

# Múltiplas escalas e a modelagem matemática e computacional em neurociência under Capricorn

Alexandre & Daniele Madureira

[www.lncc.br/~alm](http://www.lncc.br/~alm)

Laboratório Nacional de Computação Científica – LNCC  
Petrópolis - RJ

Inverse days under Capricorn — UFSC, Florianópolis  
01 e 02 de setembro de 2011

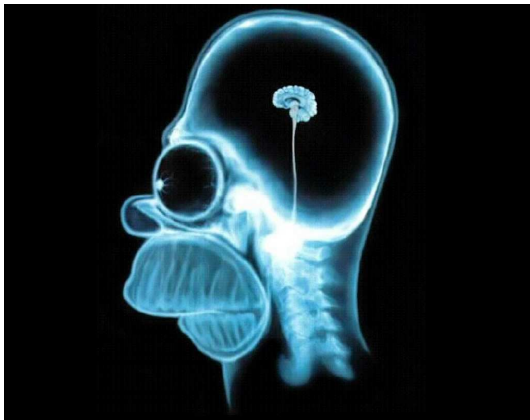
# Conteúdo

- 1 Motivação
- 2 A multiescala na modelagem computacional
- 3 Neurônio: a unidade básica
- 4 Conclusões Finais

# Conteúdo

- 1 **Motivação**
  - O cérebro humano
  - Complexidade e Multiescala
- 2 A multiescala na modelagem computacional
- 3 Neurônio: a unidade básica
- 4 Conclusões Finais

# O cérebro humano

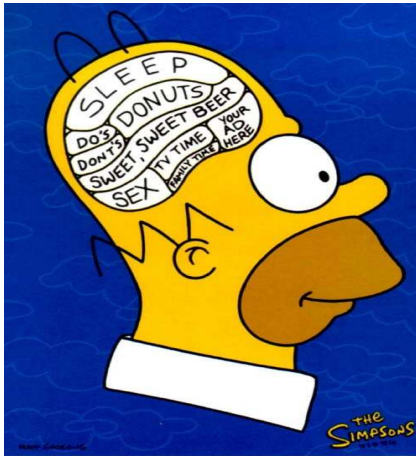


## Neurociência Matemática:

- busca compreender o sistema nervoso via modelagem matemática
- área multidisciplinar

Homer Simpson

# Complexidade

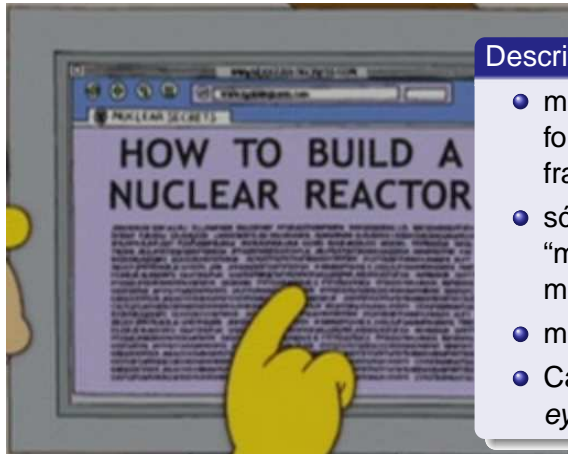


## Cérebro Masculino

### Processamento Cerebral:

- sistema complexo: “unidades simples” (neurônios?) agindo em conjunto
- multiescala: eventos na microescala (no espaço/tempo) com efeitos na macroescala
- só importa o efeito global, macroscópico

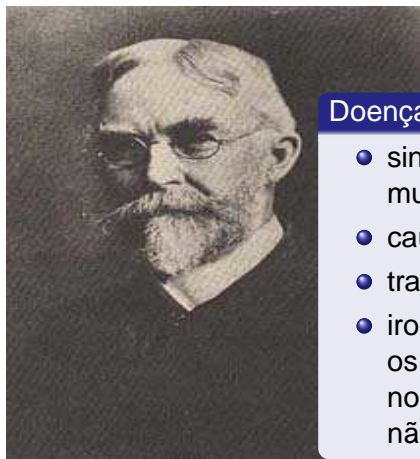
## Exemplo de multiescala: leitura



### Descrição da Leitura

- microescala: lemos letras formando palavras, formando frases, etc.
- só o que importa é o efeito “macroscópico”, i.e., a mensagem
- memória fazendo “upscaling”
- Caso de alexia: *The mind's eye* (O. Sacks, 2010)

## Outro exemplo de multiescala: Doença de Huntington



### Doença neurodegenerativa

- sintomas: declínio de coordenação muscular, comportamental, cognitivo, etc
- causa: disfunção genética
- tratamento: minimizar sintomas
- ironia: conhece-se a causa (microescala), os efeitos nos neurônios (mezoescala), e no comportamento (macroescala), mas não se sabe como estes estão ligados

George Huntington

# Escalas em Neurociência

Nível	Escala física (metros)
Dinâmica Molecular	$10^{-10}$
Canais e sinapses	$10^{-7}$
Neurônios	$10^{-4}$
Redes de neurônios	$10^{-3}$
Sistemas cerebrais	$10^{-1}$
Cérebro e comportamento	1

Baseado em De Schutter, 2000



# Conteúdo

- 1 Motivação
- 2 A multiescala na modelagem computacional
  - Definição, objetivo e idéias principais
- 3 Neurônio: a unidade básica
- 4 Conclusões Finais

# Definição de Problemas Multiescalas

## Definição (Física)

*Provêm de fenômenos físicos que ocorrem em diferentes escalas temporais e/ou espaciais*

## Definição (Matemática)

*São problemas cujas soluções apresentam “derivadas” de magnitudes crescentes quando algum parâmetro vai a zero*

## Definição (Computacional)

*São problemas que demandam capacidade computacional além do disponível.*

# Definição de Problemas Multiescalas

## Definição (Física)

*Provêm de fenômenos físicos que ocorrem em diferentes escalas temporais e/ou espaciais*

## Definição (Matemática)

*São problemas cujas soluções apresentam “derivadas” de magnitudes crescentes quando algum parâmetro vai a zero*

## Definição (Computacional)

*São problemas que demandam capacidade computacional além do disponível.*

# Definição de Problemas Multiescalas

## Definição (Física)

*Provêm de fenômenos físicos que ocorrem em diferentes escalas temporais e/ou espaciais*

## Definição (Matemática)

*São problemas cujas soluções apresentam “derivadas” de magnitudes crescentes quando algum parâmetro vai a zero*

## Definição (Computacional)

*São problemas que demandam capacidade computacional além do disponível.*

# Modelagem Multiescala

## Filosofia

Incorporar informações da microescala sem acoplar todos os detalhes.

Modelagens computacionais:

- clássica refinada ( $h \ll \epsilon$ ): acoplamento de muitas informações, custo alto, aproximação boa
- clássica grosseira ( $h \gg \epsilon$ ): acoplamento de poucas informações, custo baixo, aproximação ruim
- multiescala ( $h \gg \epsilon$ ): muitas informações em paralelo, custo baixo, aproximação boa

# Modelagem Multiescala

## Filosofia

Incorporar informações da microescala sem acoplar todos os detalhes.

Modelagens computacionais:

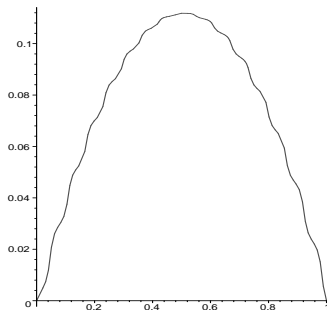
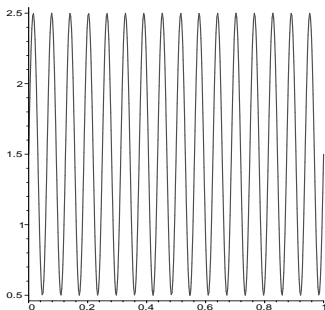
- clássica refinada ( $h \ll \epsilon$ ): acoplamento de muitas informações, custo alto, aproximação boa
- clássica grosseira ( $h \gg \epsilon$ ): acoplamento de poucas informações, custo baixo, aproximação ruim
- multiescala ( $h \gg \epsilon$ ): muitas informações em paralelo, custo baixo, aproximação boa

# Dados oscilatórios

Considere:

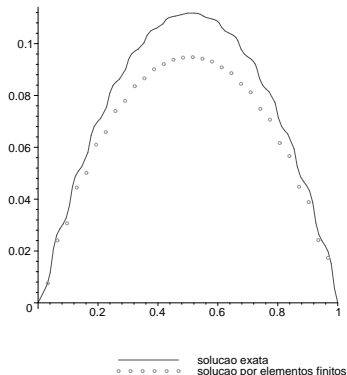
$$-\frac{d}{dx} \left( a(x/\epsilon) \frac{du}{dx}(x) \right) = 1 \quad \text{em } (0, 1), \quad u(0) = u(1) = 0,$$

Gráficos de  $a(\cdot/\epsilon)$  e  $u_\epsilon$ , com  $(\epsilon = 1/16)$ :



# Dados oscilatórios

Solução por elementos finitos com  $h = 1/32$  ( $\epsilon = 1/16$ ):



Erro de aproximação (norma  $H^1$ )  $\sim h/\epsilon$



# Algumas Lições

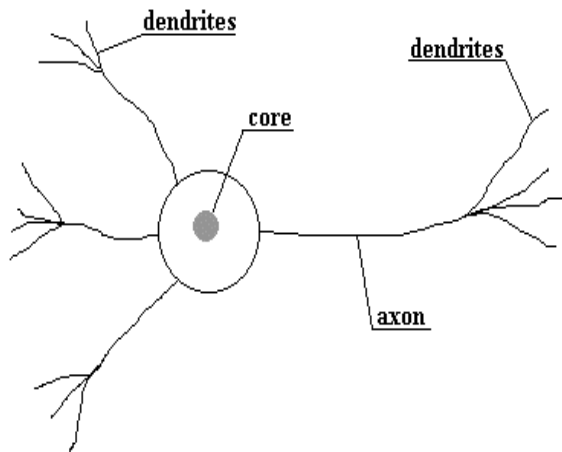
- Problemas multiescalas são de difícil resolução. A modelagem multiescala busca aproximar o comportamento “macroscópico” da solução a custos razoáveis.
- Não se pode usar uma aproximação numérica qualquer. Métodos tradicionais com malhas grosseiras não funcionam.

# Conteúdo

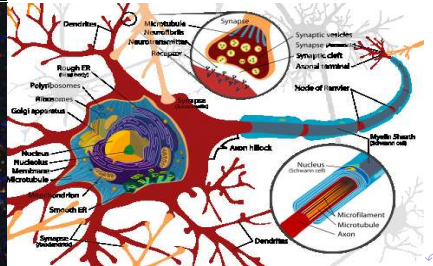
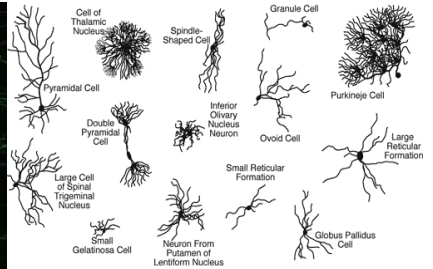
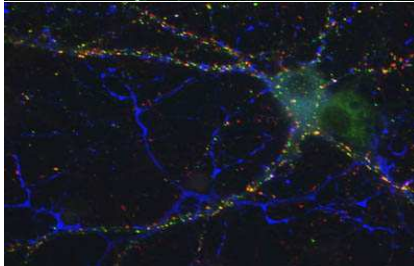
- 1 Motivação
- 2 A multiescala na modelagem computacional
- 3 Neurônio: a unidade básica**
  - O que é
  - Modelos
  - Modelagem multiescala de dendritos
- 4 Conclusões Finais

# Um neurônio matemático

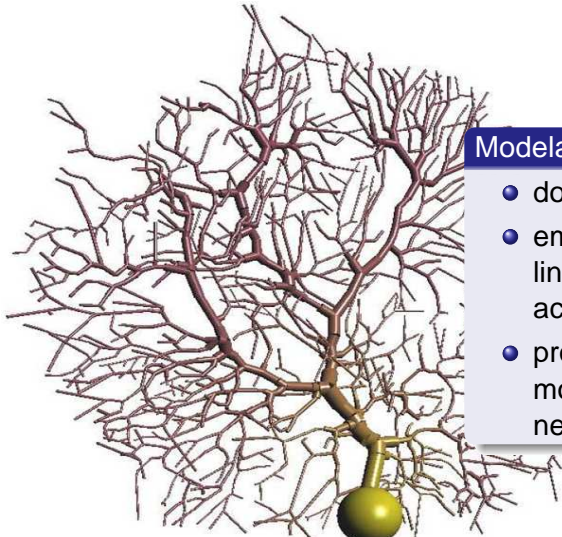
Não parece complicado:



# Neurônios “de verdade”



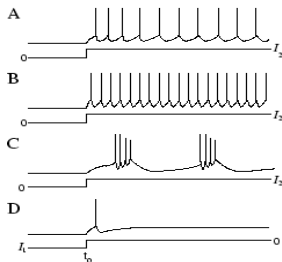
# Neurônios digitalizado:



## Modelagem Matemática:

- domínio dado por uma árvore
- em cada galho: sistema não linear de EDOs e EDPs acopladas
- problema multiescalas: modelagem “fina” de redes de neurônios

## Como os neurônios funcionam

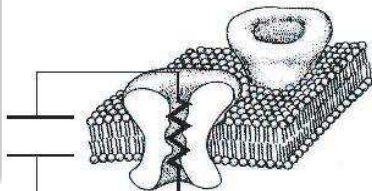


### Sinal neuronal:

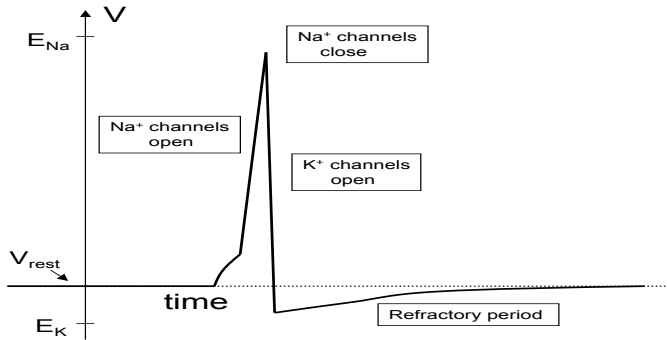
- informação via “disparos” elétricos
- gradiente de concentração iônica gera diferença de potencial elétrico (Voltagem)

### Portões iônicos:

- permitem passagem de íons pela membrana
- abertos ou fechados dependendo da voltagem



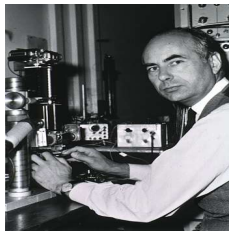
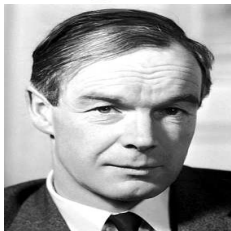
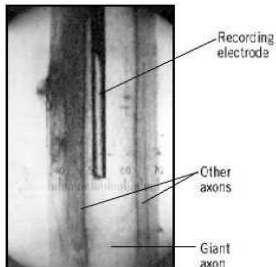
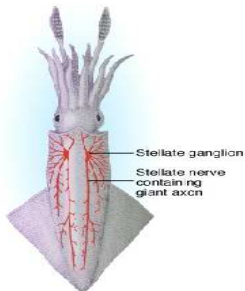
# Dinâmica do disparo



## Disparo:

- comportamento não-linear controlando aberturas e fechamentos de canais

# Lula e seu axônio gigante





## Modelo de Hodgkin Huxley

$$c_M \frac{\partial V}{\partial t} = \epsilon \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \bar{g}_K n^4 (V - E_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - \bar{g}_L (V - E_L)$$
$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n$$
$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - n) - \beta_m(V)m$$
$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - n) - \beta_h(V)h$$

Determinados experimentalmente:

$$\alpha_n(V) = 0.001(V + 55) / \{1 - \exp[-(V + 55)/10]\},$$
$$\beta_n(V) = 0.125 \exp[-(V + 65)/80], \dots$$

Constantes:  $\epsilon$ ,  $c_M$ ,  $\bar{g}_K$ ,  $E_K$ ,  $\bar{g}_{Na}$ ,  $E_{Na}$ ,  $\bar{g}_L$ ,  $E_L$

## Um modelo mais simples: Fitzhugh-Nagumo

$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I$$
$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(V + 0.7 - 0.8w)$$

- para pequenas estímulos, a voltagem cresce
- para evitar “explosões”, subtraímos termo cúbico
- $w$ : regula a “recuperação” do fluxo iônico

## Um modelo mais simples: Fitzhugh-Nagumo

$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I$$
$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(V + 0.7 - 0.8w)$$

- para pequenas estímulos, a voltagem cresce
- para evitar “explosões”, subtraímos termo cúbico
- $w$ : regula a “recuperação” do fluxo iônico

## Um modelo mais simples: Fitzhugh-Nagumo

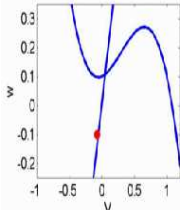
$$\frac{dV}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I$$
$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(V + 0.7 - 0.8w)$$

- para pequenas estímulos, a voltagem cresce
- para evitar “explosões”, subtraímos termo cúbico
- $w$ : regula a “recuperação” do fluxo iônico

# Modelo de Fitzhugh-Nagumo

$$\frac{dv}{dt} = V - \frac{V^3}{3} - w + I$$

$$\frac{dw}{dt} = \epsilon(V + 0.7 - 0.8w)$$



## Espaço de fase:

- bidimensional: espaço de fase mais fácil de analisar
- teoria matemática mais robusta
- análise qualitativa de sistemas dinâmicos: estabilidades, bifurcações
- concentra grande parte da neurociência matemática

## Problema multiescala: dendritos com sinapses

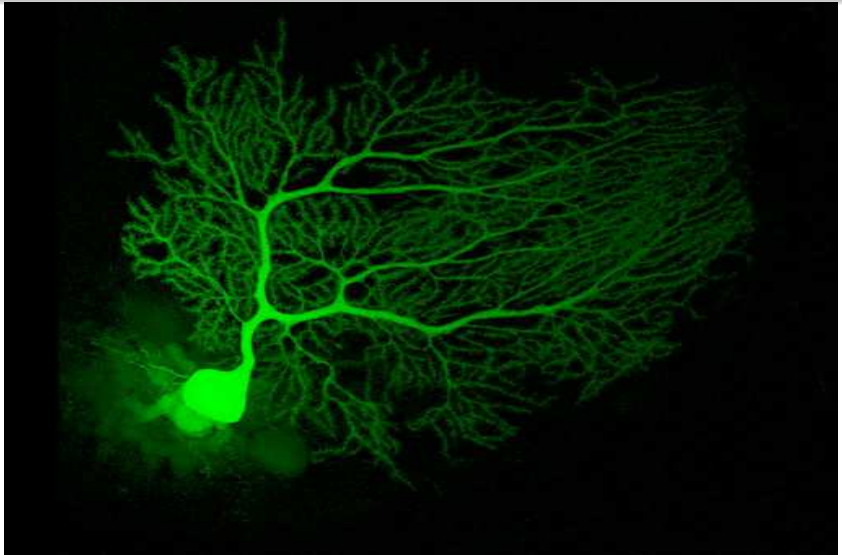
Seja a voltagem  $V$  solução de

$$\tau_M \frac{\partial V}{\partial t} - \epsilon \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + (1 + G)V = f,$$

$$\sigma^{\text{in}} = \sum_{l=1}^{N^i} g_l^i \delta_{x_l^i} \quad \sigma^{\text{ex}} = \sum_{l=1}^{N^e} g_l^e \delta_{x_l^e}$$

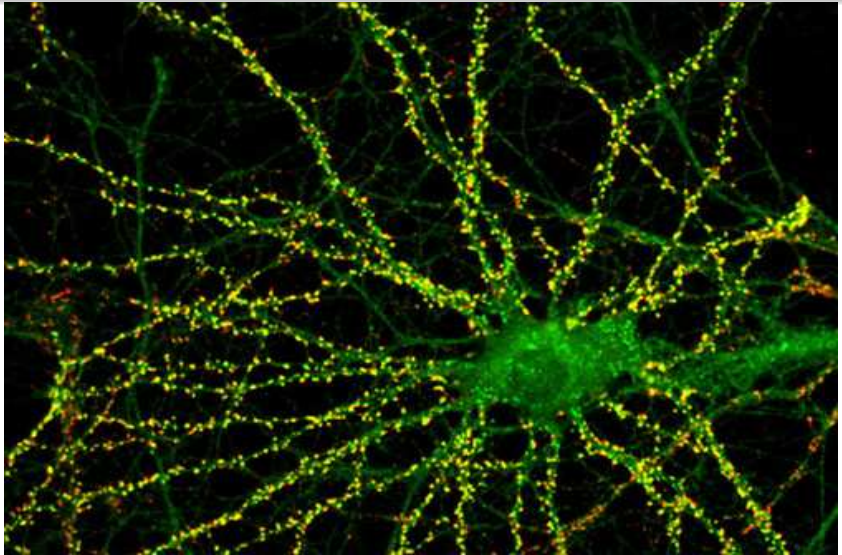
$$G = \sigma^{\text{in}} + \sigma^{\text{ex}}, \quad f = V^i \sigma^{\text{in}} + V^e \sigma^{\text{ex}},$$

onde  $\tau_M$ ,  $\epsilon$ ,  $g_l^i$ ,  $g_l^e$ ,  $V^i$ ,  $V^e$  são constantes, e  $x_l$  denotam a posição das sinapses (deltas de Dirac).



## Domínio espacial





## Sinapses

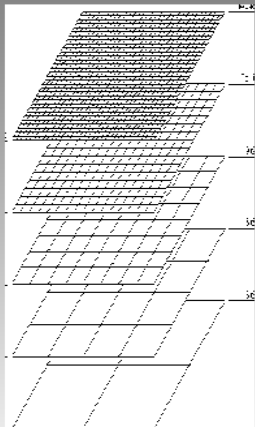


## Por que este problema é interessante?

- Problemas numéricos: métodos tradicionais não são robustos
- Custo computacional: considere uma árvore dendrítica com enorme número de detalhes fisiológicos
- Análise numérica: analisar métodos numéricos inovadores em domínios “estranhos”

# Métodos de elementos finitos multiescalas (MsFEM)

- Métodos de elementos finitos tradicionais projetam a solução exata num espaço de funções lineares por partes
- O MsFEM projeta a solução exata num espaço de soluções que capturam o “comportamento local” da EDP
- Problemas locais são resolvidos (em paralelo) e a informação da pequena escala é computada
- Ocorre uma “homogeneização numérica”, similar à homogeneização do problema contínuo
- A análise do método usa teoria da homogeneização e as propriedades de EDP para estimar o erro numérico



## Multinível

## Elementos Finitos Multiescalas (caso estacionário)

Considere a energia:

$$E(w) = \frac{1}{2} \int_0^1 \epsilon \left( \frac{dw}{dx} \right)^2 + Gw^2 dx - \int_0^1 fw dx.$$

Então

$$V = \arg \min_{w \in H_0^1(0,1)} E(w).$$

Após discretização espacial, considere o espaço multiescala

$$W_h^{\text{ms}} = \{w \in H_0^1(0,1) : w \text{ resolve (1) localmente (cada elemento)}\},$$

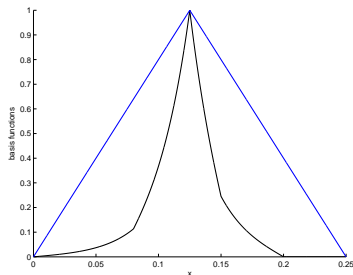
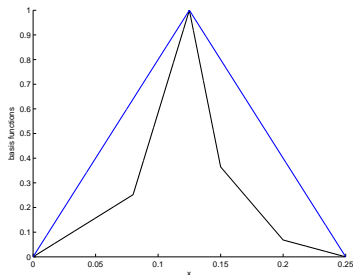
$$-\epsilon \frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + Gw = 0. \quad (1)$$

A solução de elementos finitos multiescala é o minimizante

$$V \approx V_h^{\text{ms}} = \arg \min_{w_h \in W_h^{\text{ms}}} E(w_h)$$

## Funções de base multiescalas

Casos de  $\epsilon$  grande e pequeno, e três sinapses no domínio:



- funções multiescalas capturam as propriedades das EDPs
- é assim que o “upscaling” ocorre
- elementos finitos clássicos usam as lineares por partes.

## Exemplo estacionário: baixa difusão iônica

### $\epsilon$ pequeno

- dendritos finos ou longos, ou baixa condutância longitudinal
- dependência de  $V$  em  $\epsilon$ : expansões assintóticas

Seja

$$V(x) \sim V_0(x) + \epsilon V_1(x) + \epsilon^2 V_2(x) + \dots, \quad (2)$$

onde  $V_j$  são desconhecidos. Substitua (2) na EDP:

$$V_0 + \mathbf{G}V_0 + \epsilon \left( -\frac{\partial^2 V_0}{\partial x^2} + V_1 + \mathbf{G}V_1 \right) + \epsilon^2 \left( -\frac{\partial^2 V_1}{\partial x^2} + V_2 + \mathbf{G}V_2 \right) + \dots = f.$$

Considerando o termo  $\epsilon = 0$ ,

$$V_0 + \mathbf{G}V_0 = f$$

Multiplicando por uma função contínua  $\phi$ :

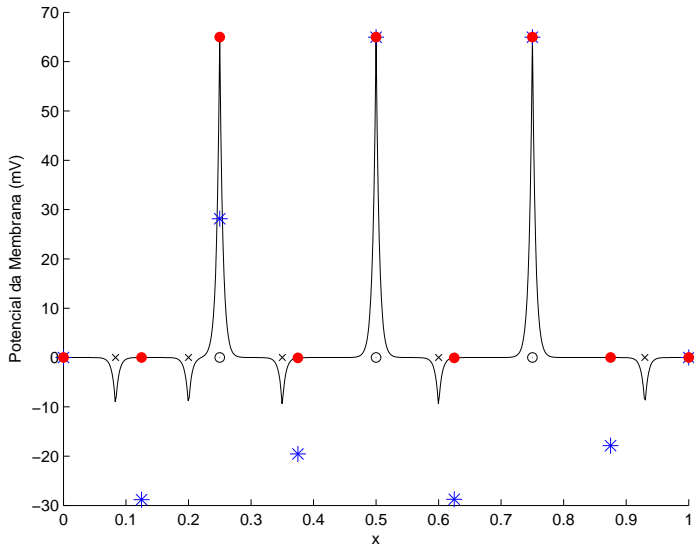
$$\int_0^1 \sigma^m V_0 \phi \, dx + \sum_{l=1}^{N^i} g_l^i V_0(x_l^i) \phi(x_l^i) + \sum_{l=1}^{N^e} g_l^e V_0(x_l^e) \phi(x_l^e) \\ = V^{\text{in}} \sum_{l=1}^{N^i} g_l^i \phi(x_l^i) + V^{\text{ex}} \sum_{l=1}^{N^e} g_l^e \phi(x_l^e).$$

Considerando finalmente uma sequência de funções ( $\phi_n$ ):

$$V_0(x) = \begin{cases} 0 & \text{if } x \notin \{x_1^i, \dots, x_{N^i}^i, x_1^e, \dots, x_{N^e}^e\}, \\ V^{\text{in}} & \text{if } x \in \{x_1^i, \dots, x_{N^i}^i\}, \\ V^{\text{ex}} & \text{if } x \in \{x_1^e, \dots, x_{N^e}^e\}. \end{cases}$$

Conclusões:

- $V \rightarrow 0$  em  $L^2$ , e  $V(x) \rightarrow V_0(x)$  nas sinapses, se  $\epsilon \rightarrow 0$ ;
- camadas limites:  $V$  contínua,  $V_0$  descontínua





## Comentários:

- Solução exata próxima de zero exceto em torno das sinapses
- Elementos finitos clássicos fornecem resultado errado
- O elemento finito multiescala é nodalmente exato
- Necessários muitos pontos para se obter soluções razoáveis com método clássico (129 pontos para 10% de erro nos nós)

## Exemplo estacionário: grande quantidade de sinapses

Seja  $N^i = N^e$ ,  $\alpha = 1/(2N^i) \ll 1$ , e a formulação de energia mínima

$$V = \arg \min_{w \in H_0^1(0,1)} [J(w) + \alpha^{-1} I_\alpha(w)],$$

onde

$$J(V) = \frac{1}{2} \int_0^1 \epsilon \sigma^m \left( \frac{dV}{dx} \right)^2 + \sigma^m V^2 dx,$$

$$I_\alpha(V) = \frac{\alpha}{2} \sum_{l=1}^{N^i} g_l^i V^2(x_l^i) + \frac{\alpha}{2} \sum_{l=1}^{N^e} g_l^e V^2(x_l^e) \\ - \alpha V^{\text{in}} \sum_{l=1}^{N^i} g_l^i V(x_l^i) - \alpha V^{\text{ex}} \sum_{l=1}^{N^e} g_l^e V(x_l^e).$$

Advinhe: o que acontece se  $\alpha \rightarrow 0$ ?

## Exemplo estacionário: grande quantidade de sinapses

Seja  $N^i = N^e$ ,  $\alpha = 1/(2N^i) \ll 1$ , e a formulação de energia mínima

$$V = \arg \min_{w \in H_0^1(0,1)} [J(w) + \alpha^{-1} I_\alpha(w)],$$

onde

$$J(V) = \frac{1}{2} \int_0^1 \epsilon \sigma^m \left( \frac{dV}{dx} \right)^2 + \sigma^m V^2 dx,$$

$$I_\alpha(V) = \frac{\alpha}{2} \sum_{l=1}^{N^i} g_l^i V^2(x_l^i) + \frac{\alpha}{2} \sum_{l=1}^{N^e} g_l^e V^2(x_l^e) \\ - \alpha V^{\text{in}} \sum_{l=1}^{N^i} g_l^i V(x_l^i) - \alpha V^{\text{ex}} \sum_{l=1}^{N^e} g_l^e V(x_l^e).$$

Advinhe: o que acontece se  $\alpha \rightarrow 0$ ?

As  $\alpha \rightarrow 0$ ,  $I_\alpha$  dominates the total energy. Thus  $\lim_{\alpha \rightarrow 0} V = W_0$ , where

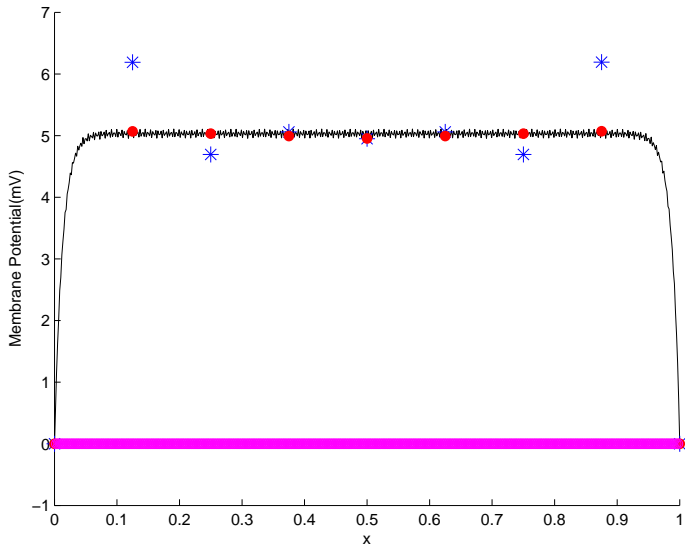
$$W_0 = \arg \min \lim_{\alpha \rightarrow 0} I_\alpha.$$

For constant  $g_j^i$  and  $g_j^e$

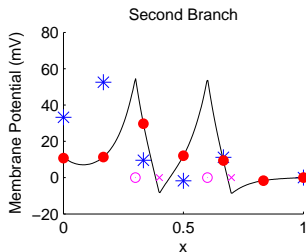
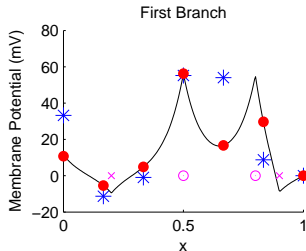
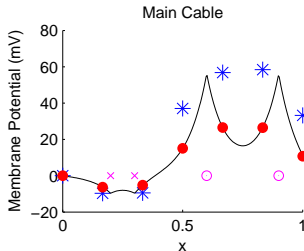
$$W_0 = \frac{V^{\text{in}} g_j^i + V^{\text{ex}} g_j^e}{g_j^i + g_j^e}.$$

### Numerical test

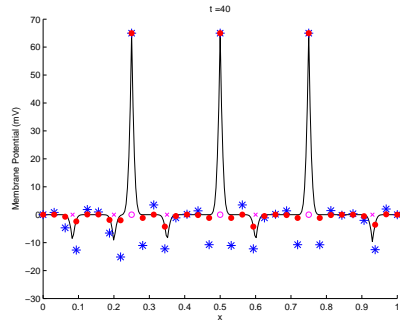
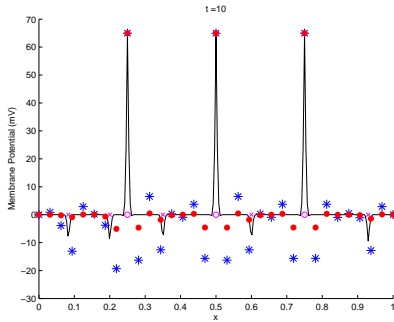
- 350 inhibitory and excitatory synapses,  $g_j^i = 4 \times 10^{-2}$ ,  $g_j^e = 10^{-2}$ ,  $V^{\text{in}} = -10$ , and  $V^{\text{ex}} = 65$
- In this case,  $W_0 = 5$



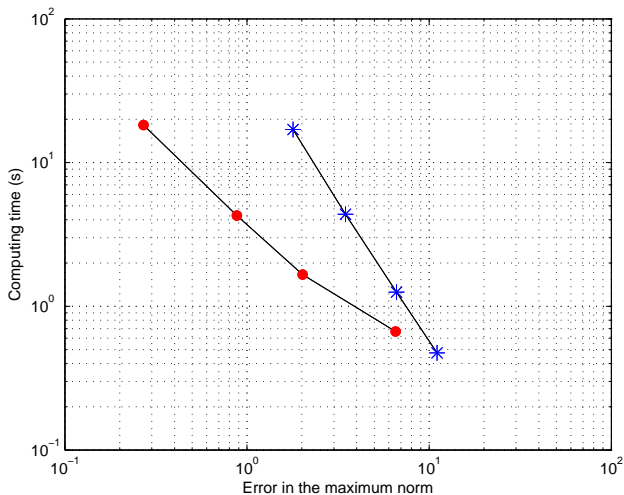
# Exemplo estacionário: domínio em $Y$



# Exemplo transiente



# Exemplo transiente: custo computacional





# Conteúdo

- 1 Motivação
- 2 A multiescala na modelagem computacional
- 3 Neurônio: a unidade básica
- 4 Conclusões Finais**

# Conclusões Finais

- Fantástico: neurociência matemática funciona!
- Desafio: múltiplas escalas temporais e espaciais escales
- Futuro: aumentar o tamanho das redes de neurônios e incluir aspectos da fisiologia
- Avanços devido a melhores computadores e **melhor modelagem matemática**

# Conclusões Finais

- Fantástico: neurociência matemática funciona!
- Desafio: múltiplas escalas temporais e espaciais escales
- Futuro: aumentar o tamanho das redes de neurônios e incluir aspectos da fisiologia
- Avanços devido a melhores computadores e **melhor modelagem matemática**

# Conclusões Finais

- Fantástico: neurociência matemática funciona!
- Desafio: múltiplas escalas temporais e espaciais escales
- Futuro: aumentar o tamanho das redes de neurônios e incluir aspectos da fisiologia
- Avanços devido a melhores computadores e **melhor modelagem matemática**

# Conclusões Finais

- Fantástico: neurociência matemática funciona!
- Desafio: múltiplas escalas temporais e espaciais
- Futuro: aumentar o tamanho das redes de neurônios e incluir aspectos da fisiologia
- Avanços devido a melhores computadores e **melhor modelagem matemática**

# Conclusões Finais

- Ferramentas matemáticas em multiescala: análise assintótica (homogeneização, expansões “matching” e multiescalas, perturbações singulares, redução de dimensão) junto com argumentos neurocientíficos
- Métodos tradicionais não são suficientes. Técnicas numéricas modernas acopladas com boa matemática, e com conhecimentos multidisciplinares, são a saída.
- Esta é uma ativa e promissora área de pesquisa, com vários aspectos matemáticos e de aplicações a serem investigados.

# Conclusões Finais








- Ferramentas matemáticas em multiescala: análise assintótica (homogeneização, expansões “matching” e multiescalas, perturbações singulares, redução de dimensão) junto com argumentos neurocientíficos
- Métodos tradicionais não são suficientes. Técnicas numéricas modernas acopladas com boa matemática, e com conhecimentos multidisciplinares, são a saída.
- Esta é uma ativa e promissora área de pesquisa, com vários aspectos matemáticos e de aplicações a serem investigados.

# Conclusões Finais

- Ferramentas matemáticas em multiescala: análise assintótica (homogeneização, expansões “matching” e multiescalas, perturbações singulares, redução de dimensão) junto com argumentos neurocientíficos
- Métodos tradicionais não são suficientes. Técnicas numéricas modernas acopladas com boa matemática, e com conhecimentos multidisciplinares, são a saída.
- Esta é uma ativa e promissora área de pesquisa, com vários aspectos matemáticos e de aplicações a serem investigados.



# Bibliografia I

-  Gerstner, Kistler,  
*Spiking Neuron Models*, Cambridge (2006)
-  [www.whymath.org](http://www.whymath.org)
-  [www.nnwj.de/biological-model-human-brain.html](http://www.nnwj.de/biological-model-human-brain.html)
-  [www.brains-minds-media.org/archive/228](http://www.brains-minds-media.org/archive/228)
-  [psy.jhu.edu](http://psy.jhu.edu)
-  [course1.winona.edu](http://course1.winona.edu)
-  <http://www.its.caltech.edu/~mbklab/index.html>
-  <http://www.mgnet.org/mgnet/tutorials/xwb/mg.html>

# E os problemas inversos?

# FIM

# Obrigado!