

X ENCONTRO ACADÊMICO

MODELAGEM COMPUTACIONAL

DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS COM DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL NÃO UNIFORME NUM MODELO DE NEUROCIÊNCIA VIA O MÉTODO DE LANDWEBER NÃO LINEAR

Jemy A. Mandujano V.

jhimyunac@gmail.com

Alexandre L. Madureira

alm@lncc.br

Laboratório Nacional de Computação Científica

Av. Getúlio Vargas 333 - Quitandinha, 25651-075, Rio de Janeiro, Petrópolis, Brasil

Resumo. *O objetivo deste trabalho é obter de forma indireta três parâmetros (condutância de sódio, condutância de potássio e condutância de vazamento) de uma equação diferencial parcial, utilizando um método de Regularização Iterativa. O problema é motivado pelo comportamento de canais iônicos da célula neuronal, que é de difícil determinação experimental. Utilizamos um modelo simplificado, no caso a equação do cabo passivo, que é uma equação diferencial parabólica linear, com termos de difusão e reação. Consideramos que os parâmetros desconhecidos tem distribuição espacial não uniforme. Para determinar os parâmetros utiliza-se o método de Landweber não linear, que, a partir de um ponto inicial qualquer (num espaço de Hilbert), busca de forma iterativa aproximações para as funções desconhecidas. Neste trabalho descrevemos a motivação biológica do problema, bem como a base matemática do algoritmo, e por fim mostramos um resultado computacional.*

Palavras-chave: *Neurociência Computacional, Equação do Cabo, Problema inverso, Método de Landweber, Método de Diferenças Finitas.*

1 INTRODUÇÃO

Hodgkin e Huxley (1952) desenvolveram seu famoso modelo, que descreve matematicamente como potenciais de ação nos neurônios são iniciados e propagados. A corrente iônica ($I_{\text{iônica}}$) é dada pela soma das correntes iônicas de íons específicos. Hodgkin e Huxley postularam que a corrente iônica de um íon é independente da corrente iônica dos outros íons e identificaram três correntes iônicas que são as principais responsáveis pela geração do potencial de ação: a corrente de sódio (I_{Na}), a corrente de potássio (I_k) e a corrente de outros íons ($I_{\text{vazamento}}$).

$$I_{\text{iônica}} = I_{Na} + I_k + I_{\text{vazamento}} \quad (1)$$

O modelo de Hodgkin e Huxley é dado por uma equação diferencial parcial parabólica não linear acoplada. Devido à complexidade do modelo não linear, simplifica-se a uma equação de cabo passivo, que é uma equação diferencial parcial parabólica linear. Mandujano e Madureira (2016) realizaram uma modelagem matemática da equação do cabo passivo, considerando uma só corrente $I_{\text{iônica}} = I_k = G_k(x) [V(t, x) - E_k]$,

$$\frac{1}{R_i + R_e} V_{xx}(t, x) = C_M V_t(t, x) + I_{\text{iônica}}. \quad (2)$$

Neste trabalho é considerado as três correntes (1). A modelagem das demais correntes (Sódio e Vazamento) é similar à corrente de potássio, $I_{Na} = G_{Na}(x) [V(t, x) - E_{Na}]$ e $I_{\text{vazamento}} = G_l(x) [V(t, x) - E_l]$, então da equação (2) temos

$$\begin{aligned} \frac{1}{R_i + R_e} V_{xx}(t, x) = C_M V_t(t, x) + G_k(x) [V(t, x) - E_k] I_{Na} \\ + G_{Na}(x) [V(t, x) - E_{Na}] + G_l(x) [V(t, x) - E_l]. \end{aligned} \quad (3)$$

Onde R_i é a resistência interna do neurônio, R_e a resistência externa do neurônio, E_k , E_{Na} e E_l são potenciais de Nernst de potássio, de sódio e de vazamento, respectivamente, V é o potencial da membrana, G_k , G_{Na} e G_l são as condutâncias de potássio, de sódio e de vazamento, respectivamente, C_M é a capacitância. Os dados R_i , R_e , C_M , E_k , E_{Na} , E_l são constantes conhecidas.

Existe um forte interesse em estimar parâmetros em modelos baseados no trabalho de Hodgkin e Huxley (1952), começando com o trabalho de Rall (1960). Outros métodos foram posteriormente descritos, entre eles Schierwagen (1990), White, Manis e Young (1992). Em particular, Cox e Li (2000) desenvolveram um método chamado independência de entrada, que busca recuperar os parâmetros do modelo de Hodgkin e Huxley.

Todos os trabalhos mencionados acima são para estimar parâmetros constantes. Sabe-se de poucos trabalhos, experimentais ou teóricos, que obtêm boas estimativas de parâmetros espacialmente distribuídos. Bell e Craciun (2005) desenvolveram um método numérico eficiente para recuperar a condutância não uniforme. Porém aspectos matemáticos de estabilidade, convergência e consistência não foram avaliados neste trabalho. Cox (2006) utilizou o método de multiplicadores de Lagrange num modelo não-linear para recuperar a distribuição não uniforme da condutância. Avdonin e Bell (2013) utilizaram o método de controle de fronteira para resolver o problema inverso de recuperar a condutância. Mandujano e Madureira (2016) utilizaram o

método de Landweber não linear para recuperar uma só condutância, com distribuição espacial não uniforme.

Sejam $c = C_M(R_i + R_e)$, $f(x) = G_k(x)(R_i + R_e)$, $g(x) = G_{Na}(x)(R_i + R_e)$ e $h(x) = G_l(x)(R_i + R_e)$. Suponha que as constantes c , E_k , E_{Na} e E_l sejam conhecidas, e que, as funções r , p , e q são conhecidas, pode-se medir o valor do potencial da membrana V na fronteira do eixo espacial. O objetivo do presente trabalho é achar as condutâncias f , g e h tal que

$$\begin{cases} V_{xx}(t, x) = cV_t(t, x) + f[V(t, x) - E_k] + g[V(t, x) - E_{Na}] + h[V(t, x) - E_l], \\ V(0, x) = r(x) & 0 < x < L, \\ V_x(t, 0) = p(t); \quad V_x(t, L) = q(t) & 0 < t < T. \end{cases} \quad (4)$$

2 Sobre problemas inversos

Antes de começar com problemas inversos, primeiro defina-se os operadores que serão utilizados neste trabalho.

Definição 2.1 *Sejam os conjuntos $\Omega = (0, T) \times (0, L)$, e definamos $\partial\Omega = (0, T) \times \{0, L\}$. O operador não linear F , com domínio $D(F) \subset [L^2(0, L)]^3$, é definido por:*

$$F : D(F) \longrightarrow [L^2(0, T)]^2$$

$$\vec{\mathcal{G}} \mapsto F(\vec{\mathcal{G}}) = V|_{\partial\Omega} = (-F_0(\vec{\mathcal{G}}), F_L(\vec{\mathcal{G}})) := (-V(\cdot, 0), V(\cdot, L))$$

onde $\vec{\mathcal{G}} = (f, g, h)$ e V satisfaz a equação diferencial parcial (4).

O problema inverso consiste em achar $\vec{\mathcal{G}}$ dado $V|_{\partial\Omega}$.

Definição 2.2 *Seja F o operador da definição 2.1, então a derivada de Gâteaux é definida por:*

$$F' : [L^2(0, T)]^3 \longrightarrow [L^2(0, T)]^2$$

$$\vec{\mathcal{Q}} \mapsto F'(\vec{\mathcal{G}})\vec{\mathcal{Q}} = W|_{\partial\Omega} = (-F'_0(\vec{\mathcal{G}}), F'_L(\vec{\mathcal{G}})) := (-W(t, 0), W(\cdot, L))$$

onde W satisfaz a equação diferencial parcial (7). O operador $F'(\vec{\mathcal{G}})$ é a derivada de Gâteaux na direção de $\vec{\mathcal{Q}} \in [L^2(0, L)]^3$ no ponto $\vec{\mathcal{G}} \in D(F)$. Veja que $F'(\vec{\mathcal{G}})$ é um operador linear e limitado.

Definição 2.3 *Dado que $F'(\vec{\mathcal{G}})$ é um operador linear e limitado, pode-se definir o operador adjunto $F'(\vec{\mathcal{G}})^*$*

$$F'(\vec{\mathcal{G}})^* : [L^2(0, T)]^2 \longrightarrow [L^2(0, L)]^3$$

definido por

$$\langle F'(\vec{\mathcal{G}})^*Y, X \rangle_{[L^2(0, L)]^3} = \langle Y, F'(\vec{\mathcal{G}})X \rangle_{[L^2(0, T)]^2}$$

Matematicamente, problemas inversos pertencem à classe de problemas mal-postos. O problema é dito mal-posto se alguma das seguintes condições não é satisfeita: existe solução;

a solução é única; a solução tem uma dependência contínua com os dados de entrada (estabilidade). O trabalho supõe a existência de uma única solução para o problema, mas não sua continuidade (estabilidade). A estabilidade é necessária se desejamos assegurar que pequenas variações nos dados conduzam a pequenas mudanças na solução. Os problemas de instabilidade podem ser controlados pelos métodos de regularização em particular o Método de Landweber não-Linear.

A iteração de Landweber não-linear é definida por

$$\vec{G}_{n+1}^\delta = \vec{G}_n^\delta + F'(\vec{G}_n^\delta)^*(V^\delta|_{\partial\Omega} - F(\vec{G}_n^\delta)), \quad (5)$$

com $V^\delta|_{\partial\Omega}$ representando os dados com ruídos, das quais assumimos conhecer o **nível de ruídos** δ , satisfazendo $\|V|_{\partial\Omega} - V^\delta|_{\partial\Omega}\| \leq \delta$. O operador $F'(\cdot)^*$ representa a adjunta da derivada de Gâteaux de F .

A iteração (5) depende fortemente de um critério de parada. Uma alternativa para a escolha do critério de parada é o princípio da discrepância: a iteração é parada no índice $n_* = n(\delta, V^\delta)$ quando, pela primeira vez,

$$\|V^\delta|_{\partial\Omega} - F(\vec{G}_{n_*}^\delta)\| \leq \tau\delta < \|V^\delta|_{\partial\Omega} - F(\vec{G}_n^\delta)\|, \quad 0 \leq n < n_*, \quad \tau > 2\frac{1+\eta}{1-2\eta} > 2. \quad (6)$$

Teorema 2.1 *Suponha que exista uma bola fechada $B_{2\rho}(\vec{G}_1) \subset D(F)$ de raio $2\rho > 0$ e de centro $\vec{G}_1 = \vec{G}_1^\delta$. Seja $n_* = n(\delta, V^\delta|_{\partial\Omega})$ escolhido de acordo com o princípio da discrepância (6) e que as hipóteses abaixo sejam satisfeitas:*

1. *O operador $F(\cdot)$ é contínuo e o problema possui uma solução \vec{G}_* que pertence a $B_{2\rho}(\vec{G}_1)$,*
2. *A derivada de Fréchet de $F(\cdot)$ satisfaz $\|F'(x)\| \leq 1$, $\vec{G} \in B_{2\rho}(\vec{G}_1)$,*
3. *$\|F(\vec{G}) - F(\tilde{g}) + F'(\vec{G})(\vec{G} - \tilde{g})\| \leq \eta\|F(\vec{G}) - F(\tilde{g})\|$, $\eta < \frac{1}{2}$, $\vec{G}, \tilde{g} \in B_{2\rho}(\vec{G}_1)$,*

Então a iteração de Landweber $\vec{G}_{n_}^\delta$ converge a uma solução de $F(\vec{G}) = V|_{\partial\Omega}$, quando $\delta \rightarrow 0$.*

Prova. *Ver Kaltenbacher, Neubauer e Scherzer (2008), Teorema 2.6.*

3 Método de Landweber não-Linear de forma algorítmica

Para fins práticos vamos denotar $\vec{G}^\delta = \vec{G}$ e $V^\delta = V$. Seja $\lambda \in \mathbb{R}$, avaliando os vetores \vec{G} e $\vec{G} + \lambda\vec{Q}$ no operador F , pela definição da derivada de Gâteaux temos

$$F'(\vec{G}) \cdot \vec{Q} = \lim_{\lambda \rightarrow 0} \frac{F(\vec{G} + \lambda\vec{Q}) - F(\vec{G})}{\lambda} = (-W(t, 0), W(t, L)).$$

Logo, temos

$$\begin{cases} W_{xx}(t, x) - c W_t(t, x) - (f + g + h) W(t, x) = \vec{Q} \cdot (V - E_k, V - E_{Na}, V - E_l), \\ W(0, x) = 0; & 0 < x < L, \\ W_x(t, 0) = 0; \quad W_x(t, L) = 0 & 0 < t < T. \end{cases} \quad (7)$$

Dado $\vec{\mathcal{G}}_n$, defina-se a seguinte equação diferencial parcial

$$\begin{cases} -U_{xx}(t, x) - c U_t(t, x) + (f + g + h) U(t, x) = 0, \\ U(T, x) = 0; \\ U_x(t, 0) = -V(t, 0) + F_0(\vec{\mathcal{G}}_n) = -\Gamma(t, 0); \\ U_x(t, L) = V(t, L) - F_L(\vec{\mathcal{G}}_n) = \Gamma(t, L); \end{cases} \quad \begin{matrix} 0 < x < L, \\ \\ 0 < t < T, \\ 0 < t < T. \end{matrix} \quad (8)$$

3.1 Solução da adjunta da deriva de Gâteaux

Dado $\vec{\mathcal{Q}} \in [L^2(0, L)]^3$, pela iteração de Landweber não linear (5), temos

$$\vec{\mathcal{G}}_{n+1} = \vec{\mathcal{G}}_n + F'(\vec{\mathcal{G}}_n)^*(V|_{\partial\Omega} - F(\vec{\mathcal{G}}_n)),$$

$$\langle \vec{\mathcal{G}}_{n+1} - \vec{\mathcal{G}}_n, \vec{\mathcal{Q}} \rangle_{[L^2(0, L)]^3} = \langle F'(\vec{\mathcal{G}}_n)^*(V|_{\partial\Omega} - F(\vec{\mathcal{G}}_n)), \vec{\mathcal{Q}} \rangle_{[L^2(0, L)]^3}$$

$$\langle \vec{\mathcal{G}}_{n+1} - \vec{\mathcal{G}}_n, \vec{\mathcal{Q}} \rangle_{[L^2(0, L)]^3} = \langle F'(\vec{\mathcal{G}}_n)^* \left[(-V(t, 0), V(t, L)) - (-F_0(\vec{\mathcal{G}}_n), F_L(\vec{\mathcal{G}}_n)) \right], \vec{\mathcal{Q}} \rangle,$$

$$\langle \vec{\mathcal{G}}_{n+1} - \vec{\mathcal{G}}_n, \vec{\mathcal{Q}} \rangle_{[L^2(0, L)]^3} = \langle (-V(t, 0), V(t, L)) - (-F_0(\vec{\mathcal{G}}_n), F_L(\vec{\mathcal{G}}_n)), F'(\vec{\mathcal{G}}_n) \cdot \vec{\mathcal{Q}} \rangle_{[L^2(0, T)]^2},$$

$$\langle \vec{\mathcal{G}}_{n+1} - \vec{\mathcal{G}}_n, \vec{\mathcal{Q}} \rangle_{[L^2(0, L)]^3} = \langle (U_x(t, 0), U_x(t, L)), (-W(t, 0), W(t, L)) \rangle_{[L^2(0, T)]^2}$$

$$\begin{aligned} \int_0^L (\vec{\mathcal{G}}_{n+1} - \vec{\mathcal{G}}_n) \cdot \vec{\mathcal{Q}} dx &= \int_0^T [U_x(t, L)W(t, L) - U_x(t, 0)W(t, 0)] dt \\ &= \int_0^T [U_x(t, x)w(t, x)]_0^L dt \end{aligned} \quad (9)$$

Multiplicamos a primeira equação da EDP (8) por $-W$

$$U_{xx}(t, x)W(t, x) + c U_t(t, x)W(t, x) - (f(x) + g(x) + h(x)) U(t, x)W(t, x) = 0$$

Aplicando a integral dupla nos intervalos $[0, T]$ e $[0, L]$, e mais algumas operações algébricas, temos

$$\begin{aligned} \int_0^T [U_x(t, x)w(t, x)]_0^L dt &= - \int_0^L \int_0^T (W_{xx} - cW_t - (f_n + g_n + h_n)W) U dt dx \\ &= - \int_0^L \int_0^T \vec{\mathcal{Q}} \cdot (V_n - E_k, V_n - E_{Na}, V_n - E_l) U dt dx \\ &= - \int_0^L \left(\int_0^T (V_n - E_k) U dt, \int_0^T (V_n - E_{Na}) U dt, \int_0^T (V_n - E_l) U dt \right) \cdot \vec{\mathcal{Q}} dx \end{aligned}$$

Da última equação e a equação (9), temos a seguinte iteração de Landweber não linear (5)

$$\vec{\mathcal{G}}_{n+1} = \vec{\mathcal{G}}_n + \left(\int_0^T (V_n - E_k) U dt, \int_0^T (V_n - E_{Na}) U dt, \int_0^T (V_n - E_l) U dt \right) \quad (10)$$

3.2 Algoritmo de Landweber não linear

A iteração funciona da seguinte maneira: suponha que conhecemos \vec{G}_n . Então para obter \vec{G}_{n+1} temos que realizar os seguintes passos:

Passo 1. Substituindo \vec{G}_n na equação diferencial parcial (4), e utilizando o método de diferenças finitas, calculamos V_n , obtendo portanto $V_n|_{\partial\Omega} = F(\vec{G}_n) = (F_0(\vec{G}_n), F(\vec{G}_n)_L)$.

Passo 2. Substituindo $F(\vec{G}_n)$ na equação diferencial parcial (8), e utilizando o método de diferenças finitas obtemos U .

Passo 3. Substituindo U na equação (10), e utilizando o método de Trapézio calculamos a integral da equação (10), obtendo assim $F(\vec{G}_{n+1})$.

Observe que para cada iteração temos que resolver duas equações diferenciais parciais e calcular uma integral.

4 Experimentos Computacionais

Nesta seção apresentamos um exemplo computacional, onde “ nx ” é o número de pontos do eixo x , e utilizando a iteração de Landweber não-Linear (10) obtemos a solução do exemplo. Seja $I \in \{f, g, h\}$, definamos o erro para cada I e o erro total, respectivamente:

$$Erro_{I_n} = \frac{|I - I_n|}{nx} = \frac{|I(x_1) - I_n(x_1)| + |I(x_2) - I_n(x_2)| + \dots + |I(x_{nx}) - I_n(x_{nx})|}{nx},$$

$$Erro_n = \frac{Erro_{f_n} + Erro_{g_n} + Erro_{h_n}}{3}.$$

4.1 Exemplo

Achar $\vec{G} = (f, g, h)$ da seguinte equação diferencial parcial, conhecendo $V|_{\partial\Omega}$.

$$\begin{cases} V_{xx}(t, x) = V_t(t, x) + f(x)[V(t, x) - 1] + g(x)[V(t, x) - 2] + h(x)[V(t, x) - 3], \\ V(0, x) = \cos(x + \pi/2) & 0 < x < \pi/2, \\ V_x(t, 0) = -\exp(t); \quad V_x(t, L) = 0 & 0 < t < 1. \end{cases} \quad (11)$$

Para comparar os resultados obtidos, primeiro calcula-se V utilizando o método de diferenças finitas, para $\vec{G} = (f(x), g(x), h(x)) = (\sin(x), \cos(x), x^2)$. Agora considere-se \vec{G} desconhecido. Utilizando a iteração de Landweber não-Linear (10) obtemos \vec{G} , dado $\vec{G}_1 = (x + 1 + \sin(x), x + 2 + \cos(x), x + 3 + x^2)$.

Na figura 1 vamos mostrar o erro versus o número de iterações. A linha em azul representa o erro cometido na aproximação de f por f_n , para a iteração n . A linha em verde representa o erro cometido na aproximação de g por g_n , para a iteração n . A linha em azul claro representa o erro cometido na aproximação de h por h_n , para a iteração n . A linha em vermelho representa o erro da média de f_n, g_n e h_n na aproximação da média de f, g e h , para a iteração n . O algoritmo de Landweber é parado em 10000 iterações, obtendo uma boa aproximação para as funções desconhecidas. Até o momento não encontramos trabalhos, que obtêm os três parâmetros desconhecidos.

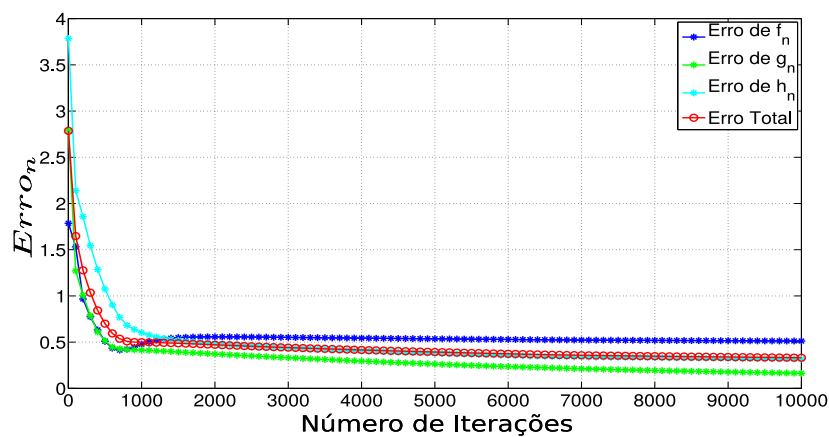


Figura 1: Erro cometido na iteração n .

AGRADECIMENTOS

Ao concluir este trabalho, quero agradecer: Aos professores Alexandre L. Madureira e Antonio C. Leitão (UFSC) por sua orientação durante a construção do trabalho, à CAPES pela concessão de bolsa de estudo.

REFERÊNCIAS

- Avdonin, Sergei, & Bell, Jonathan, 2013. Determining a distributed parameter in a neural cable model via a boundary control method. *Journal of mathematical biology*, vol. 67, n. 1, pp. 123-141.
- Bell, Jonathan, & Craciun, Gheorghe, 2005. A distributed parameter identification problem in neuronal cable theory models. *Mathematical biosciences*, vol. 194, n. 1, pp. 1-19.
- Cox, Steven J., & Ji, Lin, 2000. Identification of the cable parameters in the somatic shunt model. *Biological cybernetics*, vol. 83, n. 2, pp. 151-159.
- Cox, Steven J., 2006. An adjoint method for channel localization. *Mathematical Medicine and Biology*, vol. 23, n. 2, pp. 135-152.
- Hodgkin, Alan L., & Huxley, Andrew F., 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, vol. 117, n. 4, pp. 500.
- Kaltenbacher, Barbara, & Neubauer, Andreas, & Scherzer, Otmar, 2008. Iterative regularization methods for nonlinear ill-posed problems. *Walter de Gruyter*, vol. 6.
- Mandujano V., Jemy A., & Madureira, Alexandre L., 2016. Numerical solution of an inverse problem in neuroscience via the nonlinear Landweber method. *XXXVI Congresso Nacional de Matemática Aplicada e Computacional*.
- Rall, Wilfrid, 1960. Membrane potential transients and membrane time constant of motoneurons. *Experimental neurology*, vol. 2, n. 5, pp. 503-532.
- Schierwagen, AK, 1990. Identification problems in distributed parameter neuron models. *Automatica*, vol. 26, n. 4, pp. 739-755.