

Raffael Bechara Rameh

Aproximações dos modelos de *Hodgkin-Huxley* e *FitzHugh-Nagumo* usando equações diferenciais com atraso

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Orientador: Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos

Juiz de Fora

2018

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Rameh, Raffael Bechara.

Aproximações dos modelos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh Nagumo usando equações diferenciais com atraso / Raffael Bechara Rameh. -- 2018.

67 f. : il.

Orientador: Rodrigo Weber dos Santos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2018.

1. Potencial de Ação. 2. Neurônio. 3. Modelo Computacional. 4. Equação Diferencial com Atraso. 5. Hodgkin-Huxley. I. Santos, Rodrigo Weber dos, orient. II. Título.

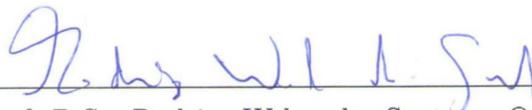
Raffael Bechara Rameh

Aproximações dos modelos de *Hodgkin-Huxley* e *FitzHugh-Nagumo* usando equações diferenciais com atraso

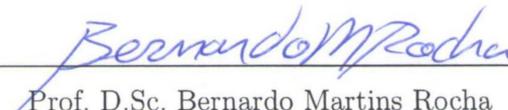
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Modelagem Computacional.

Aprovada em 31 de Agosto de 2018.

BANCA EXAMINADORA



Prof. D.Sc. Rodrigo Weber dos Santos - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Bernardo Martins Rocha
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. D.Sc. Rafael Sachetto Oliveira
Universidade Federal de São João del-Rei

*Este trabalho é dedicado à minha
família, aos meus mestres e aos
meus amigos, que sempre me
incentivaram a persistir em
busca de bons objetivos.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu orientador Rodrigo Weber dos Santos pela receptividade e paciência em todos os momentos de nossa caminhada, inestimáveis à elaboração do presente trabalho.

Expresso minha gratidão também às empresas em que trabalhei durante o período do mestrado, em especial à Nova Tendência Consultoria, por terem permitido as minhas saídas aos seminários, aulas e reuniões relacionadas ao curso.

Agradeço também ao amigo Ricardo Carias de Oliveira pelas ideias de incentivo.

Muito obrigado da mesma forma aos meus colegas discentes, a todo o corpo docente do PGMC e aos profissionais de apoio do programa, que ajudaram a deixar o ambiente de estudo leve e amigável, o que é fundamental para o desenvolvimento de ideias sadias e criativas. Agradeço à CAPES, FAPEMIG, CNPq e UFJF.

Por fim, agradeço igualmente à minha família e aos meus amigos, por todos os bons conselhos, instruções e assistências.

*‘Nenhum problema pode ser
resolvido pelo mesmo grau de
consciência que o gerou.’*

RESUMO

Para representar diferentes fenômenos e sistemas modelos matemáticos são largamente utilizados. Muitos deles são fundamentados em sistemas de equações diferenciais ordinárias (EDOs), isto é, baseiam-se em conjuntos de igualdades que envolvem variáveis dependentes, suas derivadas de primeira ordem e a variável independente. Neste trabalho, estudamos a modelagem da geração do potencial de ação em células excitáveis, como os neurônios. Existem dois modelos tradicionais e pioneiros que se destacam nessa área: Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo. O objetivo desta dissertação é avaliar a possibilidade de modelar a geração do potencial de ação via uma única equação diferencial com atraso. Equações diferenciais com atraso são importantes por sua capacidade em reproduzir uma grande diversidade de fenômenos. Porém, seu uso na modelagem do potencial de ação de células excitáveis é ainda incipiente. Nesta dissertação, o método usado para alcançar este objetivo se baseou no desenvolvimento, inicialmente, de uma equação integro-diferencial que aproxima o sistema de EDOs. Em seguida, desenvolvemos uma aproximação para as integrais que usa termos tanto no instante atual quanto em instante anteriores, i.e., atrasados no tempo. Dessa forma, mostramos que é possível aproximar cada um dos sistemas de EDOS dos modelos de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo por uma única equação diferencial com atraso. Por fim, estes novos modelos são comparados com os originais, e são apontadas direções para a continuidade desta pesquisa.

Palavras-chave: Potencial de Ação. Neurônio. Modelo Computacional. Equação Diferencial com Atraso. Hodgkin-Huxley. FitzHugh-Nagumo.

ABSTRACT

To represent different phenomena and systems mathematical models are widely used. Many of them are based on systems of ordinary differential equations (ODEs), that is, they are based on sets of equalities involving dependent variables, their derivatives of first order and the independent variable. In this work, we study the modeling of action potential generation in excitable cells, such as neurons. There are two traditional and pioneering models that stand out in this area: Hodgkin-Huxley and FitzHugh-Nagumo. The objective of this dissertation is to evaluate the possibility of modeling the generation of the action potential via a single differential equation with delay. Differential equations with delay are important because of their capacity to reproduce a great diversity of phenomena. However, its use in modeling the action potential of excitable cells is still incipient. In this dissertation, the method used to achieve this goal was based on the development, initially, of an integral-differential equation that approximates the ODE system. Next, we develop an approximation for integrals that uses terms at both the current instant and the previous instant, i.e., time delayed. Thus, we show that it is possible to approximate each of the ODEs systems of the Hodgkin-Huxley and FitzHugh-Nagumo models by a single differential equation with delay. Finally, these new models are compared with the original ones, and directions are indicated for future works.

Keywords: Action Potential. Neuron. Computational Model. Delay Differential Equation. Hodgkin-Huxley. FitzHugh-Nagumo.

SUMÁRIO

1	Introdução.....	14
2	Modelos Tradicionais para Representação de Potenciais de Ação em Neurônios.....	17
2.1	O Modelo de Hodgkin-Huxley	17
2.2	Modelos de Duas Variáveis	23
3	Métodos.....	26
3.1	Conversão de um sistema de equações diferenciais em apenas uma equação integro-diferencial: caso FitzHugh-Nagumo	26
3.2	Aplicação de Equações integro-diferenciais em modelos do tipo Hodgkin-Huxley	27
3.3	Conversão de uma equação integro-diferencial em uma equação diferencial com atraso	30
3.4	Implementações	31
4	Resultados e Discussões.....	34
4.1	Aproximações para o modelo FitzHugh-Nagumo	34
4.1.1	<i>Equação integro-diferencial.....</i>	36
4.1.2	<i>Equação integro-diferencial sem histórico</i>	38
4.1.3	<i>Equação integro-diferencial otimizada.....</i>	40
4.1.4	<i>Equação diferencial com atraso.....</i>	41
4.1.5	<i>Equação Não Autônoma.....</i>	45
4.2	Aproximações para o modelo FitzHugh-Nagumo: caso oscilatório ..	47
4.2.1	<i>Equação integro-diferencial.....</i>	49
4.2.2	<i>Equação integro-diferencial otimizada.....</i>	50
4.2.3	<i>Equação diferencial com atraso.....</i>	52
4.2.4	<i>Equação Não Autônoma.....</i>	53
4.3	Discussões sobre os modelos baseados em FitzHugh-Nagumo	54
4.4	Modelos baseados em Hodgkin-Huxley	56

<i>4.4.1 Equação integro-diferencial</i>	57
<i>4.4.2 Equação integro-diferencial otimizada</i>	59
<i>4.4.3 Equação diferencial com atraso</i>	60
4.5 Discussões sobre os modelos baseados em Hodgkin-Huxley	63
5 Considerações Finais	64
5.1 Conclusões	64
5.2 Trabalhos Futuros	64
REFERÊNCIAS	66

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

2.1	Condutâncias g_{Na} e g_K durante um potencial de ação.	18
2.2	Variação das funções m_∞ , n_∞ e h_∞ com relação a v	21
2.3	Variação das constantes de tempo τ_m , τ_n e τ_h referentes ao potencial v	22
2.4	Potencial de ação descrito pelas equações Hodgkin-Huxley.	22
2.5	Variáveis m , n e h durante um potencial de ação.	23
2.6	Potencial de ação para o modelo FitzHugh-Nagumo com $f(v, w) = v(v - 0.1)(1 - v) - w$ e $g(v, w) = v - 0.5w$ com $\epsilon = 0.01$	25
3.1	Representação quantidade de influência do passado em um acontecimento do presente.	27
3.2	Cálculo da integral w somando as áreas A e B	31
4.1	Modelo de referência FHN original	36
4.2	Comparação execuções modelos excitáveis	36
4.3	Resultado da simulação íntegro diferencial FHN	37
4.4	Plano de fases Modelo integro-Diferencial	38
4.5	Resultado da simulação integro-diferencial sem histórico	39
4.6	Plano de fases do modelo integro-diferencial sem histórico	39
4.7	Resultado da simulação integro-diferencial otimizada com $\tau = 0.23$	40
4.8	Resultado da simulação integro-diferencial otimizada com $\tau = 0.92$	41
4.9	Plano de fases do modelo integro-diferencial otimizado	41
4.10	Cálculo da integral w pela soma da área um trapézio e um triângulo	43
4.11	Simulação 4 sem aplicação da função $H(w)$	44
4.12	Resultado da simulação com equação diferencial com atraso	45
4.13	Plano de fases da equação diferencial com atraso	45
4.14	Cálculo da integral w pela soma da área de um triângulo	46
4.15	Resultado da simulação 5	47
4.16	Plano de fases Modelo Equacao Autônoma	47
4.17	Potenciais de ação para o modelo FitzHugh-Nagumo com $f(v, w) = v(v + 0.1)(1 - v) - w$ e $g(v, w) = v - 0.5w$ com $\epsilon = 0.01$	48

4.18 Plano de fases para o modelo FitzHugh-Nagumo com $f(v, w) = v(v + 0.1)(1 - v) - w$ e $g(v, w) = v - 0.5w$ com $\epsilon = 0.01$	49
4.19 Resultado da simulação integro-diferencial oscilatória	50
4.20 Plano de fases da simulação integro-diferencial oscilatória	50
4.21 Resultado da simulação integro-diferencial otimizada para a parametrização oscilatória	51
4.22 Plano de fases da simulação integro-diferencial otimizada para a parametrização oscilatória	52
4.23 Resultado da simulação diferencial com atraso para o caso oscilatório	53
4.24 Plano de fases da simulação diferencial com atraso para o caso oscilatório	53
4.25 Resultado da simulação com equação não autônoma no caso oscilatório	54
4.26 Plano de fases da simulação com equação não autônoma no caso oscilatório	54
4.27 Modelo de referência Hodgkin-Huxley com as variáveis v, m, n e h	56
4.28 Comparação execuções dos modelos baseados em Hodgkin-Huxley.	57
4.29 Resultado da simulação com o modelo integro-diferencial derivado de Hodgkin-Huxley	58
4.30 Resultado da simulação com o modelo integro-diferencial otimizado derivado de Hodgkin-Huxley	59
4.31 Integral w como soma da área das figuras A e B	60
4.32 Resultado da simulação da equação diferencial com atraso derivada do modelo Hodgkin-Huxley	62

LISTA DE TABELAS

1 Introdução

Atualmente, estima-se que o sistema nervoso humano possui cerca de 86 bilhões de neurônios. A principal função destas células é transmitir informações através de impulsos nervosos de natureza eletroquímica. [1]

A transmissão de impulso nervoso é realizada de forma unidirecional, sendo recebida pelo dendrito, seguindo para o corpo celular e axônio, prosseguindo então para outras células. Estes impulsos percorrem o neurônio através de alterações nas diferenças de potenciais elétricos, entre os meios interno e externo, na membrana celular neuronal. Este fenômeno é denominado Potencial de Ação. [2]

Um potencial de ação caracteriza-se por alterações rápidas de polaridade na tensão elétrica da membrana celular. O estado inicial deste fenômeno é chamado condição de repouso e caracteriza-se por valores de polaridade negativos na parte interna à membrana e valores positivos no meio externo. Então, na ocorrência de um estímulo externo, ocorre uma inversão na polaridade da membrana. Isto é chamado despolarização. Em seguida, ocorre a fase de inativação, onde a diferença de voltagem interna-externa na membrana atinge o valor máximo. Segue assim o retorno às polaridades de origem, o que é conhecido como repolarização. Finalmente, o estado da membrana passa por uma fase de hiperpolarização até retornar ao potencial de repouso. [3]

Em uma série de artigos publicados no *Journal of Physiology*, Alan Lloyd Hodgkin and Andrew Fielding Huxley descobriram a dinâmica de condutâncias iônicas geradoras do potencial de ação em neurônios. A partir dos dados experimentais capturados em seus estudos, os autores propuseram um sistema de quatro Equações Diferenciais Ordinárias que descrevesse o fenômeno. Os pesquisadores receberam o Prêmio Nobel em fisiologia e medicina por este trabalho e seu trabalho é tratado como o modelo de referência em eletrofisiologia neuronal. Suas contribuições têm sido estudadas e outros modelos tem sido propostos motivados pelas descobertas de Hodgkin e Huxley [4, p. 119].

Dentre os trabalhos inspirados por Hodgkin-Huxley, pode-se citar o modelo de FitzHugh-Nagumo. Trata-se de um sistema composto por duas Equações Diferenciais Ordinárias que representam a membrana celular como um capacitor elétrico. Caracteriza-se por uma modelagem mais simples, entretanto permite análises qualitativas relevantes

no estudo dos potenciais de ação [4, p. 136].

Em Modelagem Computacional, a utilização de Equações Diferenciais com Atraso, do inglês *Delay Differential Equation*, ou simplesmente DDE, é importante devido à sua capacidade de representar dinâmicas mais complexas do que as contempladas por Equações Diferenciais Ordinárias [5]. Modelos de equações com atraso tem sido largamente aplicados em sistemas biológicos [6].

Equações diferenciais com atraso são expressões onde as taxas de variação de uma função dependem da mesma avaliada em pontos de abscissas t e anteriores $t - \tau_n$. Isto pode ser escrito conforme a seguinte expressão:

$$\frac{du}{dt}(t) = F(u(t), u(t - \tau_1), u(t - \tau_2), \dots, u(t - \tau_n)), \quad (1.1)$$

com $n \geq 1$.

Como mostram [7] e [8], DDEs são utilizadas em modelos eletrofisiológicos do coração para representar o fenômeno da alternância de impulsos que ocorre entre os potenciais de ação nas células cardíacas. Segundo os autores, equações diferenciais ordinárias não eram suficientes para modelar este tipo de fenômeno. Portanto, introduziu-se DDEs para capturar o comportamento dos chamados *alternans* e os resultados dessa aplicação foram satisfatórios.

Em modelagem computacional de uma maneira geral, a incorporação de atrasos fornece grande diversidade de soluções e conseqüentemente maiores detalhes e características de fenômenos em estudo. Como exemplo, podemos citar a equação de Hutchinson, que é uma equação logística com atraso. Esta equação é definida conforme:

$$\frac{dx}{dt} = rx(t)\left[1 - \frac{x(t - \tau)}{K}\right]. \quad (1.2)$$

Novos comportamentos e bifurcações surgem para a equação de modelagem logística quando ela é transformada em equação diferencial com atraso. Nos resultados expostos em [6, p. 5], nota-se a variedade de soluções obtidas apenas com a variação do parâmetro τ .

O presente trabalho propõe modelos de equações com atraso derivados das expressões originais de *Hodgkin-Huxley* e *FitzHugh-Nagumo*, originalmente baseadas em sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias. Através da modelagem com *delay*, será possível

explorar maiores detalhes dos fenômenos relacionados aos Potenciais de Ação. Outros autores tem realizado estudos sobre os efeitos da introdução de *delays* nas equações FHN [9] [10] [11]. Entre estes efeitos, é possível citar oscilações de modo misto [12], que consistem em alternações oscilatórias de diferentes amplitudes em um sistema dinâmico. Equações com atraso também são capazes de representar fenômenos de *bursting* e caos [13]. Estudos recentes demonstram também a capacidade que as equações diferenciais com atraso possuem para representar propagações de onda em formato de anel [14] [15] [16].

O objetivo principal desta dissertação é fornecer um método para conversão destes principais sistemas de equações diferenciais ordinárias neuronais em equações diferenciais com atraso. Através de manipulações algébricas, serão encontradas expressões integro-diferenciais equivalentes às equações diferenciais ordinárias dos modelos estudados. Em seguida, apresenta-se uma maneira de interpretar estas equações integro-diferenciais como equações diferenciais com atraso, explicando assim a influência do tempo em acontecimentos do presente de maneira geral.

O trabalho será estruturado da seguinte maneira: primeiramente, no capítulo 2, será apresentada a modelagem tradicional de Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo. Serão também discutidas considerações sobre suas características, expostos detalhes de suas implementações e exibidas algumas de suas análises de comportamento. Em seguida, serão demonstrados no capítulo 3 os métodos utilizados para conversão de sistemas de equações diferenciais ordinárias em equações integro-diferenciais. Seguindo adiante, ainda no mesmo capítulo, o trabalho mostra como transformar equações integro-diferenciais em equações diferenciais com atraso. Logo à frente, o capítulo 4 valida os métodos apresentados em 3 através de diversas implementações dos modelos propostos nesta dissertação. Finalmente, após a exposição, serão apresentadas conclusões e sugestões de trabalhos futuros no capítulo 5.

2 Modelos Tradicionais para Representação de Potenciais de Ação em Neurônios

O controle do volume de uma célula resulta na diferença de potencial entre os meios celulares interno e externo, gerando correntes iônicas que fluem através de canais na membrana celular. A regulação deste potencial, através do controle dos canais iônicos, é uma das funções mais importantes de uma célula. Muitas células, como neurônios e músculos, utilizam o potencial da membrana como um sinal para operacionalizar os sistemas orgânicos dos quais fazem parte [4, Excitability, pp. 116-117].

Muitas células possuem um potencial de repouso estável com a aplicação de correntes elétricas por um curto período de tempo. Seu estado retorna ao potencial de equilíbrio após remoção do estímulo elétrico. Estas células são denominadas não-excitáveis.

Entretanto, existe outro tipo de célula cujo potencial na membrana varia de forma notável com relação ao tempo em caso de exposição a estímulos elétricos suficientemente fortes. Isto é denominado *potencial de ação*. Chamamos células excitáveis aquelas que se comportam desta maneira.

2.1 O Modelo de Hodgkin-Huxley

O modelo de Alan Hodgkin e Andrew Huxley [17] é considerado o primeiro modelo quantitativo e a principal referência no estudo da geração e propagação de sinais elétricos na membrana celular. Sua elaboração foi realizada a partir de medições, análises e observações em experimentos com axônios gigantes de lulas. [4, p. 117]

O modelo de Hodgkin-Huxley deve sua importância não somente aos resultados obtidos em eletrofisiologia, mas também às suas contribuições em matemática aplicada. Este modelo forma a base para o estudo da excitabilidade em células e muitos outros modelos derivam do mesmo.

A membrana celular pode ser modelada como um capacitor em paralelo com uma

corrente iônica [4, Membrane Ion Channels], resultando na equação

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion}(V, t) = 0, \quad (2.1)$$

onde V denota a diferença de potencial entre os meios interno e externo da célula ($V = V_i - V_e$).

As correntes iônicas são denotadas por I_{ion} . As principais são sódio e potássio. Entretanto, existem outras correntes em quantidades menores, as quais são agrupadas no que chamamos *corrente de fuga* (*leakage current*). [17]

Podemos reescrever a equação (2.1) em termos destas três correntes iônicas:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na}(V - V_{Na}) - g_K(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I_{app}, \quad (2.2)$$

onde I_{app} denota a corrente aplicada no sistema. As condutâncias não são constantes, dependem de V e são denotadas pelas variáveis g_{Na} , g_K e g_L . Assim, o ponto-chave para determinar a corrente que flui através dos canais iônicos está em deduzir as mudanças que ocorrem nas condutâncias [17].

A figura 2.1 mostra a variação das condutâncias de sódio e potássio em função do tempo durante a ocorrência de um potencial de ação.

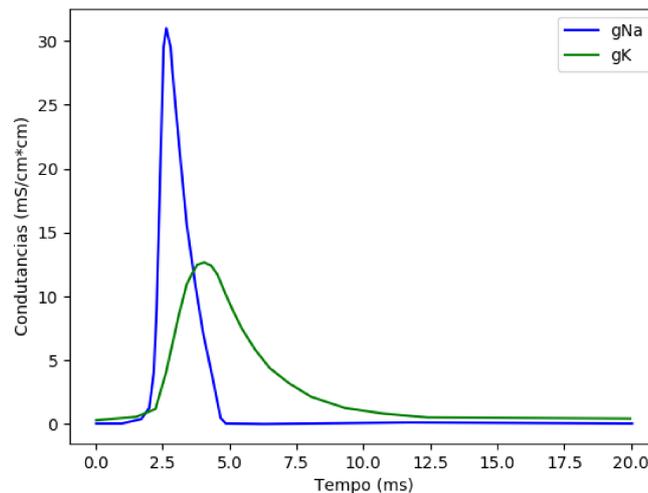


Figura 2.1: Condutâncias g_{Na} e g_K durante um potencial de ação.

A taxa de variação da condução de potássio g_K obedece a uma equação diferencial [4, p. 123].

Em conformidade com os dados experimentais, Hodgkin e Huxley verificaram que a condutância do potássio pode ser descrita pela equação (2.3):

$$g_K = \bar{g}_K n^4, \quad (2.3)$$

onde n^4 é a função de menor expoente que se aproxima dos resultados obtidos do experimento para alguma constante $\bar{g}_K n^4$. A variável secundária n obedece a equação diferencial (2.4):

$$\tau(v) \frac{dn}{dt} = n_\infty(v) - n, \quad (2.4)$$

para as funções $\tau_n(v)$ e $n_\infty(v)$ que devem ser determinadas a partir dos dados experimentais conforme (2.5):

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(v)(1 - n) - \beta_n(v)n, \quad (2.5)$$

onde

$$n_\infty(v) = \frac{\alpha_n(v)}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)}, \quad (2.6)$$

$$\tau_n(v) = \frac{1}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)} \quad (2.7)$$

Sob elevados potenciais, $n(t)$ aumenta de forma monótona em direção ao valor de repouso, causando a ativação da corrente de potássio. A corrente de potássio é uma corrente de saída em potenciais maiores do que o repouso. A função $n(t)$ é denominada *ativação do potássio* [4, p. 125].

Com relação à condutância do sódio, os dados experimentais sugerem que trata-se de um processo mais complexo do que a condutância do potássio. Aparentemente, dois processos funcionam em conjunto: um deles liga a corrente de sódio e o outro é responsável por desligá-la. A equação do sódio possui a seguinte forma:

$$g_{Na}(v) = \bar{g}_{Na} m^3 h \quad (2.8)$$

A partir da análise dos dados experimentais, Hodgkin e Huxley popuseram as equações (2.9) e (2.10) para descrever a dependência das variáveis m e h com relação ao tempo

para descrever o comportamento do canal de sódio.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (2.9)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (2.10)$$

Substituindo as equações (2.3) e (2.8) em (2.2) e considerando as equações (2.5), (2.9) e (2.10) que descrevem as aberturas dos canais de sódio e potássio, chegamos à estrutura que compõe o sistema Hodgkin-Huxley:

$$\left\{ \begin{array}{l} C_m \frac{dv}{dt} = -\bar{g}_K n^4 (v - v_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) - \bar{g}_L (v - v_L) + I_{app} \\ \frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \\ \frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \\ \frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \end{array} \right. \quad (2.11)$$

onde as funções α e β são propostas pelos autores conforme:

$$\alpha_m = 0.1 \frac{25 - v}{\exp\left(\frac{25 - v}{10}\right) - 1}, \quad (2.12)$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(\frac{-v}{18}\right), \quad (2.13)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{-v}{20}\right), \quad (2.14)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp\left(\frac{30 - v}{10}\right) + 1}, \quad (2.15)$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{10 - v}{\exp\left(\frac{10 - v}{10}\right) - 1}, \quad (2.16)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{-v}{80}\right). \quad (2.17)$$

Para as expressões apresentadas, o potencial v corresponde ao desvio com relação ao potencial de repouso ($V = V_{eq} + v$), em mV, a densidade de corrente é mensurada em unidades de $\mu A/cm^2$, as condutâncias estão em mS/cm^2 e a capacitância é medida em $\mu F/cm^2$.

As constantes do modelo são propostas [17] pelos autores como:

$$\bar{g}_{Na} = 120, \quad \bar{g}_K = 36, \quad \bar{g}_L = 0.3. \quad (2.18)$$

Os potenciais de equilíbrio do modelo são:

$$v_{Na} = 115, \quad v_K = -12, \quad v_L = 10.6. \quad (2.19)$$

Conforme as figuras 2.2 e 2.3, é possível verificar o comportamento das variáveis m_∞ , n_∞ e h_∞ e τ_m , τ_n e τ_h durante a ocorrência de um potencial de ação.

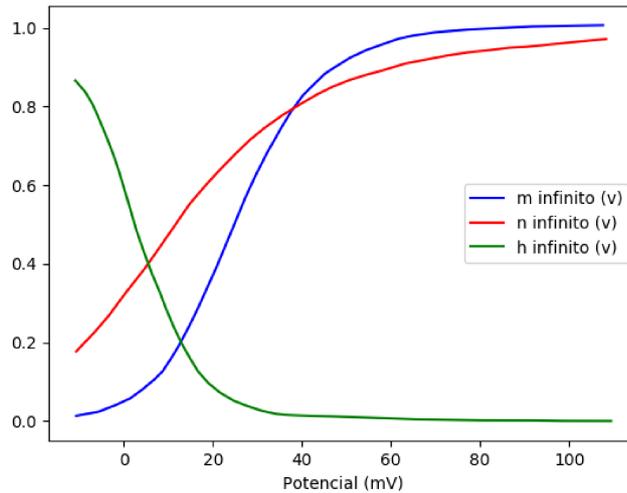


Figura 2.2: Variação das funções m_∞ , n_∞ e h_∞ com relação a v .

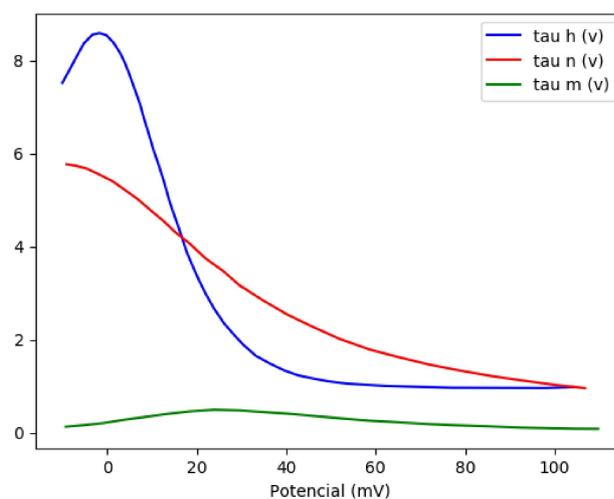


Figura 2.3: Variação das constantes de tempo τ_m , τ_n e τ_h referentes ao potencial v .

O potencial de ação pode ser visualizado na figura 2.4. As variáveis de *gating*, m , n e h , estão disponíveis no gráfico 2.5.

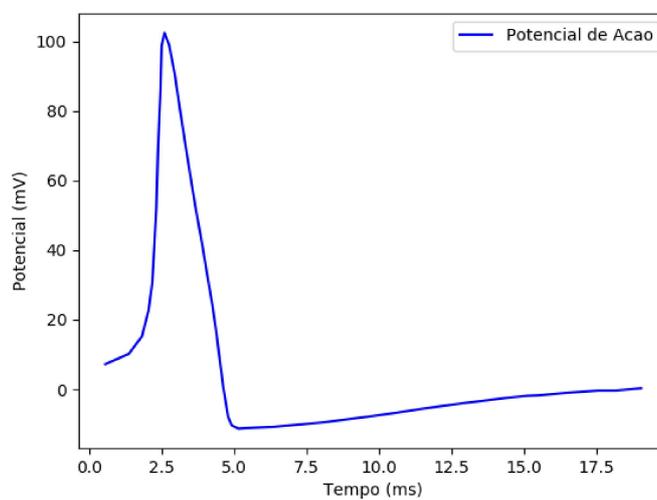


Figura 2.4: Potencial de ação descrito pelas equações Hodgkin-Huxley.

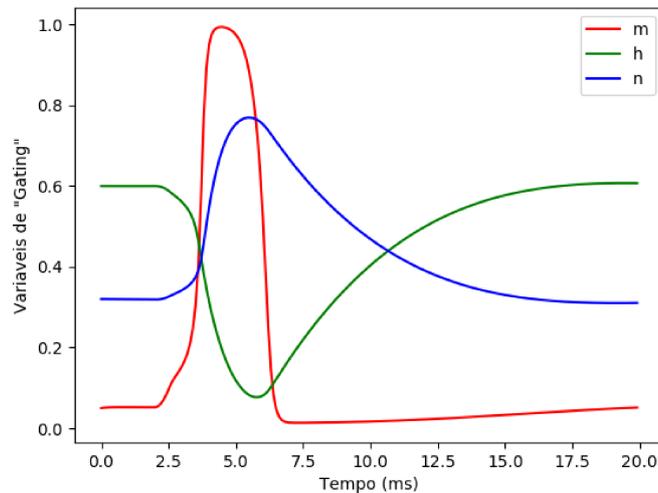


Figura 2.5: Variáveis m , n e h durante um potencial de ação.

2.2 Modelos de Duas Variáveis

Há valor considerável em modelos de duas variáveis que descrevem trocas elétricas entre meios intra e extracelulares. Apesar de serem modelos mais simples do que o trabalho proposto por Hodgkin-Huxley, permitem realizar relevantes análises qualitativas [4, p. 136].

A proposta das equações FitzHugh-Nagumo é reproduzir o comportamento qualitativo essencial do modelo Hodgkin-Huxley [18]. Porém, através de duas variáveis apenas: v , denominada variável de excitação; e w , que é conhecida como variável de restabelecimento [19].

O potencial de ação celular é modelado através da interação entre três componentes: um capacitor representando a capacitância da membrana; um dispositivo de corrente de tensão para a corrente rápida; um resistor, indutor e bateria em série para a corrente de restabelecimento. [19]

Este modelo descreve o comportamento da membrana celular, representando-a como um circuito elétrico com base nas seguintes equações:

$$C_m \frac{dV}{d\tau} + F(V) + i = -I_0 \quad (2.20)$$

$$L \frac{di}{d\tau} + Ri = V - V_0 \quad (2.21)$$

onde I_0 representa a corrente externa aplicada no sistema, i reflete a corrente através do resistor-indutor, $V = V_i - V_e$ caracteriza o potencial da membrana e V_0 constitui o ganho de potencial por meio da bateria.

A variável τ simboliza o tempo dimensional; a função $F(V)$ apresenta a forma "cúbica" com três raízes, das quais $V = 0$ e $V = V_1$, são as soluções estáveis da equação diferencial (2.22); $V = 0$ é a menor raiz de F e $V = V_1$ sua maior raiz [4, p. 137].

$$\frac{dV}{d\tau} = -F(V). \quad (2.22)$$

Seja R_1 a resistência passiva do elemento não-linear $R_1 = 1/F'(0)$. Definimos as variáveis adimensionais do modelo a partir das seguintes expressões:

$$v = \frac{V}{V_1}, \quad (2.23)$$

$$w = \frac{R_1 i}{V_1}, \quad (2.24)$$

$$f(v) = -R_1 \frac{F(V_1 v)}{V_1}, \quad (2.25)$$

$$t = \frac{L\tau}{R_1}. \quad (2.26)$$

Substituindo estas equações em (2.20) e (2.21), obtemos as expressões principais de FitzHugh-Nagumo:

$$\epsilon \frac{dv}{dt} = f(v) - w - w_0, \quad (2.27)$$

$$\frac{dw}{dt} = v - \gamma w - v_0, \quad (2.28)$$

onde:

$$\epsilon = \frac{R_1^2 C_m}{L}, \quad (2.29)$$

$$w_0 = \frac{R_1 I_0}{V_1}, \quad (2.30)$$

$$v_0 = \frac{V_0}{V_1}, \quad (2.31)$$

$$\gamma = \frac{R}{R_1}. \quad (2.32)$$

O requisito para a função $f(v)$ é que ela deve possuir forma gráfica cúbica:

$$f(v) = Av(v - \alpha)(1 - v). \quad (2.33)$$

O potencial de ação representado pelas equações FitzHugh-Nagumo pode ser visualizado na figura 2.6.

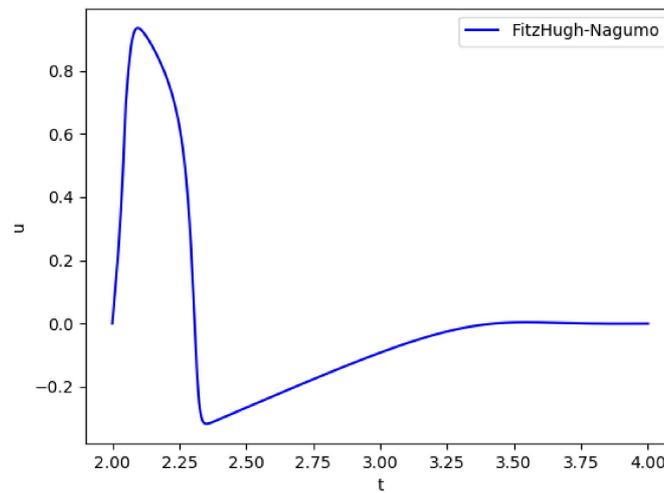


Figura 2.6: Potencial de ação para o modelo FitzHugh-Nagumo com $f(v, w) = v(v - 0.1)(1 - v) - w$ e $g(v, w) = v - 0.5w$ com $\epsilon = 0.01$.

3 Métodos

A metodologia proposta neste capítulo segue os seguintes passos: primeiramente devemos encontrar equações integro-diferenciais comparadas aos modelos clássicos *FitzHugh-Nagumo* e *Hodgkin-Huxley*; em seguida, tentaremos aproximá-las por equações diferenciais com atraso.

3.1 Conversão de um sistema de equações diferenciais em apenas uma equação integro-diferencial: caso FitzHugh-Nagumo

Consideremos um sistema com duas equações diferenciais, como o modelo de FitzHugh-Nagumo, apresentado em (2.32):

$$FHN = \begin{cases} u' = f(u) - w \\ w' = \frac{\beta u - w}{\tau} \end{cases} \quad (3.1)$$

Sejam:

$$\alpha_1 = \frac{1}{\tau} \quad (3.2)$$

e

$$w = \int_{-\infty}^t \alpha_1 e^{-\alpha_1(t-s)} \beta u(s) ds \quad (3.3)$$

A função w é escolhida de modo que represente a influência de um fato passado no tempo presente. Deste modo, quanto mais remoto um acontecimento encontra-se na direção do tempo passado, menor é sua influência em um fato do presente. Podemos visualizar isto na figura 3.1.

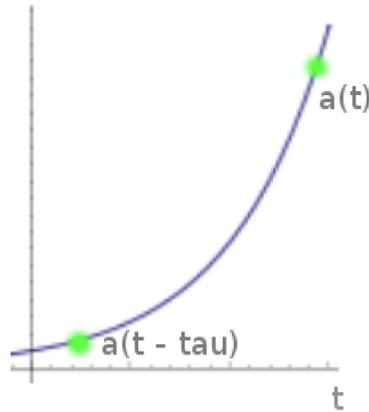


Figura 3.1: Representação quantidade de influência do passado em um acontecimento do presente.

Se derivarmos w , desejamos encontrar uma equação similar a w' presente em (3.1). Pela Regra de Leibniz temos que:

$$\begin{aligned}
 w' &= \int_{-\infty}^t \frac{d}{dt} (\alpha_1 e^{-\alpha_1(t-s)} \beta u(s)) ds + \alpha_1 e^{-\alpha_1(t-s)} \beta u(s) \Big|_{-\infty}^t = \\
 &= \int_{-\infty}^t (-\alpha_1) \alpha_1 e^{-\alpha_1(t-s)} \beta u(s) ds + \alpha_1 \beta u(t) = \\
 &= -\alpha_1 w + \alpha_1 \beta u = \\
 &= \frac{\beta u - w}{\tau}.
 \end{aligned}$$

Portanto (3.1) é equivalente a (3.4):

$$u' = f(u) - \int_{-\infty}^t \alpha_1 e^{-\alpha_1(t-s)} \beta u(s) ds. \quad (3.4)$$

3.2 Aplicação de Equações integro-diferenciais em modelos do tipo Hodgkin-Huxley

É possível utilizar um raciocínio análogo ao obtido em 3.1 para inferir equações integro-diferenciais de modelos do tipo Hodgkin-Huxley. Neste tipo de modelo, as variáveis n , h

e m estão associadas às condutâncias de potássio, sódio e demais íons. Representadas por g , estas variáveis obedecem à seguinte lei:

$$\begin{cases} \frac{dg}{dt} = \frac{g_\infty(u) - g}{\tau_g(u)} \\ \frac{du}{dt} = f(u) + g\bar{u}(u - \bar{u}) \end{cases} \quad (3.5)$$

onde

$$\tau_g(s) = \frac{1}{\alpha_g(s) + \beta_g(s)}, \quad (3.6)$$

$$g_\infty(s) = \frac{\alpha_g(s)}{\alpha_g(s) + \beta_g(s)}. \quad (3.7)$$

Faça-se w_g conforme a seguinte expressão:

$$w_g(t) = \int_{-\infty}^t f(t, s) ds, \quad (3.8)$$

onde

$$f(t, s) = \alpha_1(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)} g_\infty(s), \quad (3.9)$$

$$\alpha_1(s) = \frac{1}{\tau_g(s)} = \alpha_g(s) + \beta_g(s). \quad (3.10)$$

Substituindo as expressões (3.7) e (3.10) em (3.11) obtemos:

$$f(t, s) = \alpha_g(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)}. \quad (3.11)$$

Logo

$$w_g(t) = \int_{-\infty}^t \alpha_g(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)} ds. \quad (3.12)$$

A expressão (3.12) representa a influência do passado em um fato presente. Para encontrar w'_g utilizamos a Regra de Leibniz:

$$\begin{aligned}
w'(t) &= \frac{d}{dt} \int_{-\infty}^t \alpha_g(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)} ds = \\
&= f(t, t) \frac{d}{dt}(t) - f(t, C) \frac{d}{dt}(\infty) + \int_{-\infty}^t \frac{d}{dt} \alpha_g(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)} ds = \\
&= \alpha_1(t) g_\infty(t) + \int_{-\infty}^t \alpha_g(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)} [(s-t)\alpha_1'(t) - \alpha_1(t)] ds = \\
&= \alpha_1(t) g_\infty(t) - \alpha_1(t) \int_{-\infty}^t \alpha_g(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)} ds + \alpha_1'(t) \int_{-\infty}^t \alpha_g(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)} (s-t) ds.
\end{aligned}$$

Pela equação (3.12) podemos reescrever a relação acima da seguinte maneira:

$$w'(t) = \alpha_1(t) g_\infty(t) - \alpha_1(t) w_g(t) + \alpha_1'(t) \int_{-\infty}^t \alpha_g(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)} (s-t) ds \quad (3.13)$$

Abstraindo a porção sendo integrada, temos:

$$w'(t) = \alpha_1(t) g_\infty(t) - \alpha_1(t) w_g(t) + \epsilon \quad (3.14)$$

Verificamos que $w'(t)$ não é exatamente igual a $\alpha_1(t) g_\infty(t) - \alpha_1(t) w_g(t)$, o que era desejado conforme ocorrido no caso FitzHugh-Nagumo. Portanto, no caso Hodgkin-Huxley, temos uma aproximação por equação do modelo original por integro-diferencial. Isto se faz devido à característica de α_1 . No caso Hodgkin-Huxley, trata-se de uma função de $u(t)$; já no modelo FHN, α_1 era constante. Constatamos também que o erro de aproximação pela integro-diferencial HH é:

$$\epsilon = \alpha_1'(t) \int_{-\infty}^t \alpha_g(s) e^{-\alpha_1(t)(t-s)} (s-t) ds. \quad (3.15)$$

3.3 Conversão de uma equação integro-diferencial em uma equação diferencial com atraso

Consideremos uma equação integro-diferencial genérica conforme:

$$u'(t) = f(t) - \int_{t_0}^t g(t, s) ds, \quad (3.16)$$

Segundo a Regra do Trapézio, para calcular o valor de uma integral definida, dividimos a área abaixo da curva $g(u, s)$ em trapézios de largura τ e alturas $g(t, s)$ e $g(t - \tau, s)$. Em seguida, somamos as áreas de cada trapézio para obter o valor aproximado para a integral proposta.

Reduzindo-se o número de trapézios para apenas dois, conforme a figura 3.2, temos que $\tau = \frac{t-t_0}{2}$ e a área equivalente à integral proposta é calculada através da seguinte expressão:

$$\int_{t_0}^t g(t, s) ds \approx A+B = \frac{(f(t) + f(t - \tau))\tau}{2} + \frac{(f(t - \tau) + f(t_0))\tau}{2} = \frac{\tau}{2}(f(t) + 2f(t - \tau) + f(t_0)). \quad (3.17)$$

Substituindo a aproximação (3.17) na igualdade (3.16), obtemos a seguinte Equação Diferencial com Atraso:

$$u'(t) = f(t) - \frac{\tau}{2}(f(t) + 2f(t - \tau) + f(t_0)). \quad (3.18)$$

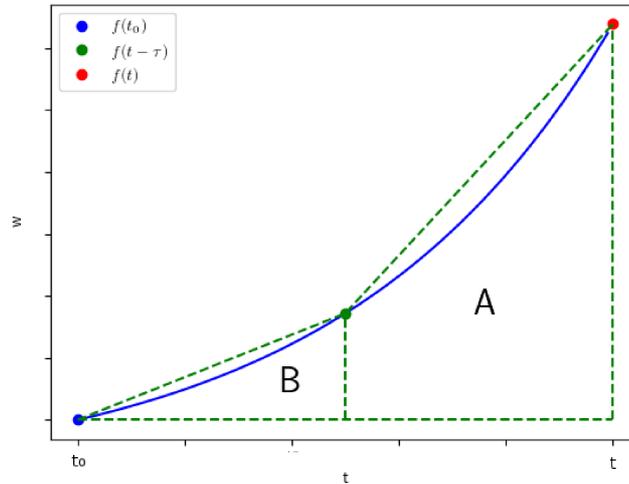


Figura 3.2: Cálculo da integral w somando as áreas A e B

3.4 Implementações

O código-fonte dos modelos contidos neste trabalho foram implementados em linguagem *Python 2.7*. Suas execuções foram realizadas em um computador com *CPU Intel i3*, 4GB de memória RAM, sistema operacional *Linux Debian 9*. Não foram utilizadas GPUs.

Todas as equações diferenciais presentes neste trabalho são resolvidas pelo Método de Euler, com passos de tempo iguais a 0.01, e as integrais disponíveis neste estudo são aproximadas pelos Método dos Trapézios. Os resultados das respectivas execuções estão contidos no capítulo 4 desta dissertação.

O algoritmo principal de nossas implementações utiliza Euler e consiste nos passos descritos na listagem 1, onde $dvdt$ é uma função que varia de acordo com o modelo em simulação.

Algorithm 1 Algoritmo principal da aplicação (baseado em Euler)

- 1: $t \leftarrow t_{inicial}$
 - 2: **while** $t \leq t_{final}$ **do**
 - 3: $t_{anterior} \leftarrow t$
 - 4: $t \leftarrow t_{anterior} + \Delta t$
 - 5: $v[t] \leftarrow v[t_{anterior}] + dvdt(t_{anterior})$
-

As rotinas utilizadas para cálculo de integrais numéricas possuem a lógica comum demonstrada em 2:

Algorithm 2 Função `integralNumerica()`

```

1: function INTEGRALNUMERICA(t)
2:    $t_0 \leftarrow obterPrimeiroElementoHistorico()$ 
3:    $t_k \leftarrow t$ 
4:    $somatorio \leftarrow 0$ 
5:   while  $t \geq t_0$  do
6:      $f_1 \leftarrow integrando(t, t_k)$ 
7:      $f_2 \leftarrow integrando(t, t_k - \Delta t)$ 
8:      $parcela \leftarrow ((f_1 + f_2) \times \Delta t)/2$ 
9:      $somatorio \leftarrow somatorio + parcela$ 
10:     $t \leftarrow t - \Delta t$ 
   return  $somatorio$ 

```

As implementações para o cálculo de equações diferenciais com atraso possuem conformidade com os pseudocódigos 3 e 4, respectivamente, para os modelos FitzHugh-Nagumo e Hodgkin-Huxley.

Algorithm 3 Função `delayFitzHughNagumo()`

```

1: function DELAYFITZHUGHNAGUMO(t)
2:    $\tau \leftarrow (t - t_0)/2$ 
3:    $t_k \leftarrow t$ 
4:    $f_1 \leftarrow integrando(t, t_k)$ 
5:    $f_2 \leftarrow integrando(t, t_k - \tau)$ 
6:    $delay \leftarrow ((f_1 + 2 \times f_2) \times \tau)/2$ 
   return  $delay$ 

```

Algorithm 4 Função `delayHodgkinHuxley()`

```

1: function DELAYHODGKINHUXLEY(t)
2:    $\tau \leftarrow (t - t_0)/2$ 
3:    $t_k \leftarrow t$ 
4:    $f_1 \leftarrow integrando(t, t_k)$ 
5:    $f_2 \leftarrow integrando(t, t_k - \tau)$ 
6:    $f_3 \leftarrow integrando(t, t_0)$ 
7:    $delay \leftarrow ((f_1 + f_2) * \Delta t/2) + ((f_2 + f_3) * \Delta t/2)$ 
   return  $delay$ 

```

As funções `integrando(t, s)` para o caso FitzHugh-Nagumo são implementadas conforme a listagem 5, enquanto a função `integrando(t, s)` para o modelo de Hodgkin-Huxley possui conformidade com o algoritmo 6.

Algorithm 5 Função integrando() para o caso FitzHugh-Nagumo

1: **function** INTEGRANDOFHN(t, s) **return** $\exp(-(t - s)/2) \times v[s]$

Algorithm 6 Função integrando() para o caso Hodgkin-Huxley

1: **function** INTEGRANDOHH(t, s) **return** $\alpha_g(v[s]) \times \exp(-(\alpha_g(v[t]) + \beta_g(v[t])) \times (t - s))$

4 Resultados e Discussões

O objetivo deste capítulo é testar modelos alternativos construídos com base nos métodos propostos no capítulo 3 e que ofereçam respostas qualitativamente próximas ao modelo de referência.

4.1 Aproximações para o modelo FitzHugh-Nagumo

Seja uma parametrização excitável do modelo FitzHugh-Nagumo original definida através das seguintes equações:

$$\begin{cases} F = u(u - 0.1)(1 - u) - w \\ \epsilon G = u - 0.5w \\ \epsilon = 0.01 \end{cases} \quad (4.1)$$

Comparando as equações das primeiras linhas dos sistemas (3.1) e (4.1), notamos uma similaridade entre u' e F tal que:

$$u' = F(u, w) = u(u - 0.1)(1 - u) - w = m(u) - w. \quad (4.2)$$

Assim:

$$m(u) = u(u - 0.1)(1 - u). \quad (4.3)$$

Acrescenta-se então um componente para perturbar o sistema: o pulso elétrico necessário para iniciar um potencial de ação. Desse modo, passamos a considerar a seguinte expressão para f :

$$f(u, t) = m(u) + I(t), \quad (4.4)$$

onde $I(t)$ representa a corrente aplicada durante pequenos intervalos de tempo nas

simulações a fim de estimular o início do potencial de ação. Em nosso caso específico, definimos I como:

$$I(t) = \begin{cases} 0.1, & \text{se } 2k \leq t \leq 2k + 0.05, \text{ com } k = 0, 1 \text{ ou } 2 \\ 0.0, & \text{c.c.} \end{cases} \quad (4.5)$$

Analisando agora as segundas linhas dos sistemas (3.1) e (4.1), podemos inferir as seguintes expressões:

$$w' = G(u, w) = u - 0.5w = u - \frac{1}{2}w = \frac{2u - w}{2} = \frac{\beta u - w}{\tau}. \quad (4.6)$$

Logo, $\beta = 2$ e $\tau = 2$. E como $\alpha_1 = \frac{1}{\tau}$, por (3.2), então $\alpha_1 = \frac{1}{2}$.

Substituindo estas expressões em (3.4), temos a equação integro-diferencial equivalente ao sistema FitzHugh-Nagumo original:

$$u' = f(u, t) - \int_{-\infty}^t \frac{1}{2} e^{-\frac{1}{2}(t-s)} 2u(s) ds. \quad (4.7)$$

Considerando as equações (4.7) e (4.4), é possível obter a expressão abaixo:

$$u' = u(u - 0.1)(1 - u) + I(t) - \int_{-\infty}^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.8)$$

Cada subseção irá tratar de forma específica o cálculo da integral w presente em (4.8). Diferentes resultados serão obtidos ao variar o método de integração. Os mesmos passarão por uma análise qualitativa e a eficácia de cada resultado poderá ser comparada graficamente com o modelo original FitzHugh-Nagumo, disponível na figura 4.1, que será a referência para as simulações propostas nesta seção.

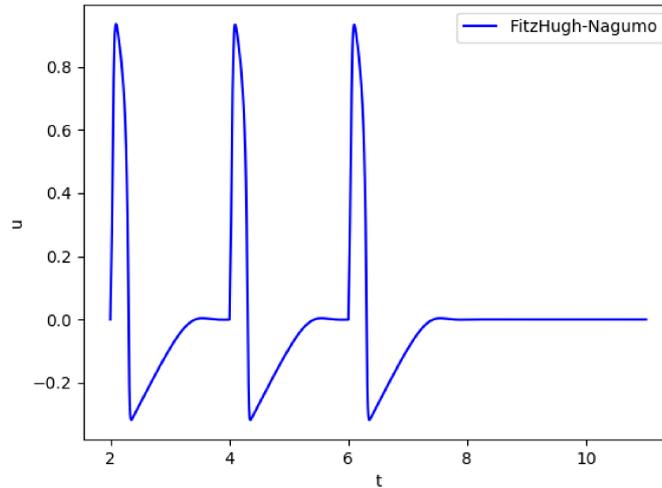


Figura 4.1: Modelo de referência FHN original

Pode-se visualizar na figura 4.2 uma comparação dos resultados obtidos através das aplicações dos diferentes métodos propostos nesta seção. Disponibiliza-se também nesta mesma figura o modelo de referência FitzHugh-Nagumo.

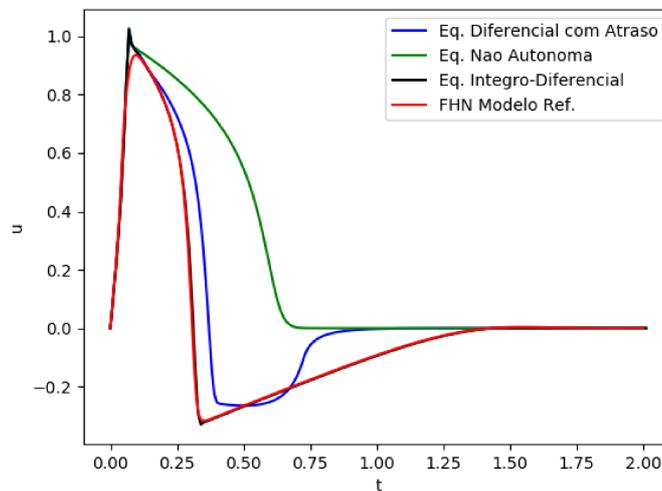


Figura 4.2: Comparação execuções modelos excitáveis

4.1.1 Equação integro-diferencial

A primeira simulação é baseada na equação (4.8). Sua execução inicia no instante $t = 0$ e segue até $t = 9$. Possui também um histórico fundamentado em (4.1) e suas posições inicial e final são, respectivamente, $t = -2$ e $t = 0$.

A função w foi calculada de maneira distinta àquela definida em (4.8), sendo definida em um intervalo diferente, conforme

$$w(t) = \int_{-2}^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.9)$$

O presente modelo gera resultado qualitativo expresso no gráfico 4.3 e sua equação final é definida da seguinte maneira:

$$u' = u(u - 0.1)(1 - u) + I(t) - \int_{-2}^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.10)$$

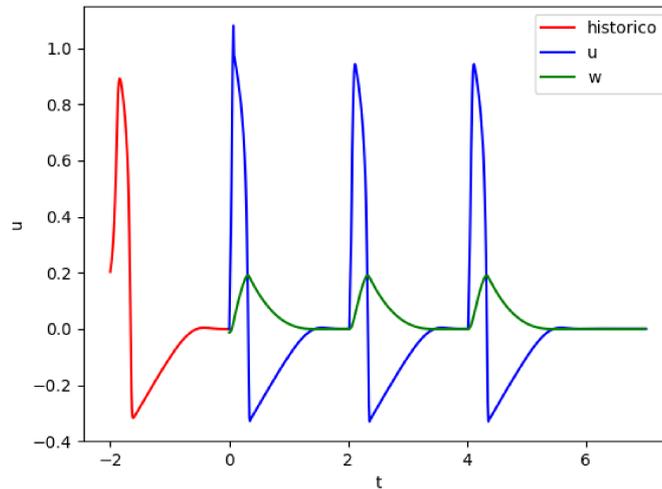


Figura 4.3: Resultado da simulação íntegro diferencial FHN

Como a representação numérica no computador é discreta, o cálculo de w foi realizado com base na Regra do Trapézio, considerando $\tau = 0.23$ como o comprimento dos trapézios cujas áreas serão somadas em cada um dos passos do algoritmo.

Em nossos experimentos, o valor proposto se mostrou suficientemente satisfatório para assumirmos que w foi calculada corretamente. Visualmente o gráfico de u assemelha-se ao histórico, que por sua vez foi calculado com base no sistema de equações diferenciais original FitzHugh-Nagumo (4.1).

A função integral sobre o eixo do tempo pode ser interpretada como a influência do passado sobre evento(s) que o sucedem. Desse modo, para valores de tempo anteriores aos dados históricos, assumimos $w = 0$, pois quanto mais remoto um acontecimento se

encontra na linha do tempo, menor a sua influência no cálculo dos eventos presentes.

Apesar desta aproximação possuir apenas uma variável, u , a figura 4.4 apresenta o plano de fase considerando a integral w como uma variável. Isto é feito apenas para comparações com o plano de fase original do modelo FHN. O mesmo será feito para as aproximações que serão apresentadas nas próximas seções.

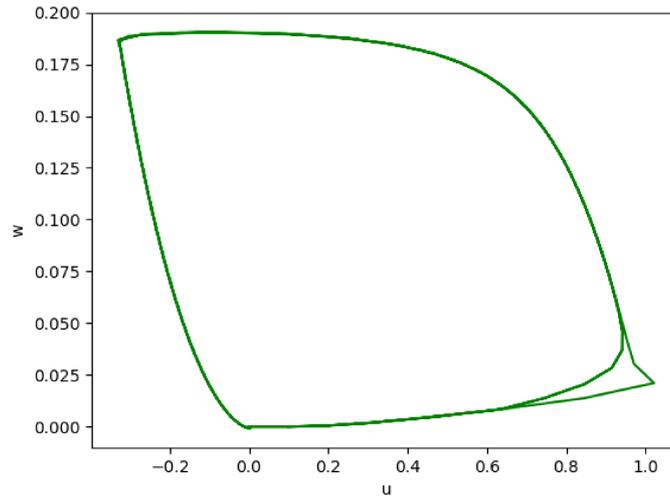


Figura 4.4: Plano de fases Modelo integro-Diferencial

4.1.2 Equação integro-diferencial sem histórico

Na presente simulação, utilizamos o mesmo modelo proposto em 4.1.1, porém descartando a função histórico. Deste modo, desconsideramos todos os eventos ocorridos antes do início da execução do algoritmo de *Euler*.

Fixamos também o limite inferior da integração w no ponto inicial da simulação ($t_0 = 0$):

$$w(t) = \int_0^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.11)$$

O modelo obtido possui conformidade com:

$$u' = u(u - 0.1)(1 - u) + I(t) - \int_0^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.12)$$

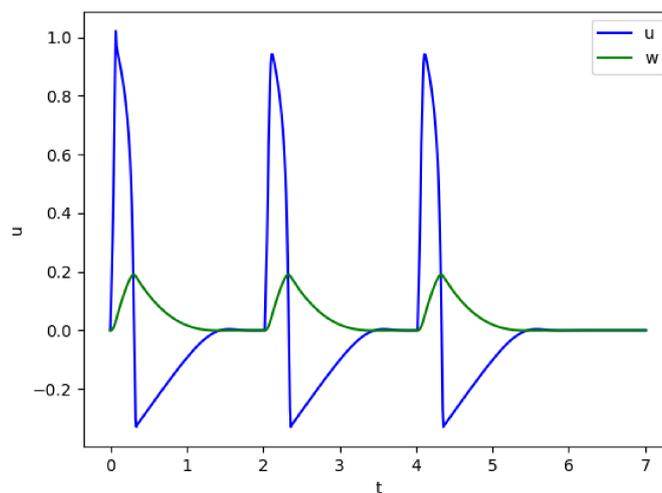


Figura 4.5: Resultado da simulação integro-diferencial sem histórico

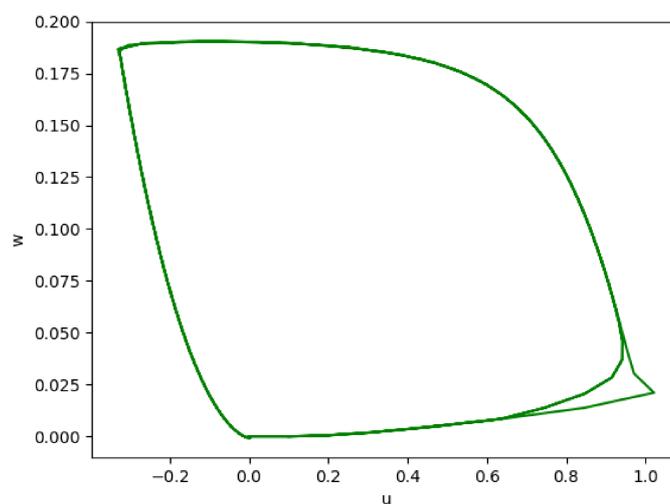


Figura 4.6: Plano de fases do modelo integro-diferencial sem histórico

Ao comparar as figuras 4.3 e 4.5, verificamos certas similaridades entre as simulações 1 e 2 e, conseqüentemente, podemos considerar o resultado da Simulação 2 como significativamente satisfatório.

Foi utilizada a Regra do Trapézio para cálculo da função integral w , com passos de tamanho fixo $\tau = 0.23$.

4.1.3 Equação integro-diferencial otimizada

Nesta seção, elaboramos uma nova simulação baseada no modelo proposto em 4.1.2. Nesta nova abordagem utilizaremos um limite de integração inferior móvel. Será eliminada assim a necessidade de calcular todos os trapézios da integral w desde a origem do sistema para cada passo t . Desse modo, definimos $w(t)$ conforme

$$w(t) = \int_{t_0}^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds, \quad (4.13)$$

onde t_0 é uma função inicializada com zero e que depende de u e $\frac{du}{dt}$ da seguinte maneira:

$$t_0(t) = t_m(t) - \epsilon_2, \quad (4.14)$$

onde $t_m(t) = \text{Max}\{0, t\}$, tal que $u'(t_m) > 0$ e $0 < u(t_m) < \epsilon$. Neste trabalho, o valor considerado para ϵ foi de 0.15 e ϵ_2 igual a 0.22. Desta forma, a equação resultante é:

$$u' = u(u - 0.1)(1 - u) + I(t) - \int_{t_0(u)}^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.15)$$

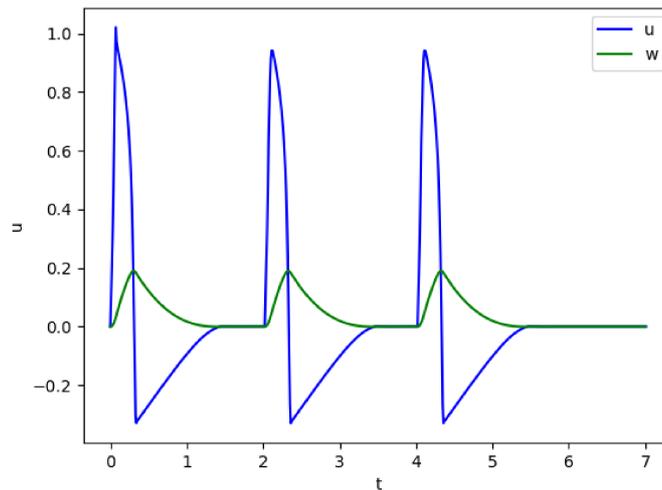


Figura 4.7: Resultado da simulação integro-diferencial otimizada com $\tau = 0.23$

No primeiro resultado desta seção, conforme a figura 4.7, foi utilizada a Regra do Trapézio para cálculo da função integral w , consistindo no somatório das áreas de trapézios

sob a função w . Cada um destes trapézios de comprimento fixo $\tau = 0,23$.

Em seguida, mesmo aumentando o tamanho do intervalo τ , não foi observada alteração substancial no gráfico de u . Somente a partir de $\tau = 0,92$ chegou-se a verificar pequenas oscilações, gerando assim o gráfico apresentado na figura 4.8.

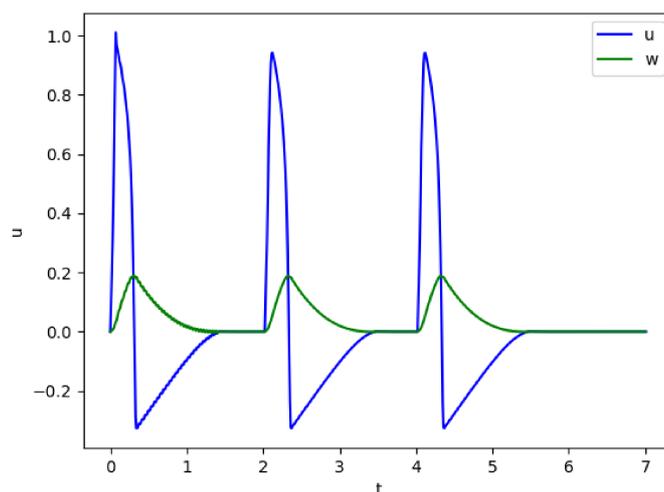


Figura 4.8: Resultado da simulação integro-diferencial otimizada com $\tau = 0,92$

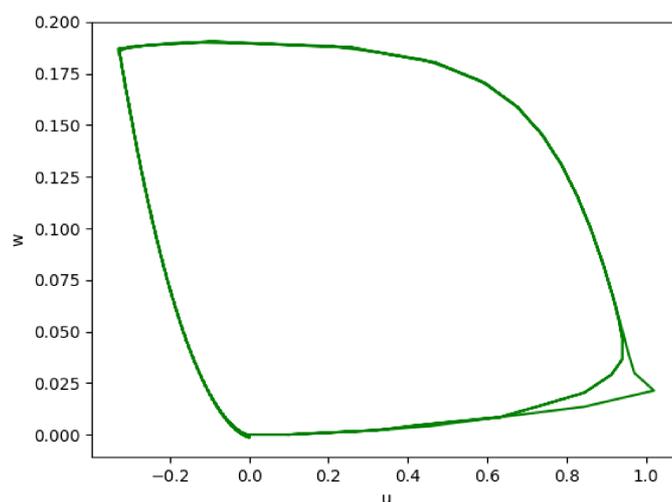


Figura 4.9: Plano de fases do modelo integro-diferencial otimizado

4.1.4 Equação diferencial com atraso

O intuito da presente simulação é reduzir o número de trapézios para a resolução da integral w para apenas dois. Desta forma, será dividido o intervalo $[t_0, t]$ em duas partes

através da definição de três pontos: t , $t - \tau$ e $t_0 = t - 2\tau$. Assim, podemos interpretar a expressão integro-diferencial resultante como uma Equação Diferencial com Atraso, da seguinte maneira:

Seja f a função "integrando", definida por:

$$f(s) = e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) \quad (4.16)$$

e t_0 uma função dependente de u e t , conforme apresentado anteriormente na equação (4.14).

Devemos notar que

$$f(t_0) = e^{-\frac{(t-t_0)}{2}} u(t_0). \quad (4.17)$$

Mas $u(t_0) \approx 0$, pois segundo a definição (4.27), t_0 localiza-se sempre no início de um potencial de ação, próximo de 0. Fazemos:

$$f(t_0) \approx 0. \quad (4.18)$$

Seja τ o comprimento de cada um dos dois trapézios a serem utilizados no cálculo da integração de w :

$$\tau = \frac{t - t_0}{2}. \quad (4.19)$$

Logo:

$$f(t) = e^{-\frac{(t-t)}{2}} u(t) = e^0 u(t) = u(t) \quad (4.20)$$

e

$$f(t - \tau) = e^{-\frac{\tau}{2}} u(t - \tau). \quad (4.21)$$

Graficamente, temos a ideia expressa na figura 4.10:

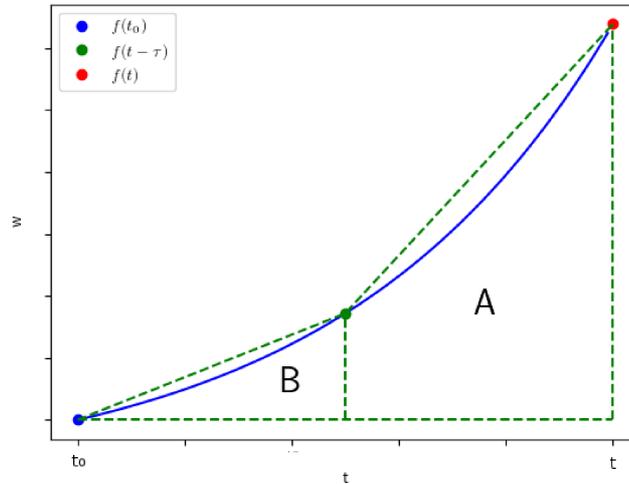


Figura 4.10: Cálculo da integral w pela soma da área um trapézio e um triângulo

Logo, podemos constatar que o cálculo da integral w , que consiste na área sob a curva f , pode ser aproximada pelo somatório das áreas do trapézio A e do triângulo B , cujas fórmulas são expressas a seguir:

$$A = \frac{(f(t) + f(t - \tau))\tau}{2}, \quad (4.22)$$

$$B = \frac{f(t - \tau)\tau}{2}. \quad (4.23)$$

Desenvolvendo as expressões $w(t) = A + B$ temos que

$$w(t) \approx A + B = \frac{(f(t) + f(t - \tau))\tau}{2} + \frac{f(t - \tau)\tau}{2} = \frac{\tau}{2}(f(t) + 2f(t - \tau)) = K(t, t - \tau). \quad (4.24)$$

Isto é, K é uma função dependente de t e de $t - \tau$ que, por definição, corresponde a uma Equação Diferencial com Atraso. Considerando τ como uma função dependente de t , conforme (4.19), podemos verificar que trata-se de um atraso variável.

Substituindo (4.18), (4.20) e (4.21) na equação (4.29), obtemos a seguinte formulação específica:

$$w(t) \approx \frac{\tau}{2}(u(t) + 2e^{-\frac{\tau}{2}}u(t - \tau)) = \frac{t - t_0}{4}(u(t) + 2e^{\frac{t_0 - t}{4}}u(\frac{t + t_0}{2})). \quad (4.25)$$

Desse modo, a equação diferencial com atraso deste modelo é:

$$u' = u(u - 0.1)(1 - u) + I(t) - \frac{t - t_0}{4}(u(t) + 2e^{\frac{t_0 - t}{4}}u(\frac{t + t_0}{2})). \quad (4.26)$$

Após as primeiras simulações feitas com base nesta ideia, verificou-se a necessidade da utilização de uma *heaviside step function* [20, p. 5], denotada por $H(w)$, pois os resultados apresentaram-se indesejáveis em certas posições do gráfico, especificamente onde w assume valores negativos, conforme a figura 4.1.4.

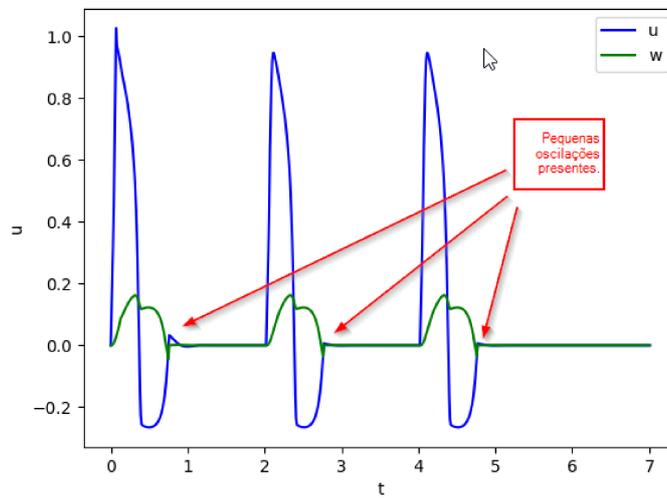


Figura 4.11: Simulação 4 sem aplicação da função $H(w)$

A fim de eliminar as oscilações, desconsideramos a parte negativa da integral w , definindo-a como

$$H(w) = \begin{cases} w, & \text{se } w > 0 \\ 0, & \text{c.c.} \end{cases} \quad (4.27)$$

Deste modo, foi possível chegar ao resultado apresentado na figura 4.12, onde os potenciais de ação são expressos de forma aproximada ao modelo original.

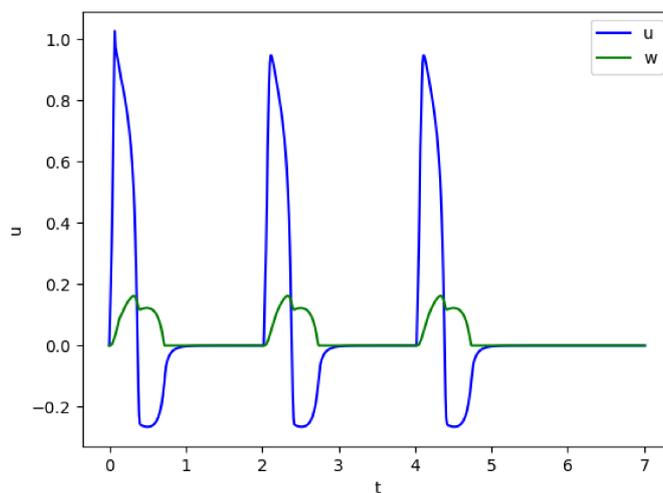


Figura 4.12: Resultado da simulação com equação diferencial com atraso

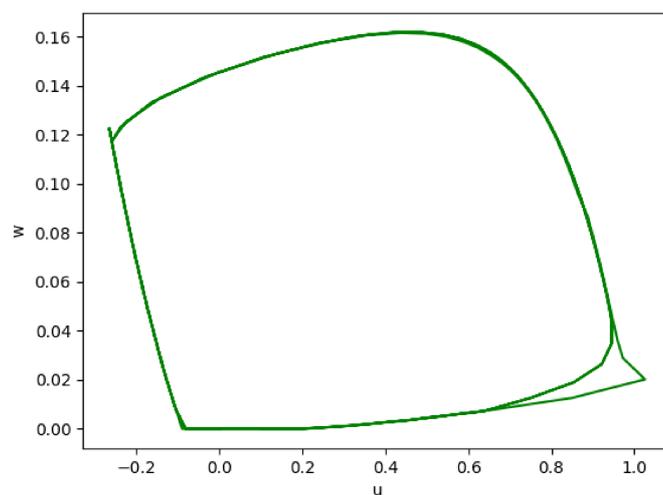


Figura 4.13: Plano de fases da equação diferencial com atraso

4.1.5 Equação Não Autônoma

O intuito da simulação 5 é reduzir o sistema FHN original em uma equação não autônoma [21, pp. 37-38].

Seja

$$\tau = t - t_0 \quad (4.28)$$

onde t_0 é uma função dependente de u e t , conforme a equação (4.14).

E ainda:

$$w(t) \approx C = f(t) \frac{\tau}{2} = u(t) \frac{\tau}{2} = u(t) \frac{t - t_0}{2} \quad (4.29)$$

pois $f(t) = u(t)$ conforme (4.21).

A representação gráfica para esta abordagem pode ser visualizada na figura 4.14.

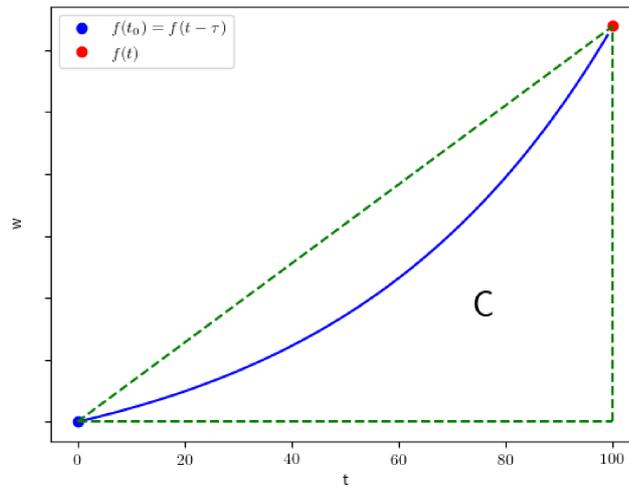


Figura 4.14: Cálculo da integral w pela soma da área de um triângulo

Assim, a equação não autônoma que representa este modelo se escreve conforme:

$$u' = u(u - 0.1)(1 - u) + I(t) - u(t) \frac{t - t_0}{2} \quad (4.30)$$

Os resultados obtidos podem ser constatados na figura 4.15. Apesar deste modelo representar os estados de despolarização, repolarização e repouso, não captura a hiperpolarização.

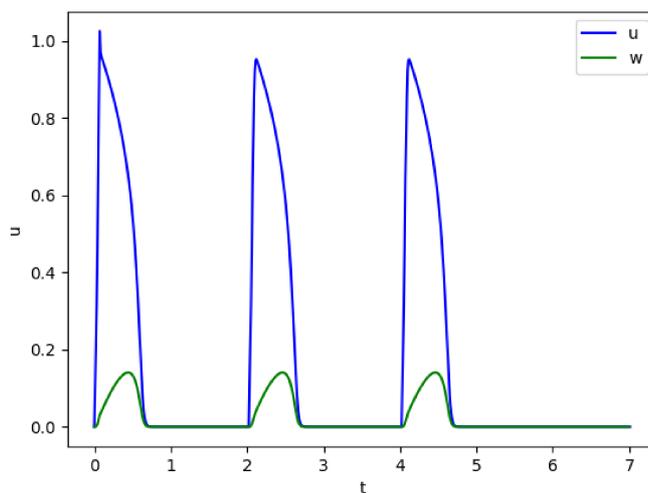


Figura 4.15: Resultado da simulação 5

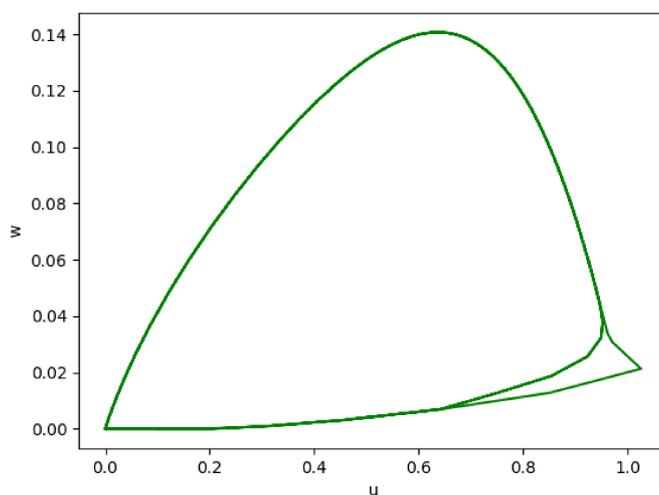


Figura 4.16: Plano de fases Modelo Equacao Autônoma

4.2 Aproximações para o modelo FitzHugh-Nagumo: caso oscilatório

Em parametrizações FHN oscilatórias, os potenciais de ação ocorrem espontaneamente, de acordo com a figura 4.17, sem a intervenção do fator de perturbação $I(t)$ no sistema.

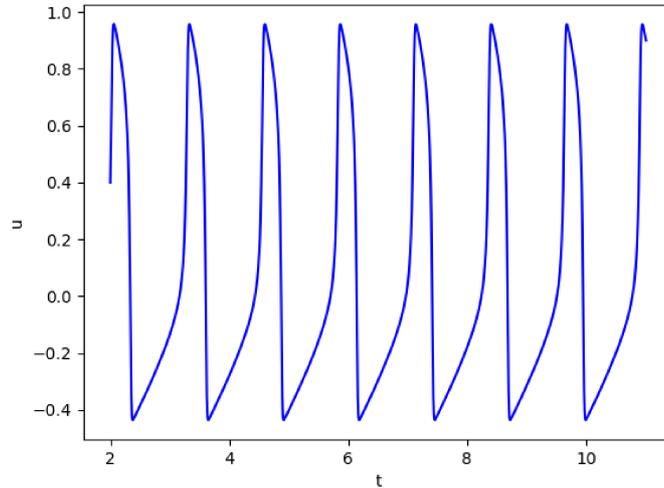


Figura 4.17: Potenciais de ação para o modelo FitzHugh-Nagumo com $f(v, w) = v(v + 0.1)(1 - v) - w$ e $g(v, w) = v - 0.5w$ com $\epsilon = 0.01$.

Consideremos a seguinte parametrização oscilatória do modelo FitzHugh-Nagumo:

$$\left\{ \begin{array}{l} F = u(u + 0.1)(1 - u) - w \\ \epsilon G = u - 0.5w \\ \epsilon = 0.01 \end{array} \right. \quad (4.31)$$

Como o ponto de origem do sistema é $(0, 0)$, devemos perturbar o sistema ou ter uma condição inicial obediente à regra $u_0 > 0$ para que os potenciais de ação espontâneos ocorram.

A partir de uma análise similar àquela realizada em (4.8), é possível constatar a equivalência entre as equações (4.31) e (4.32):

$$u' = u(u + 0.1)(1 - u) - \int_{-\infty}^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.32)$$

No presente modelo, porém, não é necessária a função $I(t)$, visto que se o valor u é perturbado a ponto de sair da origem, entra em ciclo e não mais retorna ao ponto de repouso. Isto caracteriza os padrões oscilatórios em u , ou seja, implica na ocorrência espontânea dos potenciais de ação durante o experimento. Conforme o plano de fases

4.18, o ponto de repouso neste caso nunca é atingido. O período dessa oscilação é de $1.2ms$.

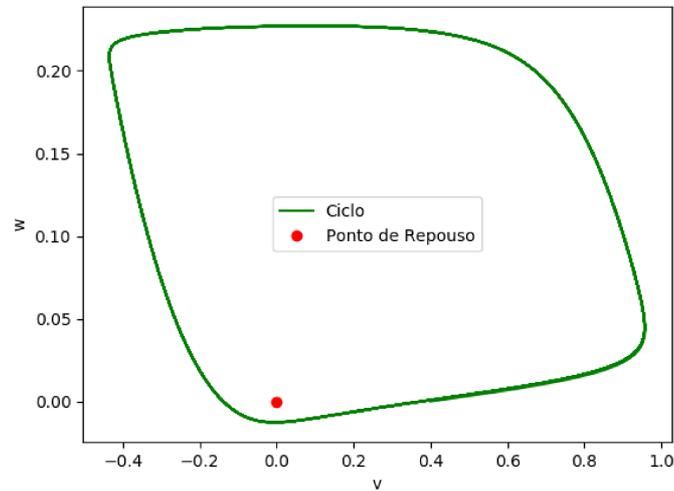


Figura 4.18: Plano de fases para o modelo FitzHugh-Nagumo com $f(v, w) = v(v+0.1)(1-v) - w$ e $g(v, w) = v - 0.5w$ com $\epsilon = 0.01$.

4.2.1 Equação integro-diferencial

O modelo integro-diferencial presente nesta seção não utiliza histórico e é baseado na equação (4.32). A variável w é calculada através da formulação (4.33) com a Regra do Trapézio e $\tau = 0.23$:

$$w(t) = \int_0^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.33)$$

Sua equação é definida conforme:

$$u' = u(u + 0.1)(1 - u) - \int_0^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.34)$$

Para este modelo, os respectivos resultados e plano de fases apresentam-se nas figuras 4.19 e 4.20, com período oscilatório de 1.36 milissegundos.

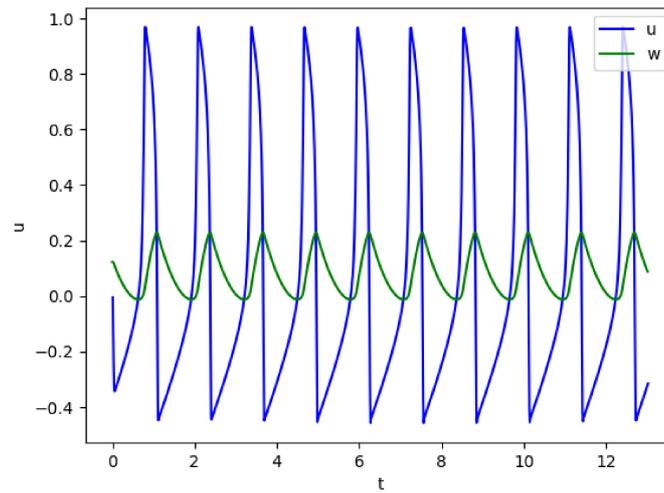


Figura 4.19: Resultado da simulação integro-diferencial oscilatória

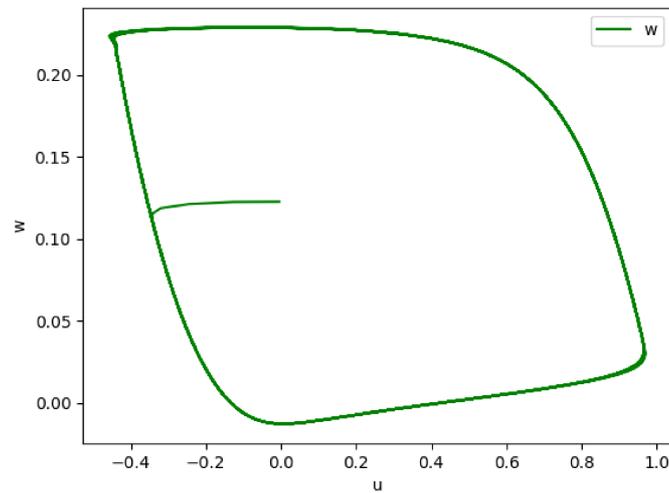


Figura 4.20: Plano de fases da simulação integro-diferencial oscilatória

4.2.2 Equação integro-diferencial otimizada

A equação integro-diferencial otimizada considera w da forma descrita na equação (4.35) com a Regra do Trapézio e $\tau = 0.23$:

$$w(t) = \int_{t_0}^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds, \quad (4.35)$$

onde t_0 é uma função dependente de u e t , conforme a equação (4.14).

Os valores utilizados para ϵ e ϵ_2 nos experimentos deste estudo são, respectivamente, 0.2 e 1.25. A equação completa desta abordagem concorda com a seguinte expressão:

$$u' = u(u + 0.1)(1 - u) - \int_{t_0}^t e^{-\frac{(t-s)}{2}} u(s) ds. \quad (4.36)$$

Utilizamos um valor $\epsilon = 0.2$ a fim de atenuar a curva do plano de fases 4.22 próxima a $(0, 0)$. Porém, outros valores de ϵ também podem ser utilizados conforme o resultado que deseja-se obter.

Para este modelo, os respectivos resultados e plano de fases apresentam-se nas figuras 4.21 e 4.22. Foi observado um período de repetição de 1.36 milissegundos.

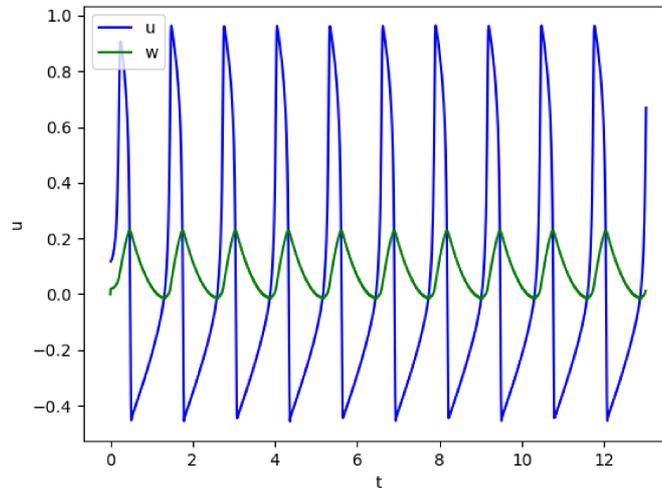


Figura 4.21: Resultado da simulação integro-diferencial otimizada para a parametrização oscilatória

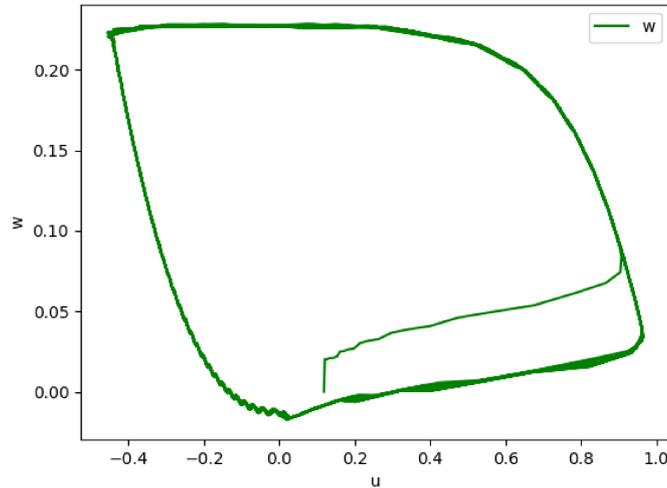


Figura 4.22: Plano de fases da simulação integro-diferencial otimizada para a parametrização oscilatória

4.2.3 Equação diferencial com atraso

O modelo baseado na equação diferencial com atraso calcula w da forma descrita na equação (4.37), segundo uma metodologia análoga àquela apresentada na seção 4.1.4:

$$w(t) = \frac{t - t_0}{4}(u(t) + 2e^{\frac{t_0-t}{4}}u(\frac{t+t_0}{2})), \quad (4.37)$$

onde t_0 é uma função dependente de u e t , conforme a equação (4.14).

Sua equação é definida da seguinte forma:

$$u' = u(u + 0.1)(1 - u) - \frac{t - t_0}{4}(u(t) + 2e^{\frac{t_0-t}{4}}u(\frac{t+t_0}{2})). \quad (4.38)$$

Para este modelo, os respectivos resultados e plano de fases apresentam-se nas figuras 4.23 e 4.24, com período de aproximadamente 1.05 milissegundos.

Utilizamos um valor $\epsilon = 0.2$ a fim de atenuar a curva do plano de fases 4.24 próxima a $(0,0)$. Porém, outros valores de ϵ também podem ser utilizados conforme o resultado que deseja-se obter.

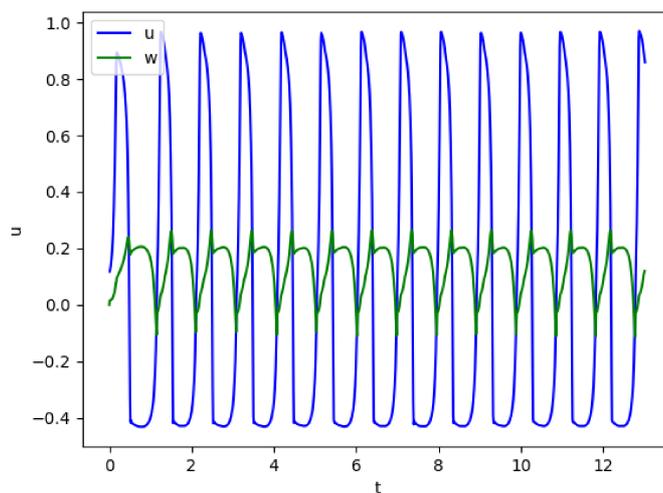


Figura 4.23: Resultado da simulação diferencial com atraso para o caso oscilatório

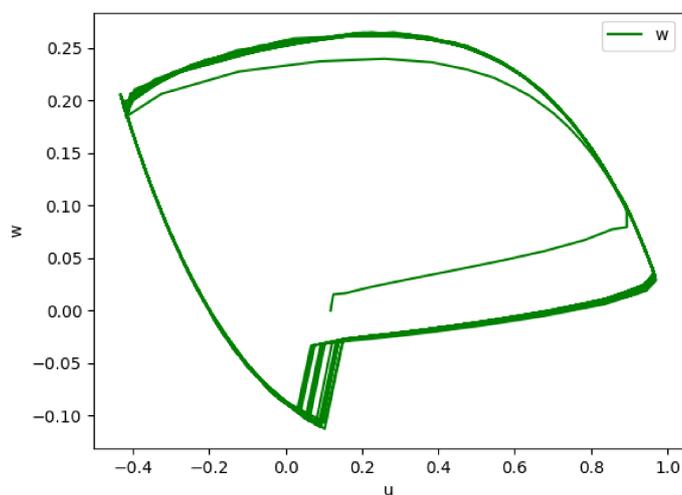


Figura 4.24: Plano de fases da simulação diferencial com atraso para o caso oscilatório

4.2.4 Equação Não Autônoma

O modelo baseado em equação não autônoma excitável, descrito no item 4.1.5, não apresenta correspondência oscilatória. Seu gráfico não apresenta potenciais de ação disparados espontaneamente, como pode ser constatado na figura 4.25. Isto se deve ao fato de que seu plano de fases não admite ciclo, conforme é possível verificar na figura 4.26.

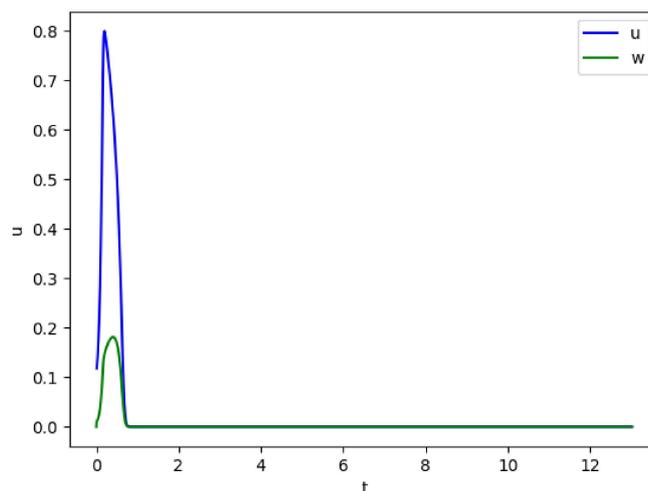


Figura 4.25: Resultado da simulação com equação não autônoma no caso oscilatório

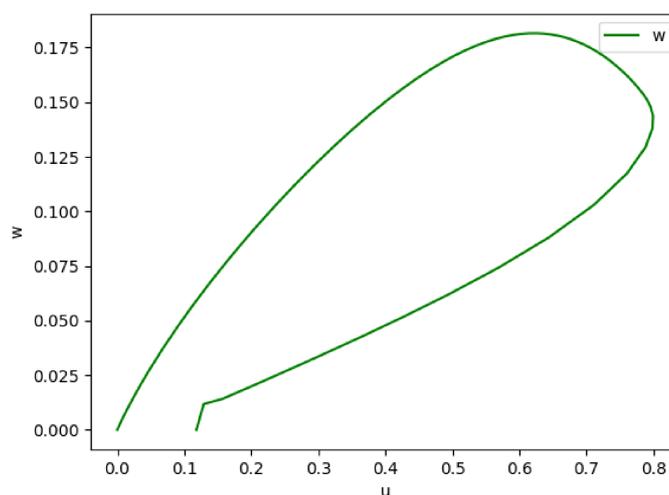


Figura 4.26: Plano de fases da simulação com equação não autônoma no caso oscilatório

4.3 Discussões sobre os modelos baseados em FitzHugh-Nagumo

No primeiro resultado, foi utilizada uma equação integro-diferencial equivalente ao modelo de FitzHugh-Nagumo original com um histórico de $2ms$. Comparando as figuras 4.2, 4.1 e 4.3, é possível notar que os resultados obtidos com a aplicação da integro-diferencial foram idênticos aos do modelo originário, baseado em um sistema de equações diferenciais

ordinárias. Matematicamente, são modelos equivalentes, conforme demonstrado na seção 3.1.

Esta similaridade se faz presente também na simulação com equação integro-diferencial sem histórico, conforme podemos notar na figura 4.5. A retirada do histórico não influencia substancialmente nos resultados, comparativamente ao modelo com histórico.

Com relação ao modelo integro-diferencial otimizado, podemos notar também a mesma similaridade, indicando sua equivalência com relação ao modelo original. Isto pode ser constatado nas figuras 4.7 e 4.8.

Prosseguindo esta discussão para o modelo baseado em equação diferencial com atraso, conforme podemos verificar nas figuras 4.11 e 4.12, tais modelos não são equivalentes ao modelo original. São aproximações do mesmo. Nesta representação, as fases de repouso, despolarização e repolarização são satisfatoriamente descritas. Porém, a fase de hiperpolarização diverge do modelo original, possuindo uma duração menor.

Em seguida, analisando os resultados do modelo baseado em equação não-autônoma, como pode ser constatado na figura 4.15, não há a presença da fase de hiperpolarização. Porém, as demais fases do potencial de ação podem ser notadas mesmo assim.

Partindo agora para a análise da parametrização oscilatória do modelo FitzHugh-Nagumo, cujos resultados foram apresentados na seção 4.2, verificamos que as oscilações ocorrem para todos os modelos propostos exceto para aquele baseado em equação não-autônoma.

Foram notadas diferenças entre os períodos de oscilação, se comparados o resultado original da figura 4.17, com os modelos integro-diferencial, integro-diferencial otimizado e modelo diferencial com atraso do caso oscilatório, presentes respectivamente nas figuras 4.19, 4.21 e 4.23. Como pode ser visto nesta última figura, notamos que o formato do modelo com atraso possui leves divergências com os anteriores e com o original.

Já no modelo baseado em equação não-autônoma, cujos resultados são mostrados na figura 4.25, podemos notar que as oscilações não ocorrem. Seu plano de fases não admite ciclo conforme a figura 4.26.

4.4 Modelos baseados em Hodgkin-Huxley

Nesta seção, serão expostos modelos baseados nas equações da seção 3.2. Estes modelos são aproximações das equações originais Hodgkin-Huxley e seguem as condições expostas na seção mencionada.

Seja uma equação integro-diferencial derivada do modelo Hodgkin-Huxley definida por:

$$\frac{dv}{dt}(t) = \frac{I(t) - I_{Na}(t) - I_K(t) - I_L}{Cm}. \quad (4.39)$$

onde $I(t)$ é a corrente de estímulo aplicada. Temos também que

$$I_{Na}(t) = g_{Na}w_m(t)^3w_h(t)(V - E_{Na}), \quad (4.40)$$

$$I_K(t) = g_Kw_n(t)^4(V - E_K), \quad (4.41)$$

$$I_L = (V - E_L). \quad (4.42)$$

As funções w_m , w_n e w_h serão definidas de maneiras específicas em cada uma das subseções a seguir.

O modelo de referência possui conformidade com a figura 4.27.

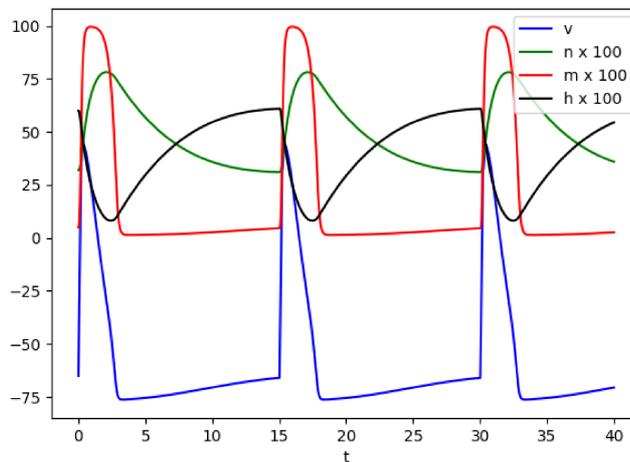


Figura 4.27: Modelo de referência Hodgkin-Huxley com as variáveis v , m , n e h

Os resultados obtidos a partir das simulações a seguir encontram-se consolidados na figura 4.28.

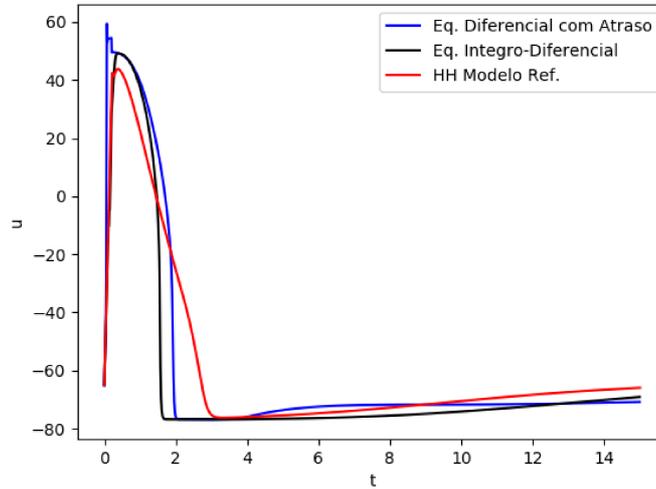


Figura 4.28: Comparação execuções dos modelos baseados em Hodgkin-Huxley.

4.4.1 Equação integro-diferencial

O modelo integro-diferencial define as equações w_m , w_n e w_h da seguinte maneira:

$$w_m(t) = 1 - \int_{-\infty}^t \beta_m(v(s))e^{-\alpha_m(v(t))+\beta_m(v(t))(t-s)} ds. \quad (4.43)$$

$$w_n(t) = \int_{-\infty}^t \alpha_n(v(s))e^{-\alpha_n(v(t))+\beta_n(v(t))(t-s)} ds, \quad (4.44)$$

$$w_h(t) = \int_{-\infty}^t \alpha_h(v(s))e^{-\alpha_h(v(t))+\beta_h(v(t))(t-s)} ds, \quad (4.45)$$

Foram utilizadas saturações em alguns casos:

$$H(w_h) = \begin{cases} w_h, & \text{se } w_h > 0 \\ 0, & \text{c.c.} \end{cases} \quad (4.46)$$

$$H(w_n) = \begin{cases} w_n, & \text{se } w_n < 1 \\ 1, & \text{c.c.} \end{cases} \quad (4.47)$$

$$H(w_m) = \begin{cases} w_m, & \text{se } w_m < 1 \\ 1, & \text{c.c.} \end{cases} \quad (4.48)$$

O resultado da aproximação obtida conforma com a figura 4.29.

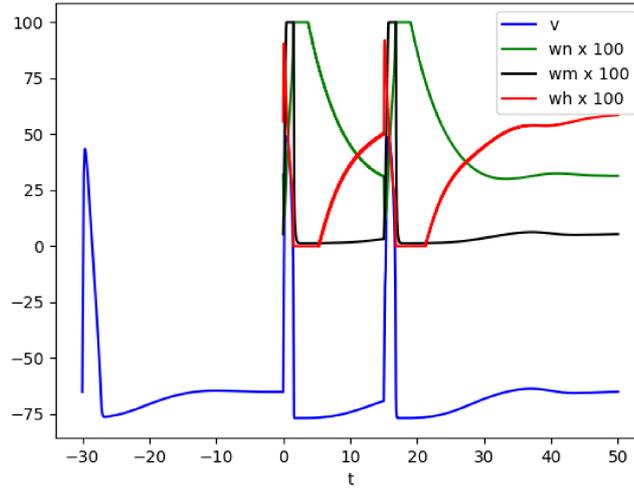


Figura 4.29: Resultado da simulação com o modelo integro-diferencial derivado de Hodgkin-Huxley

Sua equação final é

$$\frac{dv}{dt}(t) = \frac{I(t) - I_{Na}(t) - I_K(t) - I_L}{Cm}, \quad (4.49)$$

onde

$$I_{Na}(t) = g_{Na} \left(\int_{-\infty}^t \alpha_m(v(s)) e^{-\alpha_m(v(t)) + \beta_m(v(t))(t-s)} ds \right)^3 \left(1 - \int_{-\infty}^t \beta_h(v(s)) e^{-\alpha_h(v(t)) + \beta_h(v(t))(t-s)} ds \right) (V - E_{Na}) \quad (4.50)$$

$$I_K(t) = g_K \left(\int_{-\infty}^t \alpha_n(v(s)) e^{-\alpha_n(v(t)) + \beta_n(v(t))(t-s)} ds \right)^4 (V - E_K), \quad (4.51)$$

$$I_L = (V - E_L). \quad (4.52)$$

4.4.2 Equação integro-diferencial otimizada

O modelo integro-diferencial otimizado define as equações w_m , w_n e w_h conforme as seguintes expressões:

$$w_m(t) = 1 - \int_{t_0}^t \beta_m(v(s)) e^{-\alpha_m(v(t)) + \beta_m(v(t))(t-s)} ds \quad (4.53)$$

$$w_n(t) = \int_{t_0}^t \alpha_n(v(s)) e^{-\alpha_n(v(t)) + \beta_n(v(t))(t-s)} ds \quad (4.54)$$

$$w_h(t) = \int_{t_0}^t \alpha_h(v(s)) e^{-\alpha_h(v(t)) + \beta_h(v(t))(t-s)} ds. \quad (4.55)$$

Os valores utilizados para ϵ e ϵ_2 foram, respectivamente, 5 e 50. Além disso, foram utilizadas saturações em w_h , w_n e w_m conforme as equações (4.55), (4.54) e (4.53). O resultado é expresso de maneira aproximada na figura 4.30.

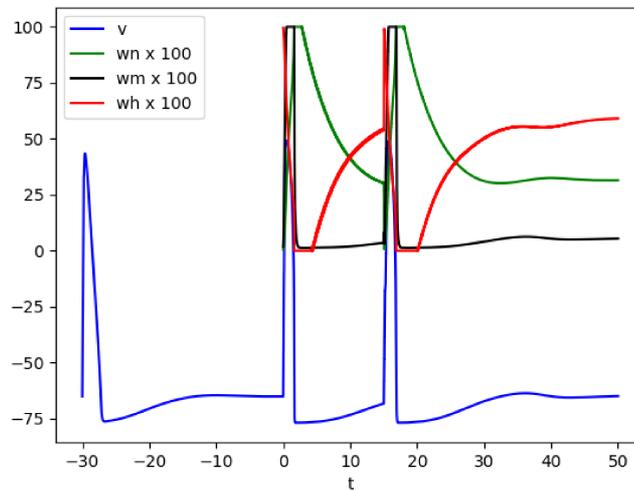


Figura 4.30: Resultado da simulação com o modelo integro-diferencial otimizado derivado de Hodgkin-Huxley

A equação final é

$$\frac{dv}{dt}(t) = \frac{I(t) - I_{Na}(t) - I_K(t) - I_L}{Cm}, \quad (4.56)$$

onde

$$I_{Na}(t) = g_{Na} \left(\int_{t_0}^t \alpha_m(v(s)) e^{-\alpha_m(v(t)) + \beta_m(v(t))(t-s)} ds \right)^3 \left(1 - \int_{t_0}^t \beta_h(v(s)) e^{-\alpha_h(v(t)) + \beta_h(v(t))(t-s)} ds \right) (V - E_{Na}), \quad (4.57)$$

$$I_K(t) = g_K \left(\int_{t_0}^t \alpha_n(v(s)) e^{-\alpha_n(v(t)) + \beta_n(v(t))(t-s)} ds \right)^4 (V - E_K), \quad (4.58)$$

$$I_L = (V - E_L). \quad (4.59)$$

4.4.3 Equação diferencial com atraso

Na implementação a seguir, iremos propor o cálculo das integrais w_n , w_m e w_h utilizando a Regra do Trapézio. Para isto, consideremos a seguinte função:

$$F_g(t, s) = \alpha_g(u(s)) e^{-(\alpha_g(u(t)) + \beta_g(u(t)))(t-s)} \quad (4.60)$$

onde g representa n , m e h do modelo original.

Serão definidos três pontos, t_1 , t_2 e t_0 , distanciados igualmente por $\tau = \frac{t-t_0}{2}$. A partir dos mesmos, serão construídos dois trapézios, A e B , conforme a figura 4.31. As integrais correspondentes a w_n , w_m e w_h consistirão na soma das áreas destes dois trapézios.

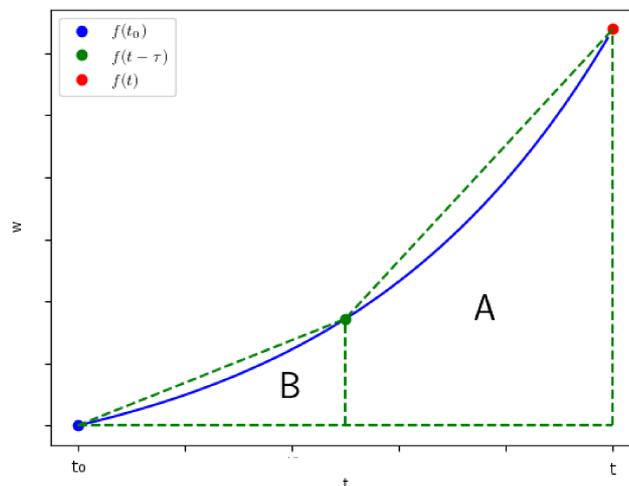


Figura 4.31: Integral w como soma da área das figuras A e B

Desse modo temos as funções w_n e w_n definidas por:

$$w_n(t, s) = \tau \frac{F_n(t, t) + F_n(t, t - \tau)}{2} + \tau \frac{F_n(t, t - \tau) + F_n(t, t_0)}{2}, \quad (4.61)$$

$$w_m(t, s) = \tau \frac{F_m(t, t) + F_m(t, t - \tau)}{2} + \tau \frac{F_m(t, t - \tau) + F_m(t, t_0)}{2}. \quad (4.62)$$

$$w_h(t, s) = \tau \frac{F_h(t, t) + F_h(t, t - \tau)}{2} + \tau \frac{F_h(t, t - \tau) + F_h(t, t_0)}{2}. \quad (4.63)$$

Com relação a w_h , trata-se de uma variável muito rápida, isto é, sua derivada em alguns pontos faz com que a tolerância de erro definida em (3.15) seja ultrapassada. Então, fez-se necessário definir em nosso modelo uma aproximação para w_h através da equação:

$$\tau \frac{dh}{dt} = h_\infty - h. \quad (4.64)$$

Quando $\tau \frac{dh}{dt}$ é pequeno,

$$h \approx h_\infty(u). \quad (4.65)$$

Assim, fazemos

$$w_h(t) = h_\infty(t). \quad (4.66)$$

O resultado obtido possui conformidade com a figura 4.32.

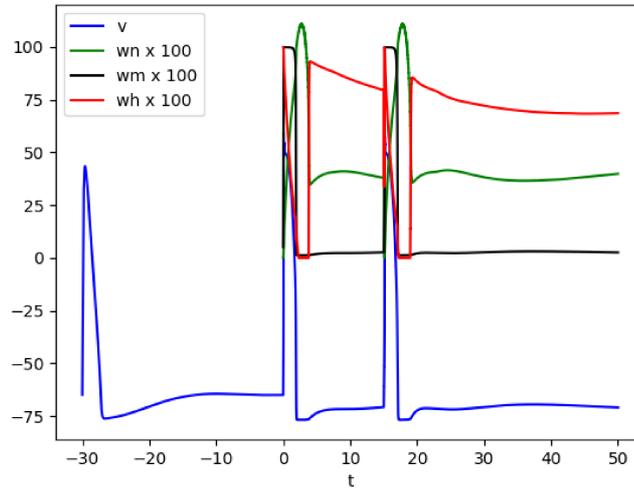


Figura 4.32: Resultado da simulação da equação diferencial com atraso derivada do modelo Hodgkin-Huxley

A equação final é

$$\frac{dv}{dt}(t) = \frac{I(t) - I_{Na}(t) - I_K(t) - I_L}{Cm}, \quad (4.67)$$

onde

$$I_{Na}(t) = g_{Na} \left(\tau \frac{F_m(t, t) + F_m(t, t - \tau)}{2} + \tau \frac{F_m(t, t - \tau) + F_m(t, t_0)}{2} \right)^3 h_\infty(t) (V - E_{Na}), \quad (4.68)$$

$$I_K(t) = g_K \left(\tau \frac{F_n(t, t) + F_n(t, t - \tau)}{2} + \tau \frac{F_n(t, t - \tau) + F_n(t, t_0)}{2} \right)^4 (V - E_K), \quad (4.69)$$

$$I_L = (V - E_L). \quad (4.70)$$

4.5 Discussões sobre os modelos baseados em Hodgkin-Huxley

Comparando as figuras 4.27, 4.28 e 4.29 e 4.30, podemos notar que as equações integro-diferenciais e integro-diferenciais otimizadas obtidas com base no modelo original Hodgkin-Huxley configuram-se como aproximações e não como equivalências. A diferença entre os dois modelos pode ser melhor notada nas fases de repolarização e hiperpolarização. É possível verificar também uma pequena oscilação nas fases de repouso posteriores a um potencial de ação. No entanto, mostram-se satisfatoriamente próximos do modelo de referência.

Esta similaridade ocorre também nas equações diferenciais com atraso do modelo de Hodgkin-Huxley, porém a aproximação apresenta-se menor neste caso, se comparadas às versões integro-diferenciais, conforme podemos notar ao comparar a figura 4.32 com os demais gráficos que a precedem em sua seção. A hiperpolarização apresenta-se de forma menos duradoura do que a original e o repouso contempla algumas pequenas oscilações.

Devemos notar que estes modelos foram concebidos a partir dos originais e mantem a mesma parametrização dos mesmos. Entendemos que alterações em suas estruturas, principalmente na função τ , poderiam melhorar estas fases. Pretendemos elaborar tais melhorias em versões futuras deste estudo.

5 Considerações Finais

5.1 Conclusões

Neste trabalho, estudou-se os dois principais modelos computacionais disponíveis para representar potenciais de ação em neurônios: Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo. Procurou-se compreender suas características detalhadamente para que fosse possível aplicar os métodos propostos no presente texto. Estes métodos baseiam-se em converter sistemas de equações diferenciais ordinárias em equações diferenciais com atraso.

Seguiu-se então a fase de validações e ajustes das equações obtidas pela aplicação dos métodos. Neste período, foram realizadas simulações computacionais cujos resultados sofreram comparações com os modelos originais. Estes experimentos demonstraram a eficácia do método e revelaram alguns pontos específicos nos quais seria interessante aprofundar os estudos.

A partir dos resultados, verifica-se que é possível utilizar equações integro-diferenciais e equações diferenciais com atraso como formas alternativas aos modelos computacionais tradicionais, que são baseados em sistemas de equações diferenciais ordinárias.

5.2 Trabalhos Futuros

O presente estudo demonstrou uma metodologia para reescrever os sistemas Hodgkin-Huxley e FitzHugh-Nagumo através de equações diferenciais com atraso. Este tipo de equação permite representar uma grande diversidade de soluções. Assim, torna-se interessante pesquisar novas possibilidades de aplicação. Portanto, entre as sugestões de trabalhos futuros, pode-se citar a investigação de possíveis soluções que a modelagem de sistemas com *delay* pode fornecer a partir da variação dos parâmetros de atraso.

Outra sugestão de trabalho complementar é melhorar as aproximações obtidas nesta dissertação, principalmente no tocante à fase de hiperpolarização da membrana celular. As equações obtidas com a aplicação do método preservam os modelos tradicionais originais. Sugere-se em um próximo passo efetuar ajustes nestas equações para que as aproximações tornem-se melhores.

O ponto principal para a melhoria do método é ser capaz de calcular a integral w nas equações com atraso para que ela se aproxime da melhor maneira aos valores das expressões integro-diferenciais. Deste modo, deseja-se pesquisar de métodos numéricos mais efetivos para melhorar este cálculo.

Além disto, é importante salientar que não foram modificadas as equações originais neste trabalho. Gerou-se expressões integro-diferenciais, com atraso e não-autônomas provenientes dos modelos originais, porém preservando as características qualitativas e quantitativas de seus parâmetros. Acreditamos ser possível melhorar tais expressões através da modificação de sua estrutura, ou seja, acrescentando componentes ao modelo ou alterando aqueles existentes. Assim, sugere-se como trabalho futuro alterar as equações propostas aqui a fim de melhorar as aproximações que elas proporcionam.

REFERÊNCIAS

- [1] LENT, R., A. F. A. C. M. C. H. A. P. A. V. O., “How many neurons do you have? Some dogmas of quantitative neuroscience under revision”, *European Journal of Neuroscience*, v. 35.
- [2] GUYTON, A. C., H. J. E., *Tratado de Fisiologia Médica*. Springer, 2006.
- [3] KANDEL, E. R., S. J. H. J. T. M., *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, 2000.
- [4] KEENER, J., S. J., *Mathematical Physiology*. Springer, 1998.
- [5] BOCHAROV, G. A., R. F. A., *Numerical modelling in biosciences using delay differential equations*. v. VI - Ordinary Differential Equations and Integral Equations. 2000.
- [6] SHIGUI, J., *Delay Differential Equations in Single Species Dynamics*. Springer, 2006.
- [7] EASTMAN, J., S. J. G. J. S. R. W. C. E. M., “Using delay differential equations to induce alternans in a model of cardiac electrophysiology”, *Journal of Theoretical Biology*, v. 404, pp. 262–272, Sep 2016.
- [8] GOMES, J. M., S. R. W. C. E. M., “Alternans promotion in cardiac electrophysiology models by delay differential equations”, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, v. 27.
- [9] BRANCO, J. R., F. J. A. D. S. P., “Non Fickian delay reaction diffusion equations: Theoretical and numerical study”, *Appl Numer Math*, v. 60, pp. 531–549, Jan 2010.
- [10] BURIC, N., T. D., “Dynamics of FitzHugh-Nagumo excitable systems with delayed coupling”, *Phys Rev*, v. 67, pp. 531–549, Jan 2003.
- [11] CAMPBELL, S. A., “Time Delays in Neural Systems”, *Springer Berlin Heidelberg*, pp. 65–90, Jun 2007.
- [12] KRUPA, M., T. J. D., “Complex Oscillations in the Delayed FitzHugh-Nagumo Equation”, *Journal of Non Linear Science*, v. 26, pp. 43–81, Jun 2015.

- [13] DESROCHES, M., G. J. K. B. K. C. O. H. M. W. M., “Mixed-Mode oscillations with Multiple Time Scales”, *Society for Industrial and Applied Mathematics*, v. 54, pp. 211–288, Feb 2012.
- [14] COURTEMANCHE, M., G. L. K. J. P., “Instabilities of a propagating pulse in a ring of excitable media”, *Phys Rev*, v. 70, pp. 2182–2185, Apr 1993.
- [15] GOTTWALD, G. A., “Bifurcation analysis of a normal form for excitable media: Are stable dynamical alternans on a ring possible?” *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, v. 18, Jun 2008.
- [16] GOTTWALD, G. A., K. L., “A normal form for excitable media”, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, v. 16, Aug 2006.
- [17] HODGKIN, A. L., H. A. F., “A Quantitative Description of Membrane Current and Its Application to Conduction and Excitation in Nerve”, *The Journal of Physiology*, v. 117, pp. 500–544, Apr 1952.
- [18] FITZHUGH, R., “Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane”, *Biophys. J.*, v. 1, pp. 445–465, 1952.
- [19] NAGUMO, J. S., A. S. Y. S., “An active pulse transmission line simulating nerve axon”, *Proc. IRE.*, v. 50, pp. 2061–2071, 1962.
- [20] BERG, E. J., S. J., *Heaviside’s Operational Calculus, as applied to Engineering and Physics*. McGraw-Hill Education, 1936.
- [21] HANSER, E. T., *Equacoes diferenciais autonomas e aplicacoes*, dissertacao, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho.