (Rafikov, Balthazar, 2004), utiliza-se a mesma função  $u$  (6.36) formulada para o sistema ideal de Hodgkin-Huxley, pois para o sistema reformulado como sendo não-ideal muda-se somente a excitação, trocando o parâmetro  $I$  pela função  $i$ . A função de controle então é:

$$u = -1.3*10^9 x_1 + 3.6*10^9 x_2 - 3.9*10^9 x_3 - 4.5*10^9 x_4 \tag{6.38}$$

A seguir, apresentam-se as figuras 6.5 a 6.15 para cada potencia limitada verificada no caso não ideal do capítulo 5 ilustradas nas figuras 5.8 e 5.9, onde as trajetórias  $v$  do sistema não ideal sem controle (5.1) e do sistema não ideal controlado (6.37) são ilustradas.

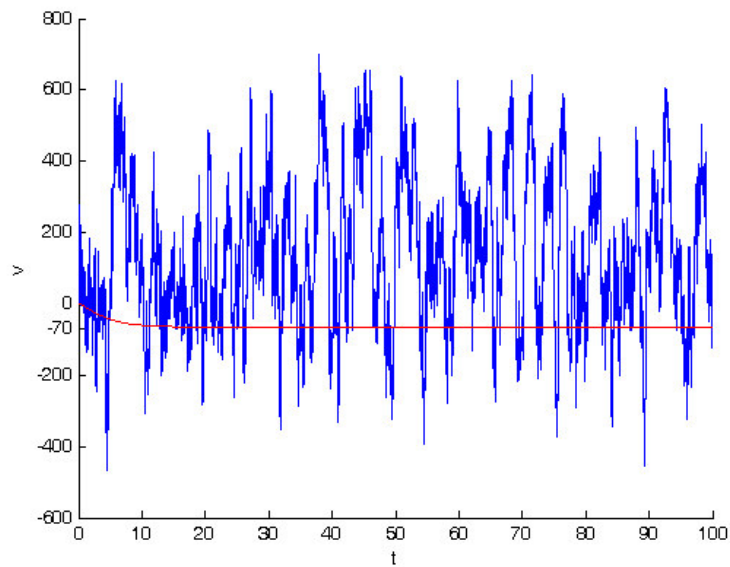


Figura 6.5. Trajetórias temporais do sistema com potencia  $-0.14$  sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

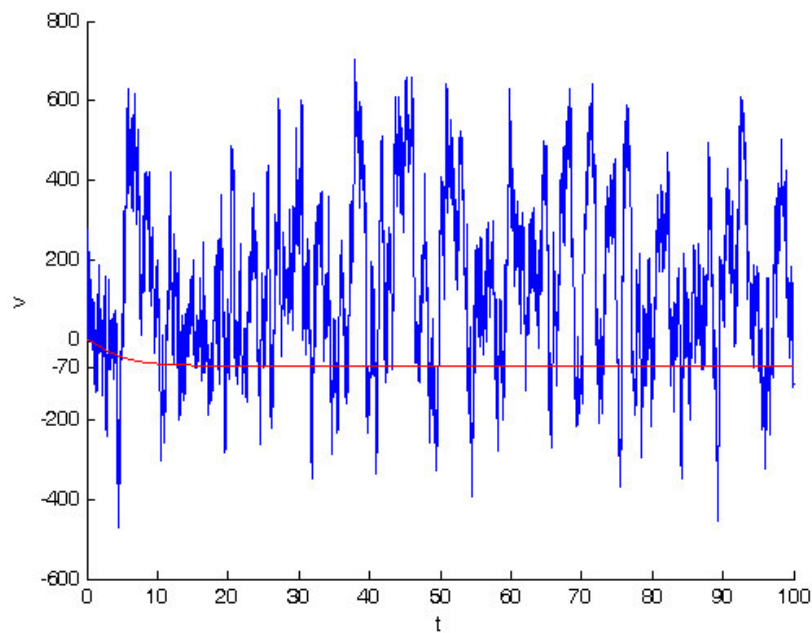


Figura 6.6. Trajetórias temporais do sistema com potencia  $-0.13$  sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

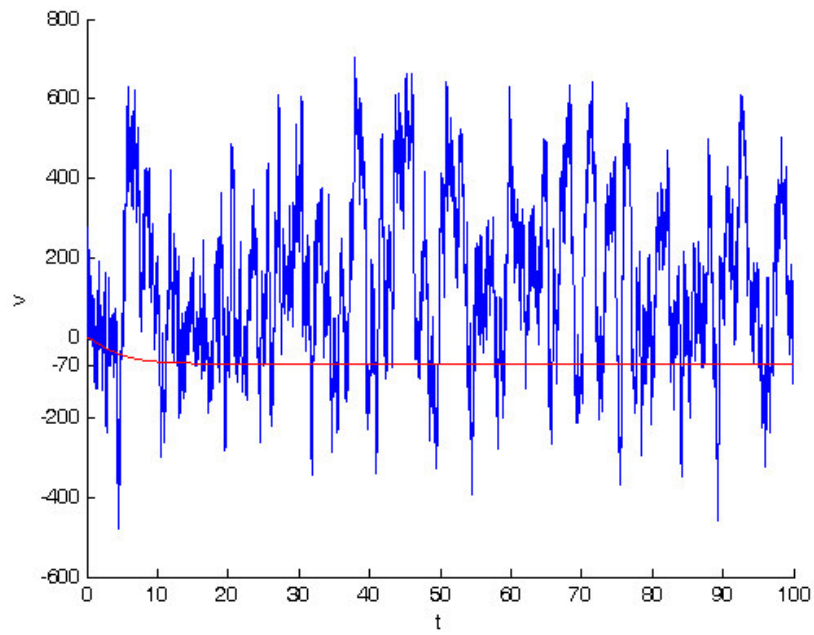


Figura 6.7. Trajetórias temporais do sistema com potencia  $-0.12$  sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

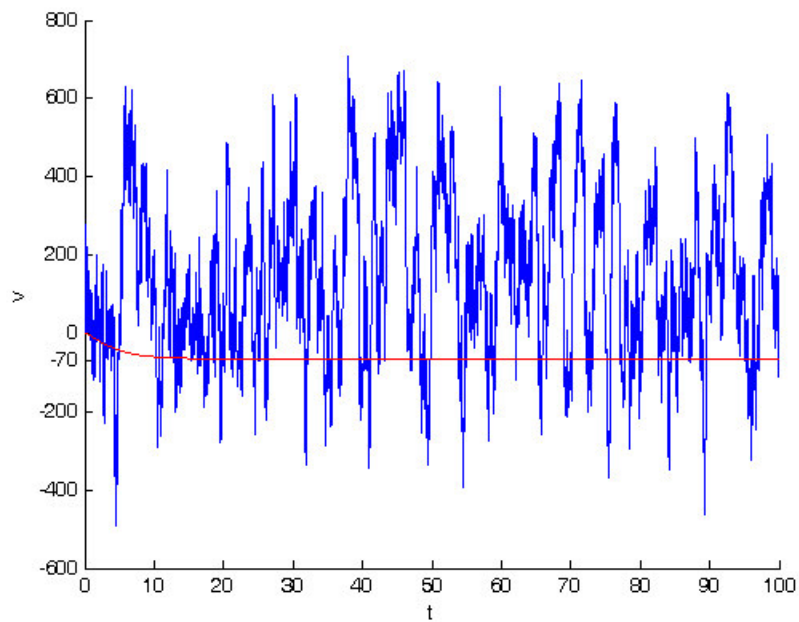


Figura 6.8. Trajetórias temporais do sistema com potencia  $-0.1$  sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

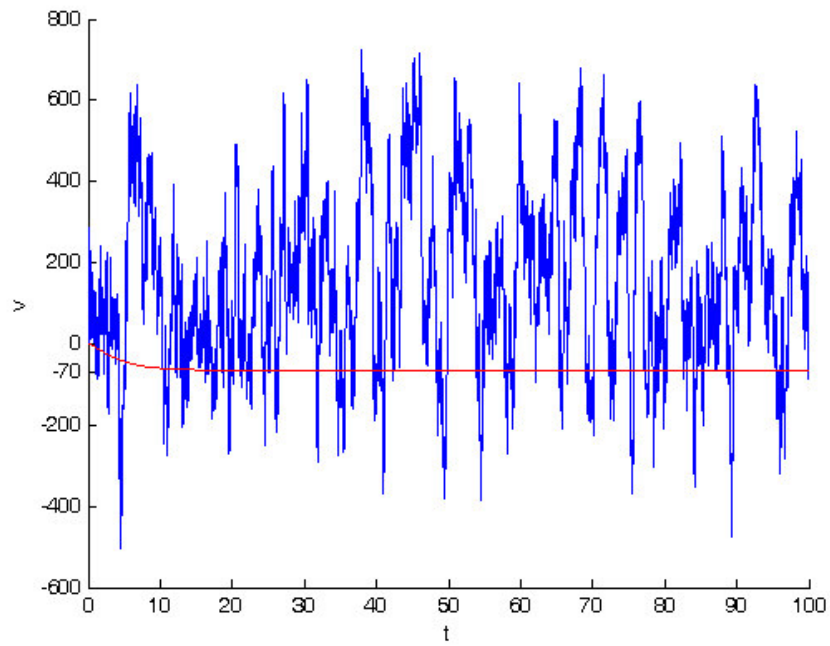


Figura 6.9. Trajetórias temporais do sistema com potencia 0 sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

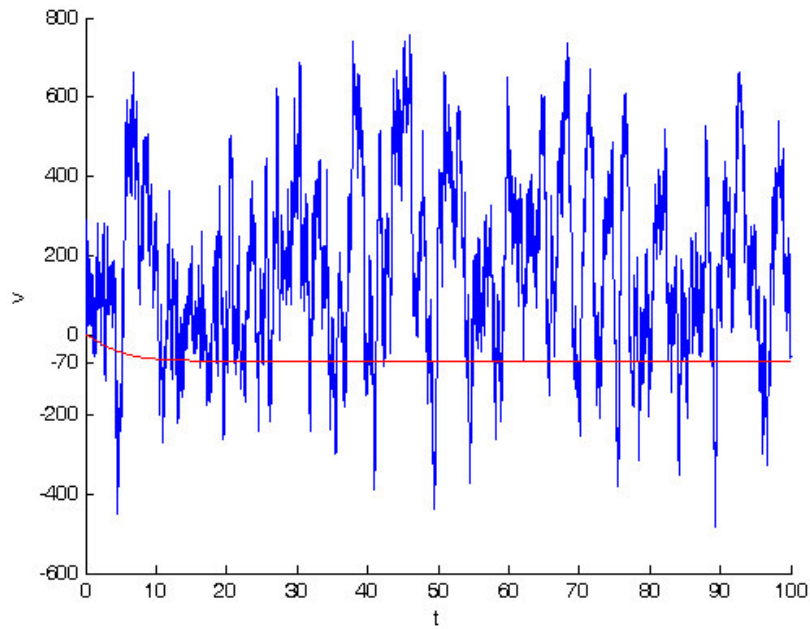


Figura 6.10. Trajetórias temporais do sistema com potencia 0.1 sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

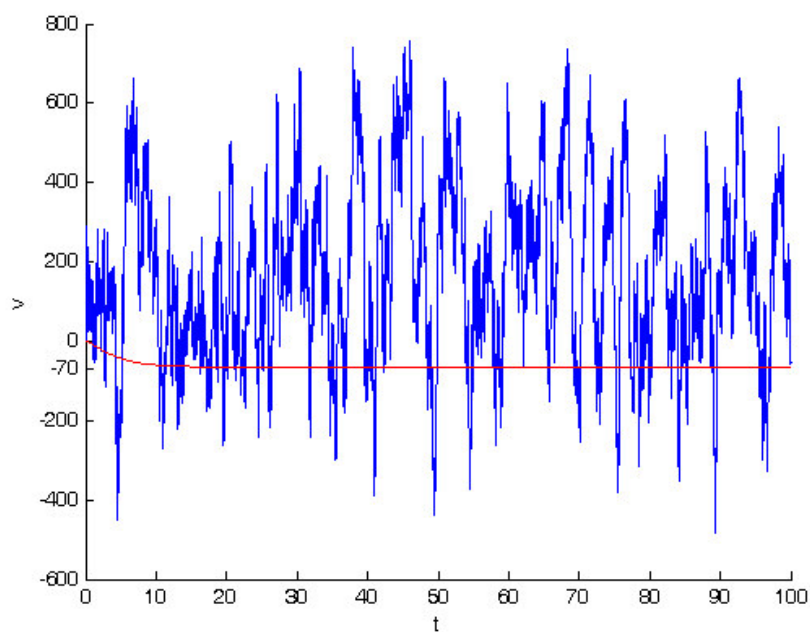


Figura 6.11. Trajetórias temporais do sistema com potencia 0.2 sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

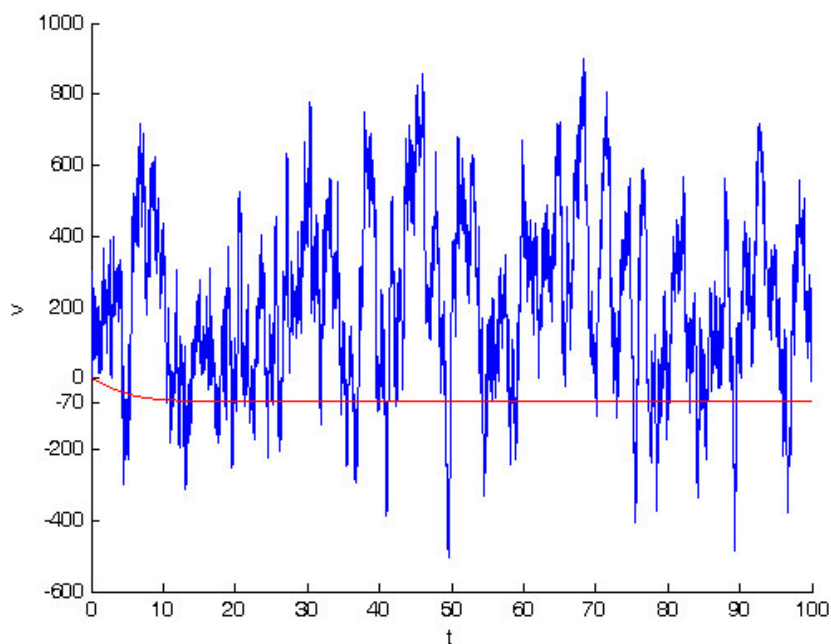


Figura 6.12. Trajetórias temporais do sistema com potencia 0.3 sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

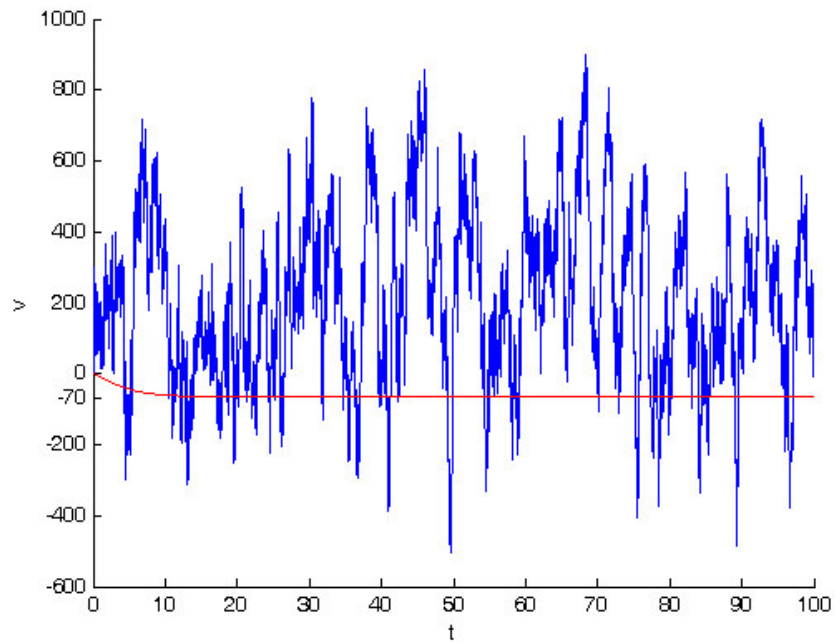


Figura 6.13. Trajetórias temporais do sistema com potencia 0.4 sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

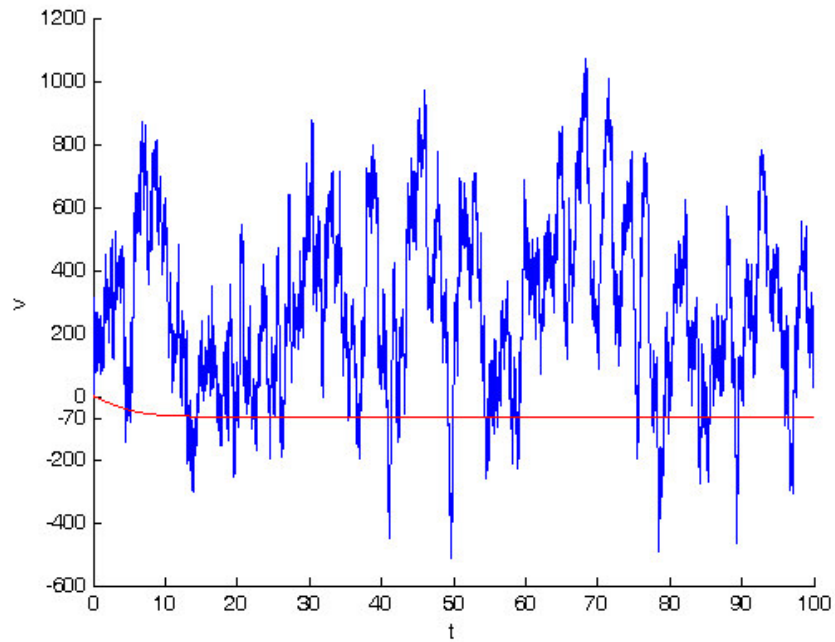


Figura 6.14. Trajetórias temporais do sistema com potencia 0.5 sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

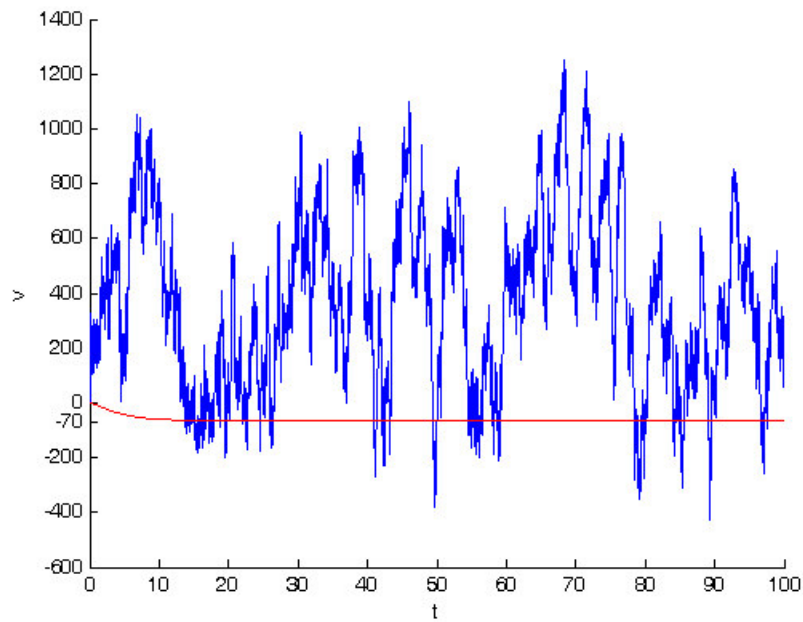


Figura 6.15. Trajetórias temporais do sistema com potencia 0.7 sem controle (curva azul) e com controle (curva vermelha).

## 6.6 Conclusões.

Pode-se concluir a eficácia do controle ótimo linear realimentado nos exemplos ilustrados, esclarece-se que na aplicação no modelo de Hodgkin-Huxley o ponto de equilíbrio do controle é  $-70mV$ , sendo este, o mesmo potencial do potencial de repouso e no modelo Fitzhugh-Nagumo o ponto de equilíbrio é  $0mV$ .

## Capítulo 7

### Conclusões e Sugestões para Futuros Trabalhos

#### 7.1 Conclusões

Os comportamentos encontrados nos modelos são estruturas altamente instáveis para potenciais de ação. Potenciais de ação dos neurônios são grandes pontos de tensão tudo ou nada.

Nos axônios representados pelo modelo de Hodgkin-Huxley, os potenciais de ação se propagam ao longo dos axônios que estimulam correntes sinápticas em neurônios pós-sinápticos adjacentes.

O ponto inicial é o valor de uma entrada que deve ser excedido para um potencial de ação disparar. Esta definição de ponto inicial é baseada na suposição que há uma corrente de entrada crítica acima da qual o axônio disparará um potencial de ação quando for dado um breve estímulo de valor  $I$  (com duração fixa).



Através da excitabilidade de uma membrana neuronal para desencadear um potencial de ação Guckenheimer e Oliva (Guckenheimer, Oliva, 2002) obtiveram a existência das ferraduras de Smale e observaram a existência de comportamento caótico no modelo de Hodgkin-Huxley. Nesta tese de doutorado, verifica-se o comportamento caótico no modelo de Hodgkin-Huxley com seus parâmetros originais, aplicando-se pulsos periódicos de entrada.

Discutiu-se também o sistema fisiológico neuronal através da teoria de sistemas dinâmicos não lineares, onde se aborda a dinâmica considerada como sendo ideal e não ideal nos modelos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo através do conceito de bacia de atração

Baseado no cálculo das dimensões fractais para ambos os modelos Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo, obteve-se valores numéricos das dimensões fractais menores para ambos os modelos não-ideais comparativamente aos modelos ideais.

Finalmente, aplicou-se uma recente e eficiente técnica de controle linear ótimo para reduzir o movimento oscilatório dos sistemas ideais e não-ideais a um ponto estável.

No modelo de Hodgkin-Huxley o ponto de equilíbrio do controle é  $-70mV$ , sendo este, o mesmo potencial do potencial de repouso. No modelo FitzHugh-Nagumo o ponto de equilíbrio é  $0mV$ , esses controles permitem uma nova opção no tratamento de crises de epilepsia.

Resumidamente, todos os objetivos propostos no início desta tese foram cumpridos, os quais são:

- O estudo do comportamento da dinâmica neuronal dita ideal e não ideal através do cálculo das bacias de atração do sistema dinâmico que a modela;
- Apresenta-se o primeiro estudo na literatura de sistemas fisiológicos não-ideais através dos modelos matemáticos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo;

- Determina-se analiticamente um controlador para os modelos matemáticos apresentados, utilizando uma metodologia recente chamada controle ótimo linear realimentado, o qual sua aplicação se destina ao tratamento de crises epiléticas.

## 7.2 Sugestões para Futuros Trabalhos

Baseado nesta pesquisa sugere-se o seguinte:

1. Implementar um experimento inspirado no trabalho de Wu (Apêndice C) que desenvolveu um sistema digital de braçadeira de tensão, onde se teria a vantagem da flexibilidade nos algoritmos de controle e na potencialidade de mudanças dinamicamente no modelo, onde a novidade está no controlador, que se aplicaria à função do controlar ótimo linear com realimentação;
2. Implementar um controle tipo neuro fuzzy para o modelo matemático de Hodgkin-Huxley inspirado no trabalho de Wu (Apêndice C).
3. Estender os estudos apresentados nesta tese a outros sistemas fisiológicos, como o sistema cardíaco, onde o coração possui duas características especiais que o distingue dos demais órgãos musculares: a excitabilidade e a condutibilidade. O coração não necessita de inervação para gerar o estímulo elétrico para a contração, pois dispõe de um sistema especializado que gera esses estímulos de maneira rítmica espontaneamente e os conduz através do coração. As características de excitabilidade e de condutibilidade do sistema cardíaco seguem semelhantes às apresentadas no sistema nervoso, através do neurônio.

## Referências Bibliográficas

Aihara, K., Matsumoto, G., Chaotic oscillations and bifurcations in squid giant axons, in Chaos, A. Holden, Manchester: Manchester University Press, 1986, pp.257-269.

Alligood, K. T., Sauer T.D., Yorke, J.A. Chaos an Introduction to Dynamical Systems, New York: Springer, 1996, 603p.

Augusti, G. Stabilita' di structure elastiche elementari in presenza di grandi spostamenti. Atti. Acad. Sci. fis. mat Napoli 4(5), 1964.

Bak, P., How Nature Works. The Science of self-organized criticality. Nies Bohr Institute. Copenhagen, Denmark. Oxford Melbourne Tokyo, Oxford Univesity Press. 1997.

Bak, P.; Tang, C.; Wiesenfeld, K. Self-organized criticality: an explanation of  $1/f$  noise, Physical Review Letters, New York, v.59, p.381, 1987

Balthazar, J. M. ; Dantas, M. H . On Local Analysis of Oscillations of a Non-Ideal and Non-Linear Mechanical Model. *Meccanica*, Netherlands, v. 39, p. 313-330, 2004.

Balthazar, J. M. ; Moolk, D. T. ; Brasil, RMLRF ; Weber, H. I. ; Belato, D. ; Fenili, A.; Palacios, J. L. . An Overview on Non-Ideal Vibrations. *Meccanica*, Italia, v. 38, p. 613-621, 2003

Balthazar, J. M., Mook, D.T., Weber, H. I., Fenili, A., Belato, D., de Mattos, M. C. e Wieczorek, S. On vibrating systems with a limited power supply and their applications to engineering sciences, in: Honig, C.S. (Ed), *49<sup>o</sup> Brazilian Seminar of Mathematical Analysis*, State University of Campinas, Campinas, SP, Brazil, Short Course, March 5-9, 1999, 137-277.

Balthazar, J.M., Mook, D.T., Brasil, R. M. L. R. F., Weber. H.I., Fenili, A., Belaa, D. e Felix, J.L.P., Recent results on vibrating problems with limited power supply in: Awrejcewicz, J., Brabski, J., Nowakowski, J. (Eds.), *Sixth Conference on Dynamic Systems Theory and Applications*, Lodz, Poland, December, 10-12, 27-50, 2001.

Bassingthwaighte, J.B.; Liebovitch, I.S.; West, B.J., *Fractal Physiology*. Oxford Univ. Press, New York, 1994.

Bazant, Z.; Cedolin, L. *Stability of Structures. Elastic, Inelastic, Fracture and Damage Theories*. Oxford University Press, Oxford, 1991.

Bellman, R. *Dynamic Programming*, Princeton, New Jersey, 1957.

Birkhoff, G. D. *Dynamical Systems*. A.M.S. Publications, Providence, 1927.

Blekman, I. I., *Self-Synchronization of certain vibratory devices*, Eng.Trans, 16, 1953.

Bryson, A.E., Ho, Y, *Applied Optimal Control*, Hemisphere Publ. Corp. Washington, 1975.

Campbell, D., Rose, H., Order in chaos, *Phys. D*, pp. 1-362, 1983.

Chavarette, F.R., Balthazar, J. M., Ganazza, M.A., Dinâmica Complexa em Sistemas Fisiológicos: Um Modelo para a Propagação do Potencial de Ação da Membrana. *In: IV Congresso Temático de Dinâmica, Controle e Aplicações*, Bauru: Editora TecArt – Produção Editorial e Multimídia, v.4., p-1547-1568, 2005a.

Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Ganazza, M. A. On Chaotic Dynamics in the Hodgkin-Huxley Model. *In: Workshop on Nonlinear Phenomena: Modeling and Their Applications*, Rio Claro: ABCM - Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering, v. 7., p. 83-85, 2005b.

- Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Ganazza, M. A., Hermini, H.A., On Non-Linear Dynamic Behavior of the Hodgkin-Huxley Model. In *18th International Congress of Mechanical Engineering*, Ouro Preto, 2005c.
- Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Ganazza, M. A., Rafikov, M., On Non-Linear Dynamics and Control: The Potential of Action Membrane. Ideal and Non-Ideal Cases of the Hodgkin-Huxley Model. Submitted *Chaos, Solitons and Fractals*, 2005d.
- Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Ganazza, M. A., Rafikov, M., On Non-Linear Dynamics and Control: The Potential of Action Membrane. Ideal and Non-Ideal Cases of the Hodgkin-Huxley Model. Submetido a *Chaos, Solitons and Fractals*, 2005e.
- Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Ganazza, M. A., Rafikov, M., Hermini, H.A., On the ideal and non-ideal dynamics behavior and optimal control sínteses of the FitzHugh-Nagumo mathematical model. Submetido a *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2005f.
- Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Rafikov, M., Controle Ótimo Para o Potencial de Ação da Membrana Plasmática. Submetido a *Revista Controle & Automação*, 2005g.
- Chávez M., Quyen M.L.V., Navarro, V., Baulac, M., Martinerie J., Spatiotemporal dynamics prior to neocortical seizures: amplitude versus phase couplings. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 50, 571-583, 2003.
- Clay, J. R., Excitability of the squid giant axon revisited, *J. Neurophysiol.* 80, 903-913, 1998.
- Dimentberg M F., *Statistical Dynamics of Nonlinear and Time Varying Systems*, John Wiley and Sons, 1988.
- Dimentberg, M.F., McGovern, L., Norton, R.L., Chapdelaine, J. e Harrison, R., Dynamics of an Unbalanced Shaft Interacting with a Limited Power Supply, *Non-linear Dynamics* 13, 171-187, 1997.
- Doi, S., Kumagai, S., *Nonlinear dynamics of small-scale biophysical neural networks*, in *Biophysical Neural Networks*, R. R. Poznanski, Nova Iorque: Ed. Mary Ann Liebert Inc., 2001, pp. 261-301.

- Evan-Iwanowski, R. M., *Resonance Oscillators in Mechanical Systems*, Elsevier, 1976.
- Fieldler-Ferrar, N., Prado, C.P.C.do, *Caos uma introdução*. São Paulo: Ed. Edgard Blücher Ltda, 1995, 402.
- Fitzhugh, R., Impulses and physiological states in models of nerve membrane, *Biophys. J.* 1, 445-466, 1961.
- Fitzhugh, R., Thresholds and plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations, *J. General Phys.* 43, 867, 1960.
- Fukai, H., Nomura, T., Doi, S., Sato, S., Hopf bifurcations in multiple-parameter space of the Hodgkin-Huxley equations, I, II, *Biol. Cybern.* 82, 215-222; 223-229, 2000.
- Guckenheimer, J., Labouriau, I. S., Bifurcation of the Hodgkin-Huxley equations: A new twist, *Bull. Math. Biol.* 55, 937-952, 1993.
- Guckenheimer, J., Oliva, R. A., Chaos in the Hodgkin-Huxley Model, *J. Applied Dynamical Systems.* 1(1), 105-114, 2002.
- Guckenheimer, J.; Holmes, P. *Nonlinear Oscillations, Dynamics Systems and Bifurcation of Vector Fields*. Springer-Verlang, New York, 1983.
- Guyton, A. C., *Fisiologia Humana*, 6ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1988, 564p.
- Hassard, B., Bifurcation of periodic solutions of the Hodgkin-Huxley model for the squid giant axon, *J. Theoret Biol.* 71, 401-420, 1978.
- Hassard, B., Shiau, L. J., A special point of  $Z_2$ -codimension three Hopf bifurcation in the Hodgkin-Huxley model, *Appl. Math. Lett.* 9, 31-34, 1996.
- Hayashi, C., *Nonlinear Oscillations in Physical Systems*. Princeton University Press, Princeton, 1985.
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F., A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve, *J. Physiol.* 117, p.500-544, 1952.

Iasemidis, L.D.. Epileptic seizure prediction and control. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 50, 549-558, 2003.

Khoo, M.C.K., *Physiological Control Systems*. New York: IEEE Press Series, 1999, 319p.

Kononenko, V. O., *Vibrating systems with a Limited Power Supply* (Em Russo: 1959); tradução inglesa, Illife Books, 1969.

Labouriau, I. S., Degenerate Hopf bifurcation and nerve impulse, II, *SIAM J. Math. Anal.* 20, 1-12, 1989.

Lerner, B. R., *Introdução ao Estudo da Fisiologia Humana*, São Paulo: EDART, 1973, 131p.

Lopes da Silva, F.H., Blanes W., Kalitzin, S.M., Parra, J., Suffczynski P., Velis D.N. Dynamical diseases of brain systems: different routes to epileptic seizures. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 50, 540-548, 2003.

Macau, E.E.N., Sistemas Complexos e Complexidade. In: *In: I Congresso Temático de Dinâmica, Controle e Aplicações*, São José do Rio Preto: Editora UNESP, v.1., p-29-49, 2002.

Monteiro, L. H. A., *Sistemas Dinâmicos*, São Paulo: Ed. Livraria da Física, 2002, 504

Monteiro, L.H.A., Estudos Analíticos em Redes Neurais e Redes de Telecomunicações. Tese de Livre Docência. EPUSP, 2005.

Moon, F. C., *Chaotic and Fractal Dynamics: an Introduction for Applied Scientists and Engineers*. Willey, New York, 1992.

Nagumo, J., Arimoto, S., Yoshizawa, S., An active pulse transmission like simulating nerve axon. *Proc. IRE* 50, 2061, 1962.

Nayfeh A H, Mook D T., *Non-linear Oscillations*, John Wiley e Sons, New York, 1979.

Nayfeh, A.H; Balachandran, B., *Applied Nonlinear Dynamics*, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1995

- Nusse, H. E., Yorke, J.A. Dynamics: Numerical Explorations. New York: Springer 1998, 609p.
- Ogata, K., Engenharia de Controle Moderno. São Paulo: Perason Prentice Hall, 2003, 788p.
- Ott, E., Grebogi, C., Yorke, J. A., Controlling Chaos, *Phys. Rev. Lett.* 66, 1196, 1990.
- Palus, M., Komarek V., Prochazka, T., Hrnčíř Z., Sterbova K. Synchronization and information flow in EEGs of epileptic patients. *IEEE Eng. Med. Biol.* 20(5), 65-71, 2001.
- Piqueira, J.R., Maranca, A., Maciel, L., Del Nero, H. Third-Order Phase-lock Loop as a Trigger for Cognitive Tasks. In: World Congress on Neural Networks, Lawrence Erlbaum, 1995.
- Poincaré, H. Sur Les Équation de la Dynamique et le Problème des Trois Corps. *Acta Math.* 13: 1-270, 1890.
- Poincaré, H., Lês Méthodes Nouvelles de la Méchanique Celeste, 3 vos. Gauthier-Villar, Paris, 1899.
- Poincaré, H., Mémoire Sur les Córbes Définies par les Équations Différentielles I-IV, Oeuvre I. Gauthier-Villar, Paris, 1880-1890.
- Rafikov, M., Balthazar, J.M., On a Linear Control Design for Nonlinear System. Proceedings of the Workshop on Nonlinear Phenomena: Modeling and their Applications, Rio Claro, Brazil, 152-161, 2005a.
- Rafikov, M., Balthazar, J.M., Optimal Linear and Control Design for Chaotic System. In: ASME 2005 International Design Engineering Technical Conferences & Computers and Information in Engineering Conference, Long Beach. Proceedings of International Design Engineering Technical Conferences & Computers and Information in Engineering Conference, 2005b.
- Rafikov, M., Balthazar, J.M., On an optimal control design for Rossler system *Phy. Let. A*, v.333, N.3-4. - p.241-245, 2004.
- Randall, D., Burggren, W., French, K., *Fisiologia animal – Mecanismos e Adaptações*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2000, 729p.



Rinzel, J., Miller, R., Numerical calculation of stable and unstable periodic solutions to the Hodgkin-Huxley equations, *Math. Biosci.* 49, 27-59, 1980.

Sander, J.W.A., Shorvon, S.D., *J. Neurol Neurosurg Psychiatr*, 50: 829-839, 1987.

Schmid, A.B., Rafikov, M. Síntese do Controle Linear Aplicado em Sistemas Populacionais. In: XXVII CNMAC (Ed), *27<sup>o</sup> Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional*, Porto Alegre, RS, Setembro 13-16, 2004.

Schmidt, R. F., *Neurofisiologia*, 4<sup>a</sup> ed., São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda., 1979, 372p.

Schmidt-Nielsen, K., *Fisiologia Animal – Adaptação e Meio Ambiente*, São Paulo: Livraria Santos Editora Com. Imp. Ltda, 2002, 611p.

Sinha, S.C., Henrichs, J.T., Ravindra, B.A., A General Approach in the Design of active Controllers for Nonlinear Systems Exhibiting Chãos. *Int. J. Bifur. Chaos*, 10 (1) 165 2000.

Soliman, M.S.; Thompson, J. M. T. Integrity Measures Quantifying the Erosion of Smooth and Fractal Basins of Attraction. *J. of Sound and Vibration* 135(3): 453-475-1989.

Sommerfeld, A., Beiträge zum dynamischen ausbau der festigkeitslehe, *Physikal Zeitschr* 3, 266; 286, 1902.

Suckley, R., Biktashev, V.N., The Asymptotic Structure of the Hodgkin-Huxley Equations, *Int. J. Bifurcation & Chaos* 13, (12): 3805-3826, 2003.

Tavares, P., Furtado, M., Santos, F., *Fisiologia Humana*, São Paulo: Ed. Aheneu, 1984, 533p.

Usherwood, P. N. R., *Sistemas Nervosos*, São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1997, 157p.

Vander, A. J., Sherman, J. H., Luciano, D. S., *Fisiologia Humana: os mecanismos da função de órgãos e sistemas*, São Paulo: Mc Graw-Hill do Brasil, 1981, 834p.

Vincent, T.L., Yu, J., Control of a chaotic system, *J. of Dyn. Control*, 1 35, 1991.

Wilson, H.R., Glass, L, Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons. *Biophys. J.* 12, 1-24. 1995.

Winfrey, A.T., Stable particle-like solutions to the nonlinear wave equations of the three-dimensional excitable media, *SIAM Rev.* 32, 1, 1990.

Wood, D. W., *Princípios de Fisiologia Animal*, São Paulo: Ed. da Universidade de São Paulo, 1973, 366p.

Wu, J; Sun , Y; Collis, L.P.; Hill, R.B. Modeling, Simulation, Implementation, and Application of a Digital Voltage Clamp for Studying Excitable Tissues, in: The IASTED International Conference on Applied Modelling and Simulation, Cambridge, USA, November 4-6, 2002, 082-087.

## **Apêndices**

### **A-) Crises Epiléticas.**

O objetivo deste apêndice é mostrar resumidamente o comportamento das crises de epilepsia.

Epilepsia é uma patologia que aflige 1% da população mundial. Caracteriza-se pela ocorrência súbita, breve e recorrente de atividade síncrona de um grande número de neurônios, em geral localizados no lobo temporal (Lopes da Silva *et al*, 2003; Palus *et al*, 2001). Cerca de 25% dos epiléticos não são tratados de maneira satisfatória nem através de medicamentos nem por intervenção cirúrgica (Chávez *et al*, 2003; Iasemidis, 2003).

As crises epiléticas têm a mesma natureza dos impulsos nervosos, ou seja, uma das funções da fina membrana celular, que envolve todas as células, é permitir (ou bloquear) a passagem de substâncias químicas de acordo com as necessidades do metabolismo celular. Entre essas substâncias encontram-se diversos tipos de íons, que possuem carga elétrica positiva ou negativa. Íons de cargas opostas tendem a alinhar-se ao longo da membrana, de um lado e de outro dela, gerando uma tensão elétrica através da membrana. No caso de um neurônio, essa tensão está entre 60 e 70 milivolts.

O impulso nervoso é causado por uma variação súbita dessa tensão, causada por uma variação na concentração de íons, principalmente potássio, concentrado dentro do neurônio, e sódio, do lado de fora. A maior parte dessa variação é causada pela transferência de potássio para fora da célula. A tensão naquele ponto do neurônio rapidamente volta ao normal, mas a variação propaga-se ao longo do axônio (extensão do neurônio que carrega o impulso nervoso) como uma onda. Essa variação de tensão localizada propagando-se através dos neurônios constitui o impulso nervoso.

As extremidades dos prolongamentos (axônios e dendritos) dos diversos neurônios conectam-se entre si (na verdade, não chegam a conectar-se fisicamente), duas extremidades adjacentes permanecem a uma certa distância entre si, sendo o pequeno espaço entre elas chamado sinapse. Quando o impulso nervoso chega na extremidade de um axônio ou dendrito, substâncias químicas (os neurotransmissores) são liberadas dentro da sinapse. Essas substâncias transmitem o sinal elétrico do impulso para a célula adjacente fazendo com que o impulso nervoso seja transmitido de célula para célula.

Esses fenômenos constituem a base físico-química do pensamento, das emoções, da percepção dos cinco sentidos e das sensações de calor, frio, dor, etc.

Como as descargas envolvidas nas crises epiléticas têm a mesma natureza dos impulsos nervosos, tais crises dependem, portanto, do equilíbrio entre substâncias químicas presentes no sistema nervoso, notadamente dos neurotransmissores. Em resumo, crises epiléticas são descargas elétricas cerebrais anormais, o funcionamento do sistema nervoso está com um comportamento diferenciado do seu ideal.

## B-) A Equação de Nernst: Cálculo do Potencial de Equilíbrio para Íons Individuais.

O objetivo deste apêndice é explicar o cálculo do potencial de equilíbrio para íons individuais. À medida que o gradiente de concentração de um íon através da membrana aumenta, seu potencial de equilíbrio também aumenta: um gradiente químico mais elevado através da membrana requer maior diferença de potencial através dela para compensar a tendência aumentada do íon a se difundir em favor de seu gradiente de concentração. De fato, o potencial de equilíbrio é proporcional ao *logaritmo* da diferença de concentração nos dois compartimentos. A relação entre o gradiente químico e a diferença de potencial elétrico através da membrana deriva-se das leis aplicadas para os gases formuladas por Walther Nernst no final do século dezenove. A equação de Nernst estabelece que o potencial de equilíbrio depende da temperatura absoluta, da valência do íon difusível e, de modo muito importante, da diferença de concentrações nos dois lados da membrana.

$$E_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_I}{[X]_{II}} \quad (\text{B.1})$$

onde  $R$  é a constante dos gases,  $T$  é a temperatura absoluta (em graus Kelvin);  $F$  é a constante de Faraday (96.500 coulombs/equivalente grama);  $z$  é a valência do íon X;  $[X]_I$  e  $[X]_{II}$  são as concentrações (mais precisamente, as atividades químicas) do íon X nos lados I e II da membrana; e  $E_x$  é o potencial de equilíbrio para o íon X (potencial do lado I menos o lado II). A

uma temperatura de 18°C, para um íon monovalente, e convertendo-se o  $\ln$  em  $\log$ , a equação de Nernst fica reduzida a

$$E_x = \frac{0,058}{z} \log \frac{[X]_I}{[X]_{II}} \quad (\text{B.2})$$

onde  $E_x$  é expresso em volts. (A 38°C, que é aproximadamente a temperatura corporal de muitos mamíferos, o fator de multiplicação é  $0,061/z$ ) Note que  $E_x$  será positivo se X é um cátion e a relação de  $[X]_I$  para  $[X]_{II}$  é maior que um. O sinal será negativo se a relação for menor que 1. De modo semelhante, o sinal será revertido se X é um ânion, em vez de um cátion, porque  $z$  será negativo.

Por convenção, o potencial elétrico dentro de uma célula viva,  $V_i$ , é expresso em relação ao potencial externo da célula,  $V_0$ . Ou seja, o potencial de membrana,  $V_m$ , é dado como  $V_i - V_0$ , de modo que o potencial do lado externo da célula é arbitrariamente definido como zero. Por esta razão, quando se determina o potencial de equilíbrio em uma membrana celular, coloca-se a concentração extracelular do íon no numerador e a concentração intracelular no denominador da relação. Aplicando-se a equação de Nernst (B.2), podemos calcular o potencial de equilíbrio para o potássio,  $E_k$ , em uma célula hipotética em que  $[K]_0 = 0,01 \text{ M}$  e  $[K]_i = 0,1 \text{ M}$ :

$$\begin{aligned} E_k &= \frac{0.058}{z} \log \frac{[K^+]_0}{[K^+]_i} \\ &= \frac{0.058}{1} \log \frac{0.01}{0.1} = 0.058 * (-1) = -0.058V = -058mV \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

Note que  $E_k$  tem sinal negativo. O interior da célula será negativo quando pequena quantidade de  $K^+$  sair da célula, atraída pelo gradiente de concentração do  $K^+$ . A equação de Nernst prevê uma elevação de 58 mV no potencial de equilíbrio quando a diferença da concentração do íon permeante aumentar em um fator de 10.

### C-) Um exemplo de implementação experimental.

O objetivo deste apêndice é o de apresentar um resumo rápido do trabalho de Wu *et al* (2002) onde foi desenvolvido um sistema digital de braçadeira de tensão, onde se teria a vantagem da flexibilidade nos algoritmos de controle e na potencialidade de mudanças dinamicamente no modelo. Este trabalho foi desenvolvido utilizando um processador de sinal digital de laço fechado, onde o mesmo foi modelado e simulado o comportamento do neurônio.

O embasamento teórico para este trabalho está descrito na seção 3.1 desta tese, onde se descreve o registro do potencial de ação da membrana através do método de grampeamento espacial e grampeamento de voltagem desenvolvido por Hodgkin e Huxley (Hodgkin, Huxley, 1952).

Neste estudo, Wu *et al* (2002) desenvolveram uma tensão digital no sistema pelo uso de um processador do sinal digital (DSP) e este sistema é chamado braçadeira universal, conforme ilustra a figura C.1.

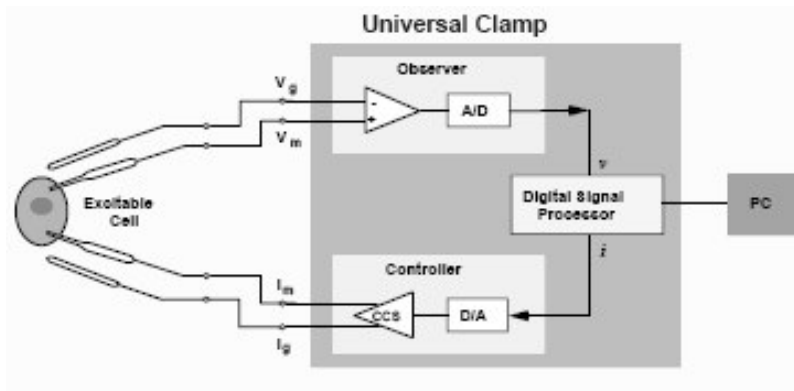


Figura C.1 Sistema de Braçadeira Universal (Wu *et al*, 2002).



Na figura C.1, a braçadeira universal consiste de um pré-amplificador para medir potenciais da membrana, uma excitação no circuito, e um DSP incluindo os conversores A/D e D/A. Um PC é usado como um computador para download dos algoritmos de controle e monitoramento da experiência.

Para avaliar a praticidade de aplicar o controle digital à tensão, um modelo no software Simulink (MatlabV6.1) foi construído para simulações, demonstrado pela figura C.2.

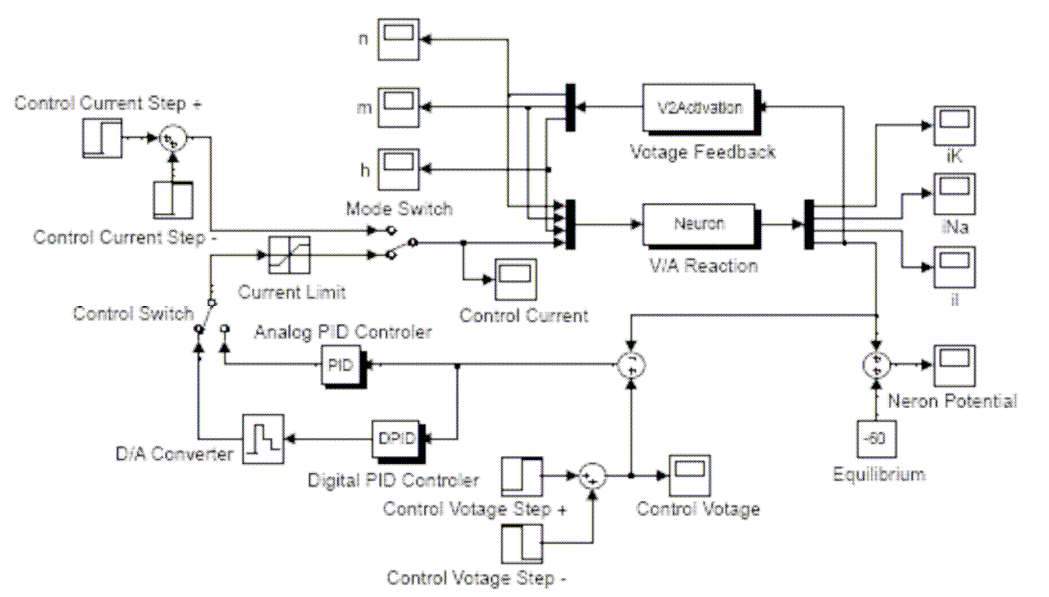


Figura C.2 Modelo para Simulação Digital (Wu *et al*, 2002).

Nas simulações numéricas os desempenhos dos controladores analógico e digital foram comparados. O algoritmo de controle era do tipo PID, onde para a taxa da amostragem de 1MHz o controle digital era comparável ao controle analógico.

Para a implementação deste trabalho, foi utilizado um processador de sinal digital AD73422, onde o chip DSP mede os potenciais da membrana, a corrente injetada executa o controlador digital PID, e o PC monitora as interfaces. Este chip DSP tem 2 canais D/A e 2 canais A/D, com tempo ciclo de 19ns e 80K bytes de RAM. A taxa de amostragem do conversor A/D é de 64K/s. O DSP tem uma comunicação contínua com o PC através do protocolo RS-232C. O usuário opera o PC para registrar, monitorar e controlar o DSP, e o mesmo é unicamente responsável pelo controle em tempo-real. A figura C.3 mostra um protótipo para todo o processo.

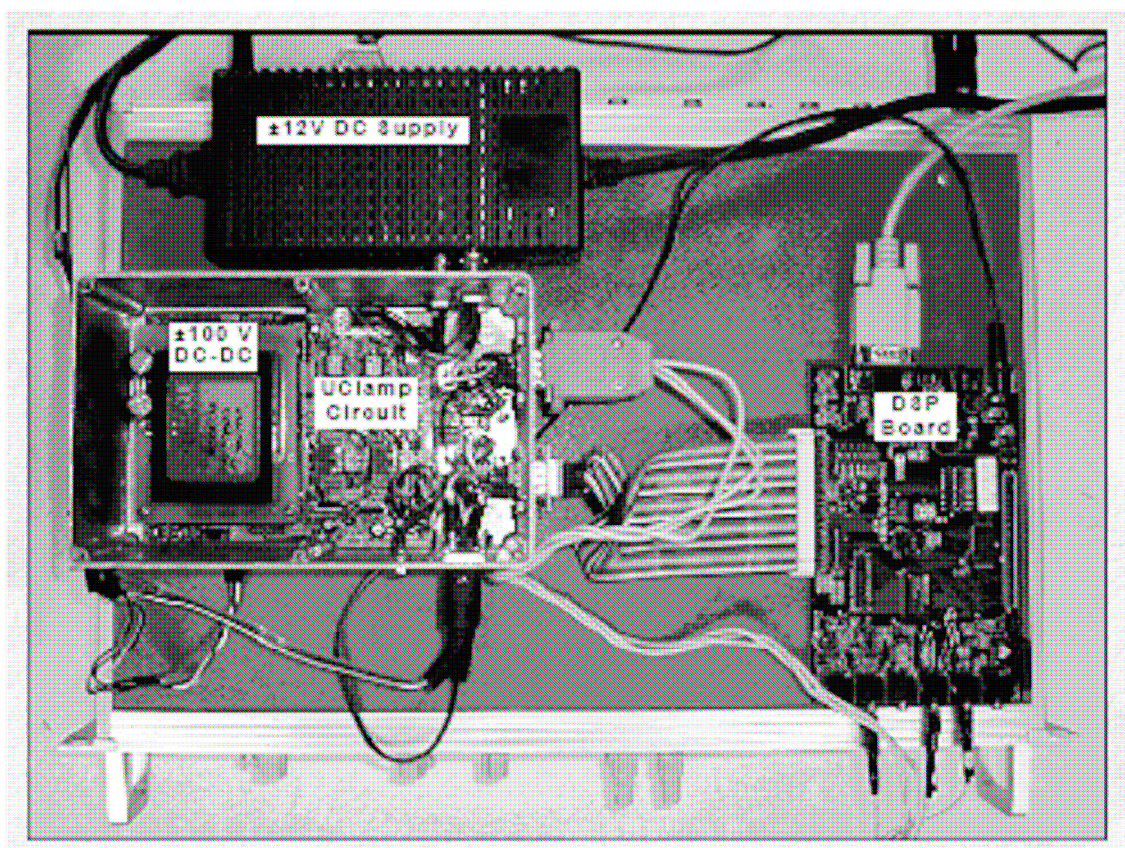


Figura C.3 Protótipo para a implementação do modelo (Wu *et al*, 2002).

Wu *et al* (2002) mostraram neste trabalho que o modelo do Simulink para a braçadeira digital tem desempenho similar como a braçadeira de tensão análoga, para um neurônio baseado no modelo de Hodgkin-Huxley.

## **Anexos**

### **A-) Programa para o cálculo da corrente da membrana.**

```
% Simulação da Corrente da Membrana em Função do Tempo para diferentes
% valores do grampo de voltagem, obtidas por Hodgkin-Huxley
%
% Autor: Fabio Roberto Chavarette
% Orientador: Jose Manoel Balthazar
%  $I = I_c + I_{Na} + I_k + I_{Cl}$  Corrente=(C_Capacitancia+C_Sodio+C_Potassio+C_Cloreto)

%----- Valores padronizados por Hodgkin-Huxley-----%
n=511;
C=1e-6;
scale=0.0004;
V=0;
C_Vk=-12;
C_VNa=115;
C_Gk=36;
C_GNa=120;
C_VCl=10.6;
C_GCl=0.3;
tal=0.05;
nk_oo=1;
```

```

nNa_oo=1;
threshold=-55;
%-----%
for t=1:64
    estimulo(t)=-70;
end
for t=65:256
    estimulo(t)=0;
end
for t=257:511
    estimulo(t)=-70;
end
for t=1:511
    V=0;
    if (t>2)
        dv_dt=(estimulo(t)-estimulo(t-1));
    else
        dv_dt=(estimulo(t)-0);
    end
    Ic(t)=C*dv_dt;
    if (t<=64)
        INa(t)=0;
        IK(t)=0;
        ICl(t)=0;
    end
    if (t>64)
        gK(t)=C_Gk*((nk_oo*(1-exp(-1*(t-64)/(n*tal) ) ) )^4 );
        gK_ant=gK(t);
        IK(t)=gK(t)*(V-C_Vk);
    end
    if (t>256)

```

```

gK(t)=gK_ant-C_Gk*((nk_oo*(1-exp(-1*(t-256)/(n*tal) ) ) )^4 );
IK(t)=gK(t)*(V-C_Vk);
end
gNa(t)=C_GNa*((nNa_oo*(1-exp(-1*t/(n*tal) ) ) )^3.)*((nNa_oo*(exp(-1*t/(n*tal) ) ) )^1.);
gCl=C_GCl;
INa(t)=gNa(t)*(V-C_VNa);
ICl(t)=gCl*(V-C_VCl);
I(t)=(Ic(t)+IK(t)+INa(t)+ICl(t));
end
subplot(2,2,1);plot(estimulo)
title('Estimulo na Membrana');
xlabel('Tempo');
ylabel('Estimulo - mV');
subplot(2,2,2);plot(I)
title('Corrente na Membrana');
xlabel('Tempo');
ylabel('Corrente - I');
subplot(2,2,3);plot(IK)
title('Corrente no Potassio');
xlabel('Tempo');
ylabel('Corrente - IK');
subplot(2,2,4);plot(INa)
title('Corrente no Sodio');
xlabel('Tempo');
ylabel('Corrente - INa');

```

## B-) Programa para o cálculo da corrente de potássio.

```
% Simulação da condutividade do Potassio em Função do Tempo para diferentes
% valores do grampo de voltagem, obtidas por Hodgkin-Huxley
%
% Autor: Fabio Roberto Chavarette
% Orientador: Jose Manoel Balthazar
%  $G_k = G_k * n^4(V,t)$ .
%  $G_k(V,t) = G_k * [n_{\infty}(V) * (1 - e^{-t/\tau})]^n$ 

n=1024;
j=5; % Grampo de Voltagem - J tem que ser menor que 120 (dado por Hodgkin-Huxley).
    for i=2:511
        Gk0(i)= 1*((.9*(1-exp(-i/(n/2*(j/100.)) ) ) )^4.);
        if (i<2)
            gkant=Gk0(1)
        else
            gkant=Gk0(i-1);
        end
    for i=512:1024
        Gk0(i)=gkant-1 *((.9*(1-exp(-1*(i-n/2)/(n/2*(j/100.)) ) ) )^4.);
    end
end

j=15; % Grampo de Voltagem - J tem que ser menor que 120 (dado por Hodgkin-Huxley).
    for i=2:511
        Gk1(i)= 1*((.9*(1-exp(-i/(n/2*(j/100.)) ) ) )^4.);
        if (i<2)
```

```

    gkant=Gk1(1)
else
    gkant=Gk1(i-1);
end
for i=512:1024
    Gk1(i)=gkant-1 *((.9*(1-exp(-1*(i-n/2)/(n/2*(j/100.)) ) ) )^4.);
end
end

```

j=25; % Grampo de Voltagem - J tem que ser menor que 120 (dado por Hodgkin-Huxley).

```

for i=2:511
    Gk2(i)= 1*(((.9*(1-exp(-i/(n/2*(j/100.)) ) ) )^4.);
    if (i<2)
        gkant=Gk2(1)
    else
        gkant=Gk2(i-1);
    end
end
for i=512:1024
    Gk2(i)=gkant-1 *((.9*(1-exp(-1*(i-n/2)/(n/2*(j/100.)) ) ) )^4.);
end
end
end

```

j=35; % Grampo de Voltagem - J tem que ser menor que 120 (dado por Hodgkin-Huxley).

```

for i=2:511
    Gk3(i)= 1*(((.9*(1-exp(-i/(n/2*(j/100.)) ) ) )^4.);
    if (i<2)
        gkant=Gk3(1)
    else
        gkant=Gk3(i-1);
    end
end

```



```

for i=512:1024
    Gk3(i)=gkant-1 *((.9*(1-exp(-1*(i-n/2)/(n/2*(j/100.)) ) ) )^4.);
end
end
hold on
plot(Gk0,'Blue')
plot(Gk1,'Red')
plot(Gk2,'Green')
plot(Gk3,'yello')
hold off
grid
title('Potencial de Potassio - Gk');
xlabel('Tempo');
ylabel('Condutancia do Potassio');
h = legend('Grampo=5','Grampo=15','Grampo=25','Grampo=35',4);

```

### C-) Programa para o cálculo da corrente de sódio.

```
% Simulação da condutividade do Sodio em Função do Tempo para diferentes
% valores do grampo de voltagem, obtidas por Hodgkin-Huxley
%
% Autor: Fabio Roberto Chavarette
% Orientador: Jose Manoel Balthazar
%  $G_{Na} = G_{Na} * m^3(V,t) * h(V,t)$ .
%  $G_{Na}(V,t) = G_{Na} * [m_{oo}(V) * (1 - e^{-t/\tau_{al}})]^n * h_{oo}(V) * (1 - e^{-t/\tau_{al}})^n$ 

n=512;
j=5; % Grampo de Voltagem - J tem que ser menor que 120 (dado por Hodgkin-Huxley).
    for i=1:511
        GNa0(i)= 15*((.9*(1-exp(-i/(n*(j/100.)))))^3)*((.9*(exp(-i/(n*(j/100.)))))^1);
        % Hodgkin Huxley obtiveram um bom ajuste para os seus dados
        % com um expoente n=3.
    end
j=15;
    for i=1:511
        GNa1(i)= 15*((.9*(1-exp(-i/(n*(j/100.)))))^3)*((.9*(exp(-i/(n*(j/100.)))))^1);
    end

j=25;
    for i=1:511
        GNa2(i)= 15*((.9*(1-exp(-i/(n*(j/100.)))))^3)*((.9*(exp(-i/(n*(j/100.)))))^1);
    end
j=35;
    for i=1:511
        GNa3(i)= 15*((.9*(1-exp(-i/(n*(j/100.)))))^3)*((.9*(exp(-i/(n*(j/100.)))))^1);
    end
```

```
hold on
plot(GNa0,'Blue')
plot(GNa1,'Red')
plot(GNa2,'Green')
plot(GNa3,'yello')
hold off
grid
title('Potencial de Sodio - GNa');
xlabel('Tempo');
ylabel('Condutancia do Sodio');
h = legend('Grampo=5','Grampo=15','Grampo=25','Grampo=35',4);
```

## D-) Programa para o cálculo do controle ótimo.

% Programa para calcular a matriz A do Sistema e fazer o Controle

% proposto por Marat Rafikov e Jose Manoel Balthazar

syms v m n h; I=60;

v1=I-(120\*m^3\*h\*(v+115)+36\*n^4\*(v-12)+0.3\*(v+10.599));

m1=(1-m)\*((v+25/10)/(exp(v+25/10)-1))-m\*(4\*exp(v/18));

n1=(1-n)\*((v+10/10)/(exp(v+10/10)-1))-n\*(0.125\*exp(v+30/10));

h1=(1-h)\*0.07\*exp(v/20)-(h/(1+exp(v+30/10)));

J = jacobian([v1; m1; n1; h1], [v m n h])

% Valores do Potencial de Equilibrio (Nerst)

% ions    Dentro(mM)    Fora(mM)    Potencial de Equilibrio(Nerst)

% K(Pot.)    400            20            -75mV

% Na(Sodio)    50            440            +55mV

% Cl            40-150        560            -66 a -33mV

% Para equilibrarmos invertemos os potenciais de ação.

v=-70;    %Potencial de Ação - Potencial em Repouso = -70mv

m=-75;    %Ativação da corrente de sodio - Potencial de Equilibrio do Potassio

n=55;    %Ativação da corrente de potassio - Potencial de Equilibrio do Sodio

h=20;    %Inativação da Corrente de Sodio - Potencial de Equilibrio Fora do Potassio.

% Calculo da Matriz A.

j11=-120\*m^3\*h-36\*n^4-3/10;

j12=-360\*m^2\*h\*(v+115);

j13=-144\*n^3\*(v-12);

j14=-120\*m^3\*(v+115);

j21=(1-m)/(exp(v+5/2)-1)-(1-m)\*(v+5/2)/(exp(v+5/2)-1)^2\*exp(v+5/2)-2/9\*m\*exp(1/18\*v);

```

j22=-(v+5/2)/(exp(v+5/2)-1)-4*exp(1/18*v);
j23=0;
j24=0;
j31=(1-n)/(exp(v+1)-1)-(1-n)*(v+1)/(exp(v+1)-1)^2*exp(v+1)-1/8*n*exp(v+3);
j32=0;
j33=-(v+1)/(exp(v+1)-1)-1/8*exp(v+3);
j34=0;
j41=1/20*(7/100-7/100*h)*exp(1/20*v)+h/(1+exp(v+3))^2*exp(v+3);
j42=0;
j43=0;
j44=-7/100*exp(1/20*v)-1/(1+exp(v+3));

```

*%Calculo do Controle*

```
A=[j11 j12 j13 j14; j21 j22 j23 j24; j31 j32 j33 j34; j41 j42 j43 j44]
```

```
Q=[1 0 0 0; 0 1 0 0; 0 0 1 0; 0 0 0 1];
```

```
R=[1];
```

```
B=[1; 0; 0; 0];
```

*%Função de Controle pela Equação de Riccati*

```
Klqr=lqr(A,B,Q,R)
```

```
[x,l,g] = care(A,B,Q'*Q,R)
```

## **Súmula Curricular**

### **Trabalhos Submetidos à Publicação em Periódicos:**

1. Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Ganazza, M. A., Rafikov, M., On Non-Linear Dynamics and Control: The Potential of Action Membrane. Ideal and Non-Ideal Cases of the Hodgkin-Huxley Model. Submetido a Chaos, Solitons and Fractals, 2005.
2. Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Ganazza, M. A., Rafikov, M., Hermini, H.A., On the ideal and non-ideal dynamics behavior and optimal control sínteses of the FitzHugh-Nagumo mathematical model. Submetido a International Journal of Bifurcation and Chaos, 2005.
3. Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Rafikov, M., Controle Ótimo Para o Potencial de Ação da Membrana Plasmática. Submetido a Revista Controle & Automação, 2005.

### **Trabalhos Submetidos a Eventos (2006):**

1. Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Rafikov, M., Hermini, H.A., On Non-Linear and Non-Ideal Dynamics Behavior and Optiomal Control Design of the Potential of Action Membrane. In: 6 th International Convergence on Modern Practice in Stress and Vibration Analysis (MPSVA2006), University of Bath, UK.

### **Trabalhos Completos Publicados em Eventos:**

1. Chavarette, F.R., Balthazar, J. M., Ganazza, M.A., Dinâmica Complexa em Sistemas Fisiológicos: Um Modelo para a Propagação do Potencial de Ação da Membrana. In: *IV Congresso Temático de Dinâmica, Controle e Aplicações*, Bauru: Editora TecArt – Produção Editorial e Multimídia, v.4., p-1547-1568, 2005.
2. Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Ganazza, M. A. On Chaotic Dynamics in the Hodgkin-Huxley Model. In: *Workshop on Nonlinear Phenomena: Modeling and Their Applications*, Rio Claro: ABCM - Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering, v. 7., p. 83-85, 2005.
3. Chavarette, F.R., Balthazar, J.M., Ganazza, M. A., Hermeni, H.A., On Non-Linear Dynamic Behavior of the Hodgkin-Huxley Model. In: *18th International Congress of Mechanical Engineering*, Ouro Preto, 2005.
4. Chavarette, F.R., Ganazza, M.A., Balthazar, J.M., Modelo Dinâmico da Membrana Plasmática. In: *Simpósio de Biomatemática de Botucatu*, Botucatu: Unesp , v.1, p. 17-17, 2005.
5. Chavarette, F.R., Ganazza, M.A., Balthazar, J.M., Dinâmica do Modelo de Hodgkin-Huxley. In: *Congresso Aberto aos Estudantes de Biologia*, Campinas: Unicamp, v.1, p.169, 2005.

## ON AN IDEAL AND NON-IDEAL DYNAMICS BEHAVIOR AND OPTIMAL CONTROL SINTESES OF THE FITZHUGH-NAGUMO MATHEMATICAL MODEL

F. R. CHAVARETTE<sup>1</sup>, J. M. BALTHAZAR<sup>1,2</sup>, M. RAFIKOV<sup>3</sup>, H. A. HERMINI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Departamento de Projeto Mecânico, Universidade Estadual de Campinas  
Campinas, São Paulo 13083-970, Brazil  
fabioch@fem.unicamp.br*

<sup>2</sup> *Departamento de Estatística, Matemática Aplicada e Computação, Universidade Estadual Paulista  
Rio Claro, São Paulo, 13506-700, CP 178, Brazil  
jmbaltha@rc.unesp.br*

<sup>3</sup> *Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul  
Ijuí, Rio Grande do Sul, 98700-000, CP 560, Brazil*

October 11, 2005

The Fitzhugh-Nagumo model is considered a simplification of the Hodgkin-Huxley mathematical model. It was developed to characterize the action potential of a squid axon. The Fitzhugh-Nagumo clamped nerve equation is a second order ODE, a reinterpretation itself of the four-dimensional Hodgkin-Huxley that deals with the variation in time of quantities related with the potassium and sodium conductances in an axon. Thus the dynamics of the Fitzhugh-Nagumo model have been extensively studied both with a view to their biological implications and as a test bed for numerical methods that can be applied to more complex models. Recently, the chaotic irregular movement of the potential of action of the membrane was observed through a number of techniques of control with the objective to stabilize the variation of this potential. This paper analyzes a non-linear dynamics of the Fitzhugh-Nagumo mathematical model and still we present some modifications in the dynamic system to demonstrate the non-ideal dynamics behavior and developed an optimal linear control design for the action potential of membrane. They had been disclosed the conditions that allow using the control linear feedback for non-linear system

*Keywords:* Non-ideal Dynamics, FitzHugh–Nagumo Mathematical Model, Optimal Linear Control.



## On Non-Linear Dynamics and Control: The Potential of Action Membrane Ideal and Non-Ideal Cases of the Hodgkin-Huxley Model

Fábio Roberto Chavarette <sup>a</sup>, José Manoel Balthazar <sup>a b \*</sup>, Marat Rafikov <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Campinas, 13083-970, Campinas, SP, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Estadual Paulista, C.P. 178, 13500-230, Rio Claro, SP, Brazil

<sup>c</sup> Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 98700-000,  
C.P. 560, Ijuí, RS, Brazil

### Abstract.

In this paper it is studied the plasmatic membrane behavior through a electric circuit. The electric model was first developed by Hodgkin and Huxley in 1952 and it treats of the variation of the amount of time related to the potassium and sodium conductances in the squid axon, this model has served as an archetype for manning model of eletrophysiology of biological membranes. Hodgkin and Huxley developed diferential equations for the propagation of electric signals, and later they had been modified to describe the behavior of neurons in other animals and for other excitable types of as pancreatic cells, cardiopaths and staple fibres of Purkinje. Thus the dynamics of the Hodgkin-Huxley model have been extensively studied both with a view to their biological implications and as a test bed for numerical methods that can be applied to more complex models. Recently, the chaotic irregular movement of the potential of action of the membrane was observed through a number of techniques of control with the objective to stabilize the variation of this potential. This paper analyzes the non-linear dynamics of the Hodgkin-Huxley mathematical model, namely, the existence of quasi-periodic and transient chaotic solutions in the model with its original parameters, and still we present some modifications in the dynamic system to demonstrate the non-ideal dynamics and developed the optimal linear control design for the action potential of membrane. They had been disclosed the conditions that allow using the control linear feedback for non-linear system.

*Keywords:* Action Potential, Non-linear Dynamics, Hodgkin – Huxley model, Optimal Linear Control

## CONTROLE ÓTIMO PARA O POTENCIAL DE AÇÃO DA MEMBRANA PLASMÁTICA

**Fábio Roberto Chavarette**<sup>1</sup>

fabioch@fem.unicamp.br

**José Manoel Balthazar**<sup>12</sup>

jmbaltha@rc.unesp.br

**Marat Rafikov**<sup>3</sup>

rafikov@admijui.unijui.tche.br

<sup>1</sup> Universidade Estadual de Campinas, 13083-970, Campinas, SP, Brazil

<sup>2</sup> Universidade Estadual Paulista, C.P. 178, 13500-230, Rio Claro, SP, Brazil

<sup>3</sup> Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 98700-000, C.P. 560, Ijuí, RS, Brazil

---

**Resumo** O modelo de Hodgkin-Huxley foi desenvolvido para caracterizar o potencial de ação do axônio da lula. Este modelo serviu como um arquétipo para modelos comportamentais da eletrofisiologia das membranas biológicas. Assim a dinâmica do modelo de Hodgkin-Huxley foi estudada extensivamente com uma visão para as implicações biológicas e com testes para métodos numéricos que podem ser aplicados a modelos mais complexos. No presente trabalho, desenvolvemos o controle ótimo para o modelo de Hodgkin-Huxley. Foram reveladas as condições de se utilizar o controle ótimo para sistemas não lineares.

**Palavras Chaves:** Controle Ótimo, Linear Feedback, Modelo de Hodgkin-Huxley.

**Abstract:** The Hodgkin-Huxley model was developed to characterize the action potential of a squid axon. It has served as an archetype for compartmental models of the electrophysiology of biological membranes. Thus the non-linear dynamics of the Hodgkin-Huxley model have been extensively studied both with a view to their biological implications and as test bed for numerical methods that can be applied to more complex model. In present work, we developed the optimal linear control design for Hodgkin – Huxley model. They were revealed the conditions that allow using the control linear feedback for non-linear system.

**Keywords:** Optimal Control, Linear Feedback Hodgkin-Huxley Model