



XXX Congresso Nacional de Estudantes de Engenharia Mecânica
19 a 23 de agosto de 2024, Uberaba, Minas Gerais, Brasil

CONTROLE DE CRISES EPILÉPTICAS ATRAVÉS DO SISTEMA DINÂMICO NEURONAL DE HINDMARSH-ROSE COM ANÁLISE DO MOVIMENTO OSCILATÓRIO.

Gabriel de Morais Cordeiro, cordeiro.gabriel@aluno.ifsp.edu.br¹
Leticia Gomes, gomes.leticia1@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. O modelo matemático do sistema neuronal de Hindmarsh-Rose é um sistema dinâmico com três equações diferenciais cujos comportamentos são também observados em neurônios biológicos. Além disso, 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 epilética e/ou convulsiva. Epilepsia é uma doença neurológica crônica que pode ser tratada e prevenida e quando não é adequadamente tratada, a pessoa com epilepsia apresenta risco maior de morte súbita e comorbidades físicas, psíquicas e sociais. Nesse sentido, a aplicação de um método de controle matemático que estabilize tal comportamento na vizinhança de regiões desejadas é necessário e este trabalho propõe desenvolver o método de controle baseado o Controle Ótimo Linear para reduzir a oscilação caóticas do sistema a uma órbita periódica, verificado, assim, um padrão estável e evitando as crises epiléticas.

Palavras chave: LQR, controle, crise epiléticas, sistema neuronal, caos

Abstract. The Hindmarsh-Rose mathematical model of the neuronal system is a dynamic system with three differential equations whose behaviors are also observed in biological neurons. In addition, it is the fact that the model also reproduces chaotic behavior, even hyper chaotic, in which this behavior reproduces the manifestation of an epileptic seizure in the human individual and/or convulsive. Epilepsy is a chronic neurological disease that can be treated and prevented and when it is not adequately treated, people with epilepsy are at greater risk of sudden death and physical, psychological and social comorbidities. In this sense, the application of a mathematical control method that stabilizes such behavior in the vicinity of desired regions is necessary and this work proposes to develop a control method based on the State Dependent Riccati Equation (SDRE) to reduce the chaotic oscillation of the system to A periodic orbit thus ensured a stable pattern and prevented epileptic seizures.

Keywords: SDRE, control, epileptic seizures, neuronal system, chaos

1. INTRODUÇÃO

O sistema nervoso é composto por bilhões de células nervosas, sendo o neurônio a mais fundamental delas. Sua função primordial é captar e processar informações provenientes tanto do interior quanto do exterior do corpo humano. Essas células exibem propriedades elétricas distintas, que surgem do arranjo molecular em sua membrana. Essas propriedades permitem que o neurônio reaja a estímulos e transmita impulsos eletroquímicos ao longo de suas membranas, o que é essencialmente determinado por duas características fisiológicas: excitabilidade e condutibilidade. De maneira análoga a um circuito elétrico, a membrana do neurônio é capaz de gerar e propagar alterações de voltagem, resultantes do fluxo de corrente através de suas membranas, o que possibilita a sensibilização da célula para responder a estímulos externos. (Butera, R, Rinzel J, Smith J, 1999)

A complexidade de desenvolver modelos matemáticos eficazes para descrever a atividade elétrica de um único neurônio ou do sistema nervoso como um todo é evidente, dada a necessidade do corpo humano de executar ordens e comandos transmitidos por essas células. Esse desafio é ampliado pela vasta interação de bilhões de neurônios, cada um agindo de maneira não linear e trocando elementos químicos em processos chamados sinapses. Portanto, o estudo e a melhoria dos modelos matemáticos são essenciais para compreender os principais mecanismos de geração e transmissão de sinais elétricos e suas implicações.

A analogia entre o circuito elétrico e a membrana do neurônio é baseada em unidades semelhantes a baterias, representadas pelos íons. As forças eletromotrizas dessas "baterias" são determinadas pelos gradientes de concentração de diferentes íons. A "bateria iônica" está ligada às fases intracelular e extracelular por uma resistência mutável, que representa a permeabilidade da membrana para diferentes tipos de íons (Hodgkin, A. L., Huxley, 1952). O modelo neuronal Hindmarsh-Rose (HR) foi desenvolvido com base em dados experimentais sobre a dinâmica das condutâncias iônicas geradas pelo potencial de ação em neurônios. Este modelo é representado matematicamente por quatro Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs). Ele captura características biofísicas, incluindo o fenômeno de "bursting neuronal", que descreve padrões de ativação e respostas dos neurônios em todo o sistema nervoso de maneira compreensível.

O campo da engenharia também tem uma longa história na criação de sistemas de controle. Desde o século XVIII, com o regulador centrífugo de James Watt, projetado para controlar a velocidade de máquinas a vapor, até o trabalho do engenheiro russo Nicolas Minorsky na década de 90, que desenvolveu controladores automáticos para navegação de embarcações, os avanços têm sido significativos. Minorsky introduziu o conceito de estabilidade, expresso matematicamente por equações diferenciais descrevendo o sistema. Mais tarde, em 1932, o engenheiro eletrônico sueco Nyquist contribuiu com métodos para analisar a estabilidade de sistemas de malha fechada, com base em resultados de malha aberta e excitações senoidais estacionárias.

Os sistemas modernos são altamente complexos, com numerosos parâmetros de entrada e saída, o que requer um grande número de equações para descrever matematicamente o sistema de controle. A teoria de controle moderna tem se dedicado a analisar sistemas complexos no domínio de tempo, visando resolver problemas de forma mais robusta. Isso não apenas reduz custos e aumenta a precisão, mas também tem aplicações generalizadas em diversos campos da engenharia. (Ogata, K. and Severo, B.1998)

Dessa forma, o controle ótimo de sistemas, tanto estocásticos quanto determinísticos, evoluiu para um controle totalmente adaptativo, especialmente adequado para sistemas complexos. Esse avanço possibilita o desenvolvimento de controles ainda mais robustos (Hindmarsh, J. L., Rose, R. M,1984). A estabilidade do sistema está intimamente ligada ao erro entre o modelo teórico e o sistema real, que surge da sensibilidade do sistema. Em outras palavras, um controlador projetado com base em um modelo pode não garantir a estabilidade do sistema real. A teoria de controle robusto aborda essa questão ao considerar todos os possíveis erros, garantindo que o erro permaneça dentro de limites aceitáveis e, assim, mantenha a estabilidade do sistema. Portanto, o controle moderno analisa o sistema no domínio do tempo, utilizando equações diferenciais para capturar a complexidade do sistema e assegurar sua estabilidade. Anuncia-se que, na literatura corrente, o primeiro modelo matemático relativamente completo da dinâmica da membrana neurônica, foi publicado por Hodgkin e Huxley. 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 e usada por Nagumo denominada o modelo de Fitzhugh-Nagumo. Diante disso, esse 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, o qual permite analisar pequena órbita periódica, visto que pode-se analisar e mexer no ponto fixo durante o período de simulação, com a finalidade de avaliar o padrão estável, reduzindo a oscilação e evitar as crises epiléticas.

2. METODOLOGIA

A passagem do impulso nervoso é pautada pela propagação da despolarização por meio do neurônio, fenômeno que propicia a repolarização da membrana, o que permite recuperar o seu estado quiescente normal e finaliza a transmissão do impulso.

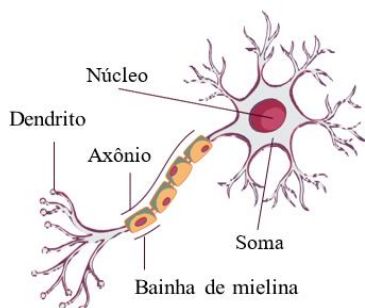


Figura 1: Esquema das principais partes do neurônio motor.

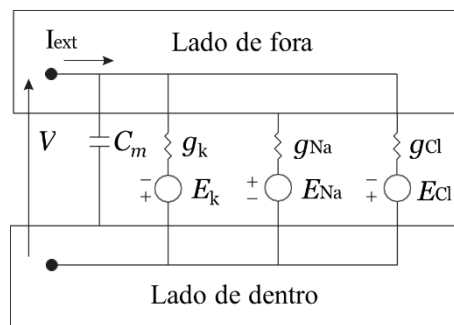


Figura 2: Circuito elétrico equivalente proposto por Hodgkin e Huxley. Modificado de Hodgkin e Huxley (1952).

A membrana dos neurônios, assim como a de outras células biológicas, é principalmente composta por uma camada dupla de fosfolípidios, que atua como isolante entre os conteúdos intra e extracelular. Com uma espessura variando de 3nm a 6nm, esta membrana também contém várias proteínas, formando um mosaico como ilustrado na Figura 01. Os pontos de contato entre os neurônios e suas extensões com outras células são conhecidos como fendas sinápticas. Através dessas fendas, um único neurônio pode estabelecer conexões com milhares de outros neurônios. (Butera, R, Rinzel J, Smith J,1999)

A figura 2 apresenta o circuito, o qual é apropriado para a modelagem de membranas simples, como as encontradas no axônio gigante da lula ou em outras membranas axonais, onde são identificados apenas um ou dois canais iônicos dependentes de voltagem. O modelo incorpora um capacitor C para representar a capacitância da membrana, uma condutância de sódio g_{Na} , uma condutância de potássio g_K e uma condutância de vazamento g_{CL} . O potencial de membrana V é definido como a diferença entre o potencial intracelular e o potencial extracelular. Adicionalmente, pode haver uma corrente I_{ext} injetada no interior da célula por meio de um eletrodo ou originada de outras partes da célula. De acordo com as convenções padrão, as correntes que fluem para fora da célula são consideradas positivas.

O modelo desenvolvido por Hodgkin e Huxley estabelece que o fluxo total de corrente através da membrana resulta das contribuições individuais de três diferentes correntes iônicas: (1) corrente de potássio, (2) corrente de sódio e (3) uma corrente de vazamento, que corresponde ao fluxo de outros íons, como cloreto e bicarbonato. A corrente de membrana é determinada pela capacitância da membrana plasmática e pela resistência dos canais iônicos. A Figura 2 ilustra um circuito básico que representa essa membrana.

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 (Hindmarsh, J. L., Rose, R. M,1984)

$$\begin{aligned}\dot{x} &= y - ax^3 + bx^2 - z + I \\ \dot{y} &= c - dx^3 - y \\ \dot{z} &= r(s(x - x_r) - z)\end{aligned}\tag{1}$$

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 (Meirovitch, L, 1970). O sistema apresenta vários comportamentos, um típico comportamento caótico do potencial de membrana - i.e. aperiódico e com sensibilidade em relação às condições iniciais.

Dessa forma, tem-se a seguinte dinâmica (HINDMARSH; ROSE, 1984): Onde se tem 8 parâmetros reais, a, b, c, d, r, s, x_r e I . Em particular: a, b, c e d são constantes que, dependendo dos valores escolhidos, permitem simular os comportamentos de disparos de picos rápidos e *bursting*. Também são utilizados para controlar a frequência dos disparos de picos rápidos. I é a corrente de entrada, também chamada de corrente DC. É a corrente que dá o estímulo no neurônio, seja por sinapses ou estímulos externos; r controla a velocidade com que z varia. Na presença do comportamento de disparos de picos rápidos, r também pode controlar a frequência destes picos, mas afeta a quantidade de picos por *burst*; s administra a adaptação; x_r é a coordenada x do ponto de equilíbrio estável subliminar.

2.1 Controle Linear Ótimo

O controle de Caos foi pensado a partir do conceito e da teoria de Controle baseado no Controle Linear Ótimo (LQR), o qual será o controlador proposto para reduzir as oscilações do sistema a uma órbita periódica verificado, assim, a eficiência do controlador (Palus, Milan, et al 2001). Nesse sentido, o controle de programa e a síntese do controle são dois aspectos da problemática quando trabalha-se na teoria de controle, assim, a função de controle $u(t)$ é determinada por meio de uma função dependente do tempo, o que implica que a função de controle ótimo estabelece uma trajetória considerada ótima equivalente a uma condição inicial atrelada ao sistema, o que caracteriza o controle de programa. A síntese de controle apresenta a função de controle $u(t, x)$ é determinada através de uma função dependente do tempo e das variáveis do estado. (Ogata, K. and Severo, B.1998)

A denominação desse controle é feedback ou controle de realimentação, visto que permite ser associado e aplicado a qualquer condição inicial, caso as variáveis apresentem desvios do que esperado na análise, o controle ótimo estabiliza em torno da trajetória proposta, por meio do mínimo do funcional que caracteriza os desvios quadráticos tanto da trajetória quanto do controle do regime pretendido.

2.2 Formulação para Problema de Controle

Considera-se um sistema controlado não linear. Ele pode ser expresso como

$$\dot{x} = A(x) + g(x) + U \quad (2)$$

onde $U \in R_n$ o chamado vetor de controle. Define-se um vetor x como sendo o caminho desejado e diz-se que U é composto por duas partes, sendo expresso como

$$U = \underline{x} + u \quad (3)$$

onde \underline{u} é chamado de controle de retroalimentação e u é a resposta linear. Os vetores \underline{u} e u são definidos como

$$\begin{aligned} \underline{u} - \dot{x} - A(\tau)\dot{x} - g(\dot{x}) \\ u = Bx \end{aligned} \quad (4)$$

onde $B \in R_{(n \times m)}$ é uma matriz constante. Definindo-se um vetor y como sendo

$$y = x - \underline{x} \quad (5)$$

e considerando o caminho desejado, com as equações 05 obtém-se por derivação

$$\dot{y} = A(\tau)y + g(x) - g(\dot{x}) \quad (6)$$

Considerando que

$$g(x) - g(\underline{x}) = G(x, \underline{x})(x - \underline{x}) \quad (7)$$

Eq 7 pode ser escrita como

$$\dot{y} = A(\tau)y + G(x, \underline{x})y + Bu \quad (8)$$

Existe uma matriz $Q(\tau)$ que é simétrica e positiva definida e uma outra matriz $R(\tau)$ é positivo definida tal que a matriz expressa por

$$\dot{Q} = Q(\tau)y - G^T(x, \underline{x})P(\tau) - P(\tau)G(x, \underline{x}) \quad (9)$$

é positiva definida também. Então o controle linear com retroalimentação

$$u = -R^{(-1)}(\tau)B^T P(\tau)y = -K(\tau)y \quad (10)$$

é dito ótimo e transfere o sistema 07 do estado inicial para o estado final

$$y(\tau_f) = 0 \quad (11)$$

minimizando o funcional

$$J = \int_0^\infty (y^T Q + U^T R u) dt \quad (12)$$

onde a matriz real simétrica $P(\tau)$ é calculada resolvendo-se a equação de Ricatti

$$\dot{P} + PA + A^T P - PBR^{(-1)}B^T P + Q = 0 \quad (13)$$

satisfazendo a condição final

$$\dot{P}(\tau_f) = 0 \quad (14)$$

O caso em que $\tau \rightarrow \infty$ e as matrizes A , B , Q e R possuem componentes constantes, a matriz P , obtida da solução da equação de Ricatti, é expressa por

$$PA + A^T P - PBR^{(-1)}B^T P + Q = 0 \quad (15)$$

3. RESULTADOS

Como as equações diferenciais que descrevem o modelo são simples, envolvendo apenas polinômios com a variável x , eles podem ser simulados usando circuitos eletrônicos analógicos que são compostos de tensão multiplicadores e divisores e integradores. Tal modelo pode ser chamado de computador analógico ou neurônio eletrônico (EN). ENs baseadas no modelo foram utilizadas com a finalidade de restabelecer o funcionamento de um circuito neural biológico

danificado. Esses danos podem ser descargas elétricas cerebrais anormais, que caracteriza um comportamento diferente do seu estado ideal, como as crises epiléticas, que apresentam a mesma natureza dos impulsos nervosos [3]. Valores dos parâmetros utilizados nas simulações numéricas [14] foram $a=1$; $b=3$; $c=1$; $d=5$; $r=0,006$; $x=-1,56$, $s=4$, $I=2.7$.

Aplicando método de controle matemático para avaliar e estabilizar o comportamento na vizinhança de regiões desejadas é necessário e este trabalho propõe desenvolver o método de controle baseado o Controle Ótimo Linear para reduzir a oscilação caóticas do sistema a uma órbita periódica, verificado, assim, um padrão estável e evitando as crises epiléticas, com base nas equações descritas do controlador LQR, tem-se: o sistema não linear para mostrar todos os parâmetros de controle:

A função de controle ($Klqr$) = $-0.539344044401733, -1.047094348181315, 4.179503627531536$.

O cálculo da controlabilidade é -2.662195840000000 .

A figura 5 (a) representa a evolução temporal do potencial da membrana x ; (b) evolução temporal associado aos rápidos fluxos iônicos gerados pela transferência de Na^+ e K^+ ; e (c) evolução temporal para o lento canais. Pode-se notar que reduzindo a oscilação do sistema a uma órbita periódica verificado, assim, a eficiência do controlador. A robustez do controlador é verificada após considerados parâmetros incertos sobre o comportamento resultante do modelo neuronal.

A figura 05, ilustra o comportamento dos planos de fases para o comportamento caótico apresentado.

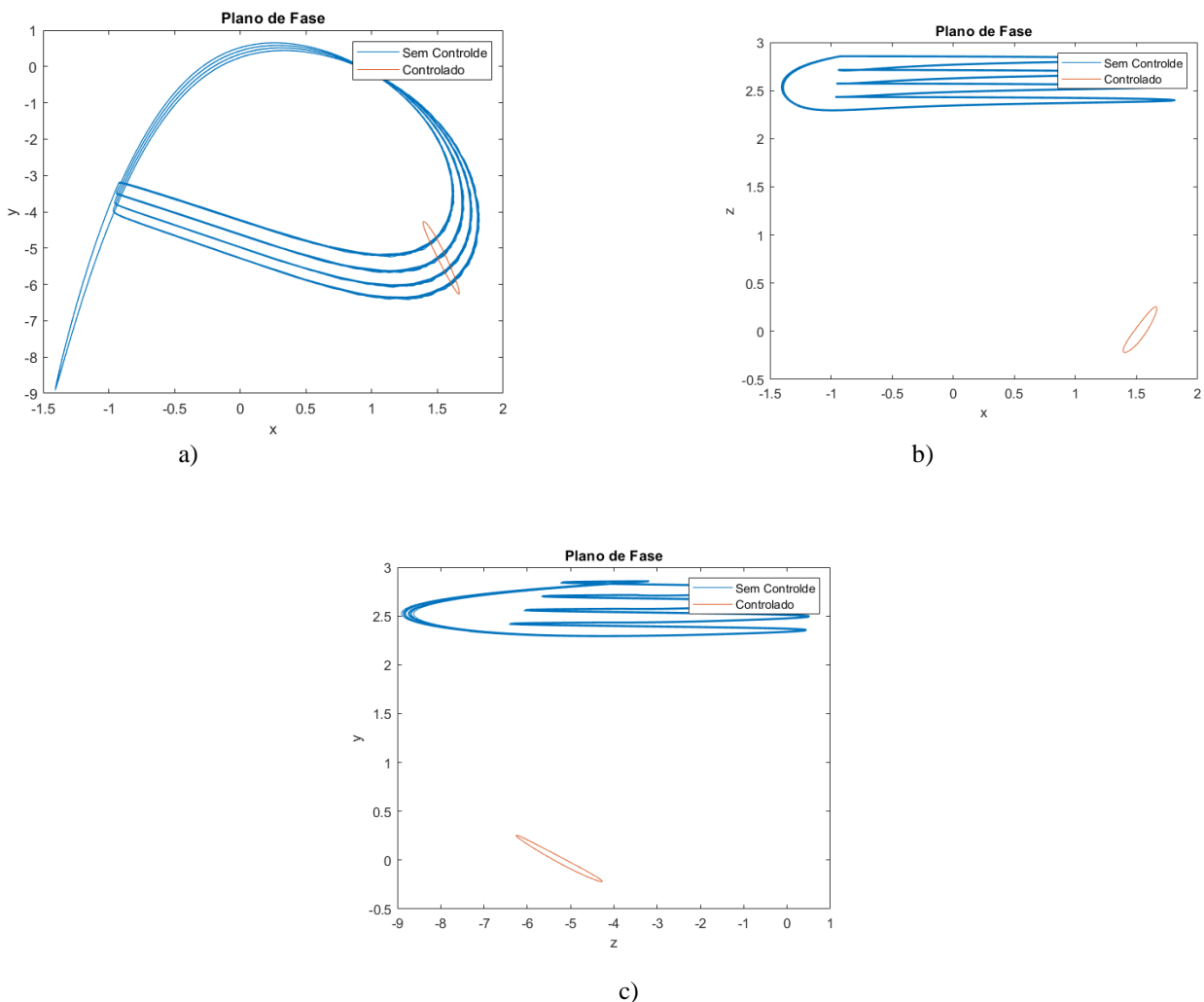


Figura 05 – Planos de fase. (a) x vs y ; (b) x vs z e (c) y vs z

A figura 06 representa o histórico temporal, sendo a linha azul caracteriza o sistema não controlado e a vermelha o sistema controlado. O controle ótimo não linear que sintetiza uma lei de controle de realimentação que é função do estado linearizando o sistema em torno de um ponto, de tal forma que é possível utilizar o mesmo procedimento do método LQR (Linear Quadratic Regulator), assim, oscilação do sistema em torno de uma órbita desejada, como pode-se inferir e analisar as figuras de histórico no tempo.

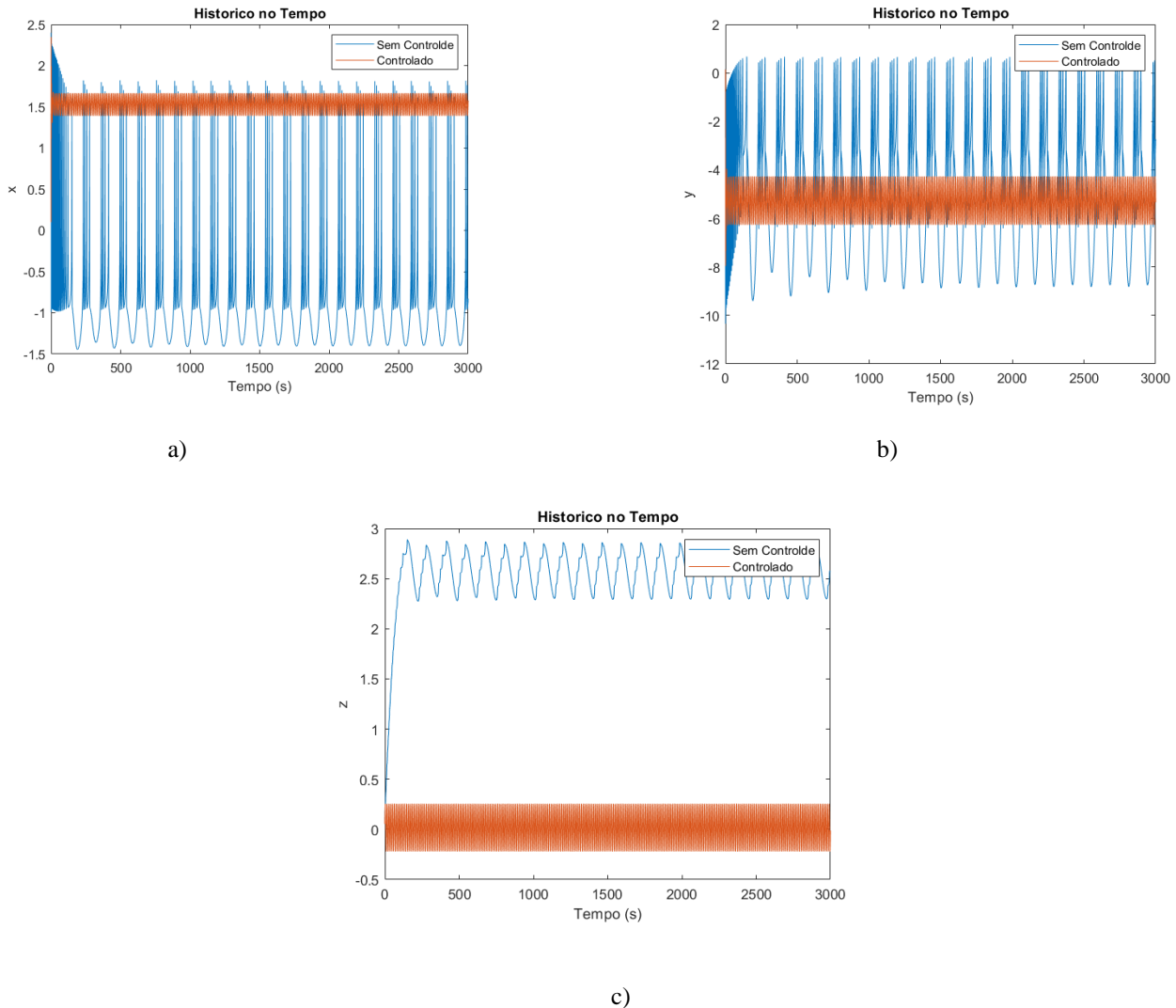


Figura 06 – Histórico no tempo

Diante disso, os resultados apresentados são possíveis inferir que a existe a presença de caos para toda a variação do potencial de membrana, desde o processo de despolarização até a repolarização, representando um indivíduo em uma crise epiléptica; o qual deixa evidenciado a necessidade de aplicação de uma lei de controle para estabilizar todo o processo. O controle de Caos introduziu o conceito e a teoria de Controle baseado no Controle Linear Ótimo (LQR), que será o controlador proposto para reduzir as oscilações do sistema a uma órbita periódica verificado, assim, a eficiência do controlador. Portanto, evidencia-se que os sistemas os quais representam as classes que os modelos fisiológicos estão oscilando espontaneamente, entretanto, podem oscilar com uma dada excitação suficiente. Nesse sentido, as propriedades do nervo são mais proporcionadas para a discussão, visto que os modelos podem ser vistos como sistemas de controle de realimentação negativa ou positiva. Dessa forma, a aplicação da eficiente técnica de controle linear ótimo para reduzir o movimento oscilatório dos sistemas ideais e não-ideais a um ponto estável.

4. CONCLUSÃO

Dessa forma, ao longo do trabalho mostrou-se a dinâmica de um modelo nomeado de Sistema Hindmarsh- Rose apresentando o comportamento caótico por meio dos expoentes de Lyapunov, encontrando-se um expoente positivo, resultado o qual demonstra a existência de um comportamento caótico e caracteriza a crise epiléptica. Nesse sentido, existe a necessidade de estabilizar o caos apresentado, para isso existe o método de controle a teoria de Controle baseado no Controle Linear Ótimo (LQR), o qual será o controlador proposto para reduzir as oscilações do sistema a uma órbita periódica. A figura 06 explicita a eficácia do controle aplicado para resolver essas condições adversas, permitindo equacionar as oscilações e reduzir aplicando para o ponto estável.

Diante disso, esse trabalho apresenta-se na área de bioengenharia, controle e sistemas dinâmicos sendo de suma importância para a profilaxia e desenvolvimento científico para prevenir a crise epiléptica, ressaltando a importância de existir o controle para garantir que não exista oscilações.

5. 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 No 2022/13867-1 pelo apoio moral e financeiro.

6. REFERÊNCIAS

- Butera, R, Rinzel J, Smith J.; Models of respiratory rhythm generation in the pre-Botzinger Complex. I. Bursting Pacemaker Neurons. *Journal of Neurophysiology*; v. 82, p. 382-397,1999.
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.; A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 1952 Aug 28; 117(4): 500–544.
- Hindmarsh, J. L., Rose, R. M.; A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proceedings of the Royal Society B*; v. 221, n. 1222, p. 87-102, 1984.
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.; A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 1952
- 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.
- Jun, Ma et al. Control Chaos in Hindmarsh—Rose Neuron by Using Intermittent Feedback with One Variable. *Chinese Physics Letters*, 25.10 (2008): 3582.
- Kepecs, A, Lisman, J.; Information encoding and computation with spikes and bursts. *Network: Computation in Neural Systems*, 2003.
- Koch, C.; Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons. *Oxford University Press*; 2004.
- 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.
- Lopes, Vera Lucia da Rocha, and Marcia A. Gomes Ruggiero. Calculo numerico-Aspectos teoricos e computacionais. (1996).
- Meirovitch, L. Methods of analytical dynamics. New York: MacGraw-Hill Book Company, 1970.
- Lorenz, E. N. Section of planetary sciences: The predictability of hydrodynamic flow. *Transactions of the New York Academy of Sciences, Wiley Online Library*, v. 25, n. 4 Series II, p. 409–432, 1963. DOI:10.1111/j.2164-0947.1963.tb01464.x .
- Monteiro, Luiz Henrique Alves. Sistemas dinamicos. Editora Livraria da Fisica, 2006.
- Mracek, Curtis P., and James R. Cloutier. Control designs for the nonlinear benchmark problem via the state-dependent Riccati equation method. *International Journal of robust and nonlinear control* 8.4-5 (1998): 401-433.
- Nagumo, Jinichi, Suguru Arimoto, and Shuji Yoshizawa. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proceedings of the IRE* 50.10 (1962): 2061-2070.
- Ogata, K. and Severo, B. (1998). Engenharia de controle moderno. Prentice Hall do Brasil.
- Palus, Milan, et al. Synchronization and information flow in EEGs of epileptic patients. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 20.5 (2001): 65-71.
- Rossler, O. E. An equation for hyperchaos. *Physics Letters A* 71.2-3 (1979): 155-157.
- Nonlinear Dynamics, Chaos and Control of the Hindmarsh-Rose Neuron Model 9
- Savi, Marcelo Amarin. Dinamica nao-linear e caos. Editora E-papers, 2006.
- Wolf, Alan, et al. Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 16.3 (1985): 285-317.
- Zoski, Cynthia G., ed. Handbook of electrochemistry. Elsevier, 2006.

7. RESPONSABILIDADE PELAS INFORMAÇÕES

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