



XXIX Congresso Nacional de Estudantes de Engenharia Mecânica
12 a 16 de junho de 2023, Goiânia, Goiás, Brasil

Bioengenharia: O estudo da dinâmica não linear de um sistema neuronal.

Gabriel de Moraes Cordeiro, cordeiro.gabriel@aluno.ifsp.edu.br¹
Fábio Roberto Chavarette, fabio.chavarette@unesp.br²

¹Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo, Acesso Heitor de Souza Pinheiro S/N, Araraquara/SP,

²Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP, Rua Prof. Francisco Degni S/N, Araraquara/SP

Resumo. Ao longo do tempo conceitos da Engenharia e da Matemática foram adaptados para permear campos de pesquisas interdisciplinares, surgindo, por exemplo, a Bioengenharia. Nesse sentido, podem-se encontrar as evidências de dinâmica caótica através da estabilidade do sistema, por meio dos expoentes de Lyapunov, tal comportamento do caos é biologicamente relacionado a um indivíduo sujeito a crise epiléptica ou convulsiva. Aplicando-se essa teoria neste trabalho, o modelo que representa os comportamentos observados em neurônios biológicos é teorizado através do sistema neuronal de Hindmarsh-Rose. Portanto, esse trabalho contribui como uma alternativa para desenvolver-se outras vertentes tecnológicas aplicadas à profilaxia e tratamento de ataques epiléticos, visto que os resultados mostram um controle desse comportamento.

Palavras chave: Caos. Sistema Neuronal. Dinâmica Não linear.

Abstract. Over time concepts of Engineering and Mathematics were adapted to permeate interdisciplinary fields of research, for example bioengineering. In this sense, one can find evidence of chaotic dynamics through the stability of the system, through the exponents of Lyapunov, such behavior of chaos is biologically related to an individual subject to epileptic or convulsive crisis. Applying this theory in this work, the model that represents the behaviors observed in biological neurons is theorized through the Hindmarsh-Rose neuronal system. Therefore, this work contributes as an alternative to develop other technological aspects applied to the prophylaxis and treatment of epileptic attacks, since the results show a control of this behavior.

Keywords: Chaos. Neuronal System. Non-Linear Dynamics.

1. INTRODUÇÃO

Todas as atividades físicas conscientes e inconscientes são controladas pelo sistema nervoso, ele é formado por bilhões de células nervosas tendo como principal delas o neurônio, que captam informações vindas do interior e exterior do corpo humano. As células nervosas juntamente com as musculares, têm duas propriedades fisiológicas características que são a excitabilidade e a 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. A membrana das células nervosas detém propriedades elétricas que são dadas através do arranjo molecular de seus componentes. Essas propriedades estabelecem a sequência de alterações de voltagem produzidas pelo fluxo de corrente através das membranas e sensibilizam a capacidade de células, eletricamente excitáveis, na condução das informações. Por este fato, a membrana do neurônio é capaz de ser comparada a um circuito elétrico que abrange várias unidades repetidas [1].

Praticamente toda atividade fisiológica do corpo humano precisa ser executada por informações (ordens e comandos) que são transmitidas pelos neurônios. Isto gera uma enorme complexidade resultante da interação de bilhões de neurônios atuando de modo não-linear, utilizando um processo altamente elaborado chamado de sinapse, que são trocas de elementos químicos entre os neurônios. Tal complexidade se mantém praticamente inalterada quando se estuda um neurônio isolado, pois existem milhares de canais na membrana do neurônio, chamados canais iônicos, por onde trafegam íons executando leis não-lineares, inviabilizando análises simplistas. Diante destes motivos, torna-se um árduo encargo conceber modelos matemáticos significativamente satisfatórios quando se refere à atividade elétrica de todo o sistema nervoso ou de apenas um único neurônio. Porém, a idealização e aperfeiçoamento de modelos matemáticos, inicialmente simplificados, torna-se de fundamental importância e necessidade, no que diz respeito, ao

entendimento dos principais mecanismos de geração e transmissão de sinais elétricos e suas implicações fisiológicas [6].

A membrana do neurônio é frequentemente comparada a um circuito elétrico que compreende muitas unidades repetidas. Cada unidade contém 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 [6].

2. METODOLOGIA

Para se estudar o comportamento da membrana durante o repouso e a passagem de impulsos nervosos, modelos matemáticos puderam ser construídos, entre eles o de Hodgkin e Huxley, sendo publicado em 1952 e apresenta os resultados de uma sequência de experimentos nos quais eles investigaram o fluxo de corrente elétrica através da superfície da membrana da fibra nervosa gigante de uma lula. Os autores desenvolveram uma descrição matemática para o comportamento da membrana baseada nestas experiências, as quais explicam a condução e a excitação da fibra. As fórmulas desta descrição têm sido usadas desde então como a base para quase todos os outros modelos de tecidos excitáveis que envolvem correntes iônicas [3].

O modelo desenvolvido por Hodgkin-Huxley basicamente estabelece que o fluxo de corrente total através da membrana é o resultado de contribuições individuais de três diferentes correntes iônicas: (1) corrente de potássio, (2) corrente de sódio e (3) e uma corrente iônica de vazamento que é dada pelo fluxo de outros íons como íons cloreto e bicarbonato. Essa corrente de membrana depende da capacitância da membrana plasmática e da resistência dos canais iônicos. Um circuito básico para a membrana pode ser visto na figura 1.

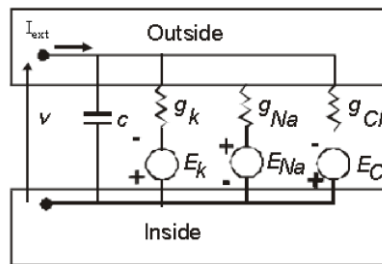


Figura 1. Modelo elétrico da membrana neuronal

Esse circuito é apropriado para sistemas simples de membrana como o do axônio gigante da lula ou outras membranas axonais, onde apenas um ou dois canais iônicos voltagem-dependentes são vistos. No modelo há um capacitor C, para representar a capacitância da membrana, uma condutância de sódio gNa, condutância de potássio gK, e uma condutância de vazamento gCl. O potencial de membrana V é o potencial no interior da célula menos o potencial do exterior da célula, e pode haver uma corrente I_{ext} injetada no interior da célula por um eletrodo ou vinda de outras partes da célula. De acordo com as convenções usuais, as correntes são positivas no sentido externo.

Este projeto de pesquisa se justifica como necessária e emergente, na necessidade do desenvolvimento e aplicações de métodos que simulam o comportamento caótico no neurônio biológico, através do modelo neuronal de Hindmarsh e Rose [7]. Sistemas caóticos são sistemas dinâmicos caracterizados pela alta sensibilidade às condições iniciais [14]. Esta alta sensibilidade às condições iniciais infunde ao sistema não linear a característica de instabilidade implicando em sensibilidade a perturbações gerando, assim, resultados que são imprevisíveis. Esta natureza sensível dos sistemas caóticos é comumente na literatura chamada de efeito borboleta, fenômeno formulado através de equações matemáticas por Edward Lorenz em 1963 [13]. Na prática, simular esses comportamentos, significa poder contribuir com estudos de desenvolvimento de dispositivos artificiais capacitados em substituir neurônios biológicos danificados.

2.1. Descrição matemática e equações governantes

A geração de burstings neuronais tem sido extensivamente estudada no contexto do modelo neuronal de Hindmarsh-Rose, o qual estabelece uma variável de estado adimensional para o potencial de membrana ($x(t)$) e outras duas (também adimensionais) associadas aos fluxos iônicos rápidos ($y(t)$) e lentos ($z(t)$). Essas variáveis se relacionam de forma não linear na composição do potencial de membrana, o que pode ser traduzido pela seguinte dinâmica [7]:

$$x'_1 = y'_1 - ax_1^3 + bx_1^2 - z_1 + I \quad (1)$$

$$y'_1 = c - dx_1^2 - y_1 \quad (2)$$

$$z'_1 = r[s(x_1 - x_r) - z_1] \quad (3)$$

onde a , b , c , d , s , r , x_r e I são parâmetros do sistema, que, dependendo dos valores adotados, permitem simular um vasto conjunto de comportamentos dinâmicos topologicamente equivalentes aos observados no âmbito experimental. Isso faz do modelo HR um dos mais emblemáticos no estudo qualitativo do fenômeno de bursting neuronal [14]. O sistema apresenta vários comportamentos, um típico comportamento caótico do potencial de membrana - i.e. aperiódico e com sensibilidade em relação às condições iniciais:

Tabela 1 – Valores dos parâmetros utilizados nas simulações numéricas [14].

Parâmetros	Valores
a	1
b	3
c	1
d	5
r	0,006
s	4
x_r	-1,56
I	variável

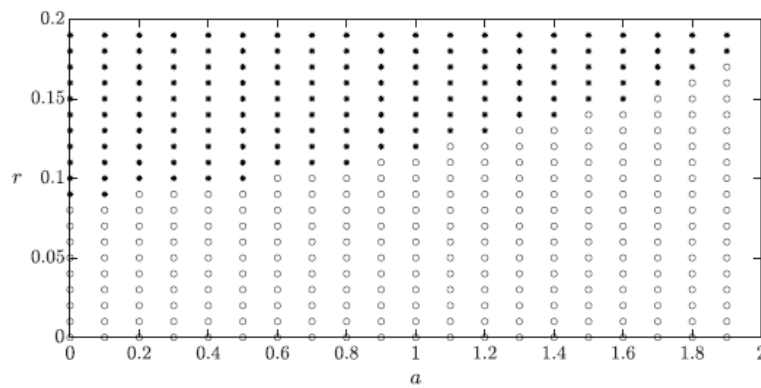
Tal comportamento pode ser facilmente modulado tomando a estimulação externa (variável I) como um parâmetro de controle.

A motivação na escolha do modelo Hindmarsh e Rose está estabelecida pelo fato dele conseguir representar vários comportamentos dinâmicos, que dependem de parâmetros biofísicos, observados em neurônios reais como, por exemplo: quiescência quando a estimulação da entrada para o neurônio está abaixo de um determinado limite fazendo com que a saída atinja um regime estacionário; spiking quando a saída é constituída por uma série igualmente espaçados; bursting quando a saída é constituída por grupos de dois ou mais picos separados por períodos de inatividade. Outra motivação, senão a mais importante, é o fato do modelo também reproduzir comportamento caótico, mais ainda hiper-caótico [12], na qual este comportamento reproduz no indivíduo humano a manifestação de crise epilética e/ou convulsiva [17].

2.3. Resultados

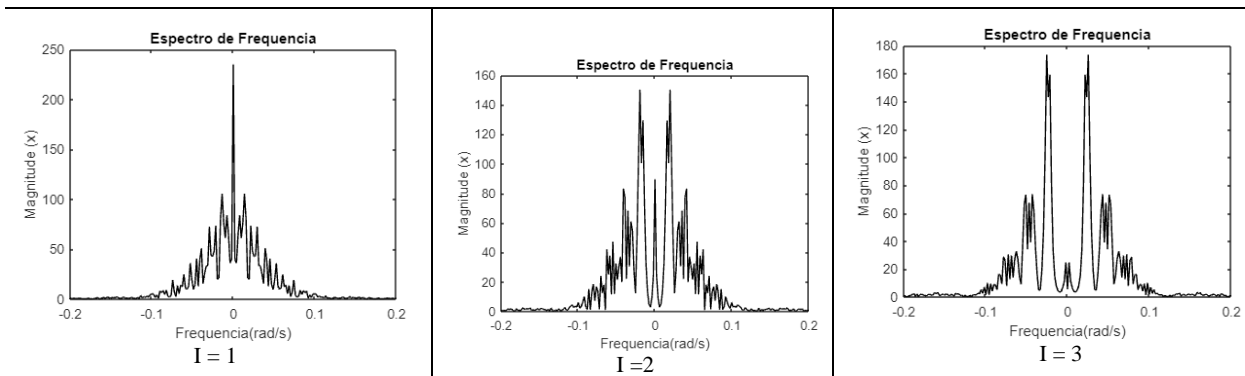
Variando os parâmetros a e r , e considerando os demais parâmetros fixos resultando no diagrama como mostrado na tabela 1, analisa-se a estabilidade estrutural do sistema com base nos autores da matriz jacobiana. Neste contexto, calcula-se os pontos do diagrama de estabilidade estrutural de x e y de maneira computacional, o qual mostra a estabilidade acontece quando o sistema não está relacionado à excitação externa I

Figura 2 – Diagrama de estabilidade estrutural de x e y . Este mesmo diagrama foi observado para y e z .



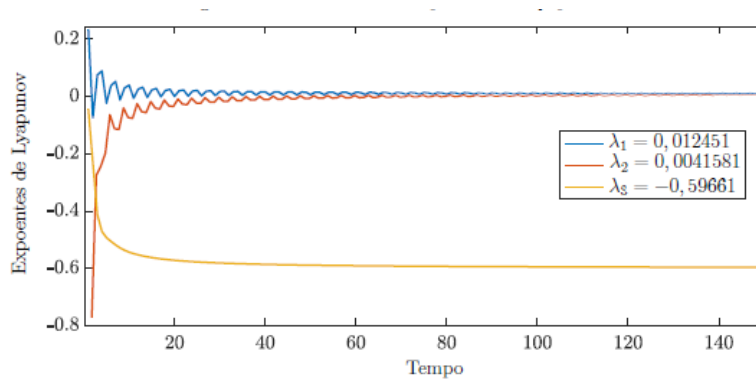
Fazendo análise da Figura 2, diagrama de estabilidade estrutural de x e y , nota-se que os pontos (\circ) e $(*)$ representam a estabilidade linear e a instabilidade do sistema. Já no Espectro de frequência, na Figura 3, a variação do parâmetro I movimentava o sistema de estável passando a um comportamento possivelmente caótico e imprevisível, visto que o ponto (a, r) na figura 2 mostra o local que manifesta o comportamento estável.

Figura 3 – Espectro de frequência do Potencial de Membrana x quando I aumenta.



Nesse sentido, pode-se inferir que o caos é verificado pelo pico do espectro de frequência, sendo acima de 3 picos, como encontrado na Figura 3, com I sendo 2 ou 3, tem-se então que o comportamento do sistema para $I = 2, 8$ é um comportamento instável e caótico, mais ainda, hiper-caótico. Os expoentes de Lyapunov foram calculados e encontrados $\lambda_1 \approx 0,012$, $\lambda_2 \approx 0,004$ e $\lambda_3 \approx -0,596$. Estes expoentes indicam se uma órbita é sensível ou não às condições iniciais, por meio dos expoentes verifica-se se o sistema é realmente caótico.

Figura 04 – Dinâmica dos Expoentes de Lyapunov



A representação da fase de silêncio do neurônio, isto é, em que o comportamento do sistema converge para um ponto estável, é mostrado na evolução no tempo para $I = 1, 1$ nos planos de fase com a mesma excitação de corrente, ou seja, figuras 5 e 6.

Figura 05 – Evolução no tempo para $I = 1, 1$.

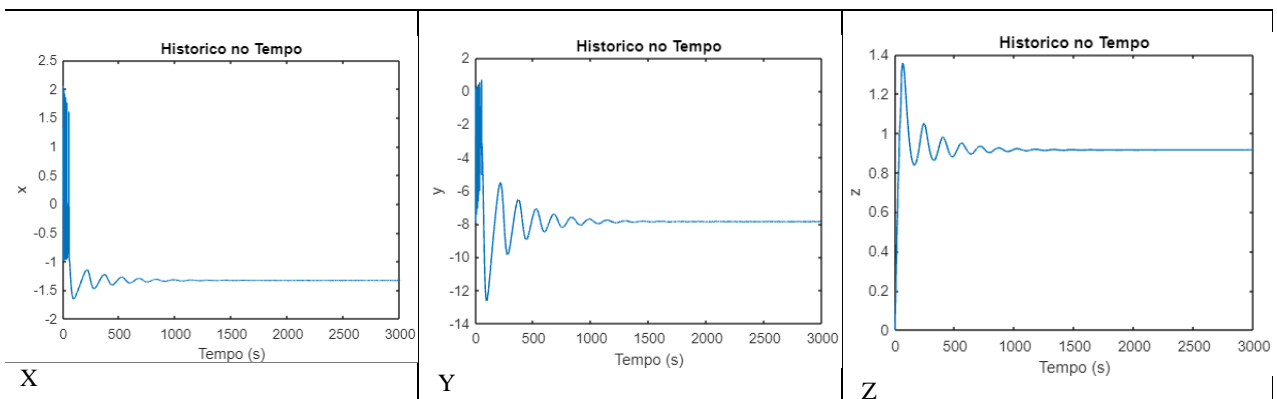
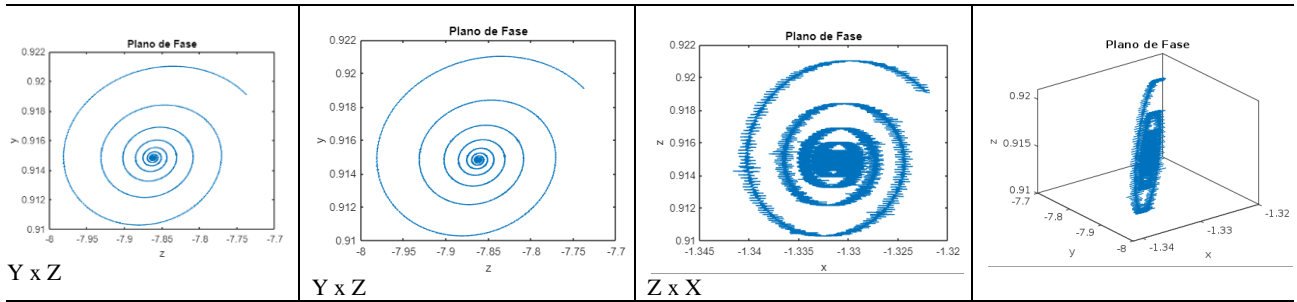


Figura 06 – Planos de fase para $I = 1, 1$



O comportamento oscilatório, o qual os planos de fases convergem para órbitas periódicas, mostra o comportamento gerado pelo neurônio é transformado em fases de pulsos, com excitação de corrente externa de 1,2, tal fenômeno é mostrado nas Figuras 07 e 08.

Figura 07 – Evolução no tempo para $I = 1, 2$. Evento de spiking.

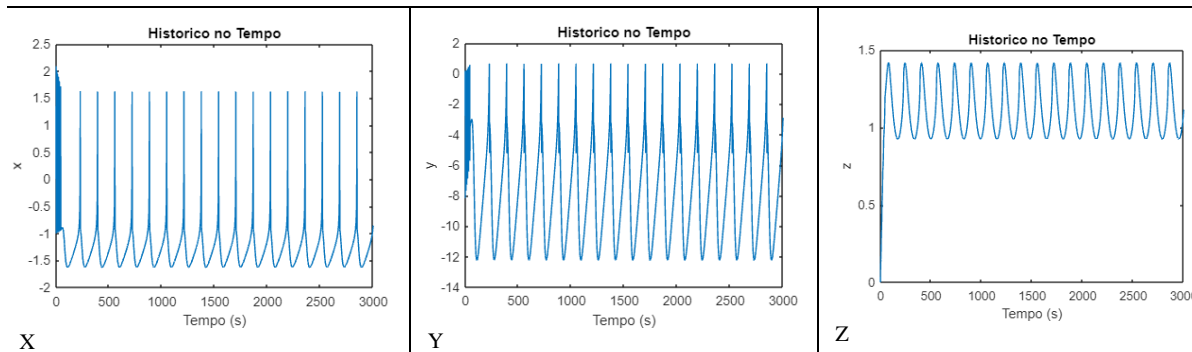
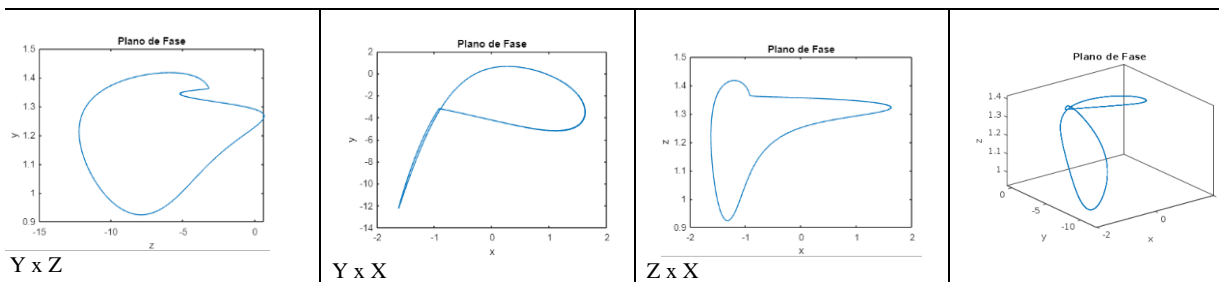


Figura 08 – Planos de fase para $I = 1, 2$.



Até a excitação de corrente externa ser 2.7 o sistema se mantém sendo aleatório e estável, acima desse valor o sistema apresenta a aleatoriedade, mas instável e caótico, mostrado nas Figuras 09 e 10.

Figura 09 – Evolução no tempo para $I = 2, 8$. Evento de bursting.

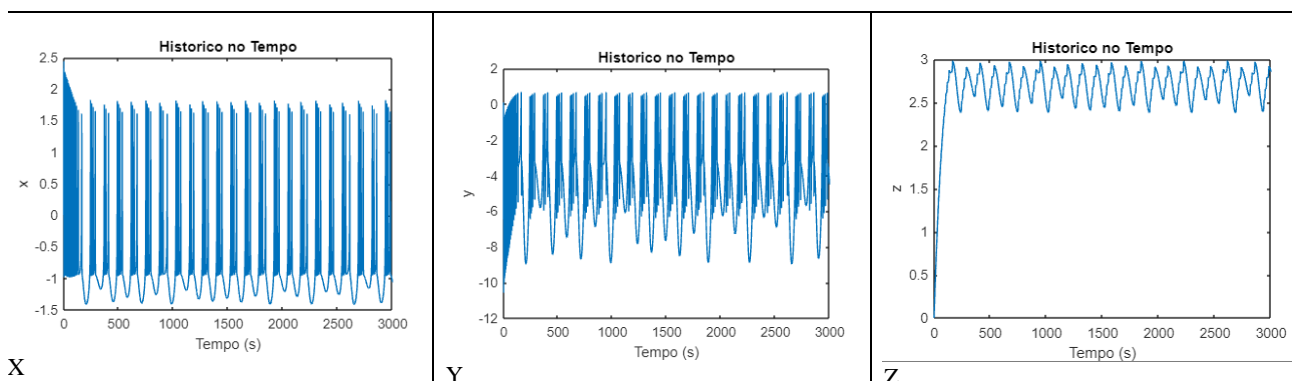
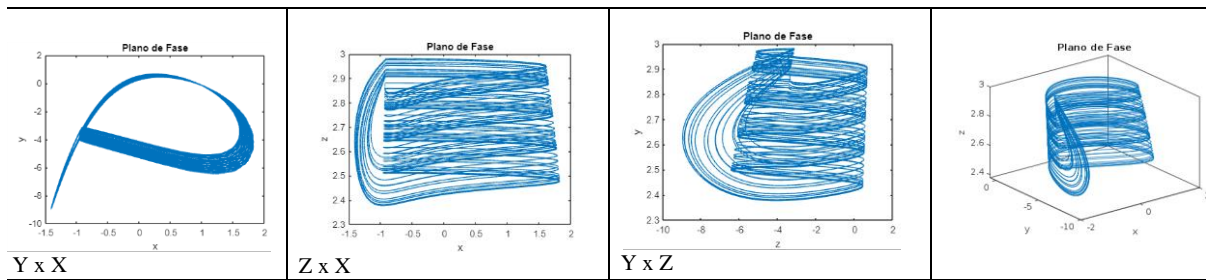


Figura 10– Planos de fase para $I = 2, 8$.



Portanto, pode-se inferir que o sistema apresenta vários comportamentos dependendo da excitação externa I . Nesse sentido, como supracitado através dos gráficos dos planos de fase para cada I respectivo, até 2.7 o sistema apresentou comportamento periódico e estável, sendo que no intervalo $[1.2; 2.7]$ o comportamento spiking-quando a saída é constituída por uma série igualmente espaçados. Aumentando o I para 3.2, o sistema resulta em um comportamento aleatório imprevisível e instável, assim encontra-se o comportamento de bursting-quando a saída é constituída por grupos de dois ou mais picos separados por períodos de inatividade. Para a quiescência, quando a estimulação da entrada para o neurônio está abaixo de um determinado limite fazendo com que a saída atinja um regime estacionário; é encontrado no intervalo de 0 até 1.1. Dessa forma, importante, é o fato do modelo também reproduzir comportamento caótico, mais ainda hiper-caótico, na qual este comportamento reproduz no indivíduo humano a manifestação de crise epiléptica e/ou convulsiva, visto que o sistema apresenta dois expoentes de Lyapunov positivos, comprovando ser hiper-caótico.

3. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Laboratório SISPLEXOS, onde fora desenvolvido o projeto, bem como à UNESP pelo suporte técnico e acadêmico. Os autores também agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processo N° 2022/13867-1 pelo apoio moral e financeiro.

4. REFERÊNCIAS

- [1] Butera, R, Rinzler J, Smith J.; Models of respiratory rhythm generation in the pre-Botzinger Complex. I. Bursting Pacemaker Neurons. *Journal of Neurophysiology*; v. 82, 1999.
- [2] Chavarette, F.R. Optimal Linear Control to Parametric Uncertainties. *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, 2013
- [3] Didier, J., Faverjon, B., Sinou, J.J., Analyzing the dynamic response of a rotor system under uncertain parameters by polynomial chaos expansion. *Journal of Vibration and Control*, 2012.
- [4] Fiedler-Ferrara, N., Prado, C.P.C., *Caos: Uma Introdução*. São Paulo: Edgar Blücher, 1995.
- [5] Ghanem, R.G., Spanos, P.D., *Stochastic Finite Elements: A Spectral Approach*. Courier Dover Publications, 1991.
- [6] Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.; A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. 1952
- [7] Hindmarsh, J. L., Rose, R. M.; A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proceedings of the Royal Society B*, 1984.
- [8] Kepecs, A, Lisman, J.; Information encoding and computation with spikes and bursts. *Network: Computation in Neural Systems*, 2003.
- [9] Koch, C.; *Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons*. Oxford University Press; 2004.
- [10] Koroishi, E.H., Cavalini Jr, A.A., de Lima, A.M.G. & Ste_en Jr, V., Stochastics modeling of exible rotors. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, 2012.
- [11] Lara-Molina, F.A., Rosario, J.M., Dumur, D., Wenger, P., Generalized predictive control of parallel robots. In: Kozlowski, K. (Ed.), *Robot Motion and Control 2011*. Springer London, v. 422 de *Lecture Notes in Control and Information Sciences*, 2012.
- [12] Lima, R. S. de, Chavarette, F. R.; Roéfero, L. G. P.; Estudo do comportamento dinâmico do modelo neuronal de hindmarsh-rose. In: *Colloquium Exactarum*. 2019.
- [13] Lorenz, E. N. *Section of planetary sciences: The predictability of hydrodynamic flow*. *Transactions of the New York Academy of Sciences*, Wiley Online Library.
- [14] Meirovitch, L. *Methods of analytical dynamics*. New York: MacGraw-Hill Book Company, 1970.
- [15] Moller, B., Beer, M., *Fuzzy Randomness, Uncertainty in Civil Engineering and Computational Mechanics*. Springer-Verlag, 2004.
- [16] Monteiro, L.H.A., *Sistemas Dinâmicos*. São Paulo, Brasil, Editora Livraria da Física, 2002.

- [17] Palus, M. Synchronization and information flow in eegs of epileptic patients. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 2001.
- [18] Peruzzi, N.J., Chavarette, F.R., Balthazar, J. M., Tusset, A. M., Manfrim, A. L. P. ; Brasil, R.M.L.R.F. The dynamic behavior of a parametrically excited time-periodic MEMS taking into account parametric errors. Journal of Vibration and Control, p. 1-10, 2015.
- [19] Savi, M.A., Dinâmica Não-Linear e Caos. Rio de Janeiro, Brasil, Editora e-papers, 2006.

5. RESPONSABILIDADE PELAS INFORMAÇÕES

Os autores são os únicos responsáveis pelas informações incluídas neste trabalho.