

## Solução Numérica de um Problema Inverso em Neurociência via o Método de Landweber Não Linear

Alexandre L. Madureira<sup>1</sup>

Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, RJ

Jemy A. Mandujano Valle<sup>2</sup>

Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, RJ

**Resumo.** O objetivo deste trabalho é obter de forma indireta os valores de certos parâmetros de uma equação diferencial parcial, utilizando um método de Regularização Iterativa. O problema é motivado pelo comportamento de canais iônicos da célula neuronal, que é de difícil determinação experimental. Utilizamos um modelo simplificado, no caso a equação do cabo passivo, que é uma equação diferencial parabólica linear, com termos de difusão e reação. Consideramos que o termo de reação é dado por uma função que depende da variável espacial, e é desconhecido. Para determinar essa função utilizamos o método de Landweber não linear, que, a partir de um ponto inicial qualquer (num espaço de Hilbert), busca de forma iterativa aproximações para a função desconhecida. Neste trabalho descrevemos a motivação biológica do problema, bem como a base matemática do algoritmo, e testamos alguns casos computacionais.

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

### 1 Introdução

O sistema nervoso é a parte do organismo que coordena suas ações voluntárias e involuntárias e transmite sinais entre as diferentes partes do organismo. A unidade básica do sistema nervoso é a célula nervosa, denominada neurônio, responsável pela condução do impulso nervoso. Um neurônio típico apresenta três partes distintas: corpo celular, dendritos e axônio. O axônio e dendritos, podem ser modelados por finos e longos cabos cilíndricos condutores de eletricidade revestidos por uma membrana isolante. Em particular, os dendritos são às vezes modelados como cabos elétricos passivos, ou seja, cujas condutâncias não dependem da voltagem.

O trabalho [7] apresenta a modelagem matemática da equação do cabo, na qual descreve a propagação de corrente elétrica ao longo de um cabo cilíndrico:

$$\frac{1}{R_i + R_e} V_{xx}(t, x) = C_M V_t(t, x) + G(x) [V(t, x) - E], \quad (1)$$

---

<sup>1</sup>alm@lncc.br

<sup>2</sup>jhimyunac@gmail.com

onde  $R_i$  é a resistência interna do neurônio,  $R_e$  a resistência externa do neurônio,  $E$  o potencial de Nernst,  $V$  potencial da membrana,  $G$  a condutância. Os dados  $R_i$ ,  $R_e$ ,  $C_M$  e  $E$  são constantes conhecidas.

Existe um forte interesse em estimar parâmetros em modelos baseados no trabalho de Hodgkin e Huxley [5], começando com Rall na década de 1960 [8]. Outros métodos foram posteriormente descritos, entre eles [9,10]. Em particular, Cox e Li [4] desenvolveram um método chamado independência de entrada, que busca recuperar os parâmetros do modelo de Hodgkin e Huxley.

Todos os trabalhos mencionados acima são para estimar parâmetros constantes. Existem poucos trabalhos, experimentais ou teóricos, que obtêm boas estimativas de parâmetros espacialmente distribuídos. Os autores de [2] desenvolveram um método numérico eficiente para recuperar a condutância não uniforme  $G$ . Porém aspectos matemáticos de estabilidade, convergência e consistência não foram avaliados neste trabalho. Cox [3] utilizou o método de multiplicadores de Lagrange num modelo não-linear para recuperar a distribuição não uniforme da condutância. Avdonin [1] utilizou o método de controle de fronteira para resolver o problema inverso de recuperar a condutância.

Seja  $c = C_M(R_i + R_e)$  e  $g(x) = G(x)(R_i + R_e)$ . Suponha que as constantes  $c$  e  $E$  sejam conhecidas, e que, se  $r$ ,  $p$ , e  $q$  são funções conhecidas, pode-se medir o valor do potencial da membrana  $V$ . O objetivo do presente trabalho é achar a condutância  $g$  tal que

$$\begin{cases} V_{xx}(t, x) = cV_t(t, x) + g(x)[V(t, x) - E], \\ V(0, x) = r(x) & 0 < x < L, \\ V_x(t, 0) = p(t); \quad V_x(t, L) = q(t) & 0 < t < T, \end{cases} \quad (2)$$

## 2 Sobre problemas inversos

Seja  $F : L^2(0, L) \longrightarrow L^2(0, T)$  um operador não linear, e  $D(F) = L^\infty(0, L) \subset L^2(0, L)$ . Dado  $g \in D(F)$ , o operador  $F$  é definido por

$$F(g) = V(\cdot, L),$$

onde  $V$  satisfaz a equação diferencial parcial (2). O problema inverso consiste em achar  $g$  dado  $V(\cdot, L)$ .

Matematicamente problemas inversos pertencem à classe de problemas mal-postos. O problema é dito mal-posto se alguma das seguintes condições não é satisfeita: existe solução; a solução é única; a solução tem uma dependência contínua com os dados de entrada (estabilidade). No trabalho admitimos a existência de uma única solução para o problema, mas não sua continuidade (estabilidade). A estabilidade é necessária se desejamos assegurar que pequenas variações nos dados conduzam a pequenas mudanças na solução. Os problemas de instabilidade pode ser controlados por os métodos de regularização em particular o Método de Landweber não-Linear.

A iteração de Landweber não-Linear é definida por

$$g_{k+1}^\delta = g_k^\delta + F'(g_k^\delta)^*(V^\delta - F(g_k^\delta)), \quad (3)$$

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

A iteração (3) depende fortemente de um critério de parada. Uma alternativa para a escolha do critério de parada é o princípio da discrepância: a iteração é parada no índice  $k_* = k(\delta, V^\delta)$  quando, pela primeira vez,

$$\|V^\delta - F(g_{k_*}^\delta)\| \leq \tau\delta < \|V^\delta - F(g_k^\delta)\|, \quad 0 \leq k < k_*, \quad \tau > 2\frac{1+\eta}{1-2\eta} > 2. \quad (4)$$

**Teorema 2.1.** *Suponha que exista uma bola fechada  $B_{2\rho}(g_1) \subset D(F)$  de raio  $2\rho > 0$  e de centro  $g_1 = g_1^\delta$ . Seja  $k_* = k(\delta, V^\delta)$  escolhido de acordo com o princípio da discrepância (4) e que as hipóteses abaixo sejam satisfeitas:*

1. O operador  $F(\cdot)$  é contínuo e o problema possui uma solução  $g_*$  que pertence a  $B_{2\rho}(g_1)$ ,
2. A derivada de Fréchet de  $F(\cdot)$  satisfaz  $\|F'(x)\| \leq 1$ ,  $g \in B_{2\rho}(g_1)$ ,
3.  $\|F(g) - F(\tilde{g}) + F'(g)(g - \tilde{g})\| \leq \eta\|F(g) - F(\tilde{g})\|$ ,  $\eta < \frac{1}{2}$ ,  $g, \tilde{g} \in B_{2\rho}(g_1)$ ,

Então a iteração de Landweber  $g_{k_*}^\delta$  converge a uma solução de  $F(g) = V(t, L)$ , quando  $\delta \rightarrow 0$ .

**Prova.** Ver [6], Teorema 2.6.

### 3 Método de Landweber não-Linear de forma algorítmica

Para fins práticos vamos denotar  $g_k^\delta = g_k$  e  $V^\delta = V$ . Definamos a seguinte equação diferencial parcial

$$\begin{cases} -U_{xx}(t, x) - c U_t(t, x) + g(x) U(t, x) = 0, \\ U(T, x) = 0; & 0 < x < L, \\ U_x(t, 0) = 0; & 0 < t < T, \\ U_x(t, L) = V(t, L) - F(g_k); & 0 < t < T. \end{cases} \quad (5)$$

A seguinte igualdade foi provada no trabalho [7], no Teorema 4.2.1:

$$F'(g_k)^*(V - F(g_k)) = \int_0^T [V - E] U dx. \quad (6)$$

Então a iteração (3) fica na forma:

$$g_{k+1} = g_k + \int_0^T [V - E] U dx. \quad (7)$$

A iteração funciona da seguinte maneira: suponhamos que conhecemos  $g_k$ . Então para obter  $g_{k+1}$  temos que realizar os seguintes passos:

**Passo 1.** Substituindo  $g_k$  na equação diferencial parcial (2), e utilizando o método de diferenças finitas, calculamos  $V_k$ , obtendo portanto  $V_k(\cdot, L) = F(g_k)$ .

**Passo 2.** Substituindo  $F(g_k)$  na equação diferencial parcial (5), e utilizando o método de diferenças finitas obtemos  $U$ .

**Passo 3.** Substituindo  $U$  na equação (7), e utilizando o método de Trapézio calculamos a integral da equação (7), obtendo assim  $g_{k+1}$ .

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

## 4 Experimentos Computacionais

Neste seção apresentamos dois exemplos computacionais, e utilizando a iteração de Landweber não-Linear (7) obtemos a solução de cada exemplo. Para cada exemplos mostramos duas figuras.

A primeira figura de cada exemplo mostra como a função  $g_k$  se aproxima da função  $g$ , com o aumento de  $k$ . A segunda figura de cada exemplo representa o gráfico do erro ( $Erro_k$ ) em função do número de iterações ( $k$ ), onde

$$Erro_k = \frac{|g - g_k|}{nx} = \frac{|g(x_1) - g_k(x_1)| + |g(x_2) - g_k(x_2)| + \dots + |g(x_{nx}) - g_k(x_{nx})|}{nx}.$$

Os gráficos mostram que  $Erro_k$  decresce com o aumento de  $k$ .

### 4.1 Exemplo 1

Achar  $g(x)$  da seguinte equação diferencial parcial, para uma função conhecida  $V(t, x)$ .

$$F(g(x)) = V(t, x), \quad \text{onde} \quad \begin{cases} V_{xx}(x, t) = V_t(x, t) + g(x)V(x, t), \\ V(0, x) = \cos(x + \pi/2). & 0 < x < \pi/2, \\ V_x(t, 0) = -e^t; \quad V_x(t, \pi/2) = 0, & 0 < t < 1. \end{cases}$$

Para comparar os resultados obtidos, primeiro calcula-se  $V$  utilizando o método de diferenças finitas, para  $g(x) = 2$ . Agora considere  $g$  desconhecido. Utilizando a iteração de Landweber não-Linear (7) obtemos  $g$ , dado  $g_1 = x^2$ .

Na Figura 1 o gráfico azul é da função exata  $g(x) = 2$  e os gráficos em vermelho são as funções aproximadas  $g_k$  para  $g$ . O lado esquerdo da figura mostra as comparações das funções na primeira iteração do algoritmo, com um erro de 1,2226. O lado direito mostra as comparações das funções na iteração  $10^5$  do algoritmo, com um erro de 0,0824.

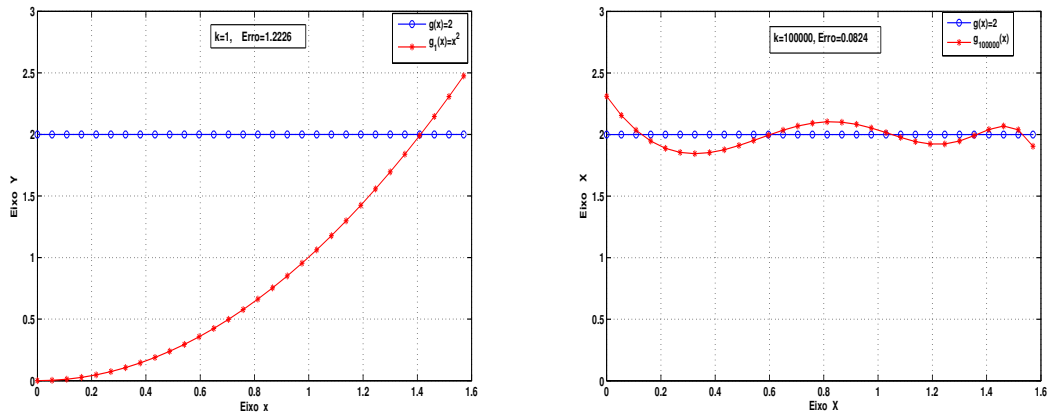


Figura 1: Aproximação  $g_k$  para  $g$ .

Na figura 2 mostra o erro versus o número de iterações. Observe que na medida que o número de iterações aumenta, o erro decresce.

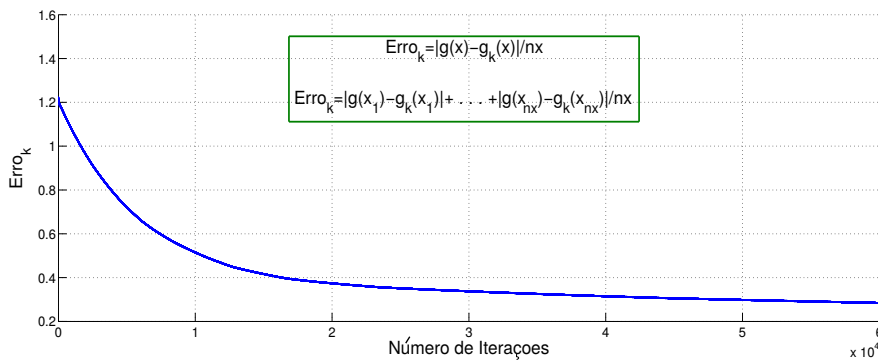


Figura 2: Erro cometido na iteração  $k$ .

### 4.2 Exemplo 2

Achar  $g(x)$  da seguinte equação diferencial parcial, para uma função conhecida  $V(t, x)$ .

$$F(g(x)) = V(t, x), \quad \text{onde} \quad \begin{cases} V_{xx}(x, t) = V_t(x, t) + g(x)V(x, t), \\ V(0, x) = \cos(x + \pi/2) & 0 < x < \pi/2, \\ V_x(t, 0) = -e^t; \quad V_x(t, \pi/2) = 0, & 0 < t < 1. \end{cases}$$

Para comparar os resultados obtidos, primeiro calcula-se  $V$  utilizando o método de diferenças finitas, para  $g(x) = \sin(x)$ . Agora considere-se  $g$  desconhecido. Utilizando a iteração de Landweber não-Linear (7) obtemos  $g$ , dado  $g_1 = \cos(x)$

Na figura 3 o gráfico azul é da função exata  $g(x) = \sin(x)$  e os gráficos em vermelho são das funções aproximadas  $g_k$  para  $g$ . No lado esquerdo da figura mostra as comparações das

funções na primeira iteração do algoritmo, com um erro de 0,5337. O lado direito mostra as comparações das funções na iteração  $4 \times 10^4$  do algoritmo, com um erro de 0,0833.

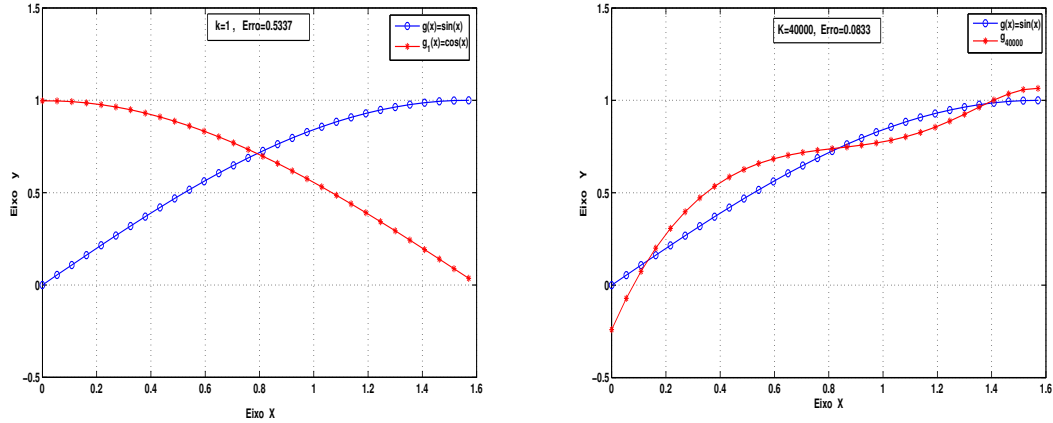


Figura 3: Aproximação  $g_k$  para  $g$ .

A figura 4 mostra o erro versus o número de iterações. Observe novamente o decréscimo do erro, na medida que o número de iterações aumenta.

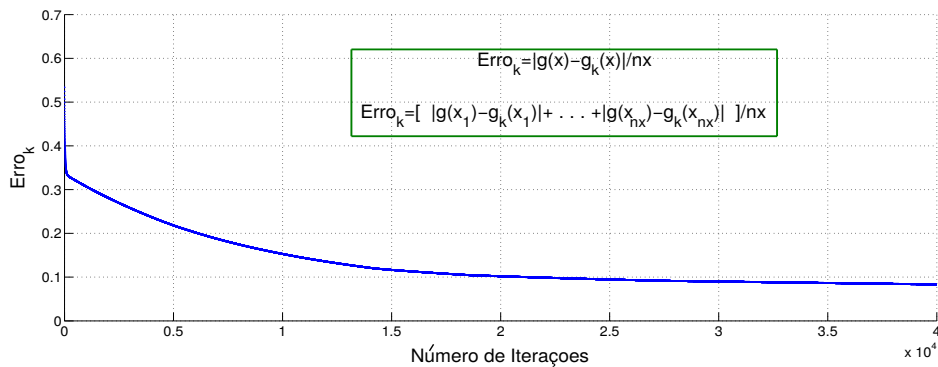


Figura 4: Erro cometido na iteração  $k$ .

## 5 Conclusões

O trabalho é motivado pelo comportamento de canais iônicos da célula neural. Nós trabalhamos com a equação diferencial parcial parabólica, chamada equação do cabo, que é um modelo simplificado. A equação do cabo tem termos de reação e difusão, e o objetivo deste trabalho foi achar de uma forma indireta o termo de reação que é dado por uma função  $g$  que depende da variável espacial  $x$ .

Neste trabalho utilizamos o algoritmo de Landweber-não linear (6) para achar de maneira aproximada a função  $g$ . Cada passo deste algoritmo requer a resolução de duas

equações diferenciais parciais parabólicas ((2), (5)) e uma integral. Utilizamos o método de Diferenças Finitas para obter a solução aproximada das equações diferenciais parciais e o método de trapézio para calcular a integral, resultando um método computacionalmente bastante intensivo. O método proporciona uma resposta completamente satisfatória para obter a função desconhecida  $g$ , como podemos observar nos exemplos anteriores.

## Agradecimentos

Aos professores Alexandre L. Madureira (LNCC) e Antonio C. Leitão (UFSC) por sua orientação durante a construção do trabalho de Mestrado.

## Referências

- [1] S. Avdonin and J. Bell, Determining a distributed parameter in a neural cable model via a boundary control method, *Journal of mathematical biology*, vol. 67, 123–141, 2013.
- [2] J. Bell and G. Craciun, A distributed parameter identification problem in neuronal cable theory models, *Mathematical biosciences*, vol. 194, 1–19, 2005.
- [3] S. J. Cox, An adjoint method for channel localization, *Mathematical Medicine and Biology*, vol. 23, 139–152, 2006.
- [4] S. J. Cox and L. Ji, Identification of the cable parameters in the somatic shunt model, *Biological cybernetics*, vol. 83, 151–159, 2000.
- [5] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *The Journal of physiology*, vol. 117, 500, 1952.
- [6] B. Kaltenbacher, A. Neubauer and O. Scherzer, *Iterative regularization methods for nonlinear ill-posed problems*, Walter de Gruyter, vol. 6, 2008.
- [7] J. A. Mandujano Valle, Solução numérica de um problema inverso em neurociência via o método de Landweber não linear, Dissertação de Mestrado em Modelagem Computacional, LNCC, 2015.
- [8] W. Rall, Membrane potential transients and membrane time constant of motoneurons, *Experimental neurology*, vol. 2, 503–532, (1960).
- [9] A. K. Schierwagen, Identification problems in distributed parameter neuron models, *Automatica*, vol. 26, 739–755, (1990).
- [10] J. A. White, P. B. Manis and E. D. Young, The parameter identification problem for the somatic shunt model, *Biological cybernetics*, vol. 66, 307–318, 1992.